



doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2016.03.018
http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.1005-6947.2016.03.018
Chinese Journal of General Surgery, 2016, 25(3):413-417.

· 临床研究 ·

胰腺混合性腺泡 – 神经内分泌癌 1 例报道及文献复习

荣华, 李民, 王思珍, 申荣喜, 朱道俊, 王新波

(南京大学医学院附属金陵医院 / 中国人民解放军南京军区南京总医院 普通外科研究所, 江苏南京 210002)

摘要

目的: 探讨胰腺混合性腺泡 – 神经内分泌癌 (MANEC) 的临床病理特征、鉴别诊断和治疗方法。

方法: 回顾性分析收治的 1 例胰腺 MANEC 患者的临床资料, 结合国内外文献, 总结该病的临床特点、病理特征、鉴别诊断和治疗方法。

结果: 该患者术前影像学检查提示十二指肠降部肿瘤, 行手术治疗, 术后病理提示胰腺 MANEC。术后患者顺利出院, 20 个月后复查 CT 提示肿瘤无复发转移。

结论: 胰腺 MANEC 是非常罕见的肿瘤, 常无典型的症状, 最终需要病理确诊。预后至今不清楚, 但是早期的手术治疗能显著提高总的生存期。

关键词

胰腺肿瘤 / 诊断; 癌, 神经内分泌; 病例报告

中图分类号: R735.9

Mixed acinar-neuroendocrine carcinoma of the pancreas: a case report and literature review

RONG Hua, LI Min, WANG Sizhen, SHEN Rongxi, ZHU Daojun, WANG Xinbo

(Affiliated Jinling Hospital, School of Medicine, Nanjing University/Research Institute of General Surgery, Nanjing General Hospital of Nanjing Military Command, Nanjing 210002, China)

Abstract

Objective: To investigate the clinicopathologic features, and differential diagnosis and treatment method of the mixed acinar-neuroendocrine carcinoma (MANEC) of the pancreas.

Methods: The clinical record of one patient with MANEC was retrospectively analyzed, in combination with domestic and foreign literature review, to summarize the clinical features, pathological features, differential diagnosis and treatment method for this disease.

Results: Preoperative imaging examinations suggested that the patient had a tumor of descending duodenum, and then the patient underwent surgical treatment. The pathological diagnosis was pancreatic MANEC. The patient was discharged after operation and no tumor recurrence or metastasis was noted 20 months later.

Conclusion: MANEC of the pancreas is extremely rare, usually without typical symptoms, and the final diagnosis depends on pathological findings. Its prognosis remains unclear to date, but early surgical treatment can significantly improve the overall survival.

收稿日期: 2015-11-23; 修订日期: 2016-02-13。

作者简介: 荣华, 南京大学医学院附属金陵医院 / 中国人民解放军南京军区南京总医院普通外科研究所硕士研究生, 主要从事肝胆胰方面的研究。

通信作者: 王新波, Email: wxinbo@hotmail.com

Key words Pancreatic Neoplasms/diag; Carcinoma, Neuroendocrine; Case Reports
CLC number: R735.9

胰腺癌中以导管腺癌最为常见，神经内分泌癌和腺泡细胞癌均少见，而胰腺混合性腺泡-神经内分泌癌（mixed acinar-neuroendocrine carcinoma, MANEC）更是罕见。WHO（2010）消化系统肿瘤分类把含有神经内分泌癌和腺泡细胞癌两种成分的肿瘤命名为MANEC，其诊断标准是：由腺泡细胞癌和神经内分泌癌2种成分以不同比例混合组成，其中任何一种成分的数量均超过整个肿瘤细胞群的30%^[1]。查阅国内外文献报道胰腺MANEC的例数不足30例，其临床症状、影像学均无特异表现，最终需要病理确诊。在此笔者报道1例胰腺MANEC，并结合国内外文献探讨其临床特点。

1 病例报告

患者 女，48岁。因体检发现十二指肠降部占位4 d入院，当地医院上腹部CT提示十二指肠占位，考虑：(1)胃窦部间质瘤可能；(2)胰头肿瘤可能。腹部MRI提示十二指肠占位，考虑间质瘤，恶变不排除。入院时患者无不适症状，患有

子宫肌瘤，16年前因宫外孕行手术治疗。腹部查体无异常，化验结果均正常。我院腹部CT（图1A）提示十二指肠降部近胰头区可见一大小约31 mm×25 mm的低密度影，边界与周围组织分界不清，内可见点状高密度影，增强示轻度强化，考虑十二指肠间质瘤可能大。于2013年10月30日行手术治疗，术中探查肿瘤位于十二指肠系膜缘与胰头之间，大小约4 cm。标本剖检：肿瘤包膜完整，约4 cm×5 cm大小，质硬，色淡红，切面鱼肉样。术后病理及免疫组化（图2）：癌细胞呈巢团状排列，局部可见乳头结构及腺泡结构，癌细胞呈柱状、不规则形，胞浆嗜酸，核圆形、椭圆形，深染异型，未见核分裂，癌组织侵犯十二指肠壁浅肌层。免疫组化：CD56（3+），CD10（2+），Syn（+），CK8/18（3+），β-catenin（3+），vimentin（3+），CD99灶性（+），AAT（-），CEA（-），CgA（-），Ki-67约3%+。诊断为MANEC。术后患者恢复良好，顺利出院。20个月后复查CT未见复发（图1B）；目前随访2年，患者情况良好。

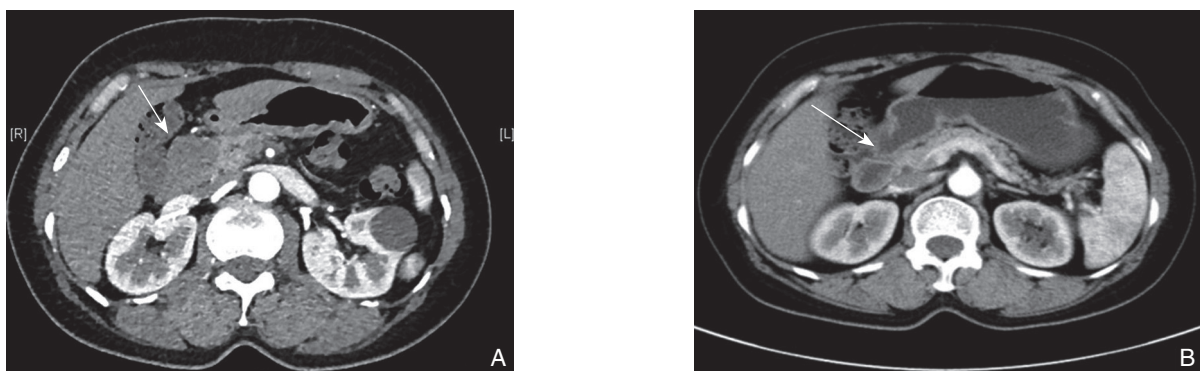


图 1 术前和术后 CT A: 术前 CT 示 31 mm×25 mm 的低密度影 (箭头) B: 术后 20 个月 CT 可见无肿瘤复发转移 (箭头)
Figure 1 Preoperative and postoperative CT images A: Preoperative CT showing a size 31 mm×25 mm low density shadow (arrow);
 B: No recurrence and metastasis seen in the CT image 20 months late (arrow)

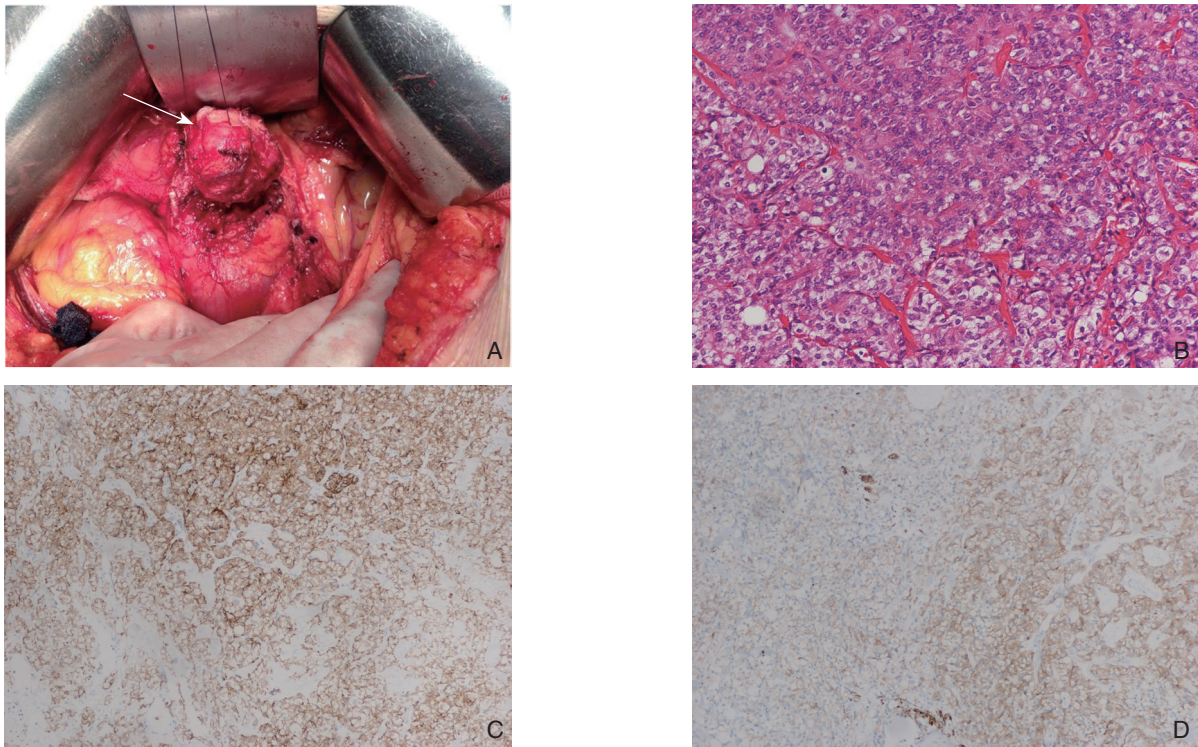


图2 肿瘤标本及术后病理 A: 肿瘤大小约4 cm×5 cm (箭头), 质硬, 色淡红; B: 镜下呈巢团状排列, 局部可见乳头结构及腺泡结构, 癌细胞呈柱状、不规则形, 胞浆嗜酸 (HE×100); C: 免疫组化 (×100) 示CK8/18 (3+); D: 免疫组化 (×100) 示Syn (+)

Figure 2 Tumor specimen and postoperative pathological findings A: Tumor (4 cm×5 cm) with firm texture and light red color (arrow); B: Nest-like arrangement under microscope, with locally visible acinar and papillary structures, and the tumor cells presenting a columnar and irregular shape, with acidophilic cytoplasm staining (HE×100); C: Immunohistochemical staining (×100) showing CK8/18 (3+); D: Immunohistochemical staining (×100) showing Syn (+)

2 文献复习

2.1 MANEC 的命名与分类

胰腺导管腺癌占胰腺肿瘤的75%, 胰腺神经内分泌肿瘤占7%, 胰腺腺泡细胞癌占1%。神经内分泌肿瘤可发生在全身各个部位, 消化系统中以胰腺多见。大多数神经内分泌肿瘤成分单一, 可归类为类癌或小细胞神经内分泌癌等, 部分病同时有腺癌和神经内分泌癌2种成分, 此类肿瘤曾被称为腺类癌、混合性外分泌-内分泌癌等^[2]。对于这类肿瘤, 华盛顿军事病理研究所认为混合性腺神经内分泌癌的每种成分最少占到25%^[3]。WHO (2010) 消化系统肿瘤分类中, 对胃肠胰神经内分泌肿瘤的分类、命名和分级进行了修订和规范, 不再使用“类癌”这一名称, 而是根据肿瘤分化程度将神经内分泌肿瘤分为神经内分泌肿瘤1~3级 (NET G1、2、3), 而把含有神经内分泌癌和腺癌两种成分的肿瘤命名为混合性腺神经内

分泌癌。其诊断标准是: 由腺癌和神经内分泌癌2种成分以不同比例混合组成, 其中任何一种成分的数量均超过整个肿瘤细胞群的30%。胰腺混合性腺-神经内分泌癌分为4类, 即MANEC、混合性腺泡-导管癌、混合性导管-神经内分泌癌、混合性腺泡-导管-神经内分泌癌^[1]。MANEC组织学有3种分类: (1) 碰撞性肿瘤 (collision tumor) 即显微镜下可以识别分割清楚的腺泡和神经内分泌区域; (2) 混合性肿瘤 (intermingled tumor) 即显微镜下可观察到神经内分泌和腺泡细胞混合在一起; (3) 双向分化肿瘤 (amphicirne tumor) 即显微镜下可以看到肿瘤细胞具有双向分化的特征 (肿瘤细胞免疫组化腺泡细胞癌和神经内分泌肿瘤标志物均为阳性)^[4-5]。

2.2 MANEC 的诊断

临床上最常见的巨大的实性胰腺肿物首先是导管腺癌, 其次是神经内分泌肿瘤, 其他如胰腺腺泡细胞癌、胰母细胞瘤、胰腺实性假乳头

状瘤均很少见。1982年, Ulich等^[6]第一个报道了MANEC。Cubilla等^[7]报道MANEC的发生率为0.2%。由于文献报道较少, MANEC无特异的影像学特点, 术前诊断困难, 病理学检查是确诊的主要方法。术前的穿刺活检往往也无法明确诊断, 本例患者术中快速病理与术后病理结果不一致也证明诊断MANEC相当困难。当胰头处有大的实性胰腺肿物而没有远处转移时, 特别是组织病理学提示有神经内分泌成分, MANEC应在鉴别诊断之列。典型的MANEC组织形态容易辨认, 但当形态学诊断困难时, 需要依靠免疫组织化学检查确诊。胰腺腺泡细胞癌免疫组化中胰蛋白酶、糜蛋白酶、脂肪酶为阳性, CK8/18、CAM5.2、AE1/AE3也可为阳性。胰腺神经内分泌肿瘤免疫组化检测指标通常用Syn和CgA, 但前者的特异性不如后者^[8], 两者联合可以提高神经内分泌成分的检出率, 此外还可使用的神经内分泌标志物还有NSE、CD56等。

2.3 MANEC 的临床特点和治疗

查阅国内外文献, 外文文献报道的胰腺MANEC不足30例, 大多数均因腹部不适而意外发现, 故无特异的症状。MANEC一直被认为是腺泡细胞癌的变异, 由绝大多数的腺泡成份和神经内分泌成分组成^[3, 9], 因此认为其特性与腺泡细胞癌相似。胰腺腺泡细胞癌与导管腺癌相比, 多见于50~70岁人群, 白人较其他种族常见, 其平均大小为5.9 cm, 多发于胰头部, 呈外生膨胀性生长, 无特异的症状^[10]。Kobayashi等^[11]总结既往报道MANEC的病例, MANEC可以发生在胰腺的各个位置, 以胰头部多见, 平均发病年龄在58.6岁, 大多数表现为腹痛、恶心、呕吐, 很少有表达神经内分泌症状的, 其中有6例患者出现转移, 总的平均生存时间为20.6个月, 因此认为胰腺MANEC与胰腺腺泡细胞癌生物学行为相似, 除了含有神经内分泌成分。MANEC由于报道的少, 尚无统一的标准治疗措施, 但对于可切除的肿瘤, 手术切除是最优先的选择^[12]。胰腺腺泡细胞癌男性多见, 2篇单中心的研究机构报道^[13-14]MANEC有女性倾向: 分别是4/6和3/5的患者是女性, 而Yu等^[15]回顾性分析5例MANEC均为男性, 由于目前病例较少无法得出性别倾向。根据已发表的文献统计可以得出MANEC好发于胰头, 性别分布暂无倾向, 发病年龄在50~70岁之间, 大多无典型特异症状, 手术治疗特别是可切除的肿瘤提示有较好的预后, 放

化疗效果仍存在争议。

2.4 MANEC 的组织起源

MANEC的起源至今尚不明确, 胰腺神经内分泌肿瘤有腺泡分化和腺泡细胞肿瘤有神经内分泌细胞分布并不少见^[16]。理论上MANEC可以是起源于腺泡细胞癌伴神经内分泌分化或神经内分泌肿瘤伴腺泡分化, 也可以是起源于一种既有神经内分泌分化又有腺泡分化的潜能的胰腺干细胞^[17]。大多数的MANEC很难以直接识别腺泡和神经内分泌成分, 往往表现出一种特异的细胞具有双向免疫组化。对于这种情况有以下假说。第一种假说是胚胎期的胰腺形成导管、腺泡和胰岛。无论外分泌还是内分泌细胞都假设起源同一原始干细胞。之所以绝大多数MANEC是无功能的, 可能是其中的神经内分泌成分大多数保持一个原始状态或生产不成熟的激素。第二种假说是胰腺腺泡细胞癌中的神经内分泌细胞是一种无染色体分离的有丝分裂, 其中双向分化同时从一个单一的原始干细胞发生^[14]。第三种假说是存在一种双向分化细胞, 既表现外分泌又表现神经内分泌分化趋势。Rosewicz等^[18]研究认为胰腺腺泡癌是一种双向分化肿瘤。然而, 这种双向分化细胞很少能在人的胰腺中看到。

3 讨论

外分泌腺肿瘤根据细胞形态学可以分为良性的腺瘤和恶性的腺癌, 而神经内分泌肿瘤可以分为分化较好的神经内分泌瘤和分化较差的神经内分泌癌。WHO(2010)消化系统肿瘤将胰腺混合性外分泌内分泌癌定义为MANEC, 鉴于各自成分都是恶性的^[1]。高分化的神经内分泌肿瘤包括NET G1级和NET G2级, 称为“神经内分泌瘤”(neuroendocrine tumor, NET), 低分化的神经内分泌肿瘤包括NET G3级, 称为“神经内分泌癌”(neuroendocrine carcinoma, NEC)。在结直肠肿瘤中已经报道过有良性的腺瘤和分化较好的神经内分泌肿瘤组成的混合性肿瘤^[19], 如果定义为混合性癌则认为其恶性程度高, 与较好的预后不符。目前最新的WHO分类中没有将良性的混合性肿瘤定义。本例患者术后病理免疫组化Syn(+), CD56(3+), 提示神经内分泌成分, 而CK8/18(3+)提示外分泌成分, 显微镜下可以看到各自分布的神经内分泌和腺泡成分, 且占30%以

上,诊断为MANEC,但肿瘤细胞未见核分裂象,Ki-67约3%(+),属于NET G2级,即高分化的神经内分泌肿瘤,根据第4版胰腺癌TNM分期,为T₃N₀M₀,IIA期。据此,将其命名为混合性腺泡-神经内分泌瘤可能更为恰当(mixed acinar-neuroendocrine tumor, MANET)。这种命名与MANEC比较不仅提示较好的预后,而且有助于帮助临床医师决策进一步治疗。该患者随访2年未见复发,也证实有着较好的预后。

由于报道的MANEC案例仍很少,诊断也较为困难,容易出现误诊,治疗措施也存在争议,手术治疗对于可以切除的患者来说是首选的治疗措施。对于出现在胰头部的巨大实性肿物,特别是穿刺病理证实有神经内分泌成分时,需将MANEC列为鉴别诊断中。由于MANEC无特异性症状,最终的诊断要依赖于病理学组织检查,尤其是免疫组化,对其的生物学特性还需进一步研究,需要更多的病例有助于了解这一疾病从而优化治疗方案。

参考文献

- [1] Bosman FT, Carneiro F, Hruban RH, et al. World Health Organization classification of tumours of the digestive system[M]. Lyon: IARC Press, 2010:195-334.
- [2] Volante M, Rindi G, Papotti M. The grey zone between pure (neuro) endocrine and non-(neuro)endocrine tumours: a comment on concepts and classification of mixed exocrine-endocrine neoplasms[J]. Virchows Arch, 2006, 449(5):499-506.
- [3] Hruban RH, Pitman MB, Klimstra D. Tumor of the Pancreas Atlas of Tumor Pathology[M]. Washington: AFIP, 2007:Series 4.
- [4] Klimstra DS, Heffess CS, Oertel JE, et al. Acinar cell carcinoma of the pancreas: a clinicopathological study of 28 cases[J]. Am J Surg Pathol, 1992, 16(9):815-837.
- [5] Klöppel G, Gibson JB, Solica E, et al. Histological typing of tumours of exocrine pancreas[M]. Berlin: Springer, World Health Organization, 1996.
- [6] Ulich T, Cheng L, Lewin KJ. Acinar-endocrine cell tumor of the pancreas. Report of a pancreatic tumor containing both zymogen and neuroendocrine granules [J]. Cancer, 1982, 50(10):2099-2105.
- [7] Cubilla AL, Fitzgerald PJ. Tumors of the exocrine pancreas. AFIP atlas of tumor pathology[M]. 2nd series, fascicle 19. Washington DC: Armed Forces Institute of Pathology, 1984:98-108.
- [8] Li AF, Li AC, Hsu CY, et al. Small cell carcinomas in gastrointestinal tract: immunohistochemical and clinicopathological features[J]. J Clin Pathol, 2010, 63(7):620-625.
- [9] Klimstra DS, Adsay NV. Tumors of the pancreas and ampulla of Vater[A]. In: Odze RD, Goldblum JR, eds. Surgical Pathology of the GI Tract, Liver, Biliary Tract, and Pancreas[M]. Philadelphia, PA: Saunders, 2009:909-962.
- [10] Schmidt CM, Matos JM, Bentrem DJ, et al. Acinar Cell Carcinoma of the Pancreas in the United States: Prognostic Factors and Comparison to Ductal Adenocarcinoma[J]. J Gastrointest Surg, 2008, 12(12):2078-2086.
- [11] Kobayashi S, Asakura T, Ohike N, et al. Mixed acinar-endocrine carcinoma of the pancreas with intraductal growth into the main pancreatic duct: report of a case[J]. Surg Today, 2010, 40(4):380-384.
- [12] Kyriazi MA, Arkadopoulou N, Stafyla VK, et al. Mixed acinar-endocrine carcinoma of the pancreas: a case report and review of the literature[J]. Cases J, 2009, 2:6481. doi: 10.1186/1757-1626-0002-0000006481.
- [13] Klimstra DS, Rosai J, Heffess CS. Mixed acinar-endocrine carcinomas of the pancreas[J]. Am J Surg Pathol, 1994, 18(8):765-778.
- [14] Ohike N, Kosmahl M, Klöppel G. Mixed acinar-endocrine carcinoma of the pancreas. A clinicopathological study and comparison with acinar-cell carcinoma[J]. Virchows Arch, 2004, 445(3):231-235.
- [15] Yu R, Jih L, Zhai J, et al. Mixed acinar-endocrine carcinoma of the pancreas: new clinical and pathological features in a contemporary series[J]. Pancreas, 2013, 42(3):429-435.
- [16] Kamisawa T, Tu Y, Egawa N, et al. Ductal and acinar differentiation in pancreatic endocrine tumors[J]. Dig Dis Sci, 2002, 47(10):2254-2261.
- [17] Shimoike T, Goto M, Nakano I, et al. Acinar-islet cell carcinoma presenting as insulinoma[J]. J Gastroenterol, 1997, 32(6):830-835.
- [18] Rosewicz S, Vogt D, Harth N, et al. An amphicrine pancreatic cell line: AR42J cells combine exocrine and neuroendocrine properties[J]. Eur J Cell Biol, 1992, 59(1):80-91.
- [19] Lyda MH, Fenoglio-Preiser CM. Adenoma-carcinoid tumors of the colon[J]. Arch Pathol Lab Med, 1998, 122(3):262-265.

(本文编辑 姜晖)

本文引用格式: 荣华, 李民, 王思珍, 等. 胰腺混合性腺泡-神经内分泌癌1例报道及文献复习[J]. 中国普通外科杂志, 2016, 25(3):413-417. doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2016.03.018

Cite this article as: Rong H, Li M, Wang SZ, et al. Mixed acinar-neuroendocrine carcinoma of the pancreas: a case report and literature review[J]. Chin J Gen Surg, 2016, 25(3):413-417. doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2016.03.018