

胰 腺 癌

新理论 新观点 新技术

YIXIANAI

XINLILUN XINGUANDIAN XINJISHU

主 审 黄洁夫 胡以则

主 编 焦兴元 任建林 陈汝福



人民军医出版社

PEOPLE'S MILITARY MEDICAL PRESS

胰腺癌

病理学 影像学 治疗学

STANLEY

THE PANCREAS: A PRACTICAL APPROACH TO THE MANAGEMENT OF THE DISEASE

主编 潘立凡 副主编 王树森
主审 李树生 主译 王树森 副主译 王树森

胰 腺 癌

YIXIANAI

——新理论 新观点 新技术

XINLILUN XINGUANDIAN XINJISHU

主 审 黄洁夫 胡以则



人民军医出版社

PEOPLE'S MILITARY MEDICAL PRESS

北 京

图书在版编目(CIP)数据

胰腺癌——新理论 新观点 新技术/焦兴元,任建林,陈汝福主编. —北京:人民军医出版社,2010.3

ISBN 978-7-5091-3549-5

I. ①胰… II. ①焦…②任…③陈… III. ①胰腺肿瘤-诊疗 IV. ①R735.9

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2010)第 030586 号

策划编辑:程晓红 姚 磊 文字编辑:杨善芝 责任审读:吴 然

出 版 人:齐学进

出版发行:人民军医出版社 经销:新华书店

通信地址:北京市 100036 信箱 188 分箱 邮编:100036

质量反馈电话:(010)51927290;(010)51927283

邮购电话:(010)51927252

策划编辑电话:(010)51927300-8718

网址:www.pmmp.com.cn

印刷:京南印刷厂 装订:桃园装订有限公司

开本:787mm×1092mm 1/16

印张:21 字数:500 千字

版、印次:2010 年 3 月第 1 版第 1 次印刷

印数:0001~2500

定价:98.00 元

版权所有 侵权必究

购买本社图书,凡有缺、倒、脱页者,本社负责调换

内容提要

本书是以介绍胰腺癌诊断治疗新技术为主要内容的临床参考书,系统介绍了近年来国内外胰腺癌流行病学、病因学和发病机制研究新进展以及早期诊断和治疗的新方法,注重基础理论与临床的紧密结合,较好反映了当前胰腺癌诊断治疗技术的现状和发展前景。本书内容新颖、实用性强,可供从事胰腺疾病防治工作的临床医师和研究生参考。

编著者名单

主 审 黄洁夫 胡以则

主 编 焦兴元 任建林 陈汝福

副主编 李 华 谷俊朝

编著者 (以姓氏笔画为序)

马晋平	博士	副教授	中山大学附属第一医院
王 琳		教授	厦门大学附属中山医院
卢海武		教授	广州医学院附属第二医院
卢雅丕	博士		厦门大学附属中山医院
叶震世	硕士	教授	厦门大学附属中山医院
白庆阳	硕士		首都医科大学附属友谊医院
司丽娟	博士	教授	厦门大学附属中山医院
任建林	博士	教授	厦门大学附属中山医院
伍 英		讲师	广州医学院附属第二医院
华贇鹏	博士	副教授	中山大学附属第一医院
苏小康	博士	副教授	广州中医药大学附属第一医院
李 悦		副教授	广州医学院附属第二医院
李 华	博士后	副教授	中山大学附属第三医院
李梅生	博士	副教授	中山大学附属佛山医院
李湘宏	博士	副教授	南方医科大学附属南方医院
杨学伟	硕士	副教授	广州医学院附属第二医院
谷俊朝	博士后	教授	首都医科大学附属北京友谊医院
张红卫	博士	教授	中山大学附属第二医院
张 彤	博士		中山大学附属第二医院
张诗军	博士	教授	中山大学附属第一医院
张智辉	博士	副教授	广州医学院附属第二医院

陈 德		教授	广州医学院附属第二医院
陈汝福	博士后	教授	中山大学附属第二医院
陈创奇	博士	教授	中山大学附属第一医院
陈泓磊	博士		中山大学附属第一医院
邵子力		教授	广州医学院附属第二医院
罗时敏	博士	副教授	广州医学院附属市人民医院
周 杰	博士	教授	南方医科大学附属南方医院
郑 强		副教授	广州医学院附属第二医院
赵 刚	博士后	副教授	广东省人民医院
胡益群	博士		厦门大学附属中山医院
饶少奇	博士后	教授	中山大学公共卫生学院
蒋小峰	博士		广州医学院附属第二医院
聂常富	博士		中山大学附属第三医院
贾昌昌	博士		厦门大学附属中山医院
贾海霞	硕士		广州医学院附属第二医院
钱世鯤	博士后	教授	广州医学院附属第二医院
殷晓煜	博士	教授	中山大学附属第一医院
黄晓明	硕士		广州医学院附属第二医院
曾三平	硕士		广州医学院附属第二医院
曹良启	博士		广州医学院附属第二医院
傅 鉴	博士		广州中医药大学附属第二医院
焦兴元	博士后	教授	广州医学院附属第二医院

序

随着人民生活水平的不断提高和社会工业化程度的日趋明显,全球范围内胰腺疾病的发病率有逐年升高趋势,胰腺癌发病率亦呈上升趋势。根据世界卫生组织公布的统计资料(GLOBOCAN,2002),2002年全球胰腺癌新发病例232 306例,其中男性124 841例,女性107 465例,占全部恶性肿瘤新发病例的2.1%,居第13位。同年,胰腺癌死亡病例数为227 023例,与发病例数接近,男性119 544例,女性107 479例,占全部恶性肿瘤死亡的3.4%,位居恶性肿瘤死亡的第8位。发达国家和地区男女性胰腺癌标化死亡率分别为7.9/10万和5.0/10万,而发展中国家和地区则为2.5/10万和1.7/10万。然而,国内资料表明,上海市区男女性胰腺癌标化发病率已分别达到了7.7/10万和5.8/10万,分别居男女性恶性肿瘤发病的第9位和第7位,已居较高水平。上述资料说明胰腺癌在我国呈上升趋势,因此胰腺癌亦成为我国今后肿瘤防治研究的重点。近年来,通过临床学者和肿瘤基础研究工作者的努力,有关胰腺癌的病因、诊断、治疗和预后等方面的新理论和新技术取得了长足的进步,《胰腺癌——新理论 新观点 新技术》一书及时总结了这些新技术和新理论,对促进我国胰腺癌的防治工作深入开展是有意义的。

本书具有以下特点:主编、副主编是中青年学者,他们曾求学于国内外著名大学,师从名师;编著者大多是博士和博士后,正值风华正茂,既秉承了导师严谨求实的科研作风,又在各自的科研领域始终保持敏锐的思维,对国内外胰腺癌的研究动态比较了解,所参考的许多文献是近期发表的,有较高的参考价值。对胰腺癌从流行病学、病因学、发病机制、早期诊断和治疗等方面进行了系统的总结,全书除收集了国外近10年来的新进展外,更突出了近年来国内的研究成果。本书最后由我国著名的肝胆胰外科专家胡以则教授和我审阅,通观全书,各章主题突出,内容新颖,文字流畅,有较强的可读性,故乐于向从事胰腺疾病临床和科研的同道们推荐这部《胰腺癌——新理论 新观点 新技术》专著。

国家卫生部副部长



2009年11月

前言

胰腺癌是常见的消化道肿瘤之一,近年来其发病率有增加趋势,由于具有起病隐匿、恶性程度高、预后差、生存率低等特点,临床表现缺乏特征性,故诊断及治疗均较为困难。手术治疗一直被认为是唯一可治愈胰腺癌的方法。数十年来,世界各国胰腺外科的同道们都在不断地探索和改进手术方法,以求提高胰腺癌治疗的效果,手术方式、切除范围和操作技巧都有了明显改进,手术切除率有所提高,并发症和死亡率也明显降低。但是,由于胰腺癌早期诊断困难,患者就诊时多属晚期,切除率低,胰腺癌平均生存期为2~3个月,1年生存率为8%,5年生存率仅为1%~3%。因此,不能只着眼于手术的改进,而要真正认识到提高胰腺癌治疗效果的关键是在于早期诊断、早期治疗,应该说胰腺癌的治疗是一个多学科、多中心联合的综合性治疗。然而公认的是,目前改善预后的主要干预方针仍集中在早期诊断。由于解剖部位的特殊性,胰腺癌的临床诊断现今仍主要依赖有创或费用昂贵的影像学检查。近百余年来,学者们就研究和发现特异肿瘤标记物进行了不懈的探索。1846年,临床生物化学家 Bend-Jones 从浆细胞瘤患者的小便中发现第一个肿瘤标记物,称为 Bend-Jones 蛋白,迄今已达150多年。在跨越这一个半世纪以来,人们已陆续地发现了一系列肿瘤标记物。随着分子生物学、现代遗传学等相关学科的迅猛发展,人们发现肿瘤的发生、发展的根本问题是基因表达的改变,即癌基因的激活和抑癌基因的失活。通过对癌基因、抑癌基因的深入研究,可以逐步了解胰腺癌发生、发展的机制,并可找到预防、早期诊断和根治性治疗的有效方法。尤其近20年来分子生物学的发展、血清肿瘤标记物的检测为此提供了可能。从20世纪80年代至90年代初,诺贝尔奖获得者 Bishop 博士首先提出癌基因与肿瘤发生的相关性,之后美国国立癌症研究所 Vogelstein 等人提出人体肠癌演变过程中的分子病理学的模式,使肿瘤标记物的研究从分子水平提高到基因水平,从而为拓展肿瘤分子诊断和分子治疗奠定了重要的基础。肿瘤免疫学理论与技术的飞速发展,生物治疗已成为胰腺癌综合治疗中的重要组成部分,特别是靶向治疗、基因治疗、抗血管生成治疗、免疫治疗等多种手段相互融合,并逐渐展现出了诱人的前景。因此,有必要将近年来有关胰腺癌的病因、诊断、治疗等方面的新观点、新理论和新的研究方法介绍给广大读者。

受人民军医出版社之托,我们邀请国内外著名大学的博士、博士后共同编写了《胰腺癌——新理论 新观点 新技术》。全书共 14 章,比较系统地介绍了胰腺癌的流行病学、病因学、发病机制、早期诊断和治疗的最新观点和新理论,力求介绍新知识、新技术的同时,结合临床,突出实用。

本书编写过程中始终得到我国著名的外科专家黄洁夫教授和广州医学院第二附属医院胡以则教授的严格指导,两位前辈在百忙之中一直关心着本书的出版,并作为本书的主审,使本书得以顺利出版。导师黄洁夫教授在初稿完成后赐序,组稿之初得到人民军医出版社的热情帮助。在此,我们以真挚的心情,向所有参加本书编写的同道,向给予编写工作大力支持和指导的老前辈表示衷心的感谢。

焦兴元 任建林 陈汝福

2009 年 11 月

目 录

第1章 胰腺肿瘤分子生物学	1	二、低氧与胰腺癌侵袭转移	20
第一节 胰腺癌发病中多基因病变		三、环氧合酶-2与胰腺癌侵袭转移	20
特点	1	四、NO与胰腺癌侵袭转移	21
一、原癌基因	1	第八节 干细胞与胰腺癌	21
二、抑癌基因	1	一、干细胞概述	21
三、DNA MMR 基因	1	二、肿瘤干细胞	22
四、端粒酶	2	第九节 胰腺癌免疫耐受机制	26
五、多肽生长因子及其受体	2	一、肿瘤细胞参与的免疫耐受机制	26
第二节 胰腺癌发病中的遗传因素	2	二、肿瘤机体的免疫系统参与的免疫耐受	27
一、遗传综合征与胰腺癌易感性	2	第2章 胰腺癌的流行病学与病因学	34
二、基因多态性与胰腺癌易感性	3	第一节 胰腺癌的流行病学既往特点	34
第三节 癌基因与胰腺癌	4	一、区域特点	34
第四节 细胞DNA损伤与修复调控机制和胰腺癌	11	二、个体因素	34
一、DNA损伤与修复机制	11	三、生活环境	34
二、DNA损伤修复与胰腺癌	12	四、疾病因素	35
三、展望	12	第二节 胰腺癌的致病因素研究新进展	36
第五节 细胞凋亡与胰腺癌	13	一、个体因素	36
一、胰腺癌发生发展中的细胞凋亡	13	二、生活方式	37
二、胰腺癌细胞凋亡的信号传导途径	13	三、疾病因素	39
三、胰腺癌细胞凋亡的基因调控	15	第3章 家族性胰腺癌高危人群的普查	47
四、胰腺癌组织中细胞凋亡的诱导	17	一、流行病学特点	47
第六节 胰腺癌变过程中肿瘤血管生成及相关因子作用机制	18	二、诊断	47
第七节 胰腺癌的侵袭和转移	20		
一、趋化因子与胰腺癌侵袭转移	20		

三、FPC 高危人群的随访和 监测	49	第六节 胰腺癌的预后因素	83
四、FPC 的外科治疗和预防	49	一、肿瘤的生物学特征	83
第 4 章 胰腺癌早期诊断的病理学		二、肿瘤标记物	84
基础	52	三、手术治疗	84
第一节 胰腺癌的相关疾病和癌前		四、化疗和放疗	85
病变	52	第 5 章 胰腺癌的早期诊断	95
一、糖尿病与胰腺癌	52	第一节 胰腺癌的诊断与误诊	95
二、慢性胰腺炎与胰腺癌	53	一、胰腺癌的诊断	95
三、胰腺上皮内肿瘤与胰腺癌	54	二、胰腺癌的误诊	103
四、胰腺黏液性囊腺瘤与胰腺癌	56	第二节 胰腺癌的早期诊断	108
五、胰腺导管内乳头状黏液性肿瘤 与胰腺癌	57	一、胰腺癌的分期	108
六、胰腺实性-假乳头状瘤与 胰腺癌	59	二、胰腺癌分期与预后的关系	113
第二节 胰腺癌的发生部位	61	三、早期胰腺癌与可治愈癌的 关系	113
一、胰头癌	61	第三节 发展中的早期胰腺癌	
二、胰体尾部癌	61	筛检	114
三、全胰癌	62	一、发展中的胰腺癌影像学 检查	114
第三节 胰腺癌的病理形态学	62	二、胰腺癌肿瘤标记物进展	129
一、导管腺癌	62	三、胰腺癌分子生物学检查 进展	135
二、囊腺癌	65	四、发展中的胰腺癌细胞学 检查	135
三、导管内乳头状黏液腺癌	65	第 6 章 胰腺癌治疗概论	140
四、腺泡细胞癌	66	第一节 胰腺癌各种治疗方法的 进展	140
五、胰母细胞瘤	66	一、外科治疗	140
六、实性-假乳头状癌	67	二、放射治疗	143
第四节 胰腺癌的侵袭和转移及临床 分期	67	三、化学治疗	145
一、胰腺癌的侵袭和转移途径	67	四、物理治疗	146
二、与胰腺癌的侵袭和转移有关的 因素	69	五、生物治疗	147
三、胰腺癌临床分期	73	六、中医治疗	148
第五节 胰腺癌的发展模式	74	第二节 胰腺癌治疗方法的选择与 综合治疗	148
一、K-ras 基因	76	一、外科治疗	148
二、p53 基因	77	二、放射治疗	151
三、p16 基因	78	三、化学治疗	152
四、DPC4 基因	79	四、物理治疗	153
五、HER-2/neu 基因	80	五、中药治疗	154
六、BRCA2 基因	81		

六、生物治疗	154	六、胰腺癌的淋巴清除术	188
第7章 胰腺癌的外科治疗	159	七、胰腺癌外科治疗的争议	189
第一节 胰腺癌的外科治疗简史	159	第七节 胰腺癌手术治疗的并	
第二节 胰腺癌的手术治疗方式	160	发症	190
一、标准的胰十二指肠切除术	161	一、胰瘘或漏	190
二、保留幽门的胰十二指肠切		二、胆瘘	192
除术	161	三、术后胃排空延迟	192
三、扩大的胰十二指肠切除术	161	四、术后糖尿病	193
四、区域性胰腺切除术	163	五、术后出血	193
五、全胰腺切除术	163	第8章 胰腺癌的化疗	196
六、胰体尾切除术	163	一、化疗适应证	196
七、胰腺移植	164	二、化疗方案	196
第三节 胰腺癌外科治疗的解剖学		三、区域性灌注化疗	197
基础	164	第9章 胰腺癌的内镜治疗	198
一、胰的分部和毗邻	164	第一节 胰腺癌黄疸的治疗	198
二、胰管	165	一、胆管塑料支架	198
三、胰的动脉系统	166	二、胆管金属支架	200
四、胰的静脉系统	167	三、胆胰管多支架	202
五、肠系膜上静脉与胰腺的位置		四、支架堵塞的处理	202
关系	167	第二节 疼痛的治疗	205
六、胰的神经	168	一、胰管支架	205
七、胰的淋巴	168	二、EUS 引导下腹腔神经节	
第四节 胰腺癌外科治疗的营养学		阻滞	206
基础	169	第三节 十二指肠梗阻的内镜	
一、胰腺肿瘤病人的营养和代谢		治疗	210
改变	169	一、十二指肠梗阻的病因、临床	
二、营养状态的评定与监测	170	表现和诊断措施	210
三、营养支持的时机	172	二、内镜治疗的适应证	210
四、营养物质的需要量	173	三、仪器和设备	211
五、营养支持的方法	174	四、技术操作	213
第五节 胰腺癌的手术治疗	177	五、术前准备与术后处理	214
胰腺癌手术治疗指南	177	六、临床应用情况	214
第六节 胰腺癌的手术方式	179	七、内镜治疗的并发症	214
一、胰头十二指肠切除术	179	八、腔内近程放疗	215
二、壶腹癌局部切除术	184	九、内镜治疗结合其他介入	
三、胰体尾部切除	185	治疗	215
四、全胰腺切除术	185	第10章 胰腺癌内镜激光治疗	219
五、合并血管切除的胰腺癌		第一节 激光肿瘤学的发展	
手术	186	现状	219

一、激光器的种类	219	四、晚期胰腺癌顽固性腰背部 疼痛	246
二、激光的生物效应	219	第 13 章 胰腺癌的生物性治疗	250
三、激光技术诊断肿瘤	220	第一节 肿瘤免疫学原理	250
四、激光技术治疗肿瘤	222	一、肿瘤抗原	250
第二节 激光治疗恶性肿瘤的 原理	224	二、对肿瘤的免疫应答	250
一、激光的产生	224	三、肿瘤的免疫诊断	251
二、激光的特性	225	四、肿瘤的免疫治疗	251
三、激光治疗肿瘤的机制	225	五、对肿瘤病人免疫功能状态的 评估	252
四、激光治疗肿瘤的应用	226	第二节 肿瘤疫苗与胰腺癌	252
五、激光技术与其他肿瘤治疗 方法的联合应用	226	一、肿瘤疫苗的理论基础	252
六、激光光动力原理与应用	227	二、多肽疫苗	253
第三节 光动力治疗胰腺癌	232	三、抗独特型抗体疫苗	255
一、光动力疗法概述	232	四、热休克蛋白疫苗	256
二、光动力疗法的适应证和 禁忌证	234	五、核酸疫苗	258
三、光动力疗法的术前准备及治疗 过程	234	六、以树突状细胞为基础的肿瘤 疫苗	260
四、光动力治疗的术后并发症及 处理	235	七、全细胞肿瘤疫苗	262
五、光动力疗法的优点	235	第三节 胰腺癌的细胞因子和免疫 效应细胞治疗	262
六、光动力治疗胰腺癌的前景	236	一、细胞因子治疗	262
第 11 章 胰腺癌的放疗与热疗	238	二、过继性免疫效应细胞治疗	264
一、胰腺癌放疗、化疗	238	三、胰腺癌其他基因治疗	266
二、胰腺癌高功率聚焦超声 治疗	239	第四节 胰腺癌的干细胞治疗	267
第 12 章 胰腺癌的介入治疗	242	一、胰腺干细胞	267
第一节 胰腺癌介入治疗概述	242	二、造血干细胞	270
一、经动脉灌注化疗	242	三、肿瘤干细胞	273
二、瘤内注射治疗	242	四、间质干细胞与胰腺癌	276
三、介入导向基因治疗	243	第五节 胰腺癌的单克隆抗体 治疗	278
四、动脉内插管栓塞治疗	243	一、抗体分子的结构	278
第二节 胰腺癌伴发症的介入治疗 方法	243	二、抗体的制备	282
一、伴发梗阻性黄疸时动脉灌注 化疗	243	三、非结合型单克隆抗体在胰腺癌 治疗中的应用	284
二、肝转移的介入治疗	245	四、结合型单克隆抗体在治疗中的 应用	286
三、胰头癌合并十二指肠梗阻	246	第六节 胰腺癌的基因治疗	287
		一、抑制癌基因	287

二、修复抑癌基因	288	草药	297
三、诱导凋亡	288	第四节 治疗胰腺癌的常用生物、 动物药	308
四、采用基因导向的酶解药物前提 治疗	289	第五节 治疗胰腺癌的常用中 成药	313
五、以免疫疗法为基础的基因 疗法	289	第六节 中医治疗胰腺癌的法则 ...	316
六、抗血管生成基因治疗	292	第七节 胰腺癌的辨证施治	318
七、受体基因治疗	292	第八节 中药与手术配合治疗胰 腺癌	320
第 14 章 胰腺癌的中医治疗	296	第九节 中药与放疗联合应用治疗胰 腺癌	320
第一节 概述	296	第十节 中药与化疗联合应用治疗胰 腺癌	321
第二节 中医治疗胰腺癌的基本 思想	296		
第三节 治疗胰腺癌的常用中			

第一节 胰腺癌发病中多基因病变特点

胰腺癌的发生是多基因病变、多步骤、多阶段的演变过程。与胰腺癌相关的癌基因异常一般分为两大类,即原癌基因的激活或过度表达、抑癌基因的失活和 DNA 错配修复(mismatch repair, MMR)基因异常。除此之外,一些生长因子及其受体以及组织金属蛋白酶等的异常对胰腺癌的发病也起促进作用。

一、原癌基因

1. K-ras ras 原癌基因家族由 H-ras、K-ras 和 N-ras 三个成员组成。人类多种肿瘤中存在 K-ras 基因突变,但突变发生率最高的是胰腺癌,以第 12 位密码子突变最为多见。K-ras 基因突变可能是胰腺癌发生的早期事件。有报道称从细针抽吸(FNA)胰腺癌组织甚至是胰液、十二指肠液提取物中均可测到 K-ras 基因突变,此为胰腺癌的早期诊断提供了可能。但慢性胰腺炎患者黏液细胞增生灶中 K-ras 基因突变也较常见,故单独分析 K-ras 基因突变诊断胰腺癌的特异性还不够令人满意。

2. C-myc 和 C-fos C-myc 是一个由细胞核表达的调节细胞生长和分化因子。人类胰腺癌中关于 C-myc 高表达,有学者认为 C-myc 在胰腺癌和正常组织中的表达无显著差异。目前文献报道胰腺癌组织中常有 C-fos-

mRNA 过度表达,4/5 的胰腺癌患者中可以检测到这一结果。

二、抑癌基因

1. p53 基因 p53 基因失活是胰腺癌中的常见事件。58%~100%的胰腺癌细胞株、75%的胰腺癌异种移植瘤和近 70%的胰腺癌中存在基因突变,而这种改变与吸烟也有密切关系。因 p53 基因存在于多种肿瘤中,且其在胰腺癌中的突变率远低于 K-ras 基因,而某些良性胰腺疾病中也可能出现 p53 基因阳性,故 p53 基因在胰腺癌诊断中的应用有待深入研究。

2. DPC4 基因 DPC4 基因是近年来发现的一种新的抑癌基因,约 50%的胰腺癌有 DPC4 基因丢失或失活,而其他肿瘤中的 DPC4 基因失活率通常<10%,可见 DPC4 基因丢失或失活在胰腺癌的发生具有特异性,可作为一种新的胰腺癌标记物。

3. p16 基因 p16 抑癌基因位于染色体 p16 上,其编码的 p16 蛋白通过抑制细胞周期蛋白依赖性激酶(CDK4),对细胞增殖起调控作用。约 80%的胰腺癌存在 p16 基因失活。

三、DNA MMR 基因

作为与胰腺癌相关的第三大类肿瘤基

因,DNA MMR 基因引起了人们的重视。其突变主要表现为微卫星不稳定性,其异常可能导致整个基因组的多突变或错误复制的堆积,由此造成单一重复系列的广泛改变。胰腺癌微卫星不稳定性的研究结果目前尚有争议。有些学者认为有相当比例的胰腺癌存在微卫星不稳定性,但西方学者认为这可能是一个罕见的现象,可能与地域或种族有关。

四、端粒酶

人体正常体细胞端粒酶活性均为阴性,而 90%左右的恶性肿瘤细胞端粒酶呈活化状态。胰腺癌是高度恶性肿瘤,肿瘤组织生长迅速,端粒是活化状态。有研究表明端粒酶在正常胰腺和良性胰腺疾病时处于抑制状态,在胰腺癌时则被重新持续激活,表明端粒

酶活化在胰腺癌的发生中起重要作用,并可作为一个有价值的诊断指标。

五、多肽生长因子及其受体

生长因子及其受体的过度表达对恶性肿瘤的生长起重要作用。表皮生长因子受体(EGFR)可被一系列多肽家族激活,正常胰腺组织中 EGFR 表达水平降低,而胰腺癌细胞株出现 EGFR 高表达的概率为 95%,有学者认为这是由于其基因转录增加所致。纤维母细胞生长因子(FGFS)及其受体(FGFRS)对各种体细胞和上皮细胞的有丝分裂均有促进作用,同时又促进血管形成,这一作用在神经组织中表现得特别明显,反映了胰腺癌患者神经易受侵犯的分子基础。

(焦兴元 赵刚)

第二节 胰腺癌发病中的遗传因素

目前,根据流行病学和人类遗传学研究证据,可将以下 3 种人定义为癌症高危人群:一是严重暴露于致癌物的个体,如吸烟和暴露于致癌物的工人;二是携带癌症易感胚系突变基因的个体,这些基因由于其高外显率而使得携带这些基因的个体发生癌症的风险增加;三是携带易感多态性、低外显基因,如与致癌物代谢和 DNA 修复相关的基因人群。这些人群因携带危险等位基因的频率高而导致癌症人群的高危险度,从而在一定程度上致暴露人群尤其是暴露于低剂量致癌物人群致癌风险的增加。

一、遗传综合征与胰腺癌易感性

目前已报道多个胚系突变导致的遗传综合征,如家族性胰腺癌、遗传性非结节性结肠癌、林岛综合征、家族性腺瘤样息肉病、遗传性胰腺炎、家族性非典型性多发性黑色素瘤、家族性乳腺癌、珀-耶综合征、囊性纤维性病变、共济失调-毛细血管扩张综合征、里-费综

合征、Fanconishi 贫血等与胰腺癌的发生风险增加有关。

大量研究说明,一些胰腺癌患者呈明显的家族积聚,胰腺癌患者的亲属患胰腺癌的危险性增加(大约是 3 倍),据估计约 10%的胰腺癌患者是由于遗传易患病体质引起。在新诊断的胰腺癌患者中,3%存在遗传成分。好发胰腺癌家族中,胰腺癌发病危险性的增加或是已知综合征的一个部分,或是唯一的一种遗传的癌症。

遗传性胰腺炎的患者,与阳离子胰蛋白酶原基因 PRSSI 中的种系突变有关,胰腺腺癌发生率有 53 倍的增加,到 70 岁时发生胰腺癌的危险性估计为 40%。PRSSI 的突变引起其编码的酶更为有效地自我激活或抗失活,从而显示出消除蛋白溶解的活性,蛋白水解酶、胰蛋白酶在细胞内不恰当积聚,导致胰腺组织的自身消化。作为结果发生的炎症和修复的过程被认为对胰腺细胞提供了促有丝分裂的刺激,促进了肿瘤的形成,这其中部分