

中华医学会系列杂志

ISSN 1007-5232

CN 32-1463/R

中华消化内镜杂志®

ZHONGHUA XIAOHUA NEIJING ZAZHI

2023年7月 第40卷 第7期

CHINESE JOURNAL OF DIGESTIVE ENDOSCOPY

Volume 40 Number 7
July 2023



中华医学会

CHINESE
MEDICAL
ASSOCIATION

ISSN 1007-5232



- [J]. Clin Chim Acta, 2014, 431: 154-163. DOI: 10.1016/j.cca.2014.01.044.
- [45] Park SK, Baek HL, Yu J, et al. Is methylation analysis of SFRP2, TFP12, NDRG4, and BMP3 promoters suitable for colorectal cancer screening in the Korean population? [J]. Intest Res, 2017, 15(4): 495-501. DOI: 10.5217/ir.2017.15.4.495.
- [46] Zhang H, Zhu YQ, Wu YQ, et al. Detection of promoter hypermethylation of Wnt antagonist genes in fecal samples for diagnosis of early colorectal cancer[J]. World J Gastroenterol, 2014, 20(20):6329-6335. DOI: 10.3748/wjg.v20.i20.6329.
- [47] Jung G, Hernández-Illán E, Moreira L, et al. Epigenetics of colorectal cancer: biomarker and therapeutic potential[J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2020, 17(2): 111-130. DOI: 10.1038/s41575-019-0230-y.
- [48] Lu H, Huang S, Zhang X, et al. DNA methylation analysis of SFRP2, GATA4/5, NDRG4 and VIM for the detection of colorectal cancer in fecal DNA[J]. Oncol Lett, 2014, 8(4): 1751-1756. DOI: 10.3892/ol.2014.2413.
- [49] Melotte V, Lentjes MH, van den Bosch SM, et al. N-Myc downstream-regulated gene 4 (NDRG4): a candidate tumor suppressor gene and potential biomarker for colorectal cancer [J]. J Natl Cancer Inst, 2009, 101(13):916-927. DOI: 10.1093/jnci/djp131.
- [50] Chu D, Zhang Z, Zhou Y, et al. NDRG4, a novel candidate tumor suppressor, is a predictor of overall survival of colorectal cancer patients[J]. Oncotarget, 2015, 6(10): 7584-7596. DOI: 10.18632/oncotarget.3170.
- [51] Xiao W, Zhao H, Dong W, et al. Quantitative detection of methylated NDRG4 gene as a candidate biomarker for diagnosis of colorectal cancer[J]. Oncol Lett, 2015, 9(3): 1383-1387. DOI: 10.3892/ol.2014.2815.
- [52] Jin S, Ye Q, Hong Y, et al. A systematic evaluation of stool DNA preparation protocols for colorectal cancer screening via analysis of DNA methylation biomarkers[J]. Clin Chem Lab Med, 2020, 59(1):91-99. DOI: 10.1515/cclm-2020-0300.
- [53] Liu R, Su X, Long Y, et al. A systematic review and quantitative assessment of methylation biomarkers in fecal DNA and colorectal cancer and its precursor, colorectal adenoma[J]. Mutat Res Rev Mutat Res, 2019, 779:45-57. DOI: 10.1016/j.mrrev.2019.01.003.
- [54] Imperiale TF, Ransohoff DF, Itzkowitz SH, et al. Multitarget stool DNA testing for colorectal-cancer screening[J]. N Engl J Med, 2014, 370(14): 1287-1297. DOI: 10.1056/NEJMoa1311194.
- [55] Chen Y, Wang Z, Zhao G, et al. Performance of a novel blood-based early colorectal cancer screening assay in remaining serum after the blood biochemical test[J]. Dis Markers, 2019, 2019:5232780. DOI: 10.1155/2019/5232780.
- [56] Zhao G, Li H, Yang Z, et al. Multiplex methylated DNA testing in plasma with high sensitivity and specificity for colorectal cancer screening[J]. Cancer Med, 2019, 8(12): 5619-5628. DOI: 10.1002/cam4.2475.
- [57] Zhao G, Liu X, Liu Y, et al. Methylated SFRP2 and SDC2 in stool specimens for colorectal cancer early detection: a cost-effective strategy for Chinese population[J]. J Cancer, 2021, 12(9):2665-2672. DOI: 10.7150/jca.52478.
- [58] Zhao G, Ma Y, Li H, et al. A novel plasma based early colorectal cancer screening assay base on methylated SDC2 and SFRP2[J]. Clin Chim Acta, 2020, 503: 84-89. DOI: 10.1016/j.cca.2020.01.010.
- [59] Zhang L, Dong L, Lu C, et al. Methylation of SDC2/TFPI2 and its diagnostic value in colorectal tumorous lesions[J]. Front Mol Biosci, 2021, 8: 706754. DOI: 10.3389/fmolb.2021.706754.

肝外胆管癌内镜治疗进展

宋文淞¹ 杨建锋²

¹浙江大学国际健康医学研究院, 义乌 322000; ²杭州市第一人民医院消化内科, 杭州 310000

通信作者: 杨建锋, Email: yjf3303@zju.edu.cn

【提要】 由于绝大多数肝外胆管癌发现时已经晚期, 患者预后差, 以往多采用胆道支架置入术作姑息性引流治疗。由于没有针对肿瘤治疗, 单纯支架置入仅能缓解患者黄疸症状, 不能改善预后。光动力疗法和射频消融是近年来兴起的胆管癌局部治疗方式, 可以减少肿瘤负荷, 多项研究证实了它们在肝外胆管癌治疗中的安全性及有效性。本文就肝外胆管癌的内镜治疗方式及相关进展作一综述。

【关键词】 胆管肿瘤; 光动力疗法; 射频消融; 全身化疗

DOI: 10.3760/cma.j.cn321463-20221011-00189

收稿日期 2022-10-11 本文编辑 钱程

引用本文: 宋文淞, 杨建锋. 肝外胆管癌内镜治疗进展[J]. 中华消化内镜杂志, 2023, 40(7): 580-585. DOI: 10.3760/cma.j.cn321463-20221011-00189.



基金项目:浙江省医药卫生科技计划项目(WKJ-ZJ-2136, 2021441076);杭州市科技发展计划项目(202004A14);杭州市医学重点学科(OO20190001)

Progress in endoscopic treatment for extrahepatic cholangiocarcinoma

Song Wensong¹, Yang Jianfeng²

¹International Institutes of Medicine, Zhejiang University, Yiwu 322000, China; ²Department of Gastroenterology, Hangzhou First People's Hospital, Hangzhou 310000, China

Corresponding author: Yang Jianfeng, Email: yjf3303@zju.edu.cn

胆管癌是最常见的胆道恶性肿瘤,根据解剖学位置,胆管癌可以分为肝内胆管癌、肝门部胆管癌、远端胆管癌,分别占胆管癌的10%~20%、50%~60%和20%~30%,其中后两者统称为肝外胆管癌,近40年肝外胆管癌的发病率呈缓慢上升趋势^[1-2]。由于解剖位置特殊,加上症状隐匿(如无痛性黄疸、瘙痒、体重下降、腹痛等),且缺乏有效的筛查方法,大多数肝外胆管癌患者确诊时已是晚期,丧失手术根治的机会,而放化疗对肝外胆管癌效果不佳,患者预后极差,未经治疗的肝外胆管癌患者生存期仅有5~8个月^[3-5]。以往对不可切除肝外胆管癌的主要治疗是通过内镜逆行胰胆管造影术(endoscopic retrograde cholangiopancreatography, ERCP)放置胆道支架作姑息性胆道减压减黄。近年来随着内镜技术的发展,在放置支架的基础上,联合光动力疗法(photodynamic therapy, PDT)、射频消融(radiofrequency ablation, RFA)等内镜局部治疗,肝外胆管癌患者的预后得到明显改善,局部治疗联合全身化疗也显现出一定优势。

一、经内镜胆道支架置入术

1. 支架的种类:胆道支架分为塑料支架和自膨胀式金属支架(self-expandable metal stent, SEMS)。塑料支架价格低廉,更换容易,但是堵塞率较高,中位通畅时间为3~6个月,塑料支架堵塞原因主要是胆泥阻塞^[6]。相对于塑料支架,金属支架价格较高,但由于有更宽的直径,其中位通畅时间更长(8~12个月),金属支架堵塞的主要原因是肿瘤过度生长、肿瘤向支架内或跨过支架生长^[6]。金属支架又可分为覆膜支架、未覆膜支架、部分覆膜支架。覆膜支架可以通过覆膜阻挡肿瘤细胞向支架内生长、抑制胆泥淤积等作用延缓支架闭塞时间,加上因为覆膜的存在使支架不会嵌入管壁,可以像塑料支架一样取出或更换。新设计的许多功能化支架,如药物洗脱支架可以释放药物抑制肿瘤生长^[7],银纳米支架在体外展现了良好的抗菌和抗炎作用^[8],但还需要更多的研究来验证它们的有效性和安全性。

2. 支架的选择:对于远端胆管癌,大量研究显示与塑料支架相比,SEMS的引流成功率更高,功能障碍率及再干预率较低,中位生存期更长,短期疗效及长期效益均优于塑料支架,且老年患者应用SEMS也是安全有效的^[9-11],因此大多指南推荐预计生存时间超过3个月的患者选择金属支架^[12-13]。

对于肝门部胆管癌,临床研究表明肝内胆管引流范围>50%才能起到明显退黄效果^[6,14]。目前对于支架种类及引流方式(双侧或单侧)的选择尚无完全统一的推荐。近期多

项研究认为金属支架和双侧引流更具有优越性。Lee等^[15]发现双侧金属支架比单侧金属支架临床成功率更高,中位通畅时间更长($P<0.01$)。Xia等^[6]的一项大样本多中心回顾性研究中将肝门胆管梗阻患者分为双侧金属支架组、单侧金属支架组、双侧塑料支架组、单侧塑料支架组,结果显示对于肝门部胆管癌,双侧支架优于单侧支架,金属支架优于塑料支架,尽管双侧金属支架的操作难度最大,但获益也最高,因此在技术允许的情况下,优先推荐双侧金属支架引流,而单侧金属支架可以作为第二选择。

二、超声内镜引导下胆道引流术(endoscopic ultrasound-guided biliary drainage, EUS-BD)

由于肝外胆管恶性梗阻存在十二指肠侵犯、肿瘤完全堵塞胆道、既往胃肠改道手术等因素,有10%~20%的患者ERCP会失败^[16]。以往多采用经皮肝穿刺胆道引流(percutaneous transhepatic biliary drainage, PTBD)或手术旁路引流的方式替代,自2001年Giovannini等^[17]首次报告EUS-BD以来,EUS-BD应用越来越多,成为ERCP失败后的首选方法。但是由于EUS-BD操作难度更大,仅在一些大型内镜中心开展,现在主要应用于ERCP失败后的患者^[18-20]。

目前基于超声内镜的技术主要有EUS会师术(endoscopic ultrasound-assisted rendezvous, EUS-RV)、EUS引导下顺行支架置入术(endoscopic ultrasound-guided antegrade, EUS-AG)、EUS引导下胆总管十二指肠吻合术(endoscopic ultrasound-guided choledochoduodenostomy, EUS-CDS)、EUS引导下肝胃吻合术(endoscopic ultrasound-guided hepaticogastrostomy, EUS-HGS)。多项研究指出EUS-BD技术成功率和临床成功率高,且EUS-BD术后胰腺炎及支架功能障碍发生率较ERCP引导下胆道引流(ERCP-guided biliary drainage, ERCP-BD)低,EUS-BD的有效性及安全性得到证实^[18,21-24]。不过EUS-BD也具有一定的术后并发症,如胆漏、出血等。新型双腔固定支架(lumen-apposing metal stent, LAMs)可降低术后胆漏的发生率,但需要更多的临床研究证实。

三、PDT

1. PDT的原理:利用肿瘤细胞选择性吸收并聚集光敏药物的特性,在静脉注射(有些新型光敏剂可口服)一定量的光敏剂48 h后,大部分光敏剂会聚集于肿瘤组织,通过内镜以特定的波长进行照射,在氧气作用下光敏剂会发生光化学反应,产生活性氧,导致肿瘤细胞及微血管损伤,诱导局部炎症反应,从而起到抗肿瘤作用。

2. PDT 的临床疗效:目前已有多项经内镜 PDT 联合支架治疗胆道恶性梗阻的临床研究。Ortner 等^[25]将 43 例患者分入 PDT 联合支架治疗组和单纯支架治疗组,结果显示 PDT 联合支架治疗组的中位生存时间比单纯支架组明显延长(493 d 比 98 d, $P<0.0001$)。Cheon 等^[26]将确诊的胆管癌患者分为 PDT 联合支架组($n=72$)和单纯支架组($n=71$),联合治疗组的中位生存期(9.8 个月比 7.3 个月, $P=0.029$)和支架通畅时间(215 d 比 181 d, $P=0.018$)均有明显的优势。一项纳入 10 项研究共 402 例患者的 Meta 分析同样显示 PDT 联合支架较单纯使用支架的生存期延长(413.04 d 比 183.41 d, $P=0.0043$),治疗后 PDT 联合支架组 Karnofsky 表现评分变化略佳(+6.99 比 -3.93, $P=0.054$)^[27]。高道键等^[28]纳入 60 例胆管恶性梗阻患者,结果显示 PDT 联合支架治疗组中位生存时间明显高于单纯支架组(327.0 d 比 162.0 d, $P=0.006$),术后 Karnofsky 表现评分高于支架组($P<0.001$),且两组的不良事件发生率差异无统计学意义,进行 Cox 多因素回归分析显示 PDT 是生存时间的保护因素($P=0.012$)。另有文献报道 PDT 次数 >1 的患者生存时间更长, PDT 次数是生存时间的独立预测因素($HR=1.70$, $P=0.048$)^[29]。上述研究表明 PDT 联合支架治疗在患者生存时间、支架通畅时间、术后生活质量评分方面均显著优于单纯支架治疗,这是因为单纯支架引流仅解决了患者胆道梗阻,而 PDT 可在一定程度上减轻肿瘤负荷,从而起到延长患者生存时间和支架通畅期,提高生活质量的作用。

3. PDT 的不良事件: PDT 的主要不良事件是光敏反应,文献报道光敏反应发生率在 10% 左右^[27,30]。通常表现为皮肤局部红疹或水泡,可自行恢复。光敏剂对肿瘤组织有一定的选择性,但仍有部分会在皮肤蓄积,由于皮肤内残留的光敏剂清除缓慢,治疗后一定时间内需避光(通常为 2 周)以防止发生光过敏反应。随着光敏剂研究的不断推进,第二代光敏剂(如 5-氨基酮戊酸、海姆泊芬等)和第三代光敏剂(将二代光敏剂与靶标基团结合或纳米材料结合以获得更高的靶向性)在一定程度上克服了传统光敏剂的缺点,但距离普及还有很长的路要走。多项研究均显示 PDT 联合支架治疗与单独支架置入相比,除光敏反应外的其他不良事件发生率差异无统计学意义^[28,30],说明其他不良事件是由 ERCP 操作或放置支架引起的,而非 PDT 本身。总的来说, PDT 是安全有效的。

四、RFA

1. RFA 原理:肿瘤组织在高温(80~100 °C)条件下会发生蛋白质变性、凝固性坏死等变化。RFA 正是利用这一原理在消融电极尖端形成高频交流电而产生热量,使邻近的肿瘤组织因热损伤而发生凝固性坏死。目前可用于胆管内射频消融的导管主要有两种,一种是应用最广泛的 Habib™ 导管,通过控制功率和时间来决定消融温度,另一种 ELRA™ 导管是温度控制导管,当导管尖端达到设定温度时会自动断电以保持局部温度稳定,从而减少正常组织的损伤^[31-32]。

2. RFA 的疗效: Yang 等^[33]于 2018 年发表全球首个评估 RFA 联合支架治疗肝外胆管癌患者的前瞻性随机对照研究,将 65 例患者随机分为 RFA 联合支架组($n=32$)和单纯支架组($n=33$),结果显示与单纯支架治疗相比,联合治疗组患者的支架通畅时间(6.8 个月比 3.4 个月, $P=0.02$)和生存期(13.2 个月比 8.3 个月, $P<0.001$)明显延长,而且不良事件发生率差异无统计学意义(6.3% 比 9.1%)。Gao 等^[34]进行的国内一项多中心临床研究显示 RFA 联合支架置入的中位生存期更高(14.3 个月比 9.2 个月, $P<0.001$),且 RFA 组的 Karnofsky 表现评分在前 9 个月明显更高($P<0.001$)。研究显示 RFA 对于预后极差的 III 型和 IV 型肝门部胆管癌仍有积极作用,可以显著延长患者生存时间[(342±57) d 比 (221±26) d, $P=0.046$]^[35-36]。

此外,由于金属支架闭塞的原因主要是肿瘤生长, RFA 还可用于金属支架置入术后支架再梗阻。Kadayifci 等^[37]的研究中, 25 例再发胆道梗阻的患者接受 RFA 治疗,另有 25 例患者接受塑料支架的再次置入,患者均恢复了胆道引流,但 90 d 后的支架通畅率分别为 56% 和 24%, RFA 组的中位支架通畅时间更长(119.5 d 比 65.3 d, $P=0.03$)。以上研究表明经内镜 RFA 联合支架置入的效果显著,可有效延长支架通畅时间、生存期,提高患者生活质量,对于置入金属支架后的再梗阻也有不错的效果。温度控制消融导管理论上可以避免高热对周围正常组织的损伤,但目前缺乏对两种消融导管的对比研究,需要更多对照研究探索消融导管的选择。

3. RFA 的局限性: RFA 也有一定的局限性,动物研究表明,射频范围仅在 Habib 探针周围的 3~4 mm。由于温度在电极附近最高,而远处的组织主要由热传导加热,不足以引起坏死,所以成功消融的组织体积是有限的,对于直径 >1 cm 的胆管腔外肿块,胆管内射频消融治疗很可能是无效的^[38-39]。肝外胆管癌多沿胆管壁生长,厚度有限,因此腔内消融可明显减少肿瘤负荷,而胆囊癌、胰腺癌等原发瘤体位于胆道外,患者的生存获益甚小。研究显示 RFA 对于肝外胆管癌的效果最好,而对于其他原因如胰腺癌、胆囊癌等引起的胆管梗阻效果并不明显^[40]。

4. RFA 的不良事件: RFA 操作的不良事件主要有胆管炎、胆囊炎、胰腺炎、出血、穿孔等。一项 Meta 分析中有 90 例患者接受了 RFA 治疗,结果显示 RFA 术后出现了 34 例胆管炎、8 例胆囊炎、3 例胰腺炎和高淀粉酶血症、3 例腹痛, 1 例穿孔患者经过保守治疗后好转,接受 RFA 治疗的患者与仅接受支架引流的患者不良事件发生率方面差异无统计学意义^[41]。Gao 等^[34]发现除了胆囊炎, RFA 联合支架组与单纯支架组之间的不良事件发生率差异无统计学意义(27.6% 比 19.5%, $P=0.211$)。Xia 等^[40]同样发现联合治疗组的胆囊炎发生率更高(4.8% 比 0.1%, $P<0.001$)。总的来说 RFA 是安全有效的,但是为何 RFA 联合支架治疗的胆囊炎发生率更高以及如何尽可能减少不良事件的发生需要进一步讨论。

五、经内镜 RFA 与 PDT 的比较

Strand 等^[42]首次报告了 ERCP 引导下 RFA 和 PDT 的对比研究,16 例胆管癌患者接受 RFA 治疗,另外 32 例患者接受 PDT 治疗,两组的中位生存期相似(9.6 个月比 7.5 个月, $P=0.799$),两组的术后疼痛、支架移位等不良事件发生率相似,但是根据生存期调整后的支架阻塞频率(0.06 次/个月比 0.02 次/个月, $P=0.008$)和胆管炎发生频率(0.13 次/个月比 0.05 次/个月, $P=0.008$)在 RFA 组更高,而在联合塑料支架置入的患者中,PDT 组的塑料支架根据生存期调整的使用数量明显多于 RFA 组(1.10 个/个月比 0.45 个/个月, $P=0.001$)。Schmidt 等^[43]研究发现 PDT 与 RFA 的短期疗效相似,两种方法的不良事件发生率差异同样无统计学意义。一项纳入 55 项研究的 Meta 分析显示,PDT 联合支架、RFA 联合支架、单纯支架置入治疗胆道恶性梗阻患者的中位生存期分别为 11.9 个月、8.1 个月、6.7 个月($P=0.001$);与 RFA 相比,PDT 的 30 d(3.3% 比 7%)和 90 d(10.4% 比 16.3%)死亡率较低;PDT 组支架通畅时间略长(6.1 个月比 5.5 个月),而单纯支架组的通畅时间仅为 4.7 个月^[44]。在不良事件方面,大样本 Meta 分析显示胆管炎是 RFA、PDT 术后最常见的并发症,接受 PDT 治疗的患者术后胆管炎和肝脓肿发生率更高。可见,PDT、RFA 治疗均可改善患者预后,部分研究显示 PDT 的疗效优于 RFA,但 PDT 的费用更高,且具有独特的光敏反应,而射频消融治疗成本低、设备易于获得,因此大多数医院更青睐射频消融治疗。未来仍需要更多的大样本对照研究探索 RFA 和 PDT 的成本效益比。

六、局部治疗联合化疗

吉西他滨联合顺铂是胆管癌的一线化疗方案,5-氟尿嘧啶作为二线治疗也有不错的效果,但是单纯应用化疗预后仍较差^[45]。PDT 和 RFA 是近年来治疗胆管癌的有效手段,多项研究证明了局部治疗的有效性。

1. PDT 联合化疗的临床疗效:Wentrup 等^[46]研究显示 PDT 联合吉西他滨的生存期高于单纯 PDT 治疗(520 d 比 374 d, $P=0.021$),1 年生存率显著提高($P<0.001$),死亡率降低($P=0.003$)。Park 等^[47]的研究同样发现 PDT 联合氟尿嘧啶治疗具有可喜的效果,与单纯 PDT 相比,PDT 联合氟尿嘧啶治疗耐受性良好,生存期得到显著改善(17 个月比 8 个月, $P=0.005$),且不良事件发生率差异无统计学意义。但是 Gonzalez-Carmona 等^[48]发现 PDT 联合化疗(吉西他滨+顺铂或单用吉西他滨)与单纯 PDT 相比总体生存期没有延长($P=0.727$),但与单纯化疗相比,生存期得到了显著改善,这也间接说明了局部控制肿瘤的重要性。

2. RFA 联合化疗的临床疗效:王伟^[49]将 86 例患者随机分为 RFA 联合吉西他滨+替吉奥化疗组($n=43$)和单纯化疗组($n=43$),结果显示联合治疗组疾病控制率更高(93.02% 比 74.42%, $P=0.02$),1 年(86.05% 比 65.12%, $P=0.024$)和 2 年(58.14% 比 30.23%, $P=0.009$)生存率均有提高,化疗相关不良反应发生率差异无统计学意义。Gonzalez-Carmona 等^[50]将患者分入单独化疗组(吉西他滨+顺铂, $n=26$)和定期

RFA 联合化疗组($n=40$),分析显示联合治疗组的中位生存期(17.3 个月比 8.6 个月, $P=0.004$)和无症状生存期(12.9 个月比 5.7 个月, $P=0.045$)显著延长,ERCP 相关不良事件发生率差异无统计学意义。研究者将患者分成转移和非转移组进行亚组分析时发现对于尚未转移的胆管癌患者进行 RFA 联合化疗治疗较单独化疗的生存期更长($P=0.043$),而对于已经发生转移的胆管癌联合治疗未显示出优势($P=0.116$)。Yang 等^[51]于 2020 年报道 RFA 联合替吉奥(S-1)治疗不可切除的肝外胆管癌的有效性和安全性的前瞻性随机对照研究,75 例患者随机分为 RFA 联合 S-1 组($n=37$)和单独 RFA 组($n=38$),意向治疗分析显示联合治疗组的中位生存时间更长(16.0 个月比 11.0 个月, $P<0.001$),多因素回归分析显示联合治疗是生存期最主要的保护因素;同时研究发现联合治疗组无症状生存期(12 个月比 7 个月, $P<0.001$)和支架通畅时间(6.8 个月比 5.6 个月, $P=0.014$)显著增加;术后 9 个月($P=0.012$)和 12 个月($P=0.014$)的 Karnofsky 评分更高,术后不良事件发生率差异无统计学意义($P=0.72$);研究也发现胆管壁厚度是生存时间的主要危险因素,联合治疗可能是通过减少肿瘤体积以获得更长的生存时间。

上述研究显示无论是 PDT 还是 RFA 联合化疗都是安全有效的,大多数研究均发现联合治疗优于 PDT 或 RFA 联合支架治疗,但目前多为小样本研究,需要更多的大样本多中心研究探讨联合治疗的安全性及有效性。对于已经发生转移的胆管癌患者,联合治疗并没有显示出优势,如何提高这些患者的预后仍是一个问题。

七、总结

综上所述,绝大多数肝外胆管癌患者发现时已属晚期,通过 ERCP 放置支架已成为胆道引流的首选方式,金属支架是远端胆管癌的首选,而肝门部胆管癌优先选择双侧金属支架,各种新型支架显示出了不错的效果,但需要更多的试验验证它们的安全性和有效性。ERCP 失败后可以选择 EUS-BD 替代。PDT 或 RFA 联合支架治疗可以明显缓解患者胆道梗阻,降低胆红素水平,减少肿瘤负荷,从而延长支架通畅期和患者生存期,改善患者生活质量,是安全有效的治疗肝外胆管癌的方法。但目前缺乏 PDT 与 RFA 的随机对照研究,需要更多的研究探讨各种局部治疗措施的利弊。近期不少研究发现局部治疗联合化疗比单独采用某一种治疗方式更优秀,但究竟是 PDT 还是 RFA 联合化疗效果更佳,联合哪种化疗方案获益最高,还需要进一步的研究。

利益冲突 所有作者声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Banales JM, Marin J, Lamarca A, et al. Cholangiocarcinoma 2020: the next horizon in mechanisms and management[J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2020, 17(9): 557-588. DOI: 10.1038/s41575-020-0310-z.
- [2] Khan SA, Tavoroli S, Brandi G. Cholangiocarcinoma:

- epidemiology and risk factors[J]. *Liver Int*, 2019,39(Suppl 1): 19-31. DOI: 10.1111/liv.14095.
- [3] Doherty B, Nambudiri VE, Palmer WC. Update on the diagnosis and treatment of cholangiocarcinoma[J]. *Curr Gastroenterol Rep*, 2017, 19(1): 2. DOI: 10.1007/s11894-017-0542-4.
 - [4] Takada R, Ikezawa K, Kiyota R, et al. Self-expandable metallic stent placement above the papilla without endoscopic sphincterotomy in patients with distal malignant biliary obstruction[J]. *Endosc Int Open*, 2020, 8(6): E753-760. DOI: 10.1055/a-1135-8437.
 - [5] Rerknimitr R, Angsuwatcharakon P, Ratanachu-ek T, et al. Asia-Pacific consensus recommendations for endoscopic and interventional management of hilar cholangiocarcinoma[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2013, 28(4): 593-607. DOI: 10.1111/jgh.12128.
 - [6] Xia MX, Cai XB, Pan YL, et al. Optimal stent placement strategy for malignant hilar biliary obstruction: a large multicenter parallel study[J]. *Gastrointest Endosc*, 2020,91(5): 1117-1128.e9. DOI: 10.1016/j.gie.2019.12.023.
 - [7] Lee SS, Shin JH, Han JM, et al. Histologic influence of paclitaxel-eluting covered metallic stents in a canine biliary model[J]. *Gastrointest Endosc*, 2009, 69(6): 1140-1147. DOI: 10.1016/j.gie.2008.08.005.
 - [8] Park Y, Won DS, Bae GH, et al. Silver nanofunctionalized stent after radiofrequency ablation suppresses tissue hyperplasia and bacterial growth[J]. *Pharmaceutics*, 2022, 14(2):412. DOI: 10.3390/pharmaceutics14020412.
 - [9] Yang Z, Shi G. Survival outcomes of combined hepatocellular-cholangiocarcinoma compared with intrahepatic cholangiocarcinoma: a SEER population-based cohort study[J]. *Cancer Med*, 2022, 11(3): 692-704. DOI: 10.1002/cam4.4474.
 - [10] Xia MX, Pan YL, Cai XB, et al. Comparison of endoscopic bilateral metal stent drainage with plastic stents in the palliation of unresectable hilar biliary malignant strictures: large multicenter study[J]. *Dig Endosc*, 2021, 33(1): 179-189. DOI: 10.1111/den.13680.
 - [11] Sakai Y, Iwai T, Shimura K, et al. Safety and efficacy of metallic stent for unresectable distal malignant biliary obstruction in elderly patients[J]. *World J Gastroenterol*, 2018, 24(1):69-75. DOI: 10.3748/wjg.v24.i1.69.
 - [12] Zorrón Pu L, de Moura EG, Bernardo WM, et al. Endoscopic stenting for inoperable malignant biliary obstruction: a systematic review and meta-analysis[J]. *World J Gastroenterol*, 2015,21(47):13374-13385. DOI: 10.3748/wjg.v21.i47.13374.
 - [13] Moole H, Jaeger A, Cashman M, et al. Are self-expandable metal stents superior to plastic stents in palliating malignant distal biliary strictures? A meta-analysis and systematic review [J]. *Med J Armed Forces India*, 2017, 73(1): 42-48. DOI: 10.1016/j.mjafi.2016.08.014.
 - [14] Kerdsirichairat T, Arain MA, Attam R, et al. Endoscopic drainage of >50% of liver in malignant hilar biliary obstruction using metallic or fenestrated plastic stents[J]. *Clin Transl Gastroenterol*, 2017, 8(8): e115. DOI: 10.1038/ctg.2017.42.
 - [15] Lee TH, Kim TH, Moon JH, et al. Bilateral versus unilateral placement of metal stents for inoperable high-grade malignant hilar biliary strictures: a multicenter, prospective, randomized study (with video) [J]. *Gastrointest Endosc*, 2017, 86(5): 817-827. DOI: 10.1016/j.gie.2017.04.037.
 - [16] Ekkelenkamp VE, de Man RA, Ter Borg F, et al. Prospective evaluation of ERCP performance: results of a nationwide quality registry[J]. *Endoscopy*, 2015, 47(6): 503-507. DOI: 10.1055/s-0034-1391231.
 - [17] Giovannini M, Moutardier V, Pesenti C, et al. Endoscopic ultrasound-guided bilioduodenal anastomosis: a new technique for biliary drainage[J]. *Endoscopy*, 2001, 33(10): 898-900. DOI: 10.1055/s-2001-17324.
 - [18] Jin Z, Wei Y, Lin H, et al. Endoscopic ultrasound-guided versus endoscopic retrograde cholangiopancreatography-guided biliary drainage for primary treatment of distal malignant biliary obstruction: a systematic review and meta-analysis[J]. *Dig Endosc*, 2020, 32(1): 16-26. DOI: 10.1111/den.13456.
 - [19] Lyu Y, Li T, Cheng Y, et al. Endoscopic ultrasound-guided vs ERCP-guided biliary drainage for malignant biliary obstruction: a up-to-date meta-analysis and systematic review [J]. *Dig Liver Dis*, 2021, 53(10): 1247-1253. DOI: 10.1016/j.dld.2021.03.029.
 - [20] Bang JY, Navaneethan U, Hasan M, et al. Stent placement by EUS or ERCP for primary biliary decompression in pancreatic cancer: a randomized trial (with videos) [J]. *Gastrointest Endosc*, 2018,88(1):9-17. DOI: 10.1016/j.gie.2018.03.012.
 - [21] Baniya R, Upadhaya S, Madala S, et al. Endoscopic ultrasound-guided biliary drainage versus percutaneous transhepatic biliary drainage after failed endoscopic retrograde cholangiopancreatography: a meta-analysis[J]. *Clin Exp Gastroenterol*, 2017, 10: 67-74. DOI: 10.2147/CEG.S132004.
 - [22] Sharaiha RZ, Khan MA, Kamal F, et al. Efficacy and safety of EUS-guided biliary drainage in comparison with percutaneous biliary drainage when ERCP fails: a systematic review and meta-analysis[J]. *Gastrointest Endosc*, 2017, 85(5): 904-914. DOI: 10.1016/j.gie.2016.12.023.
 - [23] Sassatelli R, Cecinato P, Lupo M, et al. Endoscopic ultrasound-guided biliary drainage for malignant biliary obstruction after failed ERCP in low performance status patients[J]. *Dig Liver Dis*, 2020,52(1):57-63. DOI: 10.1016/j.dld.2019.07.009.
 - [24] Park JK, Woo YS, Noh DH, et al. Efficacy of EUS-guided and ERCP-guided biliary drainage for malignant biliary obstruction: prospective randomized controlled study[J]. *Gastrointest Endosc*, 2018, 88(2): 277-282. DOI: 10.1016/j.gie.2018.03.015.
 - [25] Ortnier ME, Caca K, Berr F, et al. Successful photodynamic therapy for nonresectable cholangiocarcinoma: a randomized prospective study[J]. *Gastroenterology*, 2003, 125(5): 1355-1363. DOI: 10.1016/j.gastro.2003.07.015.
 - [26] Cheon YK, Lee TY, Lee SM, et al. Longterm outcome of photodynamic therapy compared with biliary stenting alone in patients with advanced hilar cholangiocarcinoma[J]. *HPB (Oxford)*, 2012, 14(3): 185-193. DOI: 10.1111/j.1477-2574.2011.00424.x.
 - [27] Moole H, Tathireddy H, Dharmapuri S, et al. Success of photodynamic therapy in palliating patients with nonresectable cholangiocarcinoma: a systematic review and meta-analysis[J]. *World J Gastroenterol*, 2017, 23(7): 1511-1519. DOI: 10.3748/wjg.v23.i7.1511.

- 1278-1288. DOI: 10.3748/wjg.v23.i7.1278.
- [28] 高道键,叶馨,吴军,等.内镜下光动力治疗在胆管癌及壶腹癌治疗中的作用研究[J].中华消化内镜杂志,2020,37(9):621-627. DOI: 10.3760/cma.j.cn321463-20191221-00838.
 - [29] Dolak W, Schwaighofer H, Hellmich B, et al. Photodynamic therapy with polyhematoporphyrin for malignant biliary obstruction: a nationwide retrospective study of 150 consecutive applications[J]. United European Gastroenterol J, 2017,5(1):104-110. DOI: 10.1177/2050640616654037.
 - [30] Lu Y, Liu L, Wu JC, et al. Efficacy and safety of photodynamic therapy for unresectable cholangiocarcinoma: a meta-analysis [J]. Clin Res Hepatol Gastroenterol, 2015,39(6):718-724. DOI: 10.1016/j.clinre.2014.10.015.
 - [31] Lee YN, Jeong S, Choi HJ, et al. The safety of newly developed automatic temperature-controlled endobiliary radiofrequency ablation system for malignant biliary strictures: a prospective multicenter study[J]. J Gastroenterol Hepatol, 2019,34(8):1454-1459. DOI: 10.1111/jgh.14657.
 - [32] Kang H, Chung MJ, Cho IR, et al. Efficacy and safety of palliative endobiliary radiofrequency ablation using a novel temperature-controlled catheter for malignant biliary stricture: a single-center prospective randomized phase II trial[J]. Surg Endosc, 2021, 35(1): 63-73. DOI: 10.1007/s00464-020-07689-z.
 - [33] Yang J, Wang J, Zhou H, et al. Efficacy and safety of endoscopic radiofrequency ablation for unresectable extrahepatic cholangiocarcinoma: a randomized trial[J]. Endoscopy, 2018, 50(8): 751-760. DOI: 10.1055/s-0043-124870.
 - [34] Gao DJ, Yang JF, Ma SR, et al. Endoscopic radiofrequency ablation plus plastic stent placement versus stent placement alone for unresectable extrahepatic biliary cancer: a multicenter randomized controlled trial[J]. Gastrointest Endosc, 2021, 94(1): 91-100. e2. DOI: 10.1016/j.gie.2020.12.016.
 - [35] Sharma P, Yadav S. Demographics, tumor characteristics, treatment, and survival of patients with Klatskin tumors[J]. Ann Gastroenterol, 2018, 31(2): 231-236. DOI: 10.20524/aog.2018.0233.
 - [36] Bokemeyer A, Matern P, Bettenworth D, et al. Endoscopic radiofrequency ablation prolongs survival of patients with unresectable hilar cholangiocellular carcinoma—a case-control study[J]. Sci Rep, 2019, 9(1): 13685. DOI: 10.1038/s41598-019-50132-0.
 - [37] Kadayifci A, Atar M, Forcione DG, et al. Radiofrequency ablation for the management of occluded biliary metal stents [J]. Endoscopy, 2016, 48(12): 1096-1101. DOI: 10.1055/s-0042-115938.
 - [38] Alvarez-Sánchez MV, Napoléon B. Review of endoscopic radiofrequency in biliopancreatic tumours with emphasis on clinical benefits, controversies and safety[J]. World J Gastroenterol, 2016,22(37):8257-8270. DOI: 10.3748/wjg.v22.i37.8257.
 - [39] Karani J, Fletcher M, Brinkley D, et al. Internal biliary drainage and local radiotherapy with iridium-192 wire in treatment of hilar cholangiocarcinoma[J]. Clin Radiol, 1985, 36(6):603-606. DOI: 10.1016/s0009-9260(85)80242-7.
 - [40] Xia MX, Wang SP, Yuan JG, et al. Effect of endoscopic radiofrequency ablation on the survival of patients with inoperable malignant biliary strictures: a large cohort study[J]. J Hepatobiliary Pancreat Sci, 2022, 29(6): 693-702. DOI: 10.1002/jhbp.960.
 - [41] Cha BH, Jang MJ, Lee SH. Survival benefit of intraductal radiofrequency ablation for malignant biliary obstruction: a systematic review with meta-analysis[J]. Clin Endosc, 2021, 54(1):100-106. DOI: 10.5946/ce.2020.254.
 - [42] Strand DS, Cosgrove ND, Patrie JT, et al. ERCP-directed radiofrequency ablation and photodynamic therapy are associated with comparable survival in the treatment of unresectable cholangiocarcinoma[J]. Gastrointest Endosc, 2014,80(5):794-804. DOI: 10.1016/j.gie.2014.02.1030.
 - [43] Schmidt A, Bloechinger M, Weber A, et al. Short-term effects and adverse events of endoscopically applied radiofrequency ablation appear to be comparable with photodynamic therapy in hilar cholangiocarcinoma[J]. United European Gastroenterol J, 2016,4(4):570-579. DOI: 10.1177/2050640615621235.
 - [44] Mohan BP, Chandan S, Khan SR, et al. Photodynamic therapy (PDT), radiofrequency ablation (RFA) with biliary stents in palliative treatment of unresectable extrahepatic cholangiocarcinoma: a systematic review and meta-analysis[J]. J Clin Gastroenterol, 2022,56(2):e153-153e160. DOI: 10.1097/MCG.0000000000001524.
 - [45] Moik F, Riedl JM, Winder T, et al. Benefit of second-line systemic chemotherapy for advanced biliary tract cancer: a propensity score analysis[J]. Sci Rep, 2019,9(1):5548. DOI: 10.1038/s41598-019-42069-1.
 - [46] Wentrup R, Winkelmann N, Mitroshkin A, et al. Photodynamic therapy plus chemotherapy compared with photodynamic therapy alone in hilar nonresectable cholangiocarcinoma[J]. Gut Liver, 2016, 10(3): 470-475. DOI: 10.5009/gnl15175.
 - [47] Park DH, Lee SS, Park SE, et al. Randomised phase II trial of photodynamic therapy plus oral fluoropyrimidine, S-1, versus photodynamic therapy alone for unresectable hilar cholangiocarcinoma[J]. Eur J Cancer, 2014,50(7): 1259-1268. DOI: 10.1016/j.ejca.2014.01.008.
 - [48] Gonzalez-Carmona MA, Bolch M, Jansen C, et al. Combined photodynamic therapy with systemic chemotherapy for unresectable cholangiocarcinoma[J]. Aliment Pharmacol Ther, 2019,49(4):437-447. DOI: 10.1111/apt.15050.
 - [49] 王伟. 内镜逆行性胰胆管造影术引导下射频消融术联合GS方案化疗治疗胆管癌患者的疗效评价[J]. 医学理论与实践, 2021, 34(6): 910-912, 919. DOI: 10.19381/j.issn.1001-7585.2021.06.004.
 - [50] Gonzalez-Carmona MA, Möhring C, Mahn R, et al. Impact of regular additional endobiliary radiofrequency ablation on survival of patients with advanced extrahepatic cholangiocarcinoma under systemic chemotherapy[J]. Sci Rep, 2022,12(1):1011. DOI: 10.1038/s41598-021-04297-2.
 - [51] Yang J, Wang J, Zhou H, et al. Endoscopic radiofrequency ablation plus a novel oral 5-fluorouracil compound versus radiofrequency ablation alone for unresectable extrahepatic cholangiocarcinoma[J]. Gastrointest Endosc, 2020, 92(6): 1204-1212.e1. DOI: 10.1016/j.gie.2020.04.075.

爱尔博新一代电外科旗舰产品 高频手术系统 水刀

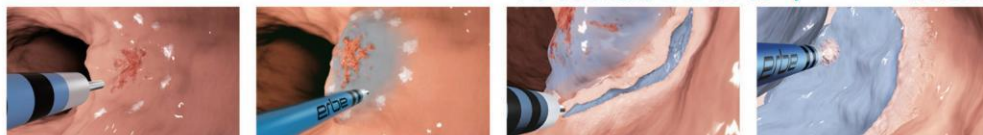


优势

- ※ 超大10.4寸彩色触摸屏
- ※ stepGUIDE引导设置，操作简便
- ※ 19种电切/凝模式
- ※ 支持无线通信，WLAN功能
- ※ 通用插座接口，支持更广泛的器械连接
- ※ 多处理器技术，支持2500万次/秒数据处理

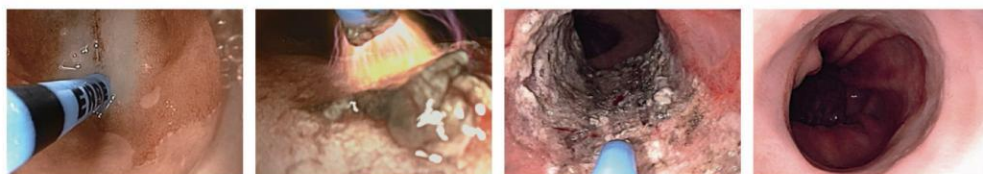
黏膜隆起ESD剥离

一次性使用高频及水刀用手柄 Hybridknife (海博刀)



黏膜病变隆起APC消融

水隔离氩气消融导管 HybridAPC (海博APC)



模块化设计理念：
高频手术设备 VIO 3
氩气控制器 APC 3
水刀 ERBEJET 2

禁忌症或注意事项详见说明书

生产企业: Erbe Elektromedizin GmbH 德国爱尔博电子医疗器械公司

产品注册证号及名称:

- [1] 国械注进 20193010023 (高频手术系统)
 - [2] 国械注进 20173216803 (水刀)
 - [3] 国械注进 20173252475 (水隔离氩气消融导管)
 - [4] 国械注进 20173256650 (一次性使用高频及水刀用手柄)
- 沪械广审(文)第220911-08103号

爱尔博(上海)医疗器械有限公司

地址: 上海市延安西路2201号上海国际贸易中心3002室 邮编: 200336

电话: 021-62758440

邮箱: info@erbechina.com

传真: 021-62758874

技术服务热线: 400-108-1851

EndoTherapy™



DualKnife J™

实现ESD*术中注水功能，缩短手术时间

- 切开黏膜后无需更换附件，即可实现术中流畅注水。
- 一款刀即可完成标记、切开、注水、剥离、止血等环节。
- 提供两种刀丝长度及三种鞘管长度规格，分别适用上、下消化道。

一次性使用黏膜切开刀

KD-655L/Q/U

*ESD: Endoscopic Submucosal Dissection 内镜下黏膜剥离术

奥林巴斯(北京)销售服务有限公司

北京总部：北京市朝阳区新源南路1-3号平安国际金融中心A座8层 代表电话：010-58199000

国械注进20193010097
禁忌内容或注意事项详见说明书
沪械广审(文)第240311-03624号
AD0048SV V02-2008