

## ·临床研究 Clinical research·

经皮胆道支架联合导管载入式  $^{125}\text{I}$  粒子治疗局部进展期肝外胆管癌的疗效评价与预后因素分析

胡小四, 庞青, 刘会春, 周磊, 金浩, 王炜, 陈邦邦

**【摘要】目的** 探索经皮金属胆道支架植入联合导管载入式  $^{125}\text{I}$  粒子(SEMS-CL- $^{125}\text{I}$ )的腔内综合治疗在局部进展期肝外胆管癌(LA-EHCC)的效果及预后因素分析。**方法** 回顾性分析 2015 年 1 月至 2017 年 6 月行 SEMS-CL- $^{125}\text{I}$  治疗的 78 例 LA-EHCC 患者的临床资料,统计其血清生化指标变化情况。Cox 回归模型分析影响总生存时间(OS)的相关因素。**结果** 78 例中,肝门部胆管癌(pCCA)37 例,远端胆管癌(dCCA)41 例。与胆道引流前血清总胆红素(TBIL)248.8(155.8,334.0)  $\mu\text{mol/L}$  相比,术后 1、3、6 个月 TBIL 分别下降至 34.5(18.6,47.5)  $\mu\text{mol/L}$ 、14.2(9.3,17.0)  $\mu\text{mol/L}$ 、13.3(10.7,19.8)  $\mu\text{mol/L}$ ,差异均有统计学意义( $P<0.05$ )。平均生存时间(14.4 $\pm$ 5.8)个月,1、2 年生存率分别为 65.0%、20.7%。dCCA 与 pCCA 组患者间 OS 差异无统计学意义( $P=0.161$ );术后联合辅助化疗的患者 OS 显著改善,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。Cox 回归分析提示 TBIL $\geq 222.4$   $\mu\text{mol/L}$ (HR=2.25,95%CI:1.17-4.30, $P=0.014$ )、CA19-9 $\geq 283.9$  ng/mL(HR=3.23,95%CI:1.58-6.60, $P=0.001$ )及联合化疗(HR=0.13,95%CI:0.04-0.38, $P<0.001$ )是影响患者 OS 的独立预后因素。**结论** SEMS-CL- $^{125}\text{I}$  对 LA-EHCC 患者安全、有效,值得推广。TBIL 及 CA19-9 是影响患者术后生存的独立危险因素,术后联合新辅助化疗可获得更佳治疗效果。

**【关键词】** 近距离放射;肝外胆管癌;金属胆道支架;碘-125 粒子

中图分类号:R735.8 文献标志码:B 文章编号:1008-794X(2019)-04-0369-07

**Percutaneous biliary metallic stent implantation combined with catheter - loaded  $^{125}\text{I}$  seeds in the treatment of locally advanced extrahepatic cholangiocarcinoma; evaluation of curative effect and analysis of prognostic factors** HU Xiaosi, PANG Qing, LIU Huichun, ZHOU Lei, JIN Hao, WANG Wei, CHEN Bangbang. Department of Hepatobiliary Surgery, First Affiliated Hospital of Bengbu Medical College, Bengbu, Anhui Province 233004, China

Corresponding author: LIU Huichun, E-mail: doctorlhc2000@aliyun.com

**【Abstract】 Objective** To explore the curative efficacy of percutaneous self-expandable metallic biliary stent combined with catheter-loaded  $^{125}\text{I}$  seeds (SEMS-CL- $^{125}\text{I}$ ) in the treatment of locally advanced extrahepatic cholangiocarcinoma (LA-EHCC), and to analyze the prognostic factors. **Methods** The clinical data of 78 LA-EHCC patients, who received SEMS-CL- $^{125}\text{I}$  therapy at authors' hospital during the period from January 2015 to June 2017, were retrospectively analyzed. The changes of serum biochemical indexes were recorded. Cox regression model was used to analyze the factors related to overall survival (OS). **Results** Among the 78 patients, perihilar cholangiocarcinoma (pCCA) was seen in 37 patients and distal cholangiocarcinoma (dCCA) was seen in 41 patients. The preoperative serum total bilirubin (TBIL) was 248.8  $\mu\text{mol/L}$  (155.8, 334.0  $\mu\text{mol/L}$ ), which decreased to 34.5  $\mu\text{mol/L}$  (18.6, 47.5  $\mu\text{mol/L}$ ), 14.2  $\mu\text{mol/L}$  (9.3, 17.0  $\mu\text{mol/L}$ ) and 13.3  $\mu\text{mol/L}$  (10.7, 19.8  $\mu\text{mol/L}$ ) at one, 3 and 6 months after treatment respectively, the differences were statistically significant ( $P<0.05$ ). The mean survival time was (14.4 $\pm$ 5.8) months, and the one-year, 2-year survival rates were 65.0% and 20.7% respectively. No statistically significant difference in OS existed between dCCA group and pCCA group ( $P=0.161$ ). OS in patients who received postoperative combination neoadjuvant chemotherapy was remarkably improved, the difference was statistically significant ( $P<0.05$ ).

DOI:10.3969/j.issn.1008-794X.2019.04.015

基金项目:安徽省科技攻关项目(1501541155)、安徽省学术和技术带头人及后备人选科研活动项目(2018D194)

作者单位:233004 安徽 蚌埠医学院第一附属医院肝胆外科

通信作者:刘会春 E-mail: doctorlhc2000@aliyun.com

Cox regression analysis indicated that TBIL  $\geq 222.4 \mu\text{mol/L}$  (HR=2.25, 95% CI: 1.17–4.30,  $P=0.014$ ), CA19-9  $\geq 283.9 \text{ ng/mL}$  (HR=3.23, 95% CI: 1.58–6.60,  $P=0.001$ ), and the combination with chemotherapy (HR=0.13, 95% CI: 0.04–0.38,  $P<0.001$ ) were independent prognostic factors that affected OS. **Conclusion** For the treatment of LA-EHCC patients, SEMS-CL- $^{125}\text{I}$  therapy is safe and effective, and it is worth popularizing in clinical practice. TBIL and CA19-9 are independent prognostic factors affecting OS. Postoperative combination neoadjuvant chemotherapy can get better therapeutic effect. (J Intervent Radiol, 2019, 28: 369-375)

**【Key words】** brachytherapy; extrahepatic cholangiocarcinoma; metallic biliary stent;  $^{125}\text{I}$  seed

近年胆管癌发病率有上升趋势,其发病隐匿且进展快,多数胆管癌患者以恶性梗阻性黄疸(malignant obstructive jaundice, MOJ)为首发症状<sup>[1]</sup>。根治性 R0 切除是目前最有效的治疗方式<sup>[2-3]</sup>。但手术切除率仅为 20%~35%<sup>[4-5]</sup>,且有高达 49%~64% 患者术后短期内复发或转移<sup>[6]</sup>,其术后 5 年生存率并无明显改善。按解剖位置的不同,胆管癌又可分为肝内胆管癌(intrahepatic cholangiocarcinoma, iCCA)、肝门部胆管癌(perihilar cholangiocarcinoma, pCCA)与远端胆管癌(distal cholangiocarcinoma, dCCA)。据相关统计,不同部位胆管癌的 5 年总体生存率仅分别为:iCCA:22%~44%, pCCA:11%~41%, dCCA:27%~37%<sup>[7]</sup>。低切除率及高复发率的治疗现状给胆管癌的预后蒙上了阴影<sup>[6,8]</sup>。通常将 pCCA 与 dCCA 统称为肝外胆管癌(extrahepatic cholangiocarcinoma, EHCC)。多数 EHCC 在发现时同样处于局部进展期,多伴有血管或周围脏器的侵犯,失去根治性手术机会<sup>[9-10]</sup>。因此,对不能手术切除的局部进展期肝外胆管癌(locally advanced extrahepatic cholangiocarcinoma, LA-EHCC)患者的姑息性综合治疗一直备受关注。

胆道自膨式金属支架(self-expandable metallic biliary stent, SEMS)联合  $^{125}\text{I}$  粒子的治疗方法近来在 EHCC 的治疗中取得较好的疗效。现有文献报道,多包含伴有远处器官转移或临近终末期的患者资料,其并不能反映该法的确切治疗效果。近年来,本中心采用经皮 SEMS 植入联合导管载入式  $^{125}\text{I}$  粒子法(SEMS combined with catheter loaded iodine-125 seed, SEMS-CL- $^{125}\text{I}$ )在 LA-EHCC 的综合治疗方面积累了部分经验,现将有关资料整理分析报道如下。

## 1 材料与方法

### 1.1 材料

1.1.1 病例来源及入组标准 回顾性分析自 2015 年 1 月至 2017 年 6 月于本中心采用 SEMS-CL- $^{125}\text{I}$  法综合治疗的 LA-EHCC 患者,纳入标准为:①经术

前多学科会诊确诊属于 LA-EHCC,且无法行根治性 R0 切除。②术前评估为临界可切除,但患者为高龄且一般情况较差,或伴随严重内科疾病或其它因素导致患者无法耐受手术。排除标准:①在此次治疗前,接受过诸如手术或放化疗等其它综合治疗。②非胆管来源的 MOJ 患者。③患者伴有远处器官转移。④术后失访或随访资料不完整。⑤凝血功能显著异常或肝肾功能衰竭者。最终有 78 例患者符合选择标准。

该研究经我院伦理委员会批准(2017 第 035 号),所有患者均签署胆道支架及  $^{125}\text{I}$  粒子植入及手术相关知情同意书。

1.1.2 设备及材料 DSA 使用美国通用公司 Innova 3100 型设备。SEMS 系南京微创医学科技有限公司生产销售,常用支架长度:4~10 cm,直径:8~10 mm。所用  $^{125}\text{I}$  粒子为北京原子能高科技技术应用股份有限公司生产的 MSI-125 型密封籽源。粒子初始放射剂量为 11.1~37 MBq,半衰期为 59.43 d,主要放射线分别为 31.4 和 27.4 keV 的 X 射线、35.5 keV 的  $\gamma$  射线。胆道穿刺引流管选用广州市凌捷医疗器械有限公司生产的一次性胆道引流导管。 $^{125}\text{I}$  粒子施源导管选用本中心与凌捷公司共同研发的一次性双腔胆道施源导管【又称 P 型管(专利号 z1.201320851456.X)】,粒子置于主管内,侧管主要用于外引流,另有导管鞘、间隔导管、泥鳅导丝等常规介入设备器材。超细胆道镜应用 Olympus CB-30L 超细胆道镜,镜身外径 2.7 mm。

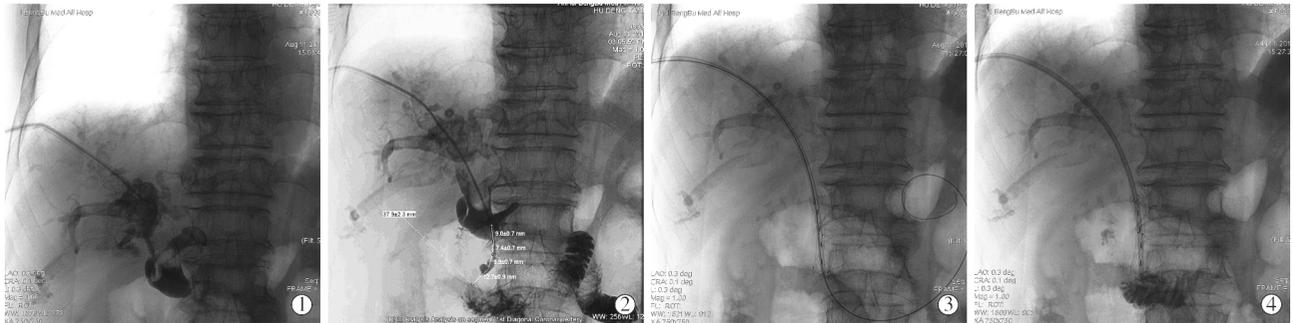
### 1.2 方法

1.2.1 手术方法及术后处理、防护 患者术前 1 周左右行经皮肝穿刺胆管引流(PTCD)术。明确 PTCD 管引流通畅且无明显胆道出血、胆漏等相关并发症且黄疸明显改善,后于 DSA 下行 SEMS 植入术,其中 3 例胆道感染的患者在给予控制感染后再行 SEMS 植入。78 例患者中, Bismuth IV 型 22 例,其中 18 例进行双侧 PTCD(13 例置放双侧支架,5 例单侧支架),5 例行单侧 PTCD。65 例患者造影显示支架

展开良好,耐受性较好,同期行  $^{125}\text{I}$  粒子植入术;13 例患者因造影显示支架展开欠理想,于术后 1~2 周再次行  $^{125}\text{I}$  粒子植入。23 例患者在放置 SEMS 之前术中联合采用超细胆道镜行组织活检或细胞刷检。由于粒子置于支架腔内,无法根据放射治疗计划系统(TPS)进行计算布源。结合患者术前的影像学资料及 DSA 术中造影所测量的梗阻段长度来综合评估所植入的支架规格和  $^{125}\text{I}$  粒子数量,需植入粒子数 =  $[(\text{长} + \text{宽} + \text{厚}) \div 3 \times 5] \div \text{每颗粒子活度}$ 。将  $^{125}\text{I}$  粒子以推杆送入 P 型管主腔(图 1), $^{125}\text{I}$  粒子间用医用无菌塑

料管(本中心常使用硬膜外穿刺导管条)来维持间隔,粒子间距一般 0.4~0.6 cm,并视肿瘤的具体情况适当增减以达到最佳治疗效果。于最后一枚  $^{125}\text{I}$  粒子后放置一根较长的间隔管以防止封管后  $^{125}\text{I}$  粒子的移位及脱落。78 例患者累计植入 418 颗粒子,其中 13 例双侧支架患者中,右侧累计放置 55 颗粒子,左侧累计放置 47 颗粒子。P 型管循导丝置入支架腔内的治疗部位,外端缝合固定于皮肤上,主腔管封闭,侧腔管外接抗返流引流袋。

术后 2、12 h 常规复查血清淀粉酶,次日清晨复



① DSA 造影提示狭窄位于远端胆管;② 导丝通过狭窄段后 DSA 下测量狭窄段长度并选用最适型号的 SEMS;③ 循导丝顺利释放 SEMS;④ SEMS 扩张良好并同期通过 P 型管置入  $^{125}\text{I}$  粒子

图 1 操作流程

查血常规、生化等实验室检查,并辅以预防感染、止血、抑酸等对症处理。

术后防护:因粒子置入胆道支架腔内,部位较深,对周围辐射较小。患者回病房后,给予单人隔离,并避免到其他病房走动,减少对其他患者的辐射;其标本单独标记放置;出院后避免到人群密集处。如 P 型管不慎脱落,及时交我院核医学科统一处理。

1.2.2 术后随访 所有患者常规于术后 1、3 和 6 个月复查血常规、生化、B 超、腹部立位 X 线平片及薄层 CT 等,条件允许者行计算机三维重建评估。每月定期电话随访或门诊约诊患者,了解其管道在位、生存质量状况及疾病转归等情况,并详细记录具体情况发生的时间及原因等。常规术后每 6 个月更换 P 型管,回收废管及其内的  $^{125}\text{I}$  粒子入核医学科统一处理。随访截止至 2018 年 1 月或患者死亡。

### 1.3 统计学方法

数据采用 SPSS 20.0 统计软件分析,计量资料采用  $(\bar{x} \pm s)$  或中位数(P25, P75)法计算,采用 *t* 检验或秩和检验,计数资料采用  $\chi^2$  检验。通过最大的约登指数(敏感度+特异度-1)确定计量资料的最佳临界值。采用 Kaplan-Meier 及 log-rank 检验估计总生存率(OS),单因素 Cox 回归分析各因素与患者 OS

的关系,单因素分析中  $P < 0.05$  的因素以前进法(Forward, LR)进行 Cox 多因素回归模型分析,以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 一般情况

78 例患者中,男 50 例,女 28 例,平均年龄为  $(70.7 \pm 10.1)$  岁;pCCA 37 例(其中 Bismuth I 型 2 例,II 型 6 例,III a 型 5 例,III b 型 2 例,IV 型 22 例),dCCA 41 例;所有患者均成功植入 SEMS 和  $^{125}\text{I}$  粒子,63 例患者为影像学联合实验室检查的临床诊断,15 例患者术中联合超细胆道镜活检获得病理证实为胆管腺癌,基线资料见表 1。

### 2.2 临床症状及胆红素水平变化

与术前相比,所有患者(包括 22 例 Bismuth IV 型)黄疸、皮肤瘙痒等症状均有明显改善。与 PTCD 前血清 TBIL  $(255.4 \pm 12.4.4) \mu\text{mol/L}$  相比,患者术后 1、3 和 6 个月 TBIL 分别下降至  $34.5(18.6, 47.5) \mu\text{mol/L}$ 、 $14.2(9.3, 17.0) \mu\text{mol/L}$  和  $13.3(10.7, 19.8) \mu\text{mol/L}$ , 差异均有统计学意义( $P < 0.05$ );与 PTCD 前血清 DBIL  $(212.8 \pm 114.9) \mu\text{mol/L}$  相比,患者术后 1、3 和 6 个月 DBIL 分别下降至  $19.9(8.3, 32.0) \mu\text{mol/L}$ 、 $4.7(3.4, 6.1) \mu\text{mol/L}$  及  $6.0(4.4, 10.1) \mu\text{mol/L}$ , 差异均有统

表 1 患者的基线资料

参数	取值
性别/n(男/女)	50/28
年龄/岁	70.7±10.1
类型/n(pCCA/dCCA)	37/41
CA19-9/(ng/mL)	368.8(79.9~1 000)
CEA/(ng/mL)	4.2(2.5~6.3)
ALT/(U/L)	156(97~247)
AST/(U/L)	151(105~207)
ALP/(U/L)	553(359~959)
TBIL/(μmol/L)	248.8(155.8~334.0)
DBIL/(μmol/L)	203.0(124.7~298.4)
ALB/(g/L)	33.1(31.1~36.5)
平均住院日/d	15(12~19)
平均住院费用/元	35 967(32 377~41 467)
结局/n(死亡/生存)	55/23
化疗/n(有/无)	12/66
平均生存时间/月	14.4±5.8

计学意义( $P<0.05$ )。与 PTCD 前相比,患者术后 1、3 和 6 个月血清 ALT、AST 及 ALP 均明显下降,ALB 水平明显升高,差异均有统计学意义( $P<0.05$ )。

### 2.3 术后胆道再梗阻情况

11 例(14.1%)患者出现胆道再梗阻,6 例发生于 6 个月后,5 例发生在术后 6 个月内(其中 2 例患者为左侧胆道支架植入,3 例患者术前合并胆道感染症状)。8 例患者因反复梗阻实施了 2~3 次支架植入术,2 例患者再梗阻后导丝无法通过放弃支架植入。

临床研究已经证实,腔内化疗在多种晚期肿瘤的治疗中安全、有效,如卵巢癌伴胸膜转移、恶性胸腹水等<sup>[10]</sup>。本研究中 1 例采用腔内药物灌注化疗(5-Fu 250 mg+0.9% NaCl 溶液 100 mL,联合丝裂霉素 6 mg+0.9% NaCl 溶液 250 mL,经 PTCD 管缓慢滴注,各持续 4 h)后实现再通,并顺利再次实施支架

及 <sup>125</sup>I 粒子植入。

### 2.4 术后并发症

共 6 例(7.7%)出现 24 h 内淀粉酶显著高于正常情况(>3 倍参考值),其中 pCCA 2 例,dCCA 4 例,5 例考虑为无症状高淀粉酶血症;1 例伴有腹痛体征及消化道症状,临床诊断为胰腺炎,积极制酸抑酶等对症处理于 3 d 后症状改善并顺利康复;3 例(3.8%)出现畏寒发热等胆道感染症状,合理抗生素运用联合开放 P 型管侧腔引流后得到有效控制;10 例(12.8%)患者出现 P 型管移位或脱落,7 例移位患者及时通过 DSA 下调整得到复位,2 例脱管患者因无胆管扩张再次穿刺失败放弃,1 例脱管患者再次入院时一般情况较差失去手术机会。见表 2。所有患者术后均未出现严重的疼痛症状。

表 2 患者术后的并发症情况(部分患者有交叉)

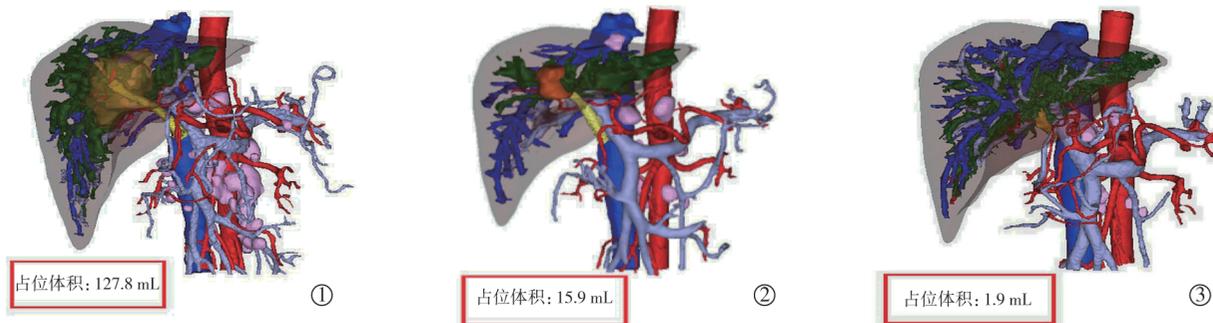
并发症类型	例数(百分比)
支架内再梗阻	11(14.1%)
P 型管移位或脱落	10(12.8%)
术后高淀粉酶/胰腺炎	6(7.7%)
术后胆道感染	3(3.8%)

### 2.5 术后辅助治疗

15 例有病理证实的患者术后联合化疗,3 例患者因身体状况较差或社会因素未能完成化疗。采用 GEMOX 方案:吉西他滨 1 000 mg/m<sup>2</sup> d1、d8,联合奥沙利铂 130 mg/m<sup>2</sup> d1,21 d 为一疗程,共 6 个疗程。12 例完成全部疗程化疗,并获得了显著的生存期延长。

### 2.6 肿瘤影像学评估

患者术后影像学显著改善,8 例患者行计算机三维可视化方法进行评估并获得直观显示。详见图 2。



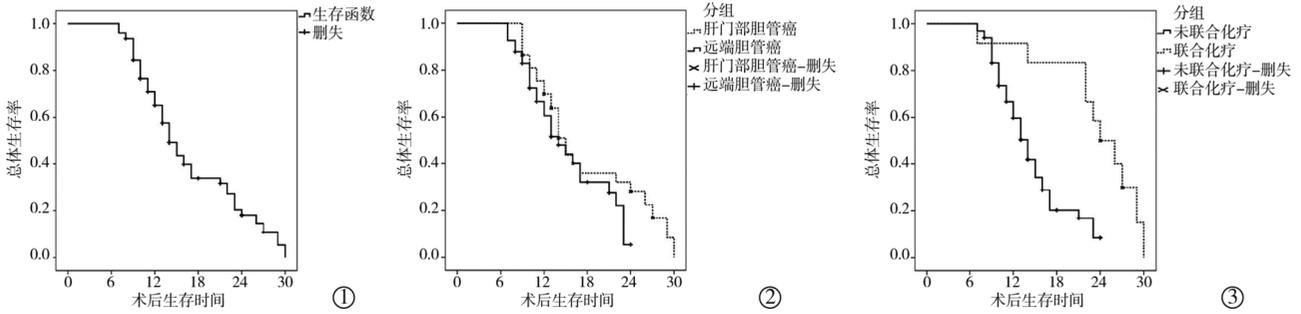
①术前测肿瘤体积:127.8 mL;②术后 1 个月测肿瘤体积:15.9 mL;③术后 6 个月测肿瘤体积:1.9 mL

图 2 计算机三维可视化评估治疗前后肿瘤进展情况

### 2.7 患者术后生存情况

78 例最长生存时间为 30 个月,最短生存时间为 7 个月,平均生存时间为(14.4±5.8)个月,中位生存时

间为 14.0 个月(95%CI:12.3~15.7 个月),1 年生存率 65.0%,2 年生存率 20.7%。分层分析发现,pCCA 组较 dCCA 组患者 OS 稍延长(中位生存时间 15.0



①78 例患者总体生存曲线;②pCCA 组总体治疗效果稍好于 dCCA 组,但差异无统计学意义;③化疗组总体治疗效果明显好于非化疗组,差异有统计学意义

图 3 患者相关生存曲线

和 14.0 个月,1 年生存率 69.7%和 60.6%),但差异无统计学意义( $P=0.161$ );术后联合辅助化疗的患者 OS 明显改善,差异有统计学意义( $P<0.001$ )。见图 3。

2.8 影响患者术后 OS 的相关因素分析

针对采用此法治疗的患者,Cox 单因素分析提示  $TBIL \geq 222.4 \mu\text{mol/L}$ 、 $CA19-9 \geq 283.9 \text{ ng/mL}$ 、 $ALB < 35 \text{ g/L}$  及缺少术后辅助全身化疗是影响患者 OS 的危险因素;进一步将单因素分析中有统计学意义的变量行多因素分析,结果显示: $TBIL \geq 222.4 \mu\text{mol/L}$  ( $HR=2.25, 95\%CI: 1.17 \sim 4.30, P=0.014$ )、 $CA19-9 \geq 283.9 \text{ ng/mL}$  ( $HR=3.23, 95\%CI: 1.58 \sim 6.60, P=0.001$ )及联合化疗( $HR=0.13, 95\%CI: 0.04 \sim 0.38, P<$

0.001)是影响患者 OS 的独立因素。详见表 3,图 4。

表 3 影响患者 OS 的单因素分析

参数	HR(95%CI)	P 值
部位/远端/肝门部	1.46(0.84~2.56)	0.181
性别/女/男	1.04(0.60~1.81)	0.892
年龄/ $>60/\leq 60$ 岁	1.30(0.75~2.25)	0.349
$TBIL \geq 222.4 / < 222.4 (\mu\text{mol/L})$	2.61(1.42~4.81)	0.002
$ALT / > 203 / \leq 203 (U/L)$	1.58(0.90~2.79)	0.113
$AST / > 198 / \leq 198 (U/L)$	1.14(0.65~2.02)	0.651
$ALP / > 489 / \leq 489 (U/L)$	1.30(0.73~2.31)	0.380
$ALB / < 35 / \geq 35 (g/L)$	2.13(1.14~3.98)	0.018
$CA19-9 / \geq 283.9 / < 283.9 (ng/mL)$	2.42(1.30~4.50)	0.005
$CEA \geq 5.0 / < 5.0 (ng/mL)$	1.29(0.73~2.26)	0.382
化疗/是/否	0.25(0.10~0.60)	0.002

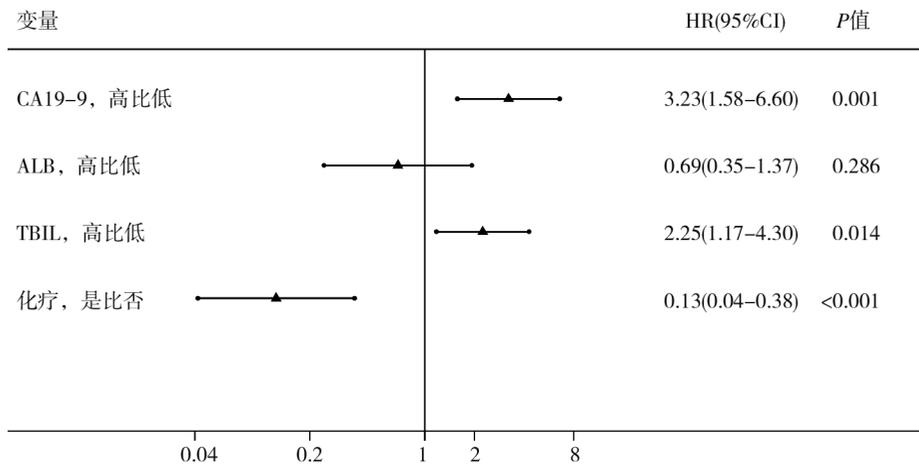


图 4 影响患者 OS 的多因素分析

3 讨论

EHCC 是一种来源于胆管上皮细胞的高度恶性肿瘤,大多数患者就医时已处于不能或不适合行根治性 R0 切除的局部进展期<sup>[11-12]</sup>。对于经 MDT 判定难以行 R0 切除的 LA-EHCC 患者,姑息性治疗的重点是解决胆汁引流问题。主要目的是解除梗阻、通畅引流、缓解黄疸、改善营养状况、提高生活质量、延长生存时间<sup>[13-14]</sup>。胆道 SEMS 能有效内引流胆汁,

避免因胆汁流失而造成的肝功能不全及电解质紊乱问题,近年来逐步成为 EHCC 伴 MOJ 患者的首选方案<sup>[15-16]</sup>。<sup>125</sup>I 粒子可近距离持续向肿瘤组织释放很大剂量的  $\gamma$  射线,以达到杀灭或抑制肿瘤细胞生长的目的<sup>[17]</sup>。研究表明,联合使用 <sup>125</sup>I 粒子胆道腔内放射治疗能抗黏膜增生、杀灭肿瘤细胞、抗肿瘤生长并延长支架通畅期<sup>[18]</sup>。载有 <sup>125</sup>I 粒子的内辐射胆道支架的总体治疗效果优于单纯支架置入<sup>[19-20]</sup>。本研

究以自主研发的 P 型管作为  $^{125}\text{I}$  的载体,与内辐射支架在  $^{125}\text{I}$  的携带形式、剂量、分布等方面不同。

PTCD 联合支架植入术可较单纯 PTCD 更有效地改善 MOJ 患者的黄疸,提高其生活质量,延长生存期<sup>[21]</sup>。我们分析了采用 SEMS-CL- $^{125}\text{I}$  法治疗的 78 例 LA-EHCC 患者的资料,所有患者均在术后 1、3 和 6 个月甚至更长的时间内实现了肝功能及胆红素的有效改善。我们未与单纯行 PTCD 的患者进行对比,也未分析 PTCD 拔除后患者的胆红素水平,因而术后黄疸的改善作用可能与 PTCD 及 SEMS-CL- $^{125}\text{I}$  均相关。与前期于本中心行单纯支架植入法或姑息性手术法进行治疗的患者相比,其中位生存时间分别较其它两种方法均有改善(中位数:14 个月比 8 个月比 12 个月)<sup>[13,22]</sup>,患者还表现出肿瘤的影像学改善,进一步证实此法对肿瘤的生长能起到有效的抑制作用。78 例患者术后仅 1 例出现胰腺炎表现,3 例出现胆道感染表现,并很快得到临床控制。无一例患者出现术后出血及胆漏等严重并发症,说明此法安全可靠。因保留了引流通道,对于支架内再梗阻的发生,可轻松通过外引流、腔内灌注化疗<sup>[23-24]</sup>或多次金属胆道支架的植入来解决。

11 例患者术后出现支架内再梗阻,梗阻主要原因为:①支架上下缘新发肿瘤引起梗阻;②肿瘤向腔内生长;③胆泥堵塞。5 例患者出现 6 个月内的短期内再梗阻,均为左侧支架植入或术前合并严重胆道感染症状,说明左侧支架植入或近期发生过胆道感染为支架再梗阻的高危因素<sup>[25]</sup>。长期留置 PTCD 管可能是胆道感染的危险因素,本研究中胆道感染率较低,可能与出院后引流管的长期夹闭、引流管的护理宣教及患者的定期随访有关。

分层分析不同类型 LA-EHCC 的治疗效果显示:pCCA 的 OS 稍优于 dCCA,但差异并无统计学意义,有关不同部位来源的 LA-EHCC 对该治疗方法的敏感性差异需要进一步的大样本研究证实。dCCA 的术后胆道感染或高淀粉酶血症并发症发生率要多于 pCCA,可能和该部位的 SEMS 更容易对胰管或 Oddis 括约肌功能产生影响有关。对于术后出现远处转移的患者,通过 MDT 会诊并联合全身化疗或转移瘤体内粒子植入等综合方法治疗后,实现了较长时间的生存,说明 MDT 模式下的综合治疗往往可以给患者带来更佳的预后<sup>[26]</sup>。

近年来,胆管癌的辅助化疗效果已得到广泛的临床证实<sup>[27-29]</sup>,本研究中有 12 例患者完成了全部疗程化疗并获得了较长的生存时间甚至影像学改善,

说明  $^{125}\text{I}$  粒子联合新辅助化疗能带来更好的治疗效果。Cox 回归模型分析提示:联合辅助化疗是影响患者术后生存的保护性因素。关于化疗时机的选择有学者提出在  $^{125}\text{I}$  粒子置入术后 3、4 d 内进行最佳,理由是此时  $^{125}\text{I}$  粒子的放射作用可提高肿瘤脉管的渗透性及氧分压,可进一步增强化疗效果<sup>[30]</sup>。

当然,本次研究也有自身的不足:①尽管术中联合超细胆道镜途径病理活检已被证实安全有效<sup>[31]</sup>,但由于条件限制,仅 15 例患者有机会联合此法获得病理证实,并进行进一步化疗等综合治疗。②收集的肿瘤标志物等指标因患者术后资料不完整,未能进一步评估其术后的动态变化情况。③本研究为单中心回顾性研究,样本量较小,所得结论有待进一步多中心、大样本 RCT 研究证实。

#### [参考文献]

- [1] Ghouri YA, Mian I, Blechacz B. Cancer review: cholangiocarcinoma[J]. J Carcinog, 2015, 14: 1.
- [2] Nagino M, Ebata T, Yokoyama Y, et al. Evolution of surgical treatment for perihilar cholangiocarcinoma: a single-center 34-year review of 574 consecutive resections[J]. Ann Surg, 2013, 258: 129-140.
- [3] Ebata T, Yokoyama Y, Igami T, et al. Hepatopancreato-duodenectomy for cholangiocarcinoma: a single-center review of 85 consecutive patients[J]. Ann Surg, 2012, 256: 297-305.
- [4] Rizvi S, Khan SA, Hallemeier CL, et al. Cholangiocarcinoma - evolving concepts and therapeutic strategies[J]. Nat Rev Clin Oncol, 2018, 15: 95-111.
- [5] Pu LZ, Singh R, Loong CK, et al. Malignant biliary obstruction: evidence for best practice[J]. Gastroenterol Res Pract, 2016, 2016: 3296801.
- [6] Blechacz B. Cholangiocarcinoma: current knowledge and new developments[J]. Gut Liver, 2017, 11: 13-26.
- [7] Khan SA, Davidson BR, Goldin RD, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of cholangiocarcinoma: an update[J]. Gut, 2012, 61: 1657-1669.
- [8] Zhu HD, Guo JH, Zhu GY, et al. A novel biliary stent loaded with  $^{125}\text{I}$  seeds in patients with malignant biliary obstruction: preliminary results versus a conventional biliary stent[J]. J Hepatol, 2012, 56: 1104-1111.
- [9] Sahai P, Kumar S. External radiotherapy and brachytherapy in the management of extrahepatic and intrahepatic cholangiocarcinoma: available evidence[J]. Br J Radiol, 2017, 90: 20170061.
- [10] Jun SY, Seok YK, Kato T, et al. Hyperthermic intrathoracic chemotherapy with cisplatin for ovarian cancer with pleural metastasis[J]. Obstet Gynecol Sci, 2017, 60: 308-313.
- [11] Banales JM, Cardinale V, Carpino G, et al. Expert consensus document: cholangiocarcinoma: current knowledge and future

- perspectives consensus statement from the European Network for the Study of Cholangiocarcinoma (ENS-CCA)[J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2016, 13: 261-280.
- [12] 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[J]. *Brachytherapy*, 2015, 14: 401-404.
- [13] 黄伟, 刘会春, 王远鹏, 等. 胆管癌患者腔内综合治疗与姑息性手术疗效比较[J]. *中华肝胆外科杂志*, 2017, 23: 389-394.
- [14] Labib PL, Davidson BR, Sharma RA, et al. Locoregional therapies in cholangiocarcinoma[J]. *Hepat Oncol*, 2017, 4: 99-109.
- [15] Son RC, Gwon DI, Ko HK, et al. Percutaneous unilateral biliary metallic stent placement in patients with malignant obstruction of the biliary hila and contralateral portal vein steno-occlusion[J]. *Korean J Radiol*, 2015, 16: 586-592.
- [16] Razumilava N, Classification GJ. Classification, diagnosis, and management of cholangiocarcinoma[J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2013, 11: 13-21.
- [17] Qiu H, Ji J, Shao Z, et al. The efficacy and safety of iodine-125 brachytherapy combined with chemotherapy in treatment of advanced lung cancer: a meta-analysis[J]. *J Coll Physicians Surg Pak*, 2017, 27: 237-245.
- [18] 施东华, 翟博, 沈加林. 经皮胆道支架联合近距内放疗治疗不能手术切除的肝门胆管癌[J]. *介入放射学杂志*, 2017, 26: 243-248.
- [19] 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.
- [20] 陈卫, 倪才方, 王焯, 等.  $^{125}\text{I}$  粒子支架治疗恶性胆管梗阻的临床疗效[J]. *介入放射学杂志*, 2015, 24: 138-140.
- [21] 罗小宁, 陆骊工, 邵培坚, 等. 经皮肝穿刺胆管引流术联合支架植入术治疗恶性梗阻性黄疸[J]. *中国介入影像与治疗学*, 2012, 9: 327-331.
- [22] 范恒伟, 刘会春, 李宗狂, 等. 经 PTCD 途径胆道金属支架置入术治疗恶性梗阻性黄疸 137 例临床疗效分析[J]. *肝胆外科杂志*, 2013, 21: 94-97.
- [23] Murata S, Yamamoto H, Shimizu T, et al. 5-fluorouracil combined with cisplatin and mitomycin C as an optimized regimen for hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in gastric cancer[J]. *J Surg Oncol*, 2018, 117: 671-677.
- [24] Jin H, Pang Q, Liu H, et al. Prognostic value of inflammation-based markers in patients with recurrent malignant obstructive jaundice treated by reimplantation of biliary metal stents: a retrospective observational study[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2017, 96: e5895.
- [25] Miura S, Kanno A, Masamune A, et al. Risk factors for recurrent biliary obstruction following placement of self-expandable metallic stents in patients with malignant perihilar biliary stricture[J]. *Endoscopy*, 2016, 48: 536-545.
- [26] Brandi G, Venturia M, Pantaleo MA, et al. Cholangiocarcinoma: current opinion on clinical practice diagnostic and therapeutic algorithms: a review of the literature and a long-standing experience of a referral center[J]. *Dig Liver Dis*, 2016, 48: 231-241.
- [27] Le Roy B, Gelli M, Pittau G, et al. Neoadjuvant chemotherapy for initially unresectable intrahepatic cholangiocarcinoma[J]. *Br J Surg*, 2018, 105: 839-847.
- [28] Kato A, Shimizu H, Ohtsuka M, et al. Downsizing chemotherapy for initially unresectable locally advanced biliary tract cancer patients treated with gemcitabine plus cisplatin combination therapy followed by radical surgery[J]. *Ann Surg Oncol*, 2015, 22: S1093-S1099.
- [29] Sasaki T, Isayama H, Nakai Y, et al. A retrospective study of gemcitabine and cisplatin combination therapy as second-line treatment for advanced biliary tract cancer[J]. *Chemotherapy*, 2013, 59: 106-111.
- [30] Cron GO, Beghein N, Crockart N, et al. Changes in the tumor microenvironment during low-dose-rate permanent seed implantation iodine-125 brachytherapy[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2005, 63: 1245-1251.
- [31] 金浩, 刘会春, 李宗狂, 等. 超细胆道镜在经皮经肝途径胆管肿瘤活检中的应用[J]. *中国微创外科杂志*, 2017, 17: 698-700.

(收稿日期:2018-06-20)

(本文编辑:俞瑞纲)