

文章编号:1005-2208(2015)05-0515-04

DOI:10.7504/CJPS.ISSN1005-2208.2015.05.17

2015年美国胃肠病学会《无症状性胰腺囊性肿瘤诊治指南》解读

孙 备, 冀 亮

【摘要】 随着现代医学影像学的不断发展与进步,越来越多的胰腺囊性疾病被检出。相对于胰腺假性囊肿,胰腺囊性肿瘤的诊治尚存较多争议与不足,而循证医学证据的欠缺也导致国际上尚无权威性规范可供遵循。最近,美国胃肠病学会针对无症状性胰腺囊性肿瘤提出了10条共识性专家建议及相应的诊治方案,主张放宽监测及随诊间期、收紧手术指征。

【关键词】 胰腺囊性病变;胰腺囊性肿瘤

中图分类号:R6 文献标志码:A

The interpretation of American Gastroenterological Association Institute Guideline on the diagnosis and management of asymptomatic neoplastic pancreatic cysts (Version 2015) SUN Bei, Ji Liang. Department of Pancreatic and Biliary Surgery, the First Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150001, China

Corresponding author: SUN Bei, E-mail: sunbei70@tom.com

Abstract There are increasing incidental identifications of pancreatic cystic lesions with the great improvements in diagnosis by utilizing the modern polished imaging techniques. Being contrast to the pancreatic pseudocysts, there are so many inconsistency and insufficiency in the management of pancreatic cystic neoplasms (PCNs), and there is no widely approved guideline to be referred to as the consequence of defected evidence-based proofs. Recently, the American Gastroenterological Association released their consensus on the diagnosis and management of asymptomatic PCNs, including ten expertised recommendations and one supplemental scheduled program, with the advocate of loosening the surveillance intervals and restricting the indications for surgery.

Keywords pancreatic cystic lesion; pancreatic cystic neoplasm

基金项目:国家自然科学基金项目(No.81370565, No.81372613)

作者单位:哈尔滨医科大学附属第一医院胰胆外科,黑龙江哈尔滨150001

通信作者:孙备, E-mail: sunbei70@tom.com

近年来,随着现代医学影像学的不断发展与进步,胰腺囊性病变(pancreatic cystic lesions, PCLs)的检出率逐年增高^[1]。据统计,在因非特异性指征而行腹部MRI检查的病人中,意外发现PCLs者约占15%^[2]。其大多为胰腺假性囊肿,少数为一系列起源不同、生物学行为各异的胰腺囊性肿瘤(pancreatic cystic neoplasms, PCNs)及更为罕见的非肿瘤性PCLs(如寄生虫性囊肿、先天性囊肿等)。目前,相对于胰腺假性囊肿,PCNs的诊治尚存较多争议与不足,而循证医学证据的欠缺也导致国际上尚无权威性规范可供遵循^[3-5]。2015年4月,基于已完成的大规模循证性系统回顾与分析,美国胃肠病学会(American Gastroenterological Association, AGA)发布了针对无症状性PCNs诊治指南(以下简称AGA指南)及相应的临床诊治方案(表1、图1),旨在准确地鉴别病变性质和合理、适时地进行监测及干预^[2,6]。GRADE(Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation)分级,该指南中各项建议(除第一项)均给出了建议强度(强烈推荐、有条件推荐)及证据质量(高、中、低、极低)。须特别指出,该指南不适用于某些易于鉴别且早期干预态度相对明确的PCNs,例如实性假乳头状瘤(solid pseudopapillary neoplasm, SPNs)、主胰管型导管内乳头状黏液瘤(main duct intraductal papillary mucinous neoplasms, MD-IPMNs)、神经内分泌瘤等。

1 术前监测(建议1~5,表1)

现已证实,大部分PCNs为良性病变,且罕有恶变^[7];对于有明显症状、确诊及可疑恶性的PCNs,手术切除仍是最主要的治疗手段^[8]。因此,对于意外发现的无症状性PCNs,合理设定术前监测间期及准确把握手术指征尤为重要。在当今相对紧张的医患关系背景下,临床医师应详细告知病人其诊治计划中的潜在利弊:一方面,相对频繁的监测及激进的手术态度往往给病人带来较高的医疗费用及较大的身心创伤,尤其是胰腺手术后的高并发症发生率(33%)仍是目前不可忽视的一大难题^[9];另一方面,监测间期的延长及保守的手术态度可能造成部分病人错过手术的最佳时机。因此,建议1更像是善意的提醒,并未说明建议强度及证据质量。

相对于CT及内镜超声(EUS),MRI具有无创、无放射性损伤等优势;且MRI具有较高的组织分辨率,可清晰显

示囊肿的结构特点及其与胰管的关系,是监测PCNs的首选方式^[2-4]。行MRI检查时须明确以下与PCNs恶变相关的危险因素:囊肿直径 ≥ 3 cm、囊内存在实性成分及伴有胰管扩张,其中最具鉴别诊断价值的是囊内是否存在实性成分。AGA指南中对于不伴有MRI危险因素的无症状性PCNs给出了相对于其他共识性指南较为宽松的监测建议(建议2),其原因除了考虑此类病人几乎不会发生恶变外,还有节约医疗资源、降低监测病人基数、减少病人医疗费用及身心创伤等因素。

如前所述,囊肿直径 ≥ 3 cm、囊内存在实性成分及伴有胰管扩张是PCNs恶变的MRI危险因素,其中囊内存在实性成分者恶性几率是囊内无实性成分者的8倍^[6],但这仅是相对风险系数,而考虑到PCNs的总体患病率较低,囊内存在实性成分的绝对风险也随之降低。因此,不同于欧洲胰腺腺囊性肿瘤学组针对无症状性分支胰管型IPMNs(BD-IPMNs)提出的建议,即无论囊肿的大小,只要囊内存在实性成分或伴有胰管扩张即考虑手术治疗^[4],AGA指南给出了相对折中的诊治建议:若无症状性PCNs同时伴有至少2个MRI危险因素,应进一步行EUS引导下的细针穿刺活检(fine needle aspiration, FNA),然后再考虑是否建议手术治疗(建议3)。EUS-FNA除了可近距离显示PCNs囊壁的局部解剖层次及细节外,还可实现对囊壁、囊液的取材以及肿瘤标记物、淀粉酶和其他分子生物学指标(CEA、CA19-9、k-ras基因突变等)的检测,这些优点均有助于鉴别病变性质。

EUS-FNA判断PCNs恶变的准确率为40%~93%^[10-11],

变化范围较大,考虑多是由于操作者经验及技术的参差不齐造成。目前,国内外学者普遍认同EUS-FNA不能作为单独手段用于PCNs诊治方案的制定。加之行EUS-FNA者必然已伴有至少2个MRI危险因素,AGA指南(建议4)对于EUS-FNA检查无阳性细胞学检查结果或其他潜在危险者给出了与建议1相同的5年监测计划;而对于EUS-FNA后5年监测期内出现新的MRI危险因素和(或)显著变化者,AGA指南推荐复查EUS-FNA(建议5),旨在确保该时期内无恶变被遗漏。

2 术前监测终止的指征(建议6,表1)

据Scheiman等^[6]报道,即便将所有胰腺癌均视为起源于PCNs,任一意外发现的PCNs的恶性概率也仅为0.25%;而PCNs的每年恶变率为0.24%。故AGA指南建议,对于5年监测期满仍无MRI显著变化者可终止继续监测(建议6)。

3 手术指征与时机(建议7~8,表1)

EUS-FNA阳性细胞学检查结果对于诊断恶性PCNs的特异度可达85%^[12],在此基础上若存在至少2项MRI危险因素则大大增加了恶性PCNs的风险,建议行手术治疗(建议7)。与此同时,即便无EUS-FNA阳性细胞学检查结果或其他危险因素,AGA指南仍建议对囊内存在实性成分和伴有胰管扩张的任一大小的PCNs考虑手术治疗(建议7)。目前,尚无有关联合多重MRI危险因素对于PCNs恶性风险评估的报道,但从一般规律看,多重危险因素的叠加

表1 2015年AGA《无症状性胰腺囊性肿瘤诊治指南》要点

共识性建议	推荐强度	证据质量
术前监测		
1 在制定与实施任何术前监测计划之前,建议向病人详细告知该计划潜在的利弊	无	无
2 对于直径 < 3 cm且无实性成分或胰管扩张的无症状性PCNs,建议1年后复查MRI。若无囊肿大小或其他影像学特征的改变,则此后每2年复查一次MRI,共5年	有条件推荐	极低
3 对于伴有至少2个MRI危险因素的无症状性PCNs,建议行EUS-FNA	有条件推荐	极低
4 若EUS-FNA无阳性细胞学检查结果或其他潜在危险,建议1年后复查MRI,此后每2年复查一次MRI以确保病变无恶变风险	有条件推荐	极低
5 若监测期内PCNs出现明显变化,包括囊内出现实性成分、胰管扩张和(或)囊肿直径 ≥ 3 cm,建议行EUS-FNA	有条件推荐	极低
术前监测终止的指征		
6 若5年监测期满仍未见明显的特征性影像学改变或已不再具备外科指征,建议终止监测	有条件推荐	极低
手术指征及时机		
7 若发现囊肿内存在实性成分伴胰管扩张(须分别经MRI及EUS同时确诊)和/或EUS-FNA阳性细胞学检查结果及潜在风险,建议手术治疗	有条件推荐	极低
8 无症状性PCNs的手术治疗应在高水平的胰腺外科专业化中心进行	强烈推荐	极低
术后随访		
9 术后病理检查证实为浸润性癌及非典型性增生的无症状性PCNs,术后应每2年行一次MRI检查残余胰腺	有条件推荐	极低
10 对于无恶性病变或重度不典型性增生的无症状性PCNs术后病人,不建议常规开展随访	有条件推荐	极低

往往会产生一定的额外效应,其判断疾病风险的特异度可>95%,尤其是相对于恶性PCNs的极低发病率,应给予多重危险因素的叠加效应以足够重视。在此特别强调,建议7中提及的囊内存在实性成分及伴有胰管扩张须分别经MRI和EUS同时确诊,以此区别于欧洲胰腺囊性肿瘤学组的有关建议,同时消除与建议3、建议5相矛盾的误解。

据Wasif等^[13]研究显示,胰腺手术的总体手术死亡率为6.6%;而Scheiman等^[6]则报道,该指标在高水平胰腺治疗中心仅为2%。由于恶性PCNs罕见,故在考虑手术治疗无症状性PCNs前,应首先权衡手术利弊,即在手术相关风险(并发症发生率及病死率)与明确病变性质、降低恶性肿瘤相关病死率之间进行取舍。虽然缺乏针对PCNs的特异性证据支持,AGA指南中仍强烈建议无症状性PCNs的手术治疗应在高水平的胰腺外科专业化中心进行,以确保治疗的安全性及有效性(建议8)。

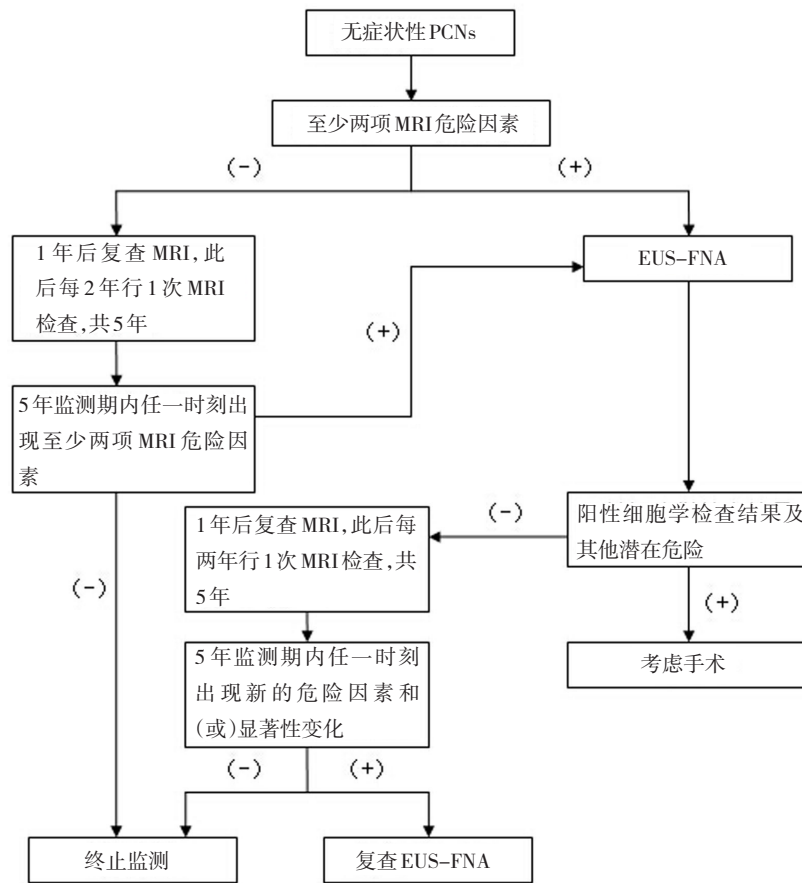
4 术后随访(建议9~10,表1)

据报道,恶性PCNs病人术后5年总体存活率约为28%^[14],略优于胰腺癌的预后,但仍不容乐观。究其原因,目前普遍认同的是“区域性缺陷”概念:即使病变已被完整

切除,术后继续暴露于危险因素(如吸烟、饮酒等)和病人自身的成瘤基因背景均可能导致残余胰腺复发PCNs^[15]。所以,AGA指南对于术后病理检查证实为浸润性癌及不典型性增生者建议术后每2年行1次MRI检查以复查残余胰腺(建议9),确保尽早发现复发灶并给予及时干预。

对于无恶性病变或重度不典型增生的无症状性PCNs,由于其术后5年总体存活率可达80%~100%^[6],且已不再具备常规监测与随访的指征,故与大多数共识性指南相同,AGA指南亦不建议常规开展术后随访(建议10)。

综上所述,2015年AGA版指南对于无症状性PCNs的监测与治疗给出了一整套循序渐进式的实施方案(图1),兼具科学性、条理性及可发展性的优点,有利于临床医师有序、恰当的开展有效监测与治疗。当然,由于PCNs本身发病率偏低且由一系列起源不同、生物学行为各异的亚型组成,临床上常常难以开展高质量、特异性强的大样本随机对照临床试验,故与其他共识性指南相同,AGA版指南中的各建议均因缺乏相对有力的证据支持而强度欠佳^[16]。无论如何,基于大规模系统性回顾与分析的AGA版指南是针对无症状性PCNs提出的第一份循证性文件,其特点是凸显了放宽监测及随诊间期、收紧手术指征等颇具争



MRI危险因素:囊肿直径≥3cm、囊内存在实性成分、胰管扩张

图1 2015年AGA无症状性PCNs诊治方案

议性的新理念。目前,笔者也在积极参与国内胰腺囊性病病变诊治指南讨论稿的修订,相信随着诊治技术的不断发展和国内、外同道的不懈探索,定将制定出更为权威且广为适用的指南以规范PCNs的诊治。

参 考 文 献

- [1] de Jong K, Nio CY, Hermans JJ, et al. High prevalence of pancreatic cysts detected by screening magnetic resonance imaging examinations [J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2010, 8(9): 806-811.
- [2] Vege SS, Ziring B, Jain R, et al. American gastroenterological association institute guideline on the diagnosis and management of asymptomatic neoplastic pancreatic cysts [J]. *Gastroenterology*, 2015, 148(4): 819-822.
- [3] Tanaka M, Fernandez-del Castillo C, 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.
- [4] Del Chiaro M, Verbeke C, Salvia R, et al. European experts consensus statement on cystic tumours of the pancreas [J]. *Dig Liver Dis*, 2013, 45(9): 703-711. PMID: 23415799.
- [5] 赵玉沛. 进一步提高胰腺囊性肿瘤的整体诊治水平 [J]. *中国实用外科杂志*, 2013, 33(6): 431-433.
- [6] Scheiman JM, Hwang JH, Moayyedi P. American Gastroenterological Association technical review on the diagnosis and management of pancreatic cysts [J]. *Gastroenterology*, 2015, 148(4): 824-848.
- [7] Gardner TB, Glass LM, Smith KD, et al. Pancreatic cyst prevalence and the risk of mucin-producing adenocarcinoma in US adults [J]. *Am J Gastroenterol*, 2013, 108(10): 1546-1550.
- [8] 杨尹默, 王君, 陈依然, 等. 胰腺囊性肿瘤诊治中的几个热点及难点问题 [J]. *中国实用外科杂志*, 2013, 33(6): 438-442.
- [9] Gomez D, Rahman SH, Wong LF, et al. Predictors of malignant potential of cystic lesions of the pancreas [J]. *Eur J Surg Oncol*, 2008, 34(8): 876-882.
- [10] Ahmad NA, Kochman ML, Brensinger C, et al. Interobserver agreement among endosonographers for the diagnosis of neoplastic versus non-neoplastic pancreatic cystic lesions [J]. *Gastrointest Endosc*, 2003, 58(1): 59-64.
- [11] Khashab MA, Kim K, Lennon AM, et al. Should we do EUS/FNA on patients with pancreatic cysts? The incremental diagnostic yield of EUS over CT/MRI for prediction of cystic neoplasms [J]. *Pancreas*, 2013, 42(4): 717-721.
- [12] Frossard JL, Amouyal P, Amouyal G, et al. Performance of endosonography-guided fine needle aspiration and biopsy in the diagnosis of pancreatic cystic lesions [J]. *Am J Gastroenterol*, 2003, 98(7): 1516-1524.
- [13] Wasif N, Bentrem DJ, Farrell JJ, et al. Invasive intraductal papillary mucinous neoplasm versus sporadic pancreatic adenocarcinoma: a stage-matched comparison of outcomes [J]. *Cancer*, 2010, 116(14): 3369-3377.
- [14] Worni M, Akushevich I, Gloor B, et al. Adjuvant radiotherapy in the treatment of invasive intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas: an analysis of the surveillance, epidemiology, and end results registry [J]. *Ann Surg Oncol*, 2012, 19(4): 1316-1323.
- [15] Remotti HE, Winner M, Saif MW. Intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas: clinical surveillance and malignant progression, multifocality and implications of a field-defect [J]. *JOP*, 2012, 13(2): 135-138.
- [16] 伍晓汀, 夏霖. 浅谈循证医学应用于普通外科临床实践利弊与对策 [J]. *中国实用外科杂志*, 2015, 35(1): 34-35.
(2015-04-12 收稿)

(上接514页)

- treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (RAINBOW): a double-blind, randomised phase 3 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2014, 15(11): 1224-1235.
- [9] Ford HE, Marshall A, Bridgewater JA, et al. Docetaxel versus active symptom control for refractory oesophagogastric adenocarcinoma (COUGAR-02): an open-label, phase 3 randomised controlled trial [J]. *Lancet Oncol*, 2014, 15(1): 78-86.
 - [10] Hironaka S, Ueda S, Yasui H, et al. Randomized, open-label, phase III study comparing irinotecan with paclitaxel in patients with advanced gastric cancer without severe peritoneal metastasis after failure of prior combination chemotherapy using fluoropyrimidine plus platinum: WJOG 4007 trial [J]. *J Clin Oncol*, 2013, 31(35): 4438-4444.
 - [11] Sym SJ, Hong J, Park J, et al. A randomized phase II study of biweekly irinotecan monotherapy or a combination of irinotecan plus 5-fluorouracil/leucovorin (mFOLFIRI) in patients with metastatic gastric adenocarcinoma refractory to or progressive after first-line chemotherapy [J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2013, 71(2): 481-488.
 - [12] Thuss-Patience PC, Kretschmar A, Bichev D, et al. Survival advantage for irinotecan versus best supportive care as second-line chemotherapy in gastric cancer—a randomised phase III study of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIO) [J]. *Eur J Cancer*, 2011, 47(15): 2306-2314.
(2015-03-04 收稿)