

# 睑板腺癌患者临床病理及免疫组化特征分析

牛蔓\*, 赵莹\*, 蔡凤梅, 李元朋, 钱薇, 王卉芳

引用:牛蔓,赵莹,蔡凤梅,等. 睑板腺癌患者临床病理及免疫组化特征分析. 国际眼科杂志, 2024,24(11):1842-1845.

基金项目:陕西省重点研发计划(No.2022SF-504)

作者单位:(710000)中国陕西省西安市人民医院(西安市第四医院)病理科

\*:牛蔓和赵莹对本文贡献一致。

作者简介:牛蔓,主治医师,研究方向:眼上皮性肿瘤的发病机制及病理诊断;赵莹,副主任医师,研究方向:眼肿瘤及女性生殖系统肿瘤的发病机制及临床病理诊断。

通讯作者:王卉芳,主任医师,病理科主任,研究方向:女性生殖系统及眼常见肿瘤的发病机制及病理诊断. 1248038151@qq.com

收稿日期:2024-03-03 修回日期:2024-09-27

## 摘要

**目的:**探讨睑板腺癌(MGC)的临床病理及免疫组化(IHC)特征。

**方法:**连续收集我院2015-01-01/2020-12-31术后病理确诊MGC患者,回顾分析临床病理资料。所有病例癌组织进行IHC染色。IHC方法采用En-Vision两步法,DAB显色,苏木精复染。

**结果:**共收集50例患者,年龄26-80(中位60)岁,男21例,女29例,男女性别比例1:1.38。发病部位以上眼睑占66%(33/50);组织病理学上,中-低分化者占70%(35/50)。MGC患者IHC指标表达率:GATA-3占98%(49/50)、EMA占98%(49/50)、CAM5.2占84%(42/50)、AR占82%(41/50)、MSH2占100%(50/50)、MSH6占100%(50/50)、MLH1占100%(50/50)、PMS2占100%(50/50)、Ki67占50%-90%。本组病例随访12-72 mo,复发5例,死亡0例。

**结论:**MGC组织病理学诊断应着重观察癌细胞胞浆,以寻找皮质腺分化的相关线索。使用IHC辅助诊断时,需要多项指标进行综合分析,大多数MGC癌细胞呈GATA-3、EMA、AR、CAM5.2阳性,Ki67增殖指数较高。另外,诊断MGC时,需同时进行Muir-Torre综合征相关IHC指标筛查。

**关键词:**睑板腺癌;临床病理;免疫组化

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2024.11.28

## Analysis for clinicopathological and immunohistochemical characteristics of patients with meibomian gland carcinoma

Niu Man, Zhao Ying, Cai Fengmei, Li Yuanpeng, Qian Wei, Wang Huifang

**Foundation item:** Key Research and Development Project of Shaanxi Province (No.2022SF-504)

Department of Pathology, Xi'an People's Hospital (Xi'an Fourth Hospital), Xi'an 710000, Shaanxi Province, China

\* Co-first authors: Niu Man and Zhao Ying

**Correspondence to:** Wang Huifang. Department of Pathology, Xi'an People's Hospital (Xi'an Fourth Hospital), Xi'an 710000, Shaanxi Province, China. 1248038151@qq.com

Received:2024-03-03 Accepted:2024-09-27

## Abstract

• **AIM:** To explore the clinicopathological and immunohistochemistry(IHC) characteristics of meibomian gland carcinoma (MGC).

• **METHODS:** Patients who were pathologically diagnosed as MGC from January 1, 2015 to December 31, 2020 in our hospital were enrolled, and their clinicopathological information was retrospectively analyzed. Cancer tissues from all the cases were IHC stained. En Vision two-step method, DAB staining, as well as hematoxylin re-staining were applied in the IHC assay.

• **RESULTS:** A total of 50 patients with 21 males and 29 females (1:1.38) were enrolled in the study, ranging from 26 to 80 years old, with a median age of 60 years. The upper eyelid, which was the predilection site, accounting for 66% (33/50). Histopathologically, moderately or poorly differentiated was in the majority (35/50, 70%). The expression rates of IHC parameters of MGC patients were as follows: GATA-3 (49/50, 98%), EMA (49/50, 98%), CAM5.2 (42/50, 84%), AR (41/50, 82%), MSH2 (50/50, 100%), MSH6 (50/50, 100%), MLH1 (50/50, 100%), PMS2 (50/50, 100%), Ki67 (positive, 50%-90%). All the patients were followed up for 12 to 72 mo, with 5 cases of recurrence and 0 deaths.

• **CONCLUSION:** Pathological diagnosis of MGC should focus on observing cancer cells' cytoplasm to find relevant clues for cortical gland differentiation. Comprehensive analysis of multiple indicators is required when using IHC to assist diagnosis. For most MGC cancer cells, positive expressions of GATA-3, EMA, AR, CAM5.2 and a high Ki67 proliferation index could be always found. In addition, screening for Muir-Torre syndrome related IHC indicators could be also performed in diagnosing MGC simultaneously.

• **KEYWORDS:** meibomian gland carcinoma; clinicopathology; immunohistochemistry

**Citation:** Niu M, Zhao Y, Cai FM, et al. Analysis for clinicopathological and immunohistochemical characteristics of patients with meibomian gland carcinoma. Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci), 2024,24(11):1842-1845.

## 0 引言

眼睑皮脂腺包括睑板腺、Zeis 腺和睫毛囊周围的微小腺体,眼睑皮脂腺癌最容易发生在睑板腺,故称睑板腺癌 (meibomian gland carcinoma, MGC),在我国是仅次于基底细胞癌 (basal cell carcinoma, BCC) 的第二大眼睑恶性肿瘤,在亚洲高发,占有眼睑恶性肿瘤的 31%–50%<sup>[1-2]</sup>。其恶性程度较高,易侵及邻近部位,发生淋巴结乃至远处转移,危及患者生命。

MGC 在组织形态上较难与其他类型恶性肿瘤鉴别,尤其是低分化者,病理诊断存在一定困难,易造成误诊或延迟诊断。免疫组化 (immunohistochemistry, IHC) 作为鉴别 MGC 的重要辅助手段,其缺乏 MGC 特异性标志物。本文通过收集西安市人民医院 (西安市第四医院) 病理确诊的 50 例 MGC,分析其临床病理及 IHC 特征,并复习相关文献,为病理医师的诊断提供帮助。

### 1 对象和方法

**1.1 对象** 回顾性分析。连续收集 2015-01-01/2020-12-31 西安市人民医院 (西安市第四医院) 术后病理确诊及临床资料完整的 MGC 患者 50 例。纳入标准:经我院手术切除或眼睑活检,术后病理确诊为 MGC 的患者。排除标准:(1) 已接受药物治疗、化疗、放射治疗等其他任何治疗的患者;(2) 合并其他恶性肿瘤或自身免疫疾病的患者;(3) 妊娠期或哺乳期患者。本研究获得本院伦理审查委员会的批准,所有患者知情同意并签署知情同意书。

**1.2 方法** 手术切除标本均经 10% 中性缓冲福尔马林固定、常规脱水、石蜡包埋、4 μm 厚切片、HE 染色、光镜观察组织病理学特点处理。IHC 采用 En-Vision 两步法染色、DAB 显色、苏木精复染。癌组织进行 IHC 染色,一抗包括 GATA-3、EMA、PCK、P63、CAM5.2、BerEP4、AR、CEA、P53、Bcl-2、CD10、CK20、CK7、CD15、MSH2、MSH6、MLH1、PMS2、Ki67。所有抗体均购于福州迈新生物技术开发有限公司,操作步骤和抗原修复严格按照说明进行。

IHC 结果阳性判读标准<sup>[3]</sup>:40 倍镜下浏览整张切片,观察组织的染色质量,观察目的细胞中细胞质阳性细胞分布,选择高表达区域,200 倍/400 倍镜下计数 5 个视野,观察细胞着色强度和阳性细胞占整张切片同型细胞的百分比,大于 10% 的肿瘤细胞呈现不同程度的细胞质/核着色判为阳性。

### 2 结果

**2.1 临床病理资料** 共收集 50 例患者,年龄 26–80 (中位 60) 岁,男 21 例,女 29 例,男女性别比例 1:1.38。肿瘤沿睑缘分布,肿瘤直径 3–42 mm,早期呈黄白色斑点状,肿瘤较大时呈分叶状或菜花状。发病部位以上睑为多。10 例确诊时侵犯扩散至眶内,2 例发生耳前淋巴结转移,1 例发生颈部淋巴结转移,1 例扩散至鼻窦,见表 1。

**2.2 组织病理特征** 组织病理学上,低倍镜下,肿瘤细胞呈巢状、索状或小叶状,浸润性生长,与正常组织分界清楚。显微镜下对 50 例患者的组织学形态进行仔细观察,根据 Spencer (1984 年) 细胞分化程度分型:高分化型 15 例,中央区肿瘤细胞显示皮脂腺细胞分化,癌细胞胞浆嗜碱性,部分区域胞浆呈丝网状,可见微小空泡,外周包绕基底样细胞 (图 1A、B)。中-低分化型 35 例,其中包括类似

表 1 50 例 MGC 患者的临床病理特点

一般资料	例数 (%)	
性别	男	21 (42)
	女	29 (58)
年龄 (岁)	≤40	3 (6)
	41–50	5 (10)
	51–60	8 (16)
	>60	34 (68)
双眼位置	左侧	23 (46)
	右侧	27 (54)
眼睑位置	上眼睑	33 (66)
	下眼睑	17 (34)
肿瘤大小 (mm)	≤10	21 (42)
	>10	29 (58)
病程 (mo)	≤6	12 (24)
	>6	38 (76)
是否多中心	是	3 (6)
	否	47 (94)

鳞状细胞癌 (squamous cell carcinoma, SCC), 细胞巢团状排列, 异型显著, 胞浆嗜酸 (图 1C); 类似 BCC, 局部呈腺样或梭形细胞样, 胞浆少 (图 1D); 核异形明显, 核分裂象显著 (图 1E)。

**2.3 免疫组化表型** 患者 50 例均行 IHC 染色, 结果显示 MGC 缺乏特异性标志物, 需要多项 IHC 指标进行综合分析。50 例患者癌组织 IHC 指标表达率见表 2。

**2.4 治疗及随访** 患者 50 例均行肿瘤周围 3–15 mm 扩大全层切除的根治性切除手术, 均行术后局部放疗。其中 1 例因肿瘤过大且侵犯鼻窦, 行姑息性手术治疗。

本组病例随访 12–72 mo, 随访截止至 2021-01, 50 例皮脂腺癌患者有 3 例失联, 5 例局部复发, 其中 3 例并发颈部淋巴结转移, 其余患者无复发转移。

### 3 讨论

虽然 MGC 是一种侵袭性强、恶性程度高的眼睑癌, 但目前关于 MGC 的研究还很有限。MGC 在临床上常被误诊为炎症, 大部分出现侵袭性浸润才进行活检或手术。组织病理学上, MGC 常与其他类型眼睑恶性肿瘤难以区分, 经常在最初被误诊或延迟诊断, 导致转移率高<sup>[4-6]</sup>。

MGC 临床表现多样。一项针对北欧国家的 MGC 患者 21 a 的研究显示, MGC 多见于女性 (72%), 平均病程为 1 a, 最常发生的位置是上眼睑 (53%), 常表现为单发结节 (94%), 患者手术时的中位年龄为 74 岁<sup>[7]</sup>。我国一项针对 MGC 预后分析的研究中显示, MGC 多见于女性 (59.89%), 平均病程为 12.43 mo, 最常发生的位置是上眼睑 (60.45%)<sup>[8]</sup>。病变早期可表现为单侧慢性睑缘结膜炎或小的无痛性结节, 生长缓慢, 位于睑板内或近睑缘处, 类似霰粒肿; 部分病例呈菜花状或呈分叶状, 可伴溃烂。MGC 易侵及邻近部位, 如眼眶和鼻窦, 甚至颅内。确诊时常已伴耳前和颈部淋巴结转移, 甚至远处转移。本组病例手术时中位年龄 60 岁, 出现差异可能与群体差异、样本量少有关。其余临床表现如性别比例与最常发生部位与既往文献<sup>[9]</sup>相似。

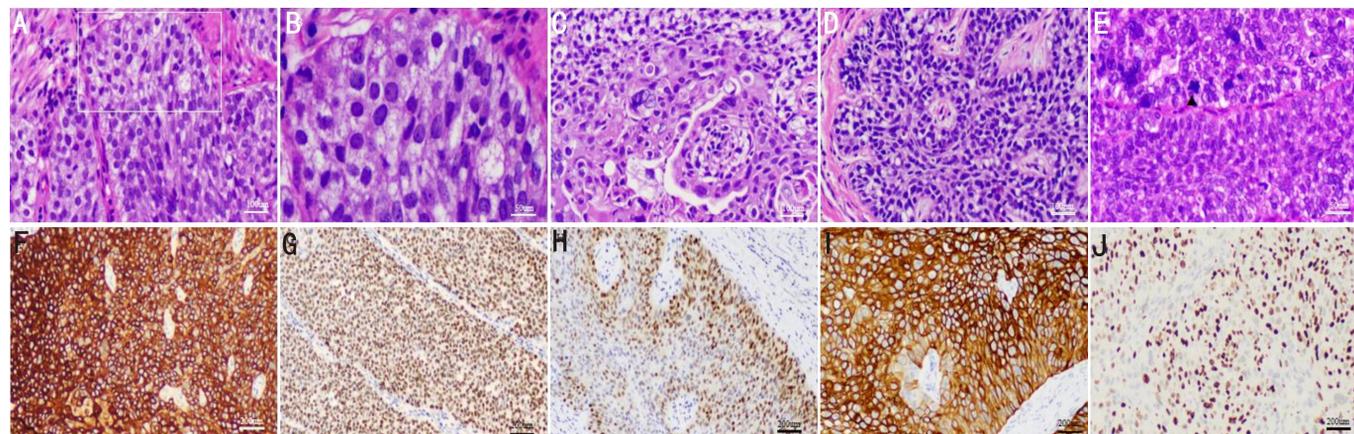


图1 MGC患者组织病理学 A:高分化MGC,癌细胞浸润性生长,中央显示皮脂腺分化,外周围绕基底样细胞(HE);B:对图1A框选部分放大,癌细胞胞浆嗜碱,呈丝网状,可见微小空泡(HE);C:类似SCC,癌细胞核异形浓染,胞浆嗜酸(HE);D:类似BCC,局部呈腺样或梭形细胞样,胞浆少,核异形明显(HE);E:▲处可见病理性核分裂象(HE);F:EMA(胞质/胞膜+,IHC);G:GATA-3(胞核+,IHC);H:AR(胞核+,IHC);I:CAM5.2(胞质+,IHC);J:Ki67(胞核+,IHC)。

表2 免疫组化抗体及阳性率

抗体	克隆号	种属	定位	阳性率(% ,例数)
EMA	E29	鼠单抗	胞质/胞膜	98(49)
GATA-3	L50-823	鼠单抗	胞核	98(49)
AR	EP120	鼠单抗	胞核	82(41)
CAM5.2	CAM5.2	鼠单抗	胞质	84(42)
BerEP4	BerEP4	鼠单抗	胞质/胞膜	20(10)
PCK	AE1/AE3	鼠单抗	胞质	76(38)
P63	MX013	鼠单抗	胞核	66(33)
CEA	MX068	鼠单抗	胞质	10(5)
p53	MX008	鼠单抗	胞核	40(20)
Bcl-2	MX022	鼠单抗	胞质/胞核	50(25)
CD10	MX002	鼠单抗	胞质/胞膜	50(25)
CK20	MX059	鼠单抗	胞质	0(0)
CK7	MX053	鼠单抗	胞质	70(35)
CD15	MMA	鼠单抗	胞质/胞膜	14(7)
MLH1	MX063	鼠单抗	胞核	100(50)
MSH6	MX061	鼠单抗	胞核	100(50)
MSH2	MX056	鼠单抗	胞核	100(50)
PMS2	MX073	鼠单抗	胞核	100(50)

MGC具有高转移率、复发率和肿瘤相关死亡率,因此,正确规范的病理诊断非常重要。相较于国际,我国目前对于MGC的诊断工作仍有差距<sup>[10]</sup>。对疑为MGC的患者,均应切除活检。MGC的最终诊断依赖病理诊断,但病理学诊断常存在一定困难,尤其低分化者。皮脂腺细胞的最大特点为产生脂质(主要为甘油三酯),病理诊断MGC的目的是发现脂质,确定皮脂腺来源。术中冰冻切片行“苏丹Ⅲ”或“红油O”脂质染色有助于诊断,但由于术中冰冻切片的客观原因,诊断具有局限性,需术后石蜡病理明确诊断。分化差的癌细胞异型显著,核仁突出,可见大量核分裂象,有时可呈BCC样或SCC样,甚至腺样或梭形细胞样,给诊断和鉴别诊断带来困难。Broekaert等<sup>[11]</sup>在50例MGC的研究中发现,其在显微镜下有两种形态学特征比较常见,分别为方形核(squared-off nuclei)和嵌花图案(“appliqué” pattern)。方形核指癌细胞核呈方形或迂曲

成角,在50例样本中出现率为100%,其与MGC的分化程度及是否转移无关;嵌花图案指癌巢四周围绕着坏死的癌细胞,在50例样本中出现率为32%。这两种特征可以为病理医生诊断MGC提供线索。对于本组中—低分化MGC病例的阅片分析,方形核和嵌花图案的出现概率与文献报道类似。与既往研究相比,我们提出应着重观察癌细胞胞浆。在MGC病例中,可全部/部分观察到癌细胞胞浆嗜碱性,呈丝网状或微小空泡。这些特征可以为病理医生提供皮脂腺分化的线索。

MGC在病理学上的主要鉴别诊断是与SCC和BCC进行区分,需借助IHC进行鉴别。以往文献<sup>[12]</sup>报道,MGC癌细胞Ki67增殖指数较BCC高,EMA在MGC和SCC中呈阳性表达,在BCC中常为阴性;BerEP4在MGC中表达率仅为25%,而在BCC中阳性表达率100%;AR在MGC中阳性率较高,在SCC和BCC中则表达较少;P53蛋白在

约 67% MGC 中突变表达,而 SCC 中不到 50%,BCC 中不到 20%<sup>[13]</sup>。我们选取 MGC 诊断和鉴别诊断常用抗体,观察其表达情况:EMA 98%、GATA-3 98%、CAM5.2 84%、AR 82%、Ki67 50% - 90%、BerEP4 20%、P53 40%、CEA 10%、Bcl-2 50%、CD10 50%、CK20 0、CK7 70%、CD15 14%。大多数 MGC 癌细胞呈 EMA、GATA-3、CAM5.2、AR 阳性,与文献<sup>[12-13]</sup>报道存在少许差异,可能与群体差异及样本量少有关。MGC 缺乏特异性 IHC 标志物,需多指标联合检测,综合判断。既往研究中,有关 GATA-3 在 MGC 与 BCC 及 SCC 诊断与鉴别诊断的 IHC 指标应用分析尚未见报道,提示我们需收集更多的病例进一步研究。

MGC 可能是 Muir-Torre 综合征 (MTS) 的一种表现<sup>[14]</sup>。MTS 是一种罕见的遗传病,是遗传性非息肉性结肠癌 (HNPCC) 或 Lynch 综合征的表型变异体,患者易患皮肤肿瘤和内脏恶性肿瘤。错配修复蛋白 (MSH2、MSH6、MLH1、PMS2) 在皮脂腺癌细胞核中常规表达,当核染色缺失时,应想到 Muir-Torre 综合征的可能性<sup>[15-16]</sup>。我们对本组 50 例患者进行微卫星不稳定性检测,未检测到错配修复蛋白的表达缺失,结合临床表现均排除了 Muir-Torre 综合征。由于 MGC 和内脏恶性肿瘤的潜在关联性,我们建议未来诊断 MGC 时,可同时进行 Muir-Torre 综合征相关 IHC 指标筛查。尤其是对患有这种通常为常染色体显性遗传疾病的个人及其家庭,可早期识别并进行密切的癌症监测。

MGC 恶性程度较高,早期即可发生转移,早期正确诊断对预后影响重大。MGC 的诊断依赖病理诊断,在病理诊断过程中,应着重仔细观察癌细胞胞浆,以寻找皮质腺分化的相关线索。使用 IHC 辅助诊断时,需要多项指标综合分析,大多数 MGC 癌细胞呈 GATA-3、EMA、CAM5.2、AR 阳性,Ki67 增殖指数较高。另外,诊断 MGC 时,可同时进行 Muir-Torre 综合征相关 IHC 指标筛查。

#### 参考文献

[1] Thagaard MS, Vest SD, Heegaard S, et al. Eyelid sebaceous gland carcinoma: a protocol for a systematic review and meta-analysis of clinicopathological studies of prevalence. *BMJ Open*, 2024, 14 (6):e086213.

[2] 张传丽, 刘勋, 姜美霞, 等. 睑板腺癌差异表达 miRNA 筛选及 miR-3907 功能机制研究. *中华眼科杂志*, 2022, 58(3):205-212.

[3] 杨军, 康安静, 苏宝山, 等. 免疫组织化学检测结果判读进展. *中华临床医师杂志(电子版)*, 2014, 8(20):3699-3703.

[4] 何沛原, 帅平, 邓应平. 眼睑皮脂腺癌研究进展. *肿瘤预防与治疗*, 2022, 35(3):292-297.

[5] 中华医学会眼科学分会眼整形眼眶病学组. 我国睑板腺癌临床诊疗专家共识(2017年). *中华眼科杂志*, 2017, 53(6):413-415.

[6] 黄政钦, 张珂, 王丽丽, 等. 51 例睑板腺癌临床资料与院前诊治存在问题分析. *眼科*, 2021, 30(4):307-311.

[7] Niinimäki P, Siuko M, Tynnen O, et al. Sebaceous carcinoma of the eyelid: 21-year experience in a Nordic country. *Acta Ophthalmol*, 2021, 99(2):181-186.

[8] 聂子涵, 项晓琳, 李彬, 等. 354 例眼睑皮脂腺癌预后因素分析. *眼科*, 2022, 31(2):104-108.

[9] Desiato VM, Byun YJ, Nguyen SA, et al. Sebaceous carcinoma of the eyelid: a systematic review and meta-analysis. *Dermatol Surg*, 2021, 47(1):104-110.

[10] 李冬梅. 规范我国眼睑皮脂腺癌的临床诊断和治疗工作. *中华眼科杂志*, 2018, 54(7):481-483.

[11] Broekaert SM, Flux K, Kyrpychova L, et al. Squared-off nuclei and “appliqué” pattern as a histopathological clue to periocular sebaceous carcinoma: a clinicopathological study of 50 neoplasms from 46 patients. *Am J Dermatopathol*, 2017, 39(4):275-278.

[12] Plaza JA, MacKinnon A, Carrillo L, et al. Role of immunohistochemistry in the diagnosis of sebaceous carcinoma: a clinicopathologic and immunohistochemical study. *Am J Dermatopathol*, 2015, 37(11):809-821.

[13] Cicinelli MV, Kaliki S. Ocular sebaceous gland carcinoma: an update of the literature. *Int Ophthalmol*, 2019, 39(5):1187-1197.

[14] Cook S, Pethick J, Kibbi N, et al. Sebaceous carcinoma epidemiology, associated malignancies and Lynch/Muir-Torre syndrome screening in England from 2008 to 2018. *J Am Acad Dermatol*, 2023, 89 (6):1129-1135.

[15] Chau V, DeLuca N, Tan C, et al. Atypical Periocular Lesions: Muir-Torre Syndrome. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg*, 2024, 40 (5):e194.

[16] Shah RR, Allman P, Schwartz RA. Muir-Torre syndrome: a cutaneous finding amidst broader malignancies. *Am J Clin Dermatol*, 2023, 24(3):375-380.