

·临床研究 Clinical research·

金属内支架胆管引流与放射治疗结合治疗肝外胆管癌

金 晶, 翟仁友, 高 黎, 余子豪 韩嘉珠

【摘要】 目的 回顾性分析局部晚期肝外胆管癌金属内支架胆管引流结合放射治疗的疗效。**方法** 1996 年 1 月至 2002 年 9 月收治 17 例不能手术切除肝外胆管癌患者, 先接受金属支架行胆管引流, 3 例治疗 1 周内失访, 其余 14 例单纯近距离放疗(近距离照射组, $n = 5$)或外照射(外照射组, $n = 9$, 其中包括 2 例近距离 + 外照射)。Ir¹⁹² 高剂量率近距离放疗在金属内支架置入当天或隔天治疗。外照射的中位剂量 48 Gy(14 ~ 66 Gy), 2 Gy/次。**结果** 经金属内支架置入结合放疗后, 10 例黄疸患者中 8 例黄疸消退, 近距离和外照射对缓解黄疸症状无显著差别。全组中位生存期 12 个月(5 ~ 35 个月), 1、2 年生存率分别为 40.8% 和 8.2%。近距离治疗组与体外照射组的中位生存期、1、2 年生存率分别为 8 个月、40.0%、20.2% 和 12 个月、40.0%、13.3%($\chi^2 = 1.10, P = 0.29$)。**结论** 金属内支架胆管引流结合放射治疗可以显著缓解黄疸症状, 高剂量放射治疗可以进一步提高长期生存。

【关键词】 肝外胆管癌; 放射治疗; 近距离治疗; 金属内支架

中图分类号: R735.8 文献标识码: B 文章编号: 1008-794X(2007)-10-0699-04

Outcome of self-expanding metal stenting followed by radiation therapy for unresectable extrahepatic bile duct cancer JIN Jing, ZHAI Ren-you, GAO Li, YU Zi-hao, HAN Jia-zhu. Department of Radiation Oncology, Cancer Institute(Hospital), Chinese Academy of Medical Sciences, Peking Union Medical College, Beijing 100021, China

【Abstract】 Objective To retrospectively analyze the efficacy for self-expanding metal stenting followed by radiation therapy for unresectable extrahepatic bile duct cancer. **Methods** From Jan 1996 to Sep 2002, 17 patients were treated with self-expanding metal stenting followed by Ir¹⁹² high dose brachytherapy (brachytherapy group, $n = 5$) and by external beam radiation therapy(external radiation therapy group, $n = 9$). Brachytherapy was delivered on the same day or the following day after stenting with the total dose of DT 20 – 30 Gy, twice daily, for 2 – 3 days. The median total dosage of external radiation therapy was 48 Gy(14 – 66 Gy), 2 Gy/fraction. **Results** Jaundice was released after metal stenting from 71.4% to 14.3% ($P = 0.001$), showing no significant difference between brachytherapy and external radiation therapy in terms of jaundice release($\chi^2 = 0.21, P = 0.65$). The median survival period(5 – 35 months) for whole groups was 12 months 1–, 2-year survival rates were 40.8% and 8.16%, respectively. No significant difference was shown for patients received either brachytherapy or external radiation therapy for 8 months, but with 1, 2 year survival rate as 40.0%, 13.3%, respectively ($\chi^2 = 1.10, P = 0.29$). **Conclusions** Self-expanding metal stenting is able to release jaundice significantly and followed by high dose radiation therapy may further prolong the survival. (J Intervent Radiol, 2007, 16: 699-702)

【Key words】 Extrahepatic bile duct cancer; Radiation therapy; Brachytherapy; Self-expanding metal stent

肝外胆管癌是少见的恶性肿瘤, 占消化道恶性肿瘤的 3%^[1]。手术是肝外胆管癌的首选治疗手段,

但是绝大多数肝外胆管癌患者就诊时已失去手术机会, 对这部分患者, 在解除胆道梗阻的基础上, 进行局部放疗是有效的治疗手段。1996 年 1 月 – 2002 年 9 月我院与北京朝阳医院合作, 对不能手术切除的肝外胆管癌患者进行了金属内支架引流, 在此基础上进行近距离或体外照射。

基金项目: 国家十一五课题资助项目(2007BAI05B06)

作者单位: 100021 北京 中国医学科学院中国协和医科大学肿瘤医院肿瘤医院放疗科(金晶、高黎、余子豪、韩嘉珠); 首都医科大学附属北京朝阳医院放射科(翟仁友)

通信作者: 翟仁友

1 材料与方法

1.1 患者一般资料

1996 年 1 月至 2002 年 9 月, 我院与北京朝阳医院合作共收治 17 例不能手术切除的肝外胆管癌, 患者的一般临床资料见表 1。76.5% (13 例) 患者以黄疸为首发症状就诊, 同时伴陶土便或皮肤瘙痒, 其余伴随症状为: 食欲下降 (14 例)、乏力 (12 例)、腹痛 (10 例)、发热 (6 例) 和体重下降 (3 例)。全部患者治疗前均接受血生化检查、肿瘤标志物测定、X 线胸片、腹部 B 超、腹部 CT 和逆行胰胆管造影等检查, 6 例经病理证实。17 例患者中 16 例为首次治疗, 1 例为金属支架胆管内引流术后复发。

表 1 患者的一般情况和治疗情况

| 内容 | 例数 |
|---------------------|----------------|
| 性别 | |
| 男 | 11 (64.7%) |
| 女 | 6 (35.3%) |
| 中位年龄 (范围) | 65 (46 ~ 82 岁) |
| ECOG 评分 | |
| 0 ~ 1 分 | 6 (35.3%) |
| 2 ~ 3 分 | 11 (64.7%) |
| 肿瘤部位 | |
| 肝门区 | 6 (35.3%) |
| 胆总管 | 10 (58.8%) |
| 肝总管 | 1 (5.9%) |
| 淋巴结状态 | |
| 无转移 | 12 (70.6%) |
| 有转移 | 5 (29.4%) |
| 远处转移 | |
| 无转移 | 13 (76.5%) |
| 有转移 | 4 (23.5%) |
| 金属内支架置入部位 | |
| 胆总管 | 9 (52.9%) |
| 肝总管 | 2 (11.8%) |
| 肝总管 + 胆总管中下段 | 1 (5.9%) |
| 左右肝管、肝总管、胆总管上段 | 1 (5.9%) |
| 左右肝管、胆总管 | 4 (23.5%) |
| 治疗方法 | |
| 金属内支架置入 + 近距离放疗 | 8 (47.0%) |
| 金属内支架置入 + 外照射 | 7 (41.2%) |
| 金属内支架置入 + 近距离 + 外照射 | 2 (11.8%) |

1.2 治疗方法

全部患者均先在北京朝阳医院介入放射科进行金属内支架胆管引流, 梗阻性黄疸症状解除后在医学科学院肿瘤医院进行放射治疗。

1.2.1 置入金属内支架引流胆管 先行经皮肝穿刺胆管造影 (PTC), 了解胆管扩张程度、梗阻部位和范围。然后选择适当的胆管穿刺, 成功后将导丝通过狭窄段, 沿导丝送入球囊导管, 对狭窄段进行充分扩张, 选用网状金属自膨式支架 (直径 8 mm), 依据胆道病变程度决定支架长度并送入支架。

1.2.2 放射治疗 10 例接受近距离治疗患者在金属内支架置入胆管引流当天或第 2 天接受 Ir¹⁹² 高剂量率近距离照射, 距胆管中心 10 mm 为照射剂量参考点, 总量为 DT 20 ~ 30 Gy (其中 1 例 DT 20 Gy, 3 例 DT 25 Gy, 其余均为 DT 30 Gy), 单次剂量 DT 5 Gy, 每日照射 2 次, 2 次照射的间隔为 6 h, 在 2 ~ 3 d 内共照射 4 ~ 6 次。2 例在近距离照射后接受外照射, 另 7 例在金属内支架置入后 45 ~ 76 d 接受外照射 (中位时间 69 d), 照射剂量为 14 ~ 66 Gy (1 例因治疗中高热不退, 于 DT 14 Gy 终止放疗)。其中 5 例照射剂量 ≤ 50 Gy, 4 例照射剂量在 56 ~ 66 Gy。接受外照射治疗的患者中, 3 例进行前后野对穿照射、1 例为多野等中心照射、4 例为三维适形照射 (3D-CRT)、1 例为调强适形照射 (IMRT)。照射范围包括肝外胆管原发灶 (9 例) 和淋巴结转移区 (7 例, 其中 2 例无淋巴结转移, 予区域淋巴结区预防照射)。

1.3 统计和评价方法

用自身配对法, 对治疗前、治疗后胆红素水平进行 *t* 检验。14 例中有 7 例患者按照 WHO 的疗效评价方法, 在支架 + 放疗后 3 个月内评价近期疗效, 分为完全缓解 (CR)、部分缓解 (PR)、稳定 (SD) 和进展 (PD)。生存期从金属内支架置入之日到患者死亡之日计算 (无论何种死亡原因), 黄疸缓解生存期为治疗后黄疸缓解之日到黄疸复发之日。采用 SPSS 11.5 统计软件, 用 Kaplan-Meier 方法计算生存期。

2 结果

截止随访期为 2005 年 12 月, 3 例接受单纯近距离治疗的患者, 在治疗后 1 周内失访, 随访率 82.4% (14/17)。

2.1 症状缓解和近期疗效

14 例患者治疗前平均总胆红素水平为 $(325.0 \pm 54.7) \mu\text{mol/L}$, 直接胆红素水平为 $(203.8 \pm 32.5) \mu\text{mol/L}$, 治疗后总胆红素平均值为 $(86.4 \pm 20.3) \mu\text{mol/L}$, 直接胆红素平均值为 $(47.4 \pm 14.4) \mu\text{mol/L}$, 治疗前和治疗后总胆红素和直接胆红素均有显著下降 ($P = 0.003, P = 0.001$)。10 例黄疸患者治疗后 8 例黄疸消退。黄疸症状缓解时间为 10 ~ 23 个月, 中位时间 12 个月。

全部治疗结束 3 个月内, 共 7 例对近期疗效进行了评价, 其中 1 例达 CR、3 例 PR、2 例 SD 和 1 例 PD, 其余 10 例未进行疗效评价。

2.2 生存情况

截止最终随访期 2005 年 12 月,14 例患者已全部死亡。14 例患者的中位生存期 12 个月(5 ~ 35 个月),1 年生存率 40.8%,2 年生存率 8.16%(图 1)。治疗后黄疸症状复发者 6 例(35.3%),2 例不详。近距离治疗组的中位生存期、1、2 年生存率分别为 8 个月、40.0%、20.0%;外照射组为 12 个月、40.0%、13.3%,差异无统计学意义($\chi^2 = 1.10; P = 0.29$)。

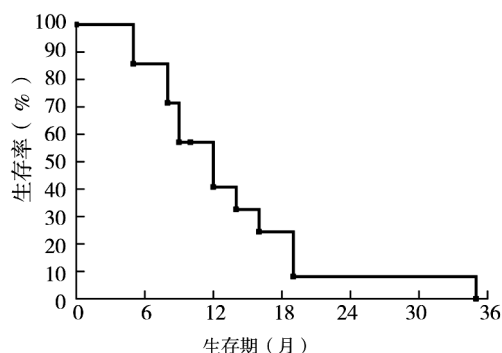


图 1 肝外胆管癌金属内支架 + 放疗的总生存曲线

2.3 治疗转归

14 例患者在 3 年内均不治死亡,其中 1 例死于肝脓肿,其余 13 例均死于肿瘤晚期恶液质。13 例中除 5 例治疗后失败原因不详,其余 8 例患者中的 6 例治疗后局部进展,1 例死于肺转移,1 例局部进展同时出现肝和左肾上腺转移。

3 讨论

不可切除肝外胆管癌的预后较差,自然生存期为 3 个月,梗阻性黄疸为主要首发症状,本院收治 17 例肝外胆管癌中,有梗阻性黄疸症状者 13 例,占 76.5%。绝大多数不可手术切除的肝外胆管癌患者就诊时需要先进行胆汁引流缓解症状,再进行其他治疗。金属内支架引流是解除恶性梗阻性黄疸最有效的治疗方法之一^[2-6],支架置入后近距离放疗±局部外照射,不仅可以更好地缓解黄疸症状,还可以进一步提高中位生存期^[6-10]。

我们 2 所医院联合,较早进行肝外胆管癌金属内支架置入联合放疗的综合治疗研究^[6,11]。同时,中国医学科学院肿瘤医院放射治疗科还对金属内支架对近距离放疗作了体外的剂量学研究以及近距离单次照射剂量的实验动物研究^[12,13]。初步结果表明,胆道金属内支架对 Ir^{192} 照射剂量的影响微乎其微,实验犬胆管对单次大剂量近距离照射产生的急性放射损伤具有较好的耐受性,可作为人类胆管癌治疗的参考数据。本研究资料表明,不能手术切除的肝外胆管癌金属内支架+放疗可以显著降低总胆

红素和直接胆红素水平,黄疸症状缓解的中位时间为 12 个月(10 ~ 23 个月)。无论是金属内支架+单纯近距离放疗还是金属内支架+体外照射,均可有效缓解黄疸症状,其差别无统计学意义。本组除 3 例治疗后 1 周内失随访,其余 14 例患者的中位生存期 12 个月(5 ~ 35 个月),1 年生存率 40.8%,1.5 年生存率 24.5%,2 年生存率 8.16%,与文献报道相似。

Shin 等^[14]回顾性比较外照射 + Ir^{192} 高剂量率近距离治疗的疗效,近距离治疗 + 外照射与单纯外照射相比,前者显著提高了 2 年生存率(分别为 21% 和 0%, $P = 0.015$),无复发生存期也长于单纯外照射组(分别为 9 个月和 5 个月, $P = 0.06$)。本组资料表明,单纯近距离治疗与体外照射 + 近距离放疗,两组的中位生存期、1、2 年生存率无显著性差异($\chi^2 = 1.10; P = 0.29$)。但是,Alden 等^[15]的回顾性分析证实,患者接受高剂量放疗(无论是单纯外照射剂量还是近距离 + 外照射剂量)后,中位生存期显著长于低剂量照射组。

综上所述,对于绝大多数失去手术机会的肝外胆管癌患者,金属内支架胆道引流无论与单纯近距离放疗还是外照射结合,都可以有效缓解黄疸症状,较高剂量的放射治疗还有望进一步提高生存期。由于肝外胆管癌发病例数少,缺乏前瞻性、随机分组的临床研究,因此其最适宜的治疗方法目前并不明确。

[参考文献]

- [1] Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. Cancer statistics, 2006 [J]. CA Cancer J Clin, 2006, 56: 106 - 130.
- [2] Cheng JLS, Bruno MJ, Bergman JJ, et al. Endoscopic palliation of patients with biliary obstruction caused by nonresectable hilar cholangiocarcinoma: efficacy of self-expandable metallic wallstents[J]. Gastrointest Endosc, 2002, 56: 33 - 39.
- [3] Palma GD, Pezzullo A, Rega M, et al. Unilateral placement of metallic stents for malignant hilar obstruction: a prospective study[J]. Gastrointest Endosc, 2003, 58: 50 - 53.
- [4] Pinol V, Castells A, Bordas JM, et al. Percutaneous self-expanding metal stents versus endoscopic polyethylene endoprosthesis for treating malignant biliary obstruction: randomized clinical trial[J]. Radiology, 2002, 225, 27 - 34.
- [5] 钱晓军,戴定可,翟仁友. 恶性梗阻性黄疸介入治疗的疗效分析[J]. 中华肝胆外科杂志, 2004, 10: 752 - 755.
- [6] 翟仁友,戴定可,于平. 金属内支架治疗恶性梗阻性黄疸的临床研究(附 33 例分析)[J]. 中华放射学杂志, 1997, 31: 734 - 736.