

CD56在子宫平滑肌肿瘤中的表达

Georgia Karpathiou, M.D., B.Sc., Ph.D., Celine Chauleur, M.D., Ph.D.,
Alexandra Papoudou-Bai, M.D., Ph.D., Sami Dagher, M.D., and Michel Peoc'h, M.D., Ph.D.

摘要: 在妇科病理学中, CD56 通常用于神经内分泌、性索或性索样肿瘤的诊断。CD56 从未在子宫平滑肌肿瘤中被研究过, 在这类肿瘤的鉴别诊断中, CD56 阳性可能成为一个陷阱。本研究的目的是探索 CD56 在这类肿瘤中的表达。研究对象包括 78 例子宫平滑肌肿瘤, 其中 14 例平滑肌肉瘤、46 例平滑肌瘤及其亚型、14 例恶性潜能未定的平滑肌肿瘤和 4 例静脉内平滑肌瘤病。同时对 58 例邻近肌层进行了分析。结果显示, 65 例 (83.4%) 肿瘤显示 CD56 表达。邻近肌层 15 例 CD56 表达 (25.9%)。染色范围为肿瘤或肌层细胞的 10% 至 100% (中位数分别为 80% 和 50%)。在肿瘤类型中, 奇异形核平滑肌瘤表达最低 ($P=0.01$)。大多数子宫平滑肌肿瘤表达 CD56, 因此, CD56 不能用于鉴别子宫平滑肌肿瘤与子宫内间质或性索样肿瘤。

关键词: 平滑肌瘤; 平滑肌肉瘤; 丛状; 性索; 类似卵巢性索肿瘤的子宫肿瘤; 间叶肿瘤; 肉瘤; NCAM; 肌母细胞; 干细胞

(IJGP.2021 Jul.;40(4):315-323)

From the Departments of Pathology (G.K., S.D., M.P.); Gynecology/Obstetrics (C.C.), University Hospital of Saint-Etienne, St-Etienne, France; and Pathology Department, University Hospital of Ioannina, Ioannina, Greece (A.P.-B.).

The authors declare no conflict of interest.

Address correspondence to Georgia Karpathiou, MD, BSc, PhD, Department of Pathology, University Hospital of Saint-Etienne, CEDEX2 St-Etienne 42055, France. E-mail: gakarpath@yahoo.gr.

神经细胞粘附分子 (NCAM) 介导 NCAM 阳性细胞之间的亲和性粘附, 在胚胎发育过程中具有多种作用, 它是免疫球蛋白超基因家族的产物^[1]。NCAM 的一个异构体由自然杀伤细胞表达, 并被归类为白细胞表面抗原中的 CD56 抗原^[1]。虽然最初的研究表明 NCAM/CD56 是神经肿瘤的标志物, 但现在它被认为是一种非特异性的标志物, 可用于多种肿瘤诊断。它可在造血组织肿瘤^[2]中表达, 如NK细胞病变、浆细胞骨髓瘤、急性骨髓性白血病的亚群; 也在实体肿瘤中表达, 如甲状腺癌、肾细胞癌、肝细胞癌以及 Wilms 肿瘤、神经和星形细胞肿瘤和神经内分泌分化的肿瘤。因此, 对它的解释应根据具体情况而定。

在妇科病理学中, CD56 多被用作卵巢肿瘤和类似卵巢性索肿瘤的子宫肿瘤 (UTROSCT) 的性索间质标记物。在这种情况下, 当 CD56 在具有性索样或丛状形态的病变中表达时, 认为是支持性索分化的证据^[3]。最近, 也有研究表明它在高级别子宫内间质肉瘤中表达^[4]。然而, 我们在日常工作中也遇到过 CD56+ 子宫平滑肌瘤。但这一特征从未在文献中报道过, 其频率也不清楚。因此, 本研究的目的是明确 CD56 在子宫平滑肌肿瘤中的表达情况。

材料和方法

这是一项在法国圣埃蒂安大学医院病理科进行的回顾性研究。经典的子宫平滑肌瘤从最近的 30 个连续病例中检索而来; 子宫肌瘤亚型、恶性潜能未定的平滑肌肿瘤和恶性肿瘤从近 15 年的病例中检索出来。

对 78 例 (n=78) 子宫平滑肌肿瘤进行了 CD56 表达的研究。使用自动染色系统 (OMNIS, Dako-Agilent, Santa Clara, CA) 和 EnVision FLEX 试剂盒 (Dako Omnis, 丹麦) 进行免疫组化, 根据制造商的协议, 使用福尔马林固定石蜡包埋的 4 μ m 厚全肿瘤切片。使用的主要抗体是 CD56 (Leica Biosystems, Newcastle Upon Tyne, UK, Clone CD564, 1/100)。将载玻片放在 58°C 的烘箱中 60 分钟, 以去除多余的石蜡。然后将载玻片放在自动染色机中, 在 25°C 下用透明清洗剂脱蜡 2 分钟。在 EnVision Flex TRS 中进行抗原

修复, 低 pH 值, 97°C, 30 分钟。然后将玻片与第一抗体孵育 20 分钟。使用过氧化氢阻断内源性组织过氧化物酶 (EnVision Flex 过氧化物酶阻断试剂)。使用相同的商业试剂盒 (EnVision Flex+ 小鼠连接剂 10 分钟, EnVision Flex HRP 20 分钟) 进行抗体检测。使用 3, 3'-二氨基联苯胺 (EnVision Flex 底物工作液, DAB, 5 分钟) 作为显色底物, 观察阳性免疫反应。用苏木素进行复染 (3 分钟)。染色后的玻片进行脱水处理, 并加盖玻片。

染色的类型包括细胞质阳性、细胞膜阳性或两者都有; CD56 的阳性表达强度包括轻度、中度或强阳性, 参照文献^[5]的建议计算表达 CD56 的肿瘤或子宫肌层细胞的百分比。任何表达, 无论是细胞质还是细胞膜, 都被认为是阳性。在量化方面, 对染色的百分比和强度进行评分 (0=阴性, 1=10%, 2=10%-49%, 3= \geq 50%; 对于强度, 0=阴性, 1=轻度, 2=中度, 3=强阳性), 两个参数之和为每个肿瘤的最终评分, 范围为 0-6。阳性被定义为 2 至 6 之间的任何分数。肿瘤被进一步分为阴性表达 (0 分)、低表达 (2-3 分) 和高表达 (4-6 分) 三类。统计分析使用 StatView 软件 (Abacus Concepts, Berkeley, CA) 进行。我们使用因子方差分析 (ANOVA) 来考虑至少 1 个因子对连续参数的影响, 并使用 χ^2 检验来探讨分类数据的 2 组之间的任何关系。对于所有的分析, 统计学上的显著性被设定为 P 值 <0.05 。

结果

本研究包括 78 名患者, 诊断时平均年龄为 48.5 岁 (范围 24-76 岁)。其中包括 30 例 (38.5%) 经典平滑肌瘤、3 例 (3.8%) 富于细胞性平滑肌瘤、3 例 (3.8%) 血管平滑肌瘤、10 例 (12.8%) 奇异形核平滑肌瘤、4 例 (5.1%) 静脉内平滑肌瘤病、14 例 (18%) 恶性潜能未定的平滑肌肿瘤 (STUMP), 以及 14 例 (18%) 平滑肌肉瘤 (LMSs)。11 例肿瘤 (14.1%) 呈现上皮样形态; 其中 7 例是 LMSs, 2 例是 STUMP, 2 例是平滑肌瘤。58 例中存在邻近的子宫肌层。

在研究的肿瘤中, 65 例 (83.3%) 显示 CD56 表达 (表 1)。其中, 69.2% 显示高表达 (4-6 分), 14.1% 显示低表达 (图 1, 2)。邻近的子宫肌层有 15 例 (25.9%) 显示 CD56 的表达。肿瘤和相应的邻近子宫肌层之间的 CD56 染色结果没有相关性 ($P=0.5$)。CD56 染色范围为 10% 至 100% 的肿瘤细胞 (图 1), 中位数为 80% 的阳性肿瘤细胞, 平均为 66.4%。在大多数情况下为强的细胞质表达 (图 3, 4) (分别 $n=34$, 52.3% 和 $n=61$, 93.8%)。未发现上皮样细

表 1. 本研究队列特征

	n (%)
年龄 (年)	
范围	24-76
中位数	47.5
平均值	48.5 \pm 10
肿瘤 (n=78)	
经典平滑肌瘤	30 (38.5)
血管平滑肌瘤	3 (3.8)
富于细胞性平滑肌瘤	3 (3.8)
奇异形核平滑肌瘤	10 (12.8)
静脉内平滑肌瘤病	4 (5.1)
STUMP	14 (18)
平滑肌肉瘤	14 (18)
肿瘤中 CD56 表达 (n=78)	
是	65 (83.3)
否	13 (16.7)
肌层中 CD56 表达 (n=58)	
是	15 (25.9)
否	43 (74.1)
肿瘤细胞 CD56 表达百分比 (n=65)	
范围	10-100
中位数, 平均数	80, 66.4 \pm 32
肿瘤细胞 CD56 表达强度 (n=65)	
弱	16 (24.6)
中	15 (23.1)
强	34 (52.3)
肿瘤 CD56 染色的类型 (n=65)	
细胞质	61 (93.8)
胞膜	2 (3.1)
二者	2 (3.1)
肿瘤 CD56 表达评分	
范围	0-6
中位数, 平均数	5, 4 \pm 2.2
肿瘤细胞 CD56 表达评分 (n=78)	
阴性 (0 分)	13 (16.7)
低表达 (2-3 分)	11 (14.1)
高表达 (4-6 分)	54 (69.2)
肌层细胞 CD56 表达百分比 (n=15)	
范围	10-100
中位数, 平均数	50, 46 \pm 33
肌层细胞 CD56 表达强度 (n=15)	
弱	9 (60)
中	4 (26.7)
强	2 (13.3)
肌层细胞 CD56 染色类型 (n=15)	
细胞质	15 (100)
肌层细胞 CD56 表达评分	
范围	0-6
中位数, 平均数	0, 0.7 \pm 1.6

STUMP 指恶性潜能未定的平滑肌肿瘤

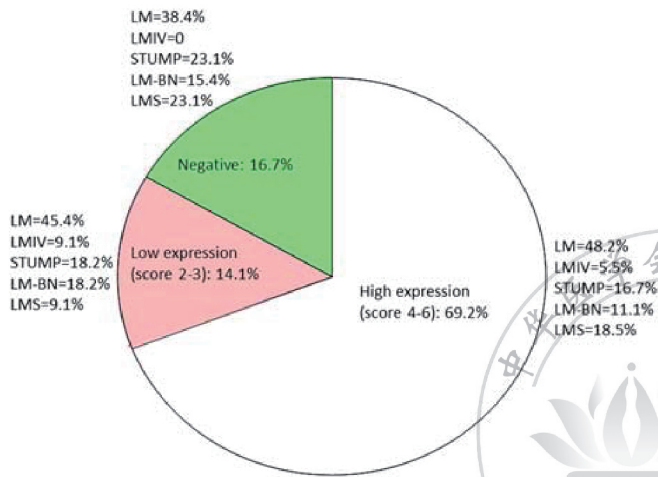


图1. CD56 表达评分，表明大多数肿瘤具有高表达的特征。此外，每一组均按肿瘤类型划分。LM 表示平滑肌瘤、LM-BN: 奇异形核平滑肌瘤、LMIV: 静脉内平滑肌瘤病、LMS: 平滑肌肉瘤、STUMP: 恶性潜能未定的平滑肌肿瘤。

LMS。其得分如下：3 例上皮样细胞得分为 0，黏液样/上皮样细胞得分为 5，1 例上皮样细胞得分为 2，2 例上皮样细胞得分为 6，1 例梭形细胞得分为 4，2 例梭形细胞得分为 5，4 例梭形细胞 LMSs 得分为 6。为邻近肌层染色范围为肌层细胞的 10% 至 100% (中位数 50%，平均 46%)，仅 2 例 (13.3%) 强表达，仅在细胞质中表达。差异反映在染色百分比和强度的综合得分上，因为肿瘤的中位数为 5 (范围 0-6)，平均值为 4 ± 2.2 ，而邻近肌层的中位数为 0 (范围 0-6)，平均值为 0.7 ± 1.6 。关于肿瘤类型/亚型，CD56 表达 (表 2) 在阳性率或评分方面没有统计学意义的差异，但在肿瘤细胞百分比方面存在差异，因为具有奇异形核的平滑肌瘤 (图 5) 显示肿瘤细胞染色百分比低于所有其他肿瘤类型 ($P=0.01$ 、 0.01 和 0.006 ，分别与平滑肌瘤、STUMP 和 LMS 进行比较)。

胞形态与 CD56 表达 (CD56 阳性率、CD56 评分和 CD56 组评分) 之间存在相关性 (分别为 $P=0.3$ 、 0.2 和 0.4)。关于 LMS，6 例为上皮样，1 例为黏液样/上皮样，7 例为梭形细胞

讨论

据我们所知，CD56 在子宫平滑肌瘤中的表达尚未被研究。Miettinen 和 Cupo^[1] 的一项早期研究调查了间质肿瘤中 CD56 的表达，包括 5 例子宫肌瘤，均显示 >50% 的肿瘤细胞

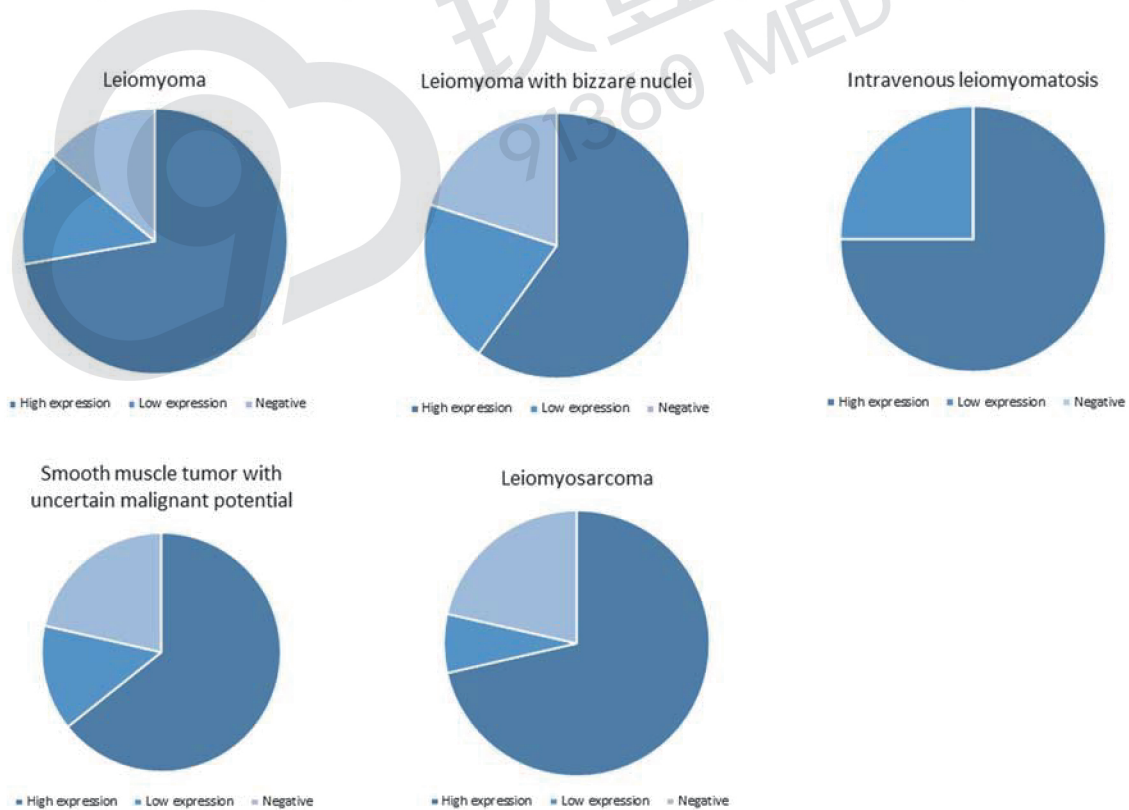


图2. 每组肿瘤中 CD56 表达评分

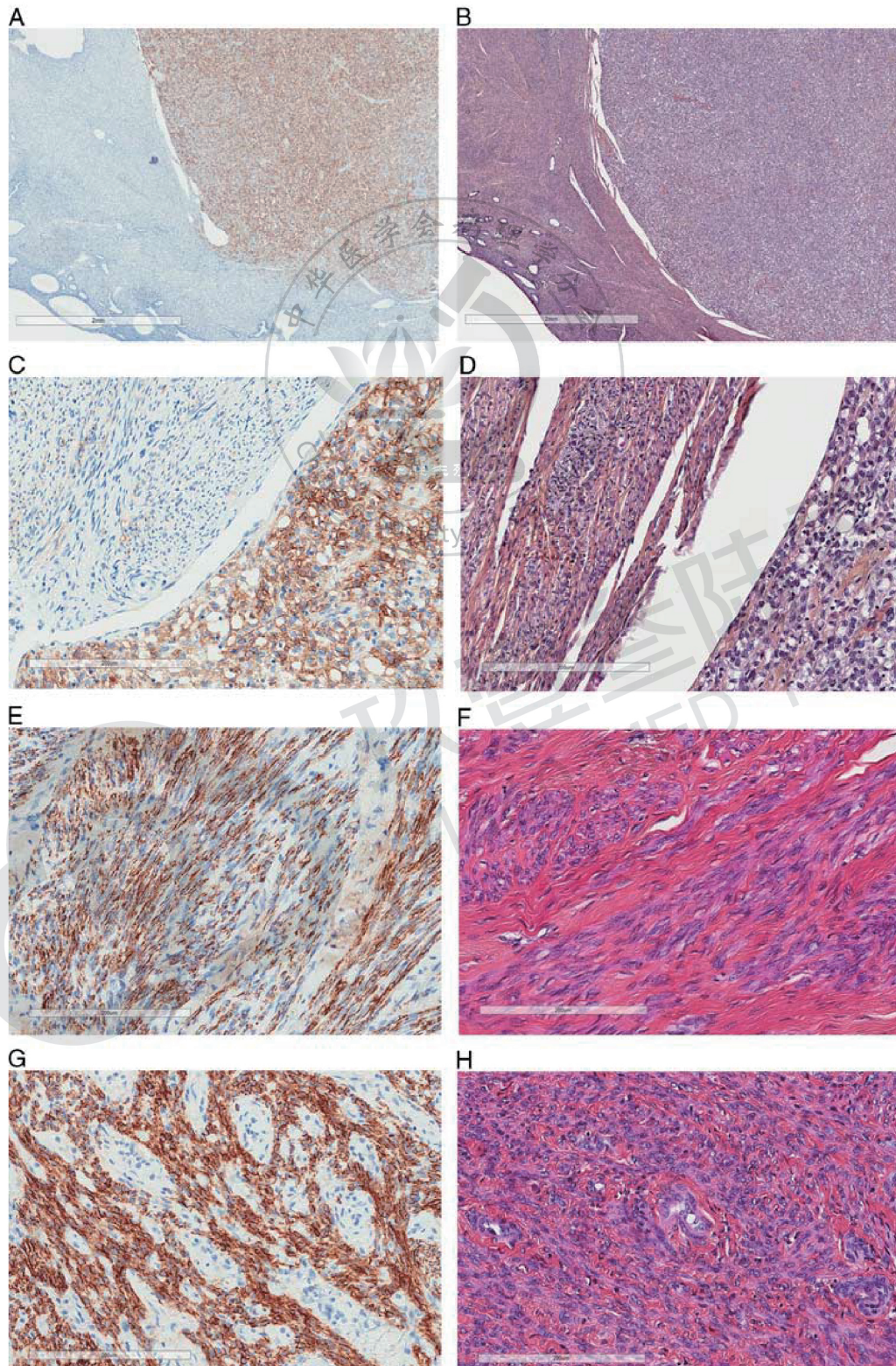


图3. (A 和 B) 与邻近的肌层和子宫内膜相比, 上皮样平滑肌瘤显示弥漫性和较强的 CD56 表达。(C 和 D) 同样的病例突出显示细胞膜和细胞质弥漫性 CD56 的表达 (右), 而在邻近肌层染色的细胞较少 (左)。(E 和 F) 经典平滑肌瘤显示弥漫性强细胞质着色。(G 和 H) 另一种具有肿瘤细胞强表达的平滑肌瘤, 病变内血管为阴性。

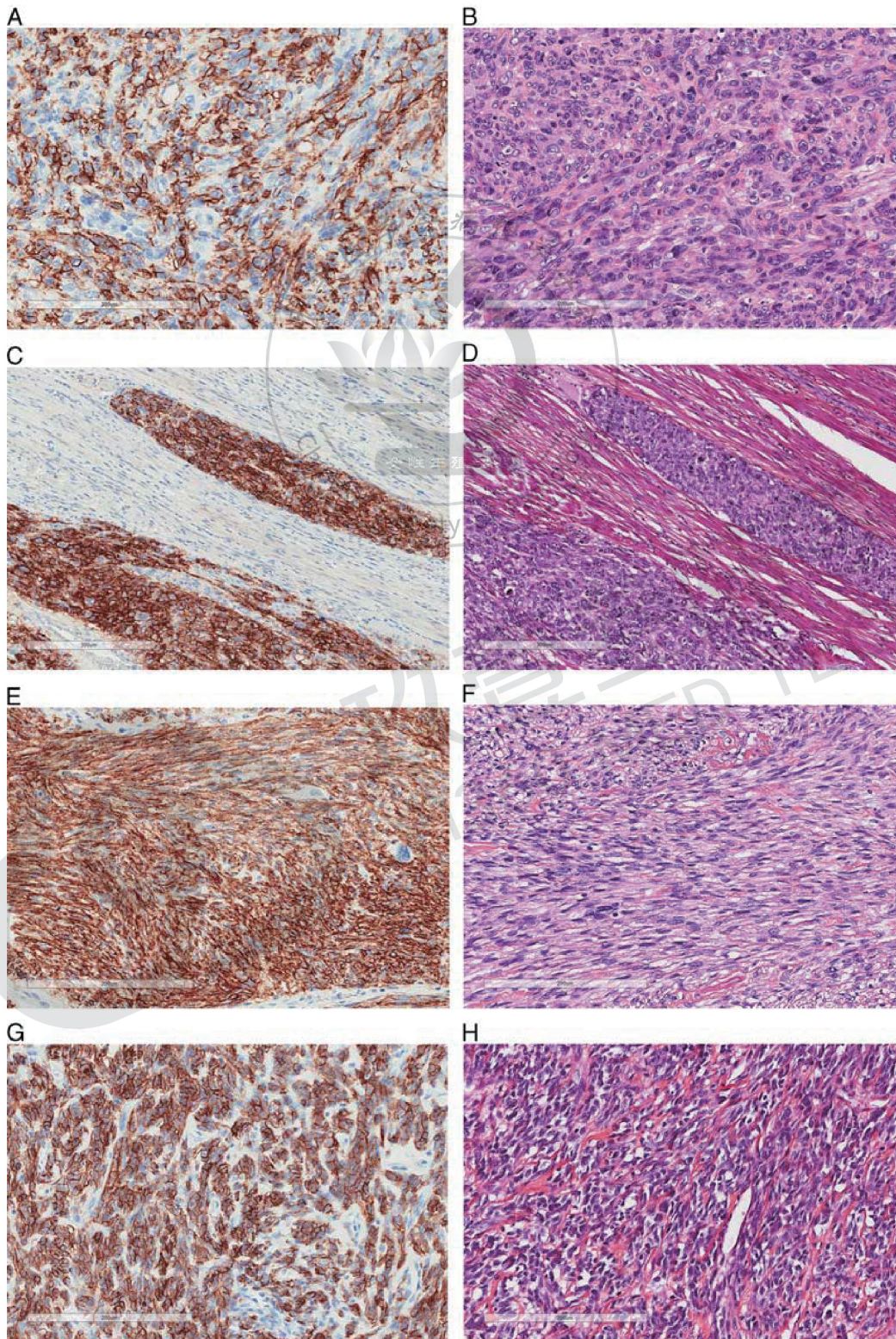


图4. 4例不同的平滑肌肉瘤。(A和B)一种具有CD56表达的高度非典型的上皮样肿瘤。(C和D)与邻近的肌层相比,肿瘤和瘤栓呈强阳性。(E和F)一种具有弥漫性CD56表达的梭形细胞平滑肌肉瘤。(G和H)强和弥漫性细胞膜和细胞质CD56表达。

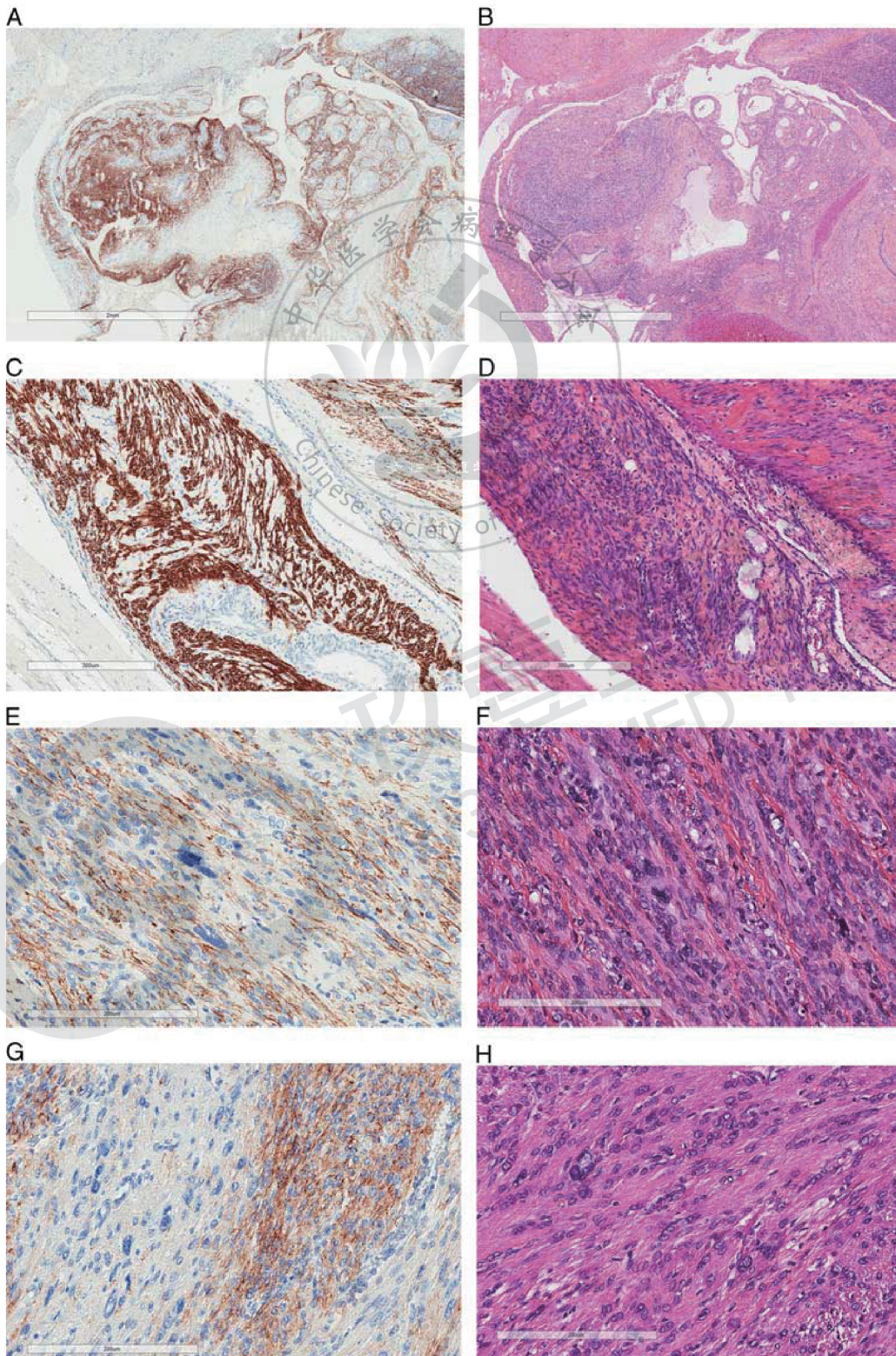


图5. (A 和 B) 一例 CD56 强阳性的静脉内平滑肌瘤病。(C 和 D) 另一例静脉内平滑肌瘤病, CD56 也强阳性表达, 血管为阴性。(E 和 F) 一种奇异形核平滑肌瘤, 显示 CD56 表达较少。(G 和 H) 另一例具有奇异形核的平滑肌瘤, 与更传统的区域 (右) 相比, 左侧的“奇异形”细胞中很少表达。

表2. 子宫平滑肌肿瘤中CD56表达

	CD56表达		CD56表达 均数±标准差
	是	否	
经典平滑肌瘤	25	5	68.7±31.8
富于细胞性平滑肌瘤	3	0	86.6±23
血管平滑肌瘤	3	0	83.3±15.2
奇异形核平滑肌瘤	8	2	36.2±21.3
静脉内平滑肌瘤病	4	0	67.5±39.4
STUMP	11	3	71.8±31.8
平滑肌肉瘤	11	3	77.7±29.4

STUMP 指恶性潜能未定的平滑肌肿瘤

表达,但未研究其他子宫平滑肌肿瘤。此外,同一研究结果报告了正常子宫肌层强表达 CD56,但具体例数不详^[1]。当时研究发现,子宫或其他部位的血管平滑肌 CD56 阴性^[1],我们的结果与这一观察结果一致。已纳入的 9 例 LMS,大多数为 CD56 阴性,但均为非子宫来源(1)。在另一项研究中,与卵巢梭形细胞病变相比,研究了 8 例子宫平滑肌肿瘤(具体类型不明)的 CD56 表达,其中 5 例可见强弱不等的表达(具体表达强度不详);卵巢平滑肌瘤(11 例)强表达 CD56+,与其他卵巢梭形细胞病变相似。因此,作者认为“卵巢平滑肌瘤来源于卵巢间质细胞,而不是血管壁或卵巢门平滑肌细胞”^[6]。因此,这实际上是第一次研究 CD56 在一系列子宫平滑肌肿瘤中的表达。我们发现,绝大多数,超过 80% 的子宫平滑肌肿瘤显示 CD56 表达。这种表达见于各种子宫平滑肌肿瘤,从良性到恶性,肿瘤性平滑肌肿瘤比正常子宫平滑肌细胞更广泛地表达 CD56。同时发现,在具有奇异细胞核的平滑肌瘤中,CD56 在肿瘤细胞中表达较为有限,“奇异”细胞通常为阴性,与附近的正常平滑肌细胞相反(图 5)。这些肿瘤中的大多数可以通过形态学和经典的平滑肌标记物(SMA 或 Desmin)进行诊断;然而,在有限的样本中,如子宫内膜活检或刮宫,或在来源不明的转移性肿瘤的研究中,不了解子宫平滑肌组织的 CD56 表达可能是一个潜在的陷阱。大多数子宫平滑肌肿瘤中 CD56 的表达也应从病理生理学角度进行观察;与邻近的子宫肌层相比,这些肿瘤似乎过度表达 CD56。我们只能假设一种可能的解释:CD56 被认为是活化的肌母细胞即骨骼肌干细胞的标志物^[7,8]。子宫平滑肌肿瘤 CD56 表达是否是肌源性/干细胞表型的间接证据仍有待阐明。这可能解释了“奇异”细胞不表达

CD56,因为其通常被认为是具有退变异型的细胞^[9]。

我们的发现在利用 CD56 鉴别诊断间叶性肿瘤时很重要,因为到目前为止,该标记物通常被认为是性索标记物。卵巢性索-间质肿瘤,通常为 Calretinin、CD99、Melan A 和抑制素阳性,同时 CD56+;因此,这个标记在很大程度上被认为是一个敏感的性索标记^[5]。McCluggage 等人^[5]表明,在 85 例卵巢性索间质肿瘤中,几乎所有肿瘤至少在一定程度上都表现出 CD56 阳性;在大多数肿瘤中,染色强度为中等至强、弥漫性(>50%),通常为细胞膜和细胞质阳性,卵巢纤维瘤的染色强度较低,通常表现为细胞质表达。在同一时期,另一个团队也看到了类似的结果^[10]。就子宫肿瘤而言,性索标记物在 UTROST 中表达,伴不同比例的平滑肌和上皮标记物^[11]阳性。另两项研究中,对 6 例^[12]和另外 4 例^[13] UTROSCT 进行各种

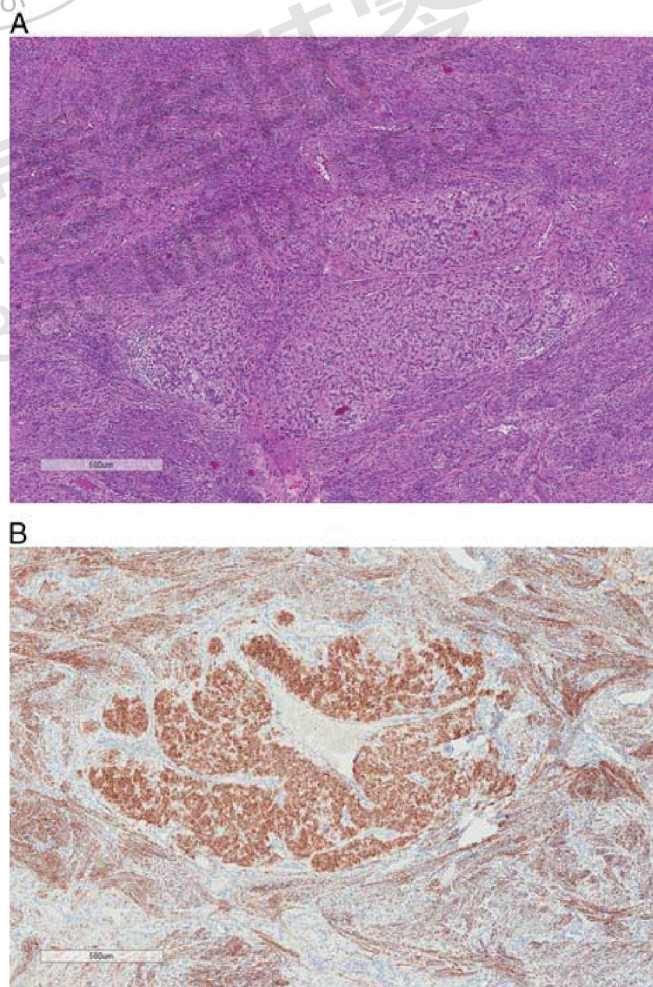


图6. (A) 肌层内的丛状微小瘤。(B) 肿瘤和邻近的肌层弥漫性表达 CD56。

标记物表达研究, 也显示 CD56 阳性; 因此, CD56 可以用于诊断 UTROSCT。同样, 所有 19 例高级别子宫内膜间质肉瘤均表现出细胞质阳性, 通常伴细胞膜 CD56 染色, 但没有进一步明确肿瘤成分分级 (高级别或低级别) [4]。同样, 6 例子宫内膜间质肉瘤中有 4 例没有明确分级, 但根据形态学描述 [14] 可能为低级别, 22 例子宫内膜间质肉瘤中有 17 例显示 CD56 阳性 [10]。另一个很少报告 CD56 的肿瘤是丛状微小瘤, 这是一种特殊的、小的、通常偶发的子宫病变, 具有性索样形态, 其组织发生仍不确定, 但可能起源于平滑肌 (图6)。在 3 例这样的病变中 CD56 阳性; 因此, 作者在考虑 CD56 作为性索标记物时, 认为丛状微小瘤可能是 UTROSCTs, 尽管这些病变没有表达其他更特异的性索标记物 [3]。然而, 正如我们在这里所展示的, CD56 几乎在每一类平滑肌肿瘤中都有表达; 因此, 它不能被认为是一个特异的性索标记。我们认为它在丛状微小瘤中的表达可能也是这种平滑肌染色的反映, 而丛状微小瘤代表平滑肌病变。

总之, 就我们所知, 这是首次检测子宫平滑肌肿瘤中 CD56 表达的研究。我们发现平滑肌肉瘤、良性平滑肌瘤及其变异型、恶性潜能未定平滑肌肿瘤和静脉内平滑肌瘤病都表达这种标记物。因此, 子宫平滑肌肿瘤应被添加到一系列表达 CD56 的肿瘤列表中, 如神经内分泌肿瘤、性索样肿瘤和子宫内膜间质肉瘤。值得重申的是, 这是一个非特异性标记物, 尤其是在妇科病理学的背景下中, 并不是一个性索特异性标记物。

参考文献

- Miettinen M, Cupo W. Neural cell adhesion molecule distribution in soft tissue tumors. *Hum Pathol* 1993;24:62-6.
- Harrington AM, Hari P, Kroft SH. Utility of CD56 immunohistochemical studies in follow-up of plasma cell myeloma. *Am J Clin Pathol* 2009;132:60-6.
- Nogales FF, Nicolae A, García-Galvis OF, et al. Uterine and extrauterine plexiform tumourlets are sex-cord-like tumours with myoid features. *Histopathology* 2009;54:497-500.
- McCluggage WG, Lee C-H. YWHAE-NUTM2A/B translocated high-grade endometrial stromal sarcoma commonly expresses CD56 and CD99. *Int J Gynecol Pathol* 2019;38:528-32.
- McCluggage WG, McKenna M, McBride HA. CD56 is a sensitive and diagnostically useful immunohistochemical marker of ovarian sex cord-stromal tumors. *Int J Gynecol Pathol* 2007; 26:322-7.
- He H, Luthringer DJ, Hui P, et al. Expression of CD56 and WT1 in ovarian stroma and ovarian stromal tumors. *Am J Surg Pathol* 2008;32:884-90.
- Laumonier T, Bermont F, Hoffmeyer P, et al. Human myogenic reserve cells are quiescent stem cells that contribute to muscle regeneration after intramuscular transplantation in immunodeficient mice. *Sci Rep* 2017;7:3462.
- Gudagudi KB, D'Entrèves NP, Woudberg NJ, et al. In vitro induction of quiescence in isolated primary human myoblasts. *Cytotechnology* 2020;72:189-202.
- Croce S, Young RH, Oliva E. Uterine leiomyomas with bizarre nuclei. *Am J Surg Pathol* 2014;38:1330-9.
- OHISHI Y, Kaku T, Oya M, et al. CD56 expression in ovarian granulosa cell tumors, and its diagnostic utility and pitfalls. *Gynecol Oncol* 2007;107:30-8.
- de Leval L, Lim GSD, Waltregny D, et al. Diverse phenotypic profile of uterine tumors resembling ovarian sex cord tumors. *Am J Surg Pathol* 2010;34:1749-61.
- Stewart CJR, Crook M, Tan A. SF1 immunohistochemistry is useful in differentiating uterine tumours resembling sex cord stromal tumours from potential histological mimics. *Pathology* 2016;48:434-40.
- Hurrell DP, McCluggage WG. Uterine tumour resembling ovarian sex cord tumour is an immunohistochemically poly phenotypic neoplasm which exhibits coexpression of epithelial, myoid and sex cord markers. *J Clin Pathol* 2007;60:1148-54.
- Tian W, Latour M, Epstein JI. Endometrial stromal sarcoma involving the urinary bladder. *Am J Surg Pathol* 2014;38: 982-9.

(卢朝辉 翻译 明健 姜彦多 审校)