



doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2014.09.018
http://www.zpwz.net/CN/abstract/abstract4028.shtml

· 文献综述 ·

胰腺癌的分子病理学研究进展

宁振¹, 谭广¹, 巩鹏¹, 王阿曼², 刘基巍² 综述 王忠裕¹ 审校

(大连医科大学附属第一医院 1. 肝胆外科 2. 肿瘤科, 辽宁大连 116000)

摘要

胰腺癌是一种致死性极高的恶性肿瘤, 且治疗效果不佳, 预后极差。近年来基础实验分子技术的发展为胰腺癌发生分子机制的研究提供了平台。更好的明确胰腺癌的分子病理特点对于胰腺癌的早期诊断、治疗和预后具有重大意义。笔者对胰腺癌分子病理学的最新研究进展进行综述。

[中国普通外科杂志, 2014, 23(9):1253-1257]

关键词

胰腺肿瘤 / 病因学; 病理过程; 信号传导; 综述文献
中图分类号: R735.9

Progression on molecular pathology of pancreatic cancer

NING Zhen¹, TAN Guang¹, GONG Peng¹, WANG Aman², LIU Jiwei², WANG Zhongyu¹

(1. Department of Hepatobiliary Surgery 2. Department of Oncology, the First Affiliated Hospital, Dalian Medical University, Dalian 116011, China)

Corresponding author: WANG Zhongyu, Email: wangzhongyudl@126.com

ABSTRACT

Pancreatic cancer is a highly lethal malignancy that responds poorly to current treatments and therefore has a dismal survival rate. Current progress in experimental molecular techniques has enabled detailed understanding of the molecular processes of pancreatic cancer development. Understanding of the molecular pathology should promote the development of new methodology for early diagnosis of pancreatic cancer, facilitate improvement in current approaches for pancreatic cancer treatment and improve its prognosis. Here, the authors present the current knowledge about the molecular alterations found in pancreatic cancer.

[Chinese Journal of General Surgery, 2014, 23(9):1253-1257]

KEYWORDS

Pancreatic Neoplasms/etiol; Pathologic Processes; Signal Transduction; Review
CLC number: R735.9

胰腺癌是全世界范围内致死率极高的恶性肿瘤之一。由于起病隐匿, 60%的胰腺癌患者确诊时已存在远处转移, 且对传统放化疗等治疗手段不

敏感, 故预后极差, 中位生存期仅6~9个月, 总体5年生存率不足5%^[1]。更好地明确胰腺癌的发生及侵袭转移的分子机制对于胰腺癌的早期诊断、疗效及预后的改善至关重要。

基金项目: 辽宁省科技计划资助项目(2006225001-10)。

收稿日期: 2014-05-23; 修订日期: 2014-08-08。

作者简介: 宁振, 大连医科大学附属第一医院住院医师, 主要从事肝胆胰外科基础与临床方面的研究。

通信作者: 王忠裕, Email: wangzhongyudl@126.com

1 胰腺癌的多阶段癌变过程

胰腺导管腺癌(PDA)是胰腺癌最常见的病理类型, 其次是囊性癌、神经内分泌肿瘤、肉瘤、腺泡细胞癌和淋巴瘤。正常胰腺细胞的癌变过程

中涉及多个以逐渐增加的异性型为特征的癌前病变阶段。这些癌前病变多数为胰腺上皮内瘤变 (PanIN), 其他类型的胰腺癌中也可见导管内乳头状黏液瘤 (IPMD) 和黏液囊性囊性瘤 (MCN)。国际上将 PanIN 分为 3 个亚型: PanIN-1 (低度异型)、PanIN-2 (中度异型)、PanIN-3 (高度异型)。PanIN 演变为 PDA 涉及多个癌基因和抑癌基因参与的多个步骤并逐步获得导管表型。然而, 最近研究发现 K-ras 基因诱导的腺泡向导管转化 (acinar-to-ductal metaplasia, ADM) 形成的管状复合结构也可导致 PDA 发生, 该过程主要涉及腺泡中央细胞的增多和腺泡细胞的凋亡, 还可伴有酶的合成减少、细胞形态改变及周围间质的炎症反应。

2 胰腺癌的遗传和分子特征

2.1 癌基因与抑癌基因

2.1.1 K-ras 基因 K-ras 基因能够编码一种具有内源性鸟苷酸三磷酸酶 (GTPase) 活性的膜结合 ras 蛋白。K-ras 基因突变可导致 GTP 酶功能受损, 使生长信号持续活化而发生癌变^[2]。超过 90% 的胰腺癌中存在 K-ras 基因突变, 且多位于 12 密码子^[3]。K-ras 基因突变是胰腺癌发生中的特征性早期遗传事件之一, 在正常胰腺组织中极为罕见, 而在早期和进展期胰腺癌中发生率分别达 30% 和 100%。研究^[4]发现 36%、44% 和 87% 的 PanIN-1、PanIN-2 和 PanIN-3 病变中可以检测到 K-ras 基因突变。Chen 等^[5]发现晚期胰腺癌患者血浆中 K-ras 突变状态与胰腺癌的分期和肝转移等临床因素相关, 且野生型患者的总生存期 (OS) 显著优于突变型。针对 K-ras 基因阻断其下游信号分子是具有前景的 PDA 治疗策略之一。新型 ras 抑制剂 Salirasib 的 I 期临床研究中联合吉西他滨在晚期胰腺癌显示了较好的疗效和安全性^[6]。此外, 一项 II 期临床研究显示胰腺癌术后接受 K-ras 基因多肽疫苗治疗, 10 年生存率高达 20%^[7]。

2.1.2 P16^{INK4A} P16^{INK4A} 蛋白能够抑制 Rb 磷酸化, 调控细胞周期进程, 其缺失能够导致异常的 Rb 磷酸化并促进细胞周期 G1/S 期转化。在散发性 PDA 中, 80%~95% 的患者伴有抑癌基因 P16^{INK4A} 功能丧失, 多为基因缺失、基因突变或启动子甲基化。P16^{INK4A} 失活发生在 PanIN 的早期阶段, 能够增加慢性胰腺炎和潜在肿瘤个体的癌变风险并能够增加 PDA 的侵袭性。P16^{INK4A} 甲基化是判断胰腺上

皮细胞恶性程度的指标之一, 可用于病理活检胰腺标本良恶性的鉴别^[8]。然而, 单独检测 p16^{INK4A} 或联合其他分子标志物因缺乏敏感性和特异性尚不适用于临床诊断。Jeong 等^[9]研究发现胰腺癌组织 P16^{INK4A} 缺失与疾病分期、淋巴结转移, 但与 OS 无关。Chang 等^[10]发现胰腺癌标本中 P16^{INK4A} 表达与 OS 有关, 但与疾病进展时间 (PFS) 无关。

2.1.3 DPC4/SMAD4 DPC4/SMAD4 基因是 1996 年 Hahn 等首先报道的一种抑癌基因, 其缺失可导致细胞加速生长及恶性转化。SMAD4 是 TGF- β 信号传导通路中的关键分子。TGF- β 信号分子与胞膜受体结合后, 使胞内靶蛋白 SMAD2 和 SMAD3 激活并与 SMAD4 形成复合物, 从而抑制生长信号。55% 的 PDA 中存在 DPC4/SMAD4 失活, 其中, 35% 为等位基因纯合性缺失, 20% 为杂合性缺失及点突变^[11]。DPC4/SMAD4 缺失在 PDA 中敏感性和特异性均较高, 且多发生在 PanIN 的较晚阶段^[12]。Biankin 等^[13]发现 DPC4/SMAD4 与胰腺癌的可切除性及 OS 显著相关。Crane 等^[14]进行的 III 期临床研究中局部进展期 PDA 患者给予西妥昔单抗联合化疗, 出现远处转移者多伴有 DPC4/SMAD4 缺失, 而仅有局部进展者则无。这表明确诊时 DPC4/SMAD4 状态或许可作为局部进展期 PDA 个体化治疗的分层因素。

2.1.4 前列腺干细胞抗原 前列腺干细胞抗原 (prostate stem cell antigen, PSCA) 是一种 GPI 锚定细胞膜糖蛋白, 属于 Thy21/Ly26 超家族成员, 在人体前列腺、膀胱、肾、皮肤、食道、胃和胎盘上皮细胞中均可见表达, 能够参与机体细胞内信号传导及细胞间黏附等过程^[15]。PSCA 在绝大多数 PDA 中过表达, 且多表达于胰腺上皮细胞, 而良性病变中不表达。由于 PSCA 多聚集于膜腔边缘, 可在血液及胰液中检出, 可作为胰腺癌的诊断手段之一。Cunha 等^[16]在胰腺癌患者胰液和组织样本中进行 30 个基因的 mRNA 检测, 结果发现癌组织中 PSCA 表达显著高于癌旁组织, 并显示胰液 RNA 和基因表达分析有助于良恶性胰腺病变的鉴别, 尤其在组织样本量不足时具有很好的临床应用价值。

2.1.5 乳腺癌易感基因 乳腺癌易感基因 (breast cancer antigen gene 2, BRCA2) 编码 3 418 个氨基酸组成的细胞核内磷蛋白。正常 BRCA2 蛋白参与基因转录调控、染色质重塑、DNA 损伤修复、染色质不稳定性等多个过程^[17]。BRCA2 失活可导

致染色体不稳定进而诱发肿瘤。BRCA2 基因胚系突变是家族性胰腺癌中最常见的突变类型,发生率约为 17%,而在散发性胰腺癌中则为 7.3%^[18]。对不同阶段的 PanIN 进行检测发现部分 PanIN-3 存在杂合性缺失, PanIN-1 则无,这表明 BRCA2 基因突变可能是胰腺癌发生的较晚事件。BRCA2 蛋白还可与 FANCG 蛋白互补参与 DNA 链间交联修复。vander Heijden 等^[19]研究发现存在 BRCA/FA 基因突变的 PDA 对于引起 DNA 交联的化疗药物(如丝裂霉素 C)更为敏感。Naderi 等^[20]发现 BRCA2 基因突变携带者患胰腺癌的风险是普通人群的 10 倍以上。

2.2 细胞表面蛋白

2.2.1 糖类抗原 CA19-9 CA19-9 是 1981 年发现的一种糖类蛋白标志物。尽管 CA19-9 最初仅作为结直肠癌的标志物,但很快发现其对于胰腺癌更具临床价值而得以广泛使用。其胰腺癌中常用于初步诊断以及疾病复发和疗效的监测。然而 CA19-9 的敏感性(41%~86%)和特异性(33%~100%)较低^[21-22],一些良性疾病如胆汁性肝硬化、胆道梗阻及腹水也中可见升高,因此 CA19-9 并非胰腺癌理想的肿瘤标志物。2006 年美国 ASCO 在胃肠道肿瘤标志物的更新中不推荐 CA19-9 用于胰腺癌的筛查或诊断。

2.2.2 MUC1 Mucin (MUC) 是一种高度糖基化的高分子量膜结合型黏蛋白,参与细胞黏附、细胞间信号传导等多个过程。MUC 在 PanIN 和胰腺导管内乳头状粘液腺瘤中也可见高表达,在 PDA 和转移灶中表达率可达 60% 和 100%^[23],因而可用于 PDA 与壶腹周围癌的鉴别。Besmer 等^[24]在小鼠胰腺癌致瘤模型中研究发现 MUC1 表达与致瘤能力、转移潜能、细胞增殖和细胞周期进程均相关。研究显示在接受胰十二指肠切除术的患者中 MUC1 表达与不良预后相关^[25]。Kondo 等^[26]在不可切除或复发性胰腺癌中采用 MUC1 作为抗原诱导 MUC1-CTL 和树突状细胞生成进行免疫治疗,1 年生存率达 20%。

2.2.3 表皮生长因子受体 表皮生长因子受体(EGFR)是一种具有酪氨酸激酶活性的跨膜糖蛋白,在细胞生长、增殖和分化的过程中发挥重要作用。EGFR 基因在多种上皮来源的恶性肿瘤中均存在过表达。Immervoll 等^[27]在 PDA 组织中发现大部分存在 K-ras 基因 12 密码子突变,而均未见 BRAF 基因 11 外显子和 EGFR 基因 18-21 外显子

突变,这表明在其他肿瘤中常见的 BRAF 和 EGFR 突变极少出现在胰腺癌。研究显示 EGFR 通路涉及的 87 个基因能够预测 PDA 抗 EGFR 治疗的敏感性,且其过表达往往提示不良预后。西妥昔单抗是一种抗 EGFR 单克隆抗体,多数临床试验显示含吉西他滨方案化疗联合西妥昔单抗治疗胰腺癌 PFS 和 OS 均无改善^[28-29]。厄洛替尼作为 EGFR 小分子酪氨酸激酶抑制剂,II 期和 III 期临床试验中联合吉西他滨在 PDA 中显示出较好的疗效和安全性^[30-31]。

2.2.4 血管内皮生长因子 血管内皮生长因子(VEGF)是目前已知活性和特异性最强的血管生长因子,通过与受体结合使受体胞内酪氨酸残基磷酸化,诱导血管生成并增加血管的通透性,从而促进肿瘤转移。Rahbari 等^[32]发现胰腺癌患者血浆中 VEGF 表达水平与淋巴结转移和 OS 密切相关。贝伐单抗是一种以 VEGF 为靶点的抗血管生成单克隆抗体,在 III 期临床试验中进展期胰腺癌患者给予贝伐单抗+吉西他滨对比单药吉西他滨治疗未显示出生存优势^[33]。

2.2.5 人类核苷酸平衡转运体 1 人类核苷酸平衡转运体 1(hENT1)主要参与吉西他滨的跨膜吸收和转运过程。研究发现 hENT1 高表达的胰腺癌患者预后较差,但接受含吉西他滨方案化疗可获得更长的 PFS。Okazaki 等^[34]在 154 例术前接受吉西他滨+放疗治疗的潜在可切除 PDC 患者中检测了 hENT1 基因的 17 个单核苷酸多态性(SNP),结果显示携带单个 SNP 与 OS 无关,而携带多个 SNP 者 OS 更差。一项 III 期临床试验显示胰腺癌术后接受吉西他滨辅助治疗者 hENT1 表达水平与 DFS 和 OS 显著相关^[35]。

2.3 信号传导通路

2.3.1 Hedgehog 通路 Hedgehog (Hh) 信号传导通路在胚胎发育、细胞增殖分化以及肿瘤侵袭转移等病理生理过程中均发挥重要作用。研究发现在损伤的正常胰腺组织中也可见少量 Hh 配体表达,而 PanIN 中则存在 Hh 信号通路的持续活化,这表明 Hh 信号通路的异常活化参与了胰腺癌的发生发展过程。一项研究^[36]在 26 种胰腺癌细胞系中均发现 Hh 信号通路的异常活化,采用特异性 Hh 通路抑制剂可抑制细胞增殖。另一项研究构建了胰腺特异性 Pdx-1 启动子的 Shh 转基因小鼠模型,发现 Shh 配体在胰腺内胚层和类似于 PanIN-1~2 的异常管状结构中表达,且伴有多见于胰腺癌发生早期的 KRAS 突变和 HER-2/neu 过表达^[37]。胰

腺癌细胞能够分泌 Hh 配体, 在周围基质中激活 Hedgehog 通路, 引起显著的结缔组织反应, 并能够激活肿瘤干细胞, 促进肿瘤转移。

2.3.2 Wnt 通路 Wnt 信号传导通路是真核生物中普遍存在的高度保守的信号通路, 参与胚胎发育、肿瘤的侵袭转移等过程中发挥重要作用。 β -catenin 是 Wnt 信号通路中的关键调控分子。Wnt/ β -catenin 信号通路在胰腺癌的发生发展中起重要作用。研究^[38]发现 β -catenin 持续活化可导致 PanIN 及胰腺癌发生。Zhang 等^[39]发现下调 Wnt 通路活性可明显延长 PanIN 的发生进程。Ripka 等^[40]发现 Wnt 通路异常活化可显著促进胰腺癌细胞的增殖、侵袭和转移活性, 并能够诱导胰腺癌细胞上皮-间充质转化 (EMT)。

2.3.3 Notch 通路 经典的 Notch 信号传导通路在胚胎发育、细胞增殖分化、细胞粘附、细胞凋亡及肿瘤发生等过程中发挥重要作用。Notch 信号通路异常激活可能参与了胰腺癌的发生和发展过程。研究发现 Notch mRNA 在人和小鼠癌前病变及胰腺癌组织中均出现过表达。Büchler 等^[41]发现 Notch-1 和 Jagged-1 在胰腺癌细胞系及组织样本中表达显著上调, 且能够促进肿瘤血管生成, 进而参与胰腺癌的发生发展及侵袭转移。Mullendore 等^[42]发现人胰腺癌细胞系中存在 Notch 配体显著过表达, 且证实 Notch 通路持续激活在胰腺癌的发展中起重要作用。此外, 多种基因重组小鼠 PDA 发展过程中的化生区域、各级别胰腺上皮内瘤变及癌组织中均显示出异常的 Notch-1 和 Hes1 表达。

3 小结与展望

近年来生物医学领域迅速发展, 但胰腺癌的治疗无论在基础或临床研究都面临着严峻的挑战。目前证实多种基因、分子、蛋白共同参与了胰腺癌的发生和侵袭转移, 特异性地阻断这些靶点有望为胰腺癌的治疗带来新的突破。未来胰腺癌治疗的需要个体化、多靶点、中西医结合治疗等多种治疗手段的综合应用。

参考文献

- [1] Chu D, Kohlmann W, Adler DG. Identification and screening of individuals at increased risk for pancreatic cancer with emphasis on known environmental and genetic factors and hereditary syndromes[J]. JOP, 2010, 11(3):203-212.
- [2] Collins MA, Pasca di Magliano M. Kras as a key oncogene and therapeutic target in pancreatic cancer[J]. Front Physiol, 2014, 4:407.
- [3] Hong SM, Park JY, Hruban RH, et al. Molecular signatures of pancreatic cancer[J]. Arch Pathol Lab Med, 2011, 135(6):716-727.
- [4] Löhr M, Klöppel G, Maisonneuve P, et al. Frequency of K-ras mutations in pancreatic intraductal neoplasias associated with pancreatic ductal adenocarcinoma and chronic pancreatitis: a meta-analysis[J]. Neoplasia, 2005, 7(1):17-23.
- [5] Chen H, Tu H, Meng ZQ, et al. K-ras mutational status predicts poor prognosis in unresectable pancreatic cancer[J]. Eur J Surg Oncol, 2010, 36(7):657-662.
- [6] Laheru D, Shah P, Rajeshkumar NV, et al. Integrated preclinical and clinical development of S-trans, trans-Farnesylthiosalicylic Acid (FTS, Salirasib) in pancreatic cancer[J]. Invest New Drugs, 2012, 30(6):2391-2399.
- [7] Wedén S, Klemp M, Gladhaug IP, et al. Long-term follow-up of patients with resected pancreatic cancer following vaccination against mutant K-ras[J]. Int J Cancer, 2011, 128(5):1120-1128.
- [8] 杨卫华, 王春友, 朱求实, 等. 胰腺癌中 p16 基因甲基化改变及其蛋白表达分析 [J]. 中国普通外科杂志, 2007, 16(5):446-450.
- [9] Jeong J, Park YN, Park JS, et al. Clinical significance of p16 protein expression loss and aberrant p53 protein expression in pancreatic cancer[J]. Yonsei Med J, 2005, 46(4):519-525.
- [10] Chang DT, Chapman CH, Norton JA, et al. Expression of p16(INK4A) but not hypoxia markers or poly adenosine diphosphate-ribose polymerase is associated with improved survival in patients with pancreatic adenocarcinoma[J]. Cancer, 2010, 116(22):5179-5187.
- [11] Koorstra JB, Hustinx SR, Offerhaus GJ, et al. Pancreatic carcinogenesis[J]. Pancreatol, 2008, 8(2):110-125.
- [12] Bardeesy N, Cheng KH, Berger JH, et al. Smad4 is dispensable for normal pancreas development yet critical in progression and tumor biology of pancreas cancer[J]. Genes Dev, 2006, 20(22):3130-3146.
- [13] Biankin AV, Morey AL, Lee CS, et al. DPC4/Smad4 expression and outcome in pancreatic ductal adenocarcinoma[J]. J Clin Oncol, 2002, 20(23):4531-4542.
- [14] Crane CH, Varadhachary GR, Yordy JS, et al. Phase II trial of cetuximab, gemcitabine, and oxaliplatin followed by chemoradiation with cetuximab for locally advanced (T4) pancreatic adenocarcinoma: correlation of Smad4(Dpc4) immunostaining with pattern of disease progression[J]. J Clin Oncol, 2011, 29(22):3037-3043.
- [15] 董金凯, 高江平, 于继云, 等. 前列腺干细胞抗原 (PSCA) 在肿瘤诊断及治疗中的应用 [J]. 现代生物医学进展, 2012, 12(8):1566-1568.
- [16] Oliveira-Cunha M, Byers RJ, Siriwardena AK. Poly(A) RT-PCR measurement of diagnostic genes in pancreatic juice in pancreatic cancer[J]. Br J Cancer, 2011, 104(3):514-519.
- [17] 熊鸣. 乳腺癌易感基因 BRCA1 的研究进展 [J]. 生命科学, 2012,

- 24(10):1197-1201.
- [18] Couch FJ, Johnson MR, Rabe KG, et al. The prevalence of BRCA2 mutations in familial pancreatic cancer[J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2007, 16(2):342-346.
- [19] vander Heijden MS, Brody JR, Dezentje DA, et al. In vivo therapeutic responses contingent on Fanconi anemia/BRCA2 status of the tumor[J]. *Clin Cancer Res*, 2005, 11(20):7508-7515.
- [20] Naderi A, Couch FJ. BRCA2 and pancreatic cancer[J]. *Int J Gastrointest Cancer*, 2002, 31(1/3):99-106.
- [21] Brand RE, Nolen BM, Zeh HJ, et al. Serum biomarker panels for the detection of pancreatic cancer[J]. *Clin Cancer Res*, 2011, 17(4):805-816.
- [22] B ü nger S, Laubert T, Roblick UJ, et al. Serum biomarkers for improved diagnostic of pancreatic cancer: a current overview[J]. *J Cancer Res ClinOncol*, 2011, 137(3):375-389.
- [23] Scwabas GM, Barton JG, Smyrk TC, et al. Frequency of subtypes of biliary intraductal papillary mucinous neoplasm and their MUC1, MUC2, and DPC4 expression patterns differ from pancreatic intraductal papillary mucinous neoplasm[J]. *J Am Coll Surg*, 2012, 214(1):27-32.
- [24] Besmer DM, Curry JM, Roy LD, et al. Pancreatic ductal adenocarcinoma mice lacking mucin 1 have a profound defect in tumor growth and metastasis[J]. *Cancer Res*, 2011, 71(13):4432-4442.
- [25] Lutz E, Yeo CJ, Lillemoe KD, et al. A lethally irradiated allogeneic granulocyte-macrophage colony stimulating factor-secreting tumor vaccine for pancreatic adenocarcinoma. A Phase II trial of safety, efficacy, and immune activation[J]. *Ann Surg*, 2011, 253(2):328-335.
- [26] Kondo H, Hazama S, Kawaoka T, et al. Adoptive immunotherapy for pancreatic cancer using MUC1 peptide-pulsed dendritic cells and activated T lymphocytes[J]. *Anticancer Res*, 2008, 28(1B):379-387.
- [27] Immervoll H, Hoem D, Kugarajh K, et al. Molecular analysis of the EGFR-RAS-RAF pathway in pancreatic ductal adenocarcinomas: lack of mutations in the BRAF and EGFR genes[J]. *Virchows Arch*, 2006, 448(6):788-796.
- [28] Cascinu S, Berardi R, Labianca R, et al. Cetuximab plus gemcitabine and cisplatin compared with gemcitabine and cisplatin alone in patients with advanced pancreatic cancer: a randomised, multicentre, phase II trial[J]. *Lancet Oncol*, 2008, 9(1):39-44.
- [29] Philip PA, Benedetti J, Corless CL, et al. Phase III study comparing gemcitabine plus cetuximab versus gemcitabine in patients with advanced pancreatic adenocarcinoma: Southwest Oncology Group-directed intergroup trial S0205[J]. *J Clin Oncol*, 2010, 28(22):3605-3610.
- [30] Okusaka T, Furuse J, Funakoshi A, et al. Phase II study of erlotinib plus gemcitabine in Japanese patients with unresectable pancreatic cancer[J]. *Cancer Sci*, 2011, 102(2):425-431.
- [31] Bao PQ, Ramanathan RK, Krasinkas A, et al. Phase II study of gemcitabine and erlotinib as adjuvant therapy for patients with resected pancreatic cancer[J]. *Ann Surg Oncol*, 2011, 18(4):1122-1129.
- [32] Rahbari NN, Schmidt T, Falk CS, et al. Expression and prognostic value of circulating angiogenic cytokines in pancreatic cancer[J]. *BMC Cancer*, 2011, 11:286. doi: 10.1186/1471-2407-11-286.
- [33] Kindler HL, Niedzwiecki D, Hollis D, et al. Gemcitabine plus bevacizumab compared with gemcitabine plus placebo in patients with advanced pancreatic cancer: phase III trial of the Cancer and Leukemia Group B (CALGB 80303)[J]. *J Clin Oncol*, 2010, 28(22):3617-3622.
- [34] Okazaki T, Javle M, Tanaka M, et al. Single nucleotide polymorphisms of gemcitabine metabolic genes and pancreatic cancer survival and drug toxicity[J]. *Clin Cancer Res*, 2010, 16(1):320-329.
- [35] Farrell JJ, Elsahh H, Garcia M, et al. Human equilibrative nucleoside transporter 1 levels predict response to gemcitabine in patients with pancreatic cancer[J]. *Gastroenterology*, 2009, 136(1):187-195.
- [36] Kaye H, Kleeff J, Keleg S, et al. Indian hedgehog signaling pathway: expression and regulation in pancreatic cancer[J]. *Int J Cancer*, 2004, 110(5):668-676.
- [37] Thayer SP, di Magliano MP, Heiser PW, et al. Hedgehog is an early and late mediator of pancreatic cancer tumorigenesis[J]. *Nature*, 2003, 425(6960):851-856.
- [38] Criscimanna A, Duan LJ, Rhodes JA, et al. PanIN-specific regulation of Wnt signaling by HIF2 α during early pancreatic tumorigenesis[J]. *Cancer Res*, 2013, 73(15):4781-4790.
- [39] Zhang Y, Morris JT 4th, Yan W, et al. Canonical wnt signaling is required for pancreatic carcinogenesis[J]. *Cancer Res*, 2013, 73(15):4909-4922.
- [40] Ripka S, König A, Buchholz M, et al. WNT5A--target of CUTL1 and potent modulator of tumor cell migration and invasion in pancreatic cancer[J]. *Carcinogenesis*, 2007, 28(6):1178-1187.
- [41] Büchler P, Gazdhar A, Schubert M, et al. The Notch signaling pathway is related to neurovascular progression of pancreatic cancer[J]. *Ann Surg*, 2005, 242(6):791-800.
- [42] Mullendore ME, Koorstra JB, Li YM, et al. Ligand-dependent Notch signaling is involved in tumor initiation and tumor maintenance in pancreatic cancer[J]. *Clin Cancer Res*, 2009, 15(7):2291-2301.

(本文编辑 姜晖)

本文引用格式: 宁振, 谭广, 巩鹏, 等. 胰腺癌分子病理学研究进展[J]. 中国普通外科杂志, 2014, 23(9):1253-1257. doi: 10.7659/j.issn.1005-6947.2014.09.018

Cite this article as: NING Z, TAN G, GONG P, et al. Progression on molecular pathology of pancreatic cancer[J]. *Chin J Gen Surg*, 2014, 23(9):1253-1257. doi: 10.7659/j.issn.1005-6947.2014.09.018