

## ·非血管介入 Non-vascular intervention·

## 中下段胆总管癌致恶性梗阻性黄疸介入治疗疗效分析

任建庄, 张 凯, 李腾飞, 段旭华, 黄郭灏, 张萌帆, 韩新巍

**【摘要】 目的** 探讨经皮经肝胆汁引流(PTCD)术后不同抗肿瘤治疗方式对胆管癌致恶性梗阻性黄疸患者生存期影响。**方法** 收集 2012 年 1 月至 2013 年 3 月治疗的 60 例经胆道钳夹活检明确诊断为胆总管中、下段腺癌,按照 TNM 肿瘤分期分为Ⅱ期 9 例、Ⅲ期 39 例、Ⅳ期 12 例。按照分化程度区分高分化者 9 例、中分化者 37 例、低分化者 14 例。将此 60 例患者纳入研究中,所有患者行引流管置入及支架植入以解除黄疸症状,根据后续抗肿瘤治疗方式不同将患者分为 3 组,A 组引流手术后行规律动脉灌注化疗;B 组引流手术后行胆道内粒子链植入;C 组引流手术后行规律动脉灌注化疗及胆道内粒子链植入。应用 SPSS17.0 统计软件进行统计学分析。肿瘤患者的死亡因素分析采用多变量 Cox 比例风险回归分析,以  $P<0.05$  为差异有统计学意义。**结果** A 组中位生存期为  $(186.0\pm36.4)$ d, B 组中位生存期为  $(183.0\pm26.5)$ d, C 组中位生存期为  $(252.0\pm43.6)$ d。肿瘤患者的死亡因素分析采用多变量 Cox 比例风险回归分析,患者生存期影响因素经多变量 Cox 比例风险回归分析显示,肿瘤分期[HR=8.434, 95%CI(3.41~20.090)]是死亡的危险因素,治疗方式[HR=0.616, 95%CI(0.429~0.884)]是死亡的保护因素,肿瘤分化程度(Score 检验,  $\chi^2=0.197, P=0.657$ )与死亡无关。与 A 组相比, B 组患者的死亡风险无明显差异[HR=1.012, 95%CI(0.558~2.179)],而 C 组治疗方式[HR=0.334, 95%CI(0.148~0.075)]是死亡的保护因素。**结论** 肿瘤 TNM 分期及不同治疗方式对中下段胆总管癌患者生存时间有影响,中下段胆总管癌致梗阻性黄疸患者引流术后应行化疗及内放疗相结合的综合介入治疗,确能延长患者生存期。

**【关键词】** 胆管癌; 梗阻性黄疸; 介入治疗

中图分类号:R735.8 文献标志码:A 文章编号:1008-794X(2015)-05-0409-05

**Interventional therapy for malignant obstructive jaundice caused by cholangiocarcinoma located at middle-low segment of common bile duct: analysis of curative effect** REN Jian-zhuang, ZHANG Kai, LI Teng-fei, DUAN Xu-hua, HUANG Guo-hao, ZHANG Meng-fan, HAN Xin-wei. Department of Interventional Radiology, First Affiliated Hospital, Zhengzhou University, Zhengzhou, Henan Province 450052, China

Corresponding author: REN Jian-zhuang, E-mail: rjzjrk@126.com

**【Abstract】 Objective** To discuss the influence of different antitumor treatments on the survival time of patients with obstructive jaundice caused by cholangiocarcinoma located at middle-low segment of common bile duct after receiving PTCD. **Methods** During the period from Jan. 2012 to March 2013, a total of 60 patients with pathologically-proved cholangiocarcinoma located at the middle-low segment of common bile duct were admitted to authors' hospital. According to tumor TNM staging, stage II was seen in 9 cases, stage III in 39 cases and stage IV in 12 cases. Based on the degree of cell differentiation, highly differentiated cancer was observed in 9 cases, moderately differentiated cancer in 37 cases, and poorly differentiated cancer in 14 cases. The 60 patients were enrolled in this study. Drainage tube placement and stent implantation were performed in all patients so as to relieve the symptoms of jaundice. According to the antitumor treatment used, the 60 patients were randomly and equally divided into three groups with 20 patients in each group. Draining procedure with subsequent regular arterial infusion chemotherapy was

employed in the patients of group A; draining procedure with subsequent particle chain placement in biliary tract was performed in the patients of group B; and draining procedure with subsequent regular arterial infusion chemotherapy together with particle chain placement in biliary tract was carried out in the patients of group C. The results were analyzed using SPSS17.0 statistical software. The death factors of patients were statistically evaluated by using multivariate Cox proportional hazards regression analysis method,  $P < 0.05$  was considered that the difference had statistical significance. **Results** The median survival periods of group A, B and C were (186.0±36.4) days, (183.0±26.5) days and (252.0±43.6) days respectively. The death factors of cancer patients were analyzed by using multivariate Cox proportional hazards regression analysis method, which indicated that tumor stage was a risk factor for death (HR=8.434, 95%CI 3.41–20.090); the treatment mode was a protection factor of death (HR=0.616, 95%CI 0.429–0.884); while the degree of tumor differentiation was unrelated to death(score test,  $\chi^2=0.197$ ,  $P=0.657 > 0.05$ ). The risk of death in group B was not significantly different from that in group A (HR=1.012, 95%CI 0.558–2.179); while the treatment mode of group C was a protection factor of death (HR=0.334, 95%CI 0.148–0.075). **Conclusion** The TNM stage and treatment mode can influence the survival time of patients with cholangiocarcinoma located at the middle-low segment of common bile duct. Therefore, for the treatment of obstructive jaundice caused by cholangiocarcinoma, combination use of regular arterial infusion chemotherapy and particle chain placement in biliary tract should be employed immediately after draining procedure as this therapeutic mode can effectively prolong patient's survival time.(J Intervent Radiol, 2015, 24: 409-413)

【Key words】 cholangiocarcinoma; obstructive jaundice; interventional therapy

胆管癌患者早期常无明显症状,当患者出现梗阻性黄疸时肿瘤常已发展至中晚期。胆管癌最佳治疗方案为外科根治术<sup>[1]</sup>。然而当胆管癌出现临床症状时常已发展至中晚期而无外科手术指征。为提高患者生活质量解除黄疸症状,经皮肝穿胆道造影并引流管置入或支架植入等引流手术为首选。然而肿瘤进展是影响患者生存期的重要因素,所以引流术后抗肿瘤治疗具有重要意义。介入方式治疗肿瘤有动脉灌注化疗及粒子内照射治疗,现将不同治疗方式疗效比较报道如下。

## 1 材料与方法

### 1.1 材料

1.1.1 临床资料 收集 2012 年 1 月至 2013 年 3 月 60 例胆道钳夹活检明确诊断为胆总管中下段腺癌,其中男 39 例,女 21 例;年龄为 46~81 岁,平均 68.6 岁。按照 TNM 肿瘤分期 II 期 9 例,III 39 例、IV 期 12 例;高分化者 9 例、中分化者 37 例、低分化者 14 例,见表 1。所有患者均无外科手术指征或不愿接受外科手术。将此 60 例患者纳入临床研究,所有患者均于胆道钳夹活检后行引流管植入以解除胆道梗阻。

1.1.2 手术器材 PTC 套装,美国 COOK 公司;胆道支架:镍钛合金支架,南京微创公司;KMP 导管为美国 COOK 公司;导丝购自日本 Terumo 公司;<sup>125</sup>I 粒子由天津赛德生物有限公司提供,长度 4.5 mm,直

表 1 60 例患者治疗方法与临床和病理分期一览 例

治疗方法	肿瘤分期			分化程度			合计
	II	III	IV	高分化	中分化	低分化	
支架+灌注	3	12	5	3	12	5	20
支架+粒子	2	14	4	2	14	4	20
支架+粒子+灌注	4	13	3	4	11	5	20
合计	9	39	12	9	37	14	60

径 0.8 mm,活度 0.8 mCi。

### 1.2 方法

1.2.1 分组与治疗方式 应用 SPSS17.0 软件将 60 例患者随机分为 3 组,每组各纳入患者 20 例。其中 A 组为支架联合规律行动脉灌注化疗;B 组行支架联合胆道粒子链植入;C 组行支架联合动脉灌注化疗并胆道放射性粒子链植入。动脉灌注化疗均应用顺铂联合 5-FU,粒子链为 <sup>125</sup>I 粒子排列而成。

1.2.2 手术方式 患者仰卧于 DSA 检查台上,右侧季肋区消毒铺巾,利多卡因局麻后应用 22 G 千叶针成功穿刺肝内胆管,造影证实后引入 PTCD 三件套扩张器,交换入水膜导丝,引入 5 F KMP 导管,二者配合下行胆总管造影,造影均证实为胆总管中、下段梗阻,交换入加硬导丝,经导丝引入 9 F 鞘管,经鞘管引入胆道活检钳,定位与胆总管梗阻段后行钳夹取活检术,所有患者均取胆总管组织 2~3 块,行病理活检。后拔出鞘管经导丝经导丝引入 10.2 F 内外引流管,远端成袢于十二指肠内,外应用蝶型结固定,所有引流管均持续关闭。病理结果证实后给

予 A 组患者行股动脉穿刺并留置导管于肝动脉,经导管持续泵入顺铂 60 mg 及 5-FU 1 000 mg,灌注化疗时长为 42 h。其中顺铂维持灌注时间 2 h,5-FU 维持灌注时间 40 h,化疗周期为 1 个月。并于引流管植入 2 周后拔出引流管并放置胆道支架,胆道支架植入前再次行胆总管造影以明确狭窄段位置、长度及正常部位胆总管直径,根据造影结果选择合适支架,支架植入后应用弹簧圈封堵原穿刺道。B 组患者引流管置入 2 周后行支架植入并行自制  $^{125}\text{I}$  粒子链植入,根据胆总管梗阻部位长度及 CT 显示肿瘤范围计算出所需  $^{125}\text{I}$  粒子量,使粒子链长度与肿瘤梗阻长度相近,粒子使用量为 12~20 颗,后将胆道引流管套装内的蓝色封堵管远端封闭,自近端依次植入  $^{125}\text{I}$  粒子。粒子链制成后在 DSA 透视下沿引流管送入胆道内,将有粒子部分置于胆总管病变区域,使粒子链与胆管癌病变的长轴走行一致,2 个月后拔出更换新的粒子链。因蓝色封堵管需胆道引流管支撑,故此组患者支架植入后仍留置胆道引流管。C 组为规律化疗并粒子链植入,手术方式同 A、B 组。所有患者均成功植入胆道支架,B、C 组 40 例患者成功植入胆道粒子,技术成功率 100%。

**1.2.3 随访** 采用电话随访与来院定期随访相结合的方式。随访时间为初次抗肿瘤治疗至临床终点事件发生(死亡)。随访时间为治疗后 2~14 个月。本研究共失访 9 例患者,失访率为 15.0%。

### 1.3 统计学分析

应用 SPSS 17.0 统计软件进行统计学分析。肿瘤患者的死亡因素分析采用多变量 Cox 比例风险回归分析,以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 临床疗效

引流术后行规律动脉灌注化疗及胆道内粒子链的治疗组(C 组)中位生存期为  $(252.0 \pm 43.6)\text{d}$ ,引流手术后行规律灌注化疗治疗组(A 组)中位生存期为  $(186.0 \pm 36.4)$ ,引流术后行胆道内粒子链植入治疗组(B 组)中位生存期为  $(183.0 \pm 26.5)\text{d}$ 。肿瘤患者的死亡因素分析采用多变量 Cox 比例风险回归分析结果显示:患者生存期影响因素经多变量 Cox 比例风险回归分析显示,肿瘤分期[HR=8.434,95%CI(3.41~20.090)]是死亡的危险因素,治疗方式[HR=0.616,95%CI(0.429~0.884)]是死亡的保护因素,肿瘤分化程度(Score 检验,  $\chi^2=0.197$ ,  $P=0.657 > 0.05$ )与死亡无关。与 A 组相比,B 组患者的死亡风险无明

显差异[HR=1.012,95%CI(0.558~2.179)],而 C 组治疗方式[HR=0.334,95%CI(0.148~0.075)]是死亡的保护因素。生存期曲线见图 1,显示引流术后行规律灌注化疗及粒子链植入治疗组远期生存优于单纯灌注化疗组及单纯粒子链植入组。

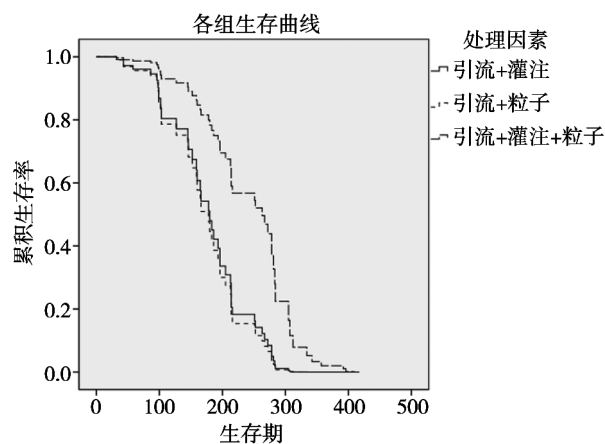


图 1 3 组患者生存期分析示引流+灌注+粒子组生存期明显延长

随访期内 A 组患者中 9 例再发胆道梗阻,经 CT 证实胆道扩张后再次行经皮肝穿胆道造影并引流管植入术;B 组患者中 7 例再发胆道梗阻,给予支架内球囊扩张成形术后再次行粒子链植入;C 组患者中 3 例再发胆道梗阻,处理方式同 B 组。三组患者再发胆道梗阻的发生率相比,C 组明显低于 A、B 组,  $P < 0.05$ ,有统计学意义。

### 2.2 并发症

3 例患者行胆道钳夹活检后出现胆道出血,给予患者止血药物后出血停止。动脉灌注化疗组 1 例患者出现术后剧烈呕吐,1 例患者出现股动脉穿刺处假性动脉瘤形成。粒子链植入组术后 2 例患者术后高热,1 例患者出现右侧季肋区疼痛。综合治疗组术后 1 例患者再发胆道出血,2 例患者出现高热伴右侧季肋区疼痛。给予对症处理后所有并发症均于术后 1 周内消失。围手术期内无患者死亡事件发生。

C 组术后并发症发生率为 10%,B 组术后并发症发生率为 15%,A 组术后并发症发生率为 15%。3 组并发症发生率差异无统计学意义。

## 3 讨论

胆管癌为起源于胆管上皮细胞的恶性肿瘤,是胆道系统最常见恶性肿瘤,占有消化道肿瘤的 3%<sup>[2-3]</sup>。近年来国内胆管癌发病率逐年增加,男性多于女性。胆管癌起病隐匿,多数患者以无痛性梗阻



性黄疸为首发症状,然而待患者出现黄疸等临床症状时,胆管癌多已发展至中晚期而失去外科切除机会。胆管区解剖结构特殊,肿瘤体积较小,临床诊断多依赖于影像学、实验室检查而缺乏病理学依据,使针对肿瘤本身的放化疗方案往往盲目进行,而不能达到最佳疗效。经皮肝穿胆道内钳夹活检可获得组织病理学标本,为胆管癌的诊治提供明确可靠的病理学依据<sup>[4]</sup>。为明确病理类型,制定最佳治疗方案,本组纳入的 60 例患者均行经胆道内钳夹组织活检术且病理类型明确诊断为胆总管腺癌。

对于无外科手术切除指征的患者,姑息引流治疗成为最主要的治疗方式。经皮肝穿引流术(PTCD)包括外引流管置入、内外引流管植入及胆道内支架植入,是临床上公认的姑息性治疗恶性阻塞性黄疸的有效方法。该法能够快速引流梗阻的胆汁,降低胆道压力,在短时间内降低患者血清胆红素的水平并改善肝功能,从而改善患者生活质量并提高生存期。其中内支架植入后可恢复患者原来生理通道,从而使胆汁排出至十二指肠。内支架植入较单纯外引流引流管置入有诸多优点:①无需外接引流袋,从而对患者的正常生活影响较小;②近似生理性胆汁引流,不引起水电解质紊乱,对患者消化功能影响较小<sup>[5]</sup>。对于胆总管中下段病变致梗阻性黄疸的患者内支架植入显然更有优势。本组纳入的 60 例患者中 59 例按 TNM 肿瘤分期为Ⅲ期或Ⅳ期,从而无外科切除指征,另 9 例患者不愿接受外科手术。对本研究中所有患者均行胆道引流管及支架植入,术后患者胆红素明显下降,黄疸症状得以显著改善。

单纯内支架植入术是一种姑息性治疗手段,旨在缓解患者临床症状,提高患者生存质量,但对肿瘤本身无治疗作用,远期疗效并不乐观,因此对肿瘤本身采取有效的治疗十分必要。胆管癌的非手术治疗包括全身化疗、外放射治疗、动脉灌注化疗及内照射治疗。全身化疗不良反应大、疗效差,外放射治疗对周围正常器官组织损伤大,患者并发症严重,故目前全身化疗及外放射治疗临床应用较少。

胆管癌等高分化腺癌多为乏血供肿瘤,血流速度慢,区域动脉灌注化疗可保证肿瘤局部高浓度的有效抗肿瘤药物,又可使抗肿瘤药物较长时间发挥作用,从而抑制肿瘤过快生长,并明显延长患者生存期<sup>[6-7]</sup>。Chatni 等<sup>[8]</sup>报道 5-Fu 联合顺铂等化疗药物对于胆管癌有较好疗效,能明显延长患者生存期。<sup>125</sup>I 粒子是一种疗效肯定的放射性物质,已在多种肿瘤的治疗中实用,实践证明其能有效抑制肿瘤生长<sup>[9]</sup>。

其杀伤肿瘤的机制为产生的  $\gamma$  射线能破坏肿瘤细胞核的 DNA 分子键,使肿瘤细胞失去繁殖能力。且植入型粒子的照射仅影响到放射源周围十分有效的区域,可减小正常组织的损伤。国外学者通过支架植入联合放射性粒子治疗胆管恶性占位,证明可有效抑制肿瘤生长,患者生存期明显延长<sup>[10]</sup>。<sup>125</sup>I 粒子的半衰期为 59.6 d,可提供 200 d 左右的照射<sup>[11]</sup>,然而一个半衰期过后粒子释放  $\gamma$  射线量明显减少,对肿瘤的杀伤力减弱,我们采用 2 个月(半衰期)更换粒子链,使肿瘤能够接受足量的射线照射<sup>[12]</sup>。综合介入治疗是动脉灌注化疗及放射性粒子内照射治疗的序贯疗法,以期对肿瘤产生更强的杀伤作用,且粒子内照射大量杀伤肿瘤细胞,肿瘤负荷减少,可增加细胞对化疗药物的敏感性<sup>[13]</sup>。且综合介入治疗围手术期并发症与单纯灌注化疗或粒子链植入治疗无明显差异,故行动脉灌注化疗的患者结合粒子内照射治疗更有临床意义。

动脉灌注化疗及粒子植入内照射治疗,对延长患者生存期有显著临床意义,然而 2 种方式对延长患者生存期无明显差异。引流术后行动脉灌注化疗及粒子内照射治疗联合介入疗法对延长患者整体生存期是否较单一治疗方案更佳,临床亦未见相关报道。本组纳入 60 例患者,随机分为 3 个治疗组,各组治疗方案不同,根据患者生存期及生存曲线显示,引流术后单纯动脉灌注化疗抗肿瘤及粒子内照射抗肿瘤两种治疗方案对延长患者生存期无明显差异。引流术后动脉灌注化疗联合粒子内照射治疗组总体生存期明显长于单纯抗肿瘤治疗组。

综上所述,我们认为对于中下段胆管癌致梗阻性黄疸患者,当务之急为解除梗阻以改善患者生活质量,为下一步治疗奠定基础。单一抗肿瘤治疗方案虽能有所收益,但患者临床受益不大,总体生存期分析,接受动脉灌注化疗及粒子内照射治疗相结合的综合介入治疗的患者生存期远较接受单一治疗方案者长,且不同治疗方案之间总体并发症无明显差距。故胆管癌致梗阻性黄疸患者引流术后应行动脉灌注化疗及内照射治疗联合的治疗方案。

#### [参考文献]

- [1] Saxena A, Chua TC, Sarkar A, et al. Clinicopathologic and treatment-related factors influencing recurrence and survival after hepatic resection of intrahepatic cholangiocarcinoma: a 19-year experience from an established Australian hepatobiliary unit[J]. J Gastrointest Surg, 2010, 14: 1128-1138.

- [2] Rizvi S, Gores GJ. Pathogenesis, diagnosis, and management of cholangiocarcinoma[J]. *Gastroenterology*, 2013, 145: 1215-1229.
- [3] 徐 玲, 赵玉亮. 胆管癌及其治疗现状[J]. *肿瘤基础与临床*, 2007, 20: 456-458.
- [4] 韩新巍, 李永东, 马 波, 等. 对阻塞性黄疸行胆道活检的临床研究[J]. *中华消化杂志*, 2004, 24: 341-343.
- [5] 张 凯, 任建庄, 段旭华. 双介入治疗恶性梗阻性黄疸发展及现状[J]. *介入放射学杂志*, 2014, 23: 360-364.
- [6] Dahmen S, Mansour W, Boujaafar N, et al. Distribution of cotrimoxazole resistance genes associated with class 1 integrons in clinical isolates of Enterobacteriaceae in a university hospital in Tunisia[J]. *Microb Drug Resist*, 2010, 16: 43-47.
- [7] Polikarpov AA, Kozlov AV, Tarazov PG, et al. Role of interventional radiography in the treatment of the hepato-pancreato-duodenal area, complicated by obstructive jaundice[J]. *Vopr Onkol*, 2002, 48: 238-243.
- [8] Chatni SS, Sainani RS, Mehta SA, et al. Infusion chemotherapy with cisplatin and fluorouracil in the treatment of locally-advanced and metastatic gallbladder cancer [J]. *J Cancer Res Ther*, 2008, 4: 151-155.
- [9] Hu XK, Qiu HJ, Zhang L, et al. Recurrent gliomas Comparison of CT (CT)-guided I-125 seed implantation therapy and traditional radiochemotherapy[J]. *Cancer Biol Ther*, 2012, 13: 840-847.
- [10] 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.
- [11] 赵 媛, 王荣福, 刘鹏程. 放射性  $^{125}\text{I}$  粒子植入治疗恶性肿瘤现状与进展[J]. *肿瘤学杂志*, 2010: 427-431.
- [12] 谢宗贵, 刘 涛, 郭绍举, 等. 经皮胆道扩张外引流并  $^{125}\text{I}$  粒子链植入治疗恶性胆道梗阻四例[J]. *介入放射学杂志*, 2012, 21: 679-682.
- [13] 刘 健, 张福君, 吴沛宏, 等. CT 导向下  $^{125}\text{I}$  粒子植入治疗肝门区肝癌[J]. *介入放射学杂志*, 2005, 14: 606-609.
- (收稿日期:2014-09-17)  
(本文编辑:俞瑞纲)