

doi: 10.3969/j.issn.1009-6469.2020.08.008

◇临床医学◇

CD34、CD10、Ki-67、细胞周期蛋白 D1 联合应用在乳腺良性叶状肿瘤诊断中的价值

蒋艳¹, 徐曼¹, 汪向明², 司有谊¹, 李佳嘉², 怀建国¹作者单位:¹芜湖市第一人民医院病理科, 安徽 芜湖 241000;²皖南医学院附属第一医院弋矶山医院病理科, 安徽 芜湖 241001

通信作者: 怀建国, 男, 主任医师, 硕士生导师, 研究方向为肿瘤病理学及分子病理学, E-mail: Huaijg0415@126.com

基金项目: 安徽省重点研究与开发计划项目(1704f0804049)

摘要:目的 观察乳腺良性叶状肿瘤和纤维腺瘤的镜下形态学特点与免疫表型特征,并进一步探讨CD34、CD10、Ki-67、细胞周期蛋白D1(CyclinD-1)联合应用在两者鉴别诊断中的价值。**方法** 筛选芜湖市第一人民医院2016—2018年乳腺良性叶状肿瘤62例,纤维腺瘤73例,观察HE组织学特征,并用免疫组化检测CD34、CD10、Ki-67、CyclinD-1在肿瘤间质中的表达情况。**结果** 良性叶状肿瘤与纤维腺瘤中CD34的高表达(++及以上)阳性率分别为93.5%,90.4%($P>0.05$);CD10的高表达(++及以上)阳性率分别为72.6%,45.2%($P<0.05$);Ki-67的阳性表达率分别为27.4%,6.8%($P<0.05$);CyclinD-1的阳性表达率分别为77.4%,47.9%($P<0.05$);**结论** 良性叶状肿瘤与纤维腺瘤免疫表型存在差异,CD34、CD10、Ki-67、CyclinD-1的联合应用对两者的鉴别诊断及病人的预后评估具有较大参考意义。

关键词: 乳腺肿瘤/诊断; 抗原,CD34; 病理诊断; 乳腺叶状肿瘤; 纤维腺瘤; 免疫组织化学

Value of combined application of CD34, CD10, Ki-67 and CyclinD-1 in the diagnosis of benign phyllodes tumors of breast

JIANG Yan¹, XU Man¹, WANG Xiangming², SI Youyi¹, LI Jiajia², HUAI Jianguo¹

Author Affiliations: ¹Department of Pathology, The First People's Hospital of Wuhu, Wuhu, Anhui 241000, China; ²Department of Pathology, Yijishan Hospital of Wannan Medical College, Wuhu, Anhui 241001, China

Abstract: Objective To observe the microscopic morphological and immunophenotypic features of benign phyllodes and fibroadenomas of the breast, and to further explore the value of CD34, CD10, Ki-67 and CyclinD-1 in the differential diagnosis between them. **Methods** Sixty-two cases of breast benign phyllodes tumors and 73 cases of fibroadenoma in the First People's Hospital of Wuhu City from 2016 to 2018 were screened. The histological characteristics of HE were observed. The expressions of CD34, CD10, Ki-67 and CyclinD-1 in the stroma of breast tumors were detected by immunohistochemistry. **Results** The positive rates of CD34 (++ and above) in benign phyllodes tumors and fibroadenomas were 93.5% and 90.4%, respectively ($P>0.05$), the positive rates of CD10 (++ and above) were 72.6% and 45.2%, respectively ($P<0.05$), the positive rates of Ki-67 were 27.4% and 6.8%, respectively ($P<0.05$), and the positive rates of cyclinD-1 were 77.4% and 47.9% respectively ($P<0.05$). **Conclusion** There are differences in immunophenotypes between benign phyllodes tumors and fibroadenomas. The combined use of CD34, CD10, Ki-67 and CyclinD-1 is of great significance in differential diagnosis and prognosis evaluation of patients with benign phyllodes tumors.

Key words: Breast neoplasms/diagnosis; Antigens, CD34; Pathological diagnosis; Breast phyllodes; Fibroadenoma; Immunohistochemistry

乳腺叶状肿瘤(phyllodes tumours, PTs)是纤维上皮性肿瘤的一种,在以往常常被认为是一种很罕见的乳腺肿瘤^[1]。但是随着乳腺肿瘤在全球发病率的不断升高,PTs的发病率也在逐年上升,尤其在亚洲女性中更为明显^[2]。通过长期大量的临床随访观察,PTs具有较高的复发率和转移率。纤维腺瘤

(fibroadenoma, FA)是乳腺最常见的一种良性纤维上皮性肿瘤,同时具有向上皮和间叶双向分化的特征^[3]。在临床病理诊断工作中,对良性PTs和FA鉴别诊断仍存在一定的分歧,临床治疗面临的难题是手术方式的选择、病人预后的判断和防止复发转移。本研究对62例良性PTs及同期73例FA进行回

顾性研究,观察其形态学特点和免疫组化特征。

1 资料与方法

1.1 一般资料 本研究按照 WHO 乳腺肿瘤组织学分类(2012)标准,选取芜湖市第一人民医院病理科 2016—2018 年手术治疗的病例,其中乳腺良性 PTs 62 例,FA 73 例,将两者进行对照研究。本研究符合《世界医学协会赫尔辛基宣言》相关要求,所有病人或其近亲属均签署知情同意书。

1.2 方法 肿瘤标本手术切除后首先经 10% 中性甲醛固定,典型病变组织取材,包埋,切片,苏木素-伊红染色,免疫组化标记,显微镜下观察。一抗有 CD34、CD10、Ki-67、CyclinD-1,免疫组化试剂均购自福州迈新生物技术开发有限公司。本研究中免疫组化标记采用 SP 法。

1.3 免疫组化结果判读 CD34、CD10 阳性表达为间质细胞质着色,本研究中阳性等级主要根据间质细胞显色强度和显色细胞所占同类细胞总数的比例两项指标综合判断。间质细胞显色强度从弱到强可以分为:无色、淡黄色、棕黄色、棕色,对应分别计分为 0、1、2、3;间质阳性细胞数占间质总数的比例可以分为 0%、< 25%、25%~50%、> 50%;对应分别计分为 0、1、2、3。两项指标相加得出结果,0 分记为(-)、2 分记为(+)、3~4 分记为(++)、5~6 分记为(+++)。在数据统计中把(0+)合并为低表达;(++/+++)合并为高表达。Ki-67、CyclinD-1 阳性表达是肿瘤间质细胞核呈现棕黄(褐)色,在高倍镜下计数 1 000 个肿瘤细胞,显色细胞数≥5%为阳性,< 5%为阴性。

1.4 统计学方法 本研究采用统计学软件 SPSS 21.0 处理数据,采用 χ^2 检验及确切概率计算。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 CD34、CD10 在良性 PTs 和 FA 中的表达 CD34 在良性 PTs 中低表达(0+) 4 例,高表达(++/+++)58 例(图 1);在 FA 中低表达(0+) 7 例,高表达(++/+++)66 例;两者之间表达的差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 1。

CD10 在良性 PTs 中低表达(0+) 17 例,高表达(++/+++)45 例(图 2);在 FA 中低表达(0+) 40 例,高表达(++/+++)33 例;两者之间表达的差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

2.2 Ki-67、CyclinD-1 在良性 PTs 和 FA 间质中的表达 Ki-67 在良性 PTs 中表达阳性率为 27.4%(图 3),在 FA 中表达阳性率为 6.8%,两者之间表达的差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2。

表 1 CD34、CD10 在良性 PTs 和 FA 中的表达/例

组别	例数	CD34		CD10	
		0/+	++/+++	0/+	++/+++
PTs	62	4	58	17	45
FA	73	7	66	40	33
χ^2 值		0.441		10.299	
P 值		0.507		0.002	

注:PTs 为乳腺叶状肿瘤,FA 为纤维腺瘤

CyclinD-1 在良性 PTs 中表达阳性率为 77.4%(图 4),在 FA 中表达阳性率为 47.9%,两者之间表达的差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 Ki-67、CyclinD-1 在良性 PTs 和 FA 间质中的表达/例

组别	例数	Ki-67		CyclinD-1 阳性表达	
		阳性	阴性	阳性	阴性
PTs	62	17	45	48	14
FA	73	5	68	35	38
χ^2 值		10.400		12.298	
P 值		0.002		0.001	

注:PTs 为乳腺叶状肿瘤,FA 为纤维腺瘤

2.3 随访 肿瘤病人手术后随访 5~40 个月,62 例良性 PTs 中有 3 例复发,再次行扩大手术切除,术后病理诊断为交界性 PTs。73 例 FA 病人手术切除后均无复发。

3 讨论

PTs 是乳腺肿瘤中比较少见的一种,WHO 乳腺肿瘤组织学分类(2012)标准^[4]根据肿瘤边缘生长方式、肿瘤间质细胞的异型性和增生程度等特征将叶状肿瘤分为良性、交界性和恶性 3 种类型。叶状肿瘤的复发率较高,可以达到 20% 以上,且具有一定的转移率^[5]。当前病理形态学观察是 PTs 诊断的主要手段,根据 WHO2012 年的乳腺肿瘤诊断标准,认为 PTs 与管内型 FA 相似,都可以呈现分叶状结构,有双层上皮成分沿裂隙排列,鉴别诊断困难。但是良性叶状肿瘤易复发,有潜在恶性可能,临床应扩大切除(肿瘤外 1~2 cm)^[6]。本研究探讨 CD34、CD10、Ki-67、CyclinD-1 联合应用在乳腺良性 PTs 与 FA 鉴别诊断中的价值,为病人的进一步临床治疗提供理论依据。

3.1 组织形态学特征 良性 PTs 肿瘤界限清楚,分叶状结构明显,由增生的间质突入扩张的裂隙样腺腔,腺腔内衬腺上皮与肌上皮,腺管构型和上皮细胞形态不一,多为管内型生长方式,局部导管上皮可以出现普通型增生及反应性异型增生。增生的间质细胞呈短梭形,其密度不一,在导管及裂隙周围较高。间质细胞异型性不明显或仅有轻度异型,

核分裂像无或少见,一般<4个/10高倍视野(图5)。

FA是由末梢导管小叶单位衍生的肿瘤,常呈多结节状,境界清楚,包膜完整。主要由胶原及纤维母细胞组成的间质和扭曲的小叶结构。管内型间质细胞丰富,挤压导管,形成细长分支状线状结构和裂隙样的腔隙,小管呈弓形结构覆盖于间质结节的表面。管周型导管保持圆形中空管腔,纤维母细胞呈同心圆围绕腺管排列,但是该型较少见。间质细胞分布均匀,形态温和,核短梭形,染色质均匀,核分裂像偶见。部分病例可伴有黏液变性,间质胶原化。导管上皮可以发生增生性病变,如普通型增生,非典型增生等(图6)。

3.2 免疫表型特征 CD34^[7]是一种分子量110 kDa的单链穿膜蛋白,是阶段特异性人类造血组织白细胞分化抗原,作为一种内皮细胞标记被广泛应用在病理诊断及研究中,在一些肿瘤的间质细胞和上皮细胞也着色。本研究中CD34在良性PTs与FA之间表达的差异无统计学意义($P>0.05$)。文献报道^[8]CD34高表达于少数间叶细胞及其相应肿瘤中。有文献^[9]首次证实了CD34抗原存在于正常乳腺小叶的成纤维细胞表面。研究报道^[10]CD34在良性PTs中表达率明显增高,交界性PTs中表达降低,恶性PTs中表达率明显下降甚至缺失。故认为,CD34在良性PTs与FA鉴别诊断中的意义不大,但是在PTs良性、交界性、恶性鉴别诊断中有一定价值,表达的阳性率呈现出由高到低的趋势。

CD10全称普通急性淋巴母细胞性白血病抗原,是一种锌依赖性细胞膜金属结合蛋白。本研究中CD10在良性PTs与FA之间表达差异有统计学意义($P<0.05$)。文献报道^[11],CD10在PTs中呈阳性表达,在FA中通常不表达,而且CD10的表达强度与肿瘤的分级呈正相关性。本研究与文献报道相一致。另有研究表明^[12]CD10表达的阳性率与叶状肿瘤的级别密切相关,在良性PTs中低表达,在交界性、恶性PTs中表达的阳性率不断上升。还有文献报道^[13],CD10的表达率与叶状肿瘤的复发、转移有一定的相关性,在CD10高表达的肿瘤中,病人发生转移率也明显升高。

Ki-67是细胞核内分裂增殖相关蛋白,它表达于增生细胞核^[14]。本研究中Ki-67在良性PTs、FA中表达阳性率分别为27.4%,6.8%,表达的差异有统计学意义($P<0.05$)。密西根大学Kleer研究^[15],Ki-67中位标记指数,恶性叶状肿瘤是良性的3倍,Ki-67表达情况在FA、良性、交界性、恶性PTs中呈现由低到高逐渐增强的趋势。这与形态学上PTs间质的异

型增生相对应。

CyclinD-1是周期素依赖激酶的调节因子,周期素D1为细胞周期中G1期进入S期的一个重要调控因子,通过激活CdK4或CdK6等作用,促进DNA合成,加速细胞增殖,其表达范围广^[16]。本研究中CyclinD-1在良性PTs,FA中表达阳性率分别为77.4%,47.9%,表达的差异有统计学意义($P<0.05$)。CyclinD-1在良性PTs中高表达可能与肿瘤间质的异型增生有关。研究报道,CyclinD-1的阳性表达率也是随着叶状肿瘤的分级而增加,即在交界性、恶性PTs中,CyclinD-1阳性表达明显上升。

综上所述,良性PTs与FA的鉴别诊断有以下几点:①肿瘤边缘:良性PTs没有明确包膜,边界较清楚,局灶可以出现推挤状生长;FA大多有明确纤维包膜,边界清楚,不呈推挤状生长。②核分裂像,良性PTs通常间质可以见到核分裂像,一般<4个/10高倍视野;FA的间质细胞核分裂像极少,或无。但是良性PTs和FA形态学鉴别诊断确实困难,通过对免疫表型特点的研究,发现CD34、CD10、Ki-67、CyclinD-1等指标的联合应用有助于良性PTs和FA的鉴别诊断。

(本文图1~6见插图8-1)

参考文献

- [1] 商晓青,张立英,祁晓莉.乳腺恶性叶状肿瘤与癌同时发生临床病理观察[J].诊断病理学杂志2019,26(1):26-29.
- [2] 汪进城,汪虎,张配,等.miRNA-506在乳腺癌中的表达及其意义[J].山西医科大学学报,2017,48(8):847-851.
- [3] 含笑,胡茂能,余梁,等.乳腺钼靶摄影中乳腺癌影像学表现和相关肿瘤标志物表达的相关性[J].安徽医学,2019,40(1):5-8.
- [4] LAKHANI SR, ELLIS IO, SCHNITT SJ, et al. WHO classification of tumours of the breast[M]. Lyon: IARC Press, 2012.
- [5] 丁华野.乳腺病理诊断病例精选[M].北京:人民卫生出版社, 2015:341-343.
- [6] 丁雨钦,杨红健.乳腺叶状肿瘤的诊治进展[J].中华普通外科杂志,2016,31(5):439-440.
- [7] 郑唯强.乳腺纤维上皮性肿瘤诊断上的困惑及其对策[J].临床与实验病理学杂志,2018,34(9):945-947.
- [8] LIEN HC, HUANG CS, YANG YW, et al. Mutation analysis of MED12 exon2 in a spectrum of fibroepithelial tumours of the breast: implications for pathogenesis and histogenesis. [J]. Histopathology, 2016, 68(3):433-441.
- [9] TAN BY, TAN PH. A diagnostic approach to fibroepithelial breast lesions[J]. Surg Pathol Clin, 2018, 11(1):17-42.
- [10] NOZAD S, SHEEHAN CE, GAY LM, et al. Comprehensive genomic profiling of malignant phyllodes tumors of the breast[J]. Breast Cancer Res Treat, 2017, 162(3):597-602.
- [11] WIDYA RL, RODRIGUES MF, TRUONG PT, et al. Malignant epi-

- thelial transformation in phyllodes tumor: a population-based case series[J].Cureus,2017,9(11):e1815.DOI:10.7759/cureus.1815.
- [12] 李军红,李晟磊.乳腺分叶状肿瘤的45例临床病理观察[J].肿瘤基础与临床,2018,31(4):322-324.
- [13] 邵志叶,陈卫宇,许海芳.20例乳腺分叶状肿瘤临床病理分析[J].浙江实用医学,2016,21(4):296-298.
- [14] 胡传朋,刘勇,程宝智,等.HER-2和Ki-67在激素依赖性乳腺癌中的表达及其临床意义[J].安徽医学,2017,38(4):450-453.
- [15] TAN BY, ACS G, APPLE, et al.Phyllodes tumors of the breast: a consensus review[J].Histopathology,2016,68(1):5-21.
- [16] P ANKO N, JEBRAN AA, CTOMNBERAWALLA A, et al.Invasive ductal carcinoma within a benign phyllodes tumor [J].Am J Case Rep,2017,18:813-816.
- (收稿日期:2019-06-15,修回日期:2019-08-11)

doi:10.3969/j.issn.1009-6469.2020.08.009

◇临床医学◇

妊娠期糖尿病母亲葡萄糖耐量试验不同时点血糖水平与新生儿体格发育相关性分析

胡敏¹,朱贝贝²

作者单位:¹马鞍山市妇幼保健院新生儿科,安徽 马鞍山 243000;²安徽医科大学公共卫生学院,安徽 合肥 230032
基金项目:国家自然科学基金资助项目(81602866)

摘要:目的 描述妊娠期糖尿病(GDM)母亲口服糖耐量(OGTT)不同时点血糖值与新生儿体格发育相关性,为GDM规范诊断提供依据。方法 选取2019年1—11月在马鞍山市妇幼保健院住院的新生儿84例,均母亲诊断为GDM,回顾母亲孕期OGTT不同时点血糖值,根据单项血糖指标异常及异常指标数分组,比较不同组间包括体质量、身长、头围、皮下脂肪等体格发育指标分布差异性,对有相关性的指标进行多元线性回归分析。结果 空腹血糖(FPG)、服糖后1 h血糖(1 h PG)以及服糖2 h血糖(2 h PG)异常发生率分别为78.3%、85.7%和79.8%。仅1 h PG组体质量、头围均数分布差异有统计意义,异常组高于对照组。在调整胎龄后,多元线性回归分析1 h PG与头围存在显著正相关, β 值为1.04(95%CI:0.15~1.93)。结论 母亲OGTT不同时点血糖值与新生儿体格发育相关性存在差异,在GDM诊断时应重视每一项指标的异常,及时诊断和有效干预。

关键词:糖尿病;妊娠; 身高; 出生体质量; 皮下脂肪; 口服糖耐量试验; 新生儿

Correlation analysis of blood glucose level and neonate physical growth at different time points of OGTT in GDM

HU Min¹,ZHU Beibei²

Author Affiliations:¹Department of Neonatology, Ma' anshan Maternal and Children Health Hospital, Ma' anshan, Anhui 243000, China;²School of Public Health, Anhui Medical University, Hefei, Anhui 230032, China

Abstract: Objective To describe the relationship between blood glucose and physical development of neonates at different time points of oral glucose tolerance test (OGTT) in gestational diabetes mellitus (GDM), so as to provide a basis for the standard diagnosis of GDM. **Methods** Eighty-four neonates in Ma' anshan Maternal and Children Health Hospital from January to November 2019 were selected and their mothers were diagnosed as GDM. The blood glucose values at different time points of OGTT were reviewed. Neonates were assigned in different groups according to the abnormal single blood glucose index and the number of abnormal index. The differences in the distribution of physical development indexes including body weight, body length, head circumference and subcutaneous fat between different groups were compared, and the related indexes were analyzed by multiple linear regression analysis. **Results** The incidence of FPG, 1h PG and 2h PG was 78.3%, 85.7% and 79.8%, respectively. Only the distribution difference of body weight and head circumference in 1h PG group was statistically significant, and body weight and head circumference of the abnormal group were higher than that of the control group. After adjusted the gestational age, multiple linear regression analysis showed that there was a significant positive correlation between 1h PG and head circumference, β value was 1.04 (95% CI: 0.15-1.93). **Conclusion** There are differences in the correlation between blood glucose and physical development of newborn at different time points of OGTT. We should pay attention to the abnormality of each index in the diagnosis of GDM, and make time-