

胆管癌血清肿瘤标志物与病理特征的相关性分析

伍慧丽¹, 刘晖², 刘梅¹, 鲍旭丽¹, 闫军¹

1. 首都医科大学附属北京佑安医院肿瘤内科, 北京 100069; 2. 首都医科大学附属北京佑安医院病理科, 北京 100069

通信作者: 闫军, E-mail: lujun98@ccmu.edu.cn

摘要: **目的** 探讨胆管癌 (cholangiocarcinoma, CCA) 患者病理特征和血清肿瘤标志物甲胎蛋白 (alpha fetoprotein, AFP)、糖类抗原 19-9 (carbohydrate antigen 19-9, CA19-9)、癌胚抗原 (carcinoembryonic antigen, CEA) 和 CA125 之间的关系。**方法** 对 2012 年 10 月至 2020 年 5 月在首都医科大学附属北京佑安医院经病理检查确诊的以胆管细胞来源为主的 CCA 患者 359 例进行回顾性研究, 取患者空腹血清用电化学发光免疫法检测肿瘤标志物 AFP、CA19-9、CEA 和 CA125 水平。分析血清肿瘤标志物的表达与病理分型、病理分化程度、肿瘤直径、肿瘤位置、血管癌栓和转移路径等病理特征的关系。**结果** CCA 患者 AFP、CA19-9、CEA 和 CA125 异常率分别为 37.5% (116/309)、54.0 (147/272)、27.4% (75/274) 和 38.5% (25/65)。肝细胞癌-胆管细胞癌混合癌患者 (混合组) 的 AFP 水平中位数高于单纯胆管细胞癌组患者 (单纯组; 7.87 ng/mL vs 4.05 ng/mL, $P=0.030$)。混合组高水平 AFP 者肿瘤均位于肝内且呈低分化。CA19-9 异常在单纯组、有血管癌栓的患者和肿瘤直径 ≥ 5 cm 的患者中更常见 (均 $P<0.05$), 尤其高水平 CA19-9 ($\geq 1\ 000$ U/mL) 患者比例在单纯组高于混合组 (15.1% vs 0.0%, $P=0.012$), 其中单纯组高水平 CA19-9 者合并血管癌栓占 60.6%, 合并肿瘤直径 ≥ 5 cm 占 72.7%。CEA 异常率在肿瘤位置为肝外、有血管癌栓、有淋巴结转移和有神经侵犯的患者中更常见 (均 $P<0.05$)。CA125 异常率在有血管癌栓和肿瘤直径 ≥ 5 cm 的患者中更常见 (均 $P<0.05$)。**结论** CCA 患者病理分型、病理分化程度、肿瘤直径、肿瘤位置、血管淋巴结转移及神经侵犯等病理特征与血清肿瘤标志物 AFP、CA19-9、CEA 和 CA125 的表达密切相关。

关键词: 胆管癌; 病理特征; 肿瘤标志物

Correlation between serum tumor markers and pathological features in cholangiocarcinoma

Wu Huili¹, Liu Hui², Liu Mei¹, Bao Xuli¹, Lv Jun¹

1. Internal Medicine-Oncology Department, Beijing YouAn Hospital, Capital Medical University, Beijing 100069, China; 2. Pathology Department, Beijing YouAn Hospital, Capital Medical University, Beijing 100069, China

Corresponding to: Lv Jun, E-mail: lujun98@ccmu.edu.cn

Abstract: Objective To analyse the correlation between serum tumor markers, including alpha fetoprotein (AFP), carbohydrate antigen 19-9 (CA19-9), carcinoembryonic antigen (CEA) and CA125, and the pathological characteristics of cholangiocarcinoma (CCA) patients. **Methods** A retrospective study was conducted in 359 CCA patients confirmed by pathological examination, enrolled at Beijing YouAn Hospital, Capital Medical University, from October 2012 to May 2020. The levels of tumor markers including AFP, CA19-9, CEA and CA125 in fasting serum were detected by electrochemiluminescence immunoassay. The correlation between the tumor markers and pathological characteristics such as pathological type, pathological differentiation, tumor size, tumor location, vascular tumor thrombus and routes of metastasis was analyzed. **Results** The abnormal rates of AFP, CA19-9, CEA and CA125 in CCA patients were 37.5% (116/309), 54.0 (147/272), 27.4% (75/274) and 38.5% (25/65), respectively. The median AFP level in combined hepatocellular-CCA (cHCC-CCA) patients was higher than that in patients with CCA alone (7.87 ng/mL vs 4.05 ng/mL, $P=0.030$). The tumors in cHCC-CCA patients with high level

基金项目: 首都卫生发展科研专项项目 (2018-1-2181); 首都临床特色应用研究 (Z181100001718191); 北京市属医院科研培育项目 (PX2019063); 北京市医院管理局临床医学发展专项 (XMLX201830); 2021 年度首都医科大学附属北京佑安医院院内课题青年项目 (YNKYQN2021008)

of AFP were all located in the liver and showed low differentiation. The abnormality of CA19-9 was higher in patients with CCA alone, vascular tumor thrombus and tumor diameter ≥ 5 cm (all $P < 0.05$). The proportion of patients with CA19-9 level $\geq 1\ 000$ U/mL was higher in patients with CCA alone than that in cHCC-CCA patients (15.1% vs 0.0%, $P = 0.012$). In patients with CCA alone and CA19-9 level $\geq 1\ 000$ U/mL, 60.6% of the patients were complicated with vascular tumor thrombus, and 72.7% of the patients had tumor diameters ≥ 5 cm. The abnormal rate of CEA was higher in patients with extrahepatic tumors, vascular tumor thrombus, lymph node metastasis and peripheral nerve invasion (all $P < 0.05$). The abnormal rate of CA125 was higher in patients with vascular tumor thrombus and tumor diameter ≥ 5 cm (both $P < 0.05$). **Conclusions** The expressions of serum tumor markers including AFP, CA19-9, CEA and CA125 were closely related to the pathological type, pathological differentiation, tumor size, tumor location, vascular lymph node metastasis and peripheral nerve invasion of CCA patients.

Key words: cholangiocarcinoma; pathological features; tumor markers

胆管癌 (cholangiocarcinoma, CCA) 主要指胆管系统衬覆上皮发生的恶性肿瘤^[1], 占原发性肝脏恶性肿瘤的 10%~20%, 紧随肝细胞癌位居第 2 位。过去 30~40 年间, 全世界 CCA 发病率已上升至 18%^[2]。我国上海肿瘤研究所统计的 CCA 年龄标准化发病率为 7.6/10 万^[3], 呈明显上升趋势。由于 CCA 起病隐匿, 恶性程度高, 进展迅速, 预后差, 肝内 CCA (intrahepatic CCA, ICC) 和肝外 CCA (extrahepatic CCA, ECC) 的 5 年相对生存率分别为 2%~15% 和 2%~30%^[4]。因此, 早期诊断和治疗对延长 CCA 的生存期尤为重要。

肿瘤标志物作为一种由肿瘤组织或细胞特异性表达的生物活性物质, 是肿瘤细胞在生长、浸润或转移过程中因某些肿瘤相关基因的高表达所致, 分泌于患者体液中易被检测到。肿瘤标志物的表达可能与肿瘤的生长阶段密切相关。CCA 在发生和发展过程中可释放多种肿瘤标志物。糖类抗原 19-9 (carbohydrate antigen 19-9, CA19-9)、癌胚抗原 (carcinoembryonic antigen, CEA) 和 CA125 是目前临床应用较多的肿瘤标志物, 联合检测具有较高的诊断价值^[5], 同时由于肝细胞癌-胆管细胞癌混合型肿瘤的存在, 甲胎蛋白 (alpha fetoprotein, AFP) 作为肝细胞癌的肿瘤标志物也被用于 CCA 的鉴别诊断, 因此上述 4 种最常用的肿瘤标志物目前广泛用于 CCA 的筛查、早期诊断、疗效判定以及预后评估。

由于 CCA 总体发病率较低, 生存期短, 临床资料与组织标本获取相对困难, 目前关于 CCA 肿瘤标志物的研究多见于其与影像学的相关性的对比研究, 而肿瘤标志物与肿瘤病理特征的相关性研究相对匮乏。因此本文着重分析 CCA 的病理特征与肿瘤标志物的关系, 以期获取更多对临床诊治有价值的信息。

1 资料与方法

1.1 研究对象

回顾性分析 2012 年 10 月至 2020 年 5 月在首都医科大学附属北京佑安医院就诊的经病理确诊以胆管或胆管细胞来源为主的 CCA 患者 359 例, 既往或同期合并有其他肿瘤的予以排除。所有病例均经临床 (包括症状体征和影像学检查等) 及病理组织学确诊, 肿瘤组织标本的获取通过手术切除肿瘤组织或经皮肝组织穿刺活检。359 例 (100.0%) 有病理分型、血管癌栓和神经侵犯的评定, 318 例 (88.6%) 有肿瘤病理分化程度和肿瘤部位的评定, 276 例 (76.9%) 有肿瘤大小的测量数据, 358 例 (99.9%) 有淋巴结转移的判定。本研究已通过首都医科大学附属北京佑安医院伦理委员会审批 (伦理编号为 LL-2021-182-K)。

1.2 观察指标

1.2.1 血清肿瘤标志物检查 取患者肿瘤切除术前或穿刺前 7 d 内空腹血清进行 AFP、CA19-9、CEA 和 CA125 检测。标志物检测采用电化学发光免疫法, 仪器为罗氏 Cobas e601 型全自动电化学发光免疫分析系统 (罗氏公司, 德国), 试剂为罗氏 AFP α 1 (04491742 190V4)、CA19-9 (11776193 122 V20)、CEA (11731629 322 V23) 和 CA125 II (11776223 322 V17.0) 试剂 (罗氏公司, 德国)。检测正常值范围: AFP <7 ng/mL, CA19-9 <40 U/mL, CEA <5 ng/mL, CA125 <35 U/mL。所有患者中, AFP 检测 309 例 (86.1%), CA19-9 检测 272 例 (75.8%), CEA 检测 274 例 (76.0%), CA125 检测 65 例 (18.1%)。

1.2.2 病理学检查 根据肿瘤细胞来源分为单纯胆管细胞癌 (单纯组) 和肝细胞癌-胆管细胞癌混合癌 (混合组)^[6], 排除其他组织细胞来源的 CCA。根据肿瘤病理分化程度分为高、中和低分

化, 比较不同病理特征患者肿瘤标志物的表达差异。所有患者均由 2 名病理学医师独立进行病理学形态及特征评估。CCA 组织呈管腺状, 癌细胞间质丰富, 多数呈立方形; 肝细胞癌组织呈梁索状或假腺管状, 癌细胞间质少, 多数呈多边形, 梁索之间有血窦覆盖。每例标本均进行免疫组织化学染色作为辅助诊断, 包括磷脂酰肌醇蛋白多糖-3 (glypican 3, GPC-3)、人肝细胞特异性抗原 (hepatocyte specific antigen)、CD34、细胞角蛋白 7 和 19、p53 和 Ki-67, 免疫组织化学采用免疫酶标法, 使用 BOND-MAX 全自动组织染色机 (Leica, 德国) 完成。病理诊断参考《原发性肝癌规范化病理诊断指南 (2015 年版)》^[7]。

1.2.3 影像学检查 根据两组术前或穿刺前 7 d 内的腹部 MRI、CT、超声、PET-CT 和肝动脉造影等影像学检查结果, 结合病理标本对肿瘤大小进行直径测量 (以最大径线为准, 多肿瘤病灶计算病灶体积之和, 再换算成新的直径) 后, 分为直径 <5 cm 和直径 ≥5 cm; 根据肿瘤位置分为肝内和肝外 (以首次发现或最大病灶为准); 观察血管癌栓、淋巴结转移和神经侵犯等情况。

表 1 胆管癌患者不同病理特征对应的年龄及性别分布

Table 1 Age and gender distribution of cholangiocarcinoma patients with different pathological features

病理特征	例数	性别 (例, %)			χ^2 值	P 值	年龄		
		男性	女性				年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$)	t 值	P 值
病理分型	359	258 (71.8)	101 (28.2)	1.942	0.163		0.943	0.346	
单纯组	317	224 (70.7)	93 (29.3)			57.1 ± 10.6			
混合组	42	34 (81.0)	8 (19.0)			58.8 ± 9.1			
病理分化程度	318	232 (73.0)	86 (37.0)	1.166	0.558		1.043	0.593	
低分化	166	125 (75.3)	41 (24.7)			56.9 ± 10.3			
中分化	115	82 (71.3)	33 (28.7)			56.5 ± 10.3			
高分化	37	25 (67.6)	12 (32.4)			58.4 ± 9.9			
肿瘤直径	276	198 (71.7)	78 (28.3)	0.175	0.676		0.902	0.368	
<5 cm	140	102 (72.9)	38 (27.1)			57.1 ± 9.8			
≥5 cm	136	96 (70.6)	40 (29.4)			58.2 ± 10.5			
肿瘤位置	318	232 (73.0)	86 (27.0)	0.968	0.325		0.144	0.886	
肝内	166	125 (75.3)	41 (24.7)			56.9 ± 10.3			
肝外	152	107 (70.4)	45 (29.6)			56.5 ± 10.3			
血管癌栓	359	258 (71.9)	101 (28.1)	0.006	0.936		1.029	0.304	
有	122	88 (72.1)	34 (27.9)			58.2 ± 10.6			
无	237	170 (71.7)	67 (28.3)			57.0 ± 10.3			
淋巴结转移	358	257 (71.8)	101 (28.2)	0.936	0.333		0.621	0.535	
有	114	78 (68.4)	36 (31.6)			56.8 ± 9.5			
无	244	179 (70.5)	65 (26.6)			57.6 ± 10.9			
神经侵犯	359	258 (71.9)	101 (28.1)	3.141	0.076		0.253	0.800	
有	37	22 (59.5)	15 (40.5)			57.4 ± 10.7			
无	322	236 (73.3)	86 (26.7)			57.0 ± 8.7			

1.3 统计学分析

采用 SPSS 19 统计学软件进行数据分析。计量资料如为正态分布, 采用均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 组间比较采用 t 检验或 Kruskal-Wallis 方差分析; 如为非正态分布, 采用中位数 (四分位间距) [$M(Q_1, Q_3)$] 表示, 组间比较采用非参数 Mann-Whitney U 检验。计数资料采用频数 (百分比) 表示, 组间比较采用 χ^2 检验或 Fisher 精确检验。以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 一般临床资料

359 例患者中, 男性 258 例 (71.9%), 女性 101 例 (18.1%); 年龄 16~87 岁, (57.3 ± 10.5) 岁。单纯组和混合组在年龄和性别方面比较, 差异均无统计学意义 (均 $P > 0.05$, 表 1)。不同病理分化程度、肿瘤直径、肿瘤位置、血管癌栓、淋巴结转移和神经侵犯的患者在性别和年龄方面比较, 差异均无统计学意义 (均 $P > 0.05$)。AFP、CA19-9、CEA 和 CA125 异常率分别为 37.5% (116/309)、54.0% (147/272)、27.4% (75/274) 和 38.5% (25/65, 表 2)。

表 2 肿瘤标志物异常在不同病理分型及分化程度胆管癌患者中的分布 (例, %)

Table 2 Distribution of abnormal tumor markers in cholangiocarcinoma patients with different pathological types and degrees of differentiation (case, %)

肿瘤标志物	病理分型			病理分化程度							
	总例数	单纯组	混合组	P 值	总例数	低分化	中分化	高分化	P 值 ^a	P 值 ^b	P 值 ^c
AFP	309				279						
<7 ng/mL	171 (54.2)	22 (52.4)	0.147		82 (54.3)	80 (72.1)	14 (82.4)	0.003	0.020	0.371	
≥7 ng/mL	96 (36.0)	20 (47.6)			69 (45.7)	31 (27.9)	3 (17.6)				
<400 ng/mL	249 (93.3)	36 (85.7)	0.090		138 (91.4)	105 (94.6)	16 (94.1)	0.323	1.000	1.000	
≥400 ng/mL	18 (6.7)	6 (14.3)			13 (8.6)	6 (5.4)	1 (5.9)				
CA19-9	272				244						
<40 U/mL	104 (43.5)	21 (63.6)	0.030		62 (49.6)	44 (44.0)	6 (31.6)	0.403	0.143	0.315	
≥40 U/mL	135 (56.5)	12 (36.4)			63 (50.4)	56 (56.0)	13 (68.4)				
<1 000 U/mL	203 (84.9)	33 (100.0)	0.012		113 (90.4)	79 (79.0)	18 (94.7)	0.016	0.853	0.194	
≥1 000 U/mL	36 (15.1)	0 (0.0)			12 (9.6)	21 (21.0)	1 (5.3)				
CEA	274			0.093	245				0.597	0.735	0.550
<5 ng/mL	171 (71.0)	28 (84.8)			91 (72.2)	69 (69.0)	15 (88.9)				
≥5 ng/mL	70 (29.0)	5 (15.3)			35 (27.8)	31 (31.0)	4 (21.1)				
CA125	65			0.341	58				0.568	0.251	0.529
<35 U/mL	32 (58.2)	8 (80.0)			17 (53.1)	14 (60.9)	3 (100.0)				
≥35 U/mL	23 (41.8)	2 (20.0)			15 (46.9)	9 (39.1)	0 (0.0)				

注 AFP: 甲胎蛋白 (alpha fetoprotein); CA19-9: 糖类抗原 19-9 (carbohydrate antigen 19-9); CEA: 癌胚抗原 (carcinoembryonic antigen); ^a 低分化 vs 中分化; ^b 低分化 vs 高分化; ^c 中分化 vs 高分化

2.2 血清 AFP 水平与 CCA 病理特征的关系

在病理分型方面, 混合组 AFP 中位数高于单纯组 (7.87 ng/mL vs 4.05 ng/mL, $P=0.030$; 表 3)。在肿瘤病理分化程度方面, 低分化组的 AFP 异常率高于中分化组 (45.7% vs 27.9%, $P=0.003$) 和高分化组 (45.7% vs 17.6%, $P=0.020$), 高水平 AFP 比例随着分化程度的降低呈升高趋势 (表 2)。AFP 异常率在肝内组高于肝外组 (39.6% vs 24.1%, $P=0.028$; 表 4)。混合组中高水平 AFP 者 6 例, 肿瘤均位于肝内且呈伴干细胞特征双向分化的低分化表现。AFP 异常率在肿瘤直径、血管癌栓、淋巴结转移及神经侵犯方面比较, 差异均无统计学意义 (均 $P>0.05$, 表 5)。

2.3 血清 CA19-9 水平与 CCA 病理特征的关系

CA19-9 水平的中位数在单纯组、大肿瘤 (肿瘤直径 ≥ 5 cm)、肝外、有血管癌栓、有淋巴结转移及有神经侵犯的患者中均较高 (均 $P<0.01$, 表 3)。随着病理分化程度的增高, CA19-9 水平呈升高趋势, 但是差异无统计学意义 ($P>0.05$)。CA19-9 异常率在单纯组中高于混合组 (56.5% vs 36.4%, $P=0.030$); 高水平 CA19-9 ($\geq 1 000$ U/mL) 全部来自于单纯组 (15.1% vs 0.0%, $P=0.012$; 表 2)。

在 CA19-9 异常率方面, 大肿瘤组高于小肿瘤组 (62.7% vs 42.2%, $P=0.002$; 表 4), 肝外组高于肝内组 (76.3% vs 47.8%, $P<0.01$), 有血管癌栓组高于无血管癌栓组 (65.2% vs 48.3%, $P=0.017$; 表 5), 有淋巴结转移组高于无淋巴结转移组 (64.9% vs 48.9%, $P=0.011$), 神经侵犯组高于无神经侵犯组 (83.9% vs 50.2%, $P<0.01$)。但是, CA19-9 异常率在不同肿瘤分化程度的 CCA 患者中比较, 高水平 CA19-9 ($\geq 1 000$ U/mL) 在中分化组中占比最高 (21.0%), 高于低分化组的 9.6%, 差异具有统计学意义 ($P=0.016$), 亦有高于高分化组的趋势, 但差异无统计学意义 ($P>0.05$, 表 2)。

2.4 血清 CEA 水平与 CCA 病理特征的关系

CEA 水平中位数虽然在不同病理分型、病理分化程度、肿瘤直径、肿瘤位置、血管癌栓、淋巴结转移和神经侵犯的 CCA 患者中比较, 差异均无统计学意义 (均 $P>0.05$, 表 3), 但 CEA 异常率在肿瘤位于肝外者中高于肝内者 (40.7% vs 24.4%, $P=0.014$; 表 4), 同时合并血管癌栓、淋巴结转移或神经侵犯者 CEA 异常率升高 (均 $P<0.05$, 表 5)。

2.5 血清 CA125 水平与 CCA 病理特征的关系

CA125 水平中位数在单纯组、大肿瘤组和有

表 3 不同病理特征的胆管癌患者肿瘤标志物表达情况 [$M(Q_1, Q_3)$]

Table 3 Expression of tumor markers in cholangiocarcinoma patients with different pathological features [$M(Q_1, Q_3)$]

病理特征	AFP		CA19-9		CEA		CA125	
	AFP (ng/mL)	P 值	CA19-9 (U/mL)	P 值	CEA (ng/mL)	P 值	CA125 (U/mL)	P 值
病理分型		0.030		0.004		0.450		0.010
单纯组	4.05 (2.41, 19.37)		60.00 (17.11, 306.30)		3.03 (1.69, 5.75)		25.12 (13.95, 73.64)	
混合组	7.87 (2.87, 206.48)		22.08 (11.81, 52.66)		2.71 (1.62, 4.35)		13.60 (9.59, 17.75)	
病理分化程度		0.091		0.242		0.938		0.430
低分化	4.60 (2.50, 54.6)		40.26 (13.30, 218.50)		3.07 (1.66, 5.98)		32.70 (10.46, 97.05)	
中分化	3.60 (2.50, 10.93)		67.10 (16.51, 526.80)		2.94 (1.77, 5.97)		19.59 (13.95, 62.55)	
高分化	3.78 (2.07, 5.47)		105.20 (30.74, 248.75)		3.14 (2.37, 5.04)		17.25 (13.39, 24.01)	
肿瘤直径		0.739		0.006		0.217		0.006
<5 cm	4.08 (2.53, 17.00)		28.29 (13.15, 116.23)		3.03 (1.69, 4.96)		17.75 (9.76, 29.92)	
≥5 cm	4.30 (2.49, 20.75)		63.44 (19.05, 321.50)		2.94 (1.82, 7.61)		32.70 (16.39, 73.68)	
肿瘤位置		0.131		<0.01		0.161		0.299
肝内	4.59 (2.48, 27.00)		38.05 (13.81, 170.75)		2.80 (1.69, 4.94)		20.57 (12.33, 67.67)	
肝外	3.47 (2.44, 6.84)		162.60 (51.18, 1 000.00)		3.48 (1.79, 6.24)		32.66 (17.60, 85.37)	
血管癌栓		0.362		0.003		0.150		0.021
有	4.86 (2.40, 44.00)		103.80 (23.96, 483.00)		3.08 (1.87, 7.94)		44.47 (13.53, 163.00)	
无	4.05 (2.48, 15.09)		37.08 (13.82, 179.00)		2.94 (1.62, 4.84)		19.53 (11.89, 43.00)	
淋巴结转移		0.115		0.003		0.125		0.176
有	4.60 (2.95, 17.31)		88.81 (27.70, 323.00)		3.05 (1.69, 7.86)		32.66 (19.31, 77.12)	
无	3.73 (2.19, 25.95)		36.00 (12.95, 204.50)		2.90 (1.69, 4.73)		19.09 (11.38, 47.85)	
神经侵犯		0.172		<0.01		0.056		0.456
有	3.29 (2.27, 10.67)		344.70 (132.00, 1 000.00)		4.55 (1.82, 10.12)		10.07 (6.86, 119.50)	
无	4.30 (2.49, 30.82)		40.00 (15.88, 179.00)		2.88 (1.69, 5.05)		20.78 (12.63, 70.64)	

注 AFP : 甲胎蛋白 (alpha fetoprotein) ; CA19-9 : 糖类抗原 19-9 (carbohydrate antigen 19-9) ; CEA : 癌胚抗原 (carcinoembryonic antigen)

表 4 肿瘤标志物异常在不同肿瘤直径和肿瘤部位的胆管癌患者中的分布 (例, %)

Table 4 Distribution of abnormal tumor markers in cholangiocarcinoma patients with different tumor diameters and location (case, %)

肿瘤标志物	肿瘤直径				肿瘤部位			
	总例数	<5 cm	≥5 cm	P 值	总例数	肝内	肝外	P 值
AFP	258			0.672	298			0.028
<7 ng/mL		83 (64.8)	81 (62.3)			145 (60.4)	44 (75.9)	
≥7 ng/mL		45 (35.2)	49 (37.7)			95 (39.6)	14 (24.1)	
CA19-9	226			0.002	262			<0.01
<40 U/mL		67 (57.8)	41 (37.3)			106 (52.2)	14 (23.7)	
≥40 U/mL		49 (42.2)	69 (62.7)			97 (47.8)	45 (76.3)	
CEA	226			0.154	264			0.014
<5 ng/mL		87 (75.0)	73 (66.4)			155 (75.6)	35 (59.3)	
≥5 ng/mL		29 (25.0)	37 (33.6)			50 (24.4)	24 (40.7)	
CA125	47			0.003	62			0.631
<35 U/mL		18 (85.7)	12 (46.2)			29 (63.0)	9 (56.3)	
≥35 U/mL		3 (14.3)	14 (53.8)			17 (37.0)	7 (43.8)	

注 AFP : 甲胎蛋白 (alpha fetoprotein) ; CA19-9 : 糖类抗原 19-9 (carbohydrate antigen 19-9) ; CEA : 癌胚抗原 (carcinoembryonic antigen)

表 5 肿瘤标志物异常在不同转移路径的胆管癌患者中的分布 (例, %)

Table 5 Distribution of abnormal tumor markers in cholangiocarcinoma patients with different metastatic pathways (case, %)

肿瘤标志物	总例数	血管癌栓			淋巴结转移			神经侵犯		
		有	无	P 值	有	无	P 值	有	无	P 值
AFP	309			0.135			0.381			0.883
<7 ng/mL		62 (56.9)	131 (65.5)		65 (61.3)	128 (63.1)		21 (63.6)	172 (62.3)	
≥7 ng/mL		47 (43.1)	69 (34.5)		41 (38.7)	75 (36.9)		12 (36.4)	104 (37.7)	
CA19-9	272			0.017			0.011			<0.01
<40 U/mL		32 (34.8)	93 (51.7)		34 (35.1)	91 (51.1)		5 (16.1)	120 (49.8)	
≥40 U/mL		60 (65.2)	87 (48.3)		63 (64.9)	84 (48.9)		26 (83.9)	121 (50.2)	
CEA	274			0.049			0.017			0.005
<5 ng/mL		60 (65.2)	139 (76.4)		62 (63.9)	137 (77.4)		16 (51.6)	183 (75.3)	
≥5 ng/mL		32 (34.8)	43 (23.6)		35 (36.1)	40 (22.6)		15 (48.4)	60 (24.7)	
CA125	65			0.032			0.407			0.477
<35 U/mL		9 (42.9)	31 (70.5)		12 (54.5)	28 (65.1)		5 (83.3)	35 (59.3)	
≥35 U/mL		12 (57.1)	13 (29.5)		10 (45.5)	15 (34.9)		1 (16.7)	24 (40.7)	

注 AFP: 甲胎蛋白 (alpha fetoprotein); CA19-9: 糖类抗原 19-9 (carbohydrate antigen 19-9); CEA: 癌胚抗原 (carcinoembryonic antigen)

血管癌栓组中均较高 (均 $P < 0.05$, 表 3)。单纯组 CA125 异常率有高于混合组的趋势, 但是差异无统计学意义 (41.8% vs 20.0%, $P = 0.341$; 表 2)。在 CA125 异常率方面, 大肿瘤组高于小肿瘤组 (53.8% vs 14.3%, $P = 0.003$; 表 4), 有血管癌栓组高于无血管癌栓组 (57.1% vs 29.5%, $P = 0.032$; 表 5)。但是, CA125 异常率在不同肿瘤分化程度、肿瘤部位、淋巴结转移和神经侵犯的 CCA 患者中比较, 差异均无统计学意义 (均 $P > 0.05$; 表 2、4 和 5)。

3 讨论

由于 CCA 患者发病时常无特异性的临床症状体征, 因此确诊常依赖于病理学和细胞学的诊断, 但临床上肿瘤组织的获取往往比较困难, 导致诊断的困难, 同时, CCA 患者易于发生各种途径的肿瘤转移, 而镜下早期的癌栓形成、淋巴结侵犯和周围神经浸润往往早于影像学显影, 因此肿瘤标志物检测作为一种辅助诊断指标, 以其高效、无创和快速的优势, 在临床上得到广泛应用。本研究选取的 4 种肿瘤标志物 AFP、CA19-9、CEA 和 CA125 是目前最简便和有效的用于 CCA 诊断的肿瘤标志物^[8-9]。本文着重于研究 CCA 病理特征与肿瘤标志物之间的关系, 以期通过这种间接无创的检测方式来辅助诊断以及对病情进行预判。

在细胞学方面, 虽然 CCA 都有胆管细胞癌来源, 但是其中有 11.7% (42/359) 是混有肝细胞癌

成分的混合型 CCA, 而 AFP 目前是肝细胞癌最特异性的肿瘤标志物之一^[10], 故可以解释为何混合组 AFP 水平的中位数高于单纯组, 且 AFP 异常率为 47.6%, 高于单纯组的 36.0%; CA19-9 和 CEA 是胆管细胞癌特异性的肿瘤标志物^[11]。既往研究认为, 对 AFP 和 CA19-9 的检测可用于区别混有肝细胞癌成分的 CCA^[12-13]。故本文在没有混合肝细胞癌的单纯组中可见到 CA19-9 中位数为 60.00 U/mL 且异常率高达 56.5%, 均高于混合组; 高表达 CA19-9 (≥ 1000 U/mL) 全部来自于单纯组更能说明这一点。可以看出 AFP 和 CA19-9 可作为鉴别单纯胆管细胞癌和肝细胞癌-胆管细胞癌混合癌的非常有效的肿瘤标志物, 是由肿瘤细胞来源的不同所决定的。在肿瘤细胞分化程度方面, 低分化 CCA 的 AFP 异常率为 45.7%, 高于本研究中总的 AFP 异常率 (37.5%), 随着分化程度的升高, 异常率却呈下降趋势, 高分化异常率只有 17.6%, 可以看出 AFP 在分化越高的 CCA 中表达越弱, 结合既往研究发现的较高的 AFP 与预后密切相关^[14], 不良的肿瘤分化程度是 CCA 患者手术切除后预后差的独立危险因素^[15]。由此可见, 在临床上遇到 AFP 异常的患者, 除了考虑到混合细胞癌这一可能因素外, 还要考虑到存在较差的肿瘤分化程度这一可能因素, 而这将预示更差的预后。

本研究显示, CCA 的肿瘤直径与 CA19-9 和 CA125 表达密切相关, 肿瘤直径 ≥ 5 cm 的患者 CA19-9 和 CA125 的中位数和异常率均高于 < 5 cm

者。以 5 cm 作为肿瘤大小分割点是最能体现其预后差异的。有学者分析 659 例 CCA 患者的数据发现, 肿瘤直径 >5 cm 是肿瘤复发和预后的独立危险因素^[16]。本研究也显示, 5 cm 是肿瘤标志物 CA19-9 和 CA125 高表达的分水岭, 同时肿瘤越大切除的可能性也越小, 而既往研究认为, 术前血清 CEA、CA125 和 CA19-9 水平有助于预测 CCA 的可切除性^[8], 可见随着肿瘤的增大, 产生肿瘤标志物的肿瘤细胞相应增多, CEA、CA125 和 CA19-9 水平升高, 进一步影响预后。从肿瘤位置方面来看, 肝内肿瘤患者 AFP 异常率更高 (39.6%), 而肝外肿瘤患者 CA19-9 中位数 (171.80 U/mL) 和异常率 (76.3%) 以及 CEA 异常率 (40.7%) 均高于肝内肿瘤患者。既往研究显示, 在非细菌炎症性胆管梗阻患者中, CA19-9 >100 U/mL 与肝门部胆管癌相关^[17]。由于外周型 CCA 细胞呈立方形, 较少分泌黏蛋白, 而近肝门部细胞多呈高柱状, 能够大量分泌黏蛋白, 肝内外 CCA 细胞很可能起源于肝内不同处的肝祖细胞^[13, 18]。结合本研究来看, 或许这种肝内外细胞起源的差异造成肿瘤标志物表达水平的不同。

既往研究发现, 血清 AFP 水平升高是混合型 CCA 微血管转移的潜在预测标志物^[19]。本研究发现, AFP 异常的 CCA 患者出现血管转移的比例仅略高于 AFP 正常者, 差异无统计学意义 ($P=0.135$)。另外既往有研究认为, CCA 患者出现 CA19-9 升高 >103 U/mL 与肿瘤转移及预后相关^[20-21], 更有认为 CA19-9 对 CCA 淋巴结转移的诊断准确率为 68%, 且与预后不良相关^[22]。从本研究结果来看, 有 34.0% (122/359) 的患者出现镜下或影像学可见的血管癌栓, 31.8% (114/359) 的患者出现淋巴结转移, 10.3% (37/359) 的患者出现神经侵犯, 同时还观察到 CA19-9 和 CEA 异常的患者更常见血管癌栓、淋巴结转移及神经侵犯 (64.9%~83.9%), CA125 异常患者有一半以上发生血管癌栓 (57.1%), 可见肿瘤标志物和肿瘤侵犯和转移有密切联系。此外, 神经周围浸润是 CCA 患者常见的病理改变, 是侵袭性的组织学标志, 也是影响预后的独立危险因素^[23-24]。可见, 联合检测并监测肿瘤标志物的变化对患者有预测及指导意义。

综上所述, CCA 患者的病理特征与血清肿瘤标志物之间密切相关, 在一定程度上, 可以通过联合检测血清肿瘤标志物水平间接辅助判断肿瘤病

理分型、肿瘤分化程度、肿瘤大小、肿瘤位置以及肿瘤侵袭和转移的情况。这将有利于临床上提前预判病情, 并可作为病理和影像学诊断有力的补充。本研究缺乏肿瘤组织内肿瘤标志物的表达, 仅仅以血清肿瘤标志物作为参考有一定的局限性; 另外, 目前常用的肿瘤标志物总体特异度及敏感度不高, 因此还需要更深入的研究。寻求更具有特异度和敏感度的肿瘤标志物将是临床上更为迫切的需求。

参考文献:

- [1] 苏敬博, 张健, 金哲川, 等.《2020 年 NCCN 肝胆肿瘤临床实践指南 (V1 版)》胆管癌诊治进展解读[J]. 西部医学, 2020, 32(7): 946-952, 964.
- [2] Banales JM, Marin JGG, Lamarca A, et al. Cholangiocarcinoma 2020: the next horizon in mechanisms and management[J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2020, 17(9): 557-588.
- [3] Zhang H, Yang T, Wu MC, et al. Intrahepatic cholangiocarcinoma: Epidemiology, risk factors, diagnosis and surgical management[J]. Cancer Lett, 2016, 379(2): 198-205.
- [4] Shroff RT, Kennedy EB, Bachini M, et al. Adjuvant therapy for resected biliary tract cancer: ASCO clinical practice guideline[J]. J Clin Oncol, 2019, 37(12): 1015-1027.
- [5] Qiu YF, He J, Chen XL, et al. The diagnostic value of five serum tumor markers for patients with cholangiocarcinoma[J]. Clin Chim Acta, 2018, 480: 186-192.
- [6] Sciarra A, Park YN, Sempoux C. Updates in the diagnosis of combined hepatocellular-cholangiocarcinoma[J]. Hum Pathol, 2020, 96: 48-55.
- [7] 丛文铭, 步宏, 陈杰, 等. 原发性肝癌规范化病理诊断指南 (2015 年版)[J]. 中华肝脏病杂志, 2015, 23(5): 321-327.
- [8] Fang TY, Wang H, Wang YF, et al. Clinical significance of preoperative serum CEA, CA125, and CA19-9 levels in predicting the resectability of cholangiocarcinoma[J]. Dis Markers, 2019, 2019: 6016931.
- [9] Banales JM, Iñarrairaegui M, Arbelaz A, et al. Serum metabolites as diagnostic biomarkers for cholangiocarcinoma, hepatocellular carcinoma, and primary sclerosing cholangitis[J]. Hepatology, 2019, 70(2): 547-562.
- [10] Villanueva A. Hepatocellular carcinoma[J]. N Engl J Med, 2019, 380(15): 1450-1462.
- [11] Benson AB, D'Angelica MI, Abbott DE, et al. Guidelines insights: hepatobiliary cancers, version 2.2019[J]. J Natl Compr Canc Netw, 2019, 17(4): 302-310.

- [12] Chen J, Li YD, Yu GY. Diagnostic value of serum biomarkers in combined hepatocellular–cholangiocarcinoma[J]. J Coll Physicians Surg Pak, 2020, 30(3): 263–267.
- [13] Schizas D, Mastoraki A, Routsis E, et al. Combined hepatocellular–cholangiocarcinoma: an update on epidemiology, classification, diagnosis and management[J]. Hepatobiliary Pancreat Dis Int, 2020, 19(6): 515–523.
- [14] Qiang ZY, Zhang WH, Jin S, et al. Carcinoembryonic antigen, α -fetoprotein, and Ki67 as biomarkers and prognostic factors in intrahepatic cholangiocarcinoma: a retrospective cohort study[J]. Ann Hepatol, 2021, 20: 100242.
- [15] Bektas H, Yeyrek C, Kleine M, et al. Surgical treatment for intrahepatic cholangiocarcinoma in Europe: a single center experience[J]. J Hepatobiliary Pancreat Sci, 2015, 22(2): 131–137.
- [16] Hwang S, Lee YJ, Song GW, et al. Prognostic impact of tumor growth type on 7th AJCC staging system for intrahepatic cholangiocarcinoma: a single-center experience of 659 cases[J]. J Gastrointest Surg, 2015, 19(7): 1291–1304.
- [17] Blechacz B. Cholangiocarcinoma: current knowledge and new developments[J]. Gut Liver, 2017, 11(1): 13–26.
- [18] Xu J, Zhang CM, Qiao AX, et al. Combined hepatocellular–cholangiocarcinoma (cholangiolocellular type) with stem-cell features: a clinicopathologic analysis of 26 cases[J]. Chin J Pathol, 2016, 45(3): 175–179.
- [19] Wang XL, Wang WT, Ma XJ, et al. Combined hepatocellular–cholangiocarcinoma: which preoperative clinical data and conventional MRI characteristics have value for the prediction of microvascular invasion and clinical significance? [J]. Eur Radiol, 2020, 30(10): 5337–5347.
- [20] Coelho R, Silva M, Rodrigues-Pinto E, et al. CA 19–9 as a marker of survival and a predictor of metastization in cholangiocarcinoma[J]. GE Port J Gastroenterol, 2017, 24(3): 114–121.
- [21] Lee JW, Lee JH, Park Y, et al. Prognostic impact of perioperative CA19–9 levels in patients with resected perihilar cholangiocarcinoma[J]. J Clin Med, 2021, 10(7): 1345.
- [22] Yamada T, Nakanishi Y, Okamura K, et al. Impact of serum carbohydrate antigen 19–9 level on prognosis and prediction of lymph node metastasis in patients with intrahepatic cholangiocarcinoma[J]. J Gastroenterol Hepatol, 2018, 33(9): 1626–1633.
- [23] 刘处处, 吴美龙, 严哲, 等. 术前中性粒细胞与淋巴细胞比值在肝内胆管细胞癌肝部分切除术后的预后价值的 meta 分析[J]. 实用肿瘤杂志, 2021, 36(6): 514–519.
- [24] Zhang ZY, Zhou YF, Hu K, et al. Perineural invasion as a prognostic factor for intrahepatic cholangiocarcinoma after curative resection and a potential indication for postoperative chemotherapy: a retrospective cohort study[J]. BMC Cancer, 2020, 20(1): 270.

(收稿日期: 2021–12–30)

读者 · 作者 · 编者

关于提供 E-mail 地址和联系电话的通知

为了方便与各位作者及时联络, 提高本刊文稿刊出的时效性, 缩短文稿的刊出时滞, 请各位作者在投稿时, 务必提供正确的 E-mail 地址和电话号码, 以便本刊根据稿件处理情况及时与作者联系。

本刊编辑部