

# 胰腺导管内乳头状黏液瘤临床特征与手术指征及恶性危险因素分析

蔡云龙 戎龙 马永毅 田孝东 高红桥 杨尹默

**【摘要】目的** 探讨胰腺导管内乳头状黏液瘤(IPMN)亚型临床特征和手术指征,分析影响胰腺IPMN患者肿瘤恶性的危险因素。**方法** 采用回顾性病例对照研究方法。收集2008年1月至2016年12月北京大学第一医院收治的77例胰腺IPMN患者的临床病理资料。77例胰腺IPMN患者术前影像学检查肿瘤分型:主胰管型46例,分支胰管型12例,混合型19例。手术指征依据中华医学会外科学分会胰腺外科学组制订的《胰腺囊性疾病诊治指南(2015版)》。根据肿瘤部位和累及范围选择手术方式。恶性胰腺IPMN患者术后经评估患者耐受性及基线特征,采用替吉奥和(或)吉西他滨化疗4~6个周期。观察指标:(1)主胰管型及混合型胰腺IPMN与分支胰管型胰腺IPMN患者的临床特征比较。(2)手术及术后情况。(3)术后病理学检查情况及胰腺IPMN患者肿瘤恶性危险因素分析。(4)评价仙台共识和福冈共识诊断恶性胰腺IPMN的准确性。(5)随访和生存情况。采用门诊和电话方式进行随访,了解恶性胰腺IPMN患者术后辅助治疗情况,所有患者术后生存及恶性胰腺IPMN患者术后肿瘤复发、转移情况。随访时间截至2016年12月。正态分布的计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 或平均数(范围)表示,两者间比较采用 $t$ 检验。偏态分布的计量资料以 $M$ (范围)表示。计数资料比较和单因素分析采用 $\chi^2$ 检验。多因素分析采用Logistic回归模型。采用Kaplan-Meier法绘制生存曲线和计算生存率,生存情况比较采用Log-rank检验。**结果** (1)主胰管型及混合型胰腺IPMN与分支胰管型胰腺IPMN患者的临床特征比较:主胰管型及混合型胰腺IPMN患者有临床表现、黄疸、合并糖尿病、CA19-9升高分别为55、20、43、28例,分支胰管型胰腺IPMN患者分别为6、0、3、1例,两者上述指标比较,差异均有统计学意义( $\chi^2=5.421, 3.516, 5.525, 3.834, P<0.05$ )。(2)手术及术后情况:77例患者均顺利完成手术,其中行保留或不保留幽门的胰十二指肠切除术45例,保留十二指肠的胰头切除术3例,胰体尾切除术23例,胰体尾联合脾脏及胃部分切除术2例(肿瘤累及胃大弯),胰腺节段性切除术2例,全胰腺切除术2例。77例患者术后发生手术相关并发症26例次,其中胰瘘13例次,胃排空障碍9例次,切口感染2例次,腹腔出血2例次,均经保守治疗后痊愈。无围术期死亡患者。77例患者术后平均住院时间为16d(6~68d)。(3)术后病理学检查情况及胰腺IPMN恶性危险因素分析:①术后病理学检查情况:77例胰腺IPMN患者手术切缘均无肿瘤残留,其中良性47例(腺瘤29例、中至重度非典型性增生18例,均无淋巴结受累);恶性30例(均为浸润性癌,淋巴结转移阴性17例、阳性13例)。②胰腺IPMN患者肿瘤恶性危险因素分析:单因素分析结果显示:年龄、黄疸、CEA升高、CA19-9升高、肿瘤直径、影像学检查肿瘤分型是影响胰腺IPMN患者肿瘤恶性的相关因素( $\chi^2=6.531, 14.755, 10.243, 12.062, 6.416, 6.143, P<0.05$ )。多因素分析结果显示:黄疸、CEA升高、CA19-9升高、肿瘤直径 $\geq 3.0$ cm、影像学检查肿瘤分型为主胰管型是影响胰腺IPMN患者肿瘤恶性的独立危险因素( $OR=9.656, 42.853, 23.243, 34.387, 69.883, 95\%$ 可信区间:1.392~66.968, 2.088~879.674, 2.991~180.628, 3.313~356.878, 1.247~3.915.467,  $P<0.05$ )。(4)评价仙台共识和福冈共识诊断恶性胰腺IPMN的准确性:采用仙台共识标准诊断恶性胰腺IPMN的灵敏度、特异度、阳性预测值、阴性预测值分别为100.0%(30/30)、14.9%(7/47)、42.9%(30/70)、100.0%(7/7),采用福冈共识标准上述指标分别为86.7%(26/30)、48.9%(23/47)、52.0%(26/50)、85.2%(23/27),两者灵敏度比较,差异无统计学意义( $\chi^2=2.250, P>0.05$ );两者特异度比较,差异有统计学意义( $\chi^2=12.500, P<0.05$ )。(5)随访和生存情况:77例患者中,70例获得术后随访,其中良性胰腺IPMN患者42例,恶性胰腺IPMN患者28例。70例患者随访时间为6.0~94.0个月,中位随访时间为35.0个月。恶性胰腺IPMN患者术后均行辅助治疗。47例良性胰腺IPMN患者术后1、3、5年总体生存率分别为100.0%、96.2%、96.2%,1例患者死于心肌梗死;30例恶性胰腺IPMN患者术后1、3、5年总体生存

DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-9752.2017.10.005

作者单位:100034 北京大学第一医院内镜中心(蔡云龙),普通外科(戎龙、马永毅、田孝东、高红桥、杨尹默)

通信作者:杨尹默,Email:yangyinmo@263.net

率分别为 96.6%、81.8%、38.6%，11 例死于肿瘤复发或转移，中位复发或转移时间为 20.5 个月（6.0~61.6 个月）。30 例恶性胰腺 IPMN 患者中，17 例淋巴结转移阴性患者术后 1、3、5 年总体生存率分别为 100.0%、100.0%、60.0%，13 例淋巴结转移阳性患者术后 1、3、5 年总体生存率分别为 91.7%、57.1%、0。良性和恶性胰腺 IPMN 患者术后总体生存情况比较，差异有统计学意义（ $\chi^2 = 12.530, P < 0.05$ ）；淋巴结转移阴性和阳性的恶性胰腺 IPMN 患者术后总体生存情况比较，差异有统计学意义（ $\chi^2 = 16.977, P < 0.05$ ）。结论主胰管型及混合型胰腺 IPMN 更易合并糖尿病、黄疸、CA19-9 升高，且恶性率较高，对合并恶性高危因素者建议行手术治疗。黄疸、CEA 升高、CA19-9 升高、肿瘤直径  $\geq 3.0$  cm、影像学检查肿瘤分型为主胰管型是影响胰腺 IPMN 患者肿瘤恶性的独立危险因素。

【关键词】 胰腺导管内乳头状黏液瘤；分型；外科手术；预后

基金项目：国家自然科学基金（81672353）

### Clinical features and surgical indications and malignant risk factors analysis of intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas

Cai Yunlong, Rong Long, Ma Yongsu, Tian Xiaodong, Gao Hongqiao, Yang Yinmo. Department of Surgery, the First Hospital of Peking University, Beijing 100034, China  
Corresponding author: Yang Yinmo, Email: yangyinmo@263.net

【Abstract】 **Objective** To investigate the clinical features and surgical indications of subtypes of intraductal papillary mucinous neoplasm (IPMN) of the pancreas, and analyze its malignant risk factors. **Methods** The retrospective case-control study was conducted. The clinicopathological data of 77 patients with IPMN of the pancreas who were admitted to the First Hospital of Peking University from January 2008 to December 2016 were collected. The subtypes of IPMN of the pancreas detected by preoperative imaging examination included main-duct type (MD-IPMN) in 46 patients, branch-duct type (BD-IPMN) in 12 patients, mixed type (MT-IPMN) in 19 patients. The surgical indications were consulted from the *Guideline for the diagnosis and treatment of pancreatic cystic lesions* composed by the Pancreatic Surgery Group of Surgery Branch of China Medical Association. Surgical procedure was selected according to the location and size of the IPMN. Four to 6 cycles of chemotherapy with S-1 and/or Gemcitabine were conducted for patients with malignant IPMN according to the tolerance and baseline characteristics. Observation indicators included: (1) comparison of the clinical features MD-IPMN, MT-IPMN and BD-IPMN; (2) surgical and postoperative conditions; (3) results of postoperative pathological examination and malignant risk factors analysis; (4) accuracy evaluation of Sendai and Fukuoka guidelines for the diagnosis of malignant IPMN of the pancreas; (5) follow-up results and survival. Patients were followed up by outpatient examination and telephone interview till December 2016. The postoperative adjuvant therapy, tumor recurrence and metastasis of malignant IPMN patients and postoperative survival condition of all the patients were collected. Measurement data with normal distribution were expressed as  $\bar{x} \pm s$  or average (range), and pairwise comparison was analyzed by *t* test. Measurement data with skewed distribution were expressed by median (range). Comparison between count data and univariate analysis were done by chi-square test. Multiple factors analysis was done by Logistic regression model. The survival curve was drawn and the survival rate were calculated by Kaplan-Meier method. The comparison of survival was done by Log-rank test. **Results** (1) Comparison of clinical features between MD-IPMN, MT-IPMN and BD-IPMN: The numbers of patients with symptoms, jaundice, those complicated with diabetes and elevated CA19-9 were 55, 20, 43 and 28 in MD-IPMN and MT-IPMN, and 6, 0, 3 and 1 in BD-IPMN, with statistically significant difference ( $\chi^2 = 5.421, 3.516, 5.525, 3.834, P < 0.05$ ). (2) Surgical and postoperative conditions: the operations for all the 77 patients were successfully done, including pancreaticoduodenectomy with or without preservation of pylorus on 45 patients, resection of head of pancreas with duodenum preservation on 3 patients, distal pancreatectomy on 23 patients, distal pancreatectomy combined with partial resection of spleen and stomach on 2 patients (with greater curvature of stomach involvement), segmental pancreatectomy on 2 patients, total pancreatectomy on 2 patients. A total of 26 surgery-related complications were detected, including pancreatic fistulas (13), delayed gastric emptying (9), wound infection (2), abdominal hemorrhage (2), and all the complications were improved by conservative treatment. There was no perioperative mortality. The mean duration of hospital stay of the 77 patients was 16 days (range, 6–68 days). (3) Results of postoperative pathological examination and malignant risk factor analysis: ① results of postoperative pathological examination; no residual tumor was detected at the resection margin in all the 77 patients, including 47 with benign IPMN (29 with adenoma and 18 with mid-severe atypical hyperplasia and without lymph node involvement) and 30 with malignant IPMN (all of them were invasive malignancy, including 17 patients with negative lymph node metastasis and 13 with positive lymph node metastasis). ② Malignant risk factor analysis of IPMN: multivariate analysis showed that age, jaundice, elevated carcinoembryonic antigen (CEA), elevated CA19-9, tumor diameter, tumor subtypes were associated with malignancy ( $\chi^2 = 6.531, 14.755, 10.243, 12.062, 6.416, 6.143, P < 0.05$ ). Multivariate analysis showed that jaundice, elevated CEA, elevated CA19-9, tumor

diameter  $\geq 3.0$  cm, MD-IPMN were independent risk factors influencing the malignancy of IPMN ( $OR = 9.656, 42.853, 23.243, 34.387, 69.883, 95\%$  confidence interval:  $1.392-66.968, 2.088-879.674, 2.991-180.628, 3.313-356.878, 1.247-3915.467, P < 0.05$ ). (4) Accuracy evaluation of the Sendai and Fukuoka guidelines in diagnosis of malignant IPMN. The sensitivity, specificity, positive and negative predictive values were 100.0% (30/30), 14.9% (7/47), 42.9% (30/70) and 100.0% (7/7) for the Sendai guideline and 86.7% (26/30), 48.9% (23/47), 52.0% (26/50), 85.2% (23/27) for the Fukuoka guideline in diagnosis of malignant IPMN, with no significant difference in the sensitivity between the 2 guidelines ( $\chi^2 = 2.250, P > 0.05$ ), while significant difference in the specificity between the 2 guidelines were detected ( $\chi^2 = 12.500, P < 0.05$ ). (5) Follow-up and survival: Seventy of 77 patients were followed up, including 42 with benign IPMN and 28 with malignant IPMN. The median survival time was 35.0 months (range, 6.0-94.0 months). All the malignant IPMN patients received adjuvant therapy. The 1-, 3-, 5-year overall survival rates of 47 patient with benign IPMN were 100.0%, 96.2% and 96.2%, respectively, and 1 patient died of cardiac infarction. The 1-, 3-, 5-year overall survival rates of 30 patients with malignant IPMN were 96.6%, 81.8%, 38.6%, respectively, and 11 patients died of tumor recurrence or metastasis with median time of tumor recurrence or metastasis of 20.5 months (6.0-61.6 months). The 1-, 3-, 5-year overall survival rates of 17 patients with negative lymph node metastasis were 100.0%, 100.0% and 60.0%, respectively, and the 1-, 3-, 5-year overall survival rates of 13 patients with positive lymph node metastasis were 91.7%, 57.1% and 0, respectively. There was statistically significant difference between patients with benign and malignant IPMN ( $\chi^2 = 12.530, P < 0.05$ ). There was statistically significant difference between patients with negative lymph node metastasis and those with positive lymph node metastasis ( $\chi^2 = 16.977, P < 0.05$ ). **Conclusions** Patients with MD-IPMN or MT-IPMN are more vulnerable to be complicated with diabetes, jaundice, elevated CA19-9 and high malignancy, and thus surgery is recommended. Jaundice, elevated CEA and CA19-9, tumor diameter  $\geq 3.0$  cm, MD-IPMN are the independent risk factors influencing the malignancy of IPMN.

**[Key words]** Intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas; Classification; Surgical procedures, operative; Prognosis

**Fund program:** National Natural Science Foundation of China (81672353)

胰腺导管内乳头状黏液瘤 (intraductal papillary mucinous neoplasm, IPMN) 占胰腺肿瘤的 1%~3%, 占胰腺囊性肿瘤的 20%~33%, 具有潜在恶性, 依据其发生部位, 分为主胰管型、分支胰管型及混合型<sup>[1]</sup>。胰腺 IPMN 的病理学特点为受累胰腺导管呈囊状扩张, 内附乳头样结构并产生大量黏蛋白, 可致主胰管或分支胰管梗阻, 合并慢性梗阻性胰腺炎<sup>[2]</sup>。作为交界性肿瘤, 主胰管型 IPMN 恶性率  $> 60\%$ , 而分支胰管型 IPMN 恶性率仅约为 20%, 异质性显著<sup>[3]</sup>。因胰腺 IPMN 多见于老年患者, 常无症状, 为健康体检或诊断与治疗腹部其他疾病时发现, 是随访还是积极行手术切除治疗是目前胰腺外科热点课题。本研究回顾性分析 2008 年 1 月至 2016 年 12 月我院收治的 77 例胰腺 IPMN 患者的临床病理资料, 探讨胰腺 IPMN 亚型临床特征和手术指征, 分析影响胰腺 IPMN 患者肿瘤恶性的危险因素。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

采用回顾性病例对照研究方法。收集 77 例胰腺 IPMN 患者的临床病理资料, 男 52 例, 女 25 例; 年龄 38~83 岁, 平均年龄 61 岁。77 例患者行 CT 或 MRI 检查, 且 28 例行 EUS 检查 (包含 7 例行 EUS 引

导下细针穿刺活组织检查), 2 例行 ERCP 检查。77 例患者肿瘤部位: 胰头部 48 例, 胰体尾部 27 例, 累及全胰腺 2 例。依据国际胰腺病协会 (IAP) 制订的福冈共识<sup>[4]</sup>, 77 例胰腺 IPMN 患者术前影像学检查肿瘤分型: 主胰管型 (排除其他梗阻因素及慢性胰腺炎后, 主胰管节段性或弥漫性扩张且直径  $> 5$  mm) 46 例, 分支胰管型 (胰腺囊肿直径  $> 0.5$  cm 且与胰管相通) 12 例, 混合型 (同时具有主胰管型和分支胰管型特征) 19 例。本研究通过我院伦理委员会审批。患者及家属术前均签署手术知情同意书。

### 1.2 纳入标准和排除标准

纳入标准: (1) 经术后病理学检查确诊为胰腺 IPMN。 (2) 临床病理资料完整。

排除标准: (1) 经影像学检查, 手术指征不明确, 予门诊随访观察。 (2) 具有手术指征, 但合并严重内科疾病, 予保守治疗。 (3) 临床病理资料缺失。

### 1.3 手术指征及治疗方法

**1.3.1 手术指征:** 依据中华医学会外科学分会胰腺外科学组制订的《胰腺囊性疾病诊治指南 (2015 版)》<sup>[5]</sup>: (1) 影像学检查肿瘤分型为主胰管型及混合型胰腺 IPMN, 且合并恶变高危因素。 (2) 影像学检查肿瘤分型为分支胰管型胰腺 IPMN, 且合并以下高危因素: ① 肿瘤直径  $\geq 3.0$  cm; ② 存在附壁结

节;③主胰管扩张且直径 $\geq 10$  mm;④胰液细胞学检查发现高度异型细胞;⑤出现相关临床症状;⑥随访期间出现相关临床症状或囊性占位性病变进行性增大;⑦CA19-9 水平高于正常值。

**1.3.2 治疗方法:**根据肿瘤部位和累及范围选择手术方式,包括保留或不保留幽门的胰十二指肠切除术、保留十二指肠的胰头切除术、胰体尾切除术、胰体尾联合受累脏器切除术、胰腺节段性切除术、全胰腺切除术。行胰体尾切除术患者术中均行快速冷冻切片病理学检查,确保切缘阴性。恶性胰腺 IPMN 患者术后经评估患者耐受性及基线特征,采用替吉奥和(或)吉西他滨化疗 4~6 个周期。

**1.4 观察指标**

(1)主胰管型及混合型胰腺 IPMN 与分支胰管型胰腺 IPMN 患者的临床特征比较:性别、年龄、有临床表现、腹痛、腹泻、黄疸、体质量减轻、合并糖尿病、合并胰腺炎、CEA 升高、CA19-9 升高、肿瘤直径。(2)手术及术后情况:手术方式、术后并发症情况、术后住院时间。(3)术后病理学检查情况及胰腺 IPMN 患者肿瘤恶性危险因素分析:①术后病理学检查情况:手术切缘、肿瘤良恶性及病理学类型、淋巴结转移;②胰腺 IPMN 患者肿瘤恶性危险因素分析:性别、年龄、临床表现、腹痛、腹泻、黄疸、体质量减轻、合并糖尿病、合并胰腺炎、CEA 升高、CA19-9 升高、肿瘤直径、影像学检查肿瘤分型。(4)评价仙台共识和福冈共识<sup>[4]</sup>诊断恶性胰腺 IPMN 的准确性:诊断灵敏度、特异度、阳性预测值、阴性预测值。(5)随访和生存情况:恶性胰腺 IPMN 患者术后辅助治疗情况;良性和恶性胰腺 IPMN 患者术后 1、3、5 年总体生存率及比较,及淋巴结转移阴性和阳性的恶性胰腺 IPMN 患者术后 1、3、5 年总体生存率及比

较;以及恶性胰腺 IPMN 患者术后肿瘤复发、转移情况。

**1.5 随访**

采用门诊和电话方式进行随访,了解恶性胰腺 IPMN 患者术后辅助治疗情况、所有患者术后生存及恶性胰腺 IPMN 患者术后肿瘤复发、转移情况。术后病理学检查为良性胰腺 IPMN 患者术后第 1 年内每半年随访 1 次,第 2 年起每 1 年随访 1 次;恶性胰腺 IPMN 患者术后第 1 年内每 3 个月随访 1 次,第 2 年起每半年随访 1 次。随访时行肿瘤标志物及 B 超检查,每年行增强 CT 或 MRI 检查。随访时间截至 2016 年 12 月。

**1.6 统计学分析**

应用 SPSS 18.0 统计软件进行分析。正态分布的计量资料以  $\bar{x} \pm s$  或平均数(范围)表示,两者间比较采用 *t* 检验。偏态分布的计量资料以 *M*(范围)表示。计数资料比较和单因素分析采用  $\chi^2$  检验。多因素分析采用 Logistic 回归模型。采用 Kaplan-Meier 法绘制生存曲线和计算生存率,生存情况比较采用 Log-rank 检验。*P*<0.05 为差异有统计学意义。

**2 结果**

**2.1 主胰管型及混合型胰腺 IPMN 与分支胰管型胰腺 IPMN 患者的临床特征比较**

主胰管型及混合型胰腺 IPMN 患者有临床表现、黄疸、合并糖尿病、CA19-9 升高情况与分支胰管型胰腺 IPMN 患者比较,差异均有统计学意义(*P*<0.05);而性别、年龄、腹痛、腹泻、体质量减轻、合并胰腺炎、CEA 升高、肿瘤直径比较,差异均无统计学意义(*P*>0.05)。部分患者同时合并多种临床表现。见表 1。

**表 1** 主胰管型及混合型胰腺 IPMN 与分支胰管型胰腺 IPMN 患者的临床特征比较(例)

胰腺 IPMN 类型	例数	性别		年龄( $\bar{x} \pm s$ , 岁)	有临床表现	腹痛	腹泻	黄疸
		男	女					
主胰管型及混合型	65	45	20	62 $\pm$ 7	55	36	13	20
分支胰管型	12	7	5	59 $\pm$ 11	6	6	1	0
统计值		$\chi^2 = 0.164$		<i>t</i> = 0.620	$\chi^2 = 5.421$	$\chi^2 = 0.118$	$\chi^2 = 0.308$	$\chi^2 = 3.516$
<i>P</i> 值		>0.05		>0.05	<0.05	>0.05	>0.05	<0.05
胰腺 IPMN 类型	例数	体质量减轻	合并糖尿病	合并胰腺炎	CEA 升高	CA19-9 升高	肿瘤直径( $\bar{x} \pm s$ , cm)	
主胰管型及混合型	65	27	43	10	8	28	2.7 $\pm$ 1.0	
分支胰管型	12	6	3	2	2	1	3.1 $\pm$ 0.6	
统计值		$\chi^2 = 0.296$	$\chi^2 = 5.525$	$\chi^2 = 0.000$	$\chi^2 = 0.000$	$\chi^2 = 3.834$	<i>t</i> = -1.860	
<i>P</i> 值		>0.05	<0.05	>0.05	>0.05	<0.05	>0.05	

注:IPMN:导管内乳头状黏液瘤;部分患者同时合并多种临床表现

## 2.2 手术及术后情况

77 例患者均顺利完成手术,其中行保留或不保留幽门的胰十二指肠切除术 45 例,保留十二指肠的胰头切除术 3 例,胰体尾切除术 23 例,胰体尾联合脾脏及胃部分切除术 2 例(肿瘤累及胃大弯),胰腺节段性切除术 2 例,全胰腺切除术 2 例。77 例患者术后发生手术相关并发症 26 例次,其中胰瘘 13 例次,胃排空障碍 9 例次,切口感染 2 例次,腹腔出血 2 例次,均经保守治疗后痊愈。无围术期死亡患者。77 例患者术后平均住院时间为 16 d(6~68 d)。

## 2.3 术后病理学检查情况及胰腺 IPMN 恶性危险因素分析

### 2.3.1 术后病理学检查情况:

77 例胰腺 IPMN 患者手术切缘均无肿瘤残留,其中良性 47 例(腺瘤 29 例、中至重度非典型性增生 18 例,均无淋巴结受累);恶性 30 例(均为浸润性癌,淋巴结转移阴性 17 例、阳性 13 例)。1 例胰头部分支胰管型 IPMN(术后病理学检查结果为中度异型增生)患者术前腹部 CT 检查结果及保留幽门胰十二指肠切除术标本对照见图 1,囊肿与主胰管相通,囊肿内可见钙化,内有分隔,含黏液。1 例主胰管型 IPMN(术后病理学检查结果为浸润性癌)患者术前腹部 CT 检查结果及全胰腺切除术标本对照见图 2,胰管弥漫性扩张,胰腺萎缩,胰管内可见附壁结节。

### 2.3.2 胰腺 IPMN 患者肿瘤恶性危险因素分析:

单因素分析结果显示:年龄、黄疸、CEA 升高、CA19-9 升高、肿瘤直径、影像学检查肿瘤分型是影响胰腺 IPMN 患者肿瘤恶性的相关因素( $P < 0.05$ ),而性别、临床表现、腹痛、腹泻、体质量减轻、合并糖尿病、合并胰腺炎不是影响胰腺 IPMN 患者肿瘤恶性的相关因素( $P > 0.05$ )。见表 2。

多因素分析结果显示:黄疸、CEA 升高、CA19-9

升高、肿瘤直径  $\geq 3.0$  cm、影像学检查肿瘤分型为主胰管型是影响胰腺 IPMN 患者肿瘤恶性的独立危险因素( $P < 0.05$ )。见表 3。

## 2.4 评价仙台共识和福冈共识诊断恶性胰腺 IPMN 的准确性

采用仙台共识标准诊断恶性胰腺 IPMN 的灵敏度、特异度、阳性预测值、阴性预测值分别为 100.0% (30/30)、14.9% (7/47)、42.9% (30/70)、100.0% (7/7),采用福冈共识标准上述指标分别为 86.7% (26/30)、48.9% (23/47)、52.0% (26/50)、85.2% (23/27),两者灵敏度比较,差异无统计学意义( $\chi^2 = 2.250, P > 0.05$ );两者特异度比较,差异有统计学意义( $\chi^2 = 12.500, P < 0.05$ )。见表 4。

## 2.5 随访和生存情况

77 例患者中,70 例获得术后随访,其中良性胰腺 IPMN 患者 42 例,恶性胰腺 IPMN 患者 28 例。70 例患者随访时间为 6.0~94.0 个月,中位随访时间为 35.0 个月。恶性胰腺 IPMN 患者术后均行辅助治疗。47 例良性胰腺 IPMN 患者术后 1、3、5 年总体生存率分别为 100.0%、96.2%、96.2%,1 例患者死于心肌梗死;30 例恶性胰腺 IPMN 患者术后 1、3、5 年总体生存率分别为 96.6%、81.8%、38.6%,11 例死于肿瘤复发或转移,中位复发或转移时间为 20.5 个月(6.0~61.6 个月)。30 例恶性胰腺 IPMN 患者中,17 例淋巴结转移阴性患者术后 1、3、5 年总体生存率分别为 100.0%、100.0%、60.0%,13 例淋巴结转移阳性患者术后 1、3、5 年总体生存率分别为 91.7%、57.1%、0。良性和恶性胰腺 IPMN 患者术后总体生存情况比较,差异有统计学意义( $\chi^2 = 12.530, P < 0.05$ ),见图 3;淋巴结转移阴性和阳性的恶性胰腺 IPMN 患者术后总体生存情况比较,差异有统计学意义( $\chi^2 = 16.977, P < 0.05$ ),见图 4。

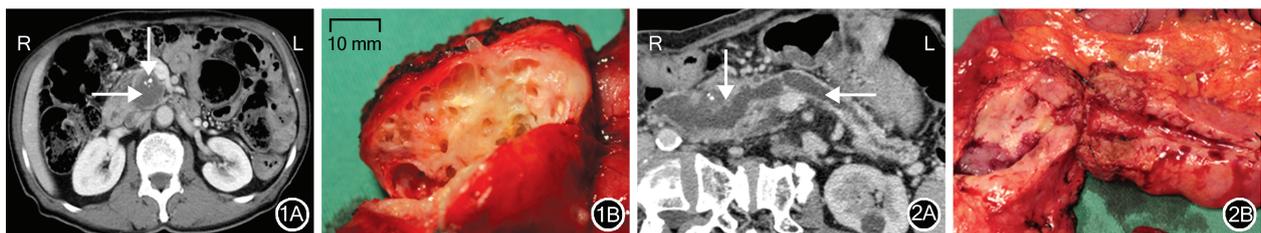


图 1 胰头部分支胰管型导管内乳头状黏液瘤患者术前腹部 CT 检查及保留幽门胰十二指肠切除术标本 1A:术前腹部 CT 检查示囊肿(→)与主胰管相通,囊肿内可见钙化(↓),内有分隔,含黏液;1B:相应手术切除标本 图 2 主胰管型导管内乳头状黏液瘤患者术前腹部 CT 检查结果及全胰腺切除术标本 2A:术前腹部 CT 检查示胰管弥漫性扩张(←),胰腺萎缩,胰管内可见附壁结节(↓);2B:相应手术切除标本

**表 2** 影响 77 例胰腺导管内乳头状黏液瘤患者肿瘤恶性的单因素分析

临床因素	赋值	例数	恶性例数	$\chi^2$ 值	P 值
性别					
男	1	52	23	1.870	>0.05
女	0	25	7		
年龄(岁)					
<60	0	29	6	6.531	<0.05
≥60	1	48	24		
临床表现					
无	0	16	4	1.655	>0.05
有	1	61	26		
腹痛					
无	0	35	15	0.410	>0.05
有	1	42	15		
腹泻					
无	0	63	23	0.877	>0.05
有	1	14	7		
黄疸					
无	0	57	15	14.755	<0.05
有	1	20	15		
体质量减轻					
无	0	44	16	0.291	>0.05
有	1	33	14		
合并糖尿病					
无	0	31	13	0.193	>0.05
有	1	46	17		
合并胰腺炎					
否	0	65	23	1.382	>0.05
是	1	12	7		
CEA 升高					
否	0	67	21	10.243	<0.05
是	1	10	9		
CA19-9 升高					
否	0	48	11	12.062	<0.05
是	1	29	19		
肿瘤直径(cm)					
<3.0	0	37	9	6.416	<0.05
≥3.0	1	40	21		
影像学检查肿瘤分型 <sup>a</sup>					
主胰管型	1	46	23	6.143	<0.05
分支胰管型	2	12	2		
混合型	3	19	5		

注:<sup>a</sup>依据国际胰腺病协会(IAP)制订的福冈共识

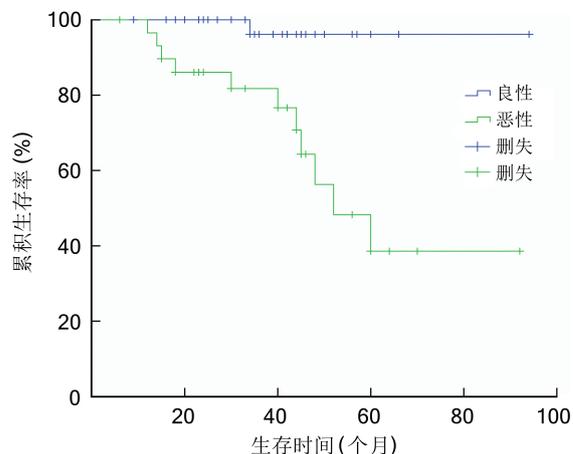
**表 3** 影响 77 例胰腺导管内乳头状黏液瘤患者肿瘤恶性的多因素分析

临床因素	b 值	标准误	Wald 值	OR 值	95%可信区间	P 值
年龄	0.917	0.951	0.929	2.501	0.388~16.122	>0.05
黄疸	2.268	0.988	5.266	9.656	1.392~66.968	<0.05
CEA 升高	3.758	1.542	5.941	42.853	2.088~879.674	<0.05
CA19-9 升高	3.146	1.046	9.043	23.243	2.991~180.628	<0.05
肿瘤直径	3.538	1.194	8.782	34.387	3.313~356.878	<0.05
影像学检查 肿瘤分型 <sup>a</sup>						
主胰管型 <sup>b</sup>	4.247	2.054	4.275	69.883	1.247~3 915.467	<0.05
混合型 <sup>b</sup>	0.088	2.036	0.002	1.092	0.020~59.023	>0.05

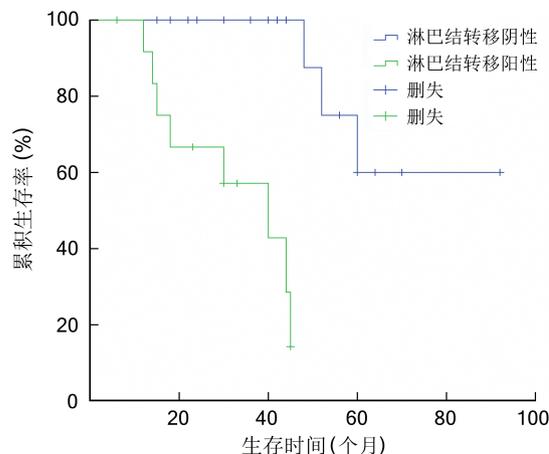
注:<sup>a</sup>依据国际胰腺病协会(IAP)制订的福冈共识;<sup>b</sup>以分支胰管型为参考组

**表 4** 采用仙台和福冈共识标准诊断 77 例胰腺导管内乳头状黏液瘤患者良恶性的情况(例)

术后病理学检查诊断	仙台共识		福冈共识	
	阳性	阴性	阳性	阴性
恶性	30	0	26	4
良性	40	7	24	23



**图 3** 良性和恶性胰腺导管内乳头状黏液瘤患者行胰腺手术后的总体生存曲线



**图 4** 淋巴结转移阴性和阳性的恶性胰腺导管内乳头状黏液瘤患者行胰腺手术后总体生存曲线

### 3 讨论

胰腺 IPMN 发病隐匿,以导管内乳头状上皮增生和黏液分泌为特征,具有一定恶性率,肿瘤异质性显著。术前肿瘤良恶性及手术指征的判断是该领域研究热点。

#### 3.1 胰腺 IPMN 的诊断

主胰管型、分支胰管型、混合型胰腺 IPMN 恶性率不同<sup>[6]</sup>。本研究中 3 者分别为 50.0%(23/46)、2/12、5/19。因主胰管型及混合型胰腺 IPMN 患者肿瘤恶性率较高,对合并高危因素者推荐行手术切除<sup>[7]</sup>。因此,术前需明确胰管尤其是主胰管受累情况及有无恶性影像学征象,以判断肿瘤性质、明确手术指征。CT 和 MRCP 检查是疑似胰腺 IPMN 患者诊断和监测的首选影像学检查方法,可对胰腺 IPMN 进行术前影像学分型并判断胰管受累情况。EUS 检查对囊内附壁结节诊断的灵敏度高于 CT 和 MRI 检查,对合并有恶性危险因素的患者建议行 EUS 检查<sup>[8]</sup>。本研究中所有患者行 CT 或 MRI 检查,且 2 例行 ERCP 检查;根据福冈共识,28 例行 CT 或 MRI 检查未能明确诊断或符合相对危险因素的患者进一步行 EUS 检查,其中 7 例进一步行 EUS 引导下细针穿刺活检组织检查,行囊液和细胞学分析,术前总体确诊率较高。

#### 3.2 胰腺 IPMN 的手术指征及仙台共识与福冈共识标准的效能评价

胰腺 IPMN 多见于老年患者,属交界性肿瘤,进展相对缓慢,加之该类肿瘤异质性明显,术前对肿瘤良恶性的鉴别对手术指征判断具有指导意义。此外,老年患者多伴发内科疾病,而胰腺手术后并发症发生率较高,故外科医师需平衡患者术后生存获益与手术风险间的矛盾。2006 年, IAP 在日本仙台基于循证医学理念制订了针对胰腺 IPMN 诊断与治疗的共识,被称为仙台共识<sup>[9]</sup>。该共识推荐:对主胰管型胰腺 IPMN 患者,主胰管扩张且直径  $\geq 10$  mm 为恶性危险因素,建议行手术治疗;对分支胰管型胰腺 IPMN 患者,肿瘤直径  $\geq 3.0$  cm、主胰管扩张且直径  $\geq 6$  mm、囊内存在附壁结节、有临床表现为恶性危险因素,建议行手术治疗。仙台共识对胰腺 IPMN 的手术指征起到了很好的规范作用,但临床应用中外科医师发现其诊断肿瘤恶性的灵敏度接近 97%,但特异度仅为 29%,即手术指征标准过低,大量可行随访观察的患者被过度行手术治疗<sup>[10]</sup>。已有的文献数据显示:依据仙台共识标准行手术切除的胰腺 IPMN 患者,手术标本中恶性肿瘤比例仅为

13%~23%<sup>[11-12]</sup>。基于此, IAP 于 2012 年对仙台共识进行修订,发表福冈共识,将胰腺 IPMN 恶性危险因素细化为高危因素和相对危险因素:如对分支胰管型胰腺 IPMN 患者,主胰管扩张且直径  $\geq 10$  mm、囊内存在强化的附壁结节、合并梗阻性黄疸等为高危因素,建议行手术治疗;主胰管扩张且直径为 6~9 mm、存在附壁结节但无强化为相对危险因素,可暂行随访观察或进一步行 EUS 等检查评价<sup>[9,13]</sup>。可见,福冈共识更加严格了手术指征。Goh 等<sup>[14]</sup>将上述福冈共识中胰腺 IPMN 恶性高危因素手术指征应用于临床,其研究结果显示:其特异度和阳性预测值均高于仙台共识。

本研究结果显示:肿瘤直径  $\geq 3.0$  cm 是影响胰腺 IPMN 恶性的独立危险因素。福冈共识标准中,肿瘤直径  $\geq 3.0$  cm 是一项相对较弱的肿瘤恶性预测指标,因此将其纳入相对危险因素范畴,对肿瘤直径  $\geq 3.0$  cm 但未合并其他高危因素患者,可暂行随访观察。但亦有研究结果表明:福冈共识标准肿瘤恶性预测为阴性或肿瘤直径  $< 3.0$  cm 的分支胰管型胰腺 IPMN 仍可能有较高的恶变率,研究者认为对于肿瘤直径较小、无临床表现的胰腺 IPMN 均应采取更为积极的治疗策略<sup>[15-16]</sup>。笔者建议:对肿瘤直径  $\geq 3.0$  cm 的分支胰管型胰腺 IPMN 患者,在无其他恶性表征的情况下,需进一步行 EUS 检查,并在其引导下穿刺抽取囊内容物,行囊内容物肿瘤标志物检测及细胞学检查,以进一步鉴别诊断<sup>[17]</sup>。

本研究对仙台共识和福冈共识标准诊断恶性胰腺 IPMN 的准确性进行评价,结果显示:两项共识均具有较高的灵敏度、阴性预测值,但特异度、阳性预测值偏低。这与既往文献报道近似<sup>[18-19]</sup>。因福冈共识对胰腺 IPMN 恶性高危因素定义比仙台共识更为严格,因此,其阳性预测能力有所提升,但阴性预测能力下降,对部分恶性高危因素阴性患者存在漏诊可能<sup>[20]</sup>。本研究结果提示:采用福冈共识标准中的胰腺 IPMN 恶性高危因素作为手术指征,难以保证包含所有恶性患者,漏诊率为 13.3%(4/30)。鉴于漏诊的严重后果,仅采用高危因素作为手术指征时应十分慎重。但若将相对危险因素纳入手术指征,虽能提高阴性预测值,减少漏诊率,但会降低阳性预测值,易致过度治疗。本研究在福冈共识标准中的胰腺 IPMN 恶性相对危险因素阴性患者中未发现恶性患者,证明了其作为保守治疗判断标准的可靠性<sup>[21]</sup>。

笔者认为:任何指南或共识都有其局限性,临床医师需以发展的视角予以应用和评价。对胰腺

IPMN 手术指征的把握,应在多学科团队诊断与治疗的基础上,综合评价患者一般状况、内科伴发疾病、预期生存时间、恶变风险及手术获益。除应用上述恶性高危因素作为筛选手术指征的基本参数外,还应特别兼顾患者临床表现、肿瘤生长速度、附壁结节大小及有无强化等客观指标,既要避免治疗不足,更要避免治疗过度。其次,在手术方式选择方面,鉴于胰腺 IPMN 低度恶性的生物学行为,对分支胰管型患者,可行保留器官的胰腺切除术,如保留脾脏的胰体尾切除术、保留十二指肠的胰头切除术等;对主胰管型患者,全胰腺切除术应审慎进行,可在行胰体尾或胰十二指肠切除术后,对残留胰腺断端术中快速冷冻切片病理学检查,若结果提示为轻至中度非典型性增生,可不必行全胰腺切除术;若结果提示为中至重度非典型性增生,再行全胰腺切除术。

### 3.3 胰腺 IPMN 患者预后

本研究中恶性胰腺 IPMN 患者术后总体生存情况差于良性患者,淋巴结转移阳性的恶性胰腺 IPMN 患者术后总体生存情况差于阴性患者,差异均有统计学意义。WHO 根据恶性程度将胰腺 IPMN 分为轻、中、重度异型增生(原位癌)和浸润性癌<sup>[22]</sup>。恶性胰腺 IPMN 患者远期生存与胰腺导管腺癌是否一致,学术界仍存在争论,但一般认为胰腺 IPMN 患者预后优于胰腺导管腺癌患者<sup>[23-24]</sup>。胰腺 IPMN 虽为恶性程度相对偏低的肿瘤,但淋巴结转移阳性者预后差<sup>[25]</sup>。

综上,主胰管型及混合型胰腺 IPMN 更易合并糖尿病和黄疸,且恶性率较高,对合并恶性高危因素者建议行手术治疗。黄疸、CEA 升高、CA19-9 升高、肿瘤直径  $\geq 3.0$  cm、影像学检查肿瘤分型为主胰管型是影响胰腺 IPMN 患者肿瘤恶性的独立危险因素。本研究入组病例均为接受手术治疗的胰腺 IPMN 患者,未包括仅行随访观察等非手术治疗患者,不足以全面反映胰腺 IPMN 各亚型的恶变率,加之样本量有限,难以避免偏倚,这些均需进一步积累和完善,以更加客观评价胰腺 IPMN 的恶变风险及手术指征。

### 参考文献

- [1] Grützmann R, Niedergethmann M, Pilarsky C, et al. Intraductal papillary mucinous tumors of the pancreas: biology, diagnosis, and treatment [J]. *Oncologist*, 2010, 15 (12): 1294-1309. DOI: 10.1634/theoncologist.2010-0151.
- [2] Käppli RM, Müller SA, Hummel B, et al. IPMN: surgical treatment [J]. *Langenbecks Arch Surg*, 2013, 398 (8): 1029-1037. DOI: 10.1007/s00423-013-1106-1.
- [3] Okabayashi T, Kobayashi M, Nishimori I, et al. Clinicopathological features and medical management of intraductal papillary mucinous neoplasms [J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2006, 21 (2): 462-467. DOI: 10.1111/j.1440-1746.2005.03958.x.
- [4] Tanaka M, Fernández-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. DOI: 10.1016/j.pan.2012.04.004.
- [5] 中华医学会外科学分会胰腺外科学组.胰腺囊性疾病诊治指南(2015版) [J]. *中华消化外科杂志*, 2015, 14 (9): 689-693. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-9752.2015.09.001.
- [6] Kobari M, Egawa S, Shibuya K, et al. Intraductal papillary mucinous tumors of the pancreas comprise 2 clinical subtypes; differences in clinical characteristics and surgical management [J]. *Arch Surg*, 1999, 134 (10): 1131-1136. DOI: 10.1001/archsurg.134.10.1131.
- [7] Machado NO, Al Qadhi H, Al Wahibi K. Intraductal Papillary Mucinous Neoplasm of Pancreas [J]. *N Am J Med Sci*, 2015, 7 (5): 160-175. DOI: 10.4103/1947-2714.157477.
- [8] Ohno E, Hirooka Y, Itoh A, et al. Intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas: differentiation of malignant and benign tumors by endoscopic ultrasound findings of mural nodules [J]. *Ann Surg*, 2009, 249 (4): 628-634. DOI: 10.1097/SLA.0b013e3181a189a8.
- [9] Tanaka M, Chari S, Adsay V, et al. International consensus guidelines for management of intraductal papillary mucinous neoplasms and mucinous cystic neoplasms of the pancreas [J]. *Pancreatol*, 2006, 6 (1-2): 17-32. DOI: 10.1159/000090023.
- [10] Nagai K, Doi R, Ito T, et al. Single-institution validation of the international consensus guidelines for treatment of branch duct intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas [J]. *J Hepatobiliary Pancreat Surg*, 2009, 16 (3): 353-358. DOI: 10.1007/s00534-009-0068-8.
- [11] Tanaka M. Controversies in the management of pancreatic IPMN [J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2011, 8 (1): 56-60. DOI: 10.1038/nrgastro.2010.193.
- [12] 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.
- [13] Seo N, Byun JH, Kim JH, et al. Validation of the 2012 International Consensus Guidelines Using Computed Tomography and Magnetic Resonance Imaging: Branch Duct and Main Duct Intraductal Papillary Mucinous Neoplasms of the Pancreas [J]. *Ann Surg*, 2016, 263 (3): 557-564. DOI: 10.1097/SLA.0000000000001217.
- [14] Goh BK, Tan DM, Thng CH, et al. Are the Sendai and Fukuoka consensus guidelines for cystic mucinous neoplasms of the pancreas useful in the initial triage of all suspected pancreatic cystic neoplasms? A single-institution experience with 317 surgically-treated patients [J]. *Ann Surg Oncol*, 2014, 21 (6): 1919-1926. DOI: 10.1245/s10434-014-3501-4.
- [15] Wong J, Weber J, Centeno BA, et al. High-grade dysplasia and adenocarcinoma are frequent in side-branch intraductal papillary mucinous neoplasm measuring less than 3 cm on endoscopic ultrasound [J]. *J Gastrointest Surg*, 2013, 17 (1): 78-85. DOI: 10.1007/s11605-012-2017-0.
- [16] Casadei R, Ricci C, Taffurelli G, et al. Impact of surgery and surveillance in the management of branch duct intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas according to Fukuoka guidelines: the Bologna experience [J]. *Updates Surg*, 2017. DOI: 10.1007/s13304-017-0471-7.
- [17] Hirono S, Tani M, Kawai M, et al. The carcinoembryonic antigen level in pancreatic juice and mural nodule size are predictors of malignancy for branch duct type intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas [J]. *Ann Surg*, 2012, 255 (3): 517-522. DOI: 10.1097/SLA.0b013e3182444231.
- [18] Goh BK, Tan DM, Ho MM, et al. Utility of the sendai consensus guidelines for branch-duct intraductal papillary mucinous neo-

- plasms: a systematic review [J]. J Gastrointest Surg, 2014, 18 (7):1350-1357. DOI:10.1007/s11605-014-2510-8.
- [19] Lee CJ, Scheiman J, Anderson MA, et al. Risk of malignancy in resected cystic tumors of the pancreas < or = 3 cm in size: is it safe to observe asymptomatic patients? A multi-institutional report [J]. J Gastrointest Surg, 2008, 12 (2): 234-242. DOI:10.1007/s11605-007-0381-y.
- [20] Aso T, Ohtsuka T, Matsunaga T, et al. "High-Risk Stigmata" of the 2012 International Consensus Guidelines Correlate With the Malignant Grade of Branch Duct Intraductal Papillary Mucinous Neoplasms of the Pancreas [J]. Pancreas, 2014, 43 (8): 1239-1243. DOI:10.1097/mpa.0000000000000199.
- [21] Hsiao CY, Yang CY, Wu JM, et al. Utility of the 2006 Sendai and 2012 Fukuoka guidelines for the management of intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas: A single-center experience with 138 surgically treated patients [J]. Medicine (Baltimore), 2016, 95 (38): e4922. DOI: 10.1097/MD.00000000000004922.
- [22] Furukawa T, Hatori T, Fujita I, et al. Prognostic relevance of morphological types of intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas [J]. Gut, 2011, 60 (4): 509-516. DOI:10.1136/gut.2010.210567.
- [23] Bassi C, Sarr MG, Lillemoe KD, et al. Natural history of intraductal papillary mucinous neoplasms (IPMN): current evidence and implications for management [J]. J Gastrointest Surg, 2008, 12 (4):645-650. DOI:10.1007/s11605-007-0447-x.
- [24] Sohn TA, Yeo CJ, Cameron JL, et al. Intraductal Papillary Mucinous Neoplasms of the Pancreas: An Increasingly Recognized Clinicopathologic Entity [J]. Ann Surg, 2001, 234 (3): 313-322. DOI:10.1097/00000658-200109000-00005.
- [25] Tian X, Gao H, Ma Y, et al. Surgical treatment and prognosis of 96 cases of intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas: a retrospective cohort study [J]. Int J Surg, 2015, 13:49-53. DOI: 10.1016/j.ijssu.2014.11.028.

(收稿日期: 2017-08-14)

(本文编辑: 王雪梅)

**本文引用格式**

蔡云龙, 戎龙, 马永霖, 等. 胰腺导管内乳头状黏液瘤临床特征与手术指征及恶性危险因素分析 [J]. 中华消化外科杂志, 2017, 16 (10): 996-1004. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-9752.2017.10.005.

Cai Yunlong, Rong Long, Ma Yongli, et al. Clinical features and surgical indications and malignant risk factors analysis of intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas [J]. Chin J Dig Surg, 2017, 16 (10): 996-1004. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-9752.2017.10.005.

· 读者 · 作者 · 编者 ·

**本刊 2018 年各期重点选题**

时序更替, 尺璧寸阴, 倏忽间 2017 年岁末将至, 在您的热心关爱和大力支持下, 杂志学术工作接续开展, 拾级而上。精心策划选题, 引领学术前沿一直是《中华消化外科杂志》秉承的办刊路线。专家外刊是杂志兴旺发达的不竭动力, 优质的稿源不仅是引领学术前沿的风向标, 更是提升期刊学术质量的重要基础。经本刊编辑委员会和编辑部共同讨论确定了 2018 年各期重点选题。请各位作者根据每期重点选题提前 4~5 个月投稿, 本刊将择优刊出。

**第 1 期: 消化外科新进展**

陈敏, 电话: 023-68754776, Email: chenmin@zhxhwk.com

**第 2 期: 结直肠肿瘤的规范化综合诊断与治疗**

赵蕾, 电话: 023-68754876 或 68754355-667, Email: zhaolei@zhxhwk.com

**第 3 期: 胆道恶性肿瘤的规范化综合诊断与治疗**

夏浪, 电话: 023-68754876 或 68754355-662, Email: xialang@zhxhwk.com

**第 4 期: 精准时代消化系统肿瘤的转化研究**

王雪梅, 电话: 023-68754876 或 68754355-665, Email: wangxuemei@zhxhwk.com

**第 5 期: 肝癌的规范化综合诊断与治疗**

张玉琳, 电话: 023-68754876 或 68754355-664, Email: zhangyulin@zhxhwk.com

**第 6 期: 胃手术并发症的防治**

赵蕾, 电话: 023-68754876 或 68754355-667, Email: zhaolei@zhxhwk.com

**第 7 期: 胰腺恶性肿瘤的规范化综合诊断与治疗**

王雪梅, 电话: 023-68754876 或 68754355-665, Email: wangxuemei@zhxhwk.com

**第 8 期: 食管疾病与食管胃结合部腺癌**

夏浪, 电话: 023-68754876 或 68754355-662, Email: xialang@zhxhwk.com

**第 9 期: 胃肠道良性疾病**

张玉琳, 电话: 023-68754876 或 68754355-664, Email: zhangyulin@zhxhwk.com

**第 10 期: 肝移植与门静脉高压症**

赵蕾, 电话: 023-68754876 或 68754355-667, Email: zhaolei@zhxhwk.com

**第 11 期: 疝与腹壁外科**

王雪梅, 电话: 023-68754876 或 68754355-665, Email: wangxuemei@zhxhwk.com

**第 12 期: 肝胆胰良性疾病**

夏浪, 电话: 023-68754876 或 68754355-662, Email: xialang@zhxhwk.com