

胰腺癌的早期诊断

王平, 黄镇, 崔彦

(解放军第306医院, 北京 100101)

摘要:早期胰腺癌通常指肿块直径 $\leq 2.0\text{cm}$ 、无淋巴结转移、无胰腺被膜和胰周浸润、无血管和邻近脏器侵犯的胰腺癌,其诊断困难。增强CT和MRI是早期胰腺癌诊断的主要手段。联合检测肿瘤标志物有助于提高早期胰腺癌的检出率;内镜超声和胰管内超声是影像学和内镜技术的完美结合,在早期胰腺癌的诊断上有重要地位。

关键词:胰腺肿瘤;早期诊断

中图分类号:R735.9 **文献标识码:**A **文章编号:**1671-170X(2015)10-0795-04

doi:10.11735/j.issn.1671-170X.2015.10.B003

Early Diagnosis of Pancreatic Cancer

WANG Ping, HUANG Zhen, CUI Yan

(306 Hospital of PLA, Beijing 100101, China)

Abstract: The early-stage pancreatic cancer, which usually means localized disease with less than 2.0cm in size and without peri-pancreatic infiltration and invasion of blood vessel, is very difficult to diagnose. The enhanced CT and MRI are the most valuable means in the diagnosis of early-stage pancreatic cancer. The check up of the tumor markers could improve the detection rate of early-stage pancreatic cancer. The combination of intraductal ultrasonography and endoscopic ultrasonography is promising and will play an important role in the diagnosis of early-stage pancreatic cancer.

Subject words: pancreatic neoplasms; early diagnosis

胰腺癌起病隐匿,早期诊断困难,目前尚无简便、易行且有实用价值的筛查方法。临床确诊者大多已属晚期,手术切除率为10%~20%,约75%患者在确诊后1年内死亡,5年生存率不足5%。而局限于胰腺、直径 $\leq 2.0\text{cm}$ 的小胰腺癌施行根治性手术治疗后,5年生存率可提高至19%~41%。显然,早期发现、早期诊断是胰腺癌有效治疗并改善其预后的关键^[1,2]。

1 早期胰腺癌的界定

早期胰腺癌通常指肿块直径 $\leq 2.0\text{cm}$ 、无淋巴结转移、无胰腺被膜和胰周浸润、无血管和邻近脏器侵犯的胰腺癌,分期属T_{1a}N₀M₀。有作者认为,肿块直径1.0~2.0cm的胰腺癌大多已发生了淋巴结转移,主张肿瘤直径 $\leq 1.0\text{cm}$ 为早期胰腺癌的标准。除非病灶

恰巧位于十二指肠乳头处,可以早期出现胆胰管梗阻症状以外,极少有临床症状。另有学者提出,早期胰腺癌和小胰腺癌的定义有所区别,后者主要是指肿瘤最大直径 $\leq 2.0\text{cm}$,而无论有无淋巴结转移。因此,早期胰腺癌的诊断,应重点在于高危人群的筛查、分子生物学诊断和探索新的影像检查手段^[3-5]。

2 胰腺癌的高危因素

胰腺癌病因尚不十分明确,多与环境中致癌物质和慢性胰腺炎、胆石症等有关,此外,情绪抑郁、嗜烟酒者发病率较高。糖尿病和胰腺癌密切相关,特别是新发糖尿病是胰腺癌的高危因素。普查无症状人群对胰腺癌早期诊断无实用价值,而对临床高危人群进行筛查,可望提高胰腺癌早期诊断率^[1]。中华医学会外科学分会胰腺外科学组在胰腺癌诊治指南中提出了胰腺癌高危人群的概念,包括:①年龄 >40 岁,有上腹部非特异性症状的患者;②有胰腺癌家族史

通讯作者:崔彦,主任医师,博士;解放军第306医院普通外科,北京市朝阳区安翔北里9号(100101);E-mail: dryancui@aliyun.com
收稿日期:2015-03-16;修回日期:2015-06-01

患者;③突发糖尿病患者;④慢性胰腺炎患者,尤其是慢性家族性胰腺炎和慢性钙化性胰腺炎;⑤导管内乳头状黏液瘤;⑥患有家族性腺瘤息肉病者;⑦良性病变行远端胃大部切除者,特别是术后20年以上的人群;⑧吸烟、大量饮酒史,以及长期接触有害化学物质等^[6]。

3 早期胰腺癌的实验室诊断

3.1 血清肿瘤标志物

目前尚无理想的肿瘤标志物作为胰腺癌的早期诊断检测手段。CA19-9是目前应用最广泛的一种糖蛋白类抗原,其诊断胰腺癌的中位灵敏度(sensitivity)为79%(70%~90%),中位特异性(specificity)为82%(68%~91%)。其他标志物尚包括CEA、CA50、CA242、CA125、CA724、MMP-7、TIMP-1、VEGF等,部分已用于临床。现已明确,肿瘤标志物的联合检测是提高胰腺癌早期检出率的有效手段^[7]。在目前尚缺乏灵敏度和特异性俱佳的血清肿瘤标志物的情况下,蛋白质组学技术将为早期胰腺癌肿瘤标志物筛查提供有效手段^[8,9]。

3.2 基因检测

胰腺癌是*K-ras*基因突变发生率最高的人类恶性肿瘤。文献报告恶性肿瘤的*K-ras*突变检出率依次为胰腺癌(82%)、结肠癌(43%)、肺癌(30%)、甲状腺癌(29%)。胰腺癌*K-ras*突变点几乎全部表现为*K-ras* 12密码子,该点突变可出现在胰腺癌癌变过程的早期阶段。有学者研究证实,在胰腺癌切缘正常组织、癌周导管增生、癌周不典型增生、胰腺癌组织中,*K-ras*基因突变率呈逐渐上升趋势。目前检测*K-ras* 12密码子点突变的常用方法为PCR-RELP分析法,标本为十二指肠液、胰液、粪便或胰腺肿块活检组织等。由于90%以上的胰腺癌起源于导管上皮,胰液标本*K-ras*基因突变检测诊断胰腺癌有较高的特异性(88.5%),可利用内镜逆行胰胆管造影术(ERCP)检查收集胰液进行相关癌基因检测。经细针穿刺(FNA)胰腺可疑肿瘤组织,进行细胞学和*K-ras*等基因的联合检测可提高胰腺癌的检出率^[7,10,11]。

3.3 端粒酶检测

端粒是染色体末端的一种特殊结构。在基因突变和肿瘤形成时,端粒可能表现缺失、融合和序列缩

短等,造成遗传物质不稳,使细胞无限增殖,并导致肿瘤发生。端粒酶活性(telomerase activity)可阻止体细胞的端粒缩短,使其避免死亡而具有无限增殖的能力。正常人体组织中,仅在造血干细胞、激活的T、B淋巴细胞、生殖细胞中有少量的端粒酶活性,而90%以上的恶性肿瘤细胞包括95%的胰腺癌端粒酶检测为阳性。研究证实,胰液中端粒酶活性对胰腺癌的灵敏度及特异性均较高;胰腺癌组织及癌旁正常胰腺组织中端粒酶活性阳性率亦有显著差异,表明端粒酶活性和胰腺癌组织分化、转移及肿瘤分期密切相关;导致胰腺癌发生、发展及恶性度转化,需要更高的端粒酶水平来更有效地维持端粒长度,往往要求端粒酶的重新激活。端粒酶在正常胰腺和良性胰腺疾病时处于抑制状态,而在胰腺癌中重新被激活,表明端粒酶活化在胰腺癌发生中起重要作用。胰液及胰腺癌组织中的端粒酶活性被认为是胰腺癌早期诊断的重要标志物。通过ERCP途径获取胰液简单、易行,通过手术或细针穿刺方法获取组织标本亦可选择性应用^[12,13]。

3.4 microRNA

microRNA在转录后水平调节大量的转录物质,在肿瘤的发生、发展、凋亡以及肿瘤血管生成方面均发挥重要的调节作用。研究发现,microRNA在胰腺癌发生的早期阶段即出现异常表达,并在胰腺癌患者中的异常表达具有个体异质性,诊断胰腺癌的灵敏度和特异性分别达89%和93%,microRNA的差异表达还具有癌组织特异性,因此认为,microRNA可以用于胰腺癌与其他脏器组织来源恶性肿瘤的鉴别诊断。microRNA对早期胰腺癌的诊断价值值得进一步研究^[14]。

3.5 其他分子生物学检测

目前在胰腺癌分子病理诊断方面,至少已涉及几十种癌基因、抑癌基因及其表达的蛋白、生长因子、黏附分子以及凋亡调控基因如*P16*、*P53*、*MUC-1*、*MUC-4* mRNA等。这些标志物都与胰腺癌的发生发展相关,联合检测这些肿瘤标志物有助于胰腺癌的早期诊断,但目前大多数尚处于实验研究阶段^[1,7]。

4 影像学诊断

4.1 腹部超声

经腹部超声对肿块直径 ≤ 2.0 cm的胰腺癌检出

率不足 30%,但仍属检查和筛查的常规手段。超声引导下的细针吸活检细胞学诊断 (fine-needle aspiration, FNA) 对胰腺良恶性肿瘤的鉴别有重要意义。

4.2 CT 和 PET-CT

薄层螺旋 CT 的空间分辨率高,并能对肿瘤进行 3 维重建,对肿块直径 $\leq 2.0\text{cm}$ 胰腺癌的诊断灵敏度和特异性分别为 77% 和 100%。双期增强扫描不但能够明确胰腺癌肿块本身,而且还能够明确胰周动静脉是否受侵及受侵程度、有无淋巴结转移,为临床治疗提供准确的术前评估,提高手术治疗的成功率,因此认为薄层螺旋 CT 双期或三期(动脉期、胰腺期、肝期)增强扫描是目前诊断早期胰腺癌最理想而无创伤的影像学检查手段^[15]。PET-CT 是用 18 氟标记的荧光脱氧葡萄糖 (^{18}F -FDG) 注入体内,进入细胞参与糖代谢。恶性肿瘤细胞生长过程中,葡萄糖消耗大于正常组织,大量摄取 ^{18}F -FDG, PET-CT 显像表现为恶性肿瘤部位异常放射性浓聚影,即高代谢病灶,该手段主要用于发现较小病灶和远处转移灶。叶慧等^[15]认为 ^{18}F -FDG PET/CT 检查阳性 37 例,灵敏度为 92.5%,特异性为 83.3%,准确率为 91.3%; CT 平扫加增强检查灵敏度为 75.0%,特异性为 66.7%,准确率为 73.9%。PET/CT 对胰腺癌诊断的灵敏度、特异性、准确率均明显高于 CT。但 PET-CT 对慢性胰腺炎活动期、浆液囊腺瘤、腹膜后纤维化以及胰头肿块内淋巴细胞大量聚集等可出现一些假阳性结果,另外,其不能提供精确的解剖学定位,且费用昂贵而限制了临床常规应用^[16,17]。

4.3 磁共振成像(MRI)

MRI 为非侵袭性、安全、不用造影剂的诊断方法,对胰腺癌诊断的准确率为 75%~95%,能清楚显示肿瘤和血管的关系,对胰腺癌手术可切除性的判断具有重要作用,但 MRI 的空间分辨率较差,对早期胰腺癌的诊断作用有限。随着磁共振波谱技术(magnetic resonance spectroscopy, MRS)的研究应用,对胰腺癌的早期诊断及鉴别诊断提供了更客观的定性分析方法。基于分子基础的磁共振成像、荧光成像以及磁性纳米颗粒制备等技术,仍处于研究阶段^[18,19]。

5 内镜及内镜超声

5.1 内镜逆行胰胆管造影(ERCP)

ERCP 能同时显示胰管、胆管和壶腹部,对不明

原因的阻塞性黄疸的鉴别诊断很有价值,可以发现主胰管不规则性狭窄、末端鼠尾征、主胰管侧支破坏、造影剂外溢入肿瘤区、“双管征”等,但对主胰管无扩张的早期病灶检出率低^[20]。

5.2 内镜超声

内镜超声结合细针穿吸细胞学检查可将胰腺癌检出率提高至 85%~90%。由于腔内超声能避免肠道气体的影响,在胃及十二指肠邻近胰腺的位置进行检查,通过高频转换器,能获得高分辨率的胰腺影像,发现 2.0~3.0mm 大小的病灶,效果超出经腹超声及 CT。目前从形态学上看, EUS 是获取局部影像的最佳方法之一^[20,21]。

5.3 胰管内超声(pancreatic intraductal ultrasonography, PIDUS)

PIDUS 技术是应用细小的腔内高频超声探头以获取高分辨率影像的一种新型内镜辅助方法。PIDUS 是在行 ERCP 时将带导丝的超声探头引入胰管进行检查,能早期发现原位癌及小胰腺癌。PIDUS 能清晰显示肿瘤侵犯血管及胰管情况,在胰腺病灶的鉴别诊断中具有重要意义,对胰腺癌诊断的灵敏度和特异性分别为 100% 和 92%。其缺点是操作难度较大,且一旦肿瘤导致胰管狭窄,超声探头便不易通过^[22]。

5.4 超声造影和超声弹性成像技术

超声造影的原理为通过造影剂进入肿瘤血管后增强血管对比度从而清晰显示血管分布和血流情况,可显示胰腺以及肿瘤的微血管。恶性病变表现为不均质的增强或局限成团,而良性病变则显示为点状、线状和环状增强。弹性成像技术是根据不同组织间硬度的差异,通过外力作用获得回声信号移动,量化为实时彩色图像及弹性系数而获取的信息。内镜超声弹性成像技术作为一种模拟活组织检查的新方法,对胰腺实质性病灶的鉴别诊断具有较高的准确率。联合超声造影和内镜超声弹性成像进行诊断,诊断早期胰腺癌的准确率可提高到 90% 左右的水平^[23]。

6 小 结

内镜超声和胰管内超声是影像学 and 内镜技术的完美结合,在早期胰腺癌的诊断上有重要地位。由于新型对比剂的研制和应用, CT 和 MRI 增强扫描对

肿瘤的检出和定性能力得以不断提高。基因芯片技术可进行多基因联合检测,为肿瘤的基因诊断提供了方向。若能通过蛋白质组学的方法寻找对胰腺癌既高度敏感又高度特异的肿瘤标志物,再结合内镜超声等手段,胰腺癌的早期诊断将迎来一个崭新的局面。

参考文献:

- [1] Christopher L, Wolf G, Joseph M, et al. Recent progress in pancreatic cancer[J]. CA Cancer J Clin, 2013, 63(5): 318-348.
- [2] Ma C, Jiang YX, Liu SZ, et al. Trend and prediction on the incidence of pancreatic cancer in China [J]. Chinese Journal of Epidemiology, 2013, 34(2): 160-163. [马臣, 姜永晓, 刘曙正, 等. 中国胰腺癌发病趋势分析和预测[J]. 中华流行病学杂志, 2013, 34(2): 160-163.]
- [3] Moossa AR, Levin B. The diagnosis of early pancreatic cancer: the University of Chicago experience [J]. Cancer, 1981, 47(6 Suppl): 1688-1697.
- [4] Zhong SX, Qian JM. Further studies on the early diagnosis of pancreatic cancer[J]. Journal of Surgery Concepts & Practice, 2001, 6(1): 19-20. [钟守先, 钱家鸣. 进一步重视早期胰腺癌临床诊断的研究 [J]. 外科理论与实践, 2001, 6(1): 19-20.]
- [5] Yang YM, Liu ZW, Zhao YP, et al. The guideline for the management of pancreatic cancer (2014)[J]. Chinese Journal of Practical Surgery, 2014, 34(11): 1011-1017. [杨尹默, 刘子文, 赵玉沛, 等. 胰腺癌诊治指南(2014) [J]. 中国实用外科杂志, 2014, 34(11): 1011-1017.]
- [6] Poruk KE, Firpo MA, Adler DG, et al. Screening for pancreatic cancer: why, how, and who? [J]. Ann Surg, 2013, 257(1): 17-26.
- [7] Marengo E, Robotti E. Biomarkers for pancreatic cancer: Recent achievements in proteomics and genomics through classical and multivariate statistical methods [J]. World J Gastroenterol, 2014, 20(37): 13325-13342.
- [8] Yan HX, Zheng J, Jin XX. Combined detection of CA199, CA242 and CEA in the diagnosis of pancreatic cancer: a meta analysis[J]. Journal of Chinese Oncology, 2013, 19(7): 532-538. [颜海希, 郑静, 金霞霞. 联合检测 CA199、CA242、CEA 对胰腺癌诊断价值的 Meta 分析[J]. 肿瘤学杂志, 2013, 19(7): 532-538.]
- [9] Wang X, Gao J, Ren Y, et al. Detection of KRAS gene mutations in endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy for improving pancreatic cancer diagnosis [J]. Am J Gastroenterol, 2011, 106(12): 2104-2111.
- [10] Zhu YP, Li QJ, Gao J, et al. Significance of quantitatively detecting K-ras codon 12 and 13 mutations in the tissues of pancreatic cancer and related pancreatic diseases[J]. Chinese Journal of Pancreatolgy, 2012, 12(4): 246-249. [朱艳平, 李泉江, 高军, 等. 胰腺癌及相关胰腺疾病组织中 K-ras 12、13 密码子突变的检测及其临床诊断价值[J]. 中华胰腺病杂志, 2012, 12(4): 246-249.]
- [11] Zhang MJ, Liu J, Wang S. Expression of human telomerase in pancreatic cancer: a meta-analysis [J]. Chinese Journal of Gastroenterology and Hepatology, 2013, 22(11): 1099-1101. [张明娟, 刘佳, 王甦. 胰腺癌患者胰液中端粒酶表达的 Meta 分析 [J]. 胃肠病学和肝病学杂志, 2013, 22(11): 1099-1101.]
- [12] Zisuh AV, Han TQ, Zhan SD. Expression of telomerase & its significance in the diagnosis of pancreatic cancer[J]. Indian J Med Res, 2012, 135: 26-30.
- [13] Li YX, Sun JJ. MicroRNAs: potential markers for early diagnosis of pancreatic cancer[J]. Chinese Journal of General Surgery, 2014, 23(3): 367-371. [李衍训, 孙晋津. microRNA: 胰腺癌早期诊断的潜在标记物[J]. 中国普通外科杂志, 2014, 23(3): 367-371.]
- [14] Kato K, Nishashi T, Ikeda M, et al. Limited efficacy of (18) F-FDG PET/CT for differentiation between metastasis-free pancreatic cancer and mass-forming pancreatitis [J]. Clin Nucl Med, 2013, 38(6): 417-421.
- [15] Ye H, Li Y, Mo Y, et al. The Applications of 18F-FDG PET/CT in the diagnosis for pancreatic cancer [J]. Journal of Chinese Oncology, 2012, 18(10): 734-737. [叶慧, 李杨, 莫逸, 等. 18F-FDG PET/CT 显像在胰腺癌诊断中的应用价值[J]. 肿瘤学杂志, 2012, 18(10): 734-737.]
- [16] Han L, Xia TY. Progress in the value of CT, MRI and PET-CT in the diagnosis and staging of pancreatic cancer [J]. Journal of Medical Postgraduates, 2014, 27(7): 777-780. [韩丽, 夏廷毅. CT 和 MRI 及 PET-CT 在胰腺癌诊断及分期中的价值研究进展 [J]. 医学研究生学报, 2014, 27(7): 777-780.]
- [17] Yao X, Zeng M, Wang H, et al. Metabolite detection of pancreatic carcinoma by in vivo proton MR spectroscopy at 3T: initial results[J]. Radiol Med, 2012, 117(5): 780-788.
- [18] Bezabeh T, Ijare OB, Nikulin AE, et al. MRS-based metabolomics in cancer research[J]. Magn Reson Insights, 2014, 13(7): 1-14.
- [19] Brugge WR. Endoscopic approach to the diagnosis and treatment of pancreatic disease [J]. Curr Opin Gastroenterol, 2013, 29(5): 559-565.
- [20] Gonzalo-Marin J, Vila JJ, Perez-Miranda M. Role of endoscopic ultrasound in the diagnosis of pancreatic cancer[J]. World J Gastrointest Oncol, 2014, 6(9): 360-368.
- [21] Kundu R, Pleskow D. Clinical application of intraductal ultrasound during endoscopic retrograde cholangiopancreatography[J]. Gastrointest Endosc Clin N Am, 2009, 19(4): 615-628.
- [22] Dong L, Shen XQ. Clinic application of contrast-enhanced sonography and endoscopic ultrasound imaging in the differential diagnosis of benign and malignant diseases of pancreas[J]. Chinese Journal of Pancreatolgy, 2014, 14(4): 269-270. [董磊, 沈晓青. 超声造影和内镜超声弹性成像在胰腺良恶性疾病鉴别诊断中的应用[J]. 中华胰腺病杂志, 2014, 14(4): 269-270.]