

重视我国胰腺癌的研究现状及发展趋势

郭晓钟

郭晓钟, 沈阳军区总医院消化内科 辽宁省沈阳市 110024
郭晓钟, 教授, 博士生导师, 现任沈阳军区总医院消化内科主任, 国家自然科学基金第八届学组成员, 中华医学会消化病分会委员, 全军消化疾病专业委员会副主任委员, 辽宁省消化病学会副主任委员、沈阳军区消化病学会主任委员。
通讯作者: 郭晓钟, 110024, 辽宁省沈阳市沈河区文化路83号, 沈阳军区总医院消化内科. guoxiaozhong1962@163.com
电话: 024-23056020 传真: 024-23051113
收稿日期: 2006-02-06 接受日期: 2006-02-19

摘要

胰腺癌是一类恶性程度高、预后差的肿瘤。临床表现缺乏特征性, 故诊断及治疗都极为困难。与胰腺癌相关的基础、临床研究已经成为我国胰腺癌研究方面的重大课题。本文将胰腺癌的发病机制及诊断等方面的研究的现状作一综述。

关键词: 胰腺癌; 发病机制; 诊断

郭晓钟. 重视我国胰腺癌研究现状及发展趋势. 世界华人消化杂志 2006;14(33):3161-3162
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/14/3161.asp>

0 引言

胰腺癌具有起病隐匿, 恶性程度高, 预后差、生存率低等特点, 临床表现缺乏特征性, 故诊断及治疗都极为困难。此癌平均生存期2-3 mo, 1 a生存率为8%, 5 a生存率仅为1%-3%。流行病学研究显示胰腺癌发病率及死亡率分别从1960年代的第22位和第15位上升至1990年代的第5位和第6位; 死因中男性为6-8位, 女性为9-10位^[1]。发病率以40-59岁年龄组最高, 为57.4%, 死亡率则以60岁以上年龄组最高, 为69.62%, 这与国外发病率及死亡率以60岁以上居多有所不同^[2]。死亡率的地区差别亦十分显著, 其中上海市最高, 为7.21/10万, 东北及华北地区报告死亡率为其他地区的4倍, 城市报告死亡率为农村的2.42-4.68倍^[3]。因此, 与胰腺癌相关的基础、临床研究已经成为我国胰腺癌研究方面的重大课题。

1 病因和发病机制

胰腺癌的发病率及死亡率上升的原因尚不清楚, 可能是多种因素综合作用的结果, 包括吸烟、

饮酒及芳香胺类物质摄入过多; 有胰腺癌家族史; 年龄在60岁以上突发糖尿病患者; 慢性胰腺炎, 特别是慢性家族性胰腺炎和钙化性胰腺炎患者; 胰腺导管内乳头状黏液瘤患者; 遗传疾病, 尤其是家族性腺瘤性息肉患者; 远端胃大部切除20 a以上者等, 相关明确病因尚待深入研究。

胰腺癌发病的确切机制亦不清楚。近年研究表明, 肿瘤相关的促癌基因、抑癌基因的激活、失活和突变等均与胰腺癌的发生、发展和转移等密切相关, 这些基因包括K-ras, p53, DPC4, KA II 及端粒酶等^[4]。研究表明, 胰腺癌组织中, DPC4外显子纯合性缺失率为28.26%, KA II mRNA无转移者在2.4 kb处存在明显的杂交信号, 转移者杂交信号较弱。端粒酶活性及端粒酶基因在胰腺癌的检出率较高, 但二者变化淋巴转移、组织学分级及临床分级等无关, 提示端粒酶激活可能和K-ras突变一样是胰腺癌发生的早期事件, 而p53失活为晚期事件。

2 临床诊断

胰腺癌的诊断主要依靠肿瘤标志物、组织学或细胞学和影像学检查等。我国自行研制具有一定临床应用价值的肿瘤标志物有YPC3和SC6, 其他如CA19-9, CA242, CA50, CA125等, 总阳性率为25%-90%, 多种抗体联合检测可将诊断的敏感性和特异性提高至90.2%及93.5%。采用PCR-SSCP方法检测粪便标本中p53基因第5-8外显子突变, 对胰腺癌诊断有一定意义^[5]。经内镜逆行胰胆管造影(endoscopic retrograde cholangiopancreatography, ERCP)术后收集胰液中脱落细胞和体表超声引导下胰腺穿刺活检细胞检查诊断的敏感性、特异性和准确性分别是88.4%, 100%和88.4%。近年来采用内镜超声检查(endoscopic ultrasonography, EUS)引导下细针穿刺活检(fine needle aspiration, FNA), 明显改善组织细胞学检查敏感性和特异性。常用的影像学检查符合率72%-94%, 以EUS及胰管内超声(intraductal ultrasonography, IDUS)高^[6-7]。此外我国学者亦尝试应用彩色多普勒超声及电子束CT

■背景资料

胰腺癌恶性程度高, 发病隐匿, 早期常无症状, 诊断后多属晚期, 手术切除率低, 化疗效果差, 是目前愈后较差的肿瘤之一。因此, 与胰腺癌相关的基础、临床研究具有重要意义。

对胰腺癌患者血管侵犯程度及肿瘤的可切除性作出判断^[8]。近年来,一些新的扫描技术的应用提高了对小胰癌的检出率,包括普通CT双期增强扫描、多层螺旋CT双期增强扫描、磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)屏气T1加权成像及其脂肪抑制、T2加权成像及其脂肪抑制、Gd-DTPA动态增强、磁共振血管成像(magnetic resonance angiography, MRA)等^[9-10]。

胰腺癌的早期诊断是临床医生非常关注的重要课题^[11]。早期诊断的主要目的是发现早期胰腺癌或小胰癌,但临床常用的CA19-9等肿瘤标志物对胰腺癌的诊断已属晚期,基因检测尚处于基础研究阶段,影像学技术如EUS、IDUS、经口胰管镜检查(PPS)及磁共振胰胆管成像(MRCP)等的综合应用亦不十分肯定,为此我国学者提出了早期诊断策略,即对上腹不适和上腹痛等症状的高危人群,除进行有关的实验室检查外,首选B超和CT,随后进行MRCP检查,同时收集胰液或经皮穿刺针吸进行细胞学、组织学和有关肿瘤标志物的检测,并结合IDUS、胰管镜等多种影像学检查进行综合分析,但早期诊断仍是十分困难的问题,故应当重视与胰腺癌发生密切相关的癌前病变的研究^[12-15]。

3 展望

从我国现有的研究情况看,所取得的这些成绩不仅为全面启动胰腺癌的研究奠定了坚实的基础,而且有的研究已是异军突起,显示出良好的发展前景。但仍有许多问题尚待解决,包括:缺乏对吸烟和嗜酒等与胰腺癌发生关系相关知识的宣传和普及;缺乏对高发人群普查筛选的有关研究资料,多数临床医师忽视对与胰腺癌有关的早期症状的认识和鉴别;缺乏对早期胰腺癌的警惕性,包括对胰腺癌早期症状的认识不足及缺乏早期诊断敏感及特异的标志物;中晚期患者的总体治疗效果较差,生存率提高不明显;胰腺癌的相关基础研究仍较薄弱,与国外差距较大;缺乏对胰腺癌诊断及治疗效果与费用的评价标准;我国有关胰腺癌诊治的临床研究存在着样本数量少、设计不合理、临床实际应用价值低等缺陷。目前国内外的分子克隆、基因芯片、人类基因组计划及现代分子生物学等的迅猛发展为胰腺癌的系统及深入研究奠定了良好的方法学基础。相信我国学者对上述问题将会引起足够的认识,积极研究制定相应对策,

以尽快提高我国胰腺癌的总体诊治水平^[16-20]。

4 参考文献

- 1 郭绍举,刘禹翔,李健,谢纬,黄明河. 胰腺癌的治疗进展. 中国临床医学 2004; 11: 9-10
- 2 张延龄,倪泉兴. 应重视胰腺癌的早期诊断和综合治疗. 中华医学杂志 2000; 80: 245-246
- 3 Lowenfels AB, Maisonneuve P. Risk factors for pancreatic cancer. *J Cell Biochem* 2005; 95: 649-656
- 4 郭晓钟,刘志凡,安戎,赵学良,李方华,王凯庚. 胰腺癌相关Sc6抗原对胰腺癌术前诊断的初步临床研究. 中华医学杂志 1993; 73: 26-28
- 5 孟凡亭,李占元. 胰腺癌组织中bcl-2、NDPK/nm23和p16蛋白表达的意义. 中华普通外科杂志 2000; 15: 463-465
- 6 杨德同. 胰腺癌血清肿瘤标志物检测的临床意义和研究近况. 医师进修杂志 2005; 28: 7-9
- 7 Liu XL, Dai CC, Miao Y, Du JH, Zhang ZS, Chen SZ. Detection of k-ras gene point mutation in fine needle aspiration and pancreatic juice by sequence special primer method and its clinical significance. *World J Gastroenterol* 2000; 6: 917-919
- 8 陈兴玲,朱莹,张焜和. K-ras基因、胰腺癌缺失基因4变异诊断胰腺癌的价值. 中华消化杂志 2004; 24: 53-54
- 9 孙立波,田力,张德恒,郑泽霖,何尔斯基. 白细胞介素12基因转染抑制人胰腺癌细胞血管生成及肿瘤的生长. 中华普通外科杂志 2000; 15: 750-751
- 10 Chen QK, Yuan SZ, Zeng ZY, Huang ZQ. Tumoricidal activation of murine resident peritoneal macrophages on pancreatic carcinoma by interleukin-2 and monoclonal antibodies. *World J Gastroenterol* 2000; 6: 287-289
- 11 Goggins M. Molecular markers of early pancreatic cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23: 4524-4531
- 12 张圣道,王建承. 胰腺癌诊治现状与展望. 中国普外基础与临床杂志 2000; 7: 349-350
- 13 金忱,倪泉兴,张群华,赵殿辉,傅德良,姚琪远,虞先俊,张妞,沈天真,张延龄. 电子束CT及三维成像对胰头癌可切除性的评价. 中华普通外科杂志 2000; 15: 714-716
- 14 杨秀疆,陈士葆. 内镜超声检查对胰腺癌的诊断价值. 中国新药与临床杂志 2004; 23: 54-56
- 15 吴文铭,赵玉沛. 胰腺癌物理治疗的进展及评价. 消化外科 2005; 4: 73-76
- 16 Guo X, Friess H, Graber HU, Kashiwagi M, Zimmermann A, Korc M, Buchler MW. KAI1 expression is up-regulated in early pancreatic cancer and decreased in the presence of metastases. *Cancer Res* 1996; 56: 4876-4880
- 17 Guo XZ, Friess H, Shao XD, Liu MP, Xia YT, Xu JH, Buchler MW. KAI1 gene is differently expressed in papillary and pancreatic cancer: influence on metastasis. *World J Gastroenterol* 2000; 6: 866-871
- 18 Guo XZ, Xu JH, Liu MP, Kleeff J, Ho CK, Ren LN, Li HY, Koninger J, Cui ZM, Wang D, Wu CY, Zhao JJ, Friess H. KAI1 inhibits anchorage-dependent and -independent pancreatic cancer cell growth. *Oncol Rep* 2005; 14: 59-63
- 19 Guo XZ, Friess H, Maurer C, Berberat P, Tang WH, Zimmermann A, Naef M, Graber HU, Korc M, Buchler MW. KAI1 is unchanged in metastatic and nonmetastatic esophageal and gastric cancers. *Cancer Res* 1998; 58: 753-758
- 20 侯阿娜,韩圣. 胰腺癌的诊断和治疗指针. 日本医学介绍 2004; 25: 82-85