

• 短篇论著 •

干细胞标记物 CK15 和 Nestin 在皮肤附属器肿瘤诊断中的意义

周晓秋 孙莉 高虹 董艳光 耿振宏 游云天 王东关 孙希印 李新功

【摘要】 目的 探讨干细胞标记物 CK15 和 Nestin 在皮肤附属器肿瘤诊断和鉴别诊断中的意义。**方法** 收集 211 例皮肤附属器肿瘤病例, Eli Vosion 法免疫组织化学标记 CK15 和 Nestin, 观察各例肿瘤 CK 和 Nestin 的表达情况, 重点观察阳性细胞的类型和分布。对照观察正常皮肤组织。**结果** 113 例毛分化肿瘤均显示 CK15 阳性, 多数类型的毛分化肿瘤也不同程度的表达 Nestin, 其阳性位置多在形成毛角化区域。13 例皮脂腺分化肿瘤, 其基底样增殖细胞表达 CK15, 不表达或极少表达 Nestin。85 例汗腺肿瘤 CK15 和 Nestin 表达各不相同, 具有阳性表达的不同肿瘤, 阳性表达部位也各有特点。乳头状汗腺腺瘤中顶泌汗腺分化区域 CK15、Nestin 阴性, 部分恶性肿瘤 CK15、Nestin 表达缺乏规律性。**结论** 毛囊干细胞标记物 CK15 是毛分化、皮脂腺分化皮肤附属器肿瘤的特异性标记物, 干细胞标记物 Nestin 在这些肿瘤的表达方式可以作为肿瘤成分分化特点的参考。多数汗腺分化肿瘤的 CK15、Nestin 表达形式具有其分化方向正常组织的特点, 可以作为鉴别诊断的依据, 但是否能作为鉴别顶泌汗腺分化的肿瘤与外泌汗腺分化的肿瘤依据还需要深入研究。

【关键词】 皮肤肿瘤; 干细胞; 病理学; CK15; Nestin

皮肤附属器肿瘤种类较多, 分类较复杂, 临床及病理诊断和鉴别诊断有时相当困难。现在, 在临床皮肤肿瘤病理检查工作中常借助各种有关免疫标志物的检测来帮助诊断和鉴别诊断, 但由于皮肤附属器肿瘤的复杂性和各个肿瘤免疫标记表达的重叠, 免疫组化标记对诊断和鉴别诊断的帮助仍然有限^[1-3]。探讨更多新标记物对皮肤附属器肿瘤的诊断价值, 依然是重要的任务。本文观察干细胞标记物 CK15 和 Nestin 在皮肤附属器肿瘤中的表达情况, 探讨其在皮肤附属器肿瘤诊断和鉴别诊断中的意义。

一、资料和方法

1. 病例收集: 收集山东省立医院集团东营医院、胜利油田中心医院、胜利石油管理局胜利医院病理科 2008 ~ 2012 年收检, 病理诊断为的皮肤附属器肿瘤的病理资料 211 例, 回顾全部切片, 按 2006 年版 WHO 皮肤肿瘤遗传学和组织学分类标准, 由 2 名以上高年资病理医生复核并确定诊断。211 例中包含汗管瘤 9 例, 汗孔瘤 4 例, 螺旋腺瘤 7 例, 透明细胞汗腺瘤 24 例, 乳头状汗管囊腺瘤 6 例, 乳头状汗腺腺瘤 21 例, 软骨样汗管瘤(皮肤混合瘤) 9 例, 微囊性附属器瘤 1 例, 汗孔癌 1 例, 汗腺癌 3 例。毛母细胞瘤 5 例, 毛母质瘤 89 例, 毛囊瘤 6 例, 外毛根鞘瘤 6 例, 增生性外毛根鞘肿瘤(外毛根鞘癌) 7 例, 皮脂腺腺瘤 8 例, 皮脂腺癌 5 例。

2. 方法: 全部标本均采用 4% 中性甲醛固定, 梯度乙醇脱水, 常规石蜡包埋, 4 μm 切片, HE 染色。光镜下观察肿瘤成分的组织学形态特征。免疫组织化学染色采用 Eli Vosion 法, 抗体 CK15(克隆号 EPR1614Y), 购自上海太阳生物技术有限公司; Nestin(克隆号 10C2), 购自福州迈新生物技术开发有限公司。以正常皮肤组织为阳性对照, 并设空白阴性对照。CK15 标记使用枸橼酸高温高压抗原修复, Nestin 标记根据抗体产品说明不做

抗原修复。CK 和 Nestin 标记阳性部位均位于细胞质。观察各例肿瘤 CK15 和 Nestin 的表达情况, 重点观察阳性细胞的类型和分布。对照观察切片中附带的正常皮肤组织, 重点观察正常皮肤附属器 CK15 及 Nestin 表达的情况。

3. 阳性判定: CK15 和 Nestin 标记阳性部位均为细胞质, 阳性表达呈棕黄色。以阳性细胞数量 < 10% 为 +, 10% ~ 50% 为 ++, > 50% 为 +++。

4. 统计学处理: 使用 PEMS 3.1 软件包进行统计学处理, 计数资料的比较使用卡方检验。P < 0.05 为差异有统计学意义。

二、结果

1. CK15 和 Nestin 的表达情况: 211 例皮肤附属器肿瘤中 CK15 和 Nestin 的表达情况见表 1。在肿瘤成分中存在阳性表达者, 无论阳性细胞数量多少, 均归为阳性组。肿瘤间质、血管的阳性表达不计。统计学显示, 各种汗腺肿瘤 CK15 和 Nestin 表达有统计学差异(P < 0.05), 各种毛分化肿瘤的 Nestin 表达有统计学差异(P < 0.05)。

2. CK15 和 Nestin 在正常皮肤附属器的表达: 211 例中 76 例附带正常皮肤组织。CK15 在表皮基层层呈强阳性, 棘层深部向浅部阳性程度逐渐减弱直至阴性(图 1)。毛囊外毛根鞘细胞强阳性, 内毛根鞘阴性, 毛囊隆突区(bulge region)细胞及毛球部毛母细胞强阳性, 毛乳头阴性。皮脂腺外围基底样细胞阳性, 分化的皮脂细胞阴性。汗腺分泌部细胞阳性, 导管部细胞阴性, 但腔膜缘少量胞质有弱阳性表达(图 2), 表皮内螺旋导管阴性。Nestin 在真皮血管内皮细胞阳性表达, 在表皮表层角化细胞和角化前细胞表达阳性, 基底层及毛囊外毛根鞘有少数细胞阳性, 毛囊隆突区阳性, 内毛根鞘细胞阳性, 其中鞘小皮强阳性, 毛结缔组织鞘及毛球部毛乳头细胞阳性(图 3), 皮脂腺外围基底样细胞弱阳性, 分化的皮脂细胞阴性。汗腺分泌部上皮细胞弱阳性, 肌上皮细胞阳性; 导管部细胞阳性表达明显较弱, 但螺旋导管表皮细胞鞘阳性(图 4)。

3. CK15 和 Nestin 在汗腺分化肿瘤的表达: 211 例中有 85 例属于汗腺肿瘤, 占 40.28%。各类肿瘤 CK15 和 Nestin 的表达各不相同, 且阳性表达部位也各有特点。汗管瘤 CK15 及 Nestin 均为阴性, 仅部分管腔结构腔膜缘见少量细胞质 CK15 弱阳性。汗

DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-0785.2013.12.142

作者单位: 257091 山东省立医院集团东营医院病理科(周晓秋、高虹、王东关、孙希印、李新功), 皮肤科(游云天); 胜利油田中心医院皮肤科(孙莉), 病理科(董艳光); 胜利石油管理局胜利医院病理科(耿振宏)

通讯作者: 李新功, Email: blxm7770@263.net

表1 211例皮肤附属器肿瘤CK15和Nestin的表达情况(例)

肿瘤类型	例数	CK15 表达					Nestin 表达				
		-	+	++	+++	阳性合计	-	+	++	+++	阳性合计
汗腺肿瘤											
汗管瘤	9	9	0	0	0	0	8	1	0	0	1
汗孔瘤	4	0	2	2	0	4	0	3	1	0	4
螺旋腺瘤	7	1	2	4	0	6	1	3	3	0	6
透明细胞汗腺瘤	24	2	13	9	0	22	12	12	0	0	12
乳头状汗管囊腺瘤	6	3	1	2	0	3	2	2	2	0	4
乳头状汗腺腺瘤	21	0	5	14	2	21	0	15	6	0	21
软骨样汗管瘤(混合瘤)	9	0	1	8	0	9	0	2	5	2	9
微囊性附属器瘤	1	0	0	1	0	1	0	0	1	0	1
汗孔癌	1	0	0	0	1	1	0	0	1	0	1
汗腺癌	3	0	3	0	0	3	0	2	1	0	3
毛分化肿瘤											
毛母细胞瘤	5	0	0	1	4	5	1	0	3	1	4
毛母质瘤	89	1	0	61	27	88	4	59	26	0	85
毛囊瘤	6	0	0	4	2	6	0	4	1	1	6
外毛根鞘瘤	6	0	0	1	5	6	2	4	0	0	4
增生性外毛根鞘肿瘤(外毛根鞘癌)	7	0	0	2	5	7	4	3	0	0	3
皮脂腺肿瘤											
皮脂腺腺瘤	8	0	0	2	6	8	3	4	1	0	5
皮脂腺癌	5	0	0	1	4	5	1	3	1	0	4
合计	211	15	27	113	56	196	38	117	52	4	173

注:汗腺肿瘤:CK15 表达: $\chi^2 = 56.1655, P = 0.0000$;Nestin 表达: $\chi^2 = 38.9983, P = 0.0000$;毛发肿瘤:CK15 表达: $\chi^2 = 0.2721, P = 0.9915$;Nestin 表达: $\chi^2 = 27.8587, P = 0.0000$;皮脂腺肿瘤: $\chi^2 = 0.0609, P = 0.8050$;Nestin 表达: $\chi^2 = 0.0023, P = 0.9621$

孔瘤多数细胞显示 CK15 阳性,Nestin 阴性,但汗孔结构周围细胞 CK15 阴性、Nestin 阳性。螺旋腺瘤腺上皮部分 CK15 阳性,肌上皮部分 Nestin 阳性。透明细胞汗腺瘤瘤细胞巢外围基底样细胞 CK15 阳性,少数透明细胞呈小灶状阳性,腺腔样结构腔膜缘细胞显示 Nestin 颗粒状阳性。乳头状汗管囊腺瘤大部分区域 CK15 阳性,肌上皮细胞 Nestin 阳性。乳头状汗腺腺瘤 CK15 部分区域阳性,部分区域阴性,Nestin 肌上皮细胞阳性,肿瘤中部分有明确呈顶泌汗腺分化的区域显示 CK15、Nestin 阴性(图 5)。软骨样汗管瘤(皮肤混合瘤)瘤细胞片巢外围细胞、构成腺样结构的瘤细胞、肌上皮样细胞 CK15 阳性(图 6),瘤巢外围细胞、腺体结构外层细胞、肌上皮样细胞、软骨细胞 Nestin 阳性。微囊性附属器瘤形成角化囊的部分 CK15 阳性,Nestin 阴性;形成条索状结构和小腺管结构的区域 CK15 阴性,Nestin 阳性。汗孔癌呈浸润性生长,免疫表型与汗孔瘤类似,多数细胞显示 CK15 阳性、Nestin 阴性,但汗孔结构周围细胞 CK15 阴性、Nestin 阳性(图 7, 8)。汗腺癌的腺样结构可分辨出正常汗腺结构中存在的腺上皮细胞和肌上皮细胞,类似于涎腺的腺肌上皮癌,肿瘤性腺上皮细胞 CK15 阳性,肿瘤性肌上皮细胞 Nestin 阳性(图 9, 10)。

4. CK15 和 Nestin 在毛分化肿瘤的表达:本组包括毛分化肿瘤 113 例,占 53.55%,其中以毛母质瘤最多见。各类型毛分化肿瘤均表达 CK15,多数类型毛分化肿瘤表达 Nestin。毛母细胞瘤 CK15 阳性,Nestin 弱阳性。毛母质瘤嗜碱性毛基质细胞

CK15 阳性,胞质较多、向毛上皮或毛皮质分化、尚未成为影细胞的瘤细胞 Nestin 阳性(图 11)。毛囊瘤的基底样细胞 CK15 阳性,而呈鳞状细胞分化的角化前细胞、角化细胞 Nestin 阳性(图 12)。外毛根鞘瘤球状小叶的外毛根鞘样细胞 CK15 阳性,小叶中央的表皮型或毛囊漏斗型角化细胞 Nestin 阳性。增生性外毛根鞘肿瘤(外毛根鞘癌)显示基底样细胞 CK 阳性、Nestin 阴性,少数角质细胞阳性(图 13, 14)。

5. CK15 和 Nestin 在皮脂腺分化肿瘤的表达:本组包括皮脂腺分化肿瘤 13 例,占 6.16%,各例皮脂腺瘤和皮脂腺癌的 CK15 表达、Nestin 表达类似。CK15 主要在肿瘤基底样细胞表达,而较成熟的、具有泡沫状胞质、呈明确皮脂腺细胞分化的瘤细胞不表达。Nestin 多显示为阴性或呈弱阳性表达,部分病例显示个别瘤细胞胞质内颗粒状阳性表达。

三、讨论

皮肤附属器肿瘤以其分化方向分类和命名,分类较为复杂,而且同一肿瘤可能显示不同分化方向的形态学特点,给病理诊断带来困难。即使使用免疫组化技术帮助鉴别,也由于各肿瘤免疫标记表达的重叠难以确定诊断。近年,有学者提出借助于细胞理论和技术开拓皮肤附属器肿瘤的研究,正逐渐成为热点。

CK15 和 Nestin 都是与毛囊相关的干细胞标记物。细胞角蛋白(Cytokeratin,CK)是细胞骨架蛋白,由 30 种不同的基因编码,可以转录成 20 种不同的多肽,分为 A(acidic)和 B(basic)二

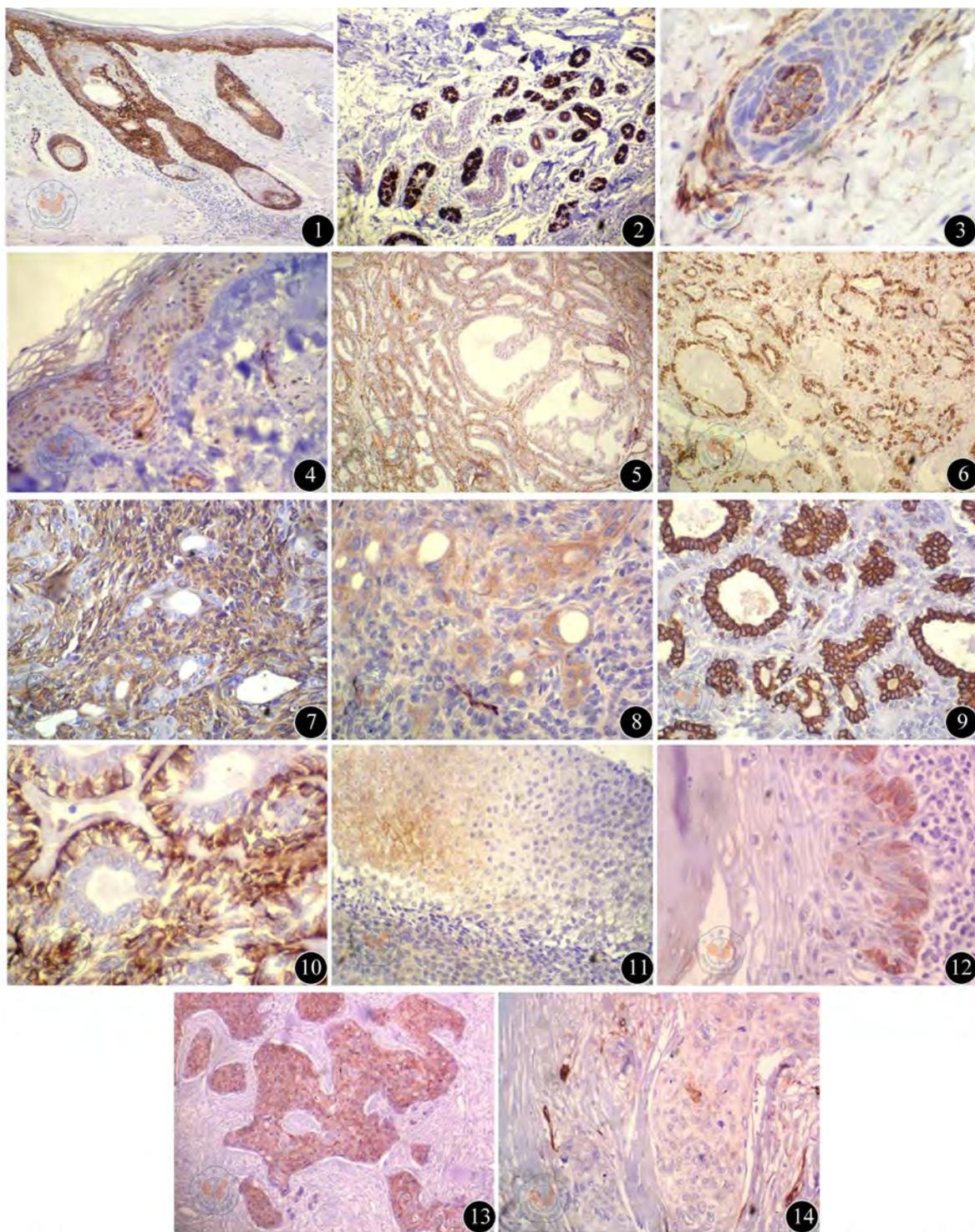


图1 表皮基底层、棘层深部、毛囊外毛根鞘、毛母细胞CK15阳性 (Eli Vosion法 ×100) 图2 汗腺分泌部细胞CK15强阳性 (Eli Vosion法 ×200) 图3 毛结缔组织鞘及毛乳头细胞Nestin阳性 (Eli Vosion法 ×400) 图4 螺旋导管表皮细胞鞘Nestin阳性 (Eli Vosion法 ×400) 图5 乳头状汗腺瘤顶泌汗腺分化区Nestin阴性 (Eli Vosion法 ×100) 图6 软骨瘤样汗腺瘤Nestin阳性表达的分布 (Eli Vosion法 ×100) 图7 汗孔癌汗孔样结构CK15阴性, 其余部分阳性 (Eli Vosion法 ×200) 图8 汗孔癌汗孔样结构Nestin阳性 (Eli Vosion法 ×200) 图9 汗腺癌腺管样结构CK15阳性 (Eli Vosion法 ×200) 图10 汗腺癌腺管样结构Nestin肌上皮细胞阳性 (Eli Vosion法 ×200) 图11 毛母质瘤毛上皮分化细胞Nestin阳性 (Eli Vosion法 ×400) 图12 毛囊瘤基底样细胞CK15阳性 (Eli Vosion法 ×400) 图13 外毛根鞘癌CK15阳性 (Eli Vosion法 ×100) 图14 外毛根鞘癌大部Nestin阴性, 极少数角质细胞阳性 (Eli Vosion法 ×400)

大亚族或称为 I 型和 II 型^[4]。I 型 CK 基因定位于染色体 17q, 包括 CK9 ~ CK20。II 型 CK 基因定位于染色体 12q, 包括 CK1 ~ CK8。CK 是皮肤上皮性肿瘤病理研究和诊断中应用较早、使用最多的抗体之一。CK15 是 I 型酸性 CK, 分子质量 52 kD。既往研究认为, CK15 是毛囊干细胞特异性标记物^[5]。毛囊干细胞主要定位于毛囊隆突区, CK15 可以标记毛囊隆突区的干细胞, 因此被认为可以作为毛囊干细胞起源的细胞或肿瘤的特异性标记物。

Nestin 也是一种主要的细胞骨架蛋白, 其结构具有一般中间丝蛋白的基本特征, 其中间段与其他中间丝蛋白有 16% ~ 29% 的同源性。Nestin 基因有 3 个内含子, 不同于其他中间丝蛋白一般具有 7 ~ 8 个内含子的情况, 而且内含子的位置及其在细胞内分布的形式也与其他中间丝蛋白不同, 被认为是第 VI 类中间丝蛋白。Nestin 最初被用于中枢神经系统胶质瘤的研究, 随着研究的深入, 现已发现其不仅存在于中枢神经系统的前体细胞中, 在神经系统外的其他组织细胞也可有表达。有学者 2003 年发现在正常皮肤毛囊和表皮基层也有 Nestin 表达。研究提示, Nestin 对祖细胞分裂起调节作用。Nestin 在损伤的毛囊漏斗部表达增加^[6], 由于损伤部位有修复性增生, 具有祖细胞性质的干细胞会短时增生, 这也进一步提示 Nestin 是干细胞的标记物。

我们观察到, 正常皮肤组织中 CK15 阳性细胞包括位于毛球下部的毛母细胞, 并沿毛囊外毛根鞘延伸至毛囊隆突区、皮脂腺外围、表皮基层和棘层下部。Nestin 阳性细胞位于毛乳头、毛结缔组织鞘, 以及内毛根鞘, 并沿内毛根鞘延伸至表皮浅层和角质层, 毛囊隆突区也有部分 Nestin 阳性细胞。CK15 和 Nestin 阳性细胞数量较多, 并非仅仅在干细胞表达。

以往文献将皮肤附属器肿瘤的 CK15 和 Nestin 表达进行半定量分析, 只将阳性细胞数 > 10% 的病例归为阳性病例, 本研究更注重观察 CK15 和 Nestin 阳性细胞的分布位置。

本组观察显示, 所有 113 例毛分化肿瘤均显示 CK15 阳性, 包括毛母细胞瘤、毛母质瘤、毛囊瘤、外毛根鞘瘤、增生性外毛根鞘瘤(外毛根鞘瘤)等, 显示毛囊干细胞标记物 CK15 的确是毛囊分化的特异性标记, 与国外文献报道一致^[7-11]。多数类型的毛分化肿瘤不同程度的表达 Nestin, 其阳性位置多在形成毛角化区域。在胚胎发育时期, 毛囊、皮脂腺共同起源于表皮生发层的原始上皮芽, 本组观察 13 例皮脂腺分化肿瘤, 均在瘤巢外围基底样增殖细胞表达 CK15。不表达或极少表达 Nestin 是皮脂腺分化肿瘤与毛分化肿瘤的不同之处。

汗腺分化肿瘤分为外泌汗腺(小汗腺)肿瘤和顶泌汗腺(大汗腺)肿瘤, 外泌汗腺肿瘤与顶泌汗腺肿瘤的鉴别有时是必需的, 据 Santa Cruz 报道, 局部侵袭性的汗腺肿瘤中, 一半以上的顶泌汗腺癌在诊断时存在淋巴结转移, 顶泌汗腺癌较外泌汗腺肿瘤侵袭性更强, 需要更彻底的治疗。以往多采用癌胚抗原(CEA)和大囊分泌囊液蛋白(GCDFP-15)来区别外泌汗腺肿瘤和顶泌汗腺肿瘤, 但特异性差强人意。由于外泌汗腺直接由表皮向真皮长入的实质性群芽演化形成, 而毛囊、皮脂腺、顶泌汗腺共同起源于表皮生发层的原始上皮芽, 所以有作者提出, 毛球干细胞的特异性标记物 CK15 和 Nestin 也会在顶泌汗腺表达, 可以作为顶泌汗腺肿瘤的标记物。Mahalingam 等^[11]的研究显示 CK15 可在皮肤混合瘤、乳头状汗腺瘤、大汗腺囊腺瘤、圆柱瘤表达, 而乳头状汗管囊腺瘤、汗管瘤、小汗腺囊腺瘤、汗孔瘤、汗管纤维腺瘤、真皮导管瘤、小汗腺囊腺瘤不显示 CK 表达。Nestin 在皮肤混合瘤、乳头状汗腺瘤、大汗腺囊腺瘤、圆柱瘤表达, 而乳

头状汗管囊腺瘤、汗管瘤、小汗腺囊腺瘤、汗孔瘤、汗管纤维腺瘤、真皮导管瘤、小汗腺囊腺瘤不显示 Nestin 表达。据此 Mahalingam 等^[11]提出 CK15 和 Nestin 可以用于鉴别顶泌汗腺分化的肿瘤与外泌汗腺分化的肿瘤。本组观察结果显示, 85 例汗腺肿瘤 CK15 和 Nestin 表达各不相同, 具有阳性表达的不同肿瘤, 阳性表达部位也各有特点。汗管瘤部分管腔结构腔膜缘见少量细胞质 CK15 弱阳性, 汗孔瘤、汗孔癌汗孔结构周围细胞 CK15 阴性, Nestin 阳性, 螺旋腺瘤、乳头状汗管囊腺瘤、乳头状汗腺腺瘤、软骨样汗管瘤、汗腺癌的腺上皮部分 CK15 阳性, 肌上皮部分 Nestin 阳性, 都显示与正常组织结构类似的特点。但乳头状汗腺腺瘤中部分有明确呈顶泌汗腺分化的区域显示 CK15、Nestin 阴性, 与毛球干细胞特异性标记物 CK15 和 Nestin 会在顶泌汗腺表达, 并可以作为顶泌汗腺肿瘤的标记物的设想不符合。Mahalingam 等^[11]观察到汗孔癌、外泌汗腺癌均既有病例显示表达 CK15 和 Nestin, 也有病例不表达, 本组 1 例微囊型附属器瘤在不同区域表达 CK15 和 Nestin, 这些缺乏规律的情况难以支持 CK15、Nestin 可以用来鉴别顶泌汗腺肿瘤与外泌汗腺肿瘤的意见。这种情况是反映了现在采用的皮肤附属器肿瘤分类存在问题, 还是提示这些肿瘤可能存在未知的特殊抗原性转化? CK15 与 Nestin 在外泌汗腺肿瘤与顶泌汗腺肿瘤表达的意义, 特别是在恶性附属器肿瘤中表达的意义, 还需要继续研究。

近期文献报道, 联合使用 CK15、Nestin, 结合 P63、D2-40 免疫组化检测可用来区别皮肤的原发性腺瘤和转移性腺瘤^[12-13], 为皮肤原发性附属器瘤与转移瘤鉴别提供了新的思路, 也扩大了 CK15 和 Nestin 在皮肤肿瘤的病理诊断与鉴别诊断中的应用范围。

本研究显示毛囊干细胞标记物 CK15 是毛分化、皮脂腺分化皮肤附属器肿瘤的特异性标记物, 干细胞标记物 Nestin 在这些肿瘤的表达方式可以作为肿瘤成分分化特点的参考。多数汗腺分化肿瘤的 CK15、Nestin 表达形式具有其分化方向正常组织的特点, 可以作为鉴别诊断的依据, 但是否能作为鉴别顶泌汗腺分化的肿瘤与外泌汗腺分化的肿瘤依据还需要深入研究。

参 考 文 献

- [1] Alhumaidi A. Practical immunohistochemistry of epithelial skin tumor. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*, 2012, 78: 698-708.
- [2] 孙莉, 董艳光, 徐志秀, 等. 七种细胞角蛋白在皮肤上皮性肿瘤中的表达. *中华皮肤科杂志*, 2006, 39: 68-70.
- [3] 李新功, 温黎, 付静, 等. 细胞角蛋白在皮肤附属器肿瘤组织中的表达及意义. *中华病理学杂志*, 2005, 34: 742-743.
- [4] 孙莉, 李新功. 细胞角蛋白检测在皮肤上皮性肿瘤诊断中的应用. *中国麻风皮肤病杂志*, 2005, 2: 543-545.
- [5] Bieniek R, Lazar AJ, Photopoulos C, et al. Sebaceous tumors contain a subpopulation of cells expressing the keratin 15 stem cell marker. *Br J Dermatol*, 2007, 156: 378-380.
- [6] Hoang MP, Keady M, Mahalingam M. Stem cell markers (cytokeratin 15, CD34 and nestin) in primary scarring and non-scarring alopecia. *Br J Dermatol*, 2009, 160: 609-615.
- [7] Hoang MP, Dresser KA, Kapur P, et al. Microcystic adnexal carcinoma: an immunohistochemical reappraisal. *Mod Pathol*, 2008, 21: 178-185.
- [8] Misago N, Narisawa Y. Cytokeratin 15 expression in apocrine mixed tumors of the skin and other benign neoplasms with apocrine differentiation. *J Dermatol*, 2006, 33: 2-9.
- [9] Abbas O, Bhawan J. Expression of stem cell markers nestin and cytokeratin 15 and 19 in cutaneous malignancies. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2011, 25: 311-316.

- [10] Sellheyer K. Stem cell markers can help identify adnexal tumor differentiation when evaluated in the context of morphology; methodology matters. *J Cutan Pathol*, 2011, 38:460-474.
- [11] Mahalingam M, Srivastava A, Hoang MP. Expression of stem-cell markers (cytokeratin 15 and nestin) in primary adnexal neoplasms-clues to etiopathogenesis. *Am J Dermatopathol*, 2010, 32:774-779.
- [12] Brachelente C, Porcellato I, Sforza M, et al. The contribution of stem cells to epidermal and hair follicle tumours in the dog. *Vet Dermatol*, 2013, 24:188-e141.
- [13] 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. *Mod Pathol*, 2010, 23:713-719.

(收稿日期:2013-03-13)

(本文编辑:戚红丹)

周晓秋,孙莉,高虹,等. 干细胞标记物 CK15 和 Nestin 在皮肤附属器肿瘤诊断中的意义[J/CD]. 中华临床医师杂志:电子版,2013,7(12):5637-5641.

