

经皮胆道支架置入联合¹²⁵I粒子腔内照射 治疗肝门部胆管癌疗效观察*

符誉[△], 翁杰, 韩霖, 陈有科, 黄小龙, 尹秋实
(海南医学院第一附属医院肝胆外科, 海口 570102)

摘要 目的:探讨经皮胆道支架置入联合¹²⁵I粒子腔内照射治疗肝门部胆管癌的疗效。**方法:**选取2014年1月至2015年7月海南医学院第一附属医院收治的肝门部胆管癌患者68例,其中30例患者单纯给予经皮胆道支架置入(对照组),38例患者采用经皮胆道支架置入联合¹²⁵I粒子腔内照射治疗(观察组)。所有患者均随访2年,对比分析两组患者术前、术后1个、3个月肝功能以及肿瘤体积变化情况,术后支架通畅及新发梗阻发生情况和生存时间的差异。**结果:**两组患者术后1个、6个月肝功能指标均较治疗前明显改善(均 $P < 0.05$),且观察组优于对照组($P < 0.01$)。术后1个、3个月,观察组肿瘤最大直径、最小直径均明显小于对照组和治疗前($P < 0.01$),而对照组较治疗前显著增大($P < 0.05$)。观察组术后6个月支架通畅率为94.80%,明显高于对照组的76.67%($\chi^2 = 4.77, P = 0.03$)。所有患者均成功完成手术治疗,无围术期死亡。观察组中位生存时间为20个月,对照组为13个月;观察组术后1年、2年累积生存率明显高于对照组($P < 0.05$)。**结论:**经皮胆道支架置入联合¹²⁵I粒子腔内照射治疗肝门部胆管癌患者的临床效果显著,能有效改善患者肝功能,延长生存时间,值得临床推广应用。

关键词 ¹²⁵I粒子腔内照射治疗;经皮胆道支架置入;肝门部胆管癌;肝功能;生存时间

中图分类号:R735.8 **文献标志码:**A **文章编号:**1005-930X(2018)11-1503-05

DOI:10.16190/j.cnki.45-1211/r.2018.11.008

Effect of percutaneous biliary stenting combined with ¹²⁵I particle intraluminal irradiation in the treatment of hilar cholangiocarcinoma

Fu Yu, Weng Jie, Han Lin, Chen Youke, Huang Xiaolong, Ying Qiushi. (Department of Hepatobiliary Surgery, The First Affiliated Hospital of Hainan Medical University, Haikou 570102, Hainan, China)

Abstract Objective: To investigate the efficacy of percutaneous biliary stenting combined with ¹²⁵I intraluminal irradiation in the treatment of hilar cholangiocarcinoma. **Methods:** Sixty-eight patients with hilar cholangiocarcinoma treated in our hospital from January 2014 to July 2015 were selected, and assigned to receive either percutaneous biliary stenting ($n = 30$, control group) or percutaneous biliary stenting combined with ¹²⁵I intraluminal irradiation ($n = 38$, observation group). All patients were followed up for 2 years. The liver function, tumor volume, difference in stent patency and survival time were observed and recorded. **Results:** The liver function indexes of both groups were significantly improved after 1 and 6 months of treatment ($P < 0.05$), and the improvement was more significant in the observation group ($P < 0.01$). After 1 and 3 months of operation, the maximum diameter and the minimum diameter of the tumors in the observation group were significantly lower than those in the control group and before surgery ($P < 0.01$), while the tumor volume was increased in the control group ($P < 0.05$). In the observation group, the stent patency rate was 94.80% at 6 months post-operation, which was significantly higher than that in the control group (76.67%) ($\chi^2 = 4.77, P = 0.03$). Two groups of operations were successfully completed without death. The median survival time in the observation group and the control group was 20 months and 13 months, respectively. The 1-year and 2-year cumulative survival rates in the observation group were significantly higher than those in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion:** Percutaneous biliary stent implantation combined with ¹²⁵I intracavitary irradiation was effective in the treatment of hilar cholangiocarcinoma. This combination could improve the liver function and prolong the survival time.

Keywords ¹²⁵I intracavitary irradiation; percutaneous biliary stenting; hilar cholangiocarcinoma; liver function; survival time

* 基金项目:海南省自然科学基金项目(No. 817331)

[△]通信作者, E-mail: nfjy_gz@yeah.net

收稿日期:2018-03-14

胆管癌是肝外胆管最常见的恶性肿瘤之一,其起源于胆管上皮细胞,于肝门至胆总管下端均可发病。目前对胆管癌的治疗方式首选手术根治术,但其预后仍不够理想,且对于肝门部胆管癌患者由于病灶部位手术难度较大,因而只能进行姑息治疗。对中晚期不符合根治手术的患者而言,及时有效去除黄疸、解除胆道梗阻并延长患者生存周期是主要的治疗方案。胆道支架置入术是胆管癌姑息治疗中最常见的介入治疗方式,但其并不能影响肿瘤组织进展,在置入支架后患者可再次产生新的梗阻部位^[1]。研究显示,¹²⁵I 粒子可对肿瘤组织进行局部放射治疗而减缓肿瘤组织的进展,其与支架置入联合治疗的效果显著^[2-3]。本研究旨在探讨经皮胆道支架置入联合¹²⁵I 粒子腔内照射治疗肝门部胆管癌的临床效果,为该病临床治疗提供参考依据,现将结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2014 年 1 月到 2015 年 7 月海南医学院第一附属医院收治的肝门部胆管癌患者 68 例,病例纳入标准:(1)治疗前有黄疸出现,行核磁共振(MRI)等影像学检查和病理检查确诊为肝门部胆管癌;(2)确诊有胆管癌恶性梗阻性黄疸等因素而无法行外科根治术,或自愿放弃外科根治术治疗;(3)告知患者介入治疗项目及风险后,选择经皮胆道支架置入单一治疗,或经皮胆道支架置入联合¹²⁵I 粒子腔内照射治疗;(4)术前评估导丝可穿过胆道梗阻段,能进行经皮胆道支架置入治疗;(5)预计生存期≥3 个月;(6)临床资料完整,愿意接受随访,且治疗信息及术后随访内容记录详细。排除标准:(1)合并其他严重血液系统疾病、免疫系统疾病或其他恶性肿瘤者;(2)治疗时体质较差或已处于恶病质状态者;(3)有严重肝内胆管狭窄或肝外胆管梗阻等无法进行胆道支架置入者。

将 68 例患者随机分为观察组($n=38$)和对照组($n=30$)。两组患者性别、年龄等一般资料比较,差异均无统计学意义(均 $P>0.05$),具有可比性,见表 1。本研究已取得本院医学伦理委员会批准。所有患者及其家属均对本研究内容知情,自愿参与并签署知情同意书。

1.2 方法 所有患者术前均完善 CT 增强、MRI 等影像学检查确定患者肿瘤位置及大小等信息,结合经皮经肝胆管引流(PTCD)、穿刺活检结果对患者胆管癌梗阻情况进行评估,评估期间给予保肝治疗

等对症支持治疗。所有患者均通过 PTCD 引流管向胆道内注入 DSA 造影剂,并通过 X 线透视观察患者胆道狭窄、梗阻以及扩张的情况。将超滑导丝置入鞘管通过 PTCD 引流管置入,通过超细胆道镜观察患者肿瘤组织生长情况;通过单弯造影导管测量狭窄部位长度、宽度,根据测得的信息选择相应规格的金属支架,通过导丝将金属支架植入狭窄部位。在造影下观察支架的扩张情况,对扩张不良的患者可换用球囊扩张支架。

观察组在确定支架扩张状况良好的基础上,对患者联合¹²⁵I 粒子腔内照射治疗:患者在粒子植入治疗前均行病灶部位 CT 检查,并根据其影像学资料进行肿瘤三维重建,根据病灶位置与毗邻组织关系以及肿瘤组织本身大小制定治疗计划:¹²⁵I 粒子数= $[(L+W+H)/3] \times 5$ /单粒子活度,“L”、“W”、“H”分别表示肿瘤组织的长、宽、高(单位:cm),粒子活度计量单位为 mCi。粒子间隙为 1 cm,通过医用塑料管将¹²⁵I 粒子根据粒子间隙以及粒子数量填入“P”型管中,并将其置入已经置入成功且扩张良好的支架腔内。

术后对所有患者均随访 2 年,且嘱患者于术后 1 个、3 个月检查血常规和生化常规以及腹部彩超等常规检查,确定患者肝功能及胆道情况;术后 1 个、3 个、6 个月须加用腹部 CT 检查,确定患者肿瘤大小、金属支架的通畅情况、“P”型管脱落情况、是否有新生梗阻等。随访 2 年,医务工作者每月与患者或家属进行电话联系,了解患者生存情况,随访截止时间为 2017 年 7 月。

表 1 两组一般资料比较

项目	观察组 ($n=38$)	对照组 ($n=30$)	t/χ^2	P
性别, $n(\%)$				
男	25(65.79)	19(63.33)	0.05	0.83
女	13(34.21)	11(36.67)		
年龄/岁, $\bar{x} \pm s$	59.82±10.47	59.61±11.04	0.08	0.94
肝门胆管癌分型, $n(\%)$				
I 型	3(7.89)	2(6.67)	0.03	0.87
II 型	1(2.63)	1(3.33)	0.03	0.86
III 型	13(34.21)	11(36.67)	0.04	0.83
IV 型	21(55.26)	16(53.33)	0.03	0.87

1.3 观察指标 (1)两组患者术前及术后 1 个、3 个月的肝功能:血清白蛋白(ALB)、碱性磷酸酶(ALP)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)、门冬氨酸氨基转移酶(AST)、直接胆红素(DBil)、总胆红素(TBil)

水平。(2)两组患者术前及术后1个、3个月完善MR胰胆管造影(MRCP)、上腹部CT及平扫,了解患者肿瘤体积变化情况;评估患者肿瘤最大直径、最小直径。(3)比较两组患者术后支架通畅率及新发梗阻发生率。(4)统计两组患者生存时间。

1.4 统计学方法 采用SPSS 23.0统计软件对数据进行统计分析,计数资料用百分率(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验;计量资料用均数 \pm 标准差($\bar{x}\pm s$)表示,组间比较采用独立样本 t 检验,组内比较采用配对 t 检验;生存分析采用Kaplan-Meier生存曲线分析法,组间比较采用Log-rank检验,以 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组患者治疗前、后肝功能指标比较 治疗前及术后1个月,两组患者肝功能指标比较,差异无统计学意义($P>0.05$);两组患者术后1个、3个月血清ALB水平明显高于治疗前,ALP、ALT、AST、

DBil及TBil水平明显低于治疗前,差异均有统计学意义(均 $P<0.05$);观察组患者术后3个月血清ALB水平明显高于对照组,ALP、ALT、AST、DBil及TBil水平明显低于对照组,差异均有统计学意义(均 $P<0.01$),见表2。

2.2 两组患者治疗前、后肿瘤体积变化情况比较

术前,两组患者肿瘤最大直径、最小直径间比较,差异无统计学意义($P>0.05$);术后1个、3个月,观察组肿瘤最大直径、最小直径均明显小于对照组($P<0.01$),且观察组患者术后1个、3个月最大直径和最小直径与术前相比均显著减小,对照组则显著增大,差异有统计学意义($P<0.05$),见表3。

2.3 两组患者术后支架通畅及新发梗阻发生情况比较 两组患者术后1个月、3个月新发梗阻与通畅率比较,差异均无统计学意义(均 $P>0.05$),观察组术后6个月支架通畅率明显高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),见表4。

表2 两组患者治疗前、后肝功能指标比较($\bar{x}\pm s$)

组别	n	ALB/(g/L)			ALP/(U/L)		
		术前	术后1个月	术后3个月	术前	术后1个月	术后3个月
观察组	38	31.48 \pm 4.35	36.87 \pm 5.36 ^①	39.85 \pm 5.83 ^①	831.46 \pm 47.87	357.83 \pm 39.46 ^①	215.76 \pm 35.48 ^①
对照组	30	31.54 \pm 4.47	34.27 \pm 5.95 ^①	33.77 \pm 4.83 ^①	835.72 \pm 49.75	365.36 \pm 43.58 ^①	370.68 \pm 44.29 ^①
<i>t</i>		0.06	1.87	4.70	0.36	0.74	15.61
<i>P</i>		0.96	0.07	0.00	0.72	0.46	0.00

组别	n	ALT/(U/L)			AST/(U/L)		
		术前	术后1个月	术后3个月	术前	术后1个月	术后3个月
观察组	38	205.74 \pm 43.78	51.49 \pm 27.18 ^①	22.75 \pm 11.60 ^①	193.44 \pm 42.48	57.73 \pm 24.47 ^①	28.75 \pm 11.75 ^①
对照组	30	201.59 \pm 44.69	57.65 \pm 25.38 ^①	47.58 \pm 18.64 ^①	191.35 \pm 41.75	62.56 \pm 27.80 ^①	45.85 \pm 17.43 ^①
<i>t</i>		0.38	0.96	6.39	0.20	0.75	4.61
<i>P</i>		0.70	0.34	0.00	0.84	0.46	0.00

组别	n	DBil/(μ mol/L)			TBil/(μ mol/L)		
		术前	术后1个月	术后3个月	术前	术后1个月	术后3个月
观察组	38	206.77 \pm 49.82	17.63 \pm 9.72 ^①	10.25 \pm 5.58 ^①	269.36 \pm 44.34	36.59 \pm 13.33 ^①	24.45 \pm 12.36 ^①
对照组	30	205.73 \pm 47.65	20.58 \pm 10.41 ^①	23.54 \pm 10.97 ^①	268.72 \pm 43.47	38.73 \pm 14.25 ^①	40.19 \pm 13.73 ^①
<i>t</i>		0.09	1.19	6.05	0.06	0.63	4.90
<i>P</i>		0.93	0.24	0.00	0.95	0.53	0.00

与本组术前比较,^① $P<0.05$ 。

表3 患者治疗前、后肿瘤直径大小情况($\times 10^3$ mm, $\bar{x}\pm s$)

组别	n	最大直径			最小直径		
		术前	术后1个月	术后3个月	术前	术后1个月	术后3个月
观察组	38	33.46 \pm 8.63	28.54 \pm 8.41 ^①	25.63 \pm 8.25 ^①	22.15 \pm 7.63	14.82 \pm 6.39 ^①	13.14 \pm 5.58 ^①
对照组	30	33.25 \pm 8.37	39.47 \pm 9.98 ^①	44.76 \pm 10.48 ^①	21.53 \pm 7.32	29.59 \pm 8.68 ^①	34.71 \pm 9.23 ^①
<i>t</i>		0.10	4.80	8.19	0.34	7.80	11.28
<i>P</i>		0.92	0.00	0.00	0.73	0.00	0.00

与本组术前比较,^① $P<0.05$ 。

表4 两组患者术后支架通畅及新发梗阻发生情况比较[n(%)]

组别	n	术后1个月		术后3个月		术后6个月	
		新发梗阻率	通畅率	新发梗阻率	通畅率	新发梗阻率	通畅率
观察组	38	0(0.00)	38(100.00)	1(2.63)	37(97.37)	2(5.20)	36(94.80)
对照组	30	1(3.33)	29(96.67)	3(10.00)	27(90.00)	7(23.33)	23(76.67)
χ^2		1.29		1.64		4.77	
P		0.26		0.20		0.03	

2.4 两组患者生存时间比较 所有患者均成功完成手术治疗,无围术期死亡。术后所有患者均随访2年,随访结束后,观察组死亡22例,其中胆道严重感染死亡1例,肿瘤恶病质伴有脏器功能衰竭21例;对照组死亡20例,其中新发梗阻等导致的严重胆道感染4例,肿瘤恶病质伴有脏器功能衰竭16例。观察组最短生存时间为术后7个月,随访截止时生存16例,中位生存时间为20个月;对照组患者最短生存时间为术后6个月,随访截止时生存8例,中位生存时间为13个月。Kaplan-Meier生存曲线分析显示:观察组患者术后1年、2年累积生存率明显高于对照组($P < 0.05$),见图1、图2。

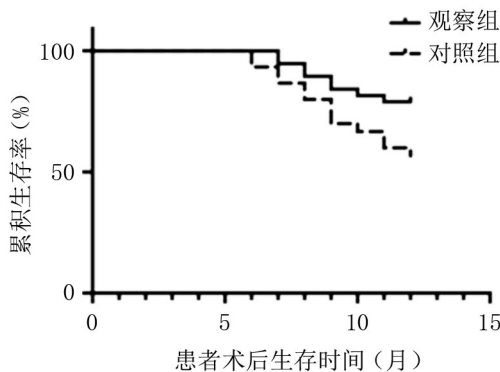


图1 两组患者术后1年Kaplan-Meier生存曲线分析

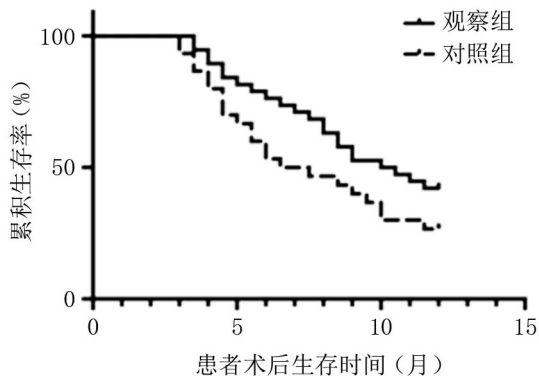


图2 两组患者术后2年Kaplan-Meier生存曲线分析

3 讨论

粒子植入治疗是近年来兴起的一种肿瘤组织局

部放射治疗方法,其通过将放射性粒子植入肿瘤组织以实现放射性粒子对肿瘤组织细胞发射射线,射线可通过组织穿透过程中的光电效应和电力作用等物理作用过程而破坏肿瘤细胞核内DNS双螺旋结构,进而有效地抑制肿瘤组织的生长^[4-5]。由于放射性粒子的放射范围多有限,因此对局部肿瘤组织以外的正常组织细胞的影响较少,进而有效降低传统放射治疗导致的放射性肺炎等放射性疾病。本研究所使用的放射性粒子¹²⁵I是目前临床应用最广泛的放射性粒子中的一种,其放射性半径较小,活度范围为0.1~1.0 m Ci,且半衰期约为60.2 d,通过长期持续地补充肿瘤细胞分裂间期射线剂量而使得肿瘤细胞的损伤持续叠加,肿瘤组织的修复和增生也得到抑制,因此,其非常适合人体肿瘤组织的放射要求,且疗效显著^[6-7]。但放射性粒子如何有效放入肿瘤组织一直是临床面临的问题,一方面需要操作人员具备很熟练的穿刺技术,另一方面需要一定的显像设备以保证其粒子植入位置的准确性。CT引导成为新的选择,但本研究仍沿用传统DSA造影下介入,CT引导效果仍有待进一步研究证实。有研究表明,¹²⁵I腔内照射治疗仍具有其局限性,当肿瘤组织较大时其粒子照射效果不够理想,但提高照射剂量将加大对周围组织损伤的风险,在临床中还需根据患者的个体差异制定个性化的治疗剂量方案^[8-10]。

¹²⁵I腔内照射治疗的另一挑战是粒子的载体选择,本研究中采用的“P”型管较传统施源器载体能更便捷地置换粒子,粒子的分布亦可达到自由调节;其主腔可有效依附内置金属导管,副腔可处于开放状态,因而能在有效防止粒子脱落、易位的同时方便外引流和胆道化学药物治疗^[11-13]。本研究发现,观察组术后3个月肝功能指标改善情况较对照组显著,对照组术后3个月肝功能指标较术后1个月有所反弹,笔者考虑系经皮胆道支架置入单一治疗患者肿瘤进展所致。通过对两组肿瘤生长状况进行比较,发现观察组术后1个、3个月肿瘤最大直径、最小直径均显著减小($P < 0.05$),而对照组则明显变大。

说明¹²⁵I 腔内照射治疗能有效抑制患者肿瘤组织的生长。此外,本研究中两组支架通畅率在术前及术后 1 个、3 个月无明显差异($P>0.05$),但术后 6 个月观察组支架通畅率明显高于对照组($P<0.05$)。提示经皮胆道支架置入联合¹²⁵I 粒子腔内照射治疗可有效抑制肿瘤生长。Kaplan-Meier 生存曲线分析显示,观察组患者的生存时间显著延长($P<0.05$)。说明¹²⁵I 腔内照射治疗能显著延长患者的生存周期。但本研究对患者的随访时间仅为 2 年,仍有待进一步延长随访时间,观察经皮胆道支架置入联合¹²⁵I 粒子腔内照射治疗对肝门部胆管癌患者的长期治疗效果。

综上所述,经皮胆道支架置入联合¹²⁵I 粒子腔内照射治疗肝门部胆管癌患者较经皮胆道支架置入单一治疗的临床效果更为显著,能更有效改善患者肝功能,抑制肿瘤生长,延长生存时间,值得临床推广应用。

参考文献:

- [1] 费圣贤,刘会春,孙 喆,等.胆道支架联合¹²⁵I 粒子腔内治疗胆管癌恶性黄疸的疗效评价[J].中国肿瘤临床,2015,42(11):564-569.
- [2] SUTTICHAIMONGKOL T, SANGCHAN A, MAIRIANG P. Su1644 cost utility analysis of biliary drainage and palliative care in unresectable hilar cholangiocarcinoma: decision analytic modeling approach[J]. Gastrointestinal Endoscopy, 2015, 81(5): AB363.
- [3] WIGGERS J K, GROOT K B, COELEN R J, et al. Preoperative biliary drainage in perihilar cholangiocarcinoma: identifying patients who require percutaneous drainage after failed endoscopic drainage[J]. Endoscopy, 2015, 47(12): 1124-1131.
- [4] 邢培华,邵国良.¹²⁵I 粒子腔内治疗在中晚期胆管癌的临床应用进展[J].肿瘤学杂志,2016,22(11):951-956.
- [5] 何文真,吴 强,林 东,等.氩氦刀冷冻消融术联合¹²⁵I 粒子植入治疗中晚期原发性肝癌的疗效观察[J].广西医科大学学报,2015,32(5):749-751.
- [6] MOOLE H, BECHTOLD M L, FORCIONE D G, et al. Mo1166 comparing endoscopic ultrasound guided versus percutaneous biliary stenting in patients with inoperable malignant biliary strictures and a failed ERCP: a systematic review and meta-analysis[J]. Gastroenterology, 2016, 150(4): S656.
- [7] 梁钰安,梁自安,李奋强,等.¹²⁵I 放射性粒子支架植入联合 TACE 治疗肝门部胆管癌的临床疗效对比分析[J].介入放射学杂志,2016,25(9):821-825.
- [8] SON J H, LEE J W, DONG K J, et al. Tu1641 percutaneous transhepatic biliary drainage tract recurrence after resection of hilar cholangiocarcinoma[J]. Gastroenterology, 2016, 150(4): S921.
- [9] WIGGERS J K, KOERKAMP B G, CIESLAK K P, et al. Postoperative mortality after liver resection for perihilar cholangiocarcinoma: development of a risk score and importance of biliary drainage of the future liver remnant[J]. Journal of the American College of Surgeons, 2016, 223(2): 321-331.
- [10] 赵家锋,邱宝安,谭 勇.经皮胆道支架植入术联合放疗治疗不可手术切除的肝门部胆管癌[J].肝胆胰外科杂志,2016,28(6):469-472.
- [11] SPOLVERATO G, KIM Y, ALEXANDRESCU S, et al. Is hepatic resection for large or multifocal intrahepatic cholangiocarcinoma justified? Results from a multi-institutional collaboration[J]. Annals of Surgical Oncology, 2015, 22(7): 2218-2225.
- [12] WU Z, BOONMARS T, NAGANO I, et al. Significance of S100P as a biomarker in diagnosis, prognosis and therapy of opisthorchiasis-associated cholangiocarcinoma[J]. International Journal of Cancer, 2016, 138(2): 396.
- [13] 潘洪涛,刘会春,费圣贤,等.胆道支架联合¹²⁵I 粒子腔内照射治疗肝门胆管癌的临床疗效[J].中华放射学杂志,2016,50(5):393-396.

(本文编辑:王春苗)