

# 胰腺导管内乳头状黏液性肿瘤诊疗进展\*

陈 晴 综述 原春辉\*\* 审校

(北京大学第三医院普通外科,北京 100191)

文献标识:A 文章编号:1009-6604(2018)09-0830-05

doi:10.3969/j.issn.1009-6604.2018.09.016

胰腺导管内乳头状黏液性肿瘤 (intraductal papillary mucinous neoplasm, IPMN) 是一种胰腺囊性肿瘤 (pancreatic cystic neoplasm, PCN), 具有一定的恶变潜能。随着腹部 CT 及 MRI 的广泛使用, 胰腺囊性占位的检出率呈明显上升趋势, 同时越来越多的 IPMN 被发现<sup>[1]</sup>。如何准确诊断及治疗 IPMN 是目前临床工作的关注重点, 包括影像学检查、肿瘤标记物筛查、手术时机及方案等。由于 IPMN 恶变的不确定性, 其治疗存在争议。因此, 进一步认识 IPMN 并了解 IPMN 进展有助于临床医生制定有效的诊治方案。

## 1 IPMN 概述

IPMN 起源于胰腺导管上皮, 呈乳头状生长, 由于分泌过多的黏液, 可引起主胰管和(或)分支胰管进行性扩张或囊变。在欧洲及法国正常人群中 IPMN 患病率可能分别达到 4.73%、6.6%<sup>[2]</sup>, 我国尚无大宗数据报道其流行病学情况。临床上 IPMN 并无典型特征性表现, 大部分 IPMN 是在行腹部影像学检查时偶然发现胰腺囊性占位, 常不伴有胰腺相关症状<sup>[3]</sup>, 一些患者可能因胰管堵塞而出现胰腺炎表现, 或者恶心、呕吐、黄疸等, 也可表现为反复发作的慢性胰腺炎。

## 2 IPMN 分型

IPMN 根据肿瘤累及的胰管范围分为主胰管型 (main-duct IPMN, MD-IPMN)、分支胰管型 (branch-duct IPMN, BD-IPMN)、混合胰管型 (mixed-type IPMN)<sup>[4]</sup>; 排除其他原因导致的胰管梗阻后, 影像学

显示主胰管节段性或弥漫性扩张 >5 mm 为主胰管型 IPMN; 囊肿 >5 mm, 与主胰管相通, 但没有主胰管扩张为分支胰管型 IPMN; 同时存在上述两种影像学表现时为混合胰管型 IPMN。

在评估 IPMN 时需要考虑到异型性、淋巴结转移、神经侵犯、组织学类型等。根据其细胞异型程度可以分为浸润性及轻度、重度异型。组织学类型可分为胃型、肠型、胰胆管型、嗜酸细胞型。

组织学分型由 Furukawa 等<sup>[5]</sup>第一次提出, 其评估预后的价值存在争议。Kang 等<sup>[6]</sup>的研究中, IPMN 生存率与组织学亚型无关。Rong 等<sup>[7]</sup>的研究显示, 与胰胆管型相比, 胃、肠型有较低或中等程度的异型, 在其纳入研究的 121 例中, 胰胆管型 29 例中轻中度异型占 17.2%, 胃、肠型 91 例中轻中度异型占 53.8%。4 个亚型的总体生存时间无显著差异, 胃型的总体生存率高于胰胆管型。对侵袭性 IPMN, 胃型、肠型及胰胆管型 5 年生存率没有太大差别。

早期研究<sup>[8,9]</sup>显示胃型转化为恶性肿瘤时, 主要发展为浸润性管状腺癌, 预后远差于来自其他 3 型的浸润性腺癌。2016 年维罗纳共识<sup>[10]</sup>肯定了组织学分型的价值。胃型主要来源于分支胰管型 (69.6%), 而胰胆管型主要来源于主胰管型 (69.0%)<sup>[7]</sup>。在临床工作时, 我们可能更需要重视胃型 BD-IPMN, 早诊断有助于为此型患者带来良好的预后。

2016 年维罗纳共识<sup>[10]</sup>还提出避免使用“局限性浸润”, 取而代之为使用 T1 分期 (T1a ≤ 0.5 cm, 0.5 cm < T1b ≤ 1 cm, T1c > 1 cm), 浸润性肿瘤需要

\* 基金项目: 国家自然科学基金 (81672862)

\*\* 通讯作者, E-mail: ychdoctor@163.com

完整的记录,包括大小、类型、分级、分期等。

### 3 IPMN 各影像学优势

IPMN 的术前诊断虽然需要多方面结合考虑,但影像学是诊断的重要依据。手术指征的把握很大程度上取决于影像结果,很多 IPMN 影像学表现并不典型,导致与其他囊性占位难以区分,此时病史可以帮助鉴别诊断<sup>[11]</sup>。

CT 是 IPMN 在临床上使用频率最高的无创性影像学检查手段之一<sup>[12]</sup>。CT 可以很好地检测出钙化,可以评估囊壁结节、分隔及囊壁增厚<sup>[13]</sup>。CT 能清晰显示出 3 cm 以上的囊性占位,但是 CT 对于评估囊性占位是否为 IPMN 不甚敏感<sup>[14]</sup>,术前评估作用较为局限。虽然 Hanania 等<sup>[15]</sup>通过定量分析评估 IPMN 的恶性潜能观察到在 CT 上重度异型性 IPMN 表现存在差异,尤其是与轻度异型性 IPMN 相比,但是并没有找到特异性的影像学特征。

MRI 是 IPMN 首选的无创检查。因对软组织的高分辨率,MRI 比 CT 更能显示 IPMN 的形态学细节。MRI 能清晰显示囊性占位的内部结构。最重要的是 MRCP 能较好地显影胰腺导管的交通<sup>[16]</sup>,有助于与黏液性囊腺瘤鉴别,但是很多时候无法区分浆液性囊腺瘤。基于 MRI 无放射性,在各版本指南中,MRI 也是保守观察或术后随访的推荐检查。但是 MRI 存在空间分辨率低,对于钙化不敏感等缺陷。Kim 等<sup>[17]</sup>观察到,IPMN 病灶在磁共振扩散加权成像(diffusion weighted imaging, DWI)上扩散受限是其具有恶变的高危特征性表现,能作为 IPMN 是否具有侵袭性的预测因子。联合 IPMN 在 DWI 上扩散受限,比单独使用 2012 年福冈共识<sup>[18]</sup>的“高危因素”及“令人担忧的特征”有更高的诊断正确率。

内镜超声(endoscopic ultrasound, EUS)已经成为诊断 IPMN 非常有价值的工具,对于 EUS 的使用适应证各版本指南有所不同。囊壁结节是预测 IPMN 高危性质的有力证据<sup>[19]</sup>。EUS 虽然有导致黏液堵塞胰管的风险<sup>[20]</sup>,但其最大的优势在于能够检测囊壁结节。另外,EUS 还可以对囊肿进行超声引导细针穿刺,提取囊液进行分析及完善细胞学检查。

PET/CT 虽不作为指南的推荐检查,但 Roch 等<sup>[21]</sup>认为 PET/CT 能提高对 IPMN 恶性风险度预测。

CT、MRI、EUS 检查可发现胰腺形态学改变,其中“高危因素”包括<sup>[4]</sup>:梗阻性黄疸患者胰头部囊性占位;增强的囊壁结节 $\geq 5$  mm,主胰管直径 $> 10$  mm。

“令人担忧的特征”包括<sup>[4]</sup>: $\geq 3$  cm 的囊肿;囊壁结节 $< 5$  mm;囊壁增厚强化;主胰管直径 5~9 mm;主胰管的直径突然改变,远端胰腺萎缩;淋巴结肿大;血清糖类抗原 19-9(carbohydrate antigen 19-9, CA19-9)升高;囊肿生长速度 $> 5$  mm/2 年。存在上述变化都需要进一步行 EUS 的检查。

通过以上检查手段能对原发胰腺囊性占位有一个大致的了解。CT、MRI、EUS 各有优劣,一项针对 125 例接受过 EUS 检查的回顾性研究<sup>[22]</sup>显示,在当 CT 或 MR 上发现一个高危因素,使用 EUS 进行检查诊断高危 IPMN 的敏感性和特异性分别为 80% 和 95%,较出现 2 个横断面影像上的高危因素再进行 EUS 检查(敏感性及特异性分别为 40% 和 100%)更敏感。EUS 虽然诊断是否为高危 IPMN 敏感性更高,并可以抽取囊液进行分析、活检取材等,但其为有创操作,对于内镜医生的水平要求较高。修订版的福冈共识<sup>[4]</sup>提出不倡导对高危 IPMN 进行 EUS 检查以避免肿瘤在腹腔内播散。大部分指南都指出在后期监测、随访过程中需要 EUS 这种有创的检查手段,但推荐在胰腺中心或者三级综合医院,由较高水平的内镜医生进行。

目前的影像学检查不能精确分辨出 PCN 的亚型,影像学诊断与术后病理相符率为 70% 左右<sup>[23]</sup>。基于目前的影像学常用特征,特异度过低。

### 4 分子诊断及生物学标记物

IPMN 的分子诊断及生物学标记物也有了极大进展<sup>[24]</sup>。

致癌基因:研究显示,相对于胰腺导管腺癌,IPMN 更容易发生 *GANS* 基因突变,Singhi 等<sup>[25]</sup>观察到 *GANS* 基因及 *K-ras* 基因突变在 IPMN 中特异度为 98%,敏感度为 84%,而在黏液性囊腺瘤中特异度为 100%,敏感度为 65%,通过 *GANS* 基因能分辨 IPMN 与胰腺黏液性囊腺瘤,而包括 IPMN 在内的胰腺囊性肿瘤中最常见的是 *K-ras* 基因突变。*BRAF*、*MAPK*、*hTERT* 和 *SHH* 基因的表达水平可以用来评估 IPMN 的异型程度。

抑癌基因:抑癌基因的研究都基于 IPMN 的病理标本,研究<sup>[26,27]</sup>显示肿瘤蛋白 53(TP53)超表达,*CDKN2A* (*p16*) 基因、*DPC4* (*SMAD4*) 基因、*BRG1* (*SMARCA4*) 基因、*RNF43* 基因的表达减少或者丧失杂合性, $\beta$ -catenin 在细胞核中的位置都与 IPMN 的胰腺异常形态有关。

肿瘤标记物:癌胚抗原(carcinoembryonic

antigen, CEA) 和 CA19-9 升高是侵袭性癌的标志物, IPMN 囊内液 CEA 升高仅作为黏液组织学标志。在 IPMN 病灶中,膜相关糖蛋白 MUC5AC 的表达水平更高,而糖蛋白 MUC2 和 MUC4 在高危 IPMN 囊液中表达的水平往往是最大的<sup>[28,29]</sup>。虽然在囊液和血清中发现了异常表面蛋白糖,但目前它们的定量在诊断是否可能为恶性肿瘤的效用比在确定 IPMN 异型性水平方面更有价值<sup>[30]</sup>。

中性粒细胞-淋巴细胞比率也能预测 IPMN 浸润恶性度<sup>[31]</sup>,或许在更多实验之后,中性粒细胞-淋巴细胞比率能为临床精确诊断 IPMN 提供新的依据。

虽然目前尚无最佳的肿瘤分子诊断或者生物学标记物,但是综合性分析确实能为临床诊断带来帮助。

## 5 IPMN 治疗进展

关于 IPMN 的治疗,从 2006 仙台指南到 2012 年福冈共识,再到 2015 年美国胃肠病学会关于无症状肿瘤性胰腺囊肿的诊断与管理指南和中国胰腺囊性疾病诊疗指南,2016 年再次修订了 2012 年福冈共识,这些指南各有侧重及缺陷。

2015 年美国胃肠病学会 (American Gastroenterological Association) 发布了无症状 PCN 临床诊疗指南<sup>[32]</sup>,但由于其过于保守,导致漏诊漏治一些恶性病变,受到质疑<sup>[33]</sup>。

2016 年日本仙台会议修改了胰腺囊性肿瘤的临床指南。IPMN 是目前胰腺囊性肿瘤中最具争议的类型。而 BD-IPMN 的监测在此次会议中重点提出,大会同时提出囊壁结节对于预测重度异型性 IPMN 及侵袭性 IPMN 的重大意义。

以下是最新修订版福冈共识<sup>[4]</sup>的指导原则:

### 5.1 手术指征

根据修订版的福冈共识:对于 BD-IPMN,重度异型或者存在壁结节 ( $\geq 5$  mm) 是绝对手术指征。另外,BD-IPMN 存在转变为重度异型或侵袭性肿瘤的风险,对于年龄  $< 65$  岁,囊肿  $> 2$  cm 的患者也建议切除,但指南同时指出这个建议缺乏有力的循证医学依据。

对于 MD-IPMN,主胰管直径  $> 10$  mm、黄疸、存在壁结节都强烈建议手术治疗。

即存在“高危因素”表现的在条件允许的情况下都应该行手术治疗。

除手术之外,部分患者可以保守观察。当患者出现“令人担忧的特征”时,指南提出需要进一步行 EUS 检查。EUS 检查出现壁结节  $\geq 5$  mm,主胰管可

疑受侵,细胞学检测高度怀疑恶变也需要手术治疗。当 EUS 无法确定或囊肿  $> 3$  cm 时则需使用 MRI 或 EUS 每 3~6 个月复查一次。如为需长期监测的年轻患者,仍建议手术治疗。当不存在危险征象时,则根据囊肿的大小选择监测周期:囊肿  $< 1$  cm,6 个月复查一次 CT 或者 MRI,无变化则 2 年复查一次;囊肿 1~2 cm,第 1 年每 6 个月复查一次 CT 或 MRI,之后每年复查一次,连续 2 年无变化则改为每 2 年复查一次;囊肿 2~3 cm,使用 EUS 3~6 个月复查一次,之后使用 CT 或 MRI 每年复查一次,如发现需要长期监测并为年轻患者时可考虑手术。

### 5.2 手术范围

手术是唯一有效的治疗途径,术后若是恶性病理结果可以辅助化疗。IPMN 可发生于胰腺的任何位置,侵袭性 IPMN,根据肿瘤的位置及累及的范围,可行胰十二指肠切除术、全胰切除术、胰体尾保脾或者联合脾切除术等术式,并且根据实际情况,应行 5、6、8a、12b1、12b2、12c、13a、13b、14a、14b、17a、17b 等淋巴结清扫<sup>[34,35]</sup>,结合术中冰冻结果,有可能扩大手术切缘直至切缘阴性。Kaiser 等<sup>[34]</sup>建议对某些 BD-IPMN 病灶行剝除术或节段切除术,虽然短期内手术并发症高,但可以保留胰腺实质的内分泌和外分泌功能。但需要考虑到的是,如果 BD-IPMN 本身为恶性肿瘤或者浸润性肿瘤,从肿瘤角度来说剝除术并不合适。另外,胰腺肿瘤嗜神经生长的特性让小范围切除术存在不确定性,仍需要大量、严格的术后随访来论证。

目前胰腺微创手术技术成熟,开展微创手术可使患者受益。腹腔镜手术<sup>[36]</sup>及机器人手术<sup>[37]</sup>与传统开腹手术相比更昂贵,但具有创口小、术野清晰、并发症少等优势,术中超声还能帮助界定囊肿边界、辨认血管。微创手术提高了患者术后生活质量。

### 5.3 随访

手术切除者,无论切缘是否阴性或者有无侵袭,都需要进行长期持续监测。在具有较高风险的人群,如胰腺导管腺癌家族史、手术切缘阳性的重度异型性 IPMN 和非肠道亚型 IPMN,推荐至少每年 2 次 CT 或 MRI 横断面成像检查。侵袭性 IPMN 的随访与胰腺导管腺癌相同<sup>[38]</sup>。

保守治疗的 IPMN,随访时间存在争议,目前没有可靠的长期随访数据。随访计划与囊肿的大小有关。Lensing 等<sup>[39]</sup>认为,对于保守观察的 BD-IPMN,6 个月内的短期随访很有必要,可以及时发现占位并行手术切除。一项 meta 分析<sup>[40]</sup>显示,对于影像

学检查提示存在高危因素或“令人担忧的特征”但不适合手术的 IPMN, IPMN 相关因素导致的病死率并不高。关于随访的研究还需要进一步完善。

#### 5.4 复发转移

IPMN 术后仍存在一定的复发可能。一项对 130 例非侵袭性 IPMN 切除的分析<sup>[41]</sup>显示, 1 年、5 年、10 年再发 IPMN 的风险分别为 4%、25% 和 62%, 而需要手术的几率分别为 1.6%、14% 和 18%, 发展为侵袭性 IPMN 的风险分别为 0%、7% 和 38%。Miyasaka 等<sup>[42]</sup>的研究显示, 重度异型及浸润性 IPMN 病灶切除后, 5 年及 10 年胰腺导管腺癌发生率分别为 4.5% 和 5.9%。

#### 6 小结

随着科学技术的发展, IPMN 的发现及治疗都有很大进步, 据目前所知, IPMN 的手术死亡率较低, 但出现并发症的概率较高, 激进的手术治疗可能会降低患者的生活质量, 弊大于利; 另一方面, 手术并不能一劳永逸地解决 IPMN 复发或癌变风险, Fritz 等<sup>[43]</sup>认为, 与一般人群相比, BD-IPMN 切除术后的患者出现胰腺导管腺癌的风险更高。所以我们应慎重地选择 IPMN 的治疗方案。但也应该尽量避免漏诊高危患者。在结合临床影像学资料、分子诊断技术及血清生物学标记物的同时, 临床医师要详细询问患者家族史<sup>[44]</sup>及合并症<sup>[45]</sup>, 分层分析 IPMN 患者的癌变风险后再制定治疗计划。目前回顾性临床研究找到了一些 IPMN 癌变风险分层的蛛丝马迹, 但仍缺乏有力的前瞻性证据来论证这些危险因素。临床对于无症状 IPMN 患者手术时机的把握仍很被动。我们下一步需要制定新的实用性 IPMN 癌变风险分层分析模型, 并提高已经发现的危险因素的证据等级。若将上述研究有效结合, 可能为 IPMN 的诊治提供新的临床思路。另外, 手术切除的 IPMN 患者的预后也需要进一步追踪完善。

#### 参考文献

- 1 Klibansky DA, Reid-Lombardo KM, Gordon SR, et al. The clinical relevance of the Increasing incidence of intraductal papillary mucinous neoplasm. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2012, 10(5): 555 - 558.
- 2 Laurent L, Vullierme M, Rebours V, et al. Estimation of the prevalence of intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas in the French population through patients waiting for liver transplantation. *United European Gastroenterol J*, 2017, 5(4): 499 - 503.
- 3 王克, 单云峰. 胰腺囊性肿瘤临床诊治特征分析: 附 112 例报告. *中国普通外科杂志*, 2015, 24(3): 398 - 401.

- 4 Tanaka M, Fernández-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.
- 5 Furukawa T, Klöppel G, Volkan Adsay N, et al. Classification of types of intraductal papillary-mucinous neoplasm of the pancreas: a consensus study. *Virchows Arch*, 2005, 447(5): 794 - 799.
- 6 Kang MJ, Lee KB, Jang JY, et al. Evaluation of clinical meaning of histological subtypes of intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas. *Pancreas*, 2013, 42(6): 959 - 966.
- 7 Rong Y, Wang D, Xu C, et al. Prognostic value of histological subtype in intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas: a retrospective analysis of outcome from one single center. *Medicine (Baltimore)*, 2017, 96(15): e6599.
- 8 Ideno N, Ohtsuka T, Kono H, et al. Intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas with distinct pancreatic ductal adenocarcinomas are frequently of gastric subtype. *Ann Surg*, 2013, 258(1): 141 - 151.
- 9 Mino-Kenudson M, Fernandez-Del Castillo C, Baba Y, et al. Prognosis of invasive intraductal papillary mucinous neoplasm depends on histological and precursor epithelial subtypes. *Gut*, 2011, 60(12): 1712 - 1720.
- 10 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 the pancreatobiliary tract: recommendations of Verona Consensus Meeting. *Ann Surg*, 2016, 263(1): 162 - 177.
- 11 Del Chiaro M, Segersvärd R, Pozzi Mucelli R, et al. Comparison of preoperative conference-based diagnosis with histology of cystic tumors of the pancreas. *Ann Surg Oncol*, 2014, 21(5): 1539 - 1544.
- 12 Berland LL, Silverman SG, Gore RM, et al. Managing incidental findings on abdominal CT: White Paper of the ACR Incidental Findings Committee. *J Am Coll Radiol*, 2010, 7(10): 754 - 773.
- 13 严力, 陈永亮, 张文智, 等. 胰腺黏液性囊性肿瘤的临床病理特点和 CT 影像学特征. *中华肿瘤杂志*, 2014, 36(6): 446 - 450.
- 14 Sahani DV, Kadavigere R, Saokar A, et al. Cystic pancreatic lesions: a simple imaging-based classification system for guiding management. *Radiographics*, 2005, 25(6): 1471 - 1484.
- 15 Hanania AN, Bantis LE, Feng Z, et al. Quantitative imaging to evaluate malignant potential of IPMNs. *Oncotarget*, 2016, 7(52): 85776 - 85784.
- 16 殷小平, 冯宝, 李秋平, 等. MSCT 及 MRI 对胰腺导管内乳头状黏液性肿瘤的诊断. *实用放射学杂志*, 2013, 29(12): 2059 - 2062.
- 17 Kim M, Mi Jang K, Kim SH, et al. Diagnostic accuracy of diffusion restriction in intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas in comparison with “high-risk stigmata” of the 2012 international consensus guidelines for prediction of the malignancy and invasiveness. *Acta Radiol*, 2017, 58(10): 1157 - 1166.
- 18 Tanaka M, Fernández-Del Castillo C, Adsay V, et al. International consensus guidelines 2012 for the management of IPMN and MCN of the pancreas. *Pancreatol*, 2012, 12(3): 183 - 197.
- 19 Marchegiani G, Andrianello S, Borin A, et al. Systematic review,

- meta-analysis, and a high-volume center experience supporting the new role of mural nodules proposed by the updated 2017 international guidelines on IPMN of the pancreas. *Surgery*, 2018 Feb 14. [Epub ahead of print]
- 20 Kim KW, Park SH, Pyo J, et al. Imaging features to distinguish malignant and benign branch-duct type intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas. *Ann Surg*, 2014, 259(1):72 – 81.
  - 21 Roch AM, Barron MR, Tann M, et al. Does PET with CT have clinical utility in the management of patients with intraductal papillary mucinous neoplasm? *J Am Coll Surg*, 2015, 221(1):48 – 56.
  - 22 Sahar N, Razzak A, Kanji ZS, et al. New guidelines for use of endoscopic ultrasound for evaluation and risk stratification of pancreatic cystic lesions may be too conservative. *Surg Endosc*, 2017, 32(5):1 – 7.
  - 23 Baiocchi GL, Portolani N, Missale G, et al. Intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas (IPMN): clinico-pathological correlations and surgical indications. *World J Surg Oncol*, 2010, 8(1):25 – 32.
  - 24 Tulla KA, Maker AV. Can we better predict the biologic behavior of incidental IPMN? A comprehensive analysis of molecular diagnostics and biomarkers in intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas. *Langenbecks Arch Surg*, 2018, 403(2):151 – 194.
  - 25 Singhi AD, Nikiforova MN, Fasanella KE, et al. Preoperative GNAS and KRAS testing in the diagnosis of pancreatic mucinous cysts. *Clin Cancer Res*, 2014, 20(16):4381 – 4389.
  - 26 Sakamoto H, Kuboki Y, Hatori T, et al. Clinicopathological significance of somatic RNF43 mutation and aberrant expression of ring finger protein 43 in intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas. *Mod Pathol*, 2015, 28(2):261 – 267.
  - 27 Abe K, Suda K, Arakawa A, et al. Different patterns of p16INK4A and p53 protein expressions in intraductal papillary-mucinous neoplasms and pancreatic intraepithelial neoplasia. *Pancreas*, 2007, 34(1):85 – 91.
  - 28 Sinha J, Cao Z, Dai J, et al. A gastric glycoform of MUC5AC is a biomarker of mucinous cysts of the pancreas. *PLoS One*, 2016, 11(12):e167070.
  - 29 Maker AV, Katabi N, Gonen M, et al. Pancreatic cyst fluid and serum mucin levels predict dysplasia in intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas. *Ann Surg Oncol*, 2011, 18(1):199 – 206.
  - 30 Fritz S, Hackert T, Hinz U, et al. Role of serum carbohydrate 19-9 and carcinoembryonic antigen in distinguishing between benign and invasive intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas. *Br J Surg*, 2011, 98(1):104 – 110.
  - 31 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. *Ann Surg*, 2017, 266(2):339 – 345.
  - 32 Vege SS, Ziring B, Jain R, et al. American Gastroenterological Association Institute Guideline on the Diagnosis and Management of Asymptomatic Neoplastic Pancreatic Cysts. *Gastroenterology*, 2015, 148(4):819 – 822.
  - 33 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.
  - 34 Kaiser J, Fritz S, Klaus M, et al. Enucleation: a treatment alternative for branch duct intraductal papillary mucinous neoplasms. *Surgery*, 2017, 161(3):602 – 610.
  - 35 Tol JA, Gouma DJ, Bassi C, et al. Definition of a standard lymphadenectomy in surgery for pancreatic ductal adenocarcinoma: a consensus statement by the International Study Group on Pancreatic Surgery (ISGPS). *Surgery*, 2014, 156(3):591 – 600.
  - 36 Schwarz L, Fleming J, Katz M, et al. Total laparoscopic central pancreatectomy with pancreaticogastrostomy for high-risk cystic neoplasm. *Ann Surg Oncol*, 2016, 23(3):1035.
  - 37 Konstantinidis IT, Jutric Z, Eng OS, et al. Robotic total pancreatectomy with splenectomy: technique and outcomes. *Surg Endosc*, 2017 Dec 22. [Epub ahead of print]
  - 38 Winter JM, Jiang W, Basturk O, et al. Recurrence and survival after resection of small intraductal papillary mucinous neoplasm-associated carcinomas ( $\leq 20$ -mm invasive component). *Ann Surg*, 2016, 263(4):793 – 801.
  - 39 Lensing RJ, Bipat S. Incidences of pancreatic malignancy and mortality in patients with untreated branch-duct intraductal papillary mucinous neoplasms undergoing surveillance: a systematic review. *Pancreas*, 2017, 46(9):1098 – 1110.
  - 40 Vanella G, Crippa S, Archibugi L, et al. Meta-analysis of mortality in patients with high-risk intraductal papillary mucinous neoplasms under observation. *Br J Surg*, 2018, 105(4):328 – 338.
  - 41 He J, Cameron JL, Ahuja N, et al. Is it necessary to follow patients after resection of a benign pancreatic intraductal papillary mucinous neoplasm? *J Am Coll Surg*, 2013, 216(4):657 – 665.
  - 42 Miyasaka Y, Ohtsuka T, Tamura K, et al. Predictive factors for the metachronous development of high-risk lesions in the remnant pancreas after partial pancreatectomy for intraductal papillary mucinous neoplasm. *Ann Surg*, 2016, 263(6):1180 – 1187.
  - 43 Fritz S, Küper-Steffen R, Feilhauer K, et al. Resection of benign side-branch intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas: is long term follow-up indicated? *Medicine (Baltimore)*, 2018, 97(7):e9894 – 9897.
  - 44 Carr RA, Kiel BA, Roch AM, et al. Cancer history: a predictor of IPMN subtype and dysplastic status? *Am J Surg*, 2018, 215(3):522 – 525.
  - 45 Morales-Oyarvide V, Mino-Kenudson M, Ferrone CR, et al. Diabetes mellitus in intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas is associated with high-grade dysplasia and invasive carcinoma. *Pancreatol*, 2017, 17(6):920 – 926.

(收稿日期:2018-03-13)

(修回日期:2018-05-23)

(责任编辑:王惠群)