



doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2017.03.014
http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.1005-6947.2017.03.014
Chinese Journal of General Surgery, 2017, 26(3):359-366.

· 文献综述 ·

胰腺导管内乳头状黏液肿瘤的分子病理学研究进展

王福栋¹, 宁振¹, 王阿曼² 综述 谭广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 116011)

摘要

胰腺导管内乳头状黏液肿瘤(IPMN)是一种较少见的胰腺囊性肿瘤,具有恶变为胰腺导管腺癌的风险,且一旦发生恶变,预后较差。目前国内外针对IPMN的研究较少,因此,更好地理解其发生发展的分子病理学机制对于该疾病的诊断、治疗和预后改善具有重要意义。已发现多种癌基因、抑癌基因、信号通路等分子参与了IPMN的发生发展及恶变过程,笔者着重对IPMN的分子病理学研究进展进行综述。

关键词

胰腺肿瘤; 导管内乳头状黏液肿瘤; 病理学, 分子; 综述文献
中图分类号: R735.9

Progress on molecular pathology of intraductal papillary mucinous neoplasms

WANG Fudong¹, NING Zhen¹, WANG Aman², TAN Guang¹

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

Abstract

Intraductal papillary mucinous neoplasms (IPMNs) are a rare type of pancreatic cystic tumor, with risk of transforming to pancreatic ductal adenocarcinoma and once it occurs may confer a poor prognosis. Currently, studies on IPMNs are still scarce at home and abroad. Therefore, better understanding the molecular pathological mechanism responsible for IPMNs may have great importance in diagnosis and treatment as well as improving the prognosis of IPMNs. A great amount of oncogenes, tumor suppressor and signaling molecules have been found involving the process of occurrence and development of IPMNs as well as the malignant transformation. In this paper, the authors mainly address the research progress on molecular pathology of IPMNs.

Key words

Pancreatic Neoplasms; Intraductal Papillary Mucinous Neoplasms; Pathology, Molecular; Review
CLC number: R735.9

胰腺导管内乳头状黏液肿瘤(intraductal papillary mucinous neoplasm, IPMN)是由主胰管和/或分支胰管内分泌黏液的柱状上皮细胞出现不典型增生而导致的乳头状肿瘤,临床上较为少

见,其发病率约占全部胰腺外分泌肿瘤的2%,好发于60岁以上的老年人^[1]。1982年Ohashi等首先报道了4例IPMN病例,近年来随着病理和影像诊断技术的进步,IPMN的早期发现率和诊断率不断提高。目前研究表明,IPMN具有恶变为胰腺导管腺癌(pancreatic ductal adenocarcinoma, PDA)的风险,且一旦发生恶变,预后不良。由于IPMN的高度组织异质性及其恶变潜能使得其目前的临

收稿日期: 2017-01-12; 修订日期: 2017-02-13。

作者简介: 王福栋,大连医科大学附属第一医院硕士研究生,主要从事肝胆胰外科基础与临床方面的研究。

通信作者: 谭广, Email: tanguang009@sina.com

床诊疗模式仍存在较大的争议。因此,更好地明确IPMN的分子病理学改变及导致其恶变的分子机制,对于寻找鉴别侵袭性与良性IPMN的特异性标志物及其诊断、治疗和预后改善具有重要意义。

1 IPMN的组织学病理特点及分型

IPMN根据胰腺导管系统累及范围可分为3种类型:主胰管型、分支胰管型和混合型。不同类型的恶变风险有所不同,其中,主胰管型和混合型的临床病理特征和流行病学特征相似,分支胰管型与以上两种类型相比恶变风险更低,且多数病灶无需接受外科治疗。2010年WHO根据组织病理学将IPMN分为4种类型:IPMN伴低级别异型增生(IPMN腺瘤)、IPMN伴中高级别异型增生(交界性IPMN)、IPMN伴高级别异型增生(IPMN伴原位癌)、IPMN伴侵袭性癌(侵袭性IPMN)^[2]。IPMN具有高度异质性,同一个病灶的不同部位可能表现为不同的异型增生程度。与结肠腺瘤相似,IPMN也可恶性转化为侵袭性癌。约15%~20%的分支胰管型IPMN和40%~50%的主胰管型IPMN可进展为侵袭性癌;约半数的侵袭性IPMN具有恶性肿瘤常见的胶质特征,往往提示预后更好,另外50%则多表现为管状导管特征,这种导管型特征在形态学上与常见的PDA难以鉴别。IPMN中的肿瘤性上皮细胞可分化为不同类型。肠型:形态学上类似于结肠绒毛状腺瘤,多见于主胰管型IPMN,恶变风险较高,胶质型多见;胃型:与胃黏膜细胞不易区分,多见于分支胰管型IPMN,增殖活性和恶变风险均较低;胰胆管型:具有复杂的乳头状结构,较少见,多与高级别不典型增生有关;嗜酸型:具有增殖活性并与高级别不典型增生有关。IPMN多表现为多灶性,主胰管型可能连续累及整个主胰管或跳跃式同时累及多处主胰管上皮,分支胰管型IPMN的多灶性为外科治疗和非手术治疗带来诸多困难。目前并无证据显示这种多灶性与IPMN的恶变风险相关。

2 IPMN的分子病理学特征及研究进展

鉴于IPMN的高度组织学异质性,深入明确IPMN发生发展的分子病理学机制极为重要。已有研究显示多个基因、蛋白等分子参与了IPMN的发生发展过程,有望为IPMN的分子分型、预后提示

和个体化治疗方案的制定提供理论支持。

2.1 癌基因表达异常

2.1.1 GNAS 基因 GNAS是位于20染色体长臂13.3位点的1个癌基因,负责编码鸟嘌呤核苷酸结合蛋白 α 亚单位(Gs- α)。全基因组测序显示GNAS在IPMN中具有较高的突变率,约40%~70%。GNAS突变率与IPMN的组织学级别成正比,据报道^[3]低、中、高级别异型增生IPMN的GNAS突变率分别为19%、23%、58%。Hosoda等^[4]发现IPMN及IPMN合并腺癌患者GNAS突变率分别为64%(39/61)和37%(11/30),黏液性癌中GNAS突变率为78%(7/9),胰腺导管腺癌和胰腺上皮内瘤变中GNAS的突变率较低,分别为1%(1/88)和3%(2/77),而在黏液性囊腺瘤、神经内分泌肿瘤、腺泡细胞瘤、浆液性囊腺瘤、实性假乳头状瘤中至今未发现突变。GNAS突变率在不同组织学类型的IPMN中也有所不同,其中,肠型、胃型和胰胆型IPMN中GNAS突变率分别为100%、51%和71%,而嗜酸型IPMN中则未见GNAS突变^[3]。文献^[5]报道GNAS、KRAS和CEA联合检测有望提高IPMN的早期诊断率。因此,在诊断较为困难时,可借助GNAS基因检测协助IPMN诊断及良恶性的预测。

2.1.2 KRAS 基因 KRAS基因位于12号染色体短臂,其突变可使GTP酶功能受损,导致生长信号持续活化,从而促进肿瘤的发生发展。研究^[6]表明KRAS基因与IPMN的黏液性分化有关。IPMN中KRAS基因突变率在不同研究中有所不同,介于38.2%~100%^[7],这可能与检测方法的灵敏度不同有关。与GNAS基因不同,KRAS在低、中、高级别异型增生IPMN中突变率并无统计学差异,分别为87%、90.2%、70.7%;而不同类型IPMN中KRAS基因突变率存在统计学差异,胰胆管型IPMN中KRAS突变率为100%,而肠型IPMN中仅为46.2%^[8]。内镜超声引导下细针穿刺活检(EUS-FNA)检测囊液中KRAS突变率联合细胞学检查可以提高IPMN诊断准确率^[9]。

2.1.3 RNF43 基因 已有研究显示RNF43与结直肠癌的发生发展密切相关。RNF43通过与NEDL1基因结合,抑制下游蛋白p53的功能,从而导致肿瘤的发生。最新研究发现在IPMN中也存在RNF43基因突变, Lee等^[10]报道IPMN中RNF43基因突变率为23%。在一项纳入176例IPMN的研究中,57例行RNF43检测的IPMN患者

中8例存在RNF43基因突变,其中包括5例移码突变(p.F69fs, p.S264fs, p.L311fs, p.R363fs, and p.V490fs),1例无义突变(p.Q153X),2例错义突变(p.I164N and p.P310A);且29.5%的IPMN中存在RNF43蛋白表达下调(52/176)。进一步研究发现,RNF43基因突变与环指蛋白43、GNAS基因突变显著相关,这表明RNF43基因突变可能通过下调环指蛋白43表达水平并与GNAS基因协同作用,共同参与IPMN的进展^[11]。

2.1.4 端粒酶反转录酶基因(TERT) 端粒在不同物种细胞中对于保持染色体稳定性和细胞活性有重要作用。端粒酶是由TERT编码可将端粒DNA加至真核细胞染色体末端,延长缩短的端粒从而增强细胞的增殖能力。在IPMN恶变进展过程中可出现端粒缩短及功能丧失,细胞则通过上调TERT水平来维持端粒长度,但这一过程又会增强细胞的增殖能力,如此恶性循环。研究表明恶性IPMN胰液中TERT表达率显著高于肿瘤细胞(88% vs. 22%),胰液及肿瘤细胞中TERT检测用于鉴别IPMN良恶性的灵敏度、特异度以及准确率分别为85.1% vs. 47.1%、82.1% vs. 89.3%和84.3% vs. 57.4%,胰液和肿瘤细胞联合检测显著提高诊断灵敏度与特异度:92.0%、87.8%^[12]。此外,IPMN组织学级别越高,TERT表达活性越高。Hashimoto等^[13]研究发现IPMN伴原位癌的端粒缩短程度显著高于交界性IPMN,而侵袭性IPMN的端粒酶活性显著高于交界性IPMN及IPMN伴原位癌。

2.1.5 信号传导通路相关癌基因 Hedgehog 基因是一种分节极性基因,因外形酷似受惊的刺猬而得名。哺乳动物中存在3个Hedgehog的同源基因:Sonic Hedgehog(Shh)、Indian Hedgehog(Ihh)和Desert Hedgehog(Dhh),分别编码Shh、Ihh和Dhh蛋白,调节机体组织器官的发育。其中,Shh是Hedgehog信号通路中研究最为深入的基因。研究发现IPMN胰液中存在Shh基因而胰腺炎胰液中则无,由此可见Shh基因的检测有助于胰腺炎与IPMN的鉴别。IPMN组织学级别不同,Shh表达率亦有所不同。Jang等^[14]报道IPMN腺瘤、交界性IPMN、IPMN伴原位癌及侵袭性IPMN中Shh表达率分别为46.2%、35.7%、80%、84.6%,随着恶性程度的增加表达率显著升高;同时,Shh在肿瘤间质细胞中也存在表达,且恶性IPMN中表达率显著高于IPMN腺瘤与交界性IPMN;此外,

Shh基因表达率与IPMN的淋巴结转移呈正相关。以上表明Shh信号通路参与了IPMN的恶变及进展过程。

磷脂酰肌醇3-激酶(PI3K)蛋白家族参与了细胞存活、生长、代谢和血糖稳态等多种生物过程的调控。PI3K激酶活性升高通常与多种肿瘤的发生发展相关,超过75%的肿瘤患者存在磷脂酰肌醇3-激酶catalytic- α 基因(PI3KCA)突变,这种突变通常发生在第9和20外显子。E542K、E545K(外显子9)及H1047R(外显子20)基因突变可增加PI3KCA脂肪激酶的活性并活化下游Akt信号通路^[15]。Garcia-Carracedo等^[16]发现仅高级别囊性肿瘤(IPMN、黏液性囊腺瘤)中存在PI3KCA突变,而低级别囊性肿瘤中则无,因此,PI3KCA突变可能参与了IPMN恶变进展。能否将PI3KCA突变作为临床早期预测IPMN恶变的分子标志物,进而成为IPMN治疗的靶点,还有待进一步研究。

BRAF基因编码一种丝/苏氨酸特异性激酶,是Ras/Raf/MEK/ERK/MAPK通路重要的转导因子,参与调控细胞内多种生物学事件,如细胞生长、分化和凋亡等。虽然文献报道IPMN中BRAF基因突变率较KRAS基因低,仅有2.7%,但BRAF基因突变可导致Ras/Raf/MEK/ERK/MAPK通路改变,从而协同Ras基因突变促进IPMN的恶变及进展^[17]。

2.2 抑癌基因表达异常

2.2.1 p53 基因 p53是一种定位于17号染色体13.1位点的抑癌基因,编码分子量为53 kD的p53蛋白(P53)。p53基因主要通过调节细胞周期、促进细胞凋亡、维持基因稳定、抑制血管生成等途径发挥抑癌作用。50%以上的实体恶性肿瘤可出现p53基因突变。人类肿瘤中p53突变主要发生在高度保守区内,以175、248、249、273、282位点突变最高,不同瘤种有所不同,如结肠癌和乳腺癌有相似的流行病学特征,但p53突变谱并不一致。已有研究表明p53基因突变可促进胰腺肿瘤的发生发展。尽管文献报道的IPMN中p53突变率有所差异,但总体上随着IPMN恶性程度的增加其突变率也有所提高。Kanda等^[18]发现低级别IPMN中无p53突变,中、高级别IPMN中p53突变率分别为9.1%(2/22)和38.1%(8/21),而浸润性癌中p53突变率高达75%(15/20)。此外,Mizumoto等^[19]研究发现非浸润性IPMN术后复发的患者也存在p53突变。因此,p53缺失或突变有

望作为 IPMN 恶变、复发及进展的分子标志物之一。

2.2.2 细胞周期依赖性激酶抑制基因(CDKN2A)

CDKN2A 是一种抑癌基因, 定位于染色体 9p21, 可编码两种不同的抑癌蛋白: 由外显子 1 α 、2 和 3 编码的细胞周期依赖性激酶抑制蛋白 p16INK4a 和由外显子 1 β 、2 和 3 编码的其可变读框基因 p14ARF 产物。p16INK4a 编码 156 个氨基酸的核结合蛋白, 分子量为 16.6 kD, 其一方面能与 cyclin D 竞争性结合 CDK4/6, 抑制 CDK4/6 激酶活性, 从而阻止细胞进入 S 期和 DNA 合成启动; 另一方面可通过抑制 CDK4/6 激酶活性导致 pRb 无法磷酸化(未磷酸化的 pRb 增多抑制细胞增殖), 从而抑制肿瘤的发生发展。文献^[20]报道在 IPMN 腺瘤与交界性 IPMN 中 p16 蛋白缺失率为 10%~25%, 而在侵袭性 IPMN 中则高达 77.8%~100%。进一步研究发现, p16 蛋白缺失率与 IPMN 的组织学分级呈正相关, 低、中、高级别异型增生及侵袭性 IPMN 中 p16 蛋白缺失率分别为 12.5%、20%、33%、100%, 这表明 CDKN2A 基因突变导致的 p16 蛋白缺失可能与 IPMN 的恶变及进展密切相关。已有研究报道利用转基因技术将 p16INK4a 基因转入不表达 p16INK4a 的肺癌细胞、胃癌细胞中, 结果显示肿瘤细胞在体内、体外的生长都得以抑制, 这为 IPMN 治疗提供了新思路。

2.2.3 Brg1 基因 Brg1 是新发现的一种抑癌基因, 位于 19p13 染色体, 是 1993 年 Khavari 等利用果蝇的 Brm DNA 片段作为探针筛选 HeLa 细胞 cDNA 文库而分离得到的, 属于进化上高度保守的 SWI/SNF 染色质重塑复合物成员之一。它由 35 个外显子和 34 个内含子组成, 其突变与肺癌、前列腺癌、皮肤癌等有关。近年来研究^[21]发现 PDA 及 IPMN 中也存在 Brg1 基因突变, Brg1 基因突变或缺失协同 KRAS 基因可导致胰腺囊性肿瘤形成并促使其恶变进展^[22]。Brg1 基因突变率与 IPMN 的组织学分级呈正相关, 低、中、高级别 IPMN 中突变率分别为 28%、52% 和 76%。然而, Brg1 基因突变与 IPMN 发生部位以及组织学来源的关系尚不清楚, 有待进一步研究。

2.2.4 胰腺癌缺失基因 4 DPC4 定位于染色体 18q21.1, 其编码产物与黑腹果蝇 mad 蛋白同源, 故 DPC4 的基因产物又称 Smad4, 即 DPC4/Smad4, 都是 TGF- β 家族信号传导的成员。DPC4/Smad4 在胰腺癌中缺失率高, 是胰腺癌发生过程中特异性抑癌基因表达异常。所有 IPMN 腺

瘤、交界性 IPMN 及 IPMN 伴原位癌中都可以检测到 DPC4/Smad4 表达, 而 75% 侵袭性 IPMN 中 DPC4/Smad4 表达缺失。因此, DPC4/Smad4 缺失率是诊断侵袭性 IPMN 的较好的指标。此外, DPC4/Smad4 表达缺失还可能与肿瘤浸润转移有关并提示预后不佳^[23]。

2.2.5 丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶 11 基因(STK11)

STK11 又名肝激酶 B1 (LKB1), 位于 19p13.3 染色体上, 由 9 个编码外显子(编码 433 氨基酸序列)和 1 个非编码 10 号外显子组成, 其突变主要与 Peutz-Jegher 综合征(PJS)有关。另外, STK11 基因是一种抑癌基因, 多种实体瘤如结肠癌、胃癌、卵巢癌、肺癌等均发现存在该基因的低频突变。已有研究表明合并有 PJS 的患者更易罹患 IPMN 或 PDA。Sato 等^[24]研究发现伴有 PJS 的 IPMN 中 STK11 缺失率为 100% (2/2), 无 PJS 特征的 IPMN 中 STK11 缺失率为 25% (5/20), 这表明 STK11 基因突变可能与伴有 PJS 的 IPMN 的发生有关。

2.3 DNA 甲基化

DNA 甲基化可导致染色质结构、DNA 构象、DNA 稳定性以及 DNA 与蛋白质相互作用方式的改变, 从而调控基因的表达。多数研究已证实肿瘤抑癌基因启动子甲基化可以通过表观遗传机制参与肿瘤的发生发展过程。超过 80% 的 IPMN 存在启动子 CpG 岛过甲基化, 通过抑制抑癌基因的表达进而促进肿瘤的进展。IPMN 的 DNA 甲基化程度高于慢性胰腺炎(chronic pancreatitis, CP)^[25], 且随着 IPMN 恶变进展, DNA 甲基化程度随之升高。例如, 非侵袭性 IPMN 中 10% 存在 APC 甲基化, 而侵袭性 IPMN 中则为 50%。这种差异在钙黏蛋白(E-cadherin)甲基化中也有体现, 其甲基化程度在非侵袭性及侵袭性 IPMN 中分别占 10% 和 38%。侵袭性 IPMN 的错配修复基因 bMLH1 及 MGMT 甲基化水平同样高于非侵袭性 IPMN (38% vs. 10%, 45% vs. 20%)。组织因子途径抑制物 2 (TFPI-2) 甲基化水平在非侵袭性与侵袭性 IPMN 中也存在显著差异, 分别为 85% 和 17%。此外, 其他基因如 BNIP3、PTCHD2、SOX17、NPTX2、EBF3 和 p16 等甲基化程度在 IPMN 中也存在差异。

55% 的侵袭性 IPMN 和 20% 的非侵袭性 IPMN 中存在 3 个或以上基因甲基化, 因此, 基因甲基化检测可用于术前 IPMN 良恶性的鉴别。此外, 有报道 DNA 甲基化可能与 IPMN 的术后复发风险相关,

对病理标本切缘的DNA甲基化检测有助于评估肿瘤多灶性及术后复发风险。此外,不同类型的IPMN(主胰管型IPMN与分支胰管型IPMN)的DNA甲基化发生率也存在显著差异(71.3% vs. 44.4%)^[26-27]。

2.4 microRNA(miRNA)表达异常

miRNA是真核生物中发现的一类内源性的具有调控功能的非编码RNA,长约18~25个核苷酸,主要通过基因转录后水平的调控参与生长、发育、衰老和死亡及肿瘤发生发展等生物过程。胰腺癌及其癌前病变和IPMN中经常可以检测到microRNA异常表达。

肿瘤细胞中miR-21表达上调可导致细胞凋亡受阻并获得侵袭转移潜能。miR-21表达上调后导致磷酸酶基因(PTEN)水平下调,然后通过活化PTEN下游的Akt信号通路和PDC4,促进肿瘤侵袭转移。miR-155在多种实体瘤中过表达,可通过抑制MAD1、MX11、ROX/MNT等基因表达,促进myc基因活性,从而发挥促癌作用。miR-21与miR-155在大多数非侵袭性IPMN中表达显著升高,并且表达水平与组织学分级一致,侵袭性IPMN中miR-21与miR-155表达水平显著高于非侵袭性IPMN以及正常胰腺组织^[28]。值得注意的是,miR-155及miR-21在侵袭性IPMN中表达率分别为100%、95%,而在IPMN腺瘤中表达率都仅为54%^[29]。

与miR-21、miR-155相反,miR-101在非侵袭性IPMN及正常胰腺组织中的表达水平要显著高于侵袭性IPMN^[28]。良性IPMN中miR-101可以下调EZH2水平(EZH2水平在恶性IPMN中显著升高);同样,恶性IPMN中miR-101表达下调将导致EZH2水平升高。因此,miR-101表达下调可能通过上调EZH2促进IPMN的恶变及进展。其他与IPMN相关的miRNA包括miR-708、miR-130a、miR-342-3p、miR-126、miR-223等^[30-32]。

2.5 蛋白表达异常

2.5.1 血清肿瘤标志物 CA19-9是1981年发现的一种糖链抗原,是目前临床上胰腺癌最有诊断价值且应用最广泛的一种肿瘤标志物。Xu等^[33]报道在恶性IPMN中,血清CA19-9可出现升高,尤其是在浸润性IPMN和主胰管型IPMN中升高更为明显^[34],当CA19-9超过63.60 U/mL时,往往提示术后预后不佳^[33]。此外,有文献^[35]报道CA19-9、CA24-2、CEA联合检测能提高侵袭性IPMN诊断的准确性。因此,临床上可以通过肿瘤标志物来监

测IPMN的恶变及进展。

2.5.2 黏蛋白(mucoprotein, MUC) MUC是一类主要由黏多糖组成的高分子量、重糖基化蛋白,其作用是润滑和保护上皮黏膜,并参与内稳态的维持和肿瘤的形成,目前为止至少有19种MUC基因已经被克隆(MUC1-9、MUC11-13、MUC15-20)。不同上皮细胞表达不同类型的MUC,其中胰腺管状细胞主要表达MUC3, MUC5B和MUC6,而MUC1、MUC2及MUC4主要参与胰腺癌的发生和转移^[36]。

研究^[37]发现,肠型IPMN恶变风险高于胃型IPMN,且肠型IPMN中MUC4表达水平显著高于胃型IPMN。Nissim等^[38]在一项纳入1 235例IPMN患者的研究中发现,MUC1在腺瘤/边缘型IPMN及癌型IPMN中的表达率分别为8.6%和35.8%,进一步研究发现,MUC1过表达可促进IPMN发生恶变。Maker等^[39]研究表明高危IPMN囊液中MUC2、MUC4浓度显著升高,在混合型IPMN中,对MUC2表达水平的检测可用于鉴别高级别异型增生与浸润性癌^[40]。此外,高危IPMN血清MUC5AC水平也可见升高^[39]。因此,MUC蛋白有望用于不同类型IPMN的鉴别。

2.5.3 KL-6蛋白 KL-6作为肺腺癌相关抗原之一,是一种大分子量糖蛋白,最早被应用于肺癌以及间质性肺炎的检测。近年来文献^[41]报道KL-6亦可用于PDA与IPMN的诊断。Xu等^[42]在一项纳入26例胰腺肿瘤患者的研究中发现,胰腺癌中KL-6/MUC1阳性率为100%(10/10),IPMN中KL-6/MUC1阳性率为20%(1/5),并发现KL-6/MUC1过表达与PDA转移有关。抑制KL-6/MUC1的糖基化可以抑制肿瘤侵袭进展,KL-6/MUC1可能通过上调E-cadherin和E-cadherin/ β -catenin复合物表达水平从而促进PDA转移^[42-43]。KL-6表达水平随IPMN恶性程度升高而上升,Inagaki等^[44]在一项入组37例IPMN(24例IPMA、8例MI-IPMC、6例IC-IPMC)和66例PDA的研究中发现,微侵袭性IPMC及侵袭性IPMC中KL-6阳性率为100%,而IPMA中KL-6阳性率为42%。进一步研究发现所有PDA肿瘤细胞膜及胞浆内都有KL-6表达,微侵袭性IPMC及侵袭性IPMC中细胞膜及胞浆内KL-6水平要高于IPMA,这表明KL-6定位检测有助于预测IPMN的恶变潜能。

2.5.4 plectin-1蛋白 网蛋白(plectin)是一种分子量为500 kD的中间丝相关蛋白,在微管、

微丝和中间丝之间起交联作用,从而维持细胞骨架稳定性。近年来, plectin-1 作为一种新型标志物被用于胰腺肿瘤的诊断。有文献^[45]研究发现 plectin-1 在 PDA 组织中呈阳性表达而在慢性胰腺炎及正常胰腺组织中则无表达。IPMN 中也存在 plectin-1 表达, Bausch 等^[46]发现恶性 IPMN 组织中 plectin-1 阳性率为 83.9% (26/31), 而良性 IPMN 仅为 16.7% (1/6); 恶性 IPMN 囊液中 plectin-1 表达率为 100% (4/4), 良性 IPMN 囊液中 plectin-1 表达率为 0 (0/3), 并且 plectin-1 表达与淋巴结转移相关, plectin-1 用于鉴别良、恶性 IPMN 的灵敏度及特异度分别为 84%、83%。Moris 等^[47]在一项多中心研究中也得到相似结果。因此, plectin-1 有望成为一种 IPMN 囊液分子标志物用来预测 IPMN 良恶性及淋巴转移情况。

2.5.5 丝氨酸蛋白酶抑制剂 Kazal 1 型 (SPINK1)

SPINK1 在正常人类胰腺腺泡细胞以及多种肿瘤组织中可见表达,能够与表皮生长因子受体 (EGFR) 结合,通过丝裂原蛋白激酶级联调节 PDA 肿瘤细胞的增殖^[47]。Räty 等^[48]通过囊液分析发现,潜在恶性肿瘤 (主胰管 / 混合型 IPMN、MCN) 囊液中 SPINK1 表达水平显著高于良性肿瘤 (分支胰管型 IPMN、浆液性囊腺瘤); 在 <3 cm 的肿瘤中,浆液性囊腺瘤与分支胰管型 IPMN 囊液 SPINK1 表达水平显著低于主胰管型 IPMN 与 MCN。若不考虑肿瘤大小, SPINK1 区分肿瘤良恶性的灵敏度和特异度分别为 85%、84%; 在 <3 cm 的肿瘤中,其灵敏度和特异度分别为 93%、89%。

2.5.6 其他蛋白

Ezrin 蛋白是一种细胞骨架与细胞膜之间的连接蛋白,参与微绒毛的形成并与细胞形态的维持、运动、黏附及生存有关。Oda 等^[49]研究发现侵袭性 IPMN 组织中 Ezrin 蛋白与磷酸化 Ezrin 蛋白表达水平显著高于 IPMN 伴高级别异型增生,且 Ezrin 蛋白表达与 IPMN 恶性浸润密切相关。高迁移率族蛋白 A2 (HMGA2) 是与染色体结合的非组蛋白。DiMaio 等^[50]报道 IPMN 伴高级别异型增生患者囊液中 HMGA2 蛋白浓度显著高于低、中级别异型增生患者,因此,囊液 HMGA2 检测在鉴别 IPMN 良恶性方面也有一定价值。Das 等^[51]发现侵袭性 IPMN 中 mAb Das-1 阳性率显著高于正常胰腺及非侵袭性 IPMN, mAb Das-1 检测侵袭性 IPMN 的灵敏度和特异度分别为 89%、100%。

3 小结与展望

近年来,随着病理诊断及影像技术的不断发展, IPMN 的发现和诊断率不断提高,临床医生对该疾病的关注及研究也在逐步深入。由于 IPMN 有恶变进展可能,因此尽早发现并干预对预后有着重大意义。IPMN 的治疗方法以外科手术为主,目前研究表明多种癌基因、抑癌基因、蛋白等分子参与了 IPMN 的发生发展过程,因此,更好地理解其发生发展的分子病理机制,并在此基础上特异性阻断这些分子靶点有望为 IPMN 治疗带来新的突破。个体化、多学科、多手段、多靶点的综合治疗改善 IPMN 的预后及患者的生活质量具有重要意义。

参考文献

- [1] Karoumpalis I, Christodoulou DK. Cystic lesions of the pancreas[J]. *Ann Gastroenterol*, 2016, 29(2):155-161. doi: 10.20524/aog.2016.0007.
- [2] 李增山, 李青. 2010年版消化系统肿瘤WHO分类解读[J]. *中华病理学杂志*, 2011, 40(5):351-354. doi:10.3760/cma.j.issn.0529-5807.2011.05.019.
Li ZS, Li Q. The latest 2010 WHO classification of tumors of digestive system[J]. *Chinese Journal of Pathology*, 2011, 40(5): 351-354. doi:10.3760/cma.j.issn.0529-5807.2011.05.019.
- [3] Dal Molin M, Matthaei H, Wu J, et al. Clinicopathological correlates of activating GNAS mutations in intraductal papillary mucinous neoplasm (IPMN) of the pancreas[J]. *Ann Surg Oncol*, 2013, 20(12):3802-3808. doi: 10.1245/s10434-013-3096-1.
- [4] Hosoda W, Sasaki E, Murakami Y, et al. GNAS mutation is a frequent event in pancreatic intraductal papillary mucinous neoplasms and associated adenocarcinomas[J]. *Virchows Arch*, 2015, 466(6):665-674. doi: 10.1007/s00428-015-1751-6.
- [5] Kadayifci A, Atar M, Wang JL, et al. Value of adding GNAS testing to pancreatic cyst fluid KRAS and carcinoembryonic antigen analysis for the diagnosis of intraductal papillary mucinous neoplasms[J]. *Dig Endosc*, 2017, 29(1):111-117. doi: 10.1111/den.12710.
- [6] Frampton AE, Stebbing J, Gall TM, et al. Activating mutations of GNAS and KRAS in cystic fluid can help detect intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas[J]. *Expert Rev Mol Diagn*, 2015, 15(3):325-328. doi: 10.1586/14737159.2015.1002771.
- [7] Paini M, Crippa S, Partelli S, et al. Molecular pathology of intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas[J]. *World J Gastroenterol*, 2014, 20(29):10008-10023. doi: 10.3748/wjg.v20.i29.10008.
- [8] Wu J, Matthaei H, Maitra A, et al. Recurrent GNAS

- mutations define an unexpected pathway for pancreatic cyst development[J]. *Sci Transl Med*, 2011, 3(92):92ra66. doi: 10.1126/scitranslmed.3002543.
- [9] Bournet B, Vignolle-Vidoni A, Grand D, et al. Endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration plus KRAS and GNAS mutation in malignant intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas[J]. *Endosc Int Open*, 2016, 4(12):E1228–1235.
- [10] Lee JH, Kim Y, Choi JW, et al. KRAS, GNAS, and RNF43 mutations in intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas: a meta-analysis[J]. *Springerplus*, 2016, 5(1):1172. doi: 10.1186/s40064-016-2847-4.
- [11] Sakamoto H, Kuboki Y, Hatori T, et al. Clinicopathological significance of somatic RNF43 mutation and aberrant expression of ring finger protein 43 in intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas[J]. *Mod Pathol*, 2015, 28(2):261–267. doi: 10.1038/modpathol.
- [12] Nakashima A, Murakami Y, Uemura K, et al. Usefulness of human telomerase reverse transcriptase in pancreatic juice as a biomarker of pancreatic malignancy[J]. *Pancreas*, 2009, 38(5):527–533. doi: 10.1097/MPA.0b013e3181a16d28.
- [13] Hashimoto Y, Murakami Y, Uemura K, et al. Telomere shortening and telomerase expression during multistage carcinogenesis of intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas[J]. *J Gastrointest Surg*, 2008, 12(1):17–28.
- [14] Jang KT, Lee KT, Lee JG, et al. Immunohistochemical expression of Sonic hedgehog in intraductal papillary mucinous tumor of the pancreas[J]. *Appl Immunohistochem Mol Morphol*, 2007, 15(3):294–298.
- [15] Yamaguchi H, Kuboki Y, Hatori T, et al. Somatic mutations in PIK3CA and activation of AKT in intraductal tubulopapillary neoplasms of the pancreas[J]. *Am J Surg Pathol*, 2011, 35(12):1812–1817. doi: 10.1097/PAS.0b013e31822769a0.
- [16] Garcia-Carracedo D, Chen ZM, Qiu W, et al. PIK3CA mutations in mucinous cystic neoplasms of the pancreas[J]. *Pancreas*, 2014, 43(2):245–249. doi: 10.1097/MPA.0000000000000034.
- [17] Schonleben F, Qiu W, Bruckman KC, et al. BRAF and KRAS gene mutations in intraductal papillary mucinous neoplasm/carcinoma (IPMN/IPMC) of the pancreas[J]. *Cancer Lett*, 2007, 249(2):242–248.
- [18] Kanda M, Sadakari Y, Borges M, et al. Mutant TP53 in duodenal samples of pancreatic juice from patients with pancreatic cancer or high-grade dysplasia[J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2013, 11(6):719–730. doi: 10.1016/j.cgh.2012.11.016.
- [19] Mizumoto M, Honjo G, Kobashi Y, et al. Molecular profile of apomucin and p53 protein as predictors of malignancy in intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas[J]. *Hepatogastroenterology*, 2011, 58(110–111):1791–1795. doi: 10.5754/hge09195.
- [20] Wada K. p16 and p53 gene alterations and accumulations in the malignant evolution of intraductal papillary-mucinous tumors of the pancreas[J]. *J Hepatobiliary Pancreat Surg*, 2002, 9(1):76–85.
- [21] Roy N, Malik S, Villanueva KE, et al. Brg1 promotes both tumor-suppressive and oncogenic activities at distinct stages of pancreatic cancer formation[J]. *Genes Dev*, 2015, 29(6):658–671. doi: 10.1101/gad.256628.114.
- [22] von Figura G, Fukuda A, Roy N, et al. The chromatin regulator Brg1 suppresses formation of intraductal papillary mucinous neoplasm and pancreatic ductal adenocarcinoma[J]. *Nat Cell Biol*, 2014, 16(3):255–267. doi: 10.1038/ncb2916
- [23] Biankin AV, Biankin SA, Kench JG, et al. Aberrant p16(INK4A) and DPC4/Smad4 expression in intraductal papillary mucinous tumours of the pancreas is associated with invasive ductal adenocarcinoma[J]. *Gut*, 2002, 50(6):861–868.
- [24] Sato N, Rosty C, Jansen M, et al. STK11/LKB1 Peutz-Jeghers gene inactivation in intraductal papillary-mucinous neoplasms of the pancreas[J]. *Am J Pathol*, 2001, 159(6):2017–2022.
- [25] Ginesta MM, Diaz-Riascos ZV, Busquets J, et al. APC promoter is frequently methylated in pancreatic juice of patients with pancreatic carcinomas or periampullary tumors[J]. *Oncol Lett*, 2016, 12(3):2210–2216.
- [26] Hong SM, Omura N, Vincent A, et al. Genome-wide CpG island profiling of intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas[J]. *Clin Cancer Res*, 2012, 18(3):700–712. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-11-1718.
- [27] Sato N, Parker AR, Fukushima N, et al. Epigenetic inactivation of TFPI-2 as a common mechanism associated with growth and invasion of pancreatic ductal adenocarcinoma[J]. *Oncogene*, 2005, 24(5):850–858.
- [28] Caponi S, Funel N, Frampton AE, et al. The good, the bad and the ugly: a tale of miR-101, miR-21 and miR-155 in pancreatic intraductal papillary mucinous neoplasms[J]. *Ann Oncol*, 2013, 24(3):734–741. doi: 10.1093/annonc/mds513.
- [29] Habbe N, Koorstra JB, Mendell JT, et al. MicroRNA miR-155 is a biomarker of early pancreatic neoplasia[J]. *Cancer Biol Ther*, 2009, 8(4):340–346.
- [30] Frampton AE, Gall TM, Giovannetti E, et al. Distinct miRNA profiles are associated with malignant transformation of pancreatic cystic tumors revealing potential biomarkers for clinical use[J]. *Expert Rev Mol Diagn*, 2013, 13(4):325–329. doi: 10.1586/erm.13.18.
- [31] Permeth-Wey J, Chen YA, Fisher K, et al. A genome-wide investigation of microRNA expression identifies biologically-meaningful microRNAs that distinguish between high-risk and low-risk intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas[J]. *PLoS One*, 2015, 10(1):e0116869. doi: 10.1371/journal.pone.0116869.
- [32] Komatsu S, Ichikawa D, Miyamae M, et al. Malignant potential in pancreatic neoplasm; new insights provided by circulating miR-223 in plasma[J]. *Expert Opin Biol Ther*, 2015, 15(6):773–785. doi: 10.1517/14712598.2015.1029914.
- [33] Xu B, Zheng WY, Jin DY, et al. Predictive value of serum

- carbohydrate antigen 19-9 in malignant intraductal papillary mucinous neoplasms[J]. *World J Surg*, 2011, 35(5):1103-1109. doi: 10.1007/s00268-011-1003-0.
- [34] Kim JR, Jang JY, Kang MJ, et al. Clinical implication of serum carcinoembryonic antigen and carbohydrate antigen 19-9 for the prediction of malignancy in intraductal papillary mucinous neoplasm of pancreas[J]. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*, 2015, 22(9): 699-707. doi: 10.1002/jhbp.275.
- [35] You L, Ma L, Zhao W, et al. Emerging role of tumor markers and biochemistry in the preoperative invasive assessment of intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas[J]. *Clin Chim Acta*, 2016, 454:89-93. doi: 10.1016/j.cca.2015.12.036.
- [36] Yokoyama S, Higashi M, Kitamoto S, et al. Aberrant methylation of MUC1 and MUC4 promoters are potential prognostic biomarkers for pancreatic ductal adenocarcinomas[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(27):42553-42565. doi: 10.18632/oncotarget.9924.
- [37] Kitazono I, Higashi M, Kitamoto S, et al. Expression of MUC4 mucin is observed mainly in the intestinal type of intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas[J]. *Pancreas*, 2013, 42(7):1120-1128. doi: 10.1097/MPA.0b013e3182965915.
- [38] Nissim S, Idos GE, Wu B. Genetic markers of malignant transformation in intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas: a meta-analysis[J]. *Pancreas*, 2012, 41(8):1195-1205. doi: 10.1097/MPA.0b013e3182580fb4.
- [39] Maker AV, Katabi N, Gonen M, et al. Pancreatic cyst fluid and serum mucin levels predict dysplasia in intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas[J]. *Ann Surg Oncol*, 2011, 18(1):199-206. doi: 10.1245/s10434-010-1225-7.
- [40] Masuda A, Arisaka Y, Hara S, et al. MUC2 expression and prevalence of high-grade dysplasia and invasive carcinoma in mixed-type intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas[J]. *Pancreatology*, 2013, 13(6):583-588. doi: 10.1016/j.pan.2013.08.007.
- [41] Matsumoto K, Takeda Y, Harada K, et al. Clinical Impact of the KL-6 Concentration of Pancreatic Juice for Diagnosing Pancreatic Masses[J]. *Biomed Res Int*, 2015, 2015:528304. doi: 10.1155/2015/528304.
- [42] Xu H, Inagaki Y, Seyama Y, et al. Expression of KL-6/MUC1 in pancreatic cancer tissues and its potential involvement in tumor metastasis[J]. *Oncol Rep*, 2011, 26(2): 371-376. doi: 10.3892/or.2011.1315.
- [43] Xu HL, Zhao X, Zhang KM, et al. Inhibition of KL-6/MUC1 glycosylation limits aggressive progression of pancreatic cancer[J]. *World J Gastroenterol*, 2014, 20(34):12171-12181. doi: 10.3748/wjg.v20.i34.12171.
- [44] Inagaki Y, Seyama Y, Hasegawa K, et al. Subcellular localization of KL-6 mucin in intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas[J]. *Drug Discov Ther*, 2014, 8(4):173-177.
- [45] Moris M, Dawson DW, Jiang J, et al. Plectin-1 as a Biomarker of Malignant Progression in Intraductal Papillary Mucinous Neoplasms: A Multicenter Study[J]. *Pancreas*, 2016, 45(9):1353-1358. doi: 10.1097/MPA.0000000000000652.
- [46] Bausch D, Mino-Kenudson M, Fernández-Del Castillo C, et al. Plectin-1 is a biomarker of malignant pancreatic intraductal papillary mucinous neoplasms[J]. *J Gastrointest Surg*, 2009, 13(11):1948-1954. doi: 10.1007/s11605-009-1001-9.
- [47] Ozaki N, Ohmuraya M, Ida S, et al. Serine protease inhibitor Kazal type 1 and epidermal growth factor receptor are expressed in pancreatic tubular adenocarcinoma, intraductal papillary mucinous neoplasm, and pancreatic intraepithelial neoplasia[J]. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*, 2013, 20(6):620-627. doi: 10.1007/s00534-012-0587-6.
- [48] Rätty S, Sand J, Laukkanen J, et al. Cyst fluid SPINK1 may help to differentiate benign and potentially malignant cystic pancreatic lesions[J]. *Pancreatology*, 2013, 13(5):530-533. doi: 10.1016/j.pan.2013.06.008.
- [49] Oda Y, Aishima S, Morimatsu K, et al. Differential ezrin and phosphorylated ezrin expression profiles between pancreatic intraepithelial neoplasia, intraductal papillary mucinous neoplasm, and invasive ductal carcinoma of the pancreas[J]. *Hum Pathol*, 2013, 44(8):1487-1498. doi: 10.1016/j.humpath.2012.12.001.
- [50] DiMaio CJ, Weis-Garcia F, Bagiella E, et al. Pancreatic cyst fluid concentration of high-mobility group A2 protein acts as a differential biomarker of dysplasia in intraductal papillary mucinous neoplasm[J]. *Gastrointest Endosc*, 2016, 83(6):1205-1209. doi: 10.1016/j.gie.2015.09.020.
- [51] Das KK, Xiao H, Geng X, et al. mAb Das-1 is specific for high-risk and malignant intraductal papillary mucinous neoplasm (IPMN) [J]. *Gut*, 2014, 63(10):1626-1634. doi: 10.1136/gutjnl-2013-306219.

(本文编辑 宋涛)

本文引用格式: 王福栋, 宁振, 王阿曼, 等. 胰腺导管内乳头状黏液性肿瘤的分子病理学研究进展[J]. 中国普通外科杂志, 2017, 26(3):359-366. doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2017.03.014

Cite this article as: Wang FD, Ning Z, Wang AM, et al. Progress on molecular pathology of intraductal papillary mucinous neoplasms[J]. *Chin J Gen Surg*, 2017, 26(3):359-366. doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2017.03.014