

# Znaczenie neprylizyny (CD10) w hematologii

## The importance of neprilysin (CD10) in hematology

Kamil Sokół, Monika Prochorec-Sobieszek, Anna Szumera-Ciećkiewicz

Zakład Diagnostyki Hematologicznej, Instytut Hematologii i Transfuzjologii, Warszawa

### Streszczenie

*CD10 jest białkiem zewnątrzkomórkowym o właściwościach enzymatycznych. Jego substratami są różne substancje o właściwościach cząstek sygnałowych. Również jako takie CD10 ma właściwości przekazywania sygnałów przez błonę i oddziaływania na różne szlaki przekazywania sygnałów wewnątrzkomórkowych dzięki interakcjom z licznymi kompleksami białkowymi. Ekspresję CD10 obserwuje się w wielu tkankach prawidłowych, jak również w wybranych nowotworach. Jest ona przez to szczególnie ważna w histopatologicznej diagnostyce różnicowej. W poniższym artykule przedstawiono budowę, lokalizację oraz funkcje CD10. Przybliżono również wpływ ekspresji CD10 na przebieg kliniczny i rokowanie w grupach nowotworów hematologicznych oraz niehematologicznych.*

**Słowa kluczowe:** CD10, neprylizyna, ekspresja immunohistochemiczna, hematologia

*Hematologia 2019; 10, 1: 19–28*

### Abstract

*CD10 is an extracellular protein with enzymatic activity. Its substrates are various substances with the properties of signal particles. CD10 also has in itself the property of transmitting signals via the membrane, and affecting various intracellular signal transduction pathways, through interaction with numerous protein complexes. CD10 expression is observed in many normal tissues as well as in selected tumors. It is therefore particularly important in histopathological differential diagnosis. The following article presents the structure, location and functions of the CD10. The effect of CD10 expression on the clinical course and prognosis in hematological and non-haematological malignancies is also described.*

**Key words:** CD10, neprilysin, immunohistochemical expression, hematology

*Hematologia 2019; 10, 1: 19–28*

### Wprowadzenie

Neprylizyna, powszechnie znanana jako CD10 (*cluster of differentiation 10*), jest zewnątrzkomórkowym białkiem, które po raz pierwszy wykryto na rąbku szczotczkowym komórek kanalików nerkowych królików i świń [1]. Początkowo uważano ją za specyficzny marker ostrej białaczki

limfoblastycznej (ALL, *acute lymphoblastic leukemia*), której zawdzięcza nazwę CALLA (*common acute lymphoblastic leukemia antigen*). Cząsteczkę tę wykrywano w różnych lokalizacjach i znana jest również jako endopeptydaza obojętna (NEP, *neutral endopeptidase*), która wchodzi w interakcję szlaków sygnałowych mediowanych przez enkefalinę, substancję P, endotelinę czy przedsiorkowy peptyd

**Adres do korespondencji:** Anna Szumera-Ciećkiewicz, Zakład Diagnostyki Hematologicznej, Instytut Hematologii i Transfuzjologii, ul. Indiry Gandhi 14, 02–776 Warszawa, e-mail: szumann@gmail.com

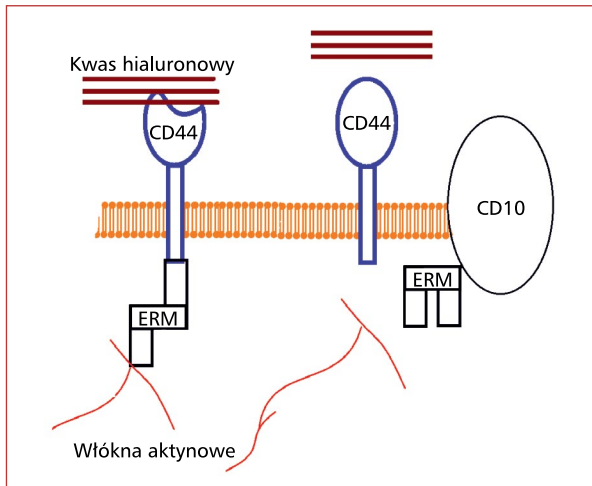
natriuretyczny (ANP, *atrial natriuretic peptide*) [1]. U człowieka CD10 ulega ekspresji w wielu tkankach, między innymi płucu, układzie nerwowym, męskim układzie rozrodczym, jelitach, komórkach mioepitelialnych gruczołu piersiowego, w zrębie gruczołu krokowego, przewodach wątrobowych, neutrofilach, fibroblastach i części nabłonków [1–4]. Część CD10 można wykryć już na etapie wspólnego prekursora linii limfoidalnej (CLP, *common lymphoid precursor*) i jej ekspresja utrzymuje się przez dalsze etapy rozwoju limfocytu B od wczesnej komórki pro-B (*early B cell*), poprzez komórki pro-B i pre-B, po dużą komórkę pre-B (*large pre-B cell*) i małą komórkę B (*small pre-B*). Neprylizyna jest jeszcze obecna na niedojrzałym limfocycie B, traci jednak ekspresję tego białka w czasie dojrzewania i przedostania się ze szpiku kostnego do krwi obwodowej [5, 6].

Sekwencja DNA kodująca białko CD10 znajduje się na 3. chromosomie, prążku 3q21-27 [7]. Produkt transkrypcji tego genu może ulegać alternatywnemu splicingowi w wyniku czego istnieją trzy typy cDNA kodującego część CD10 [8]. Sama sekwencja jest wysoce konserwatywna międzygatunkowo i tylko sześć aminokwasów różni ludzki wariant CD10 od szczurzego [1]. CD10 należy do klasy białek zewnątrz błonowych o właściwościach cynkozależnej metaloendoproteiny. Oznacza to, że ma zdolność lizowania wiązań między aminokwasami wewnątrzpeptydowymi w różnych białkach, dzieląc je na 30-aminokwasowe części. Dzięki temu odgrywa znaczącą rolę w regulacji środowiska zewnątrzkomórkowego poprzez zmniejszanie stężenia zarówno różnych części sygnałowych w otoczeniu komórki, jak i jej receptorów [9]. Część CD10 jest zbudowana z trzech domen: N-końcowej domeny cytoplazmatycznej, hydrofobowej domeny przezbłonowej i dużej domeny zewnątrzkomórkowej o właściwościach enzymatycznych [10–12]. Miejsce aktywne enzymu zajmuje 400 aminokwasów i znajduje się w miejscu E646 glutaminy, natomiast dwa miejsca histydynowe (583HExxH687) odpowiadają za łączenie z kofaktorem cynkowym [13–15]. Miejsce enzymatyczne może być blokowane także przez metabolity niektórych drobnoustrojów, takich jak na przykład *Streptomyces*; innymi inhibitorami enzymu są: L-tiol, kwasy karboksylowe i hydroksamowy, fosforamidy o silnym powinowactwie do domeny wiążącej cynk [16]. Działanie CD10 może być również zakłócanie przez czynniki środowiskowe: somatostatynę, estrogeny, wysiłek fizyczny, zanieczyszczenia środowiska, utleniacze, stres, niedotlenienie, niedokrwienie, starzenie się [17].

Obecność CD10 można obecnie wykrywać techniką immunohistochemiczną (IHC) i, mimo że jest stosowane pomocniczo w diagnostyce histopatologicznej wielu jednostek, to jego rola w procesie nowotworzenia nie została do końca wyjaśniona. W poniższym artykule przedstawiono udział CD10 w przekazywaniu sygnałów komórkowych, zastosowanie w diagnostyce patomorfologicznej i znaczenie prognostyczne w wybranych grupach nowotworów.

## Rola CD10 w szlakach sygnałowych

Dzięki swoim właściwościom enzymatycznym CD10 reguluje stężenie części sygnałowych w otoczeniu komórki. W układzie nerwowym rozkłada między innymi enkefalinę (opiodowy peptyd wydzielany w odpowiedzi na ból), czynnik P (białko wazodylatacyjne) oraz białko  $\beta$ -amyloidu ( $A\beta$ ). Niektóre formy polimorficzne CD10, między innymi rs989692 i rs3736187, wykazują słabsze powinowactwo do  $A\beta$ , w wyniku czego dochodzi do nagromadzenia nierozpuszczalnego  $\beta$ -amyloidu ( $A\beta_{42}$ ) i obumierania neuronów [17]. Mechanizm ten wiąże się ze zwiększonym ryzykiem rozwoju choroby Alzheimera [18]. Na neutrofilach CD10 rozkłada białka zapalne, między innymi: endotelinę, bradykininę, tachykininy, ANP i interleukiny — czynniki związane z niewydolnością krążenia w czasie wstrząsu, odpowiedzialne za centralizację krążenia, zwiększenie przepuszczalności naczyń krwionośnych [19]. Badania na modelu mysim z wyłączeniem genu *CD10* pozwoliły stwierdzić, że podwójne wyłączenie genów *CD10(-/-)* 100-krotnie zwiększało śmiertelność z powodu wrażliwości na endotoksyny, a w układach heterozygotycznych *CD10(+/-)* wzrost ten był 25-krotny [20]. Prawdopodobnie CD10 jest związane również z rozwojem chorób autoimmunizacyjnych. Szlak sygnałowy NOTCH kontroluje między innymi ekspresję genów *CD10* oraz czynników prozapalnych, które są związane z reumatoidalnym i zwyrodnieniowym zapaleniem stawów, które z kolei charakteryzują się zwiększoną produkcją interleukiny B1 (IL-B1) i czynnika martwicy nowotworów alfa (TNF $\alpha$ , *tumor necrosis factor alpha*). W gruczole piersiowym CD10 jest obecne na komórkach mioepitelialnych. Oksytocyna, wywołująca skurcz mioepitelów poprzez wzrost stężenia zewnątrzkomórkowego wapnia, jest również rozkładana przez CD10 i prawdopodobnie bierze także udział w morfogenezie zrazików gruczołów piersiowych [21]. Jak wyżej wspomniano, CD10 może również degradować białka, takie jak bombezyna i endotelina 1, co stymuluje



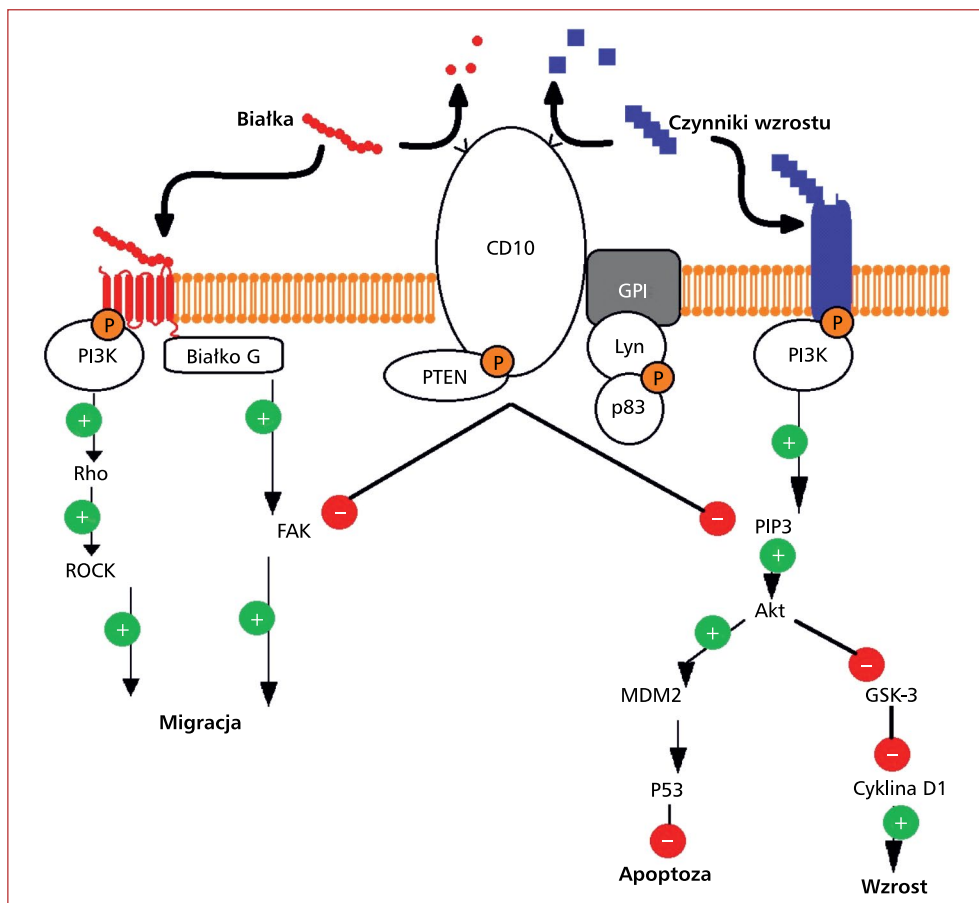
**Rycina 1.** W błonie komórkowej CD10 wiąże się z kompleksem białek ezryna–radyksyna–moezyna (ERM). W ten sposób są blokowane interakcje między cytoskeletem komórki (włóknami aktynowymi) a składnikami macierzy zewnątrzkomórkowej (kwasem hialuronowym) i zmniejsza się zdolność komórki do migracji

**Figure 1.** CD10 in the cell membrane binds to the ezrin–radixin–moesin (ERM) protein complex. In this way, interactions between the cytoskeleton of the cell (actinic fibers) and the components of the extracellular matrix (hyaluronic acid) are blocked and this reduces the cell's ability to migrate

migrację komórek nowotworowych i zwiększa ich potencjał naciekania tkanek poprzez oś bombesyna–RhoA [22]. Ponadto CD10 zapoczątkowuje rozpad i inaktywację czynnika wzrostu fibroblastów *in vitro* na mysim modelu anigogenezy [23], a także bezpośrednio wiąże kompleks białkowy ezryna–radyksyna–moezyna (ERM, *ezrin–radixin–moesin*), co skutkuje osłabieniem wiązania hialuronowych receptorów CD44, zwiększeniem adhezyności i zmniejszeniem migracji komórek nowotworowych [10]. Na rycinie 1 przedstawiono schematycznie rolę CD10 w opisanych powyżej funkcjach.

Poza swoimi właściwościami enzymatycznymi CD10 może przekazywać sygnał wewnątrzkomórkowo. Zablockowanie funkcji enzymatycznych CD10 nie zaburza zdolności tej cząsteczki do aktywowania proteaz hamujących nowotwór i homologów tensyny (PTEN, *phosphatase and tensin homolog deleted on chromosome TEN*), które zapobiegają aktywacji ścieżki sygnałowej Akt odpowiedzialnej za udział w prawidłowym wzroście komórek [11, 24]. Interakcje między CD10 a PTEN potwierdzono w licznych badaniach. Przyłączenie grupy mirystynowej (cząsteczki nasyconego kwasu tłuszczowego) do ami-

nokwasu N-końcowego aminokwasu białka (zwykle glicyny) jest zjawiskiem występującym u wielu organizmów eukariotycznych. Tak oznakowane białko CD10 jest transportowane w pobliże błony komórkowej, gdzie wchodzi w interakcje z innymi białkami błonowymi, takimi jak ERM lub PTEN [12]. Łącząc się z PTEN, CD10 zwiększa jego właściwości fosfatazy. W ten sposób aktywowany PTEN rozkłada fosfatydyloinozytolo-3,4,5-trifosforan (PIP3, *phosphatidylinositol (3,4,5)-trisphosphate*) do fosfatydyloinozytolo-4,5-difosforanu (PIP2, *phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate*), odwrotnie do działania kinazy 3-fosfatydyloinozytoli (PI3K, *phosphoinositide 3-kinase*). Zwiększenie stężenia PIP3 jest sygnałem do aktywacji Akt (*protein kinase B*). Zwiększona aktywacja PTEN przez CD10 nieweluje działanie PI3K związanych z receptorami błonowymi w przekazywaniu sygnałów aktywujących komórkę do wzrostu [24]. Należy pamiętać, że CD10 jest połączone z błoną komórkową poprzez kotwicę glikozylofosfatydyloinozytoli (GPI, *glycosylphosphatidylinositol*), która jest glikoproteiną wiążącą różne białka zewnątrzkomórkowe. Kotwica ta łączy się w mikrojednostki z innymi cząsteczkami odpowiedzialnymi za przekazywanie sygnałów do wnętrza komórki. W skład takiej mikrodomeny mogą wchodzić między innymi białkowe kinazy tyrozynowe (PTK, *protein tyrosine kinase*), kinazy z rodziny Src oraz białko G [25]. Połączeniu liganda z receptorem towarzyszącym domenie GPI towarzyszą zwiększenie stężenia jonów wapnia oraz fosforylacja tyrozyny w substratach komórkowych — białkach szlaków sygnałowych, co wiąże się z wyzwoleniem specyficznych reakcji komórkowych, takich jak degranulacja neutrofilów lub podział i różnicowanie limfocytów [21, 25, 26]. Poza tym CD10 wykazuje wpływ na kinazę ogniskowo-adhezyjną (FAK, *focal adhesion kinase*), która odpowiada za adhezję komórek [11, 27]. W domenie GPI następuje połączenie CD10 z kinazą Lyn, a tej z kolei — z podjednostką p85 PI3K. Taki kompleks białkowy blokuje interakcje PI3K z FAK poprzez wiązanie kompetetywne, co zmniejsza fosforylację FAK i ogranicza zdolność komórek do migracji, jak wykazano na modelu linii komórkowych raka prostaty [11]. U pacjentów ze zmniejszoną ekspresją CD10 obserwowano zwiększoną metylację promotora CD10; uważa się, że jest to główny mechanizm zmniejszania ekspresji tego białka [28]. CD10 zapobiega migracji komórek raka, ich inwazyjności oraz angiogenezie na drodze obu mechanizmów — enzymatycznego i związanego z przekazywaniem sygnałów przez błonę



**Rycina 2.** Funkcja lityczna CD10. Rozkłada czynniki wzrostu i inne białka, które są ligandami dla receptorów. Poza tym, w błonie komórkowej w kompleksie z innymi białkami, oddziałuje na szlaki przekazywania sygnałów wewnątrzkomórkowego, co reguluje różne funkcje komórki; GPI — glikozylfosfatidyloinozytol; PI3K — kinaza 3-fosfatidyloinozytolu; PTEN — homolog fosfatazy i tensyny; FAK — kinaza ogniskowo-adhezyjna; PIP3 — fosfatidyloinozytolo-3,4,5-trifosforan; ROCK — kinaza białkowa związana z Rho; GSK-3 — 3-kinaza syntazy glikogenu

**Figure 2.** The lytic function of CD10. It breaks down growth factors and other proteins that are ligands for receptors. In addition, in the cell membrane in the complex with other proteins, it affects intracellular transmission pathways, which regulates the various functions of the cell; GPI — glycosylphosphatidylinositol; PI3K — phosphatidylinositide 3-kinase; PTEN — phosphatase and tensin homolog deleted on chromosome TEN; FAK — focal adhesion kinase; PIP3 — phosphatidylinositol 3,4,5 trisphosphate; ROCK — Rho-associated protein kinase; GSK-3 — glycogen synthase kinase 3

komórkową. Na rycinie 2 zobrazowano udział CD10 w wewnątrzkomórkowych szlakach sygnałowych.

### Rola CD10 w nowotworach układu chłonnego

CD10 wykazuje ekspresję w ponad 80% B-komórkowych ALL [29], w dojrzałych chłoniakach: chłoniaku grudkowym (FL, *follicular lymphoma*), chłoniaku rozlanym z dużych komórek B (DLBCL, *diffuse large B-cell lymphoma*), chłoniaku Burkitta (BL, *Burkitt lymphoma*), rzadziej w szpiczaku pla-

zmocytowym (PCM, *plasma cell myeloma*) i innych chłoniakach oraz bardzo rzadko w chłoniakach T-komórkowych [30]. Określenie ekspresji CD10 ma znaczenie diagnostyczne w rozpoznawaniu histopatologicznym tych jednostek. Uważa się, że CD10 jest istotnym czynnikiem prognostycznym w ALL i wraz z CD19 i CD34 wykorzystuje się go do określenia choroby resztkowej (MRD, *minimal residual disease*). Obecność niewielkiej liczby komórek nowotworowych, które pozostają w organizmie w trakcie leczenia lub w remisji, w ilościach niewykrywalnych standardowymi metodami diagnostycznymi pozwala na monitorowanie

MRD i deeskalację chemioterapii [31, 32]. Poza tym subpopulacja B-ALL CD10(+) wykazuje większą wrażliwość na terapię imatinibem [33]. W wyniku leczenia może dojść również do obniżenia ekspresji CD10, jak to obserwowano w badaniach na liniach komórkowych białaczek pre-B ALL [34]. W świetle wybranych publikacji zmiana ekspresji CD10 w komórkach towarzyszących nowotworowi może mieć istotne znaczenie. Opisano, że w grupie dzieci chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną z prekursorowych komórek B (BCP-ALL, *B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia*) obniżona ekspresja CD10 na neutrofilach mikrośrodowiska lub jej brak wiązała się z wcześniejszym wiekiem zachorowania, ale nie wpływała na czas przeżycia całkowitego (OS, *overall survival*). Co interesujące, cząsteczka CD10 pojawia się ponownie na neutrofilach po leczeniu chłoniaka. Jednym z możliwych wytłumaczeń tego zjawiska jest działanie cytokin i czynników wzrostu, takich jak TNF $\alpha$  czy czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów i makrofagów (GM-CSF, *granulocyte-macrophage colony-stimulating factor*) [35].

Chłoniaki rozlane z dużych komórek B to heterogenna grupa chłoniaków B-komórkowych różniących się rokowaniem i czasami przeżycia pacjentów. W badaniach z wykorzystaniem mikromacierzy DNA wykazano, że chłoniaki z tej grupy różnią się przebiegiem klinicznym w zależności od ekspresji genów charakterystycznych dla pochodzenia ich linii komórkowej. Chorych na chłoniaki wykazujące ekspresję genów centrów rozmnażania (GCB, *germinal center B-cell*) cechuje dłuższy czas przeżycia niż pacjentów z chłoniakami wykazującymi ekspresję genów aktywnych komórek B (ABC, *activated B-cell-like*). Grupy te różnią się znacząco między sobą rokowaniem i, co za tym idzie, w inny sposób dobiera się dla nich leczenie chemioterapeutyczne [36–39]. Ze względu na ograniczoną dostępność i nadal wysoką cenę nie wykonuje się analizy genów u każdego pacjenta, opracowano natomiast algorytmy barwień immunohistochemicznych, które pozwalają przybliżyć pochodzenie DLBCL i sklasyfikować je odpowiednio jako GCB lub ABC. Przykładami takich algorytmów są Choi, Muris, Tully czy algorytm Hansa — najszerzej stosowany i nadal rekomendowany przez autorów klasyfikacji nowotworów układu chłonnego Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, *World Health Organization*) [40]. Ekspresja CD10 wiąże się zwykle z lepszym rokowaniem pacjentów, jednak jest to wyłącznie składowa całościowej oceny DLBCL [38]. W badaniach nad wyodrębnionymi immunohistochemicznie grupami, tj. DLBCL CD10(–),

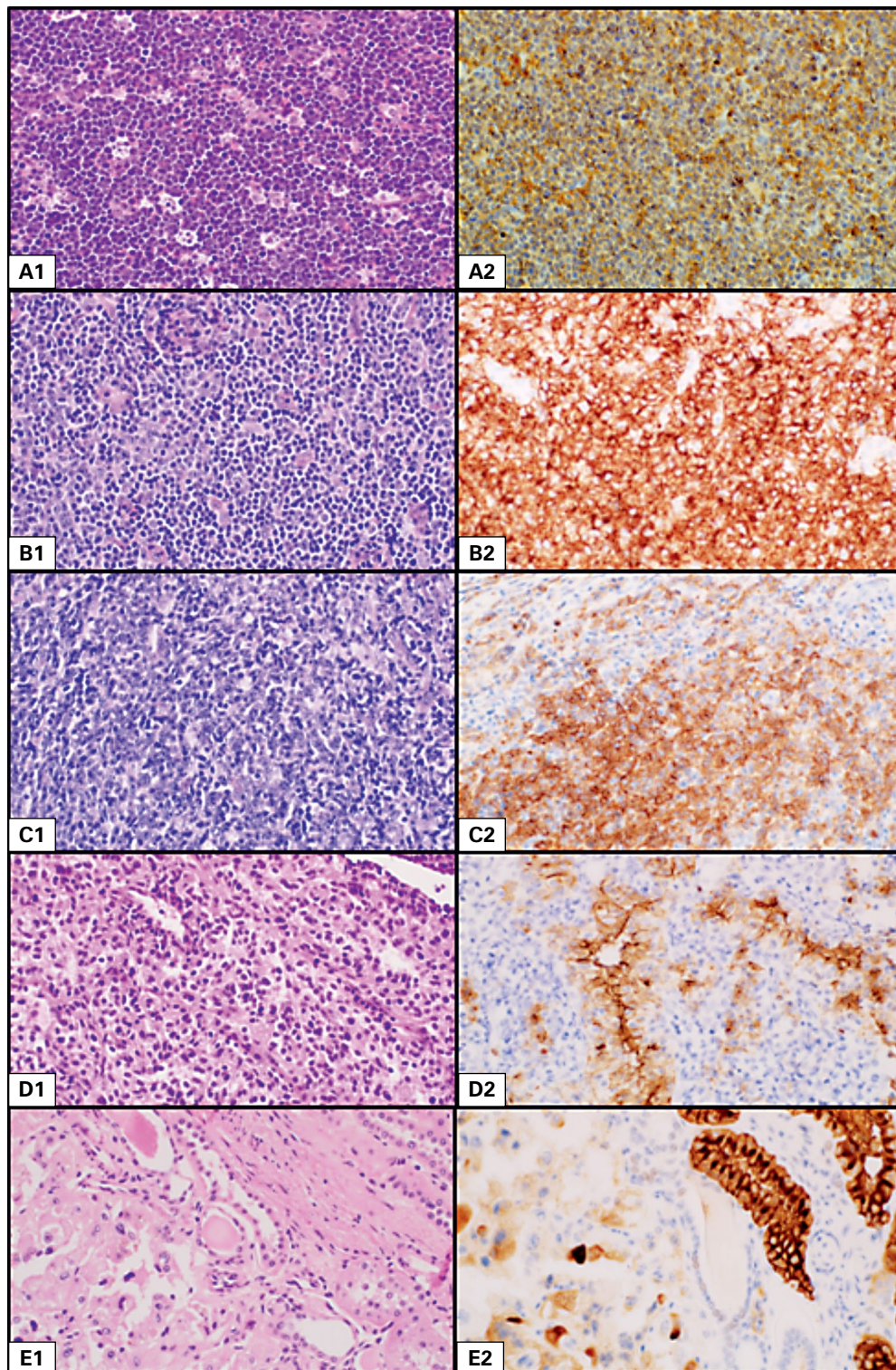
BCL6(–), MUM1(–), wykazano zbliżone czasy OS i przeżycia wolnego od progresji porównywalne ze stwierdzanymi w grupach chorych na chłoniaki GCB, natomiast chorzy na chłoniaki o immunofenotypie CD10(+), MUM1(+), które według algorytmu Hansa klasyfikuje się jako GCB, rokowali gorzej, podobnie do pacjentów z DLBCL ABC [37].

W diagnostyce FL wykorzystuje się CD10 do różnicowania odczynowych ośrodków rozmnażania (CD10–) od nowotworowych (CD10+) [41]. Występuje jednak populacja FL o zmniejszonej ekspresji CD10. Zmniejszenie ekspresji CD10 na komórkach FL częściej jest spotykane w jego postaciach zajmujących żołądek i jelito grube [42]. Także FL o wyższym stopniu histologicznej złośliwości i naciekach obejmujących lokalizację pozawęzłowe, głównie szpik kostny, ekspresja CD10 może być obniżona [30].

Ekspresja CD10 jest charakterystyczna dla BL. Stanowi istotne potwierdzenie rozpoznania BL i powinna być oceniana łącznie z morfologią monotonnych, okrągłych, średniej wielkości komórek, o immunofenotypie BCL6(+), BCL2(–), TdT(–), z obecnością monotypowej immunoglobuliny powierzchniowej, wskaźnikiem proliferacyjnym bliskim 100% jąder komórkowych i wykluczeniem obecności wirusa Epsteina-Barr [30]. Ekspresja CD10 oceniana w BL, często metodą cytometrii przepływowej szpiku, jest wyższa na komórkach BL niż w CD10(+) DLBCL [43].

### **CD10 w nowotworach narządów litych**

Obecność ekspresji antygeny CD10 wykazano w licznych nowotworach u dzieci w nerczku i nerwiaku płodowym [44] oraz u dorosłych w czerniaku, raku nerki [45], płuc [46], skóry [47], trzustki [48], gruczołu krokowego [23], wątroby [49], piersi [50], żołądka [51], szyjki macicy [52] i pęcherza moczowego [53]. Według autorów części badań obecność CD10 wiąże się z lepszym rokowaniem w przebiegu raka szyjki macicy i niedrobnokomórkowego raka płuca [52, 54] oraz z gorszym przebiegiem i częstszym występowaniem przerzutów odległych w raku żołądka, trzustki i jelita grubego [55, 56]. Wyższe ryzyko tworzenia przerzutów opisano także w przebiegu czerniaka oraz raka płaskonabłonkowego jamy ustnej [57] czy raka podstawnokomórkowego [47]. W przebiegu raka jelita grubego rozkład metenkefalin (substratu dla CD10) przyspiesza wzrost guza i częstość przerzutów [58]. Ponadto widoczne jest zmniejszenie ekspresji CD10 w niskozróżnicowanych gruczolakorakach jelita grubego i żołądka [3]. W raku płaskonabłonkowym



**Rycina 3.** Wartość diagnostyczna oceny immunohistochemicznej CD10: **A.** Chłoniak Burkitta; **B.** Chłoniak rozlany z dużych komórek B; **C.** Chłoniak grudkowy o 2. stopniu zaawansowania, typy grudkowy i rozlany; **D.** Endometrialny mięsak podścieliskowy o niskim stopniu złośliwości histologicznej; **E.** Rak jasnokomórkowy nerki (w panelu 1. barwienie hematoksyliną–eozyną, w panelu 2. CD10, powiększenie 400 ×)

**Figure 3.** Diagnostic utility of CD10 immunohistochemical evaluation: **A.** Burkitt lymphoma; **B.** Diffuse large B-cell lymphoma; **C.** Follicular lymphoma, grade 2, follicular and diffuse pattern; **D.** Endometrial stromal sarcoma, low-grade; **E.** Clear cell renal carcinoma (in panel 1 hematoxylin–eosin staining, in panel 2 CD10, magnification 400 ×)

głowy i szyi ekspresja CD10 wiąże się z większą opornością na radioterapię i chemioterapię z zastosowaniem cisplatyny i fluorouracylu w porównaniu z rakami CD10(-) [59]. Mieszany rak endometrium z komponentą neuroendokrynną i ekspresją CD10 wykazywał natomiast łagodniejszy przebieg mimo zaawansowanego stopnia klinicznego [60]. Podobnie w raku jajnika nadekspresja CD10 wiązała się z większą skutecznością leczenia paklitakselem i ograniczeniem nowotworzenia *in vivo* [61]. Badania wskazują na niejednoznaczną rolę CD10 w raku pęcherza moczowego. W miarę jego progresji dochodzi do obniżenia ekspresji CD10 w komórkach nowotworowych [53], ale wykazano również, że zwiększona ekspresja wiąże się z wyższą inwazyjnością i zdolnością do tworzenia odległych przerzutów [62]. W klasycznym jasnokomórkowym raku nerki ekspresja zewnątrzłonowa była powiązana z lepszym rokowaniem, natomiast ekspresja cytoplazmatyczna i wewnątrzłonowa częściej występowała w nowotworach niskozróżnicowanych. Wydaje się, że w raku piersi komórki mioepitelialne za pomocą CD10 regulują „polarność”, czyli biegunowe ułożenie komórek zrazików [63]. W miarę progresji nowotworu komórki tracą CD10 i tym samym dochodzi do destabilizacji mikrośrodowiska wokół nich. Poddawane są wtedy działaniu większej liczby czynników proliferacyjnych. Zjawisko to obserwowano również w raku prostaty [11], trzustki [64] i płuca [46]. Na podstawie analizy dostępnego piśmiennictwa wydaje się, że nadekspresja CD10 w raku piersi wiąże się z lepszym rokowaniem, dłuższym czasem remisji i mniejszą liczbą przerzutów [65]. Jednak w raku inwazyjnym część komórek zrębu może również zacząć wykazywać ekspresję CD10. Takie zjawisko częściej wiąże się z gorszym rokowaniem, zanikiem ekspresji receptorów estrogenowych i wyższym stopniem histologicznej złośliwości raka [50]. Z kolei w raku prostaty wyróżnia się trzy wzory ekspresji CD10: błonowy — podobny do łagodnego mioepitelium, całkowitą utratę ekspresji CD10 — związaną z nawrotami oraz odczyn heterogenny ze zwiększoną intensywnością ekspresji [28, 66]. Rak prostaty CD10(-) jest również zwykle androgenoniezależny. Dzięki zwiększonemu działaniu neuropeptydów o właściwościach mitogennych (takich jak bombesyna czy endotelina 1) komórki raka prostaty są stymulowane do podziałów komórkowych niezależnie od obecności hormonów płciowych [67]. Rak prostaty o zwiększonej intensywności barwienia CD10 wiąże się natomiast z większą agresywnością nowotworu, częstszym tworzeniem przerzutów i wcześniejszym zgonem pacjenta [68].

CD10 jest również markerem podścieliska endometrium i wywodzących się z niego nowotworów — guzów i mięsaków podścieliskowych. W obecnie obowiązującej klasyfikacji WHO z 2014 roku wyróżnia się trzy typy mięsaków podścieliskowych: wysokozróżnicowanego (LG-ESS, *low-grade endometrial stromal sarcoma*), niskozróżnicowanego (HG-ESS, *high-grade endometrial stromal sarcoma*) i niezróżnicowanego (UUS, *undifferentiated uterine sarcoma*). Przydatnym markerem w różnicowaniu LG-ESS (CD10+) z nowotworami wywodzących się z mięśni gładkich (mięśniaki i mięsaki gładkokomórkowe są CD10-) jest właśnie CD10. Trzeba jednak pamiętać, że HG-ESS i UUS mogą nie wykazywać ekspresji CD10 [69, 70] (ryc. 3).

Choć CD10 nie występuje na prawidłowych tyreocytach, to jednak jest wykrywany w wariacie pęcherzykowym raka brodawkowatego tarczycy (77% przypadków) i rzadziej w zaawansowanym raku brodawkowatym tarczycy (30%) [71, 72].

## Podsumowanie

Czynność regulatorowa CD10 wykazywana w różnych tkankach oraz jego funkcje mogą przebiegać na drodze dwóch niezależnych mechanizmów: w pierwszym, enzymatycznym, rozkłada czynniki sygnałowe w otoczeniu komórki, w drugim, receptorowym, wiąże cząsteczki zaangażowane w szlaki wewnątrzkomórkowego przekazywania sygnałowego. Oba te mechanizmy mają istotne znaczenie w patogenezie chorób nowotworowych. Ekspresję CD10 obserwuje się w wielu jednostkach hematologicznych i jest ona szczególnie istotna w histopatologicznej diagnostyce różnicowej oraz wydaje się istotnie wpływać na OS. Niestety, wyniki badań nie są w pełni spójne i obecność CD10 może zarówno pogarszać, jak i polepszać rokowanie w zależności od typu histopatologicznego nowotworu. Dalsze badania być może pozwolą na powiązanie złożonych funkcji CD10 oraz zmian w jego ekspresji, co w przyszłości może się przyczynić do odkrycia nowych celów terapeutycznych w terapii nowotworów.

## Finansowanie

Praca została zrealizowana z wykorzystaniem infrastruktury projektu nr POIG.02.03.00-14-111/13 sfinansowanego z Programu Operacyjnego Innowacyjna Gospodarka 2007–2013, Priorytet II. Infrastruktura strefy B+R, Działanie 2.3. Inwestycje związane z rozwojem infrastruktury informacyjnej nauki.

## Piśmiennictwo

- Erdős EG, Skidgel RA. Neutral endopeptidase 24.11 (enkephalinase) and related regulators of peptide hormones. *FASEB J*. 1989; 3(2): 145–151, indexed in Pubmed: [2521610](#).
- Loke SL, Leung CY, Chiu KY, et al. Localisation of CD10 to biliary canaliculi by immunoelectron microscopic examination. *J Clin Pathol*. 1990; 43(8): 654–656, doi: [10.1136/jcp.43.8.654](#), indexed in Pubmed: [2144860](#).
- Sato Y, Itoh F, Hinoda Y, et al. Expression of CD10/neutral endopeptidase in normal and malignant tissues of the human stomach and colon. *J Gastroenterol*. 1996; 31(1): 12–17, indexed in Pubmed: [8808423](#).
- Song J, Aumüller G, Xiao F, et al. Cell specific expression of CD10/neutral endopeptidase 24.11 gene in human prostatic tissue and cells. *Prostate*. 2004; 58(4): 394–405, doi: [10.1002/pros.10345](#), indexed in Pubmed: [14968440](#).
- Clark EA, Lane PJ. Regulation of human B-cell activation and adhesion. *Annu Rev Immunol*. 1991; 9: 97–127, doi: [10.1146/annurev.iy.09.040191.000525](#), indexed in Pubmed: [1910693](#).
- Janossy G, Bofill M, Schuurman HJ. Human B-lymphoid differentiation: normal versus malignant. *Neth J Med*. 1991; 39(3-4): 232–243, indexed in Pubmed: [1791886](#).
- Barker PE, Shipp MA, D'Adamio L, et al. The common acute lymphoblastic leukemia antigen gene maps to chromosomal region 3 (q21-q27). *J Immunol*. 1989; 142(1): 283–287, indexed in Pubmed: [2521237](#).
- D'Adamio L, Shipp MA, Masteller EL, et al. Organization of the gene encoding common acute lymphoblastic leukemia antigen (neutral endopeptidase 24.11): multiple miniexons and separate 5' untranslated regions. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1989; 86(18): 7103–7107, doi: [10.1073/pnas.86.18.7103](#), indexed in Pubmed: [2528730](#).
- Malfroy B, Kuang WJ, Seeburg PH, et al. Molecular cloning and amino acid sequence of human enkephalinase (neutral endopeptidase). *FEBS Lett*. 1988; 229(1): 206–210, indexed in Pubmed: [3162217](#).
- Iwase A, Shen R, Navarro D, et al. Direct binding of neutral endopeptidase 24.11 to ezrin/radixin/moesin (ERM) proteins competes with the interaction of CD44 with ERM proteins. *J Biol Chem*. 2004; 279(12): 11898–11905, doi: [10.1074/jbc.M212737200](#), indexed in Pubmed: [14704146](#).
- Sumitomo M, Shen R, Nanus DM. Involvement of neutral endopeptidase in neoplastic progression. *Biochim Biophys Acta*. 2005; 1751(1): 52–59, doi: [10.1016/j.bbapap.2004.11.001](#), indexed in Pubmed: [16054017](#).
- Zheng R, Horiguchi A, Iida K, et al. Neutral endopeptidase is a myristoylated protein. *Mol Cell Biochem*. 2010; 335(1-2): 173–180, doi: [10.1007/s11010-009-0253-8](#), indexed in Pubmed: [19756956](#).
- Dale GE, D'Arcy B, Yuvaniyama C, et al. Purification and crystallization of the extracellular domain of human neutral endopeptidase (neprilysin) expressed in *Pichia pastoris*. *Acta Crystallogr D Biol Crystallogr*. 2000; 56(Pt 7): 894–897, indexed in Pubmed: [10930836](#).
- Oefner C, D'Arcy A, Hennig M, et al. Structure of human neutral endopeptidase (Neprilysin) complexed with phosphoramidon. *J Mol Biol*. 2000; 296(2): 341–349, doi: [10.1006/jmbi.1999.3492](#), indexed in Pubmed: [10669592](#).
- Marie-Claire C, Tiraboschi G, Ruffet E, et al. Exploration of the S<sup>(\*)</sup>(1) subsite of neprilysin: a joined molecular modeling and site-directed mutagenesis study. *Proteins*. 2000; 39(4): 365–371, indexed in Pubmed: [10813818](#).
- David C, Bischoff L, Meudal H, et al. Investigation of subsite preferences in aminopeptidase A (EC 3.4.11.7) led to the design of the first highly potent and selective inhibitors of this enzyme. *J Med Chem*. 1999; 42(25): 5197–5211, indexed in Pubmed: [10602705](#).
- Iijima-Ando K, Hearn SA, Granger L, et al. Overexpression of neprilysin reduces alzheimer amyloid-beta42 (Abeta42)-induced neuron loss and intraneuronal Abeta42 deposits but causes a reduction in cAMP-responsive element-binding protein-mediated transcription, age-dependent axon pathology, and premature death in *Drosophila*. *J Biol Chem*. 2008; 283(27): 19066–19076, doi: [10.1074/jbc.M710509200](#), indexed in Pubmed: [18463098](#).
- Helisalmi S, Hiltunen M, Vepsäläinen S, et al. Polymorphisms in neprilysin gene affect the risk of Alzheimer's disease in Finnish patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2004; 75(12): 1746–1748, doi: [10.1136/jnnp.2004.036574](#), indexed in Pubmed: [15548496](#).
- Shipp MA, Stefano GB, Switzer SN, et al. CD10 (CALLA)/neutral endopeptidase 24.11 modulates inflammatory peptide-induced changes in neutrophil morphology, migration, and adhesion proteins and is itself regulated by neutrophil activation. *Blood*. 1991; 78(7): 1834–1841, indexed in Pubmed: [1717072](#).
- Lu B, Gerard NP, Kolakowski LF, et al. Neutral endopeptidase modulation of septic shock. *J Exp Med*. 1995; 181(6): 2271–2275, indexed in Pubmed: [7760013](#).
- Sapino A, Macri L, Tonda L, et al. Oxytocin enhances myoepithelial cell differentiation and proliferation in the mouse mammary gland. *Endocrinology*. 1993; 133(2): 838–842, doi: [10.1210/endo.133.2.8344220](#), indexed in Pubmed: [8344220](#).
- Zheng R, Iwase A, Shen R, et al. Neuropeptide-stimulated cell migration in prostate cancer cells is mediated by RhoA kinase signaling and inhibited by neutral endopeptidase. *Oncogene*. 2006; 25(44): 5942–5952, doi: [10.1038/sj.onc.1209586](#), indexed in Pubmed: [16652149](#).
- Goodman OB, Febbraio M, Simantov R, et al. Neprilysin inhibits angiogenesis via proteolysis of fibroblast growth factor-2. *J Biol Chem*. 2006; 281(44): 33597–33605, doi: [10.1074/jbc.M602490200](#), indexed in Pubmed: [16940054](#).
- Sumitomo M, Iwase A, Zheng R, et al. Synergy in tumor suppression by direct interaction of neutral endopeptidase with PTEN. *Cancer Cell*. 2004; 5(1): 67–78, indexed in Pubmed: [14749127](#).
- Horejsí V, Drbal K, Cebecauer M, et al. GPI-microdomains: a role in signalling via immunoreceptors. *Immunol Today*. 1999; 20(8): 356–361, indexed in Pubmed: [10431155](#).
- Béné MC. Immunophenotyping of acute leukaemias. *Immunol Lett*. 2005; 98(1): 9–21, doi: [10.1016/j.imlet.2004.10.008](#), indexed in Pubmed: [15790504](#).
- Ganju RK, Shpektor RG, Brenner DG, et al. CD10/neutral endopeptidase 24.11 is phosphorylated by casein kinase II and coassociates with other phosphoproteins including the lyn src-related kinase. *Blood*. 1996; 88(11): 4159–4165, indexed in Pubmed: [8943850](#).
- Osman I, Yee H, Taneja SS, et al. Neutral endopeptidase protein expression and prognosis in localized prostate cancer. *Clin Cancer Res*. 2004; 10(12 Pt 1): 4096–4100, doi: [10.1158/1078-0432.CCR-04-0120](#), indexed in Pubmed: [15217945](#).
- Pesando JM, Ritz J, Lazarus H, et al. Leukemia-associated antigens in ALL. *Blood*. 1979; 54(6): 1240–1248, indexed in Pubmed: [389310](#).



30. Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood*. 2016; 127(20): 2375–2390, doi: [10.1182/blood-2016-01-643569](https://doi.org/10.1182/blood-2016-01-643569), indexed in Pubmed: [26980727](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26980727/).
31. Wood BL, Arroz M, Barnett D, et al. 2006 Bethesda International Consensus recommendations on the immunophenotypic analysis of hematolymphoid neoplasia by flow cytometry: optimal reagents and reporting for the flow cytometric diagnosis of hematopoietic neoplasia. *Cytometry B Clin Cytom*. 2007; 72 Suppl 1: S14–S22, doi: [10.1002/cyto.b.20363](https://doi.org/10.1002/cyto.b.20363), indexed in Pubmed: [17803189](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17803189/).
32. Borowitz MJ, Devidas M, Hunger SP, et al. Children's Oncology Group. Clinical significance of minimal residual disease in childhood acute lymphoblastic leukemia and its relationship to other prognostic factors: a Children's Oncology Group study. *Blood*. 2008; 111(12): 5477–5485, doi: [10.1182/blood-2008-01-132837](https://doi.org/10.1182/blood-2008-01-132837), indexed in Pubmed: [18388178](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18388178/).
33. Li HF, Meng WT, Jia YQ, et al. Development-associated immunophenotypes reveal the heterogeneous and individualized early responses of adult B-acute lymphoblastic leukemia. *Medicine (Baltimore)*. 2016; 95(34): e4128, doi: [10.1097/MD.0000000000004128](https://doi.org/10.1097/MD.0000000000004128), indexed in Pubmed: [27559941](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27559941/).
34. Martin-Kleiner I, Svoboda-Beusan I, Gabrilovac J. PMA and doxorubicin decrease viability, MTT activity and expression of CD10 marker on NALM-1 leukemic cells. *Immunopharmacol Immunotoxicol*. 2006; 28(3): 411–420, doi: [10.1080/08923970600927520](https://doi.org/10.1080/08923970600927520), indexed in Pubmed: [16997790](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16997790/).
35. Oliveira E, Bacelar TS, Ciudad J, et al. Altered neutrophil immunophenotypes in childhood B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia. *Oncotarget*. 2016; 7(17): 24664–24676, doi: [10.18632/oncotarget.8369](https://doi.org/10.18632/oncotarget.8369), indexed in Pubmed: [27028865](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27028865/).
36. Cho MC, Chung Y, Jang S, et al. Prognostic impact of germinal center B-cell-like and non-germinal center B-cell-like subtypes of bone marrow involvement in patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with R-CHOP. *Medicine (Baltimore)*. 2018; 97(45): e13046, doi: [10.1097/MD.0000000000013046](https://doi.org/10.1097/MD.0000000000013046), indexed in Pubmed: [30407302](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30407302/).
37. Lu TX, Miao Yi, Wu JZ, et al. The distinct clinical features and prognosis of the CD10<sup>+</sup>MUM1<sup>+</sup> and CD10<sup>-</sup>Bcl6<sup>-</sup>MUM1<sup>-</sup> diffuse large B-cell lymphoma. *Sci Rep*. 2016; 6: 20465, doi: [10.1038/srep20465](https://doi.org/10.1038/srep20465), indexed in Pubmed: [26857366](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26857366/).
38. Ohshima K, Kawasaki C, Muta H, et al. CD10 and Bcl10 expression in diffuse large B-cell lymphoma: CD10 is a marker of improved prognosis. *Histopathology*. 2001; 39(2): 156–162, indexed in Pubmed: [11493332](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11493332/).
39. Peng F, Guo L, Yao WK, et al. Identification of prognostic factors in patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Indian J Pathol Microbiol*. 2017; 60(1): 87–91, doi: [10.4103/0377-4929.200056](https://doi.org/10.4103/0377-4929.200056), indexed in Pubmed: [28195099](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28195099/).
40. Meyer PN, Fu K, Greiner TC, et al. Immunohistochemical methods for predicting cell of origin and survival in patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with rituximab. *J Clin Oncol*. 2011; 29(2): 200–207, doi: [10.1200/JCO.2010.30.0368](https://doi.org/10.1200/JCO.2010.30.0368), indexed in Pubmed: [21135273](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21135273/).
41. Barcus ME, Karageorge LS, Veloso YL, et al. CD10 expression in follicular lymphoma versus reactive follicular hyperplasia: evaluation in paraffin-embedded tissue. *Appl Immunohistochem Mol Morphol*. 2000; 8(4): 263–266, indexed in Pubmed: [11127917](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11127917/).
42. Ohnishi N, Takata K, Miyata-Takata T, et al. CD10 down expression in follicular lymphoma correlates with gastrointestinal lesion involving the stomach and large intestine. *Cancer Sci*. 2016; 107(11): 1687–1695, doi: [10.1111/cas.13031](https://doi.org/10.1111/cas.13031), indexed in Pubmed: [27513891](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27513891/).
43. McGowan P, Nelles N, Wimmer J, et al. Differentiating between Burkitt lymphoma and CD10<sup>+</sup> diffuse large B-cell lymphoma: the role of commonly used flow cytometry cell markers and the application of a multiparameter scoring system. *Am J Clin Pathol*. 2012; 137(4): 665–670, doi: [10.1309/AJCP3FEPX5BEEKGX](https://doi.org/10.1309/AJCP3FEPX5BEEKGX), indexed in Pubmed: [22431545](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22431545/).
44. Pilkington GR, Pallesen G. Phenotypic characterization of non-haemopoietic small cell tumours of childhood with monoclonal antibodies to leucocytes, epithelial cells and cytoskeletal proteins. *Histopathology*. 1989; 14(4): 347–357, indexed in Pubmed: [2544500](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2544500/).
45. Chu P, Arber DA. Paraffin-section detection of CD10 in 505 non-hematopoietic neoplasms. Frequent expression in renal cell carcinoma and endometrial stromal sarcoma. *Am J Clin Pathol*. 2000; 113(3): 374–382, doi: [10.1309/8VAV-J2FU-8CU9-EK18](https://doi.org/10.1309/8VAV-J2FU-8CU9-EK18), indexed in Pubmed: [10705818](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10705818/).
46. Cohen AJ, Bunn PA, Franklin W, et al. Neutral endopeptidase: variable expression in human lung, inactivation in lung cancer, and modulation of peptide-induced calcium flux. *Cancer Res*. 1996; 56(4): 831–839, indexed in Pubmed: [8631021](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8631021/).
47. Yada K, Kashima K, Daa T, et al. Expression of CD10 in basal cell carcinoma. *Am J Dermatopathol*. 2004; 26(6): 463–471, indexed in Pubmed: [15618927](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15618927/).
48. Notohara K, Hamazaki S, Tsukayama C, et al. Solid-pseudopapillary tumor of the pancreas: immunohistochemical localization of neuroendocrine markers and CD10. *Am J Surg Pathol*. 2000; 24(10): 1361–1371, indexed in Pubmed: [11023097](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11023097/).
49. Borscheri N, Roessner A, Röcken C. Canalicular immunostaining of neprilysin (CD10) as a diagnostic marker for hepatocellular carcinomas. *Am J Surg Pathol*. 2001; 25(10): 1297–1303, indexed in Pubmed: [11688465](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11688465/).
50. Makretsov NA, Hayes M, Carter BA, et al. Stromal CD10 expression in invasive breast carcinoma correlates with poor prognosis, estrogen receptor negativity, and high grade. *Mod Pathol*. 2007; 20(1): 84–89, doi: [10.1038/modpathol.3800713](https://doi.org/10.1038/modpathol.3800713), indexed in Pubmed: [17143263](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17143263/).
51. Huang WB, Zhou XJ, Chen JY, et al. CD10-positive stromal cells in gastric carcinoma: correlation with invasion and metastasis. *Jpn J Clin Oncol*. 2005; 35(5): 245–250, doi: [10.1093/jco/hiy076](https://doi.org/10.1093/jco/hiy076), indexed in Pubmed: [15886270](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15886270/).
52. Terauchi M, Kajiyama H, Shibata K, et al. Anti-progressive effect of neutral endopeptidase 24.11 (NEP/CD10) on cervical carcinoma in vitro and in vivo. *Oncology*. 2005; 69(1): 52–62, doi: [10.1159/000087476](https://doi.org/10.1159/000087476), indexed in Pubmed: [16103735](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16103735/).
53. Bircan S, Candir O, Kapucuoglu N, et al. CD10 expression in urothelial bladder carcinomas: a pilot study. *Urol Int*. 2006; 77(2): 107–113, doi: [10.1159/000093901](https://doi.org/10.1159/000093901), indexed in Pubmed: [16888412](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16888412/).
54. Tokuhara T, Adachi M, Hashida H, et al. Neutral endopeptidase/CD10 and aminopeptidase N/CD13 gene expression as a prognostic factor in non-small cell lung cancer. *Jpn J Thorac Cardiovasc Surg*. 2001; 49(8): 489–496, indexed in Pubmed: [11552274](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11552274/).
55. Deschamps L, Handra-Luca A, O'Toole D, et al. CD10 expression in pancreatic endocrine tumors: correlation with prognostic factors and survival. *Hum Pathol*. 2006; 37(7): 802–808, doi: [10.1016/j.humpath.2006.02.024](https://doi.org/10.1016/j.humpath.2006.02.024), indexed in Pubmed: [16784978](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16784978/).
56. Fujita S, Taniguchi H, Yao T, et al. Multi-institutional study of risk factors of liver metastasis from colorectal cancer: correlation with CD10 expression. *Int J Colorectal Dis*. 2010; 25(6):

- 681–686, doi: [10.1007/s00384-010-0913-x](https://doi.org/10.1007/s00384-010-0913-x), indexed in Pubmed: [20204382](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20204382/).
57. Piattelli A, Fioroni M, Iezzi G, et al. CD10 expression in stromal cells of oral cavity squamous cell carcinoma: a clinic and pathologic correlation. *Oral Dis.* 2006; 12(3): 301–304, doi: [10.1111/j.1601-0825.2005.01196.x](https://doi.org/10.1111/j.1601-0825.2005.01196.x), indexed in Pubmed: [16700740](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16700740/).
  58. Kuniyasu H, Luo Y, Fujii K, et al. CD10 enhances metastasis of colorectal cancer by abrogating the anti-tumoural effect of methionine-enkephalin in the liver. *Gut.* 2010; 59(3): 348–356, doi: [10.1136/gut.2009.178376](https://doi.org/10.1136/gut.2009.178376), indexed in Pubmed: [19828468](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19828468/).
  59. Fukusumi T, Ishii H, Konno M, et al. CD10 as a novel marker of therapeutic resistance and cancer stem cells in head and neck squamous cell carcinoma. *Br J Cancer.* 2014; 111(3): 506–514, doi: [10.1038/bjc.2014.289](https://doi.org/10.1038/bjc.2014.289), indexed in Pubmed: [24874475](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24874475/).
  60. Uehara K, Ikehara F, Tanabe Y, et al. CD10 expression in the neuroendocrine carcinoma component of endometrial mixed carcinoma: association with long survival. *Diagn Pathol.* 2016; 11: 16, doi: [10.1186/s13000-016-0468-4](https://doi.org/10.1186/s13000-016-0468-4), indexed in Pubmed: [26830028](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26830028/).
  61. Kajiyama H, Shibata K, Terauchi M, et al. Neutral endopeptidase 24.11/CD10 suppresses progressive potential in ovarian carcinoma in vitro and in vivo. *Clin Cancer Res.* 2005; 11(5): 1798–1808, doi: [10.1158/1078-0432.CCR-04-2395](https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-04-2395), indexed in Pubmed: [15756002](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15756002/).
  62. Abdou AG. CD10 expression in tumour and stromal cells of bladder carcinoma: an association with bilharziasis. *APMIS.* 2007; 115(11): 1206–1218, doi: [10.1111/j.1600-0643.2007.00645.x](https://doi.org/10.1111/j.1600-0643.2007.00645.x), indexed in Pubmed: [18092952](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18092952/).
  63. Hu M, Yao J, Carroll DK, et al. Regulation of in situ to invasive breast carcinoma transition. *Cancer Cell.* 2008; 13(5): 394–406, doi: [10.1016/j.ccr.2008.03.007](https://doi.org/10.1016/j.ccr.2008.03.007), indexed in Pubmed: [18455123](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18455123/).
  64. Erhuma M, Köbel M, Mustafa T, et al. Expression of neutral endopeptidase (NEP/CD10) on pancreatic tumor cell lines, pancreatitis and pancreatic tumor tissues. *Int J Cancer.* 2007; 120(11): 2393–2400, doi: [10.1002/ijc.22252](https://doi.org/10.1002/ijc.22252), indexed in Pubmed: [17294442](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17294442/).
  65. Smollich M, Götte M, Yip GW, et al. On the role of endothelin-converting enzyme-1 (ECE-1) and neprilysin in human breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2007; 106(3): 361–369, doi: [10.1007/s10549-007-9516-9](https://doi.org/10.1007/s10549-007-9516-9), indexed in Pubmed: [17295044](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17295044/).
  66. Fleischmann A, Schlomm T, Huland H, et al. Distinct subcellular expression patterns of neutral endopeptidase (CD10) in prostate cancer predict diverging clinical courses in surgically treated patients. *Clin Cancer Res.* 2008; 14(23): 7838–7842, doi: [10.1158/1078-0432.CCR-08-1432](https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-08-1432), indexed in Pubmed: [19047112](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19047112/).
  67. Freedland SJ, Seligson DB, Liu AY, et al. Loss of CD10 (neutral endopeptidase) is a frequent and early event in human prostate cancer. *Prostate.* 2003; 55(1): 71–80, doi: [10.1002/pros.10202](https://doi.org/10.1002/pros.10202), indexed in Pubmed: [12640663](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12640663/).
  68. Fleischmann A, Rocha C, Saxer-Sekulic N, et al. High CD10 expression in lymph node metastases from surgically treated prostate cancer independently predicts early death. *Virchows Arch.* 2011; 458(6): 741–748, doi: [10.1007/s00428-011-1084-z](https://doi.org/10.1007/s00428-011-1084-z), indexed in Pubmed: [21538124](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21538124/).
  69. Cui R, Yuan F, Wang Y, et al. Clinicopathological characteristics and treatment strategies for patients with low-grade endometrial stromal sarcoma. *Medicine (Baltimore).* 2017; 96(15): e6584, doi: [10.1097/MD.00000000000006584](https://doi.org/10.1097/MD.00000000000006584), indexed in Pubmed: [28403089](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28403089/).
  70. Oliva E. Cellular mesenchymal tumors of the uterus: a review emphasizing recent observations. *Int J Gynecol Pathol.* 2014; 33(4): 374–384, doi: [10.1097/PGP.0000000000000141](https://doi.org/10.1097/PGP.0000000000000141), indexed in Pubmed: [24901397](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24901397/).
  71. Tomoda C, Kushima R, Takeuti E, et al. CD10 expression is useful in the diagnosis of follicular carcinoma and follicular variant of papillary thyroid carcinoma. *Thyroid.* 2003; 13(3): 291–295, doi: [10.1089/105072503321582105](https://doi.org/10.1089/105072503321582105), indexed in Pubmed: [12729479](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12729479/).
  72. Mokhtari M, Ameri F. Diagnostic value of CD-10 marker in differentiating of papillary thyroid carcinoma from benign thyroid lesions. *Adv Biomed Res.* 2014; 3: 206, doi: [10.4103/2277-9175.143241](https://doi.org/10.4103/2277-9175.143241), indexed in Pubmed: [25371863](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25371863/).