

胆囊癌的早期影像学及循环标志物特征

赵永忠¹, 薛懿¹, 李立群¹, 侯孟森¹, 杨晓军^{2*}

1. 甘肃中医药大学第一临床医学院, 甘肃兰州 730000; 2. 甘肃省人民医院普外二科, 甘肃兰州 730000

摘要: 胆囊癌(GBC)是胆道系统常见的恶性肿瘤之一, 由于其恶性程度高, 侵袭性强, 缺乏特异性的临床表现, 致使早期诊断困难。本文总结了早期 GBC 在超声, CT 等影像学上的表现; 阐述了蛋白类标志物, microRNA 类标志物在早期诊断 GBC 中的作用, 以期增强对 GBC 相关特征的认识, 提高早期胆囊癌诊断的准确性, 对提高 GBC 的检出率有一定意义。

关键词: 胆囊癌; 早期诊断; 影像学; 循环标志物

中图分类号: R735.8 文献标志码: A

DOI: 10.16352/j.issn.1001-6325.2024.02.0265

Early imaging and circulating marker features of gallbladder carcinoma

ZHAO Yongzhong¹, XUE Yi¹, LI Liqun¹, HOU Mengsen¹, YANG Xiaojun^{2*}

1. the First Clinical Medical School, Gansu University of Chinese Medicine, Lanzhou 730000;

2. the Second Ward of General Surgery, Gansu Provincial Hospital, Lanzhou 730000, China

Abstract: Gallbladder carcinoma (GBC) is one of the most common malignant tumors in the biliary system, which is difficult to diagnose in the early stage due to its high degree of malignancy, invasiveness and lack of specific clinical manifestations. In this paper, we summarize ultrasound, CT and other imaging manifestations in the early stage of GBC, and describe the role of protein markers and microRNA marker as biomarkers in the diagnosis of early GBC. The enhanced understanding of the relevant features might help to improve the accuracy of the diagnosis of early gallbladder carcinoma.

Key words: gallbladder cancer; early diagnosis; imageology; circulating markers

胆囊癌(gallbladder carcinoma, GBC)起病隐蔽, 早期无特异性的临床表现, 当患者出现食欲不振、腹痛、瘙痒、黄疸等明显临床症状时, 多已发展到了晚期^[1]。由于治疗方法有限, 晚期诊断的患者预后非常差, 非手术治疗的患者中位生存期一般低于6个

月, 而根治性手术切除是治愈 GBC 的唯一途径, 所以, 进行准确的早期诊断是非常必要的。

超过一半的 GBC 是在胆囊良性疾病切除术后通过病理检查诊断出来的, 这被称为病理诊断的意外胆囊癌(incidental gallbladder carcinoma, IGBC)^[2]。

收稿日期: 2023-08-17 修回日期: 2023-11-27

基金项目: 甘肃省省级科技计划重点研发项目(21YF5WA027); 国家卫健委胃肠肿瘤诊治重点实验室 2022 年度硕博/博士后基金(NHCDP2022001); 甘肃省创新基地和人才项目(20JR10RA433); 甘肃省人民医院博士研究生导师培育项目(22GSSYA-3)

* 通信作者(corresponding author): yangxjmd@aliyun.com

虽然 IGBC 在早期被诊断出来,并且比非 IGBC 患者有更长的生存期,但其生存时间也取决于癌发展的阶段。对 ICBC,手术治疗的方式和时机的选择目前仍存在较大的争议,一般根据病理结果,对于 T1aNOMO 患者,单纯腹腔镜胆囊切除术足以达到根治效果,而对分期大于 T1a 的患者,其手术方式目前尚无定论^[3]。本文重点总结了近 5 年来 GBC 影像学 and 循环标志物方面的研究,以期为临床实践提供参考。

1 影像学

1.1 超声检查

在超声(ultrasound, US)图像上,胆囊癌主要有 3 种表现:1) 肿块取代或侵犯胆囊;2) 胆囊腔内生长肿物;3) 胆囊壁不对称增厚^[4]。超声对晚期胆囊癌患者的敏感性及特异性较高,但对于早期胆囊癌敏感性较低,在对疑似胆囊癌患者进行检查时,常规 US 应更加关注肝脏与胆囊壁之间的边界,而不仅仅是胆囊壁的厚度、连续性和内部回声,因为胆囊壁与肝脏之间的边界模糊是恶性肿瘤的独立预测指标^[5],此外,胆囊壁内层的中断也是恶性肿瘤的独立预测因素^[6]。但只关注这些也不足以做出更准确的诊断。对于那些常规 US 诊断不明确的病变,超声造影(contrast-enhanced ultrasound, CEUS)可以通过微血管信息改变做出诊断,血管的形状不规则是恶性肿瘤的重要标志之一^[7],并且相较于 US,CEUS 可进一步显示胆囊壁的黏膜层和浆膜层,对胆囊壁的完整性做出更精准的检测。以前很多研究认为,CEUS 中的消退时间(washout-time)可以用来识别良性和恶性疾病,恶性肿瘤的消退时间比良性肿瘤短,这个时间范围被确定为 35 s~60 s,但在随后的实验中发现,这种方法的准确率不是很高,良性和恶性疾病的消退时间没有明显差异,对其原因的分析也没有统一结论。若将消退时间作为恶性病变的预测指标,可能会导致肿块型病变的假阳性^[5]。因此,通过消退时间来诊断良性或恶性的胆囊疾病需要进一步的临床验证。另外,对于一种特殊类型的、紧贴胆囊壁的胆泥,大量的研究指出:CEUS 对这种类型的病变具有较高的敏感性及特异性,可很好的与肿瘤进行区别,而常规 US 很难将其与胆囊恶性疾病相鉴别^[8]。对 CEUS 怀疑有恶性肿瘤的患

者可进行造影剂增强计算机断层扫描(contrast-enhanced computed tomography, CECT)或磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)来进一步诊断。

内镜超声(endoscopic ultrasound, EUS)虽然不是检查胆囊疾病的首选方式,但其诊断准确性优于传统 US,并可提高识别恶性胆囊疾病的敏感性^[9]。胆囊壁在 EUS 下被分为两层:内部低回声层和侧面高回声层,其中侧面高回声层涉及了浆膜层和黏膜下层。EUS 下不规则(增厚或变窄)的侧面高回声层可用于诊断侵入浆膜下的胆囊恶性肿瘤,当观测到增厚的侧面高回声时,肿瘤的病理标本可观察到黏膜下层的水肿和增厚^[10]。然而,这种方法也有其缺点,当胆囊癌合并胆囊炎导致胆囊壁层状结构破坏时,如合并透明化胆囊炎(hyalinizing cholecystitis, HC),使用 EUS 则诊断困难^[10-11]。因此,当 EUS 观察到明显肿块,且不能识别胆囊壁层结构时,也应考虑 HC 的可能。

谐波造影增强超声内镜(contrast-enhanced harmonic endoscopic ultrasound, CH-EUS)可以提供更高的分辨率图像,并通过其在动脉期的异质性增强,在诊断胆囊癌方面比 CEUS 更敏感。胆囊癌在动脉期常呈现异质性增强,且普遍表现为迂曲的血管分布,异质性增强,提示胆囊壁恶性病变^[12]。

胆囊病变内的高血流信号与恶性病变高度相关,强的彩色多普勒超声检查(colour Doppler ultrasonography, CDF)血流模式是预测肿瘤病变的一个重要因素。与胆囊的良性息肉性病变相比,肿瘤性病变的血流信号更加突出和持续^[13]。另一种方法是 CDF 和 EUS 的结合:CDF-EUS。实时 CDF-EUS 操作简单,观察者对结果判断的一致性高,与 CH-EUS 相比,CDF-EUS 不需要使用造影剂,可以详细观察血管的多普勒流动,不受时间限制^[13]。此外,由于它是一种非侵入性的检查,患者的接受程度也更高,但由于该检查方式在临床上应用较少,需要更多的临床数据来进一步评估 CDF-EUS 的优点及缺点。

1.2 CT/MRI 检查

根据胆囊癌在影像学的表现,可分为肿块型、厚壁型和腔内型。但在 CT 上准确区分胆囊疾病的良恶性依旧非常困难,尤其是厚壁型胆囊癌,很难将其与慢性胆囊炎相鉴别开来。根据临床统计,厚壁胆

囊癌患者的胆囊轮廓模糊,胆囊壁厚度明显增加且以局部不规则为主,出现壁层结节,胆囊黏膜线(CT扫描时胆囊内壁毛细血管连续光滑致密的环形线条)中断(呈不连续的非闭合环),更多发生胆管梗阻、淋巴结肿大和侵犯肝脏的情况^[14]。有研究^[15]将胆囊壁增厚分为6种形式:I型(轴位CT显示胆囊底呈挤压状/结节状)、II型(轴位CT显示增厚的胆囊底内均匀的壁内低密度影)、III型(轴位CT显示胆囊壁全层强化)、IV型(轴位CT显示结节/针状外观,全层强化)、V型(轴位CT显示胆囊底内有囊腔)、VI型(轴位CT图像显示增厚的胆囊底部不均匀强化),其中III型、IV型和VI型增强程度高于肝实质增强,一旦发现应进一步用US或MRI进行诊断。如果还不能确定为良性病变,建议进行胆囊切除或积极随访,如若病灶在CT上稳定超过1年,才基本可以排除肿瘤恶性侵袭的可能。

磁共振成像(MRI)可根据增强时间的延长,帮助区分良性或恶性胆囊疾病。胆囊壁增厚伴恶性病变患者MRI多表现为增厚壁T2中等高信号,T2WI呈乳头状外观及弥散受限,建议在无二乙三胺五乙酸钆(gadolinium-diethylenetriamine pentaacetic acid, Gd-DTPA)造影剂的情况下进行诊断,因为不使用造影剂,对诊断并没有什么影响,且可以降低成本,更安全,也让病人更舒适^[16]。然而,由于良性息肉样病变可能会在延迟MRI图像上显示与胆囊癌相似的增强。因此,可使用弥散加权MRI(DWI),对肿瘤进行检测及定性,该方式依据水分子的流动性区分不同的组织,以及其衍生的表观扩散系数(ADC)测量来描述恶性肿瘤的特征。

影像诊断的方式有其自身的优势和劣势。当一种检查方式高度怀疑有癌变风险时,应与其他检查方式结合起来进一步鉴别。尤其当有胆囊癌高危因素的患者前来检查时,如:10~15年胆结石病史、胆囊息肉>10 mm、年龄>70岁、胆囊壁不规则增厚、Mirizzi综合征等^[17],应仔细观察他们的影像,以避免漏诊或误诊,延误后续治疗。

2 循环标志物检查

通过比较^[18]GBC患者、健康体检者和良性胆囊疾病患者的血液生化结果,发现GBC患者的血清白蛋白(albumin, ALB)明显低于健康组或良性对照

组,纤维蛋白原(fibrinogen, FIB)明显高于对照组,而且在GBC患者中,血清白蛋白/纤维蛋白原(Alb-to-fib, AFR)和淋巴细胞随着肿瘤的进展和侵袭深度的增加,呈现下降趋势;而中性粒细胞与淋巴细胞比率(derived neutrophils to lymphocyte ratio, dNLR)随着肿瘤发展和侵袭呈上升趋势。另外AFR、dNLR和淋巴细胞的组合对GBC的诊断具有最高的准确性(明显高于单一标志物及联合CEA或CA19-9的组合),因此这3个指标可以反映GBC的TNM分期,并可作为评估肿瘤进展的标志物。另外,有报道称癌患者的血清IL-6水平比非癌患者高2~10倍,在GBC组中也得到证实,其中IL-6水平明显高于正常对照组的7 pg/mL^[19]。对于胆囊结石患者,观测其血清甘油三酯水平是很重要的,异常高的血清甘油三酯水平可能是胆囊结石合并GBC的预测因素,另外,胰岛素抵抗是无结石患者患GBC的一个重要预测因素^[20]。

有研究^[21]检测了25种蛋白,筛选并评估了其中3种作为GBC早期诊断的生物标志物:5'-核苷酸异构体2(5'-nucleotidase isoform 2, NT5E)在GBC晚期明显升高;氨基肽酶N(aminopeptidase N, ANPEP)水平在GBC早期便明显升高;血清淀粉样A-1蛋白(serum amyloid A-1 protein, SAA1)被证明在GBC患者的血清中升高。ANPEP的特异性和敏感性均大于其他两个,是一个有希望的预测性标志物。

对于GBC患者的血清CA 19-9和CA 125^[22],血清CA 19-9<47.94 U/mL,可视为真阴性,>252.31 U/mL为真阳性;而CA 125<45.36 U/mL表示真阴性,>92.19 U/mL表示真阳性。两者的敏感性差异不大,但特异性CA 19-9更高。然而,文献[23]中所测得的数据略高于以往的研究,分析的原因可能是筛查的病人没有排除胆囊炎和胆囊结石,导致数值略有增加。

此外,有研究^[24]发现在GBC患者的外周血中检测到血浆miRNA-141表达水平的升高。通过与不同的肿瘤标志物(CEA、CA 19-9、CA 125)作比较,发现miRNA-141对GBC的诊断价值也很高,其表达水平与肿瘤的侵袭、淋巴转移以及病理阶段呈显著相关,且其高表达也预示着GBC患者预后不佳,生存期较短。下调miRNA-141的表达可抑制CBC

癌细胞的增殖并诱导其凋亡,可能为 GBC 的治疗提供了一个潜在的治疗靶点。

这些循环标志物对 GBC 的早期诊断有指导作用,但由于这些临床试验很多都是单中心研究,样本量小,所以还没有确定一个准确的数值来指导诊断。后续需要进行多中心联合研究,为临床提供有参考性的数值。

3 问题与展望

目前对于 GBC 的早期预测和诊断,仍需要结合临床症状、影像学,血液学检查以及组织活检等综合

评估。血液检查或 B 超可作为筛查方式,多种肿瘤标志物联合筛查,如 CA 19-9 联合 CA125 有助于 GBC 的早期诊断。肿瘤标志物联合 B 超的筛查方式,是否可以提高胆囊癌的诊断率,还需更多的临床数据去验证。对于筛查有异常的患者,应该进行适时的追踪和进一步的检查,协助指导临床治疗,使患者的治疗更具有针对性,延长患者的生存期。未来,通过相关的研究,希望能够找到更准确、敏感和特异的 GBC 标志物,以提高 GBC 的早期诊断和治疗效果。同时,基因组学和代谢组学等新技术的应用也有望为 GBC 的预测和诊断带来更多的突破。

参考文献:

- [1] Wang X, Lin YK, Lu ZL, *et al.* Circular RNA circ-MTO1 serves as a novel potential diagnostic and prognostic biomarker for gallbladder cancer [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2020, 24: 8359-8366. doi: 10.26355/eurev_202008_22632.
- [2] 周迪,翁明哲,全志伟. “意外胆囊癌”不规范诊断命名的纠正和预防策略 [J]. *中华外科杂志*, 2020, 58: 490-493
- [3] Yamaguchi J, Kaneoka Y, Maeda A, *et al.* Benefit of extended radical surgery for incidental gallbladder carcinoma [J]. *Surg Today*, 2016, 46: 453-459. doi: 10.1007/s00595-015-1198-z.
- [4] Zhang HP, Bai M, Gu JY, *et al.* Value of contrast-enhanced ultrasound in the differential diagnosis of gallbladder lesion [J]. *World J Gastroenterol*, 2018, 24: 744-751. doi: 10.3748/wjg.v24.i6.744.
- [5] Kong WT, Shen HY, Qiu YD, *et al.* Application of contrast enhanced ultrasound in gallbladder lesion: is it helpful to improve the diagnostic capabilities? [J]. *Med Ultrason*, 2018, 20: 420-426. doi: 10.11152/mu-1626.
- [6] Chen LD, Huang Y, Xie XH, *et al.* Diagnostic nomogram for gallbladder wall thickening mimicking malignancy: using contrast-enhanced ultrasonography or multi-detector computed tomography? [J]. *Abdom Radiol (NY)*, 2017, 42: 2436-2446. doi: 10.1007/s00261-017-1162-z.
- [7] Miwa H, Numata K, Sugimori K, *et al.* Differential diagnosis of gallbladder polypoid lesions using contrast-enhanced ultrasound [J]. *Abdom Radiol (NY)*, 2019, 44: 1367-1378. doi: 10.1007/s00261-018-1833-4.
- [8] Serra C, Felicani C, Mazzotta E, *et al.* CEUS in the differential diagnosis between biliary sludge, benign lesions and malignant lesions [J]. *J Ultrasound*, 2018, 21: 119-126. doi: 10.1007/s40477-018-0286-5.
- [9] Jang SI, Kim YJ, Kim EJ, *et al.* Diagnostic performance of endoscopic ultrasound-artificial intelligence using deep learning analysis of gallbladder polypoid lesions [J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2021, 36: 3548-3555. doi: 10.1111/jgh.15673.
- [10] Sugimoto M, Irie H, Takasumi M, *et al.* A simple method for diagnosing gallbladder malignant tumors with subserosa invasion by endoscopic ultrasonography [J]. *BMC Cancer*, 2021, 21: 288. doi: 10.1186/s12885-021-08017-x.
- [11] Kang Y, Chae YS, Kim CH, *et al.* Hyalinizing cholecystitis and associated carcinoma: a case report [J]. *J Pathol Transl Med*, 2018, 52: 64-66. doi: 10.4132/jptm.2016.11.04.
- [12] Yuan HX, Cao JY, Kong WT, *et al.* Contrast-enhanced ultrasound in diagnosis of gallbladder adenoma [J]. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*, 2015, 14: 201-207. doi: 10.1016/s1499-3872(15)60351-4.
- [13] Kim SY, Cho JH, Kim EJ, *et al.* The efficacy of real-time colour Doppler flow imaging on endoscopic ultrasono-

- graphy for differential diagnosis between neoplastic and non-neoplastic gallbladder polyps [J]. *Eur Radiol*, 2018, 28: 1994-2002. doi:10.1007/s00330-017-5175-3.
- [14] Han H, Han J. Value of multislice spiral CT in differential diagnosis of thick-wall gallbladder carcinoma and chronic cholecystitis [J]. *Contrast Media Mol Imaging*, 2022, 2022: 5459779. doi:10.1155/2022/5459779.
- [15] Corwin MT, Khera SS, Loehfelm TW, *et al*. Incidentally detected focal fundal gallbladder wall thickening at contrast-enhanced computed tomography: prevalence and computed tomography features of malignancy [J]. *J Comput Assist Tomogr*, 2019, 43: 149-154. doi:10.1097/RCT.0000000000000802.
- [16] Cha SY, Kim YK, Min JH, *et al*. Usefulness of noncontrast MRI in differentiation between gallbladder carcinoma and benign conditions manifesting as focal mild wall thickening [J]. *Clin Imaging*, 2019, 54: 63-70. doi:10.1016/j.clinimag.2018.12.001.
- [17] Chu R, Bi W, Tian B, *et al*. The role of ultrasonography in the diagnosis of gallbladder cancer [J]. *Ann Ital Chir*, 2021, 92: 372-376.
- [18] Liu XF, Zhou LY, Wei ZH, *et al*. The diagnostic role of circulating inflammation-based biomarker in gallbladder carcinoma [J]. *Biomark Med*, 2018, 12: 1095-1103. doi:10.2217/bmm-2018-0049.
- [19] Vinocha A, Grover RK, Deepak R. Clinical significance of interleukin-6 in diagnosis of lung, oral, esophageal, and gall bladder carcinomas [J]. *J Cancer Res Ther*, 2018, 14: S758-S760. doi:10.4103/0973-1482.183217.
- [20] Wan Y, Zhang J, Chen M, *et al*. Elevated serum triglyceride levels may be a key independent predicting factor for gallbladder cancer risk in gallbladder stone disease patients: a case-control study [J]. *BMC Endocr Disord*, 2022, 22: 270. doi:10.1186/s12902-022-01189-y.
- [21] Priya R, Jain V, Akhtar J, *et al*. Plasma-derived candidate biomarkers for detection of gallbladder carcinoma [J]. *Sci Rep*, 2021, 11: 23554. doi:10.1038/s41598-021-02923-7.
- [22] Bind MK, Mishra RR, Kumar V, *et al*. Serum CA 19-9 and CA 125 as a diagnostic marker in carcinoma of gallbladder [J]. *Indian J Pathol Microbiol*, 2021, 64: 65-68. doi:10.4103/IJPM.IJPM_494_19.
- [23] Ozer N, Sozutek A, Sahin A, *et al*. The role of Ca 19-9, Ca 72-4, cea and cholesterol levels in predicting malignancy in gallbladder polyps [J]. *J Coll Physicians Surg Pak*, 2021, 31: 1422-1427. doi:10.29271/jcsp.2021.12.1422.
- [24] Yang G, Lu Z, Meng F, *et al*. Circulating miR-141 as a potential biomarker for diagnosis, prognosis and therapeutic targets in gallbladder cancer [J]. *Sci Rep*, 2022, 12: 10072. doi:10.1038/s41598-022-13430-8.

勘误与更正

本刊 2023 年第 43 卷第 12 期第 1784-1791 页的文章(刘爱霞等, GPS2 对肝癌细胞系 MHCC-97H 增殖、迁移与侵袭的调控作用)中,图 6A 柱状图横坐标 control 应为 vector, shGPS2 应为 GPS2。作者单位 3 应为“河北燕达医学研究院 科研事业部”。特此补充更正。正确全文请见本刊官网(<http://jcyxylc.pumc.edu.cn>)。