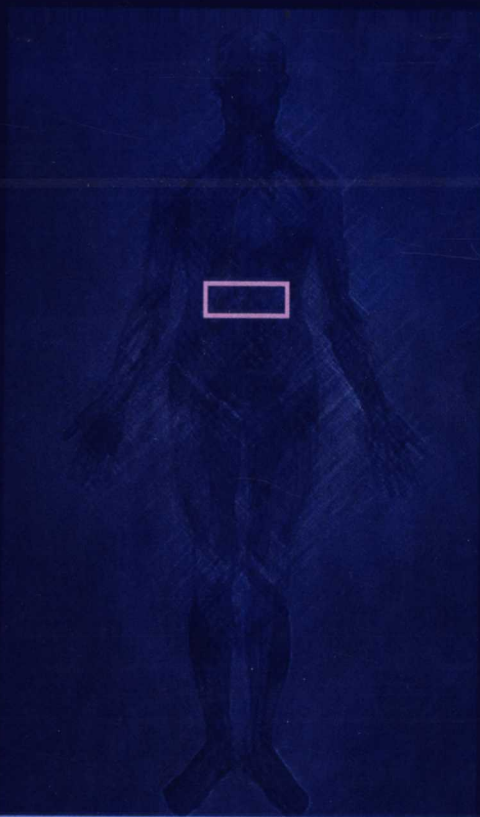


胰腺癌

PANCREATIC CANCER



原著 Douglas B. Evans Peter W. T. Pisters

James L. Abbruzzese

主译 彭淑牖

人民卫生出版社

胰 腺 癌

PANCREATIC CANCER

原 著 Douglas B. Evans
Peter W. T. Pisters
James L. Abbruzzese

主 译 彭淑牖

副主译 牟一平 周 伟

译 者 (按姓氏笔画排序)

方 勇	王先法	王观宇	王越森	孙晓东
孙晓南	朱一平	朱玲华	许 斌	许 靖
邢人伟	严加费	张苗尊	忻 莹	李 冬
杨 进	杨起初	陈灵华	陈其龙	陈定伟
郑 行	徐晓武	曹厚军	蔡小燕	魏 琪

人 民 卫 生 出 版 社

Translation from the English language edition:
Pancreatic Cancer edited by Douglas B. Evans
Copyright © 2002 Springer-Verlag New York, Inc.
Springer-Verlag is a company in the BertelsmannSpringer publishing
group
All Rights Reserved

图书在版编目 (CIP) 数据

胰腺癌/彭淑牖主译. —北京: 人民卫生出版社,
2006. 5

ISBN 7-117-07432-9

I. 胰… II. 彭… III. 胰腺肿瘤-诊疗
IV. R735. 9

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2006) 第 007358 号

图字: 01-2003-1524

胰 腺 癌

主 编: 彭淑牖

出版发行: 人民卫生出版社 (中继线 67616688)

地 址: (100078) 北京市丰台区方庄芳群园 3 区 3 号楼

网 址: <http://www.pmph.com>

E - mail: pmph@pmph.com

邮购电话: 010 - 67605754

印 刷: 三河市宏达印刷有限公司

经 销: 新华书店

开 本: 787 × 1092 1/16 印张: 25

字 数: 581 千字

版 次: 2006 年 5 月第 1 版 2006 年 5 月第 1 版第 1 次印刷

标准书号: ISBN 7-117-07432-9/R · 7433

定 价: 68.00 元

著作权所有, 请勿擅自用本书制作各类出版物, 违者必究

(凡属印装质量问题请与本社销售部联系退换)

译者序

这本《胰腺癌》是 M. D. Anderson 实体肿瘤学丛书的一个分册，它描述了胰腺外分泌肿瘤的流行病学、分子生物学、诊断和治疗等方面的最新进展。

M. D. Anderson 实体肿瘤学丛书是一部按实体肿瘤发生部位分册编写，介于个别学者的研究报告与多个作者合著的教科书之间，简洁明了地介绍这些肿瘤的基础和临床研究进展的参考书。近年来，对实体肿瘤发生、增殖和播散的分子机制的研究日新月异，一些成果开始进行临床应用研究。临床医师及时了解该领域的最新进展，并在临床工作中应用这些进展，是新的研究方向。

受人民卫生出版社委托，在著名外科学家、美国外科学院荣誉院士彭淑牖教授的带领下，浙江大学医学院附属邵逸夫医院普外科、肿瘤内科和放疗科二十多位医师密切配合，将此书译成中文，供我国正从事或有志于从事胰腺癌研究的临床医师、研究生和医学生参考。本书不仅介绍了胰腺癌分子生物学研究及应用的新进展，对胰腺癌的分期单独列为一篇进行介绍，对扩大淋巴结清扫和联合血管切除等外科临床的热点、难点问题，也进行了正反两方面的详细阐述。笔者深深体会到，这本书不仅带给读者新的知识，更能使读者通过了解前人的争论而获得分析问题、解决问题的能力，非常实用。但由于时间和水平限制，本书翻译有许多不妥之处，敬请各位读者批评指正！

牟一平

医学博士、外科学教授

美国外科学院院士 (F. A. C. S.)

浙江大学医学院附属邵逸夫医院普外科主任

2006年4月1日

于 杭州

前言

本卷 M. D. Anderson 实体肿瘤学丛书描述了外分泌胰腺肿瘤的流行病学、生物学、诊断以及治疗的最新进展。作者试图为临床工作者提供必要的信息，以协助他们更新治疗方案；同时提供新的治疗方法以及基础研究热门领域的深度分析。

对胰腺肿瘤发生生物学的认识是逐步深入的，并且是与胰腺癌诊断和治疗的细微进展相伴行的。我们不能低估了实验室或临床研究成果的重要性，即使它是很细小的。显然，诊断（如影像学、内镜）和治疗（比如手术、放疗、新的局部和全身治疗）的细微进展对患者的生存时间和生活质量有非常大的临床意义。而且，这些进展可以促使正准备从事和已经从事胰腺癌研究的学者产生新的研究方向和热情，同时激励临床工作者去支持临床研究。

在此，我感谢所有作者为这本书的编写所付出的时间和努力，这是他们对胰腺癌研究事业的责任心和无私奉献的最好体现。

Douglas B. Evans

Peter W. T. Pisters

James L. Abbruzzese

(周伟译，牟一平校)

目录

第一部分 流行病学 / 分子生物学

第 1 章	分子流行病学	3
第 2 章	胰腺癌的分子生物学	13
第 3 章	胰腺癌早期诊断的分子标记物	27
第 4 章	胰腺癌细胞信号途径	45
第 5 章	上皮干细胞在胰腺再生和肿瘤形成中的作用	59
第 6 章	遗传性胰腺癌综合征	69

第二部分 分期

第 7 章	胰腺癌的影像学分期	81
第 8 章	内镜诊断和分期: 内镜超声和 ERCP	91
第 9 章	腹腔镜分期	109

第三部分 手术 / 内镜治疗 / 疼痛处理

第 10 章	Whipple 术式历程: 1935 年至今	119
第 11 章	胰腺癌的局域淋巴结清扫	131
第 12 章	保留幽门的与标准的胰十二指肠切除术比较: 肿瘤学争议	143
第 13 章	胰腺癌联合血管切除与重建	149
第 14 章	胰十二指肠切除术后胆管、胰腺重建技术	159
第 15 章	经十二指肠局部切除术治疗壶腹周围部肿瘤	169
第 16 章	远端胰腺切除术治疗胰腺癌	181
第 17 章	胰十二指肠切除术围手术期死亡的危险因素	189
第 18 章	内镜姑息治疗局部进展期和转移性疾病: 胆道和十二指肠支架	201
第 19 章	胰腺癌疼痛的治疗: 腹腔神经丛阻滞和阿片类药物的治疗	211

第四部分 多学科性治疗

第 20 章	术后辅助治疗: 过去、现在和未来研究的发展	223
--------	-----------------------	-----

第 21 章	可切除胰腺腺癌的术前新辅助治疗	231
第 22 章	欧洲辅助治疗试验	243
第 23 章	辅助性区域贯注化疗	255
第 24 章	胰腺癌的术中放疗	273
第 25 章	胰腺癌的适形放疗	279
第 26 章	放疗增敏剂、分割和未来的临床研究	285
第 27 章	胰腺癌细胞毒性化疗的过去、现在和未来	295

第五部分 未来的治疗手段

第 28 章	胰腺癌的动物模型	307
第 29 章	基因治疗策略	315
第 30 章	胰腺癌的光动力学治疗和内镜超声引导治疗	325
第 31 章	胰腺癌的疫苗治疗	329
第 32 章	胰腺癌的抗血管生成治疗	339
第 33 章	基质金属蛋白酶抑制在胰腺癌治疗中的作用	351
第 34 章	胰腺癌生长的胃肠道激素调节：一种临床上有用的策略？	359
第 35 章	法尼酯转移酶抑制剂：未来治疗的生物学思考	371
第 36 章	新治疗靶位与药物研制	379
索引	387

第一部分

流行病学 / 分子生物学



第 1 章

分子流行病学

流行病学和危险因素

在世界范围内，胰腺癌居所有癌症发病率的第 13 位，但却居于癌症致死原因的第 8 位^{1,2}。在美国，胰腺癌是在男、女性都居第 4 位的主要癌症致死原因³。每年有 28 000 名美国人死于胰腺癌，占胃肠道癌症死亡人数的 22%，占所有癌症死亡人数的 5%⁴。胰腺癌的发病具有地域差异性。丹麦、瑞典、芬兰、爱尔兰、奥地利、捷克、斯洛伐克、匈牙利以及其他一些欧洲国家和美国非白色人种的胰腺癌死亡率较高⁵。胰腺癌死亡率较低的地区包括中国香港、西班牙、希腊、葡萄牙、前南斯拉夫地区、印度、科威特和新加坡⁵。

对胰腺癌最可靠及最重要的预测因子是年龄⁶。约 80% 的胰腺癌发生于 60~80 岁之间。70~80 岁人群罹患胰腺癌的风险大约是 30~40 岁人群的 40 倍。与动物模型观察结果相类似，男性较女性更易患胰腺癌⁶。非洲裔美国人的胰腺癌死亡率较非洲黑种人高，这提示了环境因素的致病作用⁷。

遗传基因因素对胰腺癌发病率的影响不到 10%^{8~11}。胰腺癌的发病被认为与遗传性胰腺炎有关，其标化发病比为 53¹²。近期的证据表明胰腺癌易感性与各类引发家族癌综合征的胚系基因突变有关，诸如导致遗传性非息肉性结肠癌的 hMSH2 和 hMSH1¹³，导

致家族性非典型多发痣-黑素瘤的 p16 以及导致乳腺癌/卵巢癌的 BRCA1/BRCA2^{10,14,15}。

最突出、最一致的胰腺癌危险因素是吸烟^{2,4,5,16~18}——相对危险度至少为 1.5。危险度随吸烟程度的加深而增加：每天吸烟 40 支以上的男性，其最高危险度可增加 10 倍²。戒烟 10~15 年后，患胰腺癌的危险度下降。吸烟与胰腺癌发病之间的正相关已被至少 8 个前瞻性研究^{19~26} 和一系列的病例对照研究所证实^{16~18,27}。此外，在对吸烟者的尸检中观察到胰管细胞的增生性改变及细胞核非典型变化，且这种改变与吸烟量呈正相关²⁸。由于在不吸烟的男性和女性间，胰腺癌的发病率并没有显著差异，故有人认为吸烟是导致美国胰腺癌发病率存在性别差异的原因⁷。也有研究发现，首先患有一些吸烟相关性癌症（如肺癌、头颈部癌及膀胱癌）的患者，其再次罹患胰腺癌的危险度是增加的，这进一步提示了吸烟在胰腺癌发生中的作用²⁹。

吸烟以外居第二位的重要的胰腺癌相关危险因素很可能是饮食，但是这方面的研究数据不如吸烟方面的一致^{2,6,30,31}。一般地，摄食动物蛋白和脂肪增加，患胰腺癌的风险相应增加，而摄食蔬菜、水果则可降低这种风险。有学者认为西方国家及近年来日本的胰腺癌发病率上升与饮食有关³²。肥胖是另一个胰腺癌相关的危险因素^{33,34}。体重指数与热量摄入之间明显的相互作用提示了能量

平衡在胰腺癌致病中的重要作用³³。关于食物烹饪方法与胰腺癌发病之间关系的一系列研究显示, 过多摄入食盐、熏肉、脱水食品、油炸食品及精制糖可使患胰腺癌的风险增加。而摄食不含防腐剂和添加剂的食品、生食、高压烹制食品、电炉或微波炉烹制的食品则可以降低患病风险^{31, 35~37}。谷类、碳水化合物及咖啡对于胰腺癌致病的意义仍不明确, 尚无定论^{2, 6, 7, 16}。在发生胰腺癌的人群中, 检测到血清中番茄红素(一种存在于水果中的类胡萝卜素)、硒元素的水平较低³⁸。研究还发现血清中叶酸、维生素 B₆ 水平与胰腺癌的发病存在着明显的反向剂量-效应关系³⁹。

酗酒与胰腺癌发病的关系不明显, 结论欠统一。少数研究发现严重酗酒者胰腺癌发病风险增加^{40~42}, 但更多的研究没有发现这两者之间的联系^{43~51}。然而大部分人认为, 长期大量的酒精摄入对吸烟者的胰腺癌发病可能有促进作用^{2, 6, 7}。

曾有报道称, 化学工作者、煤炭和天然气勘探员以及从事金属冶炼、皮毛加工、丝绸加工、铝加工、运输工作的人员胰腺癌发病风险增高^{52~54}。但现有资料尚不足以证实某种职业的确会引发胰腺癌。下列物质可能与胰腺癌发病有关: 不完全燃烧产物^{55, 56}、某些杀虫剂^{57~59}以及其他一些化学物质, 如甲醛⁶⁰、苯乙烯⁶¹、石棉⁶²等。

尽管尚未明确其因果关系的本质和顺序, 数种疾病仍被认为与胰腺癌的发病有关联^{6, 7, 63, 64}。例如, 糖尿病常常与胰腺癌合并发生, 但糖尿病究竟是否会增高胰腺癌患病风险, 或两者之间仅是由其他途径相联系仍无定论。关于慢性胰腺炎可能增加胰腺癌风险的假说已有一系列病例-对照研究^{6, 7, 65~67}, 两者呈正相关或不相关的结果均有报道。慢性胰腺炎常与酗酒、胆道疾病有关。观察发现使胰腺癌发病风险增高的慢性胰腺炎多是在胰腺癌诊断前 10 年以内发病, 这提示慢

性胰腺炎与胰腺癌可能存在着某种共同的危险因素, 或者某些类型胰腺炎可能增加胰腺癌的易感性, 又或者其本身即是胰腺癌的早期症状^{63, 64, 66}。其他可能增加胰腺癌致病风险的病理状态包括胃切除术、胆囊切除术, 其机制可能是由于细菌生成 *N*-亚硝基化合物增加所致⁶⁸。

总的来说, 关于胰腺癌的流行病学研究还很不够。已知的危险因素提示暴露于含有致癌因子(吸烟、饮食、工作)的环境可能诱发胰腺癌。与氧化应激、脂质过氧化相关联的饮食和特定病理状态也可能参与胰腺癌的发病过程。

胰腺癌致癌的机制

如果说暴露于致癌因子易致胰腺癌的假说成立的话, 两种不同的机制可能参与其中。第一种机制是, 含有致癌因子的胆汁可以返流入胰管, 引发胰腺癌⁶⁹。由于肝脏产生的大部分致癌因子在排入胆汁前已被转化成水溶性的化合物而丧失了致癌性, 要使它们能作用于胰管系统, 必须使之重新激活才能具备致癌性。据统计, 日本人是世界上肝癌和胆管癌发病率最高的人群, 但其胰腺癌的发病率较低, 这也提示, 含有致癌因子的胆汁对肝、胆、胰等脏器的作用并非完全一致²⁴。尽管胰腺本身可能含有某些特殊的肿瘤促进因子, 能诱使发生突变的细胞获得生长优势, 最终发展成肿瘤。另一种可能的机制是, 胰管细胞代谢激活致癌因子, 或者最终的致癌因子存在于胰腺中⁷⁰。已证实, 慢性胰腺炎和胰腺癌患者胰腺细胞的代谢机制具有差异。

致癌因子的代谢

关于胰腺组织中存在可以激活致癌因子的酶及其活性的报道较多^{71~77}。在最早的研究里, 一段人体胰管被离体暴露于苯并芘或

7,12 二甲苯-蒽中,以此来观察胰腺组织是否具备将多环芳烃 (polycyclic aromatic hydrocarbon, PAH) 激活为可以结合到 DNA 上的反应性介质的能力⁷¹。在胰腺中测得的 DNA 结合物的水平低于其在人支气管中的水平。Foster 等⁷²其后进行的一个研究用免疫组化方法在 7 位器官捐献者捐献的正常胰腺组织中测到 P450 酶 3A1、2E、1A2 和 NADPH 细胞色素 P450 氧化还原酶,以及 II 期酶谷胱甘肽-S 转移酶 (glutathione S-transferase, GST) 5-5 存在。在 6 名慢性胰腺炎患者及 10 名胰腺癌患者的胰腺组织标本中,是 I 期酶而非 II 期酶被诱导。另一组采用同样实验方法的研究者也报道了 I 期酶在慢性胰腺炎及胰腺癌中被诱导⁷³。在 5 例器官捐献或手术切除的胰腺组织中,CPY1A1 和 2E1 的表达可以用逆转录聚合酶链反应法检测到,但不能以 Northern 印迹杂交法测得⁷⁴,这提示了这类酶的低表达。近期有学者研究了 29 例器官捐献者的胰腺组织,结果发现,胰腺细胞微粒体未显示参与激活芳香胺作用的细胞色素 P450 系统 1A2、3A4、1A1、2B6、2E1 及 4A1 的活性⁷⁵。此外,免疫标记检测到低水平的环氧化物羟化酶,但没有 P450 1A2、2A6、2C8/9/18/19、2E1、2D6 及 3A3/4/5/5 的表达。不同的研究结果差异或许部分是由于实验方法的不同。总的来讲,人体胰腺组织内似乎有较低水平的细胞色素 P450 表达——可以激活致癌因子。硝基芳香烃的代谢激活是通过还原其硝基使之转化为 *N*-羟基衍生物。与胰腺细胞胞浆及微粒体内缺如 *N*-氧化反应相反,其内的硝基还原酶水平与人肝细胞的相当⁷⁵。上述实验结果证实了胰腺能够催化有致癌性的硝基芳香烃还原为 *N*-羟基衍生物的能力,以此为其代谢激活提供了一条重要通路。这种能力可能是暴露于一些特定条件 (燃烧产物、喷气机废气及焦炭烤箱辐射) 下,可使胰腺癌罹患危险

增加。

芳香胺、杂环胺及硝基芳香烃的活化同样包括它们的 *N*-羟基衍生物的酯化作用,其可以产生更活跃的亲电基团。胰腺组织内有乙酰基转移酶活性存在,该反应过程由 NAT1 和 NAT2 催化,其中以 NAT1 为主⁷⁵。胰腺中 NAT1 活性的存在提示了一条芳香胺、硝基芳香化合物代谢激活的途径,这与人尿路上皮、膀胱及肺里的情况相似。

在 12 例正常胰腺和 26 例胰腺腺癌组织中用免疫组织化学方法分析其 II 期酶 (如 GST 等) 的表达情况⁷⁶。54% 的恶性组织表达 GST- π , 8% 的恶性组织表达 GST- α , 胰腺组织不表达 GST- μ 。虽然 GST 酶各亚基的生化特征尚未完全明确, GST- μ 基因的缺如已被认为与吸烟者癌症患病风险增加有关⁷⁷。推论 GST- μ 缺如可能增加个体的胰腺癌易感性。但是,遗传多态性对个体肿瘤性的作用常可被表型差异所掩盖⁷⁷。这从近期一组对 43 例正常人胰腺组织 GST 含量研究的结果中就可见一斑——GST 总含量差异达到 7 倍, GST 5 个亚基的含量差异达 6~30 倍⁷⁸。

代谢激活是多数致癌因子发挥致癌作用的先决条件,然而个体间对致癌因子的激活能力存在着相当大的差异。如果暴露于致癌因子可能致癌的假说成立的话,那么可以推测,个体间致癌因子代谢反应的差异将影响到癌症发病的风险。但是,迄今为止,只有两项研究试图探寻药物代谢酶的遗传多态性与胰腺癌罹患风险之间的相关性^{79,80}。其中一项包含 45 例患者, 53 例对照,结果没有发现胰腺癌易感性与细胞色素 P450 系统 1A1、2D6 及 2E1 (可以激活化学致癌因子) 之间有关联⁷⁹。另一项研究涉及 81 例胰腺癌、78 例对照和 119 例慢性胰腺炎,此研究中,胰腺癌组的 NAT1 慢乙酰化酶 (slow acetylator) 含量较对照组高,但不具有显著性差异⁸⁰。胰腺癌及慢性胰腺炎组都

有 GSTM1 基因型 AB 或 B 的显著的过度表达⁸⁰。上述研究结果提示: GSTM1 及 NAT1 酶系的多态性可能使胰腺疾病的易感性轻度提高。吸烟是胰腺癌的流行病学因素之一, 具有不利致癌因子代谢基因模式的吸烟者患胰腺癌的机会很可能将增加。目前研究的样本量不够大, 尚需进一步更大规模的研究。

总之, 胰腺中致癌因子激活酶类的存在以及解毒酶类的缺如, 可能是胰腺对致癌因子易感的一部分原因。尽管可能其他很多因素也参与了胰腺癌的发病, 但检测到高含量的 DNA 加合物无疑支持了有关致癌因子作用的假说。

胰腺组织中的 DNA 加合物

动物实验得到的数据支持如下假说: 致癌因子在肝脏被激活后, 足够在胰腺内形成 DNA 加合物。例如, 给大鼠或狗喂饲经放射标记的 2-氨基-1-甲基-6-苯咪唑 [4,5-*b*] 吡啶 (2-amino-1-methyl-6-phenylimidazo [4,5-*b*] pyridine, PhIP) ——一种食物中含有的致癌物, 结果在受试动物的多个脏器中测得较高水平的放射标记的 DNA 加合物, 其中在胰腺含量最高^{81,82}。此外, 给大鼠静脉注射经放射标记的 PhIP 活化代谢产物 (*N*-羟基-PhIP, *N*-醋酸基-PhIP) 可致其胰腺组织内形成高水平的 DNA-PhIP 加合物⁶。这些实验结果及胰腺内致癌因子激活酶类存在的事实提示, 胰腺的器官趋向性可能在一定程度上调控着胰腺对其致癌因子的易感性⁶。

一系列在人胰腺内测得 DNA 加合物的研究支持了致癌因子与 DNA 结合的假说^{75,83,84}。最初的研究发现⁸³, 37 例尸检样本中, 胰腺组织内核酸加合物的水平明显低于肺组织。没有发现吸烟史与胰腺内核酸加合物水平之间存在显著的相关性: 吸烟组 (14 例)、曾经吸烟已戒断组 (7 例)、非吸

烟组 (16 例) 的平均核酸加合物水平分别为: 每 10^8 核苷酸 3.35、2.45 和 2.0。另一个研究⁷⁵ 纳入了 29 例器官捐献者的胰腺组织。13 例吸烟者中 5 例, 16 例非吸烟者中 3 例, 主要的 DNA 加合物经色谱法分析与 4-氨基联苯 (amino-biphenyl, ABP)-DNA 加合物, 即 *N*-(8-脱氧鸟苷)-ABP 相同。4-ABP 是香烟烟雾中具代表性的芳香胺。尽管核酸加合物的含量并不高——仅为 (0.2~1.1)/ 10^8 核苷酸, 但在胰腺组织内存在 ABP-核酸加合物仍提示, 人胰腺可能是致癌性芳香胺作用的靶器官。

为了验证暴露于致癌因子导致 DNA 损伤参与胰腺癌发病的假说, 作者的研究组采用 ³²P-后标记法在 13 例胰腺癌旁正常组织和 20 例胰腺癌肿组织中检测了芳香族 DNA 加合物的含量⁸⁴。同时以 5 例其他肿瘤 (非胰腺癌) 患者和 19 例健康器官捐献者作为对照。为了将 DNA 加合物水平与患者的其他参数联系起来, 作者参考医疗记录, 收集了性别、年龄、体重指数以及吸烟情况等材料。在胰腺癌患者组测得的 DNA 加合物总含量明显高于对照组。胰腺癌旁组织的核酸加合物平均含量为 (102±21)/ 10^8 核苷酸, 胰腺癌肿组织和对照组的核酸加合物含量分别为 (39±6)/ 10^8 核苷酸和 (13±1)/ 10^8 核苷酸。与以前的报道相比, 作者测得的 DNA 加合物含量的数值偏高, 这也许部分由于作者采用了不同的 ³²P-后标记检验以及色谱分析方法的缘故。

在观察到的 DNA 加合物中, 有一种共同的芳香族 DNA 加合物分别存在于 100% 的胰腺癌旁组织和 90% 的胰腺癌肿组织, 而对照组织中无。但这种芳香族 DNA 加合物的分子式尚未明确。另有 2 种新的加合物簇被发现, 它们在胰腺癌旁组织、胰腺癌组织和对照组织中的阳性率分别为: 11/13、12/20、2/24。这些加合物的阳性率与吸烟情况正相关。10 例吸烟者中有 7 例,

而10例非吸烟者中仅有3例测到上述2种加合物的存在(另7例为阴性)($P < 0.05$, χ^2 检验)。此外,尽管本研究中有50% (20例中10例)的胰腺癌患者过去曾经有过吸烟史,但仅有3例的癌旁组织被检出有与吸烟相关的斜纹状放射性条带存在。吸烟组的DNA加合物水平要高于非吸烟组($P = 0.09$, t 检验)。上述研究结果提示,吸烟可能诱导胰腺内的DNA加合物生成,但是所生成的DNA加合物的性状特点似乎与在肺及其他靶器官内生成的DNA加合物有所不同。

氧化应激和脂质过氧化

DNA损伤也可起自内源性过程,如氧化应激。众所周知,氧自由基在炎性组织损伤、退行性病变及癌变等过程中都起着重要作用^{85,86}。不仅吸烟及其他致癌因子的作用可产生氧自由基,正常细胞功能,如营养和激素代谢等也有氧自由基生成。氧自由基易与多不饱和脂肪酸作用,导致脂质过氧化链式反应。急性胰腺炎的实验动物模型中(由蛙皮素、饮食或牛磺胆酸诱导的胰腺炎),在胰腺形态学改变出现以前,胰腺组织内已可测到脂质过氧化产物的增加⁸⁷。有报道,在急、慢性胰腺炎患者的血清和组织中观察到脂质过氧化产物水平上升和谷胱甘肽水平下降^{88~90},这也提示了由氧自由基生成增加而引发的脂质过氧化的存在。此外,脂质过氧化产物诱导的DNA加合物,如丙醛加合物和亚乙烯基加合物也在人胰腺组织中多次发现^{89,91~93}。上述研究结果支持以下观点:胰腺对氧化应激和脂质过氧化的易感性可能在人胰腺致癌的过程中起到重要作用。

当研究胰腺内由氧自由基和脂质过氧化产物介导的DNA损伤情况时,作者发现胰腺癌患者组织内DNA氧化损伤和脂质过氧化相关的DNA加合物水平要显著高于对照组。借助于高效液相层析电化学检测方

法⁹⁴,作者测得8-羟基鸟嘌呤——一种致突变的DNA碱基,在胰腺癌组($n = 23$)、癌旁组织组($n = 11$)和对照组($n = 23$)的表达水平依次为 $(13.0 \pm 2.0)/10^5$ 核苷酸(均值±标准差)、 $(11.9 \pm 3.0)/10^5$ 核苷酸和 $(7.1 \pm 1.06)/10^5$ 核苷酸⁹⁵。其中癌旁组织和对照组间的差异显著性处于临界状态($P = 0.08$);胰腺癌与对照组之间则具有显著性差异($P = 0.03$)。此外,脂质过氧化的终产物之一,一种由丙醛衍生而来的DNA加合物在三种组织内都有表达,癌旁组织的表达水平显著高于肿瘤组和对照组⁸⁴。多元回归分析表明:胰腺癌组中,体重指数与肿瘤中芳香族加合物($r = 0.58$, $P = 0.03$)及总加合物($r = 0.51$, $P = 0.06$)水平分别正相关⁸⁴。

总的来说,胰腺组织内测得高水平的DNA加合物,与以前的流行病学发现相符,致癌因子接触或氧化应激导致的DNA损伤与人类胰腺癌致癌相关的假说也由此得到证实。然而,由亚硝酸或其他烷化剂诱导的DNA加合物还没有在人胰腺组织中测到,尽管此类核酸加合物在K-ras基因突变中起着重要作用。在烷化DNA产物中, O^6 -甲基鸟嘌呤(O^6 -MG)是一重要的致突变因素⁹⁶。在实验动物模型中, O^6 -MG的生成及持续存在一直被当作一个重要的判断肿瘤发生的指标。 O^6 -MG作为一个突变前损伤,可使鸟嘌呤(G)置换为腺嘌呤(A),导致人胰腺癌常见的K-ras基因突变。作者所在的实验室正对 O^6 -MG在胰腺组织中的表达进行进一步的研究。

突变谱

对抑癌基因p53的突变谱的研究表明:各种内源性或外源性致突变剂可诱导肿瘤DNA发生相应的特征性改变,后者可为致突变剂暴露指纹^{97,98}。例如,一些与致癌因子相关的肿瘤(肺肿瘤、上呼吸道肿瘤、上

消化道肿瘤等)中,存在的 p53 突变类型主要是编码链上的 G→T 颠换。这与烟草中的几种致癌因子(如苯并芘及烟草中含有的亚硝胺等)的作用结果相吻合。p53 突变及编码链上的 G→T 颠换的发生频率与吸烟量、吸烟/饮酒史呈正相关。胰腺癌中的 p53 突变频率约为 44%。其突变模式与另一吸烟相关的肿瘤——膀胱癌相似,但与肺癌不同^{97,99}。41%的胰腺癌 p53 突变为 GC→AT 转换,13%为 GC→TA 颠换。相比较而言,在肺癌,GC→AT、GC→TA 转变率分别为 24%和 40%⁹⁸。

胰腺癌中的 *K-ras* 基因突变率在所有肿瘤中为最高¹⁰⁰。80%~100%的胰腺癌 *K-ras* 点突变位于第 12 位密码子^{101~105}。*K-ras* 基因突变被认为是胰腺癌发生中的一个早期事件^{106,107}。*K-ras* 突变可在从外周血、胰液、粪便及细针穿刺收集的肿瘤细胞内检测到,而细针穿刺的方式为基因诊断提供了希望^{108~111}。但是,其他一些报道指出,在慢性胰腺炎及其他非浸润性胰腺病变的组织细胞中,也可检测到 *K-ras* 基因的突变^{119,112}。显然,如果将 *K-ras* 突变作为胰腺癌的大规模人群筛查指标的话,其特异性还不够,但研究其发生频率、发生时间及突变类型将会对深入了解胰腺癌的病因及致病机制提供帮助。在胰腺癌患者中,*K-ras* 的高突变率与患者的吸烟或饮酒情况有关¹¹³。美国一项对 82 例手术切除或活检的原发性胰腺癌的研究中,89%的曾经吸烟者和 86%的现吸烟者组织中测到 *K-ras* 基因突变,而仅在 68%的非吸烟者组织中测到 *K-ras* 突变¹¹⁴。关于 *K-ras* 突变和饮酒之间的关系也进行了研究,在 51 例胰腺癌患者中¹¹⁵,饮酒者发生 *K-ras* 突变的概率约为非饮酒者的 3 倍,且突变频率与饮酒量呈线性关系。吸烟者的 *K-ras* 突变率亦高于非吸烟者¹¹⁵。有趣的是,当一个肿瘤中同时存在 *K-ras* 和 p53 基因突变时,它们的突变模式(转变或颠换)

也往往一致,这提示有共同的诱突变机制¹¹⁶。上述结果进一步支持这一假说:吸烟过程中的致癌因子暴露可能增加基因突变概率,而后者进一步导致胰腺肿瘤发生,然而目前有限的资料还不能指明是哪种致癌因子。

在暴露于化学致癌因子(如多环芳烃、芳香胺、亚硝胺及烷化剂等)而致癌的多种动物模型中,*K-ras* 基因突变广泛存在¹¹⁷。胰腺癌患者和由烷化剂 *N*-亚硝基二(2-氧丙基)胺(BOP)诱导的仓鼠胰腺癌模型中都存在 *K-ras* 的高频突变现象¹¹⁸。但人胰腺癌的基因突变谱提示多个致癌因子的共同作用,而非某个特定因子单独作用。据对 13 项胰腺癌研究的总结,总共 349 次 *K-ras* 突变,62%为 G→A 转换,35%为 G→T 颠换¹¹⁴。*ras* 基因第 12 位的 G→A 转换是亚硝胺及烷化剂诱导的乳腺癌及肺癌的动物模型中常见的突变,也是 BOP 诱导的仓鼠胰腺癌模型中惟一的突变类型^{105,118}。另一方面,12 位的 G→T 颠换在苯并芘(一种经典的多环芳烃类致癌物)诱导的鼠肺癌模型中可见。人肺癌中主要的 *K-ras* 突变形式也是 G→T 颠换¹¹⁹。基于以上观察结果,人胰腺癌中高频率的 *K-ras* 突变及其突变谱反映了致癌因子(如芳香胺、亚硝胺和多环芳烃等)暴露可能在胰腺癌发生中起到的潜在作用。

总结

胰腺癌的严重性及其对病因学所知甚少的事实迫切需要我们开展更深入的研究。流行病学资料表明,胰腺癌的发病率及死亡率在上世纪的前几十年有所上升,但近期来已渐趋稳定。胰腺癌发病率随年龄增加而升高,男性发病多于女性,黑种人发病多于白种人。遗传及环境因素可能均在胰腺癌的发生中起重要作用。通过吸烟、饮食及职业接触致癌因子有可能增加胰腺癌的发病概率。

这个假设被一系列实验所证实：(1) 胰腺具备激活致癌因子的能力；(2) 胰腺组织中测到DNA加合物的存在；(3) 从胰腺癌的突变谱来看，基因毒性化合物可能作用于其中。作者希望，借助分子生物学的进展及新的分子流行病学方法，可以发展出一种新的工具，以识别胰腺癌的高危人群，从而预防这一致命疾病。对胰腺癌病因学及癌变过程中各分子变异的深入了解，将为寻找其预防、早期诊断及治疗的有效策略奠定基础。

(曹厚军 译, 周伟 校)

参考文献

- Devesa SS, Blot WJ, Stone BJ, et al. Recent cancer trends in the United States. *J Natl Cancer Inst.* 1995;87:175-182.
- Ahlgren JD. Epidemiology and risk factors in pancreatic cancer. *Semin Oncol.* 1996;23:241-250.
- Niederhuber J, Brennan MF, Menck HR. The national cancer data base report on pancreatic cancer. *Cancer.* 1995;76:1671-1677.
- Washaw LA, Fernandez Del Castillo C. Pancreatic carcinoma. *N Engl J Med.* 1992;326:455-465.
- Tominaga A, Kuroishi T. Epidemiology of pancreatic cancer. *Semin Surg Oncol.* 1998;15:3-7.
- Anderson KE, Potter JD, Mack TM. Pancreatic cancer. In: Schottenfeld D, Fraumeni JF Jr, eds. *Cancer Epidemiology and Prevention.* New York: Oxford University Press; 1996:725-771.
- Gold EB, Goldin SB. Epidemiology of and risk factors for pancreatic cancer. *Surg Oncol Clin N Am.* 1998;7:67-91.
- Lynch HT, Smyrk T, Kern SE, et al. Familial pancreatic cancer: a review. *Semin Oncol.* 1996;23:251-275.
- Lumadue JA, Griffin CA, Osman M, et al. Familial pancreatic cancer and the genetics of pancreatic cancer. *Panc Neopl.* 1995;75:845-855.
- Hruban RH, Petersen GM, Ha PK, et al. Genetics of pancreatic cancer. *Surg Oncol Clin N Am.* 1998;7:1-23.
- Lowenfels AB, Maisonneuve P. Pancreatic cancer: development of a unifying etiologic concept. *Ann N Y Acad Sci.* 1999;880:191-200.
- Whitcomb DC, Applebaum S, Martin SP. Hereditary pancreatitis and pancreatic carcinoma. *Ann N Y Acad Sci.* 1999;880:201-209.
- Park JG, Park YJ, Wijnen JT, et al. Gene-environment interaction in hereditary nonpolyposis colorectal cancer with implications for diagnosis and genetic testing. *Int J Cancer.* 1999;82(4):516-519.
- Goggins M, Schutte M, Lu J, et al. Germline BRCA2 gene mutations in patients with apparently sporadic pancreatic carcinomas. *Cancer Res.* 1996;56:5360-5364.
- Lai G, Liu G, Schmocker B, et al. Genetic susceptibility is an important risk factor for pancreatic cancer. *Proc Am Assoc Cancer Res.* 1999;40:A3078.
- Mack TM, Yu MC, Hanisch R, et al. Pancreas cancer and smoking, beverage consumption, and past medical history. *J Natl Cancer Inst.* 1986;76:49-60.
- Silverman DT, Dunn JA, Hoover RN, et al. Cigarette smoking and pancreas cancer: a case-control study based on direct interview. *J Natl Cancer Inst.* 1994;86:1510-1516.
- Muscat JE, Stellman SD, Hoffman D, et al. Smoking and pancreatic cancer in men and women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 1997;6:15-19.
- Best EW. *A Canadian Study of Smoking and Health.* Ottawa: Department of National Health Welfare, 1996.
- Floderus B, Cederlof R, Friberg L, et al. Smoking and mortality: a 21-year follow-up based on the Swedish Twin Registry. *Int J Epidemiol.* 1988;17(2):332-340.
- Doll R. Cancers weakly related to smoking. *Br Med Bull.* 1996;52(1):35-49.
- Hammond EC. Smoking in relation to the death rates of one million men and women. *Natl Cancer Inst Monogr.* 1966;19:126.
- Hirayama T. Epidemiology of pancreatic cancer in Japan. *Jpn J Clin Oncol.* 1989;19(3):208-215.
- Hirayama T. Smoking in relation to the death rates of 265,118 men and women in Japan: a report on five years of follow-up. In: American Cancer Society's 14th Science Writers Seminar, Clearwater Beach, FL, 1972.
- Kahn HA. The Dorm study of smoking and mortality among US veterans: report on 8¹/₂ years of observation. In: *Epidemiological Approaches to the Study of Cancer and Other Chronic Diseases.* Washington, DC: US Public Health Service, 1996.
- Shibata A, Mack TM, Pazanini-Hill A, et al. A prospective study of pancreatic cancer in the elderly. *Int J Cancer.* 1994;58(1):46-49.
- Fernandez E, Vecchia CL, Decarli A. Attributable risks for pancreatic cancer in Northern Italy. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 1996;5:23-27.
- Fraumeni JF. Cancers of the pancreas and biliary tract: epidemiological considerations. *Cancer Res.* 1975;35:3437-3446.
- Neugut AI, Ahsan H, Robinson E. Pancreas cancer as second primary malignancy. A population-based study. *Cancer.* 1995;76:589-592.
- Ji BT, Chow WH, Gridley G, et al. Dietary factors and the risk of pancreatic cancer: a case-control study in Shanghai, China. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 1995;4:885-893.

31. Soler M, Chatenoud L, La Vecchia C, et al. Diet, alcohol, coffee and pancreatic cancer: final results from an Italian study. *Eur J Cancer Prev.* 1998;7(6):455-460.
32. Stephens FO. The increased incidence of cancer of the pancreas: is there a missing dietary factor? Can it be reversed? *Aust N Z J Surg.* 1999;69(5):331-335.
33. Silverman DT, Swanson CA, Gridley G, et al. Dietary and nutritional factors and pancreatic cancer: a case-control study based on direct interviews. *J Natl Cancer Inst.* 1998;90:1710-1719.
34. Carroll KK. Obesity as a risk factor for certain types of cancer. *Lipids.* 1998;33(11):1055-1059.
35. Ghadirian P, Baillargeon J, Simard A, et al. Food habits and pancreatic cancer: a case-control study of the francophone community in Montreal, Canada. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 1995;4:895-899.
36. Knekt P, Steineck G, Jarvinen R, et al. Intake of fried meat and risk of cancer: a follow-up study in Finland. *Int J Cancer.* 1994;59(6):756-760.
37. Ohba S, Nishi M, Miyake H. Eating habits and pancreatic cancer. *Int J Pancreatol.* 1996;20:37-42.
38. Burney PG, Comstock GW, Morris JS. Serological precursors of cancer serum micronutrients and the subsequent risk of pancreatic cancer. *Am J Clin Nutr.* 1989;49:895-900.
39. Stolzenberg-Solomon RZ, Albanes D, Nieto FJ, et al. Pancreatic cancer risk and nutrition-related methyl-group availability indicators in male smokers. *J Natl Cancer Inst.* 1999;91(6):535-541.
40. Durbec JP, Chevillotte G, Bidart JM, et al. Diet, alcohol, tobacco and risk of cancer of the pancreas: a case-control study. *Br J Cancer.* 1983;47:463-470.
41. Heuch I, Kvale G, Jacobsen BK, et al. Use of alcohol, tobacco and coffee, and risk of pancreatic cancer. *Br J Cancer.* 1983;48:637-643.
42. Silverman DT, Brown LM, Hoover RN, et al. Alcohol and pancreatic cancer in blacks and whites in the United States. *Cancer Res.* 1995;55:4899-4905.
43. Bouchardy C, Clavel F, La Vecchia C, et al. Alcohol, beer and cancer of the pancreas. *Int J Cancer.* 1990;45:842-846.
44. Bueno de Mesquita HB, Maisonneuve P, Moerman CJ, et al. Lifetime consumption of alcoholic beverages, tea, and coffee and exocrine carcinoma of the pancreas: a population-based case-control study in the Netherlands. *Int J Cancer.* 1992;50:514-522.
45. Clavel F, Benhamou E, Auquier A, et al. Coffee, alcohol, smoking and cancer of the pancreas: a case-control study. *Int J Cancer.* 1989;43:17-21.
46. Falk RT, Pickle LW, Fonham ET, et al. Life-style risk factors for pancreatic cancer in Louisiana: a case-control study. *Am J Epidemiol.* 1988;28:324-326.
47. Farrow DC, Davis S. Diet and the risk of pancreatic cancer in men. *Am J Epidemiol.* 1990;132:423-431.
48. Mizuno S, Watanabe S, Nakamura K, et al. A multi-institute case-control study on the risk factors of developing pancreatic cancer. *Jpn J Clin Oncol.* 1992;22:286-291.
49. Zatonski WA, Boyle P, Przewozniak K, et al. Cigarette smoking, alcohol, tea, and coffee consumption and pancreas cancer risk: a case-control study from Opole, Poland. *Int J Cancer.* 1993;53:601-607.
50. Longnecker MP, Enger MS. Epidemiologic data on alcoholic beverage consumption and risk of cancer. *Clin Chim Acta.* 1996;246:121-141.
51. Thomas DB. Alcohol as a cause of cancer. *Environ Health Perspect.* 1995;103(suppl 8):153-160.
52. Norell S, Ahlbom A, Olin R, et al. Occupational factors and pancreatic cancer. *Br J Ind Med.* 1986;43(11):775-778.
53. Kauppinen T, Partanen T, Degerth R, et al. Pancreatic cancer and occupational exposures. *Epidemiology.* 1995;6:498-502.
54. Ji BT, Silverman DT, Dosemeci M, et al. Occupation and pancreatic cancer risk in Shanghai, China. *Am J Ind Med.* 1999;35(1):76-81.
55. Park RM, Mirer FE. A survey of mortality at two automotive engine manufacturing plants. *Am J Ind Med.* 1996;30:664-673.
56. Bardin JA, Eisen EA, Tolbert PE, et al. Mortality studies of machining fluid exposure in the automobile industry. V: A case-control study of pancreatic cancer. *Am J Ind Med.* 1997;32(3):240-247.
57. Garabrani DH, Held J, Langholz B, et al. DDT and related compounds and risk of pancreatic cancer. *J Natl Cancer Inst.* 1992;84:764-771.
58. Fryzek J, Garabranti DH, Harlow SD, et al. A case-control study of self-reported exposures to pesticides and pancreas cancer in Southern Michigan. *Int J Cancer.* 1997;72:62-67.
59. Jaga K, Brosius D. Pesticide exposure: human cancers on the horizon. *Rev Environ Health.* 1999;14(1):39-50.
60. Kernan GJ, Ji BT, Dosemeci M, et al. Occupational risk factors for pancreatic cancer: a case-control study based on death certificates from 24 U.S. states. *Am J Ind Med.* 1999;36(2):260-270.
61. Anttila A, Pukkala E, Riala R, et al. Cancer incidence among Finnish workers exposed to aromatic hydrocarbons. *Int Arch Occup Environ Health.* 1998;71:187-193.
62. Jarvholm B, Sanden A. Lung cancer and mesothelioma in the pleura and peritoneum among Swedish insulation workers. *Occup Environ Med.* 1998;55(11):766-770.
63. Bueno de Mesquita HB, Maisonneuve P, Moerman CJ, et al. Aspects of medical history and exocrine