

·非血管介入 Non-vascular intervention·

腔内近距离放疗联合及支架植入治疗
恶性胆道梗阻

李文会, 罗剑钧, 戴真煜, 姚立正, 董从松, 朱 军, 薄顺挺

【摘要】目的 评价经皮植入 ^{125}I 粒子条及支架治疗恶性胆道梗阻的安全性及疗效。方法 对 2009 年 6 月至 2013 年 6 月, 在上海中山医院接受介入治疗的 68 例恶性胆道梗阻患者的资料进行回顾性分析, 其中 41 例在胆道梗阻段同时植入支架和 ^{125}I 粒子条(联合治疗组), 27 例仅植入支架(传统治疗组), 对两组患者的生存期、至黄疸进展时间及手术相关不良事件发生率进行比较。结果 所有 ^{125}I 粒子条和支架植入均获成功。传统支架组和联合支架组术后 7、14 d 血清胆红素水平组间差异有统计学意义($P < 0.05$); 联合支架组术后未发生明显骨髓抑制; 单纯支架组和联合支架组中位生存期分别为 123 和 215 d, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。结论 腔内近程放疗联合支架植入治疗恶性胆道梗阻安全, 疗效较单纯植入支架明显。

【关键词】恶性胆道梗阻; 支架; 碘-125 粒子; 近程放疗

中图分类号: R735.8 文献标志码: A 文章编号: 1008-794X(2015)-03-0215-04

Intraluminal brachytherapy combined with stent placement for the treatment of malignant biliary obstruction LI Wen-hui, LUO Jian-jun, DAI Zhen-yu, YAO Li-zheng, DONG Cong-song, ZHU Jun, BO Shun-ting. Department of Radiology, Affiliated Yancheng Municipal Third People's Hospital, Southeast University, Yancheng, Jiangsu Province 224001, China

Corresponding author: LUO Jian-jun, E-mail: luo.jianjun@zs-hospital.sh.cn; DAI Zhen-yu, E-mail: ycsydz@163.com

【Abstract】Objective To evaluate the safety and effectiveness of intraluminal implantation of ^{125}I seeds strand combined with stent placement in treating malignant biliary obstruction. Methods During the period from June 2009 to June 2013, a total of 68 patients with malignant biliary obstruction were admitted to Shanghai Zhongshan Hospital. Interventional management was carried out in all patients. The clinical data were retrospectively analyzed. Of the 68 patients, intraluminal implantation of ^{125}I seeds strand combined with simultaneous stent placement was performed in 41 (combination therapy group) and only stent placement was employed in 27 (conventional therapy group). The survival time, the improvement of obstructive jaundice, recurrence of jaundice and procedure-related adverse events were recorded, and the results were compared between the two groups. Results Implantation of ^{125}I seeds strand and stent placement were successfully accomplished in all patients. Statistically significant differences in serum bilirubin levels, which were separately determined at 7 days and 14 days after the treatment, existed between the two groups ($P < 0.05$). No obvious marrow depression was observed in the combination therapy group. The median survival time of the conventional therapy group and the combination therapy group was 123 days and 215 days respectively. The difference was statistically significant ($P < 0.05$). Conclusion For the treatment of malignant biliary obstruction, combination use of intraluminal brachytherapy and stent placement is clinically more safe and effective than conventional pure stent placement therapy. (J Intervent Radiol, 2015, 24: 215-218)

DOI: 10.3969/j.issn.1008-794X.2015.03.008

基金项目: 上海市卫生系统先进适宜技术推广项目(2013SY060)

作者单位: 224001 江苏盐城 东南大学附属盐城市第三人民医院介入放射科(李文会、戴真煜、姚立正、董从松、朱 军、薄顺挺); 200032 上海 复旦大学附属中山医院介入治疗科(罗剑钧)

通信作者: 罗剑钧 E-mail: luo.jianjun@zs-hospital.sh.cn; 戴真煜 E-mail: ycsydz@163.com

【Key words】 malignant biliary obstruction; stent; ^{125}I seed; brachytherapy

胆道支架植入引流是姑息性治疗晚期恶性胆道梗阻性黄疸的有效方法。但术后肿瘤生长等原因常使胆道出现再狭窄。 ^{125}I 粒子是一种疗效肯定的低能放射源,目前广泛应用于经皮穿刺近距离治疗恶性实体肿瘤^[1]。本课题对 2009 年 6 月至 2013 年 6 月上海中山医院收治的行传统支架植入术和 ^{125}I 粒子条联合支架植入术的 68 例恶性梗阻性黄疸患者进行回顾性分析,对其疗效进行观察,现报道如下。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 临床资料 收集上海中山医院 2009 年 6 月至 2013 年 6 月恶性胆道梗阻患者 68 例,所有患者均有不同程度的黄疸,且均经病理或临床(病史、影像学 and 实验室检查)证实。预计生存期 $> 60\text{ d}$ 。其中传统支架组(27 例),联合支架组(41 例)。所有入选患者均被告知将接受胆道支架治疗,联合组并且告知将接受 ^{125}I 粒子条治疗,并签署知情同意书。两组一般资料见表 1。

表 1 研究对象的临床特征

参数	传统支架组 ($n = 27$)	联合支架组 ($n = 41$)	P 值
平均年龄/岁	71 ± 10	71 ± 10	0.96
性别/(男/女)	19/8	21/20	0.12
疾病(肝门区胆管癌/胆囊癌/胃癌 术后转移灶/胰腺癌)	8/5/8/6	16/8/9/8	0.84
胆管狭窄率/(75%/100%)	11/16	21/20	0.40

1.1.2 主要器械 NITI 记忆合金自扩张式胆道支架(规格:8 mm \times 80 mm 和 8 mm \times 60 mm,北京有研)。治疗型 ^{125}I 粒子(6711 型,放射性活度为 0.7 mCi/粒、单枚粒子长度为 4.5 mm,组织内半值层为 17 mm,浙江宁波君安)。

1.2 方法

1.2.1 操作步骤 ① 所有患者行经皮肝穿胆道内外引流术(PTCD)1 周后行胆道造影,测量胆管狭窄、闭塞长度。② 经 PTCD 引流管置入 1 支 0.035 英寸泥鳅导丝,交换 5 F 长鞘,沿长鞘再送入 1 支 0.035 英寸超硬交换泥鳅导丝,导丝末端均送至十二指肠远端,撤去长鞘,经超硬交换导丝植入胆道支架;经泥鳅导丝再次引入 5 F 长鞘,将长鞘末端置于支架远端,沿长鞘将制备好的 ^{125}I 粒子条[根据术前 CT 检查结果及胆道造影情况决定植入支架及

^{125}I 粒子的数目(支架和呈直线排列的粒子长度需覆盖梗阻段两端各 10 mm),将所需数量的 ^{125}I 粒子连续封装于直径为 4 F 的无菌医用塑料管内呈直线排列,制成 ^{125}I 粒子条],推送至胆道支架旁,最后用弹簧圈栓塞经皮肝穿刺道。

1.2.2 术后观察及评价标准 术后对所有患者行心电监护,给予抗炎、保肝、对症治疗。术后 1 d 联合支架组患者行 SPECT/CT 检查以了解植入支架及 ^{125}I 粒子条的位置,同时观察植入 ^{125}I 粒子条的辐射分布情况;术后 60 d 内每周电话随访 1 次,了解患者的生存情况、临床症状及治疗并发症;术后 7、14 d 常规检查肝功能、血常规,通过相关生化指标(胆红素、转氨酶、谷氨酰转肽酶)了解支架通畅情况。

1.3 统计学方法

采用 SPSS13.0 统计软件,对两组资料进行 T 检验或卡方检验,用 Kaplan-Meier 生存曲线分析患者生存时间,检验水准 $\alpha = 0.05$ 。

2 结果

2.1 手术结果

所有 68 例患者均成功植入胆道支架,联合支架组患者均成功于支架旁植入 ^{125}I 粒子条。共植入 68 枚支架、41 条 ^{125}I 粒子,共植入 548 枚 ^{125}I 粒子,每例平均 (16.7 ± 6.9) 枚(15~23 枚)。术后两组胆管炎、胰腺炎、胆道出血、支架移位再次植入发生率,组间差异无统计学意义($P > 0.05$)(见表 2)。

表 2 两组术后并发症比较 $n(\%)$

组别	胆管炎	胰腺炎	支架移位再次植入	胆道出血
单纯支架组($n = 27$)	10(37.0)	2(7.4)	1(3.7)	5(18.5)
联合支架组($n = 41$)	15(36.6)	1(2.4)	2(4.9)	8(19.5)
P 值	0.97	1.00	1.00	0.92

2.2 临床疗效

单纯支架组和联合支架组术后 7 d、14 d 血清胆红素水平组间差异有统计学意义($P < 0.05$)(见表 3)。

2.3 随访结果及生存期比较

经术后 60 d 的定期随访,联合支架组患者术后白细胞及血小板等指标较术前无明显降低,无一例发生骨髓抑制、严重恶心、呕吐等不良反应。单纯支架组和联合支架组术后均未发生胆漏和出血。两组

表 3 两组治疗前与治疗后 7、14 d 血清胆红素水平

组别	(μmol/L, $\bar{x} \pm s$)	
	TBIL	DBIL
单纯支架组 (n = 27)		
治疗前	255.36 ± 42.18	168.32 ± 37.52
治疗后 7 d	125.12 ± 32.13*	113.06 ± 31.21*
治疗后 14 d	96.66 ± 14.26*	76.23 ± 19.47*
联合支架组 (n = 41)		
治疗前	219.34 ± 37.36	152.27 ± 28.32
治疗后 7 d	114.54 ± 31.07*	96.60 ± 23.31*
治疗后 14 d	79.21 ± 26.20*	68.32 ± 15.57*

注: * 与治疗相比, $P < 0.05$

术后 365 d 内随访急性胰腺炎、支架再狭窄、再次出现黄疸及死亡发生率, 组间差异有统计学意义 ($P < 0.05$) (见表 4); 两组中位生存期分别为 123 d 和 215 d, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$) (图 1)。

表 4 两组术后 365 d 内随访情况比较

组别	急性胰腺炎	支架再狭窄	术后再黄疸	病死率
单纯支架组 (n = 27)	12(44.4)	10(37.0)	21(77.8)	16(59.3)
联合支架组 (n = 41)	8(19.5)	6(14.6)	14(34.1)	8(19.5)
P 值	0.03	0.03	< 0.01	< 0.01

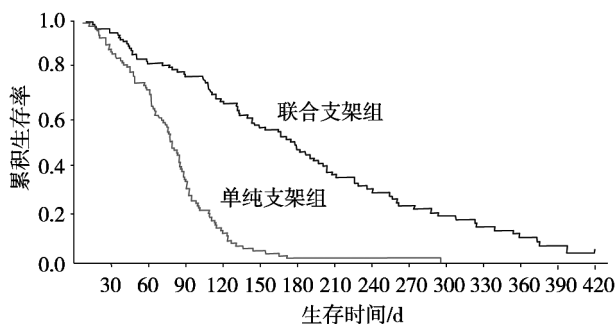


图 1 生存时间曲线

3 讨论

恶性胆道梗阻是临床上常见的各种恶性肿瘤引起的胆管狭窄或闭塞。对于引起胆道梗阻的原发病灶的治疗, 外科手术切除无疑是最彻底的方法, 但此类患者往往就诊时已经失去最佳手术机会或仅能进行姑息性手术来暂时解除胆道梗阻症状, 但其远期效果差, 5 年生存率一般不足 10%; 病灶的手术切除率也仅约 10%~20%^[2]。胆道梗阻患者由于血清胆红素增高, 全身静脉化疗和动脉灌注化疗受到限制^[3]。放射治疗被认为难治性实体肿瘤有效的治疗方法, 但胆道周围脏器对外放疗敏感、耐受性差^[4]。

PTCD 成为快速有效解决胆道梗阻的传统方法之一, 胆道支架植入切实为患者提高生活质量, 疗效肯定、创伤小等特点, 逐渐成为非手术治疗恶性胆道梗阻的常用方法。然而, 支架仅能解决胆道梗阻问题, 对肿瘤本身无抑制作用, 且肿瘤的持续生

长会导致支架的再狭窄, 再狭窄的治疗费用昂贵, 风险大, 加之支架内的内膜增生也是目前医务界的难题。有文献报道采用支架植入联合局部动脉化疗灌注和栓塞治疗恶性胆道梗阻, 但因大部分肿瘤多为少血供肿瘤, 动脉化疗对肿瘤的作用时间短, 疗效不肯定。也有文献报道尝试将 ^{192}Ir 源经胆道支架植入通道, 或 ^{125}I 放射粒子植入对病灶进行局部近距离照射治疗, 延长患者的生存时间, 未发现周围脏器明显损伤, 安全有效^[5-8]。但反复多次操作增加医疗费用, 同时也增加胆道感染以及其他脏器损伤的发生概率。

^{125}I 粒子是一种低剂量率放射源, 半衰期为 59.6 d, 可持续性照射杀死处于增殖期的肿瘤细胞^[9], ^{125}I 粒子组织间辐射半径为 17 mm。超声研究表明, 恶性胆道梗阻患者 PTCD 引流后胆道主干直径在 8~14 mm, 因而植入 ^{125}I 粒子治疗恶性胆道梗阻理论上可行, 且减少了对正常组织及临近器官的损害。低剂量、连续辐射可改变肿瘤的免疫表型而减少肿瘤转移发生^[10]。直接穿刺靶病灶是临床上常用的 ^{125}I 粒子植入方法^[11], 但直接穿刺靶病灶可并发腹腔内出血、误损伤正常脏器的危险, 且植入的粒子可发生移位, 传统植入 ^{125}I 粒子不能达到开通梗阻的胆管。

本研究将支架和 ^{125}I 粒子结合起来, 将 ^{125}I 粒子连续封装入 4 F 的无菌塑料管内呈直线排列, 制成 ^{125}I 粒子条, 在支架与胆道管壁之间植入粒子条。支架释放后可提供足够的机械张力将放射性粒子条固定于预定位置。本组患者支架和 ^{125}I 粒子条植入成功率为 100%, 术后 SPECT/CT 检查提示所有植入的支架及 ^{125}I 粒子条无移位, 且辐射仅覆盖支架所在的病变区域。 ^{125}I 粒子释放的射线是否造成肝脏及直接接受照射的胆管的损伤? 随访过程中患者未出现由粒子辐射引起的胆管穿孔、胆漏和出血等并发症, 且联合支架组治疗前与治疗后 7、14 d 血清胆红素水平, 组间差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 说明其胆红素明显下降。值得注意的是, 联合支架组中位生存期为 215 d, 单纯支架组中位生存期为 123 d, 联合支架组高于单纯支架组, 组间差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 这与 Zhu 等^[12]报道的基本一致, 那么为什么显示联合支架组能有效延长患者的生存时间呢? 单纯支架植入后可能由于局部肿瘤的生长及胆管黏膜过度增生, 导致术后再狭窄而影响临床疗效^[13]; 而 ^{125}I 持续照射能否抑制黏膜增生引起的支架再狭窄, 目前尚缺乏相关证据^[14], 但能有效抑

制肿瘤的增殖,从而减轻支架术后再狭窄,而支架的通畅使患者的肝功能得到改善,加上局部肿瘤的控制无疑使患者的生存质量得到提高,生存时间得到延长。

本研究随访时间短,但为胆道内安全植入 ^{125}I 粒子对肿瘤病灶实施近程放疗提供了新方法。我们的初步观察表明,经皮 ^{125}I 粒子条植入联合胆道支架治疗恶性胆道梗阻安全、可行,较单纯支架植入疗效明显,今后需大样本量、随访时间长的随机对照研究来验证其远期疗效。

[参考文献]

- [1] 罗开元,毛文源,等.实用组织间植入内放射治疗恶性肿瘤学[M].北京:人民卫生出版社,2008.
- [2] Cheng JL, 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] Hong K, Geschwind J. Locoregional intra-arterial therapies for unresectable intrahepatic cholangiocarcinoma[J]. *Semin Oncol*, 2010, 37: 110-117.
- [4] Kopek N, Holt MI, Hansen AT, et al. Stereotactic body radiotherapy for unresectable cholangiocarcinoma[J]. *Radiother Oncol*, 2010, 94: 47-52.
- [5] Shinohara ET, Guo M, Mitra N, et al. brachytherapy in the treatment of cholangiocarcinoma[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2010, 78: 722-728.
- [6] Válek V, Kysela P, Kala Z, et al. Brachytherapy and percutaneous stenting in the treatment of cholangiocarcinoma: A prospective randomised study[J]. *Eur J Radiol*, 2007, 62: 175-179.
- [7] Simmons DT, Baron TH, Petersen BT, et al. A novel endoscopic approach to brachytherapy in the management of Hilar cholangiocarcinoma[J]. *Am J Gastroenterol*, 2006, 101: 1792-1796.
- [8] Nag S, Dehaan M, Scruggs G, et al. Long term Follow-Up of patients of intrahepatic malignancies treated with iodine-125 brachytherapy[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2006, 64: 736-744.
- [9] 贺克武,高 斌,秦汉林,等. ^{125}I 粒子组织间植入联合支气管动脉灌注化疗治疗肺癌的疗效观察[J]. *介入放射学杂志*, 2012, 21: 554-558.
- [10] 戴真煜,姚立正,李文会,等.经皮胆道支架联合支架旁 ^{125}I 粒子条植入治疗恶性胆道梗阻[J]. *介入放射学杂志*, 2011, 20: 706-708.
- [11] 王 皓,王俊杰,袁慧书,等.放射性 ^{125}I 粒子植入治疗椎体及椎旁肿瘤[J]. *现代肿瘤医学*, 2010, 18: 146-148.
- [12] Zhu HD, Guo JH, Zhu GY, et al. A novel biliary stent loaded with (^{125}I) seeds in patients with malignant biliary obstruction: preliminary results versus a conventional biliary stent [J]. *J Hepatol*, 2012, 56: 1104-1111.
- [13] Bethge N, Sommer A, Gross U, et al. Human tissue responses to metal stents implanted in vivo for the palliation of malignant stenoses[J]. *Gastrointest Endosc*, 1996, 43: 596-602.
- [14] Van Berkel AM, Huibregtse IL, Bergman JJ, et al. A prospective randomized trial of Tannenbaum-type Teflon-coated stents versus polyethylene stents for distal malignant biliary obstruction [J]. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2004, 16: 213-217.

(收稿日期:2014-05-03)

(本文编辑:俞瑞纲)