

A PRAME diagnosztikai jelentősége Clear Cell Sarcomában: Esetismertetés

Clear Cell Sarcoma with diagnostic utility of PRAME: A Case Report

CHANG CHIEN YI CHE DR.¹, MOKÁNSZKI ATTILA DR.¹, KOLLÁR SÁNDOR DR.¹,
MÉHES GÁBOR DR.¹, EMRI GABRIELLA DR.²

Debreceni Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Patológia Intézet, Debrecen¹
Debreceni Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Bőrgyógyászati Tanszék, Debrecen²

ÖSSZEFOGLALÁS

A clear cell sarcoma (CCS), ami úgy is ismert, mint a lágyrészek rosszindulatú melanómája, egy ritka és agresszív lágyrészsarcoma. Egy 76 éves nőbeteg esetét ismertetjük, akinél CCS-t diagnosztizáltunk, és kiemeljük a tumor PRAME negativitását, mint lehetséges diagnosztikus markert a CCS és malignus melanoma elkülönítésére. A klinikai megjelenés, diagnosztika és kezelési lehetőségek kerülnek bemutatásra a releváns szakirodalom áttekintésével.

Kulcsszavak:

clear cell sarcoma – lágyrészsarcoma –
melanoma – PRAME – EWSR1

SUMMARY

Clear cell sarcoma (CCS), also known as malignant melanoma of soft parts, is a rare and aggressive soft tissue sarcoma. We present pioneer case of a 76-year-old female patient with CCS with novel finding of PRAME negativity, which can be a potential diagnostic marker to separate it from malignant melanoma. The clinical presentation, diagnostic workup, treatment modalities along with a review of relevant literature are also discussed.

Key words:

clear cell sarcoma – soft tissue sarcoma –
melanoma – PRAME – EWSR1

A clear cell sarcoma (CCS) ritka, magas grádusú malignus lágyrésztumor, a lágyrészsarcomák <1%-át teszi ki, jellemzően fiatal felnőtteknél jelentkezik, mint lassan növekvő, lágyrészre lokalizálódó daganat, gyakran az inak, a fascia és az aponeurosisok közelében (1). Az MR képen jellemzően jól körülírt, homogén, jóindulatú elváltozásnak tűnik, T1-súlyozott felvételeken rendszerint homogén, az izommal egyező vagy kissé magasabb jelintenzitású képlet, T2-súlyozott képeken rendszerint heterogénebb jelintenzitást mutat (1). Egy nagy betegszámot (n=489) felölelő vizsgálat adatai szerint a betegek medián életkora a diagnózis idején 39 év, férfiak és nők egyformán érintettek, a primer tumor leggyakoribb lokalizációja az alsó végtag és a csípő (53%), távoli áttét a betegek 15%-ában jelentkezik, leggyakrabban a tüdőben (2). A CCS hajlamos a lokális recidívára és nyirokcsomó-áttét-képzésre, áttét esetén a prognózis rossz (3-5). A ≥ 5 cm tumorméret és szövettanilag leírt necrosis jelenléte a rossz prognózis prediktív tényezői (4, 6). I-II. stádiumban a várható 5-éves túlélés 65-75%, míg III. stádiumban 35% és IV. stádiumban 15% (2, 7).

A CCS jellegzetes szövettani megjelenésű lágyrészsarcoma, melanin jelenléte, melanocita immunfenotípus (HMB45, S-100) kifejeződése, valamint regionális nyirokcsomó-metasztázisokra való hajlam miatt egykor úgy vélték, hogy ez az entitás inkább melanoma lehet, mint sarcoma, de a CCS-t ma már mint saját klinikai és patológiai jellemzőkkel bíró, különálló entitást ismerik el (4). Napjainkban a CCS-t számos anatómiai lokalizációban leírták, beleértve a vesét és a gyomor-bélrendszert is, bár ezek nyilvánvalóan eltérő entitások, ezért, az “inak és aponeurosisok clear cell sarcomája” a preferált megnevezése ennek a dermato-onkológiai szempontból releváns ritka tumornak (6). Az egyik legfontosabb differenciáldiagnózis a primer vagy metasztatikus malignus melanoma (MM). Az MM szokatlan klinikai megnyilvánulásait és szövettani változatait ugyanis problémás vagy akár lehetetlen megkülönböztetni rutin hisztopatológiai értékelés alapján, például a junkcionális érintettséggel járó clear cell sarcomától (8). Az EWSR1 (Ewing sarcoma breakpoint region 1) régiót érintő jellegzetes t(12;22)(q13;q12) transzlokációt patognomikusnak tekintik CCS-re. Ezt a transzlokációt nem figyelték meg bőrre lokalizált MM-ben (6). Ennek

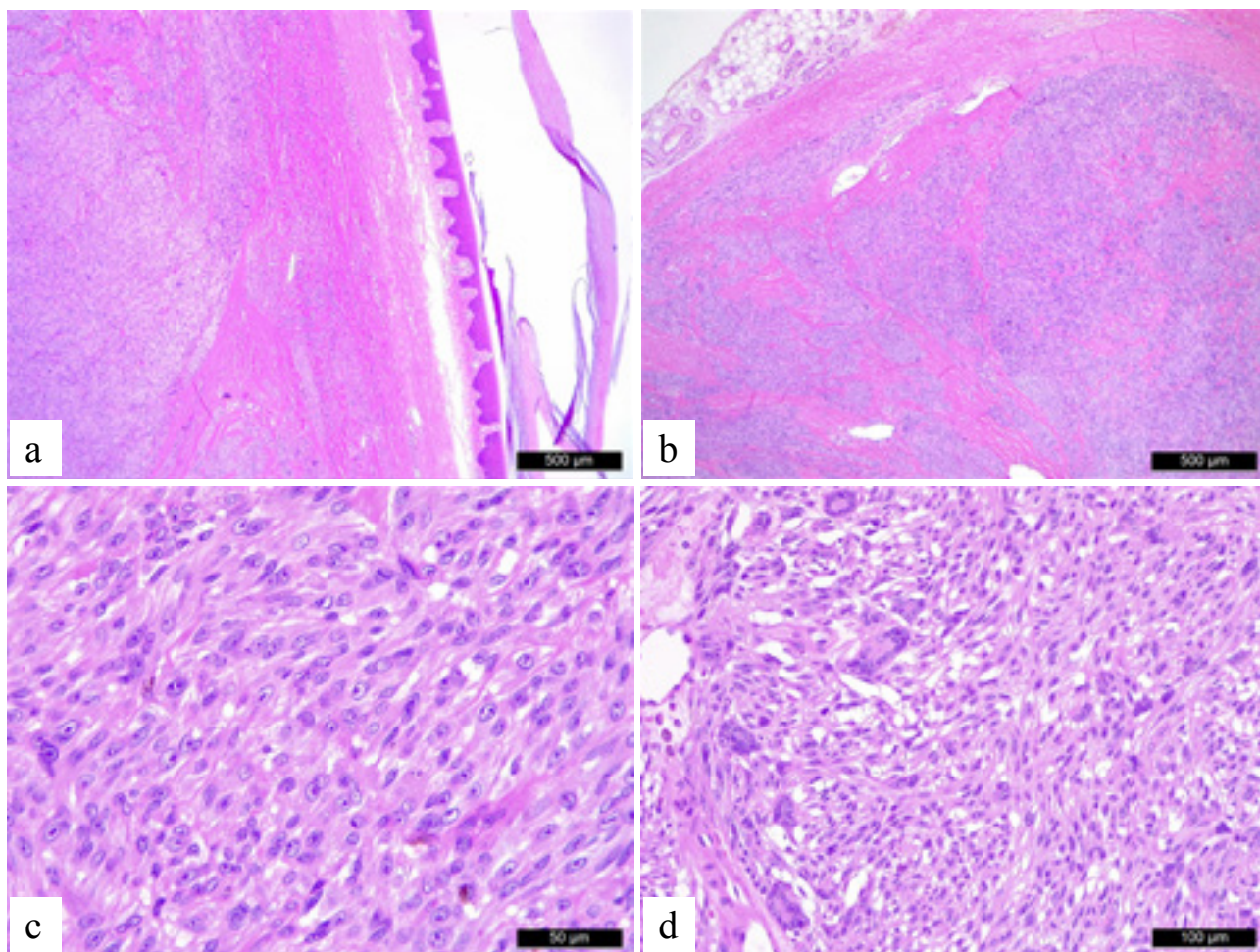
a kromoszóma aberrációnak a kimutatása hasznos eszköz a CCS diagnózis megerősítésére.

A PRAME (PReferentially expressed Antigen in Melanoma) a cancer/testis antigén család tagja, magreceptor, a retinsav jelátvitel befolyásolásával szerepet játszik a sejt proliferáció és differenciáció szabályozásában (9). Overexpressziója malignus daganatokban, különösen melanómában jellemző, agresszívabb tumor fenotípussal kapcsolt, azaz diagnosztikus és prognosztikus marker is (9). Továbbá, a PRAME-t célzó immunterápiák daganatellenes hatását is vizsgálják (9). A PRAME immunhisztokémia (IHC) a melanocytás léziók szövettani értékelésekor a benignus és malignus tumorok elkülönítésében hasznos, minthogy kifejeződése gyenge vagy hiányzik a naevusokban, míg a melanómák többségét magas expresszió jellemzi (9-11). A PRAME kifejeződése CCS-ben kevésbé tanulmányozott.

Közleményünkben egy fluoreszcencia *in situ* hibridizációval (FISH) igazoltan EWSR1 génátrendeződéssel járó CCS esetet ismertetünk. A daganat egy időskorú nőbeteg jobb talpán alakult ki, és a PRAME IHC negatív volt. Felmerül, hogy a PRAME hasznos diagnosztikus marker lehet a CCS és MM elkülönítésére.

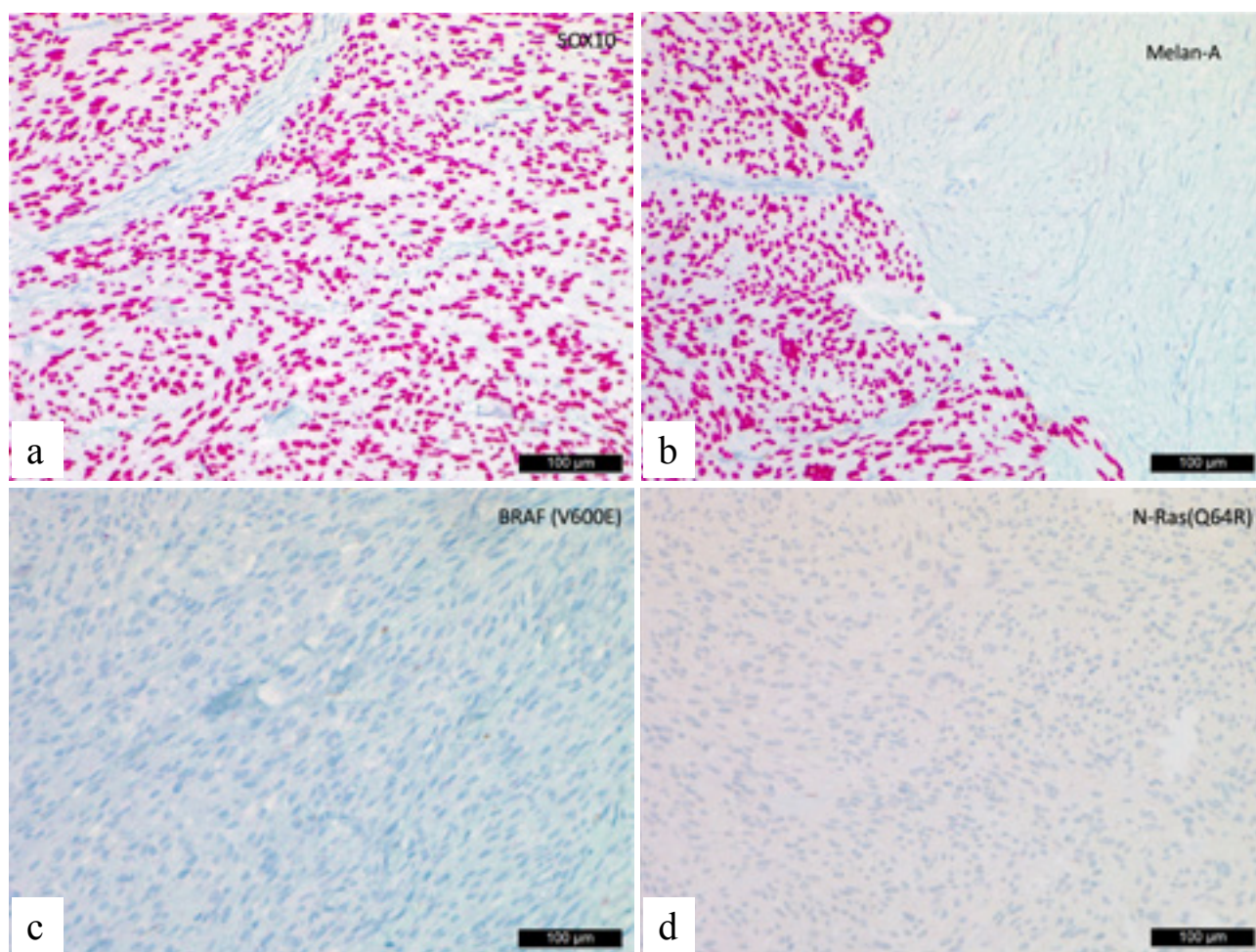
Esetismertetés

Egy 76 éves nőbeteg, akinek anamnézisében hypertonia, osteoporosis és méh leiomyoma szerepelt, a jobb talp közepső harmadában több éve észlelt, lassan növekvő, körülbelül 2 cm átmérőjű körülírt terime miatt jelentkezett sebészeti szakrendelésen. A bizonytalan képlet rezekciójára került sor. A szövettani vizsgálat (1. a, b, c, d ábra) a reticularis dermis területén, az epidermistől elhatárolódó körülírt, a dermális kollagénrostokat széttördelő, többnyire monoton megjelenésű, ovális, illetve orsó alakú daganatsejtek fészkeiből, illetve kötegeiből álló szövetszaporulatot igazolt. A nagyméretű, halvány eosinophil cytoplasmájú tumorsejtek világos sejtmaggal, prominens nucleolusszal rendelkeztek, valamint fokálisan melanin pigmentet tartalmaztak. A mitózis index 1/10 HPF volt. Elszórtan koszorú alakú többmagvú tumor óriássejtek is láthatóak voltak, tumor necrosis és epidermális ulceráció nem volt jelen. Kevés lymphocita volt látható a kötőszöveti sávokban. A szövettani jellemzők CCS-ra utaltak. IHC vizsgálattal a tumorsejtek SOX10, Melan-A pozitívak voltak és BRAF, valamint N-RAS negatívak (2. a, b, c, d ábra). Figyelemre méltó módon a PRAME IHC negatív volt és FISH vizsgálattal EWSR1 régiót érintő transz-



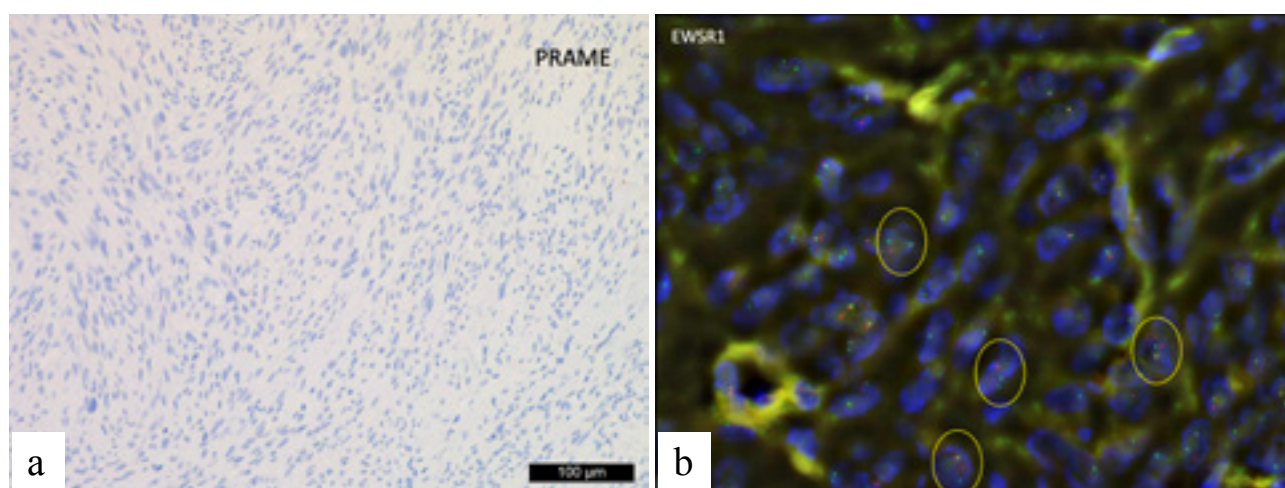
1. a, b, c, d ábra

A mikroszkópos vizsgálat kötőszövetes septumokkal határolt sejtfészkekből álló tumort mutatott, intakt epidermisszel (a, b). Az ovális, illetve orsó alakú daganatsejtek halvány eosinophil cytoplasmával, világos sejtmaggal, prominens nucleolusszal rendelkeztek. Fokálisan melanin pigment (c), valamint többmagvú tumor óriássejtek is láthatóak voltak (d)



2. a, b, c, d ábra

Az immunhisztokémia a clear cell sarcomára jellemzően SOX10, Melan-A jelöléssel pozitív volt (a, b), BRAF, valamint N-Ras jelöléssel negatív (c, d)



3. a, b ábra

A tumorsejtek PRAME negatívak voltak (a). A fluoreszcencia *in situ* hibridizáció vizsgálat az *EWSR1* régiót érintő transzlokációt igazolt (b)

lokáció volt igazolható, ami megerősítette a CCS diagnózist (3. a, b ábra). A szövettani vizsgálat alapján az első műtét során R1 rezekció történt (mikroszkópikus tumor detektálható volt a rezekciós szélben), ezért reoperáció volt a következő lépés. A szöv-

vettani vizsgálat komplett tumor rezekciót (R0) igazolt. A 3 hónappal későbbi CT staging során tumor recidíva vagy áttét nem volt kimutatható (AJCC TNM 8. kiadás (7) szerinti II. stádium (T1; N0; M0; FNCLCC G3)).

Megbeszélés

A lágyrészsarcomák a tumorok heterogén csoportját képezik, jelentős átfedéseket mutató szövettani jellemzőkkel, klinikai megjelenéssel, ami miatt a diagnózis kihívást jelenthet. Az utóbbi évtizedekben génfüziókat/transzlokációkat és amplifikációkat azonosítottak a sarcomák körülbelül 30%-ában, amik a hisztogenetikai besorolást segíthetik, de e téren is vannak átfedések (12). Ezért a kimutatott kromoszómaeltéréseket csak a tumor morfológiai jegyeivel és más molekuláris jellemzőivel korrelációban értelmezve nyerhetünk csak pontos diagnózist (12). A CCS egy ritka és diagnosztikai kihívást jelentő lágyrészsarcoma egyedi klinikai és patológiai jellemzőkkel. Kezdetben a melanoma egy variánsának tartották a szövettani és immunfenotípusbeli hasonlóság miatt, de további molekuláris jellegzetességek, specifikus genetikai alteráció és klinikai viselkedés alapján a CCS-t külön entitásként lehetett definiálni (4, 13, 14). CCS-ben reverz transzkripció polimeráz-láncreakció (RT-PCR) módszerrel, illetve direkt szekvenálással EWSR1-ATF1 [t(12;22)(q13;q12)], ritkábban EWSR1-CREB1 [t(2;22)(q34;q12)] génfüzió igazolható (12, 13). Az EWSR1-ATF1 a MITF transzkripció faktor expresszióját indukálja, ez vezet a melanocytá differenciációs antigének kifejeződéséhez, továbbá például MET receptor tirozin-kináz expresszióhoz (15-17). Citogenetikai és RT-PCR vizsgálatok alapján a CCS esetek 70-90%-ában a t(12;22)(q13;q12) transzlokáció kimutatható (4). Mindazonáltal, az EWSR1 génátrendeződés nem teljesen specifikus a CCS-re, minthogy más lágyrésztumorokban is megtalálható, azonban melanomában nem fordul elő (9, 10).

A PRAME diffúz expresszióját dokumentálták az acralis melanomák 87,8-94,4%-ában, a szuperficiálisan terjedő melanomák 92,5-100%-ában, a nodularis melanomák 90-91,4%-ában, a lentigo maligna melanomák 80-88,6%-ában, a desmoplasticus melanomák 35%-ában, melanocytás naevusokban viszont az expresszió gyenge vagy hiányzik, így a PRAME hasznos diagnosztikus marker az MM és a melanocytás naevusok elkülönítésében (9-11). A kérdés az, hogy használható-e a PRAME az MM és CCS elkülönítésére.

PRAME expressziót mutathatnak egészen különféle lágyrészsarcomák, sőt nem-melanoma bőrdaganatok is (9, 18). Tekintve ugyanakkor a melanomák magas arányú PRAME expresszióját, a PRAME immunjelölődés hiánya klinikai szempontból jelentős hozzáadott diagnosztikus értéket jelenthet, amennyiben a melanomához hasonló szöveti képet mutató lágyrészsarcoma PRAME negatív. Egy IHC vizsgálatban 10 CCS-ből 9 esetben a tumor PRAME negatív volt, a fennmaradó egy esetben is csak gyenge PRAME pozitivitást találtak, míg a tesztelt 20 melanoma mindegyike pozitívan festődött, 14 esetben diffúz nukleáris festődéssel (18). Egy másik vizsgálatban 19 CCS-ből 17 esetben volt a tumor PRAME negatív, a maradék 2 esetben fokális gyenge immunfestődés volt megfigyelhető, míg 178 primer melanomából 160 esetben, 72 metasztatikus melanomából 67 esetben diffúz nukleáris PRAME kifejeződés volt jelen (10). Az általunk bemutatott eset is

megerősíti, hogy a PRAME IHC vizsgálat diagnosztikai segítséget jelenthet a melanoma és CCS elkülönítésében.

A CCS kezelésének alappillére a széles biztonsági zónával történő kimetszés (1, 14, 19, 20). Közeli rezekciós szélek, illetve ≥ 5 cm tumorméret esetén posztoperatív sugárkezelés javasolt (1, 19). Órszemnyirokcsomó-biopsziát nem végeznek rutinszerűen (20), az áttétképzési hajlam miatt a betegek szoros követése javasolt (19). A hagyományos kemoterápia ebben a betegségben nem hatékony (21, 22), emiatt nem várható, hogy adjuváns kemoterápia klinikai előnnyel jár (19, 20). Lokálisan előrehaladott nem reszekálható daganat esetén nagy dózisu tumor nekrosis faktor-alfával és melfalannal végzett izolált végtagerfüzió alkalmazhatóságáról számoltak be (20). A célzott kezelésekre vonatkozóan előrehaladott vagy metasztatikus CCS-ban a tirozin-kináz-gátló crizotinib terápiás hatékonyságot mutatott MET overexpresszió esetén (betegségkontroll-ráta $n=18/26$, 69,2%, medián progressziómentes túlélés 131 nap) (23). Egy szelektív MET inhibitor, a tivantinib azonban kevésbé hatékonynak tűnt (betegségkontroll-ráta $n=4/11$, 36%, medián progressziómentes túlélés 1,9 hónap) (17). A sunitinib klinikai aktivitásáról számoltak be egy retrospektív vizsgálatban (válaszráta $n=3/10$, 30%, medián progressziómentes túlélés 4 hónap) (22). Az antiangiogén multi-target tirozin-kináz-gátló anlotinib nem bizonyult hatásosabbnak (válaszráta $n=1/7$, 14%) (24). Detektált tumor-antigén specifikus immunaktivációra tekintettel az immunterápia ígéretes lehet (16).

Összefoglalás

A CCS egy ritka és agresszív lágyrészsarcoma egyedi klinikai és patológiai jellemzőkkel. A prognosztikai különbségek miatt döntő fontosságú az elkülönítése az MM-től és más lágyrészsarcomáktól. Kulcsfontosságú a klinikai információk, morfológiai jellemzők és molekuláris (IHC, FISH) vizsgálatok eredményeinek átfogó értelmezése. Jelen közleményben a CCS egy klasszikus esetét ismertettük a PRAME negativitás leírásával, ami alapján a PRAME potenciálisan alkalmas marker lehet a CCS MM-től fehérje (IHC) szinten történő elkülönítésére. Az eredmény validálására nagyobb mintaszámon végzett vizsgálat szükséges. Ami a kezelést illeti, a betegség kimenetel javítása érdekében az optimális terápiás stratégia meghatározása céljából további kutatásokra van szükség ebben a ritka malignus daganatban.

IRODALOM

1. Mavrogenis A, Bianchi G, Stavropoulos N és mtsai.: Clinicopathological features, diagnosis and treatment of clear cell sarcoma/melanoma of soft parts. *Hippokratia*. (2013) 17(4), 298-302.
2. Gonzaga MI, Grant L, Curtin C és mtsai.: The epidemiology and survivorship of clear cell sarcoma: a National Cancer Database (NCDB) review. *Journal of cancer research and clinical oncology*. (2018) 144(9), 1711-1716.
3. Clark MA, Johnson MB, Thway K és mtsai.: Clear cell sarcoma (melanoma of soft parts): The Royal Marsden Hospital experience. *European journal of surgical oncology : the journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology*. (2008) 34(7), 800-804.

4. *Dewan M, Malatani TS, Ansari MA*: Lessons to be learned: a case study approach. Malignant melanoma of soft tissue. The journal of the Royal Society for the Promotion of Health. (2005) *125*(1), 42-46.
5. *Eckardt JJ, Pritchard DJ, Soule EH*: Clear cell sarcoma. A clinicopathologic study of 27 cases. Cancer. (1983) *52*(8), 1482-1488.
6. *Lucas DR, Nascimento AG, Sim FH*: Clear cell sarcoma of soft tissues. Mayo Clinic experience with 35 cases. The American journal of surgical pathology. (1992) *16*(12), 1197-1204.
7. *Cates JMM*: The AJCC 8th Edition Staging System for Soft Tissue Sarcoma of the Extremities or Trunk: A Cohort Study of the SEER Database. Journal of the National Comprehensive Cancer Network : JNCCN. (2018) *16*(2), 144-152.
8. *Rodríguez-Martín M, Sáez-Rodríguez M, Esquivel B és mtsai.*: Clear cell sarcoma: a case mimicking primary cutaneous malignant melanoma. Indian journal of dermatology. (2009) *54*(2), 168-172.
9. *Cassalia F, Danese A, Tudurachi I és mtsai.*: PRAME Updated: Diagnostic, Prognostic, and Therapeutic Role in Skin Cancer. International journal of molecular sciences. (2024) *25*(3).
10. *Chen YP, Zhang WW, Qiu YT és mtsai.*: PRAME is a useful marker for the differential diagnosis of melanocytic tumours and histological mimics. Histopathology. (2023) *82*(2), 285-295.
11. *Lezcano C, Jungbluth AA, Nehal KS és mtsai.*: PRAME Expression in Melanocytic Tumors. The American journal of surgical pathology. (2018) *42*(11), 1456-1465.
12. *Dashti NK, Schukow CP, Kilpatrick SE*: Back to the future! Selected bone and soft tissue neoplasms with shared genetic alterations but differing morphological and immunohistochemical phenotypes. Human pathology. (2024).
13. *Hisaoka M, Ishida T, Kuo TT és mtsai.*: Clear cell sarcoma of soft tissue: a clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular analysis of 33 cases. The American journal of surgical pathology. (2008) *32*(3), 452-460.
14. *Hocar O, Le Cesne A, Berissi S és mtsai.*: Clear cell sarcoma (malignant melanoma) of soft parts: a clinicopathologic study of 52 cases. Dermatology research and practice. (2012) *2012*, 984096.
15. *Davis LJ, Kim JJ, Ozsolak F és mtsai.*: Oncogenic MITF dysregulation in clear cell sarcoma: defining the MiT family of human cancers. Cancer cell. (2006) *9*(6), 473-484.
16. *Tazzari M, Palassini E, Vergani B és mtsai.*: Melan-A/MART-1 immunity in a EWS-ATF1 translocated clear cell sarcoma patient treated with sunitinib: a case report. BMC cancer. (2015) *15*, 58.
17. *Wagner AJ, Goldberg JM, Dubois SG és mtsai.*: Tivantinib (ARQ 197), a selective inhibitor of MET, in patients with microphthalmia transcription factor-associated tumors: results of a multicenter phase 2 trial. Cancer. (2012) *118*(23), 5894-5902.
18. *Cammareri C, Beltzung F, Michal M és mtsai.*: PRAME immunohistochemistry in soft tissue tumors and mimics: a study of 350 cases highlighting its imperfect specificity but potentially useful diagnostic applications. Virchows Archiv : an international journal of pathology. (2023) *483*(2), 145-156.
19. *Casali PG, Abecassis N, Aro HT és mtsai.*: Soft tissue and visceral sarcomas: ESMO-EURACAN Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology. (2018) *29*(Suppl 4), iv268-iv269.
20. *Martínez-Trufero J, Cruz Jurado J, Hernández-León CN és mtsai.*: Uncommon and peculiar soft tissue sarcomas: Multidisciplinary review and practical recommendations. Spanish Group for Sarcoma research (GEIS -GROUP). Part II. Cancer treatment reviews. (2021) *99*, 102260.
21. *Jones RL, Constantinidou A, Thway K és mtsai.*: Chemotherapy in clear cell sarcoma. Medical oncology (Northwood, London, England). (2011) *28*(3), 859-863.
22. *Smrke A, Frezza AM, Giani C és mtsai.*: Systemic treatment of advanced clear cell sarcoma: results from a retrospective international series from the World Sarcoma Network. ESMO open. (2022) *7*(3), 100522.
23. *Schöffski P, Wozniak A, Stacchiotti S és mtsai.*: Activity and safety of crizotinib in patients with advanced clear-cell sarcoma with MET alterations: European Organization for Research and Treatment of Cancer phase II trial 90101 'CREATE'. Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology. (2017) *28*(12), 3000-3008.
24. *Chi Y, Fang Z, Hong X és mtsai.*: Safety and Efficacy of Anlotinib, a Multikinase Angiogenesis Inhibitor, in Patients with Refractory Metastatic Soft-Tissue Sarcoma. Clinical cancer research: an official journal of the American Association for Cancer Research. (2018) *24*(21), 5233-5238.

Érkezett: 2024.07.19.

Közlésre elfogadva: 2024.08.07.