

CD10 标记乳腺肌上皮细胞中的敏感性和特异性研究

戴观荣^{1*}, 景洪标², 张晨芳¹, 李 黎¹

(1. 广州军区总医院普通外科, 广州 510010; 2. 济南军区总医院病理科, 济南 250031)

[摘要] **目的:**探讨 CD10 免疫标记乳腺肌上皮细胞的能力。**方法:**收集乳腺良、恶性病变的石蜡包埋标本 76 例(纤维腺瘤、腺病、导管内乳头状瘤、良性叶状肿瘤、导管内癌、囊内乳头状癌、浸润性导管癌和浸润性小叶癌),采用免疫组化检测 CD10 在上述病变中的表达。**结果:**在 41 例乳腺良性病变中,CD10 阳性的肌上皮细胞连续地环绕于增生的小导管的周围,敏感性可达 100%(41/41)。但在囊性扩张的小导管周围,CD10 阳性细胞不连续,甚至不见阳性细胞。所有乳腺上皮细胞均为阴性,CD10 在区别肌上皮细胞和上皮细胞时特异性为 100%(41/41)。导管原位癌的癌细胞巢外周的阳性细胞由完整到不完整、到完全缺失不等。在浸润性癌中,癌细胞周围不见阳性细胞。除少许的癌细胞和肌成纤维细胞表达 CD10 外,其余的癌细胞、肌成纤维细胞、血管平滑肌细胞和上皮细胞都不表达 CD10。**结论:**CD10 标记肌上皮细胞具有较高的敏感性和特异性,可以作为肌上皮细胞的又一有效的标记物。

[关键词] CD10; 肌上皮细胞; 敏感性; 特异性

[中图分类号] R 747.9 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 0258-879X(2005)02-0179-03

Sensitivity and specificity of CD10 protein in labeling breast myoepithelial cells

DAI Guan-rong¹, JING Hong-biao², ZHANG Chen-fang¹, LI Li¹ (1. Department of General Surgery, General Hospital, PLA Guangzhou Military Area Command, Guangzhou 510010, China; 2. Department of Pathology, General Hospital, PLA Ji'nan Military Area Command, Ji'nan 250031)

[ABSTRACT] **Objective:** To study the sensitivity and specificity of CD10 in immunohistochemical labeling breast myoepithelial cells. **Methods:** We collected 50 cases of breast benign and malignant paraffin-embedded samples (including fibroadenoma, adenosis, intraductal papilloma, benign cystosarcoma phyllode, intraductal carcinoma, intracystic carcinoma, invasive ductal carcinoma and invasive lobular carcinoma), and detected the expression of CD10 in above breast lesions by means of immunohistochemistry. **Results:** There were continuous CD10-positive myoepithelial cells around the proliferative ductules in 41 cases of benign breast lesions, the sensitivity being 100%(41/41). The specificity of CD10 in distinguishing myoepithelial cells from epithelial cells was 100%(41/41). The positive cells were discontinuous or absent in the circumference of cystic ductules. As to intraductal carcinoma, some lesions showed intact positive cells around the cancer cell nests, but others showed un-intact positive or non-positive cells. No positive cells were found around the cancer cell nests of invasive carcinomas. Almost all of cancer cells, myofibroblasts, vascular smooth muscle cells and epithelial cells were positive of CD10 except for few cancer cells and myofibroblasts. **Conclusion:** Being able to label myoepithelial cells with high sensitivity and specificity, CD10 may be another useful myoepithelial cell marker.

[KEY WORDS] CD10; myoepithelial cell; sensitivity; specificity

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2005, 26(2): 179-181]

我国乳腺癌的发病率、病死率均呈逐年增长趋势,乳腺癌的发病率占我国妇女癌症发病的第 1 位。乳腺肌上皮细胞(myoepithelial cell, MEC)的正确识别对乳腺良、恶性上皮性病变的鉴别诊断具有重要的指导意义。因此,选用合适的标记物标记 MEC 以协助识别 MEC 显得尤为必要。

CD10 又称普通急性成淋巴细胞性白血病抗原,主要用于造血系统恶性肿瘤的诊断。Gusterson 等^[1]发现 CD10 也表达于人乳腺 MEC,超微结构证实 CD10 表达于 MEC 的细胞膜,而在乳腺上皮细胞(epithelial cell, EC)中不表达,从而认为 CD10 可以

作为 MEC 的免疫标记物。本研究将进一步探讨 CD10 在标记 MEC 时的敏感性和特异性,探讨 MEC 在乳腺良、恶性病变鉴别诊断中的意义。

1 材料和方法

1.1 材料来源 收集各种乳腺病变的石蜡标本共 76 例,其中纤维腺瘤 17 例,腺病 16 例,导管内乳头状瘤 5 例,良性叶状肿瘤 3 例,导管内癌 6 例,囊内

[作者简介] 戴观荣(1971-),男(汉族),博士,主治医师。

* Corresponding author. E-mail: daiguanrong@yahoo.com.cn

乳头状癌 3 例,浸润性癌导管癌 19 例,浸润性小叶癌 7 例。标本均经 10% 的中性甲醛固定,石蜡包埋。每例乳腺病变的病理诊断均经过 2 名高年资病理医生的复查,诊断准确无误。抗 CD10 抗体和即用型免疫组织化学超敏 S-P 试剂盒购自福州迈新生物技术开发公司。

1.2 方法 免疫组织化学染色采用 S-P 法,用 PBS 代替一抗做阴性对照,操作按试剂盒说明书进行。简述如下:4 μm 石蜡切片脱蜡至水化,微波抗原修复;依次加入 3% 的过氧化氢和正常非免疫动物血清封闭,各孵育 10 min;滴加一抗,4 $^{\circ}\text{C}$ 过夜;依次滴加生物素标记二抗和链霉菌抗生物素-过氧化物酶溶液,各孵育 10 min;DAB 显色,苏木精复染。

1.3 阳性结果判定 CD10 表达于细胞质和细胞膜,阳性细胞为细胞质和细胞膜上出现棕黄色颗粒。

2 结果

在乳腺纤维腺瘤、腺病和叶状肿瘤中,可见 CD10 阳性的 MEC 呈花环状连续环绕于小导管的外围,乳腺 EC 均为 CD10 阴性(图 1A~1D,见封四);在乳腺腺病和纤维腺瘤中可见呈囊性扩张的导管,该导管外围阳性细胞开始出现缺损,甚至完全缺如。导管内乳头状瘤中,呈乳头状增生的 EC 和乳头间质之间可见一层连续的 CD10 阳性细胞(图 1E、1F,见封四)。在囊内乳头状瘤中,在肿瘤细胞的外周未见阳性细胞(图 1G、1H,见封四)。导管原位癌中,阳性细胞由于受挤压呈细线状环绕于原位癌细胞巢外周(图 1I、1J,见封四),但在较大的癌巢外周易见阳性细胞的间断,甚至完全缺失。浸润性癌中,癌细胞巢外周不见阳性细胞,但在早期浸润灶周围可见阳性细胞残留。

在上述乳腺良性病变和导管内癌中,CD10 几乎能标记所有的 MEC,因此,CD10 标记 MEC 时敏感性可达 100%;41 例良性病变中,所有病变中的 EC 均为 CD10 阴性。因此 CD10 在鉴别 MEC 和 EC 时,特异性可达 100%(41/41)。在 35 例乳腺癌中(6 例原位癌、3 例囊内乳头状癌和 26 例浸润癌),31 例癌细胞均为 CD10 阴性,4 例有灶性癌细胞为 CD10 阳性(导管原位癌和浸润性导管癌各 2 例)。和癌细胞鉴别时,CD10 特异性可达 89%(31/35)。在 76 例乳腺病变中,血管平滑肌细胞均为 CD10 阴性,和血管平滑肌细胞鉴别时,CD10 特异性可达

100%(76/76)。76 例乳腺病变中,3 例可见少许的肌成纤维细胞为 CD10 阳性,其余的肌成纤维细胞均为 CD10 阴性。在鉴别 MEC 和肌成纤维细胞时,CD10 特异性可达 96%(73/76)。

3 讨论

近 20 年来,乳腺癌的治疗方法虽然不断改进,手术治疗仍是最重要手段,但对乳腺癌生存率的影响并不大。只有乳腺癌的早期发现和及早治疗才能有效地提高治愈率,降低死亡率。乳腺癌的确诊最终靠手术切除活检,通常情况下病理诊断乳腺癌也不难。但也有些乳腺量恶性病变的鉴别会给病理医生带来很大的困难,如某些硬化性腺病与浸润癌的鉴别、原位癌与浸润癌的鉴别、导管内乳头状瘤与高分化囊内乳头状瘤的鉴别等。

一般来说,几乎所有的乳腺良性增生性病变(微腺性腺病和部分原位癌除外)都存有肌上皮细胞;而绝大多数乳腺癌(除腺肌上皮-肌上皮细胞癌、腺样囊性癌、化生性癌和某些分化差的浸润性导管癌等少数癌外)通常查不到 MEC。因此,MEC 的存在与否常常是区分乳腺良、恶性病变的重要依据之一^[2]。在 H-E 切片上,由于 MEC 和某些 EC、肌成纤维细胞、血管平滑肌细胞、梭形或胞浆透亮的肿瘤细胞等很难鉴别。因此运用合适的免疫标记物协助识别 MEC 显得尤为必要。

目前常用的 MEC 标记物主要是 S-100^[3,4]和平滑肌肌动蛋白^[5](smooth muscle actin, SMA),但都各有应用局限性。例如:SMA 标记 MEC 具有较高的敏感性,能标记几乎所有的 MEC,但同时也标记肌成纤维细胞和平滑肌细胞。S-100 标记部分 EC 和癌细胞,而且 S-100 敏感性很低,只能标记部分 MEC。最近报道 P63 标记 MEC 具有较高的敏感性和特异性,但由于 P63 表达在细胞核而不能显示 MEC 是否连续^[2]。

本研究发现 CD10 恒定地表达于乳腺的 MEC,未见 CD10 阴性的 MEC,因此 CD10 标记 MEC 具有较高的敏感性。CD10 在 EC 和血管平滑肌细胞中不表达,除在少许的癌细胞和肌成纤维细胞中表达外,而在其他的癌细胞和肌成纤维细胞中不表达。因此,CD10 标记 MEC 也具有较高的特异性,CD10 可以作为 MEC 的又一有效的标记物。

CD10 标记 MEC 要优于 S-100 和 SMA。SMA

能标记间质的肌成纤维细胞、血管平滑肌细胞和部分纤维组织。而在癌组织的间质中,往往伴有小血管、肌成纤维细胞和纤维组织的增生。有时增生的小血管、肌成纤维细胞沿癌细胞巢分布,此时很难区分阳性细胞是 MEC,还是平滑肌细胞或肌成纤维细胞。S-100 虽然不标记平滑肌细胞和肌成纤维细胞,但能标记 EC 和癌细胞,而且有时只能标记部分 MEC。因此用 S-100 和 SMA 标记 MEC 都有一定的局限性。而 CD10 除能标记极少数的癌细胞和肌成纤维细胞外,在 EC 和血管平滑肌细胞中都不表达。因此和 S-100、SMA 相比,CD10 更具优越性。P63 虽然有较高的敏感性和特异性,但 P63 在确定 MEC 是否连续时会带来困难,这也会给乳腺疾病的鉴别带来困难。因为增生的小导管外围是否有连续的 MEC 能提示良、恶性增生。CD10 由于是细胞质和细胞膜阳性,可以显示 MEC 是否连续,从这一点上说要优于 P63。

传统观点认为:乳腺整个导管系统从集合管的移行区到小叶内腺泡,都被衬两层细胞,外为 MEC,内为 EC,乳腺癌的发生主要是由于 EC 的异常增殖。但亦有研究认为:除上述两种细胞外,乳腺导管系统还存在第三种细胞,称祖细胞(progenitor cell),祖细胞兼具上述两种细胞的某些特征。祖细胞可分化为中间腺上皮细胞(intermediary glandular epithelial cell)和中间肌上皮细胞(intermediary myoepithelial cell)。后两种细胞可分别进一步分化为 EC 和 MEC。祖细胞除分化为 EC 和 MEC 外,亦可自身异常增殖导致乳腺癌的发生^[6]。从这种途径起源的癌细胞兼具 EC 和 MEC 的特点。在我们的免疫组化染色结果中,某些癌细胞表达 CD10,这些癌细胞可能是起源于祖细胞。但是否确定,还有待于进一步研究和证实。部分肌成纤维细胞也表达 CD10,该肌成纤维细胞可能是转化的 MEC。

我们发现:硬化性腺病中增生的小导管由于受

挤压而变形,而且 EC 外围的 MEC 也不易辨认,但用 CD10 标记仍可清楚地显示在 EC 外围有连续的 MEC。而在一例硬癌中未发现癌巢周围有阳性细胞。3 例导管内乳头状瘤病中,呈乳头状增生的 EC 外围均可见连续的 CD10 阳性细胞,而在 1 例囊内乳头状癌中未见阳性细胞。因此 CD10 标记 MEC 有助于乳腺硬化性腺病和硬癌、导管内乳头状瘤病和囊内乳头状癌的鉴别。

总之,CD10 标记乳腺 MEC 具有较高的敏感性和特异性,可以作为 MEC 的又一有效的标记物。但由于 CD10 也表达于少许的肌成纤维细胞和癌细胞,因此,确定 MEC 时一定要除外上述 2 种细胞。

[参考文献]

- [1] Gusterson BA, Monaghan P, Mahendran R, et al. Identification of myoepithelial cells in human and rat breasts by anti-common acute lymphoblastic leukemia antigen antibody A12[J]. *JNCI*, 1986, 77(2):343-349.
- [2] Werling RW, Hwang H, Yaziji H, et al. Immunohistochemical distinction of invasive from noninvasive breast lesions. A comparative study of p63 versus calponin and smooth muscle myosin heavy chain[J]. *Am J Surg Pathol*, 2003, 27(1):82-90.
- [3] 丁华野, 皋岚湘, 邓永江, 等. S100, S100 α 和 S-100 β 蛋白在乳腺癌中的表达及诊断意义[J]. *中国组织化学与细胞化学杂志*, 1999, 8(4):438-442.
- [4] Ichihara S, Koshikawa T, Nakamura S, et al. Epithelial hyperplasia of usual type express both S100- α and S100- β in a heterogeneous pattern but ductal carcinoma *in situ* can express only S100- α in a monotonous pattern[J]. *Histopathology*, 1997, 30: 533-541.
- [5] Lazard D, Sastre X, Frid MG, et al. Expression of smooth muscle-specific proteins in myoepithelium and stromal myofibroblasts of normal and malignant human breast tissue[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1993, 90(2):999-1003.
- [6] Bocker W, Moll R, Poremba C, et al. Common adult stem cells in the human breast give rise to glandular and myoepithelial cell lineages: a new cell biological concept[J]. *Lab Invest*, 2002, 82(6):737-745.

[收稿日期] 2004-06-27

[修回日期] 2004-10-18

[本文编辑] 尹 茶

欢迎订阅

《第二军医大学学报》 ISSN 0258-879X
CN31-1001/R

上海市翔殷路 800 号(邮编:200433) 邮发代号:4-373

JOURNAL OF MEDICAL COLLEGES OF PLA ISSN 1000-1948X
CN31-1002/R

上海市翔殷路 800 号(邮编:200433) 邮发代号:4-725