

胰腺类癌的临床和病理学特点分析

何晓生, 吴小剑, 邹一丰, 范新娟, 汪建平, 兰平*

(中山大学附属第六医院胃肠外科, 广东 广州 510655)

摘要:【目的】探讨胰腺类癌的临床和病理学特点。【方法】对1997年1月1日至2007年12月31日期间手术治疗的8例胰腺类癌临床病理资料(如肿瘤标志物、病理免疫组织化学染色、伴发其他肿瘤、误诊率、肿瘤转移率、住院死亡率、手术根治率等)进行回顾性分析,并结合国内外文献探讨胰腺类癌的临床和病理学特点。【结果】肿瘤标志物CEA、CA199、CA125、CA72-4在胰腺类癌的表达阳性率分别为0%、25%、12.5%、0%,病理免疫组织化学染色Syn、CgA、NSE、CK阳性率分别为25%、62.5%、75%、75%。胰腺类癌伴发其他肿瘤为1/4。胰腺类癌误诊率较高,8例患者中有7例误诊为其它肿瘤。胰腺类癌肿瘤总的转移率为50%,住院死亡率为37.5%,而手术根治率为62.5%。【结论】胰腺类癌误诊率高,常规血液肿瘤标志物对早期发现胰腺类癌意义不大,确诊需要病理病理,临床预后较差。

关键词: 类癌; 胰腺; 临床病理特点

中图分类号: R657.5

文献标志码: A

文章编号: 1672-3554(2010)01-0114-04

Clinical Pathological Characteristics in Pancreatic Carcinoid

HE Xiao-sheng, WU Xiao-jian, ZOU Yi-feng, FAN Xin-juan, WANG Jian-ping, LAN Ping*

(Department of Gastrointestinopancreatic Surgery, The Six Affiliated Hospital, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510655, China)

Abstract: 【Objective】 To explore the clinical pathological characteristics and treatment of pancreatic carcinoid. 【Methods】 Eight patients with pancreatic carcinoid were recruited between January in 1997 and December in 2007 for retrospective analysis which involved tumor markers, immunohistostaining, accompanied with other tumors, misdiagnosis, metastasis, in-hospital mortality rate, and so on. The relevant literatures were simultaneously reviewed to comprehend the clinical pathological characteristics of pancreatic carcinoid. 【Results】 Tumor markers CEA, CA199, CA125, and CA72-4 in pancreatic carcinoid were 0%, 25%, 12.5%, and 0%, respectively. Specimen immunohistostaining Syn, CgA, NSE, and CK in pancreatic carcinoid were 25%, 62.5%, 75%, and 75%, respectively. Two pancreatic carcinoids were accompanied by other tumors in 8 cases. The misdiagnosis rate of pancreatic carcinoid (7/8) was markedly high. Pancreatic carcinoid possessed high metastasis (50%), high in-hospital mortality rate (37.5%) and low radical operation undergone (62.5%). 【Conclusions】 Pancreatic carcinoid was accompanied with high misdiagnosis rate and poor prognosis. Routine sero-markers did not help discover pancreatic carcinoid early. The final diagnosis depended on specimen immunohistostaining with Syn, CgA, NSE, and CK.

Key words: carcinoid; pancreas; clinical pathological characteristics

[J SUN Yat-sen Univ(Med Sci), 2010, 31(1):114-117]

类癌又称嗜银细胞瘤,是一种低度恶性、生长缓慢的恶性肿瘤。因其可分泌5-HT,部分病例晚期肝转移时可出现类癌综合征。临床上类癌并不少见,其中90%发生于胃肠道^[1]。由于肿瘤体积小、临床表现隐蔽及临床医师的误诊漏诊,其预后

并不乐观。而发生在胰腺的类癌较为少见,目前,国内外就胰腺类癌大多为个案报道^[2-3]。1997年1月1日至2007年12月31日,我们对8例胰腺类癌进行了手术治疗,现回顾性分析胰腺类癌的临床和病理学特点。

收稿日期: 2009-02-25

基金项目: 国家自然科学基金(30872461)

作者简介: 何晓生, 硕士, 医师, E-mail: hxshjn@yahoo.com; * 通信作者: 兰平, 教授, 博士生导师

1 材料与方法

1.1 资料来源

自1994年8月起,我们建立了肿瘤数据库,由专人负责收集资料 and 进行随访,并将患者的一般资料、手术所见、手术方式、病理结果、随访结果等资料输入数据库。

1.2 病例采集

研究对象为1997年1月1日至2007年12月31日11年期间在我院行手术治疗且均经病理学证实为胰腺类癌的患者。其中发病年龄为8~52岁,平均年龄为37岁,男性5例,女性3例。病理诊断标准:典型类癌镜下表现为癌细胞形态一致,胞浆丰富,呈伊红染细颗粒,核圆形,较小且居中,染色质细而均匀,核分裂无或极少,癌细胞排列规则,无坏死;不典型类癌镜下表现为癌细胞呈多角形或梭形,核异型明显,染色质较粗,核分裂易见,主要排列成巢团、片块状,可伴灶性坏死。由于病例数不足,本研究将不典型类癌也列入研究的对象。

1.3 临床资料分析方法

对8例胰腺类癌相关临床资料(伴发其他肿瘤、误诊率、肿瘤转移率、住院死亡率、手术根治率)和病理结果(肿瘤标志物、免疫组织化学染色)进行回顾性比较分析。伴发的其他肿瘤中将肠道息肉、血管瘤、腺瘤等一并归入良性肿瘤。误诊以手术或穿刺活检术获得的病理诊断与术前诊断不同为准,而肿瘤转移率的计算以影像学检查或内镜检查为准,对于一些存在的微转移而检查未发现者定义为未转移。手术根治情况根据手术过程术者肉眼判断,而不以术后复发评价。肿瘤标志物(CEA、CA199、CA125、CA72-4)、免疫组织化学染色(Syn、CgA、NSE、CK)强阳性、阳性、弱阳性等均评为阳性。

1.4 免疫组化方法

收集标本用40 mL/L 甲醛固定,石蜡包埋。复习HE切片后,4 μm 厚切片,分别行Syn、CgA、NSE、CK免疫组化染色,所有抗体均购自福州迈新生物技术有限公司,均为工作液。采用SP法,微波抗原修复,DAB显色,苏木素复染,中性树胶封片,显微镜下观察。Syn、CgA、NSE、CK阳性均定位于肿瘤细胞胞质内。

1.5 统计学处理

本研究由于病例数少,无对照病例。统计学仅采用描述性资料,对肿瘤标志物在胰腺类癌的表达阳性率、病理免疫组织染色阳性率分、伴发其他肿瘤、误诊率、转移率、住院死亡率及手术根治率均采用率表示。

2 结果

2.1 一般临床结果

8例胰腺类癌中伴发右肾细胞癌1例,直肠癌、肝血管瘤、乙状结肠息肉1例。8例胰腺类癌误诊为其他肿瘤者高达7例。胰腺类癌肝脏转移3例,侵犯胃、结肠、脾脏1例。胰腺类癌5例能行根治性手术,3例失去根治性手术机会而仅能行活检术。住院期间胰腺类癌患者有3例出现死亡,其中2例为活检术后,1例为根治手术后,死亡原因均为多器官功能衰竭。对其余5例患者电话随访,仅有1例患者存活至今。

2.2 肿瘤标志物

胰腺类癌血清CA199阳性率25%(2/8),CA125阳性率12.5%(1/8),CEA、CA72-4阳性率均为0。

2.3 免疫组织化学染色特点

胰腺类癌Syn、CgA、NSE、CK染色阳性率分别为25%(2/8)、62.5%(5/8)、75%(6/8)、75%(6/8)(图1 C-F),均为弥漫表达。

2.4 影像学特点

与胰腺癌乏血供,增强扫描肿块无明显强化不同,胰腺类癌的CT检查特点是富血供,增强扫描肿块强化明显(图2)。

3 讨论

早在1963年Williams根据发病部位的组织学起源已经将胃肠道类癌进行分类^[4-5],胰腺起源于前肠,且起源于中肠的类癌其分泌5-HT能力比起源于前肠、后肠者强^[4,6],因此胰腺类癌出现类癌综合征少见。而胰腺类癌发病率更低,临床诊治经验更少,易延误患者的治疗时机。随着诊治技术的进步及生活水平的提高,目前世界范围内确诊胰腺类癌的病例已大幅度上升^[7-8]。由于临床症状无特异性^[9]、类癌综合征少见、发病率低,本研究

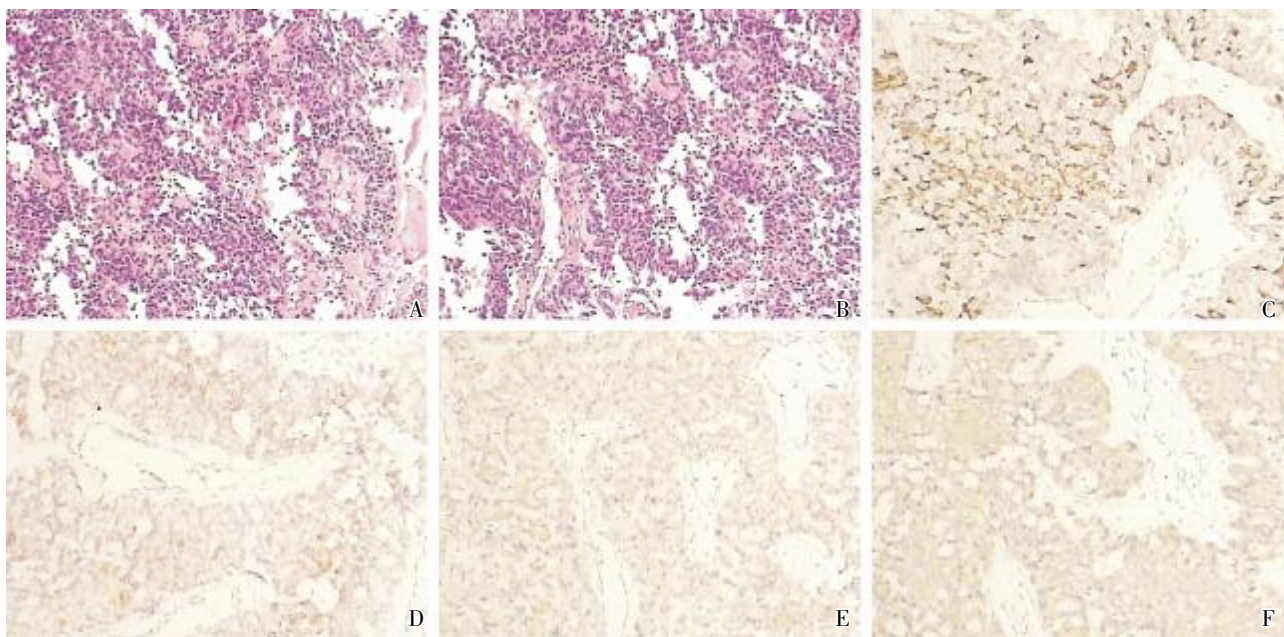


图 1 胰腺类癌光学显微镜 HE 染色和免疫组织化学染色图

Fig.1 HE staining under optical microscope and immunohistostaining of pancreatic carcinoid

Pancreatic carcinoid in HE staining under optical microscope was shown in A and B, while positive immunohistostaining of CgA, CK NSE and Syn were demonstrated in C, D, E and F, respectively; $\times 100$

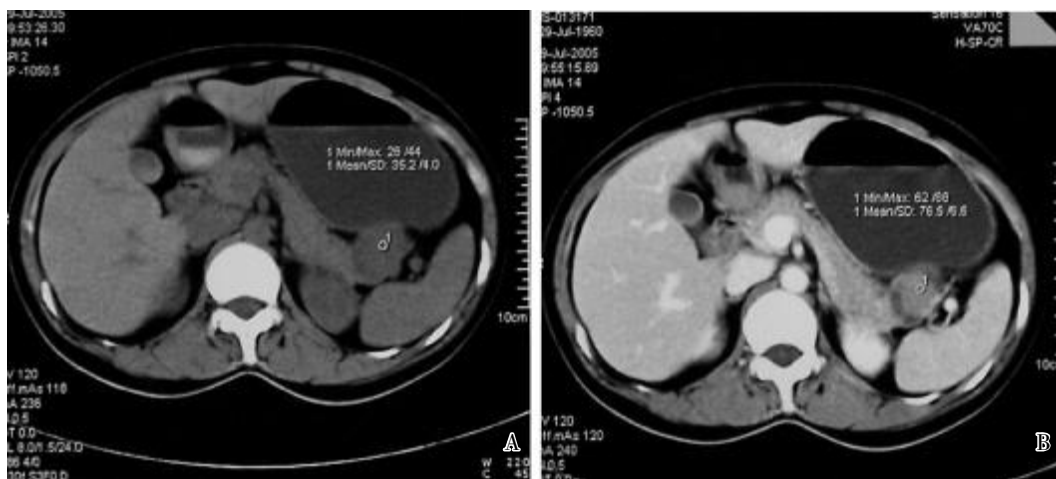


图 2 胰腺类癌 CT 平扫与增强图

Fig.2 Plain and enhanced CT of pancreatic carcinoid

A: A solid tumor about 2.5 cm \times 3.0 cm with CT 35.2 Hu was found in tail of pancrea while plaining CT; B: Enhanced CT scanning showed marked enhancement of the tumor with CT 76.5 Hu.

显示胰腺类癌术前误诊率高, 仅有 1 例在术前考虑为胰腺类癌。

一直以来学者们均认为类癌是低度恶性神经内分泌肿瘤^[10], 但临床上却表现为恶性的过程。病理结果与临床过程的不一致导致目前评价其恶性程度的指标有争议。类癌其恶性程度不能靠或单靠病理细胞分化程度来评价, 而需要通过相关临

床特点表现, 如肿瘤转移速度、接受手术治疗的机会及生存率等。肿瘤转移率和手术根治率与肿瘤发现时间密切相关, 肿瘤早期发现、早期治疗能有效减少肿瘤转移, 增加手术治疗的可行性。而肿瘤发现的早迟与类癌的发生部位及肿瘤大小密切相关, 即是类癌发生的部位及肿瘤大小是决定患者预后的重要因素^[8, 11]。胰腺类癌恶性程度较其他

类癌如直肠类癌高的最大原因是胰腺所在部位较直肠隐蔽,只有肿瘤增长到牵扯胰腺包膜、侵犯神经节或压迫胆管系统时才出现相应症状^[7],诊断胰腺类癌时有 66%~81%患者已经出现远处转移^[9-10]。有研究发现类癌约有 55%机会可能伴发其他胃肠道或泌尿生殖道肿瘤^[4],设想与其神经内分泌细胞分泌的多肽具有致癌性有关^[12]。本研究尚发现胰腺类癌伴发其他肿瘤机会小,但一旦伴有则多为恶性或多发的,这可能与患者个体特质有关。

胰腺类癌诊断上易与 CA19-9 阴性的胰腺癌发生混淆。虽然胰腺类癌是一种低度恶性、生长缓慢的肿瘤,但其早期易发生淋巴结转移和肝脏转移,在 CT 等影像学上与胰腺癌不易鉴别。近年来胰腺 MR 动态增强能增加胰腺癌的诊断准确率^[13],但与胰腺类癌相比仍无法鉴别。本研究中患者均已行腹部 CT 检查,但仅有 1 例于术前考虑胰腺类癌,其余均误诊或不能作出正确诊断。胰腺类癌和胰腺腺癌在治疗和预后上差别甚大,故术前、术中明确诊断对提高患者的生存率有着显著的意义。

迄今,手术切除是治疗类癌唯一有效的方法^[5,14-15],早期切除肿瘤是胰腺类癌的首选治疗方法。本报道中有 5/8 胰腺类癌行根治性手术,3 例失去根治性手术机会而仅能行活检术。手术切除的根治程度影响术后生存时间。即使已经转移,将原发的类癌病灶切除也能缓解症状和延长生存时间^[6]。对无法手术切除者,化疗、放疗和干扰素等的应用可取得一定的效果。另外,由于类癌细胞含有大量生长抑素受体,故对于不能根治性切除者,生长抑素类似物具有较好疗效,可作为一线治疗药物^[16]。据报道胰腺类癌 5 年生存率仅有 35%左右^[10,17],Soga 报道的 5 年生存率则更低,仅 28.9%^[9]。尽管如此,类癌在胰腺的恶性程度远不足胰腺腺癌,后者 5 年生存率几乎为零^[18]。因此类癌患者术后均应密切随访,一旦复发则可再次手术。

参考文献:

- [1] Ahlman H, Nilsson O. The gut as the largest endocrine organ in the body [J]. *Ann Oncol*, 2001,12(Suppl 2):S63-S68.
- [2] 孙 备,许 军,孟庆辉,等. 胰腺类癌二例 [J]. *中华肝胆外科杂志*,2006,12(7):443-452.
- [3] 许海莺,陈宏颖,陈文峰. 胰腺类癌 1 例报告并文献复习 [J]. *中国误诊学杂志*,2007,7(6):1186-1188.
- [4] Arnold R. Introduction; definition, historical aspects, classification, staging, prognosis and therapeutic options [J]. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 2005,19(9):491-505.
- [5] Schnirer I, Yao J, Ajani J. Carcinoid [J]. *Acta Oncol*, 2003,42(9):672-692.
- [6] De Herder WW. Tumours of the midgut (jejunum, ileum and ascending colon, including carcinoid syndrome) [J]. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 2005,19(8):705-715.
- [7] Irvin MM, Kevin DL, Kidd M. A 5-decade analysis of 13,715 carcinoid tumors[J]. *Cancer*, 2003,97(9):934-959.
- [8] 鲁 兵,陈 勇,吴庆华. 结肠同时性多原发类癌伴脾脏转移 1 例报道 [J]. *中国普外基础与临床杂志*, 2006,13(6):697.
- [9] Soga J. Carcinoids of the pancreas: an analysis of 156 cases [J]. *Cancer*, 2005,104(6):1180-1187.
- [10] Waldum HL, Haugen OA, Brenna E. Do neuroendocrine cells, particularly the D-cell, play a role in the development of gastric stump cancer? [J] *Cancer Detect Prevent*, 1994,18(8):431-436.
- [11] Akerström G, Hellman P. Surgery on neuroendocrine tumours [J]. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 2007,21(1):87-109.
- [12] Memon MA, Nelson H. Gastrointestinal carcinoid tumors-current management strategies [J]. *Dis Colon Rectum*, 1997,40(9):1101-1118.
- [13] 许凌云,周经兴,梁碧玲,等. 胰腺 MR 动态增强及在胰腺癌诊断中的价值 [J]. *中山大学学报:医学科学版*,2006,27(3S):178-180.
- [14] Kulke M, Mayer R. Carcinoid tumors [J]. *N Engl J Med*, 1999,340(8):858-868.
- [15] Northrop JA, Lee JH. Large bowel carcinoid tumors [J]. *Gastroenterology*, 2007,23(8):74-78.
- [16] Kwekkeboom DJ, de Herder WW, Kam BL, et al. Treatment with the radiolabeled somatostatin analog [177 Lu-DOTA 0,Tyr3] octreotate: toxicity, efficacy, and survival [J]. *J Clin Oncol*, 2008,26(13):2124-2130.
- [17] Irvin M M, Andras S. An Analysis of 8305 Cases of Carcinoid Tumors [J]. *Cancer*, 1997,79(9):813-829.
- [18] Carriaga MT, Henson DE. Liver, gallbladder, extrahepatic bile ducts, and pancreas [J]. *Cancer*, 1995,75(8):171-190.

(编辑 徐 杰)