

胆管内乳头状肿瘤的临床诊断及治疗现状

朱洪珏*, 杨家瑞, 金文祥, 阿永俊#

昆明医科大学第二附属医院肝胆胰外科一病区, 云南 昆明

收稿日期: 2025年2月11日; 录用日期: 2025年3月4日; 发布日期: 2025年3月12日

摘要

胆管内乳头状肿瘤(IPNB)是一种起源于胆道上皮的罕见肿瘤, 病因及发病机制尚不清楚。近年来在临床上的发病率逐渐上升, 其复杂的病理特征和多样的临床表现给诊断和治疗带来了挑战。本文介绍了IPNB的分类、病因及发病机制、病理学特征及其临床表现, 详细叙述了当前国内外关于IPNB的临床诊断方法, 包括影像学技术和病理学检查, 并评述了这些方法的优势和局限性。同时, 也归纳了IPNB目前的治疗原则及方法, 分析了治疗效果及预后因素。尽管IPNB的诊断和治疗已取得一定进展, 但仍存在诸多挑战, 未来需要更深入的研究以优化诊断策略和提高治疗效果。

关键词

胆管肿瘤, 诊断, 治疗学

Current Status of Clinical Diagnosis and Therapy for Intraductal Papillary Neoplasm of the Bile Duct

Hongjue Zhu*, Jiarui Yang, Wenxiang Jin, Yongjun A#

Ward 1, Department of Hepatobiliary and Pancreatic Surgery, The Second Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming Yunnan

Received: Feb. 11th, 2025; accepted: Mar. 4th, 2025; published: Mar. 12th, 2025

Abstract

Intraductal papillary neoplasm of the bile duct (IPNB) is a rare tumor originating from the biliary epithelium, with its etiology and pathogenesis remaining unclear. In recent years, the clinical incidence

*第一作者。

#通讯作者。

文章引用: 朱洪珏, 杨家瑞, 金文祥, 阿永俊. 胆管内乳头状肿瘤的临床诊断及治疗现状[J]. 临床医学进展, 2025, 15(3): 947-957. DOI: 10.12677/acm.2025.153699

of IPNB has gradually increased, and its complex pathological features and diverse clinical manifestations pose challenges for diagnosis and treatment. This article introduces the classification, etiology and pathogenesis, pathological features, and clinical manifestations of IPNB. It provides a detailed overview of current clinical diagnostic methods for IPNB, both domestically and internationally, including imaging techniques and pathological examinations, and evaluates the advantages and limitations of these methods. Furthermore, it summarizes the current treatment principles and methods for IPNB, and analyzes the treatment outcomes and prognostic factors. Despite some progress in the diagnosis and treatment of IPNB, many challenges still remain. Further in-depth research is needed in the future to optimize diagnostic strategies and improve treatment outcomes.

Keywords

Bile Duct Neoplasms, Diagnosis, Therapeutics

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

胆管内乳头状肿瘤(intraductal papillary neoplasm of bile duct, IPNB)是一种起源于胆管上皮的缓慢生长肿瘤,可以发生在胆道树的任何部位,通常表现出向外生长模式,也有文献报道部分 IPNB 可能来源于胆道周围腺体,然后扩散到邻近的胆管黏膜,具有发展为侵袭性疾病的潜力[1]。IPNB 的特征包括胆管扩张、乳头状增生或囊性改变,伴或不伴粘液分泌,其最早于 19 世纪末由法国外科医生 Chappet 报道为胆管乳头瘤病[2],该类肿瘤早期因其相关研究较少,缺乏统一命名,2001 年,Chen 等人[3]首次使用术语“杯状细胞”和“结肠样化生”来描述 IPNB。后大多学者根据其胆道内产生大量粘蛋白和胆管内乳头状肿瘤伴胆道扩张的特点,使用粘蛋白分泌型胆管肿瘤、导管扩张性粘液囊腺癌、粘液性胆管癌、肝导管内乳头状瘤、胆道导管内乳头状粘液瘤等术语描述它[4]。直到 2006 年 Zen 等[5]建议将该类肿瘤命名为 IPNB,并认为 IPNB 是胰腺导管内乳头状粘液性肿瘤(IPMN-P)的胆道对应物,也被视为胆管癌的前驱病变。这一建议在 2010 年被世界卫生组织(WHO)采纳,将 IPNB 归类为一种独特的临床和病理实体,正式命名为 IPNB,将其定义为:扩张的胆管充满覆盖细小纤维血管茎的非侵入性乳头状或绒毛状胆管肿瘤[6]。

IPNB 较为罕见,约占胆道肿瘤的 4%~15%。IPNB 的发病率表现出地理差异,根据已发表过的相关文章,包括韩国、中国、日本和越南在内的亚洲国家发病率明显高于西方国家,且多见于 50~70 岁中老年男性[7]。

2. IPNB 的分型

2.1. 病理组织学分型

1) 根据上皮细胞类型及肿瘤相关免疫组化指标,IPNB 可以分为胰胆管型、肠型、胃型以及嗜酸细胞型四种亚型,类似于 IPMN。胰胆管型 IPNB 主要显示乳头状或管状乳头状生长模式,与 IPMN 相似。表现为细小分支和乳头状结构,被覆立方状至低柱状上皮,细胞质酸性或淡染,粘液较少,具有圆形、深染核。免疫组化检测 S100P 和 MUC1 阳性, MUC5AC 阴性[7]-[9];肠型 IPNB 在组织学上类似于肠道腺癌,常与胰胆管型 IPNB 一起出现。肿瘤上皮细胞呈柱状,核呈假复层排列,类似直肠绒毛状肿瘤,主要呈现绒毛状结构,乳头绒毛状或混合性乳头管状结构。免疫组化检测 CK20 和/或 CDX2 阳性,杯状细

胞中 MUC2 阳性[7]-[9]; 胃型 IPNB 在组织学上类似于胃腺癌。肿瘤上皮由高柱状细胞组成, 核基底定位, 细胞质富含粘液, 类似胃腺上皮。高级别异型增生显示不规则乳头状或管状或微囊性变化。免疫组化检测 MUC5AC 和 MUC6 阳性[7]-[9]; 嗜酸细胞型 IPNB 含有丰富的嗜酸性细胞质。表现为复杂卷曲和分支状乳头结构, 由一到多层立方或柱状细胞覆盖, 具有深染、圆形、大且相对均匀的核。免疫组化检测 MUC5AC 阳性[7]-[9]。其中 MUC1 在胰胆管亚型中一致表达并且比其他亚型更易发生侵袭性病变, 表明 MUC1 在 IPNB 中高表达与患者不良预后有关。

2) 2019 年世界卫生组织(WHO)根据 IPNB 上皮细胞结构的异型程度, 将 IPNB 分为三类[10]: 低级别上皮内瘤变、高级别上皮内瘤变和伴相关浸润性癌。IPNB 伴低级别上皮内瘤变是一种非浸润性的肿瘤, 细胞异型性较低, 通常表现为胆管上皮的轻度至中度异型增生。在胃亚型(胃: 25%)中最常见[9]; IPNB 伴高级别上皮内瘤变的细胞异型性较高, 结构更复杂, 如微乳头、高乳头, 细胞重度异型、核分裂象易见、极性消失, 病变局限于上皮内。这种类型通常在嗜酸细胞亚型(嗜酸细胞: 83%)中检测到[9]; IPNB 伴浸润性癌, 当 IPNB 发展为浸润性癌时, 将其归类为 IPNB 伴浸润性癌。高级别 IPNBs 常与浸润性癌相关, 通常以管状腺癌的形式出现, 最常见于胃(38%)和胰胆管亚型(38%) [9]。

3) 2018 年, 日本胆道协会和韩国肝胆胰外科协会从 IPNB 与 IPMN 的相似性、粘蛋白产生情况、肿瘤位置和组织病理学特征等多方面综合评估, 提出了 I 型和 II 型亚分类[11]。I 型 IPNB 与 IPMN 的相似程度更高, 好发于肝内胆管, 胆管多呈囊性或圆柱状扩张, 粘液分泌更常见, 常见大量粘蛋白。其组织学结构较为规则、单一, 具有乳头状、绒毛状纤维血管茎, 组织学亚型以胃型、肠型为主, 预后较好[7] [11][12]。II 型 IPNB 形态多样, 好发于肝外胆管, 胆管多呈圆柱形或纺锤状扩张, 组织学结构以不规则、复杂的乳头状形态为主, 呈筛状或实性生长模式, 组织学亚型以肠型、胰胆管型为主, 常进展为浸润性癌, 其预后较 I 型差[7] [11] [12]。

2.2. 改良解剖分型

尽管已有上述几种分类方法, 但这些方法是基于肿瘤的病理特征, 只能在手术或其他侵入性操作中切除肿瘤后进行评估, 并不能用来直接评估手术方式。因此, Kim 等人[13]根据 IPNB 影像学表现提出了更简单和直观的改良解剖分型, 基于肿瘤在胆道系统的位置和主要病变(如管内肿块、壁厚或狭窄)的水平, 将 IPNB 分为以下三种类型: (1) 肝外型: 主要病变局限于肝外胆管, 即肝总管及胆总管。这种类型的 IPNB 在手术切除时通常采用肝门部胆管切除或胰十二指肠切除术[13][14]。(2) 肝内型 IPNB: 指发生在肝内胆管二级分支或更外围胆管的肿瘤, 病变主要集中在肝内胆管。它还可以细分为两种类型: 一种是囊肿型, 表现为与周围胆管相连的囊性肿块; 另一种是胆管扩张型, 特点是胆管出现弥漫性的圆柱形或纺锤形扩张。对于肝内型 IPNB, 通常会采用肝部分切除术来进行治疗[13][14]。(3) 弥漫型 IPNB: 主要病变范围累及肝内及肝外胆管, 在临床上通常表现出更强的侵袭性[13][14]。

改良解剖分型在一定程度上能够指导临床确定手术切除范围, 并且对于预测 IPNB 的预后也有一定的帮助。相关研究[14] [15]表明, 肝外型和弥漫型 IPNB 与黄疸、CA19-9 水平升高、淋巴转移和复发风险增加有关, 而肝内型 IPNB 则有较好的长期预后。因此, 这种分型有助于术前评估和确定所需的手术范围。

3. 病因与发病机制

IPNB 作为一种罕见的胆道肿瘤, 其病因及发病机制是一个复杂且仍在研究中的领域, 目前尚不完全清楚。多数学者[8] [16] [17]认为肝胆管结石病, 华支睾吸虫感染是 IPNB 的主要危险因素, 并且考虑这也是东亚国家 IPNB 发病率高于西方国家的原因。其中胆道结石引起的胆道梗阻和胆汁淤积会长期刺激胆

道上皮,华支睾吸虫感染通过虫卵或成虫对胆道上皮直接损伤,以及虫体分泌物或代谢产物的致癌作用,这些因素都可能导致胆道系统的慢性炎症和损伤,促使胆道黏膜异型增生逐渐癌变。也有部分学者[7][17]描述了以下几个因素与 IPNB 的相关性,例如原发性硬化胆管炎作为一种慢性进行性胆管炎症性疾病,可导致胆道狭窄和纤维化,进而促使胆道上皮细胞异常增生和癌变。胆道畸形则可能导致胆道系统的解剖异常和胆汁流动不畅,增加 IPNB 的发病风险。家族性腺瘤性息肉病或 Gardner 综合征作为一种遗传性疾病,表现为肠道多发腺瘤和多种肠外肿瘤(包括胆道肿瘤),可能通过遗传突变影响胆道上皮细胞的正常生长和分化,从而诱发 IPNB。环境因素如氯化有机溶剂的长期暴露也可能增加 IPNB 的发病风险[18]。

目前认为 IPNB 的肿瘤发展遵循腺瘤-癌序列,可分为亚临床、早期临床和晚期临床三个阶段[12]。这一过程常见的相关分子包括 TP53、P16、KRAS、 β -蛋白、GNAS、RNF43、SMAD4/DPC4 蛋白等分子,通常由 TP53、p16 的失活与 KRAS 的激活启动,代表肿瘤发展的早期事件,最常见于 IPNB 伴低级别上皮内瘤变[8][9][12]。由于 SMAD-4 的缺失仅在伴有浸润性癌的 IPNB 患者中发现,推测其可能是 IPNB 发展至浸润性癌的驱动因素[9]。同时,有研究发现 TP53 随着肿瘤的进展逐渐增多,可能在肿瘤的晚期发挥作用[8]。而在另一项日本学者的研究[19]中却提出 TP53 参与 IPNB 病变的早期进展,但不在肿瘤进展晚期发挥作用,且 TP53 在 IPNB 中的水平更可能与既往胆道疾病如肝胆管结石有关。不过,结合上述研究,考虑因肝胆管结石病亦或是其他慢性胆道疾病是 IPNB 发生发展的危险因素,结石等因素长期刺激胆道黏膜促使黏膜异型增生,进而导致 TP53 基因突变启动了相关的信号传导通路,在后续进展中,胆道黏膜持续受刺激,TP53 失活后持续累积,因此在肿瘤进展过程可发现 TP53 逐渐增多,故 TP53 可能与肿瘤晚期有一定的关联性,但关于 TP53 在 IPNB 肿瘤进展中发挥的作用,还需进一步的研究来阐明。Nakanuma 等[1]学者发现 KRAS、GNAS 和 RNF43 突变常发生在 I 型 IPNB 中,并报道与 IPMN 的肠道亚型相似,推测 IPNB 与 IPMN 间可能存在相似的分子交替,TP53、SMAD4 和 PIK3CA 的突变发生在 II 型 IPNB 中,这一项研究也进一步证实了 I 型 IPNB 是 IPMN 的胆道对应物这一观点。一些国内的相关研究[20][21]提出 Ras-MAPK、Wnt/ β -catenin 和 GPCR/cAMP 信号通路是 IPNB 分子机制的重要组成部分,其中 KRAS 的激活导致 MAPK 信号通路异常激活;Wnt- β 连环蛋白通路在肿瘤发展的早期阶段对胆道上皮肿瘤转化的分子改变具有重要作用;GNAS 在 GPCR 激活时参与调节腺苷酸环化酶活性。目前关于 IPNB 发病、恶性转化机制虽没有一个确切的说法,但随着相关研究越来越多,已经初步确定了 IPNB 致癌特征和发展模式的潜在过程,为靶向治疗提供了潜在的靶点。

4. 临床诊断

4.1. 临床表现

IPNB 的临床表现缺乏特异性,其症状取决于肿瘤发生部位和胆管梗阻程度,与肿瘤生长的生物学行为密切相关,主要表现为腹痛、梗阻性黄疸、发热和反复发作的胆管炎,也有部分患者没有任何症状,在检查中偶然发现 IPNB [15]。腹痛的原因考虑为 IPNB 合并胆管结石、胆管炎及肿瘤细胞分泌黏液导致胆道压力升高。梗阻性黄疸则是因为肿瘤细胞分泌大量黏液集聚于胆管内造成胆管梗阻,而不是肿瘤生长直接造成的[8][16]。

4.2. 相关检验标志物

IPNB 患者术前通常会合并胆道炎症或胆道梗阻等疾病,因此在实验室检查中会出现肝功能异常的情况,其中胆红素水平升高以 DBIL 升高为主,GGT 和 ALP 活性升高反映胆道梗阻情况。虽然有部分研究显示[15][22]肿瘤标志物 CA19-9 和 CEA 在 IPNB 患者中升高可以反映 IPNB 的恶性程度,但在不同的研究中,其结果有所差异,灵敏度和特异度不高,考虑因 IPNB 较为罕见,纳入研究的病例数不足导致,目

前并不能作为诊断的唯一依据，但具有一定的辅助诊断价值。

5. 影像学诊断

影像学检查在 IPNB 的诊断中具有重要意义，包括超声、CT、MRI 及 MRCP，内镜检查等，其影像学特征取决于胆管内肿块的形态学特征、粘蛋白分泌程度和肿瘤位置。单一的检查很难对 IPNB 进行确诊，目前诊断主要依据 MRI 和胆道镜检查，通过获取组织样本进行活检是确诊的关键。

5.1. 超声检查

IPNB 肿瘤在胆管内生长会引起胆管梗阻，因此腹部超声检查通常会显示胆管扩张，胆管内还可能出现异常回声。这些回声可能表现为实性、囊性或囊实混合性，分别对应肿瘤的实质性部分、坏死腔或粘液囊肿；肿瘤的形态和边界在 B 超中清晰可见，通常呈现为乳头状或绒毛状肿物，附着于胆管壁上[23]，其中囊性肿块需要结合其他检查与囊性肝包虫病相鉴别；超声造影检查可以观察到肿瘤内部的血流信号，IPNB 肿瘤在动脉期显示均匀的高增强或等增强，在门脉期和晚期显示低增强，即“快进快出”增强模式[24]。但良、恶性肿瘤在超声造影检查中的表现相似，IPNB 肿瘤分泌的粘蛋白和胆汁类似，在超声造影检查中，良性和恶性肿瘤的表现往往相似，且 IPNB 肿瘤分泌的粘蛋白和胆汁在超声造影中都呈无回声，因此并不能帮助鉴别上述两种情况。不过，常见的不显影结石、淤泥样结石和血凝块等会在超声造影中显示为非增强区域，可以通过这项检查来排除这些情况[24] [25]。

5.2. CT

IPNB 肿瘤在 CT 平扫中多呈“动脉瘤样”囊实性，密度较正常肝组织低，病变的扩张胆管内可见花瓣状、珊瑚状、乳头状或类圆形低密度壁结节，当结节体积较小时，可仅见胆管扩张[26]。壁结节与胆管结石密度相近，易混淆，但 IPNB 病灶多位于胆管梗阻的中间段，下游胆管扩张更甚，而肝内胆管结石边界清楚且所引起的胆道梗阻多为结石上游胆管，可帮助鉴别。在 CT 增强中，动脉期肿瘤显示轻度强化，密度较正常肝组织高，门脉期肿瘤轻度持续强化但密度低于正常肝组织[27]。研究结果[28]显示增强 CT 在一定程度上能鉴别 IPNB 的良恶性，良性肿瘤大多血供较少，因此胆管壁结节中的纤维血管茎会表现出“芯样”强化，与胆汁混合后呈现出“筛状”改变，强化多不均匀，但胆管壁完整。恶性 IPNB 血供较为丰富，强化更明显，可出现肿瘤侵犯肝实质，导致胆管壁不完整，与良性 IPNB 相比上游胆管扩张更广泛。一项多中心 196 例大样本量的研究结果[15]提示增强 CT 出现壁结节强化是肝外型 IPNB 恶性肿瘤的显著预测因素，壁结节 > 12 mm 是肝内型 IPNB 恶性肿瘤的显著预测因素，也提出了核磁检查在 IPNB 的术前侵袭性预测方面特异性较 CT 检查更高，当 CT 检查发现上面几种异常情况时，可以增加核磁检查，提高术前对 IPNB 肿瘤侵袭性的预测，以便为患者制定更好的治疗方案。

5.3. MRI 和 MRCP

MRI 联合 MRCP 在检测和评估 IPNB 胆管内小肿瘤和肿瘤多发方面较 CT 具有优势，IPNB 肿瘤在 MRI 中的典型表现是胆管不同程度的扩张以及胆管内肿物，随着肿瘤生物学行为的不同，扩张的胆管可呈现出“动脉瘤样”、“指套样”、“软藤样”扩张[26] [27]。其在平扫 MRI 中大多表现为 T1 加权像低信号、T2 加权像高信号，在增强 MRI 中表现为动脉期等信号或高信号，门脉期、延迟期低信号。由于 IPNB 肿瘤分泌的粘蛋白在 MRI 中表现为水样或胆汁样信号，因此不能检测出粘蛋白的情况。不过在 MRCP 中，可清晰地发现肿瘤与肝内胆管相通，粘蛋白可表现为线性充盈缺损，典型者可呈现“漂浮征”，但是当粘蛋白产生过多阻碍了造影剂的通过，那 MRCP 的价值便受限了[29] [30]。除了通过壁结节的大小与强化程度预测恶性 IPNB 外[15]，也有研究[31]-[33]提出在 MRI 和 MRCP 检查中，可根据胆管内可

见肿块、肿瘤大小 ≥ 2.5 cm、肿瘤多发、胆管壁增厚和邻近器官侵犯来帮助鉴别 IPNB 伴相关浸润性癌和 IPNB 伴上皮内瘤变。在术前行 MRI + MRCP 检查在一定程度上能够评估 IPNB 肿瘤的侵袭性及预后,但与超声检查和 CT 相同的是三者均不能清晰地检测出肿瘤粘蛋白的分泌情况,因此在以上几种无创检查的基础上,可视患者情况决定是否需要进行内镜检查。

5.4. 内镜检查

内镜检查虽然是侵入性检查,会伴随一些胆道并发症,但是在 IPNB 复杂的胆道生物学行为上,它有着不可替代的优势,不仅可以直观地看到胆道内情况,还能获取肿瘤组织进行病检。内镜逆行胰胆管造影(ERCP)能够直接观察十二指肠乳头扩张情况,一般呈鱼眼状,当胆管内充满大量粘液时,可看到粘液样胶冻物从扩大的乳头口排出,这时造影剂无法通过胆管,影响显影,当胆管内粘液较少或没有时,造影可发现线性或不规则的胆管内充盈缺损[29]。另外,ERCP 在一定程度上可辅助术前胆管减压,可获得病理学标本甚至组织标本[14]。但 ERCP 对 IPNB 诊断的敏感性(5.8%)较低[34],目前通常不作为首选方式。通过胆管内超声内镜检查(IDUs)可以对胆管内病变大范围地观察并识别主要病灶以及粘液情况,是诊断 IPNB 位置和评估肿瘤侵袭深度和范围的简单方法。但是 IDUs 难以区分肿瘤浅表扩散导致的胆管壁增厚和炎性壁厚,在胆管内存有大量粘液时,也会影响操作者对胆管壁病变的评估[35]。

目前,胆管镜检查被广泛应用于 IPNB 的诊断及治疗中,在 IPNB 的术前评估方面起着核心作用。它能够弥补放射检查在对主要病灶浅表扩散和进展方面难以诊断的不足,以及 ERCP 与 IDUs 受粘蛋白影响难以定位肿瘤的缺陷。胆管镜能直接观察胆道内情况,分辨结石和肿瘤,粘液和胆汁。重要的是胆管镜可以初步评估肿瘤范围,直接获取肿瘤活组织行病检,有助于诊断肿瘤性质与进展,更好地制定治疗方案。在胆管镜检查中,通常能看到胆管内有粘稠的胶冻样粘液,受累大的胆管段内壁可能出现红色花瓣状、珊瑚状、乳头状或类圆形突起[29][36]。根据入路的不同,胆管镜检查可分为经皮经肝胆管镜检查(PTCS)和经口胆管镜检查(POCS)。PTCS 入口视野较广,粘液冲洗方便,具有较强的可操作性,但其容易出现胆道出血、导管移位脱落和肿瘤通过瘘管播散等并发症,且 PTCS 仅适用于以下几种情况:(1) ERCP 胆道插管困难;(2) 毕 II 式或 Roux-en-y 空肠吻合术后难以到达十二指肠乳头;(3) 用 POCS 清除粘液困难[37]。相较而言,POCS 的安全性更高,它可以直接观察胆管内壁的病变情况,并精准获取肿瘤组织进行病理检查,在临床上得到了广泛应用,并且技术也在不断更新,POCS 包括最初的子母胆道镜, Spyglass 经口胆道镜(以下简称 Spyglass)及直接经口胆道镜(DPOCS)。传统的子母胆道镜操作复杂,活检阳性率较低,已逐渐被替代。目前的第二代 Spyglass 操作简单,能够在直视下完成活检,同时也避免了肿瘤通过瘘管播散的风险。一项国内的研究[38]显示 Spyglass 总体诊断敏感性和特异性分别达到 100%和 90%。此外, Spyglass 在区分胆道良恶性肿瘤的准确率也高达 80%~89%,当 Spyglass 观察到胆管内壁出现增粗、扭曲的不规则血管时,高度提示恶变,可用来评估肿瘤远端部位切除线帮助确定肿瘤切除范围[37]。相比之下, DPOCS 更新到第三代,虽然操作更方便,成像效果优于 Spyglass,但其诊断的特异性与敏感性相对较低,目前尚未被广泛应用于临床。研究显示[39] DPOCS 的主要并发症包括胆管炎和胰腺炎。由于 DPOCS 诊疗操作成功率较高,随着其安全性和操作规范性的进一步完善,未来有望在临床上发挥更大的价值。

5.5. FDG-PET

大量的研究[14][40][41]显示 ^{18}F -氟脱氧葡萄糖正电子发射断层扫描(^{18}F -FDG-PET)可以测量肿瘤代谢活性,具有术前预估肿瘤侵袭性的能力。一项来自日本关于术前检测 IPNB 侵袭性的研究[41]显示 ^{18}F -FDG-PET 最大标准化摄取值(SUV_{max})的最佳临界值为 4.5,该临界值的准确性、敏感性、特异性、阳性

预测值和阴性预测值分别为 94.5、76.0、100、100 和 50%，当 SUV_{max} 大于 4.5 时代表肿瘤具有侵袭性。通过术前检测 ^{18}F -FDG-PET 的代谢活性，评估恶性潜能以确定手术切除的适当范围可以辅助临床医生为患者制定个体化诊疗方案。

在临床实践中，应根据患者的具体情况和检查目的选择合适的检查方法。对于 IPNB 的诊断，超声作为初筛手段具有简便易行的优点，但诊断效能有限；CT 和 MRI 在病变定位和定性方面具有优势，但对于较小病变的检出率有限；ERCP、EUS 和 IDUS 等有创性检查能够直视胆管内病变部位，提供更直接的信息及一定的治疗效果，但其易引起胆管炎、胰腺炎、穿孔等并发症且操作复杂。PET-CT 在评估肿瘤恶性潜能和转移方面具有价值，但费用昂贵且适用范围有限。因此，综合应用多种影像学方法可以提高 IPNB 的诊断准确性。对于疑似 IPNB 的患者，建议首先进行无创性检查如超声、CT 和 MRI 以评估病变的形态、大小和位置；对于有创性检查的需求应根据患者的具体情况和检查目的进行权衡。对于疑似伴侵袭性的患者，可术前行 PET-CT 检查评估肿瘤恶性潜能，便于治疗方案的制定。

6. 组织病理学诊断

组织病理学检查是诊断 IPNB 的金标准。

6.1. 肉眼观

IPNB 通常表现为扩张胆管内聚集或是孤立的乳头状、绒毛状、息肉状外生病变，当肿瘤位于肝内胆管时，常发生在左半肝[1]。根据 IPNB 大体病理标本的图片，学者[42]将其分为息肉样型、囊性型、浅表扩散型以及铸型四种形态亚型。息肉样亚型描述的是一类有蒂或无蒂的胆管内病变，看起来与典型的胆管癌类似，但病变仅局限于胆管内，当肿瘤碎屑脱落到胆管内时易引起反复发作的胆管炎，这种类型在临床上需要与胆管结石和胆管癌鉴别；囊性型表现为胆管局灶性囊性扩张，形成囊性肿瘤，扩张胆管内壁含或不含赘生物。肿瘤与周围胆管管腔相连通，分泌的粘蛋白并不会局限于囊肿内，这一特征可与 IPMN 相鉴别；浅表扩散型描述了当肿瘤沿着胆管树扩散，仅凭肉眼很难发现的一种类型，其放射学表现为孤立性胆管扩张；铸型表现为肿瘤填充并扩张胆管腔，沿胆管的纵轴方向生长，这种类型需要与片吸虫病引起的胆管扩张相鉴别，后者常伴有嗜酸性肉芽肿填充。

6.2. 镜下观

IPNB 表现为扩张胆管内非侵袭性的乳头状或绒毛状增生，覆盖细小的纤维血管茎，通常距邻近粘膜高度 $> 5\text{ mm}$ [1] [16]。正如前文所述，在 2019 年，WHO 根据其胆管上皮细胞异型性将 IPNB 分为低级别上皮内瘤变、高级别上皮内瘤变和伴相关浸润性癌三类[10]。根据 HE 染色确定的上皮细胞类型，将其分为胰胆管型、肠型、胃型以及嗜酸细胞型四种亚型。此处不再对以上两种分类特点做赘述。

7. 治疗现状

7.1. 根治性手术治疗

根治性手术切除是 IPNB 的首选治疗方式，但其表现出的相对良好的远期预后源于早期发现和彻底的手术切除，5 年生存率可达 68%~80% [15]。IPNB 虽然生长缓慢，倾向于先沿胆管浅表扩散，但其具有侵袭性且构成复杂，同一肿瘤可能会同时发现异型增生和浸润癌两种不同的肿瘤性质，因此对于影像学检查怀疑 IPNB 的患者，若符合手术适应症，如肿瘤无远处转移、身体状况能耐受手术等，均建议早期行手术切除。目前 IPNB 的手术切除范围与方式主要取决于病变位置[13]。肝内型 IPNB 通常行肝部分切除术，肝外型与弥漫型 IPNB 通常采用肝门部胆管切除术或胰十二指肠切除术，当病变沿胆管粘膜广泛浅

表扩散、病变同时累及左半肝或手术切缘阳性时,肝移植是唯一治愈的方法。多数研究[13][16][17]一致认为切缘阳性是生存率低的独立危险因素,淋巴结侵犯、神经周围浸润、肿瘤多发提示着预后不良。目前关于最佳手术切缘的宽度尚有争议,Chang 等[43]根据肝外胆管癌的大体形态分析其肿瘤扩散模式及长度,建议乳头状肝外胆管癌的最佳切缘为 16 mm。关于肝内胆管癌切缘宽度的分析[44][45]中建议切缘宽度应>10 mm,当切缘宽度无法>10 mm 时,由于肿瘤细胞通常仅存在于切除边缘的 5 mm 内[46],应保证切缘宽度至少要>5 mm,患者可获得相对较好的长期预后。但有部分学者[47]认为宽切缘易增加并发症,切缘 > 3 mm 便可提高患者生存率。因此关于最佳手术切缘的宽度还需进一步研究。综上,在术中应取肿瘤近端胆管行术中快速冰冻检查,尽可能做到 R0 切除,同时应按照胆管癌的手术方针,常规进行淋巴结清扫。

7.2. 姑息性治疗

对于无法行根治性手术切除、拒绝手术治疗的患者,通过姑息性治疗可以改善预后。姑息性治疗包括经皮经肝胆道引流、胆道支架植入术、内镜下治疗和辅助治疗。经皮经肝胆道引流、胆道支架植入术主要用于胆道减压,缓解胆道梗阻及胆管炎等。Kawaguchi 等[48]报道了 1 例在 ERCP 引导下高剂量率近距离放射治疗(HDR-BT)成功的男性患者。HDR-BT 相较于常规放射治疗向病变递送高剂量辐射的同时减少了对周围正常组织的剂量,但 HDR-BT 处方计量不足易导致肿瘤复发,处方计量过高易发生穿孔、坏死等,因此还需更多的病例研究来确认安全的计量分级。射频消融通过受控温度升高诱导肿瘤组织凝固性坏死,可在 ERCP、Spyglass 引导下使用。胆管镜引导下氩等离子体凝固治疗可在一定程度上减少肿瘤粘蛋白的产生,缓解胆道梗阻和复发性胆管炎[49]。内镜下治疗因其疼痛小、恢复快和副作用少的优点,有望被作为手术治疗的潜在替代治疗方案,但是需要更多的研究进一步评估短期和长期结果。Wnt/ β -catenin 信号通路在肿瘤发展早期对胆道上皮肿瘤转化分子的驱动作用可能有助于为 IPNB 的靶向治疗提供潜在的靶点[7]。另外,有日本学者[50]描述了对于 I 型 IPNB 不能行根治性手术切除的患者,选择定期 MRI + MRCP 随访是可行的。虽然这一研究肯定了目前核磁检查对肿瘤性质的评估能力,但依然建议影像学随访用于根治性治疗或姑息性治疗后跟踪检测肿瘤复发和进展。

8. 结论

IPNB 通过早期诊断和根治性手术切除后预后较好,但其临床表现与辅助检查缺乏特异性以及复杂的胆道生物学行为使得术前诊断率较低。影像学检查在 IPNB 的术前诊断中有着至关重要的作用,应综合评估患者情况联合应用多项检查提高 IPNB 的术前诊断率。加强 IPNB 的基因突变与信号通路的研究有望使基因治疗、靶向治疗以及免疫治疗成为 IPNB 治疗的新策略,提高患者的生存率。

参考文献

- [1] Nakanuma, Y., Uesaka, K., Kakuda, Y., Sugino, T., Kubota, K., Furukawa, T., *et al.* (2020) Intraductal Papillary Neoplasm of Bile Duct: Updated Clinicopathological Characteristics and Molecular and Genetic Alterations. *Journal of Clinical Medicine*, **9**, Article 3991. <https://doi.org/10.3390/jcm9123991>
- [2] 郭伟, 张忠涛. 胆管内乳头状肿瘤的诊断与治疗[J]. 中华消化外科杂志, 2018, 17(3): 233-236.
- [3] Chen, T., Nakanuma, Y., Zen, Y., Chen, M., Jan, Y., Yeh, T., *et al.* (2001) Intraductal Papillary Neoplasia of the Liver Associated with Hepatolithiasis. *Hepatology*, **34**, 651-658. <https://doi.org/10.1053/jhep.2001.28199>
- [4] Ohtsuka, M., Shimizu, H., Kato, A., Yoshitomi, H., Furukawa, K., Tsuyuguchi, T., *et al.* (2014) Intraductal Papillary Neoplasms of the Bile Duct. *International Journal of Hepatology*, **2014**, 1-10. <https://doi.org/10.1155/2014/459091>
- [5] Zen, Y., Fujii, T., Itatsu, K., Nakamura, K., Minato, H., Kasashima, S., *et al.* (2006) Biliary Papillary Tumors Share Pathological Features with Intraductal Papillary Mucinous Neoplasm of the Pancreas. *Hepatology*, **44**, 1333-1343. <https://doi.org/10.1002/hep.21387>
- [6] Nakanuma, Y. (2010) Pathological Classification of Intrahepatic Cholangiocarcinoma Based on a New Concept. *World*

- Journal of Hepatology*, 2, 419-427. <https://doi.org/10.4254/wjh.v2.i12.419>
- [7] Mocchegiani, F., Vincenzi, P., Conte, G., Nicolini, D., Rossi, R., Cacciaguerra, A.B., *et al.* (2023) Intraductal Papillary Neoplasm of the Bile Duct: The New Frontier of Biliary Pathology. *World Journal of Gastroenterology*, **29**, 5361-5373. <https://doi.org/10.3748/wjg.v29.i38.5361>
 - [8] Gordon-Weeks, A.N., Jones, K., Harriss, E., Smith, A. and Silva, M. (2016) Systematic Review and Meta-Analysis of Current Experience in Treating IPNB. *Annals of Surgery*, **263**, 656-663. <https://doi.org/10.1097/sla.0000000000001426>
 - [9] Schlitter, A.M., Born, D., Bettstetter, M., Specht, K., Kim-Fuchs, C., Riener, M., *et al.* (2014) Intraductal Papillary Neoplasms of the Bile Duct: Stepwise Progression to Carcinoma Involves Common Molecular Pathways. *Modern Pathology*, **27**, 73-86. <https://doi.org/10.1038/modpathol.2013.112>
 - [10] Nakanuma, Y., Basturk, O., Esposito, I., *et al.* (2019) Intraductal Papillary Neoplasm of the Bile Ducts. In: *The WHO Classification of Tumours Editorial Board, WHO Classification of Tumours of Digestive System*, International Agency for Research on Cancer, 279-282.
 - [11] Nakanuma, Y., Jang, K.T., Fukushima, N., *et al.* (2018) A Statement by the Japan-Korea Expert Pathologists for Future Clinicopathological and Molecular Analyses toward Consensus Building of Intraductal Papillary Neoplasm of the Bile Duct through Several Opinions at the Present Stage. *Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic Sciences*, **25**, 181-187. <https://doi.org/10.1002/jhbp.532>
 - [12] Zen, Y. and Akita, M. (2024) Neoplastic Progression in Intraductal Papillary Neoplasm of the Bile Duct. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine*, **148**, 989-996. <https://doi.org/10.5858/arpa.2022-0407-RA>
 - [13] Kim, J.R., Lee, K., Kwon, W., Kim, E., Kim, S. and Jang, J. (2018) Comparison of the Clinicopathologic Characteristics of Intraductal Papillary Neoplasm of the Bile Duct According to Morphological and Anatomical Classifications. *Journal of Korean Medical Science*, **33**, e266. <https://doi.org/10.3346/jkms.2018.33.e266>
 - [14] Kim, J.R., Jang, K. and Jang, J. (2023) Intraductal Papillary Neoplasm of the Bile Duct: Review of Updated Clinicopathological and Imaging Characteristics. *British Journal of Surgery*, **110**, 1229-1240. <https://doi.org/10.1093/bjs/znad202>
 - [15] Han, S.Y., Kim, D.U., Nam, H.S., Kang, D.H., Jang, S.I., Lee, D.K., *et al.* (2022) Comparison of the Malignant Predictors in Intrahepatic and Extrahepatic Intraductal Papillary Neoplasm of the Bile Duct. *Journal of Clinical Medicine*, **11**, Article 1985. <https://doi.org/10.3390/jcm11071985>
 - [16] Park, H.J., Kim, S.Y., Kim, H.J., Lee, S.S., Hong, G.S., Byun, J.H., *et al.* (2018) Intraductal Papillary Neoplasm of the Bile Duct: Clinical, Imaging, and Pathologic Features. *American Journal of Roentgenology*, **211**, 67-75. <https://doi.org/10.2214/ajr.17.19261>
 - [17] Lluís, N., Serradilla-Martín, M., Achalandabaso, M., Jehaes, F., Dasari, B.V.M., Mambrilla-Herrero, S., *et al.* (2023) Intraductal Papillary Neoplasms of the Bile Duct: A European Retrospective Multicenter Observational Study (EUR-IPNB Study). *International Journal of Surgery*, **109**, 760-771. <https://doi.org/10.1097/j.s9.0000000000000280>
 - [18] Kubo, S., Tanaka, S., Kinoshita, M., Shinkawa, H., Ishizawa, T. and Sato, Y. (2023) Development of Intraductal Papillary Neoplasm of the Bile Duct in Patients with Occupational Cholangiocarcinoma. *Virchows Archiv*, **482**, 745-753. <https://doi.org/10.1007/s00428-023-03499-5>
 - [19] Nakanishi, Y., Zen, Y., Kondo, S., Itoh, T., Itatsu, K. and Nakanuma, Y. (2008) Expression of Cell Cycle-Related Molecules in Biliary Premalignant Lesions: Biliary Intraepithelial Neoplasia and Biliary Intraductal Papillary Neoplasm. *Human Pathology*, **39**, 1153-1161. <https://doi.org/10.1016/j.humpath.2007.11.018>
 - [20] Fujikura, K., Akita, M., Ajiki, T., Fukumoto, T., Itoh, T. and Zen, Y. (2018) Recurrent Mutations in APC and CTNNB1 and Activated Wnt/ β -Catenin Signaling in Intraductal Papillary Neoplasms of the Bile Duct. *American Journal of Surgical Pathology*, **42**, 1674-1685. <https://doi.org/10.1097/pas.0000000000001155>
 - [21] Yang, C., Huang, W., Tsai, J., Cheng, A., Chen, C., Hsu, H., *et al.* (2019) Targeted Next-Generation Sequencing Identifies Distinct Clinicopathologic and Molecular Entities of Intraductal Papillary Neoplasms of the Bile Duct. *Modern Pathology*, **32**, 1637-1645. <https://doi.org/10.1038/s41379-019-0306-9>
 - [22] Rocha, F.G., Lee, H., Katabi, N., DeMatteo, R.P., Fong, Y., D'Angelica, M.I., *et al.* (2012) Intraductal Papillary Neoplasm of the Bile Duct: A Biliary Equivalent to Intraductal Papillary Mucinous Neoplasm of the Pancreas? *Hepatology*, **56**, 1352-1360. <https://doi.org/10.1002/hep.25786>
 - [23] Rodríguez Vargas, D., Parada Blázquez, M.J. and Vargas Serrano, B. (2020) Neoplasia papilar intraductal de la vía biliar: Radiología en una nueva entidad. *Radiología*, **62**, 28-37. <https://doi.org/10.1016/j.rx.2019.07.003>
 - [24] 马琳, 凌文武, 杨璐璐, 等. 肝内胆管乳头状肿瘤常规超声及超声造影表现[J]. 中国医学影像技术, 2023, 39(2): 226-229.
 - [25] Liu, L.N., Xu, H.X., Zheng, S.G., *et al.* (2015) Ultrasound Findings of Intraductal Papillary Neoplasm in Bile Duct and the Added Value of Contrast-Enhanced Ultrasound. *Ultraschall in der Medizin—European Journal of Ultrasound*, **36**, 594-602. <https://doi.org/10.1055/s-0034-1366672>

- [26] 李洁, 张燕绒, 郑瑶瑶, 等. 肝内胆管乳头状瘤的 CT 及 MRI 表现特征[J]. 中华肝胆外科杂志, 2024, 30(4): 276-280.
- [27] 周鑫, 王珍, 付雨菲. CT 和 MRI 诊断肝内胆管内乳头状肿瘤的价值观察[J]. 中国 CT 和 MRI 杂志, 2023, 21(4): 112-114.
- [28] 王春, 周建军, 马周鹏, 等. 肝内胆管乳头状肿瘤的多排螺旋 CT 动态增强表现[J]. 中华肝脏病杂志, 2012, 20(10): 789-793.
- [29] Lim, J.H. and Jang, K. (2009) Mucin-Producing Bile Duct Tumors: Radiological-Pathological Correlation and Diagnostic Strategy. *Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic Sciences*, **17**, 223-229. <https://doi.org/10.1007/s00534-009-0154-y>
- [30] 李毅敏, 詹阿来, 黄庆文. 胆管导管内乳头状肿瘤的 MRI 表现及良恶性鉴别[J]. 中国中西医结合影像学杂志, 2020, 18(2): 164-167.
- [31] Lee, S., Kim, M., Kim, S., Choi, D., Jang, K. and Park, Y.N. (2019) Intraductal Papillary Neoplasm of the Bile Duct: Assessment of Invasive Carcinoma and Long-Term Outcomes Using MRI. *Journal of Hepatology*, **70**, 692-699. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.12.005>
- [32] 张晓慧, 穆晶, 袁颖, 等. MRI 对胆管内乳头状肿瘤侵袭性的评估价值[J]. 中国肿瘤外科杂志, 2023, 15(6): 556-561.
- [33] Jeon, S.K., Lee, J.M., Yoo, J., Park, S., Joo, I., Yoon, J.H., et al. (2023) Intraductal Papillary Neoplasm of the Bile Duct: Diagnostic Value of MRI Features in Differentiating Pathologic Subclassifications—Type 1 versus Type 2. *European Radiology*, **34**, 4674-4685. <https://doi.org/10.1007/s00330-023-10491-9>
- [34] Draganov, P.V., Chauhan, S., Wagh, M.S., Gupte, A.R., Lin, T., Hou, W., et al. (2012) Diagnostic Accuracy of Conventional and Cholangioscopy-Guided Sampling of Indeterminate Biliary Lesions at the Time of ERCP: A Prospective, Long-Term Follow-Up Study. *Gastrointestinal Endoscopy*, **75**, 347-353. <https://doi.org/10.1016/j.gie.2011.09.020>
- [35] Tsuyuguchi, T., Sakai, Y., Sugiyama, H., Miyakawa, K., Ishihara, T., Ohtsuka, M., et al. (2009) Endoscopic Diagnosis of Intraductal Papillary Mucinous Neoplasm of the Bile Duct. *Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic Sciences*, **17**, 230-235. <https://doi.org/10.1007/s00534-009-0153-z>
- [36] Tang, W., Qiu, J., Wei, X., Xiao, H., Deng, X., Wang, S., et al. (2021) Endoscopic Endoluminal Radiofrequency Ablation and Single-Operator Peroral Cholangioscopy System (Spyglass) in the Diagnosis and Treatment of Intraductal Papillary Neoplasm of the Bile Duct: A Case Report and Literature Review. *Frontiers in Medicine*, **8**, Article 675720. <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.675720>
- [37] Sakai, Y., Ohtsuka, M., Sugiyama, H., Mikata, R., Yasui, S., Ohno, I., et al. (2021) Current Status of Diagnosis and Therapy for Intraductal Papillary Neoplasm of the Bile Duct. *World Journal of Gastroenterology*, **27**, 1569-1577. <https://doi.org/10.3748/wjg.v27.i15.1569>
- [38] 夏明星, 吴军, 叶馨, 等. 新型 SpyGlass 经口胆道镜对性质不明胆管狭窄的诊断价值[J]. 中华消化内镜杂志, 2020, 37(10): 722-726.
- [39] 郭俊峰, 张谢田. 新型经口直接胆道镜的临床应用进展[J]. 中华消化内镜杂志, 2019, 36(2): 151-152.
- [40] Hatt, M., Visvikis, D., Albarghach, N.M., Tixier, F., Pradier, O. and Cheze-Le Rest, C. (2011) Prognostic Value of 18F-FDG PET Image-Based Parameters in Oesophageal Cancer and Impact of Tumour Delineation Methodology. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, **38**, 1191-1202. <https://doi.org/10.1007/s00259-011-1755-7>
- [41] Ikeno, Y., Seo, S., Yamamoto, G., Nakamoto, Y., Uemoto, Y., Fuji, H., et al. (2018) Usefulness of Preoperative ¹⁸F-FDG-PET in Detecting Invasive Intraductal Papillary Neoplasm of the Bile Duct. *Anticancer Research*, **38**, 3677-3682. <https://doi.org/10.21873/anticancer.12645>
- [42] Mondal, D., Silva, M.A., Soonawalla, Z., Wang, L.M. and Bungay, H.K. (2016) Intraductal Papillary Neoplasm of the Bile Duct (IPN-B): Also a Disease of Western Caucasian Patients. A Literature Review and Case Series. *Clinical Radiology*, **71**, e79-e87. <https://doi.org/10.1016/j.crad.2015.09.004>
- [43] Chang, Y.R., Lee, K.B., Jang, J., Lim, C., Kang, M.J., Kwon, W., et al. (2014) Analysis of Microscopic Tumor Spread Patterns According to Gross Morphologies and Suggestions for Optimal Resection Margins in Bile Duct Cancer. *Journal of Gastrointestinal Surgery*, **18**, 1146-1154. <https://doi.org/10.1007/s11605-014-2518-0>
- [44] Jiang, J., Fang, D. and Hu, Y. (2023) Influence of Surgical Margin Width on Survival Rate after Resection of Intrahepatic Cholangiocarcinoma: A Systematic Review and Meta-Analysis. *BMJ Open*, **13**, e067222. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2022-067222>
- [45] Dai, Y., Hu, H., Lv, T., Hu, Y., Zou, R. and Li, F. (2023) The Influence of Resection Margin Width in Patients with Intrahepatic Cholangiocarcinoma: A Meta-Analysis. *World Journal of Surgical Oncology*, **21**, Article No. 16. <https://doi.org/10.1186/s12957-023-02901-5>
- [46] Ohashi, K., Nakajima, Y., Tsutsumi, M., Kanehiro, H., Fukuoka, T., Hisanaga, M., et al. (1994) Clinical Characteristics

- and Proliferating Activity of Intrahepatic Cholangiocarcinoma. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, **9**, 442-446. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1746.1994.tb01271.x>
- [47] Puhalla, H., Schuell, B., Pokorny, H., Kornek, G.V., Scheithauer, W. and Gruenberger, T. (2005) Treatment and Outcome of Intrahepatic Cholangiocellular Carcinoma. *The American Journal of Surgery*, **189**, 173-177. <https://doi.org/10.1016/j.amjsurg.2004.11.009>
- [48] Kawaguchi, M., Itonaga, T., Mikami, R., Sukeda, A., Tsuchiya, T., Sofuni, A., *et al.* (2024) A Case of High-Dose-Rate Brachytherapy under Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography (ERCP) for Intraductal Papillary Neoplasm of the Bile Duct. *Cureus*, **16**, e58254. <https://doi.org/10.7759/cureus.58254>
- [49] Arai, J., Kato, J., Toda, N., Kurokawa, K., Shibata, C., Kurosaki, S., *et al.* (2020) Long-Term Survival after Palliative Argon Plasma Coagulation for Intraductal Papillary Mucinous Neoplasm of the Bile Duct. *Clinical Journal of Gastroenterology*, **14**, 314-318. <https://doi.org/10.1007/s12328-020-01199-0>
- [50] Onoe, M., Fukuba, N., Kodama, Y., Oka, A., Kawashima, K., Shibagaki, K., *et al.* (2024) Multiple Intraductal Papillary Neoplasms of Bile Duct Diagnosed Based on Endoscopic Ultrasonography and Peroral Cholangioscopy Findings. *Clinical Journal of Gastroenterology*, **17**, 962-969. <https://doi.org/10.1007/s12328-024-02000-2>