

超声内镜在胰腺囊性肿瘤诊断中的作用

李惠凯 冯秀雪 令狐恩强

解放军总医院第一医学中心消化内科医学部, 北京 100853

通信作者: 令狐恩强, Email: linghuenqiang@vip.sina.com



令狐恩强, 教授、主任医师、博士生导师。现任解放军总医院第一医学中心消化内科医学部主任。中华医学会消化内镜学分会主任委员, 中国医师协会内镜医师分会副会长, 《中华胃肠内镜电子杂志》总编辑, 《中华消化内镜杂志》副总编辑。担任 2 项“十三五”国家重点研发计划首席科学家。定名并完善了消化内镜隧道技术理论, 出版世界首部英文隧道技术专著 *Therapeutics of Digestive Endoscopic Tunnel Technique*; 提出了消化道肿瘤诊治新模式; 简化创新了胰腺囊性肿瘤诊治流程; 提出的覆盖全消化道的食管胃静脉曲张内镜下分型法被中华医学会 3 个分会采纳; 制定了贲门失弛缓炎症、粘连度分级等创新分型。SCI 论文总影响因子 790 余分, 主编专著 7 部, 译著 1 部。以第一完成人获国家发明专利 1 项、获国家新型专利 17 项。2019 年获吴阶平医药创新奖。此外, 获美国消化学会年度唯一国际奖 2 项、美国消化学会年度主席团奖 1 项、国家科技进步二等奖 1 项、军队科技进步一等奖 1 项、北京医学科技一等奖 1 项。

【提要】 随着影像学检查技术不断发展和应用, 胰腺囊性肿瘤 (pancreatic cystic neoplasms, PCNs) 的检出率不断增加, 其诊治越来越受到重视。由于 PCNs 是一组异质性肿瘤, 不同病变病理类型生物学行为差异大, 因而 PCNs 的精确诊断对于临床决策制定及预后判断有重要意义。然而目前 PCNs 的精确诊断仍面临挑战。超声内镜结合了超声与内镜优势, 在 PCNs 诊治中发挥了巨大优势, 超声内镜检查及其引导下系列诊断技术提高了 PCNs 的准确诊断率。本文结合笔者工作实践和文献报道, 介绍超声内镜及其引导下系列检查技术在 PCNs 诊断中的价值。

【关键词】 胰腺囊性肿瘤; 胰腺囊性病变; 超声内镜; 诊断

基金项目: 军队科研基金 (14BJZ01)

Role of endoscopic ultrasonography for diagnosis of pancreatic cystic neoplasms

Li Huikai, Feng Xiuxue, Linghu Enqiang

Department of Gastroenterology, The First Medical Center of Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China

Corresponding author: Linghu Enqiang, Email: linghuenqiang@vip.sina.com

胰腺囊性肿瘤 (pancreatic cystic neoplasms, PCNs) 以腺管或腺泡上皮增生、分泌物潴留形成囊肿为主要特征。过去认为 PCNs 是一种少见的胰腺肿瘤, 然而随着

医学影像学的不断发展和人群体检意识的提高, PCNs 检出率不断增加^[1-2], 有研究报道 1995—2010 年检出例数每年按 8% 增长^[3]。PCNs 的检出率报道不一, 其中

DOI: 10.3760/cma.j.cn321463-20220311-00120

收稿日期 2022-03-11 本文编辑 唐涌进

引用本文: 李惠凯, 冯秀雪, 令狐恩强. 超声内镜在胰腺囊性肿瘤诊断中的作用[J]. 中华消化内镜杂志, 2022, 39(8): 593-598. DOI: 10.3760/cma.j.cn321463-20220311-00120.



CT 和 MRI 的检出率分别为 0.7%~8.7% 和 2.4%~49.1%，尸检中发现的概率高达 50%^[4-6]。目前 PCNs 的患病率可能被低估，因为有 3.6%~36.7% 的 PCNs 患者无症状，且有高达 50% 的患者在术后诊断 PCNs^[5]。随着 PCNs 检出率提高，PCNs 诊治引起越来越多关注。PCNs 主要包括浆液性囊性肿瘤 (serous cystic neoplasm, SCN)、黏液性囊性肿瘤 (mucinous cystic neoplasm, MCN)、导管内乳头状黏液性肿瘤 (intraductal papillary mucinous neoplasm, IPMN)、实性假乳头状肿瘤 (solid pseudopapillary neoplasm, SPN) 等，不同病变类型生物学行为差异大、表现多样且恶变风险不一，后续处理方式也不尽相同，因而精确诊断是明确下一步诊治方式的关键。

PCNs 的常用诊断方法包括超声、CT、MRI/MRCP 和 EUS。EUS 是内镜技术与管腔超声相结合的技术，由于超声探头的位置与目标病变靠得很近，可采用高频转换器，使超声图像的清晰度和分辨率明显高于其他影像学图像，因此能够发现病变内部更细微结构辅助诊断。随着内镜技术、设备和附件的不断发展，EUS 目前能够实现造影增强 EUS (contrast-enhanced EUS, CE-EUS) 和 EUS 引导下细针抽吸术 (EUS-guided fine-needle aspiration, EUS-FNA) 为基础的系列诊断技术，后者包括囊液分析、囊内镜检查、囊内共聚焦激光显微内镜、囊内活检 (EUS-guided through-the-needle biopsy sampling, EUS-TTNB) 等技术。相比其他影像学检查，EUS 及其引导下相关诊断技术能够为 PCNs 的诊断提供更多信息，有助于鉴别诊断，明显提高 PCNs 的诊断准确性。国内外指南均推荐 EUS 作为 PCNs 诊断的重要补充方法^[7-12]。因而，EUS 在 PCNs 诊断中具有重要作用，结合我们的工作实践和文献报道，以下将分别介绍 EUS 及其引导下系列检查技术在 PCNs 诊断中的作用。

一、EUS 及 CE-EUS 在 PCNs 诊断中的作用

1. EUS: 为了精确地鉴别诊断不同类型 PCNs，EUS 下对 PCNs 的描述通常应包括以下特征^[13]：病变的位置、数目、大小、形态、囊壁厚度、囊内分隔厚度、子囊大小和数目、囊内实性成分大小、壁结节大小，彩色多普勒血流显像观察内部有无血流、有无钙化等。EUS 下 SCN 的典型表现是形态不规则的具有微囊区的囊性病变，病变内可见放射状分隔。需要注意微囊的概念是指直径小于 2 mm 的子囊。MCN 的典型表现是圆形或橘子形的囊性病变，囊内亦可见分隔，但子囊的直径一般大于 2 mm。IPMN

在 EUS 下的典型表现是与胰管相通的囊性病变。与 CT 及 MRI 相比，EUS 更容易发现小囊结构、壁结节、增厚的分隔等细微结构，前期我们对比了 EUS、CT 和 MRI，发现 EUS 壁结节检出率高 (35.3% 比 5.8% 和 6.3%)、囊内分隔检出率高 (60.3% 比 34.6% 和 46.9%)，且差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)^[13-14]。

为了更加标准化地利用 EUS 鉴别不同类型 PCNs，我们提出了一种新的 PCNs 的 EUS 分型^[15]。该分型联合 EUS 表现和囊液 CEA 水平对 PCNs 进行鉴别诊断。首先依据 EUS 表现将 PCNs 分为 3 型：I 型外观蜂窝样，囊内分隔 ≥ 10 个，并且子囊大小一致；II 型外观网格样，囊内分隔 4~9 个，子囊大小不一；III 型外观圆形，囊内分隔 0~3 个。然后，基于上述分型，鉴别诊断 SCN 和 MCN。具体方法如下：I 型中，若有壁结节则为 MCN，若无壁结节则为 SCN；II 型中，若无蜂窝样结构则为 MCN，若有蜂窝样结构则为 SCN；III 型中，若有壁结节则为 MCN，若无壁结节但 CEA $> 192 \mu\text{g/L}$ ，则为 MCN，若无壁结节但 CEA $< 192 \mu\text{g/L}$ ，则为 SCN。利用该分型诊断 MCN 的敏感度和特异度分别为 85.7% 和 80.0%，诊断准确率 82.93%。此外，我们提出了 EUS 下 SCN 和 MCN 的诊断标准^[16]：囊性病变位于头颈部、外形为分叶状、分隔数目 > 2 条以及囊壁薄 (囊壁厚度 $\leq 2 \text{ mm}$) 对于诊断 SCN 具有特异性，这 4 个 EUS 影像特征任意 2 项联合作为标准诊断 SCN 的 Az 值最高 (0.824)，同时也能获取较高的灵敏度及特异度 (分别为 84.2%、80.6%)；囊性病变位于体尾部、外形为圆形、分隔数目 0~2 条以及囊壁厚 (囊壁厚度 $> 2 \text{ mm}$) 对于诊断 MCN 具有特异性，这 4 个 EUS 影像特征任意 3 项联合作为标准诊断 MCNs 的 Az 值最高 (0.808)，同时也能获取较高的灵敏度及特异度 (分别为 77.4%、84.2%)。

2. CE-EUS: CE-EUS 是指通过静脉注射造影剂显示病灶内血流灌注情况，根据不同强化表现判定病灶性质。若 EUS 发现囊性病变中有实性成分，但无法区分是壁结节、坏死组织还是沉积物，CE-EUS 可通过囊内实性成分是否强化辅助鉴别。壁结节往往因内部具有血管分布而出现强化，坏死组织或者沉积物则不会强化。一项纳入 10 项研究 (共 532 例 PCNs 患者) 的 Meta 分析显示 CE-EUS 综合诊断壁结节的敏感度为 88.2% (95%CI: 82.7%~92.5%)，特异度为 79.1% (95%CI: 74.5%~83.3%)，诊断准确率为 89.6% (95%CI: 83.4%~95.8%)；排除 2 项使用多普勒观察模式的研究，共纳入 8 项使用

对比增强模式的研究(共 320 例 PCNs 患者),诊断壁结节的敏感度提高到 97.0% (95%CI: 92.5%~99.2%), 特异度提高到 90.4% (95%CI: 85.2%~94.2%), 诊断准确率至 95.6% (95%CI: 92.6%~98.7%)^[17]。前期我们研究也发现良性和恶性 PCNs 的强化模式有显著不同,可辅助鉴别病变性质,同时在鉴别 PCNs 的类型方面,CE-EUS 诊断准确性明显高于增强 CT 和 MRI (92.3% 比 76.9%, 93.0% 比 78.9%)^[18]。由于壁结节是 PCNs 恶变的高危因素之一,因此鉴别壁结节对于判定 PCNs 的良恶性具有重要意义,当 EUS 发现可疑壁结节,建议完善 CE-EUS 辅助鉴别诊断。

二、EUS-FNA 相关技术在 PCNs 诊断中的作用

1. EUS 引导下穿刺抽取囊液分析: EUS-FNA 获取囊液标本后,进行囊液分析是一种常用的方法,包括囊液黏稠度、囊液生化、肿瘤标志物和囊液分子生物标志物检测等。

囊液黏稠度主要通过囊液可拉丝长度判定,临床实践中操作简单,将抽吸囊液放在拇指和食指之间,然后分开手指观察可拉丝长度。一般在 MCN 中拉丝征阳性,但目前鉴别具体拉丝长度截断值尚无定论。Leung 等^[19]报道囊液拉丝长度 >3.5 mm 高度提示癌前病变或黏液性囊腺癌。Bick 等^[20]报道拉丝 ≥1 cm 且持续 1 s 判定为拉丝征阳性,通过病理组织学验证,拉丝征阳性诊断 MCN 的敏感度、特异度、阳性预测值和阴性预测值分别为 58% (95%CI: 44%~70%), 95% (95%CI: 83%~99%), 94% (95%CI: 81%~99%) 和 60% (95%CI: 46%~72%), 且拉丝征阳性联合 CEA ≥200 μg/L 判定 MCN 的准确率从 74% 和 83% 提高到 89% ($P < 0.05$)。一项国际多中心研究共纳入 14 位经验丰富的内镜医师评判拉丝征阳性与否,通过收集 112 次观察结果发现各观察者间区分黏液性和非黏液性囊性病变具有一致性,但拉丝征阳性的截断值方面一致性较差,大部分认为拉丝长度 ≥1 cm 为拉丝征阳性,拉丝长度 ≥2 cm 对于拉丝征阳性判定无异议,故建议对于拉丝长度 <2 cm 的病变结合其他检查辅助鉴别病变性质^[21]。

囊液检验指标分析中,目前常用的是淀粉酶、CEA 和葡萄糖。当囊液淀粉酶含量 <250 U/L 时,可排除胰腺假性囊肿^[22],在 IPMN 中淀粉酶也会升高,但尚无确切截断值。CEA 过去被认为是区分黏液性和非黏液性 PCNs 的最佳标志物,最广泛接受的界值是 192 μg/L。CEA >192 μg/L 诊断 MCN 的敏感度和特异度分别为 37.5%~77% 和 63%~91%^[2,22-25]。

囊液葡萄糖水平鉴别 MCN 的作用逐渐被重视,葡萄糖 <500 mg/L 诊断 MCN 的敏感度和特异度分别为 89%~95% 和 57%~87%^[22-23]。一项纳入 8 项研究 (609 例胰腺囊性病变患者) 的 Meta 分析显示囊液葡萄糖分析诊断 MCN 的敏感度 (91% 比 56%, $P < 0.001$) 和准确率 (94% 比 85%, $P < 0.001$) 明显高于 CEA, 两者特异度差异无统计学意义,且联合葡萄糖和 CEA 分析较单独分析葡萄糖浓度并未提高鉴别诊断的准确率 (97% 比 94%, $P > 0.05$)^[23]。2022 年一项多中心对比研究发现鉴别胰腺 MCN 中,CEA 浓度 ≥192 μg/L 的敏感度和特异度分别为 62.7% 和 88.2%, 而葡萄糖浓度 ≤250 mg/L 的敏感度和特异度分别为 88.1% 和 91.2%, ROC 曲线下面积分别为 0.81 和 0.96 ($P = 0.03$), 显示葡萄糖分析优于 CEA^[2]。其他囊液标志物 (CA19-9, CA72-4, CA125 和 CA15-3 等) 也有报道进行了评估,但较 CEA 的诊断效能低^[26-27]。根据目前研究结果,结合其低成本、快速和易于实施,葡萄糖浓度分析可作为鉴别胰腺 MCN 的最佳生化标志物。

囊液中分子生物标志物包括 DNA、RNA、蛋白质和代谢组学标志物^[22,28], 尽管有些标志物报道可用于鉴别诊断 PCNs, 但多局限于少数研究机构, 且价格相比前面检验指标高; 有些 PCNs 类型缺乏特异性标记^[29]。同时部分研究也存在争议, 故尚未在临床广泛应用。其中报道较多的 KRAS 和 GNAS 突变在胰腺 MCN 诊断的敏感度分别为 45% (95%CI: 25%~56%) 和 36% (95%CI: 8%~65%), 特异度分别为 94% (95%CI: 85%~100%) 和 100%^[24], 但值得注意的是在长期随访观察研究中发现 KRAS 基因突变会不断变化, 存在不稳定性, 年龄可能是主要影响因素^[24]。这些标志物可作为新型标志物, 其临床应用价值尚需要后续研究进一步论证, 并探索每一种标志物的适应证和诊断标准。

2. EUS 引导下囊内镜检查: 囊内镜检查即在 EUS 引导下通过穿刺针将 SpyGlass 光纤送入 PCNs 囊内, 直接对囊壁和囊内结构进行观察, 是一种辅助诊断 PCNs 的方法^[30]。我们对 43 例获得病理诊断的 PCNs 患者 SpyGlass 镜下表现进行分析显示: 囊壁的树枝样血管分布和分隔结构是 SCN 的特征性表现 (敏感度 69%, 特异度 91%), 囊内乳头样结构是 MCN 的特征性表现 (敏感度 22%, 特异度 92%), 假性囊肿内多见蛋白样物质和坏死沉积物^[31]。由于 SpyGlass 光纤费用昂贵, 对于囊液透明度要求高且在微囊病变中使用受限, 故尚未普及应

用,其临床价值也需要进一步探索。

3. EUS 引导下细针型激光共聚焦显微内镜检查(EUS-guided needle-based confocal laser endomicroscopy, EUS-nCLE): EUS-nCLE 是静脉注射荧光素,通过穿刺针置入 nCLE 探头,实时观察囊内组织细胞细微结构的一种技术。EUS-nCLE 中观察到浅表血管网时提示 SCN,乳头状突起及暗色环状结构高度提示 IPMN,当上皮细胞连接处有马赛克样改变时提示 MCN,当看到坏死物质杂乱排列时提示假性囊肿可能^[29-32]。一项纳入 20 项研究(1 023 例胰腺囊性病变患者)的 Meta 分析显示与 EUS-TTNB 相比,EUS-nCLE 总体诊断率更高(85%比 74%, $P<0.000 1$),诊断敏感度和特异度相当(80%比 86%,80%比 83%, $P>0.05$),并发症发生风险无差异(5%比 3%, $P>0.05$)^[33]。EUS-nCLE 是一种安全有效的检查方式,但受限于观察视野范围、操作者经验、设备支撑,同时也缺乏高质量证据支撑其在 PCNs 管理中的价值。

4. EUS 引导下细胞组织获取检查:PCNs 病理学诊断方面,既往不管是囊液细胞学,还是组织病理学,都存在特异度高,但敏感度较低的问题。液基细胞学分析诊断恶性 PCNs 的敏感度不足 50%,但具有高度的特异度^[22,29],但对于 SPN 和神经内分泌肿瘤的诊断准确率分别为 70%~81%和 70%~89%^[22],因而对于此类病变液基细胞学诊断更有意义。为了提高病理学诊断的敏感度,有以下方法作为补充检查方式。

(1) 细胞块技术:利用细胞块技术处理获得的囊液标本,一项研究与传统的 EUS-FNA 诊断方法对比,前者诊断黏液性囊性病变的敏感度为 81%,约为直接细胞学涂片(45%)及囊液 CEA 水平监测(45%)的 2 倍,可作为 EUS-FNA 细胞学分析技术改进的一个方向^[34]。然而目前研究数据尚缺乏,限制了该技术的广泛应用。

(2) 囊壁细胞刷检查:是通过穿刺针置入细胞刷,对囊壁进行刷检获取细胞的诊断方法。一项纳入 30 例患者的前瞻性研究采用该技术进行 PCNs 诊断,为 91% 患者提供细胞学诊断,该技术与 EUS-FNA 细胞学诊断相比,获得细胞(73%比 36%, $P=0.08$)和黏液细胞(50%比 18%, $P=0.016$)的比例都高,10% 患者发生并发症,其中有 1 例使用抗凝药患者发生腹膜后出血并于 1 个月后死于并发症^[35]。一项纳入 37 例患者的前瞻性盲法研究报告细胞刷技术比 FNA 更容易获得细胞内黏蛋白从而诊断 MCN,有 8%(3/37) 发生并发症,其中 1 例囊内出血,

2 例急性胰腺炎,经保守治疗后好转^[36]。然而,一项纳入 65 例胰腺囊性病变患者的多中心随机对照研究显示与 FNA 相比,囊壁细胞刷检查并未提高胰腺囊性病变的诊断准确率^[37]。结合后期研究结果,及前期报道的严重并发症发生,在临床实践中目前不常规推荐使用细胞刷进行 PCNs 的诊断。

(3) 囊内穿刺活检:是指用穿刺针穿刺囊内实性成分及囊壁,获取组织细胞进行诊断的方法,相比单纯液基细胞学可以获取更多组织成分。一项前瞻性纳入 69 例胰腺囊性病变患者的研究,使用 22 G 标准 FNA 针进行囊壁穿刺,81% 获得细胞学诊断,30%(10/33) 囊液细胞和囊液分析考虑非 MCN 的患者,经囊壁穿刺诊断为 MCN,67%(6/9) 因为囊液少无法进行囊液分析者经囊壁活检穿刺诊断为 MCN,有 4 例恶性病变均经该技术获得明确诊断,因而相比单纯 FNA 囊液分析,囊壁穿刺活检对黏液性和恶性囊性肿瘤诊断率提高 29%(20/69, $P<0.01$),仅 1 例(1.45%) 发生胰腺炎^[38]。一项纳入 60 例胰腺囊性病变的前瞻性多中心研究显示,使用 22 G ProCore 穿刺针进行穿刺,有 65% 病变获得细胞学诊断,在伴有实性和恶性的病变中,诊断准确率分别为 94.4% 和 100%,有 46.1% 的病变获得足够的组织进行组织学病理评估,术后 1 例囊内出血自发停止,1 例发热抗感染治疗后好转,无严重并发症发生^[39]。囊内穿刺活检相比囊液细胞学可以获得更多的细胞和组织,但目前研究少,对其有效性和风险尚不明确,但该技术可能对于无法进行囊液分析诊断的小囊病变或囊实性病变的诊断有一定作用。

(4) EUS-TTNB:是将一种微小的活检钳通过穿刺针送入 PCNs 囊内,直接对囊壁或囊内的分隔、实性成分等进行活检,从而获取足够的标本行组织学检查,达到对 PCNs 的精确诊断。EUS-TTNB 的诊断准确率 78.8%~86.7%,敏感度 82.2%~90.1%,特异度 94%~96.8%,并发症风险 1.08%~8.6%,无严重并发症发生报道^[40-44]。一项研究纳入 45 例胰腺囊性病变患者分析,EUS-TTNB 操作成功率 100%,诊断率 82%,每次活检 4 块或以上的诊断率明显高于 4 块以下(93%比 67%, $P=0.045$),并发症发生率 7%(3/45),包括 2 例轻症急性胰腺炎和 1 例自限性囊内出血,未发生危及生命的不良事件^[1]。多项 Meta 分析显示 EUS-TTNB 诊断效能优于 EUS-FNA 细胞学分析^[41-45]。一项纳入 11 项研究(518 例胰腺囊性病变患者)的 Meta 分析显示 EUS-TTNB 综合技术成功率 97.12%(95%CI: 93.73%~98.71%; $I^2=34.49$),

诊断率 79.60% (95%CI: 72.62%~85.16%; $I^2=56.00$), 准确率 82.76% (95%CI: 77.80%~86.80%; $I^2=0.00$), 严重不良事件发生率为 1.08% (95%CI: 0.43%~2.69%; $I^2=0.00$); 与单纯 FNA 相比, TTNB 显著提高了诊断率 [$OR=4.79$ (95%CI: 1.52~15.06, $P=0.007$)] 和诊断的准确性 [$OR=8.69$ (95%CI: 1.12~67.12, $P=0.038$)]^[42]。一项纳入 8 项研究 (共 426 例胰腺囊性病病变患者) 的 Meta 分析显示 TTNB 总体成功率 98.2%, 对 MCN 诊断的敏感度和特异度分别为 90.1% 和 94%, 诊断率高于 FNA (89% 比 41%)^[43]。一项纳入 9 项研究 (共 454 例胰腺囊性病病变患者) 的 Meta 亚组分析显示 TTNB 的诊断率与病变大小相关^[41]。EUS-TTNB 可操作性强, 诊断率高, 目前无严重并发症发生报道, 后续仍需要大样本的前瞻性研究论证其在 PCNs 诊断中的作用及操作规范, 同时也需要进行囊内活检钳的进一步设计研发, 在不增加并发症的前提下进一步提高诊断阳性率。

三、总结

PCNs 包含多种病变类型, 不同类型生物学行为为差异大、表现多样且恶变风险不一, 后续处理方式也不尽相同。随着 PCNs 检出率不断增加, 其精确诊断引起越来越多重视。传统影像学检查对于 PCNs 的诊断准确性很局限, 而 EUS 及其引导下系列诊断技术的出现提高了 PCNs 的诊断准确率, 且诊断中多种技术可联合应用互补优势。EUS 诊断与操作者经验有密切关系, 诊断水平差异大, 后续应着重规范化培训, 整体提高 EUS 诊断水平。在 PCNs 中, EUS 相关诊断技术的选择, 结合患者临床特征、患者意愿、硬件设施、操作者习惯等方面进行个体化选择, 每种诊断方法的规范与标准尚需进一步研究, 后续结合卫生经济学综合制定 EUS 诊断的标准规范。随着内镜设备和附件的发展, EUS 在 PCNs 诊治中的价值将不断扩展。

利益冲突 所有作者声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- Cho SH, Song TJ, Seo DW, et al. Efficacy and safety of EUS-guided through-the-needle microforceps biopsy sampling in categorizing the type of pancreatic cystic lesions[J]. *Gastrointest Endosc*, 2022, 95(2): 299-309. DOI: 10.1016/j.gie.2021.09.035.
- Smith ZL, Satyavada S, Simons-Linares R, et al. Intracystic glucose and carcinoembryonic antigen in differentiating histologically confirmed pancreatic mucinous neoplastic cysts [J]. *Am J Gastroenterol*, 2022, 117(3):478-485. DOI: 10.14309/ajg.0000000000001623.
- Gaujoux S, Brennan MF, Gonen M, et al. Cystic lesions of the pancreas: changes in the presentation and management of 1,424 patients at a single institution over a 15-year time period [J]. *J Am Coll Surg*, 2011, 212(4): 590-600; discussion 600-603. DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2011.01.016.
- 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.
- Cahalane AM, Purcell YM, Lavelle LP, et al. Which is the best current guideline for the diagnosis and management of cystic pancreatic neoplasms? An appraisal using evidence-based practice methods[J]. *Eur Radiol*, 2016, 26(9):3121-3128. DOI: 10.1007/s00330-015-4160-y.
- Yoon JG, Smith D, Ojili V, et al. Pancreatic cystic neoplasms: a review of current recommendations for surveillance and management[J]. *Abdom Radiol (NY)*, 2021, 46(8):3946-3962. DOI: 10.1007/s00261-021-03030-x.
- 孙力祺, 郭杰芳, 金震东. 内镜超声在胰腺囊性肿瘤诊断中的应用进展[J]. *现代消化及介入诊疗*, 2020, 25(1): 1-4, 10. DOI: 10.3969/j.issn.1672-2159.2020.01.001.
- 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]. *中华肝胆外科杂志*, 2015, 21(10):649-653. DOI: 10.3760/ema.j.issn.1007-8118.2015.10.001.
- 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.
- Basar O, Brugge WR. Pancreatic cyst guidelines: which one to live by? [J]. *Gastrointest Endosc*, 2017, 85(5):1032-1035. DOI: 10.1016/j.gie.2016.11.003.
- Elta GH, Enestvedt BK, Sauer BG, et al. ACG clinical guideline: diagnosis and management of pancreatic cysts[J]. *Am J Gastroenterol*, 2018, 113(4): 464-479. DOI: 10.1038/ajg.2018.14.
- European Study Group on Cystic Tumors of the Pancreas. European evidence-based guidelines on pancreatic cystic neoplasms[J]. *Gut*, 2018, 67(5): 789-804. DOI: 10.1136/gutjnl-2018-316027.
- 令狐恩强, 李惠凯. 胰腺囊性肿瘤的超声内镜诊断和治疗 [J]. *中国实用内科杂志*, 2021, 41(5):378-381. DOI: 10.19538/j.nk2021050107.
- Du C, Chai NL, Linghu EQ, et al. Comparison of endoscopic ultrasound, computed tomography and magnetic resonance imaging in assessment of detailed structures of pancreatic cystic neoplasms[J]. *World J Gastroenterol*, 2017, 23(17): 3184-3192. DOI: 10.3748/wjg.v23.i17.3184.
- Zhang W, Linghu E, Chai N, et al. New criteria to differentiate between mucinous cystic neoplasm and serous cystic neoplasm in pancreas by endoscopic ultrasound: a preliminarily confirmed outcome of 41 patients[J]. *Endosc Ultrasound*, 2017, 6(2):116-122. DOI: 10.4103/eus.eus_8_17.
- Zhong L, Chai N, Linghu E, et al. A prospective study on endoscopic ultrasound for the differential diagnosis of serous cystic neoplasms and mucinous cystic neoplasms[J]. *BMC Gastroenterol*, 2019, 19(1): 127. DOI: 10.1186/s12876-019-1035-8.
- Lisotti A, Napoleon B, Facciorusso A, et al. Contrast-enhanced EUS for the characterization of mural nodules within pancreatic cystic neoplasms: systematic review and meta-analysis[J]. *Gastrointest Endosc*, 2021, 94(5):881-889.e5. DOI: 10.1016/j.

- gie.2021.06.028.
- [18] Zhong L, Chai N, Linghu E, et al. A prospective study on contrast-enhanced endoscopic ultrasound for differential diagnosis of pancreatic cystic neoplasms[J]. *Dig Dis Sci*, 2019, 64(12):3616-3622. DOI: 10.1007/s10620-019-05718-z.
- [19] Leung KK, Ross WA, Evans D, et al. Pancreatic cystic neoplasm: the role of cyst morphology, cyst fluid analysis, and expectant management[J]. *Ann Surg Oncol*, 2009, 16(10): 2818-2824. DOI: 10.1245/s10434-009-0502-9.
- [20] Bick BL, Enders FT, Levy MJ, et al. The string sign for diagnosis of mucinous pancreatic cysts[J]. *Endoscopy*, 2015, 47(7):626-631. DOI: 10.1055/s-0034-1391484.
- [21] Hakim S, Coronel E, González G, et al. An international study of interobserver variability of "string sign" of pancreatic cysts among experienced endosonographers[J]. *Endosc Ultrasound*, 2021,10(1):39-50. DOI: 10.4103/eus.eus_73_20.
- [22] Lee LS. Updates in diagnosis and management of pancreatic cysts[J]. *World J Gastroenterol*, 2021,27(34):5700-5714. DOI: 10.3748/wjg.v27.i34.5700.
- [23] McCarty TR, Garg R, Rustagi T. Pancreatic cyst fluid glucose in differentiating mucinous from nonmucinous pancreatic cysts: a systematic review and meta-analysis[J]. *Gastrointest Endosc*, 2021,94(4):698-712.e6. DOI: 10.1016/j.gie.2021.04.025.
- [24] Rahal MA, DeWitt JM, Patel H, et al. Serial EUS-guided FNA for the surveillance of pancreatic cysts: a study of long-term performance of tumor markers[J]. *Dig Dis Sci*, 2022. DOI: 10.1007/s10620-022-07427-6. [published online ahead of print].
- [25] 张伟, 柴宁莉, 令狐恩强, 等. 中国人群胰腺囊液癌胚抗原联合淀粉酶诊断黏液性囊性病变的准确性分析[J]. *中华消化内镜杂志*, 2017, 34(3): 177-180. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-5232.2017.03.007.
- [26] Brugge WR, Lewandrowski K, Lee-Lewandrowski E, et al. Diagnosis of pancreatic cystic neoplasms: a report of the cooperative pancreatic cyst study[J]. *Gastroenterology*, 2004, 126(5):1330-1336. DOI: 10.1053/j.gastro.2004.02.013.
- [27] Wang Y, Chai N, Feng J, et al. A prospective study of endoscopic ultrasonography features, cyst fluid carcinoembryonic antigen, and fluid cytology for the differentiation of small pancreatic cystic neoplasms[J]. *Endosc Ultrasound*, 2018, 7(5): 335-342. DOI: 10.4103/eus.eus_40_17.
- [28] Wang Y, Sun Y, Feng J, et al. Glycopatterns and glycoproteins changes in MCN and SCN: a prospective cohort study[J]. *Biomed Res Int*, 2019, 2019: 2871289. DOI: 10.1155/2019/2871289.
- [29] Sun L, Huang H, Jin Z. Application of EUS-based techniques in the evaluation of pancreatic cystic neoplasms[J]. *Endosc Ultrasound*, 2021, 10(4): 230-240. DOI: 10.4103/EUS-D-20-00216.
- [30] 姜蕾, 令狐恩强, 李惠凯, 等. SpyGlass 系统在胰腺囊性肿瘤诊断中的应用[J]. *中华胃肠内镜电子杂志*, 2016,3(1): 33-36. DOI: 10.3877/cma.j.issn.2095-7157.2016.01.007.
- [31] Chai N, Feng J, Guo Y, et al. Preliminary study of single-operator cholangioscopy for diagnosing pancreatic cystic lesions[J]. *Gastrointest Endosc*, 2017, 86(1): 208-218. DOI: 10.1016/j.gie.2017.01.038.
- [32] Chin YK, Wu C, Tan D. The role of needle-based confocal laser endomicroscopy in the evaluation of pancreatic cystic lesions: a systematic review[J]. *Clin Endosc*, 2021, 54(1): 38-47. DOI: 10.5946/ce.2019.200-IDEN.
- [33] Kovacevic B, Antonelli G, Klausen P, et al. EUS-guided biopsy versus confocal laser endomicroscopy in patients with pancreatic cystic lesions: a systematic review and meta-analysis [J]. *Endosc Ultrasound*, 2021, 10(4): 270-279. DOI: 10.4103/EUS-D-20-00172.
- [34] Wong N, Gwiti P, Murigu T, et al. Cell block processing is optimal for assessing endoscopic ultrasound fine needle aspiration specimens of pancreatic mucinous cysts[J]. *J Clin Pathol*, 2020, 73(2):102-106. DOI: 10.1136/jclinpath-2019-206079.
- [35] Sendino O, Fernández-Esparrach G, Solé M, et al. Endoscopic ultrasonography-guided brushing increases cellular diagnosis of pancreatic cysts: a prospective study[J]. *Dig Liver Dis*, 2010, 42(12):877-881. DOI: 10.1016/j.dld.2010.07.009.
- [36] Al-Haddad M, Gill KR, Raimondo M, et al. Safety and efficacy of cytology brushings versus standard fine-needle aspiration in evaluating cystic pancreatic lesions: a controlled study[J]. *Endoscopy*, 2010, 42(2): 127-132. DOI: 10.1055/s-0029-1215351.
- [37] Lariño-Noia J, de la Iglesia D, Iglesias-García J, et al. Endoscopic ultrasound cytologic brushing vs endoscopic ultrasound-fine needle aspiration for cytological diagnosis of cystic pancreatic lesions. A multicenter, randomized open-label trial[J]. *Rev Esp Enferm Dig*, 2018, 110(8): 478-484. DOI: 10.17235/reed.2018.5449/2017.
- [38] Hong SK, Loren DE, Rogart JN, et al. Targeted cyst wall puncture and aspiration during EUS-FNA increases the diagnostic yield of premalignant and malignant pancreatic cysts[J]. *Gastrointest Endosc*, 2012, 75(4): 775-782. DOI: 10.1016/j.gie.2011.12.015.
- [39] Barresi L, Tarantino I, Traina M, et al. Endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration and biopsy using a 22-gauge needle with side fenestration in pancreatic cystic lesions[J]. *Dig Liver Dis*, 2014, 46(1): 45-50. DOI: 10.1016/j.dld.2013.06.008.
- [40] Facciorusso A, Ramai D, Gkolfakis P, et al. Through-the-needle biopsy of pancreatic cystic lesions: current evidence and implications for clinical practice[J]. *Expert Rev Med Devices*, 2021, 18(12): 1165-1174. DOI: 10.1080/17434440.2021.2012450.
- [41] Tacelli M, Celsa C, Magro B, et al. Diagnostic performance of endoscopic ultrasound through-the-needle microforceps biopsy of pancreatic cystic lesions: systematic review with meta-analysis [J]. *Dig Endosc*, 2020, 32(7): 1018-1030. DOI: 10.1111/den.13626.
- [42] McCarty T, Rustagi T. Endoscopic ultrasound-guided through-the-needle microforceps biopsy improves diagnostic yield for pancreatic cystic lesions: a systematic review and meta-analysis[J]. *Endosc Int Open*, 2020,8(10):E1280-E1290. DOI: 10.1055/a-1194-4085.
- [43] Westerveld DR, Ponniah SA, Draganov PV, et al. Diagnostic yield of EUS-guided through-the-needle microforceps biopsy versus EUS-FNA of pancreatic cystic lesions: a systematic review and meta-analysis[J]. *Endosc Int Open*, 2020, 8(5): E656-E667. DOI: 10.1055/a-1119-6543.
- [44] Facciorusso A, Del Prete V, Antonino M, et al. Diagnostic yield of EUS-guided through-the-needle biopsy in pancreatic cysts: a meta-analysis[J]. *Gastrointest Endosc*, 2020,92(1):1-8. e3. DOI: 10.1016/j.gie.2020.01.038.
- [45] Rift CV, Scheie D, Toxværd A, et al. Diagnostic accuracy of EUS-guided through-the-needle-biopsies and simultaneously obtained fine needle aspiration for cytology from pancreatic cysts: a systematic review and meta-analysis[J]. *Pathol Res Pract*, 2021,220:153368. DOI: 10.1016/j.prp.2021.153368.