

• 临床研究 •

Preliminary clinical study of biliary tract irradiation stent for hilar cholangiocarcinoma with malignant obstructive jaundice

GONG Ju¹, XIA Ning¹, CHEN Zhijin¹, ZHENG Yunfeng¹, SUN Jinyue¹, WANG Zhongmin^{2*}

(1. Department of Radiology, Luwan Branch of Ruijin Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200020, China; 2. Department of Interventional Radiology, Ruijin Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200025, China)

[Abstract] **Objective** To evaluate the efficacy and safety of biliary stent loaded with ¹²⁵I seeds in treatment of hilar cholangiocarcinoma with malignant obstructive jaundice. **Methods** Totally 43 patients with malignant obstructive jaundice caused by cholangiocarcinoma were included. All the patients underwent percutaneous transhepatic puncture of the left and right side branch of the bile duct. In the hilar stenosis, the biliary stent with ¹²⁵I seeds were implanted, and the biliary drainage tube had been kept in 3 to 5 days after procedures. The drainage tube was removed and the puncture road was closed after the patency of stents were confirmed by cholangiography. The changes of liver function before and after procedures were recorded, and the survival time was observed. **Results** Five biliary stents loaded with ¹²⁵I seeds were implanted in type I (n=5), 36 in type II (n=18), 8 in type III (n=4) and 25 in type IV (n=16). The serum total bilirubin and direct bilirubin of patients before procedures were (145.54±65.35) μmol/L and (124.73±35.04) μmol/L, respectively, and (65.91±29.43) μmol/L and (35.50±15.12) μmol/L respectively after procedures. Compared with preoperative, the total bilirubin, direct bilirubin, alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase, alkaline phosphatase, C-reactive protein and gamma glutamic transaminase decreased significantly (all P<0.05). The lactate dehydrogenase had no significant difference before and after operation (P=1.050). The median survival time was 13 months (3.0 to 22.5 months). The serious complications such as biliary puncture, pancreatitis, severe biliary tract infection or biliary bleeding were not occurred. **Conclusion** Biliary stent loaded with ¹²⁵I seeds is an effective therapy to alleviate symptoms of jaundice and prolong the survival time of patients with malignant obstructive jaundice caused by hilar cholangiocarcinoma.

[Key words] Cholangiocarcinoma; Jaundice, obstructive; Intraluminal brachytherapy; ¹²⁵I seeds

DOI:10.13929/j.1672-8475.201703009

胆道内照射支架应用于肝门部胆管癌致恶性梗阻性黄疸的初步临床研究

贡 桔, 夏 宁¹, 陈志瑾¹, 郑云峰¹, 孙锦跃¹, 王忠敏^{2*}

(1. 上海交通大学医学院附属瑞金医院卢湾分院放射科, 上海 200020;
2. 上海交通大学医学院附属瑞金医院介入放射科, 上海 200025)

[摘要] **目的** 评估携带¹²⁵I粒子的胆道内照射支架治疗肝门部胆管癌致恶性梗阻性黄疸的有效性及安全性。 **方法** 选取 43 例因肝门部胆管癌致恶性梗阻性黄疸患者, 采用经皮经肝分别穿刺左右侧胆道分支, 于肝门部狭窄处植入¹²⁵I粒子胆道内照射支架, 术后留置引流管 3~5 天, 经造影确认支架通畅后予以拔管, 封闭穿刺道。记录患者术前与术后的肝功能变化, 并观察术后患者生存时间。 **结果** Bismuth I 型 5 例, 植入支架 5 个; II 型 18 例, 植入支架 36 个; III 型 4 例, 植

[基金项目] 上海市卫生局科研项目(20124137)。

[第一作者] 贡桔(1978—), 男, 上海人, 本科, 主治医师。研究方向: 介入放射学。E-mail: orangegong78@163.com

[通信作者] 王忠敏, 上海交通大学医学院附属瑞金医院介入放射科, 200025。E-mail: yuehuiren0578@sina.com

[收稿日期] 2017-03-06 **[修回日期]** 2017-07-21

入支架 8 个;Ⅳ型 16 例,植入支架 25 个,患者术前血清总胆红素和直接胆红素分别为 $(145.54 \pm 65.35) \mu\text{mol/L}$ 和 $(124.73 \pm 35.04) \mu\text{mol/L}$,术后分别为 $(65.91 \pm 29.43) \mu\text{mol/L}$ 和 $(35.50 \pm 15.12) \mu\text{mol/L}$;与术前相比,术后总胆红素、直接胆红素、丙氨酸氨基转移酶、天冬氨酸氨基转移酶、碱性磷酸酶、C-反应蛋白、 γ -谷氨酰转肽酶均显著降低(P 均 < 0.05),乳酸脱氢酶手术前后差异无统计学意义($P=1.050$)。患者中位生存期为 13 个月(3.0~22.5 个月),未出现相关胆道穿孔、胰腺炎、严重胆道感染以及胆道出血等并发症。**结论** ^{125}I 粒子胆道内照射支架不仅可引流胆汁,减轻黄疸症状,还可近距离内照射胆道肿瘤,起到治疗作用,可延长患者生存时间,有效治疗肝门部胆管癌致恶性梗阻性黄疸。

关键词 胆管癌;黄疸;梗阻性;胆道腔内放射治疗;碘-125 粒子

中图分类号 R735.7; R816 **文献标识码** A **文章编号** 1672-8475(2017)09-0521-04

肝门部胆管癌致恶性梗阻性黄疸患者于确诊时多为晚期而丧失手术机会,且常合并严重胆管炎,病情凶险。胆道支架植入可恢复胆汁引流、创伤小,已成为治疗恶性梗阻性黄疸的重要方法。但现有支架仅具有支撑引流作用,对肿瘤无治疗作用,影响远期疗效。本研究初步探讨携带 ^{125}I 粒子的胆道内照射支架治疗肝门部胆管癌致恶性梗阻性黄疸的疗效及安全性。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集 2013 年 1 月—2016 年 12 月间我院收治的高位胆道恶性梗阻性黄疸患者 43 例,男 25 例,女 18 例,年龄 39~83 岁,平均 (65.0 ± 11.0) 岁。所有患者均为肝门部胆管癌,其中 12 例经肝内转移灶活检证实,22 例经胆道毛刷取得细胞学证实,9 例经影像学 and 临床综合诊断。所有患者均经 CT、MR 或超声确认存在肝内胆管扩张,术前总胆红素 $(145.54 \pm 65.35) \mu\text{mol/L}$,直接胆红素 $(124.73 \pm 35.04) \mu\text{mol/L}$ 。根据 Bismuth 分型,Ⅰ型 5 例,Ⅱ型 18 例,Ⅲ型 4 例,Ⅳ型 16 例。排除标准:恶病质、严重凝血功能障碍、心功能不全和肝硬化 Child-Pugh C 级患者。

1.2 材料 支架:胆道粒子囊支架(南京微创医学科技股份有限公司,生产批号: S170303201),由记忆金属编织成型,支架外侧附有粒子固定囊,规格 $8 \text{ mm} \times 60 \text{ mm}$,内部植入胆道支架(巴德公司,美国),规格 $8 \text{ mm} \times 60 \text{ mm}$ 。放射粒子: BT-125-I 型密封籽源(上海欣科公司),粒子呈圆柱形,长 $(4.5 \pm 0.5) \text{ mm}$,外径 $(0.8 \pm 0.5) \text{ mm}$ 。放射活度 0.6 mCi ,半衰期 60.1 天,能量为 31.4 keV 的 X 线和 35.5 keV 的 γ 射线。

1.3 方法 ①根据 CT 或 MR

评估肿瘤大小、胆道梗阻情况,术前 1 周行经皮经肝胆道穿刺引流术(percutaneous transhepatic cholangio drainage, PTCD),充分引流胆汁至黄疸症状部分缓解、胆汁质地清亮;②胆道造影示左右肝管互不相通(图 1A),经两侧 PTCD 管分别置入导丝、6F 置换鞘管,并置入单弯造影导管配合导丝通过梗阻部位到达下段胆管(图 1B);③测量梗阻段胆管长度和直径,按照计算机三维治疗计划系统(three-dimensional treatment planning system, 3D TPS)的计算结果,将 ^{125}I 粒子预装于胆道粒子囊支架上,排布 ^{125}I 粒子(横截面上粒子间距 7 mm,粒子层间距 10 mm),采用支架推送系统将胆道粒子囊支架植入梗阻部位;④采用相同方法于放射性粒子支架内植入胆道支架,确认支架两端标记均超过狭窄端后释放支架(图 1C);⑤通过双侧 6F 置换鞘分别依次置入球囊导管扩张胆道支架(图 1D、1E),以达到更好的顺应性,再次经胆道造影确认支架通畅情况(图 1F);⑥予以生理盐水反复冲洗胆

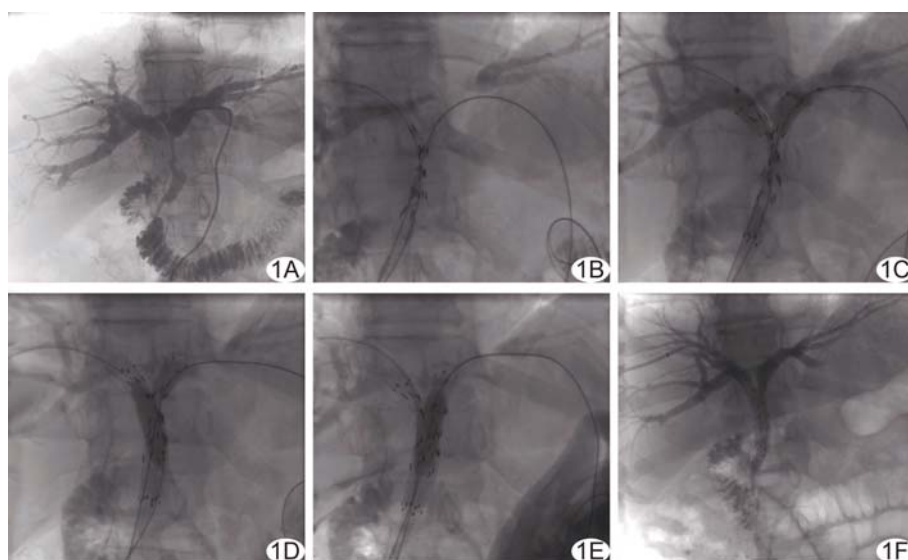


图 1 患者男,46 岁,肝门部胆管腺癌 A. 胆道造影示左右侧胆管扩张,肝门部胆管未显影,胆总管远端及肠道显影; B. 经双侧胆道植入已填装 ^{125}I 粒子的胆道支架; C. 胆道支架植入后未完全扩张; D. 球囊导管扩张右侧胆道粒子支架; E. 球囊导管扩张左侧胆道粒子支架; F. 术后胆道造影见支架通畅,远端肠道显影

道,防止胆道扩张形成血凝块及坏死物堵塞导管。术后常规留置右侧胆道引流管 3 天,胆道造影确认双侧胆道通畅后拔出引流管,封堵穿刺窦道。

1.4 观察指标 根据 Bismuth 分型记录植入支架数量,比较介入术前、后生化指标,观察并记录患者术后并发症、生存时间及胆道内照射支架通畅情况。

1.5 统计学分析 采用 SPSS 17.0 统计分析软件,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,术前与术后生化指标比较采用配对 t 检验,不同分型胆管癌的手术并发症发生率比较采用 χ^2 检验,采用 Kaplan-Meier 曲线分析患者生存时间, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 支架植入情况 43 例患者均成功植入 ^{125}I 粒子支架。43 例患者中,同期行肝门部双侧放射性粒子支架植入 39 例(90.69%)、胆总管内植入放射性粒子支架 4 例(9.30%)。Bismuth I 型 5 例,植入支架 5 个;II 型 18 例,植入支架 36 个;III 型 4 例,植入支架 8 个;IV 型 16 例,植入支架 25 个。39 例患者于术后 3 天拔除胆道引流管;4 例患者因黄疸消退缓慢予以留置胆道引流管,术后 2 周胆道造影确认支架通畅后拔除引流管。术后 2 周,患者血清总胆红素(TB)、直接胆红素(DB)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天冬氨酸氨基转移酶(AST)、碱性磷酸酶(ALP)、C-反应蛋白(CRP)、 γ -谷氨酸转氨酶(GGT)较术前显著降低,差异均有统计学意义(P 均 < 0.05),乳酸脱氢酶(LDH)与术前比较差异无统计学意义($P = 1.050$,表 1)。

2.2 并发症 轻度上腹部胀痛 24 例,其中肝门部胆道梗阻未累及胆管下段 15 例,累及胆管下段 9 例,口服止痛药后缓解;发热 15 例,其中肝门部胆道梗阻未累及胆管下段 6 例,累及胆管下段 9 例,体温 $37.8 \sim 39.0^\circ\text{C}$,抗感染治疗 2 天后体温正常。不同分型胆管癌的术后并发症发生率比较差异无统计学意义($\chi^2 = 1.880$, $P = 0.17$)。无肠道及胆道穿孔、严重胆道出血和周围脏器损伤等严重并发症发生,所有患者围手术期未出现与 ^{125}I 粒子放射治疗相关的并发症。

2.3 生存时间 对患者随访期 4~36 个月,中位随访

期 28 个月。随访期内 5、10、15 个月支架通畅率分别为 97.63%(42/43)、62.79%(27/43)及 32.55%(14/43),患者生存时间 3.0~22.5 个月,中位生存时间 13 个月(图 2)。

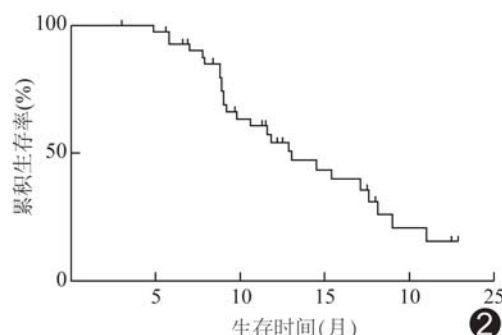


图 2 恶性梗阻性黄疸患者植入 ^{125}I 粒子支架后生存曲线图

3 讨论

肝门部胆管癌术前诊断困难,根治性切除率仅为 15%~30%^[1-2],且术后生存质量低,病死率高^[3]。对于无法手术的肝门部胆管癌合并梗阻性黄疸者,常选择姑息治疗——支架植入术,但 50%以上患者在支架植入术后再次发生胆道梗阻^[4],主要原因为支架的闭塞和狭窄,多由肿瘤生长穿过支架网眼或超过支架边缘引起。普通胆道支架仅可引流胆汁,无治疗作用,因此于放置支架的同时还可控制肿瘤生长,是延长患者生存时间的关键。常规胆管癌外照射治疗很难达到有效治疗剂量,Fletcher 等^[5]采用 ^{192}Ir 治疗胆道恶性梗阻性黄疸,并提出了腔内近距离放射治疗(intraluminal brachytherapy, ILBT)的方法。有研究^[6-7]采用 38 Gy ^{192}Ir 行外照射或腔内照射原发性胆管癌切除术后患者,发现患者平均生存时间从 8 个月提高至 24 个月,但 88% 出现并发症。最初笔者尝试将封装好 ^{125}I 粒子条捆绑至 8.5F 胆道外引流管,以达到内照射治疗和胆汁引流作用,取得一定疗效;但制备过程繁琐,且胆道引流管更换不便, ^{125}I 粒子覆盖范围无法准确控制。陈斌等^[8-9]通过制备可携带 ^{125}I 粒子的胆道引流管,通过植入梗阻胆道内起到照射和引流作用,但存在同样

表 1 患者术前与术后 2 周生化指标比较($\bar{x} \pm s$, $n = 43$)

时间	TB($\mu\text{mol/L}$)	DB($\mu\text{mol/L}$)	ALP(IU/L)	ALT(IU/L)	GGT(IU/L)	LDH(IU/L)	AST(IU/L)	CRP(mg/L)
术前	145.54 $\pm$ 65.35	124.73 $\pm$ 35.04	1347.91 $\pm$ 875.50	115.24 $\pm$ 58.52	650.30 $\pm$ 729.82	180.73 $\pm$ 84.01	109.60 $\pm$ 49.91	17.40 $\pm$ 8.60
术后	65.93 $\pm$ 29.41	35.50 $\pm$ 15.13	932.61 $\pm$ 690.40	69.31 $\pm$ 50.72	440.92 $\pm$ 625.83	241.60 $\pm$ 45.13	55.32 $\pm$ 34.23	9.81 $\pm$ 7.42
t 值	3.55	2.93	2.42	2.70	1.68	0.68	3.30	2.02
P 值	< 0.001	0.003	0.02	0.005	0.030	1.050	0.001	0.030

问题。因此,笔者提出将放射性粒子与传统支架结合,制备胆道内照射支架,该支架在扩张胆道的同时可进行靶向性的局部内照射治疗,可抑制肿瘤生长。

有研究^[10]发现,采用经皮胆道支架植入术的胆道引流成功率和中位生存时间均高于其他治疗方式,胆道梗阻是独立的影响预后因素。本研究中,所有患者术前均行胆道穿刺引流,充分引流胆汁,待胆汁清亮后行胆道支架植入,肝功能迅速恢复,可提高患者围手术期的安全性^[11]。相比单纯胆道外引流,胆道支架植入术更符合生理结构,可减少胆道感染、电解质紊乱和消化道功能紊乱等并发症的发生。本研究中出现轻度上腹部胀痛 24 例,发热 15 例。不同分型胆管癌的手术后并发症发生率比较差异无统计学意义($\chi^2 = 1.880$, $P = 0.17$),提示胆道支架植入术并发症的发生率与胆管癌分型无直接关系。

有研究^[12-13]报道将¹²⁵I 粒子的局部治疗作用结合普通支架重建胆道通畅性的功能可实现 ILBT,可有效控制肿瘤生长及延长胆道开通时间^[14-15]。¹²⁵I 粒子近距离治疗为精确放疗,适形性好^[16-17],可保证近距离照射的疗效。根据美国肿瘤放射治疗协作组急性放射性损伤评级的标准^[18],本研究中,患者围手术期未出现与¹²⁵I 粒子放射治疗相关的并发症。Golfieri 等^[19]研究发现采用传统胆道支架患者中位生存时间为 7.5 个月,而本研究采用¹²⁵I 粒子胆道内照射支架患者中位生存时间为 13 个月,可能与近程放疗后肿瘤凋亡坏死,瘤体局部压力降低减轻对肝门区压迫有关。

本研究的不足:①操作者需有丰富的胆道支架植入经验;②¹²⁵I 粒子胆道内照射支架为永久性植入器械,而¹²⁵I 粒子半衰期仅为 60 天,失效后无法取出;③补充照射剂量困难,且放射剂量仍需更规范和精准地计算;④本研究为临床初步研究,缺乏与其他治疗方法对比性研究。

总之,携带¹²⁵I 粒子的胆道内照射支架可有效治疗肝门部胆管癌所致恶性梗阻性黄疸,于临床治疗中有良好的应用前景。

[参考文献]

- [1] Peters RA, Williams SG, Lombard M, et al. The management of high-grade hilar strictures by endoscopic insertion of self-expanding metal endoprostheses. *Endoscopy*, 1997, 29(1):10-16.
- [2] Jarnagin WR, Burke E, Powers C, et al. Intrahepatic biliary enteric bypass provides effective palliation in selected patients with malignant obstruction at the hepatic duct confluence. *Am J Surg*, 1998, 175(6):453-460.
- [3] Boerma EJ. Research into the results of resection of hilar bile duct cancer. *Surgery*, 1990, 108(3):572-580.
- [4] Loew BJ, Howell DA, Sanders MK, et al. Comparative performance of uncoated, self-expandable metal biliary stents of different designs in 2 diameters: Final results of an international multicenter, randomized, controlled trial. *Gastrointest Endosc*, 2009, 70(3):445-453.
- [5] Fletcher MS, Brinkley D, Dawson JL, et al. Treatment of high bileduct carcinoma by internal radiotherapy with iridium-192 wire. *Lancet*, 1981, 2(8239):172-174.
- [6] Martin R, Jarnagin W. Intrahepatic cholangiocarcinoma. Current management. *Minerva Chir*, 2003, 58(4):469-478.
- [7] Gerhards MF, Van Gulik TM, González D, et al. Results of postoperative radiotherapy for resectable hilar cholangiocarcinoma. *World J Surg*, 2003, 27(2):173-179.
- [8] 陈斌, 谢宗贵, 毛延发, 等. 可携带¹²⁵I 粒子的胆道引流导管的研制报告. *介入放射学杂志*, 2015, 24(2):154-157.
- [9] 阿斯哈尔·哈斯木, 顾俊鹏, 张海满, 等. ¹²⁵I 粒子条联合胆道支架治疗恶性梗阻性黄疸初步疗效评价. *中国介入影像与治疗学*, 2015, 12(5):284-288.
- [10] Paik WH, Park YS, Hwang JH, et al. Palliative treatment with self-expandable metallic stents in patients with advanced type III or IV hilar cholangiocarcinoma: A percutaneous versus endoscopic approach. *Gastrointest Endosc*, 2009, 69(1):55-62.
- [11] 魏炜, 艾红, 阮骊韬, 等. 超声引导下经皮肝穿刺胆管置管引流术治疗梗阻性黄疸. *中国介入影像与治疗学*, 2012, 9(11):782-785.
- [12] Chen Y, Wang XL, Yan ZP, et al. The use of ¹²⁵I seed strands for intraluminal brachytherapy of malignant obstructive jaundice. *Cancer Biother Radiopharm*, 2012, 27(5):317-323.
- [13] Zhu HD, Guo JH, Zhu GY, et al. A novel biliary stent loaded with (¹²⁵I) seeds in patients with malignant biliary obstruction: Preliminary results versus a conventional biliary stent. *J Hepatol*, 2012, 56(5):1104-1111.
- [14] Jain S, Kataria T, Bisht SS, et al. Malignant obstructive jaundice-brachytherapy as a tool for palliation. *J Contemp Brachytherapy*, 2013, 5(2):83-88.
- [15] Mattiucci GC, Autorino R, D'agostino GR, et al. Chemoradiation and brachytherapy in extrahepatic bile duct carcinoma. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2014, 90(1):58-67.
- [16] Mattiucci GC, Autorino R, Tringali A, et al. A phase I study of high-dose-rate intraluminal brachytherapy as palliative treatment in extrahepatic biliary tract cancer. *Brachytherapy*, 2015, 14(3):401-404.
- [17] Nag S, Beyer D, Friedland J, et al. American brachytherapy society (ABS) recommendations for transperineal permanent brachytherapy of prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1999, 44(4):789-799.
- [18] 姚丽红, 林蕾, 孙海涛, 等. 三维治疗计划系统计算¹²⁵I 放射性胆道支架表面径向剂量分布. *中华医学杂志*, 2016, 96(9):727-730.
- [19] Golfieri R, Giampalma E, Fusco F, et al. Unresectable hilar cholangiocarcinoma: Multimodality treatment with percutaneous and intraluminal plus external radiotherapy. *J Chemother*, 2004, 16(Suppl 5):55-57.