

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2018.10.030

View this article at: http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2018.10.030

## 皮肤附属器肿瘤分子标志物的研究进展

王雅清 综述 贾永峰, 施琳 审校

(内蒙古医科大学基础医学院, 呼和浩特 010010)

**[摘要]** 皮肤附属器肿瘤是一组不太常见且形态多变的肿瘤, 其侵袭性强、预后差且分类复杂, 各型肿瘤的细胞形态之间有时会相互转化, 仅通过临床特征和组织形态学对其进行分类十分困难, 往往需要借助多种肿瘤分子标志物的联合使用对肿瘤细胞的分化来源进行鉴别诊断。

**[关键词]** 肿瘤分子标志物; 毛囊分化性肿瘤; 皮脂腺分化性肿瘤; 汗腺分化性肿瘤; 皮肤转移性癌

## Research progress of tumor molecular markers in cutaneous adnexal neoplasms

WANG Yaqing, JIA Yongfeng, SHI Lin

*(School of Basic Medical Sciences, Inner Mongolia Medical University, Hohhot 010010, China)*

**Abstract** The cutaneous adnexal neoplasms are a group of rare and variable tumors, which have has strong invasiveness, poor prognosis and complex classification. The cell morphology of each type of tumor sometimes transforms into each other. It is difficult to classify the tumors only by clinical features and histomorphology and which often requires the use of a combination of multiple tumor molecular markers to differentiate the source of tumor cells.

**Keywords** tumor molecular markers; hair follicle neoplasms; sebaceous neoplasms; sweat gland neoplasms; cutaneous metastatic carcinoma

原发性皮肤附属器肿瘤是一种较为罕见且形态多变的肿瘤, 根据起源不同可分为毛囊、皮脂腺、大汗腺(顶泌汗腺)或小汗腺(外分泌腺)分化性肿瘤, 侵袭性强、预后差<sup>[1]</sup>。准确鉴别肿瘤类型对患者的个体化治疗和改善预后至关重要。在过去的十年里, 通过临床验证, 器官或肿瘤特异的分子标志物的诊断准确性、有效性已显著提高, 尤其对于形态不典型、组织学特征有重叠的疑难皮

肤附属器肿瘤病例, 免疫组织化学技术的应用对该类肿瘤之间的鉴别诊断十分重要<sup>[2]</sup>。

### 1 原发性皮肤附属器肿瘤的肿瘤分子标志物

#### 1.1 伴毛囊分化的肿瘤

毛囊分化性肿瘤在临床上较为罕见, 包括恶性的毛母质癌、外毛根鞘癌和良性的毛母细胞

收稿日期 (Date of reception): 2018-07-14

通信作者 (Corresponding author): 施琳, Email: 13684757835@163.com

基金项目 (Foundation item): 内蒙古自治区高校创新研究团队计划项目 (NMGIRT-A1604); 内蒙古自治区高校青年科技英才支持计划 (NJYT-14-A11)。This work was supported by Inner Mongolia Autonomous Region University Innovation Research Team Project (NMGIRT-A1604) and the Inner Mongolia Autonomous Region University Youth Science and Technology Talent Support Program (NJYT-14-A11), China.

瘤、毛母质瘤、毛囊瘤、毛盘瘤和外毛根鞘瘤等。胚胎学上皮脂腺和顶泌腺都是从原始毛囊发育而来,使得一些皮肤附属器肿瘤中可同时见到毛囊、皮脂腺和顶泌腺成分,给诊断带来困难。

### 1.1.1 毛母细胞瘤与基底细胞癌的鉴别

在临床上,毛母细胞瘤(trichoblastoma, TB)与皮肤基底细胞癌(basal cell carcinoma, BCC)的鉴别是一个常见的难题。TB由分布均匀的伴有毛乳头的实性毛母细胞团构成,位于真皮或皮下组织,不与表皮相连;而BCC常与表皮的基底部相连,呈浸润性生长,未见毛囊结构<sup>[3]</sup>。两者之间鉴别推荐使用一组肿瘤分子标志物鉴别:上皮特异性抗原(Ber-Ep4), B细胞淋巴瘤因子2(B cell lymphoma/leukemia-2, Bcl-2), 细胞角蛋白20(cytokeratin20, CK20), 细胞角蛋白7(cytokeratin7, CK7), 人类白细胞分化抗原10(CD10), CD34, 雄激素受体(androgen receptor, AR), 细胞增殖指数(Ki-67)和T淋巴细胞凋亡相关蛋白(T-cell death-associated gene 51, TDAG51)。Swanson等<sup>[4]</sup>的免疫组织化学结果显示:在43例BCC病例中, Ber-Ep4和Bcl-2均呈弥漫性表达,仅6例肿瘤间质表达CD34;而36例TB病例中, 18例Ber-Ep4呈局灶性表达, 19例Bcl-2局灶性表达, 20例肿瘤间质CD34阳性表达。Pham等<sup>[5]</sup>发现CD10在13例TB中, 12例肿瘤间质呈强阳性,而肿瘤细胞不表达;23例BCC中有20例肿瘤细胞CD10呈强阳性,仅3例在肿瘤间质表达。吴雪梅等<sup>[3]</sup>研究报道了AR, CK7和Ki-67的鉴别作用,在6例TB中, AR均为阴性, 5例CK7为阴性, 1例为弱阳性反应;而在20例BCC中, 16例AR呈阳性, 4例弱阳性表达, 14例CK7呈阳性, 6例弱阳性表达。Ki-67主要是判断肿瘤的增殖活性并对肿瘤的分化、浸润程度和预后起指导作用,在良性的TB中应为低表达,而在BCC中呈高表达。但此研究中, TB的Ki-67阳性指数为10%~20%, BCC为20%~30%,并未表现出太大差异。此外, CK20在TB中可标记阳性表达的Merkel细胞,而BCC中不表达。Battistella等<sup>[6]</sup>提出TDAG51作为一种毛囊干细胞标志物,在所有TB中均呈弥漫性表达,而BCC中不表达,也可用作它们之间的鉴别。

### 1.1.2 结缔组织增生性毛发上皮瘤与硬斑病样基底细胞癌、微囊性附属器癌的鉴别

结缔组织增生性毛发上皮瘤(desmoplastic trichoepithelioma, DTE)、硬斑病样基底细胞癌(morphealike basal cell carcinoma, mBCC)与微囊

性附属器癌(microcystic adnexal carcinoma, MAC)均为间质硬化性皮肤肿瘤,具有重叠的组织学特征,均可见致密、硬化的纤维基质包裹着条索状或巢状基底细胞样的肿瘤细胞团块,向皮下深层组织浸润。可使用一组肿瘤分子标志物鉴别:TDAG51, CK7, CK20, AR, Ber-Ep4, 细胞角蛋白15(cytokeratin15, CK15), 细胞角蛋白19(cytokeratin19, CK19)。Evangelista等<sup>[7]</sup>研究了TDAG51, CK15, CK20和AR在15例DTE、6例MAC和18例mBCC中的表达,结果显示在DTE中, CK15, TDAG51的染色强度明显高于mBCC和MAC; CK20在87%的DTE中可阳性标记Merkel细胞,但在所有的MAC和mBCC中均为阴性; AR在78%的mBCC中呈阳性表达,在所有的DTE及除1例外MAC中均为阴性。另外Sellheyer等<sup>[8]</sup>提出了Ber-Ep4和CK19在这三者间鉴别的作用,在21例DTE, 10例MAC和17例mBCC中, Ber-Ep4在所有的mBCC和少部分DTE中呈阳性表达, MAC仅1例呈阳性; CK19在MAC中的阳性率明显高于DTE和mBCC。除此之外,也有报道<sup>[1]</sup>提出CK7在MAC和mBCC中均为阳性表达,在DTE中为阴性,可用作它们之间的鉴别。其中CK20和AR对这三者间鉴别的敏感性和特异性最高, CK20<sup>+</sup>AR<sup>-</sup>对诊断DTE有100%的敏感性和特异性; CK20<sup>-</sup>AR<sup>+</sup>对诊断mBCC的特异性为95.24%, 敏感性为83.33%; CK20<sup>-</sup>AR<sup>-</sup>对诊断MAC的特异性为90.91%, 敏感性为83.33%<sup>[7]</sup>。

### 1.1.3 外毛根鞘分化性肿瘤与其他皮肤肿瘤的鉴别

外毛根鞘瘤(tricholemmoma)是一种较为常见的增生性肿瘤,主要特点为漏斗部球状增生伴毛根鞘分化,可见与表皮相连的由透明细胞构成的球状小叶,小叶周边细胞成栅栏状排列<sup>[9]</sup>。而增生性外毛根鞘瘤(proliferating trichilemmal tumour, PTT)是在峡部水平向毛囊外根鞘分化的囊实性肿瘤,可由增生的鳞状细胞分割成小叶,部分肿瘤还可伴毛基质、影细胞或皮脂腺、大汗腺分化。其特征性变化是在小叶中心可见毛鞘角化,而非表皮角化,这可与鳞状细胞癌(squamous cell carcinoma, SCC)相鉴别<sup>[10]</sup>;其在免疫组织化学染色下可表达胎儿毛根细胞角蛋白和CK7,上皮细胞还可表达CD34,这有助于与BCC的鉴别。恶性增生性外毛根鞘瘤(malignant proliferating trichilemmal tumor, MPPT)在临床上罕见,表现为浸润性生长,细胞核明显异型性和有丝分裂活跃, Ki-67和p53蛋白常高表达。

## 1.2 皮脂腺肿瘤

在皮脂腺分化性肿瘤中, 皮脂腺增生(sebaceous gland hyperplasia)、皮脂腺腺瘤(sebaceous adenoma)、皮脂腺瘤(sebaceoma)和皮脂腺癌(sebaceous carcinoma, SC)组成了皮脂腺肿瘤从良性到恶性的一个谱系<sup>[11]</sup>。对于那些形态复杂、处于交界性的肿瘤常需要依据免疫组织化学来判断其性质。皮脂腺分化的细胞可表达低分子量细胞角蛋白(low molecular weight cytokeratin, LMWK)、上皮膜抗原(epithelial membrane antigen, EMA)、AR、脂联素抗体(adiponectin, ADP)和足底蛋白(podoplanin, D2-40), 不表达可溶性蛋白-100(soluble protein-100, S-100)和癌胚抗原(carcino-embryonic antigen, CEA)。

### 1.2.1 SC与BCC, SCC的鉴别

SC是一组具有局部侵袭性生长和转移倾向的恶性上皮性肿瘤, 肿瘤细胞不同程度地向皮脂腺分化, 主要由不典型的基底样细胞和不典型的脂肪细胞构成。SC须与BCC和SCC相鉴别, 公认有鉴别意义的一组免疫组织化学抗体包括: Ber-Ep4、EMA, AR及ADP。Ansai等<sup>[12]</sup>观察了35例SC, 10例BCC和10例SCC, 免疫组织化学结果显示在SC中, EMA, AR, ADP均呈阳性表达, 而Ber-Ep4仅表达于6%的病例中; BCC中Ber-Ep4弥漫性表达, 50%可表达AR, EMA和ADP为阴性; SCC中EMA为阳性, Ber-Ep4, AR, ADP几乎不表达。Prieto-Granada等<sup>[13]</sup>也观察到相似的结果: AR, ADP的表达有助于SC与SCC的鉴别, EMA, Ber-Ep4和ADP有助于鉴别SC和BCC, ADP是皮脂腺癌特异性、敏感性高的标志物。

### 1.2.2 高分化SC与皮脂腺瘤的鉴别

二者仅依靠组织细胞形态难以确诊时, 可以使用P53蛋白、P16蛋白和Ki-67进行鉴别。P53蛋白为一种常见的肿瘤抑制基因, 通常在细胞内保持低水平, 可以被细胞应激物如氧化应激和DNA损伤所激活, 调节保护细胞免受进一步损伤<sup>[14]</sup>。P53过表达被认为可以鉴别SC与良性的皮脂腺瘤, P16蛋白也有相同作用。SC中Ki-67的增殖指数也明显高于其他良性皮脂腺肿瘤<sup>[15]</sup>。

## 1.3 汗腺分化性肿瘤

汗腺肿瘤临床特征多变且多为非特异性, 组织学特征谱较宽, 一般可分为大汗腺、小汗腺、大小汗腺混合性肿瘤<sup>[16]</sup>。汗腺分泌部可表达CK7, CK8, CK18, CAM5.2等低分子量细胞

角蛋白, 分泌部周围的肌上皮可表达平滑肌肌动蛋白(smooth muscle actin, SMA)和S-100, 导管腔内细胞可局灶性表达CEA和EMA<sup>[17]</sup>。人乳脂肪球(human milk fat globule, HMFG)、溶菌酶(lysozyme)、巨囊性病液蛋白(gross cystic disease fluid protein, GCDFP-15)和人乳腺珠蛋白(human mammaglobin, hMAM), 顶泌腺广泛表达, 外分泌腺不表达<sup>[18]</sup>, 可用作大、小汗腺肿瘤的鉴别。

### 1.3.1 汗腺癌与其他肿瘤的鉴别

汗腺癌(hidradenocarcinoma)亦称为乳头状/结节状汗腺癌。肿瘤细胞可表达低分子量角蛋白CAM5.2和CK19, 管腔面表达EMA和CEA。形态学须与甲状腺癌、肺癌或肾透明细胞癌相鉴别, 其中甲状腺癌和肺癌可以表达甲状腺转录因子(thyroid transcription factor-1, TTF-1); 肾透明细胞癌间质富于薄壁血管网并可表达碳酸酐酶IX(carbonic anhydrase IX, CAIX)来区分<sup>[19]</sup>。

### 1.3.2 汗孔瘤与其他皮肤肿瘤的鉴别

汗孔瘤大多起源于表皮内外分泌腺导管的外层细胞, 可根据与表皮的关系分为小汗腺汗孔瘤(eccrine poroma)、单纯性汗腺棘皮瘤(hydroacanthoma simplex)和真皮导管瘤(dermal duct tumour)<sup>[20]</sup>。在多数情况下, 导管结构的肿瘤细胞CEA阳性提示小汗腺分化。原位汗孔瘤与克隆性脂溢性角化病(clonal seborrheic keratosis, CSK)、Bowen病(Bowens disease, BD)、原位恶性黑色素瘤(malignant melanoma, MM)和乳腺Paget病(mammary Paget disease, MPD)进行鉴别, 组织学上均可见表皮内上皮细胞团块, 可使用CEA, CK7和S-100鉴别。据Obaidat等<sup>[21]</sup>研究报道: 汗孔瘤肿瘤细胞CK7阳性, 导管内CEA阳性, 周边肌上皮表达S-100; CSK和BD均不表达CEA, CK7和S-100; MM中S-100阳性, 不表达CK7和CEA; MPD细胞质PAS阳性。浸润性汗孔瘤须与SCC鉴别, 除了根据组织学上中导管结构的存在和角质层PAS阳性, 汗孔瘤免疫组织化学CEA, CK7, S-100阳性可帮助诊断。

### 1.3.3 乳房外Paget病与MM, BD的鉴别

乳房外Paget病(extramammary Paget disease, EMPD)为上皮内肿瘤, 生长缓慢, 偶见侵犯, 极少转移, 镜下表皮角化过度伴角化不全, 可见散在或成巢分布的Paget细胞<sup>[22]</sup>。当肿瘤细胞形态不典型时, 易与MM、BD混淆, 可以使用CEA, EMA, S-100, 黑色素瘤特异性抗体(melanoma specific antibody, HMB-45), CK7和GCDFP-15

进行鉴别。在EMPD中, CEA, EMA, CK7和GCDFP-15均为阳性表达, S-100, HMB-45为阴性; MM中S-100, HMB-45呈阳性表达, CEA, EMA, CK7和GCDFP-15为阴性; 而BD中均为阴性表达。

#### 1.3.4 皮肤原发性黏液癌与皮肤转移性黏液癌的鉴别

原发性皮肤黏液癌(primary cutaneous mucinous carcinoma, PCMC)极为罕见, 被认为来自小汗腺分泌部暗细胞, 在诊断PCMC前, 首先排除乳腺、涎腺、泪腺、胃肠道、鼻和鼻窦、气管、卵巢和肾盂有无原发癌。与这些部位的转移性黏液癌相比, PCMC中含大量黏液并可见纤细的纤维将黏液湖分割成多房状, 肿瘤细胞较小, 对细胞角蛋白、 $\alpha$ -乳清蛋白、CEA、EMA、GCDFP-15、雌激素受体(estrogen receptor, ER)和孕激素受体(progesterone receptor, PR)均为强阳性表达, 不表达CK20; PCMC常存在以肌上皮层为界的上皮岛状原位组织, 并对S-100、细胞角蛋白5/6(cytokeratin 5/6, CK5/6)、p53、钙调节蛋白(calponin)和SMA都明显表达, Ki-67低表达<sup>[21]</sup>。胃肠道黏液癌可表达CK20; 肺黏液癌可表达TTF-1; 涎腺来源可表达CK7, 不表达ER和PR; 但乳腺来源的转移性黏液癌也表达GCDFP-15, ER和PR, 可依靠Ki-67高表达来区分<sup>[23]</sup>。

#### 1.3.5 原发腺样囊性癌与其他皮肤肿瘤的鉴别

原发性皮肤腺样囊性癌(adenoid cystic carcinoma, ACC)由岛状或索条状的基底样细胞构成, 伴有腺样、囊状、筛状和管状结构, 上皮细胞团之间呈疏松的纤维样或黏液样间质<sup>[21]</sup>。在组织学上与唾液腺ACC和腺样BCC相似。除肿瘤细胞周边结构的缺失以及PAS阳性物质和嗜神经性浸润的特征有助于诊断ACC外, 免疫组织化学显示ACC肿瘤细胞表达LMWK、细胞角蛋白广谱抗体(CKAE1/AE3)、CD117阳性, 腔内细胞EMA和CEA为阳性, S-100的表达可作为肌上皮存在的标志, P63阴性也有助于ACC与其他肿瘤的鉴别。

#### 1.3.6 其他汗腺分化性肿瘤分子标志物

恶性混合瘤(malignant mixed tumour, MMT)基质细胞可显示肌上皮分化, 可表达S-100、波形蛋白(vimentin)。部分细胞神经元特异性烯醇化酶(neuron-specific enolase, NSE)、胶质纤维酸性蛋白抗体(glial fibrillary acidic protein, GFAP)、P63蛋白、SMA和calponin弱阳性表达, 结蛋白(desmin)不表达<sup>[24]</sup>。其良性形式软骨样汗管瘤(chondroid syringoma, CS)中, 管状结构内层的上

皮细胞角蛋白、EMA和CEA阳性, 外层细胞S-100和vimentin阳性。圆柱瘤(cylindroma)由许多境界清楚、形态不一的上皮细胞巢或结节状团块构成, 内衬以PAS阳性的基底膜样透明鞘排列成“拼图状”, 有时会与螺旋腺瘤(spiradenoma)并发。并且圆柱瘤和螺旋腺瘤均可在管腔内和肿瘤中央的大细胞中表达S-100, 在小的基底样细胞中表达SMA, CK7, CK8, CK18等低分子量角蛋白<sup>[25]</sup>。

此外乳头状汗腺瘤(hidradenoma papilliferum, HP)与乳头状汗管囊腺瘤(syringocystadenoma papilliferum, SCAP)、乳头状汗管瘤(papillary tubular adenoma)、管状乳头状腺瘤(tubulopapillary hidradenoma)在组织形态上也十分相似, 都可在肿瘤中见腺管样和乳头状结构<sup>[26]</sup>。SCAP管腔内柱状细胞可表达GCDFP-15, CEA, EMA, CK7和CK19, 基底立方细胞可表达CK5, CK7, CK8和CK14<sup>[27]</sup>; HP肿瘤细胞可表达CEA, EMA, GCDFP-15, lysosome和CD15<sup>[21]</sup>; 管状乳头状腺瘤肿瘤细胞可表达S-100, CEA和EMA。它们之间的相互鉴别主要还是依靠组织病理诊断, 尚未发现特异性高的肿瘤分子标志物, 还需要不断地探究。

## 2 原发性皮肤附属器癌与皮肤转移癌的鉴别

临床上肿瘤发生皮肤转移的现象十分常见, 这为原发性皮肤肿瘤的诊断也带来很大困难。鉴别诊断使用较多的一组抗体包括: P63, CK5/6, CK15, 转录因子GATA3, D2-40和CD117。P63可广泛表达于皮肤附属器肿瘤中<sup>[28]</sup>。CK15可以表达于表皮基底层、毛囊和汗腺分泌细胞, 被认为是滤泡干细胞标志物, 故其他转移性皮肤癌不应表达CK15<sup>[29]</sup>。GATA3可在各种原发性皮肤附属器肿瘤中广泛表达, 但也可表达于乳腺和尿道上皮来源的转移癌中<sup>[30]</sup>。Pardal等<sup>[31]</sup>研究了220例原发性皮肤附属器肿瘤和21例转移性皮肤癌中GATA3的表达情况, 发现GATA3在皮肤附属器肿瘤中的表达率高达70%, 而在皮肤转移癌中的表达率仅为43%。CD117可以标记黑素细胞、肥大细胞、部分朗格汉斯细胞、表皮基底细胞和汗腺导管部, 可以在多种原发性皮肤肿瘤和其他上皮肿瘤中表达, 但在转移癌中常为阴性<sup>[32]</sup>。

转移性乳腺癌和汗腺肿瘤之间的鉴别十分常见, 因为乳腺和汗腺, 特别是顶泌腺, 具有结构同源性, 均来源于外胚层。转移性乳腺癌也常表达GCDFP-15, EP和PR。Qureshi等<sup>[33]</sup>研究发现P63, CK5/6对两者的鉴别有帮助。P63被认为是

原发性皮肤附属器肿瘤敏感性和特异性最高的标志物<sup>[34]</sup>。但需要注意的是P63在少数转移性癌中也可呈局灶性阳性, 如果单一使用P63, 则许多转移性癌可能会被分类为原发性皮肤附属器癌。CK5/6的表达与P63类似, 但敏感性和特异性稍低。

在原发性皮肤附属器癌和转移性皮肤腺癌的鉴别中, D2-40可以发挥作用。D2-40是淋巴上皮的特异性标志物, 但在间皮瘤、精原细胞瘤和皮肤附属器肿瘤中也有表达<sup>[35]</sup>。D2-40在表皮基底层、毛囊隆突区、外根鞘基底层和皮脂腺中都呈强阳性, 而在肺、乳房和肾的腺癌中多为阴性<sup>[33]</sup>。此外大多数皮肤转移癌缺乏D2-40的表达, D2-40是原发性皮肤附属器癌高度灵敏和特异的标志物<sup>[36]</sup>。

### 3 结语

目前, 肿瘤分子标志物的应用对皮肤附属器肿瘤的诊断发挥着越来越重要的价值。由于皮肤毛囊、皮脂腺和顶泌腺具有相同的组织学起源, 即使联合使用多种标志物, 对一些组织形态复杂、相互之间发生转化的皮肤附属器肿瘤的分类鉴别还存在一定难度, 需要进一步探索。

### 参考文献

- Obaidat NA, Alsaad KO, Ghazarian D. Skin adnexal neoplasms—part 1: An approach to tumours of the pilosebaceous unit[J]. *J Clin Pathol*, 2007, 60(2): 129-144.
- Alhumaidi A. Practical immunohistochemistry of epithelial skin tumor[J]. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*, 2012, 78(6): 698-708.
- 吴雪梅, 王小明, 郭少峰, 等. 皮肤毛母细胞瘤与基底细胞癌的临床病理鉴别诊断[J]. *诊断病理学杂志*, 2018, 25(3): 201-204.  
WU Xuemei, WANG Xiaoming, GUO Shaofeng, et al. Clinicopathological diagnosis of cutaneous blastoma and basal cell carcinoma[J]. *Chinese Journal of Diagnostic Pathology*, 2018, 25(3): 201-204.
- Swanson PE, Fitzpatrick MM, Ritter JH, et al. Immunohistologic differential diagnosis of basal cell carcinoma, squamous cell carcinoma, and trichoepithelioma in small cutaneous biopsy specimens[J]. *J Cutan Pathol*, 1998, 25(3): 153-159.
- Pham TT, Selim MA, Burchette JL Jr, et al. CD10 expression in trichoepithelioma and basal cell carcinoma[J]. *J Cutan Pathol*, 2006, 33(2): 123-128.
- Battistella M, Peltre B, Cribier B. PHLDA1, a follicular stem cell marker, differentiates clear-cell/granular-cell trichoblastoma and clear-cell/granular cell basal cell carcinoma: a case-control study, with first description of granular-cell trichoblastoma[J]. *Am J Dermatopathol*, 2014, 36(8): 643-650.
- Evangelista MT, North JP. Comparative analysis of cytokeratin 15, TDAGS1, cytokeratin 20 and androgen receptor in sclerosing adnexal neoplasms and variants of basal cell carcinoma[J]. *J Cutan Pathol*, 2016, 42(11): 824-831.
- Sellheyer K, Nelson P, Kutzner H, et al. The immunohistochemical differential diagnosis of microcystic adnexal carcinoma, desmoplastic trichoepithelioma and morpheaform basal cell carcinoma using BerEP4 and stem cell markers[J]. *J Cutan Pathol*, 2013, 40(4): 363-370.
- Leboit PE, Burg G, Weedon D. 皮肤肿瘤病理学和遗传学[M]. 廖松林, 译. 北京: 人民卫生出版社, 2006: 179-180.  
Leboit PE, Burg G, Weedon D. *Skin tumor pathology and genetics*[M]. Translated by LIAO Songlin. Beijing: People's Medical Publishing House, 2006: 179-180.
- 巴伟, 杨怡, 王文娟, 等. 良性及恶性增生性外毛根鞘囊肿的临床病理分析[J]. *临床皮肤科杂志*, 2016, 45(4): 308-311.  
BA Wei, YANG Yi, WANG Wenjuan, et al. Clinicopathological features of benign and malignant proliferating trichilemmal cyst[J]. *Journal of Clinical Dermatology*, 2016, 45(4): 308-311.
- 赵文军, 马国章, 柳曦光, 等. 面部皮脂腺瘤一例[J]. *实用皮肤病学杂志*, 2016, 9(3): 210-211.  
ZHAO Wenjun, MA Guozhang, LIU Xiguang, et al. A case of facial sebaceous gland tumor[J]. *Journal of Practical Dermatology*, 2016, 9(3): 210-211.
- Ansai S, Takeichi H, Arase S, et al. Sebaceous carcinoma: an immunohistochemical reappraisal[J]. *Am J Dermatopathol*, 2011, 33(6): 579-587.
- Prieto-Granada C, Rodriguez-Waitkus P. Sebaceous carcinoma of the eyelid[J]. *Cancer Control*, 2016, 23(2): 126-132.
- Shalin SC, Sakharpe A, Lyle S, et al. p53 staining correlates with tumor type and location in sebaceous neoplasms[J]. *Am J Dermatopathol*, 2012, 34(2): 129-138.
- Cicinelli MV, Kaliki S. Ocular sebaceous gland carcinoma: an update of the literature[J]. *Int Ophthalmol*, 2018 [Epub ahead of print].
- Dummer R, Pittelkow MR, Iwatsuki K. 皮肤肿瘤: 全球展望[M]. 崔勇, 项蕾红, 陈翔, 等译. 北京: 人民卫生出版社, 2012: 101-126.  
Dummer R, Pittelkow MR, Iwatsuki K. *Skin cancer a world-wide perspective*[M]. Translated by CUI Yong, XIANG Leihong, CHEN Xiang, et al. Beijing: People's Medical Publishing House, 2012: 101-126.
- 王小坡, 姜伟群, 孙建方. 免疫组化在上皮性皮肤肿瘤诊断中的应用进展[J]. *国际皮肤性病学期刊*, 2016, 42(4): 226-229.  
WANG Xiaopo, JIANG Huiqun, SUN Jianfang. Application of immunohistochemistry in the diagnosis of epithelial skin tumors[J]. *International Journal of Dermatology and Venereology*, 2016, 42(4):

- 226-229.
18. Kikuchi K, Fukunaga S, Inoue H, et al. Apocrine hidrocystoma of the lower lip: a case report and literature review[J]. *Head Neck Pathol*, 2014, 8(1): 117-121.
  19. Crowson AN, Magro CM, Mihm MC. Malignant adnexal neoplasms[J]. *Mod Pathol*, 2006, 19(Suppl 2): S93-S126.
  20. García-Río I, Pérez-Gala S, Fraga J, et al. Eccrine squamous syringometaplasia in a patient with systemic lupus erythematosus[J]. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2010, 20(5): 608-610.
  21. Obaidat NA, Alsaad KO, Ghazarian D. Skin adnexal neoplasms—part 2: an approach to tumours of cutaneous sweat glands[J]. *J Clin Pathol*, 2007, 60(2): 145-159.
  22. 石丽君, 高宇, 曹爱华. 乳房外Paget病16例临床病理分析[J]. *临床与实验病理学杂志*, 2017, 33(1): 93-95.  
SHI Lijun, GAO Yu, CAO Aihua. Clinicopathological analysis of 16 cases of extramammary Paget disease[J]. *Chinese Journal of Clinical and Experimental Pathology*, 2017, 33(1): 93-95.
  23. 赵声春, 徐德, 何桂香, 等. 原发性皮肤黏液癌3例临床病理观察及文献复习[J]. *临床与病理杂志*, 2016, 36(7): 1048-1053.  
ZHAO Shengchun, XU De, HE Guixiang, et al. Clinicopathological observation and literature review of 3 cases of primary cutaneous mucinous carcinoma[J]. *Journal of Clinical and Pathological Research*, 2016, 36(7): 1048-1053.
  24. Storm CA, Seykora JT. Cutaneous adnexal neoplasms[J]. *Am J Clin Pathol*, 2002, 118(Suppl): 33-49.
  25. Michal M, Lamovec J, Mukensnabl P, et al. Spiradenocylindromas of the skin: tumors with morphological features of spiradenoma and cylindroma in the same lesion: report of 12 cases[J]. *Pathol Int*, 1999, 49(5): 419-425.
  26. 展瑞, 赵光明, 钱振华, 等. 乳头状汗腺瘤10例临床病理分析[J]. *诊断病理学杂志*, 2016, 23(12): 902-904.  
ZHAN Rui, ZHAO Guangming, QIAN Zhenhua, et al. Hidradenoma papilliferum: a clinicopathologic analysis of 10 cases[J]. *Chinese Journal of Diagnostic Pathology*, 2016, 23(12): 902-904.
  27. Yamamoto O, Doi Y, Hamada T, et al. An immunohistochemical and ultrastructural study of syringocystadenoma papilliferum[J]. *Br J Dermatol*, 2015, 147(5): 936-945.
  28. Tsujita-Kyutoku M, Kuichi K, Danbara N, et al. p63 expression in normal human epidermis and epidermal appendages and their tumors[J]. *J Cutan Pathol*, 2003, 30(1): 11-17.
  29. Mahalingam M, Nguyen LP, Richards JE, et al. The diagnostic utility of immunohistochemistry in distinguishing primary skin adnexal carcinomas from metastatic adenocarcinoma to skin: an immunohistochemical reappraisal using cytokeratin 15, nestin, p63, D2-40, and calretinin[J]. *Mod Pathol*, 2010, 23(5): 713-719.
  30. Mertens RB, de Peralta-Venturina MN, Balzer BL, et al. GATA3 expression in normal skin and in benign and malignant epidermal and cutaneous adnexal neoplasms[J]. *Am J Dermatopathol*, 2015, 37(12): 885-891.
  31. Pardal J, Sundram U, Selim MA, et al. GATA3 and MYB expression in cutaneous adnexal neoplasms[J]. *Am J Dermatopathol*, 2017, 39(4): 279-288.
  32. Ansai SI. Topics in histopathology of sweat gland and sebaceous neoplasms[J]. *J Dermatol*, 2017, 44(3): 315-326.
  33. Qureshi HS, Ormsby AH, Min WL, et al. The diagnostic utility of p63, CK5/6, CK 7, and CK 20 in distinguishing primary cutaneous adnexal neoplasms from metastatic carcinomas[J]. *J Cutan Pathol*, 2004, 31(2): 145-152.
  34. Prasad V, Kao WH, Kao GF. Cutaneous adnexal carcinoma with apocrine differentiation[J]. *Cutis*, 2016, 98(6): E16-E19.
  35. Ordóñez NG. D2-40 and podoplanin are highly specific and sensitive immunohistochemical markers of epithelioid malignant mesothelioma[J]. *Hum Pathol*, 2005, 36(4): 372-380.
  36. Liang H, Wu H, Giorgadze TA, et al. Podoplanin is a highly sensitive and specific marker to distinguish primary skin adnexal carcinomas from adenocarcinomas metastatic to skin.[J]. *Am J Surg Pathol*, 2007, 31(2): 304-310.

本文引用: 王雅清, 贾永峰, 施琳. 皮肤附属器肿瘤分子标志物的研究进展[J]. *临床与病理杂志*, 2018, 38(10): 2238-2243. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2018.10.030

**Cite this article as:** WANG Yaqing, JIA Yongfeng, SHI Lin. Research progress of tumor molecular markers in cutaneous adnexal neoplasms[J]. *Journal of Clinical and Pathological Research*, 2018, 38(10): 2238-2243. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2018.10.030