

胰腺囊性肿瘤诊治原则

钱利强¹, 华杰², 王巍²

【关键词】 胰腺囊性肿瘤; 手术指征; 微创手术

【中图分类号】 R 735.9 【文献标识码】 C 【文章编号】 1006-4761(2024)02-0081-04

胰腺囊性肿瘤(pancreatic cystic neoplasms, PCNs)是以胰腺囊性病变为其主要特征的一类肿瘤,起源于胰腺上皮细胞或间质组织。其分类复杂,最为常见的是胰腺浆液性囊腺瘤(serous cystic neoplasms, SCN)、黏液性囊腺瘤(mucinous cystic neoplasms, MCN)、导管内乳头状黏液性肿瘤(intraductal papillary mucinous neoplasms, IPMN)和实性假乳头状肿瘤(solid pseudopapillary neoplasms, SPN)约占 PCNs 的 90%^[1]。随着影像学技术的进步,胰腺囊性肿瘤在近些年发生率越发增高,患病率达到 4%~14%左右,并且会随着年龄增高而出现上升趋势^[2,3]。报道指出,近年来胰腺囊性肿瘤切除术呈现上升趋势,其中 IPMN 占 50%以上,SCN 占 13%~23%,MCN 占 11%~18%,SPN 占 2%~5%^[4,5]。虽然国内外已相继发布了多个指南以规范 PCNs 的诊治,但各个指南之间仍存在一定的差异,PCNs 的精确诊断与手术时机选择仍存在一定困难。本篇结合相关文献及笔者中心经验,做一简单探讨,以期为我国 PCNs 的诊治提供一定参考。

1 胰腺囊性肿瘤的临床特征

PCNs 好发于中老年女性,肿瘤生长相对缓慢,大多无典型的临床症状,一般对于该疾病的发现多是在进行与胰腺无关的影像学检查中得出^[6]。部分患者会出现不同程度的消化道出血、腹痛、腹部包块、黄疸以及胰腺炎等非特异性的临床症状。不同类型的 PCNs 在性别、发病年龄、好发部位、恶变率等方面有各自不同的特点(见表 1),但其临床诊断仍主要依赖于 CT、MRI、超声内镜等影像学检查来鉴别。

2 胰腺囊性肿瘤的临床诊断

不同类型的 PCNs 其恶性程度相差较大,因此

对 PCNs 的准确诊断及评估对下一步治疗方案的制定具有重要意义。国内一项多中心回顾性研究显示,PCNs 术前模糊诊断率约为 41.1%,正确诊断率仅为 33.0%;其中 SCN 和 MCN 的术前正确诊断率明显低于 SPN 和 IPMN^[7]。此外,有研究指出,在现有诊断技术下,有 20%的 PCNs 患者可能接受了不必要的手术治疗^[8]。因此,PCNs 的精确诊断,恶性倾向评估是规范化诊治的重要一环。

2.1 影像学无创检查

PCNs 诊断目前主要还是依靠 CT、MRI 传统的影像学手段。MRI 相较于 CT 能够较为准确的判断胰管及肿瘤位置之间的关系,可以更清楚的显示出强化壁结节,对囊内囊肿部分的分割情况进行更为清晰的观察^[9]。对于囊肿的钙化情况、血管受侵情况的检查,CT 则更具优势^[10]。MRI 由于组织对比度好,对胰管、附壁结节的显示更清晰,评估肿瘤恶性特征更具优势,AGA 指南及欧洲 PCNs 循证医学指南均提出,MRI 检查是诊断 PCNs 的最佳方法^[11,12]。国内胰腺囊性肿瘤诊断指南(2022 版)推荐,MRI 是诊断 PCNs 的首选方式,同时建议有条件的单位可联合 MRI、CT、PET-CT 等多种影像学检查手段增加 PCNs 诊断的准确率^[13]。

2.2 有创检查

内镜超声(EUS)是指南推荐的重要检查方法,当影像学检查提示壁结节、胰管扩张、囊壁强化时,它还可利用细针穿刺活检(EUS-FNA)进行病理学诊断,抽吸肿瘤囊液进行细胞学、生化、肿瘤标志物或基因检测以辅助诊断,其总诊断率高达 87%,可使部分患者免除不必要的手术探查,具有重要临床意义^[14,15]。在 PCNs 的诊断和恶性潜能评估方面,EUS 虽然有很大的参考价值,但仅凭借 EUS 仍不足以确诊胰腺囊性肿瘤^[16]。EUS-FNA 最大问题是该检查结果准确率高度依赖于手术者的技术水平,且这一检查方式属于有创检查,无法替代 CT、MRI 等无创检查。国内指南推荐如 CT、MRI 或 EUS 难

【作者单位】1. 苏州大学附属苏州九院 肝胆胰脾外科 苏州 215200

2. 复旦大学附属肿瘤医院胰腺外科;上海市胰腺肿瘤研究所 复旦大学胰腺肿瘤研究所,上海 200032

【通讯作者】王巍。

表 1 主要类型 PCNs 的临床特征

PCNs 分类	SCN	MCN	IPMN	SPN
性别	女性多见	女性多见	男女相当	90% 以上见于女性
年龄(岁)	50 - 70	40 - 60	60 - 70	20 - 40
好发部位	多见于体尾部(50%)	主要见于体尾部(80 - 90%)	主要位于胰头、钩突	比例相当,好发于胰腺边缘
临床特点	薄壁囊肿,多微囊型,呈蜂窝状,中心可见钙化及星状瘢痕,囊液清亮稀薄	厚壁囊肿,单房或多房,囊液粘稠,囊壁可见钙化	受累胰管扩张,胰管内见乳头样结构,常发生胰腺炎	囊实性肿瘤,边界较清楚,囊内可见出血、坏死
与胰管关系	很少相通	一般不与胰管相通	通常与胰管相通	一般不与胰管相通
恶变率	很低, <1%	<15%	主胰管型 38% ~ 68%, 分支胰管 11% ~ 30%, 混合型介于两者之间	低度恶性,男性恶性程度较高,女性高

以明确 PCNs 性质的情况下,且 EUS - FNA 可以改变治疗策略时则可以考虑行 EUS - FNA,同时超声内镜引导经穿刺针活检钳活检术 (EUS guided through-the-needle microforceps biopsy, EUSTNB) 与 EUS-FNA 相比能提高 PCN 的诊断率,同时不良事件发生率相较更低^[13]。胰管镜检查在 IPMN 的诊断上具有一定优势,近来,一篇纳入 22 项有关术前和术中使胰管镜的 Meta 分析结果显示,13% ~ 62% 的病人因胰管镜检查改变了治疗策略^[17]。国内 2022 版诊断指南建议有合并高危征象或难以鉴别的 MD-IPMN 或 MT-IPMN 行胰管镜检查,且应在有经验的大型医学中心进行^[13]。

除上述这些常规的检查手段,为实现更加精准的术前诊断,近年来大量的新技术、新方法也被尝试应用于 PCNs 的诊断。例如,促胰液素增强型磁共振胰胆管造影、细针型共聚焦激光显微内镜、正电子发射断层显像、基因检测、实验室检查等,为指导 PCNs 的诊断提供了新的策略。这些新技术的应用在一定程度上提高了 PCNs 的诊断率,为 PCNs 的规范化诊治提供了新的思路^[18],但大多尚未得到临床广泛推广,尚待更多高质量临床研究来验证。

3 诊疗原则

3.1 手术指征的把握

大部分 PCN 为良性,临床上仅需密切随访,手术指征的把握尤为重要,多数指南推荐 PCNs 的手术治疗需在经验丰富的胰腺中心进行。SCN 几乎均为良性,恶变率极低 (<1%),一项包含了 2622 例 SCN 的多中心回顾性研究发现,手术后病理证实仅 3 例为恶性,其中术前一半以上病例未能明确诊断^[19]。2018 年欧洲循证医学指南建议,肿瘤大小不应作为手术绝对指征,出现临床症状的 SCN 才需要考虑手术治疗,如果 SCN 诊断明确,可进行长期

随访^[12]。

MCN 具有恶变潜能,恶变率 <15%,其手术指征仍存争议,2017 国际胰腺病协会 IAP 指南和 AGA 指南均建议所有明确 MCN 的病人需行手术治疗^[11-20],但 2018 年欧洲循证医学指南则建议对肿瘤直径 ≥ 4 cm 或有临床症状、合并强化壁结节的 MCN 病人行手术治疗,对于肿瘤直径 <4cm,无附壁结节或无症状的 MCN,随访观察是安全的^[12]。SPN 系低度恶性肿瘤,外科手术切除后预后良好,国内外指南均推荐手术治疗,鉴于其生物学特性,即使转移、复发或局部晚期的 SPN 也可行手术治疗,对其进行减瘤或完整切除^[21]。

主胰管型 IPMN (main-duct, MD-IPMN)、混合型 IPMN (mixed type, MT-IPMN) 因较高的恶性程度,所有指南均建议行手术切除治疗,尤其是当患者出现黄疸、主胰管扩张 > 10mm、出现强化壁结节时应积极手术^[11-13]。分支胰管型 IPMN (branch duct, BD-IPMN) 因其相对较低的恶性度,手术指征仍存在一定争议。欧洲指南和 IAP 指南将手术指征分为绝对和相对手术指征,绝对手术指征包括细胞学的恶性证据、实性肿块、黄疸、强化的壁结节 (≥ 5 mm)、主胰管扩张 (≥ 10 mm) 需积极手术;相对手术指征包括肿瘤直径 ≥ 4 cm、生长速度 ≥ 5 mm/年、血清 CA19 - 9 ≥ 39 U/ml、强化的壁结节 (<5 mm)、主胰管扩张 (5 ~ 9 mm)、IPMN 所致胰腺炎或新发糖尿病的患者^[12-20]。相较之下,AGA 指南相对保守,建议对胰管直径 ≥ 5 mm,且肿瘤合并实性成分或细胞学有恶性证据的 BD-IPMN,建议手术^[11]。据文献报道,按照 AGA 指南中的手术指征,虽然可使部分病人避免过度治疗,但有 12% ~ 45% 的重度异型增生或恶性 IPMN 被漏诊^[22-23]。此外,IPMN 由于具有多灶性生长的特点,术中切缘的快速病理在确定

切除范围和手术方式上具有一定作用,还可借助术中超声及胰管镜检查帮助进一步明确手术切除范围。据文献报道,若术中病理学提示高级别瘤变或癌时,需切除更多胰腺组织甚至行全胰腺切除术,若提示低级别瘤变,则无需追加手术^[24]。如何准确把握手术指征,是外科医师面临的难题,结合患者实际情况,优化组合不同指南的恶性危险因素及手术指征更有助于帮助精准诊疗^[25]。

3.2 胰腺囊性肿瘤精准化微创手术治疗

PCNs 手术方式选择的原则为在彻底切除肿瘤的同时尽可能保护胰腺功能。大部分 PCNs 为良性或低度恶性,在大型胰腺中心,随着近几年微创技术水平的不断进步,对于低危病人更倾向于行腹腔镜或机器人辅助下保留胰腺功能的手术,如肿瘤剜除、保留十二指肠的胰头切除术、中段胰腺切除术等,更具精准化手术特点。本中心经验,腹腔镜或机器人辅助下胰腺肿瘤剜除术相较传统开腹手术具有一定优势,术中因设备放大作用,可更加清晰的显示胆胰管,在精细化操作下可以降低对胆胰管的损伤,术前胰管支架的置入、术中超声的应用及术中胰管支架置入胰管修补对手术具有一定帮助^[26]。此类不规则切除手术可能引起更多的术后并发症也需引起同行注意,手术安全性是首要考虑的因素。笔者认为,在遵循诊疗原则的前提下,可考虑根据肿瘤类型、大小、位置、与主胰管和胆管的关系、患者意愿、全身情况而个性化定制手术,必要时可借助术中检查联合术中快速病理决定手术方式。PCNs 存在恶变几率,腹腔镜下行肿瘤剜除或局部切除手术创伤小、恢复快、对胰腺功能影响小,对 MCN、BD-IPMN 这类患者,是否可适当扩大手术适应症,提前结束随访行更加积极的手术处理值得进一步探讨。

此外,PCNs 的诊断与治疗涉及胰腺外科、影像科、内镜中心、病理科等多个科室,MDT 模式目前逐渐在全国各地医院开展。充分发挥 MDT 的优势,提高术前诊断率,有助于 PCNs 的正确诊断及个体化治疗,不失为一种治疗策略。

3.3 随访

PCNs 随访观察目前很大程度上取决于肿瘤类型、恶性风险评估及患者意愿。欧洲-2018 指南建议,无症状 SCN 患者应随访 1 年,之后有症状时再次随访,只有诊断不明的 SCN 需要随访^[12]。指南还推荐对诊断明确的 MCN 和 BD-IPMN 肿瘤直径 < 4 cm 的需每半年随访一次,一年后每年随访一次,随访内容主要包括 CA19-9, EUS 和 MRI 可交替检

查^[12]。ACG-2018 指南则更为详细及谨慎,指南建议当高度怀疑肿瘤是 BD-IPMN 或 MCN 时,肿瘤直径 < 1 cm 应每 2 年行磁共振检查 1 次,随访 4 年;当肿瘤大小介于 1 ~ 2 cm 时应每年行磁共振检查 1 次,随访 3 年;肿瘤大小介于 2 ~ 3 cm 时应每 6 ~ 12 个月行 MRI 或 EUS 检查 1 次,随访 3 年;当肿瘤直径 > 3 cm 时需每 6 个月检查 1 次,可 MRI 或 EUS 交替检查,随访 3 年^[27]。国内指南推荐含高危因素的 IPMN 或 MCN 经 MDT 后未行手术者,建议每半年进行 MRI 随访,无高危因素的 IPMN 或 MCN 可根据病灶大小制定随访策略^[13]。2020 年美国放射学院适宜性标准建议对于无高危特征的 PCNs 随访间隔时间为 6 ~ 24 个月,至少随访 5 ~ 10 年^[28]。

ACG-2018 及国内指南推荐对于良性 MCN 及 SCN 术后不必长期随访,恶性 MCN 术后需参考胰腺癌标准定期复诊^[13, 27]。SPN 总体预后较好,但仍需警惕术后复发风险。国内指南推荐,若 SPN 患者存在复发高危因素(年轻男性患者、肿瘤较大,术中肿瘤破裂,非根治性切除,存在血管、神经或周围组织侵犯),建议每年一次影像学检查,持续终身^[13],而 ACG-2018 则认为持续随访 5 年即可^[27]。所有指南均建议 IPMN 术后需终身随访^[11-13, 27]。

然而,因长期随访产生的经济压力和心理负担等问题也值得学者关注,减少或何时终止无手术指征或良性患者的随访也是大型胰腺中心及临床医师在制定指南时面临的难题。

4 小结

随着影像技术的发展,PCNs 的检出率逐年增高,关于 PCNs 的研究亦增多。尽管检查手段不断的发展和相关研究不断的深入,临床医师对 PCNs 的认识仍不十分完善,国内外关于 PCNs 的指南彼此间仍存在争议。国内学者对 PCNs 的研究多集中于单中心,各机构之间的合作较少,缺乏大规模多中心的队列研究。PCNs 的诊治涉及多个学科,充分发挥 MDT 模式的优势将有助于为患者制订规范化、精准化、个体化的治疗方案。我们认为,今后的研究应着重于:①提高术前各类型 PCNs 的精确诊断率;②选择合适的手术方式,大的胰腺中心可尝试探索更多非常规及保功能手术的治疗方法;③尝试 MDT 模式介入,制定个体化科学的诊治及随访方式;④此外,随着微创技术的不断提高,对于一些随访压力大,手术意愿强烈的患者,如术前评估肿瘤腹腔镜下完整剜除及局部切除机会大,是否可尝试扩大适应症,值得进一步探讨。

参考文献

- 1 van Huijgevoort NCM, Del Chiaro M, Wolfgang CL, et al. Diagnosis and management of pancreatic cystic neoplasms: current evidence and guidelines. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2019, 16(11): 676 – 689.
- 2 Zerboni G, Signoretti M, Crippa S, et al. Systematic review and meta-analysis: prevalence of incidentally detected pancreatic cystic lesions in asymptomatic individuals. *Pancreatol*, 2019, 19(1): 2 – 9.
- 3 Noda K, Kuroki T, Yamashita M, et al. Nondegenerated cystic neuroendocrine tumor of the pancreas: a case report. *Surg Case Rep*, 2020, 6(1): 154.
- 4 Sharib J, Esserman L, Koay EJ, et al. Cost-effectiveness of consensus guideline based management of pancreatic cysts: the sensitivity and specificity required for guidelines to be cost – effective. *Surgery*, 2020, 168(4): 601 – 609.
- 5 Stark A, Donahue TR, Reber HA, et al. Pancreatic cyst disease: A review. *JAMA*, 2016, 315(17): 1882 – 1893.
- 6 王希恒, 薛华丹, 金征宇. 基于影像学胰腺囊性肿瘤诊治指南的回顾与分析. *中国医学科学院学报* 2022 44(2): 324 – 331.
- 7 赵玉沛, 楼文晖. 中国胰腺囊性肿瘤外科诊治现状分析: 2251 例报告. *中华外科杂志*, 2018, 56(1): 24 – 29.
- 8 彭兵, 王昕, 廖波, 等. 美国外科医师学院第 103 届年会胰腺囊性肿瘤研究进展解析. *中华消化外科杂志*, 2018, 17(1): 4.
- 9 郝志鑫, 邢海群, 霍力, 等. 影像学在胰腺囊性肿瘤诊断中的应用进展. *中国医学影像学杂志* 2021 29(9): 942 – 946.
- 10 胡良先, 华双一, 窦欣, 等. 不同类型的胰腺囊性肿瘤囊液 CT 直方图特征分析. *中国医疗设备* 2022 37(10): 69 – 73.
- 11 Vege SS, Ziring B, Jain R, et al. Clinical Guidelines Committee; American Gastroenterology Association. American gastroenterological association institute guideline on the diagnosis and management of asymptomatic neoplastic pancreatic cysts. *Gastroenterology*, 2015, 148(4): 819 – 822.
- 12 European Study Group on Cystic Tumours of the Pancreas. European evidence-based guidelines on pancreatic cystic neoplasms. *Gut*, 2018, 67(5): 789 – 804.
- 13 李兆申, 金震东, 李汛. 中国胰腺囊性肿瘤诊断指南(2022). *临床肝胆病杂志*, 2022, 39(2): 290 – 298.
- 14 Phan J, Dawson D, Sedarat A, et al. Clinical Utility of Obtaining Endoscopic Ultrasound-Guided Fine-Needle Biopsies for Histologic Analyses of Pancreatic Cystic Lesions. *Gastroenterology*, 2020, 158(3): 475 – 477.
- 15 Barresi L, Crinò SF, Fabbri C, et al. Endoscopic Ultrasound Through-the-Needle Biopsy in Pancreatic Cystic Lesions: A Multicenter Study. *Dig Endosc*, 2018, 30(6): 760 – 770.
- 16 Kadiyala V, Lee LS. Endosonography in the diagnosis and management of pancreatic cysts. *World J Gastrointest Endosc*, 2015, 7(3): 213 – 223.
- 17 Jong DM, Stassen PMC, Groot Koerkamp B, et al. The role of pancreatoscopy in the diagnostic work-up of intraductal papillary mucinous neoplasms: A systematic review and Meta-analysis. *Endoscopy*, 2023, 55(1): 25 – 35.
- 18 李伟, 罗诗樵. 胰腺囊性肿瘤的诊治进展. *中国普外基础与临床杂志*, 2023, 30(2): 249 – 255.
- 19 Jais B, Rebours V, Malleo G, et al. Serous cystic neoplasm of the pancreas: a multinational study of 2622 patients under the auspices of the International Association of Pancreatology and European Pancreatic Club (European Study Group on Cystic Tumors of the Pancreas). *Gut*, 2016, 65(2): 305 – 312.
- 20 Tanaka M, Fernandez-Del Castillo C, Kamisawa T, et al. Revisions of international consensus Fukuoka guidelines for the management of IPMN of the pancreas. *Pancreatol*, 2017, 17(5): 738 – 753.
- 21 Kim MJ, Choi DW, Choi SH, et al. Surgical treatment of solid pseudopapillary neoplasms of the pancreas and risk factors for malignancy. *Br J Surg*, 2014, 101(10): 1266 – 1271.
- 22 Lekkerkerker SJ, Besselink MG, Busch OR, et al. Comparing 3 guidelines on the management of surgically removed pancreatic cysts with regard to pathological outcome. *Gastrointest Endosc*, 2017, 85(5): 1025 – 1031.
- 23 Singhi AD, Zeh HJ, Brand RE, et al. American Gastroenterological Association guidelines are inaccurate in detecting pancreatic cysts with advanced neoplasia: A clinicopathologic study of 225 patients with supporting molecular data. *Gastrointest Endosc*, 2016, 83(6): 1107 – 1117.
- 24 Crippa S, Tamburrino D, Partelli S, et al. Total pancreatectomy: indications, different timing, and perioperative and long-term outcomes. *Surgery*, 2011, 149(1): 79 – 86.
- 25 李勃, 郭世伟, 时霄寒, 等. 不同指南诊断胰腺导管内乳头状黏液瘤伴高级别异型增生或浸润癌效能的研究. *中华外科杂志*, 2021, 59(5): 359 – 365.
- 26 刘梦奇, 刘文生, 李征, 等. 微创肿瘤剝除术治疗胰腺良性及低度恶性肿瘤 60 例效果分析. *中华外科杂志*, 2022, 60(7): 6.
- 27 Elta G H, Enestvedt B K, Sauer B G, et al. ACG Clinical Guideline: Diagnosis and Management of Pancreatic Cysts. *American Journal of Gastroenterology*, 2018, 113(4): 464 – 479.
- 28 Kelly Fábrega-Foster, Kamel I R, Horowitz J M, et al. ACR Appropriateness Criteria Pancreatic Cyst. *Journal of the American College of Radiology*, 2020, 17(5): S198 – S206.

1

(本文编辑 耿小平)