

《2018年美国胃肠病学院临床指南:胰腺囊肿的诊断和治疗》摘译

谢智钦,朱泽民,郭子依,刘智勇译,唐才喜 审校
(中南大学湘雅医学院附属株洲医院 肝胆胰脾外科,湖南 株洲 412007)

关键词:胰腺囊肿;美国;诊疗准则

中图分类号:R657.52 文献标志码:B 文章编号:1001-5256(2018)05-0991-04

An excerpt of ACG Clinical Guideline: diagnosis and management of pancreatic cysts (2018)

XIE Zhiqin, ZHU Zemin, GUO Ziyi, et al. (Department of Hepatobiliary - pancreatic - splenic Surgery, The Affiliated Zhuzhou Hospital of Xiangya Medical College of Central South University, Zhuzhou, Hunan 412007, China)

Key words: pancreatic cyst; United States; practice guideline

1 概述

胰腺囊肿是常见的胰腺疾病,大多数是被偶然发现的。胰腺囊肿分为几种类型,有些类型可能是癌症或有恶性潜能,而其他类型是良性的。即使具有恶性潜能的囊肿也很少发展为癌症。目前,胰腺囊肿的唯一可行的治疗是手术切除,这与胰腺囊肿高发病率和偶发死亡率有关。胰腺囊肿恶变风险小,手术治疗风险高,以及高质量的前瞻性研究的缺乏导致了立即治疗和囊肿监测之间的矛盾。该指南将为一般的胃肠病学家提供一个实用的方法来治疗和监测胰腺囊肿。该指南不适用于有胰腺癌家族史的患者或已知易患胰腺癌基因突变的患者。

2 胰腺囊肿的分类

胰腺囊性病变的诊断有很大差异(表1)。大致可以分为肿瘤性、非肿瘤性(例如假性囊肿)以及产黏液性[如导管内乳头状黏液性肿瘤(intraductal papillary mucinous neoplasm, IPMN)或黏液性囊性肿瘤(mucinous cystic neoplasms, MCN)和非黏液性]。具有恶性潜能的囊性病变更可包括IPMN、MCN、实性假乳头状肿瘤、胰腺神经内分泌肿瘤。囊肿的诊断依赖于影像学特点和囊液的分析。虽然有高质量成像与CT、MRI或磁共振胰胆管造影(MRCP)以及囊液分析,但囊肿类型的正确诊断仍具有挑战性。

表1 胰腺囊肿的分类及特征

囊肿类型	临床特点	影像学及囊液分析
非肿瘤性		
假性囊肿	急性或慢性胰腺炎	可能包含液体或坏死组织 穿刺液:棕色,高淀粉酶/脂肪酶,低CEA
肿瘤性		
SCA	女性占75%,60岁	微囊性/蜂窝状,少囊的不常见 穿刺液:低CEA,低淀粉酶/脂肪酶
IPMN	男女相当,70岁	产黏液 穿刺液:高CEA,高淀粉酶
侧支型	最常见的偶发囊肿 癌变风险低 常为多灶性	与主胰管相通 穿刺液:高CEA,高淀粉酶
主胰管型	比侧支型少见 癌变风险高	主胰管扩张,50%可能是节段性管径扩张
混合型	罕见,似乎与主胰管型癌变风险相同	侧支IPMN合并主胰管IPMN
MCN	几乎全是女性,50~70岁	绝大多数在体部或尾部 单房,有分隔或囊壁钙化,无主管道连通 产黏液 穿刺液:高CEA,多变的淀粉酶水平
实性假乳头状肿瘤	男女发病率为1:10,尽管年龄范围广泛,但最常见于20多岁	单个囊肿发生在胰腺的任何地方,越小则实性成分越多且无癌变
囊性胰腺神经内分泌肿瘤	通常无功能,男女发生率相同,常见于50~60岁,可能与I型多发性内分泌腺瘤有关	细胞学:神经内分泌肿瘤 穿刺液:低CEA,低淀粉酶/脂肪酶

注:SCA,浆液性囊腺瘤

doi:10.3969/j.issn.1001-5256.2018.05.013

收稿日期:2018-03-30;修回日期:2018-03-30。

作者简介:谢智钦(1990-),男,主要从事肝胆胰临床及基础研究。

通信作者:唐才喜,电子邮箱:tcx0826@163.com。

3 胰腺囊肿的诊断

3.1 出现症状是胰腺囊肿引起的吗?

推荐意见 1:建议出现症状时归因于胰腺囊肿要谨慎。大多数胰腺囊肿无症状,症状的非特异性特征需要临床鉴别(条件性推荐,证据质量很低)。

有研究报道了134例有症状的胰腺囊肿进行了手术治疗,其中最常见的症状是腹痛(69%),其次是低体质量(38%)、胰腺炎(36%)、黄疸(18%)、背痛(18%)、可触及的肿块(5%)和餐后饱胀(4%)。腹痛或其他非特异性症状通常不能归因于囊肿,虽然疼痛是进行腹部影像学检查的指征。在此手术系列病历中,44%有胰腺炎和肿瘤性囊肿的患者最初被误诊为假性囊肿。这强调了肿瘤性囊肿可引起急性胰腺炎这一重要问题,40岁以上的合并急性胰腺炎和囊肿患者必须考虑这一点。

3.2 何种影像学技术可用来诊断胰腺囊肿? 成像检查精确性如何?

推荐意见 2:MRI 或 MRCP 是检查诊断胰腺囊肿的选择,因其检测无创性,无辐射,以及在评估主胰管和囊肿之间的关系有较高的精确性(这是 IPMN 一个特征)。如患者无法接受 MRI 或 MRCP 时,胰腺诊断 CT 或超声内镜(EUS)是很好的选择。不确定的囊肿需结合 EUS、二次成像方法或囊液分析等进行诊断(条件性推荐,证据质量很低)。

推荐意见 3:当使用影像学诊断囊肿类型或伴随恶性肿瘤时需要特别注意:MRI 或 MRCP 检查诊断囊肿类型的准确率是 40% ~ 50%,在确定良恶性时准确率是 55% ~ 76%。CT 和不进行细针穿刺(fine-needle aspiration, FNA)的 EUS 的准确率是类似的(条件性推荐,证据质量很低)。

影像学检查的目的是对囊肿的类型进行定性,并对高级别不典型增生或胰腺癌进行评估。一项对胰腺囊肿成像方式的系统综述得出:CT 是一个很好的初步检查方式,只有在需要更多信息时才使用 MRCP。该系统综述包括 19 项研究(3 项前瞻性研究)及 1060 例有确定组织学结果的患者。CT 对良、恶性囊肿的鉴别准确率为 71% ~ 80%。CT 能评价胰管与囊肿之间的相通情况,鉴别 IPMN 敏感度为 80%。MRI 或 MRCP 鉴别良、恶性囊肿的准确度为 55% ~ 76%,诊断 IPMN 的敏感度为 96%,可能因其在鉴别主胰管与囊肿相通方面具有较高的准确性。在这一系统综述中,4 项中有 3 项比较 MRI 与 CT 的研究认为二者的准确性相当,有一项研究发现 MRI 对 IPMN 的诊断优

于 CT。虽然这一系统综述得出的结论认为 CT 应该是初步检查,但他们没有考虑到 MRI 的无辐射和对 IPMN 诊断的更高准确率。最近一项关于胰腺囊肿影像学的综述认为,MRI 对囊肿的诊断具有较高的敏感性,MRI 对囊肿内部形态的显示优于 CT。

单纯 EUS(无囊液评估)对良、恶性囊肿的诊断准确率是 65% ~ 96%。这与 MRI 和 CT 扫描的准确性相似,鉴于其更具侵袭性,因而指南不推荐将其作为诊断明确、无任何特征的小囊肿的第一线检查。然而,EUS 比 MRI 能更准确地鉴别壁结节。一项多中心、前瞻性、观察性研究发现,MRI 与 EUS 联合使用时,识别 IPMN 和 MCN,以及伴有高度不典型增生或胰腺癌的囊肿的敏感性比单独使用任何一种方法都要高。更大规模的回顾性研究显示,CT 或 MRI 与 EUS 结合时,也出现了类似的结果。

4 胰腺囊肿治疗

4.1 哪些患者不需要进一步的评估?

推荐意见 4:医学上不适合手术的患者对偶然发现的胰腺囊肿无需进一步评估,不管囊肿的大小如何(强烈推荐,证据质量低)。

推荐意见 5:经初步影像学检查及临床病史诊断为假性囊肿或者恶性转化风险非常低的无症状囊肿患者(如 SCA)不需要治疗或进一步评估(条件性推荐,证据质量低)。

4.2 EUS - FNA 和囊液分析在治疗决策中的作用是什么?

推荐意见 6:EUS - FNA 和囊液分析应该在那些诊断不清,诊断结果可能影响治疗方式的囊肿中考虑。囊液 CEA 分析可鉴别 IPMN、MCN 同其他类型的囊肿,但不能用于识别伴有高度不典型增生或胰腺癌的 IPMN 和 MCN(条件性推荐,证据质量很低)。

推荐意见 7:当单独的影像特点未达到手术指征时,可以进行囊液细胞学分析来评估其是否存在高度不典型增生或胰腺癌(条件性推荐,证据质量很低)。

推荐意见 8:分子学标志物可以帮助确定 IPMN 和 MCN。分子学标志物主要用于诊断不清或结果可能会改变治疗的囊肿(条件性推荐,证据质量很低)。

5 囊肿监测

5.1 哪些患者应该进入囊肿监测项目?

推荐意见 9:囊肿监测应提供给无症状的怀疑是 IPMN 或 MCN 的适合手术的候选人(条件性推荐,证据质量很低)。

有几个重要的临床问题围绕着胰腺囊肿的监测。

鉴于文献中手术切除的标本恶性率(15%~42%)相对较低,目前尚不清楚监测相比不监测是否有益于生存。目前还没有前瞻性研究确定囊肿监测是否会改变死亡率。因此,监测的效果尚未被证实。然而,有很强的直接证据表明 IPMN 和 MCN 在进展为胰腺癌前已在患者体内存在多年。此外,因高度不典型增生或非常早期胰腺癌而手术的患者生存率有所提高,这表明早期发现和干预可能对患者是有益的。因此,胰腺囊肿监测有机会减少与胰腺癌相关的死亡。

进行囊肿监测之前,医生应该评估患者发生胰腺癌的风险、其预期寿命、并发症以及他们是否为手术候选人。需要权衡胰腺外科手术切除的风险与囊肿恶变的风险以及监测内在的局限性。还必须考虑囊肿部位;体部或尾部病变行远端胰腺切除术的指征可能低于胰头部病变的胰十二指肠切除术。对于无症状的 IPMN 或 MCN 且适合手术的患者,应当进行胰腺囊肿监测。

非肿瘤性囊肿如假性囊肿患者不需要监测。如前所述,SCA 患者恶变风险很小。如果影像结果具有 SCA 的典型特征,如具有 α 微囊外观中央星状疤痕,则不建议监测。如果诊断不明确,应用 EUS-FNA 进行囊肿液分析进行确诊。

5.2 哪些囊肿需要增加监测或转诊至多学科小组进行进一步评估?

推荐意见 10: IPMN 或 MCN 伴有新发或恶化的糖尿病,或囊肿在监测期快速增大($> 3 \text{ mm/年}$)的患者恶性肿瘤风险增加,因此应该进行短期 MRI 或 EUS \pm FNA 检查(条件性推荐,证据质量很低)。

推荐意见 11: 具有以下任何特征的 IPMN 或 MCN 患者应接受 EUS \pm FNA 检查和(或)转入胰腺肿瘤多学科诊疗团队进行进一步评估(强烈建议,证据质量很低):

(1) 以下任何症状或体征:继发于囊肿的黄疸,继发于囊肿的急性胰腺炎,血清 CA19-9 显著升高。

(2) 以下任何一项影像学检查结果:囊肿内或胰腺实质内壁结节或实性成分的存在,主胰管扩张 $> 5 \text{ mm}$,主导管 IPMN 或阻塞性病变有关的胰管局部扩张,IPMN 或 MCN 的直径 $\geq 3 \text{ cm}$ 。

(3) 细胞学检查发现高度不典型增生或胰腺癌。

推荐意见 12: 具有实性假乳头状瘤的患者应考虑转入多学科诊疗团队进行手术切除(强烈推荐,证据质量低)。

5.3 应该采用何种影像学来监测胰腺囊肿?

推荐意见 13: MRCP 是胰腺囊肿监测的首选方式,因其没有辐射且具有较好的主胰管显像。EUS 也可能是不能或不选择行 MRI 扫描患者的主要监测工具(条件

性推荐,证据质量很低)

5.4 应该多长时间监测一次以及这取决于什么样的囊肿大小/特征?

推荐意见 14: 由于缺乏相关特征,需要加强监测或转诊进一步评估,囊肿大小指导疑似 IPMN 和 MCN 的监测间隔(条件性推荐,证据质量很低)。

监测目标是确定可能有高度不典型增生或早期胰腺癌的囊肿,这些代表着有机会进行干预并理想地预防胰腺癌的发展。因此,监测仅适用于疑似 IPMN 或 MCN 的囊肿,且不适合用于其他类型的良性囊肿。IPMN 或 MCN 的诊断通常是假定诊断,没有实际组织学检查。在少数情况下,尽管进行了 EUS-FNA,诊断仍然可能不明确。在这些情况下,应按照假定的 IPMN/MCN 进行随访。

决定最佳监测间隔所基于的数据质量低,然而,大多数公布的指南认为,囊肿监测间隔通常应根据囊肿特征和大小进行分层。囊肿 $< 1 \text{ cm}$ 时,应每 2 年进行 1 次 MRI 监测,持续 4 年; $1 \text{ cm} < \text{囊肿} < 2 \text{ cm}$ 时,应每年进行 1 次 MRI 监测,持续 3 年; $2 \text{ cm} < \text{囊肿} < 3 \text{ cm}$ 时,应每 6~12 个月进行 1 次 MRI 或 EUS 监测,持续 3 年;囊肿 $\geq 3 \text{ cm}$ 时,应考虑转入多学科团队并每 6 个月交替进行 1 次 MRI 和 EUS 监测,持续 3 年。监测结束后囊肿持续稳定者可考虑延长监测间隔。

如前所述,有一些临床影像学和细胞学特征与 IPMN 或 MCN 中高度不典型增生或癌症发展的风险增加有关。影像学特征包括在囊肿或胰腺实质内形成壁结节或固体成分,主胰管扩张 $> 5 \text{ mm}$,主胰管 IPMN 或梗阻病灶导致的局限性胰管扩张,或 IPMN 或 MCN 直径 $\geq 3 \text{ cm}$ 。许多具有这些高风险特征的患者需要进行密切监测,而不是手术切除,更适合转诊到多学科胰腺中心进行进一步评估。另一种可能与胰腺癌风险增加相关的高危因素是囊肿大小的迅速增加,与前面提到的特点相比,支持这一点的证据更少。两项研究表明,囊肿大小每年增加 2~5 mm 与胰腺癌风险增加有关。在评估囊肿总体大小或囊肿大小增加时,一个重要的考虑因素是不同影像方式估计囊肿的大小差异很大(CT vs MRI vs EUS)。使用影像方式的一致性可能有助于减少这种差异并作出更有意义的治疗决策。根据目前囊肿生长率和观察者对放射成像囊肿大小评估的差异,囊肿生长速度 $\geq 3 \text{ mm/年}$ 需要较短的随访间隔,囊肿大小迅速增加时需要 EUS \pm FNA 进行评估。新诊断的糖尿病患者胰腺癌发病率较高。因此,建议这些患者采用

MRI 或 EUS 进行监测,并将监测间隔缩短为 6 个月。如果囊肿大小稳定,或者在新诊断的糖尿病患者中没有发现有关的特征,则患者可以返回到标准监测。

5.5 应该什么时候停止囊肿监测?

推荐意见 15:如果患者不再是手术候选人,应停止监测(强烈推荐,证据质量很低)。

推荐意见 16:评估 75 岁以上人群持续监测的效用是合理的。应该考虑对 76~85 岁人群采取个体化的方法,包括对手术的知情讨论(条件性推荐,证据质量很低)。

指南建议,如果在没有相关特征的情况下,囊肿的大小稳定,那么监测时间间隔可延长。目前,仍然缺乏证据支持适合手术治疗的患者在 5 年后停止监测。

如前所述,由于并发症,患者不再是手术候选人时,应停止监测。决定继续进行监测时,必须考虑到患者年龄或获得性并发症情况下的手术风险,并且必须根据每位患者的临床情况个体化分析。建议与患者进行知情讨论,了解他们的合并症情况,讨论他们个人潜在的发病率和手术死亡率,并评估囊肿发展的风险。

5.6 哪些患者在进行囊肿手术后应进行监测?多久监测一次?

推荐意见 17:手术切除的 SCA,假性囊肿或其他良性囊肿的患者在切除后不需要任何随访(强烈推荐,证据质量很低)。

推荐意见 18:已切除的 MCN,没有相关胰腺癌的不需要术后监测(强烈推荐,证据质量低)。

推荐意见 19:所有手术切除的 IPMN 都需要术后监测(强烈推荐,证据质量很低)。

推荐意见 20:实性假乳头状肿瘤切除后应每年随访 1 次,至少 5 年(条件性推荐,证据质量很低)。

5.6.1 良性或非常低风险的囊肿 如果外科手术病理提示 SCA,假性囊肿和其他良性囊肿,则不需要监测。

5.6.2 黏液性囊性肿瘤(MCN) 最近的一项大规模系统综述发现,在没有浸润癌的情况下,没有 MCN 复发相关的病例。因此,手术切除的低、中、高度不典型增生的 MCN 患者不需要监测。手术切除 MCN 的浸润癌患者没有在剩余胰腺中形成新的 MCN 风险,但他们的原发癌症复发风险为 25%。因此,他们应该接受基于胰腺癌指南的标准化监测 5 年。5 年后不需要监测。

5.6.3 导管内乳头状黏液性肿瘤(IPMN) 与其他胰腺囊性肿瘤不同,IPMN 通常是多灶性的。因此 IPMN 切除后残留胰腺有发展新的 IPMN、原有的 IPMN 进展或发生与残余胰腺中的 IPMN 无关的胰腺

癌的风险。这些发展中的任何一种均称为“复发”,而且复发的风险会根据切除的胰腺或边缘处的不典型增生的程度有所不同。回顾性研究报道复发风险高,在 IPMN 合并胰腺癌中为 17%~65%,这些患者应遵循胰腺癌指南进行监测。

其次,风险较高的复发是已切除的 IPMN 伴高度不典型增生患者,据报道复发率为 13%~31%,这些患者需要密切监测。建议对这些患者进行每 6 个月的 MRI 或 EUS 监测。

已手术切除的 IPMN 伴低度或中度不典型增生的患者复发率较低,为 0~22%。尽管更长的监测间隔可能是合理的,但目前还没有充分的证据支持这些患者可以不进行监测。在残余胰腺没有囊肿的情况下,每 24 个月进行一次 MRI 检查似乎是合理的。如果残余胰腺中存在 IPMN,则应该根据最大 IPMN 的大小来随访患者。在这些情况下,应遵循最短的监测间隔时间(即如果有 1.5 cm 囊肿,每年应监测一次)。

5.6.4 其他恶性囊肿 实性假乳头状肿瘤行手术切除后切缘阴性的患者预后良好。然而,据报道复发率为 4.4%,中位复发时间为 50.5 个月。因此,建议进行监测。很少有证据指导监测时间间隔;然而,每年一次、至少 5 年的影像学检查直到最终停止监测是合理的。

胰腺囊肿,特别是 IPMN,是胃肠病学家面临的常见问题。大多数偶然发现的胰腺囊肿是侧支 IPMN。目前提供的指南建议所依据的证据质量差。通过回顾现有文献,并将其与专家建议结合起来,为一般的胃肠病学家制订了一种实用的胰腺囊肿治疗和监测方法。这里的管理方法无法解决所有可能的临床情况,因此,对个体患者进行特定的管理是必要的。目前迫切需要进行前瞻性、多中心研究以提供指导未来指南的证据。

[本文首次发表于 Am J Gastroenterol, 2018, 113(4): 464-479]

引证本文: XIE ZQ, ZHU ZM, GUO ZY, et al. An excerpt of ACG clinical guideline: diagnosis and management of pancreatic cysts (2018)[J]. J Clin Hepatol, 2018, 34(5): 991-994. (in Chinese)

谢智钦,朱泽民,郭子依,等.《2018年美国胃肠病学院临床指南:胰腺囊肿的诊断和治疗》摘译[J].临床肝胆病杂志,2018,34(5):991-994.

(本文编辑:王亚南)