

# 胰腺实性假乳头状瘤临床病理分析

刘英娜,冷冬妮,闵 慧

(解放军第 454 医院病理科,江苏南京 210002)

**[摘 要]** **目的** 研究胰腺实性假乳头状瘤(SPT)病理诊断和鉴别诊断。**方法** 采用HE 和免疫组化(EnVision 法)观察 13 例胰腺实性假乳头状瘤。**结果** 13 例患者中 11 例为女性,2 例为男性,年龄 12~65 岁,平均 32 岁,随访 8 例,手术后均无复发。肿瘤平均直径约 7 cm,有包膜。组织学上肿瘤呈实性或假乳头两种排列方式。免疫组化: $\beta$ -catenin 核阳性 10 例, $\alpha$ -AT 阳性 13 例,Vimentin 阳性 13 例,CD10 阳性 10 例,PR 阳性 9 例,CKpan 阳性 2 例,Syn 阳性 1 例,CgA 阳性 1 例。**结论** SPT 是一种较少见的胰腺低度恶性肿瘤,须与胰腺其他多种肿瘤进行鉴别诊断。

**[关键词]** 胰腺实性假乳头状瘤;临床病理;鉴别诊断

中图分类号: R735.9 文献标识码: A 文章编号: 1672-271X(2009)02-0127-04

## Clinicopathological analysis of solid-pseudopapillary tumors of the pancreas

LIU Ying-na, LENG Dong-ni, MIN Hui (Department of Pathology, the 454th Hospital of PLA, Nanjing 210002, Jiangsu, China)

**[Abstract]** **Objective** To study the pathological diagnosis and differential diagnosis of solid-pseudopapillary tumors of the pancreas (SPT). **Methods** 13 cases of SPT were investigated with HE staining and EnVision immunostaining. **Results** 7 patients were young females and 2 were adult males, 12 to 65 years in age (mean 32 years). Eight patients were followed up and none recurred after tumor resection. The tumors were mean diameter 7 cm in size, all encapsulated. Histologically, all cases showed presence of solid sheets or pseudopapillary structure. Immunohistochemically, the tumors were positive for  $\beta$ -catenin (nuclear) (10/13),  $\alpha$ 1-AT (13/13), Vimentin (13/13), CD10 (10/13), PR (9/13), CKpan (2/13), Syn (1/13) and CgA (1/13). **Conclusion** The SPT is a rare low-grade malignant tumor of the pancreas. It is important to differentiate SPT from many other tumors of the pancreas.

**[Key words]** Solid-pseudopapillary tumors of the pancreas; Clinicopathology; Differential diagnosis

胰腺实性假乳头状瘤(solid-pseudopapillary tumors of the pancreas, SPT)是一种少见的胰腺肿瘤,1959年由Frantz首先报道<sup>[1]</sup>。2000年WHO新分类将其列为胰腺外分泌源性肿瘤,由形态较一致的细胞形成实性巢状和假乳头结构的上皮性肿瘤,归类为未定的恶性肿瘤。目前认为该肿瘤来源于多潜能干细胞,具有多向分化能力。因其在临床表现和病理形态上与胰腺其他多种肿瘤相似,易造成误诊、误治。笔者收集 13 例 SPT 病例,结合文献重点讨论其诊断和鉴别诊断要点。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 收集解放军第 454 医院及外院 1994 年~2008 年手术切除胰腺标本 128 例,其中确诊为 SPT 者 13 例,男 2 例,女 11 例,年龄 12~65 岁,平均年龄 32 岁。9 例患者无明显临床症状,体检时发现;4 例偶然发现腹部无痛性包块而收住入院。影像学表现为界限清楚的低密度肿块,除 2 例为实性块影外,其余均表现程度不同的囊性区域或几乎全部为囊性。手术所见,肿块类圆形或结节状,灰红色,多数位于胰尾部(10/13),肿瘤直径 1.5~30 cm 不等,通常外有较厚的纤维性包膜。13 例 SPT 患者治疗均采用手术切除或局部扩大切除。除 5 例失访外,其余患者随访 6 个月~6 年均无复发。

作者简介:刘英娜(1955-),女,浙江杭州人,本科,副主任医师,从事肿瘤病理研究。

**1.2 方法** 复习 13 例 SPT 患者的临床资料及所有 HE 切片,选择有代表性蜡块(常规石蜡包埋)连续切片,HE 染色,光镜观察,选择切片进行免疫组化染色(EnVision 法)。免疫组化抗体选用  $\beta$ -连环素( $\beta$ -catenin)、 $\alpha_1$ -抗胰蛋白酶( $\alpha_1$ -AT)、波形蛋白(Vimentin)、CD10、孕激素(PR)、细胞角蛋白(CKpan)、突触素(Syn)、嗜铬素 A(CgA),所有抗体均为迈新生物技术开发有限公司产品。

**2 结果**

**2.1 病理检查**

**2.1.1 肉眼观察** 肿瘤多有较完整包膜,直径 1.5~30 cm 不等,切面 11 例肿块囊实性交替或呈多房状,囊壁内含大量咖啡色絮状物或咖啡色混浊液体,囊壁厚约 0.2~0.5 cm;2 例呈实性,灰红或灰白色,鱼肉状。

**2.1.2 光镜观察** 13 例组织学表现相似,以实性区、假乳头区及囊性区为特征。瘤细胞形态较一致,

中等大小,类圆形或多角形,核居中,卵圆形,染色质细致,单个小核仁隐约可见,部分细胞有核沟,核分裂相极少见,胞质弱嗜酸性或透明状,细胞间界限清楚。实性区域瘤细胞呈巢片状,被纤细小血管分隔(图 1)。在假乳头区,一层或多层排列整齐的瘤细胞围绕纤维血管轴心形成特征性乳头样结构(图 2)或呈假小梁状上皮细胞结构,纤维轴心内血管多为薄壁血管或血窦样改变,轴心胶原纤维常见透明变性、粘液样变(6 例),肿瘤组织常见程度不同的出血、坏死、囊性变。本组除 2 例未见囊性区域外,其余 11 例囊性区囊壁均由胶原纤维组织构成,邻近有多少不等的泡沫细胞聚积(图 3),9 例还可见胆固醇结晶和多核瘤巨细胞。所有肿瘤有较完整纤维性包膜,无明显肿瘤浸润周围组织现象。

**2.2 免疫表型**  $\beta$ -catenin 核阳性 10 例(图 4), $\alpha_1$ -AT 阳性 13 例,Vimentin 阳性 13 例,CD10 阳性 10 例,PR 阳性 9 例,CKpan 阳性 2 例,Syn 阳性 1 例,CgA 阳性 1 例。

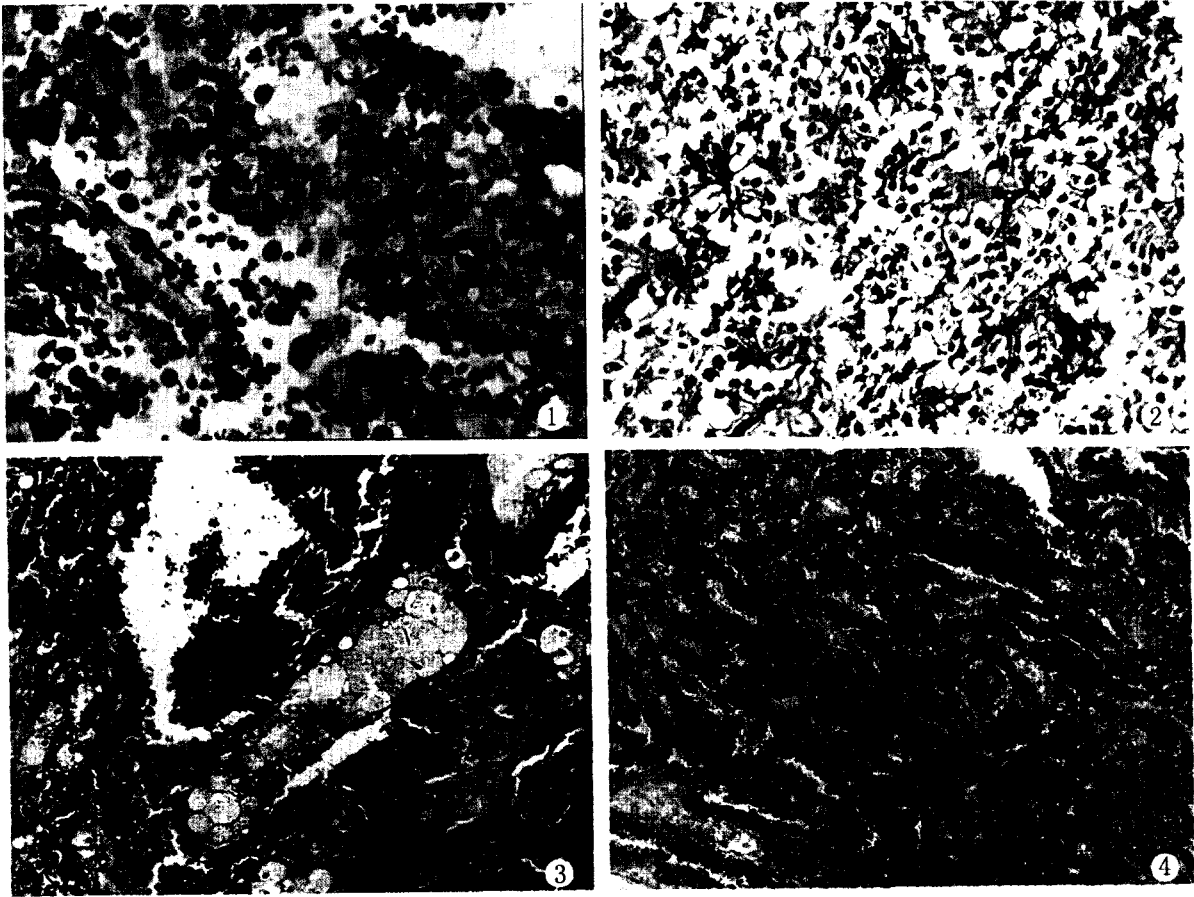


图 1 瘤细胞类圆形,异型性小,围绕血管呈巢状分布(HE  $\times 400$ );图 2 瘤细胞围绕纤维血管轴显示分支状乳头结构(HE  $\times 200$ );图 3 肿瘤组织退变,周围可见泡沫细胞集聚(HE  $\times 100$ );图 4 瘤细胞免疫标记  $\beta$ -catenin 显示胞核与胞浆阳性(EnVision  $\times 200$ )

### 3 讨 论

**3.1 临床特征及病理诊断** SPT 好发于年轻女性, 平均年龄 25.3 岁, 偶见老年妇女、儿童和男性<sup>[2-3]</sup>。本组 13 例 SPT, 其中女性占 11 例, 平均年龄 32 岁, 多数患者临床无特殊不适, 常以腹部无痛性包块为首发症状或体检时偶然发现。SPT 可发生在胰腺任何部位, 以胰尾部最常见。影像学通常显示界限清楚的低密度块影, 多有囊性变和钙化<sup>[4]</sup>。

病理诊断须结合组织学表现和免疫组化标记。组织学上 SPT 具有特征性的假乳头状结构。免疫组化显示, 瘤细胞上皮标记物(CKpan)、腺泡标记物( $\alpha_1$ -AT)、神经内分泌标记物(Syn、CgA)、间叶标记物(Vim)均有不同程度阳性表达。

#### 3.2 鉴别诊断

**3.2.1 胰腺内分泌肿瘤** 此瘤在组织学上特别是冷冻切片中易与 SPT 混淆。临床上此瘤也多见于年轻女性, 常伴有神经内分泌紊乱症状如低血糖、低血钾及水样泻等症状, 可有血浆或血清 CgA 升高现象。组织学上肿瘤一般无完整包膜, 易伴出血、坏死及囊性变。瘤细胞小而一致, 呈圆形或多角形, 核居中, 嗜酸细颗粒状, 间质血管丰富, 透明性物质将瘤细胞分隔成散在的小梁状、脑回状、菊形团样或实性团块状结构, 但常缺 SPT 所特有的围绕纤维血管复层排列的假乳头结构。胰腺内分泌肿瘤细胞常分泌正常胰岛细胞可能不产生的多种激素, 免疫组化标记 NSE、Syn 和 CgA 阳性, 而 Vimentin、 $\alpha_1$ -AT 常阴性。电镜可见非特异性表现的神经内分泌颗粒, 无酶原颗粒, 而 SPT 无神经内分泌颗粒, 或数量极少, 呈局灶状分布, 而不象内分泌肿瘤弥漫分布。

**3.2.2 胰腺导管内乳头状黏液肿瘤** 囊状及乳头状结构易与 SPT 混淆, 但此瘤好发于中老年男性, 常有胰腺炎反复发作病史, CT、内镜、超声和 ERCP 常有明确的导管扩张。肿瘤以胰头及胰体部多见, 囊内多为大量浓厚粘液, 肿瘤性扩张大导管内见有柱状黏液细胞或立方嗜酸性细胞甚至形成乳头状结构, CKpan、肠型标记物和 C-erbB-2 阳性, 而间叶性、神经内分泌标记常阴性。

**3.2.3 黏液性囊性肿瘤** 临床及病理改变均易与 SPT 相混, 同样好发于女性, 胰体尾部多见, 体积较大, 呈多囊性, 单房或多房囊腔内含胶状混浊液体, 囊肿有明显纤维性包膜。但该肿瘤乳头被覆产生黏液的柱状细胞并显示胃肠分化, 常见异型上皮及卵巢型间质, 免疫标记抗体呈单一表达, MUCSA、

MUC2 阳性。

**3.2.4 腺泡细胞囊腺癌** 多见于成年男性, 累及胰体、尾部, 囊壁内衬立方或高柱状上皮, 偶见实性、管状或筛状排列而无假乳头样结构, 囊壁间多数肿瘤细胞嗜酸颗粒状, 核异型, 核分裂像多, 围成形态不规则腺腔或小梁索状, 梁索间无血窦样结构, 与周围组织分界不清。 $\beta$ -catenin 核阳性表达低(约 31%)<sup>[5]</sup>, 而 CKpan 常阳性表达, 淀粉酶消化后 PAS 阳性对确诊有帮助。

**3.2.5 导管腺癌** 多见于 50 岁以上男性及胰头部, 一般生长迅速, 多伴黄疸和疼痛, 突出表现是肿瘤质硬, 直接蔓延或浸润周围器官, 出血坏死、囊性变少见。癌细胞异型性大, 核仁明显, 核分裂像多, 癌细胞极向消失单层或多层排列, 腺体形态及分布不规则, 部分癌巢扩大成多数囊腔, 甚至形成乳头状突起, 周围多有致密结缔组织反应。免疫标记 CK(+), EMA(+), 胰蛋白酶(-), 内分泌标记(-), CA19-9(+), 粘液染色(+), 95% 左右的病例有 P16 失活。

**3.2.6 胰母细胞瘤** 常见于 10 岁以下男童, 成人偶有报道, 无性别倾向。肿瘤多位于胰头部, 肿块体积大, 圆形、质软, 部分有包膜, 常见出血坏死、囊性变、粘液变, 光镜下肿瘤由上皮和间叶两种成份构成, 由形态较一致的多角形上皮细胞排列成实性巢片状, 混有腺泡样结构, 偶有扩张的导管, 特征性变化是出现鳞状上皮岛, 骨及软骨岛, 而缺乏 SPT 的纤维血管轴心的假乳头样结构。免疫组化显示瘤细胞有腺泡、导管及内分泌分化表达, CEA(+),  $\alpha_1$ -AT(+), AFP(+), Vimentin(-)。超微结构显示: 瘤细胞含有酶原颗粒及呈板层排列的内质网, 腔缘可见微绒毛, 有向腺泡细胞分化形态特点。

**3.3 治疗和预后** 2000 年 WHO 肿瘤组织学分类认为, SPT 虽然具有良好的形态学表现, 但必须将其归类为未定的恶性潜能肿瘤。有研究表明,  $\beta$ -catenin 基因突变可能与 SPT 的侵袭性有关<sup>[6]</sup>, 与其低度恶性潜能生物学行为一致。本组 13 例 SPT 病例中 10 例有  $\beta$ -catenin 在细胞核的异常表达, 提示 SPT 存在  $\beta$ -catenin 基因突变。当组织学上出现以下特点: ①肿瘤侵犯神经及周围组织; ②血管内见有瘤栓; ③核高级别异型及核分裂相增多时可诊断为实性假乳头状癌。

SPT 病程进展缓慢, 多数发生在胰腺内的 SPT 患者可经手术切除而治愈, 预后良好<sup>[7]</sup>。仅极少数患者术后复发或发生远处转移, 即使转移到肝及腹膜的 SPT 患者, 经再次手术后仍可存活几年甚至十几

年<sup>[8]</sup>。本组 8 例患者随访半年至 6 年,无一例出现复发和转移,与文献报道<sup>[9-10]</sup>基本一致,其良好的预后及存活期较长也是此肿瘤的一大特点,故该肿瘤的正确诊断,对选择合适的治疗方案十分必要。

参考文献

[1] Frantz VK. Tumor of the pancreas. Anonymous Atlas of Tumor Pathology [M]. Washington DC: Armed Forces Institute of Pathology,1959;32-33.  
[2] Klimstra DS, Wenig BM, Heffess CS. Solid-pseudopapillary tumor of the pancreas: a typically cystic carcinoma of low malignant potential[J]. Semin Diagn Pathol,2002,17 (1): 66-80.  
[3] Abraham SC,Klimstra DS,Wilentz RE,et al. Solid-pseudopapillary tumors of the pancreas are genetically distinct from pancreatic ductal adenocarcinomas and almost always harbor beta-catenin mutations[J]. Am J Pathol,2002,160(4):1361-1369.  
[4] Thambugala GM, Pereira J, Sugo E, et al. Solid and cystic papillary epithelial neoplasm of the pancreas in an 11-year-old girl: imaging features with pathological correlation [J]. Australas Radiol,2006,50(4):373-376.

[5] Al-Aynati MM,Radulovich N, Riddell RH,et al. Epithelial-cadherin and beta-catenin expression changes in pancreatic intraepithelial neoplasia[J]. Clin Cancer Res,2004,10 (4): 1235-1240.  
[6] Miao J,Kusafuka T,Kuroda S,et al. Mutation of betacatenin and its protein accumulation in solid and cystic tumor of the pancreas associated with metastasis[J]. Int J Mol med, 2003, 11(4):461-464.  
[7] Nakagohri T,Kinoshita T,Konishi M,et al. Surgical outcome of solid pseudopapillary tumor of the pancreas [J]. J Hepatobiliary Pancreat Surg,2008,15(3):318-321.  
[8] Martin RC,Klimstra DS,Brennan MF,et al. Solid-pseudopapillary tumor of the pancreas: a surgical enigma[J]. Ann Surg Oncol, 2002,9(1):35-40.  
[9] Donatella S,Francesca P,Stefania L. Solid-papillary tumors of the pancreas;histopathology [J]. J Pancreas,2006,7(1):131-136.  
[10] Chen C,Wen J. Melanocytic differentiation in a solid pseudopapillary tumor of the pancreas[J]. J Gastroenterol,2004,39 (6):579-583.

(收稿日期:2008-07-24;修回日期:2008-11-18)

(本文编辑:潘雪飞; 英文编辑:王建东)

(上接第 99 页)

[6] Muller I,Beeger C,Alix-Panabieres C,et al. Identification of loss of heterozygosity on circulating free DNA in peripheral blood of prostate cancer patients: potential and technical improvements [J]. Clin Chem,2008, 54(4):688-696.  
[7] Schwarzenbach H, Chun FK, Muller I, et al. Microsatellite analysis of allelic imbalance in tumour and blood from patients with prostate cancer [J]. BJU Int,2008,102(2):253-258.  
[8] Tan SH, Ida H, Lau QC, et al. Detection of promoter hypermethylation in serum samples of cancer patients by methylation-specific polymerase chain reaction for tumour suppressor genes including RUNX3 [J]. Oncol Rep,2007,18 (5):1225-1230.  
[9] Ellinger J,El Kassem N,Heukamp LC,et al. Hypermethylation of cell-free serum DNA indicates worse outcome in patients with bladder cancer [J]. J Urol,2008,179(1):346-352.  
[10] Ellinger J,Haan K,Heukamp LC,et al. CpG island hypermethylation in cell-free serum DNA identifies patients with localized prostate cancer [J]. Prostate,2008,68(1):42-49.  
[11] Martinez-Galan J, Torres B, Del Moral R, et al. Quantitative detection of methylated ESR1 and 14-3-3-sigma gene promoters in serum as candidate biomarkers for diagnosis of breast cancer and evaluation of treatment efficacy [J]. Cancer Biol Ther, 2008, 7(6):958-965.  
[12] Sirera R, Gil M, Blasco A, et al. Retrospective analysis of

the prognostic role of p16 protein inactivation in plasma in patients with locally advanced non-small cell lung cancer [J]. Lung cancer (Amsterdam, Netherlands), 2008, 61(1):104-108.  
[13] Wang J, Kataoka H, Suzuki M, et al. Downregulation of EphA7 by hypermethylation in colorectal cancer [J]. Oncogene,2005,24(36):5637-5647.  
[14] Ikoma D,Ichikawa D,Ueda Y,et al. Circulating tumor cells and aberrant methylation as tumor markers in patients with esophageal cancer [J]. Anticancer Res,2007,27 (1B): 535-539.  
[15] Nakayama G,Hibi K,Kodera Y,et al. P16 methylation in serum as a potential marker for the malignancy of colorectal carcinoma [J]. Anticancer Res,2007,27(5A):3367-3370.  
[16] Wang J,Li G,Ma H,et al. Differential expression of EphA7 receptor tyrosine kinase in gastric carcinoma [J]. Hum Pathol,2007,38(11):1649-1656.  
[17] Wang JD,Dong YC,Sheng Z,et al. Loss of expression of EphB1 protein in gastric carcinoma associated with invasion and metastasis [J]. Oncology,2007,73(3-4):238-245.  
[18] Dong Y, Wang J, Sheng Z, et al. Downregulation of EphA1 in colorectal carcinomas correlates with invasion and metastasis [J]. Mod Pathol, 2009, 22(1):151-160.

(收稿日期:2009-01-12)

(本文编辑:潘雪飞)