

胰腺实性-假乳头状肿瘤的内镜超声引导下细针穿刺细胞学特征

郑金榆, 柏涛, 陈鸣, 吴鸿雁, 林旭, 章宜芬*, 孟凡青

(南京大学医学院附属鼓楼医院病理科, 江苏 南京 210008)

[摘要] **目的:**探讨胰腺实性-假乳头状肿瘤(solid-pseudopapillary neoplasms, SPN)的内镜超声引导下细针穿刺(endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration, EUS-FNA)细胞学特征、免疫细胞化学特点及鉴别诊断。**方法:**对 7 例 EUS-FNA 细胞学诊断为 SPN 并经组织病理学证实病例进行细胞病理学和免疫细胞化学观察,并复习文献。**结果:**SPN 的 EUS-FNA 结果显示细胞量大都丰富,肿瘤细胞温和、小而一致,细胞呈圆形或形似浆细胞。细胞核圆形或卵圆形,核膜光滑,染色质细颗粒状,分布均匀,核仁不明显。胞浆常较丰富,苍白至粉红色颗粒状,其内可见空泡。肿瘤细胞或散在分布,或形成玫瑰花环(腺泡样)结构,或形成特征性的具有纤维血管轴心的乳头状结构。5 例肿瘤行免疫细胞化学染色,结果显示:5 例 vimentin、progesterone receptor (PR)、 β -catenin、CD10、 α -1-antitrypsin 阳性;4 例 CD56 强阳性,1 例局灶弱阳性;3 例 CD99 核旁点状阳性;synaptophysin 强弱不等的阳性;2 例 chromogranin A 弱阳性;2 例 cytokeratin AE1/AE3 散在阳性。**结论:**胰腺 SPN 的 EUS-FNA 细胞形态学特点主要表现为小而一致的肿瘤细胞散在分布或形成具有纤维血管轴心的乳头状结构。鉴别诊断包括胰腺神经内分泌肿瘤、腺泡细胞癌等。免疫细胞化学 β -catenin 呈核阳性表达,CD10、CD56、vimentin、PR 阳性及 CD99 核旁点状阳性表达可有助于 SPN 的诊断。

[关键词] 胰腺肿瘤;实性-假乳头状肿瘤;细胞病理学

[中图分类号] R735.9

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-4368(2015)09-1278-05

doi:10.7655/NYDXBNS20150921

Endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration cytology of solid-pseudopapillary neoplasms of the pancreas

Zheng Jinyu, Bai Tao, Chen Ming, Wu Hongyan, Lin Xu, Zhang Yifen*, Meng Fanqing

(Department of Pathology, Nanjing Drum Tower Hospital Affiliated to Medical School of Nanjing University, Nanjing 210008, China)

[Abstract] **Objective:** To investigate cytologic features, immunocytochemical profiles and differential diagnoses of solid-pseudopapillary neoplasms (SPN) of the pancreas in endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration (EUS-FNA) specimen. **Methods:** The cytopathological and immunocytochemical features were studied in 7 cases of SPN, who were diagnosed by EUS-FNA cytology and were confirmed by histopathology. **Results:** Samples of EUS-FNA gotten from SPN were usually highly cellular. Tumor cells were usually small and uniform, round-to-plasmacytoid, had pale-to-granular cytoplasm with vacuoles. The nuclei of neoplastic cells were usually round or orbicular-ovate, with smooth contours, fine and evenly dispersed granular chromatin. Nucleoli were not seen or inconspicuous. The neoplastic cells were presented as diffused distribution, rosette/acinar pattern, and more specifically, papillae with fibrovascular cores. Immunocytochemical staining was performed on 5 cases. Vimentin, progesterone receptor, β -catenin, CD10, CD56 and α -1-antitrypsin showed strong positivity in all 5 cases, and synaptophysin, chromogranin A, cytokeratin AE1/AE3 as well as CD99 variable positivity in some of the cases. **Conclusion:** Cyto-morphological characteristics of SPN includes small uniform tumor cells, which are disperse or arranged in papillae with fibrovascular cores. Differential diagnoses of SPN include pancreatic endocrine neoplasm and acinar cell carcinoma etc. The expression of β -catenin, CD10, CD56, vimentin, progesterone receptor and CD99 can promote the diagnosis of SPN.

[Key words] pancreatic neoplasms; solid-pseudopapillary neoplasm; cytopathology

[Acta Univ Med Nanjing, 2015, 35(09): 1278-1282]

[基金项目] 江苏省第八批六大人才高峰高层次人才资助(D类)项目

*通信作者(Corresponding author), E-mail: yifen2001@126.com

胰腺实性占位性病变的术前诊断极其重要。随着影像学技术的发展,尤其是超声内镜技术的不断完善,胰腺细针穿刺在术前诊断胰腺实性肿块中发挥了巨大作用,为临床制定下一步诊疗方案提供了依据。胰腺实性-假乳头状肿瘤(solid-pseudopapillary neoplasms, SPN)是一种多见于年轻女性的胰腺肿瘤,约占胰腺全部肿瘤的 0.17%~2.70%及胰腺外分泌肿瘤的 1%~2%^[1]。本研究总结 SPN 的细胞病理学诊断特点并对相关文献进行复习。

1 材料和方法

1.1 材料

收集南京大学医学院附属鼓楼医院 2008—2014 年经细胞病理学诊断并经术后组织病理学证实的 SPN 7 例,重新阅读细胞学、免疫细胞化学及组织学切片。

1.2 方法

1.2.1 细胞蜡块制备

细胞学样本均由内镜超声引导下细针穿刺(endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration, EUS-FNA)获得,直接涂片后剩余样本采用直接法制备细胞蜡块。细胞蜡块制备步骤如下^[2]:①将吸出物放入装有 20 mL 冰醋酸乙醇液的试管中,振荡混匀;②以 2 000 r/min 离心 5 min,去除上清液;③加

入 4%中性缓冲甲醛液,混匀;④以 2 000 r/min 离心 5 min,去除上清液;⑤轻轻沿管壁加入 95%乙醇,静置 1~2 h;⑥待沉淀物凝集成块后,用尖头的硬签或镊子轻轻将沉淀物挑出,用棉纸包好后放入包埋盒;⑦常规脱水、透明、包埋、切片,常规 HE 染色或免疫细胞化学染色。

1.2.2 免疫细胞化学染色

免疫细胞化学采用 EnVision 二步法,DAB 显色。使用的一抗有 β -catenin (1:100 稀释,Zymed 公司,公司,美国),CD99(1:100 稀释,Dako 公司,丹麦),CD56 (1:100 稀释,Novocastra 公司,英国),cytokeratin AE1/AE3(CK AE1/AE3)(1:500 稀释,Neomarkers 公司,英国),vimentin(Vim)(1:800 稀释,Dako 公司,丹麦),synaptophysin (Syn)(1:300 稀释,Novocastra 公司,英国),chromogranin A(CgA)(1:400 稀释,Novocastra 公司,英国), α -1-antitrypsin(α -AT)(1:10 000 稀释,Dako 公司,丹麦),progesterone receptor(PR)(1:200 稀释,Neomarkers 公司,英国),CD10(1:80 稀释,Dako 公司,丹麦)。二抗检测系统购自丹麦 Dako 公司。

2 结果

2.1 临床资料

7 例患者中女 5 例,男 2 例。年龄 23~46 岁,平均 35.7 岁,其余临床资料见表 1。

表 1 7 例 SPN 患者的临床资料

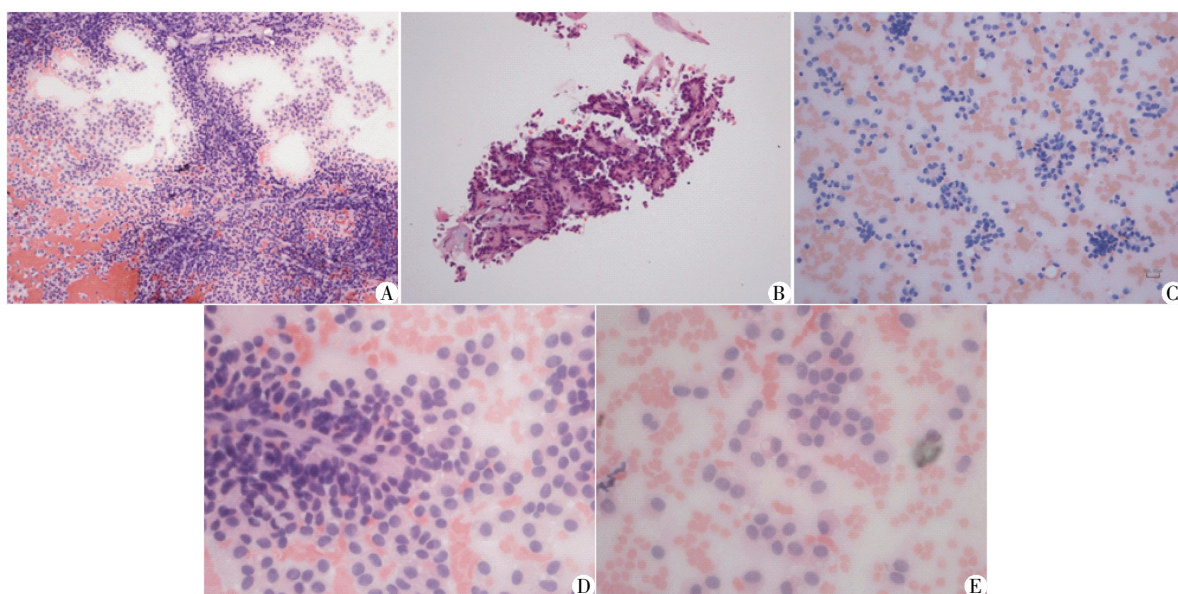
Table 1 Clinical data of 7 patients with SPN

病例	症状	肿瘤部位	肿瘤大小(cm)	影像学特点	手术方式
1	发现胰腺占位 2 月余	胰尾部	5.5 × 4.5 × 3.0	B 超:囊实性肿块伴点状钙化	胰体尾切除术
2	间歇性上腹部胀痛 1 年	胰头部	3.0 × 2.5 × 2.5	B 超:囊实性肿块,边界清楚	Whipple 术
3	腰部酸痛不适 3 年,加重 1 个月	胰尾部	9.1 × 8.0 × 6.0	B 超:囊实性占位,有包膜,边缘有点状钙化	胰体尾+脾切除术
4	间断性中上腹胀痛 3 年	胰头部	1.7 × 1.2 × 1.0	B 超:囊实性混合回声占位伴钙化	保留十二指肠的胰腺切除术
5	间断性上腹疼痛 10 d	胰尾部	3.4 × 2.7 × 2.5	B 超:回声不均的实质性肿块,其内见点状钙化	胰体尾切除术
6	间歇性腹胀 1 年,发现胰腺占位 1 个月	胰颈部	2.5 × 2.0 × 2.0	CT:胰颈部结节状低密度影	中段胰切除+营养性空肠造瘘切除术
7	发现胰体尾占位 1 个月	胰尾部	3.0 × 2.5 × 2.0	B 超:囊实性肿块,有包膜	胰体尾+脾切除术

2.2 SPN 细胞形态学特征

6 例 SPN 细胞学涂片样本细胞量丰富,1 例因血液“污染”样本量较少。多数病例肿瘤细胞小而一致,核浆比低,呈浆细胞样。细胞核小,圆形或椭圆形,核染色质细腻且分布均匀,核膜光滑,核仁不明显,细胞核常偏位分布。1 例肿瘤细胞核增大,染色质增粗,具有异型性。胞浆常较丰富,粉染或含细小空泡而呈苍白淡染,部分病例

胞浆内可见大的空泡。肿瘤细胞可单个散在分布,或松散聚集形成玫瑰花环(腺泡样)结构,6 例可见乳头状结构。乳头轴心为纤维性成分,一些病例乳头结构较纤细含有毛细血管,一些病例乳头结构则较宽大,纤维性轴心常发生黏液变性或透明变性,乳头表面覆盖 1~5 层肿瘤细胞。3 例背景中可见坏死、泡沫样组织细胞及细胞碎屑(图 1)。



A: 较纤细的乳头状结构, 纤维血管轴心黏液变性, 肿瘤细胞单个散在及被覆于乳头表面(传统涂片, HE, ×100); B: 温和一致的肿瘤细胞覆盖于纤维血管轴心表面, 形成粗大的乳头状结构, 纤维血管轴心透明变性和黏液变性(细胞蜡块, HE, ×200); C: 肿瘤细胞小而一致, 浆细胞样, 单个散在及形成玫瑰花环(腺泡样)结构(传统涂片, HE, ×200); D: 肿瘤细胞温和一致, 核染色质细腻均匀, 胞浆淡染, 细胞边界不清(传统涂片, HE, ×400); E: 肿瘤细胞呈“浆细胞样”, 核偏位分布, 胞浆粉染细颗粒状, 可见胞浆内空泡(传统涂片, HE, ×400)。

图 1 SPN 细胞形态学特征

Figure 1 Cytomorphological characteristics of SPN cells

2.3 免疫细胞化学

7 例标本中 2 例因样本量过少无法行免疫细胞化学染色, 其余 5 例均行免疫细胞化学染色(表 2, 图 2)。

表 2 5 例 SPN 免疫细胞化学染色结果

Table 2 Immunocytochemistry staining of SPN (例)

蛋白名称	强阳性	弱阳性	阴性
vimentin	5	0	0
β-catenin	5	0	0
PR	5	0	0
CD56	4	1	0
CD10	5	0	0
CD99	0	3	2
Syn	1	3	1
CgA	0	2	3
α-AT	1	4	0
CK AE1/AE3	0	2	3

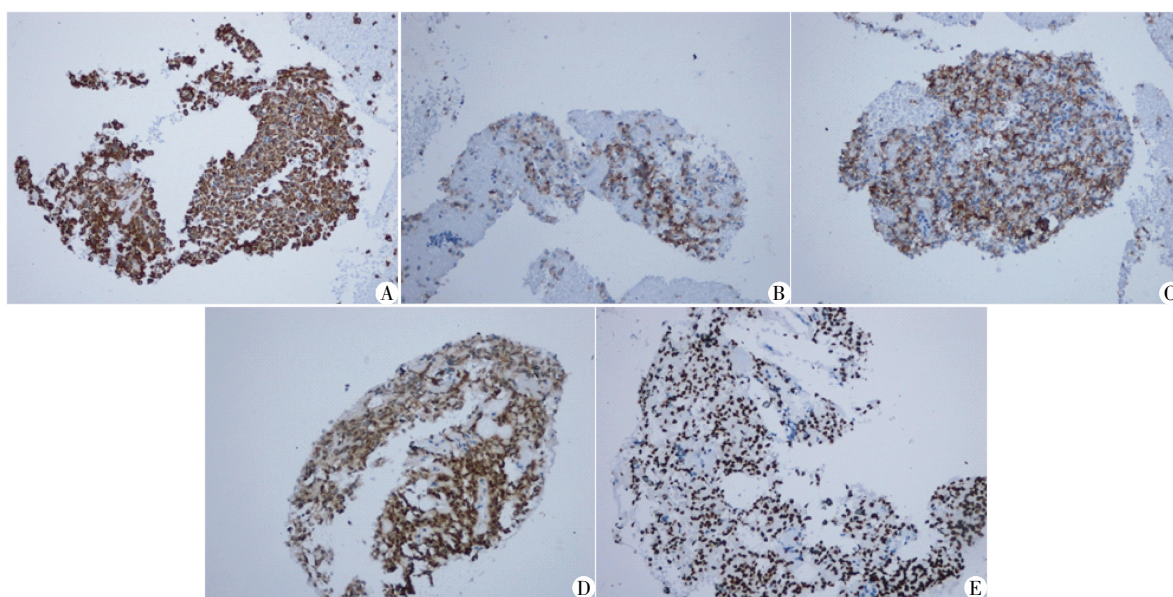
3 讨论

SPN 是一种少见的具有恶性潜能的胰腺肿瘤, 好发生于年轻女性, 胰尾部多见。其临床症状无特异性, 肿瘤多为无意中发现。影像学上 SPN 一般表现为大的囊实性混杂的境界清楚的肿块^[3]。尽管 SPN 被归为胰腺外分泌肿瘤, 但其起源及发病机制至今未明。一些学者认为, SPN 起源于胰腺多能干细胞

或女性生殖芽细胞^[1]。

SPN 肿瘤细胞小而一致, 核浆比低, 呈浆细胞样。细胞核圆形或椭圆形, 核染色质细腻均质状, 核膜光滑, 但常见核沟或核压迹, 无核仁或有小的不明显的核仁, 核分裂像不常见。本研究中 1 例肿瘤细胞核增大, 染色质增粗, 具有异型性, 目前尚不清楚细胞形态学的异型性表现是否能预测肿瘤的生物行为。肿瘤细胞边界不清, 胞浆可含小空泡而苍白淡染, 偶尔可见胞浆内大的透明空泡, 也可表现粉染细颗粒状胞浆(胞浆内可有透明小球), 有时可见胞浆拖尾而形成“拖尾细胞”(cercariform cells)。肿瘤细胞单个散在分布, 或形成玫瑰花环(腺泡样)结构, 或常形成乳头状结构。乳头轴心为纤维血管成分, 一些病例乳头结构较纤细含有毛细血管, 一些病例乳头则较宽大, 纤维性轴心发生黏液变性或透明变性, 乳头表面覆盖 1~5 层肿瘤细胞, 在细胞蜡块切片中, 乳头状结构显示地更加清晰^[4-5]。

SPN 与胰腺神经内分泌肿瘤、腺泡细胞癌在临床表现、影像学、形态学方面均有一定重叠, 不易鉴别。文献报道, 单个细胞及玫瑰花环(腺泡样)排列、圆细胞-浆细胞样细胞、苍白-细颗粒状胞浆、胞浆内细小空泡、双核细胞是这 3 种肿瘤共同的细胞形态学特征, 而乳头状结构、“拖尾细胞”(cercariform



A:肿瘤细胞表达 Vimentin;B:肿瘤细胞表达 CD10;C:肿瘤细胞表达 CD56;D:肿瘤细胞表达 β -catenin;E:肿瘤细胞表达 PR。

图 2 免疫细胞化学染色结果(细胞蜡块,EnVision 法,×200)

Figure 2 Results of immunocytochemistry staining (cell block, EnVision method, ×200)

cells)、大的胞浆空泡、肾形核、胞浆内透明小球或嗜伊红物质、退变特征(胆固醇结晶、钙化物、泡沫细胞、多核巨细胞)则在 SPN 中更常出现^[6]。Jhala 等^[7]报道,大的胞浆内透明空泡是鉴别 SPN 的一个有用特征。近来,伴有黏液样基质的纤维血管轴心的乳头状分支结构被认为是 SPN 细胞学制片中最具特征性的结构特点^[4,8]。当肿瘤细胞以散在分布为主而缺乏乳头状结构时,仅依靠细胞形态学诊断 SPN 较为困难,制备细胞蜡块行免疫细胞化学可帮助诊断确立。胰腺神经内分泌肿瘤的特征是细胞核常为椒盐样,排列方式常单个散在及形成玫瑰花环(腺泡样)结构。腺泡细胞癌肿瘤细胞核染色质粗,常可见明显核仁,排列方式上则表现为形成大量腺泡状结构。此外,如果 SPN 穿刺得到的样本主要以囊性区域退变成分为主,则需要与假性囊肿相鉴别。

SPN 的免疫表型多样,可不同程度地表达上皮、神经内分泌、胰酶标记,如 CK、 α -AT、 α -ACT、Syn、CgA 和 NSE 等。但与胰腺神经内分泌肿瘤相比,SPN 的上皮、神经内分泌标记表达阳性率低且不稳定。 β -catenin 突变导致 Wnt 通路失活,在 SPN 发病中具有重要作用,免疫细胞化学显示核强阳性表达。PR 在 SPN 中常呈强阳性表达,表明 SPN 可能是激素依赖性肿瘤。此外,SPN 中 vimentin、CD10、CD56 常呈弥漫阳性^[9-10]。Guo 等^[11]发现,CD99 在 SPN 中表现为核旁点状阳性,在内分泌肿瘤中则定位于细胞膜或细胞膜及细胞浆同时阳性,腺泡细胞癌则不表达 CD99。

外科手术切除肿瘤是 SPN 的首选治疗方式,预后良好。常用的手术方式包括保留十二指肠的胰头切除术、胰体尾切除及脾脏切除术、保留脾脏的胰体尾切除术等。近年来,有学者采用射频消融术治疗 SPN,取得了良好的治疗效果^[12]。术前或射频消融术前通过 EUS-FNA 取得细胞病理学诊断,对于 SPN 患者的治疗方式选择具有十分重要的指导作用。

总之,SPN 是一种多发于年轻女性的胰腺肿瘤,EUS-FNA 穿刺细胞学可在术前对 SPN 做出准确诊断,免疫细胞化学染色对 SPN 诊断具有一定帮助。术前明确细胞病理学诊断有助于临床制定更加科学合理的治疗方案。

[参考文献]

- [1] Ren Z,Zhang P,Zhang X,et al. Solid pseudopapillary neoplasms of the pancreas:clinicopathologic features and surgical treatment of 19 cases[J]. Int J Clin Exp Pathol, 2014,7(10):6889-6897
- [2] 曹跃华,杨敏,陈隆文,等. 细胞病理学诊断图谱及实验技术[M]. 北京:北京科学技术出版社,2009:410-411
- [3] 徐化凤,徐青. 螺旋 CT 诊断胰腺实性假乳头状瘤[J]. 南京医科大学学报:自然科学版,2014,34(1):99-102
- [4] 龚芸,郑金瑜. 胰腺病变内镜超声细针穿刺细胞病理学诊断[J]. 中华消化内镜杂志,2013,30(8):421-423
- [5] Gilani SM,Tashjian R,Barawi M,et al. Cytologic features of solid pseudopapillary neoplasms of the pancreas:a single institutional experience based on evaluation of diagnostic utility of endoscopic ultrasound-guided fine needle

- aspiration (EUS-FNA) [J]. *Pathologica*, 2014, 106 (2): 45-50
- [6] Samad A, Shah AA, Stelow EB, et al. Cercariform cells; another cytologic feature distinguishing solid pseudopapillary neoplasms from pancreatic endocrine neoplasms and acinar cell carcinomas in endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspirates [J]. *Cancer Cytopathol*, 2013, 121(6): 298-310
- [7] Jhala N, Siegal GP, Jhala D. Large, clear cytoplasmic vacuolation; an under-recognized cytologic clue to distinguish solid pseudopapillary neoplasms of the pancreas from pancreatic endocrine neoplasms on fine-needle aspiration [J]. *Cancer*, 2008, 114(4): 249-254
- [8] Ud Din N, Arshad H, Ahmad Z, et al. Solid pseudopapillary neoplasm of the pancreas. A clinicopathologic study of 25 cases from Pakistan and review of Literature [J]. *Ann Diagn Pathol*, 2014, 18(6): 358-362
- [9] Burford H, Baloch Z, Liu X, et al. E-cadherin/beta-catenin and CD10; a limited immunohistochemical panel to distinguish pancreatic endocrine neoplasm from solid pseudopapillary neoplasm of the pancreas on endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspirates of the pancreas [J]. *Am J Clin Pathol*, 2009, 132(6): 831-839
- [10] Patnayak R, Jena A, Parthasarathy S, et al. Solid and cystic papillary neoplasm of pancreas: A clinic-pathological and immunohistochemical study: A tertiary care center experience [J]. *South Asian J Cancer*, 2013, 2(3): 153-157
- [11] Guo Y, Yuan F, Deng H, et al. Paranuclear dot-like immunostaining for CD99; a unique staining pattern for diagnosing solid-pseudopapillary neoplasm of the pancreas [J]. *Am J Surg Pathol*, 2011, 35(6): 799-806
- [12] Gómez FM, Patel PA, Stuart S, et al. Systematic review of ablation techniques for the treatment of malignant or aggressive benign lesions in children [J]. *Pediatr Radio*, 2014, 44(10): 1281-1289

[收稿日期] 2015-06-04

《南京医科大学学报(自然科学版)》荣获首届 江苏省新闻出版政府奖

由中共江苏省委宣传部、江苏省新闻出版(版权)局、江苏省财政厅、江苏省人力资源和社会保障厅共同主办的首届江苏省新闻出版政府奖评选表彰结果公布,经评审委员会评审和评选工作领导小组审定,并经过严格的指标评定,《南京医科大学学报(自然科学版)》荣获江苏省新闻出版政府奖报刊提名奖。该奖项中报刊奖期刊类20种,报刊提名奖期刊类14种。江苏省共有441种期刊出版,此次仅有34种期刊获此殊荣。