

· 论著 ·

[文章编号] 1007-0893(2024)11-0001-03

DOI: 10.16458/j.cnki.1007-0893.2024.11.001

S100 蛋白和 CD43 在涎腺腺样囊性癌和基底细胞腺瘤中的表达及意义

鲁华东 姜秋利 张福汉 许建芳*

(复旦大学附属中山医院厦门医院 厦门市恶性肿瘤综合治疗临床医学研究中心, 福建 厦门 361015)

[摘要] 目的: 探讨 S100 蛋白和簇分化抗原 (CD) 43 免疫组化标记在涎腺腺样囊性癌 (ACC) 和基底细胞腺瘤 (BCA) 中的表达及意义。方法: 收集复旦大学附属中山医院厦门医院 2018 年 1 月至 2023 年 12 月间手术切除的 21 例 ACC 和 8 例 BCA 患者病灶标本, 采用免疫组化 EnVision 两步法行 S100 蛋白和 CD43 免疫组化染色并分析表达情况。结果: S100 蛋白标记显示所有 ACC 病例均未见 S100 蛋白阳性的梭形细胞间质 (0.0%), BCA 可见 S100 蛋白强阳性的梭形细胞间质 (62.5%), 差异具有统计学意义 ($P < 0.01$); CD43 标记显示 ACC 肿瘤细胞 CD43 阳性表达率为 71.4%, 而 BCA 肿瘤细胞 CD43 阳性表达率为 12.5%, 差异具有统计学意义 ($P = 0.01$)。结论: 联合 S100 蛋白和 CD43 免疫组化标记有助于涎腺 ACC 和 BCA 的鉴别诊断。

[关键词] 腺样囊性癌; 基底细胞腺瘤; 涎腺肿瘤; S100 蛋白; 簇分化抗原 43**[中图分类号]** R 739.87 **[文献标识码]** A

Expression and Significance of S100 and CD43 in Adenoid Cystic Carcinoma and Basal Cell Adenoma

LU Huadong, JIANG Qiuli, ZHANG Fuhan, XU Jianfang*

[Zhongshan Hospital, Fudan University (Xiamen Branch), Xiamen Clinical Research Center for Cancer Therapy, Fujian Xiamen, 361015]

[Abstract] **Objective** To investigate the expression and significance of S100 and cluster of differentiation (CD) 43 immunohistochemical staining in adenoid cystic carcinoma (ACC) and basal cell adenoma (BCA). **Methods** Focal specimens of 21 patients with ACC and 8 patients with BCA who were surgically removed from Zhongshan Hospital, Fudan University (Xiamen Branch) from January 2018 to December 2023 were collected. Immunohistochemical EnVision two-step staining of S100 protein and CD43 were performed and their expressions were analyzed. **Results** S100 protein labeling showed that no S100 protein positive spindle interstitial was found in all ACC cases (0.0%), while S100 protein strongly positive spindle interstitial was found in BCA cases (62.5%), the difference was statistically significant ($P < 0.01$). The CD43 labeling showed that the CD43 positive expression rate of ACC tumor cells was 71.4%, while that of BCA tumor cells was 12.5%, the difference was statistically significant ($P = 0.01$). **Conclusion** The combination of S100 and CD43 immunohistochemical staining is helpful for the differential diagnosis of ACC and BCA.

[Keywords] Adenoid cystic carcinoma; Basal cell adenoma; salivary gland tumor; S100 protein; cluster of differentiation 43

在临床病理诊断工作中, 病理医生经常会遇到基底样细胞形态的涎腺肿瘤, 其中最为常见的是腺样囊性癌 (adenoid cystic carcinoma, ACC) 和基底细胞腺瘤 (basal cell adenoma, BCA)。ACC 是恶性肿瘤, BCA 是良性肿瘤, 两者鉴别诊断至关重要, 但 ACC 和 BCA 在组织形态上都是双相型肿瘤, 由腺上皮和肌上皮两种细胞构

成, 都可呈管状、筛状或实性结构, 组织形态互相重叠, 这给诊断造成了一定困难。对此, 本研究旨在应用 S100 蛋白和簇分化抗原 (cluster of differentiation, CD) 43 免疫组化抗体, 对 ACC 和 BCA 进行免疫组化标记, 以探讨 S100 蛋白和 CD43 在 ACC 和 BCA 鉴别诊断中的价值。

[收稿日期] 2024 - 04 - 11**[基金项目]** 厦门市医疗卫生指导性项目 (3502z20214ZD1066)**[作者简介]** 鲁华东, 男, 副主任医师, 主要研究方向是肿瘤病理诊断。**[* 通信作者]** 许建芳 (E-mail: xu.jianfang@zs-hospital.sh.cn)

1 资料和方法

1.1 一般资料

收集复旦大学附属中山医院厦门医院 2018 年 1 月至 2023 年 12 月间手术切除的 ACC 和 BCA 患者病灶标本, 其中 ACC 21 例, BCA 8 例。ACC 患者中, 男性 8 例, 女性 13 例; 年龄 48~80 岁, 中位年龄 61 岁; 肿瘤部位包括: 腮腺 3 例、颌下腺 3 例、舌下腺 6 例、上腭部 5 例、气管 4 例。BCA 患者中, 男性 3 例, 女性 5 例; 年龄 52~81 岁, 中位年龄 63 岁; 肿瘤部位包括: 腮腺 6 例, 颌下腺 2 例。患者的病历资料齐全, 所有资料均经 2 名高年资病理医生再次复核。本研究经复旦大学附属中山医院厦门医院伦理审查委员会批准通过(编号 B2024-049)。

1.2 免疫组化检查

所有标本均经 4% 中性甲醛固定, 石蜡包埋, 连续切片, 切片厚度 3 μm 。免疫组化检查采用高温高压抗原修复法和 EnVision 两步法, 实验步骤按试剂盒说明书进行。免疫组化一抗 S100 蛋白(克隆号 4C4.9)购自福州迈新生物技术开发有限公司, CD43(克隆号 L60)购自罗氏公司, 二氨基联苯胺(diaminobenzidine, DAB)显色, Leica 显微镜(型号 DM2000)观察。

免疫组化判读标准: S100 蛋白阳性定位于细胞核/细胞质, CD43 阳性定位于细胞膜/细胞质。(1)按阳性细胞数占肿瘤细胞总数的百分比评分: 阳性细胞数 \leq 1%为 0 分, 2%~25%为 1 分, 26%~75%为 2 分, >75%为 3 分;(2)按阳性染色强弱评分: 完全无阳性着色为 0 分, 黄色为 1 分, 棕黄色为 2 分, 棕褐色为 3 分;将两项得分结果相乘作为免疫组化总评分: 0 分为阴性, 1~3 分为弱阳性, 4~6 分为中阳性, 7~9 分为强阳性。间质梭形细胞出现 S100 蛋白细胞核/细胞质棕黄色着色即判读为阳性, 不计阳性细胞比例。

1.3 统计学分析

使用 SPSS 24.0 统计软件分析数据, 结果行 Fisher 精确检验, $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 形态学特点

21 例 ACC 肿瘤均无包膜, 呈浸润性生长, 肿瘤细胞嗜碱性, 呈基底细胞样形态, 细胞异型性不明显, 表现出典型的形态学模式, 包括筛状和管状结构, 其中 1 例出现较弥漫的实性区域, 可见神经侵犯(见封三图 1A)。8 例 BCA 均见肿瘤界限清楚, 主要由基底细胞样细胞构成, 细胞形态温和, 可见实性、小梁状、管状和筛状结构, 巢周细胞呈栅栏状排列, 其中 5 例肿瘤细胞巢之间可见富于梭形细胞的间质(见封三图 1B)。

2.2 免疫组化结果

S100 蛋白表达于 ACC 和 BCA 腺上皮或/和肌上皮细胞, 21 例 ACC 中肿瘤细胞 S100 蛋白阳性表达率为 76.2% (16/21), 8 例 BCA 中肿瘤细胞 S100 蛋白阳性率为 62.5% (5/8), S100 蛋白在 ACC 和 BCA 肿瘤细胞中的表达情况比较, 差异无统计学意义($P = 0.65$)。21 例 ACC 均未见 S100 蛋白阳性的梭形细胞间质, 阳性表达率为 0.0% (0/21), 而 8 例 BCA 中 5 例可见 S100 蛋白强阳性的梭形细胞间质, 阳性表达率为 62.5% (5/8), S100 蛋白在 ACC 和 BCA 梭形间质细胞中的表达情况比较, 差异具有统计学意义($P < 0.01$), 见表 1、封三图 2A。

CD43 表达于 ACC 腺上皮或/和肌上皮细胞, 以肌上皮细胞为主, 21 例 ACC 中肿瘤细胞 CD43 阳性表达率为 71.4% (15/21), 而在 8 例 BCA 中只有 1 例肿瘤细胞阳性表达, 阳性表达率为 12.5% (1/8), CD43 在 ACC 和 BCA 肿瘤细胞中的情况比较, 差异具有统计学意义($P = 0.01$), 见表 1、封三图 2B。

表 1 S100 蛋白和 CD43 在 ACC 和 BCA 中的表达情况(例)

肿瘤分组	n	S100 蛋白肿瘤细胞表达		S100 蛋白梭形间质细胞表达		CD43 肿瘤细胞表达	
		+	-	+	-	+	-
ACC	21	16	5	0	21	15	6
BCA	8	5	3	5	3	1	7
P		0.65		< 0.01		0.01	

注: BCA—基底细胞腺瘤; ACC—腺样囊性癌; CD—簇分化抗原。

3 讨论

在涎腺肿瘤中有部分肿瘤表现为基底样细胞形态, 包括 ACC、BCA、基底细胞腺瘤、多形性腺瘤、肌上皮瘤、肌上皮癌、腺泡细胞癌、多形性低度恶性腺瘤等^[1], 上述肿瘤部分是恶性肿瘤, 部分是良性肿瘤, 在形态上相互重叠, 发生误诊的风险较高。其中 ACC 和 BCA 是涎腺基底样细胞形态最常见的肿瘤, 本研究对两者展开了比较。

ACC 是涎腺最常见的恶性肿瘤之一, 一项对 18~90 岁患者的多中心研究结果显示, ACC 发病中位年龄为 55 岁, 女性占优势, 其临床特点是病程缓慢但具有侵袭性, 存在早期神经周围浸润, 局部复发频繁, 迟发远处转移率高^[2]。BCA 是良性肿瘤, 肿瘤界限清楚, 发病年龄和 ACC 相当, 也是女性略占优势^[3]。在病理形态上, ACC 和 BCA 都由腺上皮和肌上皮两种细胞组成, 均可呈管状、筛状或实性排列^[3-4]。在肿瘤切除标本, 结合肿瘤周围浸润情况及神经侵犯情况, ACC 和 BCA 可以比较容易鉴别。但现在临床穿刺术开展越来越广泛, 在穿刺组织的标本中,

由于肿瘤浸润情况难以判断, 诊断也会非常困难。ACC 和 BCA 肿瘤性质不同, 临床处理和预后都有不同, 因此有必要寻找一些有价值的免疫组化标记物来帮助诊断。

S100 蛋白是临床病理诊断中常用的一个免疫组化标记物, 在涎腺肿瘤诊断中也发挥着重要的作用, S100 蛋白可强弱不等表达于 ACC 和 BCA 的腺上皮和肌上皮细胞^[5]。本研究中, ACC 中肿瘤细胞 S100 蛋白阳性率为 76.2%, BCA 中肿瘤细胞 S100 蛋白阳性率为 62.5%, S100 蛋白在 ACC 和 BCA 肿瘤细胞中的表达情况比较, 差异无统计学意义 ($P = 0.65$)。有文献报道, 在 BCA 肿瘤细胞巢间可出现富于梭形细胞的间质, 这些梭形细胞强表达 S100 蛋白^[6-7]。基于电镜观察, 这些细胞曾被认为是“被修饰的肌上皮细胞”, 但免疫组化标记并未证实这个观点^[8], 这些梭形细胞的本质有待进一步的研究。本研究 8 例 BCA, 其中 5 例出现富于梭形细胞的间质, 且这些细胞强表达 S100 蛋白, 而在 21 例 ACC 中均未发现 S100 蛋白强表达的梭形细胞间质, 差异具有统计学意义 ($P < 0.01$), 肿瘤细胞间出现 S100 蛋白强表达的梭形细胞间质也许有助于 ACC 和 BCA 的鉴别诊断。

CD43 是一种跨膜唾液糖蛋白, 表达于大多数造血组织细胞的细胞表面, 包括 T 淋巴细胞、粒细胞、单核细胞和血小板等^[9]。CD43 已被证明是一种多功能蛋白, 参与多条信号通路, 在多种淋巴造血系统恶性肿瘤中表达升高^[10], 在病理诊断过程中主要用于淋巴造血系统恶性肿瘤的诊断。除淋巴造血系统肿瘤外, 研究发现 CD43 在多种上皮性肿瘤也异常表达, 提示 CD43 可能在多种类型肿瘤的发生发展中发挥作用, 其作用机制尚不清楚^[11-12]。已有研究发现 CD43 在 ACC 中明显高表达, 而在其他涎腺肿瘤中罕见表达, 提示 CD43 有助于 ACC 与其他形态类似肿瘤的鉴别诊断^[13-14]。徐五琴等^[15]的一组研究显示, ACC 中 CD43 阳性率为 77.1%, 其他涎腺肿瘤 CD43 阳性率为 3.9%, 提示 CD43 在 ACC 发生发展中发挥一定的作用。在本研究中, 21 例 ACC 中有 15 例肿瘤细胞表达了 CD43, 阳性率为 71.4%, 而在 8 例 BCA 中仅 1 例肿瘤细胞表达了 CD43, 阳性率 12.5%, CD43 在 ACC 和 BCA 肿瘤细胞中的情况比较, 差异具有统计学意义 ($P = 0.01$)。本研究还发现 CD43 在 ACC 中的表达与 ACC 组织结构有一定关系, CD43 在筛状结构表达最强, 在管状结构次之, 而在实体区域表达明显减弱, 为何出现这种表达差异还需要进一步的研究。

总之, 涎腺 ACC 和 BCA 在组织形态和细胞构成上相互重叠, 病理诊断尤其穿刺组织病理诊断困难, 联合 S100 蛋白和 CD43 免疫组化标记有助于涎腺 ACC 和 BCA 的鉴别诊断。

[参考文献]

- [1] SEETHALA R R. Basaloid/blue salivary gland tumors [J]. *Mod Pathol*, 2017, 30 (s1): S84-S95.
- [2] ATALLAH S, CASIRAGHI O, FAKHRY N, et al. A prospective multicentre REFCOR study of 470 cases of head and neck adenoid cystic carcinoma: epidemiology and prognostic factors [J]. *Eur J Cancer*, 2020, 130: 241-249.
- [3] DE SANTANA B W, DA SILVA L P, SERPA M S, et al. Incidence and profile of benign epithelial tumors of salivary glands from a single center in Northeast of Brazil [J]. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*, 2021, 26 (1): e108-e113.
- [4] CANTU G. Adenoid cystic carcinoma. An indolent but aggressive tumour. Part A: from aetiopathogenesis to diagnosis [J]. *Acta Otorhinolaryngol Ital*, 2021, 41 (3): 206-214.
- [5] HIGGINS K E, CIPRIANI N A. Practical immunohistochemistry in the classification of salivary gland neoplasms [J]. *Semin Diagn Pathol*, 2022, 39 (1): 17-28.
- [6] Huang Y. Basal cell adenoma in the parotid: a bizarre myoepithelial-derived stroma rich variant [J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2014, 7 (7): 4512-4515.
- [7] ORTOLANI E, POLIMENI A, LAURIOLA L, et al. Basal cell adenoma with S-100 positive stroma: a case report and literature review [J]. *Oral Surgery Oral Medicine Oral Pathology & Oral Radiology*, 2016, 121 (3): e62-e64.
- [8] CHAN J K C, CHEUK W. Diagnostic Histopathology of Tumors [M]. 4th ed. Philadelphia, PA: Elsevier, 2013: 288-292.
- [9] TUCCILLO F M, DE LAURENTIIS A, PALMIERI C, et al. Aberrant glycosylation as biomarker for cancer: focus on CD43 [J]. *Biomed Res Int*, 2014, 2014: 742831.
- [10] SORIGUE M, JUNCÀ J, SARRATE E, et al. Expression of CD43 in chronic lymphoproliferative leukemias [J]. *Cytometry B Clin Cytom*, 2018, 94 (1): 136-142.
- [11] BATDORF B H, KROFT S H, HOSKING P R, et al. Evaluation of CD43 expression in non-hematopoietic malignancies [J]. *Ann Diagn Pathol*, 2017, 29: 23-27.
- [12] CAI Z H, ZUO L W, HU F F, et al. Abnormal expression of LCA and CD43 in SCLC: a rare case report and brief literature review [J]. *BMC Pulm Med*, 2024, 24 (1): 195.
- [13] AHMED M M, ABO-HAGER E A. Differential expression of c-kit and CD43 in histological subtypes of adenoid cystic carcinoma of salivary gland [J]. *Saudi Dent J*, 2010, 22: 27-34.
- [14] DESSAUVAGIE B F, WOOD B A. CD117 and CD43 are useful adjuncts in the distinction of adenoid cystic carcinoma from adenoid basal cell carcinoma [J]. *Pathology*, 2015, 47 (2): 130-133.
- [15] 徐五琴, 张伟璇, 徐国祥, 等. 腺样囊性癌组织中 CD43 的表达及临床意义 [J]. *临床与实验病理学杂志*, 2023, 39 (3): 321-325.