

胰腺腺泡细胞癌诊断与治疗

武帅 吴俊星 王方舟 杨沛泽 董顺斌 王铮 仵正



作者简介:仵正,主任医师,教授,博士研究生导师。现任西安交大一附院肝胆外科主任。精于胰腺癌、急性胰腺炎、慢性胰腺炎、胰腺神经内分泌瘤、胆胰结合部疾病等的规范外治疗,对于胰腺及胆胰结合部疾病的危重及疑难病例的处置具有丰富经验。兼任中华医学会外科学分会第十八届委员会胰腺外科学组委员,中华医学会儿科学分会第十一届委员会胰腺肿瘤学组委员,中国胰腺病学会(CAP)第一届理事及会员,国家癌症中心国家肿瘤质控中心胰腺癌质控专家委员会委员等,并担任《中华消化外科杂志》第三届编辑委员会特邀审稿专家,《中华肝胆外科杂志》第六届编委,《中华肝脏外科手术学电子杂志》第二届编委,《现代肿瘤医学》杂志审稿专家,《临床医学研究与实践》杂志副主编等。

【摘要】 胰腺腺泡细胞癌(PACC)是来源于胰腺上皮的恶性肿瘤,因其发病率较低而在临床上少见,且无特异性临床表现。国内外报道PACC仅占胰腺外分泌肿瘤的1%~2%,占胰腺恶性肿瘤的0.44%。该病具有诊断困难、手术可切除性低、易转移的特点,但预后优于胰腺导管腺癌,认识及掌握PACC的临床诊治可以提高其诊断率并改善预后。

【关键词】 胰腺腺泡细胞癌; 胰腺外分泌肿瘤; 外科治疗; 综合治疗

Diagnosis and treatment of pancreatic acinar cell carcinoma Wu Shuai, Wu Jiaoxing, Wang Fangzhou, Yang Peize, Dong Shunbin, Wang Zheng, Wu Zheng. Department of Hepatobiliary Surgery, the First Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710061, China
Corresponding author: Wu Zheng, Email: woozheng@xjtu.edu.cn

【Abstract】 Pancreatic acinar cell carcinoma (PACC) is a malignant epithelial tumor arising from pancreatic epithelium, which is rare in clinical practice due to low incidence, and it has no specific clinical manifestations. Previous studies have reported that PACC accounts for merely 1%-2% of exocrine pancreatic tumors and 0.44% of pancreatic malignant tumors. This disease is challenging to diagnose, has low resection rates, and easily metastasizes. However, the prognosis is better than that of pancreatic ductal adenocarcinoma. Understanding and mastering clinical diagnosis and treatment of PACC can improve diagnostic rate and clinical prognosis.

【Key words】 Pancreatic acinar cell carcinoma; Pancreatic exocrine tumor; Surgical treatment; Comprehensive treatment

DOI: 10.3877/cma.j.issn.2095-3232.2024.04.008

基金项目: 陕西省科技资源开放共享平台(2022PT-35)

作者单位: 710061 西安交通大学第一附属医院肝胆外科

通信作者: 仵正, Email: woozheng@xjtu.edu.cn

胰腺腺泡细胞癌 (pancreatic acinar cell carcinoma, PACC) 是来源于胰腺上皮的恶性上皮肿瘤。若 PACC 中混合有内分泌或导管肿瘤,如混合腺泡-神经内分泌癌、腺泡-导管腺癌、腺泡-神经内分泌-导管癌等,且混合成分 $>25\% \sim 30\%$,则称为混合癌。PACC 发病部位以胰头较为常见,也有个案报道发生于胃^[1-2],呈息肉样黏膜下肿瘤。PACC 占胰腺恶性肿瘤的 0.44%,约占胰腺外分泌肿瘤的 1%~2%^[3],男性较为常见,男女患病比为 3.6:1,好发于 8~15 岁儿童和 60 岁以上人群,占儿童胰腺外分泌肿瘤的 15%^[4-6]。因其发病率较低而在临床上少见,且无特异性临床表现,诊断困难。PACC 手术可切除性低、易转移,但预后优于胰腺导管腺癌,因此认识及掌握 PACC 的临床诊治可以提高其诊断率并改善预后,本文将对其诊治进展作一概述。

一、临床表现及诊断

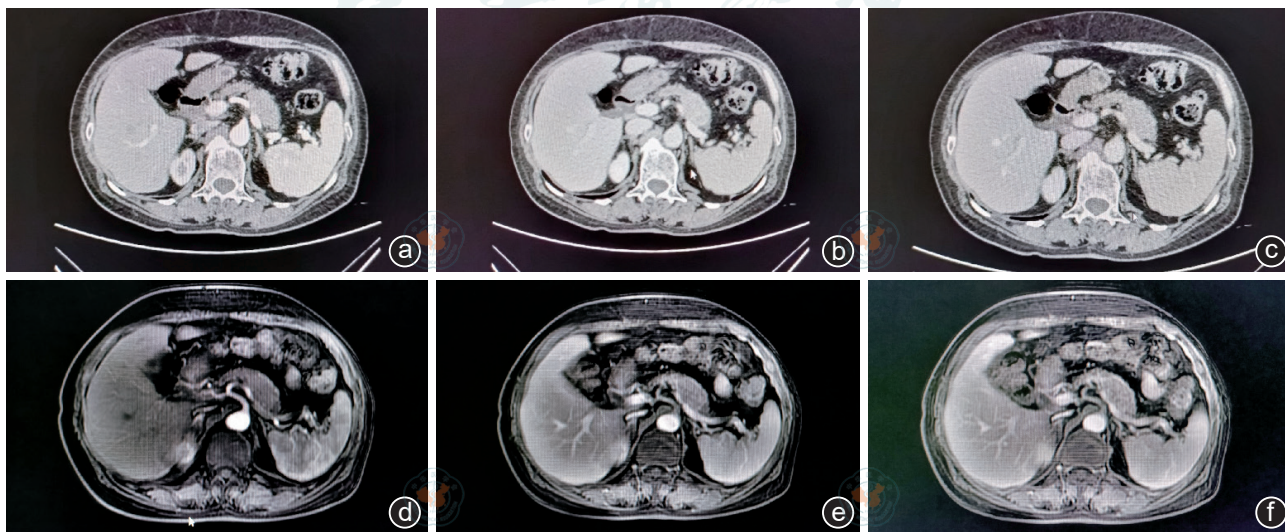
PACC 的临床症状通常无特异性,主要表现为体重减轻、腹痛、恶心呕吐、黑便、乏力等,仅 12% 的 PACC 患者出现黄疸,相对胰腺导管腺癌 (pancreatic ductal adenocarcinoma, PDAC) 较为少见,黄疸多由胆道受压而非胆道浸润引起。10%~15% 的 PACC 具有特征性的副肿瘤综合征——高脂肪酶血症。PACC 不受控制地释放大量的脂肪酶进入血液,使血清脂肪酶水平超过 10 000 U/dL,临床表现包括脂膜炎^[7],皮下脂肪坏死多发性结节灶,骨脂肪坏死导致松质骨硬化性病变引起的多关节痛^[8]。高脂肪酶血症可以是 PACC 患者的首发症状,也出现于

肿瘤复发进展过程中,高脂肪酶血症通常伴有肝转移,与预后不良有关^[6]。在无高脂肪酶血症的患者中,也可能检测到血清脂肪酶水平的轻度升高。

目前 PACC 患者尚无一致性的肿瘤标志物异常。CA19-9 通常不升高,而部分患者可出现 AFP 升高。而免疫组化检测胰腺外分泌酶标记有助于腺泡细胞癌的诊断,如抗胰蛋白酶、凝乳蛋白酶、脂肪酶和淀粉酶^[8]。腺泡细胞癌通常也有局灶性内分泌分化。在 35%~54% 的病例中,有个别细胞为嗜铬粒蛋白或突触素免疫标记,其他如胰高血糖素或生长抑素也在较少情况下阳性表达。

PACC 在 CT 和 MRI 上通常表现为外生性、圆形或椭圆形、边缘清楚、低血管性肿块,早期病灶多为实性,而晚期病灶可出现坏死,进而表现为囊实性改变。PACC 的增强 CT 表现为局限性均匀性强化,但强化程度低于周围胰腺组织 (图 1)。由于 PACC 包膜一般较为完整,边界较清晰,一般可以与导管腺癌相鉴别。

PACC 的诊断金标准为病理学检查,表现为肿瘤细胞有不同程度的腺泡分化,但细胞排列缺乏整齐性和致密性,细胞内可见基向核、单个突出的核仁和嗜酸性颗粒状细胞质,肿瘤细胞中单个突出核仁的存在可以作为诊断的线索 (图 2)。单纯性的 PACC 肿瘤组织内缺乏导管和内分泌细胞。肿瘤细胞经常失去其脆弱的细胞质成分,导致涂片背景中出现大量类似淋巴细胞的裸核。约 95% 的患者 PAS 染色呈阳性,70%~75% 的患者丁酸酯酶染色



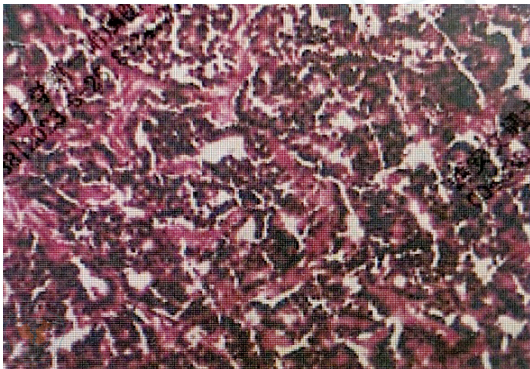
注:a、b、c 分别为增强 CT 的动脉期、静脉期和延迟期,d、e、f 分别为增强 MRI 的动脉期、静脉期和延迟期;PACC 为胰腺腺泡细胞癌

图 1 PACC 增强 CT 和 MRI 表现

呈阳性(表 1)。

二、鉴别诊断

在临床上,PACC 常常需要与胰腺导管腺癌、胰腺神经内分泌肿瘤、胰腺母细胞瘤和胰腺实性假乳头瘤鉴别。(1) PDAC:是最为常见的一种胰腺肿瘤,临床表现与 PACC 相似。一项回顾性研究对可切除性的 26 例 PACC 和 1 351 例 PDAC 临床特点进行了比较,结果显示 PACC 体积通常较大(4.5 cm 比 3.0 cm),且在体尾部较常见(61.5% 比 36.6%)^[9]。PACC 呈外生性生长,边界清晰,包膜强化,无或相对轻度胰管扩张,内部常有坏死和囊性改变^[10],中心也可见到钙化灶^[11],故在影像学表现上可与 PDAC 相鉴别。(2) 胰腺神经内分泌肿瘤(pancreatic neuroendocrine tumors, pNETs):虽然腺泡细胞癌可表现为局灶性内分泌分化,但可通过腺泡形成、细胞核基底取向、细胞质内嗜酸性颗粒、高有丝分裂率和单个突出核仁与分化良好的 pNETs 区分。虽然在 pNETs 中可以发现少量分散的表达胰蛋白酶的细胞,但胰蛋白酶和糜蛋白



注:肿瘤呈腺泡状或实性结构,腺泡状结构由大小不一的细胞组成,嗜酸性颗粒状细胞质(100× HE 染色);PACC 为胰腺腺泡细胞癌

图 2 PACC 病理学表现

酶的免疫组织化学检测通常足以确定诊断 PACC。

(3) 胰腺母细胞瘤:特征是形成鳞状细胞巢,有更明显的分叶现象,其分割分叶的基质带富含细胞。

(4) 胰腺实性假乳头状瘤(solid pseudopapillary tumor, SPT):实性假乳头状瘤与 PACC 影像学表现类似,但 SPT 常见于年轻女性。SPT 由形态均匀一致的粘附性差的瘤细胞构成,大部分呈实性结构,间质有不同程度的透明变、粘液变,其间可见薄壁小血管。远离血管的 SPT 肿瘤细胞退变、脱落、形成假乳头状结构,没有明确腺管结构形成。SPT 免疫组化不表达胰蛋白酶、糜蛋白酶、脂肪酶或嗜铬粒蛋白。

三、治疗

手术切除是治疗早期腺泡细胞癌的首选。由于多数腺泡细胞癌在临床发现时体积相当大,因此总体的手术可切除性较低。然而,该肿瘤多以扩张性的方式生长,部分直径较大的肿瘤仍具有可切除性,因此在安全可行的情况下建议切除。对于有限性转移的患者,切除转移部位可能比不切除的患者有更好的长期生存,一项研究纳入 6 例转移性 PACC 患者,他们接受了转移性疾病(肝转移或网膜转移)的切除,2 年总生存率为 67%;其中 4 例患者接受吉西他滨辅助治疗,并切除转移瘤;在接受手术切除的患者中,疾病复发率为 72%,其中一些患者出现了远处转移,而不是局部复发^[12]。

半数患者在诊断时有转移或局部不可切除的肿瘤,在存在远处转移的不可切除肿瘤的情况下,化疗或不伴放疗是这类 PACC 患者的首选治疗方案。在个案和系列报道中,PACC 对胰腺导管腺癌或结直肠癌的化疗方案有中度反应。这些方案包括以吉西他滨或 5- 氟尿嘧啶为基础的,联合

表 1 单纯性 PACC 诊断要点

分类	要点
临床表现	非特异性症状:体重减轻、恶心呕吐、黑便、乏力等 高脂肪酶血症(10%~15%患者):皮下脂肪坏死多发性结节灶 ^[7] ,骨脂肪坏死导致松质骨硬化性病引起的多关节痛
实验室检查	血清脂肪酶升高 肿瘤标志物升高无一致性,部分患者 AFP 升高
影像学表现	外生性、圆形或椭圆形、边缘清楚、低血管性肿块,早期病灶多为实性,而晚期病灶可出现坏死表现为囊实性改变。增强 CT 表现为局限和均匀性强化,但强化程度低于周围胰腺
组织病理学	有不同程度的腺泡分化,但细胞排列缺乏整齐和致密性,细胞具有基向核、单个突出的核仁和嗜酸性颗粒状细胞质 PAS 染色和丁酸酯酶染色阳性,抗胰蛋白酶、凝乳蛋白酶、脂肪酶和淀粉酶阳性 通常腺瘤性大肠息肉病(APC)基因突变和 β -catenin 通路异常

注:PACC 为胰腺腺泡细胞癌

奥沙利铂或多西他赛方案,以及 FOLFIRINOX 方案。个案报道了 1 例伴有腹膜单发转移的 PACC 经 FOLFIRINOX 成功转化后手术切除^[13]。PACC 的新辅助或辅助治疗目前循证医学证据来自于病例系列或病例报告以及小样本量的回顾性研究,对其治疗方案和经验认知仍较为有限。一项纳入 66 例 PACC 的多中心回顾性研究显示,在转移性 PACC 患者中,接受 FOLFOX 或 FOLFIRINOX 化疗方案相较于以吉西他滨或卡培他滨为基础的化疗方案有更好的总生存预后 ($P=0.006$)^[14]。中山大学肿瘤防治中心结合本中心 21 例和发表文献中 81 例 PACC 患者的治疗数据研究发现,对于转移性 PACC,基于氟尿嘧啶的化疗方案的客观缓解率 (objective response rate, ORR) 优于吉西他滨为基础的化疗方案^[15]。

腺泡细胞癌对在胰腺腺癌和结直肠癌中有活性的药物有中度化学反应。在缺乏前瞻性数据指导治疗的情况下,PACC 患者的治疗策略经常采用已知在胰腺导管腺癌或结直肠癌患者中具有活性的化疗药物。对于局部晚期或转移性疾病,用于治疗结直肠癌的化疗药物可能对 PACC 有效,这是由于腺瘤性大肠息肉病 (APC) 基因/ β -catenin 的遗传改变。PACC 相较于 PDAC 具有独特的分子表型,NGS 测序显示 20%~25% 含有 APC 基因突变和 β -catenin 通路异常,其他如 BRAF (23%)、TP53 (19%)、BRCA2 基因突变 (18%) 和 DNA 错配修复异常 (14%) 也可在 PACC 中检测到^[6,14]。个案报道对于 BRCA2 突变患者,化疗联合使用 PARP 抑制剂的治疗策略取得一定生存获益^[16-17]。PACC 有多个体细胞突变,肿瘤分子谱的检测、靶向药物可使部分患者受益,如 NTRK 抑制剂^[18]。因此,对于难治性 PACC 患者,PACC 分子检测应该是一种选择^[6]。5-FU 是最常见的治疗结直肠癌的化疗药物。其他已使用的药物有吉西他滨、顺铂、阿霉素、伊立替康、奥沙利铂、多西他赛、卡培他滨、5-FU/亚叶酸钙、厄洛替尼、舒尼替尼和西罗莫司。如果腺泡细胞癌不能切除,无论是新辅助治疗还是姑息治疗,患者均应接受 5-FU 化疗。经治疗的腺泡细胞癌可显示出组织学改变,包括纤维化和组织细胞堆积。2011 年发表的一项针对 40 例患者的研究观察了转移性 PACC 患者联合化疗的活性,并为晚期患者使用吉西他滨或 5-FU 为基础的联合化疗结合伊

立替康或多西他赛提供了支持^[16-17],这几种药物组合在 PACC 患者中具有较为显著的活性,反映出腺泡细胞癌比胰导管腺癌具有更小的侵袭性和更大的化学敏感性,而辅助治疗的益处尚未得到证实。

四、预后及影响因素

PACC 的总体 5 年生存率为 42.8%,中位生存时间为 47 个月,生存预后优于 PDAC,但其无复发生存期与 PDAC 差异无统计学意义^[9],表明 PACC 仍是一种高度侵袭性肿瘤,首诊时 42%~58% 的患者存在转移^[14,19],最常见的转移部位是区域淋巴结和肝脏。局部疾病和转移性疾病患者的中位生存期分别为 38 个月和 14 个月,总体 5 年生存率低于 10%^[8]。一项基于 SEER 数据库的研究对 2004~2016 年诊断为 PACC 的 252 例患者与 1998~2003 年已发表的数据进行比较分析发现,PACC 的远处转移率较之前增高,且 5 年生存率下降 (17.5% 比 42.8%)^[20]。

手术切除与 PACC 生存预后延长的显著相关,德国癌症登记中心数据显示,相较于 PDAC,PACC 手术切除率更高 (56.2% 比 38.9%),并且 PACC 中位总生存期优于 PDAC (22 个月比 12 个月)^[3]。未手术切除的 PACC 患者的 5 年生存率仅为 22%,而根治性手术切除后 PACC 患者的 5 年生存率为 44%~72%,但其手术治疗效果不及胰腺神经内分泌肿瘤^[19,21]。部分表现为局部疾病的患者在原发肿瘤手术切除后发生转移性疾病,进展出现转移性病灶的中位时间为 13 个月^[14]。

最重要的预后因素是肿瘤分期,目前 PACC 的肿瘤分期依照 PDAC 的 TNM 分期。腺泡细胞癌尚无明确的分级系统。在多因素分析中,年龄小于 65 岁、肿瘤分化良好、切除边缘阴性是腺泡细胞癌的独立预后因素^[21]。脂肪酶高分泌综合征患者的生存期特别短,因为这些患者大多有广泛的转移性疾病。缺乏淋巴结或远处转移的患者存活时间更长,目前未观察到腺泡形成的程度与预后之间的联系,其他与不良结果相关的因素包括男性、年龄超过 60 岁、肿瘤直径 >10 cm。

五、小结

PACC 是一种罕见的肿瘤,由于可切除性低、复发率高、易转移而被认为是预后差的肿瘤,但腺泡细胞癌是一种比胰腺导管腺癌更惰性的疾病,一旦确诊,应寻求手术切除的可能性,以获得更好的

预后。如果 PACC 不能切除或复发,化疗可能是有用的。因此对于 PACC 患者需要建立以手术切除为中心的多学科治疗方法。

参考文献

- [1] Paseiro-Crespo G, García-Nebreda M, Roldán Cortés D, et al. Primary pure pancreatic-type acinar cell carcinoma of the stomach: a rare entity with a difficult diagnosis and review of the literature[J]. Int J Surg Pathol, 2022, 30(5):528-538.
- [2] Kim KM, Kim CY, Hong SM, et al. A primary pure pancreatic-type acinar cell carcinoma of the stomach: a case report[J]. Diagn Pathol, 2017, 12(1):10.
- [3] Petrova E, Wellner J, Nording AK, et al. Survival outcome and prognostic factors for pancreatic acinar cell carcinoma: retrospective analysis from the German cancer registry group[J]. Cancers, 2021, 13(23):6121.
- [4] Chaudhary P. Acinar cell carcinoma of the pancreas: a literature review and update[J]. Indian J Surg, 2015, 77(3):226-231.
- [5] Ciardiello D, Urbano F, Zamboni G, et al. Left abdominal mass with carcinosis: unusual presentation of pancreatic acinar cell carcinoma[J]. Hepatobiliary Pancreat Dis Int, 2023, 22(4):412-414.
- [6] Al-Hader A, Al-Rohil RN, Han H, et al. Pancreatic acinar cell carcinoma: a review on molecular profiling of patient tumors[J]. World J Gastroenterol, 2017, 23(45):7945-7951.
- [7] Singh S, Gorouhi F, Konia T, et al. Pancreatic acinar cell carcinoma-induced panniculitis[J]. JAAD Case Rep, 2018, 4(7):719-721.
- [8] la Rosa S, Adsay V, Albarello L, et al. Clinicopathologic study of 62 acinar cell carcinomas of the pancreas: insights into the morphology and immunophenotype and search for prognostic markers[J]. Am J Surg Pathol, 2012, 36(12):1782-1795.
- [9] Chen H, Xu Z, Shen Z, et al. Clinical characteristics and surgical outcomes of resectable acinar cell carcinoma of the pancreas-propensity score matching analysis with pancreatic ductal adenocarcinoma[J]. Eur J Surg Oncol, 2022, 48(5):1062-1067.
- [10] Baek KA, Kim SS, Lee HN. Typical CT and MRI features of pancreatic acinar cell carcinoma: main teaching point: typical imaging features of pancreatic acinar cell carcinoma are relatively large, with a well-defined margin, exophytic growth, and heterogeneous enhancement[J]. J Belg Soc Radiol, 2019, 103(1):43.
- [11] Luo Y, Hu G, Ma Y, et al. Acinar cell carcinoma of the pancreas presenting as diffuse pancreatic enlargement: two case reports and literature review[J]. Medicine, 2017, 96(38):e7904.
- [12] Busch E, Werft W, Bougattf N, et al. Metastatic acinar cell carcinoma of the pancreas: a retrospective cohort study on systemic chemotherapy and review of the literature[J]. Pancreas, 2021, 50(3):300-305.
- [13] Uemura S, Maeda H, Tanioka N, et al. Successful conversion surgery after FOLFIRINOX therapy in a patient with advanced pancreatic acinar cell carcinoma with a solitary peritoneal dissemination: a case report[J]. Cancer Rep, 2022, 5(9):e1648.
- [14] Sridharan V, Mino-Kenudson M, Cleary JM, et al. Pancreatic acinar cell carcinoma: a multi-center series on clinical characteristics and treatment outcomes[J]. Pancreatology, 2021: S1424-S3903(21)00162-9.
- [15] Xu JY, Guan WL, Lu SX, et al. Optimizing chemotherapy of pancreatic acinar cell carcinoma: our experiences and pooled analysis of literature[J]. Clin Med Insights Oncol, 2022, 16: 11795549221090186.
- [16] Dreikhausen L, Schulte N, Belle S, et al. Pancreatic acinar cell carcinoma with germline BRCA2 mutation and severe pancreatic panniculitis: a case report[J]. Visc Med, 2021, 37(5):447-450.
- [17] Kryklyva V, Haj Mohammad N, Morsink FHM, et al. Pancreatic acinar cell carcinoma is associated with BRCA2 germline mutations: a case report and literature review[J]. Cancer Biol Ther, 2019, 20(7):949-955.
- [18] Gupta M, Sherrow C, Krone ME, et al. Targeting the NTRK fusion gene in pancreatic acinar cell carcinoma: a case report and review of the literature[J]. J Natl Compr Canc Netw, 2021, 19(1):10-15.
- [19] Wisnoski NC, Townsend CM Jr, Nealon WH, et al. 672 patients with acinar cell carcinoma of the pancreas: a population-based comparison to pancreatic adenocarcinoma[J]. Surgery, 2008, 144(2):141-148.
- [20] Nie D, Shi B, Zhang T, et al. The contemporary trend in worsening prognosis of pancreatic acinar cell carcinoma: a population-based study[J]. PLoS One, 2020, 15(12):e0243164.
- [21] 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.

(收稿日期: 2024-03-30)

(本文编辑: 曾宇虹)

武帅, 吴佼星, 王方舟, 等. 胰腺腺泡细胞癌诊断与治疗 [J/OL]. 中华肝脏外科手术学电子杂志, 2024, 13(4): 487-491.