

- 的价值[J]. 中华老年医学杂志, 2015, 34(5): 494-497.
- [26] KEYSERLING H, MUKUNDAN S. The role of conventional MR and CT in the work-up of dementia patients[J]. *Neuroimaging Clin N Am*, 2005, 15(4): 300-305.
- [27] 李凌, 张振馨, 袁晶, 等. 额颞叶痴呆患者 14 例临床及影像学特点分析[J]. 中华精神科杂志, 2009, 42(11): 742-744.
- [28] 中华医学会老年医学分会老年神经病学组额颞叶变性专家共识撰写组. 额颞叶变性专家共识[J]. 中华神经科杂志, 2014, 47(5): 351-356.
- [29] 林世和. 重视迅速进展性痴呆的鉴别诊断[J]. 中华神经科杂志, 2009, 42(11): 727-728.
- [30] 李攀, 周玉颖, 田志岩, 等. 额颞叶痴呆和阿尔茨海默病患者认知功能及神经精神行为比较[J]. 中华神经科杂志, 2014, 47(9): 610-616.
- [31] 李玮, 赵建华, 孙圣刚, 等. 美金刚改善帕金森病认知功能和运动障碍的疗效分析[J]. 中华医学杂志, 2011, 91(5): 301-303.
- [32] 薛晓静, 何饶丽, 李伟兴, 等. 非典型抗精神病药治疗痴呆精神行为症状安全性的系统评价[J]. 中华医学杂志, 2018, 98(25): 2030-2036.
- [33] JICHA G A. Medical management of frontotemporal dementias; the importance of the caregiver in symptom assessment and guidance of treatment strategies[J]. *J Mol Neurosci*, 2011, 45(3): 713-723.
- [34] CARDARELLI R, KERTEZS A, KNEBL J A. Frontotemporal dementia; a review for primary care physicians[J]. *Am Fam Physician*, 2010, 82(11): 1372-1377.
- [35] GARCIN B, LILLO P, HORNBERGER M, et al. Determinants of survival in behavioral variant frontotemporal dementia[J]. *Neurology*, 2009, 73(20): 1656-1661.

(收稿日期: 2018-07-11)

· 综述 ·

胰腺癌相关基因及分子靶向治疗的研究进展

孙宜康, 张易青

(青海大学附属医院病理科, 西宁 810000)

[摘要] 胰腺癌是一种常见的消化系统恶性肿瘤,其特点是发现不及时、恶性程度高、发展迅速且预后极差、五年生存率不到 6%。手术是主要治疗方式,然而目前胰腺癌治愈性切除率仅 5%,且术后并发症多。根据对基因序列的研究,已经确定不同的癌前病变与特定的基因突变相关,不同的基因表型区分了肿瘤的组织学类型。本文对胰腺癌相关基因的研究现状进行综述,以期对疾病的早期诊断及分子靶向治疗提供借鉴。

[关键词] 胰腺肿瘤; DNA 突变分析; 分子靶向治疗

中图分类号: R735.9 **文献标识码:** A **DOI:** 10.3969/J.issn.1672-6790.2018.05.036

Research progress of genes and molecular targeted therapy in pancreatic cancer Sun Yikang, Zhang Yiqing

(Department of Pathology, Affiliated Hospital of Qinghai University, Xi'ning 810000, China)

Corresponding author: Zhang Yiqing, Email: zhangyiqing_zyq@sina.com

[Abstract] Pancreatic cancer is a common malignant tumor of the digestive system. It is characterized by untimely detection, high degree of malignancy, rapid development and poor prognosis. The five-year survival rate is less than 6%. Surgery is the main treatment. However, the curative resection rate of pancreatic cancer is only 5%, and there are many post-operative complications. Based on the study of gene sequences, it has been determined that different pre-cancerous lesions are associated with specific gene mutations, and different gene phenotypes distinguish the histological types of tumors. This article reviews the research status of pancreatic cancer related genes, in order to provide reference for early diagnosis and molecular targeted therapy.

[Keywords] Pancreatic neoplasms; DNA mutational analysis; Molecular targeted therapy

作者简介: 孙宜康, 硕士研究生, Email: yixiu1993@163.com (14BJZ46)

通信作者: 张易青, 主任医师, Email: zhangyiqing_zyq@sina.com

胰腺癌是一种常见的消化道恶性肿瘤,其特点是起病隐匿、恶性程度高、发展迅速且预后极差、五年生存率不到6%^[1-2]。在西方国家胰腺癌已跃居恶性肿瘤死亡的第四位,而到2030年胰腺癌预计将成为美国第二大癌症死亡原因^[3-4]。全世界胰腺癌的发病率与死亡率逐年增长,80%的癌症患者在确诊时已经发现有局部转移^[5]。胰腺癌好发于50岁以上人群,男性略多。手术是主要治疗方式,然而目前胰腺癌治愈性切除率仅5%,且术后并发症多,导致手术疗效不尽如人意^[6]。但对于未转移的胰腺癌患者的早期诊断和及时手术治疗,其五年生存率可达24%^[7]。近20年来,手术技术和围手术期的治疗都有了明显的提高,降低了手术死亡率。研究^[8]表明在专科医院接受过扩大根治术的胰腺癌患者的长期生存率提高了12%~40%。

胰腺癌起病隐匿,早期无特异性临床症状及体征,不能及时发现,大多数患者确诊时已出现远处转移,从而失去手术切除最佳时期。遗传学研究表明,胰腺癌原发于三种癌前病变:导管内乳头状黏液性肿瘤(IPMN)、黏液性囊肿肿瘤(MCN)、胰腺上皮内瘤变(PanIN)^[2],更多的为胰腺上皮内瘤变(PanIN1A、PanIN1B和PanIN3)^[9],但其中演变机制尚不明确。根据对基因序列的研究,已经确定不同的癌前病变与特定的基因突变相关,不同的基因表型区分了肿瘤的组织学类型^[10]。对这些突变基因的研究可能有助于在疾病的初期进行诊断。

研究^[11-12]发现K-ras基因的突变出现于90%以上的胰腺癌中,但它需要通过某种固定机制来激活其突变的发生,这为未来预防肿瘤的发生提供了新的思路。在大多数胰腺癌患者中发现重要的突变基因,如K-ras、p53、SMAD4和p16/CDKN2A^[13]。胰腺上皮内瘤变(PanIN1A)与K-ras基因突变有关^[11]。抑癌基因p16/CDKN2A、SMAD4和p53的突变也被认为参与了胰腺癌的发病过程^[14]。Masetti等^[15]表明,K-ras、p53、SMAD4基因突变与胰腺癌的预后不良有关。国内最近研究结果^[16]表明胰腺导管腺癌组织中组织激肽释放酶(KLK7)呈高表达状态,是胰腺癌脉管侵犯的独立危险因素,且KLK7可以促进胰腺癌细胞增殖,增加胰腺癌细胞侵袭迁移能力。研究显示^[17]胰腺癌组织中转移相关蛋白1(MTA1蛋白)高表达的患者预后较差。对胰腺癌患者进行基因组分析可能为胰腺癌的早期诊断及改善预后开辟一条新的道路,也会成为新的治疗策略的关键点,

为靶向治疗提供了机会^[18]。

肿瘤微环境由多种成分构成,其中包括成纤维细胞、免疫细胞、血管内皮细胞、细胞外间质。肿瘤细胞的生长、迁移、侵袭性血管生成及其免疫机制都与其所在的微环境息息相关^[19]。Yang等^[20]研究显示巨噬细胞移动抑制因子(MIF)在胰腺癌组织中存在异常表达现象,这与肿瘤具有高侵袭性有关。因此,这些也可能提供一个新的靶向治疗途径。

胰腺癌的相关基因突变可分成3种:(1)致癌基因K-ras的活化;(2)抑癌基因的失活(p53、p16/CDKN2A、SMAD4);(3)错配修复基因的失活(hMLH1、hMSH2),这些基因的突变均可导致肿瘤的发生。致癌基因通过多种机制被激活后,会促进肿瘤的发生。

最常见的突变是12号染色体上的K-ras基因^[21]。K-ras基因的过度活化机制是一个复杂的过程。它限制三磷酸鸟苷(GTP)与信号分子相互作用,调节细胞活性。如果没有与鸟嘌呤核苷酸交换因子的相互作用,这种结合率非常低。生长因子、细胞因子、激素、神经递质等受体直接或间接激活K-ras基因,增加鸟嘌呤核苷酸交换因子的通路^[22]。细胞对输入信号反应后,K-ras基因失活,GTP被水解。K-ras基因中的特殊突变减少了这种水解过程,使K-ras基因保持活性。胰腺癌的发生需要高水平的持续K-ras基因活性^[23]。

另一个不常见的突变是位于7号染色体上的BRAF致癌基因。K-ras和BRAF相关信号通路转导对于大多数胰腺癌的发生具有重要意义。丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶(BRAF)是K-ras基因的下游效应因子,在K-ras的激活突变中占有重要地位。它可能在不久的将来成为一种新的治疗策略^[24]。K-ras还能诱导磷脂肌醇3-激酶(PI3K)的活化,从而控制细胞的生长、存活和迁移。磷脂肌醇3-激酶的激活,也称为蛋白激酶b(PKB)/mTOR通路,与胰腺癌预后不良有关。抑制该途径可能具有抗肿瘤活性作用^[24]。肿瘤抑制基因被灭活时,肿瘤的生长将被促进^[24-25]。

位于9号染色体上的p16/CDKN2A基因是最常见的失活抑制基因之一。蛋白p16属于抑制细胞周期蛋白依赖性激酶(CDK)家族,可以阻止细胞周期蛋白磷酸化,并作为细胞周期调节因子^[26]。位于17号染色体上的p53基因的抑制是癌症中最常见的表型。蛋白p53在细胞对细胞毒性应激的反应中

起着关键作用,通过参与细胞周期阻滞和细胞凋亡的过程来调节细胞的反应。p53 的缺失会促进肿瘤细胞的生长,增加肿瘤细胞的存活率和遗传不稳定性。此外,p53 刺激蛋白 p21 的产生,这有助于修复受损的 DNA^[26]。DPC4 (Smad4) 是 18 号染色体上的另一个抑癌基因,在胰腺癌中常被灭活。该转录因子 Smad4 是转化生长因子- β (TGF- β) 信号通路的重要调节因子。它的丢失导致生长抑制的降低^[26]。位于 3 号染色体上的 hMLH1 基因编码一个蛋白质,在 DNA 修复中起着重要作用。该蛋白与 DNA 错配修复蛋白 hMSH2 (由位于 2 号染色体上的 hMSH2 基因编码) 结合形成一个蛋白质复合体。它可以降低 DNA 复制时细胞分裂所出现的错误^[27]。MicroRNAs 是 RNA 的一个短片段,参与调控其他基因的表达。在 DNA 损伤后,它们表现出 p53 依赖基因的上调^[25]。端粒是染色体末端的帽状结构,它保护染色体末端的序列,防止染色体末端异常结合。端粒缩短出现在胰腺癌发生的早期^[27]。

免疫治疗、基因治疗和抗血管生成药物治疗是目前胰腺癌治疗中最重要、最有前景的新研究领域。在过往的研究中发现癌细胞会产生特定的抗原,因此可以寻找通过自身免疫系统抵抗抗原的方法进行治疗。胰腺癌表达多种抗原,也并非每一种都具有特异性。最常见的包括 CA199、CA50、CEA、GA733、MUC-1、CAM 和 HER2。非特异性和特异性方法均可诱导免疫系统对它们的刺激,从而抑制肿瘤的发生。采用非特异性细胞因子(IL-2、IL-4、IL-6、IL-12、IFN- α 、INF- γ 、GM-CSF) 诱导免疫细胞的活化和增殖。具体的方法包括使用抗肿瘤抗原的单克隆抗体和使用灭活癌细胞的疫苗^[28]。胰腺癌的基因治疗是基于特定的基因突变与肿瘤发生和扩散相关这一事实。阻断这些基因的激活是基因治疗的一个目标。除 K-ras 基因外,抑癌基因 p53、抗血管生成基因 VEGFR、自杀基因 HSK-TK (单纯疱疹病毒胸苷激酶)、胞嘧啶脱氨酶、细胞色素 p450 和多种细胞因子基因均可作为基因治疗的靶点^[29]。最新研究结果^[31]显示在 SW1990 胰腺癌细胞中观察到抗凋亡蛋白 BCL-2 的扩增,认为 BCL-2 的扩增有利于恶性肿瘤细胞的存活;木犀草素通过靶向 BCL-2 从而触发 SW1990 胰腺癌细胞凋亡,这有可能成为胰腺癌治疗的新药物。

血管生成在肿瘤的发生和扩散过程中起着关键作用。有许多因素导致胰腺癌的血管生成,如血小

板反应素-1,白细胞介素-8、趋化因子、生长转化因子、血小板原型内皮细胞生长因子和血管内皮生长因子。各种内源性和外源性物质对它们进行了研究,其中一些是以单克隆抗体的形式出现。抗血管生成治疗的理念是基于承认抑制血管生成可阻止营养支持从而限制肿瘤的生长,导致其缩小^[31]。然而,目前的临床实验^[32]显示贝伐单抗联合厄洛替尼、吉西他滨对晚期有转移的胰腺癌患者并没有明显益处。

参考文献

- [1] BEEGLYFADIEL A, LUU H N, DU L, et al. Early onset pancreatic malignancies: Clinical characteristics and survival associations [J]. *Int J Cancer*, 2016, 139(10): 2169-2177.
- [2] CAMARA S N, YIN T, YANG M, et al. High risk factors of pancreatic carcinoma [J]. *J Huazhong Univ Sci Technol (Med Sci)*, 2016, 36(3): 295-304.
- [3] SIEGEL R L, MILLER K D, JEMAL A. Cancer statistics, 2015 [J]. *Ca-cancer J Clin*, 2015, 65(1): 5-29.
- [4] KAMISAWA T, WOOD L D, ITOI T, et al. Pancreatic cancer [J]. *Lancet*, 2016, 388(10039): 73-85.
- [5] ZHANG Q B, ZENG L J, CHEN Y T, et al. Pancreatic cancer epidemiology, detection, and management [J]. *Gastroent Res Pract*, 2016; 1-10.
- [6] THE SURGERY OF CHINESE MEDICAL ASSOCIATION BRANCH OF PANCREATIC SURGERY GROUP. Guide of diagnosis and treatment of pancreatic cancer (2014 edition) [J]. *Pract Surg Mag*, 2014, 13(11): 831-837.
- [7] SOHN T, YEO C, LILLEMOR K, et al. Resected adenocarcinoma of the pancreas-616 patients: Results, outcome and prognostic indicators [J]. *J Gastrointest Surg*, 2000, 4(6): 567-579.
- [8] WINTER J M, CAMERON J L, CAMPBELL K A, et al. 1423 pancreaticoduodenectomies for pancreatic cancer: A single-institution experience [J]. *J of Gastrointest Surg*, 2006, 10(9): 1199-1211.
- [9] MACGREGOR-DAS A M, IACOBUIO-DONAHUE C A. Molecular pathways in pancreatic carcinogenesis [J]. *J Surg Oncol*, 2013, 107(1): 8-14.
- [10] MURPHY S J, HART S N, LIMA J F, et al. Genetic alterations associated with progression from pancreatic intraepithelial neoplasia to invasive pancreatic tumor [J]. *Gastroenterology*, 2013, 145(5): 1098-1109.
- [11] MUELLER S, ENGLEITNER T, MARESCH R, et al. Evolutionary routes and KRAS dosage define pancreatic cancer phenotypes [J]. *Nature*, 2018, 554(7690): 62-68.

- [12] HUANG H, DANILUK J, LIU Y, et al. Oncogenic K-Ras requires activation for enhanced activity [J]. *Oncogene*, 2013, 33(4):532-535.
- [13] KASSAHN K S. Pancreatic cancer genomes reveal aberrations in axon guidance pathway genes [J]. *Nature*, 2012, 491(7424):399.
- [14] DE B U, GARCÍA CASADO Z, BAÑULS J, et al. CDKN2A germline alterations in melanoma patients with personal or familial history of pancreatic cancer [J]. *Melanoma Res*, 2018(3):1.
- [15] MASETTI M, ACQUAVIVA G, VISANI M, et al. Long-term survivors of pancreatic adenocarcinoma show low rates of genetic alterations in KRAS, TP53 and SMAD4 [J]. *Cancer Biomark*, 2018, 21(2):1-12.
- [16] 郑苏丽, 冯梦宇, 杨刚, 等. KLK7 在胰腺癌中的表达及其对胰腺癌细胞生物学行为的影响 [J]. *中华外科杂志*, 2018, 56(5):391-397.
- [17] PAVLIDIS E T, LAMBROPOULOU M, SYMEONIDIS N G, et al. The immunohistochemical expression MTA 1 protein and its prognostic value in pancreatic cancer [J]. *J Invest Surg*, 2017, 31(5):1.
- [18] BAILEY P, CHANG D K, NONES K, et al. Genomic analyses identify molecular subtypes of pancreatic cancer [J]. *Nature*, 2016, 531(7592):47-52.
- [19] WELSCH T, KLEEFF J, FRIESS H. Molecular pathogenesis of pancreatic cancer: advances and challenges [J]. *Curr Mol Med*, 2007, 7(5):504-521.
- [20] YANG S, HE P, WANG J, et al. A novel MIF signaling pathway drives the malignant character of pancreatic cancer by targeting NR3C2 [J]. *Cancer Res*, 2016, 76(13):3838.
- [21] JONES S, ZHANG X, PARSONS D W, et al. Core signaling pathways in human pancreatic cancers revealed by global genomic analyses [J]. *Science*, 2009, 321(5897):1801-1806.
- [22] ESER S, SCHNIEKE A, SCHNEIDER G, et al. Oncogenic KRAS signalling in pancreatic cancer [J]. *Brit J Cancer*, 2014, 111(5):817-822.
- [23] BRYANT K L, MANCIAS J D, KIMMELMAN A C, et al. KRAS; feeding pancreatic cancer proliferation [J]. *Trends Biochem Sci*, 2014, 39(2):91-100.
- [24] MATTHAIOS D, ZARO GOULIDIS P, BALGOURANIDOU I, et al. Molecular pathogenesis of pancreatic cancer and clinical perspectives [J]. *Oncology*, 2011, 81(3/4):259-272.
- [25] GRANT T J, HUA K, SINGH A. Molecular pathogenesis of pancreatic cancer [J]. *Prog Mole Biol Transl*, 2016, 144:241.
- [26] KOORSTRA J B, HUSTINX S R, OFFERHAUS G J, et al. Pancreatic carcinogenesis [J]. *Pancreatology*, 2008, 8(2):110-125.
- [27] HILGERS W, ROSTY C, HAHN S A. Molecular pathogenesis of pancreatic cancer [J]. *Best Pract Res Cl Ga*, 2002, 16(1):17-35.
- [28] KAJIHARA M, TAKAKURA K, KANAI T, et al. Advances in inducing adaptive immunity using cell-based cancer vaccines: Clinical applications in pancreatic cancer [J]. *World J Gastroenterol*, 2016, 22(18):4446.
- [29] LIU S X, XIA Z S, ZHONG Y Q. Gene therapy in pancreatic cancer [J]. *World J Gastroenterol*, 2014, 20(37):13343-13368.
- [30] LI Z, ZHANG Y, CHEN L, et al. The dietary compound luteolin inhibits pancreatic cancer growth by targeting BCL-2 [J]. *Food Funct*, 2018, 9(5):3018.
- [31] PAVLIDIS E T, PAVLIDIS T E. Role of bevacizumab in colorectal cancer growth and its adverse effects: A review [J]. *World J Gastroenterol*, 2013, 19(31):5051-5060.
- [32] SAHORA K, SCHINDL M, KUEHRER I, et al. A phase II trial of two durations of Bevacizumab added to neoadjuvant gemcitabine for borderline and locally advanced pancreatic cancer [J]. *Anticancer Res*, 2014, 34(5):2377.

(收稿日期:2018-06-20)