

## • 综 述 •

## 胰腺癌相关疾病的研究进展



沈健, 潘鹏林, 吴河水

华中科技大学同济医学院附属协和医院胰腺外科(武汉 430022)

**【摘要】** 目的 总结胰腺癌相关疾病,探讨该类疾病的发生机理及管理进展,以期为此类疾病的适时干预提供依据。**方法** 查询PubMed、知网、万方等数据库中相关文献,就胰腺癌相关疾病研究进展进行综述。**结果** 胰腺癌相关疾病种类多,有胰腺上皮内瘤变、胰腺导管内乳头状黏液性肿瘤、胰腺黏液性囊腺瘤、糖尿病等,虽然在管理上有一定的争议,但基本共识已经达成。**结论** 对于胰腺癌相关疾病患者应该制定合理的随访流程,并适时给予个性化的干预措施。

**【关键词】** 胰腺癌; 胰腺癌相关疾病; 病理机制; 管理; 综述

## Research progress on pancreatic cancer-associated diseases

SHEN Jian, PAN Penglin, WU Heshui

Department of Pancreatic Surgery, Union Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430022, R. P. China

Corresponding author: WU Heshui, Email: heshuiwu@hust.edu.cn

**【Abstract】 Objective** To conclude the current status and research progress on the pathological mechanism, development and management of pancreatic cancer-associated diseases and provide evidence for intervention of such diseases. **Method** The relevant literatures were reviewed, and the research progress on pancreatic cancer-associated diseases were summarized. **Results** There are many types of pancreatic cancer-associated diseases, and common diseases included pancreatic intraepithelial neoplasia, intraductal papillary mucinous neoplasm, mucinous cystic neoplasm, diabetes, and chronic pancreatitis. Although management and following-up about this kind of diseases remain controversial, the basic consensus has been reached. **Conclusion** Adequate follow-up is required for patients with pancreatic cancer-associated disease, individualized interventions should be taken if necessary.

**【Keywords】** pancreatic cancer; pancreatic cancer-associated diseases; pathological mechanism; management; review

胰腺癌是一种恶性程度高且预后差的肿瘤,发病率和死亡率几乎相等,其发病率虽然只居于所有肿瘤的第14位,但却是癌症患者死亡的第7大原因<sup>[1]</sup>。虽有研究发现从胰腺肿瘤的发生到患者的死亡需要20年左右的时间<sup>[2]</sup>,由于早期胰腺癌缺乏特异性临床症状,约80%的患者就诊时已失去手术切除的机会,总体5年生存率不到6%,即使行根治性手术后的患者5年生存率也不到25%<sup>[3-4]</sup>。目前,对胰腺癌的病因和发病机制知之甚少,尚不能做到一级预防,唯有早期发现是提高生存率的关键。有研究指出:多种疾病与胰腺癌的发生密切相关,并随着病程的进展发展为胰腺癌的风险逐渐升高<sup>[2-3]</sup>。

将一类能使患者一生中发生胰腺癌的概率大于5%或较常人增加5倍的疾病归类为胰腺癌相关疾病,包括胰腺上皮内瘤变(pancreatic intraepithelial neoplasia, PanIN)、胰腺导管内乳头状黏液性肿瘤(intraductal papillary mucinous neoplasm, IPMN)、胰腺黏液性囊腺瘤(mucinous cystic neoplasm, MCN)、糖尿病等。笔者现就这类疾病的发生、进展机理以及管理的进展进行综述,以期进一步加深医务人员对该类疾病的认识,并适时干预此类疾病。

## 1 胰腺癌相关疾病

## 1.1 IPMN

IPMN约占胰腺囊性肿瘤的38%,男性患病率略多于女性,60~70岁人群好发,70岁以上发病率

达 10%，75% 左右的病变位于胰头，约 40% 为多灶性<sup>[5]</sup>。病变常与胰管系统相通，肿瘤可呈膨胀性生长，也可沿胰管蔓延。按病变范围可分为主胰管型 (MD-IPMN, 占 16% ~ 36%，主胰管直径 > 5 mm)、胰腺分支胰管型 (BD-IPMN, 占 40% ~ 65%，主要表现为与主胰管相通的囊性病变，主胰管扩张不明显) 和混合型 (MT-IPMN, 占 15% ~ 23%)；按病理类型可分为导管内乳头状黏液腺瘤 (IPMA)、交界性导管内乳头状黏液瘤 (IPMB) 和侵袭性导管内乳头状黏液腺瘤 (IPMC)。IPMN 的进展与多种基因有关。在胰腺囊性肿瘤中，GNAS 基因突变独特的存在于 IPMN 及其相关的恶性肿瘤中，而且有 GNAS 基因突变 McCune-Albright 综合征的患者合并 IPMN 的风险大大增加<sup>[6]</sup>。在直径 < 1 cm 的 IPMN 中已经普遍存在 K-ras 基因突变现象。具有抑制肿瘤形成功能的 DUSP4 随着 IPMN 的进展表达逐渐降低，低表达的 DUSP4 能促进非侵袭性 IPMN 转变为 IPMC<sup>[7]</sup>，显示出了胰腺导管内乳头状黏液腺瘤到侵袭性肿瘤的渐变过程。一项包含有 285 个病例的回顾性队列研究<sup>[8]</sup>发现：在为期 39 个月的随访中，4.2% 的 IPMN 患者发展成胰腺癌，其中 MD-IPMN 的 5 年累积恶变率为 45.5%，并指出肿瘤的大小与其进展为胰腺癌的风险无明显相关性。另一项包含 1 404 例 BD-IPMN 患者的临床研究<sup>[9]</sup>显示：BD-IPMN 患者 5 年恶变率为 3.3%，而 15 年恶变率高达 15%，且主胰管直径每增加 1 mm，风险增加 1.56 倍，该研究指出肿瘤直径每增加 1 cm，恶变风险增加 1.85 倍。具有手术指征的 IPMN 患者中约 39% 为 IPMC，暂无手术指征的患者在随后的 40 个月中约 11% 会进展为 IPMC<sup>[10]</sup>。目前认为，当有下列指征时应行手术治疗：所有 MD-IPMN 和 MT-IPMN；BD-IPMN 出现临床症状；直径 > 30 mm 伴有囊壁结节；BD-IPMN 主胰管的直径 ≥ 5 mm 伴实性强化成分；肿瘤直径增大；细胞学检查发现高级别异型性；肿瘤直径 > 2 cm 且年龄 < 65 岁；对于有家族史的患者可适当放宽手术指征<sup>[11-12]</sup>。有研究<sup>[13]</sup>认为，肿瘤每年生长速度 ≥ 2.5 mm 是预测恶变的最主要因素，年龄 > 65 岁的 BD-IPMN 患者恶变风险和常人相似。胰腺囊性疾病诊治指南 (2015 版)<sup>[14]</sup>建议出现下列情况应手术处理：肿瘤直径 > 3 cm；有附壁结节；主胰管直径 > 10 mm；胰液细胞学检查发现高度异型细胞；引起相关症状；肿瘤每年生长速度 ≥ 2 mm；CA19-9 水平升高；胰管直径在 5 ~ 9 mm 间的患者，如果合并有其他危险因素也应该积极手术治疗。欧洲指南<sup>[15]</sup>则

认为：出现临床症状或体征，主胰管直径 ≥ 10 mm，出现附壁结节直径 ≥ 5 mm 或可强化的实性成分，以及细胞检测提示癌或者重度异型增生是手术的绝对适应证；而肿瘤每年生长速度 ≥ 5 mm，血清 CA19-9 升高，主胰管直径在 5 ~ 9 mm 间，囊肿直径 ≥ 40 mm 以及附壁结节直径 < 5 mm 为相对手术适应证。有资料<sup>[6]</sup>显示，按照上述标准行手术治疗的约 30% 为侵袭性癌。也有资料<sup>[16]</sup>显示，胰液分析能有效判断肿瘤的良恶性，胰液中的 CEA ≥ 97 ng/mL 诊断恶性的特异度可达 100%，且 5 年累计恶变率可达 69%。近期研究<sup>[17]</sup>发现，肿瘤位于胰体尾、主胰管直径 > 10 mm 和 IPMC 是 IPMN 患者术后复发的高危因素。

## 1.2 MCN

MCN 占胰腺囊性肿瘤的 23.4%，女性多发，约为男性的 4 ~ 9 倍，50 岁左右为高发年龄，70% ~ 90% 发生在胰腺的体尾部，囊腔常较大并有分隔，MCN 的囊腔往往和胰腺导管体系不相通，患者早期常无明显症状，随着肿瘤的增大及囊内压力增高可出现腹痛，患者常因腹部肿块就诊，当压迫周围器官时可出现相应症状。MCN 有潜在恶变性，根据其上皮细胞的形态可分为 MCN 伴低、中和高级别异型增生及伴侵袭性癌，现将 MCN 中的低、中、高级别异型性归为低级别异型增生<sup>[4]</sup>。K-ras 基因突变是在病变进展中最早出现变化的基因之一，并随着病变的进展其突变率增加，TP53、p16 和 SMAD4/DPC4 亦在 MCN 后期发生突变<sup>[6]</sup>。研究<sup>[6]</sup>发现，有 15% ~ 30% 的 MCN 患者会发展为重度非典型性增生或癌。若出现胰头或胰颈部的 MCN、囊壁钙化、肿瘤直径增大、胰管扩张、男性患者、特别是囊内有实性软组织成分、囊壁厚薄不一或出现结节时要特别注意癌变的可能，而术前囊液分析或血清 CA19-9 对该病的预测价值不大，目前建议所有无手术禁忌的 MCN 患者行手术切除<sup>[14, 18]</sup>。而欧洲的专家<sup>[15]</sup>认为，对直径 < 4 cm 的无结节、无症状等危险因素者可以随访。非侵袭性 MCN 术后 5 年生存率接近 100%，但当进展为侵袭性癌时 5 年生存率则下降致 30% 左右<sup>[6]</sup>。

## 1.3 PanIN

PanIN 是指一种起源于胰腺小导管上皮以不同程度的黏蛋白产生、细胞组织结构的异型性为特征的微小的 (直径常 < 5 mm)、乳头状或扁平状非浸润性病变，包含导管上皮不典型性增生到原位癌过程中的所有疾病。该病是胰腺癌主要的癌前病变，为临床早期发现和早期治疗胰腺癌提供了可能。为



便于临床管理, 现将其分为低级别内瘤变和高级别内瘤变。低级别内瘤变包括 PanIN-1 (包含 PanIN-1A 和 PanIN-1B) 和 PanIN-2; 高级别内瘤变包括 PanIN-3 或原位癌<sup>[6]</sup>。PanIN 是胰腺癌最重要的癌前病变, 其演进过程通常为: 正常导管上皮→PanIN-1→PanIN-2→PanIN-3 或原位癌→浸润性导管腺癌。研究发现, 被认为是胰腺癌早期事件的 K-ras 基因突变在 PanIN-1A 期便已经出现, 其突变率随着疾病的进展明显增高<sup>[2]</sup>, K-ras 可加强促凋亡基因 Nix 介导线粒体自噬而促进 PanIN 转变为胰腺癌<sup>[19]</sup>。能编码调控细胞周期关键蛋白 p16<sup>INK4A</sup> 的抑癌基因 CDKN2A 在早期 (PanIN-1B) 也出现失活<sup>[20]</sup>, 并随着疾病进展失活频率逐渐增加。另一项研究<sup>[21]</sup>发现, 能促进胃癌形成的转录因子 KLF5 在早期 PanIN 中异常高表达。其他胰腺癌相关基因在 PanIN 中亦发生突变, 如 TP53、SMAD4/DPC4 等<sup>[2,6-7]</sup>。这些研究从基因水平揭示了 PanIN 到胰腺癌的渐变过程。PanIN-1 癌变率为 27%, PanIN-2 癌变率为 33%, PanIN-3 则为 38%。因高级别上皮内瘤变常和癌并存, 若术中标本未发现明确癌变而切缘表现为高级别内瘤变时, 建议进一步追加切缘<sup>[22]</sup>。目前对 PanIN 的诊断仍依靠细胞学或病理学检查<sup>[5]</sup>, 相信随着靶向分子影像学的发展可为该病的检出提供可靠依据<sup>[23]</sup>。

#### 1.4 2 型糖尿病 (type 2 diabetes mellitus, T2DM)

约 85% 的胰腺癌患者伴有糖耐量异常或者糖尿病<sup>[24]</sup>。T2DM 可通过 IGF-1 信号通路、胰岛素抵抗或高胰岛素血症促进细胞分裂而增加胰腺癌发病风险<sup>[25-26]</sup>。关于 T2DM 如何进展为胰腺癌的机制研究仍在进行<sup>[27]</sup>。研究<sup>[28-30]</sup>发现, 空腹血糖水平和糖化血红蛋白水平与胰腺癌发病风险呈正相关, 高血糖能促进正常细胞发生上皮-间质转化及癌细胞逃避免疫监视而致预后不良。糖尿病可使胰腺癌发生风险增加 30% 以上, 且这种影响会持续至少 20 年, 糖尿病诊断后第 1 年内的发病风险较常人高 5.30 倍, 1~2 年内高出 3.30 倍, 3~5 年、6~10 年、11~15 年及大于 15 年发生胰腺癌的比值比分别为 1.90、1.60、1.30 和 1.40<sup>[31-32]</sup>。以上研究表明, 糖尿病是胰腺癌的危险因素, 且胰腺癌发生风险随着糖尿病患病时间的延长而逐渐降低。T2DM 发生胰腺癌的危险性可因饮食调节、生活方式改变、降糖药物使用等发生改变, 口服糖尿病药物可使总风险降低 80%, 长期 (大于 10 年) 使用胰岛素使风险下降 50%, 但短期使用胰岛素可使风险增加<sup>[31]</sup>。在合并有糖尿病的胰腺癌患者中, 其中有 74%~88% 的患

者在诊断为糖尿病后的 1 年内诊断为胰腺癌<sup>[26]</sup>。因此有学者<sup>[24]</sup>建议将新发糖尿病患者作为胰腺癌的筛查对象而予以密切随访。

#### 1.5 慢性胰腺炎 (chronic pancreatitis, CP)

CP 是一种胰腺实质和导管的不可逆性炎症, 以反复发作的上腹痛、体质量下降并伴不同程度的胰腺内外分泌功能减退为特征, 很多学者将其视为胰腺癌的高危因素。研究<sup>[33]</sup>发现, CP 由于导管细胞纤毛功能不全而使组织异常增生。有研究<sup>[34]</sup>显示, CP 中亦存在 K-ras 基因突变。CP 可导致腺泡导管化生进而促进胰腺癌的发生, 在 CP 基础上发生 K-ras 基因突变更容易进展为 PanIN 或者胰腺癌<sup>[20]</sup>。多种基因如 p16、p53、DPC4、PRSS1、CFTR、CTRC 等在 CP 进展中亦发生突变<sup>[34-35]</sup>。与胰腺癌形成有关的 Notch 信号的中间物质如 Notch-3、Notch-4 mRNA 等在 CP 及胰腺癌中均过度表达, 该通路的激活可使成熟腺泡细胞去分化、再分化而向胰腺癌方向发展<sup>[36]</sup>。炎症亦可通过 WNT/beta-Catenin 通路促进肿瘤进展<sup>[37]</sup>。一项大样本临床研究结果<sup>[34]</sup>显示, CP 癌变风险较常人增加 14 倍。有研究<sup>[38]</sup>指出, 胰腺炎诊断后的前 2 年发生胰腺癌的风险比以后更高 (OR=13.56 比 OR=2.71); 另有文献<sup>[35]</sup>报道, CP 在诊断的前 10、15、20 和 25 年恶变累积风险分别为 2.6%、5.6%、8.8% 和 12.2%。

#### 1.6 遗传性非息肉性结直肠癌 (hereditary nonpolyp colorectal cancer, HNPCC)

HNPCC 也称 Lynch 综合征, 是一种常染色体显性遗传病, 外显率约为 80%, 主要由常染色体错配修复基因 MLH1、MSH2、MSH6、PMS2 等突变所致, 其中 90% 是由 hMLH1 或 hMSH2 突变引起<sup>[39]</sup>。平均发病年龄 45 岁, 以结肠癌 (尤其是右半结肠癌) 常伴同时或异时性肠外恶性肿瘤为特点。早在 20 世纪就有学者认为 HNPCC 与胰腺癌相关, HNPCC 发展为胰腺癌的风险为正常人的 9 倍, 约 5% 的 HNPCC 患者将会发展为胰腺癌<sup>[2,39]</sup>。最近一项研究<sup>[40]</sup>发现, 高清白光内镜对 Lynch 综合征患者的筛查效果不比全结肠色素内镜差, 但后者在发现直径<5 mm 的病变占有优势。

#### 1.7 遗传性胰腺炎 (hereditary pancreatitis, HP)

HP 是一种常染色体显性遗传病, 由 PRSS1、CFTR、SPINK1、CTRC 等基因突变所致, 其中约 70% 是由 PRSS1 或 SPINK1 基因突变所致<sup>[39]</sup>。其临床表现与急、慢性胰腺炎相似, 因此常被误诊。HP 多在 5~19 岁发病, 患者多在 20 岁前进展为 CP, 是儿童胰腺炎的主要原因之一, 约占儿童特发性急

性胰腺炎的 33%、复发性急性胰腺炎的 45.5%、CP 的 54.4%，该类患者发生胰腺癌的相对危险度为 53~87<sup>[39]</sup>，其在前 30 岁、40、50、60、70 和 80 岁累积发病风险为 0、0.5%、3.4%、9.8%、18.8% 和 33.3%，而在出现症状后 20、30、40、50、60 和 70 年内发生胰腺癌累积风险分别为 1.5%、2.5%、8.5%、14.6%、25.3% 及 44%，若一级亲属中有 2 个胰腺癌患者则恶变风险增加 6.4 倍，一生中恶变率为 8%~12%，若有 3 个以上则风险增至 32 倍，一生恶变率增加至 40%<sup>[41]</sup>。医护人员除了应该给予患者胰腺炎的相关处理，更应及时的筛查，以防进展为胰腺癌。

### 1.8 家族性非典型性痣及黑色素瘤综合征 (familial atypical multiple mole melanoma syndrome, FAMMM)

FAMMM 是一种常染色体显性遗传病，多因 9 号染色体 CDKN2A/p16 基因突变所致<sup>[39]</sup>，以多发性不典型痣和多发的肿瘤为特征，胰腺癌发病率居该类人群恶性肿瘤的第 2 位<sup>[19]</sup>，发病率与性别无关，发病年龄在 65~71 岁间多见，FAMMM 患者发生胰腺癌的风险较常人高 20~47 倍，58%~92% 的患者到 80 岁时出现 CDKN2A/p16 突变，当患者存在 CDKN2A/p16 基因突变时风险增加至 38 倍<sup>[42]</sup>。约 28% 的 CDKN2A/p16 基因突变家庭会发展为胰腺癌，17%CDKN2A 基因突变者在 75 岁前发展为胰腺癌<sup>[39,42]</sup>。

### 1.9 遗传性卵巢-乳腺癌综合征 (hereditary breast and ovarian cancer syndrome, HBOCS)

HBOCS 是一种由 13 号染色体 BRCA1 或 BRCA2 基因突变引起的常染色体显性遗传疾病<sup>[2,39]</sup>，约占家族性胰腺癌的 17%。以早发的乳腺癌或卵巢癌伴同时或者异时性其他部位肿瘤为临床特点。该类患者发生胰腺癌风险较正常人群增加 5.3~10 倍<sup>[36]</sup>。研究<sup>[39,43]</sup>发现，BRCA1 突变者发生胰腺癌的风险增加 2 倍，BRCA2 突变者发生胰腺癌风险增至 4~13 倍，患胰腺癌的风险为 7%，标化发病率为 21.7，男女分开计算时，男性的标化发病率为 82.6，女性为 13.8。

### 1.10 其他

① Peutz-Jeghers 综合征：以黏膜及皮肤特定部位色素斑和胃肠道多发性息肉为主要临床特征，是一种常染色体显性遗传疾病，由于患者 19 号染色体 STK11/LKB1 基因缺陷导致患胰腺癌的风险增加<sup>[38]</sup>，该类患者到 40、50、60、70 岁及一生发生胰腺癌的累积概率分别为 2.4%、3.9%、11.1%、25.6% 及大于 30%，总体风险较常人增加 132 倍，一生的累

积发病率为 11%~36%<sup>[39]</sup>。② 家族性腺瘤性息肉病：是一种与 APC 基因突变有关的常染色体显性遗传病，其发生胰腺癌的风险约为常人的 5 倍<sup>[39,44]</sup>。③ X 家族：与常染色体 4q32-34 区域有关，平均发病年龄为 43 岁，一生发生胰腺癌风险为 80%<sup>[45]</sup>。

## 2 管理

目前尚无筛查胰腺癌的有效标志物，主要依靠影像学检查。对于没有症状且无高危因素的人群，不建议常规筛查<sup>[46]</sup>。胰腺癌相关疾病患者的筛查年龄尚存在争议，多数人认为在 50 岁开始。对于家族性胰腺炎患者由于发病较早，建议在 40 岁时开始筛查。对于这类人群的筛查，推荐检查手段依次为 EUS、MRI/MRCP、CT、腹部超声、ERCP，必要时可结合胰液分析或者细针穿刺检查<sup>[11]</sup>。研究发现：绝大多数高危人群胰腺病变表现为囊性病变<sup>[12,17]</sup>。目前对于无症状的囊性肿瘤患者建议首选 MRI 作为随访手段，对于直径<3 cm 无症状、无胰管改变、无实性成分的囊性肿瘤患者可 1 年后复查，若仍无变化则以后可每 2 年随访 1 次，若随访 5 年后该囊性肿瘤仍无变化可终止随访，如果随访中出现下列变化：囊肿直径增大或者>3 cm、囊内成分变化特别是出现实性成分、胰管扩张，则建议行超声内镜检查，如结果为阴性则建议 1 年后行 MRI 复查，仍无变化则以后每 2 年复查 1 次 MRI<sup>[4,11,13-14,47]</sup>。另有专家<sup>[10]</sup>认为，对暂无手术指征的 IPMN 和 MCN 患者应该根据肿瘤的直径决定随访时间：肿瘤直径在 2~3 cm 间应每 3~6 个月复查 1 次，直径在 1~2 cm 间应 2 年后复查，直径小于 1 cm 的应 2~3 年后复诊。也有专家<sup>[14]</sup>推荐：对 IPMN 和 MCN 应终身随访，初次发现的暂无手术指征的患者前 1 年应该半年随访 1 次，之后每年 1 次，年老的、有严重合并症且又有相对手术指征的应该每半年随访 1 次。对于筛检发现的实性肿瘤，手术适应证尚存在一定的争议，部分学者<sup>[10-12]</sup>建议肿瘤直径>1 cm 则应手术治疗，而全部有症状的胰腺囊性或者实性肿瘤性病变更均建议手术治疗。手术方式则需根据患者的实际情况而制定。

囊性肿瘤术后病理证实为良性病变的可以不常规随访，若证实为侵袭性或者交界性肿瘤则需要术后每 2 年进行 1 次随访<sup>[48-49]</sup>。实性肿瘤则建议术后 2 年内每 3~6 个月进行 1 次随访，2 年后仍无异常则改为每 6~12 个月随访 1 次，也可按具体的疾病的指南进行随访<sup>[50]</sup>。而欧洲专家则建议所有的切除 IPMN 的患者应终身随访，IPMN 伴有高度异型

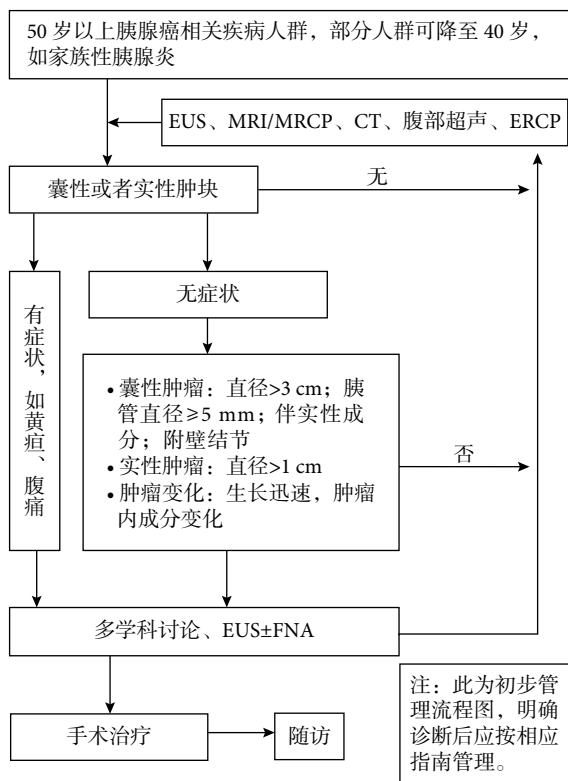


图 1 示胰腺癌相关疾病患者管理流程

性或癌变的患者在术后应每 6 个月随访 1 次，满 2 年无异常后延长至每年随访 1 次<sup>[14]</sup>。

近年来，随着诊疗手段的提高，临床医生接触到的胰腺癌患者越来越多，其临床诊治水平有了很大的提高，但其整体疗效仍不令人满意。因此，我们应该对胰腺癌相关疾病人群进行积极监测、仔细排查，合理运用现有的影像学 and 实验检查手段，准确预测其发生胰腺癌的危险度，及时采取治疗手段，以达到早期治疗，降低死亡率的目的。胰腺癌相关疾病患者管理流程见图 1。

由于胰腺癌发病原因及机制复杂，是多种因素共同作用的结果，除了上述疾病，大剂量吸烟、肥胖、高脂饮食、高龄等因素也会增加胰腺癌的发病风险<sup>[39, 46]</sup>。对普通人群的健康教育，也是早期发现胰腺癌的十分重要的环节。

**重要声明：**

利益冲突声明：本文全体作者阅读并理解了《中国普外基础与临床杂志》的政策声明，我们没有相互竞争的利益。

作者贡献声明：吴河水参与文章选题和审阅，沈健、潘鹏林参与文献收集、整理、手稿书写。

**参考文献**

1 Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide

for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*, 2018, 68(6): 394-424.

2 Notta F, Hahn SA, Real FX. A genetic roadmap of pancreatic cancer: still evolving. *Gut*, 2017, 66(12): 2170-2178.

3 Kamisawa T, Wood LD, Itoi T, et al. Pancreatic cancer. *Lancet*, 2016, 388(10039): 73-85.

4 Ying H, Dey P, Yao W, et al. Genetics and biology of pancreatic ductal adenocarcinoma. *Genes Dev*, 2016, 30(4): 355-385.

5 Elta GH, Enestvedt BK, Sauer BG, et al. ACG clinical guideline: diagnosis and management of pancreatic cysts. *Am J Gastroenterol*, 2018, 113(4): 464-479.

6 Pittman ME, Rao R, Hruban RH. Classification, morphology, molecular pathogenesis, and outcome of premalignant lesions of the pancreas. *Arch Pathol Lab Med*, 2017, 141(12): 1606-1614.

7 Hijiya N, Tsukamoto Y, Nakada C, et al. Genomic loss of DUSP4 contributes to the progression of intraepithelial neoplasm of pancreas to invasive carcinoma. *Cancer Res*, 2016, 76(9): 2612-2625.

8 Nagata N, Kawazoe A, Mishima S, et al. Development of pancreatic cancer, disease-specific mortality, and all-cause mortality in patients with nonresected IPMNs: a long-term cohort study. *Radiology*, 2016, 278(1): 125-134.

9 Oyama H, Tada M, Takagi K, et al. Long-term risk of malignancy in branch duct intraductal papillary mucinous neoplasms. *Gastroenterology*, 2020, 158(1): 226-237. e5.

10 Lafemina J, Katabi N, Klimstra D, et al. Malignant progression in IPMN: a cohort analysis of patients initially selected for resection or observation. *Ann Surg Oncol*, 2013, 20(2): 440-447.

11 Tanaka M, Fernandez-del CC, Adsay V, et al. International consensus guidelines 2012 for the management of IPMN and MCN of the pancreas. *Pancreatol*, 2012, 12(3): 183-197.

12 Canto MI, Harinck F, Hruban RH, et al. International Cancer of the Pancreas Screening (CAPS) Consortium summit on the management of patients with increased risk for familial pancreatic cancer. *Gut*, 2013, 62(3): 339-347.

13 Marchegiani G, Andrianello S, Pollini T, et al. "Trivial" cysts redefine the risk of cancer in presumed branch-duct intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas: a potential target for follow-up discontinuation? *Am J Gastroenterol*, 2019, 114(10): 1678-1684.

14 彭承宏, 郝纯毅, 戴梦华, 等. 胰腺囊性疾病诊治指南 (2015 版). *中国实用外科杂志*, 2015, 35(9): 955-959.

15 The European Study Group on Cystic Tumours of the Pancreas. European evidence-based guidelines on pancreatic cystic neoplasms. *Gut*, 2018, 67(5): 789-804.

16 Hayakawa H, Fukasawa M, Sato T, et al. Carcinoembryonic antigen level in the pancreatic juice is effective in malignancy diagnosis and prediction of future malignant transformation of intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas. *J Gastroenterol*, 2019, 54(11): 1029-1037.

17 Hirono S, Shimizu Y, Ohtsuka T, et al. Recurrence patterns after surgical resection of intraductal papillary mucinous neoplasm (IPMN) of the pancreas; a multicenter, retrospective study of 1074 IPMN patients by the Japan Pancreas Society. *J Gastroenterol*, 2019, [Epub ahead of print].

18 Postlewait LM, Ethun CG, McInnis MR, et al. Association of preoperative risk factors with malignancy in pancreatic mucinous cystic neoplasms: a multicenter study. *JAMA Surg*, 2017, 152(1): 19-25.

- 19 Humpton TJ, Alagesan B, DeNicola GM, *et al.* Oncogenic KRAS induces NIX-mediated mitophagy to promote pancreatic cancer. *Cancer Discov*, 2019, 9(9): 1268-1287.
- 20 Middlebrooks CD, Stacey ML, Li Q, *et al.* Analysis of the CDKN2A gene in FAMMM syndrome families reveals early age of onset for additional syndromic cancers. *Cancer Res*, 2019, 79(11): 2992-3000.
- 21 He P, Yang JW, Yang VW, *et al.* Kruppel-like factor 5, increased in pancreatic ductal adenocarcinoma, promotes proliferation, acinar-to-ductal metaplasia, pancreatic intraepithelial neoplasia, and tumor growth in mice. *Gastroenterology*, 2018, 154(5): 1494-1508.
- 22 Basturk O, Hong SM, Wood LD, *et al.* A revised classification system and recommendations from the baltimore consensus meeting for neoplastic precursor lesions in the pancreas. *Am J Surg Pathol*, 2015, 39(12): 1730-1741.
- 23 Willmann JK, Bonomo L, Testa AC, *et al.* Ultrasound molecular imaging with BR55 in patients with breast and ovarian lesions: first-in-human results. *J Clin Oncol*, 2017, 35(19): 2133-2140.
- 24 Illes D, Terzin V, Holzinger G, *et al.* New-onset type 2 diabetes mellitus—A high-risk group suitable for the screening of pancreatic cancer? *Pancreatol*, 2016, 16(2): 266-271.
- 25 Li D, Yeung SC, Hassan MM, *et al.* Antidiabetic therapies affect risk of pancreatic cancer. *Gastroenterology*, 2009, 137(2): 482-488.
- 26 Andersen DK, Korc M, Petersen GM, *et al.* Diabetes, pancreatogenic diabetes, and pancreatic cancer. *Diabetes*, 2017, 66(5): 1103-1110.
- 27 Hart PA, Andersen DK, Mather KJ, *et al.* Evaluation of a Mixed Meal Test for Diagnosis and Characterization of Pancreatic Cancer and Chronic Pancreatitis: Rationale and Methodology for the DETECT Study From the Consortium for the Study of Chronic Pancreatitis, Diabetes, and Pancreatic Cancer. *Pancreas*, 2018, 47(10): 1239-1243.
- 28 Li W, Zhang L, Chen X, *et al.* Hyperglycemia promotes the epithelial-mesenchymal transition of pancreatic cancer via hydrogen peroxide. *Oxid Med Cell Longev*, 2016, 2016: 5190314.
- 29 Duan Q, Li H, Gao C, *et al.* High glucose promotes pancreatic cancer cells to escape from immune surveillance via AMPK-Bmi1-GATA2-MICA/B pathway. *J Exp Clin Cancer Res*, 2019, 38(1): 192.
- 30 Koo DH, Han KD, Park CY. The incremental risk of pancreatic cancer according to fasting glucose levels: nationwide population-based cohort study. *J Clin Endocrinol Metab*, 2019, 104(10): 4594-4599.
- 31 Lu Y, Garcia RL, Malgerud L, *et al.* New-onset type 2 diabetes, elevated HbA1c, anti-diabetic medications, and risk of pancreatic cancer. *Br J Cancer*, 2015, 113(11): 1607-1614.
- 32 Li D, Tang H, Hassan MM, *et al.* Diabetes and risk of pancreatic cancer: a pooled analysis of three large case-control studies. *Cancer Causes Control*, 2011, 22(2): 189-197.
- 33 Augereau C, Collet L, Vargiu P, *et al.* Chronic pancreatitis and lipomatosis are associated with defective function of ciliary genes in pancreatic ductal cells. *Hum Mol Genet*, 2016, 25(22): 5017-5026.
- 34 Shadhu K, Xi C. Inflammation and pancreatic cancer: An updated review. *Saudi J Gastroenterol*, 2019, 25(1): 3-13.
- 35 Shimosegawa T. A New insight into chronic pancreatitis. *Tohoku J Exp Med*, 2019, 248(4): 225-238.
- 36 Bhanot U, Kohntop R, Hasel C, *et al.* Evidence of notch pathway activation in the ectatic ducts of chronic pancreatitis. *J Pathol*, 2008, 214(3): 312-319.
- 37 Ren R, Yu J, Zhang Y, *et al.* Inflammation promotes progression of pancreatic cancer through WNT/beta-catenin pathway-dependent manner. *Pancreas*, 2019, 48(8): 1003-1014.
- 38 Duell EJ, Lucenteforte E, Olson SH, *et al.* Pancreatitis and pancreatic cancer risk: a pooled analysis in the International Pancreatic Cancer Case-Control Consortium (PanC4). *Ann Oncol*, 2012, 23(11): 2964-2970.
- 39 Matsubayashi H, Takaori K, Morizane C, *et al.* Familial pancreatic cancer: Concept, management and issues. *World J Gastroenterol*, 2017, 23(6): 935-948.
- 40 Rivero-Sanchez L, Arnau-Collell C, Herrero J, *et al.* White-light Endoscopy is adequate for lynch syndrome surveillance in a randomized and non-inferiority study. *Gastroenterology*, 2019: pii: S0016-5085(19)41311-5.
- 41 Poddar U, Yachha SK, Mathias A, *et al.* Genetic predisposition and its impact on natural history of idiopathic acute and acute recurrent pancreatitis in children. *Dig Liver Dis*, 2015, 47(8): 709-714.
- 42 Soura E, Eliades PJ, Shannon K, *et al.* Hereditary melanoma: Update on syndromes and management: genetics of familial atypical multiple mole melanoma syndrome. *J Am Acad Dermatol*, 2016, 74(3): 395-410.
- 43 Mersch J, Jackson MA, Park M, *et al.* Cancers associated with BRCA1 and BRCA2 mutations other than breast and ovarian. *Cancer*, 2015, 121(2): 269-275.
- 44 Moussata D, Senouci L, Berger F, *et al.* Familial adenomatous polyposis and pancreatic cancer. *Pancreas*, 2015, 44(3): 512-513.
- 45 Winter JM, Maitra A, Yeo CJ. Genetics and pathology of pancreatic cancer. *HPB (Oxford)*, 2006, 8(5): 324-336.
- 46 Owens DK, Davidson KW, Krist AH, *et al.* Screening for pancreatic cancer: US preventive services task force reaffirmation recommendation statement. *JAMA*, 2019, 322(5): 438-444.
- 47 Tanaka M, Fernandez-Del CC, Kamisawa T, *et al.* Revisions of international consensus Fukuoka guidelines for the management of IPMN of the pancreas. *Pancreatol*, 2017, 17(5): 738-753.
- 48 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-e13.
- 49 Stark A, Donahue TR, Reber HA, *et al.* Pancreatic Cyst disease: a review. *JAMA*, 2016, 315(17): 1882-1893.
- 50 Tempero MA, Malafa MP, Al-Hawary M, *et al.* Pancreatic adenocarcinoma, version 2.2017, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw*, 2017, 15(8): 1028-1061.

收稿日期: 2019-09-12 修回日期: 2019-12-29

本文编辑: 李缨来