

(上接第20版)

专题嘉宾

沈阳军区总医院消化内科
北京协和医院消化科
上海交通大学医学院附属瑞金医院消化科
上海长海医院消化内科

郭晓钟
钱家鸣
袁耀宗
杜奕奇



郭晓钟 教授



钱家鸣 教授



袁耀宗 教授



杜奕奇 教授

袁耀宗：胰腺癌与糖尿病的前世今生

“糖尿病与胰腺癌关系密切而复杂。长期糖尿病是胰腺癌发生的危险因素之一，新发糖尿病患者可能是胰腺癌诱发的早期症状。糖尿病可能通过不同因素影响胰腺癌预后。因此，期待有更多高质量、大样本多中心研究的公布。”

胰腺癌与糖尿病“相伴相依”

多项研究显示，糖尿病是胰腺癌的危险因素，其总体危险系数为1.4~2.1。

除糖尿病本身外，糖尿病相关药物的应用也可能影响胰腺癌的发生。

多项研究表明，抗糖尿病药物可能会改变胰腺癌的风险。回顾性研究表明，应用胰岛素可增加胰腺癌风险，应用二甲双胍可能减低其风险。一项Meta分析显示，服用磺脲类患者增加了70%的胰腺癌发病风险。近期，《美国医学会杂志》上发表的

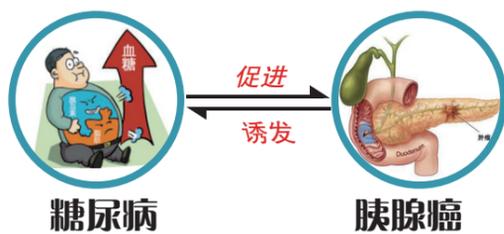


图4 胰腺癌与糖尿病具有双向的相互作用

一项研究显示，吡格列酮可增加胰腺癌和前列腺癌的发生率，胰腺癌的危险系数为1.4。

由于研究方法各异，各文献报道胰腺癌患者伴发糖尿病的概率不一。回顾性分析表明，胰腺癌患者中37.5%伴发糖尿病；Pannala等研

究发现，胰腺癌患者中糖尿病发生率为47%，是年龄匹配的非癌症人群的近7倍，34%的胰腺癌患者葡萄糖耐量异常未达到糖尿病诊断标准；笔者团队前期研究显示，约44.7%行手术治疗的胰腺癌患者伴有糖尿病。

新发糖尿病或为胰腺癌“症状”

目前，有学者认为新发糖尿病是胰腺癌的“症状”，可能作为胰腺癌早期诊断的线索。原因有三。由于胰腺癌伴发糖尿病比例较高，且伴发糖尿病的胰腺癌确诊患者中无症状者较不伴有糖尿病患者多，因此建立基于NODM筛查胰腺癌的策略或有助提高胰腺癌早期诊断率。

然而，由于新发糖尿病患者发生胰腺癌比

例较低，有研究提示，糖尿病诊断后3年内发生胰腺癌的比例约为0.85%，需要有效的手段鉴别胰腺癌相关糖尿病

和2型糖尿病，但目前缺乏具有较好的成本-效益比的鉴别手段。因此，寻找更有效的标志物和筛查手段是关键。

新发糖尿病可作为胰腺癌早诊线索的三大原因

- ★ 新发糖尿病发生与胰腺癌的风险高于长期糖尿病患者。
- ★ 胰腺癌伴发的糖尿病患者中大部分是在胰腺癌诊断数年前新发的糖尿病。
- ★ 有研究显示，胰腺癌切除后糖尿病状况得到改善，主要见于新发糖尿病患者。

糖尿病或影响胰腺癌预后

糖尿病对胰腺癌预后的影响作用尚不明确，多数研究支持糖尿病是胰腺癌预后的不良因素之一。

近期，Mao等对29项研究进行了Meta分析，结果提示，胰腺癌伴糖尿病患者的病死率显著高于无糖尿病患者

(危险比=1.13, 95% CI, 1.04~1.22)。胰腺癌伴发的糖尿病具有异质性，预后受以下三种因素干扰。

- ★ 新发糖尿病和长期糖尿病可能对预后影响不同。
- ★ 血糖状态可能是影响胰腺癌重要的预后因素。
- ★ 降糖药物的使用也可能与胰腺癌预后有关。

杜奕奇：精准治疗“路漫漫其修远兮”

“与其他肿瘤相比，如肺癌和乳腺癌等已有多种“精准”的靶向治疗药物，胰腺癌的临床治疗还停留在“非精准”时代，广泛采用的吉西他滨方案有效率仅30%，5-氟尿嘧啶、亚叶酸钙、伊立替康和奥沙利铂化学治疗方案不良反应大，而唯一体现精准治疗的靶向药物厄洛替尼疗效有限。因此，实现胰腺癌的精准诊治值得关注。”

胰腺癌精准诊治是趋势

曲妥单抗对乳腺癌的成功治疗是目前精准治疗领域的范例。对于HER2阳性的患者，采用曲妥单抗进行精准靶向治疗，在早期和转移性乳腺癌患者中均显示出很好的疗效。

胰腺癌经历从“正常细胞-上皮内瘤变-

原位肿瘤-转移癌”的序贯发展过程，其中也发现了一系列在胰腺癌发病中发挥重要作用的突变基因，如K-ras、p53等。但与其他肿瘤不同，K-ras基因突变率很高(>80%)，且出现于早期，因此很难作为早期诊断的靶点。K-ras基

因作为判断EGFR抑制剂等靶向药物的疗效也难以实施，因为大部分胰腺癌是突变型K-ras，因此，Ras基因的激活不受EGFR调控。EGFR抑制剂理论上对其无效，这也是厄洛替尼对延长胰腺癌患者生存期作用非常有限的原因。

精准治疗的前提是早诊

CA19-9是目前最常用的胰腺癌血清标志物，然而其特异度与敏感度决定其难以成为理想的胰腺癌筛查标志物。一项关于胰腺

癌基因变化时机的研究显示，从首个基因突变发生到原位癌形成至少需10年，而肿瘤细胞获得转移能力则额外需5年，发生转移

至患者死亡需2年。这些数据提供了一个审视胰腺癌发生的基因学特征的全新角度，也充分证明胰腺癌早期诊断确实可行。

三大突破口：发病机制、分子分型、免疫治疗

胰腺癌发病过程不明，但越来越多证据表明，肿瘤的发生是不可预测的失控突变与遗传和环境因素共同作用的结果。因此，精准治疗亦有赖于更深入的胰腺癌发病机制研究。

不同的分子分型肿瘤组织对治疗的应答率不同。基于分子分型建

立的胰腺癌新分类系统有助于新治疗策略的选择和新药的开发，具有重要的指导意义。

然而，胰腺癌基因学的复杂性决定了单一的组学研究很难完整地解释疾病整体的生物学行为，从而进行精准的疾病区分。因此，基因组、转录组、表观遗传

组的整合研究可能是开发精准胰腺癌分子分型药物的关键。

免疫细胞治疗开始步入个体化的精准免疫细胞治疗时代。作为目前推广的新一代精准医疗治疗技术之一，精准细胞免疫治疗具有独特优势，有望成为胰腺癌精准医疗的重要突破口。

胰腺癌精准治疗现状尚堪忧

胰腺癌的治疗现状仍然令人失望，已完成的药物临床试验研究结果多为阴性。要克服以下缺陷，需要改进现有的药物疗效评价体系，获得更加实时、动态且微创的肿瘤信息监测手段，才能更好地发挥精准治疗的作用。

- 1 胰腺癌较少见，且大多数患者就诊时已处于晚期，失去手术机会，难以获取组织样本。
- 2 胰腺癌基因测序研究样本数量少，往往不超过百例。
- 3 胰腺癌为富间质肿瘤，难以获得较纯净的细胞，制约了基因检测技术的应用。
- 4 胰腺癌异质性高，单一的精准靶向药物效果有限，需要针对多个关键靶点同时治疗。
- 5 肿瘤细胞有迅速突变的能力，可绕过被靶向的治疗分子及其下游通路，重新获得驱动突变。使得患者反复接受不同靶向药物治疗，造成巨大的医疗负担。

本版制图 / 林丽