

PYGL und CRTAC1- neue immunhistochemische Marker zur Unterscheidung melanozytärer Naevi und maligner Melanome

Rose K.C. Moritz¹, Svea Beier^{2,3}, Lieke van de Haar², Thomas K. Eigentler¹, Tobias Sinnberg¹, Nikolaus Rajewsky²

1 Charité-Universitätsmedizin Berlin, corporate member of Freie Universität Berlin and Humboldt-Universität zu Berlin Department of Dermatology, Venereology and Allergology, Berlin, Germany

2 Berlin Institute for Medical Systems Biology, Max Delbrück Center, Berlin, Germany

3 Humboldt-Universität zu Berlin, Berlin, Germany

Hintergrund

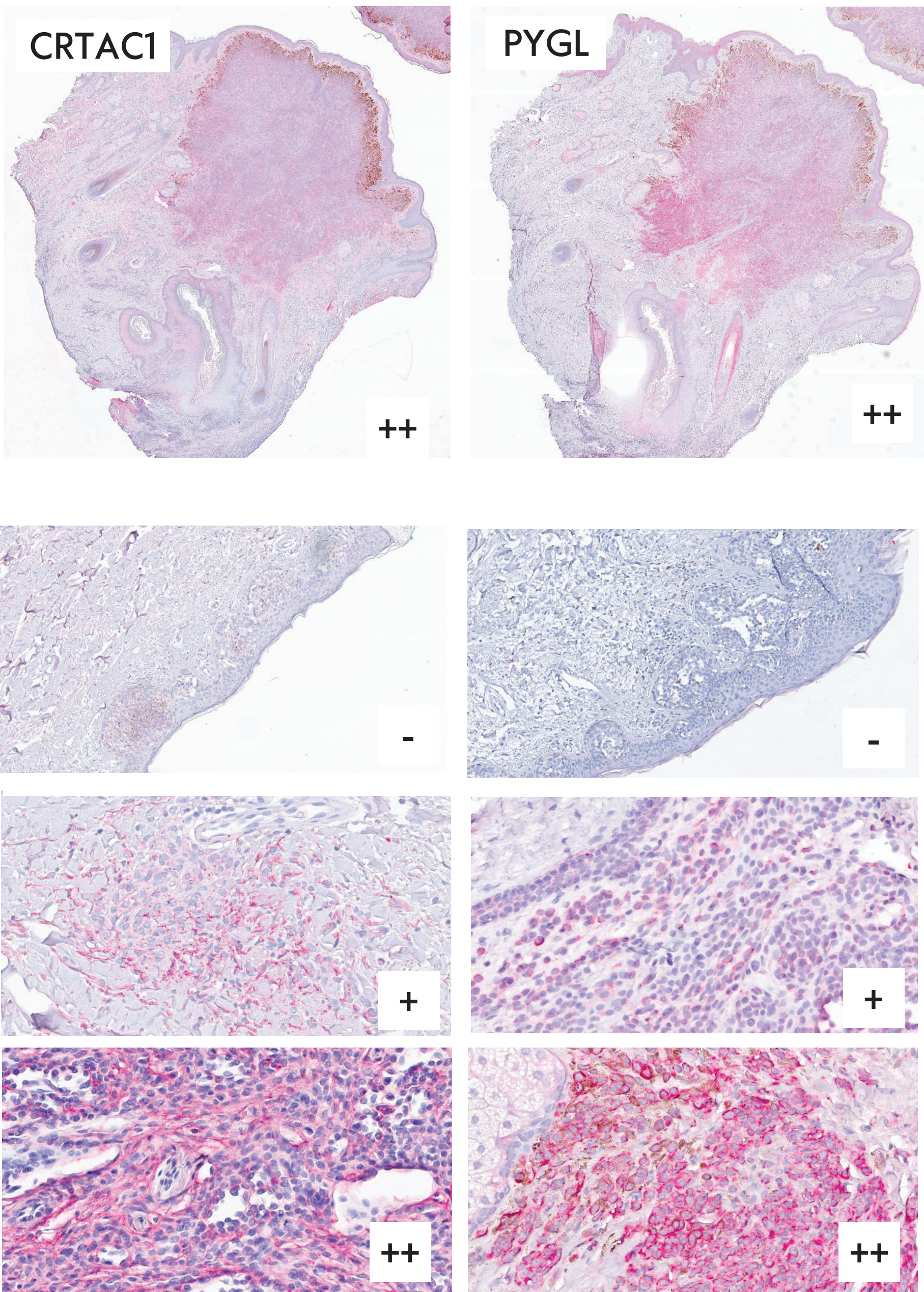
Die histologische Unterscheidung zwischen melanozytären Naevi und malignen Melanomen bleibt eine Herausforderung in der Dermatopathologie und ist mit direkten therapeutischen Konsequenzen verbunden. Die derzeit verfügbaren immunhistochemischen Marker (u.a. HMB45, p16, p21, Prame) sind nur begrenzt spezifisch und sensitiv^{1,2}. Im Rahmen vorangegangener Einzelzelltranskriptomanalysen an Naevus-assoziierten Melanomen konnten wir und andere eine Überexpression von PYGL und CRTAC1 in Naevus-Melanozyten im Vergleich zu Melanomzellen feststellen^{3,4}.

Ziel

- Bestimmung der immunhistologischen Expression von PYGL und CRTAC1 in melanozytären Naevi und Melanomen
- Bewertung des möglichen diagnostischen Nutzens in der Unterscheidung von primären Melanomen und melanozytären Naevi

Methoden

Immunhistochemische Färbung mit Antikörpern für CRTAC1 (links) und PYGL (rechts) an Formalin-fixierten und in Paraffin eingebetteten retrospektiv ausgewählten archivierten Proben von 53 melanozytären Nävi und 60 primären Melanomen. Die Expression wurde anhand der Färbeintensität in kräftig (++) und mittel/schwach (+) unterteilt.



CRTAC1: Überwiegend stromale Expression
PYGL: membranär/zytoplasmatisch/dot-like

Ergebnis: Expression von PYGL und CRTAC1 in melanozytären Neoplasien

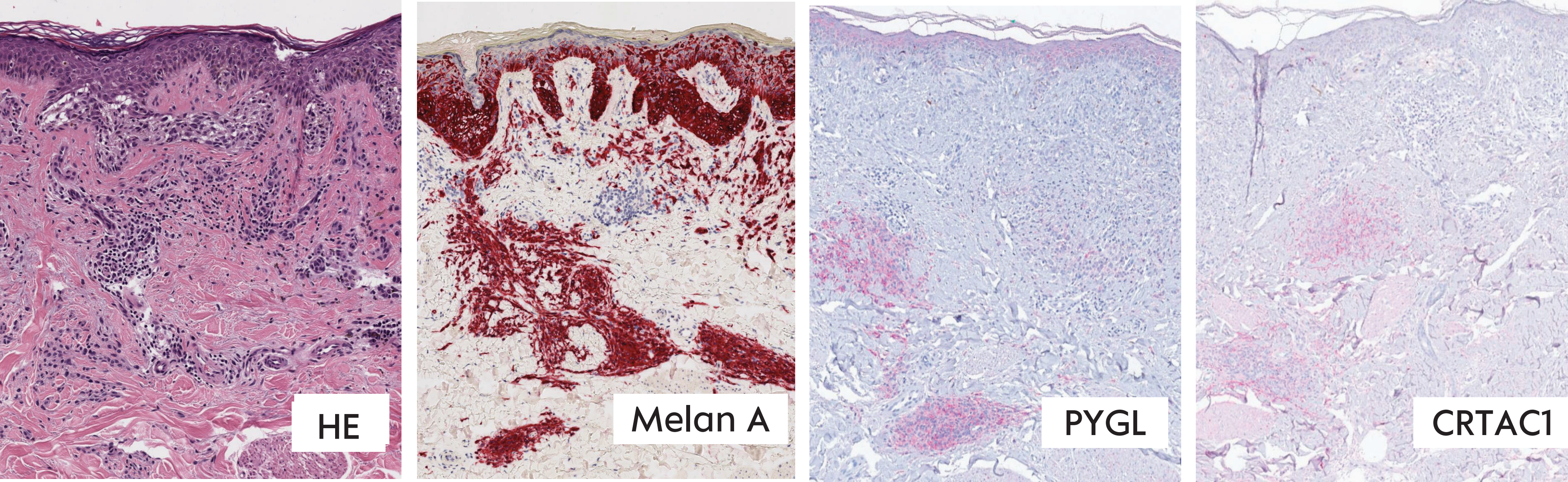
	N	PYGL++	CRTAC1 ++	PYGL+	CRTAC1+	PYGL-	CRTAC1-
common nevi	42	23	21	9	20	7	0
- Junctional	7	0	0	0	7	7	0
- Compound/Dermal	34*	23	21	9	13	0	0
Blue Nevus	3	3	0	0	3	0	0
Spitz nevus	7	0	0	1	1	6	6
Melanoma	60	3	5	4	22	53	33
- Melanoma in situ	26	0	0	0	6	26	20
- invasive Melanoma	34	3	5	4	16	27	13

++ kräftig, +mittel/schwach, - negativ, *2 Präparate für PYGL nicht auswertbar

Melanozytäre Naevi vom Compoundtyp und vom dermalen Typ sowie blaue Naevi zeigten eine schwache bis kräftige Positivität für PYGL und CRTAC1. Die Expression beschränkt sich für PYGL auf dermale Naevusanteile, während CRTAC1 im Bereich des Papillarkörpers unterhalb junctionaler Naevus-Anteile leicht vermehrt exprimiert wurde.

	PYGL ++ % (CI%)	PYGL ++/+ % (CI%)	CRTAC1 ++ % (CI%)	CRTAC1 ++/+ % (CI%)
specificity	95.46 (86.08-98.96)	88.33 (77.43-95.18)	91.67 (81.61- 97.24)	55.0 (41.61-67.88)
sensitivity	53 (38.27-67.47)	73.47 (58.92-85.05)	51.22.68 (35.13-67.12)	87.23 (74.26% to 95.17)

Sensitivität und Spezifität von PYGL bzw. CRTAC1 als Marker für melanozytäre Naevi



In Naevus-assoziierten malignen Melanomen konnten die dermalen Anteile deutlich mittels CRTAC1 (4/5) und PYGL (5/5) hervorgehoben werden (Beispiel s. oben).

Diskussion

Entsprechend der erhöhten RNA-Expression von PYGL und CRTAC1 in Naevuszellen zeigen unsere Daten, dass sich die Expression auch auf Proteinebene zwischen Naevus- und Melanomzellen unterscheidet. Es zeigten sich deutliche Unterschiede zwischen dermalen Naevusnestern von invasiven Anteilen maligner Melanome können Sie hilfreich sein. Auch wenn ihr diagnostischer Wert für intraepidermale melanozytäre Neoplasien und in der Abgrenzung von malignen Melanom zu Spitznaevi begrenzt erscheint, erreichen die untersuchten Marker eine hohe Spezifität und zufriedenstellende Sensitivität.

Zusammenfassung

PYGL und CRTAC1 sind immunhistochemische Marker mit dem Potential die Diagnostik von melanozytären Neoplasien in Zukunft zu ergänzen und zu erleichtern.

(1) Sparrow LE, Eldon MJ, English DR, Heenan PJ. p16 and p21WAF1 protein expression in melanocytic tumors by immunohistochemistry. Am J Dermatopathol. 1998 Jun;20(3):255-61.
(2) Lezcano C, Jungbluth AA, Nehal KS, Hollmann TJ, Busam KJ. PRAME Expression in Melanocytic Tumors. Am J Surg Pathol. 2018 Nov;42(11):1456-1465.
(3) L. van de Haar, R. Moritz, D. León-Perinán, T. Eigentler, T. Sinnberg, N. Rajewsky, A-382 - Single-cell and spatial transcriptomic analysis of primary (nevus-associated)-melanoma, EJC Skin Cancer, Volume 2, Supplement 1, 2024
(4) Ramírez-Sánchez A, Jociles-Ortega M, García-Martínez JM, Torrens-Martínez I, Martínez-Useros J, Fernández-Aceñero MJ, Blas TO, Louphrasitthiphol P, Goding CR, García-Jiménez C, Chocarro-Calvo A. Metabolic buffering suppresses phenotype switching in cancer. bioRxiv [Preprint]. 2025 Apr 12:2025.04.07.647576.