

· 论著 ·

不同危险度分层后的胰腺导管内乳头状黏液瘤恶性潜能及预后分析*

沈珊珊 钱雪恬 柳兴慧 石梦月 余媛媛 聂双 彭春艳 孔波 王雷 邹晓平
吕瑛

【摘要】 目的 分析本中心根据福冈指南进行不同危险度分层后的胰腺导管内乳头状黏液瘤 (IPMN) 患者的恶性潜能、预后及危险因素。**方法** 回顾性分析 2009 年至 2016 年在南京大学医学院附属鼓楼医院诊断为 IPMN 患者的临床特征、治疗方式及预后, 根据危险度分层, 进行回顾性分析。**结果** 纳入 94 例 IPMN, 高危组 46 例, 中危组 30 例, 低危组 18 例。外科手术组中, 高危和中危组分别有 19.2% (5/26) 和 12.5% (2/16) 患者术后病理为恶性 ($P=0.690$), 术后 5 年生存率分别为 73.9% 和 77.0% ($P=0.830$)。未行外科手术组中, 高、中和低危组 5 年内分别有 33.3% (6/18)、16.7% (2/12) 和 0 例 (0/18) 进展为胰腺癌 ($P<0.05$), 3 组患者的 5 年生存率分别为 49.5%、85.7% 和 100.0% ($P=0.025$)。黄疸与预后显著相关 ($P<0.01$), 风险比为 8.883 (95% CI : 2.953~26.721)。**结论** 黄疸是影响 IPMN 预后的重要危险因素。关于 IPMN 的治疗, 高危组推荐外科手术治疗, 低危组可随访, 而对于中危组, 应结合个体化原则, 综合考虑多项危险因素, 在适当的时候进行外科手术干预。

【关键词】 预后; 黄疸; 胰腺导管内乳头状黏液瘤; 危险度分层; 恶性潜能

基金项目: 南京市杰出青年基金项目 (JQX16026); 南京市国际联合研发项目 (201605082); 中央高校基本科研业务费专项资金 (021414380152)

Malignancy and prognosis analysis for intraductal pancreatic mucinous neoplasms based on risk stratification Shen Shanshan, Qian Xuettian, Liu Xinghui, Shi Mengyue, Yu Yuanyuan, Nie Shuang, Peng Chunyan, Kong Bo, Wang Lei, Zou Xiaoping, Lyu Ying. Department of Gastroenterology, Drum Tower Hospital Affiliated to Medical School of Nanjing University, Nanjing 210008, China

Corresponding author: Lyu Ying, Email: lyu1999@126.com

【Abstract】 Objective To evaluate the potential malignancy, prognosis and risk factors for intraductal pancreatic mucinous neoplasm (IPMN), which were classified into different risk levels based on Fukuoka guideline. **Methods** A retrospective analysis of patients with IPMN diagnosed at Nanjing Drum Tower Hospital from 2009 to 2016 was conducted. Clinical characteristics, treatment and prognosis of IPMNs were analyzed. **Results** A total of 94 IPMN patients were included and divided into 3 groups according to Fukuoka guideline, 46 patients in high-risk group (HR), 30 in group of worrisome features (WF), and 18 in low-risk group (LR). For patients undergoing surgery treatment, there were 5 cases (19.2%, 5/26) in HR group and 2 cases (12.5%, 2/16) in WF group whose postoperative pathological findings were malignant ($P=0.690$). The 5-year survival rates after operations were 73.9% and 77.0% in HR and WF group, respectively ($P=0.830$). For patients without surgery treatment, in a 5-year follow-up, there were 6 cases (33.3%, 6/18), 2 cases (16.7%, 2/12) and 0 (0.0%, 0/18) progressing into pancreatic cancers in HR, WF and LR groups, respectively ($P<0.05$). In addition, among the three groups, the 5-year survival rates were 49.5%, 85.7% and 100.0% ($P=0.025$). Jaundice was significantly related to prognosis ($P<0.01$) and the hazard ratio was 8.883 (95% CI : 2.953~26.721). **Conclusion** Jaundice is a predictive risk factor for survival of IPMN. As for the treatment to IPMN, patients in HR group should receive surgery treatment

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-5232.2017.12.000

作者单位: 210008 南京, 南京大学医学院附属鼓楼医院消化内科

通信作者: 吕瑛, Email: lyu1999@126.com

while those in LR group can be followed up. For patients in WF group, the treatment should be customized, with evaluation of predictive risk factors, and operations can be performed when needed.

【Key words】 Prognosis; Jaundice; Intraductal papillary mucinous neoplasm; Risk stratification; Malignancy

Fund program: Outstanding Youth Project of Nanjing (JQX16026); Nanjing International Joint Research Project (201605082); The Fundamental Research Funds for the Central Universities (021414380152)

胰腺导管内乳头状黏液瘤(intraductal papillary mucinous neoplasm, IPMN)是最常见的胰腺囊性肿瘤,分为主胰管型(main-duct type, MD-IPMN)、混合型(Mixed type)以及分支胰管型(branch-duct type, BD-IPMN)^[1]。目前对于 IPMN 随访策略的制定是研究热点,主要依据有三个国际指南,分别为福冈指南(Fukuoka Guideline)、欧洲指南以及美国胃肠病学会(AGA)指南^[2-4],其中 AGA 指南相对保守;而福冈指南比较细化,其对 IPMN 进行了危险度分层,与 IPMN 的国内指南几乎一致^[5]。由于 IPMN 本身的复杂性,尤其是随访策略的制定,国内外的指南并无统一标准。本文对南京大学医学院附属鼓楼医院近 7 年诊断的 94 例 IPMN 进行回顾性分析,总结临床特征、治疗方式及预后,探讨根据福冈指南对 IPMN 进行危险度分层后,不同患者的恶性潜能、预后及相关危险因素。

资料与方法

一、研究对象

收集南京大学医学院附属鼓楼医院从 2009 年 3 月至 2016 年 10 月收治的 94 例具有完整临床资料的 IPMN 患者。回顾分析患者的临床特征、血清 CEA、CA19-9 值、超声内镜下特征、术后病理、预后等情况。纳入标准:(1)手术患者:术后病理确诊 IPMN;(2)未手术患者:结合 CT、MRI、EUS,或行 ERCP,临床诊断为 IPMN。排除标准:(1)无法找到术后病理切片;(2)病理提示不属于 IPMN;(3)临床资料不完整。

二、诊断标准及危险分层标准

1. 诊断标准:参考福冈指南^[2]。

2. 危险分层标准:参考福冈指南^[2]。具体分为如下三种:

(1) 高危组:1) 梗阻性黄疸;2) 出现壁结节;3) 主胰管直径 ≥ 10 mm。符合其中一项即为高危组。

(2) 中危组:1) 大小 ≥ 3 cm;2) 增厚的囊壁;3) 主胰管的直径 5~9 mm;4) 出现不强化壁结节;5) 陡然变化的主胰管直径伴随远端胰管萎缩;6) 反复发作胰腺炎。符合其中一项即为中危组。

(3) 低危组:无以上任何一项。

三、治疗方式

各类 IPMN 的具体临床处理方式不同,包括外科手术、ERCP 和随访观察。依据临床诊断、患者健康状况以及个人意愿,外科手术治疗共计 42 例,包括高危组 26 例和中危组 16 例。未接受外科手术治疗患者共计 52 例,其中有 7 例患者接受 ERCP 治疗,余 45 例患者均进行随访观察。

四、随访

从患者确诊为 IPMN 后开始随访,每半年随访一次,随访截止时间为 2016 年 12 月。随访方式包括电话及门诊复诊。定期行 CT 或 MRI 等影像学检查,病灶最大直径在 2~3 cm 的 IPMN 定期行 EUS 检查,关注患者病灶变化并监测血清 CEA 或 CA19-9 水平,病灶进展超出随诊指征者建议外科手术治疗。

五、统计学方法

应用 SPSS 24.0 软件进行统计分析,计量资料以均数 $\pm$ 标准差表示并行 t 检验,计数资料进行 χ^2 检验,生存分析由 Kaplan-Meier 方法计算,结果进行 Log-rank 检验。对于单因素分析具有统计学差异的指标,应用 Cox 比例风险模型进一步评估影响生存情况的危险因素。 $P < 0.05$ 认为差异有统计学意义。

结 果

一、入组情况及危险度分层

检索 IPMN 的诊断共获得 122 例患者,经上述入组及排除标准筛选,共 94 例入组,术后病理确诊 42 例,临床诊断 52 例。外科手术组包括 26 例高危及 16 例中危,无低危患者;未行外科手术组包括 20 例高危、中危 14 例及 18 例低危(图 1)。截止末次

随访, 外科手术组中, 高危和中危组分别有 5 例 (19.2%, 5/26) 和 2 例 (12.5%, 2/16) 术后病理为恶性 ($P=0.690$)。未行外科手术组中, 高、中和低危组中分别有 6 例 (33.3%, 6/18)、2 例 (16.7%, 2/12) 和 0 例 (0.0%, 0/18) 进展为胰腺癌, 3 组比较差异有统计学意义 ($P=0.027$)。

二、临床特征

IPMN 患者男性 56 例, 女性 38 例, 男女比例 1.47:1, 平均年龄 (64 ± 12) 岁 (33~91 岁)。79.8% (75/94) 的 IPMN 患者在就诊时有临床表现, 高、中及低危组分别为 84.8% (39/46), 93.3% (28/30) 及 44.4% (8/18), 3 组相比差异有统计学意义 ($P=0.0001$)。3 组之间具有统计学差异的临床表现指标为黄疸、合并急慢性胰腺炎或相应病史、腹痛。高危组、中危组和低危组中腹痛均是主要的临床表现 (52.2% 比 66.7% 比 22.2%, $P=0.019$), 其次是合并急慢性胰腺炎或相应病史 (17.4% 比 36.7% 比 0.0%, $P=0.007$) 以及黄疸 (15.2% 比 0.0% 比 0.0%, $P=0.012$) (表 1)。

三、超声内镜下表现及血清学检查结果

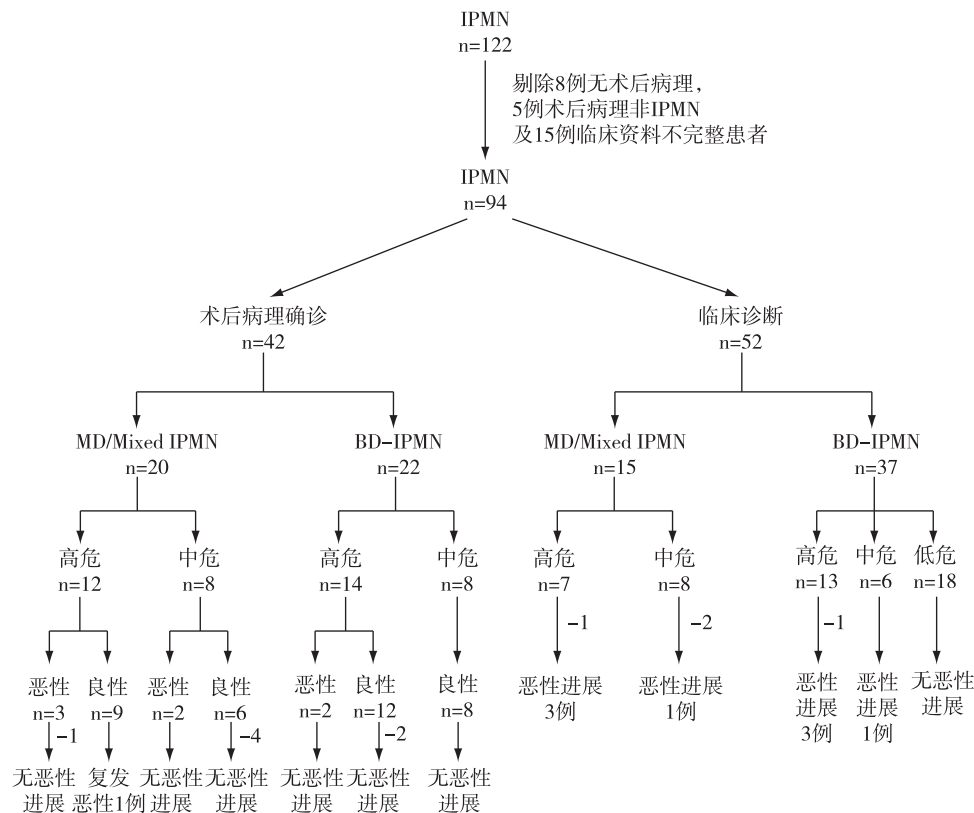
超声内镜下结果显示, 高、中和低危组分别有

28.3% (13/46)、26.7% (8/30) 和 0 (0/18) 的囊肿直径 ≥ 3 cm, 3 组比较差异有统计学意义 ($P=0.040$); 而在其他表现上 (病灶数、病灶部位及壁结节), 3 组之间差异无统计学意义 ($P=0.514$, $P=0.276$ 及 $P=0.136$)。血清学检查结果 (血清 CEA 和血清 CA19-9) 也未提示 3 组之间存在统计学差异 ($P=0.064$ 及 $P=0.173$) (表 1)。

五、随访

外科手术组高危 3 例失访, 中危 4 例失访; 未行外科手术组高危 2 例失访、中危 2 例失访。共 83 例患者完成随访 (包括 35 例术后患者及 48 例未行外科手术治疗患者), 总体随访率 88.3%, 中位随访时间 36.1 个月 (2 个月~7 年)。35 例行外科手术的 IPMN 患者术后 5 年生存率为 75.0%, 其中高危和中危组患者的术后 5 年生存率分别为 73.9% 和 77.0% ($P=0.830$) (图 2)。术后患者随访过程中共计死亡 6 例, 死亡原因包括合并胰腺癌 (2 例高危, 2 例中危), 胰痿 (1 例中危) 及其他肿瘤 (1 例高危)。

48 例未行外科手术治疗的患者 5 年生存率为 74.0%, 高、中和低危组患者的 5 年生存率分别为 49.5%、85.7% 和 100.0% ($P=0.025$) (图 3)。随访



注: IPMN: 胰腺导管内乳头状黏液瘤; MD/Mixed IPMN: 主胰管型或混合型 IPMN; BD-IPMN: 分支胰管型 IPMN; n: 例数, -n: 失访例数

图 1 纳入 IPMN 患者的流程图

表 1 IPMN 的临床特征及 IPMN 危险度分层比较

特征	总例数 (%)	高危组[<i>n</i> (%)]	中危组[<i>n</i> (%)]	低危组[<i>n</i> (%)]	<i>P</i> 值
性别					
男	56(59.6)	28(60.9)	16(53.3)	12(66.7)	0.640
女	38(40.4)	18(39.1)	14(46.7)	6(33.3)	
平均年龄(岁)	64	65	62	64	0.725
临床表现					
无	19(20.2)	7(15.2)	2(6.5)	10(55.6)	0.000 1
有	75(79.8)	39(84.8)	28(93.3)	8(44.4)	
黄疸	7(7.4)	7(15.2)	0(0.0)	0(0.0)	0.019
体重减轻 ^a	3(3.2)	3(6.5)	0(0.0)	0(0.0)	0.199
合并糖尿病	12(12.8)	6(13.0)	2(6.7)	4(22.2)	0.294
合并急、慢性胰腺炎或相应病史	19(20.2)	8(17.4)	11(36.7)	0(0.0)	0.007
腹痛 ^b	48(51.1)	24(52.2)	20(66.7)	4(22.2)	0.012
血清 CEA ^c					
≤5 μg/L	89(94.7)	41(89.1)	30(100.0)	18(100.0)	0.064
>5 μg/L	5(5.3)	5(10.9)	0(0.0)	0(0.0)	
血清 CA19-9 ^d					
≤37 U/mL	78(83.0)	35(76.1)	26(86.7)	17(94.4)	0.173
>37 U/mL	16(17.0)	11(23.9)	4(13.3)	1(5.6)	
超声内镜下表现病灶数					
单发	86(91.5)	43(93.5)	26(86.7)	17(94.4)	0.514
多发	8(8.5)	3(6.5)	4(13.3)	1(5.6)	
病灶部位					
胰头	47(54.7)	27(62.8)	11(42.3)	9(53.0)	0.276
胰体	29(33.7)	11(25.6)	13(50.0)	5(29.4)	
胰尾	10(11.6)	5(11.6)	2(7.7)	3(17.6)	
直径≥3 cm					
是	21(22.3)	13(28.3)	8(26.7)	0(0.0)	0.040
否	73(77.7)	33(71.7)	22(73.3)	18(100.0)	
壁结节					
有	12(12.8)	8(17.4)	4(10.0)	0(0.0)	0.136
无	82(87.2)	38(82.6)	36(90.0)	18(100.0)	

注:IPMN:胰腺导管内乳头状黏液瘤,CEA:癌胚抗原,CA19-9:癌抗原 19-9;^a 体重减轻>体重的 5%;^b 已知的其他原因(如上下消化道溃疡、功能性胃肠病等)可引起腹痛症状的患者已排除;^{c,d} 所有患者首次就诊时血清 CEA 和血清 CA19-9 值,其中手术患者均为术前血清学结果

终点时共计死亡 8 例,死亡原因包括合并胰腺癌(6 例高危)以及其他肿瘤(1 例高危和 1 例中危)。

六、预后因素

对 IPMN 患者进行预后危险因素分析,结果显示黄疸是预后的危险因素($P<0.01$),风险比 8.883 (95%CI:2.953~26.721)。而治疗方式、腹痛、合并急性慢性胰腺炎或相应病史、囊肿直径≥3 cm 不是 IPMN 患者的预后因素(表 2)。

讨 论

关于各类 IPMN 的临床处理,福冈指南提出对于所有 MD/Mixed IPMN 均应行手术治疗,而 BD-IPMN 则应依据危险分层后采取具体的处理方式^[2]。然而,有研究也提出对于 MD/Mixed IPMN 的部分患者可采取随访监测^[6-7],同时也有研究认为对于临床诊断为低危的 BD-IPMN 患者仍应采取预防性手术切除^[8-9]。因此 IPMN 的治疗和随访策略制定目前无统一的共识意见,但总体来说,国内对

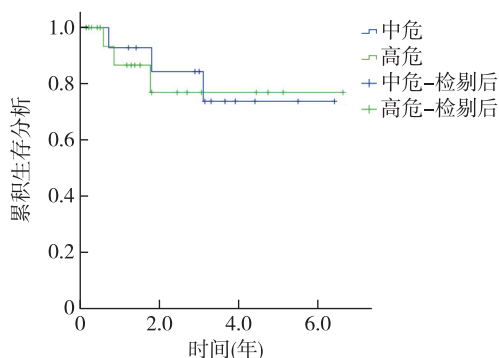


图2 手术治疗胰腺导管内乳头状黏液瘤的危险分层后生存分析

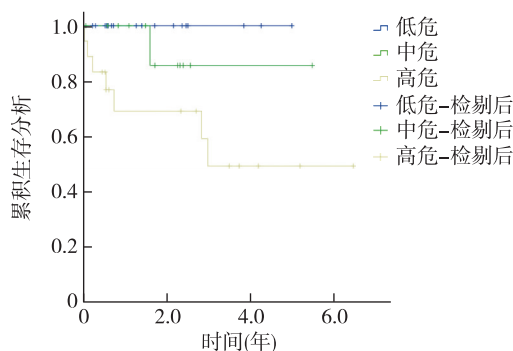


图3 未手术治疗胰腺导管内乳头状黏液瘤的危险分层后生存分析

表2 影响胰腺导管内乳头状黏液瘤患者预后危险因素的Cox比例风险模型分析($n=83$)

危险因素	风险比(95%CI)	P值
进行外科手术治疗	0.786(0.271~2.278)	0.657
黄疸	8.883(2.953~26.721)	<0.001
合并急、慢性胰腺炎或相应病史	0.220(0.029~1.685)	0.145
腹痛	0.879(0.308~2.507)	0.809
囊肿直径 ≥ 3 cm	1.336(0.418~4.270)	0.625

于IPMN的诊治和随访,更多参考福冈指南。

本研究中根据福冈指南将本中心的IPMN患者重新进行危险度分层,再进行临床资料的分析和随访。结果显示无论是在手术组中术后病理为恶性的患者,还是在未手术组中5年内发生癌变的患者,高危组和中危组的癌变率均明显高于低危组,但高危组和中危组之间的癌变率无差别。与我们的数据相似,Mukewar等^[10]也报道,低危组患者5年胰腺癌进展率为0~2%,然而不同的是,高危和中危组IPMN患者则分别为49.7%和4.1%($P<0.001$)。

Crippa等^[11]研究发现高危组和中危组患者IPMN的恶变率分别为34%和3%($P<0.001$)。这两个大样本研究中,中危组的恶变率都显著低于高危组,但是其恶变的风险,与低危组相比仍然显著增高。因此,我们认为,IPMN高危组患者的恶变不容忽视,而低危组发生恶变的可能性很低,至于中危组的恶性潜能则有待更多研究加以探讨。

关于IPMN的预后,在外科手术组中,高危组和中危组在术后5年生存率上差异无统计学意义(73.9%比77.0%, $P=0.830$)。而在未手术组中,高、中及低危组的5年生存率则显著不同(49.5%比85.7%比100.0%, $P=0.025$)。Crippa等^[11]也发现未手术的IPMN患者高危组和中危组患者的5年疾病特异性生存率分别为60.2%和96.2%($P<0.0001$)。此外,有研究发现低危组患者的5年IPMN疾病特异性生存率高达100.0%,而中高危患者则为74.8%^[12]。因此,我们支持对于高危患者进行手术治疗,而对于低危患者则采取随访监测。但对于中危患者,由于本研究 and Crippa等的研究均为回顾性,考虑到在患者就诊时,中危组里危险度较高的患者已接受手术治疗,因此这一临床处理可能导致了样本的偏倚,在未接受手术治疗的患者中,中危组均显示出较高的生存率。然而值得注意的是,在本研究中接受手术治疗的患者,中危组的术后生存情况与高危组相比,并无明显优势。因此对于中危组患者的临床处理仍然有待进一步研究和讨论。

有关影响IPMN预后的危险因素,目前国内外研究较多。多项研究提出黄疸、高龄(>70 岁)、主胰管直径大于15 mm、恶性囊液细胞学、壁结节、囊肿直径 >3 cm都是影响预后的危险因素^[13-15]。而我们的结果仅显示,对于IPMN患者而言,黄疸与预后紧密相关。因此,在IPMN的临床处理过程中,黄疸的出现往往预示着较差的预后,是进行手术干预的重要指征。

总而言之,临床对于IPMN患者的处理,应首先依据福冈指南进行危险度分层,高危组推荐外科手术,低危组可随访监测,而对于中危组,应结合个体化原则,综合考虑各项危险因素,包括黄疸、年龄、主胰管直径等,在适当的时候进行外科手术干预。

参考文献

- [1] Stark A, Donahue TR, Reber HA, et al. Pancreatic Cyst

- Disease: A Review [J]. JAMA, 2016, 315 (17): 1882-1893. DOI: 10.1001/jama.2016.4690.
- [2] Tanaka M, Fernández-del CC, Adsay V, et al. International consensus guidelines 2012 for the management of IPMN and MCN of the pancreas [J]. Pancreatology, 2012, 12 (3): 183-197. DOI: 10.1016/j.pan.2012.04.004.
- [3] Del CM, 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. DOI: 10.1016/j.dld.2013.01.010.
- [4] 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; quiz 822-823. DOI: 10.1053/j.gastro.2015.01.015.
- [5] 《中华胰腺病杂志》编辑委员会. 我国胰腺囊性肿瘤共识意见 (草案 2013, 上海) [J]. 中华胰腺病杂志, 2013, 13 (2): 79-90. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-1935.2013.02.002.
- [6] Roch AM, Ceppa EP, Al-Haddad MA, et al. The natural history of main duct-involved, mixed-type intraductal papillary mucinous neoplasm: parameters predictive of progression [J]. Ann Surg, 2014, 260 (4): 680-688; discussion 688-690. DOI: 10.1097/SLA.0000000000000927.
- [7] Uehara H, Ishikawa O, Ikezawa K, et al. A natural course of main duct intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas with lower likelihood of malignancy [J]. Pancreas, 2010, 39 (5): 653-657. DOI: 10.1097/MPA.0b013e3181c81b52.
- [8] Fritz S, Klaus M, Bergmann F, et al. Small (Sendai negative) branch-duct IPMNs: not harmless [J]. Ann Surg, 2012, 256 (2): 313-320. DOI: 10.1097/SLA.0b013e31825d355f.
- [9] Nguyen AH, Toste PA, Farrell JJ, et al. Current recommendations for surveillance and surgery of intraductal papillary mucinous neoplasms may overlook some patients with cancer [J]. J Gastrointest Surg, 2015, 19 (2): 258-265. DOI: 10.1007/s11605-014-2693-z.
- [10] Mukewar S, de Pretis N, Aryal-Khanal A, et al. Fukuoka criteria accurately predict risk for adverse outcomes during follow-up of pancreatic cysts presumed to be intraductal papillary mucinous neoplasms [J]. Gut, 2017, 66 (10): 1811-1817. DOI: 10.1136/gutjnl-2016-311615.
- [11] Crippa S, Bassi C, Salvia R, et al. Low progression of intraductal papillary mucinous neoplasms with worrisome features and high-risk stigmata undergoing non-operative management: a mid-term follow-up analysis [J]. Gut, 2017, 66 (3): 495-506. DOI: 10.1136/gutjnl-2015-310162.
- [12] Del CM, Atee Z, Hansson MR, et al. Survival Analysis and Risk for Progression of Intraductal Papillary Mucinous Neoplasia of the Pancreas (IPMN) Under Surveillance: A Single-Institution Experience [J]. Ann Surg Oncol, 2017, 24 (4): 1120-1126. DOI: 10.1245/s10434-016-5661-x.
- [13] Attiye MA, Fernández-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, 2016, DOI: 10.1097/SLA.0000000000002015.
- [14] Anand N, Sampath K, Wu BU. Cyst features and risk of malignancy in intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas: a meta-analysis [J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2013, 11 (8): 913-921; quiz e59-60. DOI: 10.1016/j.cgh.2013.02.010.
- [15] Uehara H, Ishikawa O, Katayama K, et al. Size of mural nodule as an indicator of surgery for branch duct intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas during follow-up [J]. J Gastroenterol, 2011, 46 (5): 657-663. DOI: 10.1007/s00535-010-0343-0.

(收稿日期:2017-06-09)

(本文编辑:钱程)