

胰腺导管内乳头状黏液性肿瘤的病理诊断进展

王 婷, 王朝夫, 袁 菲

(上海交通大学医学院附属瑞金医院病理科, 上海 200025)

[摘要] 胰腺导管内乳头状黏液性肿瘤 (intraductal papillary mucinous neoplasm, IPMN) 是胰腺导管腺癌重要的癌前病变。IPMN 诊疗决策的制定首先基于对 IPMN 相关病理学的深刻理解。本文围绕 IPMN 宏观检查、微观检查、分子检测及鉴别诊断四个方面进行系统的文献综述。本综述详细阐述了 IPMN 大体类型分类、组织学分级与分化亚型、IPMN 伴浸润性癌的组成模式和组织学类型、IPMN 分子研究的新进展以及重要的鉴别诊断等。该分析肯定 IPMN 特殊的异质性和异时性的特点, 为寻找新的方法帮助临床医师制定适宜的诊疗方案奠定基础。

关键词: 胰腺导管内乳头状黏液性肿瘤; 癌前病变; 病理诊断; 鉴别诊断

中图分类号: R735.9 **文献标志码:** C **文章编号:** 1007-9610(2024)01-0067-07

DOI: 10.16139/j.1007-9610.2024.01.11

Progress in pathological diagnosis of intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas

WANG Ting, WANG Chaofu, YUAN Fei

Department of Pathology, Ruijin Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200025, China

[Abstract] Intraductal papillary mucinous neoplasm (IPMN) of the pancreas is an important precancerous lesion to pancreatic ductal adenocarcinoma. Clinical decisions in the diagnosis and treatment of IPMN are foremost based on a profound understanding of the related pathology of IPMN. Systematic literature reviews were conducted around four aspects of macroscopic examination, microscopic examination, molecular detection and differential diagnosis of IPMN. This review provided updated perspectives on gross types, histological grades and differentiation subtypes, the composition pattern and histological classification of IPMN with invasive carcinoma, the molecular research of IPMN and important differential diagnosis. This analysis confirms the heterogeneity and heterochronous in IPMN, laying the foundation for finding new method to help clinicians developing appropriate diagnosis and treatment plans.

Key words: Intraductal papillary mucinous neoplasm(IPMN) of the pancreas; Precancerous lesion; Pathological diagnosis; Differential diagnosis

胰腺导管内乳头状黏液性肿瘤 (intraductal papillary mucinous neoplasm, IPMN) 是胰腺导管腺癌 (pancreatic ductal adenocarcinoma, PDAC) 的重要癌前病变^[1-2]。病理医师对 IPMN 的认知经历了近 50 年从混沌到清晰的过程。上世纪 70 年代以前, 所有胰腺囊性肿瘤被归为一类^[3]。直到 1978 年, 研究者才将胰腺产黏液的肿瘤与胰腺浆液性肿瘤区分开来^[4]。1982 年, Ohhashi 等首次详细描述了 IPMN, 与我们现在熟知的病变相似^[5]。1999 年, Zamboni 等^[6]根据有无卵巢样间质将胰腺黏液性囊性肿瘤 (mucinous cystic neoplasm, MCN) 与 IPMN 区分开来。

2019 年《世界卫生组织消化系统肿瘤分类》(第 5 版) (以下简称 2019 版分类) 中将胰腺 IPMN 定义为“一种起源于主胰管或其分支胰管、肉眼可见的 (通常直径 >5 mm)、产黏液的导管上皮肿瘤”。根据肿瘤上皮的分化方向, 分为胃型、肠型和胆管型三种亚型。既往被认为是嗜酸细胞亚型的 IPMN 经过肿瘤分子机制研究, 发现其与其他三种亚型

不同, 所以被重新认定为一种独特的肿瘤——导管内嗜酸细胞乳头状肿瘤 (intraductal oncocytic papillary neoplasm, IOPN)^[1]。

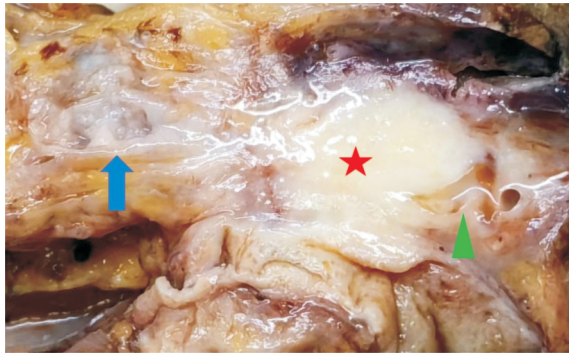
随着对 IPMN 分子特征的深入研究, 结合病理宏观及微观检查, 病理医师对 IPMN 的理解越来越深刻, 这有助于提高诊断水平, 为临床医师制定诊疗策略提供依据。

1 宏观检查

病理医师对 IPMN 宏观检查的重点包括病变累及胰管的范围、病变胰管内有无附壁结节及是否合并浸润性癌等 (见图 1)。

IPMN 根据病变累及的胰管类型和影像学特征, 大体上通常分为 3 种类型。①主胰管型 IPMN (main duct IPMN, MD-IPMN): 临床无其他梗阻原因, 主胰管出现节段性或弥漫性扩张, 直径 >5 mm, 通常位于胰头, 偶尔可累及整个主胰管; ②分支胰管型 IPMN (branch duct IPMN, BD-IPMN): 病变仅限于分支胰管扩张, 直径 >5 mm; ③混合型 IPMN (mixed

type IPMN, MT-IPMN):同时具有主胰管型和分支胰管型的特征^[7]。



肉眼可见主胰管扩张(蓝色箭头);周围见灰白肿块(红色星形),肿块内有扩张的胰管穿过(绿色三角形)。

图1 IPMN伴浸润性癌大体图片

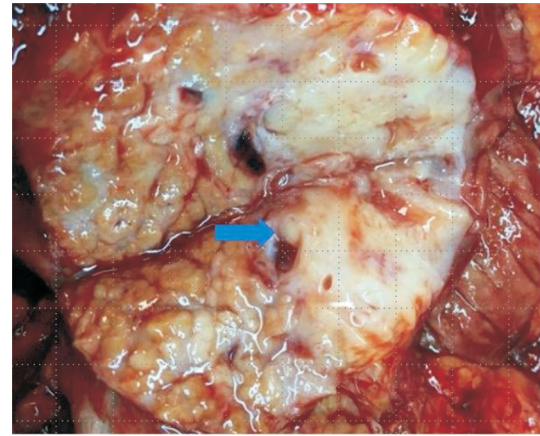
Fig 1 Pathology gross photography of IPMN with invasive carcinoma

宏观检查区分这3种类型IPMN的重要意义在于,与BD-IPMN相比,MD-IPMN发生高度异型增生和(或)浸润性癌的恶变风险显著增高。BD-IPMN的恶变率为14.4%~47.9%,MD-IPMN的恶变率高达71.0%,MT-IPMN介于两者之间^[8-9]。目前发布的IPMN临床诊疗指南及专家共识普遍认同,主胰管直径越大,IPMN恶变风险越高^[8,10-12]。特别是“主胰管直径 ≥ 10 mm”是国际胰腺病学学会和欧洲胰腺囊性肿瘤研究组指南推荐的MD-IPMN绝对手术指征^[8,12]。所以,大多数MD-IPMN需手术切除,而无高危因素(如黄疸、血清CA19-9升高等)的BD-IPMN可随诊监测病情^[10-12]。

宏观检查的另一个重要内容是IPMN病变胰管内有无附壁结节的存在(见图2)。附壁结节既是影像学鉴别IPMN的重要指标,也是病理医师判断IPMN恶变风险的重要参考区域^[13-15]。病理学上,附壁结节的形成存在两种可能性。一种是由肿瘤细胞团聚集而成,通常具有复杂结构,出现高度异型增生上皮的可能性高于IPMN的平坦区域。这类附壁结节也是提示IPMN恶变的高危因素之一。另一种是继发于囊壁的反应性炎性细胞增生形成的结节状物,或是由无细胞黏蛋白聚集而成的蛋白栓或蛋白球。这类附壁结节在影像学或宏观检查时,有时难以与肿瘤性结节区分,可能会导致一些本可随诊的IPMN病人接受手术^[16]。

IPMN病变周围的胰腺组织常伴有慢性胰腺炎改变,这导致宏观检查胰腺标本有时很难判断IPMN是否合并浸润性癌。比较理想的措施如下:病理医师针对IPMN病变周围灰白、质地偏硬或明显黏冻样的区域充分取材,提供足够的组织便于微观检查时更好地发现恶变形态,尤其是MD-IPMN或合并黄疸、血清CA19-9升高等高危因素的病例。

此外,宏观检查中不容忽视的是IPMN多灶性病变。有研究认为20%~40%的IPMN存在多发性病灶,这可能是IPMN术后复发的重要依据^[17-19]。病理医师需要对手术切除的胰腺组织进行仔细观察,对大小不同的IPMN病灶进行取材和分析。



扩张胰管内见白色附壁结节(蓝色箭头)。

图2 含有附壁结节的IPMN大体图片

Fig 2 Pathology gross photography of IPMN with a mural nodule

2 微观检查

根据2019版分类标准,IPMN微观检查将其分为3个级别。①IPMN伴低级别异型增生(IPMN with low-grade dysplasia, LGD IPMN)(ICD-O编码为8453/0),生物学行为是良性肿瘤;②IPMN伴高级别异型增生(IPMN with high-grade dysplasia, HGD IPMN)(ICD-O编码为8453/2),生物学行为相当于原位癌;③IPMN伴浸润性癌(ICD-O编码为8453/3),生物学行为是恶性肿瘤。值得注意的是,既往IPMN的肿瘤细胞异型增生分为低度、中度和高度三种情况,现在低度和中度异型增生合并为LGD IPMN。对肿瘤细胞异型增生的三级评价改为两级评价方式(见表1),与消化道上皮内瘤变的评价方式保持一致,便于病理医师理解和操作^[1-2]。

表1 IPMN异型增生的形态学特征

Tab 1 Morphological characteristics of IPMN dysplasia

异型增生级别	组织形态	细胞形态	核分裂象
低	肿瘤细胞排列成单层或具有轴心的乳头状结构	细胞轻-中度异型,细胞核位于基底部或呈假复层排列	罕见或偶见
高	肿瘤细胞排列成复杂分支乳头、筛孔状、出芽	细胞高度异型,细胞核多形性,缺乏极性	多见或靠近管腔表面

IPMN根据肿瘤细胞分化方向分为胃型(约占70%)、肠型(约占20%)和胰胆管型(约占10%)。胃型IPMN常见于BD-IPMN,肿瘤细胞类似于胃小凹上皮,胞质富含浅色黏液,细胞核位于基底部,可见散在的杯状细胞(见图3A)。大部分胃型IPMN是LGD IPMN,少数病例可伴有HGD甚至浸润性癌。肠型IPMN是MD-IPMN的典型形态,组织学上类似于结肠绒毛状腺瘤,细胞胞质嗜碱性,细胞核呈假复层排列,可以是LGD IPMN,也可以是HGD IPMN(见图3B)。几乎所有的IPMN伴胶样癌都起源于肠型IPMN。胰胆管型

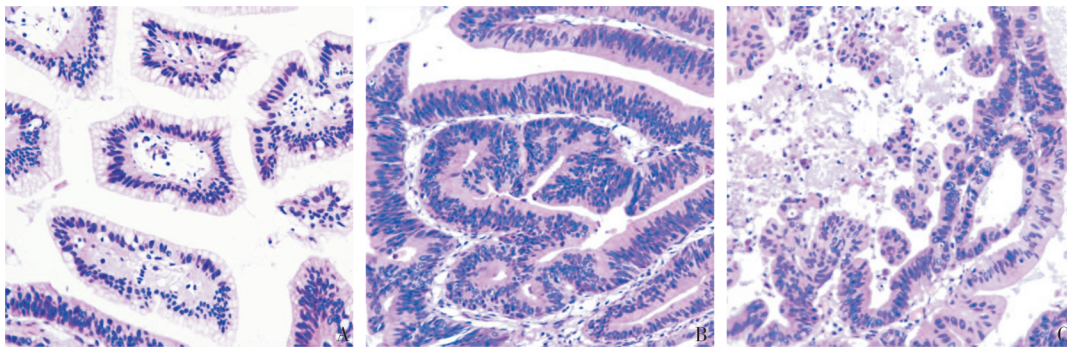
IPMN 通常累及主胰管,肿瘤细胞排列成复杂的分支状或融合的乳头状,细胞高度异型,核分裂象常见,通常是 HGD IPMN (见图 3C)^[1,2,16]。如伴浸润性癌,则几乎都是类似 PDAC 形态。需注意的是,同一例 IPMN 中可以只出现一种分化方向的肿瘤细胞,也可以同时混合存在不同分化方向的肿瘤细胞。所以,有研究认为肠型 IPMN 和胰胆管型 IPMN 可能不是真正独立的组织学形态,而是胃型 IPMN 的高级别形式,代表肿瘤进展的不同方向。这一假说还有待进一步研究^[20,21]。

虽然肿瘤细胞异型增生分级和分化方向存在相关性,但基本上所有研究都认为异型增生分级的临床意义更重要^[22-23]。HGD IPMN 更有可能伴浸润性癌^[2,24]。同时,需要注意的是,正如宏观检查中提到的 IPMN 可能存在多发病灶的情况,微观检查会发现这些多发病灶有时会出现不同等级的异型增生^[25]。

此外,异型增生在 IPMN 手术标本胰腺横断面切缘的意义不容忽视。横断面切缘出现 HGD 和浸润性癌时,临床医师需进一步手术干预,以防止肿瘤复发^[26-27]。横断面切缘的 LGD 是否与残余胰腺复发 IPMN 有关存在争议。Pflüger 等^[27]发现,横断面切缘出现直径>0.5 cm LGD 与 IPMN 复发相关。但 Leonhardt 等^[28]和 Dhar 等^[29]则认为仅有 LGD 的胰腺横断切缘与残余胰腺 IPMN 复发和进展无关。更有研究通过遗传学分析发现,胰腺横断面切缘的 LGD 中绝大部分是与原发 IPMN 无关的独立的胰管上皮内瘤变(pancreatic

intraepithelial neoplasia, PanIN) 病灶^[27]。

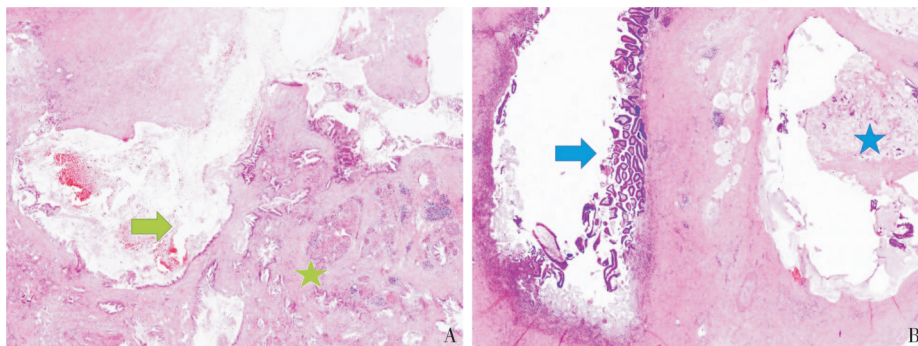
IPMN 伴浸润性癌是指在胰腺组织中同时出现 IPMN 和浸润性癌两种病变。如果癌起源于 IPMN,则描述为 IPMN 伴相关浸润性癌(IPMN with associated invasive carcinoma, IPMN with AIC);如癌与 IPMN 分别独立存在,则描述为 IPMN 伴发浸润性癌(IPMN with a concomitant invasive carcinoma, IPMN with CIC)^[1, 8, 30-31]。日本胰腺学会从影像学图像、宏观检查和微观检查三方面对 IPMN with AIC 与 IPMN with CIC 有更进一步的概括和区分:IPMN with AIC 是指浸润性癌明显起源于 IPMN,两者之间有组织学转变;IPMN with CIC 是指 IPMN 和浸润性癌呈明显分离的状态。这里的组织学转变是指肿瘤细胞从导管内生长到间质侵袭性生长的连续性,并伴有胰管壁的破坏^[30,32]。研究认为 IPMN 大小和主胰管直径与 IPMN with AIC 的发生率相关,而与 IPMN with CIC 的发生率无关。此外,IPMN with CIC 更易出现于女性、高龄、主胰管未扩张的病人^[2]。无论哪种浸润性癌模式,其组织学形态均主要分为两种:与胰腺 PDAC 相似的管状腺癌(见图 4A)和胶样癌(或称黏液腺癌)(见图 4B)。其中,胶样癌总是与 IPMN 同时存在,特别是肠型 IPMN^[1]。所以,也有研究认为,在 IPMN 与浸润性癌非常接近但缺乏组织学转变的情况下,如果 IPMN 是肠型,而浸润性癌是胶样癌时,可以假设浸润性癌起源于 IPMN,即为 IPMN with AIC^[2]。区别 IPMN 伴浸润性癌的组成模式和组织学类型的意义在于,已有的研究认为 IPMN 伴 PDAC 预后类似或略优



A: 胃型;B: 肠型;C: 胰胆管型

图3 IPMN 3种细胞分化方向的病理形态(HE染色, ×200)

Fig 3 Pathological morphology of three differentiations of IPMN (HE staining, ×200)



A: IPMN 伴管状腺癌(绿色箭头示 IPMN 区域,绿色星形示管状腺癌区域);B: IPMN 伴胶样癌(蓝色箭头示 IPMN 区域,蓝色星形示胶样癌区域)。

图4 IPMN 伴浸润性癌的病理形态(HE染色, ×100)

Fig 4 Pathological morphology of IPMN with invasive carcinoma (HE staining, ×100)

于不伴 IPMN 的 PDAC, 而 IPMN 伴胶样癌预后较好^[1-2, 16, 30]。

3 分子检测

目前, 病理医师应用分子检测辅助诊断 IPMN 的情况并不多见。但是, 对 IPMN 分子机制的研究非常有助于理解这类疾病的发生、发展特点。比较公认的 IPMN 分子研究结果包括在 LGD IPMN 中占主导地位的早期驱动因素 (*KRAS*、*GNAS* 和 *RNF43* 突变) 和与 IPMN 进展相关的驱动因素 (*TP53*、*PIK3CA* 和 *SMAD4* 等)。此外还有 *KLF4*、*p16/CDKN2A*、*TGFBR2* 等基因也与 IPMN 相关^[1-2, 16, 33]。

Omori 等^[34]分别检测 IPMN 伴浸润性癌组织中非浸润性成分和浸润性成分的基因情况, 发现两种成分具有相同的基因异常, 证实 IPMN 是浸润性癌的真正前体病变。但 Felsenstein 等^[35]通过分子检测发现有些与 IPMN 相邻的浸润性癌并非由该处的 IPMN 引起。同一病例中的 IPMN 与浸润性癌具有不同的基因异常。这从分子水平上证实 IPMN with AIC 和 IPMN with CIC 存在的差异, 以及 IPMN 疾病进展的复杂性。Fischer 等^[36]对同一胰腺中不同解剖部位的 IPMN 病灶分别测序, 发现不同的 IPMN 病灶具有不同的基因突变, 证实多灶性 IPMN 的显著异质性特点。此外, Pea 等^[37]通过二代测序分析 IPMN 病人术后复发肿瘤与原发肿瘤的基因突变情况, 证实 IPMN 存在异时性特点。

这些分子研究成果与 IPMN 宏观检查和微观检查相符, 从多个水平上证实 IPMN 存在显著异质性和异时性的特点。这对临床制定 IPMN 诊疗策略提出严峻的挑战。

4 鉴别诊断

目前公认的 PDAC 癌前病变除 IPMN 外, 还有高级别

PanIN 和 MCN^[1]。此外, 在影像学图像和宏观检查方面非常容易与 IPMN 混淆的胰腺病变还包括胰腺导管内管状乳头状肿瘤 (intraductal tubulopapillary neoplasm, ITPN) 和 IOPN。病理医师正确认识这些病变, 对帮助临床制定合适的诊疗计划意义重大 (见表 2)。

4.1 PanIN

这是一类微观发现的非浸润性生长的胰管上皮性肿瘤, 细胞通常排列成单层或微乳头状结构, 根据细胞异型性分为低级别 PanIN (见图 5A) 和高级别 PanIN (见图 5B)。其组织学形态与 IPMN 非常相似, 两者定义中最大的区别是病灶大小。PanIN 强调病变肉眼不可见, 是显微镜下发现的微小病灶, 通常直径 < 5 mm。IPMN 必须是肉眼可见或影像学可见的病变, 典型直径 > 5 mm。有研究认为, 低级别 PanIN 在 > 50 岁病人的胰腺标本中常见, 且几乎都是胃型分化, 与 PDAC 关系不大。多项研究表明, 高级别 PanIN 是 PDAC 的重要癌前病变^[1]。

4.2 MCN

这是一类通常与胰管不相通的产黏液的胰管上皮性囊性肿瘤, 上皮下方存在卵巢样间质 (见图 6A)。绝大多数 MCN (> 98%) 发生于胰体尾, 有时需与发生于该处的 IPMN (特别是 BD-IPMN) 鉴别。特征性“卵巢样间质”是确诊 MCN 的必要条件, 也是与 IPMN 鉴别的关键点。对于形态学特征不显著的 MCN, 病理医师可以加做 SMA、MSA、Desmin、ER、PR 等免疫组织化学检查, 识别“卵巢样间质”。此外, 与 IPMN “多灶性”特征不同, MCN 通常是单发病灶。值得注意的是, 有时病程较长的胰腺黏液性肿瘤手术切除标本中, 上皮下方的卵巢样间质不易查见, 也很难判断病变是否与胰管相通。对于这类缺乏 IPMN 或 MCN 形态特征的良性黏液性囊性病, 2019 版分类推荐诊断为“单纯黏液囊肿”^[1]。

表 2 5 种胰腺肿瘤组织学特征和免疫组织化学特征鉴别要点

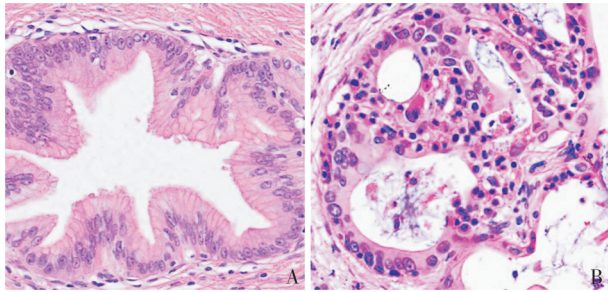
Tab 2 Histological and immunohistochemical characteristics of 5 types of pancreatic tumors

	IPMN	PanIN	MCN	ITPN	IOPN
组织学特征					
与胰管关系	相通	相通	不相通	相通	相通
附壁结节	有或无	无	无	有	有
上皮异型性	低级别、高级别	低级别、高级别	低级别、高级别	高级别	高级别
卵巢样间质	无	无	有	无	无
免疫组织化学特征					
CK7/CK8/CK18/CK19	+	+	+	+	+
CK20/MUC2/CDX2	肠型+	-	-	-	杯状细胞+
MUC1	胰胆管型+	+	-/+ ^{a)}	+	+
MUC5AC	+	+	+	-	+
MUC6	可+, 可-	低级别+	-	+	+
其他特殊标记	无	无	有 ^{b)}	无	有 ^{c)}

a): MCN 不伴有浸润性癌时肿瘤细胞不表达 MUC1, MCN 伴有浸润性癌时肿瘤细胞表达 MUC1。

b): MCN 卵巢样间质表达 SMA、MSA、Desmin、ER 和 PR 等。

c): IOPN 肿瘤细胞表达 Hepatocyte-1、CD117 等。



A: 低级别 PanIN; B: 高级别 PanIN。

图 5 PanIN 病理形态 (HE 染色, × 200)

Fig 5 Pathological morphology of PanIN (HE staining, × 200)

4.3 ITPN

这是一类罕见的胰腺导管内肿瘤,通常不产生明显黏液,肿瘤细胞排列成“背靠背”的管状结构,细胞高度异型(见图 6B)。宏观检查时,ITPN 通常在扩张的胰管内形成大的实性附壁结节。有时,附壁结节甚至可将整个扩张胰管填满,疑似胰腺内实性占位性病变,肉眼很难辨别其“导管内”结构特征。但是,微观检查时 ITPN 呈现典型的导管内上皮性肿瘤形态,组织学结构复杂、细胞异型明显,呈高级别异型增生,类似 HGD IPMN。其与 HGD IPMN 的鉴别点主要是三方面:①ITPN 通常是“背靠背”管状、筛孔状结构,而 HGD IPMN 以胰胆管型多见,通常呈复杂分支乳头状结构;②ITPN 整个病灶的组织学结构和细胞形态相对均匀、单一,缺乏低级别形态,而 HGD IPMN 整个病灶中通常可以发现低级别到高级别形态过渡的区域;③ITPN 通常不表达 MUC5AC,而 HGD IPMN 通常表达 MUC5AC。由于 ITPN 合并浸润性癌的概率大于 IPMN,所以区分二者很有必要^[38]。

4.4 IOPN

如前所述,IOPN 早期是作为 IPMN 的嗜酸细胞亚型而为医师所熟知。如今,研究者通过分子检测发现,几乎所有 IOPN 都含有特异性融合基因(*ATP1B1-PRKACB* 或 *DNAJB1-PRKACA*),而缺乏 IPMN 常见的基因异常(如 *KRAS*、*GNAS* 和 *RNF43* 基因突变)。因此,2019 版分类中将其正式划分为新的独立肿瘤。IOPN 多见于女性,70% 发生于胰头。宏观检

查时,IOPN 通常是扩张的主胰管内大的棕褐色乳头状突起或实性结节。微观检查发现肿瘤呈复杂分支乳头状结构(伴有纤细的纤维血管轴心);乳头衬覆 2~5 层胞质丰富嗜酸的立方或柱状上皮;细胞高度异型,细胞核呈卵圆形、可见明显核仁;上皮间可见杯状细胞穿插(见图 6C)。IOPN 肿瘤细胞除了表达 IPMN 常见的免疫组织化学标志外,还特征性地表达 Hepatocyte-1 和 CD117^[39-40]。

5 结语

近年来,随着影像学技术的提高,IPMN 检出率显著增加,成为不容忽视的胰腺肿瘤。IPMN 特殊的异质性和异时性的特点,增加了临床医师评估肿瘤风险、判断手术时机和预测术后复发的难度。病理医师需提高对 IPMN 宏观检查、微观检查和分子病理的理解和研究,寻找新的方法帮助临床医师制定适宜的诊疗方案。

利益冲突说明/Conflict of interests

所有作者声明不存在利益冲突。

伦理批准及知情同意/Ethics approval and patient consent

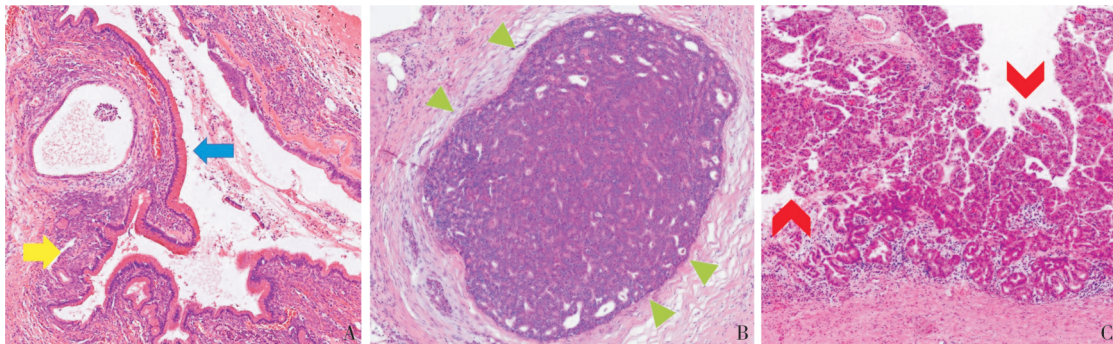
本文不涉及伦理批准及知情同意。

作者贡献/Authors' contributions

王婷负责资料的收集和撰写;王朝夫负责指导;袁菲负责审查和修订。

[参考文献]

- [1] NAGTEGAAL I D, ODZE R D, KLIMSTRA D, et al. The 2019 WHO classification of tumours of the digestive system[J]. *Histopathology*,2020,76(2):182-188.
- [2] WOOD L D, ADSAY N V, BASTURK O, et al. Systematic review of challenging issues in pathology of intra-ductal papillary mucinous neoplasms[J]. *Pancreatology*, 2023,23(7):878-891.
- [3] HRUBAN R H, KLIMSTRA D S, ZAMBONI G, et al. A



A: MCN(蓝色箭头示囊壁内衬黏液上皮,黄色箭头示上皮下方卵巢样间质);B: ITPN(绿色三角形示扩张胰管内大的实性结节,肿瘤组织呈筛孔状结构);C: IOPN(红色短箭头示肿瘤组织呈复杂分支乳头状结构)。

图 6 3 种需要与 IPMN 鉴别的胰腺肿瘤病理形态 (HE 染色, × 100)

Fig 6 Pathological morphology of three pancreatic tumors that need to be distinguished from IPMN (HE staining, × 100)

- semicentennial of pancreatic pathology: the genetic revolution is here, but don't throw the baby out with the bath water![J]. *Hum Pathol*,2020,95:99-112.
- [4] COMPAGNO J, OERTEL J E. Microcystic adenomas of the pancreas (glycogen - rich cystadenomas): a clinicopathologic study of 34 cases[J]. *Am J Clin Pathol*,1978,69(3):289-298.
- [5] PARAMYTHIOTIS D, KARLAFTI E, FOTIADOU G, et al. Pancreatic intraductal papillary mucinous neoplasms: a narrative review[J]. *Acta Med Litu*,2023,30(1):53-65.
- [6] ZAMBONI G, SCARPA A, BOGINA G, et al. Mucinous cystic tumors of the pancreas: clinicopathological features, prognosis, and relationship to other mucinous cystic tumors[J]. *Am J Surg Pathol*,1999,23(4):410-422.
- [7] ASSARZADEGAN N, BABANIAMANSOUR S, SHI J. Updates in the diagnosis of intraductal neoplasms of the pancreas[J]. *Front Physiol*,2022,13:856803.
- [8] TANAKA M, FERNÁNDEZ - DEL CASTILLO C, KAMISAWA T, et al. Revisions of international consensus Fukuoka guidelines for the management of IPMN of the pancreas[J]. *Pancreatol*,2017,17(5):738-753.
- [9] ATTIYEH M A, FERNÁNDEZ - DEL CASTILLO C, AL EFISHAT M, 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*,2018,267(1):157-163.
- [10] VEGE S S, 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.
- [11] ELTA G H, ENESTVEDT B K, SAUER B G, et al. ACG clinical guideline: diagnosis and management of pancreatic cysts[J]. *Am J Gastroenterol*,2018,113(4):464-479.
- [12] European Study Group on Cystic Tumours of the Pancreas. European evidence-based guidelines on pancreatic cystic neoplasms[J]. *Gut*,2018,67(5):789-804.
- [13] LEE J E, CHOI S Y, MIN J H, et al. Determining malignant potential of intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas: CT *versus* MRI by using revised 2017 international consensus guidelines[J]. *Radiology*,2019,293(1):134-143.
- [14] D'ONOFRIO M, TEDESCO G, CARDOBI N, et al. Magnetic resonance (MR) for mural nodule detection studying Intraductal papillary mucinous neoplasms (IPMN) of pancreas: imaging - pathologic correlation[J]. *Pancreatol*,2021,21(1):180-187.
- [15] CHON H K, SONG T J, YOO K H, et al. Enhancing mural nodules in the main pancreatic duct of main and mixed types of intraductal papillary mucinous neoplasms: does size matter in malignancy risk?[J]. *Gut Liver*,2023,17(6):942-948.
- [16] ASSARZADEGAN N, THOMPSON E, SALIMIAN K, et al. Pathology of intraductal papillary mucinous neoplasms[J]. *Langenbecks Arch Surg*,2021,406(8):2643-2655.
- [17] TRIANTOPOULOU C, GOURTSOYIANNI S, KARAKAXAS D, et al. Intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas: a challenging diagnosis[J]. *Diagnostics (Basel)*,2023,13(12):2015.
- [18] KAWAKAMI Y, KOSHITA S, KANNO Y, et al. Pancreatic ductal adenocarcinomas concomitant with intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas: a investigation of those clinicopathological features by analyzing 48 patients who underwent surgery for those lesions[J]. *Pancreatol*,2023,23(6):674-681.
- [19] HASHIMOTO D, SATOI S, YAMAMOTO T, et al. Long-term outcomes of patients with multifocal intraductal papillary mucinous neoplasm following pancreatectomy[J]. *Pancreatol*,2022,22(7):1046-1053.
- [20] KOBAYASHI T, OMORI Y, ONO Y, et al. Pathways for the development of multiple epithelial types of intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas[J]. *J Gastroenterol*,2021,56(6):581-592.
- [21] NOË M, BROSENS L A A. Gastric- and intestinal-type IPMN: two of a kind?[J]. *Virchows Arch*,2020,477(1):17-19.
- [22] AMINI N, HABIB J R, BLAIR A, et al. Invasive and non-invasive progression after resection of noninvasive intraductal papillary mucinous neoplasms[J]. *Ann Surg*,2022,276(2):370-377.
- [23] REZAEI N, BARBON C, ZAKI A, et al. Intraductal papillary mucinous neoplasm (IPMN) with high-grade dysplasia is a risk factor for the subsequent development of pancreatic ductal adenocarcinoma[J]. *HPB (Oxford)*,2016,18(3):236-246.
- [24] MAJUMDER S, PHILIP N A, SINGH NAGPAL S J, et al. High-Grade dysplasia in resected Main-Duct Intraductal Papillary Mucinous Neoplasm (MD-IPMN) is associated with an increased risk of subsequent pancreatic cancer[J]. *Am J Gastroenterol*,2019,114(3):524-529.
- [25] BASTURK O, HONG S M, WOOD L D, et al. A revised classification system and recommendations from the baltimore consensus meeting for neoplastic precursor lesions in the pancreas[J]. *Am J Surg Pathol*,2015,39(12):1730-1741.
- [26] OHTSUKA T, FERNANDEZ - DEL CASTILLO C,

- FURUKAWA T, et al. International evidence - based Kyoto guidelines for the management of intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas[J]. *Pancreatology*,2024,24(2):255-270.
- [27] PFLÜGER M J, GRIFFIN J F, HACKENG W M, et al. The impact of clinical and pathological features on intraductal papillary mucinous neoplasm recurrence after surgical resection: long-term follow-up analysis[J]. *Ann Surg*, 2022,275(6):1165-1174.
- [28] LEONHARDT C S, HINZ U, KAISER J, et al. Presence of low-grade IPMN at the pancreatic transection margin does not have prognostic significance after resection of IPMN - associated pancreatic adenocarcinoma[J]. *Eur J Surg Oncol*,2023,49(1):113-121.
- [29] DHAR V K, MERCHANT N B, PATEL S H, et al. Does surgical margin impact recurrence in noninvasive intraductal papillary mucinous neoplasms?: a multi-institutional study[J]. *Ann Surg*,2018,268(3):469-478.
- [30] OMORI Y, FURUKAWA T, SCARPA A, et al. Co-occurring IPMN and pancreatic cancer: the same or different? An overview from histology to molecular pathology[J]. *J Clin Pathol*,2023,76(11):734-739.
- [31] SOTOZONO H, KANKI A, YASOKAWA K, et al. Value of 3-T MR imaging in intraductal papillary mucinous neoplasm with a concomitant invasive carcinoma[J]. *Eur Radiol*,2022,32(12):8276-8284.
- [32] YAMAGUCHI K, KANEMITSU S, HATORI T, et al. Pancreatic ductal adenocarcinoma derived from IPMN and pancreatic ductal adenocarcinoma concomitant with IPMN[J]. *Pancreas*,2011,40(4):571-580.
- [33] IYER M K, SHI C, ECKHOFF A M, et al. Digital spatial profiling of intraductal papillary mucinous neoplasms: toward a molecular framework for risk stratification[J]. *Sci Adv*,2023,9(11):eade4582.
- [34] OMORI Y, ONO Y, TANINO M, et al. Pathways of progression from intraductal papillary mucinous neoplasm to pancreatic ductal adenocarcinoma based on molecular features[J]. *Gastroenterology*,2019,156(3):647-661.
- [35] FELSENSTEIN M, NOË M, MASICA D L, et al. IPMNs with co-occurring invasive cancers: neighbours but not always relatives[J]. *Gut*,2018,67(9):1652-1662.
- [36] FISCHER C G, BELEVA GUTHRIE V, BRAXTON A M, et al. Intraductal papillary mucinous neoplasms arise from multiple independent clones, each with distinct mutations[J]. *Gastroenterology*,2019,157(4):1123-1137.
- [37] PEA A, YU J, REZAEI N, et al. Targeted DNA sequencing reveals patterns of local progression in the pancreatic remnant following resection of Intraductal Papillary Mucinous Neoplasm (IPMN) of the pancreas[J]. *Ann Surg*, 2017,266(1):133-141.
- [38] KIM H, RO J Y. Intraductal tubulopapillary neoplasm of the pancreas: an overview[J]. *Arch Pathol Lab Med*,2018, 142(3):420-423.
- [39] ITOH T, OMORI Y, SEINO M, et al. Gene Rearrangement and expression of *prkaca* and *prkacb* govern morphobiology of pancreatobiliary oncocyctic neoplasms[J]. *Mod Pathol*,2024,37(1):100358.
- [40] INNOCENTI L, ROTONDO M I, DONATI F, et al. Intraductal oncocyctic papillary neoplasm (IOPN): two case reports and review of the literature[J]. *Transl Cancer Res*, 2023,12(3):663-672.

(收稿日期:2024-01-10)

(本文编辑:许华芳)