

美国约翰·霍普金斯医院 Pancreas 2018 胰腺肿瘤研究进展解析

张磊 浦宁 方圆 吴文川 楼文晖

【摘要】 胰腺恶性肿瘤是诊断与治疗较为复杂的消化系统肿瘤,尤其是胰腺癌,恶性程度极高,其疗效和预后不佳。“Pancreas”系列会议每 2 年举办一次,是行业内公认的胰腺肿瘤领域盛会,展示前沿的丰富成果。笔者团队总结美国约翰·霍普金斯医院主办的“Pancreas 2018”会议内容和特点,从转化医学、循证医学、多学科团队协作、手术新技术、国内团队收获等方面,逐一整理和解析,以期为国内同道传播和分享前沿信息,为胰腺肿瘤诊断与治疗、基础与临床研究提供新思路。

【关键词】 胰腺肿瘤; 转化医学; 精准医学; 免疫治疗; 多学科团队; 诊断

基金项目:国家自然科学基金(81773068);上海市优秀学科带头人项目(17XD1401200)

Progress of pancreatic tumor researches in the Pancreas 2018 of Johns Hopkins Hospital Zhang Lei, Pu Ning, Fang Yuan, Wu Wenchuan, Lou Wenhui. Department of General Surgery, Zhongshan Hospital, Fudan University, Shanghai 200032, China

Corresponding author: Lou Wenhui, Email: lou.wenhui@zs-hospital.sh.cn

【Abstract】 Pancreatic malignant tumor with more complex diagnosis and treatment is one of digestive system tumors, especially pancreatic cancer (PC) continues to have high malignancy and poor curative effect and prognosis. “Pancreas” conference is currently held every two years, and it is acknowledged as a distinguished gathering of the pancreatic tumor field through showing abundant leading-edge achievements. Authors summarized contents and features of the Pancreas 2018 conference sponsored by Johns Hopkins Hospital, and made some analyses based on translational medicine, evidence-based medicine, multidisciplinary team, new surgical technology and domestic teams' harvests, meanwhile, they also will disseminate and share leading-edge information with domestic doctors, and provide new ideas for diagnosis and treatment of PC and basic and clinical researches.

【Key words】 Pancreatic neoplasms; Translational medicine; Precision medicine; Immunotherapy; Multidisciplinary team; Diagnosis

Fund programs: National Natural Science Foundation of China (81773068); Shanghai Outstanding Academic Leaders Plan (17XD1401200)

胰腺恶性肿瘤是诊断与治疗较为复杂的消化系统肿瘤,尤其是胰腺癌,恶性程度极高,其发病率呈逐年上升趋势,5 年生存率 $<5\%$ ^[1-5]。近年来,有关胰腺癌诊断与治疗的高质量研究逐渐增多,尤其是采用新的技术手段、融合多学科合作的研究,为逐渐改善胰腺癌患者预后奠定了一定基础。由美国约翰·霍普金斯医院主办的“Pancreas 2018”于当地时间 2018 年 4 月 26—29 日在马里兰州美丽的海港城市巴尔的摩成功举办。“Pancreas”系列会议每 2 年举办一次,是行业内公认的胰腺肿瘤领域盛会,展示前沿的丰富成果,分享研究新突破,寻求诊断与治疗新思路,讨论面临的新挑战。本次会议延续了“Pancreas”系列会议前期在日本京都(2012 年)、意大利维罗纳(2014 年)、英国格拉斯哥(2016 年)的会议传统,全面、深入传递了胰腺肿瘤诊断、手术治疗、免疫治疗、精准治疗等临床与基础研究成果与进展,以及人文关怀,使参会代表拓展了视野和思维,有助于进一步提升国内相关研究水平。应大会组委会及美国约翰·霍普金斯医院 Wolfgang 教授(大会主席)及 Jun Yu 医师(大会共同主席)的邀请,赵玉沛院士组织国内胰腺外科专家及各自团队成员参与了本次学术盛会。笔者团队总结本次会议内容和特点,从转化医学、循证医学、多学科团队协作、手术新技术、国内团队收获等方面,逐一整理和解析,以期为国内同道传播和分享前沿信息,为胰腺肿瘤诊断与治疗、基础与临床研究提供新思路。

1 重视转化医学

美国约翰·霍普金斯医院 Jun Yu 医师和美国麻省总医院 David Ting 医师作了关于胰腺癌循环肿瘤 DNA 和循环肿瘤细胞液体活组织检查报告。美国约翰·霍普金斯医院 Lei Zheng 医师介绍了胰腺

癌免疫治疗效果评价相关内容,尤其是将多重免疫荧光染色应用于胰腺肿瘤免疫微环境评价,令参会代表耳目一新。美国约翰·霍普金斯医院 Goggins 医师和美国 Dana-Faber 肿瘤中心 Brian Wolpin 医师分别介绍了胰液中肿瘤标志物检测和胰腺癌营养代谢异常标志物检测等方面研究。这些报告的核心均是围绕如何将胰腺肿瘤基础研究成果应用于临床、服务于临床诊断与治疗,而非纯基础研究,对国内研究者选择研究方向有一定指导意义。这也提示临床医师应着眼于发现临床问题,从基础研究中寻求解决问题的方法,而非着眼于纯基础研究,这也是精准时代转化医学的终极目标。其中一项非常有趣的报告来自生物材料工程师 Angela Belcher 教授。她发现荧光引导的成像系统可识别亚毫米级别的病变,可有助于胰腺癌早期诊断;且近红外成像技术已被应用于临床,其优点是使用非放射性分子探针,成本较低。在实验研究中,近红外 II 对生物组织的穿透性远强于肉眼和近红外 I,理论上可穿透 10 cm 的组织厚度。该技术不仅可识别微小肿瘤,且以近红外 II 荧光引导的裸眼外科手术使卵巢癌小鼠模型中位生存时间延长 40%,证实该技术在发现微小肿瘤并指导精准治疗方面确有优势。若将其转化应用于临床,将有望为胰腺癌早期诊断、手术治疗、微转移灶治疗提供有力支持。

2 重视循证医学

在本次会议现场,笔者很少听到讲者报告个人经验,绝大部分报告强调循证医学与临床实践相结合。意大利 Massimo Falconi 教授分析胰腺神经内分泌肿瘤手术时机,指出“有所为和有所不为”的临床思路。瑞典卡罗林斯卡医学院 Marco Del Chiaro 教授介绍欧洲胰腺囊性肿瘤诊断与治疗相关循证指南,其中关于主胰管型胰腺导管内乳头状黏液瘤,推荐对主胰管直径 ≥ 5 mm、预期生存时间长且围术期并发症发生风险小的患者进行手术;而对主胰管直径 ≥ 10 mm 的患者,若手术条件合适,即为绝对手术指征;若主胰管型胰腺导管内乳头状黏液瘤累及整个胰腺,则需行十二指肠切除术,且通过手术切缘或术中胰管内镜检查确定最终切除范围,必要时需行全胰腺切除术^[6]。美国麻省总医院 Carlos Fernandez-del Castillo 教授就目前主胰管型胰腺导管内乳头状黏液瘤三大主要循证指南,即国际胰腺病协会 (IPA) (2017 修订版)、欧洲共识 (2018 修订版) 和

美国胃肠病协会 (AGA) (2015 版),及 Nomogram 预后模型的进一步设计等作了精彩分析^[7]。

3 重视多学科团队协作

胰腺肿瘤多学科综合诊断与治疗已成为国际临床实践新常态。精准的术前诊断、新辅助治疗和术后辅助治疗等手段的综合应用,可显著改善胰腺肿瘤患者预后。日本和歌山医科大学北野雅之教授基于循证医学,强调了 EUS 检查在胰腺导管内乳头状黏液瘤恶变中的诊断价值。美国约翰·霍普金斯医院 Jin He 医师回顾了胰腺神经内分泌肿瘤流行病学,讨论了 EUS 引导下细针穿刺活组织检查在其诊断中的应用价值,分析了奥曲肽扫描和 Ga66 DOTATATE 扫描对其分期的价值。另有 4 位讲者报告了胰腺肿瘤放疗、化疗、免疫治疗、RFA 等辅助治疗方式的最新研究进展。美国约翰·霍普金斯医院影像诊断科 Elliot Fishman 教授展示了其团队强大的综合实力,介绍了与美国麻省理工学院合作的基于多排螺旋 CT 和 MRI 检查的 3D 重建研究,以及准确度接近病理学诊断的术前影像学评估新技术,探讨了计算机深度学习在胰腺疾病中的应用,使参会代表了解到人工智能不仅可鉴别诊断胰腺疾病、早期诊断胰腺肿瘤,还可在术前明确胰腺质地、多角度显示病灶与周围血管关系,精准导航手术决策。

4 重视手术新技术

本次会议也展示了胰腺外科日新月异的手术技术。日本京都大学 Kyoichi Takaori 教授在报告中指出:行新辅助放化疗后的局部晚期胰腺癌患者,其手术区域的纤维化,增加了手术难度,这种情况使外科医师必须探索新的手术入路,如动脉先行的胰十二指肠切除术。尽管目前已有许多动脉先行的胰腺手术方式,但他率先创立的“虎穴入路”(Tiger's Den approach)可适用于行新辅助放化疗后或体型肥胖患者。在联合腹腔干切除的远端胰腺切除术、腹腔镜及机器人胰腺手术中,“虎穴入路”仍可被有效应用。Kyoichi Takaori 教授将吲哚菁绿荧光技术应用用于胰腺手术,观察血流情况,以提高手术安全性。Jin He 医师、Hiroki Yamaue 教授等分别介绍了胰腺外科创新手术方式及开展经验。本次会议中胰腺手术新技术的展示,提示了未来胰腺手术的发展方向——精准、根治、安全、有效。

5 国内团队收获

本次会议中,国内专家及团队亦充分展示了其研究成果与进展。南京医科大学第一附属医院苗毅教授作为大会特邀专家,在发言中分享了一系列胰腺手术技术改良,包括胰肠黏膜单层吻合、边缘熨烫技术+胃肠连续吻合、远端胰腺切除术中胰腺左侧肿瘤侵犯血管采用动脉优先入路及钩突先行的全胰腺切除术。复旦大学附属中山医院吴文川教授在发言中结合中国胰腺囊性肿瘤数据库资料,辩证探讨了胰腺浆液性囊腺瘤的手术指征,提出大部分胰腺浆液性囊腺瘤患者可安全进行随访观察,再次体现了术前精准诊断的重要性^[8]。浙江大学医学院附属第二医院马涛医师汇报了国内关于 C 级胰痿的多中心回顾性分析,提出了与 C 级胰痿预后不良相关的危险因素及手术处理方法。上述发言均获参会代表一致好评。本次会议国内胰腺外科医师共展示了约 20 项壁报,其中南京医科大学第一附属医院蒋奎荣教授、复旦大学附属中山医院方圆医师荣获“Pancreas 2018 最佳壁报奖”。

6 结语

目前胰腺肿瘤临床诊断与治疗仍存在诸多难点和瓶颈,包括早期诊断和复发监测困难、缺少有效靶向治疗药物和免疫治疗策略等。但随着基础与临床研究,尤其是靶向治疗药物、肿瘤免疫、精准医疗的发展,胰腺肿瘤治疗终将进入个体化、精准化、规范化、综合化的时代。胰腺癌的治疗在优化现有治疗方案、探寻新的有效治疗药物及策略、推动安全精准的个体化治疗方向上,仍需开展大量研究,提供更多有效证据。同时,通过本次会议,笔者也体会到国内胰腺肿瘤诊断与治疗水平和发达国家的差距。包括突破语言障碍的壁垒,国内同道在多中心研究、以循证医学为基础的胰腺肿瘤诊断与治疗、多学科技术综合应用方面,仍有较大提升空间。如何发挥中国优势,学习先进技术、理念,真正融入国际胰腺肿瘤研究的大团队,国内同道仍然任重道远。“Pancreas 2018”在美国巴尔的摩当地时间 2018 年 4 月 29 日

完美地画上了句号。然而,胰腺外科同道对胰腺疾病的探索却不会停止。笔者相信,随着我国综合国力的不断提升、全国科研工作者的不懈努力,我国胰腺疾病诊断与治疗水平也必将不断攀升,最终造福于国人。

参考文献

- [1] Chen W, Zheng R, Baade PD, et al. Cancer statistics in China, 2015[J]. *CA Cancer J Clin*, 2016, 66(2): 115-132. DOI: 10.3322/caac.21338.
- [2] Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. Cancer Statistics, 2007[J]. *CA Cancer J Clin*, 2007, 57(1): 43-66. DOI: 10.3322/canjclin.57.1.43.
- [3] DeSantis CE, Lin CC, Mariotto AB, et al. Cancer treatment and survivorship statistics, 2014[J]. *CA Cancer J Clin*, 2014, 64(4): 252-271. DOI: 10.3322/caac.21235.
- [4] World Cancer Research Fund International. Pancreatic Cancer Statistics[EB/OL]. (2015-01-16)[2018-05-08]. www.wcrf.org/int/cancer-facts-figures/data-specific-cancers/pancreatic-cancer-statistics.
- [5] Balaban EP, Mangu PB, Khorana AA, et al. Locally Advanced, Unresectable Pancreatic Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline[J]. *J Clin Oncol*, 2016, 34(22): 2654-2668. DOI: 10.1200/JCO.2016.67.5561.
- [6] The European Study Group on Cystic Tumours of the Pancreas. European evidence-based guidelines on pancreatic cystic neoplasms[J]. *Gut*, 2018, 67(5): 789-804. DOI: 10.1136/gutjnl-2018-316027.
- [7] Tanaka M, Fernández-Del Castillo C, Kamisawa T, et al. Revisions of international consensus Fukuoka guidelines for the management of IPMN of the pancreas[J]. *Pancreatol*, 2017, 17(5): 738-753. DOI: 10.1016/j.pan.2017.07.007.
- [8] Jais B, Rebours V, Malleo G, et al. Serous cystic neoplasm of the pancreas: a multinational study of 2622 patients under the auspices of the International Association of Pancreatology and European Pancreatic Club (European Study Group on Cystic Tumors of the Pancreas)[J]. *Gut*, 2016, 65(2): 305-312. DOI: 10.1136/gutjnl-2015-309638.

(收稿日期: 2018-05-09)

(本文编辑: 王雪梅)

本文引用格式

张磊,浦宁,方圆,等.美国约翰·霍普金斯医院 Pancreas 2018 胰腺肿瘤研究进展解析[J]. *中华消化外科杂志*, 2018, 17(5): 442-444. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-9752.2018.05.006.

Zhang Lei, Pu Ning, Fang Yuan, et al. Progress of pancreatic tumor researches in the Pancreas 2018 of Johns Hopkins Hospital[J]. *Chin J Dig Surg*, 2018, 17(5): 442-444. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-9752.2018.05.006.