

涎腺肿瘤免疫组化研究

熊 敏 吴惠茜

(病理学教研室)

提 要 应用6种抗体(CEA、MAK-6、EMA、S-100、GFAP、HHF-35)对55例涎腺肿瘤和9例肿瘤旁涎腺组织进行免疫组化研究,结果表明:肿瘤旁涎腺组织的免疫光谱,以腺管上皮细胞为一端,肌上皮细胞为另一端,润管细胞和腺泡细胞位于光谱中间段,多形性腺瘤起源于同一类细胞,而不是混合性起源。简略介绍HHF-35的性质和应用价值,在识别肌上皮细胞方面,HHF-35比GFAP更为敏感。

关键词 涎腺肿瘤 免疫组化 肌上皮细胞

涎腺肿瘤免疫组化研究,国外已有文献报道,而国内却未见有系统研究报告。涎腺肿瘤种类繁多,组织结构也较复杂,用免疫组化方法研究其肿瘤细胞表型,对了解涎腺肿瘤细胞成分及其组织起源是有其一定意义的。现将观察结果报道如下。

材 料 与 方 法

所用材料是近年来中山医科大学病理学教研室常规外检诊断的涎腺肿瘤55例。重新复查HE切片,按WHO标准分类:多形性腺瘤11例,单形性腺瘤7例,腺样淋巴瘤10例,粘液表皮样癌8例,腺样囊性癌3例,腺泡细胞癌8例,腺癌3例,鳞癌5例。9例肿瘤旁涎腺组织。组织经10%福尔马林液固定、常规石蜡包埋,切片为4 μ m,连续切片,每例作以下6种免疫组化染色。包括单克隆抗体角蛋白(mono-clonal antibody keratin, MAK-6 1:20)和单克隆抗体肌动蛋白(a muscle-actin-specific monoclonal antibody, HHF35 1:100)及下列4种抗血清:癌胚抗原(carcinoembryonic antigen, CEA 1:300)、上皮细胞膜抗原(epithelial membrane antigen, EMA 1:40)、S-100蛋白(S-100 protein, S-100 1:250)和胶质纤维酸性蛋白(glial fibrillary acidic protein, GFAP 1:800)。MAK-6为Triton公司产品,HHF₃₅为ENZO产品,其余为Dako公司产品。ABC药盒为Vector公司生产。全部用ABC

法,染色按常规操作程序进行。苏木素复染。

结 果

肿瘤旁涎腺组织 结果见表1。

表1 9例肿瘤旁涎腺免疫组化染色阳性例数

	腺管细胞		润管细胞		腺泡细胞		肌上皮细胞	
	±*	+**	±	+	±	+	±	+
CEA		8	1		1	8		
MAK-6		9	1	1		6		1
EMA	1	5	1					
S-100			3	1	2	1	3	2
GFAP							7	2
HHF35							1	8

* ±: 散在少数细胞弱阳性,以下表同

** +: 多数细胞阳性,以下表同

9例肿瘤旁涎腺组织,腺管细胞和腺泡细胞对CEA和MAK-6大多数表现为阳性。但EMA对腺管细胞阳性率较腺泡细胞为高。润管细胞MAK-6阳性2例,CEA和EMA皆各1例呈弱阳性。GFAP和HHF35对上皮性成分为阴性,S-100对润管细胞和腺泡细胞阳性反应分别为4例和3例。肌上皮细胞HHF35全部阳性(图1),GFAP2例阳性(图2),7例只见个别细胞弱阳性;S-1005例阳性、MAK-6仅1例阳性。

多形性腺瘤 表2显示,多形性腺瘤的导

管细胞仍表现为明显上皮性质。实性上皮样组
表 2 11例多形性腺瘤免疫组
化染色阳性例数

	腺管细胞		实性上皮样 细胞区		粘液区 细胞		软骨区 细胞	
	±	+	±	+	±	+	±	+
CEA		11		4				
MAK-6		8	1	7				
EMA		7		3				
S-100				5		6		3
GFAP				5	1	4		
HHF35				11	2	5		1

表 3 恶性型涎腺肿瘤免疫组化染色结果

组织学类型	例数	CEA		MAK-6		EMA		S-100		GFAP		HHF35	
		±	+	±	+	±	+	±	+	±	+	±	+
粘液表皮样癌	8												
腺管细胞			5		5	4	1						
实性上皮区细胞		1	5		6	6	1	1				2	6
粘液区细胞			5		1	1		4					3
腺泡细胞癌	8												
腺管细胞			1		2								1
腺泡细胞			8		7	2		1				1	4
腺样囊性癌	3		3		2	3	1					1	
腺 癌	3	1	2		3	2						1	
鳞 癌	5	1	4		4	4							

粘液表皮样癌、腺泡细胞癌和腺样囊性癌对上皮性和非上皮性标记抗体皆可呈不同程度的阳性反应。而腺癌和鳞癌只对上皮性标记抗体呈阳性反应。

讨 论

肿瘤旁涎腺组织免疫染色，从表 1 可清楚地看出，腺管细胞对上皮性标记抗体呈普遍阳性反应；HHF35 只对肌上皮细胞呈阳性反应。因此，可以把腺管细胞作为非肿瘤性涎腺组织免疫光谱的一端，而肌上皮细胞作为另一端；S-100 对润管细胞、腺泡细胞和肌上皮细胞呈阳性或弱阳性反应；CEA、MAK-6 对润管细胞和腺泡细胞亦可呈阳性或弱阳性反应。因此，

胞区，6 种抗体皆出现阳性反应（图 3，4），虽阳性例数和强度有所不同，HHF35 则全部阳性。粘液区星状细胞，上皮性标记抗体全部阴性，S-100、GFAP、HHF35 呈阳性。

7 例单形性腺瘤，导管细胞对 CEA、MAK-6 各有 5 例阳性；而实性细胞条索区，CEA、MAK-6 和 HHF35 呈阳性反应的分别为 5 例、7 例、7 例。

10 例腺样淋巴瘤，上皮成分对上皮性标记抗体绝大部分病例呈阳性反应。S-100 有 7 例呈微弱阳性，GFAP 和 HHF35 呈阴性反应。

恶性型涎腺肿瘤 染色结果见表 3。

润管细胞和腺泡细胞在免疫光谱中处于中间位置，这些细胞的免疫表型属于过渡型。这与 Stead^[1] 发现相似。GFAP 在本研究中，对非肿瘤性涎腺组织的肌上皮细胞有 2 例呈阳性反应。Zarbo 等^[2] 报告 10 例正常涎腺组织，GFAP 呈阴性反应。而肿瘤旁涎腺组织，GFAP 对肌上皮细胞、润管细胞和浆液性细胞的阳性率分别为 15/94、4/94、5/94。说明肿瘤旁涎腺组织，虽然不是肿瘤，但与正常组织比较，在免疫表型上已发生了变化。意味着细胞的基因表达也有了改变。

多形性腺瘤在 HE 切片上，组织结构比较复杂，包括上皮和间胚叶组织，曾被认为是混合性起源。在免疫组化研究中，我们的结果

和文献资料^[1-5]表明, 在 多形性腺瘤中, 有些成分, 如腺管细胞, 对 上皮性标记抗体(CEA、keratin、EMA)呈阳性反应; 而粘液区星状细胞和软骨细胞对非上皮性标记抗体(S-100、GFAP、HHF35)呈阳性反应; 而实性上皮样细胞区对上述两类标记抗体皆呈阳性反应。同一类细胞对 上皮性和非上皮性抗体皆呈阳性反应, 说明这些细胞有同一来源, 具有双相分化潜能。我们同意 Stead、Zarbo 和 Croker^[3]等观点, 认为多形性腺瘤可能来源于导管的储备细胞或肌上皮细胞。这种细胞在肿瘤发生过程中, 由于不明因素激发细胞某些基因的启动或抑制, 导致细胞基因表达发生异常, 使同一类细胞具有上皮性和间叶性免疫表型。只是随着肿瘤的发展而各自向不同方向分化。最后使部分瘤细胞发展为上皮性细胞, 另一部分发展为具有间胚叶性质的细胞, 仍有一部分瘤细胞具有复合的免疫表型。从而出现多形性腺瘤组织学成分的复杂性。

HHF35是肌原性特异的肌动蛋白的单克隆抗体(a muscle-actin-specific monoclonal antibody)^[6]。其抗原取自人类心肌。McAb actin(HHF35)对骨骼肌细胞、平滑肌细胞、心肌细胞、肌上皮细胞、小动脉外皮细胞呈阳性反应。在病理情况下, HHF35能与愈合中伤口内的肌纤维母细胞、平滑肌和横纹肌肿瘤及动脉粥样硬化灶起阳性反应。由于 HHF35对肌源性细胞特异和敏感, 在外科病理诊断上越来越多用于软组织肿瘤的研究^[7]。在涎腺肿瘤和汗腺肿瘤中, 在 HE 切片上, 有时很难鉴别上皮细胞和肌上皮细胞。因此, 用免疫组化方法鉴别上皮细胞和肌上皮细胞是必要的。Stead 提出 keratin、S-100、GFAP联合使用, 可鉴别上述两型细胞。该作者认为 GFAP 对

肌上皮细胞有特异性。但我们的结果表明, GFAP 对肌上皮细胞并不敏感, 9例肿瘤旁涎腺, GFAP 对肌上皮细胞仅2例呈阳性, 7例仅个别细胞弱阳性; 而 HHF35则全部呈明显阳性。因此, 我们认为识别肌上皮细胞HHF35优于 GFAP。

(本文图见插页4)

参 考 文 献

- [1] Stead RH, et al. An immunohistochemical study of pleomorphic adenomas of the Salivary gland. *Hum Pathol* 1988;19:(1) 32.
- [2] Zarbo RJ, et al. Immunoreactive GFAP in normal and neoplastic salivary glands: A Combined immunohistochemical and immunoblot study. *Surg Pathol* 1988;1:(1) 55.
- [3] Gustafsson, et al. GFAP and desmin in salivary neoplasm. *Virchow Arch B Cell Pathol* 1988;57(5)303.
- [4] Palmer RM, et al. Immunohistochemical identification of cell types in pleomorphic adenoma, with particular reference to myoepithelial cells. *J Pathol* 1985;146(3):213.
- [5] Crocker J, et al. Immunohistochemical demonstration of S-100 Protein in Salivary gland neoplasms. *J Pathol* 1985;146(2):115.
- [6] Tsukada T, et al. HHF35, a muscle-actin-specific monoclonal antibody I. Immunocytochemical and biochemical characterization. *Am J Pathol* 1987;126(1):51.
- [7] Tsukada T, et al. HHF35, a muscle-actin-specific monoclonal antibody II. Reactivity in normal, reactive and neoplastic human tissue. *Am J Pathol* 1987; 127(2) 389.

AN IMMUNOHISTOCHEMICAL STUDY OF THE SALIVARY GLAND NEOPLASM

Xiong Min Wu Huiqian

(Department of pathology)

Fifty-five cases of salivary gland neoplasm and 9 cases of salivary gland para-tumor (SGPT) were studied with six immunologic antibodies (including; carcinoembryonic antigen-CEA, monoclonal antibody keratin(MAK)-6, epithelial membrane antigen(EMA) S-100 protein-S-100, glial fibrillary acidic protein(GFAP) and muscle-actin-specific monoclonal antibody(HHF35) by immunohistochemical methods. Experimental results demonstrated the duct cells situated at the end of the immunologic spectrum of SGPT, myo-epithelia at the other end. Intercalated duct cells and acinar cells occupied a medial portion of the spectrum. On the other hand, in the pleomorphic adenoma, duct cells were widespread positive with some epithelial marker antibodies (such as, CEA, MAK-6, EMA). Stellate cells of the myxoid region and chondroid cells presented immunoreaction with S-100, GFAP, HHF35. Cells of the solid epithelial areas coexpressed positive reaction with both epithelial and non-epithelial antibodies as markers. So, the pleomorphic adenoma of salivary gland was thought to arise from a single origin rather than a mixed origin of tumor. In order to identify myoepithelium, obviously, HHF35 is more sensitive than GFAP.

Key words Salivary gland neoplasm Immunohistochemistry Myoepithelium

• 简 讯 •

第七届中日寄生虫学学术研讨会在广州召开

中华医学会主办，省卫生厅、省寄生虫学会与中华医学会广东分会承办的《第七届中日寄生虫学学术研讨会》于1990年11月13与14日在广州云山大酒店举行。会议的中方代表121名，论文132篇，大会宣读21篇；日方代表7名，论文8篇，大会宣读6篇。我校徐秉铨教授为该会名誉主席，彭文伟教授代表中方，吉田幸雄教授代表日方分别在大会上讲了话；主席团成员为彭文伟教授、黄光华厅长、刘约翰教授、吉田幸雄教授、中林敏夫教授。我校黎家灿副教授为学术秘书长，省卫生厅外事办李国源同志为行政秘书长。我校寄生虫学教研室容瑾教授、余新炳和陈发凯讲师分别在大会上宣读了论文。会上学术气氛热烈、融合。会议促进了中日学者的互相了解和增强了友谊。下届会议将在日本召开。

(寄 讯)



图1 肌上皮细胞, HHF35染色阳性
ABC法 × 100

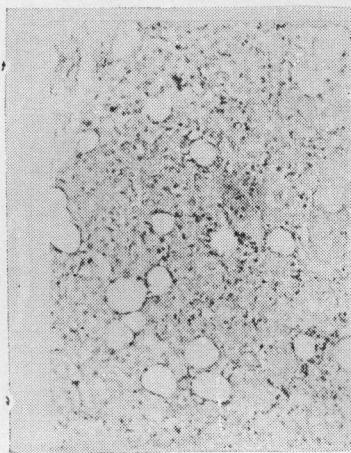


图2 肌上皮细胞GFAP染色阳性
ABC法 × 100



图3 多形性腺瘤实性上皮区细胞,
MAK-6染色阳性 ABC法 × 100



图4 多形性腺瘤实性上皮区细胞,
HHF35染色阳性 ABC法 × 100