

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2019.13.011
网络首发 http://kns.cnki.net/KCMS/detail/50.1097.R.20190401.1101.014.html(2019-04-02)

胰腺神经内分泌肿瘤 8 例临床及病理特征分析*

刘云¹,郭庆喜²,卢子剑²,冯健³,石敏²,刘祖平²,孙兴旺^{2△}
(1.西南医科大学基础医学院,泸州 646000;2.西南医科大学附属医院病理科,泸州 646000;
3.西南医科大学附属医院心血管内科,泸州 646000)

[摘要] 目的 探讨胰腺神经内分泌肿瘤(PNEN)的临床及病理特征。方法 收集 8 例 PNEN 的临床及病理资料,依据 WHO(2017)内分泌肿瘤的新分级标准重新分级,分析其临床病理特征、治疗及预后。结果 8 例中男 4 例,女 4 例,中位年龄 45 岁;肿瘤最大径 1.5~10.0 cm,中位数 6.0 cm。胰腺神经内分泌瘤(PNET) G1 级 2 例、G2 级 4 例,胰腺神经内分泌癌(PNEC) 2 例,无 PNET G3 级病例。显微镜下示肿瘤多由小圆细胞构成,排列呈假菊形团状、梁索状、实体性。免疫组织化学示 7 例 CgA 阳性,6 例 Syn 阳性,1 例 PNET G2 级 ATRX 阴性,1 例 PNEC TP53 阳性。本组 7 例获得随访,随访时间 10 个月至 4 年,4 例出现肝转移,其中 1 例伴有腹腔转移。结论 PNEN 是一类罕见的肿瘤,多无典型症状,确诊主要依据其病理形态特征和免疫组织化学表型。

[关键词] 神经内分泌瘤;胰腺肿瘤;病理特征;组织学分级;免疫组织化学
[中图法分类号] R735.9 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2019)13-2206-04

Clinical and pathological features in 8 cases of pancreatic neuroendocrine neoplasm*

LIU Yun¹,GUO Qingxi²,LU Zijian²,FENG Jian³,SHI Min²,LIU Zuping²,SUN Xingwang^{2△}
(1. College of Basic Medicine, Southwestern Medical University, Luzhou, Sichuan 646000, China; 2. Department of Pathology, Affiliated Hospital of Southwest Medical University, Luzhou, Sichuan 646000, China; 3. Department of Cardiology, Affiliated Hospital of Southwest Medical University, Luzhou, Sichuan 646000, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the clinical and pathological features of pancreatic neuroendocrine neoplasms (PNEN). **Methods** The clinical and pathological data in 8 cases of PNEN were collected and reclassified based on WHO (2017) new classification criteria for endocrine neoplasms to analyze its clinicopathologic features, therapies and prognoses. **Results** Among 8 cases, there were 4 males and 4 females, and the median age was 45 years old. The maximum diameter of the neoplasm ranged from 1.5—10.0 cm (average 6.0 cm). There were 2 cases of pancreatic neuroendocrine carcinoma tumor (PNET) G1, 4 cases of G2, 2 cases of pancreatic neuroendocrine carcinoma (PNEC), and no cases of PNET G3. Under the microscope, the neoplasms were mostly composed of small round cells and arranged in pseudorosette, trabecular, and solid architecture. The immunohistochemistry showed that 7 cases were positive for CgA, 6 cases were positive for Syn, 1 case of PNET G2 was negative for ATRX, and 1 case of PNEC was positive for TP53. Seven patients in this group were followed up for 10 months to 4 years. Liver metastases occurred in 4 cases, and 1 case was accompanied by celiac metastasis. **Conclusion** PNEN is a kind of rare neoplasms without typical symptoms. The diagnosis is based on their pathological features and immunohistochemical phenotype.

[Key words] neuroendocrine tumors; pancreatic neoplasms; pathological features; histological grade; immunohistochemistry

胰腺神经内分泌肿瘤(PNEN)是一类罕见的肿瘤,在所有胰腺肿瘤中所占比率较低(1%~2%)^[1],近几年其发病率和患病率呈上升趋势。根据 WHO (2017)内分泌肿瘤的新分级标准,PNEN 分为胰腺神经内分泌瘤(PNET,包括 G1、G2、G3 级)、胰腺神经

内分泌癌(PNEC)和胰腺混合性神经内分泌-非神经内分泌肿瘤(PMi-NEN)^[2]。该病缺乏特征性的临床表现,病因及发病机制尚不明确,临床上容易误诊。本文旨在探讨 PNEN 的临床病理特点,提高临床病理诊断的准确性。

* 基金项目:国家自然科学基金项目(31300946);四川省科技厅项目(14JC0084);泸州市人民政府-西南医科大学科技战略合作项目(2017LZXNYD-P02)。作者简介:刘云(1992—),在读硕士,主要从事分子病理研究。△ 通信作者,E-mail:lysxwbl@163.com。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集 2005 年 1 月至 2018 年 1 月西南医科大学附属医院 PNEN 病例为研究对象,排除仅接受活检而未接受腔内切除或标准胰腺切除的病例。参照 WHO(2017)内分泌肿瘤的新分级标准,对该组 8 例病例进行重新评估分级,并整理其临床、影像及病理资料。患者及家属知情同意。

1.2 方法 标本均由 10%中性福尔马林固定,再进行石蜡包埋、切片、HE 染色,免疫组织化学采用 En-Vision 法染色。所用抗体 CgA、NSE 购自广州深达生物制品技术有限公司, Syn、CD56、CK19、TP53 购自福州迈新生物技术开发有限公司, Ki-67、RB1、AT-RX 购自北京中杉金桥生物技术有限公司, DAXX 购自西格玛奥德里奇上海贸易有限公司。评估 Ki-67 阳性率时,在核标记最强区域至少计数 500 个细胞的阳性百分比,且计数方法使用“对打印图像进行手动计数”法^[2]; ATRX 和 DAXX 的内部阳性对照为淋巴细胞、内皮细胞或基质细胞等非肿瘤细胞的核阳性染色,出现肿瘤细胞中明确核表达时定义为阳性,细胞质染色被定义为非特异性染色^[3]。本研究中临床分期主要参考改良 ENETS 分期^[4]。

2 结 果

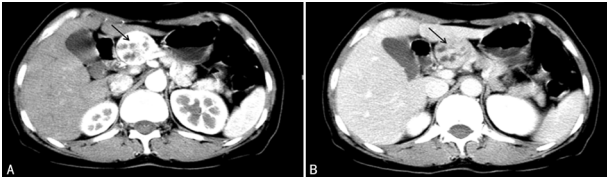
2.1 临床特征 8 例 PNEN 患者,男 4 例,女 4 例;年龄 15~62 岁,中位数 45 岁。2 例属于功能性肿瘤,出现反复腹泻、低血糖等激素分泌异常引起的临床综合征;6 例属于无功能性肿瘤,多无症状或因出现腹痛、腹胀、乏力等症状时偶然发现。3 例位于胰头部,2 例位于胰体尾部,3 例位于胰尾部。8 例均行手术治疗,术后均未进行放、化疗。本组病例 8 例行 CT 检查,均检出病灶,平扫多表现为结节状稍低密度或等密度影,其中 3 例伴有囊肿形成,该区域呈低密度或高低密度混杂影,增强 CT 示动脉期明显强化,静脉期强化同正常胰腺;5 例同时行腹部 B 超检查,4 例发现胰腺病灶,检出率为 80.0%;2 例同时行 MRI 检查,均检出病灶。例 1、2 为 PNET G1 级,例 3~6 为 PNET G2 级,例 7、8 为 PNEC,见表 1、图 1。

2.2 病理特征

2.2.1 眼观 肿瘤外观均为灰白、灰黄色的实性或

囊实性结节,最大径 1.5~10.0 cm,中位数 6.0 cm。5 例与周围胰腺组织分界清楚,3 例分界欠清,均可见包膜,其中 5 例包膜完整。4 例肿瘤切面质软,4 例质稍硬;2 例切面有出血坏死,见表 1。

2.2.2 镜检 显微镜下 8 例肿瘤均可见厚薄不一的纤维包膜,间质有丰富的血窦。PNET G1 级肿瘤细胞由大小、形态较一致小圆细胞构成,呈梁状、带状或脑回状生长,有“器官样”排列特点,染色质呈细颗粒状,核质比例小,核分裂象少见;PNEC 肿瘤细胞大小不一,呈实体性生长,核质比例大,核大而深染或呈空泡状,核仁明显,核分裂象多见,并见出血及坏死改变;PNET G2 级镜下特点介于二者之间,肿瘤细胞排列方式多样,有梁索状、假菊形团状、脑回状、腺泡状、实体性等,偶见核分裂象。8 例肿块均未见淋巴结转 移,3 例可见血管、神经侵犯,见表 1、图 2。



A:动脉期明显强化,伴有囊变形成;B:静脉期强化同正常胰腺

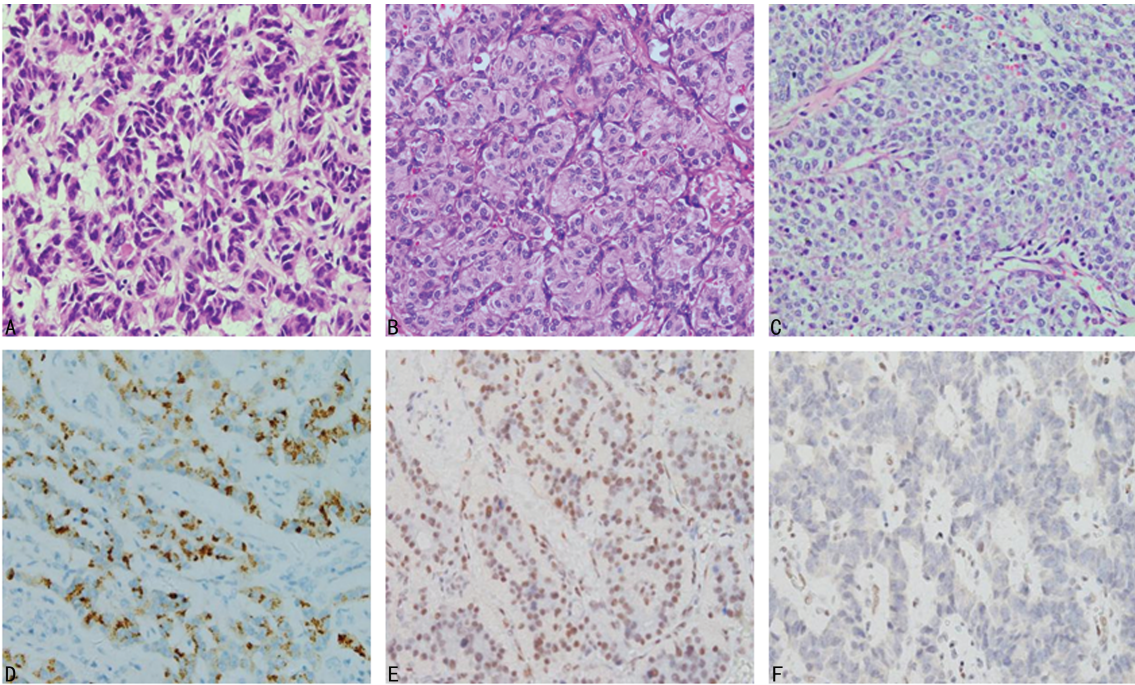
图 1 PNEN 的增强 CT 表现(箭头示)

2.2.3 免疫表型 8 例病例中 CgA 阳性率 87.5%(7/8), Syn 阳性率 75.0%(6/8),未出现 CgA、Syn 同为阴性的病例。NSE 阳性率为 87.5%(7/8)。CD56 阳性率为 87.5%(7/8),CD56 在 PNET 中表达较好,在 PNEC 中表达较差。ATRX 阳性率 87.5%(7/8),仅有 1 例 PNET G2 级肿瘤 ATRX 蛋白表达缺失,该病例预后较差,术后 4 个月出现肝转移,21 个月死亡, DAXX 均为阳性。TP53 阳性率 12.5%(1/8),仅 1 例 PNEC 阳性,该病例术后生存期为 3 个月。RB1 均为阳性,无蛋白表达缺失病例。EMA、PCK、CK、CD10、CD99、AAT 等抗体标记在部分病例中可见阳性,见图 2。

2.3 随访 8 例中 7 例获得随访,随访时间 10 个月至 4 年,中位数 30 个月,4 例出现转移,其中 2 例为 PNET G2 级,2 例为 PNEC;其余患者均未见转移和复发,见表 1。

表 1 8 例 PNEN 患者的临床资料、生物学行为及随访

序号	性别	年龄(岁)	肿瘤最大径(cm)	肿瘤部位	出血坏死	血管、神经侵犯	TNM 分期	随访
1	女	62	3.2	胰尾	无	无	I B 期	随访 3 年
2	女	45	10.0	胰体尾	无	无	II A 期	随访 32 个月
3	男	45	4.5	胰尾	无	神经侵犯	IV 期	随访 4 年,术后 32 个月发现肝脏转移
4	女	40	1.5	胰尾	无	无	IV 期	术后 4 个月发现肝脏转移,21 个月死亡
5	女	52	3.5	胰头	无	无	I B 期	随访 10 个月
6	男	45	5.0	胰头	无	无	II A 期	失访
7	男	61	10.0	胰体尾	有	血管侵犯	IV 期	术后 2 个月发现肝、腹腔转移,3 个月死亡
8	男	15	10.0	胰头	有	神经侵犯	IV 期	术后 10 个月发现肝脏转移,2 年死亡



A:PNET G1 级肿瘤细胞排列呈梁状、带状,HE 染色;B:PNET G2 级肿瘤细胞排列呈假菊形团状、梁索状,HE 染色;C:PNEC 肿瘤细胞排列呈实体性,细胞异型性显著,核分裂象多见,HE 染色;D:多数肿瘤细胞 CgA 弥漫阳性表达,EnVision 染色法;E: ATRX 阳性,EnVision 染色法;F: ATRX 阴性,淋巴细胞、内皮细胞或基质细胞等非肿瘤细胞核表达为内部阳性对照,EnVision 染色法

图 2 PNEN 的病理形态及免疫表型(×400)

3 讨 论

神经内分泌肿瘤遍布全身各部位,约 2/3 见于胃肠道和胰腺^[5]。PNEN 与胃、肠部位的神经内分泌肿瘤(NEN)有许多相同的病理和生物学特征,但它们的发病机制和治疗都有差异,因此需要将 PNEN 分开讨论。根据有无临床症状,PNEN 可以分为两大类:功能性和无功能性,二者在形态学上并无差异。前者包括胰岛素瘤、胃泌素瘤、胰高血糖素瘤、生长抑素瘤、血管活性肠肽瘤等,具有因异常激素分泌导致的临床综合征;后者多因偶然检查或出现局部压迫症状而发现。无功能性肿瘤在 PNEN 中所占比例为 50%~80%^[6],且 ZHANG 等^[7]回顾性分析我国人群中的大多数的胃、肠、胰部位的 NEN 是属于无功能性的。本组功能性肿瘤患者 2 例(25.0%),无功能患者 6 例(75.0%),与国内外报道一致。

病理组织学特点和免疫表型是 PNEN 确诊的主要依据。大多数的 PNEN 属于高分化^[8](分为 G1、G2、G3 级),多为单发、边界清楚的小结节(约 50% < 1.5 cm),镜下肿瘤细胞大小、形态较一致,形似胰岛细胞,排列呈梁状、腺泡状、管状、假菊形团状,染色质呈细颗粒状,核分裂象少见,核轻至中度异型。低分化的肿瘤体积通常较大(中位直径 4 cm),分界欠清,镜下肿瘤细胞小或中等大,多排列成巢或弥漫片状,核深染,有显著异型性,核质比例增大,核分裂象多见,常伴坏死。免疫组织化学既能辅助确诊,又可作为组织学分级依据。CgA 是目前诊断 PNEN 最特异性的免疫组织化学指标,其阳性程度取决于分泌颗粒

的数目,部分分化差的 PNEN 或者标本固定不当时可能为阴性;Syn 是一种跨膜糖蛋白,敏感性高,特异性较 CgA 差,不受分泌颗粒数目的影响,对于诊断分泌颗粒较少或低分化的 PNEN 优于 CgA,故常与 CgA 联合应用;其他对诊断有参考价值的神经内分泌指标还有 CD56、NSE 等。本组病例中 CD56 在 PNET 中表达较好,在 PNEC 中表达较差,这与隋燕霞等^[9]研究一致。Ki-67 是 NEN 病理分级的重要依据,可作为胃、肠、胰部位 NEN 的预后指标^[10]。

WHO(2017)内分泌肿瘤的新分级标准引入一组高分化 G3 级胰腺肿瘤(PNET G3 级),PNET G3 级和 PNEC 在男性中更为常见,与本研究相符,二者的鉴别成为难点。有研究发现部分 PNET G3 级存在 PNET G1/G2 的成分,推测可能由 G1/G2 级逐渐发展而来^[11]。PNET G3 级和 PNEC 的遗传背景、治疗和预后均有差异,鉴别二者至关重要,目前尚缺乏明确的组织学标准,Ki-67 和核分裂象也不能准确区分这两种病理实体。有研究发现免疫组织化学指标 ATRX、DAXX、TP53、RB1 可辅助鉴别,暗示 PNEN 的遗传背景。TP53、RB1 基因在 PNEC 中更易发生突变,为分化不良的标志,免疫组织化学提示蛋白表达异常,即 p53 阳性,RB1 阴性;ATRX/DAXX 蛋白表达缺失存在于 40% 的 PNET 中,不存在于 PNEC 中^[2,11-13]。本组病例中仅 1 例 PNEC 出现 TP53 表达异常,1 例 PNET G2 级出现 ATRX 阴性,与上述文献一致。本研究局限性在于病例数太少,还需在较大临床研究中得到进一步证实,ATRX、DAXX、TP53、

RB1 有望成为鉴别 PNET G3 级和 PNEC 的常规免疫组织化学指标,并推广到其他部位的 NEN 中。

诊断 PNEN 时需注意与其他肿瘤相鉴别:(1)胰腺实性假乳头瘤(SPTP)是一类罕见的外分泌型胰腺肿瘤,呈低度恶性,其组织来源不明,多发生于 18~35 岁的年轻女性,男性罕见。显微镜下肿瘤含有不同比例的实性、假乳头状和囊性区域^[14],假乳头区是肿瘤细胞围绕纤维血管轴心形成的假乳头状特征性区域,囊性区域附近通常可见泡沫样细胞、胆固醇裂隙、异物巨细胞等退行性改变^[15]。SPTP 和 PNEN 在组织形态上有一些相似之处,尤其是当 SPTP 的乳头状结构不明显时很难鉴别,需要行免疫组织化学来提高诊断的准确性。免疫标记 β -catenin(核阳性)、Vimentin、CD10 通常在 SPTP 中恒定表达,部分肿瘤细胞 Syn 表达阳性,但 CgA、E-cad 一般为阴性^[16-17],PAS 染色阳性是 SPTP 的组织学特征之一,大约在 5% 的 PNEN 中可出现阳性^[18],应结合组织学特点及免疫组织化学指标一起鉴别。(2)腺泡细胞癌肿瘤细胞排列呈腺泡状、梁索状,易与 PNEN 混淆,主要区别在于腺泡细胞癌的胞浆呈颗粒状,核仁明显且鲜红。细胞核特征不明显时需结合免疫组织化学进行鉴别,腺泡细胞癌主要阳性表达的免疫标记有 BCL10、CK-pan、胰蛋白酶及其他胰酶,应注意腺泡细胞癌可少量表达神经内分泌标志物^[19]。除了与上述两种胰腺肿瘤鉴别外,还应鉴别的肿瘤有:胰母细胞瘤、肾透明细胞癌、低分化管理状腺癌、上皮样胃肠间质肿瘤及胰腺转移性肿瘤。

PNEN 均有恶性潜能,手术是最常见的干预措施,其他治疗方式还有化疗、靶向治疗及生物治疗等,其中生物和靶向治疗是目前研究的热点,生物治疗对于控制功能性 PNEN 的临床症状效果显著。PNEN 的生存期总体来说较其他胰腺肿瘤更长,患者的 5 年生存率为 30%~40%^[7]。PNEN 最容易出现远处转移的部位是肝脏,本组病例中 4 例发生了肝转移,其中 2 例为 PNET G2 级,2 例为 PNEC。临床上预测患者预后主要根据 Ki-67 指数、核分裂象、功能状态和 TNM 分期,然而 PNEN 的生物学行为个体差异很大,在个体水平预测患者预后仍然面临巨大挑战。ATRX/DAXX 蛋白表达与预后的相关性争议较大,二者在肿瘤中表达缺失是相互排斥的。本组病例中 1 例 ATRX 阴性病例生存期仅 3 个月,预后较其他病例差。已有多项研究显示,ATRX/DAXX 蛋白表达缺失,总体生存期缩短,并且还可能与驱动远处转移有关^[3,20-22];但有两项研究得出 ATRX/DAXX 蛋白表达缺失,总体生存期延长^[23-24],这可能与研究对象中高级别肿瘤所占比例过高或免疫组织化学阳性判定标准不同有关。CHOU 等^[3]在一项非选择性队列研究中发现,当 ATRX/DAXX 缺失时,总体生存期缩短,将 ATRX 和 DAXX 分别进行分析时,ATRX 缺失仍然可以预测总体生存期缩短,但 DAXX 缺失时对预后

的影响不明显,故 ATRX 更有望成为 PNEN 的独立预后因素。

参考文献

- [1] HALFDANARSON T R, RABE K G, RUBIN J, et al. Pancreatic neuroendocrine tumors (PNETs): incidence, prognosis and recent trend toward improved survival[J]. Ann Oncol, 2008, 19(10): 1727-1733.
- [2] SCOAZEC J Y, COUVELARD A. Classification of pancreatic neuroendocrine tumours: Changes made in the 2017 WHO classification of tumours of endocrine organs and perspectives for the future[J]. Ann Pathol, 2017, 37(6): 444-456.
- [3] CHOU A, ITCHINS M, DE REUVER P R, et al. ATRX loss is an independent predictor of poor survival in pancreatic neuroendocrine tumours[J]. Hum Pathol, 2018, 82: 249-257.
- [4] LUO G, JAVED A, STROSBURG J R, et al. Modified staging classification for pancreatic neuroendocrine tumors on the basis of the american joint committee on cancer and european neuroendocrine Tumor Society Systems[J]. J Clin Oncol, 2017, 35(3): 274-280.
- [5] NIEDERLE M B, HACKL M, KASERER K, et al. Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours: the current incidence and staging based on the WHO and European Neuroendocrine Tumour Society classification; an analysis based on prospectively collected parameters[J]. Endocr Relat Cancer, 2010, 17(4): 909-918.
- [6] KUO J H, LEE J A, CHABOT J A. Nonfunctional pancreatic neuroendocrine tumors[J]. Surg Clin North Am, 2014, 94(3): 689-708.
- [7] ZHANG X, MA L, BAO H, et al. Clinical, pathological and prognostic characteristics of gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms in China: a retrospective study [J]. BMC Endocrine Disorders, 2014, 14(1): 54.
- [8] CORIAT R, WALTER T, TERRIS B, et al. Gastroenteropancreatic well-differentiated grade 3 neuroendocrine tumors: review and position statement [J]. Oncologist, 2016, 21(10): 1191-1199.
- [9] 隋震霞, 党诚学, 张勇, 等. 原发性胰腺神经内分泌肿瘤 60 例临床病理分析[J]. 临床与实验病理学杂志, 2015(8): 873-876.
- [10] FOLTYN W, ZAJECKI W, MAREK B, et al. The value of the Ki-67 proliferation marker as a prognostic factor in gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours [J]. Endokrynologia Polska, 2012, 63(5): 362-366.
- [11] SORBYE H, BAUDIN E, PERREN A. The problem of high-grade gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms[J]. Endocrinol Metab Clin, 2018, 47(3): 683-698.
- [12] TANG L H, BASTURK O, SUE J J, et al. A Practical approach to the classification of WHO grade 3 (G3) well-differentiated neuroendocrine tumor (WD-NET) and poorly differentiated neuroendocrine carcinoma (PD-NEC) of the pancreas[J]. Am J Surg Pathol, 2016, 40(9): 1192-1202.

- 44(10):1494-1503.
- [4] DIAO D, CHENG Y, SONG Y, et al. D-dimer is an essential accompaniment of circulating tumor cells in gastric cancer[J]. *BMC Cancer*, 2017, 17(1):56.
 - [5] CALISKAN S, SUNGUR M. Fibrinogen and D-dimer levels in prostate cancer: Preliminary results[J]. *Prostate Int*, 2017, 5(3):110-112.
 - [6] LIN H, CHEN R, JIANG X, et al. Elevated fibrinogenlike protein 2 in TNBSinduced colitis mice: Association with Th17 and regulatory T cells[J]. *Mol Med Rep*, 2017, 16(3):3445-3454.
 - [7] LIU P, ZHU Y, LIU L. Elevated pretreatment plasma D-dimer levels and platelet counts predict poor prognosis in pancreatic adenocarcinoma[J]. *Onco Targets Ther*, 2015, 8:1335-1340.
 - [8] OMATA M, CHENG A L, KOKUDO N, et al. Asia-Pacific clinical practice guidelines on the management of hepatocellular carcinoma: a 2017 update[J]. *Hepatol Int*, 2017, 11(4):317-370.
 - [9] WANG X P, MAO M J, HE Z L, et al. A retrospective discussion of the prognostic value of combining prothrombin time(PT) and fibrinogen(Fbg) in patients with Hepatocellular carcinoma [J]. *J Cancer*, 2017, 8(11):2079-2087.
 - [10] LIU Z, GUO H, GAO F, et al. Fibrinogen and D-dimer levels elevate in advanced hepatocellular carcinoma: High pretreatment fibrinogen levels predict poor outcomes[J]. *Hepatol Res*, 2017, 47(11):1108-1117.
 - [11] 吴成稳, 马速佳, 周志强. 血小板因子 4 基因联合反义缺氧诱导因子-1 α 基因对人肝细胞癌裸鼠移植瘤的影响[J]. *中华实验外科杂志*, 2016, 33(11):2519-2521.
 - [12] XIAO Y, PENG H, HONG C, et al. PDGF promotes the warburg effect in pulmonary arterial smooth muscle cells via activation of the PI3K/AKT/mTOR/HIF-1 α signaling pathway[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2017, 42(4):1603-1613.
 - [13] LEE J I, WRIGHT J H, JOHNSON M M, et al. Role of Smad3 in platelet-derived growth factor-C-induced liver fibrosis[J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2016, 310(6):C436-445.
 - [14] 司瑞丽, 李晓凤. 缺氧诱导因子 1 与肿瘤相关性的研究进展[J]. *医学综述*, 2016(7):1287-1291.
 - [15] BALAMURUGAN K. HIF-1 at the crossroads of hypoxia, inflammation, and cancer[J]. *Int J Cancer*, 2016, 138(5):1058-1066.
- (收稿日期:2019-01-28 修回日期:2019-04-16)
-
- (上接第 2209 页)
- [13] SCARPA A, CHANG D K, NONES K, et al. Whole-genome landscape of pancreatic neuroendocrine tumours [J]. *Nature*, 2017, 543(7643):65-71.
 - [14] HUANG Y, FENG J F. Clinicopathologic characteristics and surgical treatment of solid pseudopapillary tumor of the pancreas[J]. *Hippokratia*, 2013, 17(1):68-72.
 - [15] SANTINI D, POLI F, LEGA S. Solid-papillary tumors of the pancreas: histopathology [J]. *Jop*, 2006, 7(1):131-136.
 - [16] ANTONIOU E A, DAMASKOS C, GARMPIS N, et al. Solid pseudopapillary tumor of the pancreas: a single-center experience and review of the literature[J]. *In Vivo*, 2017, 31(4):501-510.
 - [17] OHARA Y, ODA T, HASHIMOTO S, et al. Pancreatic neuroendocrine tumor and solid-pseudopapillary neoplasm: Key immunohistochemical profiles for differential diagnosis [J]. *World J Gastroenterol*, 2016, 22(38):8596-8604.
 - [18] MERIDEN Z, SHI C, EDIL B H, et al. Hyaline globules in neuroendocrine and solid-pseudopapillary neoplasms of the pancreas: a clue to the diagnosis [J]. *Am J Surg Pathol*, 2011, 35(7):981-988.
 - [19] 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.
 - [20] SINGHI A D, LIU T C, RONCAIOLI J L, et al. Alternative lengthening of telomeres and loss of DAXX/ATRX expression predicts metastatic disease and poor survival in patients with pancreatic neuroendocrine tumors[J]. *Clin Cancer Res*, 2017, 23(2):600-609.
 - [21] YADAV R, KAKKAR A, SHARMA A, et al. Study of clinicopathological features, hormone immunoeexpression, and loss of ATRX and DAXX expression in pancreatic neuroendocrine tumors[J]. *Scand J Gastroenterol*, 2016, 51(8):994-999.
 - [22] MARINONI I, KURRER A S, VASSELLA E, et al. Loss of DAXX and ATRX are associated with chromosome instability and reduced survival of patients with pancreatic neuroendocrine tumors [J]. *Gastroenterology*, 2014, 146(2):453-460.
 - [23] PARK J K, PAIK W H, LEE K, et al. DAXX/ATRX and MEN1 genes are strong prognostic markers in pancreatic neuroendocrine tumors [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(30):49796-49806.
 - [24] JIAO Y, SHI C, EDIL B H, et al. DAXX/ATRX, MEN1, and mTOR pathway genes are frequently altered in pancreatic neuroendocrine tumors [J]. *Science*, 2011, 331(6021):1199-1203.
- (收稿日期:2018-12-18 修回日期:2019-03-12)