

MM 中 MUM1 蛋白与诊断常见标记蛋白表达的关系*

赵燕^{1,2**}, 杨文秀^{1***}, 冯江龙¹

(1. 贵州医科大学 临床医学院 病理学教研室, 贵州 贵阳 550004; 2. 贵州省人民医院 眼科, 贵州 贵阳 550002)

[摘要] **目的:** 探讨多发性骨髓瘤基因(MUM1)蛋白与恶性黑色素瘤(MM)的可溶性蛋白 S100、Melan-A 蛋白、Y 染色体性别决定区相关高迁移率盒 10 蛋白(SOX10)及黑色素瘤单克隆抗体 45(HMB45)蛋白表达之间的关系。**方法:** MM 病例手术切除组织标本 60 例,采用免疫组化法检测 MUM1、S100、Melan-A、SOX10 及 HMB45 蛋白的表达,并分析 MUM1 与 S100、Melan-A、SOX10 及 HMB45 蛋白的相关性。**结果:** 60 例 MM 组织标本中, MUM1、S100、Melan-A、HMB45 和 SOX10 蛋白阳性率分别为 51.7%、86.66%、85.00%、93.33% 和 80.00%; MM 组织标本中 MUM1 蛋白阳性表达与 Melan-A 蛋白的阳性表达相关有高度统计学意义($P < 0.01$),但与 S100、SOX10、HMB45 蛋白的阳性表达相关无统计学意义($P > 0.05$)。**结论:** MUM1 蛋白可作为 MM 鉴别诊断的细胞免疫表型之一,对 MM 的诊断和鉴别诊断具有一定的价值。

[关键词] 多发性骨髓瘤; 基因,肿瘤; 黑色素瘤; 免疫组织化学; 蛋白; 免疫表型分型

[中图分类号] R361+.3 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1000-2707(2019)10-1197-04

DOI:10.19367/j.cnki.1000-2707.2019.10.016

The Correlation between MUM1 Protein in MM and Protein Expression of Common Markers in Diagnosis

ZHAO Yan^{1,2}, YANG Wenxiu¹, FENG Jianglong¹

(1. Department of Pathology, Guizhou Medical University, Guiyang 550004, Guizhou, China; 2. Department of Ophthalmology, Guizhou People's Hospital, Guiyang 550002, Guizhou, China)

[Abstract] **Objective:** To detect the expression of multiple myeloma oncogene 1 (MUM1), S100, melan-A, SOX10 and HMB45 in malignant melanoma (MM), so as to discover the correlation between the expression of MUM1 and other frequently-used labelled proteins in antidiastole of MM. **Methods:** Immunohistochemistry was used to detect the expression of MUM1, S100, melan-A, SOX10 and HMB45 proteins in 60 cases with MM. **Results:** The expression of MUM1 protein had significant difference from that of melan-A ($P < 0.05$), but no significant difference was found in the expression of S100, SOX10 and HMB45 ($P > 0.05$). **Conclusion:** MUM1 protein can be an immunophenotypic in antidiastole of MM. Meanwhile, it has potential value in the diagnosis and antidiastole of MM.

[Key words] multiple myeloma; genes, neoplasm; malignant melanoma; immunohistochemistry; protein; immunophenotyping

恶性黑色素瘤(malignant melanoma, MM)是一种起源于黑色素细胞的恶性肿瘤,常见于皮肤、黏膜、眼等部位^[1-2],近年来 MM 的发病率有不断上升的

趋势^[3]。MM 起病隐袭、恶性程度高,易发生早期转移,目前尚无有效的系统治疗,病死率较高^[4-6]。因此,早发现、早诊断、早治疗对于提高 MM 患者的

*[基金项目]贵阳市科技局贵州医科大学联合基金(GY2016-4)

** 贵州医科大学 2019 级同等学力研究生

*** 通信作者 E-mail: ypq1964@163.com

网络出版时间:2019-10-22 网络出版地址: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/52.1164.R.20191022.2308.016.html>

生存率意义重大。由于 MM 的病理形态多样、临床特征也缺乏特异性,故容易误诊或漏诊。因此,探讨 MM 组织形态学特点并结合临床特征、免疫组织化学染色的综合诊断方法,是有望提高 MM 患者早期诊断率和生存率的关键点。MM 的诊断和鉴别诊断中黑色素瘤单克隆抗体 45 (Human Melanoma Black 45, HMB45)、S100 和 Melan-A 是经典的免疫组化染色抗体组合^[7-8],近年来一种特殊的转录因子 Y 染色体性别决定区相关高迁移率盒 10 蛋白 (SRY-related HMG-box 10 protein, SOX10) 作为黑色素细胞的标记应用已被逐渐推广^[9],但这些 MM 免疫组化标记都有自己的表达特征和一定的表达盲区^[10],因此临床病理中常常是几种蛋白抗原相对应的抗体组合进行诊断。多发性骨髓瘤基因 (multiple myeloma oncogene1, *MUM1*) 是一种多发性骨髓瘤相关的癌基因,又称干扰素调节因子 4 (Interferon regulator 4, *IRF4*)^[11],*MUM1* 蛋白是干扰素调节因子家族中的新成员,在基因调控中起重要作用^[12]。近年来已有研究发现,*MUM1/IRF4* 在神经脊和黑色素细胞中表达^[13]; *IRF4* 基因多态性与黑色素细胞的分化发育、色素形成有关^[14];黑色素瘤的发生发展涉及到多条信号通路的异常^[15]。然而,*IRF4* 编码的 *MUM1* 蛋白表达对黑色素瘤影响的研究较少,尤其 *MUM1* 蛋白表达与 MM 肿瘤细胞免疫表型的关系尚未见报道。因此,本研究通过检测 MM 患者 *MUM1* 蛋白和常见的 MM 瘤细胞免疫表型 S100、Melan-A、HMB45 和 SOX10 的表达情况,探讨 *MUM1* 蛋白在 MM 病理诊断评估中的意义。

1 资料与方法

1.1 一般资料

收集 2013 年 3 月~2018 年 3 月某院 MM 手术切除的组织标本,按照 2005 年版恶性黑色素瘤 WHO 分类诊断标准^[16],选择资料相对完整的 MM 患者 60 例,男 31 例、女 29 例,年龄 23~65 岁,平均 (43.2 ± 2.39) 岁;病程 1~5 年,平均 (2.78 ± 0.89) 年;病变部位在鼻腔 16 例,足 15 例,内脏黏膜 15 例(直肠 7 例、结肠 8 例),眼睛 5 例,其他部位(如大腿、小腿等)9 例;既往史有黑痣史 39 例,外伤史 10 例,其他 11 例;临床分期为 I、II 期 40 例,III、IV 期 20 例。

1.2 研究方法

1.2.1 免疫组织化学 石蜡包埋组织切片厚

3 μm ,脱蜡、水化、消除内源性过氧化物酶,采用乙二胺四乙酸 (ethylenediaminetetraacetic acid, EDTA) pH 9.0 高压热修复,采用 Power Vision 两步法, pH7.4 的 0.01 mol/L 磷酸盐缓冲液 (phosphate buffer saline, PBS) 代替一抗作空白对照,3,3'-二氨基联苯胺 (3,3'-Diaminobenzidine, DAB) 显色, Harris 苏木精复染,脱水,透明,封片。*MUM1* (福州迈新生物技术开发有限公司, 1:50)、S100、Melan-A、SOX10 及 HMB45 (福州迈新生物技术开发有限公司, 1:100 为单克隆抗体) 均为单克隆抗体。

1.2.2 研究指标 每张切片随机选取 10 个高倍视野 ($400\times$), *MUM1* 蛋白和 S100 蛋白阳性信号定位于细胞核, Melan-A 蛋白、HMB45 蛋白及 SOX10 蛋白表达于细胞浆^[17-18], 蛋白表达阳性率 $<20\%$ 定为阴性, $\geq 20\%$ 定为阳性^[19]。

1.3 统计学方法

应用 SPSS 19.0 统计软件进行,资料采用频数、率、 $(\bar{x} \pm s)$ 进行描述,计数资料采用 χ^2 检验和 Fisher 确切概率法进行统计分析, $P < 0.05$ 差异有统计学意义。

2 结果

2.1 *MUM1*、S100、Melan-A、HMB45 及 SOX10 蛋白表达

MUM1 蛋白阳性率为 51.7% (31/60), S100 蛋白阳性率为 86.66% (52/60), Melan-A 蛋白阳性率为 85.00% (51/60), HMB45 蛋白阳性率为 93.33% (56/60), SOX10 蛋白阳性率为 80.00% (48/60)。见图 1。

2.2 *MUM1* 与 S100、Melan-A、SOX10 及 HMB45 蛋白的关系

MUM1 蛋白阳性表达与 Melan-A 蛋白的阳性表达相关有高度统计学意义 ($P < 0.01$), 但与 S100、SOX10、HMB45 蛋白的阳性表达相关无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 1。

3 讨论

MM 的发生是由于各种因素导致黑色素细胞增殖失控,并不同程度地失去分化所致^[20]。皮肤是 MM 的常见部位,眼脉络膜 MM 约占眼部恶性肿瘤的 5.3%,黏膜的 MM 约占全身各处 MM 的 1.3%,由于 MM 的恶性程度高,容易早期转移,且

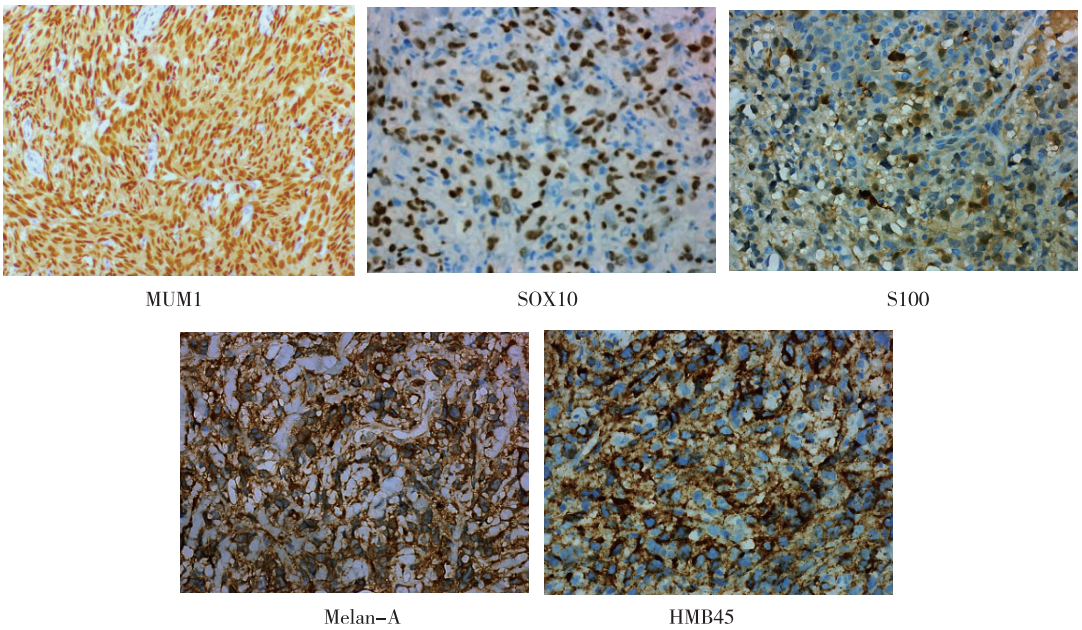


图 1 MM 中 MUM1、S100、Melan-A、HMB45 及 SOX10 蛋白的表达(PV, ×400)

Fig. 1 Expression of MUM1, S100, Melan-A, HMB45 and SOX10 protein in malignant melanoma

表 1 MUM1 蛋白表达与 MUM1、S100、Melan-A、HMB45 及 SOX10 的关系(*n*)

Tab. 1 Relation between protein expression of MUM1 and common tumor markers of MM				
指标	组别	MUM1 表达		<i>P</i>
		阳性	阴性	
S100	阳性	29	23	0.140
	阴性	2	6	
Melan-A	阳性	30	20	0.005
	阴性	1	9	
HMB45	阳性	30	25	0.188
	阴性	1	4	
SOX-10	阳性	26	22	0.527
	阴性	5	7	

MM(尤其是黏膜的 MM)的病理形态多样、临床特征往往也缺乏特异性,因此在病理诊断中形态学特征结合临床特征、免疫组织化学染色标记物的综合诊断方法,是提高 MM 患者早期诊断率和生存率的一个关键点,多种特异性和敏感性高的免疫组化标记指标联合运用,对于提高 MM 诊断具有重要的意义^[21]。MM 的诊断和鉴别诊断中 HMB45、S100 和 Melan-A 是经典的免疫组化染色抗体组合^[22]。S100 蛋白是一种分子量为 21 000 的酸性钙结合蛋白,在 MM 中高表达,并且一定程度上可反映 MM 病情的进展;Melan-A 蛋白是 MM 鉴别诊断中常用的敏感性和特异性都比较高的肿瘤标记物,在 MM

肿瘤细胞中广泛表达,但在梭形细胞黑素瘤中敏感性差,在促纤维形成性黑素瘤中几乎不表达;HMB45 也是一种特异性抗细胞质糖蛋白(黑素小体复合物的成分之一)的单克隆抗体,在 MM 的诊断中具有较高的特异性和较低的敏感性,其中皮肤 MM 中呈强阳性表达,无色素型 MM 组织中阳性表达率高,但在软组织、真皮或淋巴结内的 MM 中常呈阴性或弱阳性表达,在促纤维生成 MM 或梭形细胞黑素瘤中几乎不表达^[23-25];SOX10 蛋白是脊椎动物的一种高度保守的蛋白,是神经嵴干细胞的标志分子,SOX10 蛋白信号通路常常与神经系统髓鞘的形成有关,是施旺细胞和黑素细胞系肿瘤更为敏感和特异的标志物,近年来作为黑色素瘤的标记已经逐渐被推广^[26]。由于上述蛋白在 MM 中的表达特征差异,临床病理诊断中免疫组化染色时的抗体选择常常是几种蛋白抗原相对应的抗体的组合,而不是单一使用所谓个别特异性和敏感性高的抗体^[27]。本研究结果显示,MUM1 蛋白表达与 Melan-A 蛋白表达相关有高度统计学意义($P < 0.01$),但与 S100、SOX-10 和 HMB45 表达相关无统计学意义($P > 0.05$)。这些结果表明,MUM1 蛋白表达与 Melan-A 的表达有相关性,这似乎提示 MUM1 蛋白可作为 MM 鉴别诊断的细胞免疫表型之一,对 MM 的诊断和鉴别诊断具有一定的价值。

4 参考文献

- [1] PAUL K, LEISLI E, SOBI N, et al. 廖松林译. WHO 皮肤肿瘤病理学和遗传学[M]. 3 版. 北京:人民卫生出版社, 2006.
- [2] 郭胜, 芦佳娜. 眼部恶性黑色素瘤 40 例临床病理分析[J]. 中国基层医药, 2012, 19(24): 3693 - 3694.
- [3] CSCO 黑色素瘤专家委员会. 中国黑色素瘤诊治指南(2011 版)[J]. 临床肿瘤学杂志, 2012, 17(2): 159 - 171.
- [4] 苏月颖, 安秀梅, 赵华, 等. 调节性 T 细胞和 CD8⁺ T 细胞在恶性黑色素瘤中的表达及其与预后的关系[J]. 天津医药, 2015, 23(9): 1026 - 1030.
- [5] KRIEGSMANN M, KRIEGSMANN K, HARMS A, et al. Expression of HMB45, MelanA and SOX10 is rare in non-small cell lung cancer[J]. Diagnostic Pathology, 2018, 13(1): 68 - 69.
- [6] SAXTON G D, NEELY D G. The relationship between sarbanes-oxley policies and donor Advisories in nonprofit organizations[J]. Journal of Business Ethics, 2018, (2): 1 - 19.
- [7] WEISSINGER S E, LENNERZ J K. Comparison of melanin/mart-1 and hmb45 labeling in desmoplastic melanoma[J]. Mod Pathol, 2014, 27(10): 1421 - 1423.
- [8] LIU H G, KONG M X, YAO Q, et al. Expression of Sox10 and c-kit in sinonasal mucosal melanomas arising in the Chinese population[J]. Head Neck Pathol, 2012, 6(4): 401 - 408.
- [9] POSCH C, MOSLEHI H, SANLOREZO M, et al. Pharmacological inhibitors of c-kit block mutant c-kit mediated migration of melanocytes and melanoma cells in vitro and in vivo[J]. Oncotarget, 2016, 7(29): 45916 - 45925.
- [10] CRONIN J C, WATINS-CHOW D E, INCAO A, et al. SOX10 ablation arrests cell cycle, induces senescence and suppresses Melanogenesis[J]. Cancer Res, 2013, 73(18): 5709 - 5718.
- [11] 车江雁, 王宝宏. BCL2、BCL6、MUM1 蛋白表达及其与弥漫性大 B 细胞淋巴瘤预后的关系[J]. 现代医药卫生, 2016, 32(1): 25 - 27.
- [12] TSUBOI K, IIDA S, INAGAKI H, et al. MUM1/IRF4 expression as a frequent event in mature lymphoid malignancies[J]. Leukemia, 2000, 14(3): 449 - 456.
- [13] FALINI B, FIZZOTTI M, PUCCIARINI A, et al. A monoclonal antibody(MUM1p) detects expression of the MUM1/IRF4 protein in a subset of germinal center B cells, plasma cells, and activated T cells[J]. Blood, 2000, 95(6): 2084 - 2092.
- [14] 徐傲, 陈柯, 王琦, 等. 恶性黑色素瘤 11 例临床细胞病理学分析[J]. 安徽卫生职业技术学院学报, 2017, 16(4): 107 - 109.
- [15] 曹军, 邱建学, 李春飞, 等. 阴道无色素梭形细胞型恶性黑色素瘤 1 例临床病理分析[J]. 临床与实验病理学杂志, 2016, 32(2): 217 - 218.
- [16] THOMAS J M, NEWTON BISHOP J, AHERN R, et al. Excision margins in high-risk malignant melanoma[J]. The New England Journal of Medicine, 2004, 8(8): 757 - 766.
- [17] WEISSINGER S E, LENNERZ J K. Comparison of Melanin/Mart-1 and HMB45 labeling in desmoplastic melanoma[J]. Mod Pathol, 2014, 27(10): 1421 - 1423.
- [18] SATZGER I, VOLKER B, MEIER A, et al. Prognostic significance of isolated HMB45 or Melanin positive cells in melanoma sentinel lymph nodes[J]. Am J Surg Pathol, 2007, 31(8): 1175 - 1180.
- [19] 孙妍, 张清媛, 张明辉, 等. 外周 T 细胞淋巴瘤 MUM1/IRF4 蛋白的表达及其临床意义[J]. 临床肿瘤学杂志, 2012, 17(3): 215 - 218.
- [20] DZWIERZYNSKI W W. Managing malignant melanoma[J]. Plast Reconstr Surg, 2013, 132(3): 446 - 460.
- [21] 李腾政, 罗文, 张吉翔. SOX10 在黑色素瘤中的作用[J]. 实用医学杂志, 2015, 1(19): 3267 - 3268.
- [22] CAYREFOURCQ L, DE ROECK A, GARCIA C, et al. S100-EPISPOT: a new tool to detect viable circulating melanoma cells[J]. Cells, 2019, 8(7): E755.
- [23] RONCATI L, PISCIOLI F, PUSIO T, et al. Microinvasive radial growth phase of cutaneous melanoma: a histopathological and immunohistochemical study with diagnostic implications[J]. Acta Dermatovenereol Croat, 2017, 25(1): 39 - 45.
- [24] KRIEGSMANN M, KRIEGSMANN K, HARMS A. Expression of HMB45, MelanA and SOX10 is rare in non-small cell lung cancer[J]. Diagn Pathol, 2018, 13(1): 68.
- [25] DANGA M E, YAAR R, BHAWAN J. Melanin-A positive dermal cells in malignant melanoma in situ[J]. J Cutan Pathol, 2015, 42(6): 388 - 393.
- [26] YIN H, QIN C, ZHAO Y, et al. SOX10 is over-expressed in bladder cancer and contributes to the malignant bladder cancer cell behaviors[J]. Clinical & Translational Oncology, 2017, 19(8): 1035 - 1044.
- [27] ORDÓÑEZ N G. Value of melanocytic-associated immunohistochemical markers in the diagnosis of malignant melanoma: a review and update[J]. Hum Pathol, 2014, 45(2): 191 - 205.

(2019-07-02 收稿, 2019-09-30 修回)

中文编辑: 严征; 英文编辑: 丁廷森