

·述评·

重视胰腺癌的早期筛查

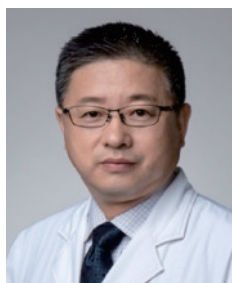
邹晓平

南京大学医学院附属鼓楼医院消化内科, 南京 210008

Email: zouxp@nju.edu.cn



扫码查看解读视频



邹晓平, 医学博士、主任医师、二级教授、博士生导师。南京大学医学院附属鼓楼医院消化医学中心主任, 泰康仙林鼓楼医院院长。中华医学会消化内镜学分会副主任委员, 中华医学会消化内镜学分会胰腺疾病协作组组长, 中国医师协会消化分会常委, 江苏省医师协会消化内镜分会会长。擅长早期胰腺癌的筛查及复杂胰腺疾病的诊治。主持国家自然科学基金面上项目 6 项、中德国际合作项目 1 项。获得中华医学科技二等奖、江苏省医学科技一等奖、江苏省科技进步二等奖等多个奖项

【提要】 对《中国胰腺癌高危人群早期筛查和监测共识意见(2021, 南京)》中关注的一些重点问题及争议点进行了详细的解读, 包括中国胰腺癌筛查的目标、明确胰腺癌筛查的四大高危人群、重视超声内镜技术在胰腺癌筛查中的作用、重视血糖监测、建立规范的筛查策略、重视多学科合作及关注胰腺癌早期诊断的新技术等。

【关键词】 胰腺癌; 筛查; 高危人群; 超声内镜; 规范

基金项目: 国家自然科学基金面上项目(82072652, 81871947); 国家自然科学基金中德国际合作项目(M-0251)

The importance of early screening of pancreatic cancer in high-risk individuals

Zou Xiaoping

Department of Gastroenterology, Nanjing Drum Tower Hospital, The Affiliated Hospital of Nanjing University Medical School, Nanjing 210008, China

Email: zouxp@nju.edu.cn

近期由中华医学会消化内镜学分会胰腺疾病协作组牵头, 组织国内胰腺疾病领域权威专家, 共同制定了《中国胰腺癌高危人群早期筛查和监测共识意见(2021, 南京)》(以下简称《共识》)^[1], 以期能够提高大家对胰腺癌早期筛查的认识, 推广胰腺癌早期筛查在中国的规范开展, 实现胰腺癌早期诊断、早期治疗, 改善胰腺癌患者的总体预后。《共识》就胰腺癌早期筛查的目标、人群、起始筛查年龄、随

访问隔、筛查项目及手术时机等问题, 共提出了 26 条推荐意见。本文将对《共识》中的一些重点问题结合目前的研究进行进一步解读, 希望临床医师能重视胰腺癌的早期筛查。

一、中国胰腺癌筛查的目标

胰腺癌是恶性程度较高的肿瘤之一, 其发病率呈逐年上升趋势。因为胰腺特殊的解剖位置, 早期胰腺癌多无症状, 不易被察觉。诊断为 I 期胰腺癌

DOI: 10.3760/cma.j.cn321463-20220327-00147

收稿日期 2022-03-27 本文编辑 唐涌进

引用本文: 邹晓平. 重视胰腺癌的早期筛查[J]. 中华消化内镜杂志, 2022, 39(8): 589-592. DOI: 10.3760/cma.j.cn321463-20220327-00147.



的患者平均生存期约为 38 个月,而其他分期患者平均生存期仅为 5~11 个月^[2]。高级别胰腺上皮内瘤变(pancreatic intraepithelial neoplasia, PanIN)是胰腺癌的癌前病变,大部分胰腺导管腺癌被认为由 PanIN 发展而来^[3],此外,有研究发现在胰腺囊性肿瘤监测过程中胰腺癌通常发生在非胰腺囊性肿瘤区域,即非胰腺囊性肿瘤区域的胰腺正常上皮细胞会转变为 PanIN 进而发展为胰腺癌,这也解释了为什么许多胰腺导管内乳头状黏液性肿瘤(intraductal papillary mucinous neoplasm, IPMN)相关的胰腺癌在遗传学上不同于 IPMN^[4]。因此,《共识》将发现 I 期胰腺癌和高级别 PanIN 定为胰腺癌早期筛查的目标。

二、明确胰腺癌筛查的四大高危人群

胰腺癌的发病率和常见的胃癌、结直肠癌相比并不高,所以确定目标筛查人群能够有效降低筛查成本,提高检出率。目前公认的胰腺癌高危人群包括以下 4 类:遗传性胰腺癌高危个体^[5],新发糖尿病^[6-7],慢性胰腺炎^[8-9]及胰腺囊性肿瘤^[10-12]。本共识推荐将这 4 类人群纳入胰腺癌的早期筛查范围。那么如何识别高危人群,以及如何进一步界定需要进行胰腺癌早期筛查的个体,成为我们关注的重点,也是共识制定过程中专家们稍有争议的方面。

遗传性胰腺癌高危个体是指具有胰腺癌家族史或已证实携带胰腺癌易感基因(以下简称突变携带者)的个体^[13]。然而,基因检测在国内的开展仍有一定局限性,我国也无相应的大规模数据库,目前在我国早期发现胰腺癌易感基因突变携带者仍具有一定困难。《共识》制定过程中,专家们指出未来期望早期识别更多的基因突变携带者,应建立多中心合作,实现基因检测的普及,及早建立我国遗传性胰腺癌数据库。

新发糖尿病国际上目前尚无统一定义,《共识》结合了前期发表的一些高质量研究,将新发糖尿病定义为既往无糖尿病病史,24 个月内诊断的糖尿病^[14-15]。由于新发糖尿病人群基数大、范围广,构建有效的胰腺癌新发糖尿病富集模型,确定合理的筛查目标人群将大大降低筛查成本。然而,目前国内外均无完善的胰腺癌新发糖尿病富集模型。结合国际多项权威研究,《共识》建议 50 岁以上且体重指数低和(或)不明原因体重减轻以及短期内血糖波动较大的新发糖尿病患者,或者无论年龄大小,遗传性胰腺癌高危个体中新发糖尿病患者,均应接受胰腺癌筛查。同时,针对高危人群的胰腺癌筛查,血糖监测也应得到重视。研究发现,新发糖

尿病可能是胰腺癌的早期表现,在胰腺癌发生前 30~16 个月即开始出现血糖异常^[16]。空腹血糖每增加 0.56 mmol/L,胰腺癌发病风险就会增加 14%^[17]。因此,应该警惕高危人群筛查过程中发现的血糖改变。

慢性胰腺炎病因复杂,在我国以特发性慢性胰腺炎为主。由于慢性胰腺炎 5 年和 10 年累计胰腺癌发病率较低^[18],国外指南尚未推荐对一般的慢性胰腺炎进行胰腺癌早期筛查。但是,在本《共识》制定过程中,国内专家们认为,根据中国国情,应对慢性胰腺炎患者进行规范化管理,定期随访,将所有慢性胰腺炎患者纳入胰腺癌早期筛查范围。同时,指出阳离子胰蛋白酶原基因 1(cationic trypsinogen gene 1, PRSS1)突变携带慢性胰腺炎患者癌变风险较其他慢性胰腺炎患者明显升高,对病因不明的慢性胰腺炎患者,推荐基因突变检测,尤其是 PRSS1 突变检测,若存在 PRSS1 突变,后续的监测管理办法也应做相应的调整。

胰腺囊性肿瘤种类较多,每种胰腺囊性肿瘤的预后各不相同,因此制定共识时将哪些胰腺囊性肿瘤纳入筛查范围也是争议最多的地方。某些胰腺囊性肿瘤在发现早期可能由于技术手段局限、肿瘤不典型等原因,无法准确定性,这类患者应该接受密切随访,若随访过程中确诊为黏液性囊性肿瘤、实性假乳头状肿瘤、囊性神经内分泌肿瘤、主胰管型 IPMN 或混合型 IPMN 这些具有较高恶性潜能的胰腺囊性肿瘤^[19-20],应经多学科讨论后择期行外科手术切除。然而,因为分支胰管型 IPMN 的恶性潜能尚存在争议,专家们一致认为将分支胰管型 IPMN 纳入胰腺癌早期筛查范围,定期进行相关随访,在随访过程中,若出现“高危特征”,应行多学科讨论后择期外科手术切除。

三、重视超声内镜在胰腺癌筛查中的作用

影像学监测是胰腺癌筛查的重要手段,在《共识》制定过程中,专家一致认为筛查中选择的影像学手段应具有对小病灶高敏感性的优势。由于 CT 对小病灶的敏感性略有不足,且有辐射影响,在胰腺癌的筛查应用上不具有优势。目前,EUS 和 MRI 是最适用于胰腺癌筛查的影像学手段,二者各有所长,EUS 检测较小实性病灶具有高敏感性,MRI 则更善于发现囊性病灶^[21]。研究发现,在个体中,EUS 相较于 MRI 和 CT 对胰腺病灶的检出率更高^[22],小胰癌在 EUS 多表现为胰管狭窄伴肿瘤^[23]。近些年来,随着 EUS 技术的发展,各种 EUS 相关的新技术被应用于胰腺癌早期诊断,包括对比增强

EUS、EUS 弹性成像和 EUS 引导下细针穿刺,对胰腺实性病变和囊性病变的诊断及区分肿瘤良恶性具有重要的价值,拥有其他影像学手段无法比拟的优势^[24],因此需要推荐并重视 EUS 在胰腺癌早期筛查中的作用。

四、建立规范的筛查策略

为避免浪费医疗资源,应重视筛查流程的规范化。在《共识》中,我们提到针对不同高危人群,起始筛查年龄不同,这主要是基于不同类型高危人群癌变风险的差异以及大量流行病学研究结果。例如,黑斑息肉综合征(Peutz-Jeghers syndrome, PJS)患者或细胞周期依赖激酶抑制剂(cyclin dependent kinase inhibitor 2A, CDKN2A)基因突变携带者相较于其他具有胰腺癌遗传风险的个体,发生胰腺癌的平均年龄更早,应尽早开始筛查(40 岁开始)^[25]。同时,被筛查人群的筛查方式和筛查间隔应视情况而定,采取分层筛查策略,避免过度频繁的检查。在《共识》中,我们汇总了近年来相关研究和指南^[19-26],针对实性病变和囊性病变的报警征象和高危征象进行了定义。专家认为对于没有异常征象的高危个体,影像学 and 血液学监测可放宽至每年 1 次,对于发现报警征象的个体应缩短筛查间隔至 3~6 个月。同时医疗机构也应建立完善的随访机制,提高患者的依从性。

五、重视多学科合作

胰腺癌筛查应重视多学科综合诊疗协作,目前国内很多三甲医院建立了胰腺癌的多学科诊疗团队,涵盖消化科、肿瘤科、外科、病理科及影像科专家,可以实现胰腺癌的综合诊治,使得胰腺癌诊疗流程更加规范化。我们也强调胰腺癌筛查工作应当在高级胰腺专科中心进行,这些中心在胰腺癌的筛查和诊治方面更有经验,也更加规范。

六、关注胰腺癌早期诊断的新技术

早期胰腺癌隐匿,影像学难以识别。连续胰液抽吸细胞学检查是一种通过 ERCP 放置鼻胰管进行胰液细胞学病理诊断的新方法,对于影像学无明显占位性病变但存在胰管狭窄伴近端胰管扩张疑诊为早期胰腺癌的患者具有一定诊断价值^[27],但目前仍缺乏足够的证据。考虑到 ERCP 的有创性和术后胰腺炎等风险,我们在《共识》中指出不考虑将连续胰液抽吸细胞学检查作为胰腺癌筛查的一线手段,可考虑作为 EUS 的补充手段使用。影像组学是近年来研究的热点,可以通过机器学习算法挖掘图像形态特征和纹理特征等,建立分类模型,在肿瘤诊断方面具有很好的表现。由于恶性肿瘤在影

像学发生改变前可能已有形态改变和纹理特征改变,而常规影像学手段难以识别,因此,影像组学具有较大优势^[28]。液体活检是癌症筛查的一种可行策略,具有安全和经济的优势。现有研究针对体液(例如血液、胰液、尿液、粪便)中蛋白质、循环肿瘤 DNA、microRNA、外泌体、代谢产物等进行了很多研究^[29],但是目前还没有已证实的生物标记物可以用于无症状个体的胰腺癌早期检测。高质量数据库和样本库的建立有利于通过共享机制对胰腺癌筛查的临床实践进行规范和优化。我国于 2017 年由中华医学会外科学分会发起和建立的涵盖全国 31 个省份 88 家三甲医院的中国胰腺疾病大数据中心已经累计收录 16 000 例来自真实世界的胰腺肿瘤数据,未来有望对胰腺癌的筛查工作提供高质量的证据支持。

七、综合经济效益与筛查风险的考量

我国人口众多,胰腺癌总体发病率低,考虑到经济和社会效益以及可能带来的风险,胰腺癌筛查应注重筛查流程的规范化,避免过度筛查。不必要的筛查不仅会增加社会 and 患者经济负担,还会给患者带来担忧和焦虑。2019 年美国预防医学工作组专家共识指出,在无症状成人中筛查胰腺癌的潜在获益未超过潜在风险,因此不推荐对无症状成人进行胰腺癌筛查^[30]。在《共识》中,我们明确了应当进行胰腺癌筛查的 4 类人群,并且针对每一类人群,详细列出纳入筛查标准和筛查年龄。需要注意的是,胰腺癌的筛查应考虑到患者的年龄和基础状态以及对筛查的耐受程度。

八、重视胰腺癌发生的危险因素

吸烟、饮酒、肥胖、糖类和加工肉制品摄入过多以及运动量少等都被证明是胰腺癌发生的重要危险因素^[31]。对于高危人群,医疗机构和负责筛查的医务工作者应进行宣传教育和科普,提高被筛查个体对危险因素的重视,督促他们改变生活方式和规避危险因素。

《共识》的发表体现了目前国内专家对于胰腺癌早期筛查的高度重视,我们也希望本《共识》的出台能够指导 4 大类胰腺癌高危人群的规范筛查工作,从而提高早期胰腺癌的发现率,以期改善胰腺癌预后。我们也希望未来能有更多基于中国人群的高质量胰腺癌筛查相关研究,能够进一步改进和完善《共识》,尤其是针对当前存在争议的临床问题。

利益冲突 作者声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] 中华医学会消化内镜学分会胰腺疾病协作组. 中国胰腺癌高危人群早期筛查和监测共识意见(2021,南京)[J]. 中华消化内镜杂志, 2022, 39(2): 85-95. DOI: 10.3760/cma.j.cn321463-20211223-00768.
- [2] Poruk KE, Firpo MA, Adler DG, et al. Screening for pancreatic cancer: why, how, and who? [J]. *Ann Surg*, 2013, 257(1):17-26. DOI: 10.1097/SLA.0b013e31825fbbfb.
- [3] Roberts NJ, Norris AL, Petersen GM, et al. Whole genome sequencing defines the genetic heterogeneity of familial pancreatic cancer[J]. *Cancer Discov*, 2016,6(2):166-175. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-15-0402.
- [4] Felsenstein M, Noë M, Masica DL, et al. IPMNs with co-occurring invasive cancers: neighbours but not always relatives[J]. *Gut*, 2018, 67(9): 1652-1662. DOI: 10.1136/gutjnl-2017-315062.
- [5] Goggins M, Overbeek KA, Brand R, et al. Management of patients with increased risk for familial pancreatic cancer: updated recommendations from the International Cancer of the Pancreas Screening (CAPS) Consortium[J]. *Gut*, 2020, 69(1): 7-17. DOI: 10.1136/gutjnl-2019-319352.
- [6] Chari ST, Leibson CL, Rabe KG, et al. Probability of pancreatic cancer following diabetes: a population-based study [J]. *Gastroenterology*, 2005, 129(2): 504-511. DOI: 10.1016/j.gastro.2005.05.007.
- [7] Gallo M, Adinolfi V, Morviducci L, et al. Early prediction of pancreatic cancer from new-onset diabetes: an Associazione Italiana Oncologia Medica (AIOM)/Associazione Medici Diabetologi (AMD)/Società Italiana Endocrinologia (SIE)/Società Italiana Farmacologia (SIF) multidisciplinary consensus position paper[J]. *ESMO Open*, 2021,6(3):100155. DOI: 10.1016/j.esmoop.2021.100155.
- [8] Storz P. Acinar cell plasticity and development of pancreatic ductal adenocarcinoma[J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2017,14(5):296-304. DOI: 10.1038/nrgastro.2017.12.
- [9] Howes N, Lerch MM, Greenhalf W, et al. Clinical and genetic characteristics of hereditary pancreatitis in Europe[J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2004, 2(3): 252-261. DOI: 10.1016/s1542-3565(04)00013-8.
- [10] Singhi AD, Koay EJ, Chari ST, et al. Early detection of pancreatic cancer: opportunities and challenges[J]. *Gastroenterology*, 2019, 156(7): 2024-2040. DOI: 10.1053/j.gastro.2019.01.259.
- [11] 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.
- [12] Tada M, Kawabe T, Arizumi M, et al. Pancreatic cancer in patients with pancreatic cystic lesions: a prospective study in 197 patients[J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2006, 4(10): 1265-1270. DOI: 10.1016/j.cgh.2006.07.013.
- [13] Overbeek KA, Levink I, Koopmann B, et al. Long-term yield of pancreatic cancer surveillance in high-risk individuals[J]. *Gut*, 2022,71(6):1152-1160. DOI: 10.1136/gutjnl-2020-323611.
- [14] Pannala R, Leirness JB, Bamlet WR, et al. Prevalence and clinical profile of pancreatic cancer-associated diabetes mellitus[J]. *Gastroenterology*, 2008, 134(4): 981-987. DOI: 10.1053/j.gastro.2008.01.039.
- [15] Maitra A, Sharma A, Brand RE, et al. A prospective study to establish a new-onset diabetes cohort: from the Consortium for the Study of Chronic Pancreatitis, Diabetes, and Pancreatic Cancer[J]. *Pancreas*, 2018,47(10):1244-1248. DOI: 10.1097/MPA.0000000000001169.
- [16] Liao WC, Tu YK, Wu MS, et al. Blood glucose concentration and risk of pancreatic cancer: systematic review and dose-response meta-analysis[J]. *BMJ*, 2015, 350: g7371. DOI: 10.1136/bmj.g7371.
- [17] Sharma A, Smyrk TC, Levy MJ, et al. Fasting blood glucose levels provide estimate of duration and progression of pancreatic cancer before diagnosis[J]. *Gastroenterology*, 2018, 155(2):490-500.e2. DOI: 10.1053/j.gastro.2018.04.025.
- [18] Hao L, Zeng XP, Xin L, et al. Incidence of and risk factors for pancreatic cancer in chronic pancreatitis: a cohort of 1656 patients[J]. *Dig Liver Dis*, 2017, 49(11): 1249-1256. DOI: 10.1016/j.dld.2017.07.001.
- [19] 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.
- [20] 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.
- [21] Harinck F, Konings IC, Kluij I, et al. A multicentre comparative prospective blinded analysis of EUS and MRI for screening of pancreatic cancer in high-risk individuals[J]. *Gut*, 2016,65(9):1505-1513. DOI: 10.1136/gutjnl-2014-308008.
- [22] Canto MI, Hruban RH, Fishman EK, et al. Frequent detection of pancreatic lesions in asymptomatic high-risk individuals[J]. *Gastroenterology*, 2012, 142(4): 796-804; quiz e14-15. DOI: 10.1053/j.gastro.2012.01.005.
- [23] 周帆, 张松, 徐桂芳, 等. 超声内镜对小胰癌的分型研究[J]. 中华胰腺病杂志, 2020,20(4):304-307. DOI: 10.3760/cma.j.cn115667-20191220-00118.
- [24] Buxbaum J, Ko C, Varghese N, et al. Qualitative and quantitative contrast-enhanced endoscopic ultrasound improves evaluation of focal pancreatic lesions[J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2020,18(4):917-925.e4. DOI: 10.1016/j.cgh.2019.08.054.
- [25] Aslanian HR, Lee JH, Canto MI. AGA clinical practice update on pancreas cancer screening in high-risk individuals: expert review[J]. *Gastroenterology*, 2020, 159(1): 358-362. DOI: 10.1053/j.gastro.2020.03.088.
- [26] 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 e12-13. DOI: 10.1053/j.gastro.2015.01.015.
- [27] Ishikawa-Kakiya Y, Maruyama H, Kinoshita Y, et al. The usefulness of serial pancreatic juice aspiration cytological examination for pancreatic cancer not diagnosed by EUS-FNAB[J]. *Clin J Gastroenterol*, 2020, 13(6): 1367-1372. DOI: 10.1007/s12328-020-01167-8.
- [28] Gillies RJ, Schabath MB. Radiomics improves cancer screening and early detection[J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2020, 29(12): 2556-2567. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-20-0075.
- [29] Carmichael J, Patel A, Dalal V, et al. Elevating pancreatic cystic lesion stratification: current and future pancreatic cancer biomarker(s) [J]. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer*, 2020,1873(1):188318. DOI: 10.1016/j.bbcan.2019.188318.
- [30] Owens DK, Davidson KW, Krist AH, et al. Screening for pancreatic cancer: US Preventive Services Task Force reaffirmation recommendation statement[J]. *JAMA*, 2019, 322(5):438-444. DOI: 10.1001/jama.2019.10232.
- [31] Zanini S, Renzi S, Limongi AR, et al. A review of lifestyle and environment risk factors for pancreatic cancer[J]. *Eur J Cancer*, 2021,145:53-70. DOI: 10.1016/j.ejca.2020.11.040.