

# 2023年版《国际胰腺病协会京都指南:胰腺导管内乳头状黏液性肿瘤的管理》更新要点及解读

浦宁,刘亮,楼文晖,吴文川

**【摘要】** 胰腺导管内乳头状黏液性肿瘤(IPMN)是胰腺癌的主要癌前病变之一,一旦考虑其发生癌变,则需及时手术干预。2022-07-07,第26届国际胰腺病会议在日本京都举行,期间就进一步修订IPMN诊治指南展开讨论,并制订了新版IPMN诊治指南——京都指南。该版指南系统评价5个主题的证据:高危征象和担忧特征的定义、非手术切除IPMN的随访原则、手术切除IPMN的随访原则、病理学特征及囊液分子标记物的研究。

**【关键词】** 胰腺导管内乳头状黏液性肿瘤;指南;风险因素;手术原则

中图分类号:R6 文献标志码:A

**Interpretation of the Updated Clinical Practice Guidelines for Intraductal Papillary Mucinous Neoplasm of the Pancreas (2023 edition)** PU Ning, LIU Liang, LOU Wen-hui, et al. Zhongshan Hospital, Fudan University, Shanghai 200032, China

Corresponding author: WU Wen-chuan, E-mail: wu.wenchuan@zs-hospital.sh.cn

**Abstract** Intraductal papillary mucinous neoplasm (IPMN) of the pancreas is one of the main precursor lesions to pancreatic cancer, and prompt surgical intervention is necessary once malignant transformation is suspected. On July 7, 2022, the 26th International Symposium on Pancreatic Diseases was held in Kyoto, Japan, during which a meeting was conducted to discuss further revisions to the diagnosis and treatment guidelines for IPMN, resulting in the formulation of a new edition—Kyoto guidelines. The new edition systematically evaluates evidence collected on five main themes: revision of high-risk stigmata and worrisome features, principles of follow-up for non-surgically resected IPMN, follow-up principles for surgically resected IPMN, revisions in pathology, and research on cyst fluid molecular markers.

**Keywords** intraductal papillary mucinous neoplasm; guidelines; risk factor; operative principle

基金项目:国家自然科学基金项目(No.82103409)

作者单位:复旦大学附属中山医院胰腺外科,上海 200032

通信作者:吴文川,E-mail:wu.wenchuan@zs-hospital.sh.cn

2006年,国际胰腺病协会(International Association of Pancreatology, IAP)发布首部胰腺导管内乳头状黏液性肿瘤(intraductal papillary mucinous neoplasm, IPMN)和黏液囊性肿瘤的诊治指南<sup>[1]</sup>;并分别于2012年和2017年进行修订<sup>[2-3]</sup>。2022-07-07,第26届国际胰腺病会议在日本京都举行,期间就进一步修订IPMN诊治指南展开讨论,依据2019年苏格兰校际指南网络(Scottish Intercollegiate Guidelines Network, SIGN)对以下5个主题的证据以临床问题(clinical question, CQ)的形式进行系统评价(表1):高危征象(high-risk stigmata, HRS)和担忧特征(worrisome features, WF)的定义、非手术切除IPMN的随访原则、手术切除IPMN的随访原则、病理学特征、囊液分子标记物的研究,并对IPMN诊治指南进行更新(以下简称新版IPMN指南),于2023-12-28在线发表于Pancreatology杂志<sup>[4]</sup>。本文将对新版IPMN指南更新要点进行解读。

## 1 风险评估及手术指征

自2012年版IPMN和黏液囊性肿瘤的诊治指南发布以来,IPMN病人出现高级别异型增生(high-grade dysplasia, HGD)或侵袭性癌(invasive carcinoma, IC)的临床和影像学特征被称为HRS和WF<sup>[2]</sup>。HRS是HGD或IC的重要预测因素,但缺乏高度的特异性。新版IPMN指南首次建议,不仅要根据HGD或IC的可疑程度,还要根据病人的一般情况、合并症、预期寿命和病人意愿来谨慎进行手术决策。因此,新版IPMN指南继续使用术语“HRS”和“WF”来代替手术“绝对指征”和“相对指征”<sup>[5]</sup>,并提出了IPMN的诊治流程,见图1。本流程图适用于所有IPMN,包括主胰管型IPMN(MD-IPMN)<sup>[3]</sup>。

**1.1 HRS** HRS包括:(1)胰头囊性病灶出现梗阻性黄疸。(2)强化壁结节或实性成分直径 $\geq 5$  mm。(3)主胰管(main pancreatic duct, MPD)直径 $\geq 10$  mm。(4)如果检测细胞学结果显示可疑或阳性。梗阻性黄疸是IPMN病人的罕见症状,是HGD或IC的重要预测因素,敏感度为75%~83%,特异度为61%~65%<sup>[6]</sup>。即使是伴有梗阻性黄疸的良性IPMN,通常也需要手术来缓解症状并避免进展为HGD或IC。壁结节是囊壁的一种实性突起病变,通常表现为非侵袭性病变,而实性成分是胰腺实质内的肿块,提示IPMN可能进展为IC或合并胰腺导管腺癌(pancreatic ductal adenocarcinoma, PDAC)。但在临床实践中,有时很难区分壁

表1 2023年版IPMN临床诊疗指南临床问题和推荐级别

临床问题(CQ)	推荐	证据等级	推荐级别
<b>“HRS”和“WF”的修订(CQ1)</b>			
CQ1-1:如何鉴别壁结节和实性成分	IPMN的术前影像学检查很难准确地鉴别壁结节和实性成分;在临床实践中,壁结节和实性成分都被认为是IPMN的高危特征	2+	C
CQ1-2:壁结节有哪些静态和动态特征可被视为WF和HRS	大多数报告建议将有5~10 mm壁结节的IPMN诊断为HGD或IC;弱推荐将强化壁结节直径 $\geq 5$ mm作为HRS的特征	2++	C
CQ1-3:被认为是WF和HRS的MPD在管径和特点上有何种静态和动态特征	尽管MPD直径单独的诊断效能不高,但MPD直径 $\geq 10$ mm时诊断IPMN合并HGD或IC的风险比有所升高;因此,弱推荐将MPD直径 $\geq 10$ mm保留为HRS,5~9 mm保留为WF	2+	C
CQ1-4:囊肿大小有何种静态和动态特征时可考虑为WF和HRS	恶性IPMN的平均囊肿直径为30~40 mm,弱推荐将囊肿直径 $\geq 30$ mm作为WF;推荐将囊肿直径增长 $\geq 2.5$ mm/年作为WF因素	2+	C
CQ1-5:多重WF或HRS的含义	HRS和WF的数量增加了HGD或IC的可能性;如果同时存在多个HRS或WF,弱推荐利用诊断工具如列线图等以慎重考虑手术适应证	2-	C
CQ1-6:EUS在诊断IPMN合并HGD或IC中的作用	推荐在临床条件允许的情况下,在怀疑IPMN合并HGD或IC的病人中应用EUS,包括EUS引导下细针穿刺和增强EUS	2++	C
<b>非手术切除IPMN的随访(CQ2)</b>			
CQ2-1:大小标准是否有助于确定随访周期	根据囊肿大小,考虑不同的生长速度和进展时间,优化随访方案,包括周期	2++	B
CQ2-2:应该多久进行一次随访	对于分支胰管型IPMN,直径 $< 20$ mm、20~30 mm、 $\geq 30$ mm,推荐在初次6个月随访后,分别18、12、6个月后进行随访	2+	B
CQ2-3:应何时停止随访	针对囊肿直径 $< 20$ mm的病人,若5年内随访无形态学改变且无WF因素,综合考虑病人情况和预期寿命后可考虑停止随访;停止随访的建议可能并不适合年轻的分支胰管型IPMN病人和有胰腺癌家族史及遗传风险的病人,因为胰腺癌的风险似乎随时间推移而累积	2+	C
CQ2-4:随访中应用列线图模型预测HGD或IC是否有效	通过对临床和影像学特征进行非侵入性和全面的诠释,列线图模型可作为随访期间预测IPMN合并HGD或IC的有用工具;然而,需要更进一步的研究和新的方法来提高预测的准确性	2+	C
<b>非侵袭性IPMN手术后的随访(CQ3)</b>			
CQ3-1:非侵袭性IPMN手术后的随访的目的	接受手术切除的非侵袭性IPMN病人发生具有临床意义的残余胰腺病变(超过基线IPMN)的风险增加;中位5年风险为10%(范围:0~21%);在这种情况下,术后随访是为了主动识别高危病变,以便在进展为IC之前及时进行治疗干预	2+	C
CQ3-2:IPMN切除术后随访的合适时间间隔、持续时间及随访模式	考虑到具有临床意义的残余胰腺病变的风险,只要病人依然适合接受进一步的治疗干预,就应当持续进行随访;尽管最佳随访方案依然存在争议,且部分取决于医疗资源的可及性,但仍推荐无额外风险因素的病人应每年进行1次影像学随访;对于有胰腺癌或HGD家族史的病人,推荐每6个月进行1次随访	2+	C
CQ3-3:随访期间的哪些影像学特征可预测残余胰腺出现IPMN合并HGD或IC	实性成分、MPD扩张和囊肿生长速度是预测残余胰腺发生IPMN合并HGD或IC的影像学特征;随访期间发现MPD扩张应仔细检查以确定是由于主胰管型IPMN进展导致,还是由于其他原因如胰肠吻合口狭窄导致	2+	D
CQ3-4:非侵袭性IPMN切除后哪些因素会增加具有临床意义的残余胰腺病变的发生	在非侵袭性IPMN切除术后的随访中,HGD和胰腺癌家族史是与残余胰腺病变发展相关的高风险特征;有上述高危因素的病人应接受严格的影像学随访	2+	C

(续表1)

临床问题(CQ)	推荐	证据等级	推荐级别
病理学修订(CQ4)			
CQ4-1: 当提及“HGD”时, 是否可以 使用术语“carcinoma in situ”和 “malignant IPMN”	在 IPMN 中, “carcinoma in situ” 可以用作 HGD 的同义词, 而 “malignant IPMN” 由于意义不清晰并不推荐使用	-	-
CQ4-2: IPMN 形态学亚型在预后和 复发风险评估中的作用	IPMN 形态学亚型与病人预后相关, 并增加了异型增生级别提供的 预后信息; 低级别胃型 IPMN 是同时发生的高级别病变的前身, 因此不能被视为无风险	2+	C
CQ4-3: 导管内嗜酸性乳头状瘤 (IOPN) 是否应与 IPMN 分开	IOPN 是一种形态学、分子学和临床特点独特的肿瘤, 应与 IPMN 区 分	2+	C
CQ4-4: IPMN 的分子分型在诊断、治 疗和随访方面的用途	KRAS 和 GNAS 突变 (最常见的突变) 与 IPMN 术后的预后并不相 关; 需要更多数据以明确其他突变对于预后的影响, 特别是关于 IPMN 切除后不同突变对于异型增生级别的预后价值; 遗传学研 究强调 IPMN 的多焦点性和多克隆性, 表明其可能是整个胰腺的 疾病	2+	C
CQ4-5: 在临床实践中如何鉴别 IPMN 相关癌和 IPMN 伴发癌	大多数病例中, 临床和病理学特征可以准确鉴别出 IPMN 相关癌和 IPMN 伴发癌; 对于有争议的病例, 一致性或不一致性的基因改 变可能有助于鉴别; 与 IPMN 相似的疾病可能和胰腺导管腺癌共 同发生, 应在病理学上与真正的 IPMN 进行鉴别	2+	C
CQ4-6: IPMN 术中冰冻切片病理学 检查在指导进一步手术切除的作用	切缘低级别异型增生不支持行全胰腺切除术; 如果切缘为 HGD 或 IC, 则需要考虑扩大切除范围; 切缘裸露的导管不可认为是切缘 阴性; 在评估原发肿瘤时, HGD 和 IC 通常与 LGD 很难区分, 因此 不能在特征性冰冻组织切片上鉴别	2+	C
CQ4-7: 目前的 T 分期系统如何应用 于 IPMN 合并癌症病人	侵袭性病灶的大小应与 IPMN 分别进行测量和报告, 推荐用显微 镜测量 (单位为 cm)	-	-
CQ4-8: 胰腺囊肿的细胞学评估在术 前风险分层的作用	IPMN 的术前细胞学评估或诊断有助于胰腺囊肿病人的风险评估 和临床管理; 胰腺囊肿的标准细胞学报告对临床管理十分重要	2+	C
囊液分子标记物(CQ5)			
CQ5-1: 囊液分子标记物能否鉴别 IPMN、MCN 和其他类型囊肿	分子标记物包括 KRAS、GNAS 和 vHL, 可用于诊断不明确的胰腺囊 肿, 并将改变随访策略	1+	B
CQ5-2: 囊液分子标记物能否将 LGD 的 IPMN 或 MCN 与 HGD 或 IC 区分 开来	TP53、SMAD4、CDKN2A 和 PIK3CA 突变有助于明确 HGD 和 IC	1+	B

注: 证据等级和推荐级别依据 2019 年苏格兰校际指南网络 (SIGN) HRS, 高危征象 WF, 担忧特征 IPMN, 胰腺导管内乳头状黏液性肿瘤 MPD, 主胰管 EUS, 内镜超声 HGD, 高级别异型增生 IC, 侵袭性癌 LGD, 低级别异型增生 MCN, 黏液囊性肿瘤

结节和实性成分(CQ1-1)。壁结节的大小在内镜超声(endoscopic ultrasonography, EUS)检查中通常以结节的“高度”来测量, 而非“宽度”或“最大径”, 而在多排螺旋 CT(multi-detector computed tomography, MDCT)或磁共振(magnetic resonance imaging, MRI)检查中则以最大径来测量。以壁结节大小的截断值诊断 HGD 或 IC 仍有争议。2017 年版 IPMN 诊治指南<sup>[3]</sup>和 2018 年版欧洲胰腺囊性肿瘤指南<sup>[5]</sup>认可强化壁结节直径  $\geq 5$  mm 是一个较好的截断值, 具有 73% ~ 100% 的敏感度和 73% ~ 85% 的特异度。但值得注意的是, 仅存在壁结节, 对预测 HGD 或 IC 的效能有限; 近期一项相关研究利用列线图模型进行分析, 结果发现, 其比值比(odds ratio, OR)为 1.19 ~ 3.16。另有研究结果发现, 以 EUS 下壁结节高度  $\geq 10$  mm 为截断值对于预测 HGD 或 IC 更

灵敏 (OR=7.90)。同样, MPD 直径的截断值也存在争议。仅 MPD 直径  $\geq 10$  mm 对 HGD 或 IC 的预测 OR 值不高 (OR 1.06 ~ 1.76)<sup>[7]</sup>。第 26 届国际胰腺病会议讨论拟形成将“强化壁结节直径  $\geq 10$  mm”作为 HRS, “MPD 直径  $> 5$  mm”作为 WF 的修订草案, 然而, 由于缺乏强有力的证据支持, 最终新版 IPMN 指南相关内容仍与 2017 年版 IPMN 诊治指南一致, 即保留了: “强化壁结节直径  $\geq 5$  mm 和 MPD 直径  $\geq 10$  mm 为 HRS, 强化壁结节直径  $< 5$  mm 和  $5$  mm  $\leq$  MPD 直径  $< 10$  mm 为 WF”的文字内容。根据世界卫生组织(WHO)定义的细胞学分级, “可疑”和“阳性”结果的 HGD 或 IC 风险分别为 91% ~ 100% 和 100%<sup>[8-10]</sup>。因此, “可疑”和“阳性”结果被纳入 HRS (CQ4-8)。

1.2 WF WF 包括: (1) 急性胰腺炎。(2) 血清糖类抗原

(CA)19-9水平升高。(3)既往1年内新发糖尿病或急性加重。(4)囊肿直径 $\geq 30$  mm。(5)强化壁结节直径 $< 5$  mm。(6)囊壁增厚或强化。(7) $5 \text{ mm} \leq \text{MPD}$ 直径 $< 10$  mm。(8)胰管直径增粗伴远端胰腺萎缩。(9)淋巴结肿大。(10)囊肿生长速度 $\geq 2.5$  mm/年。其中(3)和(10)为新版IPMN指南新增<sup>[3]</sup>。

约20%接受手术的IPMN病人有急性胰腺炎病史,大多数病人都曾有1次轻微发作,并接受了保守治疗。虽然有数篇报道结果显示IPMN合并HGD或IC更易发生急性胰腺炎<sup>[11-12]</sup>。但更大规模的研究结果表明,急性胰腺炎在IPMN合并HGD或IC的病人中的发病率与低级别异型增生(high-grade dysplasia, LGD)相同<sup>[13-14]</sup>。IPMN病人发生急性胰腺炎的主要机制是由黏液分泌引起的MPD阻塞,或肿瘤累及导致MPD狭窄。除IPMN的分化级别外,存在急性胰腺炎往往会使病人的生活质量下降,因此,反复发作的急性胰腺炎病人应考虑手术治疗。

CA19-9水平升高( $> 37$  kU/L)是多种消化道肿瘤,包括PDAC和IPMN合并IC的良好预测因子,敏感度41%~74%,特异度85%~96%<sup>[7]</sup>。近期报告显示,新发糖尿病在IPMN病人中很常见(25%),其HGD( $OR=1.27$ )和IC( $OR=1.61$ )的风险提高<sup>[15-16]</sup>。虽然“新发”和“急性加重”糖尿病的定义尚未确定,但已被纳入新版IPMN指南中作为WF<sup>[4]</sup>。

囊壁增厚或强化是一个模糊因素,预测HGD或IC的测量方法和截断值尚未建立,但一项报道结果显示,当EUS确定囊壁间隔厚度 $\geq 2.5$  mm时,预测HGD或IC的OR为3.51,这与壁结节直径 $\geq 5$  mm的OR值(3.36)相当<sup>[17]</sup>。根据积累的证据结果,尽管目前的证据级别并不高,但新版IPMN指南仍保留胰管直径增粗伴远端胰腺萎缩和淋巴结肿大者为WF。近期研究结果表明,IPMN的囊肿生长速度范围为0.96~3.5 mm/年是预测进展为HGD或IC的重要指标,且较多文献将该截断值定为 $\geq 2.5$  mm/年<sup>[18-19]</sup>。因此,新版IPMN指南更新了之前版本的“ $\geq 5$  mm/2年”(CQ1-4)。“MPD直径的增长”同样也能够预测IPMN的进展行为,然而,目前对该动态问题仍缺乏证据,因此未被列入WF<sup>[4]</sup>。

**1.3 多重WF** 多重WF的存在对HGD或IC的风险具有累加效应。Zelga等<sup>[20]</sup>报道,随着WF数量的增加,HGD或IC的风险逐步增加,1、2、3个WF的风险分别为22%、34%和59%,而4个及以上WF病人的风险达到100%。为改善对IPMN病人进行手术或随访的决策过程,一些研究报告创建了列线图模型,通过一个复杂统计公式的图形表示,并可以提供定量的个性化风险评分(CQ2-4)。曲线下面积预测HGD或IC的报告值范围为0.739~0.955。列线图模型是一种具有前景的IPMN病人管理工具,但目前存在一些局限性,包括在一些模型中缺乏分支胰管型IPMN(BD-IPMN)和MD-IPMN的区分,一些国家或地区的IPMN切除数量较少,并缺乏外部验证。如果使用列线图模型,则应在每个地区或机构使用最适合的列线图模型,并根据病人的一般情况、合并症、预期寿命和意愿与病人进行讨论(CQ1-5),以仔细确定手术的适应证。

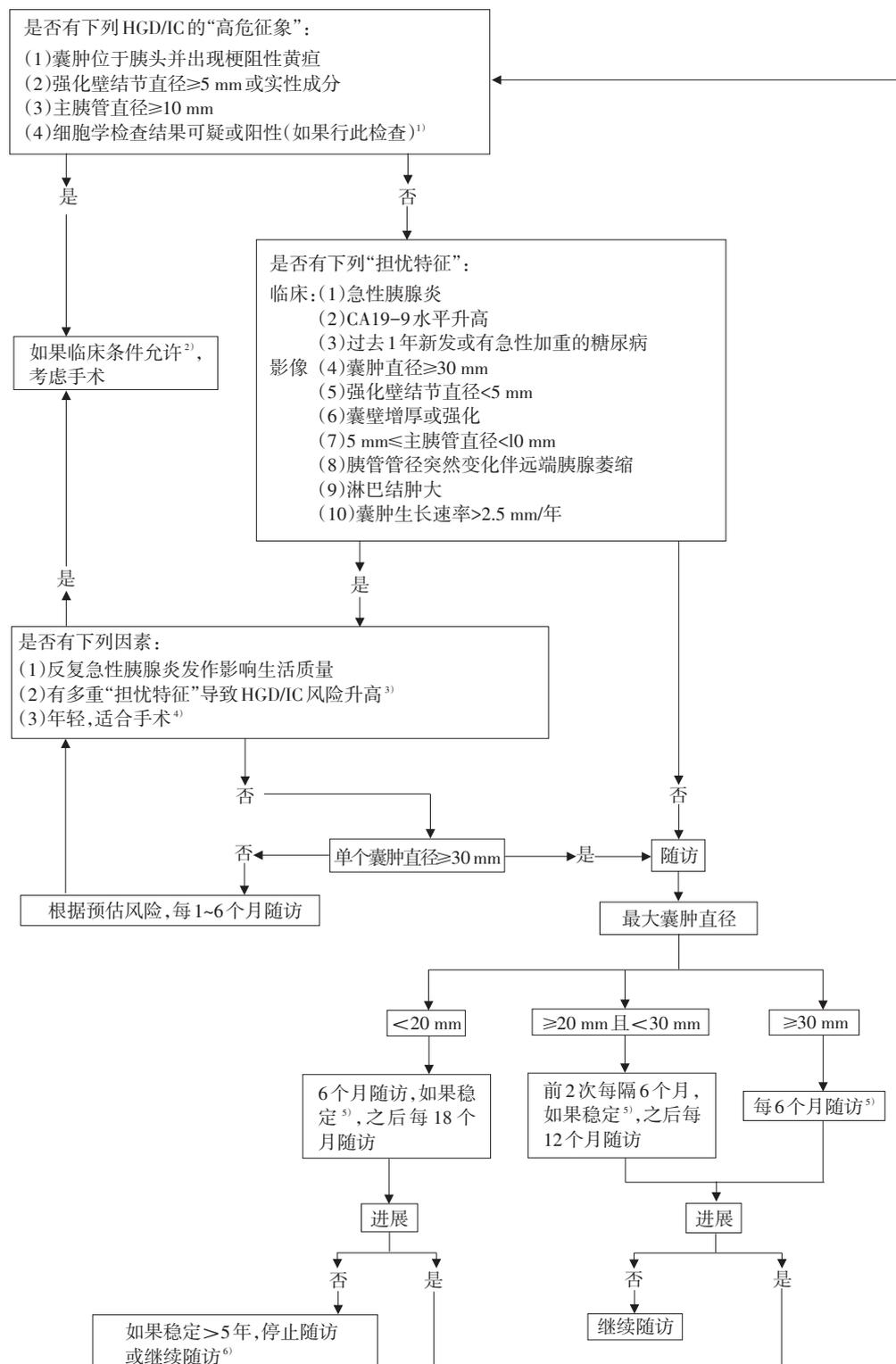
**1.4 手术指征** 基于新版IPMN指南最新的HRS和WF定义,若IPMN病人存在任意1项HRS,则在条件许可的情况下应考虑手术;若IPMN病人无HRS,但存在任意1项WF,同时伴有下列因素之一,则在条件许可的情况下应考虑手术。包括:(1)反复急性胰腺炎发作影响生活质量。(2)有多重WF导致HGD或IC风险升高。(3)年轻、适合手术者。而对于无上述因素,但存在非单发的直径 $\geq 30$  mm囊肿的IPMN病人,则根据预期风险每1~6个月随访1次,一旦出现上述因素,则应手术治疗;若IPMN病人无HRS、WF,或存在WF但无上述因素的单发直径 $\geq 30$  mm的囊肿,可行随访观察(见图1)。

## 2 非手术切除IPMN的随访原则

惰性分支胰管型IPMN(BD-IPMN)进展为HGD或IC的累积发生率逐年增加,预估5年发生率为0.94%~3.3%,10年为2.3%~6.6%,15年为7.6%~15.0%。这种进展在最初诊断时囊肿或MPD直径即较大的IPMN中更为常见<sup>[21-22]</sup>。近期的汇总数据表明,BD-IPMN的进展发生率随着诊断时的初始大小而变化<sup>[23]</sup>。对于直径 $< 10$  mm的BD-IPMN,进展为WF的比例为4.8%,中位时间为54个月;对于10~20 mm的病变,比例为10%,中位时间为55个月;对于直径20~30 mm的BD-IPMN,比例为48.8%,中位时间为23个月(CQ2-1)。因此,新版IPMN指南推荐基于3种不同囊肿大小分层的BD-IPMN随访方案,即:(1)BD-IPMN直径 $< 20$  mm者,首次6个月,如果稳定,之后每18个月随访1次。(2)20 mm $\leq$ BD-IPMN直径 $< 30$  mm者,前2次随访每隔6个月1次,如果稳定,之后每12个月随访1次。(3)BD-IPMN直径 $\geq 30$  mm者,每6个月随访1次(CQ2-2)(图1)<sup>[4]</sup>。

对于无变化且直径小的BD-IPMN病人,其长期随访是否必要,新版IPMN指南也做了相关探讨。有文章提出了几类可终止随访的人群,如BD-IPMN5年间无变化且直径 $< 20$  mm;或75岁及以上人群囊肿直径 $< 30$  mm或65岁以上人群囊肿直径 $< 15$  mm,在5年随访期间内囊肿稳定<sup>[23-24]</sup>。此外,日本的一项对732例BD-IPMN直径 $< 15$  mm的病人随访研究发现22例胰腺癌,5年、10年和15年累积发生率分别为2.2%、4.6%和7.4%<sup>[22]</sup>。值得注意的是,22例病变中有14例为伴发性PDAC,其余8例为IPMN衍生的癌变。据此,该研究主张即使在小BD-IPMN中也必须进行5年以上的长期随访。日本多数医生同意未变化的小BD-IPMN发展为HGD或IC的风险较低,但均担心除BD-IPMN外可能合并PDAC。因此,新版IPMN指南建议对随访5年且无变化的小BD-IPMN可采取“停止随访”或“继续随访”2种选择,直至获得更多证据。考虑到被诊断为无症状小BD-IPMN的个体数量较大,终身随访将会导致巨大的医疗支出,增加病人和医生的负担。因此建议停止随访的对象为:稳定的小囊肿(直径 $< 20$  mm),没有WF或HRS,且在5年内保持不变;对于不适合手术或预期寿命 $< 10$ 年的病人也应停止随访(CQ2-3)。

影像学检查首选MRI/MRCP和多排螺旋CT;EUS可作为HGD/IC的进一步检查



注: MRI, 磁共振 MRCP, 磁共振胰胆管成像 EUS, 内镜超声 1) 阳性结果指高级别异型增生或腺癌 2) 见图2展示的手术原则和术后随访 3) 可参考列线图 4) 很难定义模糊的因素, 取决于医生的判断, 依据病人年龄、一般情况、预期寿命、意愿、囊肿位置等 5) 根据医疗机构的政策与条件, 联合应用多排螺旋CT、MRI/MRCP、EUS及血液学检查(包括肿瘤标志物、HbA1c等) 6) 长期随访的必要性暂不明确, 取决于地区卫生经济水平, 伴发导管腺癌的风险, 病人年龄、身体条件、预期寿命及意愿等

图1 可疑胰腺导管内乳头状黏液性肿瘤的管理<sup>[4]</sup>

对于非手术切除的IPMN病人,首选随访方法包括MRI、体格检查、肿瘤标记物评估和是否新发糖尿病。MRI检查观察到变化时应考虑行MDCT和EUS检查。影像学检查可因机构政策调整。须强调的是,是否继续或停止随访,特别是老年病人,应根据病人的一般情况、合并症、预期寿命和病人意愿来确定。

### 3 手术切除IPMN的随访原则

与PDAC切除术后一样,IPMN合并IC术后也常出现肝脏、腹膜、淋巴结或肺的远处复发转移。校正分期后,IPMN合并IC与单纯PDAC的总体生存率相当<sup>[25]</sup>。

IPMN的一个特点是,非侵袭性IPMN行胰腺部分切除术后,即使切缘阴性,残余胰腺也可能会出现需要手术切除的具有临床意义的病变。因此,在IPMN行部分胰腺切除的术后随访中,残余胰腺应与胰外器官一样受到密切关注(CQ3-1)<sup>[26]</sup>。残余胰腺病变发展的可能机制如下:(1)独立于原发病灶的残余胰腺内新发多灶性IPMN或未经治疗的多灶性IPMN进展<sup>[27]</sup>。(2)残余胰腺中最初切除的IPMN复发,如在切缘阳性状态下的局部复发或切缘阴性状态下的跳跃进展<sup>[28]</sup>。(3)PDAC合并IPMN进展<sup>[29]</sup>。其中,只有机制(2)是真正的复发。而机制(1)和(3)是多灶性独立病变,尽管在临床实践中往往难以鉴别这两种病变(包括各种良性和恶性病变),如果这些病变符合切除的指征,则在新版IPMN指南中称为“具有临床意义的残余胰腺病变”。

具有临床意义的残余胰腺病变中位5年累积发生率为10%。即使在5年后,风险仍在增加。非侵袭性IPMN行部分胰腺切除术后,总体残余胰腺病变、具有临床意义的残余胰腺病变和侵袭性残余胰腺病变的中位发生率分别为19%(8%~28%)、10%(0~21%)和4%(1%~10%)(CQ3-1)<sup>[27-28,30-31]</sup>。发生具有临床意义的残余胰腺病变的危险因素是初次手术时病理学检查结果提示HGD及PDAC家族史(CQ3-4)。HGD的存在被认为是IPMN侵袭性表型的标志,整个胰腺癌变风险将增加。此外,HGD具有通过导管内扩散机制,可在整个胰腺内扩散(跳跃进展)<sup>[32]</sup>。PDAC家族史不会增加IPMN从LGD向HGD或IC转化的可能性,但却是合并PDAC异时性发展的预测因子<sup>[33-34]</sup>。

即使LGD切缘阴性,没有病变残留,在剩余的实质中仍有发生肿瘤病变的风险<sup>[35]</sup>。即所有切除的IPMN均存在并发具有临床意义的残余胰腺病变的风险,并且这种风险在首次手术5年后仍在增加,因此,应持续进行术后随访,直到病人不适合手术。对于因非侵袭性病变而行全胰腺切除术的病人,如果术后5年随访无异常,可以停止IPMN相关随访。

预测可能存在具有临床意义的残余胰腺病变的影像学表现包括存在实性肿块、MPD

扩张和囊肿生长(CQ3-3)。应该注意的是,胰十二指肠切除术或中段胰腺切除术后,胰腺吻合口狭窄可能导致MPD扩张,但也可能因肿瘤进展而引起<sup>[36]</sup>。为及时发现具有临床意义的残余胰腺病变,应考虑MRI、MDCT和(或)EUS检查,原则与非手术切除IPMN的随访相同(图1)。在随访间隔方面,对于存在具有临床意义的残余胰腺病变危险因素的病人,建议每6个月随访1次,对于没有危险因素的病人,建议每12个月随访1次(CQ3-2)(图2)<sup>[35]</sup>。

### 4 病理学方面的修订

4.1 异型增生分级 IPMN显微镜下显示柱状肿瘤细胞呈乳头状生长伴黏蛋白分泌增多。IPMN病理学分级为LGD、HGD和IC<sup>[8]</sup>。HGD相当于“原位癌”(CQ4-1)<sup>[3]</sup>。手术指征将根据诊断过程中对HGD或IC成份的怀疑程度来确定。“malignancy”一词在多项报告中既用于有HGD的IPMN,也用于合并IC的IPMN;然而,在维罗纳共识声明中,“malignancy”一词建议仅用于IPMN合并IC来表达其恶性行为<sup>[37]</sup>。因此,新版IPMN指南不鼓励使用“malignancy”一词,以避免混淆,这与2017年版IPMN诊治指南一致(CQ4-1),强烈建议将HGD和IC分开报告<sup>[3]</sup>。

4.2 形态亚型 IPMN可分为3个形态亚型,即胃型、肠型和胆胰型。IPMN亚型与术后预后相关,胃型IPMN病人预后最佳,其次为肠型,最后为胆胰型<sup>[38]</sup>。IPMN亚型也与IC病理学类型有关,肠型IPMN多与胶样癌相关,而胃型和胆胰型IPMN多与管状导管腺癌相关。胶样癌比普通PDAC预后更佳<sup>[39]</sup>。此外,形态亚型在残余胰腺中也与HGD或IC发生风险相关<sup>[40]</sup>。因此,IPMN亚型提供了额外的鉴别信息,适用于异型增生分级基础上的病人管理(CQ4-2)。最近,因为反复发现PRKACA和PRKACB的融合基因在肿瘤中表达,以往研究中“嗜酸型IPMN”被从IPMN中区分出来,即导管内嗜酸性乳头状肿瘤(intraductal oncocytic papil-

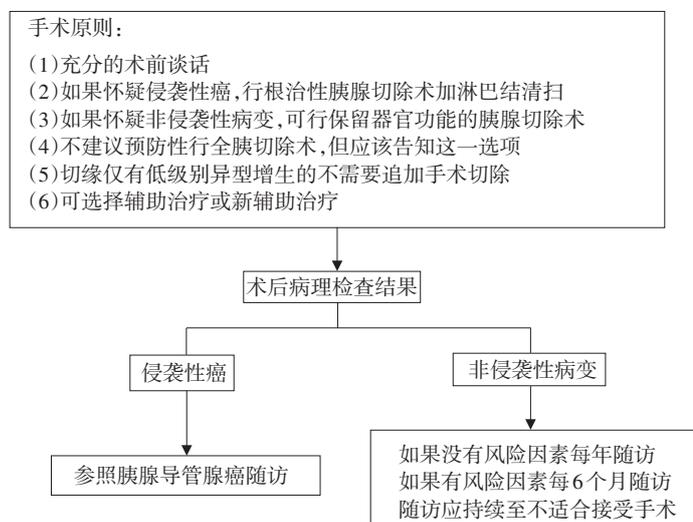


图2 胰腺导管内乳头状黏液性肿瘤的手术原则和术后随访<sup>[4]</sup>

lary neoplasm, IOPN) (CQ4-3)<sup>[41]</sup>。一些研究结果表明, IPMN亚型和IOPN可以在术前活检样本中进行评估,包括胰液细胞学和囊液分析,从而实现术前风险分层<sup>[40]</sup>。胃型是最常见的亚型,多为低级别肿瘤,大多数BD-IPMNs为惰性胃型。然而,值得注意的是,最近的分子研究结果发现,胃型病变被认为是同时发生的高级别病变的始动因素,包括胆胰型和肠型病变伴HGD或IC,表明胃型伴LGD并不能被视为无风险(CQ4-2)。如果在同一病变中存在多个亚型,则应以最高级别异型增生的亚型来确定<sup>[42]</sup>。

4.3 基因突变与鉴别诊断 在切除标本中识别遗传学改变有助于IPMN与其他病变的鉴别诊断,而不是为了预测预后或改变治疗(CQ4-4)。IPMN中常见的突变是*KRAS*(60%~70%)、*GNAS*(50%~70%)和*RNF43*(15%)。与普通PDAC中的4个主要基因突变一样,在IPMN中*KRAS*突变是初始突变,*TP53*、*CDKN2A*或*SMAD4*突变则为进展突变<sup>[43]</sup>。*KRAS*密码子12突变常见于胰腺黏液性囊性病变,如IPMN和黏液性囊性肿瘤(mucinous cystic neoplasm, MCN)(40%~67%),而在其他囊性病变中少见。*GNAS*密码子201突变仅在IPMN中被观察到,评估*GNAS*突变有助于区分IPMN和MCN。

PDAC可能源自或伴随于IPMN。衍生癌与合并PDAC的定义由日本胰腺学会提出,主要针对IPMN与侵袭成分之间的拓扑关系和组织学变化<sup>[44]</sup>。当PDAC起源于IPMN附近时,明确诊断通常较困难。在这种情况下,评估一致或不一致的分子改变(包括免疫组化的特征)有助于鉴别诊断(CQ4-5)。值得注意的是,肠型IPMN合并胶样癌可确定为IPMN来源,因为合并PDAC特异性提示小管癌。有报道称,PDAC合并IPMN病人的预后优于未合并IPMN的PDAC病人<sup>[3]</sup>;然而,当调整肿瘤分期时,这种差异会部分消失,表明产生生存的差异是由于PDAC的早期检测和IPMN的早期诊断<sup>[45]</sup>。

在切除的标本中,类似IPMN的MCN、导管内管状乳头状肿瘤(intraductal tubulopapillary neoplasm, ITPN)、潴留囊肿和大导管型PDAC应在病理学上与IPMN进行区分(CQ4-5)<sup>[46]</sup>。以上表型与IPMN的区别在于,MCN为卵巢型间质,ITPN为无黏蛋白分泌和*MUC5AC*表达,潴留囊肿内层上皮为扁平柱状细胞且上游出现梗阻,大导管型PDAC为浸润性扩张导管且无导管轮廓<sup>[40]</sup>。

4.4 T分期 侵袭性成分的大小应与IPMN分别进行测量和报告,因为该因素与病人预后密切相关(CQ4-7)。维罗纳共识建议不要使用“minimally invasive”一词,而应使用T1亚分期(T1a、T1b、T1c期;≤0.5 cm、>0.5 cm且≤1 cm、>1 cm)<sup>[37]</sup>。然而,到目前为止,很少有报道按此建议执行,特别是T1亚分期的临床意义需通过进一步研究验证。IPMN合并IC的单独T分期目前仍然是挑战。

## 5 分子标记物

5.1 血清 除CA19-9外,血清中没有可靠的分子标记物

来预测HGD或IC。目前正在研究血清microRNA和循环cfDNA的预测价值,有两篇文献对IPMN病人的血清cfDNA进行研究,分别检测到32%和72%的*GNAS*突变,而*KRAS*突变仅为6%和0<sup>[47-48]</sup>。

5.2 囊液 囊液是包括IPMN在内的各种胰腺囊肿的良好液体活检样本。据报道,囊液的遗传谱能很好地反映囊性肿瘤的遗传谱。囊液分子评估的主要目的是鉴别黏液性囊肿(IPMN、IOPN、ITPN和MCN,它们是HGD或IC的前体,因此需要切除或随访)与其他囊肿,并鉴别LGD和HGD或IC。利用囊液中标记物诊断黏液性囊肿,*KRAS*和(或)*GNAS*突变的敏感度和特异度分别为79%和98%,CEA>192 μg/L分别为58%和87%,葡萄糖<500 ng/L分别为93%和89%(CQ5-1)<sup>[49-50]</sup>。既往研究常评估囊液中的CEA水平,但高达30%的IPMN病人CEA水平较低,并且不能用于鉴别IPMN和MCN,且其浓度与异型增生分级无关。*TP53*、*SMAD4*、*CDKN2A*和*PIK3CA*也可能有助于识别HGD或IC,其敏感度较低(9%~39%),但特异度较高(92%~98%)(CQ5-2)<sup>[49]</sup>。不含*KRAS*或*GNAS*的*VHL*突变与浆液性囊性肿瘤相关,其敏感度>99%(CQ5-1)<sup>[49]</sup>。综上所述,评估囊液中的分子标记物将有助于规划包括IPMN在内的胰腺囊性病变的治疗,而EUS-FNA囊液取样的指征仅限于按先前诊断流程无法明确诊断以制定进一步治疗方案。

## 6 总结与展望

对比2017年版IPMN诊治指南,新版IPMN指南的主要更新点包括:(1)更新了HRS和WF的定义,以便更好地预测IPMN的恶性潜力。WF更新2条,一是新发或近期加重的糖尿病,一是囊肿增长速度从2017年版指南的≥5 mm/2年更新为≥2.5 mm/年。(2)病理学方面:更新了IPMN的病理学特征,包括HGD和IC的病理学定义,以及以浸润性成分的大小进行T分期,更准确预测IC预后。(3)诊治流程方面:EUS检查与MRI、CT并行为独立的检查手段,而非2017年版本具备WF或囊性肿瘤直径>2 cm的检查手段。手术指征和手术决策的制定强调不仅要根据HGD或IC的可疑程度,还要根据病人的一般情况、合并症、预期寿命和病人意愿来谨慎进行。(4)手术切除策略方面:当怀疑有IC时,应进行根治性胰腺切除并进行淋巴结清扫;当对IC的怀疑较低时,可以选择不进行淋巴结清扫的胰腺切除手术,如中段胰腺切除或保留脾脏的远端胰腺切除。(5)随访策略方面:针对非切除IPMN的随访,提供了基于3种不同囊肿大小分层的随访方案,包括随访频率和持续时间。对随访5年后无变化的小BD-IPMN可采取“停止随访”或“继续随访”两种选择。对于非侵袭性IPMN切除后的随访,提出了识别复发的高风险特征,以及建议长期随访以及及时发现具有临床意义的残余胰腺病变。

上述更新点旨在为IPMN的管理提供更准确的指导,特别是在预测恶性潜能、随访策略和手术决策方面,以便确定更精准的干预时机,避免过度治疗或干预不足。

## 参 考 文 献

- [1] Tanaka M, Chari S, Adsay V, et al. International consensus guidelines for management of intraductal papillary mucinous neoplasms and mucinous cystic neoplasms of the pancreas [J]. *Pancreatol*, 2006,6(1-2):17-32.
- [2] Tanaka M, Fernandez-del CC, Adsay V, et al. International consensus guidelines 2012 for the management of IPMN and MCN of the pancreas [J]. *Pancreatol*, 2012,12(3):183-197.
- [3] Tanaka M, Fernandez-Del CC, Kamisawa T, et al. Revisions of international consensus Fukuoka guidelines for the management of IPMN of the pancreas [J]. *Pancreatol*, 2017,17(5):738-753.
- [4] Ohtsuka T, Fernandez-Del CC, Furukawa T, et al. International evidence-based Kyoto guidelines for the management of intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas [J]. *Pancreatol*, 2024, 24(2): 255-270.
- [5] European Study Group on Cystic Tumours of the Pancreas. European evidence-based guidelines on pancreatic cystic neoplasms [J]. *Gut*, 2018,67(5):789-804.
- [6] Gemenetzi G, Bagante F, Griffin JF, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio is a predictive marker for invasive malignancy in intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas [J]. *Ann Surg*, 2017,266(2):339-345.
- [7] Shimizu Y, Hijioka S, Hirono S, et al. New model for predicting malignancy in patients with intraductal papillary mucinous neoplasm [J]. *Ann Surg*, 2020,272(1):155-162.
- [8] Nagtegaal ID, Odze RD, Klimstra D, et al. The 2019 WHO classification of tumours of the digestive system [J]. *Histopathology*, 2020,76(2):182-188.
- [9] Hoda RS, Arpin RR, Rosenbaum MW, et al. Risk of malignancy associated with diagnostic categories of the proposed World Health Organization International System for Reporting Pancreaticobiliary Cytopathology [J]. *Cancer Cytopathol*, 2022,130(3):195-201.
- [10] Pitman MB, Centeno BA, Reid MD, et al. The World Health Organization reporting system for pancreaticobiliary cytopathology [J]. *Acta Cytol*, 2023,67(3):304-320.
- [11] Tsutsumi K, Ohtsuka T, Oda Y, et al. A history of acute pancreatitis in intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas is a potential predictive factor for malignant papillary subtype [J]. *Pancreatol*, 2010,10(6):707-712.
- [12] Morales-Oyarvide V, Mino-Kenudson M, Ferrone CR, et al. Acute pancreatitis in intraductal papillary mucinous neoplasms: A common predictor of malignant intestinal subtype [J]. *Surgery*, 2015,158(5):1219-1225.
- [13] Attiye MA, Fernandez-Del CC, Al EM, et al. Development and validation of a multi-institutional preoperative nomogram for predicting grade of dysplasia in intraductal papillary mucinous neoplasms (IPMNs) of the pancreas: A report from the pancreatic surgery consortium [J]. *Ann Surg*, 2018,267(1):157-163.
- [14] Venkatesh PG, Navaneethan U, Vege SS. Intraductal papillary mucinous neoplasm and acute pancreatitis [J]. *J Clin Gastroenterol*, 2011,45(9):755-758.
- [15] Jang DK, Ryu JK, Chung KH, et al. Risk factors for progression or malignancy in main-duct and mixed-type intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas [J]. *Pancreas*, 2016,45(7):1027-1031.
- [16] Gausman V, Kandel P, Van Riet PA, et al. Predictors of progression among low-risk intraductal papillary mucinous neoplasms in a multicenter surveillance cohort [J]. *Pancreas*, 2018, 47(4):471-476.
- [17] Iwaya H, Hijioka S, Mizuno N, et al. Usefulness of septal thickness measurement on endoscopic ultrasound as a predictor of malignancy of branched-duct and mixed-type intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas [J]. *Dig Endosc*, 2019,31(6):672-681.
- [18] Seo N, Byun JH, Kim JH, et al. Validation of the 2012 international consensus guidelines using computed tomography and magnetic resonance imaging: Branch duct and main duct intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas [J]. *Ann Surg*, 2016,263(3):557-564.
- [19] Marchegiani G, Andrianello S, Pollini T, et al. "Trivial" cysts redefine the risk of cancer in presumed branch-duct intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas: A potential target for follow-up discontinuation? [J]. *Am J Gastroenterol*, 2019,114(10):1678-1684.
- [20] Zelga P, Hernandez-Barco YG, Qadan M, et al. Number of worrisome features and risk of malignancy in intraductal papillary mucinous neoplasm [J]. *J Am Coll Surg*, 2022,234(6):1021-1030.
- [21] Ciprani D, Weniger M, Qadan M, et al. Risk of malignancy in small pancreatic cysts decreases over time [J]. *Pancreatol*, 2020,20(6):1213-1217.
- [22] Oyama H, Tada M, Takagi K, et al. Long-term risk of malignancy in branch-duct intraductal papillary mucinous neoplasms [J]. *Gastroenterology*, 2020,158(1):226-237.
- [23] Han Y, Kwon W, Lee M, et al. Optimal surveillance interval of branch duct intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas [J]. *JAMA Surg*, 2024, 159(4):389-396.
- [24] Marchegiani G, Pollini T, Burelli A, et al. Surveillance for presumed BD-IPMN of the pancreas: Stability, size, and age identify targets for discontinuation [J]. *Gastroenterology*, 2023,165(4):1016-1024.
- [25] Hirono S, Shimizu Y, Ohtsuka T, et al. Recurrence patterns after surgical resection of intraductal papillary mucinous neoplasm (IPMN) of the pancreas; a multicenter, retrospective study of 1074 IPMN patients by the Japan Pancreas Society [J]. *J Gastroenterol*, 2020,55(1):86-99.
- [26] Amini N, Habib JR, Blair A, et al. Invasive and noninvasive progression after resection of noninvasive intraductal papillary mucinous neoplasms [J]. *Ann Surg*, 2022,276(2):370-377.

- [27] Pea A, Yu J, Rezaee N, et al. Targeted DNA sequencing reveals patterns of local progression in the pancreatic remnant following resection of intraductal papillary mucinous neoplasm (IPMN) of the pancreas[J]. *Ann Surg*, 2017,266(1):133-141.
- [28] Nagai K, Mizukami Y, Omori Y, et al. Metachronous intraductal papillary mucinous neoplasms disseminate via the pancreatic duct following resection[J]. *Mod Pathol*, 2020,33(5):971-980.
- [29] Matsuda R, Miyasaka Y, Ohishi Y, et al. Concomitant intraductal papillary mucinous neoplasm in pancreatic ductal adenocarcinoma is an independent predictive factor for the occurrence of new cancer in the remnant pancreas [J]. *Ann Surg*, 2020,271(5):941-948.
- [30] Dhar VK, Merchant NB, Patel SH, et al. Does surgical margin impact recurrence in noninvasive intraductal papillary mucinous neoplasms?: A multi-institutional study [J]. *Ann Surg*, 2018,268(3):469-478.
- [31] Blair AB, Beckman RM, Habib JR, et al. Should non-invasive diffuse main-duct intraductal papillary mucinous neoplasms be treated with total pancreatectomy? [J]. *HPB (Oxford)*, 2022,24(5):645-653.
- [32] Tamura K, Ohtsuka T, Ideno N, et al. Treatment strategy for main duct intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas based on the assessment of recurrence in the remnant pancreas after resection: a retrospective review [J]. *Ann Surg*, 2014,259(2):360-368.
- [33] Nehra D, Oyarvide VM, Mino-Kenudson M, et al. Intraductal papillary mucinous neoplasms: does a family history of pancreatic cancer matter?[J]. *Pancreatol*, 2012,12(4):358-363.
- [34] Mandai K, Uno K, Yasuda K. Does a family history of pancreatic ductal adenocarcinoma and cyst size influence the follow-up strategy for intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas?[J]. *Pancreas*, 2014,43(6):917-921.
- [35] Correa-Gallego C, Miyasaka Y, Hozaka Y, et al. Surveillance after resection of non-invasive intraductal papillary mucinous neoplasms (IPMN). A systematic review [J]. *Pancreatol*, 2023,23(3):258-265.
- [36] Simpson RE, Ceppa EP, Wu HH, et al. The dilemma of the dilated main pancreatic duct in the distal pancreatic remnant after proximal pancreatectomy for IPMN [J]. *J Gastrointest Surg*, 2019,23(8):1593-1603.
- [37] Adsay V, Mino-Kenudson M, Furukawa T, et al. Pathologic evaluation and reporting of intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas and other tumoral intraepithelial neoplasms of pancreatobiliary tract: Recommendations of verona consensus meeting[J]. *Ann Surg*, 2016,263(1):162-177.
- [38] Furukawa T, Hatori T, Fujita I, et al. Prognostic relevance of morphological types of intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas[J]. *Gut*, 2011,60(4):509-516.
- [39] Furukawa T, Fukushima N, Itoi T, et al. A Consensus study of the grading and typing of intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas[J]. *Pancreas*, 2019,48(4):480-487.
- [40] Wood LD, Adsay NV, Basturk O, et al. Systematic review of challenging issues in pathology of intraductal papillary mucinous neoplasms[J]. *Pancreatol*, 2023,23(7):878-891.
- [41] Singhi AD, Wood LD, Parks E, et al. Recurrent rearrangements in PRKACA and PRKACB in intraductal oncocytic papillary neoplasms of the pancreas and bile duct [J]. *Gastroenterology*, 2020,158(3):573-582.
- [42] Schaberg KB, DiMaio MA, Longacre TA. Intraductal papillary mucinous neoplasms often contain epithelium from multiple subtypes and/or are unclassifiable [J]. *Am J Surg Pathol*, 2016, 40(1):44-50.
- [43] Fujikura K, Hosoda W, Felsenstein M, et al. Multiregion whole-exome sequencing of intraductal papillary mucinous neoplasms reveals frequent somatic KLF4 mutations predominantly in low-grade regions[J]. *Gut*, 2021,70(5):928-939.
- [44] Omori Y, Ono Y, Tanino M, et al. Pathways of progression from intraductal papillary mucinous neoplasm to pancreatic ductal adenocarcinoma based on molecular features [J]. *Gastroenterology*, 2019,156(3):647-661.
- [45] Lee KS, Sekhar A, Rofsky NM, et al. Prevalence of incidental pancreatic cysts in the adult population on MR imaging [J]. *Am J Gastroenterol*, 2010,105(9):2079-2084.
- [46] 尹杰, 蒋奎荣. 胰腺囊性肿瘤过度治疗和治疗不足的对策 [J]. *中国实用外科杂志*, 2023,43(7):764-767.
- [47] Berger AW, Schwerdel D, Costa IG, et al. Detection of hot-spot mutations in circulating cell-free DNA from patients with intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas [J]. *Gastroenterology*, 2016,151(2):267-270.
- [48] Hata T, Mizuma M, Motoi F, et al. GNAS mutation detection in circulating cell-free DNA is a specific predictor for intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas, especially for intestinal subtype [J]. *Sci Rep*, 2020,10(1):17761.
- [49] Pfluger MJ, Jamouss KT, Afghani E, et al. Predictive ability of pancreatic cyst fluid biomarkers: A systematic review and meta-analysis [J]. *Pancreatol*, 2023,23(7):868-877.
- [50] Springer S, Masica DL, Dal Molin M, et al. A multimodality test to guide the management of patients with a pancreatic cyst [J]. *Sci Transl Med*, 2019,11(501):eaav4772.

(2024-03-07收稿)