

doi: 10.3969/j.issn.1009-6469.2020.12.022

◇临床医学◇

肾上腺外副神经节瘤 47 例临床病理分析

陈宗科, 陈晶晶, 顾萍, 李传应

作者单位: 中国科学技术大学附属第一医院(安徽省立医院)病理科, 安徽 合肥 230001

通信作者: 李传应, 男, 主任医师, 硕士生导师, 研究方向为肿瘤病理, E-mail: 942794453@qq.com

基金项目: 安徽省自然科学基金项目(1808085MH286)

摘要:目的 探讨肾上腺外副神经节瘤临床病理特点、生物学行为。方法 对安徽省立医院 2013 年 1 月至 2018 年 12 月 47 例肾上腺外副神经节瘤病例的临床表现、组织学特点及免疫组织化学染色结果进行分析。结果 47 例肾上腺外副神经节瘤, 其中男性 23 例, 女性 24 例, 年龄范围为 31~75 岁, 平均年龄 51.0 岁。24 例位于腹膜后, 20 例位于头颈部, 3 例位于膀胱。1 例位于腹膜后者伴有肝转移, 其余 46 例术中未发现远处转移。肿瘤实质由主细胞和支持细胞组成。免疫组织化学染色显示主细胞表达嗜铬素 A(CgA)、突触素(Syn)、神经细胞黏附分子 56(CD56)、不表达细胞角蛋白(CK), 支持细胞表达酸性钙结合蛋白(S-100)。与其余 46 例肾上腺外副神经节瘤相比, 发生肝转移者无特殊病理形态学特征。结论 肾上腺外副神经节瘤组织学形态与生物学行为不一。所有肿瘤均有转移潜能, 需要长期随访。

关键词: 副神经节瘤; 肾上腺外; 嗜铬粒蛋白 A; 突触素; 神经细胞黏附分子 56(CD56); 病理学; 免疫组织化学

Extra-adrenal paraganglioma: a clinicopathologic analysis of 47 cases

CHEN Zongke, CHEN Jingjing, GU Ping, LI Chuanying

Author Affiliation: Department of Pathology, The First Affiliated Hospital of University of Science of Technology of China (USTC), Anhui Provincial Hospital, Hefei, Anhui 230001, China

Abstract: Objective To investigate the clinicopathologic features and biological behaviors of extra-adrenal paraganglioma. **Methods** Analysis was made of the clinical manifestations, histological characteristics and immunohistochemical results in 47 cases of extra-adrenal paraganglioma hospitalized in Anhui Provincial Hospital from January 2013 to December 2018. **Results** There were 23 male and 24 female patients aged 31 to 75 years (mean 51.0 years) in 47 cases. Twenty-four cases occurred in the retroperitoneum, 20 cases in the head-and-neck region and 3 cases in the bladder. One paraganglioma case located in the retroperitoneum had liver metastasis, and the remaining 46 cases were not found with distant metastasis. The tumor was composed of chief cells and sustentacular cells. Immunohistochemical staining revealed chief cells intensely positive for neuroendocrine markers such as chromogranin A (CgA), synaptophysin (Syn), neural cell adhesion molecule (CD56), but negative for cytokeratin (CK). Sustentacular cells were positive for S-100 protein. Compared with the remaining 46 cases of extra-adrenal paraganglioma, the patient with liver metastases showed no special pathological features. **Conclusions** The histological morphology and biological behavior of the extra-adrenal paraganglioma are different. All tumors have the potential of metastasis and require long-term follow-up.

Key words: Paraganglioma, extra-adrenal; Chromogranin A; Synapses; Neuronal cell adhesion molecules 56 (CD56); Pathology; Immunohistochemistry

副神经节瘤(paranglioma)包括特指发生于肾上腺髓质的嗜铬细胞瘤以及发生于肾上腺以外部位的副神经节瘤, 统称为副神经节瘤。肾上腺外副神经节瘤为起源于神经嵴源性副神经节细胞, 位于自主神经系统中枢及其支配的肾上腺外非上皮源性肿瘤。目前仍没有统一的组织学标准来评价副神经节瘤的生物学行为, 2017 版 WHO 肾上腺肿瘤分类认为所有肿瘤均有转移潜能, 因此将原来“良性、恶性”分类取消, 并以“转移性”替代“恶性”^[1]。本研究收集 47 例肾上腺外副神经节瘤, 分析其临床

病理特点、免疫组织化学染色结果、鉴别诊断及生物学行为, 以提高对该肿瘤的认识。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集安徽省立医院病理科 2013 年 1 月至 2018 年 12 月病理诊断为肾上腺外副神经节瘤 47 例。47 例肾上腺外副神经节瘤中, 男性 23 例, 女性 24 例, 年龄范围为 31~75 岁, 平均年龄 51.0 岁。24 例位于腹膜后, 20 例位于头颈部, 3 例位于膀胱。其中 1 例发生于腹膜后的副神经节瘤伴有肝脏转移。

1.2 方法 标本均经4%中性缓冲福尔马林固定,石蜡包埋,连续4 μm 切片,HE染色。免疫组织化学染色采用EnVision二步法。DAB显色。每例标本分别行嗜铬素A(CgA,克隆号EP38)、突触素(Syn,克隆号EP158)、神经细胞黏附分子56(CD56,克隆号UMAB83)、酸性钙结合蛋白(S-100,克隆号15E2E2+4C4.9)、细胞角蛋白(CK,克隆号AE1/AE3)抗体免疫组织化学染色检测。所有抗体试剂均购于北京中杉金桥生物技术有限公司,为即用型。

1.3 结果判定 CgA、Syn、CK阳性定位在细胞质,CD56阳性定位在细胞膜,S-100阳性定位在细胞质和/或细胞核。同时设置阳性对照及阴性对照。阳性程度的判读参照《实用免疫组化病理诊断》^[2]。

2 结果

2.1 巨检 本组47例肾上腺外副神经节瘤中,体积最大者位于腹膜后,大小约18.0 cm×15.0 cm×10.0 cm,最小者位于头颈部(中耳),直径约0.3 cm。腹膜后副神经节瘤体积多较大,边界比较清楚或有包膜,切面多呈实性,灰白或灰红色,均质状,常伴有出血、坏死及囊性变。而其他部位副神经节瘤体积相对较小,切面呈实性,灰红、灰褐或灰白色。

2.2 镜检 肿瘤实质由主细胞和支持细胞组成。主细胞多数呈多边形或卵圆形,细胞质丰富,嗜伊红,颗粒状,细胞核位于中央,圆形、椭圆形,核分裂象少见。可呈弥漫状、腺泡状或器官样排列,周围为单层排列的梭形支持细胞包绕。见图1。

2.3 免疫组织化学染色 主细胞表达神经内分泌标志物,包括CgA、Syn、CD56(图2),不表达上皮性标志物CK;支持细胞表达S-100。本组47例副神经节瘤中主细胞均表达CgA、Syn及CD56,支持细胞均表达S-100,染色强度稍有不同。

3 讨论

3.1 分类及临床特点 自1891年Marchand^[3]首次报道了颈动脉体副神经节瘤以来,陆续有文献报道发生于肾上腺外的副神经节瘤,发生部位包括头颈部、胸腔、纵隔、腹腔、盆腔和泌尿生殖道^[4-8]。副神经节瘤根据临床表现及其生物学行为,分为交感神经副神经节瘤和副交感神经副神经节瘤。前者主要沿着腹腔交感神经干分布,常分泌儿茶酚胺,后者位于头颈部,常为无功能性。

位于腹膜后的副神经节瘤约占所有副神经节瘤的55%,其中腹主动脉旁和肠系膜下动脉起始处最多见,其次位于肾脏周围或骶尾部,少数可发生于肝脏、胆囊或胰腺。本组47例副神经节瘤中有24例位于腹膜后,其中2例位于腹主动脉旁,1例位于

肝脏,21例位于除前两处以外的腹膜后。位于头颈部的副神经节瘤约占所有副神经节瘤的25%,其中以颈动脉体副神经节瘤最多见,其次为颈静脉球、迷走神经体、中耳等。本组47例副神经节瘤中有20例位于头颈部,其中14例位于颈动脉体,5例位于中耳,1例位于颈静脉球。泌尿生殖道的副神经节瘤主要发生于膀胱,约占副神经节瘤的7%。本组47例副神经节瘤中有3例位于膀胱。47例肾上腺外副神经节瘤病人临床特点见表1。

表1 肾上腺外副神经节瘤47例临床特点

部位	总例数	临床表现	例数
腹膜后	24	腹痛腹胀	21
		腹痛腹胀伴高血压	9
		腹痛腹胀伴大便次数增加	1
		无明显症状	3
头颈部	20	无痛性结节	14
		无痛性结节伴吞咽困难	3
		无痛性结节伴面瘫	1
		耳鸣	6
泌尿生殖道	3	高血压	3
		高血压伴血尿	2

3.2 组织学形态 副神经节瘤的肿瘤细胞主要包括主细胞和支持细胞。主细胞较多,呈圆形或多边形,细胞质丰富,嗜酸,颗粒状,细胞核圆形、椭圆形,位于中央,排列呈弥漫状、腺泡状或器官样;支持细胞呈梭形,围绕主细胞单层排列。纤维血管性的肿瘤间质,血管丰富,窦状扩张。

本组24例腹膜后副神经节瘤中,12例肿瘤细胞有不同程度的异型性和多形性,其中4例可见瘤巨细胞,2例偶见核分裂象。20例头颈部副神经节瘤中,4例肿瘤细胞细胞质内可见玻璃小体样物质,细胞核轻度多形性,核染色质较均匀,可见核内假包涵体。3例膀胱副神经节瘤中肿瘤细胞位于黏膜下或肌层,境界清楚,呈不连续的巢状(Zell-ballen样)排列,细胞巢之间有明显的纤细血管网,核分裂象罕见。

3.3 生物学行为 2006版WHO将副神经节瘤分为良性和恶性,但事实上良性副神经节瘤也可复发或转移^[9]。仅靠组织学形态难以区别良恶性,诊断恶性副神经节瘤最可靠的标准为肿瘤转移,即“除原发性肿瘤外,在躯体正常情况下本无副神经节结构的组织内见到副神经节瘤的存在”^[10]。本组47例副神经节瘤中,1例位于腹膜后者伴有肝转移,其余46例术中未发现远处转移。

3.4 鉴别诊断 肾上腺外副神经节瘤需要鉴别的

肿瘤包括:(1)神经内分泌肿瘤:神经内分泌肿瘤与副神经节瘤在组织学形态上有较大重叠性,神经内分泌肿瘤的瘤细胞多排列呈岛状、腺泡状、小梁状或假腺样、器官样,间质血管丰富。两者免疫组织化学标记均可表达神经内分泌标志物 CgA、Syn、CD56,但神经内分泌肿瘤还可表达上皮性标志物,如 CK 等,而副神经节瘤则不表达上皮性标志物。(2)腺泡状软组织肉瘤:该肿瘤好发于青少年,多位于四肢和躯干,大腿、臀部和小腿最常见,位于肌肉深层。肿瘤细胞大圆形或多边形,大小、形态较一致,界限清楚,细胞质丰富、嗜酸、粗颗粒状,70%~80% 的病例细胞质内可见 PAS 阳性的针状或棒状结晶体,细胞核大,染色质细腻或空泡状,核仁明显,核分裂象少见,排列呈腺泡状或器官样,细胞巢之间为宽窄不等的纤维性间隔,可见裂隙状或血窦样毛细血管网。腺泡状软组织肉瘤免疫组织化学染色显示大多数表达转录因子(TFE3)、肌调节蛋白(MyoD1),约 50% 表达结蛋白(desmin),不表达肌浆蛋白(myogenin)、CK、上皮膜抗原(EMA)、CgA、Syn、CD56。(3)上皮样细胞型胃肠道间质瘤:部分腹膜后副神经节瘤伴有明显出血、坏死时需要与上皮样细胞型胃肠间质瘤鉴别,此型胃肠间质瘤多发生在胃和大网膜,瘤细胞多呈巢状或片状分布,细胞质嗜酸,也可透亮、空泡状或蜘蛛状,部分病例瘤细胞可有明显多形性,核分裂象在不同病例之间有所不同。大部分肿瘤表达白细胞共同抗原 117(CD117)、跨膜蛋白 Dog1、白细胞共同抗原 34(CD34),部分病例表达平滑肌肌动蛋白(SMA),约 10% 病例表达 S-100,不表达神经内分泌标志物 CgA、Syn、CD56。(4)浸润性尿路上皮癌:发生于膀胱的副神经节瘤大多数位于固有肌层,呈弥漫性、浸润性生长,与巢状变异型尿路上皮癌的组织学形态有一定重叠性,此时免疫组织化学标记可以鉴别两者,尿路上皮癌表达 CK、细胞角蛋白 7(CK7),不表达 CgA、Syn、CD56 及 S-100。(5)颗粒细胞瘤:该瘤大多发生于头颈部、躯干、四肢皮肤和皮下组织,最常见单发部位为舌。瘤细胞圆形或多边形,细胞质丰富,嗜酸,细颗粒状,细胞核小、圆形,位于中央,核分裂象少见,呈巢状、片状或宽带状排列,瘤细胞间

为宽窄不等的纤维结缔组织间隔,无窦状血管。免疫组织化学标记表达 S-100、核转录因子 SOX10,白细胞共同抗原 CD68、 α -抑制素(α -inhibin),不表达 CgA、Syn、CD56。

3.5 治疗与预后 肾上腺外副神经节瘤一般预后较好,手术完整切除即可。本组 47 例副神经节瘤病人通过电话回访,27 例获得回访资料,一般情况较好,无死亡病例。其中 22 例病人定期复查,未发现复发及远处转移,5 例病人无定期复查。但目前认为该肿瘤均有转移风险,主要转移部位为引流区域淋巴结、肝、肺、骨等^[11-12],故病人仍需定期复查,长期密切随访,从而防止复发,提高生存率。

(本文图 1,2 见插图 12-3)

参考文献

- [1] 苏鹏,刘志艳,THOMAS J GIORDANO.2017 版 WHO 肾上腺肿瘤分类解读[J].中华病理学杂志,2018,47(10):804-807.
- [2] 何健芳,韩安家,吴秋良.实用免疫组化病理诊断[M].北京:科学出版社,2018:9.
- [3] MARCHAND F.Beiträge zur kenntniss der normalen und pathologischen anatomie der glandula carotica und er nebennieren[J].Festschr für Rudolf Virchow,1891,1:535-581.
- [4] 姜丽丽,吴红花,布楠,等.副神经节瘤 42 例临床特点分析[J].中华医学杂志,2018,98(4):280-283.
- [5] 何晓蓉,周晋星,李霄,等.泌尿系统神经内分泌肿瘤 16 例临床病理分析[J].临床与实验病理学杂志,2018,34(4):408-412.
- [6] 余春开,宋志刚.膀胱副神经节瘤 12 例临床病理分析[J].诊断病理学杂志,2015,22(12):744-748.
- [7] 刘爽,赵惠玲,张巨波,等.肾上腺外副神经节瘤 15 例临床病理分析[J].诊断病理学杂志,2015,22(11):701-703.
- [8] 张志,吕长虹,陈天兵,等.巨大腹膜后副神经节瘤 2 例报道[J].诊断病理学杂志,2015,22(9):567-568,570.
- [9] KISSER U, BRAUN T, MAYR D, et al. Paraganglioma of the maxillary sinus[J].Auris Nasus Larynx,2013,40(5):506-509.
- [10] 王坚,朱雄增.软组织肿瘤病理学[M].2 版.北京:人民卫生出版社,2017:1191.
- [11] FISCALETTI M, FORNELLI A, ZANINI N, et al. Segmental groove pancreatitis and duodenal gangliocytic paraganglioma with lymph node metastasis: a newly described association[J].Pancreas,2011,40(7):1145-1147.
- [12] 胡维维,王辉,陶金华,等.肾上腺外副神经节瘤临床病理分析[J].临床与实验病理学杂志,2010,26(1):77-80.

(收稿日期:2019-05-05,修回日期:2019-06-20)