

睾丸原发性神经内分泌肿瘤 临床病理研究(附7例报告)

刘飞飞¹, 郑金锋², 周露婷², 王翠翠², 王建军¹, 沈勤¹,
余波¹, 马恒辉¹, 王建东¹, 石群立¹

(1. 南京大学医学院临床学院/南京军区南京总医院病理科, 江苏 南京 210002;

2. 济南军区总医院病理科, 山东 济南 250031)

【摘要】 目的: 观察睾丸原发性神经内分泌肿瘤的组织学、免疫表型, 探讨其临床病理特征、诊断、鉴别诊断及治疗预后。 方法: 运用组织学、免疫组化技术对7例睾丸原发性神经内分泌肿瘤进行光镜观察及免疫标记, 并结合相关文献对其临床表现、组织形态和免疫组化特点及治疗和预后等进行综合分析。 结果: 7例男性患者均以睾丸无痛性肿块就诊, 平均40.6岁。均不伴有类癌综合征。组织学上, 肿瘤排列呈岛状、梁状, 可见实性片状及大的不规则腺管样结构, 瘤细胞大小较一致, 呈圆形、多角形, 胞质略嗜酸, 胞界不清。核单一, 圆形, 染色质细颗粒状, 核分裂象计数<2个/10HPF。免疫表型, 瘤细胞均弥漫性表达Syn、CgA、NSE和CK, Ki-67阳性细胞数<2%。结论: 原发于睾丸的神经内分泌肿瘤非常罕见, 通常不伴有类癌综合征, 早期手术切除预后较好。免疫组化染色有助于该肿瘤诊断, 鉴别诊断包括睾丸畸胎瘤合并类癌、转移性神经内分泌肿瘤、精原细胞瘤、支持细胞瘤等。

【关键词】 睾丸肿瘤; 神经内分泌肿瘤; 类癌; 免疫组织化学

中图分类号: R737.21 文献标志码: A doi: 10.13263/j.cnki.nja.2014.01.013 *

Primary neuroendocrine tumor of the testis: Clinicopathological study of 7 cases

LIU Fei-fei¹, ZHENG Jin-feng², ZHOU Lu-ting², WANG Cui-cui², WANG Jian-jun¹, SHEN Qin¹,
YU Bo¹, MA Heng-hui¹, WANG Jian-dong¹, SHI Qun-li¹

1. Department of Pathology, Nanjing General Hospital of Nanjing Military Region / School of Medicine, Nanjing University, Nanjing, Jiangsu 210002, China; 2. Department of Pathology, General Hospital of Jinan Military Region, Jinan, Shandong 250031, China

【Abstract】 Objective: To investigate the clinicopathologic characteristics, diagnosis, differential diagnosis and treatment of primary neuroendocrine tumor (NET) of the testis. **Methods:** Using light microscopy and immunohistochemistry, we studied 7 cases of primary NET of the testis, reviewed relevant literature, and analyzed the clinical manifestations, histomorphologic and immunohistochemical characteristics, treatment and prognosis of the tumor. **Results:** The 7 male patients, at the mean age of 40.6 years, all presented with testicular painless masses, none accompanied with carcinoid syndrome. Histologically, the uniform tumor cells were arranged in trabecular, island, solid and/or flake structures and locally in a tubuloglandular pattern, round and polygonal in shape, with a small amount of lipid vacuoles in the eosinophilic cytoplasm. The cells had round nuclei with fine chromatin and rarely identified mitosis. Immunohistochemical staining showed that the tumor cells were positive for Syn, CgA, NSE and CK, with a Ki-67 positive rate

* 基金项目: 国家重点基础研究发展计划项目(2014CB744504)

作者简介: 刘飞飞(1981-) 女, 山东泰安市人, 主治医师, 硕士, 从事病理诊断专业。现在山东省济宁医学院附属医院病理科工作。

通讯作者: 郑金锋, Email: zjfmf@163.com

of <2%. **Conclusion:** Primary NET of the testis is a rare and low-grade malignancy. Early diagnosis and surgical resection are essential for good prognosis. Immunohistochemistry helps its diagnosis and differential diagnosis from other metastatic neuroendocrine carcinoma, teratomas with carcinoid, seminoma, and Sertoli cell tumor. *Natl J Androl, 2014, 20 (1): 63-67*

【Key words】 testis tumor; neuroendocrine tumor; carcinoid; immunohistochemistry

Supported by a grant from National Basic Research Program of China (2014CB744504).

Correspondence to: ZHENG Jin-feng, email: zjfmf@163.com

Received: July 25, 2013; accepted: November 7, 2013

睾丸原发性神经内分泌肿瘤(neuroendocrine tumor, NET)十分罕见。根据美国 SEER^[1]数据,消化系统是 NET 的最常见发病部位,发生率占 58%,肺占 27%,其他/未知仅占 15%。文献报道泌尿系统的 NET 多见于肾上腺、膀胱、前列腺等部位,睾丸 NET 仅占睾丸肿瘤的 0.23%^[2-3],分为单纯性、混合性(伴畸胎瘤)和转移性 3 种,后两种更少见^[4]。本文对 7 例睾丸原发性 NET 进行病理形态学及免疫组化观察与分析,并复习文献,探讨该肿瘤的病理特点、诊断与鉴别诊断及治疗和预后。

1 资料与方法

1.1 临床资料 7 例睾丸原发性 NET 来自南京军区南京总医院 6 例(2001~2012 年间)和济南军区总医院 1 例(2013 年),患者年龄 33~52 岁,平均 40.6 岁。左侧睾丸 4 例,右侧睾丸 3 例。所有患者均表现为睾丸无痛性肿块就诊,2 例患者偶有酸胀或坠胀感。病程 1~36 年。患者均无类癌综合征的临床表现。7 例患者除睾丸有肿瘤占位外,临床上经胸部 CT、胃肠钡餐及腹部 B 超检查,均未发现其他部位原发病灶和/或转移病灶。术前均诊断睾丸肿瘤。2001~2012 年的 6 例病例均行单侧睾丸(及肿瘤)切除术,未行特殊治疗,术后定期观察随访,一般情况尚好。2013 年的第 7 例病例行单侧睾丸(及肿瘤)切除术加术后联合化疗,现尚未发现有区域淋巴结及其他组织器官转移灶,生存状态良好,正在密切随访中。

1.2 方法 所有标本均经 4% 甲醛液固定,常规 HE 制片,光镜观察。免疫组化染色采用 EnVision 二步法, DAB 显色。所用抗体 CKpan(广谱细胞角蛋白)(AE1/AE3)、CgA(嗜铬素 A)(LK2H10)、NSE(神经元特异性烯醇化酶)(E27)为 Zymed 公司产品, Syn(突触素)(27G12)为 Novocastra 公司产品, α -inhibin(抑制素)(R1)、PLAP(胎盘碱性磷酸酶)

(8A9)为 Dako 公司产品, Ki-67(MIB-1)为福州迈新公司产品。免疫组化均设阳性和阴性对照,阳性信号均呈棕黄色颗粒状。Syn、CgA、NSE、CK、 α -inhibin 的阳性信号均位于细胞质, PLAP 的阳性信号位于细胞膜, Ki-67 的阳性信号位于细胞核。

2 结果

2.1 巨检 本组病例中,前 6 例肿瘤均为境界清楚的椭圆形肿块,肿瘤大小分别为 2.7 cm×2.5 cm×2.2 cm、3.0 cm×2.0 cm×2.0 cm、3.0 cm×2.5 cm×2.0 cm、3.0 cm×3.0 cm×2.0 cm、3.5 cm×3.5 cm×2.8 cm、4.6 cm×4.0 cm×3.8 cm,切面均灰黄色,质地中等硬度;其中 1 例肿瘤局灶见灰白灰黄色坏死区;1 例肿瘤局灶囊性变。第 7 例肿瘤大小 2.7 cm×2.5 cm×2.2 cm,切面灰黄色,实性,质中,侵及白膜,肿物部分区域钙化,未见出血及坏死(图 1)。

2.2 光镜观察 7 例睾丸 NET 组织形态学特征相似,瘤细胞排列呈岛状、梁状(图 2),部分区域呈弥漫实性片状排列(图 3),部分区域可见腺样结构,腺腔形状不规则,腺腔内见红染均质分泌物(图 4)。其中 1 例见有凝固性坏死伴脓肿形成。瘤细胞大小较一致,呈圆形、多角形或柱状,胞质略嗜酸,胞界不清,其中 3 例肿瘤细胞质中见小空泡,瘤细胞核单一、圆形,染色质细颗粒状,核分裂象少见(<2 个/10HPF,图 5)。间质由纤细纤维结缔组织和薄壁血管组成。

2.3 免疫表型 7 例肿瘤细胞均弥漫表达 Syn(图 6)、CgA(图 7)、NSE 和 CK(图 8),而 α -inhibin 和 PLAP 均阴性, Ki-67 阳性细胞数 <2%(图 9)。

2.4 病理诊断 本组 7 例睾丸肿瘤病理诊断均为类癌,根据 2010 年新版 WHO 神经内分泌肿瘤分类标准,本组 7 例肿瘤均为神经内分泌肿瘤(NET,类癌),G1。



图 1 睾丸原发性神经内分泌瘤

肿瘤界限尚清楚,灰黄色,侵犯白膜

Figure 1. Primary neuroendocrine tumor of the testis

The well-defined tumor infiltrated the tunica with yellowish cut surface.

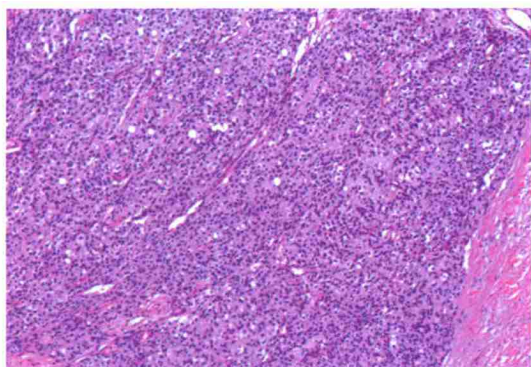


图 3 睾丸原发性神经内分泌瘤的组织学(HE × 100)

肿瘤细胞呈弥漫性实性片状排列

Figure 3. Histology of primary neuroendocrine tumor of the testis (HE × 100)

Tumor cells were arranged in diffuse solid and/or flake structures.

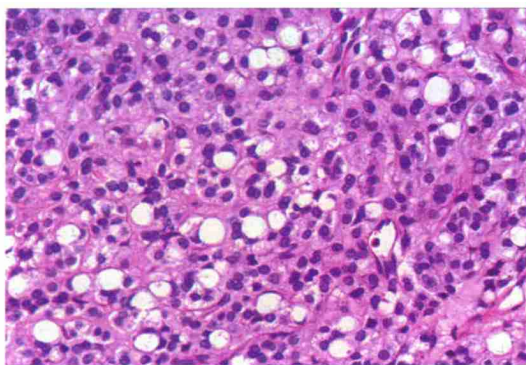


图 5 睾丸原发性神经内分泌瘤细胞形态特征(HE × 400)

肿瘤细胞大小较一致,呈圆形、多角形或柱状,胞质略嗜酸,胞界不清,少量肿瘤细胞质中见有脂质空泡,瘤细胞核单一,圆形,染色质细颗粒状

Figure 5. Cell morphologic characteristics of primary neuroendocrine tumor of the testis (HE × 400)

Tumor cells were circular and polygonal in shape, with a few lipid vacuoles in eosinophilic cytoplasm and fine chromatin in round nuclei.

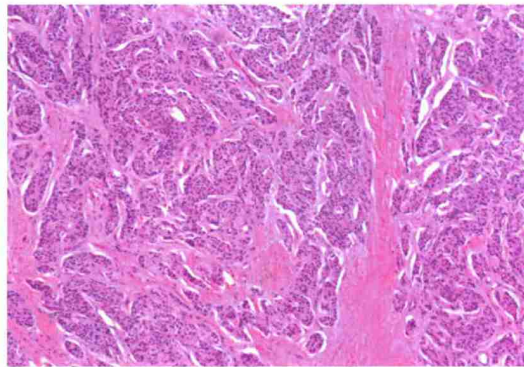


图 2 睾丸原发性神经内分泌瘤的组织学(HE × 100)

肿瘤细胞排列呈岛状、梁状

Figure 2. Histology of primary neuroendocrine tumor of the testis (HE × 100)

Uniform tumor cells were arranged in trabecular and island structures.

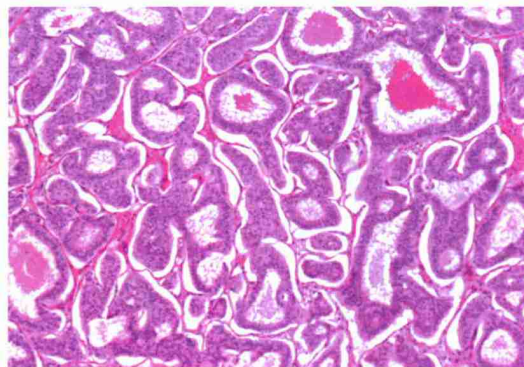


图 4 睾丸原发性神经内分泌瘤的组织学(HE × 100)

肿瘤细胞呈不规则腺样结构,腺腔内见红染均质分泌物

Figure 4. Histology of primary neuroendocrine tumor of the testis (HE × 100)

Tumor cells showed a tubuloglandular pattern with eosinophilic-staining secretion in the cavity.

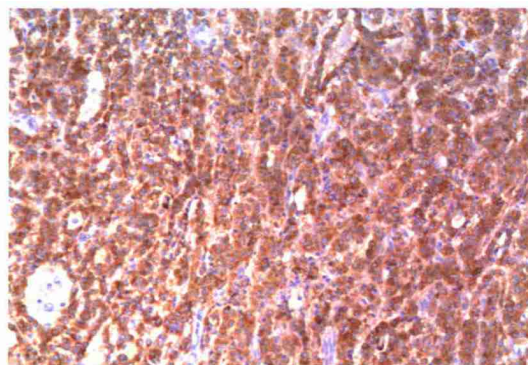


图 6 肿瘤细胞弥漫表达 Syn(免疫组化 × 200)

Figure 6. Diffuse expression of Syn in tumor cells (immunohistochemistry × 200)

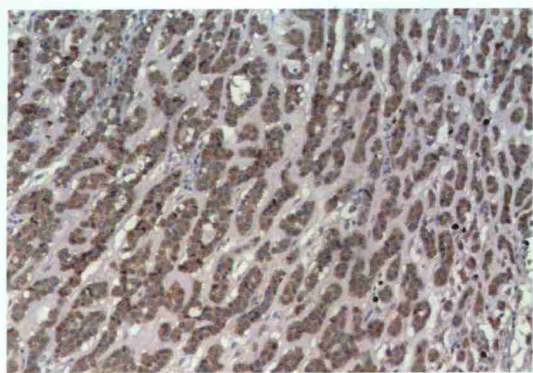


图 7 肿瘤细胞弥漫表达 CgA(免疫组化 ×200)

Figure 7. Diffuse expression of CgA in tumor cells (immunohistochemistry ×200)

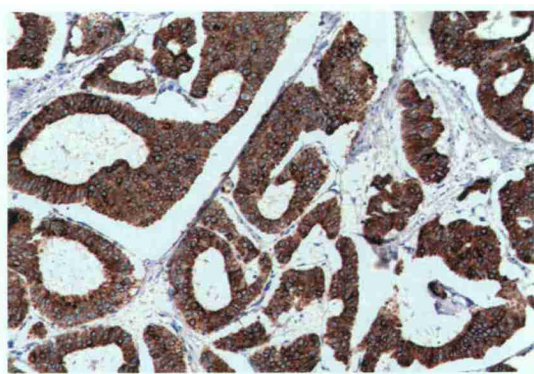


图 8 肿瘤细胞弥漫表达 CK(免疫组化 ×200)

Figure 8. Diffuse expression of CK in tumor cells (immunohistochemistry ×200)

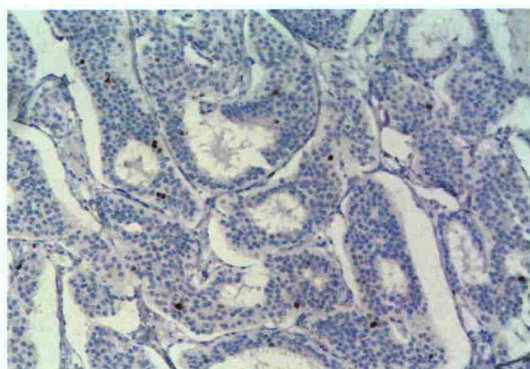


图 9 肿瘤细胞 Ki-67 < 2% (免疫组化 ×200)

Figure 9. Ki-67 positive rate of < 2% in tumor cells (immunohistochemistry ×200)

3 讨论

神经内分泌肿瘤是一类起源于神经内分泌细胞的肿瘤,包含了由高分化到低分化的肿瘤谱系^[5],可发生于全身许多器官和组织,包括胃肠道、胰腺、胆管和肝、肺、肾上腺髓质、甲状腺以及其他部位的神经内分泌细胞。该肿瘤可以分泌一些具有激素作用的活性物质如

5-羟色胺、缓激肽等,因此部分患者可以产生皮肤潮红、腹泻、哮喘、心脏损害等症状,称之为类癌综合征。

长期以来,神经内分泌肿瘤在命名和分类上存在不少混乱,以往的命名系统无法客观反映神经内分泌肿瘤的不同生物学行为。由于对该类疾病认识不足,历史上长期使用隐含“良性”意味的术语“类癌(Carcinoid)”。自1907年Oberndorfer首次提出类癌的诊断,已有一个多世纪的时间了,之所以应用类癌这一诊断名词是为了将该良性病变与恶性肿瘤相区别,提出类癌的初衷是认为该肿瘤与癌不同,是类似于癌,界定为良性肿瘤。后来证明这种认识是错误的,甚至Oberndorfer本人也于1929年撰文修改了原来的观点,承认这类肿瘤具有恶性潜能并可以发生转移。而目前正在广泛使用的泌尿系统及男性生殖系统分类中仍沿用“类癌”这一诊断名词,将神经内分泌肿瘤分为类癌和神经内分泌癌两个基本类型。2010年WHO消化系统肿瘤新的分级分类方法^[5-8]根据该肿瘤的形态学特征和生物学行为,将神经内分泌肿瘤分为4个类型:①神经内分泌肿瘤(NET),包含NET1级(相当于旧版WHO分类中的类癌)和NET2级;②神经内分泌癌(NEC),包含小细胞癌和大细胞癌;③混合性腺神经内分泌癌;④部位特异性和功能特异性神经内分泌肿瘤。同时,根据核分裂象计数或/和Ki-67指数的高低将该类肿瘤分为3个组织学级别,即低级别(G1,核分裂象为<2个/10 HPF, Ki-67 ≤ 2%)、中级别(G2,核分裂象为2~20个/10 HPF, Ki-67为3%~20%)和高级别(G3,核分裂象>20个/10 HPF, Ki-67 > 20%)。此新分类的最大特点是引入了量化的分级标准,更加客观,且与临床生物学行为更具相关性。随着靶向药物等治疗手段的出现,临床对疾病诊断和分类的要求也相应提高,我们认为可以将此分类分级方法^[5-8]应用到泌尿生殖系统的神经内分泌肿瘤的诊断上。本组7例原病理诊断均为类癌,重新计数7例肿瘤的核分裂象数均<2个/10 HPF,且Ki-67指数均<2%,根据2010年WHO新分类标准均应该诊断为睾丸NET G1。睾丸原发性NET十分少见。自1954年Simon首次报道睾丸原发性类癌以来,目前国外文献共报道90余例睾丸原发性类癌,患者年龄10~90岁,平均46岁,发生在左侧睾丸者较右侧为多^[9-10]。临床表现均因睾丸肿大或发现睾丸肿物而就医,其中少部分患者睾丸有压痛或偶尔出现类癌综合征,自发现睾丸肿块至手术切除肿块的时间为1~240个月,平均37.5个月^[2,11]。本组7例睾丸原发性NET中的4例为会诊病例,7例均以睾丸无痛性肿物就诊。平均年龄40.6岁,较文献报道的稍年轻。左侧睾丸4例,右侧睾丸3例。病程1~36年,2例偶有酸胀

或坠胀感 均无类癌综合征表现。文献报道大约 10% 的睾丸类癌为其他部位转移而来, 必须进行全身检查排除转移。生长抑素受体闪烁显像、钡餐、CT 扫描等技术的联合运用可提高睾丸外的 NET 诊断率^[12]。本组 7 例患者除睾丸有肿瘤占位外, 临床上经胸部 CT、胃肠钡餐及腹部 B 超检查 均未发现其他部位原发病灶及/或转移病灶, 支持睾丸原发性 NET 的诊断。

睾丸原发性 NET 发病隐匿而缓慢, 早期诊断困难, 尤其肿物尚不明显时, 做出正确的诊断更加困难。诊断主要依靠镜下肿瘤的组织学特征和免疫表型。组织学上肿瘤细胞排列呈岛状、梁状或腺样结构, 瘤细胞大小较一致, 呈圆形、多角形, 胞质略嗜酸性, 胞界不清。核单一、圆形, 染色质细颗粒状, 核分裂象少见。间质由纤细的纤维组织间隔和薄壁血管组成。组织学特点对诊断 NET 具有重要价值, 但确诊仍需免疫组化技术的辅助。免疫表型: 肿瘤细胞弥漫表达提示神经分化的标志物, 如 Syn、CgA、NSE, 其中 Syn 和 CgA 更具有特异性; 肿瘤细胞可表达 CK, 而 PLAP 和 α -inhibin 均阴性。本组 7 例病例均具备上述特点。鉴别诊断应与睾丸畸胎瘤合并类癌、转移性类癌、支持细胞瘤及精原细胞瘤鉴别。①畸胎瘤合并类癌: 大体观察肿物具有典型畸胎瘤肉眼特征, 镜下肿瘤组织成分复杂, 可见 3 个胚层畸胎瘤成分及类癌成分。②转移性类癌: 常累及双侧睾丸, 呈多灶状, 有淋巴管、血管浸润, 并且临床上睾丸外有原发肿瘤。③支持细胞瘤: 瘤细胞排列成条索状、实性巢、实性管状或筛状, 周围围绕基底膜, 致密的纤维性间质常伴有透明变性。免疫表型: 瘤细胞表达 α -inhibin、vimentin, 而 CK、Syn、CgA、NSE 均阴性。④精原细胞瘤: 由弥漫一致的、大的、胞界清楚的圆形肿瘤细胞组成, 并被纤细的纤维分隔成片状、条索状, 间质伴有淋巴细胞浸润。再辅以 CD117 和 PLAP 免疫标记, 鉴别诊断不难。

原发性睾丸 NET(G1) 属低度恶性肿瘤, 肿瘤大小及是否伴有类癌综合征对肿瘤生物学有重要提示作用, 有类癌综合征表现的患者常提示预后不佳^[13]。主要治疗方法是早期行睾丸(包含肿瘤) 根治术, 术后定期随访, 总体预后较好。手术方式的选择主要依据肿瘤的大小、有无淋巴结和远处转移。浆膜未受浸润者, 根治性睾丸切除有良好的效果, 该项手术强调切口在腹股沟, 并先结扎精索血管, 避免肿瘤转移或皮肤种植, 以减少肿瘤局部复发的机会^[14]。睾丸 NET 复发再次手术依然可获良好效果, Sasaki 等^[15]报道原发性睾

丸 NET 第一次手术 6 年后肿瘤转移到主动脉旁淋巴结, 再行腹膜后淋巴结清扫术仍可延长患者无病生存时间。多数专家认为对伴有畸胎瘤类癌或有淋巴结转移者, 可行腹膜后淋巴结清扫加放疗和/或化疗。文献^[16]报道原发性睾丸类癌伴有淋巴结和肺转移患者, 给予联合化疗(包括顺铂、依托泊苷、异环磷酰胺、表阿霉素和奥曲肽) 和向转移性淋巴结节点放疗等, 可提高患者无病生存率。本组 6 例患者仅行单侧睾丸(及肿瘤) 切除术, 术后一般情况好。1 例(2013 年患者) 行单侧睾丸(及肿瘤) 切除加联合化疗, 现情况良好, 但仍需长期随访。

综上所述, 睾丸原发性 NET(尤其是 G1) 是一种低度恶性的肿瘤, 生长缓慢、病程长、转移率低, 早期手术切除可达到根治的效果, 预后较好。该肿瘤术前定性诊断困难, 确诊依靠病理组织学检查, 并辅以免疫组化标记。该肿瘤有复发和转移的可能性, 因此术后必须追踪随访, 可望提高生存期。

参考文献

- [1] Yao JC, Hassan M, Phan A, *et al.* One hundred years after "carcinoid": Epidemiology of and prognostic factors for neuroendocrine tumors in 35,825 cases in the United States. *J Clin Oncol*, 2008, 26(18): 3063-3072.
- [2] 赵有财, 石群立, 周晓军, 等. 睾丸原发性类癌的病理临床病理学观察. *中华男科学杂志*, 2007, 13(12): 157-160.
- [3] 张金刚, 孙光, 刘晓强, 等. 原发性睾丸类癌 1 例报告并文献复习. *中华男科学杂志*, 2010, 16(12): 1140-1142.
- [4] Rathert M, Ubrig B, Atkins DJ, *et al.* Carcinoid tumor of the testis. *Urologe A*, 2011, 50(3): 340-342.
- [5] Bordi C, Yu JY, Baggi MT, *et al.* Gastric carcinoids and their precursor lesions. A histologic and immunohistochemical study of 23 cases. *Cancer*, 1991, 67(3): 663-672.
- [6] Bosman FT, Carneiro F, Hruban RH, *et al.* WHO classification of tumours of the digestive system. Lyon: IARC Press, 2010. 13-15.
- [7] 中国胃肠胰神经内分泌肿瘤病理专家组. 中国胃肠胰神经内分泌肿瘤病理学诊断共识. *中华病理学杂志*, 2011, 40(4): 257-262.
- [8] 徐建明, 杨晨. 胃肠胰神经内分泌肿瘤国际诊断共识的解读. *临床肿瘤学杂志*, 2011, 16(11): 1033-1038.
- [9] Kato N, Motoyama T, Kameda N, *et al.* Primary carcinoid tumor of the testis: Immunohistochemical, ultrastructural and FISH analysis with review of the literature. *Pathol Int*, 2003, 53(10): 680-685.
- [10] Reyes A, Moran CA, Suster S, *et al.* Neuroendocrine carcinomas (carcinoid tumor) of the testis. A clinicopathologic and immunohistochemical study of ten cases. *Am J Clin Pathol*, 2003, 120(2): 182-187.
- [11] Stroosma OB, Delaere KP. Carcinoid tumours of the testis. *BJU Int*, 2008, 101(9): 1101-1105.
- [12] Neely D, Gray S. Primary carcinoid tumour of the testis. *Ulster Med J*, 2011, 80(2): 79-81.
- [13] 宗阳如, 何峰容, 车东媛. 睾丸原发性类癌 1 例报道并文献复习. *临床与实验病理学杂志*, 2005, 20(4): 501-502.
- [14] 余明主, 胡翔南, 曾小明. 睾丸混合性类癌 1 例报告并文献复习. *东南国防医药*, 2009, 11(5): 445-446.
- [15] Sasaki M, Emura M, Kim U, *et al.* Primary carcinoid tumor of the testis metastatic to the para-aortic lymph nodes in six years after the first operation: A case report. *Hinyokika Kyo*, 2009, 55(4): 233-236.
- [16] Pectasides D, Glotsos J, Bountouroglou NG, *et al.* Primary carcinoid of the testis with metastases: Case report and review of the literature. *J Buon*, 2002, 7(2): 153-156.

(收稿日期: 2013-07-25; 接受日期: 2013-11-07)

(本文编辑: 程童大)