

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2020.04.010

View this article at: http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2020.04.010

## 儿童横纹肌肉瘤的上皮和神经内分泌标志物

李娟<sup>1</sup>, 陈广生<sup>1</sup>, 刘燕飞<sup>1</sup>, 惠军朋<sup>1</sup>, 刘坦坦<sup>2</sup>

(1. 西安市儿童医院病理科, 西安 710032; 2. 空军军医大学第一附属医院病理科, 西安 710032)

**[摘要]** 目的: 探讨上皮和神经内分泌标志物细胞角蛋白(cytokeratin, CK)、突触素(synaptophysin, Syn)和嗜铬粒蛋白A(chromogranin A, CgA)在儿童横纹肌肉瘤(rhabdomyosarcoma, RMS)中的表达及临床病理意义。方法: 回顾性分析56例RMS的临床特征、组织学形态, 应用免疫组织化学的方法检测CK, Syn, CgA在各型RMS组织中的表达, 结合随访结果进行分析。结果: 52例患儿中, 男38例, 女18例, 年龄24 d-9岁(平均3岁11个月)。发生部位: 以泌尿生殖道最为常见(16/56, 28.6%)。镜下: 56例中, 诊断胚胎性RMS(epithelioid rhabdomyosarcoma, ERMS)32例、腺泡状RMS(alveolar rhabdomyosarcoma, ARMS)19例、梭形细胞RMS(spindle cell rhabdomyosarcoma, SCRMS)5例。免疫表型: 41.1%(23/56)表达广谱CK, 43.1%(22/51)表达Syn, 22.4%(11/49)表达CgA; 其中, Syn和CgA的表达方式呈局灶性, 并且有22%的病例同时表达二者; 9%的病例同时表达CK和Syn或CgA。结论: 各种类型的RMS中均可不同程度地表达上皮和神经内分泌标志物, 提示可使用这一组标志物诊断和鉴别诊断RMS与神经内分泌肿瘤及其他小圆形细胞肿瘤。

**[关键词]** 横纹肌肉瘤; 细胞角蛋白; 突触素; 嗜铬粒蛋白A

## Epithelial and neuroendocrine markers in rhabdomyosarcoma in children

LI Juan<sup>1</sup>, CHEN Guangsheng<sup>1</sup>, LIU Yanfei<sup>1</sup>, HUI Junpeng<sup>1</sup>, LIU Tantan<sup>2</sup>

(1. Department of Pathology, Xi'an Children's Hospital, Xi'an 710032; 2. Department of Pathology, First Affiliated Hospital of Air Force Military Medical University, Xi'an 710032, China)

**Abstract** **Objective:** To evaluate the expression and clinicopathological significance of epithelial and neuroendocrine markers: cytokeratin (CK), synaptophysin (Syn), chromogranin A (CgA) in rhabdomyosarcoma of children. **Methods:** A retrospective analysis of 56 cases of rhabdomyosarcoma was made. Immunohistochemical method was used to detect the expression levels of CK, Syn and CgA in rhabdomyosarcoma tissues of various types, and the follow-up results was analyzed. **Results:** There were 38 males and 18 females with an average age of 3 years and 11 months. Location of occurrence: urogenital tract was the most common (16/56, 28.6%). Microscopically,

收稿日期 (Date of reception): 2019-06-23

通信作者 (Corresponding author): 刘坦坦, Email: nature840912@163.com

基金项目 (Foundation item): 陕西省自然科学基金 (2010JM4026), 西安市儿童医院院级基金 (2017C10)。This work was supported by the Shanxi Provincial National Natural Science Foundation (2010JM4026) and Xi'an Children's Hospital Fund (2017C10), China.

32 cases of embryonic rhabdomyosarcoma, 19 cases of alveolar rhabdomyosarcoma and 5 cases of spindle cell rhabdomyosarcoma were diagnosed in 56 cases. Immunophenotype: 41.1% (23/56) of patients expressed CK, 43.1% (22 of 51) expressed Syn, and 22.4% (11/49) expressed CgA; the expression of syn and CgA was localized, and 22% expressed both. CK and Syn or CgA were expressed simultaneously in 9% of cases. **Conclusion:** These epithelial and neuroendocrine markers can be expressed to varying degrees in various types of RMS. This finding highlights the need to employ a panel of markers to diagnose and differentiate rhabdomyosarcoma from neuroendocrine tumors and other small round cell tumors.

**Keywords** rhabdomyosarcoma; cytokeratin; synaptophysin; chromogranin A

横纹肌肉瘤(rhabdomyosarcoma, RMS)是儿童最常见的软组织恶性肿瘤, 根据其分型的不同, 其发病年龄、遗传学特点及发病部位、预后也各有不同<sup>[1]</sup>。胚胎性横纹肌肉瘤(epithelioid rhabdomyosarcoma, ERMS)侵袭性强, 临床表现无特异性, 早期诊断较困难, 易误诊。腺泡状横纹肌肉瘤(alveolar rhabdomyosarcoma, ARMS)通常在诊断时就已经转移, 预后较差<sup>[2]</sup>。根据RMS的组织学分型不同, 需要对患者进行特异性治疗。因此, 儿童RMS的正确诊断和精准分型具有重大的临床意义。在临床病理诊断中, RMS与神经内分泌肿瘤及其他小圆形细胞肿瘤在形态学和免疫表型方面具有一定的重叠性, 容易混淆。本研究通过免疫组织化学方法检测了相关的上皮、神经内分泌标志物在各型RMS组织中的表达情况, 旨在为RMS的诊断和鉴别诊断提供新的方法。

## 1 对象与方法

### 1.1 对象

收集西安市儿童医院2009年1月至6月经病理学证实的56例RMS患者的临床资料及组织标本, 其中男38例, 女18例, 年龄24 d~9岁(平均3岁11个月), 包括ERMS 32例, ARMS 19例, 梭形细胞RMS(spindle cell rhabdomyosarcoma, SCRMS) 5例。

### 1.2 主要试剂和仪器

使用美国Nikon ECUPSE Eclipse E1000显微镜及RS Image Version 192图像采集软件系统, 抗体CK(AE1/AE3), Syn, CgA, 二抗试剂盒, 浓缩型DAB试剂盒等均购于北京中杉金桥生物有限公司。

### 1.3 免疫组织化学法

全部标本采用10%甲醛固定, 石蜡包埋, 切片4 μm厚, 免疫组织化学染色EnVision二步法, 试验步骤按试剂盒说明进行, 采用微波煮沸15 min修复抗原, 抗原修复液为羊血清, 小鼠抗人CK(工作浓度1:200), 兔抗人Syn(工作浓度1:100), 小鼠抗人CgA(工作浓度1:500); 一抗4℃冰箱孵育过夜, PBS洗3次, HRP标记的山羊抗小鼠/兔二抗(1:5 000)室温孵育40 min, PBS洗3次后DAB显色3~5 min, 自来水中止显色, 充分水洗后苏木精对比染色, 常规脱水、透明、中性树胶封片。CK用胰母细胞瘤作阳性对照, Syn, CgA用神经母细胞瘤作阳性对照(图1~2), 瘤旁组织作阴性对照(图3)。

### 1.4 结果判读

染色后组织切片应用美国Nikon ECUPSE Eclipse E1000显微镜观察, 在高倍镜(×400)下对每张切片随机选取5个高倍镜视野, 计数500个细胞/视野, 共计2 500个。免疫组织化学结果为半定量

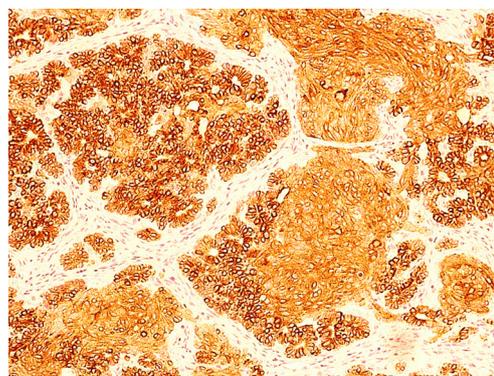


图1 CK在胰母细胞瘤细胞质中阳性表达(IHC, ×200)

Figure 1 CK is positive for cell cytoplasm in pancreatic cell tumor (IHC, ×200)

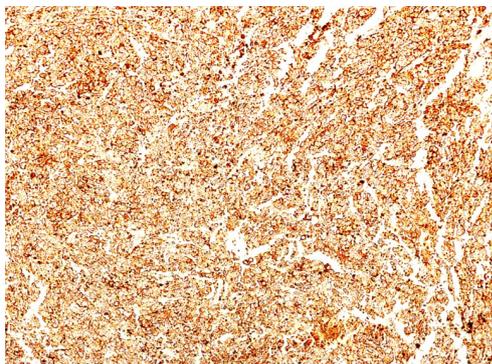


图2 CgA在神经母细胞瘤细胞质中阳性表达(IHC, ×200)  
Figure 2 CgA is positive for cell cytoplasm in neuroblastoma (IHC, ×200)

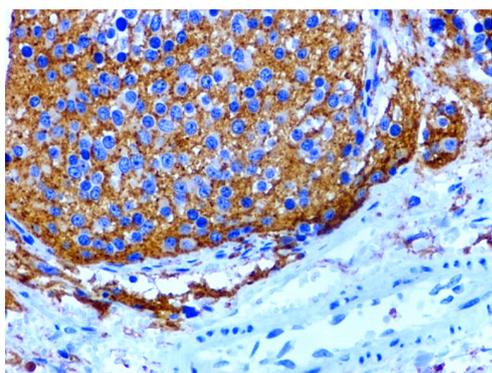


图3 Syn在神经母细胞瘤细胞质中阳性表达(IHC, ×400)  
Figure 3 Syn is positive for cell cytoplasm in neuroblastoma (IHC, ×400)

评分: 0%的阳性细胞数为(-); 1%~5%的阳性细胞数为散在(+); 6%~25%的阳性细胞数为弱阳性(1+); 26%~50%的阳性细胞数为中等阳性(2+); >51%的阳性细胞数为强阳性(3+)。在混合性的肿瘤中, 只评估了腺泡状成分的得分。

## 2 结果

### 2.1 临床资料

56例患儿中, ERMS(32例, 包括葡萄状RMS10例), ARMS(19例, 包括混合性腺泡状-ERMS5例, 实性型RMS2例), SCRMS(5例); 原发肿瘤54例, 发生部位包括泌尿生殖道(15例), 头颈部(10例), 腹膜后(7例)、四肢(7例)、腹部(5例)、臀部(4例)、骶尾部(3例)、腹膜外(1例)、会阴(1例)、肛门(1例)、阴囊(1例)、椎管(1例)。2例初诊时经影像学、病理学或体格检查证实出现远处转移, 转移部位为淋巴结。16例接受放射治疗+化学治疗+手术治疗, 17例接受手术治疗+化学治

疗, 3例接受手术治疗+放射治疗, 17例仅接受手术治疗, 3例放弃治疗。根据2013年WHO制定的RMS的分型, 患者均随访至2019年6月, 随访方式采用电话、信件等。该研究获得西安市儿童医院医学伦理委员会批准, 患儿家属均签署知情同意书。患者一般临床资料见表1。

表1 临床资料及病理分型

Table 1 Clinical data and pathology typing

临床特点	例数(%)
性别	
男	38 (68)
女	18 (32)
年龄/岁	
≤1	14 (25)
>1	42 (75)
肿瘤部位	
泌尿生殖道	15 (27)
头颈部	10 (18)
腹膜后	7 (13)
四肢	7 (13)
腹部	5 (9)
臀部	4 (7)
骶尾部	3 (5)
腹膜外	1 (2)
会阴	1 (2)
肛门	1 (2)
阴囊	1 (2)
椎管	1 (2)
肿瘤转移部位	
淋巴结	2 (4)
治疗	
化学治疗+放射治疗+手术治疗	16 (29)
手术治疗+化学治疗	17 (30)
手术治疗+放射治疗	3 (5)
仅手术	17 (30)
放弃治疗	3 (5)
病理分型	
胚胎性	32 (57)
腺泡状	19 (34)
梭形细胞	5 (9)

### 2.2 免疫组织化学结果

约50%的病例至少有一种明确的上皮或神经内分泌标志物呈阳性反应。广谱细胞角蛋白CK

在23例(13例ARMS、9例ERMS和1例SCRMS)中多显示散在(+)和1+。51例中,有25例出现Syn表达(43.1%),大多数阳性病例显示散在(+)和1+;在49例病例中,有11例(4例ARMS、5例ERMS和2例SCRMS)的CgA表现为散在(+)。Syn和CgA的表达多限于局灶细胞,但分布较广泛。广谱CK(23/56)的表达率为41.1%,Syn(22/51)的表达率为43.1%,CgA(11/49)的表达率为22.4%。22%的病例共同表达Syn和CgA;9%的病例表达CK和2种神经内分泌标志物。56例病例经过重新回顾形态学和免疫组织化学切片并确认诊断。本研究中CK,Syn和CgA的阳性表达均位于细胞质内,CK在细胞质内呈多灶性或局灶强阳性表达,Syn和CgA的表达呈局灶或弥散的棕色或浅棕色着色(图4~6,表2)。

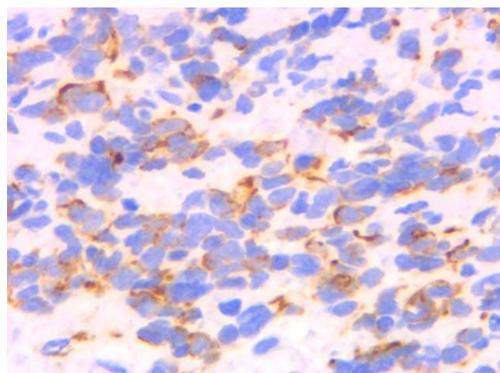


图4 CK在ERMS细胞质中阳性表达(IHC, ×400)  
Figure 4 CK is positively expressed in ERMS cytoplasm (IHC, ×400)

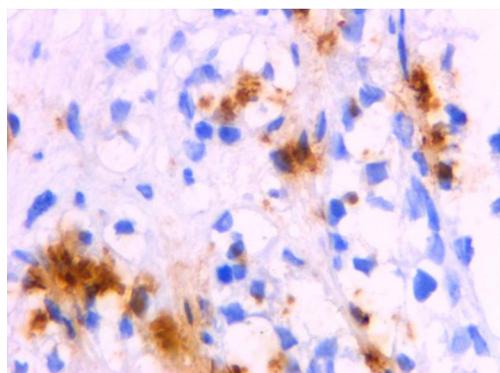


图5 Syn在ERMS细胞质中阳性表达(IHC, ×400)  
Figure 5 Syn is positively expressed in ERMS cytoplasm (IHC, ×400)

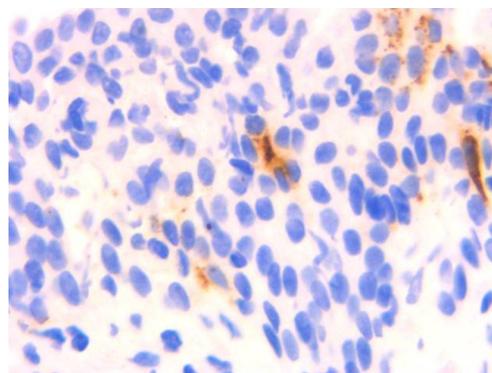


图6 CgA在ERMS细胞质中阳性表达(IHC, ×400)  
Figure 6 CgA is positively expressed in ERMS cytoplasm (IHC, ×400)

表2 免疫组织化学结果评分及表达率

Table 2 Immunohistochemical score and expression rate

评分	CK/例	Syn/例	CgA/例
阴性	33	29	38
阳性			
散在(+)	10	18	7
1+	5	4	4
2+	6	0	0
3+	2	0	0
合计	23 (41.1%)	22 (43.1%)	11 (22.4%)

### 3 讨论

RMS源于向横纹肌分化的原始间叶细胞,在正常无横纹肌的解剖部位也可发生该肿瘤,好发于儿童,占儿童实体性恶性肿瘤的10%<sup>[3]</sup>。2013年版WHO软组织与骨肿瘤分类<sup>[4]</sup>将RMS分为胚胎性(包括葡萄样和间变性)、腺泡状(包括实体型和间变性)、多形性以及梭形细胞/硬化性RMS 4种主要类型。此外,文献[5]还报道了上皮样RMS这一新亚型。儿童RMS主要是以ERMS为主,占RMS的49%~60%,其次是ARMS,约占30%。SCRMS原先被认为是ERMS的一种梭形细胞亚型,因其在组织学和遗传学上与硬化性RMS关系密切,因此2013年版WHO分型中将二者合并为一型。多形性RMS好发于成年人,在此不为讨论之列。RMS各亚型的发病年龄、发生部位及预后各有不同,

ERMS多发生于10岁以下婴幼儿和儿童, 年龄分布呈现2个高峰, 即0~9岁及10~19岁, 好发于头颈部、泌尿生殖道和盆腔腹膜后。ERMS可伴发一些临床综合征, 如NF1(neurofibromatosis type 1)综合征、Noonan综合征、Costello综合征等, 其中葡萄簇状RMS多发生于空腔器官, 如泌尿生殖道和鼻咽腔以及胆道等, 常见于婴幼儿, 在RMS中预后最好。ARMS常见于年龄较大的儿童中, 患者年龄7~9岁, 也相对来说多见于青年, 好发部位为四肢和头颈部及会阴部/肛周。ARMS预后较ERMS差, 尤其是PAX3-FKHR融合亚型和/或高表达ALK mRNA者预后更差。SCRMS预后较好, 同葡萄簇样RMS。

在组织学上, ERMS镜下表现为富于细胞区和稀疏细胞区交替性分布, 间质有的呈黏液样, 细胞形态多样, 从小圆形、星芒状细胞到蝌蚪样、梭形、带状、网球拍样、大圆形或卵圆形、蜘蛛状细胞基本重演了骨骼肌胚胎发育的各个阶段的细胞, 瘤细胞多围绕血管分布。发生在空腔脏器的息肉样结节病例, 为葡萄簇状, 肿瘤位于黏膜下, 在紧靠黏膜上皮的下方见数层细胞密集区, 即“生发层”。ARMS由独特的原始巢穴状结构组成, 巢中央的瘤细胞黏附性差, 似漂浮于腺泡腔内, 腺泡之间为含有丰富血管伴透明变性的纤维间隔, 这些细胞中少数有横纹肌母细胞分化。实性型RMS缺乏腺泡状结构或纤维血管性间隔, 呈实性瘤细胞巢结构, 梭形/硬化性RMS以短梭形、卵圆形细胞为主, 瘤细胞呈漩涡状、小梁状排列, 可见玻璃样变的硬化区, 横纹肌母细胞不易找到。

在遗传学上, 大多数ERMS中发生11p15.5杂合性丢失, 导致位于11p15.5上的IGF2(insulin-like growth factor-2)过度表达<sup>[6]</sup>。ARMS中大多数病例(60%~70%)存在t(2;13)(q35;q14)导致2号染色体上的PAX3(pair box 3)基因与13号染色体上的FKHR基因融合; 10%~20%的病例存在t(1;13)(p36;q14), 导致1号染色体上的PAX7(pair box 7)与FKHR基因融合<sup>[7]</sup>, 这些基因融合可以由RT-PCR或FISH方法检测出, 从而有助于与其他圆形细胞肿瘤区别开来<sup>[8]</sup>。研究<sup>[9]</sup>显示: SCRMS具有MyoD1基因突变, 并涉及NCOA2和VGLL2基因的重排<sup>[10]</sup>, 此部分患儿预后较好, 而在1岁以上者, 有67%显示MyoD1p.L122R热点突变, 预后较差。

除由神经或神经内分泌细胞组成的肿瘤(如神经母细胞瘤和类癌)外, 表现出神经内分泌/神经元分化的肉瘤是不常见的。在RMS中, 最初神经元

特异性烯醇酶NSE<sup>[11]</sup>, PGP9.5<sup>[12]</sup>和CD56<sup>[13]</sup>被认为是神经内分泌分化的特异性标志物, 但在各种非神经内分泌细胞中的非特异性表达使之受到了质疑。CgA和Syn被广泛认为是最为可靠的特异的神经内分泌分化的标志物, 另外超微结构上神经内分泌颗粒的检出也是其可靠的神经内分泌分化的证据。Syn为突触前囊泡的膜通道蛋白。在正常组织中, Syn仅限于神经和神经内分泌细胞, 而在成熟的骨骼肌中表达。在小圆细胞肿瘤中, Syn一般被认为仅限于在神经或神经内分泌分化的肿瘤中表达, 包括神经胶质母细胞瘤、分化型神经细胞瘤、小细胞癌和Merkel细胞癌<sup>[14]</sup>。

CgA是一种钙结合蛋白, 位于神经和神经内分泌细胞密集的核心颗粒中, 它在正常组织中的分布模式与Syn相似<sup>[15]</sup>。与Syn不同的是, CgA在肾上腺皮质肿瘤中不表达。Leroy等<sup>[16]</sup>在少数ARMS病例中发现了少许肿瘤细胞可共表达Syn和CgA。

CK是中间丝蛋白家族中最复杂的成员, 由20多种蛋白质组成。虽然最初CK的表达被认为是上皮细胞特有的, 但在过去的20年里, CK的表达并不局限于癌。在小圆细胞肿瘤中, 促结缔组织增生性小圆细胞肿瘤和肾母细胞瘤中均表达CK<sup>[17-18]</sup>, 在近25%的骨外Ewing肉瘤/原始神经外胚层肿瘤(primitive neuroectodermal tumor, PNET)中可见低分子量CK的特异性表达<sup>[19]</sup>。Coindre等<sup>[20]</sup>报道了在60例RMS中有3例局灶性表达CK。

本研究结果显示: 在56例儿童RMS中, 约41.1%的病例显示CK阳性, 其中在ARMS中高达50%, 提示在ARMS中更易出现CK的表达; 50%的病例至少有一种明确的神经内分泌标志物表达, 提示RMS中存在异常的神经内分泌标志物的表达; 9%的病例表现为CK和2种神经内分泌标志物的共同表达, 与文献报道的8%的共同表达率相似, 研究者<sup>[21]</sup>认为: 上皮和神经内分泌标志物在ARMS中的异常表达比较常见, 发生在30%~40%的病例中, CK和Syn的共表达表明在ARMS中存在真正的上皮和/或神经内分泌的分化。

在儿童肿瘤的临床病理诊断中, 儿童RMS与其他常见的小圆形细胞肿瘤, 如原始神经外胚层肿瘤、神经母细胞瘤、恶性横纹肌样瘤、促结缔组织增生性小圆细胞肿瘤、恶性淋巴瘤等形态学上有一定的重叠, 相互之间难以鉴别, 需要免疫组织化学和/或分子遗传学的辅助诊断<sup>[22]</sup>。在免疫组织化学方面, 3种类型RMS(ERMS, ARMS和SCRMS)均可表现为Desmin, Myogenin和MyoD1阳性, 但阳性程度不同: 2种肌源性转录调控蛋白

(Myogenin和MyoD1)在ARMS中是高度敏感的,呈弥漫强阳性<sup>[23]</sup>。但在ERMS中,Myogenin的表达相对较低,可为灶性阳性,也可为阴性。本研究的免疫组织化学主要检测了Vim, Desmin, Myogenin, MyoD1等间叶性或骨骼肌源性的标志物,大部分病例Desmin, Myogenin, MyoD1呈阳性。本研究发现:56例RMS中,约50%的病例至少有一种明确的上皮或神经内分泌标志物呈阳性。

在儿童和年轻人的四肢,RMS可能与促结缔组织增生性小圆细胞肿瘤和骨外Ewing肉瘤/原始神经外胚层肿瘤相混淆,需相互鉴别:1)骨外Ewing肉瘤/PNET。与RMS发生年龄段和部位相似,当RMS分化差时,二者在形态上均可表现为小圆细胞,且瘤细胞的生长方式也相似,据文献<sup>[19]</sup>报道:骨外Ewing肉瘤/PNET中分别有25%的细胞角蛋白表达和3%的结蛋白表达。且本文病例中,二者都可灶性表达Syn,但骨外Ewing肉瘤/PNET的CD99呈强阳性表达,不表达myogenin,且具有EWS-FLI-1特异性融合基因<sup>[24]</sup>。2)神经母细胞瘤中的未分化型以及分化较原始的嗅神经母细胞瘤。因瘤细胞小而圆,肿瘤的基质疏松,形态易与ERMS混淆,有的瘤细胞呈巢状分布,局部区域似有纤维间隔,尚需与ARMS鉴别,神经母细胞瘤免疫组织化学表达NSE, Syn, NF, PGP9.5等神经元和神经纤维相关抗体,其Syn呈一致性弥漫阳性,多数CgA阳性,但不表达细胞角蛋白,并且肌浆蛋白肌源性标志物阴性,在遗传学上最常见的是N-myc基因扩增,其次是ALK基因突变<sup>[25]</sup>。3)恶性横纹肌样瘤。瘤细胞弥漫松散的排列,核呈空泡状,核仁清晰,细胞质丰富,可查见粉染玻璃样包涵体,有时细胞小,呈未分化状,免疫组织化学表达CK和EMA,但不表达Desmin,其INI1表达缺失可用于与其他小圆细胞肿瘤的鉴别。4)促结缔组织增生性小圆细胞肿瘤。可以有与RMS相似的组织学特点和细胞角蛋白表达,部分病例还表达CgA, Syn,其结蛋白的表达呈特征性的核旁点状染色,不表达肌原蛋白(myogenin/MyoD1),并且在遗传学上有特异性t(11;22)(EWS/WT1)融合基因<sup>[26]</sup>。5)伴有横纹肌分化的小细胞癌。具有横纹肌分化的小细胞癌由2种细胞类型组成,A型细胞显示细胞角蛋白、神经内分泌以及骨骼肌标志物免疫反应性,B型细胞对上皮和神经内分泌标志物显示很少或没有反应但表达肌源性标志物<sup>[27-28]</sup>。对于诊断为小细胞癌伴横纹肌分化还是RMS尚存在争议,需等待进一步的研究,特别是有待于伴有横纹肌分化的小细胞癌的遗传学核型分析研究。在

儿童肿瘤中,小细胞癌非常罕见,我们目前尚未遇见这样的病例。6)其他肿瘤。如淋巴瘤表达白细胞共同抗原,而Syn和CgA均不表达;NUT(睾丸核蛋白)中线癌,罕见,好发于纵膈及其他中线器官,因瘤细胞黏附性差,巢状排列的瘤细胞间有纤维间质,易与ARMS混淆,此肿瘤Syn和CgA均阴性,特异性的NUT和PCK(pan-cytokeratin)阳性可予以鉴别。

传统的儿童小圆细胞性肿瘤,典型病例通过观察形态学特点,辅免疫组织化学及分子遗传学检查,约90%均可确诊,但在日常病理诊断工作中,仍然有10%的病例,即使通过有经验的病理专家细致的形态学观察,应用各种可用的辅助检查方法,仍然难以将这些小圆细胞肿瘤进行明确的诊断和分类。因此,对儿童小圆细胞性肿瘤进行精准的诊断和分类,是目前儿科病理工作者面临的一大挑战。通过本次研究,笔者发现:CK在ARMS中更易表达,至少有一种明确的神经内分泌标志物在50%的RMS病例中表达,提示在RMS中存在异常的神经内分泌标志物的表达。

了解各型儿童RMS的病变特点、发生部位、年龄,以及结合包括Desmin, Myogenin, MyoD1, CK, CgA, Syn在内的免疫组织化学标志物的辅助诊断,认识RMS显示上皮和神经内分泌的分化这种现象,对于避免将其他类型的小圆细胞误诊为RMS是至关重要的。上皮和神经内分泌标志物在RMS中的共同表达表明RMS有一定的能力进行真正的上皮或神经内分泌分化。这种表型是否与特定的分子异常和/或影响预后有关尚待观察,其在RMS中发生的频率还需要进一步的研究来确定。

## 参考文献

1. Belyea B, Kephart JG, Blum J, et al. Embryonic signaling pathways and rhabdomyosarcoma: contributions to cancer development and opportunities for therapeutic targeting[J]. *Sarcoma*, 2012, 2012: 406239.
2. Li Y, Bakke J, Finkelstein D, et al. HNRNP1 is required for rhabdomyosarcoma cell growth and survival[J]. *Oncogenesis*, 2018, 7(1): 9.
3. Parham DM, Ellison DA. Rhabdomyosarcomas in adults and children: an update[J]. *Arch Pathol Lab Med*, 2006, 130(10): 1454-1465.
4. Fletcher CD, Bridge JA, Hogendoorn PC, et al. WHO classification of tumours of soft tissue and bone[M]. Lyon: IARC Press, 2013.
5. Jo VY, Marino-Enriquez A, Fletcher CD. Epithelioid rhabdomyosarcoma:

- clinicopathologic analysis of, 16 cases of a morphologically distinct variant of rhabdomyosarcoma[J]. *Am J Surg Pathol*, 2011, 35: 1523-1530.
6. Caillaud JM, Gerard-Marchant R, Marsden HB, et al. Histopathological classification of childhood rhabdomyosarcoma Epithelial and neuroendocrine markers in alveolar rhabdomyosarcoma: a report from the International Society of Pediatric Oncology pathology panel[J]. *Med Pediatr Oncol*, 1989, 17: 391-400.
  7. Tombolan L, Orso F, Guzzardo V, et al. High IGFBP2 expression correlates with tumor severity in pediatric rhabdomyosarcoma[J]. *Am J Pathol*, 2011, 179: 2611-2624.
  8. Nishio J, Althof PA, Bailey JM, et al. Use of a novel FISH assay on paraffin-embedded tissues as an adjunct to diagnosis of alveolar rhabdomyosarcoma[J]. *Lab Invest*, 2006, 86: 547-556.
  9. Szuhai K, de Jong D, Leung WY, et al. Transactivating mutation of the MYOD1 gene is a frequent event in adult spindle cell rhabdomyosarcoma[J]. *J Pathol*, 2014, 232: 300-307.
  10. Alaggio R, Zhang L, Sung YS, et al. A molecular study of pediatric spindle and sclerosing rhabdomyosarcoma: identification of novel and recurrent VGLL2-related fusions in infantile cases[J]. *Am J Surg Pathol*, 2016, 40(2): 224-235.
  11. Axe S, Kuhajda FP. Esthesioneuroblastoma. Intermediate filaments, neuroendocrine, and tissue-specific antigens[J]. *Am J Clin Pathol*, 1987, 88: 139-145.
  12. Shimada S, Tsuzuki T, Kuroda M, et al. Nestin expression as a new marker in malignant peripheral nerve sheath tumors[J]. *Pathol Int*, 2007, 57: 60-67.
  13. Schilstra A, van Tuijl JH, van Suylen RJ, et al. Unclassified rhabdomyosarcoma in a patient with anti-Hu syndrome[J]. *Acta Clin Belg*, 2005, 60: 248-251.
  14. Miettinen MM. *Diagnostic soft tissue pathology*[M]. New York: Churchill Livingstone, 2003.
  15. Lloyd RV. Practical markers used in the diagnosis of neuroendocrine tumors[J]. *Endocr Pathol*, 2003, 14: 293-301.
  16. Leroy X, Petit ML, Fayoux P, et al. Aberrant diffuse expression of synaptophysin in sinonasal alveolar rhabdomyosarcoma[J]. *Pathology*, 2007, 39: 275-276.
  17. Ordóñez NG. Desmoplastic small round cell tumor: II. an ultrastructural and immunohistochemical study with emphasis on new immunohistochemical markers[J]. *Am J Surg Pathol*, 1998, 22: 1314-1327.
  18. Sredni ST, Neves JI, de Camargo B, et al. Pancytokeratin immunorexpression in Wilms' tumors: a simple approach for understanding tumor epithelial differentiation[J]. *Sao Paulo Med J*, 2004, 122: 181-183.
  19. Folpe AL, Goldblum JR, Rubin BP, et al. Morphologic and immunophenotypic diversity in Ewing family tumors: a study of 66 genetically confirmed cases[J]. *Am J Surg Pathol*, 2005, 29: 1025-1033.
  20. Coindre JM, de Mascarel A, Trojani M, et al. Immunohistochemical study of rhabdomyosarcoma. Unexpected staining with S100 protein and cytokeratin[J]. *J Pathol*, 1988, 155: 127-132.
  21. Bahrami A, Gown AM, Baird GS, et al. Aberrant expression of epithelial and neuroendocrine markers in alveolar rhabdomyosarcoma: a potentially serious diagnostic pitfall[J]. *Mod Pathol*, 2008, 21(7): 795-806.
  22. Parham DM. Pathologic classification of rhabdomyosarcomas and correlations with molecular studies[J]. *Mod Pathol*, 2001, 14(5): 506-514.
  23. Folpe AL. MyoD1 and myogenin expression in human neoplasia: a review and update[J]. *Adv Anat Pathol*, 2002, 9: 198-203.
  24. Yim J, Lee WS, Kim SK, et al. Intracranial Ewing sarcoma with whole genome study[J]. *Childs Nerv Syst*, 2019, 35(3): 547-552.
  25. Subramaniam MM, Piqueras M, Navarro S, et al. Aberrant copy numbers of ALK gene is a frequent genetic alteration in neuroblastomas[J]. *Hum Pathol*, 2009, 40(11): 1638-1642.
  26. Lae ME, Roche PC, Jin L, et al. Desmoplastic small round cell tumor: a clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular study of 32 tumors[J]. *Am J Surg Pathol*, 2002, 26: 823-835.
  27. Eusebi V, Damiani S, Pasquinelli G, et al. Small cell neuroendocrine carcinoma with skeletal muscle differentiation: report of three cases[J]. *Am J Surg Pathol*, 2000, 24: 223-230.
  28. Roncaroli F, Montironi R, Felicciotti F, et al. Sarcomatoid carcinoma of the anorectal junction with neuroendocrine and rhabdomyoblastic features[J]. *Am J Surg Pathol*, 1995, 19: 217-223.

本文引用: 李娟, 陈广生, 刘燕飞, 惠军朋, 刘坦坦. 儿童横纹肌肉瘤的上皮和神经内分泌标志物[J]. 临床与病理杂志, 2020, 40(4): 868-874. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2020.04.010

**Cite this article as:** LI Juan, CHEN Guangsheng, LIU Yanfei, HUI Junpeng, LIU Tantan. Epithelial and neuroendocrine markers in rhabdomyosarcoma in children[J]. *Journal of Clinical and Pathological Research*, 2020, 40(4): 868-874. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2020.04.010