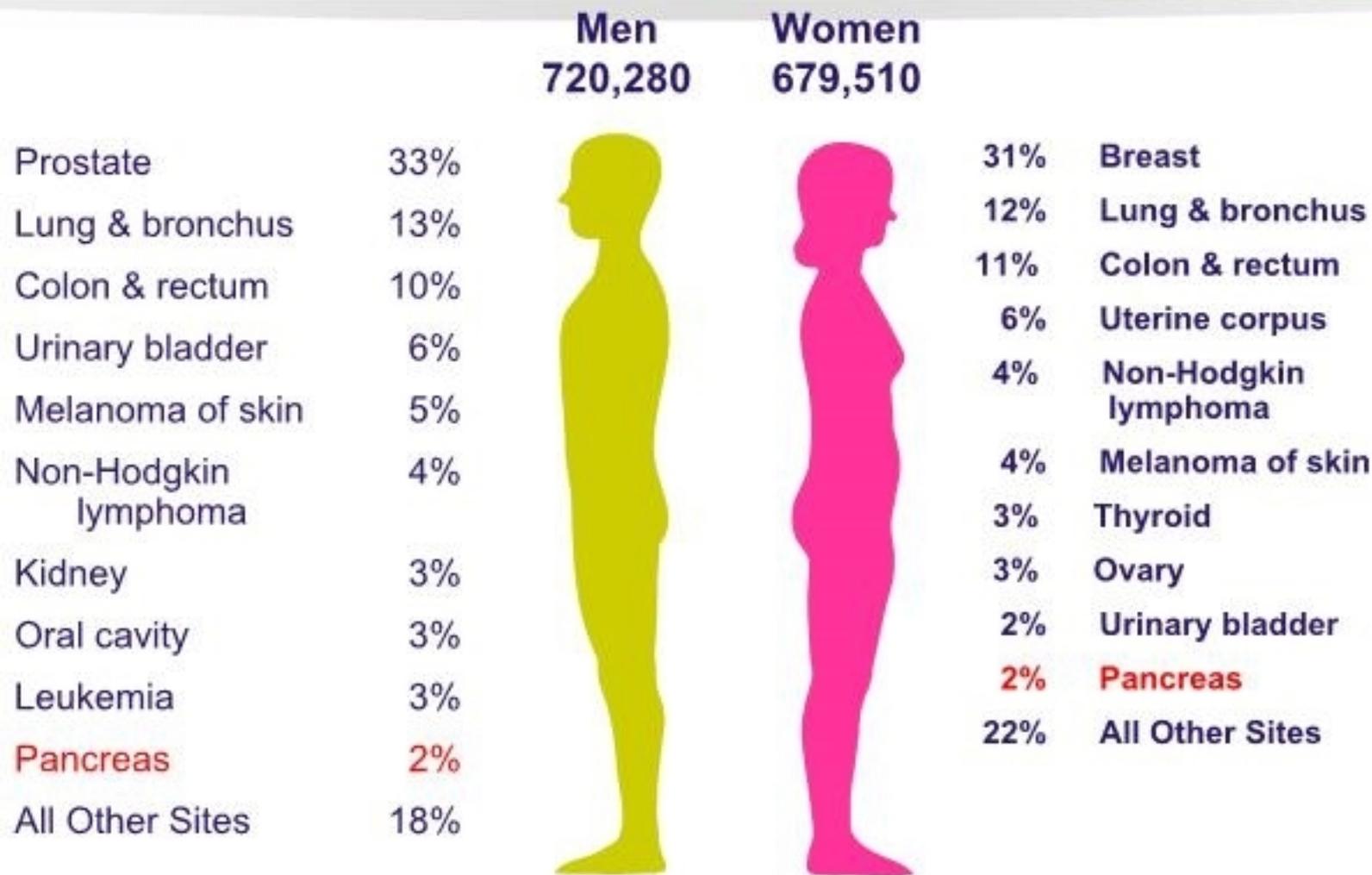


胰腺癌目前的进展

怎样思想，就有怎样的生活

胰腺是个很有意思的腺体，它既是一个外分泌器官，又是一个内分泌器官。从体积上来说，执行外分泌功能的结构在胰腺中占的比例比较大，分泌出含有多种消化酶的胰液，胰液通过胰腺导管流入肠道，帮助消化食物。由于消化道是与外界相通的，所以称为外分泌。这部分如果发生炎症，将会使强大的消化酶进入腹腔，造成胰腺炎；这个部分的细胞发生癌变，就是我们平常所讲的**胰腺癌**。

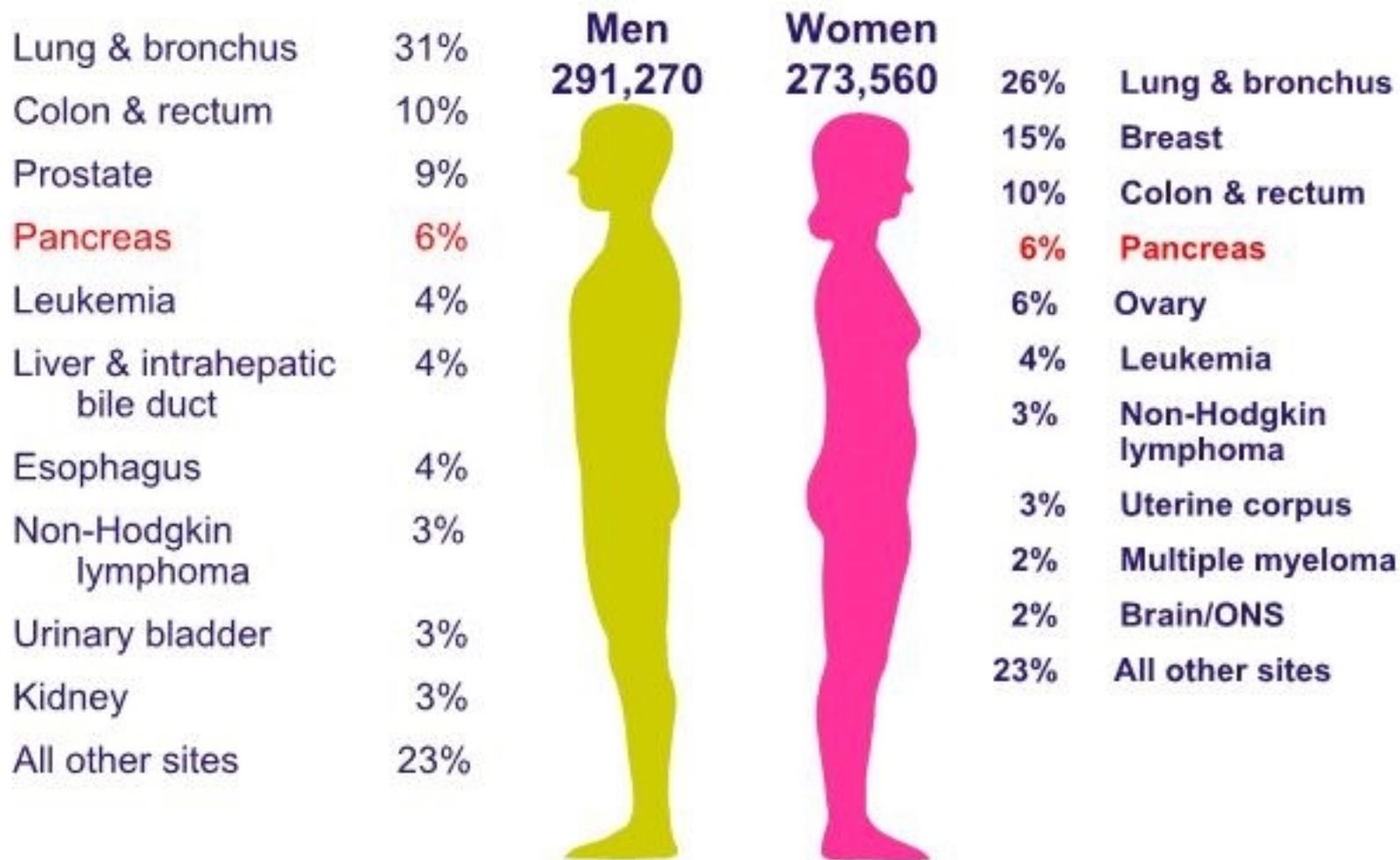
2006 Estimated US Cancer Cases*



*Excludes basal and squamous cell skin cancers and in situ carcinomas except urinary bladder.

Source: American Cancer Society, 2006.

2006 Estimated US Cancer Deaths*



ONS=Other nervous system.

Source: American Cancer Society, 2006.



流行病学

- ❖ 占全部恶性肿瘤的1-2%
 - ❖ 死亡率/发病率=**0.99**
 - ❖ 近年我国城市发病率大幅度上升，死亡率上升到第5位。
 - ❖ 多发生在50岁以上，2/3患者>65岁，近年年轻患者明显增加趋势
 - ❖ 男女比 1.6-1.9 : 1
-

Five-year Relative Survival (%)* during Three Time Periods By Cancer Site

Site	1974-1976	1983-1985	1995-2001
● All sites	50	53	65
● Breast (female)	75	78	88
● Colon	50	58	64
● Leukemia	34	41	48
● Lung and bronchus	12	14	15
● Melanoma	80	85	92
● Non-Hodgkin lymphoma	47	54	60
● Ovary	37	41	45 [†]
● Pancreas	3	3	5
● Prostate	67	75	100
● Rectum	49	55	65
● Urinary bladder	73	78	82

*5-year relative survival rates based on follow up of patients through 2002.

[†]Recent changes in classification of ovarian cancer have affected 1995-2001 survival rates.

Source: Surveillance, Epidemiology, and End Results Program, 1975-2002, Division of Cancer Control and Population Sciences, National Cancer Institute, 2005.



病因学

- ❖ **吸烟机制**：烟草有害成分经胆管排泌，刺激胰管上皮，最终导致癌变。烟草中致癌物入血后经胰腺排泌，烟草中尼古丁促进体内儿茶酚胺释放，导致血液中胆固醇水平明显升高。
 - ❖ **饮酒因素**：酒精 > 持续刺激胰腺细胞分泌活性 > 胰腺慢性炎症 > 胰腺损害
酒精致癌物质（亚硝酸胺） 致癌
 - ❖ **慢性胰腺炎、既往胃部手术、放射线照射、以及糖尿病**
 - ❖ **饮食因素**：低纤维、高肉类、高脂肪
 - ❖ **遗传**
-

胰腺癌的病因:



病因一：吸烟



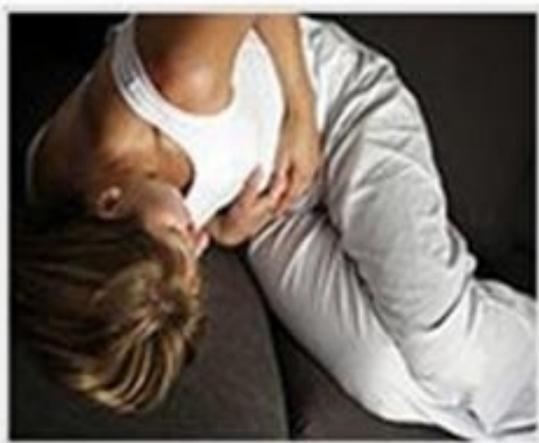
病因二：饮酒



病因三：咖啡



病因四：糖尿病



病因五：慢性胰腺炎



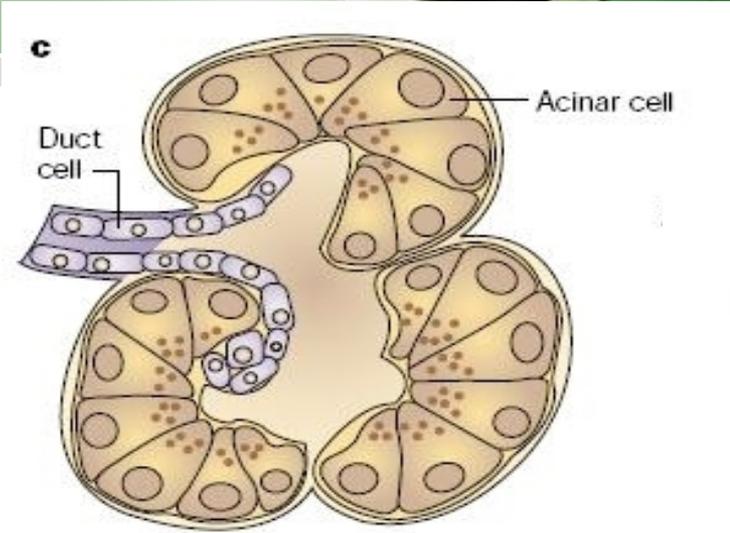
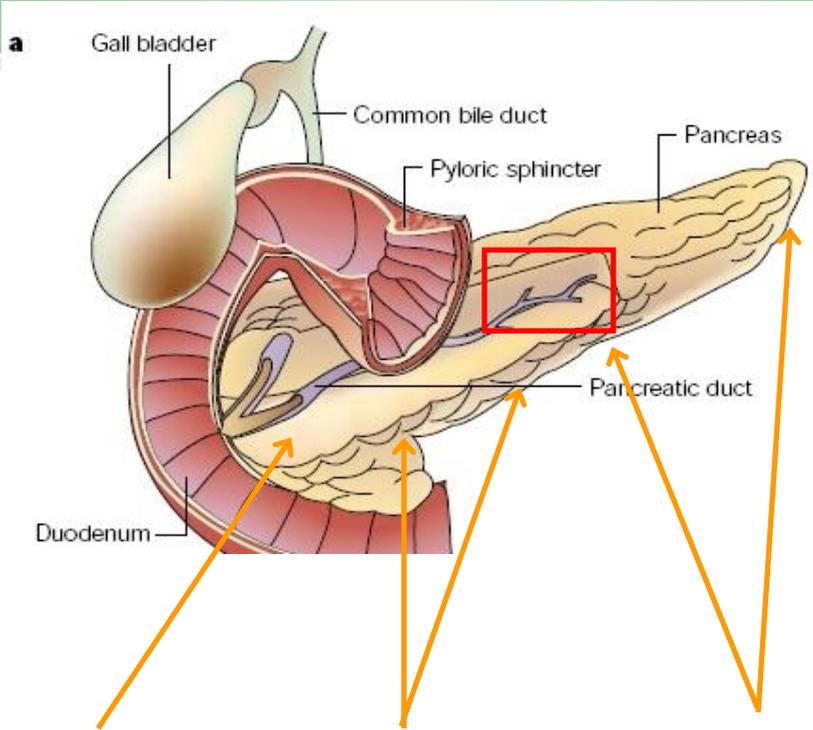
病因六：幽门螺旋杆菌

病 理



- 发病部位
 - 胰头部 60%
 - 体部 25%
 - 尾部 5%
 - 弥漫性或多灶性 10%

Tumors of the Pancreas – Usually Exocrine



胰腺导管腺癌:

胰头癌:

胰体/尾癌:

胰腺癌的三大特点

位置隐蔽 缺少早期典型症状



目前胰腺癌诊断主要靠影像学手段，但因为位置隐蔽，早期癌变在体检中难以被发现，而胰腺本身神经不丰富，早期肿瘤不会引起疼痛，也缺少典型症状。大多数患者只是有食欲不振、恶心呕吐、吃饭时腹痛等消化道症状，容易被误以为胃病。早期的胰腺癌是很难被发现的。不少患者只有到晚期肿瘤压迫到胰腺周围的神经，感觉到剧烈腹痛才发现病情。

发现时已是晚期 转移扩散快



因为胰腺宽度小，周围血管丰富，肿瘤很容易就长得超过胰腺的范围，向周围的脏器发生转移。这就使胰腺癌有“难发现、易转移”的特点。临床上发现的胰腺癌患者，有八成病情已经到了晚期，有不少病人发现时肿瘤已经出现了转移扩散。因为胰腺癌对化疗不敏感，治疗效果不太理想，所以这类患者生存期很少能超过半年。

存活期极短 病死率极高



由于缺乏早期诊断方法，而且胰腺癌早期就可广泛转移，手术切除率低，术后常出现局部复发和远处转移。目前，只有10%-15%的患者有手术切除的机会，其中能根治者仅为5%-7.5%。胰腺癌的预后极差，美国国立卫生研究院报告，胰腺癌1年生存率为8%，5年生存率为3%，中位生存期仅6-10月。我国外科的统计资料显示，5年生存率在5%左右。

胰腺癌的临床表现

食欲不振



胰腺癌的初期症状往往容易被忽视。所以如果近期出现饭量突然减少，甚至没有一点胃口，饭后消化不太好，还总是想吐的情况，那么要高度警惕。

脂肪泻



部分病例可出现脂肪泻和高血糖、糖尿。不喜欢脂肪性菜肴，也会出现脂肪性下痢，这是脂肪未被消化，而和粪便混合、排泄出来的下痢症状。

自发性胰腺炎发作



自发性的胰腺炎发作是胰腺癌早期重要症状之一，如果病人是嗜烟者应加倍怀疑。由于肿瘤溃烂或感染，亦可因继发胆管感染而出现发热。

胰腺癌的临床表现

血糖突然升高



很多胰腺癌病人在临床中出现无诱因的糖尿病病史。因此对于年龄超过50岁，无明显诱因出现糖尿病症状者，均要高度怀疑并排除隐藏的胰腺癌病变。

消化不良



消化不良是胰腺癌早期的症状之一，如果近期出现模糊不清又不能解释的消化不良，而钡餐检查消化道正常，那么要高度怀疑并排除隐藏的胰腺癌病变。

胰腺癌的临床表现

局部肢体浮肿



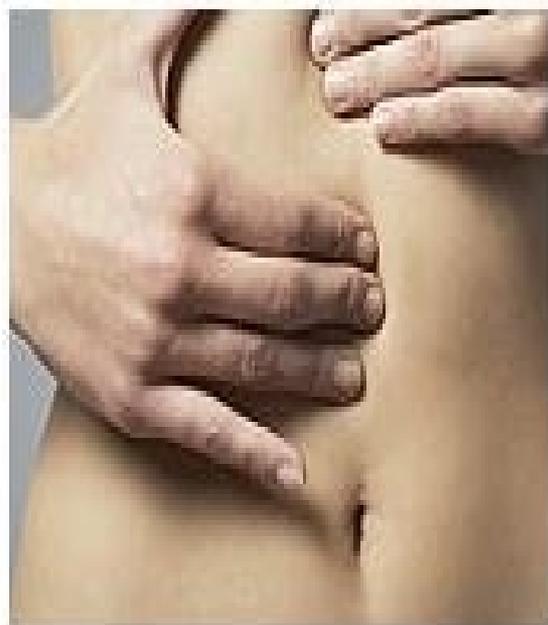
还有一种胰腺癌的特殊表现就是血栓性静脉炎，约15%—25%的患者在病期中出现肢体静脉的血栓性静脉炎，最常见为发生于下肢的局部肢体浮肿。

淋巴结肿大



胰腺癌的临床症状淋巴结肿大，晚期胰腺癌病例可出现腹水，并可在左锁骨上或直肠前陷凹扪及坚硬及肿大的转移淋巴结。

不能解释的腹痛



腹痛为胰腺癌的早期症状，多见于胰体及胰尾癌，位于上腹部、脐周或右上腹，性质为绞痛，阵发性或持续性、进行性加重的钝痛，大多向腰背部放射。

梗阻性黄疸



一般胰头癌黄疸较多见，且出现较早，癌肿局限于体、尾部时多无黄疸。黄疸多属阻塞性，呈进行性加深，伴有皮肤瘙痒，尿色如浓茶，粪便成陶土色。

体重突然明显下降



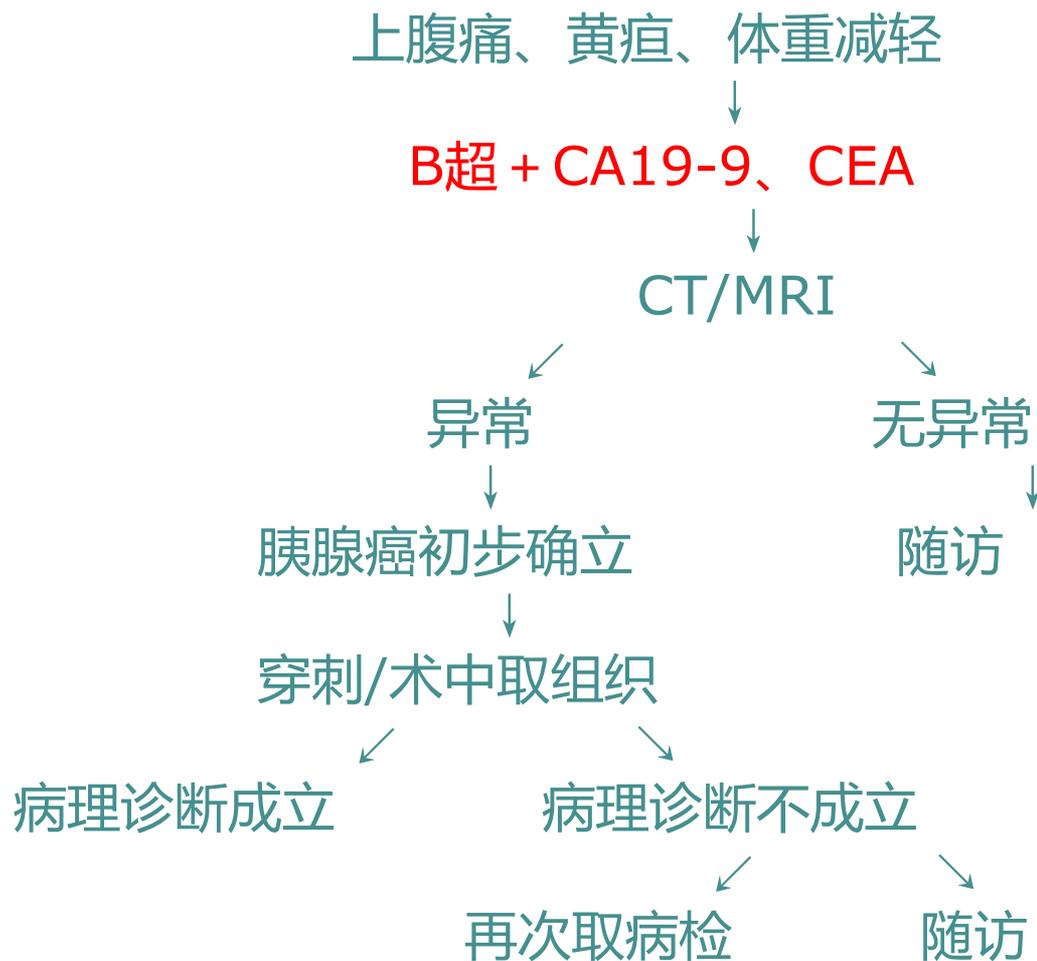
近期出现的无法解释的体重下降超过10%。约九成胰腺癌患者有迅速而显著发展的体重减轻，在胰腺癌晚期常伴有恶质。消瘦原因包括癌消耗。



肿瘤扩散途径

- ❖ 局部浸润：胰头癌中，肿瘤对胰周的侵犯通常通过神经鞘进行，主要累及腹膜后脂肪组织，之后会侵及腹膜后静脉和神经。晚期可直接蔓延到邻近的器官、腹膜；胰体尾癌侵犯更为广泛
 - ❖ 淋巴道转移
 - ❖ 血行转移：肝转移最常见
-

诊断流程图



糖抗原决定簇CA19-9



- ❖ 从结肠癌细胞株中提取出来的一种糖蛋白
- ❖ 有高度敏感性及相对特异性
- ❖ 诊断敏感性达79%，结肠癌仅18%。而胰腺炎患者无一例升高，有助于鉴别。
- ❖ 应用免疫过氧化酶法检测CA19-9，对胰腺癌诊断准确率可达86%。
- ❖ CA19-9的含量与癌肿的大小呈正相关，低水平者手术切除的可能性较大。
- ❖ 肿瘤切除后CA19-9明显下降至正常者的预后较好

CA-50



- ❖ CA19-9共同抗原决定簇
- ❖ 正常值 < 35 U/ml
- ❖ 胰腺癌阳性率为88%
- ❖ 部分CA19-9正常者，CA-50仍可阳性
- ❖ 正常值 < 30 U/ml
- ❖ 敏感性 - - - 81%
- ❖ 特异性 - - - 68%
- ❖ 癌肿≤2cm病人中仅56%的患者其血清中Span-1水平升高

CA-242



- ❖ 敏感性 - - - - 66.2%
- ❖ 与CA50联合检测，敏感性提高至75%

KMO1



- ❖ 结肠癌细胞制备的单克隆抗体
- ❖ 阳性率 - - - 75% ~ 80%
- ❖ 与CA19-9有相同的临床应用价值
- ❖ KMO1检测方法简便，易于临床应用

胰癌胚抗原 (POA)



- ❖ POA是正常胎儿胰腺组织及胰腺癌细胞的抗原
- ❖ 正常值为 4.0 ± 1.4 U/ml
- ❖ > 7.0 U/ml为阳性
- ❖ 诊断胰腺癌敏感性和特异性分别为73%和68%
- ❖ 10%左右胰腺炎病例可呈假阳性。
- ❖ 特异性不高，广泛应用尚受到一定限制

癌胚抗原（CEA）



- ❖ 结肠腺癌中提取的肿瘤相关抗原，为一种肿瘤胚胎性抗原，是一种糖蛋白
- ❖ 30%的进展期胰腺癌患者能检测出血清CEA增高
- ❖ 对胰腺癌的诊断只有参考价值
- ❖ 不能用作无症状人群的筛选试验
- ❖ 亦不能作为胰腺癌早期诊断的方法

胰癌相关抗原 (PCAA)



- ❖ 从胰腺癌病人腹水中分离出来的一种糖蛋白
- ❖ 正常血清PCAA上限为16.2 $\mu\text{g/L}$
- ❖ 胰腺癌患者PCAA阳性者占53%，其中I期患者阳性率为50%
- ❖ 但慢性胰腺炎和胆石症患者的阳性率亦分别高达50%和38%
- ❖ 提示PCAA诊断胰腺癌的特异性较差

胰腺特异性抗原(PSA)



- ❖ 从正常人胰腺提取出来的单肽链蛋白质，为一种酸性糖蛋白
- ❖ 正常人为 $8.2 \mu\text{g/L}$
- ❖ $> 21.5 \mu\text{g/L}$ 即为阳性
- ❖ 胰腺癌患者血清PSA阳性者占66%，其中I期患者阳性率为60%
- ❖ 良性胰腺疾病和胆石症患者的阳性率分别为25%和38%
- ❖ PSA和PCAA联合检测胰腺癌的敏感性和特异性较单项检测有显著提高，分别达90%和85%



DU-PAN-2

- ❖ (阳性率 80%)
- ❖ 人胰腺癌细胞所制备的单克隆抗体，其抗原决定簇也是一种糖蛋白，分子量 > 20万
- ❖ 正常人血清值为81 U/ml
- ❖ 消化道良性肿瘤时可达200 U/ml
- ❖ 胰腺癌达正常值50倍以上
- ❖ 胃、结肠癌为正常值5 ~ 10倍
- ❖ 临界值为400 U/ml， > 400 U/ml为阳性



胰腺癌相关基因检测

- ❖ **抑癌基因**：DPC4、p16、RB、. AP、nm23以及KAI1等的突变，缺失，甲基化和表达异常
- ❖ **原癌基因**：ras基因包括K-ras，H-ras和N-ras三个家族
- ❖ Ras突变率最高，K-ras基因突变率为90%
- ❖ K-ras基因在胰腺癌中的突变主要发生在12密码子，采用PCR和直接排序法分析由FNA获得的组织标本中K-ras基因12密码子附近DNA的顺序，可以作出正确的病理诊断
- ❖ 通过检测K-ras基因DNA排列顺序也有助于区分胰腺癌与壶腹周围癌



其他实验室检查

- ❖ 血、尿淀粉酶
- ❖ 糖尿病表现：血糖增高、糖耐量减低
- ❖ 肝功能：血清胆红素进行性升高



K-ras基因

- ❖ K-ras基因突变见于90%的胰腺癌，其临床诊断有效性可能超过影像学和细胞学检查。
- ❖ 国外报道胰腺癌K-ras基因突变率为89%，而慢性胰腺炎为28%，胰液中K-ras基因突变率增高可视为胰腺癌的高危人群，对之进行跟踪随访有助于发现早期胰腺癌。



microRNA

- ❖ 越来越多研究表明异常的microRNA表达与人类恶性肿瘤细胞增殖、分化，促进凋亡、侵略和化疗抵抗方面高度相关。
- ❖ 目前，通过实时聚合酶链反应(PCR)等方法对microRNA研究发现，异常的microRNA与胰腺癌的发生关系密切，其中比较明确的、特异的mi-croRNA有miR-21、miR-221、miR-27a、miR-155、miR-216、miR-217、miR-132和miR-212，
- ❖ 研究认为microRNA是一个潜在的胰腺癌肿瘤诊断标记物和治疗靶点。



端粒酶

- ❖ 端粒酶是使肿瘤细胞永生化的重要机制之一，
- ❖ 95%的胰腺癌组织中端粒酶活性呈阳性，而正常胰腺和良性胰腺疾病中呈阴性。
- ❖ 纯胰液中细胞的端粒酶检测可能有助于早期诊断胰腺癌。
- ❖ 近年，有研究者定性检测了不同胰腺疾病患者胰液中端粒酶的活性，发现对胰腺癌的敏感性及特异性均较高。Zhou等报道测定24例胰腺癌组织及癌旁正常胰腺组织端粒酶活性阳性率，21例(87.5%)胰腺癌组织存在端粒酶活性，而仅3例(12.5%)癌旁正常组织具有端粒酶活性，表明端粒酶活性和癌组织分化、转移及肿瘤分期密切相关。
- ❖ 因此，端粒酶是胰腺癌早期诊断的重要标记物。



甲基化

- ❖ 新近研究结果提示，一些肿瘤抑制基因及错配修复基ppENKp16VNK4a、Rb、VHL和HmIh1失活的原因是由于启动区CpG岛高甲基化。由于肿瘤细胞的DNA可以释放到体液中去，从而可通过检测体液肿瘤DNA的改变来帮助恶性肿瘤的诊断与监测。
- ❖ Tan等研究结果表明，异常的DNA甲基化在胰腺癌中表达是一个频繁表观遗传事件；并利用总体的甲基化剖面分析，这些可以鉴定的标志物为胰腺癌的诊断和治疗提供了根据。
- ❖ 另外一些基因如p53、p16、DPC等也被报道与胰腺癌的发生、发展有关，基因差异表达有助于胰腺癌与胰腺炎的鉴别，能提高胰腺癌诊断的准确性，并提供新的治疗途径。但个别基因诊断的敏感性和特异性有待进一步研究，联合检测可能更有利于诊断。



钙结合蛋白家族S100

- ❖ Cmogorac—Jurcevic等 用cDNA阵列分析胰腺癌与正常胰腺组织之间蛋白组表达差异，发现钙结合蛋白家族S100的两个蛋白质SLOOP和S100A6在胰腺癌中升高最明显，**可能成为胰腺癌新的标志物。**



可溶性补体i3b

- ❖ 最近，Marten等 发现可溶性补体i3b在影像学能诊断胰腺癌前4个月血清浓度就已经升高 ROC曲线下面积(AUC)达0.85，联用CA199则AUC达0.92，证明可溶性补体i3b对早期诊断胰腺癌可能具有较高价值。



血清自毒素(ATX)

- ❖ Nakai等研究认为在各种癌症患者消化系统中，血清ATX活性增加主要在胰腺癌患者观察到。慢性胰腺炎或者胰腺囊肿血清ATX活性未见增加。在胰腺癌的诊断中，ATX活性，男性AUC为0.541[95%可信区间(0.435, 0.648)]，女性为0.772[95%可信区间(0.659, 0.885)]。并未发现血清ATx活性与CEA、CA199或Dupan2水平相关，成为一个独立的胰腺癌相关标志物，**血清ATX活性测定联合其他血清学指标有助于识别胰腺癌。**



血管内皮生长因子(VEGF)

- ❖ 迄今认为VEGF—A是最强的促血管生成蛋白，可引起增殖、出芽和内皮细胞管道形成。在体内，已研究显示VEGF—A表达与血管新生和生理血管生长的重要步骤关联。在组织学上，VEGF的表达程度与微血管密度(MVD)显著相关。VEGF水平对于胰腺癌生长转移及预后具有重要影响，而MVD则是反映肿瘤血管生成程度的良好指标。Niedergethmann等研究了70例行根治性手术的胰腺管状腺癌患者，发现VEGF和MVD水平与患者预后相关，且血浆VEGF水平可作为预测早期复发Karayiannakis等研究了行根治性手术的胰腺管状腺癌患者后，发现VEGF和MVD水平与患者预后相关，且血浆VEGF水平可作为预测早期复发的指标，并在发生转移的胰腺癌患者腹腔积液中发现了VEGF的过度表达。因此VEGF是胰腺癌发生、分化和监测复发的重要指标。



影像学检查X线检查

❖ 钡剂造影

低张十二指肠造影：

十二指肠壁僵硬

粘膜破坏或肠腔狭窄

胃粘膜破坏

胃大弯和横结肠间隙增宽



❖ 逆行胰胆管造影 (ERCP)

诊断率85% ~ 90%左右、较B超或CT高
对胆道下端和胰管阻塞者有较大临床意义
表现为:阻塞型

局部狭窄型

进行性狭窄型

异常分枝型

优点:观察胰头病变是否浸润十二指肠乳头
及胰管和胆管的形态变化



❖ 选择性腹腔动脉造影

诊断准确率约90%左右

通过腹主动脉将导管插入腹腔动脉、肠系膜上动脉及其分支作选择性造影

表现：胰内或胰周动脉、静脉形态的变异，包括血管壁呈锯齿状改变、狭窄、成角现象，即移位、中断和阻塞等



❖ 经皮肝穿刺胆管造影（PTC）

显示胆管梗阻部位、程度以及和结石鉴别
如肝内胆管扩张，在B超引导下，穿刺成功率在90%以上



CT检查

- ❖ 诊断率75% ~ 88%左右
- ❖ 非侵入性显影技术、能较清晰地观察胰腺的位置、轮廓、肿瘤等
- ❖ 表现：局部肿块，胰腺部分或胰腺外形轮廓异常扩大；胰腺周围脂肪层消失；胰头部肿块、邻近的体、尾部水肿；由于癌肿坏死或胰管阻塞而继发囊样扩张，呈局灶性密度减低区

以上内容仅为本文档的试下载部分，为可阅读页数的一半内容。如要下载或阅读全文，请访问：<https://d.book118.com/228053056046006076>