

原发性胆囊癌的早期诊断进展

李焕清¹, 周 瀛^{2*}

¹青海大学研究生院, 青海 西宁

²青海大学附属医院肝胆胰外科, 青海 西宁

收稿日期: 2022年9月18日; 录用日期: 2022年10月8日; 发布日期: 2022年10月18日

摘 要

胆囊是胆道中最常见的原发癌部位, 胆囊癌的早期发展通常是无症状的, 而且胆囊癌有很高的转移扩散倾向, 因此大多数患者在中晚期被诊断出来, 无法治愈。尽早地诊断胆囊癌, 可以改善患者的预后。这篇文章就胆囊癌的危险因素、影像学诊断和肿瘤标记物研究最新进展进行全面概述。

关键词

胆囊癌, 危险因素, 诊断

Progress in Early Diagnosis of Primary Gallbladder Cancer

Huanqing Li¹, Ying Zhou^{2*}

¹Graduate School of Qinghai University, Xining Qinghai

²Department of Hepatobiliary and Pancreatic Surgery, Affiliated Hospital of Qinghai University, Xining Qinghai

Received: Sep. 18th, 2022; accepted: Oct. 8th, 2022; published: Oct. 18th, 2022

Abstract

The gallbladder is the most common primary cancer site in the biliary tract. The early development of gallbladder cancer is usually asymptomatic, and gallbladder cancer has a high tendency of metastasis and diffusion. Therefore, most patients are diagnosed in the middle and late stages and cannot be cured. Early diagnosis of gallbladder cancer can improve the prognosis of patients. This article reviews the latest advances in risk factors, imaging diagnosis and tumor markers of gallbladder cancer.

*通讯作者。

Keywords

Gallbladder Cancer, Risk Factor, Diagnosis

Copyright © 2022 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 前言

胆囊癌(Gallbladder Cancer, GBC)是胆道系统最常见的恶性肿瘤,其发病率位列所有消化系统恶性肿瘤的第6位[1]。GBC的早期诊断具有挑战性,因早期无特异性症状,发现时已处于进展期,或因胆囊炎或其他病变而进行胆囊切除术后偶然发现。大多数GBC患者表现为右上腹疼痛、厌食、恶心呕吐、体重减轻等症状。近些年,国内外学者对GBC的危险因素、影像学诊断和肿瘤标记物等进行深入研究,并取得了一定进展[1]。本文通过查阅国内外文献作此综述,为GBC的预防和早期诊断提供可靠依据。

2. GBC的危险因素

GBC发病相关危险因素分为确定危险因素和可能危险因素[2]。

2.1. 确定危险因素

一些研究表明,慢性细菌感染与GBC密切相关。Bal MM等[3]研究发现,与健康对照组相比,67%的GBC患者携带沙门氏菌。胆石症是通过慢性炎症和化生导致GBC[4]。Rawla P等[5]报道,胆结石患者GBC的总发病率为0.5%。胆结石体积的增大与GBC风险的增加有关。胆囊结石直径2.0~2.9 cm(与结石小于1 cm相比)的GBC的RR为2.4;对于3 cm或更大的结石,风险增加到10.1。GBC患者中胆固醇结石似乎比色素结石更常见。宋彦伟等[6]发现胆囊息肉直径 > 1.3 cm时,息肉恶变的概率较大,强烈建议进行胆囊切除术治疗,而对于胆囊息肉直径 < 1.3 cm,其息肉很少恶变,建议定期复查以及随访观察。

2.2. 可能危险因素

与其他肿瘤一样,GBC涉及多种基因改变。据报道,GBC组织中的KRAS癌基因发生了许多致病性突变[7]。余波锋等[8]报道了对60例GBC患者进行深层靶向测序,73%的患者检测到了Tp53的基因突变。bcl-2蛋白在GBC中表达阳性率达79.69%,在慢性胆囊炎组织为20%,两者相比差异较大,提示bcl-2很可能与GBC的发生和转移有关[9]。胆囊腺肌症又称为胆囊腺肌增生,是胆囊壁的增生性改变。目前,关于胆囊腺肌症和GBC是否有关联,尚存在一定的争议。PSC患者患各种腹部恶性肿瘤的风险显著增加,肿瘤占PSC患者总死亡原因的40%~50%,PSC是GBC的重要危险因素[10]。先天性胰胆管汇合异常是位于十二指肠壁外的异常。因此,十二指肠乳头括约肌不包括胰腺和胆管之间的关节通道的全长,这导致胰液和胆汁回流。由于胰管内的压力通常高于胆道内的压力,胰液持续冲洗胆管粘膜,导致粘膜损伤和炎症,使粘膜易致癌。据估计,10%的GBC病例具有这种解剖异常[11]。糖尿病患者存在器官内缺乏凝结核时有患恶性肿瘤的危险[12],目前很难证明糖尿病与GBC之间有关联。大量证据支持肥胖增加患GBC风险的观点,相比正常体重者,超重者患GBC的风险高20%,而肥胖者患GBC的风险高60%[13]。GBC的发病率随着年龄的增长越来越普遍,可能是因为恶性肿瘤需要几十年才能发展。GBC

在 60 岁以后很常见[14]。GBC 在女性中比男性更常见, 女性患 GBC 的风险是男性的 2~6 倍[4]。已知雌激素会增加胆汁中胆固醇的饱和度, 从而增加胆结石形成的风险。这种发病机制被认为是女性 GBC 风险增加的主要原因[4]。有一些报道表明, GBC 与吸烟、环境暴露于特定化学品、重金属有着密切的联系。

3. GBC 的影像学早期诊断进展

GBC 的影像学诊断方法主要有彩色多普勒超声、内镜超声(Endoscopic Ultrasonography, EUS)、CT、MRI、正电子发射型计算机断层显像(Positron Emission Computed Tomography, PET)等检查。

3.1. 彩色多普勒超声

评估胆道疾病症状最主要的成像方式是彩色多普勒超声[15], 彩色多普勒超声具有操作简单、无创、安全性较高的特点。海琳琳等[16]在研究中发现 40 例病理证实为原发性 GBC 患者, 术前行多普勒超声诊断, 检出 33 例, 检出率为 82.50%; 7 例误诊, 误诊率为 17.50%。笔者认为 17.5% 的误诊原因是由于 GBC 同时合并胆囊结石、胆囊息肉等其他病变时, 会干扰超声医生的判断, 容易造成漏诊、误诊, 因此, 彩色多普勒超声在 GBC 的早期诊断中不是特别敏感。

3.2. 内镜超声(EUS)

近年来, EUS 在 GBC 评估中越来越流行。该技术能够评估肿瘤侵入胆囊壁的深度以及肝门和胰周区域淋巴结病变[17]。陈宇[18]研究发现, 在已被病理证实的 50 例原发性 GBC 患者, EUS 诊断出 49 例, 敏感度为 98%, 常规超声诊断出 21 例, 敏感度为 42%, 这说明在诊断 GBC 时, EUS 优于常规超声。EUS 为有创检查, 操作者的技术水平可能会影响诊断 GBC 的准确性, 不推荐作为诊断 GBC 的常规检查。除此之外, EUS 引导下的细针穿刺术(Endoscopic Ultrasound Guided Fine Needle Aspiration, EUS-FNA)也有助于胆囊病变的病理诊断, 诊断 GBC 准确性较高[19]。尽管 EUS-FNA 在胰腺癌和胃肠道病变中应用广泛, 但由于存在胆瘘和向膜扩散等风险, 使用 EUS-FNA 治疗胆道病变, 尤其是 GBC, 应谨慎决定[20]。

3.3. CT

CT 对 GBC 的诊断正确率高于超声, CT 在诊断 GBC 时, 常有三种表现: 肿块型、厚壁型、腔内型。其中, 肿块型最常见, 约占 40%~65% [21]。CT 可清楚的显示肿瘤的大小、位置以及生长的程度, 明确有无肝脏、胆管以及血管侵犯, 并且对淋巴结及远处转移有一定价值。晏争研等[22]研究发现, 在病理确诊为 35 例 GBC 的患者中, CT 对 GBC 的诊断准确率为 88.57%。CT 漏诊的原因大多是因为肿块位置特殊, 不在 CT 扫描范围内, 误诊的原因有 GBC 早期影像学特征非典型以及合并其他病变时难以辨别, 导致胆囊疾病早期鉴别诊断困难。若结合超声检查, 将胆囊的形态及其周围的毗邻关系清楚地显现出来, 有助于提高 CT 对 GBC 的诊断[23]。

3.4. MRI

MRI 是一种综合性的影像学检查方法, 具有多平面功能。由于其优越的软组织对比度分辨率, MRI 可提供 GBC 的信号特征、血管和病理生理学的评估[24]。在评估局灶性或弥漫性胆囊壁增厚时, MRI 可能比 CT 更实用, 因为它可以将 GBC 与胆囊腺肌症、黄色肉芽肿性胆囊炎等良性病变区分开来[17]。吴月圆[25]报道了一项关于 GBC 诊断的研究, 结果显示, MRI 的诊断灵敏度为 97.2%, CT 的诊断灵敏度为 94.1%, MRI 稍高于 CT, 但两者相比, 差异不显著($P > 0.05$)。磁共振胰胆管成像(Magnetic Resonance Cholangiopancreatography, MRCP)被认为是目前最先进的影像学检查方法之一, 由于 MRCP 能够评估血管、实质和胆管的延伸情况, 对于有胆管浸润的 GBC 的诊断具有独特优势[19] [26]。研究表明, 采用

MRI 联合 MRCP 方法对原发性 GBC 患者能明显提高诊断准确率, 降低误诊率以及漏诊率[27]。

3.5. 正电子发射型计算机断层显像(PET)

近年来, PET 高速发展, 目前应用最广泛的是 18 氟-脱氧葡萄糖(18F-FDG)正电子发射断层扫描/计算机断层扫描(PET/CT)。18F-FDG PET/CT 是一种全身扫描技术, 它可以检测到未被怀疑的转移性淋巴结或远处扩散, 这可能导致胆道恶性肿瘤患者的外科治疗发生重大变化[28]。Ramos-Font C 等[29]研究发现, 在病理确诊为 49 例 GBC 的患者中, 使用 18F-FDG PET/CT 对 GBC 的诊断准确率为 95.5%, 对淋巴结受累的诊断准确率为 85.7%, 对远处转移的诊断准确率为 95.9%。Leung U 等[30]报道 18F-FDG 对 CT/MRI 阴性的患者无效, 因此, 18F-FDG 可作为常规检查的补充。

4. GBC 的肿瘤标记物

因 GBC 无明显的特异性, 故现临床尚无特异性的血清诊断指标[31]。目前应用较多检测 GBC 的肿瘤标记物有 CEA、CA199、CA242 与 CA125。Kang JS 等[32]研究发现 CEA 和 CA19-9 用于诊断早期 GBC 的敏感性均不超过 30%, 因此, 这两个肿瘤标记物不适合检测早期 GBC。血清 CEA 和 CA19-9 对 GBC 分期鉴别敏感性较高, 有助于评估疾病的严重程度, 但不能作为筛查工具。张阳等[31]报道了血清 CEA、CA199 与 CA125 联合检测可提高 GBC 的阳性检出率。张永东[33]研究发现对 GBC 诊断的价值, CA199、CA242 与 CA125 联合检测高于单一指标或两种联合检测, 这说明三种肿瘤标记物联合检测在 GBC 诊断中具有优势。综上所述, 在临床联合检测血清肿瘤标记物有望提高早期 GBC 诊断率。

5. 结语

GBC 是一种致死率高, 预后较差的恶性肿瘤。然而, 我们对胆囊发生癌变的复杂机制正全力探讨。原发性 GBC 早期诊断困难, 临床医生要提高对 GBC 的认知, 对高危人群可行影像学检查二级预防, 对可疑患者可联合多种有效手段进行诊治。除此之外, 我们应该探索对诊断 GBC 更有效的影像学检查以及寻找 GBC 特定血清标志物, 尽可能早诊断 GBC 患者并系统治疗, 以提高患者生存率, 改善预后。

参考文献

- [1] 李霖, 李茂岚, 刘颖斌. 胆囊癌综合治疗的进展和展望[J]. 肝胆外科杂志, 2020, 28(6): 414-417.
- [2] 付佳禄, 李起, 张东, 耿智敏. 《胆囊癌诊断和治疗指南》(2019 版)更新解读[J]. 肝胆胰外科杂志, 2020, 32(11): 659-663+666.
- [3] Bal, M.M., Ramadwar, M., Deodhar, K. and Shrikhande, S. (2015) Pathology of Gallbladder Carcinoma: Current Understanding and New Perspectives. *Pathology & Oncology Research*, **21**, 509-525. <https://doi.org/10.1007/s12253-014-9886-3>
- [4] Alkhayyat, M., Abou Saleh, M., Qapaja, T., Abureesh, M., Almomani, A., Mansoor, E. and Chahal, P. (2021) Epidemiology of Gallbladder Cancer in the Unites States: A Population-Based Study. *Chinese Clinical Oncology*, **10**, 25. <https://doi.org/10.21037/cco-20-230>
- [5] Rawla, P., Sunkara, T., Thandra, K.C. and Barsouk, A. (2019) Epidemiology of Gallbladder Cancer. *Clinical and Experimental Hepatology*, **5**, 93-102. <https://doi.org/10.5114/ceh.2019.85166>
- [6] 宋彦伟, 程军, 罗威, 蒋丽萍. 胆囊息肉样病变直径对判断息肉性质的价值分析[J]. 实用肝脏病杂志, 2020, 23(1): 130-133.
- [7] Sharma, A., Sharma, K.L., Gupta, A., Yadav, A. and Kumar, A. (2017) Gallbladder Cancer Epidemiology, Pathogenesis and Molecular Genetics: Recent Update. *World Journal of Gastroenterology*, **23**, 3978-3998. <https://doi.org/10.3748/wjg.v23.i22.3978>
- [8] 余波锋, 田广磊, 陈伦举. 胆囊癌的发病因素、分子机制及手术方式的研究进展[J]. 现代医学, 2022, 50(6): 793-797.
- [9] 刘立业, 全林虎. 胆囊癌诊断的研究进展[J]. 内蒙古医学杂志, 2017, 49(6): 675-679.

- <https://doi.org/10.16096/J.cnki.nmgvyzz.2017.49.06.012>
- [10] 张剑, 邓卓凡, 龚建平. 胆囊癌发病相关危险因素的研究进展[J]. 现代医药卫生, 2022, 38(1): 85-89.
- [11] Schmidt, M.A., Marcano-Bonilla, L. and Roberts, L.R. (2019) Gallbladder Cancer: Epidemiology and Genetic Risk Associations. *Chinese Clinical Oncology*, **8**, 31. <https://doi.org/10.21037/cco.2019.08.13>
- [12] Goetze, T.O. (2015) Gallbladder Carcinoma: Prognostic Factors and Therapeutic Options. *World Journal of Gastroenterology*, **21**, 12211-12217. <https://doi.org/10.3748/wjg.v21.i43.12211>
- [13] Li, Z.M., Wu, Z.X., Han, B., et al. (2016) The Association between BMI and Gallbladder Cancer Risk: A Meta-Analysis. *Oncotarget*, **7**, 43669-43679. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.9664>
- [14] Abou-Alfa, G.K., Jarnagin, W., Lowery, M., et al. (2014) Liver and Bile Duct Cancer. In: Niederhuber, J.E., Armitage, J.O. and Doroshow, J.H., et al., Eds., *Abeloff's Clinical Oncology*, 5th Edition, Sanders, Philadelphia, 1373-1396. <https://doi.org/10.1016/B978-1-4557-2865-7.00080-1>
- [15] Dwivedi, A.N., Jain, S. and Dixit, R. (2015) Gall Bladder Carcinoma: Aggressive Malignancy with Protean loco-Regional and Distant Spread. *World Journal of Clinical Cases*, **3**, 231-244. <https://doi.org/10.12998/wjcc.v3.i3.231>
- [16] 海琳琳. 超声诊断原发性胆囊癌易临床误诊的原因分析[J]. 黑龙江医药, 2019, 32(1): 194-196. <https://doi.org/10.14035/j.cnki.hljyy.2019.01.094>
- [17] Henedige, T.P., Neo, W.T. and Venkatesh, S.K. (2014) Imaging of Malignancies of the Biliary Tract—An Update. *Cancer Imaging*, **14**, 14.
- [18] 陈宇. 超声造影在胆囊癌诊断中的应用价值[J]. 影像研究与医学应用, 2017, 1(7): 39-40.
- [19] 于志远, 孙岩. 胆囊癌的诊断与治疗进展[J]. 中国普外基础与临床杂志, 2019, 26(3): 282-287.
- [20] Tanaka, K., Katanuma, A., Hayashi, T., Kin, T. and Takahashi, K. (2021) Role of Endoscopic Ultrasound for Gallbladder Disease. *Journal of Medical Ultrasonics*, **48**, 187-198. <https://doi.org/10.1007/s10396-020-01030-w>
- [21] 帕成周, 邬善敏. 胆囊癌诊断治疗研究新进展[J]. 疑难病杂志, 2019, 18(7): 748-751+756.
- [22] 晏争研. 多层螺旋 CT 检查在诊断胆囊癌中的临床价值[J]. 当代医药论丛, 2016, 14(16): 108-109.
- [23] 姚兴朝, 谢楠, 梁正荣, 周涛平, 晏明鹏, 付必莽. CT 和 MRI 诊断早期胆囊癌的对比分析[J]. 河南科技大学学报(医学版), 2016, 34(1): 35-37. <https://doi.org/10.15926/j.cnki.issn1672-688x.2016.01.012>
- [24] Granata, V., Fusco, R., Catalano, O., Filice, S., Avallone, A., Piccirillo, M., Leongito, M., Palaia, R., Grassi, R., Izzo, F. and Petrillo, A. (2017) Uncommon Neoplasms of the Biliary Tract: Radiological Findings. *The British Journal of Radiology*, **90**, Article ID: 20160561. <https://doi.org/10.1259/bjr.20160561>
- [25] 吴月圆. 探讨多排螺旋 CT 及 MRI 在胆囊癌临床诊断及鉴别诊断中的应用价值[J]. 医学食疗与健康, 2021, 19(5): 140-141.
- [26] Florescu, L.M., Florescu, D.N. and Gheonea, I.A. (2017) The Importance of Imaging Techniques in the Assessment of Biliary Tract Cancer. *Current Health Sciences Journal*, **43**, 201-208.
- [27] 张鹤, 乔英博. 原发性胆囊癌的 MRI、MRCP 诊断价值分析[J]. 中国医药指南, 2017, 15(27): 115-116. <https://doi.org/10.15912/j.cnki.gocm.2017.27.095>
- [28] Annunziata, S., Pizzuto, D.A., Caldarella, C., Galiandro, F., Sadeghi, R. and Treglia, G. (2015) Diagnostic Accuracy of Fluorine-18-Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography in Gallbladder Cancer: A Meta-Analysis. *World Journal of Gastroenterology*, **21**, 11481-11488. <https://doi.org/10.3748/wjg.v21.i40.11481>
- [29] Ramos-Font, C., Gómez-Rio, M., Rodríguez-Fernández, A., Jiménez-Heffernan, A., Sánchez, R.S. and Llamas-Elvira, J.M. (2014) Ability of FDG-PET/CT in the Detection of Gallbladder Cancer. *Journal of Surgical Oncology*, **109**, 218-224. <https://doi.org/10.1002/jso.23476>
- [30] Leung, U., Pandit-Taskar, N., Corvera, C.U., D'Angelica, M.I., Allen, P.J., Kingham, T.P., DeMatteo, R.P., Jarnagin, W.R. and Fong, Y. (2014) Impact of Pre-Operative Positron Emission Tomography in Gallbladder Cancer. *HPB (Oxford)*, **16**, 1023-1030. <https://doi.org/10.1111/hpb.12282>
- [31] 张阳, 杨清堂. 血清 CA125、CA199 与 CEA 联合检测对胆囊癌的诊断价值分析[J]. 现代消化及介入诊疗, 2019, 24(12): 1465-1467.
- [32] Kang, J.S., Hong, S.Y., Han, Y., Sohn, H.J., Lee, M., Kang, Y.H., Kim, H.S., Kim, H., Kwon, W. and Jang, J.Y. (2021) Limits of Serum Carcinoembryonic Antigen and Carbohydrate Antigen 19-9 as the Diagnosis of Gallbladder Cancer. *Annals of Surgical Treatment and Research*, **101**, 266-273. <https://doi.org/10.4174/ast.2021.101.5.266>
- [33] 张永东. 血清 CA199、CA242、CA125 联合检测对胆囊癌患者诊断的临床价值研究[J]. 肝胆外科杂志, 2016, 24(2): 106-110.