doi:10.11659/jjssx.05E017002

·临床研究·

胆道支架联合高强度超声聚焦刀治疗胰腺癌合并梗阻性黄疸的临床观察

夏 辉,周 程,龚 昭 (武汉市第一医院肝胆外科,湖北 武汉 430022)

[摘 要] **目的** 探讨胆道支架联合高强度超声聚焦刀(HIFU)治疗胰腺癌导致的梗阻性黄疸的疗效与安全性。**方法** 选择2013年1月至2017年2月80例胰腺癌合并梗阻性黄疸经胆道支架置入治疗的患者,根据支架置入术后是否进行HIFU治疗将患者分为联合治疗组(38例)与单纯支架组(42例),对比2组患者支架通畅时间及生存期。**结果** 2组患者黄疸均在胆道支架置入后缓解。7例患者在胆道支架置入术后并发胆管炎。80例患者随访(5.13±2.94)个月。15例患者发生支架再狭窄。联合治疗组患者中位支架通畅时间为179 d,中位生存期为209 d;单纯支架组患者中位支架通畅时间为119 d,中位生存期为145 d;2组患者比较差异有统计学意义($P<0.05$)。根据单因素与多因素Cox回归分析结果,胆道支架术后进行HIFU治疗及肿瘤分期较早是延长患者生存期的因素($P<0.05$)。**结论** 胆道支架联合HIFU治疗胰腺癌导致的梗阻性黄疸安全有效;HIFU能够显著延长胆道支架通畅的时间以及生存期。

[关键词] 胆道支架;超声聚焦刀;胰腺癌;黄疸
[中图分类号] R735.9 [文献标识码] A [收稿日期] 2017-05-05

Stent insertion combined with high-intensity focused ultrasound ablation for malignant obstructive jaundice caused by pancreatic carcinoma

XIA Hui, ZHOU Cheng, GONG Zhao (Department of Hepatobiliary Surgery, Wuhan First Hospital, Wuhan Hubei 430033, China)

Abstract: Objective To investigate the safety and efficacy of stent insertion combined with high-intensity focused ultrasound(HIFU) ablation for malignant obstructive jaundice caused by pancreatic carcinoma. **Methods** From January 2013 to February 2017, a total of 80 patients with malignant obstructive jaundice caused by pancreatic carcinoma underwent biliary stent insertion in our center, who were divided into combined treatment(stent insertion with HIFU ablation) group($n=38$) and solitary stent insertion group($n=42$). The stent patency time and survival time were compared between the two groups. **Results** Relief of jaundice were archived in all patients in both groups. Cholangitis was observed in 7 cases in both two groups. Reobstruction of stent was observed in 15 patients in both two groups. The median stent patency time was 179 days in combined treatment group and 119 days in solitary stent insertion group($P<0.01$); the median survival time was 209 days in combined treatment group and 145 days in solitary stent insertion group, the differences were significant($P<0.01$). Based on the univariate and multivariate Cox regression analyses, the predictors of prolonging survival included subsequent HIFU ablation after stent insertion and earlier tumor stage($P<0.05$). **Conclusion** Combined biliary stent insertion and HIFU ablation is a safe and effective method for malignant obstructive jaundice caused by pancreatic carcinoma, and seems to extend stent patency time and survival when compared with biliary stent only.

Keywords: biliary stent; HIFU; pancreatic carcinoma; jaundice

胰腺癌患者大多在就诊时已到肿瘤晚期,失去了手术的机会[1]。同时,胰腺癌还可能压迫远端胆管进而造成恶性梗阻性黄疸[1-3]。胆道支架置入是一种可安全、有效解除黄疸症状的方法,可提高患者的生存质量[1-3]。然而,胆道支架的置入仅仅姑息性地解除了患者的黄疸症状,并没有对肿瘤本身进行治疗。高强度超声聚焦刀(high-intensity focused ultrasound,HIFU)作为一种无创的肿瘤治疗方式广泛应用于中晚期胰腺癌患者的治疗[4-7]。本研究通过对比胆道支架联合HIFU与单纯胆道支架治疗胰腺合并恶性梗阻性黄疸的患者的临床资料,探讨其安全性及有效性。

1 材料与方法

1.1 临床资料

选择我院自2013年1月至2017年2月80例胰腺癌合并梗阻性黄疸经胆道支架置入治疗患者。纳入标准:①明确诊断为胰腺癌所致的恶性梗阻性黄疸患者;②成功置入胆道支架的患者。排除标准:①支架置入失败的患者;②同时进行放疗、化疗或手术治疗的患者。所有患者经腹部CT及MRCP检查确诊为梗阻性黄疸并经ERCP引导下病理活检确诊为胰腺癌。根据支架置入术后是否进行HIFU治疗将患者分为联合治疗组(38例)与单纯支架组(42例)。2组患者基线资

料比较差异无统计学意义($P>0.05$),见表1。本研究经我院伦理委员会批准,所有患者签署知情同意书。

表1 2组患者基线资料比较

项目		联合治疗组($n=38$)	单纯支架组($n=42$)	P
年龄(岁)		64.58±11.31	63.58±8.21	0.65
性别(例)	男	24	26	0.91
	女	14	16	
ECOG评分(例)	2	7	12	0.29
	3	31	30	
肿瘤分期(例)	Ⅱ	10	6	0.37
	Ⅲ	23	28	
	Ⅳ	5	8	
谷草转氨酶(U/L)		150.26±101.67	153.31±109.50	0.90
谷丙转氨酶(U/L)		161.47±130.00	141.52±90.53	0.43
总胆红素(umol/L)		195.39±84.13	204.74±99.48	0.65
直接胆红素(umol/L)		158.87±75.94	166.71±87.62	0.67

1.2 胆道支架置入

所有患者取仰卧位,超声引导下选择胆道穿刺点,经5 mL的2%利多卡因局麻穿刺点后,将21G胆道穿刺针在超声引导下穿入肝右胆管,成功后将6F导管鞘在导丝的引导下置入肝内胆管内。然后,在透视的引导下引入5F单弯导管,经导管行胆道造影以明确胆管梗阻的范围及程度。经导管引入超滑导丝后,将导丝导管送入十二指肠,交换加硬导丝后并保留。最后,沿加硬导丝送入胆道支架输送器至胆道梗阻部,定位准确后释放支架。所有患者在胆道支架置入术后预防性使用抗生素及止血药物3 d。

1.3 HIFU治疗

JC型聚焦超声肿瘤治疗系统包括超声实时定位监控设备及立体组合扫描治疗设备。主要参数:治疗功率300~500 W;有效治疗深度2~15 cm;HIFU单独消融点的范围是6 mm×4 mm,每个点消融的时间为10 s;常规选取行距4 mm,步距3 mm,层厚6 mm。

HIFU通常在胆道支架置入后3~5 d进行。患者取仰卧位,超声定位肿瘤准确后,根据肿瘤的大小及深度确定消融点的分布。通常一次治疗不超过60 min,如果患者一次治疗不能消融整个肿瘤,可进行多次治疗。

1.4 观察指标

胆道支架的临床有效定义为2周内总胆红素下降30%以上;支架通畅时间定义为术后胆道梗阻解除至再次出现黄疸时间;生存期定义为胆道支架置入至患者死亡的时间;HIFU治疗有效定义为CT显示肿瘤坏死或体积缩小[7]。

1.5 随访

所有患者胆道支架术后1、3、6个月、然后每6个月行腹部CT检查以明确支架是否通畅。若患者黄疸症状复发,则随时就诊。

1.6 统计学分析

所有统计学分析采用SPSS 16.0软件进行。计量资料采用均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,采用t检验;计数资料采用χ^2检验或Fisher确切概率法;支架通畅时间及生存期采用中位数表示,采用Kaplan-Meier法计算。影响患者生存期的危险因素采用单因素与多因素Cox回归方法分析。单因素水平$P<0.1$的变量进入多因素分析。显著性水准为0.05,$P<0.05$为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 胆道支架治疗效果

80例患者总共置入80枚支架(直径:8 mm,长度:50~70 mm)。2组患者黄疸均在胆道支架置入后缓解(表2)。7例患者在胆道支架置入术后并发胆管炎,其中联合治疗组2例,单纯支架组5例,2组比较差异无统计学意义($P=0.51$)。

2.2 HIFU治疗效果

联合治疗组38例患者总共进行141次HIFU治疗(平均3.7次/例),无治疗相关并发症发生。4例患者进行2次治疗,10例患者进行3次治疗,24例患者进行4次以上治疗。30例患者(79%)HIFU治疗有效,而余下的8例患者肿瘤大小无明显变化。

2.3 随访

所有患者随访1~16个月,平均(5.13±2.94)个月,无患者失访。15例患者发生支架再狭窄,其中联合治疗组6例;单纯支架组9例,2组比较无统计学意义($P=0.52$)。15例支架再狭窄患者有10例患者置入胆道引流管,4例患者再次置入胆道支架,另1例患者放弃治疗。72例患者患者死亡,其中联合治疗组33例;单纯支架组39例,死亡原因为肿瘤进展。联合治疗组患者中位支架通畅时间为179 d,中位生存期为209 d(图1);单纯支架组患者中位支架通畅时间为119 d,中位生存期为145 d。2组比较差异均有统计学意义($P<0.05$)。

根据单因素Cox回归分析结果,胆道支架术后进行HIFU治疗及肿瘤分期较早是延长患者生存期的因素;根据多因素Cox回归分析结果,胆道支架术后进行HIFU治疗及肿瘤分期较早仍是延长患者生存期的因素(表3)。

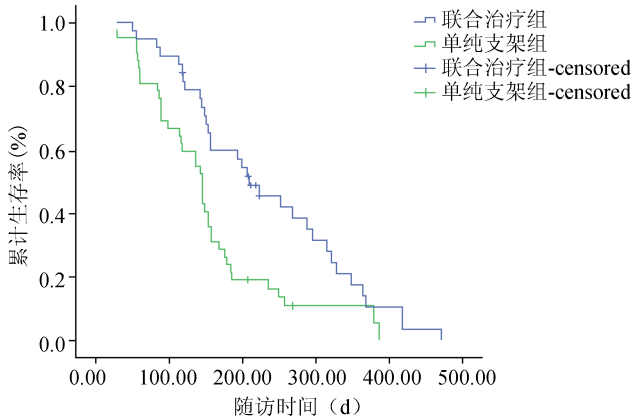


图1 2组患者支架置入术后生存期比较

3 讨论

胰腺癌是所有肿瘤当中恶性程度最高的几个肿瘤之一,部分胰腺癌位于胰头部,往往压迫远端的胆管,造成恶性梗阻性黄疸[1-3]。黄疸患者肝功能较差,难以接受手术以及其他抗肿瘤治疗[1-3]。若不及时解除患者黄疸,患者极有可能死于肝功能衰竭、电解质紊乱或感染。普通的保肝药物治疗对此类患者的疗效微乎其微,因此,姑息性胆道支架置入成为了此类患者的首选治疗方法[1-3]。胆道支架可有效解除患者黄疸症状,提高患者肝功能,为进一步的抗肿瘤治疗创造机会。

本研究主要对比了胆道支架联合 HIFU 与单纯胆道支架治疗胰腺合并恶性梗阻性黄疸的效果及长期预后,结果提示 HIFU 可有效延长胆道支架通畅的时间及患者的生存期。程隆等[8]研究了胆道支架置入联合 HIFU 治疗恶性肝门部胆道梗阻的疗效,结果提示联合治疗组的支架通畅时间较单纯支架组显著提高(联合治疗组 7.5 个月,单纯支架组 4.1 个月)。本文的结果与程隆等[8]的研究结果一致,证实 HIFU 对胰腺癌合并胆道梗阻的患者亦可起到良好的治疗效果。

胆道支架再狭窄成为制约支架引流效果的主要原因[9-14]。造成胆道支架再狭窄的主要原因包括肿瘤生长及胆道内皮增生等[9-14]。胆道覆膜支架可有效延长支架通畅时间[10-12]。然而,覆膜支架同样提高了胰腺炎的发生率[10-12]。延长支架通畅时间及生存期最好的方法是支架后抗肿瘤治疗[15-16]。Li 等[9]比较了胆道支架联合不同方式抗肿瘤治疗(放疗、化疗)及单纯胆道支架治疗恶性梗阻性黄疸患者的预后,结果提示联合治疗组患者的支架通畅时间及生存期均显著高于单纯支架治疗组,并且不同抗肿瘤治疗亚组患者生存期无显著差异。Zhu 等[16]研发了一种新型胆道粒子支架,该支架不仅可以缓解黄疸症状,还可以对肿瘤进行局部放疗,进而延长患者生存期。本研究的结果与 Li 等[9]与 Zhu 等[16]的研究结果大致相仿,表明 HIFU 可能与放化疗的效果相仿,这也需要今后大样本的临床试验加以证实。然而,放化疗具有治疗毒性,放射治疗亦有可能损伤肿瘤周围正常组织与脏器。许多患者因此不能或拒绝接受放化疗。相比之下,HIFU 治疗肿瘤有以下优点:①无创性;②无治疗毒性;③操作简便。

HIFU 治疗肿瘤的原理是将体外低能量超声聚焦,将局部温度由 37°提升至 42 ~45°,进而使肿瘤发生凝固性坏死,而肿瘤周围正常组织却极少受损[6]。大量

表2 胆道支架术后胆红素改善情况($\bar{x} \pm s$,μmol/L)

组别	n	总胆红素			直接胆红素		
		联合治疗组	单纯支架组	P	联合治疗组	单纯支架组	P
支架置入前	38	195.39 ±84.13	204.74 ±99.48	0.65	158.87 ±75.94	166.71 ±87.62	0.67
支架置入后	42	89.74 ±36.55	98.05 ±42.56	0.35	62.71 ±24.31	64.98 ±28.79	0.71
P		0.00	0.00	–	0.00	0.00	–

表3 患者生存期的影响因素

项目		单因素分析			多因素分析		
		风险比	95% 可信区间	P	风险比	95% 可信区间	P
年龄(岁)		1.00	0.99,1.0	0.53			
性别(例)	男	1					
	女	0.97	0.59,1.60	0.91			
ECOG 评分(分)	2	1					
	3	1.11	0.63,1.95	0.72			
谷草转氨酶(U/L)		1.00	1.00,1.00	0.88			
谷丙转氨酶(U/L)		1.00	1.00,1.00	0.71			
总胆红素(umol/L)		1.00	1.00,1.00	0.14			
直接胆红素(umol/L)		1.00	1.00,1.00	0.15			
肿瘤分期	Ⅱ	1			1		
	Ⅲ	0.33	0.15,0.73	0.006	0.37	0.16,0.82	0.02
	Ⅳ	0.54	0.29,1.00	0.05	0.57	0.30,1.06	0.07
HIFU 治疗		2.06	1.27,3.36	0.004	1.94	1.18,3.17	0.01

动物实验研究及临床试验研究显示 HIFU 可从体外安全、有效地定向治疗体内肝组织、肝转移性肿瘤、胰腺癌或腹腔淋巴结转移,治疗安全有效[17-18]。另一方面 HIFU 破坏瘤组织时,暴露肿瘤抗原,更有利于刺激机体免疫系统针对肿瘤的应答[19]。本研究中,联合治疗组患者中,30 例在接受 HIFU 治疗后肿瘤不同程度缩小或发生坏死,有效率 79%,这与 Li 等[6]的 HIFU 治疗胰腺癌研究中的有效率(72%)相仿。

本研究中,联合治疗组的支架通畅时间及总生存期均显著高于单纯支架组,说明支架术后进行 HIFU 治疗是延长患者生存期的因素。另外,影响患者总生存期的另一个因素是较早的肿瘤分期。肿瘤分期本身对患者的预后是十分重要的因素。另外,本研究中 HIFU 仅仅对胰腺癌原发病灶进行治疗,而对于肿瘤分期较晚的患者来说,有效对转移性淋巴结或远处转移病灶治疗同样关键。因此,对于肿瘤分期较晚的患者,使用 HIFU 治疗原发灶的同时,尽可能采用适当的放化疗对转移淋巴结或转移灶进行治疗,进而进一步提升患者的生存期。

综上所述,我们的研究初步证实胆道支架联合 HIFU 治疗胰腺癌导致的梗阻性黄疸是一种安全有效的方法。HIFU 能够显著延长胆道支架通畅的时间以及生存期。

[参考文献]

[1] 金成兵,朱 辉,张 炼,等. HIFU 联合金属胆道支架置入治疗胰腺癌的初步临床观察[J]. 中国超声医学杂志,2007,23(9):714 - 717. doi:10.3969/j.issn.1002 - 0101.2007.09.034.

[2] Qian XJ,Zhai RY,Dai DK,et al. Treatment of malignant biliary obstruction by combined percutaneous transhepatic biliary drainage with local tumor treatment[J]. World J Gastroenterol,2006,12(2):331 - 335. doi:10.3748/wjg.v12.i2.331.

[3] Telford JJ,Carr-Locke DL,Baron TH,et al. A randomized trial comparing uncovered and partially covered self-expandable metal stents in the palliation of distal malignant biliary obstruction[J]. Gastrointest Endosc,2010,72(5):907 - 914. doi:10.1016/j.gie.2010.08.021.

[4] 刘玉琴,刘文英,宋 洋,等. 安列克在 HIFU 治疗子宫肌瘤中的作用探讨[J]. 重庆医学,2016:45(28):3949 - 3950. doi:3953.10.3969/j.issn.1671 - 8348.2016.28.020.

[5] 王 琨,刘鲁明,陈 震,等. 高强度聚焦超声治疗中晚期胰腺癌的临床研究[J]. 中国超声医学杂志,2010,26(4):373 - 376. doi:10.3969/j.issn.1002 - 0101.2010.04.025.

[6] Li PZ,Zhu SH,He W,et al. High-intensity focused ultrasound treatment for patients with unresectable pancreatic cancer[J]. Hepatobiliary Pancreat Dis Int,2012,11(6):655 - 660. doi:10.1016/S1499 - 3872(12)60241 - 0.

[7] Wu F. High intensity focused ultrasound:a noninvasive therapy for locally advanced pancreatic cancer[J]. World J Gastroenterol,2014,20(44):16480 - 16488. doi:10.3748/wjg.v20.i44.16480.

[8] 程 隆,曹 驰,吴海江,等. 胆道双支架联合高强度超声聚焦刀治疗恶性梗阻性黄疸的临床观察[J]. 实用癌症杂志,2014:29(12):1705 - 1707. doi:10.3969/j.issn.1001 - 5930.2014.12.064.

[9] Li TF,Chen C,Han XW,et al. Clinical efficacy of metallic biliary stents combined with different anti-cancer treatments in the management of bile duct cancer. Hepatogastroenterology,2014,61(129):22 - 26. doi:10.5754/hge13661.

[10] Sampaziotis F,Elias J,Gelson WT,et al. A retrospective study assessing fully covered metal stents as first-line management for malignant biliary strictures[J]. Eur J Gastroenterol Hepatol,2015,27(11):1347 - 1353. doi:10.1097/MEG.0000000000000455.

[11] Yang MJ,Kim JH,Yoo BM,et al. Partially covered versus uncovered self-expandable nitinol stents with anti-migration properties for the palliation of malignant distal biliary obstruction:a randomized controlled trial[J]. Scand J Gastroenterol,2015,50(12):1490 - 1499. doi:10.3109/00365521.2015.1057219.

[12] Kitano M,Yamashita Y,Tanaka K,et al. Covered self-expandable metal stents with an anti-migration system improve patency duration without increased complications compared with uncovered stents for distal biliary obstruction caused by pancreatic carcinoma:a randomized multicenter trial[J]. Am J Gastroenterol,2013,108(11):1713 - 1722. doi:10.1038/ajg.2013.305.

[13] 刘长富,郭 志,司同国,等. 恶性梗阻性黄疸支架再梗阻的多因素分析[J]. 介入放射学杂志,2009,18(11):850 - 852. doi:10.3969/j.issn.1008 - 794X.2009.11.014.

[14] 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(6):596 - 602. doi:10.1016/S0016 - 5107(96)70198 - 0.

[15] Li M,Bai M,Qi X,et al. Percutaneous transhepatic biliary metal stent for malignant hilar obstruction:results and predictive factors for efficacy in 159 patients from a single center[J]. Cardiovasc Intervent Radiol,2015,38(3):709 - 721. doi:10.1007/s00270 - 014 - 0992 - 0.

[16] 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(5):1104 - 1111. doi:10.1016/j.jhep.2011.12.018.

[17] Luo W,Zhou X,Zhang J,et al. Analysis of apoptosis and cell proliferation after high intensity-focused ultrasound ablation combined with microbubbles in rabbit livers[J]. Eur J Gastroenterol Hepatol,2007,19(11):962 - 968. doi:10.1097/MEG.0b013e3282cfb6f0.

[18] Li YY,Sha WH,Zhou YJ,et al. Short and long term efficacy of high intensity focused ultrasound therapy for advanced hepatocellular carcinoma[J]. J Gastroenterol Hepatol,2007,22(12):2148 - 2154. doi:10.1111/j.1440 - 1746.2006.04719.x.

[19] 曹 玮,吴发伟,刘毅勇,等. 高强度聚焦超声对中晚期肝癌机体免疫细胞及其活性的影响[J]. 介入放射学杂志,2009,18(4):308 - 310. doi:10.3969/j.issn.1008 - 794X.2009.04.019.

(编辑:刘 艺)