

# 内镜技术在胰腺导管内乳头状黏液性肿瘤诊疗中的研究进展

刘庆, 蒋建霞

**背景资料**  
胰腺导管内乳头状黏液性肿瘤 (intraductal papillary mucinous neoplasm, IPMN) 是一类具有潜在恶性的胰腺囊性肿瘤, 早期诊断及鉴别良恶性及制定最优的治疗方案十分必要。一直以来IPMN的筛查主要依赖于传统影像学检查, 但随着各种内镜技术的发展, 内镜技术逐步成为IPMN的重要诊断及治疗方式。

刘庆, 蒋建霞, 南京医科大学第一附属医院消化内科 江苏省南京市 210029

刘庆, 在读硕士, 主要从事消化系统疾病的研究。

作者贡献分布: 本文综述由刘庆完成; 蒋建霞审核。

通讯作者: 蒋建霞, 副教授, 副主任医师, 210029, 江苏省南京市广州路300号, 南京医科大学第一附属医院消化内科。

jjxcasey@aliyun.com

电话: 025-83674636

收稿日期: 2014-05-25 修回日期: 2014-06-10

接受日期: 2014-06-22 在线出版日期: 2014-08-18

## Endoscopic techniques for diagnosis and therapy of pancreatic intraductal papillary mucinous neoplasms

Qing Liu, Jian-Xia Jiang

Qing Liu, Jian-Xia Jiang, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210029, Jiangsu Province, China

Correspondence to: Jian-Xia Jiang, Associate Professor, Associate Chief Physician, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, 300 Guangzhou Road, Nanjing 210029, Jiangsu Province, China. jjxcasey@aliyun.com

Received: 2014-05-25 Revised: 2014-06-10

Accepted: 2014-06-22 Published online: 2014-08-18

## Abstract

Intraductal papillary mucinous neoplasm (IPMN) of the pancreas is a cystic neoplasm with potential malignancy. In the past, screening of IPMN depended on traditional imaging examinations, such as transabdominal ultrasonography and computed tomography (CT). With the development of endoscopic techniques, endoscopic ultrasound (EUS), endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP) and other endoscopic techniques are becoming significant diagnostic methods for IPMNs. Meanwhile, endoscopic interventional therapy with the advantage of minimal invasiveness has been used to treat some patients who cannot tolerate or refuse surgery. This paper elucidates the advances in diagnosis and therapy of pancreatic IPMNs using endoscopic techniques.

**同行评议者**  
韩天权, 教授, 上海交通大学医学院附属瑞金医院外科, 上海消化外科研究所

© 2014 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

**Key Words:** Intraductal papillary mucinous neoplasms; Endoscopy; Diagnosis; Therapy

Liu Q, Jiang JX. Endoscopic techniques for diagnosis and therapy of pancreatic intraductal papillary mucinous neoplasms. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2014; 22(23): 3416-3423 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/3416.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i23.3416>

## 摘要

胰腺导管内乳头状黏液性肿瘤 (intraductal papillary mucinous neoplasm, IPMN) 是一类具有潜在恶性的胰腺囊性肿瘤, 一直以来其筛查主要依赖于经腹超声、计算机断层扫描 (computed tomography) 等传统影像学检查, 但随着各种内镜技术的发展, 内镜技术 (内镜超声、内镜下逆行性胰胆管造影等) 逐步成为 IPMN 的重要诊断方式, 同时内镜下介入治疗凭借其微创优势成为部分不能耐受或拒绝接受外科手术治疗患者的有效治疗手段。本文就目前内镜技术在 IPMN 的诊断、治疗方面的研究进展做一综述。

© 2014年版权归百世登出版集团有限公司所有。

**关键词:** 导管内乳头状黏液性肿瘤; 内窥镜; 诊断; 治疗

**核心提示:** 内镜技术应用于胰腺导管内乳头状黏液性肿瘤 (intraductal papillary mucinous neoplasm) 的诊断具有更高的准确性, 同时对于部分不能耐受或拒绝接受手术治疗的患者, 内镜下介入治疗也成为与外科手术治疗互为补充的有效治疗手段。

刘庆, 蒋建霞. 内镜技术在胰腺导管内乳头状黏液性肿瘤诊疗中的研究进展. *世界华人消化杂志* 2014; 22(23): 3416-3423 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/3416.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i23.3416>

## 0 引言

胰腺导管内乳头状黏液性肿瘤(intraductal papillary mucinous neoplasm, IPMN)过去被认为是一类少见的胰腺肿瘤,目前约占手术切除的胰腺囊性肿瘤的20%-50%<sup>[1-3]</sup>,有学者认为近年来IPMN发生率升高是由于疾病早期影像学检出率的提高<sup>[4]</sup>。由于IPMN临床表现缺乏特异性,其筛查主要依赖于计算机断层扫描(computed tomography, CT)等传统影像学检查,但目前内镜技术以其独特优势成为IPMN的重要诊断方式,同时对于部分不能耐受或拒绝接受手术治疗的患者,内镜下介入治疗也成为与外科手术治疗互为补充的有效治疗手段。本文就目前内镜技术在IPMN的诊断、治疗方面的研究进展做一综述。

## 1 IPMN概述

IPMN是一类起源于主胰管或其分支,胰管上皮呈乳头状增生并分泌大量富含黏蛋白的黏液致胰管扩张的囊性肿瘤,可发生在胰管系统的任何部位,多见于胰头和钩突部,与胰管相交通。最早命名为“产黏液腺癌”,直到1996年世界卫生组织(World Health Organization, WHO)正式将其从胰腺黏液性囊性肿瘤中单独列出并命名为“胰腺导管内乳头状黏液性肿瘤”<sup>[5]</sup>。根据病变部位可分为主胰管型、分支胰管型和混合型。组织学分型包括肠型、胃型、胰胆管上皮型及嗜酸细胞型。IPMN是一类潜在恶性肿瘤,根据2010年WHO消化系统肿瘤分类标准,其病变进展涵盖自低级别异型增生、中级别异型增生、高级别异型增生至浸润癌连续性变化过程<sup>[6]</sup>。

IPMN起病较隐匿,接近80%的患者无症状而通过偶然的影像学检查发现<sup>[7]</sup>。目前筛查IPMN的常见方法包括经腹超声、CT、核磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)等,但传统影像学检查只能从体外观察病变的大体表现,难以清晰直观病灶的内部结构,尤其对于微小病灶,其准确率明显下降,更不可能做出病理诊断,因此在IPMN诊断中缺乏较高的特异性及敏感性。近年来,内镜技术的飞速发展,特别是内镜超声(endoscopic ultrasound, EUS)、内镜超声引导下细针穿刺活检(EUS-fine needle aspiration, EUS-FNA)及内镜下逆行性胰胆管造影(endoscopic retrograde cholangiopancreatography, ERCP)的逐步成熟及在这些技术基础上发展起

来的内镜介入诊疗技术,使得我们对IPMN的诊疗有了新的认识。

许多研究<sup>[8,9]</sup>发现主胰管型及混合型恶变率(42%-70%)明显高于分支胰管型(11%-35%)。鉴于前两者具有更高的恶变风险,通常主胰管型及混合型IPMN建议手术治疗,而分支胰管型IPMN治疗方式视恶性风险分级而定<sup>[10]</sup>。但是手术治疗,特别是全胰腺切除后,可引起胰痿、胃排空延迟、胰腺内、外分泌功能不足等并发症,严重影响患者生活质量,年老体弱者病死率较高。而内镜治疗手段具有微创优势,治疗后引起的并发症相对轻微,相比外科手术治疗具有更高的安全性。因此对于不宜行手术的IPMN患者,采用内镜介入治疗对缓解症状、改善生活质量及延长生存期具有一定价值。在Piciocchi等<sup>[11]</sup>最近的一项多中心研究中,35例符合仙台标准手术切除指征的IPMN患者因高龄、合并其他疾病、个人意愿等原因未接受手术治疗采取密切随访,其总体中位生存期、疾病特异生存期、无疾病进展生存期分别为52、55和44 mo,因此他们认为符合仙台指南手术指征但高龄、有严重合并疾病的IPMN患者,特别是治疗方案争议较大的分支胰管型,或许个体化的保守治疗相较于手术治疗更为合理。

## 2 IPMN的内镜下诊断及治疗手段

**2.1 内镜下逆行性胰胆管造影** 利用ERCP不仅可在内镜下直观十二指肠乳头膨大、开口扩张及黏液流出,胰管造影还可显示胰管扩张、囊肿与胰管系统交通及胰管内充盈缺损。IPMN特征性ERCP表现为:(1)十二指肠乳头开口明显扩大,可呈“鱼眼征”;(2)扩大的乳头开口处可见黏液样或胶冻样液体流出;(3)胰管明显扩张,但无明显狭窄或梗阻可以解释,主胰管型可呈弥漫性或节段性扩张,而分支胰管型的胰管可呈“葡萄串样”囊性扩张;(4)造影后胰管内可见不规则或乳头样充盈缺损影,前者多为黏液栓影,后者提示乳头状肿瘤,常不易区分;(5)可见囊肿与扩张的胰管系统相交通,是与黏液性囊性肿瘤(mucinous cystic neoplasm, MCN)鉴别的重要依据<sup>[12]</sup>。

此外,还可在ERCP下收集胰液行肿瘤标志物、酶学、黏液蛋白及通过刷检行细胞学或组织学检查,故曾被认为是影像学诊断IPMN的“金标准”。Ohtsuka等<sup>[13]</sup>研究了手术切除后病理证实为IPMN伴有胰腺导管腺癌(pancreatic

**研发前沿**  
目前内镜下逆行性胰胆管造影、内镜超声等内镜技术广泛应用于IPMN的诊断,特别是良恶性IPMN的鉴别,并表现出较高的敏感性 & 特异性。另外,对于某些不宜接受外科手术的患者,应用内镜下介入治疗来缓解症状也逐渐成为内镜治疗IPMN的研究热点。

### 相关报道

Genevay等研究表明,通过内镜超声引导下细针穿刺活检(EUS-fine needle aspiration, EUS-FNA)行细胞学检查可以大大增强影像学检查对恶性IPMN的识别。Piciucchi等最近的一项多中心研究认为符合仙台指南手术指征但高龄、有严重合并疾病的IPMN患者,特别是治疗方案争议较大的分支胰管型,或许个体化的保守治疗相较于手术治疗更为合理。

ductal adenocarcinoma, PDAC)的20例患者,发现ERCP在诊断IPMN合并早期PDAC的敏感性明显优于CT、MRI和EUS,由此认为ERCP及其基础上的胰液细胞学检查在诊断IPMN合并早期PDAC方面也具有十分重要的诊断价值。

ERCP下治疗手段包括胰管内支架引流术(或同时行胆管支架引流术)、胰管内黏蛋白栓取出术、胰管镜下肿物烧灼等,其中以胰管支架置入术最为常见。由于IPMN分泌的浓稠黏液可能致胰管梗阻,引发胰腺炎、黄疸等,此时对于不能耐受手术或拒绝接受外科手术的IPMN患者,可考虑行ERCP下内镜介入治疗。有学者<sup>[14]</sup>专门研究了1158例行ERCP诊疗的高龄胆胰疾病患者,其成功率达98.5%,并发症发生率及病死率均低于外科手术。杨蕾等<sup>[15]</sup>报道了12例IPMN患者行ERCP治疗,9例清除黏液栓并置入胰管支架,3例同时置入胆管支架,随访时间3 mo-3年,所有置入胰管及胆管支架者术后均能不同程度的缓解腹痛、黄疸等症状。毕军等<sup>[16]</sup>随访了13例行ERCP放置支架治疗的老年IPMN患者,其5年生存率达69.23%,腹痛、黄疸等症状较前明显缓解,且其支架植入术后1 mo、2年的生活质量卡氏评分较术前提前(82.31±7.25、70.77±21.78、52.31±15.89,  $P<0.05$ ),他们认为放置胰管支架虽有诱导肿瘤恶变可能,但可保持胆胰管通畅、减少感染发生率、缓解症状后,老年患者营养状况可得到改善,有助于生存期的延长。

然而ERCP常导致较高的胰腺炎等并发症发生率,且当黏液过多、较黏稠或乳头状结构较大时胰管镜难以顺利插入获得完整清晰图像。随着高分辨率、创伤更小的多排螺旋CT(multidetector CT, MDCT)、磁共振胰胆管成像(magnetic resonance cholangiopancreatography, MRCP)及EUS的发展,已逐步取代了单独应用ERCP在获得病灶图像方面的地位。尽管目前己不推荐单独将ERCP作为常规筛查的诊断手段,但在其基础上发展的其他内镜诊断技术及治疗手段仍具有十分重要的临床价值。

**2.2 经口胰管镜(peroral pancreatoscopy, POPS)** POPS是一种在ERCP基础上进行的母子式内镜检查技术,可直接到达胰管观察胰管黏膜表面、主胰管及胰管分支开口,并可在内镜下对可疑病变取活检或收集胰液行细胞学检查。胰管镜下IPMN典型表现为:十二指肠乳头扩张,

可见大量黏液溢出,主胰管内可见颗粒状黏膜表面及“鱼卵状”突起。Hara等<sup>[17]</sup>根据POPS镜下特征,将IPMN的突起分为5型:颗粒型、鱼卵型、伴血管鱼卵型、绒毛型和滋养型,其中后3种被认为是恶性表现。他们认为单独应用POPS鉴别良、恶性主胰管型IPMN的敏感性可达100%,但对分支胰管型IPMN只有43%;POPS联合腔内超声(intraductal ultrasonography, IDUS)方式鉴别IPMN良、恶性与CT、EUS及单独应用POPS/IDUS检查相比准确率最高,对选择最佳治疗措施十分有效。

**2.3 内镜超声** EUS的探头可更接近囊性病变,能够更好地发现较小的病灶并显示囊腔内分隔、壁结节等结构及血管、淋巴结累及情况<sup>[18]</sup>。IPMN的EUS声像图特征为:病灶呈低回声结构,与胰管相通,可见节段性或弥漫性胰管扩张,胰管内常可见点状强回声及增厚的间隔样结构。Ohno等<sup>[19]</sup>根据IPMN患者超声内镜下囊壁结节形态及声像特点将IPMN分为四型:I型:小且规则的乳头状结节;II型:表面光滑、息肉状;III型:厚壁结节、带有不规则的绒毛状结构;IV型:从胰腺实质连到低回声区域的不规则乳头状结节。经多变量统计分析发现,III、IV型及有临床症状是IPMN浸润性的高危因素。

有报道<sup>[20]</sup>称EUS在鉴别IPMN与其他胰腺囊性病灶时的准确性可达92%,具有重要的诊断价值。2012年国际胰腺学会指南指出<sup>[10]</sup>,分支胰管型IPMN恶变的“高危特征”为:胰头部囊性病灶伴梗阻性黄疸;囊腔内有强化的壁结节;主胰管 $\geq 10$  mm;“报警特征”为:囊肿(影像学) $\geq 3$  cm;囊壁增厚或强化;主胰管5-9 mm;不强化的壁结节;胰管发生不连续改变伴远端胰腺实质萎缩。因此,壁结节可作为一项判断恶性分支胰管型IPMN强有力的证据。Kim等<sup>[21]</sup>等研究了对分支胰管型IPMN患者早期行EUS检查的必要性,并认为传统影像学发现囊性病灶 $\geq 16$  mm、主胰管扩张的分支胰管型IPMN患者应进一步完善EUS明确壁结节存在与否及其大小。Kobayashi等<sup>[22]</sup>在一项多中心大样本研究中发现,壁结节 $<10$  mm的分支胰管型IPMN患者可继续随访观察而无需立即手术。另外,Kamata等<sup>[23]</sup>研究表明,EUS无论对于初次检查的IPMN起源/合并PDAC还是在整个病程随访中都显著优于其他检查方式。有文献指出,EUS诊断IPMN的敏感性及其特异性可达86%和99%<sup>[24]</sup>。



**2.4 内镜超声引导下细针穿刺活检** 尽管依靠以上手段可获得病灶的精细图像, 但据统计对于IPMN的分型仍有20%-40%的误诊率<sup>[12]</sup>. 目前EUS-FNA技术成为胰腺囊性肿瘤研究领域一个热点, 利用此手段抽取囊液后可检测囊液性状、生化指标、肿瘤标志物及行分子学、细胞学或组织学检查, 进一步提高了IPMN诊断并分型的准确性. 通常IPMN均表达黏蛋白MUC5AC, 而黏蛋白MUC2和MUC4在异型增生IPMN中呈较高表达水平<sup>[25]</sup>. Yokoyama等<sup>[26]</sup>通过分析黏蛋白MUC1、MUC2和MUC4的DNA甲基化水平, 发现对各型IPMN诊断的特异性及敏感性分别可达100%、88%(肠型)和88%、77%(胃型), 并认为黏蛋白MUC1表达阴性、MUC2阳性为“危险型IPMN”, 黏蛋白MUC1、MUC2表达均阴性为“安全型IPMN”. 也有学者测定了囊液中细胞因子, 发现重度不典型增生组囊液中白介素-1 $\beta$ (interleukin-1 $\beta$ , IL-1 $\beta$ )和IL-8水平较低、中度不典型增生组明显升高, 认为或许可利用此差异协助判断IPMN的分期<sup>[27]</sup>. 另外, 囊液癌胚抗原(carcinoembryonic antigen, CEA)被认为是诊断黏液性囊性肿瘤最可靠、最准确的肿瘤标志物<sup>[28]</sup>. 但不同研究者提出了不同的囊液CEA浓度的鉴别界值, 尚无统一标准<sup>[29,30]</sup>. Cizginer等<sup>[29]</sup>通过一系列前瞻性研究提出, 以囊液中192 ng/mL的CEA浓度作为区分黏液性及非黏液性囊性肿瘤的界值时准确性可达79%, 显著高于单独EUS检查(51%)和囊液细胞学检查(59%), 为黏液性囊性肿瘤的诊断提供了较高的准确性, 但良、恶性之间差异不显著, 因此不能依赖其水平进行良、恶性的判别. 也有研究认为囊液CEA>30 ng/mL是恶性分支胰管型IPMN的独立危险因素, 可利用其浓度预测肿瘤良恶性<sup>[31]</sup>. 目前, *K-ras*、*GNAS*基因突变被用于抽取囊液的分子检测<sup>[12]</sup>, 有学者发现*K-ras*/*GNAS*突变在IPMN的发生率达92%<sup>[32]</sup>, 可用于弥补CEA升高不显著的黏液性肿瘤的诊断<sup>[12]</sup>, 但也不能作为确定IPMN病理分期及良恶性的特异分子标志物<sup>[33]</sup>. 尽管许多研究者发现某些黏蛋白表达、CEA水平及*K-ras*突变等有助于黏液性囊性肿瘤的诊断, 但通过检测上述囊液分子标志物来鉴别黏液性及非黏液性肿瘤及良恶性的临床价值还有待进一步评估<sup>[34]</sup>.

根据2012年国际胰腺学会指南<sup>[10]</sup>, 建议分支

胰管型IPMN具有恶变“高危特征”及“报警特征”的患者利用EUS-FNA行细胞学检查进一步评估恶性风险分级以指导个体化治疗方案的制定. Genevay等<sup>[35]</sup>研究表明, 细胞学检查可以大大增强影像学检查对恶性IPMN的识别, 特别对于分支胰管型IPMN. Cizginer等<sup>[29]</sup>一项前瞻性大样本研究也证实, 囊液细胞学检查(75%)诊断恶性黏液性囊性肿瘤的准确性显著高于EUS(66%)和囊液CEA测定(62%). 另外, 操作中有时因穿刺液中细胞成分稀少难以实现细胞学检查, 有研究者通过抽尽囊液后反复穿刺囊壁(cyst wall puncture, CWP)以得到足够细胞学样本, 最终有81%(60/66)的病例获得了合适的细胞学检测材料, 并且仅有1例操作后出现轻症胰腺炎<sup>[36]</sup>.

关于EUS-FNA的安全性, Wang等<sup>[37]</sup>回顾总结了51篇文献所报道的10941例病例, 发现EUS-FNA相关并发症发生率仅为0.98%, 主要为感染、出血、胰腺炎等, EUS-FNA导致的死亡率为0.02%, 表明EUS-FNA导致的并发症发生率及死亡率均较低, 且大部分并发症严重程度多为轻、中度.

**2.5 EUS引导下注射消融术** EUS引导下射频消融术是指在EUS引导下部分或完全排空囊液后, 通过直接注射乙醇灌洗或随后注射紫杉醇等化疗药物, 以消融囊壁上皮细胞的一项微创的侵入性治疗手段<sup>[38]</sup>, 2005年Gan等<sup>[39]</sup>首次报道了EUS引导下乙醇灌注治疗胰腺囊性肿瘤. 该疗法可用于治疗胰腺囊肿等良性病灶、减缓或抑制无法切除的病灶体积增大等<sup>[40]</sup>, 其适应证包括: (1)手术禁忌或拒绝手术的患者; (2)随访期间囊肿体积增大; (3)囊肿>2 cm、囊内小腔 $\leq$ 6个, 且病变不与主胰管交通<sup>[41,42]</sup>. 而常见的并发症包括出血、腹痛、胰腺炎、脾静脉闭塞等. Oh等<sup>[42]</sup>对52例胰腺单房、与主胰管不相通的囊性病变更患者行囊腔乙醇(99%)穿刺, 灌洗3-5 min后再注射紫杉醇溶液(3-6 mg/mL)治疗, 通过定期CT检查平均随访21.7 mo, 有62%(29例)的患者获得完全缓解, 且无治疗相关的出血、肠穿孔或重症胰腺炎发生. 他们的研究证实了EUS下注射消融治疗胰腺囊性肿瘤是安全有效的方法. 另外, DiMaio等<sup>[43]</sup>回顾性分析了13例行多次EUS引导下乙醇注射消融治疗的胰腺囊性肿瘤患者, 发现与单次注射治疗相比, 两次以上注射治疗有更好的疗效. 有研究者认为尽管这种治疗方式不可能完全代替手术切除治疗或转移患者的系

**创新盘点**  
本文详细阐述了用于IPMN诊断和治疗的各種内镜技术的特点、适用范围、诊断准确性、治疗有效性及操作安全性等方面的研究进展.

**应用要点**  
文中对目前各种内镜技术应用于IPMN的诊断、良恶性鉴别及治疗的临床价值作了较为全面的总结,对于指导临床诊疗工作对内镜手段的选择提供了指导,并提出目前内镜技术用于IPMN诊疗存在的问题以引起广大学者及临床医师的关注。

统性治疗,但对于拒绝或不宜手术的患者是一种相对理想、安全的治疗方式<sup>[40]</sup>。总之,虽然在一些初步的临床研究中此疗法被证实是相对安全有效的,但作为一种试验性疗法其应用尚不成熟,且缺乏长期疗效评估,仍需大量前瞻性随机对照研究的验证,目前建议该疗法仅用于无法接受外科手术的患者。

**2.6 EUS引导下光动力疗法(photodynamic therapy, PDT)** PDT是一种通过静脉注射对肿瘤细胞有显著亲和力的光敏剂,使其经血液循环吸附在肿瘤细胞上,然后将目标组织暴露在特定波长激光照射下,激发光敏剂产生肿瘤细胞杀伤效应,从而达到治疗肿瘤作用的技术<sup>[44]</sup>。可用于治疗不适宜手术的主胰管型IPMN患者,患者多对此治疗手段耐受性好,术后影像学及活检病理均显示病灶消退,症状缓解。在美国的一项研究中,利用光动力疗法为1例已有转移性病变的主胰管型IPMN患者治疗取得良好效果<sup>[45]</sup>。但此治疗手段仅为国外少量个案报道,尚缺乏大量随机对照研究评估其远期疗效。

**2.7 腔内超声 IDUS**是一种在ERCP检查的基础上将微型超声探头置入胰管内扫查的新型微创检查技术,胰管IDUS所采用的微型超声探头的频率可达12-30 MHz,因此分辨率很高,可观察不同部位主胰管的中心断面、胰腺实质、胆总管和血管。IPMN在IDUS下可表现为周围边界不清的囊实性团块,内部回声不均匀,可见胰管内高回声乳头状突起及囊内间隔<sup>[46]</sup>。Hara等<sup>[17]</sup>认为, IDUS发现 $\geq 1$  mm突起的敏感性可达90%(36/40);对鉴别良、恶性分支胰管型IPMN的敏感性和特异性分别为77%、100%,对主胰管型IPMN为56%、71%。还有学者研究发现近一半的分支胰管型IPMN在组织学上出现沿主胰管的侧向发育(lateral spread, LS),而IDUS用于术前评估此现象的准确性达92%,可用于指导手术切除范围的制定<sup>[47]</sup>。孙畅等<sup>[48]</sup>对比了多种诊断方法发现, IDUS对IPMN的诊断准确率可达90.5%,显著优于CT、MRI、腹部超声及EUS。另外他们还观察了采用ERCP时行IDUS的术后并发症发生率,发现高淀粉酶血症、胰腺炎的发生率与单纯ERCP术后基本一致,表明了ERCP时行IDUS检查是一项安全可靠的方法,并不增加ERCP的并发症。因此, IDUS对于提高IPMN诊断的准确度具有重要临床价值。

**2.8 其他相关内镜技术** 目前尚有窄带成像技术

(narrow band imaging, NBI)、光学相干断层扫描(optical coherence tomography, OCT)等先进内镜技术用于IPMN的诊断。有学者<sup>[49]</sup>研究了NBI联合POPS技术诊断IPMN,发现利用NBI可获得胰管表面结构及毛细血管更形象清晰的图像,为更准确的获取微小病灶的活检组织提供了有力保证。但是此技术目前仅限于伴胰管扩张的IPMN患者,对于胰管扭曲的患者此操作难度较大。利用OCT技术在诊断胰腺实性病灶方面体现出了良好的可行性及优势,但对于诊断IPMN的研究仅在离体标本上获得较高准确性,目前尚未应用于临床<sup>[50]</sup>。

### 3 IPMN的内镜技术面临的问题及前景展望

目前IPMN的准确诊断、最佳治疗方式选择仍是一项持续存在的困扰临床医生的问题。尽管内镜技术日趋成熟,但由于疾病本身存在个体差异,而上述内镜技术对内镜医生的水平要求相对较高,因此在IPMN术前诊断、分型方面仍存在判断失误。另外,某些新兴技术可提高IPMN诊断率,但其有效性及安全性不可忽视,仍需要大样本的临床随机对照试验进行验证。目前仍认为外科手术治疗是绝大多数IPMN的最终治疗方法及患者获益的有效手段,但对于某些不适宜接受外科手术而行保守治疗的患者,可考虑应用微创的内镜治疗手段缓解症状。然而,其治疗作用多仅局限于缓解症状,对延缓疾病的进展及长期疗效的评估尚需大规模、多中心的前瞻性研究验证。

### 4 结论

内镜技术为IPMN的诊断及治疗提供了强有力的支持。ERCP及其基础上发展的POPS、IDUS等技术不仅可为IPMN诊断时提供形象直观的图像,对于不宜行外科手术的IPMN患者,还可选择ERCP下内镜介入治疗。EUS及EUS-FNA不仅提供了病灶及周围结构清晰的影像图像,还能使我们获得囊液及细胞/组织以进一步完善各项分子学及细胞组织学检查;EUS引导下注射消融术、EUS引导下光动力疗法为我们发展新型的IPMN内镜治疗手段拓展了新的思路。但目前仍不能单独凭借某种技术准确判定IPMN的分型及良恶性,另外,对于某些不适宜或拒绝接受外科手术而欲行个体化保守治疗的患者,微创的内镜治疗手段可在一定程度上缓解其症状,改善生活质量。相信内镜技术的蓬勃发展将会

为IPMN的诊疗带来更广阔的前景, 也必将给IPMN患者接受及时、有效、安全的诊疗带来更多福音。

## 5 参考文献

- Gaujoux S, Cortes A, Couvelard A, Noullet S, Clavel L, Rebours V, Lévy P, Sauvanet A, Ruszniewski P, Belghiti J. Fatty pancreas and increased body mass index are risk factors of pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy. *Surgery* 2010; 148: 15-23 [PMID: 20138325 DOI: 10.1016/j.surg.2009.12.005]
- Werner J, Fritz S, Büchler MW. Intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas—a surgical disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2012; 9: 253-259 [PMID: 22392299 DOI: 10.1038/nrgastro.2012.31]
- Valsangkar NP, Morales-Oyarvide V, Thayer SP, Ferrone CR, Wargo JA, Warshaw AL, Fernández-del Castillo C. 851 resected cystic tumors of the pancreas: a 33-year experience at the Massachusetts General Hospital. *Surgery* 2012; 152: S4-S12 [PMID: 22770958 DOI: 10.1016/j.surg.2012.05.033]
- Klibansky DA, Reid-Lombardo KM, Gordon SR, Gardner TB. The clinical relevance of the increasing incidence of intraductal papillary mucinous neoplasm. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012; 10: 555-558 [PMID: 22210438 DOI: 10.1016/j.cgh.2011.12.029]
- Wiesenauer CA, Schmidt CM, Cummings OW, Yianoutsos CT, Howard TJ, Wiebke EA, Goulet RJ, McHenry L, Sherman S, Lehman GA, Cramer H, Madura JA. Preoperative predictors of malignancy in pancreatic intraductal papillary mucinous neoplasms. *Arch Surg* 2003; 138: 610-617; discussion 610-67 [PMID: 12799331]
- Bosman FT, Carneiro F, Hruban RH, Theise ND. World Health Organization classification of tumors of the digestive system. 4th edition. Lyon: IARC, 2010: 304-313
- Grützmann R, Niedergethmann M, Pilarsky C, Klöppel G, Saeger HD. Intraductal papillary mucinous tumors of the pancreas: biology, diagnosis, and treatment. *Oncologist* 2010; 15: 1294-1309 [PMID: 21147870 DOI: 10.1634/theoncologist.2010-0151]
- Fernández-del Castillo C, Adsay NV. Intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas. *Gastroenterology* 2010; 139: 708-713, 713.e1-2 [PMID: 20650278 DOI: 10.1053/j.gastro.2010.07.025]
- Tanaka M. Controversies in the management of pancreatic IPMN. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2011; 8: 56-60 [PMID: 21212775 DOI: 10.1038/nrgastro.2010.193]
- Tanaka M, Fernández-del Castillo C, Adsay V, Chari S, Falconi M, Jang JY, Kimura W, Levy P, Pitman MB, Schmidt CM, Shimizu M, Wolfgang CL, Yamaguchi K, Yamao K. International consensus guidelines 2012 for the management of IPMN and MCN of the pancreas. *Pancreatol* 2012; 12: 183-197 [PMID: 22687371 DOI: 10.1016/j.pan.2012.04]
- Piciocchi M, Crippa S, Del Chiaro M, Valente R, Pezzilli R, Falconi M, Delle Fave G, Capurso G. Outcomes of intraductal papillary mucinous neoplasm with "Sendai-positive" criteria for resection undergoing non-operative management. *Dig Liver Dis* 2013; 45: 584-588 [PMID: 23453065 DOI: 10.1016/j.dld.2013.01.016]
- Chin JY, Pitman MB, Hong TS. Intraductal papillary mucinous neoplasm: clinical surveillance and management decisions. *Semin Radiat Oncol* 2014; 24: 77-84 [PMID: 24635864 DOI: 10.1016/j.semradi.2013.11.005]
- Ohtsuka T, Ideno N, Aso T, Nagayoshi Y, Kono H, Mori Y, Takahata S, Oda Y, Aishima S, Igarashi H, Ito T, Ishigami K, Nakamura M, Mizumoto K, Tanaka M. Role of endoscopic retrograde pancreatography for early detection of pancreatic ductal adenocarcinoma concomitant with intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2013; 20: 356-361 [PMID: 22878836 DOI: 10.1007/s00534-012-0541-7]
- 张迎春, 麻树人, 杨卓, 高飞, 张宁, 赵志峰, 高峰, 赵云峰, 宫照杰. 1158例高龄肝胆疾病患者临床特征及内镜诊疗效果分析. *中华消化内镜杂志* 2014; 31: 143-147
- 杨蕾, 张斌, 李长锋, 邱云峰, 刘洋. 内镜诊治胰腺导管内乳头状黏液性肿瘤的应用. *临床肝胆病杂志* 2012; 28: 108-110, 117
- 毕军, 周鸿鲲, 钟征翔, 陆其明, 阮水良, 沈亦珏, 陈徐艰. 胰管支架在老年胰腺导管内乳头状黏液瘤患者中的应用. *全科医学临床与教育* 2012; 10: 289-290
- Hara T, Yamaguchi T, Ishihara T, Tsuyuguchi T, Kondo F, Kato K, Asano T, Saisho H. Diagnosis and patient management of intraductal papillary-mucinous tumor of the pancreas by using peroral pancreatoscopy and intraductal ultrasonography. *Gastroenterology* 2002; 122: 34-43 [PMID: 11781278]
- Sahani DV, Lin DJ, Venkatesan AM, Sainani N, Mino-Kenudson M, Brugge WR, Fernandez-Del-Castillo C. Multidisciplinary approach to diagnosis and management of intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009; 7: 259-269 [PMID: 19121413 DOI: 10.1016/j.cgh.2008]
- Ohno E, Hirooka Y, Itoh A, Ishigami M, Katano Y, Ohmiya N, Niwa Y, Goto H. Intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas: differentiation of malignant and benign tumors by endoscopic ultrasound findings of mural nodules. *Ann Surg* 2009; 249: 628-634 [PMID: 19300203 DOI: 10.1097/SLA.0b013e3181a189a8]
- Kubo H, Chijiwa Y, Akahoshi K, Hamada S, Harada N, Sumii T, Takashima M, Nawata H. Intraductal papillary-mucinous tumors of the pancreas: differential diagnosis between benign and malignant tumors by endoscopic ultrasonography. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 1429-1434 [PMID: 11374678]
- Kim YI, Woo SM, Lee WJ, Han SS, Park SJ, Kim TH, Koh YH, Hong EK. Appropriate indications of initial endoscopic ultrasound evaluation for detecting mural nodules in branch duct intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas. *Scand J Gastroenterol* 2013; 48: 610-616 [PMID: 23597152 DOI: 10.3109/00365521.2013.782065]
- Kobayashi G, Fujita N, Maguchi H, Tanno S, Mizuno N, Hanada K, Hatori T, Sadakari Y, Yamaguchi T, Tobita K, Doi R, Yanagisawa A, Tanaka M. Natural history of branch duct intraductal papillary mucinous neoplasm with mural nodules: a Japan pancreas society multicenter study. *Pancreas* 2014; 43: 532-538 [PMID: 24717801 DOI: 10.1097/MPA.0000000000000080]
- Kamata K, Kitano M, Kudo M, Sakamoto H, Kadosaka K, Miyata T, Imai H, Maekawa K, Chi-

## 名词解释

侧向发育: 指在组织结构学上分支胰管型IPMN病灶沿主胰管方向呈肿瘤性或异型增生性延伸扩展的现象。



## 同行评价

本文综述各种内镜技术在胰腺导管内乳头状黏液性肿瘤诊治中的研究进展,包括内镜下逆行性胰胆管造影、经口胰管镜、超声内镜、超声内镜引导(细针穿刺活检、注射消融、光动力疗法)等。涵盖较丰富国外最新文献报道,有一定参考意义。

- kugo T, Kumano M, Hyodo T, Murakami T, Chiba Y, Takeyama Y. Value of EUS in early detection of pancreatic ductal adenocarcinomas in patients with intraductal papillary mucinous neoplasms. *Endoscopy* 2014; 46: 22-29 [PMID: 24218310 DOI: 10.1055/s-0033-1353603]
- 24 Turner BG, Brugge WR. Diagnostic and therapeutic endoscopic approaches to intraductal papillary mucinous neoplasm. *World J Gastrointest Surg* 2010; 2: 337-341 [PMID: 21160840 DOI: 10.4240/wjgs.v2.i10.337]
- 25 Maker AV, Katabi N, Gonen M, DeMatteo RP, D'Angelica MI, Fong Y, Jarnagin WR, Brennan MF, Allen PJ. Pancreatic cyst fluid and serum mucin levels predict dysplasia in intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas. *Ann Surg Oncol* 2011; 18: 199-206 [PMID: 20717734 DOI: 10.1245/s10434-010-1225-7]
- 26 Yokoyama S, Kitamoto S, Higashi M, Goto Y, Hara T, Ikebe D, Yamaguchi T, Arisaka Y, Niihara T, Nishimata H, Tanaka S, Takaori K, Batra SK, Yonezawa S. Diagnosis of pancreatic neoplasms using a novel method of DNA methylation analysis of mucin expression in pancreatic juice. *PLoS One* 2014; 9: e93760 [PMID: 24714692]
- 27 Bussom S, Saif MW. Intraductal papillary mucinous neoplasia (IPMN). Highlights from the "2010 ASCO Gastrointestinal Cancers Symposium". Orlando, FL, USA. January 22-24, 2010. *JOP* 2010; 11: 131-134 [PMID: 20208320]
- 28 Brugge WR, Lewandrowski K, Lee-Lewandrowski E, Centeno BA, Szydlowski T, Regan S, del Castillo CF, Warshaw AL. Diagnosis of pancreatic cystic neoplasms: a report of the cooperative pancreatic cyst study. *Gastroenterology* 2004; 126: 1330-1336 [PMID: 15131794]
- 29 Cizginer S, Turner BG, Bilge AR, Karaca C, Pitman MB, Brugge WR. Cyst fluid carcinoembryonic antigen is an accurate diagnostic marker of pancreatic mucinous cysts. *Pancreas* 2011; 40: 1024-1028 [PMID: 21775920 DOI: 10.1097/MPA.0b013e31821bd62f]
- 30 van der Waaij LA, van Dullemen HM, Porte RJ. Cyst fluid analysis in the differential diagnosis of pancreatic cystic lesions: a pooled analysis. *Gastrointest Endosc* 2005; 62: 383-389 [PMID: 16111956]
- 31 Hirono S, Tani M, Kawai M, Okada K, Miyazawa M, Shimizu A, Kitahata Y, Yamaue H. The carcinoembryonic antigen level in pancreatic juice and mural nodule size are predictors of malignancy for branch duct type intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas. *Ann Surg* 2012; 255: 517-522 [PMID: 22301608 DOI: 10.1097/SLA.0b013e3182444231]
- 32 Amato E, Molin MD, Mafficini A, Yu J, Malleo G, Rusev B, Fassan M, Antonello D, Sadakari Y, Castelli P, Zamboni G, Maitra A, Salvia R, Hruban RH, Bassi C, Capelli P, Lawlor RT, Goggins M, Scarpa A. Targeted next-generation sequencing of cancer genes dissects the molecular profiles of intraductal papillary neoplasms of the pancreas. *J Pathol* 2014; 233: 217-227 [PMID: 24604757 DOI: 10.1002/path.4344]
- 33 Pitman MB. Revised international consensus guidelines for the management of patients with mucinous cysts. *Cancer Cytopathol* 2012; 120: 361-365 [PMID: 23042725 DOI: 10.1002/cncy.21235]
- 34 Balsarkar D, Takahata S, Tanaka M. Intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas: is the puzzle solved? *Indian J Gastroenterol* 2013; 32: 213-221 [PMID: 23512214 DOI: 10.1007/s12664-013-0327-0]
- 35 Genevay M, Mino-Kenudson M, Yaeger K, Konstantinidis IT, Ferrone CR, Thayer S, Castillo CF, Sahani D, Bounds B, Forcione D, Brugge WR, Pitman MB. Cytology adds value to imaging studies for risk assessment of malignancy in pancreatic mucinous cysts. *Ann Surg* 2011; 254: 977-983 [PMID: 22041510 DOI: 10.1097/SLA.0b013e318238]
- 36 Hong SK, Loren DE, Rogart JN, Siddiqui AA, Sendeck JA, Bibbo M, Coben RM, Meckes DP, Kowalski TE. Targeted cyst wall puncture and aspiration during EUS-FNA increases the diagnostic yield of premalignant and malignant pancreatic cysts. *Gastrointest Endosc* 2012; 75: 775-782 [PMID: 22317883 DOI: 10.1016/j.gie.2011.12.015]
- 37 Wang KX, Ben QW, Jin ZD, Du YQ, Zou DW, Liao Z, Li ZS. Assessment of morbidity and mortality associated with EUS-guided FNA: a systematic review. *Gastrointest Endosc* 2011; 73: 283-290 [PMID: 21295642 DOI: 10.1016/j.gie.2010.10.045]
- 38 Ho KY, Brugge WR. EUS 2008 Working Group document: evaluation of EUS-guided pancreatic-cyst ablation. *Gastrointest Endosc* 2009; 69: S22-S27 [PMID: 19179162 DOI: 10.1016/j.gie.2008.10.059]
- 39 Gan SI, Thompson CC, Lauwers GY, Bounds BC, Brugge WR. Ethanol lavage of pancreatic cystic lesions: initial pilot study. *Gastrointest Endosc* 2005; 61: 746-752 [PMID: 15855986]
- 40 Zhang WY, Li ZS, Jin ZD. Endoscopic ultrasound-guided ethanol ablation therapy for tumors. *World J Gastroenterol* 2013; 19: 3397-3403 [PMID: 23801831 DOI: 10.3748/wjg.v19.i22.3397]
- 41 《中胰腺病杂志》编辑委员会. 我国胰腺囊性肿瘤共识意见(草案2013, 上海). *中华胰腺病杂志* 2013; 13: 79-90
- 42 Oh HC, Seo DW, Song TJ, Moon SH, Park do H, Soo Lee S, Lee SK, Kim MH, Kim J. Endoscopic ultrasonography-guided ethanol lavage with paclitaxel injection treats patients with pancreatic cysts. *Gastroenterology* 2011; 140: 172-179 [PMID: 20950614 DOI: 10.1053/j.gastro.2010.10.001]
- 43 DiMaio CJ, DeWitt JM, Brugge WR. Ablation of pancreatic cystic lesions: the use of multiple endoscopic ultrasound-guided ethanol lavage sessions. *Pancreas* 2011; 40: 664-668 [PMID: 21562447 DOI: 10.1097/MPA.0b013e3182128d06]
- 44 Chan HH, Nishioka NS, Mino M, Lauwers GY, Puricelli WP, Collier KN, Brugge WR. EUS-guided photodynamic therapy of the pancreas: a pilot study. *Gastrointest Endosc* 2004; 59: 95-99 [PMID: 14722560]
- 45 Topazian M, Zhong N, Baron TH, Vege SS, Wang KK. Photodynamic therapy of intraductal papillary mucinous neoplasm. *Endoscopy* 2012; 44: 213-215 [PMID: 22271032 DOI: 10.1055/s-0031-1291539]
- 46 金震东, 李兆申. 消化超声内镜学. 第2版. 上海: 科学出版社, 2011: 523-525
- 47 Kobayashi G, Fujita N, Noda Y, Ito K, Horaguchi J, Obana T, Koshida S, Kanno Y, Yamashita Y, Kato Y, Ogawa T, Sawai T. Lateral spread along the main pancreatic duct in branch-duct intraductal papillary-mucinous neoplasms of the pancreas: usefulness of intraductal ultrasonography for its evaluation. *Dig Endosc* 2011; 23: 62-68 [PMID: 21198919 DOI: 10.1111/j.1443-1661.2010.01063.x]

- 48 孙畅, 潘雪, 金震东, 李兆申, 刘枫. 胆胰管内超声内镜对胰腺疾病的诊断价值. 第二军医大学学报 2010; 31: 756-759
- 49 Itoi T, Sofuni A, Itokawa F, Kurihara T, Tsuchiya T, Ishii K, Tsuji S, Ikeuchi N, Arisaka Y, Moriyasu F. Initial experience of peroral pancreatoscopy combined with narrow-band imaging in the diagnosis of intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas (with videos). *Gastrointest Endosc* 2007; 66: 793-797 [PMID: 17905024]
- 50 Testoni PA, Mangiavillano B, Albarello L, Mariani A, Arcidiacono PG, Masci E, Doglioni C. Optical coherence tomography compared with histology of the main pancreatic duct structure in normal and pathological conditions: an 'ex vivo study'. *Dig Liver Dis* 2006; 38: 688-695 [PMID: 16807151]

编辑 郭鹏 电编 都珍珍



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 2014年版权归百世登出版集团有限公司所有

## • 消息 •

## 《世界华人消化杂志》再次入选《中文核心期刊要目总览》(2011年版)

本刊讯 依据文献计量学的原理和方法, 经研究人员对相关文献的检索、计算和分析, 以及学科专家评审, 《世界华人消化杂志》再次入选《中文核心期刊要目总览》2011年版(即第六版)核心期刊。

对于核心期刊的评价仍采用定量评价和定性评审相结合的方法。定量评价指标体系采用了被引量、被引量、他引量、被摘率、影响因子、被国内外重要检索工具收录、基金论文比、Web下载量等9个评价指标, 选作评价指标统计源的数据库及文摘刊物达到60余种, 统计到的文献数量共计221177余万篇次, 涉及期刊14400余种。参加核心期刊评审的学科专家达8200多位。经过定量筛选和专家定性评审, 从我国正在出版的中文期刊中评选出1982种核心期刊。

《世界华人消化杂志》在编委、作者和读者的支持下, 期刊学术水平稳步提升, 编校质量稳定, 再次被北京大学图书馆《中文核心期刊要目总览》(2011年版)收录。在此, 向关心、支持《世界华人消化杂志》的编委、作者和读者, 表示衷心的感谢! (《世界华人消化杂志》编辑部)。