

胰腺癌早期诊断的研究进展

纪道林, 李春龙, 崔云甫

■背景资料

胰腺癌是常见的胰腺肿瘤, 是一种恶性程度很高, 诊断和治疗都很困难的消化系恶性肿瘤, 约90%起源于腺管上皮。其发病率和死亡率近年来明显上升, 5年生存率<1%, 因临床表现隐匿及早期诊断困难而致预后极差。在胰腺癌早期进行确诊能明显改善预后, 因此如何对其进行有效的早期诊断已成为近年来国内外研究的热点。

纪道林, 李春龙, 崔云甫, 哈尔滨医科大学附属第二医院普外科 黑龙江省哈尔滨市 150086

纪道林, 在读硕士, 主要从事胰腺癌的临床和基础研究。

黑龙江省科技计划基金资助项目, No. GC12C304-1

作者贡献分布: 本文综述由纪道林完成; 李春龙与崔云甫审校。

通讯作者: 崔云甫, 教授, 主任医师, 博士生导师, 150086, 黑龙江省哈尔滨市南岗区学府路246号, 哈尔滨医科大学附属第二医院普外科。yfcui777@hotmail.com

电话: 0451-86605113

收稿日期: 2014-03-12 修回日期: 2014-04-05

接受日期: 2014-04-17 在线出版日期: 2014-06-18

Early diagnosis of pancreatic cancer

Dao-Lin Ji, Chun-Long Li, Yun-Fu Cui

Dao-Lin Ji, Chun-Long Li, Yun-Fu Cui, Department of General Surgery, the Second Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150086, Heilongjiang Province, China

Supported by: the Science and Technology Program of Heilongjiang Province, No. GC12C304-1

Correspondence to: Yun-Fu Cui, Professor, Chief Physician, Department of General Surgery, the Second Affiliated Hospital of Harbin Medical University, 246 Xuefu Road, Nangang District, Harbin 150086, Heilongjiang Province, China. yfcui777@hotmail.com

Received: 2014-03-12 Revised: 2014-04-05

Accepted: 2014-04-17 Published online: 2014-06-18

Abstract

Pancreatic cancer is a common malignancy of the pancreas, with about 90% originating in the glandular epithelium. As a highly malignant gastrointestinal tumor, pancreatic cancer is difficult to diagnose and treat. The silent nature of the clinical manifestations and the difficulty of early diagnosis lead to a poor prognosis. In recent years, the incidence rate and mortality rate have increased significantly, with the 5-year survival rate being less than 1%. It is evident that early diagnosis is an effective strategy to improve the prognosis and therefore has become a hotspot of research. This article reviews the progress in early diagnosis of pancreatic cancer in terms of imageological diagnosis, serological examinations and genomic testing as well as the screening of high-risk populations.

© 2014 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Pancreas; Pancreatic cancer; Tumor; Early diagnosis

Ji DL, Li CL, Cui YF. Early diagnosis of pancreatic cancer. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2014; 22(17): 2406-2413 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/2406.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i17.2406>

摘要

胰腺癌是常见的胰腺肿瘤, 是一种恶性程度很高、诊断和治疗都很困难的消化系恶性肿瘤, 约90%起源于腺管上皮。其发病率和死亡率近年来明显上升, 5年生存率<1%, 因临床表现隐匿及早期诊断困难而致预后极差。在胰腺癌早期进行确诊能明显改善预后, 因此如何对其进行有效的早期诊断已成为近年来国内外研究的热点。本文就胰腺癌的影像学检查、血清学检查、基因组学检查及胰腺癌高危人群的筛查方面的研究进展作一综述。

© 2014年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 胰腺; 胰腺癌; 肿瘤; 早期诊断

核心提示: 胰腺癌是常见的胰腺恶性肿瘤, 因临床表现隐匿及早期诊断困难而致预后极差。在胰腺癌早期进行确诊能明显改善预后, 因此如何进行有效的早期诊断已成为近年来国内外研究的热点。本文就胰腺癌影像学检查、血清学检查、基因组学检查及胰腺癌高危人群的筛查方面的研究进展作一综述。

纪道林, 李春龙, 崔云甫. 胰腺癌早期诊断的研究进展. *世界华人消化杂志* 2014; 22(17): 2406-2413 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/2406.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i17.2406>

0 引言

胰腺癌是一种恶性程度很高的肿瘤, 其年死亡率几乎等于其发病率, 世界范围内, 胰腺癌在引起男性和女性因癌症死亡的原因中分别排名第8位和第9位^[1]。尽管胰腺癌在胃肠道恶性肿瘤中未排名前列, 但根据近几年几个亚太地区癌症

■同行评议者
朱亮, 副教授, 大连医科大学生理教研室

登记记录显示, 其年龄标准化发病率几乎增加至每年4/100000-10/100000, 是世界上重要的癌症之一^[2]. 基于发达国家的统计, 估计有近75%的患者在确诊胰腺癌后1年内死亡, 约有4%的患者在确诊后能生存5年^[3]. 能早期诊断并且根治性切除的患者, 其5年生存率也<20%^[3]. 在日本, 胰腺癌是引起癌症死亡的第5大原因, 最新统计显示, 其5年生存率为5.5%, 每年有超过26000例死于胰腺癌^[4]. 在中国, 仅有8%-10%的胰腺癌患者能在确诊后的1年存活, 平均存活期为4-5 mo^[5], 98%-99%的患者会在5年之内死亡. 如此差的预后与胰腺癌本身临床表现的隐匿性有直接关系, 患者通常很晚出现明显的临床症状, 比如梗阻性黄疸、腹痛和体质量下降, 此时为胰腺癌进展期, 已经没有治疗的可能性了. 因此, 提高胰腺癌早期诊断, 对于预后的提高有重要意义. 胰腺癌早期诊断的难题还在于进一步通过手术切除肿瘤. 和其他肿瘤治疗相比较, 比如结肠癌、结肠息肉等, 胰腺切除术后各种并发症发生率以及死亡率都较高.

1 早期胰腺癌定义

胰腺癌的早期诊断对于提高预后有重要意义, Moossa等^[6]提出, 早期胰腺癌是指肿瘤直径 ≤ 2 cm、局限于胰腺实质内、无胰外浸润及淋巴结转移, 相当于TNM分期中的T1a期. 有研究报告直径 ≤ 2 cm的胰腺癌术后5年生存率为19%-41%, 直径在1-2 cm的胰腺癌多已有局部淋巴结、血管和神经等部位侵犯, 术后5年生存率与进展期胰腺癌相比无明显差异; 而直径 ≤ 1 cm的微小胰腺癌术后5年生存率可达到67%, 故认为将直径 ≤ 1 cm定义为早期胰腺癌更为恰当^[7].

2 临床表现诊断(clinical symptoms)

单纯地通过临床表现来早期诊断胰腺癌是不可能的, 由于肿瘤的位置和疾病的不同阶段, 胰腺癌的临床表现有很大的不同, 腹痛、体质量下降、腹泻及一些其他疾病普遍性临床表现通常没有特异性, 并且这些临床表现也预示着此时胰腺癌已是晚期. 梗阻性黄疸的症状出现在肿瘤位于胰头部的胰腺癌患者, 通常此时肿瘤体积已经较大压迫胆总管甚至十二指肠. 位于胰腺体尾部的肿瘤, 通常表现为腹痛和体质量下降. 在胰腺癌中疼痛症状十分普遍(>80%, $\leq 85\%$), 这种疼痛一般表现为来自上腹部深部的钝痛, 并向背部放散. 有很少一部分的胰腺癌会

引起胃肠道出血症状^[8,9]. 有超过80%的胰腺癌患者伴有高血糖和糖尿病症状, 并且晚发性糖尿病, 尤其是对于老年患者而言, 也被认为是胰腺癌的先兆. 其他的一些系统症状和体征包括, 乏力、厌食、浅静脉血栓形成、脂膜炎、肝功能异常和腹围增大.

3 影像学诊断(radiological imaging)

近些年影像学的快速发展, 为早期诊断胰腺癌提供了重要手段. 通常微小胰腺癌(直径<1 cm)无局部淋巴结侵犯, 可以进行根治性切除获得长期生存率^[10]. 因此, 急需找到一种诊断方式, 达到这一目的. 当前, 除了超声内镜(endoscopic ultrasound, EUS), 其他的影像学诊断方式, 如腹部超音波, 电脑断层扫描(computed tomography, CT)和磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)都无法单独可靠地检测出这种微小的病变^[11].

3.1 内镜逆行胰胆管造影(endoscopic retrograde cholangiopancreatography, ERCP)和EUS 通过利用ERCP使得EUS检查得到了进一步发展. 在美国华盛顿大学^[12]的一项关于侦测胰腺微小发育异常的研究中, ERCP意外地发现胰管的异常(狭窄或者扩展)以及胰管的充填不佳. 胰腺导管内乳头状黏液性肿瘤(一个已知的癌前病变)的特征性发现对于胰腺癌早期诊断是非常有帮助的^[13]. 其他还应该通过EUS进行诊断的疾病为胰腺炎, 无论是酒精引起的还是遗传性胰腺炎, 因为胰腺炎病变可以掩盖早期胰腺上皮内瘤变, 还能表现出胰腺癌的假象. 由于可能有局灶性病变的存在, 区分胰腺癌和自身免疫性胰腺炎之间的差异是一个难题^[14]. 超声内镜的最新发展, 包括使用对比增强谐波超声内镜可以帮助克服这些困难, 使得胰腺癌早期诊断更为明确^[15,16]. 和过去相比, 采用ERCP诊断胰腺癌显著地减少. 由于ERCP术后可能引起胰腺炎, 因此目前其主要应用在梗阻性疾病患者中安放支架; 至于ERCP的诊断角色, 已经被EUS和MRCP逐步取代^[17].

3.2 MRI 在胰腺癌的研究中, MRI已经成为胰腺癌诊断的重要工具. 由于其较高的软组织对比性和多种类型数据的可获得性, MRI对胰腺肿瘤的诊断要优于CT, 尤其对于小的、非轮廓变形的癌症性病变、肝脏转移和血管侵犯的探查更为明确^[18,19]. 由于胰腺腺泡中水性蛋白质的存在, 正常胰腺实质在非对比增强T1加权像上呈现高信号, 而胰腺癌在平扫和增强后T1加权脂肪抑

■ 研发前沿

目前对胰腺癌早期进行诊断依然困难, 研究目前主要围绕在影像学检查、血清学检查、基因组学检查及胰腺癌高危人群的筛查方面, 多种影像学方法的有效联合、寻找新型肿瘤标志物、探索胰腺癌相关基因、如何在高危人群中有效筛查是现阶段研究的热点问题.

■相关报道

国内外研究表明,如Khean-Lee等报道,对于胰腺癌早期微小病变,除了超声内镜(endoscopic ultrasound, EUS),其他的影像学诊断方式都无法单独可靠地检测出这种微小的病变;血清学和基因组学方面,PAM4、MUC-1、REG4等新型肿瘤标志物,*K-ras*、*ZIP4*、*PDX-1*等基因研究也对指导临床进行有效诊断有重要意义。

制图像上常表现为低信号(甚至正常)强度的病变,因为胰腺肿瘤存在相对丰富的纤维间质^[19,20]。近些年多种技术的发展使得MRI在诊断领域有了很大的发展。3D梯度回波体现得尤为明显,因为他具有更好的信号噪声比,这允许切片薄至2 mm和更均匀脂肪饱和度^[21]。最近的一项研究表明,应用新近研发的3.0T MR设备并采用高b值弥散加权成像对于鉴别慢性胰腺炎病变与胰腺癌有很大帮助^[22]。然而,通过这一复杂方法能否有效地检测出<1 cm病变的研究,还有待继续观察。

3.3 CT 在胰腺癌研究中,CT是一种被广泛应用和验证的工具^[17,20]。对于那些伴有胰腺癌症状、怀疑患有胰腺癌的患者而言,首先应当进行CT检查,CT不仅可以检查胰腺肿瘤的存在,还可以对是否可切除进行评估、检查肝脏是否有转移瘤。近些年,随着科学技术的发展进步,其敏感性和特异性都有了很大的提升。多排CT允许对更大体积的胰腺组织进行成像,同时可以在较短的时间内采集胰腺动静脉期图像,并且区分主胰管和小的实质性团块。各机构之间的胰腺成像方案可以有所不同,但有几个原则应该遵守,以保证胰腺疾病诊断的最佳收益率。从内脏动脉供血于胰腺,胰腺强化峰值出现在主动脉强化峰值(动脉期)之后,肝脏强化峰值(肝期)之前^[20]。研究表明,这个时期是胰腺肿瘤组织与周围实质对比度最大的时期,借此来评估血管受侵犯的情况^[20]。由于灌注不足,胰腺癌通常在CT上通常表现为低密度团块,但有时也可表现为与周围正常组织等密度^[17,18,20]。有的时候只能通过第二征象检测肿瘤的存在,如周围血管的偏差或胰管、胆总管的扩张^[17]。

CT对于胰腺癌检查的敏感性为89%-97%,对于体积较大的病变敏感性更高^[20]。Legmann等^[23]表示,CT对于>1.5 cm的病变检出率为100%,但是对于较小的病变,检出率仅为67%^[23]。Bronstein等^[24]发现对于<2.0 cm的病变来说,其敏感性为77%,特异性为100%^[24]。这些数据可能有一定的偏差,因为他们没有包含患有慢性胰腺炎的患者。一些研究也将径向和线性EUS与螺旋CT进行对比,发现EUS在胰腺癌诊断中同等或优于CT。EUS的敏感性为97%-100%,而CT的敏感性为68%-91%^[18]。最终,多层CT与EUS进行对比表明,对于CT平扫未见的病变检测,EUS具有完全的优势^[18]。

比较两种检查在T/N分期方面的差异,证实

了在肿块大小分期方面EUS比CT有着更高的准确率(67% vs 41%, $P<0.001$),但是对于淋巴结分期两者基本一致(EUS vs CT, 44% vs 47%)^[18]。

3.4 内镜超声引导下细针穿刺活检(endoscopic ultrasonography guided fine needle aspiration, EUS-FNA) FNA联合EUS为胰腺癌诊断的另一重要手段,但在进行EUS-FNA操作中,鉴于操作者技术水平、医疗仪器质量等因素,常常不能获得满意诊断图片和体现典型病理特征的活检组织,使EUS-FNA对胰腺癌诊断的敏感性、特异性及准确性有很大差异。在EUS-FNA组织细胞学诊断胰腺癌中,为减少了穿刺的并发症(包括疼痛、出血、针道移行细胞的种植),临床医生常选取较细的穿刺针,常导致获得的穿刺物太少从而影响病理科医生的检查结果。同样,这种病理学诊断也依赖病理科医生的经验,因此为了提高准确性,目前有很多研究在围绕开展*K-ras*等基因检测,来弥补病理学诊断的不足,从而提高胰腺癌早期诊断的效率。

3.5 正电子发射计算机断层显像(positron emission tomography, PET) 鉴于空间分辨力较差,PET在胰腺癌的诊断和分期中作用甚微,但是其在远处转移检测,尤其是局部肿瘤复发检测中有很重要的意义^[18,20]。最近,一项回顾性研究表明,对于局部晚期无法切除的胰腺癌患者,预辐射氟脱氧葡萄糖-PET(fluoro-deoxy-glucose PET, FDG-PET)的参数是作为预后预测的重要工具^[25]。

最常用的PET放射示踪物为¹⁸-FDG(一种葡萄糖类似物),通过葡萄糖转运体在细胞内进行转运,并且在肿瘤细胞内高表达^[17,20]。他对于胰腺癌检测的敏感性为71%-92%,特异性为64%-94%^[17]。Lytras等^[26]最近报道了一例在胰腺癌评估中应用FDG-PET取得的结果,这一结果的准确性和应用CT进行评估相当^[26]。Fröhlich等^[27]发现,在肝转移诊断中,整体的特异性为95%,对于较大的病灶更为明确(对于>1 cm的肿块,特异性为97%,然而对于<1 cm的肿块,特异性仅为45%)^[27]。假阳性的结果通常发生在一些炎症性疾病,如胰腺炎、高血糖等疾病^[17]。初步的研究表明,在胰腺癌影像学研究中,由FDG-PET提供的功能性信息和CT提供的解剖学信息应该紧密联系在一起。一般来说,PET/CT对胰腺肿块的诊断的阳性和阴性预测值分别是91%和69%,鉴于其对于远处转移诊断的高预测率,在胰腺切除术前这种新颖的方法应该予以考虑^[28]。

表 1 糖类抗原19-9的优缺点

| 优点 | 缺点 |
|---------------|--|
| 可以对治疗中的患者进行监测 | 不适用于胰腺癌的筛查及诊断 |
| 可以被用于预后评估 | 路易斯(Lewis)血型依赖(不考虑肿瘤体积, Le ^{a-b+} 的患者不表达) |
| 为治疗决策的选择提供帮助 | 对于早期的胰腺癌不敏感 |

4 血清学诊断(biomarkers)

鉴于其较低的花费和低创伤性, 在早期胰腺癌诊断研究中, 血清学标志物检测被认为是一种理想化的方法. 在过去的十年里, 关于胰腺癌血清学诊断的研究一直发展, 有很多出版物都在论述各自观点与研究成果.

4.1 糖类抗原19-9(carbohydrate antigen 19-9, CA19-9)和癌胚抗原(carcino-embryonic antigen, CEA) 目前被广泛应用于临床诊断胰腺癌的肿瘤标志物有CA19-9和CEA, 但是在胰腺癌早期诊断筛查方面, 这两种标志物都有各自的缺陷. CA19-9是1981年人们在寻找一种比CEA更可靠用于胃肠道癌症诊断的标志物时被发现的. 尽管CA19-9最初被认为是结直肠癌诊断的肿瘤标志物, 但很快研究表明将其用于胰腺癌诊断的标志物更为合适. 在对两个大型文献综述的汇总研究中, 作者发现CA19-9也有一定范围的敏感性和特异性, 平均敏感性为80%, 特异性为86%^[29]. 但CA19-9也有其缺陷, 在一些非恶性肿瘤的疾病中, 如急性胆管炎、胰腺炎, 都可能伴有CA19-9的升高^[30,31]. 其他恶性肿瘤也可能伴有CA19-9的升高, 例如有2/3的胆管癌患者和1/2的肝细胞癌患者伴有CA19-9升高^[29]. 低分化的胰腺癌与中、高分化的胰腺癌相比, CA19-9升高的更不明显. 并且, CA19-9对于早期胰腺肿瘤和癌前病变的敏感性很低^[32]. 表1为CA19-9在胰腺癌诊断与治疗中的优缺点. 因此, 目前CA19-9没有作为对无症状人群进行筛查的生物学标志物, 而是被应用于那些有症状患者的检查和帮助医生鉴别胰腺炎患者与胰腺癌患者.

CEA是一种糖蛋白, 是1965年Gold和Freedman^[33]在人类结肠癌研究中发现的. CEA是第一个被用于检测胰腺癌的肿瘤标志物, 一个汇总了13个已发表报告的分析阐明, 在1323例患者中, CEA平均敏感性为54%, 平均特异性为79%, 如此低的敏感性使其无法被用于胰腺癌筛查^[34]. 并且, 在一些其他肿瘤, 比如乳腺癌、胃癌、结直肠癌也有CEA的表达, 因此, 如此差的特异性

使得CEA同样不能被用于胰腺癌的筛查^[35]. 因此, 过去的20年中, 在胰腺癌诊断方面CEA被CA19-9所代替. 考虑到CEA不能在胰腺癌诊断中独立使用, 其临床应用可能需要联合其他标志物. 当CEA被与CA19-9联合应用于对123例胰腺癌和58例早期胰腺疾病(如慢性胰腺炎、胰腺假性囊肿)进行诊断时, 其敏感性和特异性分别是86%和72%, 与孤立的使用CEA进行诊断有明显的提高^[36].

4.2 新型肿瘤标志物 在胰腺癌早期诊断过程中也同时对其他一些标志物进行了研究, 大量基于蛋白质和基于DNA的标志物被调查研究, 但其中大部分仍处于I期或II研究中. 在胰腺癌标志物研究中, 很多都是针对黏蛋白-1(mucin 1, MUC-1)的糖类抗原, 以提高CA19-9在胰腺癌诊断中的效率. 例如美国新泽西州癌症中心Gold报告, 单克隆抗体PAM4在胰腺癌中对MUC-1糖蛋白探测的特异性明显高于在其他肿瘤中, 利用这一抗体可以在患者的血清样本中检测出一种独特的抗原-PAM4-抗原, 免疫组织化学研究结果提示该特异性抗原在健康人群中不表达, 仅罕见于胰腺癌患者中^[37]. 既往免疫组织化学研究显示, PAM4这一标志物在87%的胰腺恶性肿瘤中予以表达, 而在相对照的胰腺炎样本中不予表达^[38,39]; PAM4-抗原检测胰腺癌的敏感性和特异性分别为77%和95%; 最近一项研究是分析比较PAM4和CA19-9分别在胰腺癌患者、其他类型癌症、胰腺良性病变、健康人群中的敏感性和和特异性, 免疫统计分析表明, 两者在检测胰腺导管腺癌包括早期病变的敏感性基本一致. 然而, 特异性方面, 尤其是考虑到慢性胰腺炎, CA19-9明显比PAM4低很多(68% vs 86%, $P = 0.014$). 最后, 进行两种标志物联合分析表明, 将CA19-9与PAM4联合起来可以提高胰腺导管腺癌检出率(84%), 特异性也没有明显降低(83%)^[40]. 在胰腺癌鉴别诊断中, 利用酶联免疫吸附法(enzyme linked immunosorbent assay, ELISA)对血液循环中MUC-1表原决定簇的检测

■创新盘点

本文对近年来胰腺癌早期诊断进展进行了综述, 其中EUS检查、各种影像学方法的有效联合为影像学热点; 基因组学和血清学方面围绕在新型基因如*K-ras*、*ZIP4*、*PDX-1*和新型标志物如PAM4、MUC-1、REG4的研究, 其中基因组学研究为近2年肿瘤研究的热议话题. 另一方面, 高危人群筛查一题也被提出, 高危因素要点被不断完善.

■应用要点

通过整理近年来胰腺癌早期诊断的方式方法,为提升临床胰腺癌诊断提供了一定的理论指导,方便医疗界同行了解胰腺癌早期诊断方面的进展。

表 2 胰腺癌风险因素的分类

| |
|--|
| 低风险(<5倍) |
| 男性 |
| 黑色人种 |
| 犹太人后裔 |
| 肥胖 |
| 吸烟 |
| 糖尿病 |
| 幽门螺杆菌感染 |
| 一级亲属中有患癌症的(任何癌症) |
| 遗传性非息肉性大肠癌 |
| 家族性腺瘤性息肉病(familial adenomatous polyposis, FAP) |
| 一级亲属中有1个人患过胰腺癌 |
| 中风险(5-10倍) |
| 一级亲属中有2个人患过胰腺癌 |
| 囊性纤维化病 |
| 慢性胰腺炎 |
| BRCA2突变基因携带者 |
| 高风险(>10倍) |
| 伴有p16胚系突变的家族性非典型多痣黑色素瘤综合征(FAMMM)家族中,在一级或二级亲属中有至少1个人患过胰腺癌 |
| 黑斑息肉病(Peutz-Jeghers) |
| 遗传性胰腺炎 |
| 一级、二级、三级亲属中共超过3个人患过胰腺癌 |
| 极大可能: BRCA1和BRCA2突变基因携带者的一级或二级亲属中至少有1个人患过胰腺癌 |

本表引用于来源于第四届国际胰腺遗传性疾病研讨会公布的最新胰腺癌风险因素结果。

的敏感性和特异性都要高于CA19-9^[41]。

同时, Takayama等^[42]也在评估其他标志物的应用价值, 也就是所谓的人胰岛再生性蛋白4(regenerating islet-derived 4, REG4)。REG4是一种新型再生蛋白, 在消化系器官的组织再生和炎症中发挥重要作用^[43,44]。这一研究揭示, 与健康对照组相比较, REG4的敏感性、特异性、精确度分别是94.9%、64%和77.5%。研究者们也通过癌症分期对REG4水平进行分组, 发现相对于健康对照组, 癌症I期和II期患者体内的REG4水平明显升高。研究同时表明, 在鉴别胰腺癌患者和健康人群中应用REG4也要优于CA19-9^[42,45]。

鉴于各种标志物的敏感性和特异性差异, 在早期胰腺癌诊断中单独应用生物学标志物仍然是不可行的。

5 基因组学诊断(genomics)

肿瘤是一种基因异常性疾病, 异常基因表达导

致其编码蛋白质功能异常, 最终损伤细胞的功能产生疾病。近10年基因组测序技术有了长足的发展, 新一代基因组测序技术不仅其测序周期明显缩短, 测序费用显著降低, 而且对全基因组范围的表观遗传学和转录组学等进行了深入研究。随着后基因组时代的来临, 未来将对基因组表达调控及编码蛋白所产生的功能进行深入研究, 有利于阐述疾病的发病机制, 为临床应用打下坚实基础。因此, 全基因组测序有助于深入研究胰腺癌的发病机制, 在不久的将来, 指导个体化治疗。研究证实许多基因突变, 如*K-ras*、*SMAD4*、*CDKN2A(p16)*和*TP53(p53)*, 密切参与胰腺癌的发生发展。尤其*K-ras*基因是目前研究最多, 并且认为与胰腺癌关系最为密切的原癌基因之一, 由于在胰腺癌及具有胰腺癌高易感性人群中*K-ras*基因突变率极高, 越来越多的学者开始强调依靠检测*K-ras*基因的突变来达到早期诊断胰腺癌的目的^[46,47]。深入研究这些基因突变的功能可进一步明确胰腺癌的发病机制及有助于开发胰腺癌诊断标志物和治疗靶点。近年发现一些新的胰腺癌相关基因, 比如过表达ZIP4和PDX-1促进胰腺癌的生长。

随着海量基因组数据的产生, 如何高效地进行数据分析并指导临床是目前面临的主要挑战。并且对于胰腺癌的基因组学研究还停留在实验室研究阶段, 想要投入临床对早期胰腺癌进行诊断依然不可行。

6 对胰腺癌高危人群的筛查(high-risk groups)

一般来说, 胰腺癌筛查主要针对的是高风险人群。第四届国际胰腺遗传性疾病研讨会公布的最新胰腺癌风险因素结果如表2^[48], 最主要的风险是基因遗传因素, 包括*BRCA1*、*BRCA2*、*p16/CDKN2A*、*STK11/LKB1*和*PRSS1*的突变, 同时遗传相关性胰腺炎、遗传相关性乳腺癌、黑斑息肉病(Peutz-Jeghers)和家族性非典型多痣黑色素瘤综合征(familial atypical multiple mole melanoma, FAMMM)也是引起胰腺癌的高危因素。另一方面, 对于有家族性胰腺癌遗传基础的家属, 也就是家族中有至少2个一级亲属患有胰腺癌但没有发生其他癌症或家族性疾病的, 尚未阐明。一项以加拿大社区为基础的研究^[49]表明7.8%的胰腺癌患者有明确家族史, 相对的, 有10%的胰腺癌具有家族性因素^[50]。

目前, 各种影像学手段被用于尝试在高危人群中进行胰腺早期病变的探查, 这些影像学

手段包括CT、MRI、ERCP、EUS, 甚至在一些确定为胰腺癌高危因素的人群中行剖腹探查部分胰腺切除术^[51,52]。在适当的遗传咨询后, 可以对一些突变进行基因学检测, 如*BRCA1*、*BRCA2*、*PRSS1*。然而这些测试都不是现成的, 考虑到高风险人群的遗传异质性和尚未完善的胰腺癌基因谱, 临床上应用这种方法筛查高风险人群依然不可行也不切实际。

7 结论

普通人群中进行胰腺癌的检测和筛查是不可行的。在现阶段, 筛选和监控仅限于那些胰腺癌的高发人群。这种高危人群的识别往往是基于家族史和存在明显的遗传性症状, 然而这只存在于少数的胰腺癌患者中。尽管将常规基因检测作为筛查胰腺癌的工具是不可行的, 但是对常见标志物的分析还是有助于增加高风险人群的检出率。在早期胰腺癌诊断中临床评估和使用血清生物标志物仍然是不实际的, 目前为了检测出这种<1 cm的微小胰腺病灶, 只能通过EUS。然而, EUS本身也存在问题, 胰腺肿瘤的过度诊断和误诊就是一个一直存在的难题。随着研究的不断深入, 加强多学科、多领域的合作, 胰腺癌的早期诊断率一定会有所提高。

8 参考文献

- Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2011; 61: 69-90 [PMID: 21296855 DOI: 10.3322/caac.20107]
- International Agency for Research on Cancer. Cancer incidence in five continents. *Cancer Mondial*. Cited: 2012-10-10. Available from: URL: <http://ci5.iarc.fr/Ci5plus/ci5plus.htm>
- Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J, Murray T, Thun MJ. Cancer statistics, 2008. *CA Cancer J Clin* 2008; 58: 71-96 [PMID: 18287387 DOI: 10.3322/CA.2007.0010]
- Vital Statistics Japan. 2010. Cancer survival (1993-2002). Ministry of Health, Labour and Welfare. Cited: 2012-04-10. Available from: URL: <http://ganjoho.ncc.go.jp/professional/statistics/statistics.html>
- Guo X, Cui Z. Current diagnosis and treatment of pancreatic cancer in China. *Pancreas* 2005; 31: 13-22 [PMID: 15968242 DOI: 10.1097/01.mpa.0000168220.97967.d1]
- Moossa AR, Levin B. The diagnosis of "early" pancreatic cancer: the University of Chicago experience. *Cancer* 1981; 47: 1688-1697 [PMID: 6168357 DOI: 10.1002/1097-0142(19810315)47: 6]
- 张群华, 陈宗祐. 努力推进胰腺癌规范治疗. *世界华人消化杂志* 2008; 16: 3819-3821
- Hidalgo M. Pancreatic cancer. *N Engl J Med* 2010; 362: 1605-1617 [PMID: 20427809 DOI: 10.1056/NEJMra0901557]
- Cascinu S, Falconi M, Valentini V, Jelic S. Pancreatic cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2010; 21 Suppl 5: v55-v58 [PMID: 20555103 DOI: 10.1093/annonc/mdq165]
- Ariyama J, Suyama M, Satoh K, Sai J. Imaging of small pancreatic ductal adenocarcinoma. *Pancreas* 1998; 16: 396-401 [PMID: 9548685 DOI: 10.1097/00006676-199804000-00030]
- Goh KL, Yoon BK. Early detection of pancreatic cancer: a possibility in some cases but not a reality in most. *J Dig Dis* 2012; 13: 389-392 [PMID: 22788923 DOI: 10.1111/j.1751-2980.2012.00609.x]
- Brentnall TA, Bronner MP, Byrd DR, Haggitt RC, Kimmey MB. Early diagnosis and treatment of pancreatic dysplasia in patients with a family history of pancreatic cancer. *Ann Intern Med* 1999; 131: 247-255 [PMID: 10454945 DOI: 10.7326/0003-4819-131-4-199908170-00003]
- Canto MI, Goggins M, Hruban RH, Petersen GM, Giardiello FM, Yeo C, Fishman EK, Brune K, Axilbund J, Griffin C, Ali S, Richman J, Jagannath S, Kantsevoy SV, Kalloo AN. Screening for early pancreatic neoplasia in high-risk individuals: a prospective controlled study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4: 766-781; quiz 665 [PMID: 16682259 DOI: 10.1016/j.cgh.2006.02.005]
- Gong PL, Liu TT, Shen XZ. Differentiation of autoimmune pancreatitis with pancreatic carcinoma remains a challenge to physicians. *J Dig Dis* 2012; 13: 267-273 [PMID: 22500789 DOI: 10.1111/j.1751-2980.2012.00582.x]
- Larghi A, Verna EC, Lecca PG, Costamagna G. Screening for pancreatic cancer in high-risk individuals: a call for endoscopic ultrasound. *Clin Cancer Res* 2009; 15: 1907-1914 [PMID: 19276278 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-08-1966]
- Yasuda I, Iwashita T, Doi S, Nakashima M, Moriwaki H. Role of EUS in the early detection of small pancreatic cancer. *Dig Endosc* 2011; 23 Suppl 1: 22-25 [PMID: 21535195 DOI: 10.1111/j.1443-1661.2011.01113.x]
- Michl P, Pauls S, Gress TM. Evidence-based diagnosis and staging of pancreatic cancer. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2006; 20: 227-251 [PMID: 16549326 DOI: 10.1016/j.bpg.2005.10.005]
- Săftoiu A, Vilman P. Role of endoscopic ultrasound in the diagnosis and staging of pancreatic cancer. *J Clin Ultrasound* 2009; 37: 1-17 [PMID: 18932265 DOI: 10.1002/jcu.20534]
- Vachiranubhap B, Kim YH, Balci NC, Semelka RC. Magnetic resonance imaging of adenocarcinoma of the pancreas. *Top Magn Reson Imaging* 2009; 20: 3-9 [PMID: 19687720 DOI: 10.1097/RMR.0b013e3181b48392]
- Wong JC, Lu DS. Staging of pancreatic adenocarcinoma by imaging studies. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008; 6: 1301-1308 [PMID: 18948228 DOI: 10.1016/j.cgh.2008.09.014]
- Lall CG, Howard TJ, Skandarajah A, DeWitt JM, Aisen AM, Sandrasegaran K. New concepts in staging and treatment of locally advanced pancreatic head cancer. *AJR Am J Roentgenol* 2007; 189: 1044-1050 [PMID: 17954638 DOI: 10.2214/AJR.07.2131]
- Huang WC, Sheng J, Chen SY, Lu JP. Differentiation between pancreatic carcinoma and mass-forming chronic pancreatitis: usefulness of high

■同行评价

文章对胰腺癌早期诊断的最新进展进行了综述, 条理清晰, 分析合理。参考文献较新, 所引杂志影响力高。

- b value diffusion-weighted imaging. *J Dig Dis* 2011; 12: 401-408 [PMID: 21955434 DOI: 10.1111/j.1751-2980.2011.00517.x]
- 23 Legmann P, Vignaux O, Dousset B, Baraza AJ, Palazzo L, Dumontier I, Coste J, Louvel A, Roseau G, Couturier D, Bonnin A. Pancreatic tumors: comparison of dual-phase helical CT and endoscopic sonography. *AJR Am J Roentgenol* 1998; 170: 1315-1322 [PMID: 9574609 DOI: 10.2214/ajr.170.5.9574609]
 - 24 Bronstein YL, Loyer EM, Kaur H, Choi H, David C, DuBrow RA, Broemeling LD, Cleary KR, Charnsangavej C. Detection of small pancreatic tumors with multiphasic helical CT. *AJR Am J Roentgenol* 2004; 182: 619-623 [PMID: 14975959 DOI: 10.2214/ajr.182.3.1820619]
 - 25 Schellenberg D, Quon A, Minn AY, Graves EE, Kunz P, Ford JM, Fisher GA, Goodman KA, Koong AC, Chang DT. 18Fluorodeoxyglucose PET is prognostic of progression-free and overall survival in locally advanced pancreas cancer treated with stereotactic radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010; 77: 1420-1425 [PMID: 20056345 DOI: 10.1016/j.ijrobp.2009.06.049]
 - 26 Lytras D, Connor S, Bosonnet L, Jayan R, Evans J, Hughes M, Garvey CJ, Ghaneh P, Sutton R, Vinjamuri S, Neoptolemos JP. Positron emission tomography does not add to computed tomography for the diagnosis and staging of pancreatic cancer. *Dig Surg* 2005; 22: 55-61; discussion 62 [PMID: 15838173 DOI: 10.1159/000085347]
 - 27 Fröhlich A, Diederichs CG, Staib L, Vogel J, Beger HG, Reske SN. Detection of liver metastases from pancreatic cancer using FDG PET. *J Nucl Med* 1999; 40: 250-255 [PMID: 10025831]
 - 28 Heinrich S, Goerres GW, Schäfer M, Sagmeister M, Bauerfeind P, Pestalozzi BC, Hany TF, von Schulthess GK, Clavien PA. Positron emission tomography/computed tomography influences on the management of resectable pancreatic cancer and its cost-effectiveness. *Ann Surg* 2005; 242: 235-243 [PMID: 16041214 DOI: 10.1097/01.sla.0000172095.97787.84]
 - 29 Steinberg W. The clinical utility of the CA 19-9 tumor-associated antigen. *Am J Gastroenterol* 1990; 85: 350-355 [PMID: 2183589]
 - 30 Mann DV, Edwards R, Ho S, Lau WY, Glazer G. Elevated tumour marker CA19-9: clinical interpretation and influence of obstructive jaundice. *Eur J Surg Oncol* 2000; 26: 474-479 [PMID: 11016469 DOI: 10.1053/ejso.1999.0925]
 - 31 DiMagno EP, Reber HA, Tempero MA. AGA technical review on the epidemiology, diagnosis, and treatment of pancreatic ductal adenocarcinoma. American Gastroenterological Association. *Gastroenterology* 1999; 117: 1464-1484 [PMID: 10579989 DOI: 10.1016/S0016-5085(99)70298-2]
 - 32 Bünger S, Laubert T, Roblick UJ, Habermann JK. Serum biomarkers for improved diagnostic of pancreatic cancer: a current overview. *J Cancer Res Clin Oncol* 2011; 137: 375-389 [PMID: 21193998 DOI: 10.1007/s00432-010-0965-x]
 - 33 Gold P, Freedman SO. Demonstration of tumor-specific antigens in human colonic carcinomata by immunological tolerance and absorption techniques. *J Exp Med* 1965; 121: 439-462 [PMID: 14270243 DOI: 10.1084/jem.121.3.439]
 - 34 Goonetilleke KS, Siriwardena AK. Systematic review of carbohydrate antigen (CA 19-9) as a biochemical marker in the diagnosis of pancreatic cancer. *Eur J Surg Oncol* 2007; 33: 266-270 [PMID: 17097848 DOI: 10.1016/j.ejso.2006.10.004]
 - 35 Brody JR, Witkiewicz AK, Yeo CJ. The past, present, and future of biomarkers: a need for molecular beacons for the clinical management of pancreatic cancer. *Adv Surg* 2011; 45: 301-321 [PMID: 21954696 DOI: 10.1016/j.yasu.2011.04.002]
 - 36 Duraker N, Hot S, Polat Y, Hübek A, Gençler N, Urhan N. CEA, CA 19-9, and CA 125 in the differential diagnosis of benign and malignant pancreatic diseases with or without jaundice. *J Surg Oncol* 2007; 95: 142-147 [PMID: 17262731 DOI: 10.1002/jso.20604]
 - 37 Gold DV, Goggins M, Modrak DE, Newsome G, Liu M, Shi C, Hruban RH, Goldenberg DM. Detection of early-stage pancreatic adenocarcinoma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2010; 19: 2786-2794 [PMID: 20810605 DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-10-0667]
 - 38 Gold DV, Lew K, Maliniak R, Hernandez M, Cardillo T. Characterization of monoclonal antibody PAM4 reactive with a pancreatic cancer mucin. *Int J Cancer* 1994; 57: 204-210 [PMID: 7512537 DOI: 10.1002/ijc.2910570213]
 - 39 Gold DV, Karanjawala Z, Modrak DE, Goldenberg DM, Hruban RH. PAM4-reactive MUC1 is a biomarker for early pancreatic adenocarcinoma. *Clin Cancer Res* 2007; 13: 7380-7387 [PMID: 18094420 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-07-1488]
 - 40 Gold DV, Gaedcke J, Ghadimi BM, Goggins M, Hruban RH, Liu M, Newsome G, Goldenberg DM. PAM4 enzyme immunoassay alone and in combination with CA 19-9 for the detection of pancreatic adenocarcinoma. *Cancer* 2013; 119: 522-528 [PMID: 22898932 DOI: 10.1002/cncr.27762]
 - 41 Gold DV, Modrak DE, Ying Z, Cardillo TM, Sharkey RM, Goldenberg DM. New MUC1 serum immunoassay differentiates pancreatic cancer from pancreatitis. *J Clin Oncol* 2006; 24: 252-258 [PMID: 16344318 DOI: 10.1200/JCO.2005.02.8282]
 - 42 Takayama R, Nakagawa H, Sawaki A, Mizuno N, Kawai H, Tajika M, Yatabe Y, Matsuo K, Uehara R, Ono K, Nakamura Y, Yamao K. Serum tumor antigen REG4 as a diagnostic biomarker in pancreatic ductal adenocarcinoma. *J Gastroenterol* 2010; 45: 52-59 [PMID: 19789838 DOI: 10.1007/s00535-009-0114-y]
 - 43 Hartupée JC, Zhang H, Bonaldo MF, Soares MB, Dieckgraefe BK. Isolation and characterization of a cDNA encoding a novel member of the human regenerating protein family: Reg IV. *Biochim Biophys Acta* 2001; 1518: 287-293 [PMID: 11311942 DOI: 10.1016/S0167-4781(00)00284-0]
 - 44 Watanabe T, Yonekura H, Terazono K, Yamamoto H, Okamoto H. Complete nucleotide sequence of human reg gene and its expression in normal and tumoral tissues. The reg protein, pancreatic stone protein, and pancreatic thread protein are one and the same product of the gene. *J Biol Chem* 1990; 265: 7432-7439 [PMID: 2332435]
 - 45 Takehara A, Eguchi H, Ohigashi H, Ishikawa O, Kasugai T, Hosokawa M, Katagiri T, Nakamura Y, Nakagawa H. Novel tumor marker REG4 detected in serum of patients with resectable pancreatic cancer and feasibility for antibody therapy targeting REG4. *Cancer Sci* 2006; 97: 1191-1197 [PMID: 16918991 DOI: 10.1111/j.1349-7006.2006.00297.x]

- 46 Maluf-Filho F, Kumar A, Gerhardt R, Kubrusly M, Sakai P, Hondo F, Matuguma SE, Artifon E, Monteiro da Cunha JE, César Machado MC, Ishioka S, Forero E. Kras mutation analysis of fine needle aspirate under EUS guidance facilitates risk stratification of patients with pancreatic mass. *J Clin Gastroenterol* 2007; 41: 906-910 [PMID: 18090159 DOI: 10.1097/MCG.0b013e31805905e9]
- 47 Pellisé M, Castells A, Ginès A, Solé M, Mora J, Castellví-Bel S, Rodríguez-Moranta F, Fernández-Esparrach G, Llach J, Bordas JM, Navarro S, Piqué JM. Clinical usefulness of KRAS mutational analysis in the diagnosis of pancreatic adenocarcinoma by means of endosonography-guided fine-needle aspiration biopsy. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 17: 1299-1307 [PMID: 12755843 DOI: 10.1046/j.1365-2036.2003.01579.x]
- 48 Brand RE, Lerch MM, Rubinstein WS, Neoptolemos JP, Whitcomb DC, Hruban RH, Brentnall TA, Lynch HT, Canto MI. Advances in counselling and surveillance of patients at risk for pancreatic cancer. *Gut* 2007; 56: 1460-1469 [PMID: 17872573 DOI: 10.1136/gut.2006.108456]
- 49 Ghadirian P, Boyle P, Simard A, Baillargeon J, Maisonneuve P, Perret C. Reported family aggregation of pancreatic cancer within a population-based case-control study in the Francophone community in Montreal, Canada. *Int J Pancreatol* 1991; 10: 183-196 [PMID: 1787333]
- 50 Lynch HT, Smyrk T, Kern SE, Hruban RH, Lightdale CJ, Lemon SJ, Lynch JF, Fusaro LR, Fusaro RM, Ghadirian P. Familial pancreatic cancer: a review. *Semin Oncol* 1996; 23: 251-275 [PMID: 8623061]
- 51 McSweeney SE, O'Donoghue PM, Jhaveri K. Current and emerging techniques in gastrointestinal imaging. *J Postgrad Med* 2010; 56: 109-116 [PMID: 20622390 DOI: 10.4103/0022-3859.65280]
- 52 Galasso D, Carnuccio A, Larghi A. Pancreatic cancer: diagnosis and endoscopic staging. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2010; 14: 375-385 [PMID: 20496552]

编辑 郭鹏 电编 鲁亚静

