

•非血管介入 Non-vascular intervention•

单纯胆道支架与支架联合 ^{125}I 粒子条植入治疗恶性梗阻性黄疸:一项回顾性对照研究

罗 君, 邵国良, 姚红响, 郑家平, 曹 非, 钱超一

【摘要】 目的 评价胆道支架联合 ^{125}I 粒子条植入在恶性梗阻性黄疸(MOJ)患者中的安全性与疗效。**方法** 回顾性分析 2015 年 3 月至 2020 年 9 月收治的 62 例 MOJ 患者,其中 27 例接受胆道支架联合 ^{125}I 粒子条植入(观察组),35 例仅接受单纯胆道支架植入(对照组)。分析两组患者的支架通畅率、不良反应发生率和生存期。**结果** 所有患者手术的技术均获成功,临床有效率观察组为 96.3%,对照组为 97.1% ($P=0.228$)。观察组术后 Child-Pugh 评分下降 (1.63 ± 1.11) 分,显著优于对照组的 (0.8 ± 1.49) 分 ($P=0.019$)。观察组的中位支架通畅时间和中位总生存期(mOS)分别为 41.3 周和 44.6 周,显著优于对照组的 28 周和 31 周 ($P<0.05$)。术后并发症方面,两组差异无统计学意义。**结论** 支架联合碘 125 粒子条植入对 MOJ 的治疗安全、有效,值得进一步应用和研究。

【关键词】 ^{125}I 粒子;近距离放射治疗;恶性肿瘤;梗阻性黄疸;胆道支架

中图分类号:R735 文献标志码:A 文章编号:1008-794X(2021)-12-1256-05

Simple biliary stenting versus biliary stenting combined with ^{125}I seed strands implantation for the treatment of malignant obstructive jaundice: a retrospective controlled study LUO Jun, SHAO Guoliang, YAO Hongxiang, ZHENG Jiaping, CAO Fei, QIAN Chaoyi. Department of Intervention, Affiliated Cancer Hospital of the University of Chinese Academy of Sciences (Zhejiang Provincial Cancer Hospital); Institute of Cancer and Basic Medicine, Chinese Academy of Sciences; Hangzhou, Zhejiang Province 310022, China

Corresponding author: SHAO Guoliang, E-mail: shaogl@zjcc.org.cn

【Abstract】 Objective To evaluate the safety and efficacy of biliary stenting combined with ^{125}I seed strands implantation for the treatment of malignant obstructive jaundice(MOJ). **Methods** The clinical data of 62 MOJ patients, who were admitted to hospital between March 2015 and September 2020 to receive treatment, were retrospectively analyzed. Among them, 27 patients received biliary stenting combined with ^{125}I seed strands implantation(study group), and 35 patients received simple biliary stenting(control group). The stent patency, incidence of adverse reactions and survival time of both groups were analyzed. **Results** Technical success was achieved in all patients. The clinical efficacy in the study group and the control group was 96.3% and 97.1% respectively($P=0.228$). The postoperative Child-Pugh score in the study group decreased by (1.63 ± 1.11) points, which was prominently better than (0.8 ± 1.49) points in the control group($P=0.019$). The median stent patency time and median OS(mOS) in the study group were 41.3 weeks and 44.6 weeks respectively, which were significantly better than 28.0 weeks and 31.0 weeks respectively in the control group($P<0.05$). No statistically significant difference in postoperative complications existed between the two groups. **Conclusion** For the treatment of MOJ, biliary stenting combined with ^{125}I seed strands implantation is clinically safe and effective. Therefore, this technique is worthy of further application and research. (J Intervent Radiol, 2021, 30: 1256-1260)

【Key words】 ^{125}I seed; brachytherapy; malignancy; obstructive jaundice; biliary stent

DOI:10.3969/j.issn.1008-794X.2021.12.013

基金项目:浙江省医药卫生学科平台项目(2018RC019)、浙江省医药卫生重大科技计划项目(WKJ-ZJ-2002)

作者单位:310022 杭州 中国科学院大学附属肿瘤医院(浙江省肿瘤医院)介入科;中国科学院肿瘤与基础医学研究所

通信作者:邵国良 E-mail: shaogl@zjcc.org.cn

恶性梗阻性黄疸(MOJ)多见于各类消化道肿瘤晚期,确诊时往往已失去手术时机,难以实施有效的胆汁引流是其死亡的重要危险因素^[1-2]。对此类患者,既应尽早开通狭窄段,防止肝功能持续恶化,又要积极治疗肿瘤。

目前常用的介入降黄手段有经皮肝穿刺胆道引流(PTCD)和经皮经肝胆道内支架植入(percutaneous transhepatic insertion of biliary stent, PTIBS)等。¹²⁵I作为一种有效的近距离放疗技术,近年来尝试应用于胆道内植入,获得了可期的临床效果^[3]。本文对比单纯胆道支架与支架联合胆道¹²⁵I粒子条植入的安全性及疗效,以期为临床工作提供参考。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 研究对象 经2所医院医学伦理委员会批准,收集2015年3月至2020年9月在中国科学院大学附属肿瘤医院和温州医科大学附属第二医院介入科就诊的MOJ患者。纳入标准:年龄18~80岁;临床确诊为恶性肿瘤导致的梗阻性黄疸;无外科手术机会;血小板(PLT)≥50×10⁹/L,血红蛋白(HB)≥80 g/L,凝血酶原时间(PT)延长<4 s;体力状况(PS)评分0~1。排除标准:全身情况差,PS评分≥2;有重要脏器如心、肺、肝、肾严重功能障碍,预计难以耐受介入;胆道内弥漫性狭窄,支架无法通过者;PLT<50×10⁹/L, HB<80 g/L, PT延长≥4 s;伴肿瘤全身广泛转移,预计生存期<3个月。

共收集MOJ患者76例,临床及随访资料完善者62例,其中27例接受了胆道支架联合¹²⁵I粒子条植入(观察组),35例仅接受单纯胆道支架植入(对照组)。两组患者的基线特征见表1。

1.1.2 材料与器械 密封籽源¹²⁵I粒子(北京智博高科)长4.5 mm,直径0.8 mm,活度0.6~0.8 mCi,平均能量27~35 keV,穿透半径1.7 cm,半衰期59.4 d;胆道自膨式金属支架[Niti-S(TaeWoong, South Korea), HANAROSTENT(MLTech, South Korea), Zilver(Cook, USA)]直径6~8 mm,长度60~100 mm。

1.2 方法

1.2.1 术前准备 所有患者术前均完善血常规、肝肾功能、凝血功能及增强CT和/或磁共振胰胆管造影(MRCP),根据影像学表现评估胆道狭窄程度。所有患者均行PTCD术,同期或术后2周内行胆道支架和/或支架联合¹²⁵I粒子条植入术。术前签署相关知情同意书。

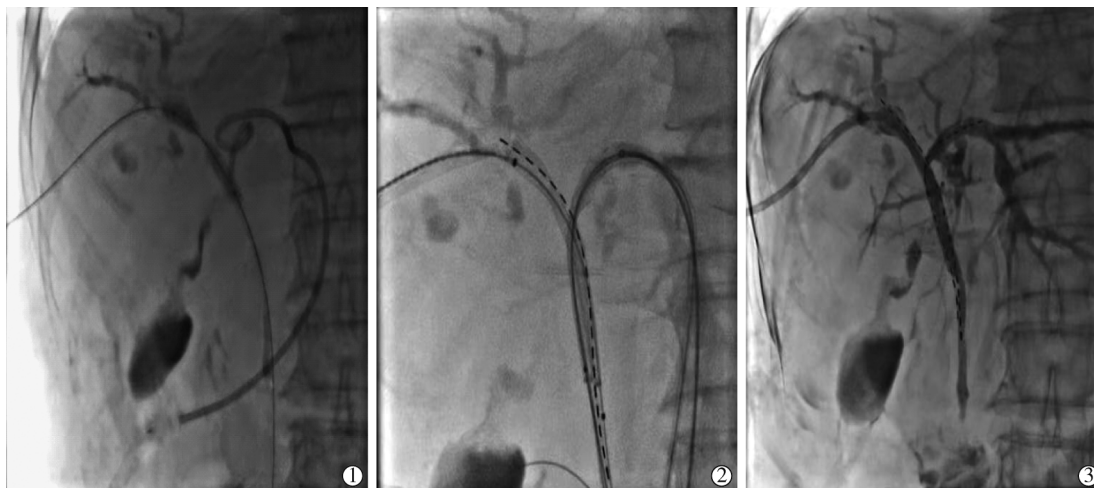
表1 患者的基线资料

基线资料	观察组(n=27)	对照组(n=35)	P值
性别			
男	20	21	0.246
女	7	14	
年龄			
<65岁	16	17	0.403
≥65岁	11	18	
病灶类型			
原发灶	23	23	0.082
转移灶	4	12	
远处转移			
无	10	11	0.644
有	17	24	
梗阻部位			
高位梗阻	14	14	0.352
低位梗阻	13	21	
梗阻范围			1.000
<3 cm	3	3	
≥3 cm	24	32	
术前 Child-Pugh 评分			
≤7	7	10	0.817
>7	20	25	

1.2.2 ¹²⁵I粒子条的制备 术前采用治疗计划系统(TPS)制定粒子植入计划,计算出术中所需粒子的总活度及粒子数量,植入粒子的长径数目计算公式:梗阻段长度(mm)/4.5+2。将PTCD引流套件中4 F软管剪至需要的长度,远端加热封闭,将计划所需的粒子逐一装填入软管内,近端管腔以明胶海绵条封闭,以保证粒子位置固定。

1.2.3 手术操作 ①PTCD:超声引导下用22 G穿刺针穿刺肝内胆管并行胆道造影,在透视下选择合适的胆道分支,再次穿刺目标胆管,穿刺成功后交换置入6 F三件套,经三件套鞘置入0.035英寸超滑导丝进入胆总管,交换导入8 F引流管。再次造影确认引流管位置并排除对比剂外溢。②胆道支架植入:通过胆道造影,确定需要的支架长度,利用0.038英寸超硬交换导丝越过狭窄段,远端位于胆总管远端或进入十二指肠。在长鞘引导下置入支架系统,使两端标记点均超过梗阻段至少1 cm,然后释放支架,再次胆道造影确认效果。③¹²⁵I粒子条植入:将制备好的粒子条经8 F胆道引流管置入胆道内,或在支架辅助下固定在胆管壁,使粒子照射范围覆盖梗阻段。见图1。

1.2.4 观察指标 术前及术后1周内检测各项生化指标的变化,并观察患者临床症状,不良反应根据美国国立癌症研究所常见不良反应分级标准3.0版判定;根据病情予以适合的后续抗肿瘤治疗,术后4~6周复查生化指标,将支架置入后4周内血清总胆红素水平较基线降低超过20%定义为临床



①患者胆总管及左右肝内胆管均狭窄,分别行左右肝 PTCD;②分别在左右肝内胆管植入胆道支架及粒子条;③术中植入胆道支架两枚(6 mm×60 mm)碘 125 粒子条 2 条(0.7 mCi/颗,20 颗/条)

图 1 73 岁男性,肝门部恶性肿瘤伴梗阻性黄疸,胆道支架及双粒子条植入过程

有效。同时复查上腹部 CT 或 MR,评价胆道通畅情况,并按照 mRECIST 标准。评价患者的客观缓解率(ORR)和疾病控制率(DCR)。

患者定期门诊及电话随访,以胆红素指标下降后再次上升结合 CT/MR 检查判断是否发生支架内再狭窄。支架通畅时间定义为支架植入和支架内再狭窄之间的时间间隔,或未发生再狭窄者的末次随访或死亡时间。生存期定义为支架植入到任何原因死亡或末次随访的时间间隔。对失访患者,删失数据的日期为患者末次随访日期。随访时间截止至 2020 年 12 月 31 日。

1.3 统计学方法

采用 SPSS 22.0 统计学软件,两样本间的连续变量比较采用 *t* 检验,分类变量比较采用卡方检验。生存资料单因素分析用 Kaplan-Meier 法,以 Log-rank 检验方法检验,多因素分析采用 Cox 比例风险模型。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 安全性评价

所有 62 例患者均顺利完成手术,两组各有 4 例患者(14.8% 比 11.4%)发生介入相关不良反应,包括感染 5 例,出血 2 例及引流管脱落 1 例。其中严重不良反应 2 例,观察组 1 例(1/27, 3.7%)术后胆道感染继发急性胰腺炎,对照组 1 例(1/35, 2.9%)穿刺道严重出血,予相应对症处理后均好转。

2.2 疗效评价

所有患者手术的技术成功率为 100%。观察组中采用的粒子活度为 0.6~0.8 mCi,数量为 6~40 颗/例,

平均使用 18.1 颗/例。两组患者术后 1 个月内总胆红素均显著下降,其中观察组总胆红素下降(211.46 ± 125.88) $\mu\text{mol/L}$,对照组下降(178.06 ± 148.89) $\mu\text{mol/L}$,差异无统计学意义($P=0.353$)。临床成功率观察组为 96.3%,对照组为 97.1%,差异无统计学意义($P=0.228$)。两组患者术后 4 周 Child-Pugh 评分均显著改善,其中观察组 Child-Pugh 评分降至(6.26 ± 1.06)分,对照组降至(7.31 ± 1.35)分,差异有统计学意义($P=0.001$);而在 Child-Pugh 评分降幅 ≤ 1 分者中,观察组 10 例,对照组 23 例,Child-Pugh 评分降幅 > 1 分者中,观察组 17 例,对照组仅 12 例,差异有统计学意义($P=0.025$)。⑤术后 4~6 周评价肿瘤近期疗效,其中观察组部分缓解(PR)2 例,疾病稳定(SD)19 例,疾病进展(PD)6 例,ORR 为 7.4%,DCR 为 77.8%;对照组中 SD17 例,PD18 例,ORR 为 0,DCR 为 48.6%。两组间 ORR 差异无统计学意义($P=0.362$),DCR 差异有统计学意义($P=0.019$)。

2.3 支架通畅时间和生存期评价

观察组的中位支架通畅时间 41.3 周,对照组为 28.0 周,差异有统计学意义($P=0.015$)。观察组的中位 OS 为 44.6 周,对照组为 31.0 周,差异有统计学意义($P=0.014$)。见图 2、图 3。进一步行多因素生存分析发现,Child-Pugh 评分下降超过 1 分者具有独立的 OS 优势($RR=0.38, 95\%CI: 0.214 \sim 0.676, P=0.01$),而与性别、年龄、疾病诊断、分期、梗阻部分、范围及治疗方法等均无显著相关($P > 0.05$)。

3 讨论

恶性肿瘤晚期出现 MOJ 通常提示预后不良,目

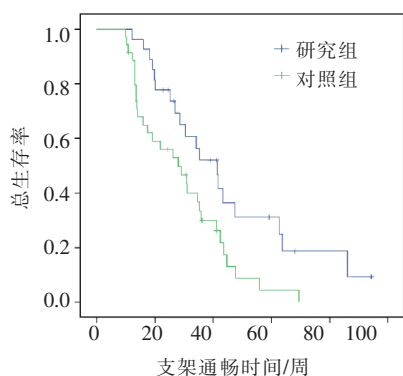


图2 两组患者的支架通畅时间对比

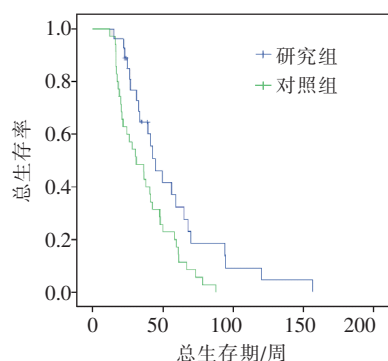


图3 两组患者的总生存期对比

前的治疗共识为:尽早开通狭窄段,挽救肝功能,为肿瘤治疗创造条件。然而,许多患者在降黄过程中出现肿瘤的快速进展,失去了后续治疗的机会。此外,支架只能物理性地扩张狭窄段,并不能抑制肿瘤生长,因此支架内再狭窄的发生不容忽视^[4]。若能在降黄的同时治疗肿瘤,将大大提高 MOJ 的疗效。近年来,¹²⁵I 粒子腔内治疗技术日益成熟,已广泛应用于多种恶性肿瘤^[3,5-7]。许多学者尝试探索胆道支架联合 ¹²⁵I 粒子治疗 MOJ。

动物实验发现,¹²⁵I 粒子近距离照射可使胆道组织发生上皮细胞坏死和炎性细胞浸润,但受损上皮可在 60 d 左右完成修复,且未发现周围组织的明显放射性损伤^[8]。因此胆道粒子内放疗是安全可行的,许多临床研究也证实了其安全性^[4,6,9-11]。胆道粒子植入常见的不良反应有胆道感染、胰腺炎、穿刺道出血、胆汁漏、腹水漏出、粒子条移位等,但鲜有危及生命的严重并发症。本研究 62 例患者共发生 8 例不良反应,其中观察组和对照组各有 1 例严重不良事件,均与胆道穿刺和支架植入有关,而与是否植入粒子条并无显著相关性。因此,碘 125 粒子条胆道内治疗是安全可靠的。

传统的胆道支架植入后,因肿瘤进展导致的支架内再狭窄是难以回避的问题。研究发现,MOJ 单

纯胆道支架植入后 3、6 和 12 个月胆道梗阻复发率分别为 14.3%、21.0% 和 27.7%^[12]。而支架联合胆道粒子植入可有效降低黄疸复发风险,显著延长支架通畅时间^[4,9,13]。本研究中,两组患者在介入降黄后黄疸均快速消退,而是否植入粒子条并不影响总胆红素的降幅。随访发现,观察组的中位支架通畅时间显著优于对照组,证明胆道粒子植入可有效抑制肿瘤生长,防止 MOJ 复发。

目前各中心采用的粒子植入方式不尽相同。Ma 等^[14]使用支架辅助粒子条植入的方法,观察到了 278 d 的中位支架通畅期和 394 d 的中位生存期。Li 等^[15]将 ¹²⁵I 粒子条置入胆道引流管内,获得了 11 个月的中位 OS,显著优于单纯胆道引流 9 个月的中位 OS。Chen 等^[11]使用一体化 ¹²⁵I 粒子支架,发现其中位支架通畅时间与总生存期均显著优于金属支架(8.1 个月比 3.9 个月;298 d 比 139 d)。另有一项多中心随机对照研究发现,粒子支架相较裸支架,可获得更低的支架再狭窄率(90 d:9% 比 15%;180 d:16% 比 27%;360 d:21% 比 33%)和更长的中位生存期(202 d 比 140 d)^[16]。各种粒子植入方式孰优孰劣,目前尚未达成共识。

通常认为,胆道粒子植入仅为局部治疗,但本研究还发现了其显著的生存获益。其中观察组的中位 OS 达 44.6 周,显著优于对照组的 31 周,而观察组 DCR 也显著高于对照组。虽然多因素分析中发现肝功能变化是影响 OS 的独立危险因素,但鉴于观察组中肝功能改善更佳,是否可认为,胆道支架联合粒子植入治疗可迅速而持续地解除胆道梗阻,改善肝功能,提高患者后续治疗的敏感性和耐受性,进而提高患者的生存期。

综上所述,胆道支架联合粒子植入有助于改善 MOJ 患者的肝功能,降低支架内再狭窄发生率,提高肿瘤局部控制率,改善总生存期。但本试验为回顾性研究,且样本量偏小,可能影响到结果的准确性。未来拟深入开展大样本的前瞻性随机对照研究,为临床工作提供参考。

[参考文献]

- [1] Barkay O, Mosler P, Schmitt CM, et al. Effect of endoscopic stenting of malignant bile duct obstruction on quality of life[J]. J Clin Gastroenterol, 2013, 47: 526-531.
- [2] Kurniawan J, Hasan I, Gani RA, et al. Mortality-related factors in patients with malignant obstructive jaundice[J]. Acta Med Indones, 2016, 48: 282-288.

- [3] Pang Q, Zhou L, Hu XS, et al. Biliary stenting alone versus biliary stenting combined with ^{125}I particles intracavitary irradiation for the treatment of advanced cholangiocarcinoma[J]. *Sci Rep*, 2019, 9: 11348.
- [4] Jiao D, Zhou X, Li Z, et al. A newly designed biliary brachytherapy drainage catheter for patients with malignant biliary obstruction: a pilot study[J]. *J Cancer Res Ther*, 2020, 16: 286-291.
- [5] Wang Y, Lu J, Guo JH, et al. A novel tracheobronchial stent loaded with ^{125}I seeds in patients with malignant airway obstruction compared to a conventional stent: a prospective randomized controlled study[J]. *EBioMedicine*, 2018, 33: 269-275.
- [6] Chi Z, Chen L, Huang J, et al. A novel combination of percutaneous stenting with iodine - 125 seed implantation and chemotherapy for the treatment of pancreatic head cancer with obstructive jaundice[J]. *Brachytherapy*, 2021, 20: 218-225.
- [7] 张 玥,王 涛,岳振东,等. TIPS 联合 ^{125}I 粒子植入治疗肝癌门脉主干癌栓及合并症的效果[J]. *介入放射学杂志*, 2020, 29: 89-95.
- [8] Chen Y, Wang XL, Yan ZP, et al. Damage to pig bile duct caused by intraluminal brachytherapy using a ^{125}I ribbon [J]. *Acta Radiol*, 2013, 54: 272-277.
- [9] Pan T, Li MA, Mu LW, et al. Stent placement with iodine-125 seeds strand effectively extends the duration of stent patency and survival in patients with unresectable malignant obstructive jaundice[J]. *Scand J Gastroenterol*, 2020, 55: 123-128.
- [10] Cao J, Wang Z, Cai H, et al. Effect of PTCD-based biliary stent placement combined with ^{125}I particle intracavitary irradiation in treating pancreatic head cancer[J]. *J BUON*, 2020, 25: 1056-1062.
- [11] Chen W, Fang XM, Wang X, et al. Preliminary clinical application of integrated ^{125}I seeds stents in the therapy of malignant lower biliary tract obstruction[J]. *J Xray Sci Technol*, 2018, 26: 865-875.
- [12] Zhang JX, Wang B, Liu S, et al. Predictors of recurrent biliary obstruction following percutaneous uncovered metal stent insertion in patients with distal malignant biliary obstruction: an analysis using a competing risk model[J]. *Cardiovasc Intervent Radiol*, 2019, 42: 276-282.
- [13] 徐红豆,周卫忠,刘 圣,等. 经皮胆道支架联合 ^{125}I 粒子条腔内植入治疗恶性梗阻性黄疸的疗效分析[J]. *介入放射学杂志*, 2020, 29:83-88.
- [14] Ma J, Luo J, Gu J, et al. Malignant obstructive jaundice treated with intraluminal placement of Iodine - 125 seed strands and metal stents: an analysis of long-term outcomes and prognostic features[J]. *Brachytherapy*, 2018, 17: 689-695.
- [15] Li S, He X, Dang L, et al. Efficacy of ^{125}I versus non - ^{125}I combined with transcatheter arterial chemoembolization for the treatment of unresectable hepatocellular carcinoma with obstructive jaundice[J]. *Dig Dis Sci*, 2018, 63: 321-328.
- [16] Zhu HD, Guo JH, Huang M, et al. Irradiation stents vs. conventional metal stents for unresectable malignant biliary obstruction: a multicenter trial[J]. *J Hepatol*, 2018, 68: 970-977.

(收稿日期:2021-02-26)

(本文编辑:俞瑞纳)