·论著·

内镜下光动力治疗在胆管癌及壶腹癌治疗中的作用研究

高道键　叶馨　吴军　王田田　夏明星　胡冰
海军军医大学附属东方肝胆外科医院内镜科，上海 200438
通信作者：胡冰，Email：drhubing@aliyun.com

【摘要】　目的　探讨内镜下光动力治疗（photodynamic therapy，PDT）联合支架置入治疗胆管癌及壶腹癌的临床疗效。**方法**　回顾性分析 2013 年 9 月—2016 年 12 月东方肝胆外科医院收治的 60 例胆管癌及壶腹癌患者资料，支架组（n=36）单纯置入胆道支架，PDT 组（n=24）行 PDT 联合胆道支架置入。记录临床资料及随访情况，统计分析 2 组临床成功率、并发症发生率、支架通畅期及生存期。**结果**　支架组和 PDT 组基线资料比较差异无统计学意义（P 均>0.05）。2 组临床成功率［94.4%（34/36）比 95.8%（23/24），$\chi^2=0.060$，$P=1.000$］及术后并发症发生率比较［41.7%（15/36）比 62.5%（15/24），$\chi^2=2.50$，$P=0.187$］差异无统计学意义。PDT 组术后第 1、3、6 个月 Karnofsky 行为评分均较支架组高（P 均<0.001）。支架组与 PDT 组支架中位通畅期分别为 102.0 d（95%*CI*：73.9～130.1 d）与 119.0 d（95%*CI*：96.8～141.2 d）（$P=0.634$），中位生存期分别为 162.0 d（95%*CI*：125.0～199.0 d）与 327.0 d（95%*CI*：215.9～438.1 d）（$P=0.006$）。Cox 回归多因素分析显示，PDT 是患者生存时间的保护因素（$P=0.012$），而胆总管癌（$P=0.016$）与更高 TNM 分期（$P=0.001$）是患者生存时间的危险因素。**结论**　内镜下 PDT 联合支架置入可有效延长胆管癌及壶腹癌患者的生存时间。PDT、病变部位与 TNM 分期是影响生存时间的独立预后因子。

【关键词】　胰胆管造影术，内窥镜逆行；　光动力治疗；　胆管癌；　壶腹癌
基金项目：海军军医大学第三附属医院孟超人才计划—优秀中青年医师英才开发计划
DOI：10.3760/cma.j.cn321463-20191221-00838

Effects of endoscopic photodynamic therapy on patients with cholangiocarcinoma or ampullary carcinoma

Gao Daojian, *Ye Xin*, *Wu Jun*, *Wang Tiantian*, *Xia Mingxing*, *Hu Bing*
Department of Endoscopy, *Eastern Hepatobiliary Hospital*, *The Naval Military Medical University*, *Shanghai 200438*, *China*
Corresponding author: *Hu Bing*, *Email*: *drhubing@aliyun.com*

【Abstract】　Objective　To evaluate the efficacy of endoscopic photodynamic therapy (PDT) combined with biliary stenting on treatment of patients with extrahepatic cholangiocarcinoma or ampullary carcinoma. **Methods**　Data of 60 patients with extrahepatic cholangiocarcinoma or ampullary carcinoma were collected in Eastern Hepatobiliary Hospital from September 2013 to December 2016, and patients were divided into stent group (n = 36, undergone endoscopic biliary stenting only) and PDT group (n = 24, undergone endoscopic PDT combined with biliary stenting). The clinical success rate, adverse events incidence, stent patency time and overall survival time were analyzed. **Results**　No significant differences were found on baseline data between the stent group and PDT group (all $P>0.05$). No significant difference was found between the two groups in clinical success rate [94.4% (34/36) VS 95.8% (23/24), $\chi^2=0.060$, $P=1.000$], and early adverse events incidence [41.7% (15/36) VS 62.5% (15/24), $\chi^2=2.50$, $P=0.187$]. The Karnofsky performance score of the first, third and sixth month after operation in the PDT group were significantly higher than those in the stent group (all $P<0.001$). The median patency time of stent was 102.0 d (95%*CI*: 73.9-130.1 d) in the stent group, and 119.0 d (95%*CI*: 96.8-141.2 d) in the PDT group ($P=0.634$). However, the median overall survival time was longer in the PDT group

(327.0 d, 95%*CI*: 215.9-438.1 d) than that in the stent group (162.0 d, 95%*CI*: 125.0-199.0 d, *P*=0.006). Cox regression analysis showed that PDT was associated with a longer survival (*P*=0.012), while distal cholangiocarcinoma (*P*=0.016) and higher TNM staging (*P*=0.001) were associated with a shorter survival. **Conclusion** PDT with biliary stenting results in a longer survival and a better quality of life than the stenting therapy alone in patients with extrahepatic cholangiocarcinoma or ampullary carcinoma. PDT, location of lesions and TNM staging are independent prognostic factors for the survival of patients.

【Key words】 Cholangiopancreatography, endoscopic retrograde; Photodynamic therapy; Cholangiocarcinoma; Ampullary carcinoma

Fund program: Meng Chao Talent Plan—Outstanding Young and Middle-Aged Doctors Talent Development Plan

DOI:10.3760/cma.j.cn321463-20191221-00838

胆管肿瘤是起源于肝外胆管上皮的恶性肿瘤,其发病率与死亡率逐年增高[1],但因早期缺乏特异的临床症状与体征,早期诊断困难,临床诊断时通常已无法根治性切除[2-3],总体五年生存率仅5%~10%[4]。无法手术的患者中位生存期仅为3~6个月[5]。经内镜逆行胆胰管造影术(endoscopic retrograde cholangiopancreatography, ERCP)或经皮肝胆管穿刺途径下胆道支架置入能缓解黄疸,延长通畅期,减少介入次数,提高生活质量[6],但无法延长患者中位生存时间[7]。而放、化疗对胆管肿瘤的疗效亦不理想[8-9]。光动力治疗(photodynamic therapy, PDT)可用于放化疗无效的多种肿瘤治疗[10],并取得了明确的疗效。PDT在治疗胆管肿瘤方面国外已有初步的研究及报道,有报道认为PDT一定程度上可改善患者的生活质量、延长生存期,但其长期疗效仍未确定。本研究旨在比较单纯支架与PDT联合支架治疗胆管癌及壶腹癌的临床疗效。

资料与方法

一、患者资料

回顾性分析2013年9月—2016年12月在上海东方肝胆外科医院经CT或MRI等影像学检查临床诊断为胆管癌或壶腹癌的患者资料,符合以下条件者纳入为研究对象:(1)经多学科会诊确认无法行根治性手术或不耐受手术,或拒绝手术者;(2)总胆红素≥42 μmol/L;(3)经细胞学或病理学证实;(4)Karnofsky行为评分(Karnofsky performance score, KPS)>60分。排除标准:(1)评估不能耐受内镜治疗;(2)血小板计数<50×10^9/L或凝血酶原时间延长3 s以上;(3)其他恶性肿瘤病史者;(4)未行胆道支架置入者;(5)曾接受胆道腔内射频消融治疗、放疗、化疗、免疫治疗或靶向治疗者;(6)临床资料不完整或失访者。符合上述条件者60例,根据患者接受PDT联合胆道支架置入术或单纯接受胆道支架置入术分为PDT组与支架组。本研究获得我院伦理委员会批准,术前患者均签署知情同意书。

二、研究方法

1.PDT:光敏剂采用血卟啉注射液(喜泊分,5 mL∶25 mg,重庆市华鼎现代生物制药有限责任公司)。使用前行光敏剂皮试。ERCP术前48 h将喜泊分加入生理盐水250 mL避光静脉缓慢滴注(5 mg·kg^{-1}·$次^{-1}$,30滴/min)。PDT参数如下:激发波长630 nm,功率400~600 mW/cm,总能量180~200 J/cm。激光发生器为PDT-630Ⅱ型激光肿瘤治疗仪(桂林市兴达光电医疗器械有限公司)。光照模式采用间断模式(激发5 min,间歇1 min)。激光光纤为柱形光纤(桂林市兴达光电医疗器械有限公司),长度从3 cm至5 cm不等,光纤激光激发部两端均有金属环,可用于X线下定位。将光纤预置入双腔快速交换细胞刷(波士顿科学,美国),将细胞刷刷蕊拔除后将光纤插入细胞刷鞘管,然后沿导丝将细胞刷鞘管插入胆管,从而将光纤导入胆管(图1)。光纤导入胆管前对光纤进行校正。术中采用标准ERCP技术完成胆管造影成像,明确肿瘤部位、范围后插入导丝超选到位,扩张狭窄段至8.5F或以上,然后沿导丝插入预装激光光纤的快速交换细胞刷鞘到达病灶。激光照射范围为狭窄段近端2 cm至狭窄段远端2 cm。自近端向远端照射,若光纤长度不能完全覆盖照射范围则需依次照射,两段间至少有1 cm的重叠区,以免遗漏导致照射不全(图2)。可在24 h后再行一次PDT,此时暂时留置鼻胆管引流,在完成第2次PDT后置入胆管塑料支架或金属支架。输注光敏剂后1个月内需避光。

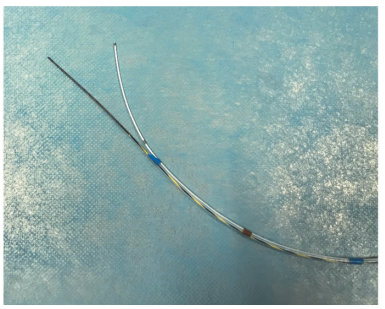


图 1　预置光纤的细胞刷外鞘管，可见一个腔可通过导丝，另一个腔可插入光纤，使用该装置可将光纤顺利导入胆管

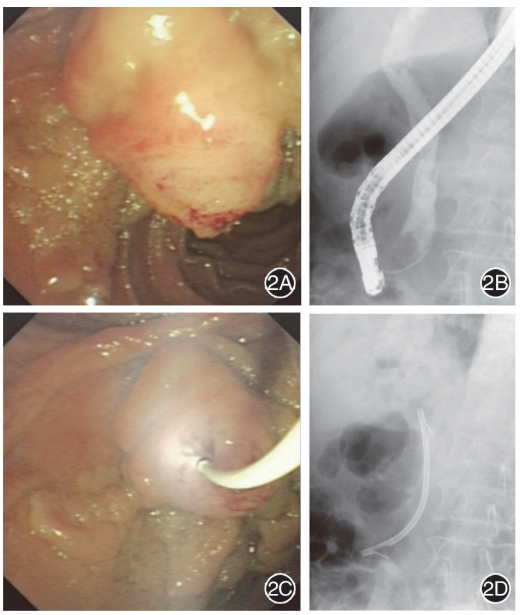


图 2　光动力治疗壶腹癌过程　2A：内镜下可见十二指肠乳头明显增大饱满，开口呈不规则增生，开口不清，乳头旁肠道黏膜亦可见软组织增生；2B：胆管造影可见胆总管末端一卵圆形充盈缺损影，边缘不光整，大小 1.2 cm×1.5 cm，近端胆管轻度扩张；2C：插入激光光纤置于肿瘤部位，并进行激光照射；2D：在胆管内置入一根 8.5F 塑料支架，可见胆管内无造影剂潴留

2.支架置入：所用内镜为日本 Olympus TJF-260 或 JF-260V 十二指肠镜。采用标准 ERCP 技术进行选择性插管、造影、扩张及支架置入。

3.临床效果定义及评价：(1)临床成功：支架置入后 1 个月内总胆红素降至原来的 25% 以下；(2)ERCP相关早期并发症(≤30 d)：ERCP 术后胆管炎、胰腺炎等均根据 Cotton 等[11]的定义；(3)ERCP相关晚期并发症(>30 d)[11]：主要是胆管炎；(4)光敏剂相关不良反应：与光敏剂相关的一些不良反应，如过敏、皮肤光毒性等；(5)ERCP 相关性死亡：由 ERCP 操作、PDT 及支架置入直接所致的死亡；(6)支架通畅期：支架置入至发生堵塞的时间；(7)生存期：患者接受内镜治疗至死亡的时间。

4.资料收集与随访：收集患者性别、年龄、Karnofsky 行为评分、影像学资料、内镜治疗情况及 ERCP 术后并发症情况等资料。TNM 分期依据影像学结果按 AJCC(第 7 版)标准[12]进行评估分期。ERCP 治疗后 2 d、1 周、1 个月分别检查生化指标。患者出院后 1 周进行电话随访，此后每个月电话随访 1 次，直至患者死亡或研究结束(截至 2017 年 12 月)。随访内容主要包括支架通畅情况，有无发热、黄疸等胆管炎症状，患者生活质量及生存状况等。

三、统计学方法

采用 SPSS 21.0 软件进行统计分析，满足正态分布的计量资料用 Mean±SD 表示，采用 t 检验；不满足正态分布的计量资料用中位数(范围)表示，采用 Mann-Whitney U 检验；计数资料用频数表示，采用 χ^2 检验或 Fisher 确切概率法；支架通畅期及患者总体生存期采用 Kaplan-Meier 分析(Log-rank 法)；多因素分析采用 Cox 回归；$P<0.05$ 为差异有统计学意义。

结　果

1.一般情况：纳入的 60 例患者中，男 31 例、女 29 例，年龄(70.60±11.88)岁(32～88 岁)。PDT 组 24 例，支架组 36 例，2 组在年龄，性别构成，疾病构成，基础病情况，TNM 分期，术前 Karnofsky 行为评分，术前 CA19-9、总胆红素、白细胞计数、丙氨酸氨基转移酶、凝血酶原时间，胆管狭窄长度，置入支架类型等方面差异均无统计学意义($P>0.05$)，见表 1。PDT 组患者共接受 32 例次 PDT 治疗，中位治疗次数 1(1～3)次，接受 PDT 治疗 1、2、3 次的患者分别为 17 例(70.8%)、6 例(25.0%)及 1 例(4.2%)。

2.临床有效率及 Karnofsky 行为评分：支架组与 PDT 组临床有效率分别为 94.4%(34/36)与 95.8%(23/24)，差异无统计学意义($\chi^2=0.060$，$P=1.000$)。ERCP 治疗前支架组与 PDT 组的 Karnofsky 行为评分均为 90(60～100)分，差异无统计学意义($U=420.0$，$P=0.845$)，术后第 1、3、6 个月，支架组的 Karnofsky 行为评分分别为 90(80～90)分、80(70～90)分、70(50～80)分，PDT 组为 90(70～100)分、90(80～100)分、80(70～90)分，差异均有统计学意义($U=680.5$，$P<0.001$；$U=532.5$，$P<0.001$；$U=273.0$，$P<0.001$)。

表 1　接受不同方法治疗的胆管癌或壶腹癌患者资料比较

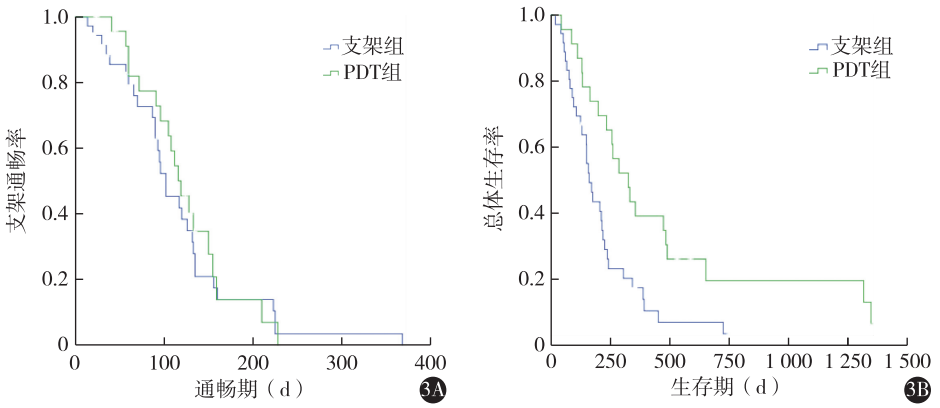
资料	支架组(n=36)	PDT 组(n=24)	统计量	*P* 值
年龄(岁, Mean±SD)	72.03±9.86	68.46±14.37	$t=1.143$	0.258
性别(男/女)	19/17	12/12	$\chi^2=0.044$	1.000
疾病构成(例)			$\chi^2=5.316$	0.070
胆总管癌	17	5		
壶腹癌	9	12		
肝门胆管癌	10	7		
高血压病(例)	13	8	$\chi^2=0.049$	1.000
2 型糖尿病(例)	3	1	$\chi^2=0.426$	0.643
冠心病(例)	4	1	$\chi^2=0.991$	0.639
中风后遗症(例)	1	1	$\chi^2=0.085$	1.000
TNM 分期(例)			$\chi^2=4.895$	0.170
Ⅰ期	13	12		
Ⅱ期	11	5		
Ⅲ期	5	0		
Ⅳ期	7	7		
术前 KPS[分, 中位数(范围)]	90(60~100)	90(60~100)	$U=420.0$	0.845
术前 CA19-9[U/mL, 中位数(范围)]	198.95(13.2~1 000)	97.95(0.60~1 000)	$U=383.0$	0.455
术前凝血酶原时间(s, Mean±SD)	11.88±1.79	11.91±0.92	$t=-0.110$	0.913
术前白细胞计数($\times10^9$, Mean±SD)	6.31±3.27	7.10±3.44	$t=-0.906$	0.369
术前总胆红素(mmol/L, Mean±SD)	170.97±151.66	106.05±105.44	$t=1.882$	0.074
术前丙氨酸氨基转移酶[U/L, 中位数(范围)]	90.0(10.0~747.0)	51.5(7.0~245.0)	$U=345.0$	0.890
胆管狭窄长度(cm, Mean±SD)	1.91±0.89	2.20±0.92	$t=-1.213$	0.230
置入支架类型(例)			$\chi^2=0.915$	0.558
塑料支架	35	22		
金属支架	1	2		

注：PDT 指光动力治疗；支架组单纯接受胆道支架置入术；PDT 组接受 PDT 联合胆道支架置入术；KPS 表示 Karnofsky 行为评分

3.支架通畅期及总体生存期：本组患者中位随访时间 7.2(0.7~46.0)个月，到研究结束支架组有 3 例存活，PDT 组有 4 例存活。支架组支架中位通畅期为 102.0 d(95%*CI*：73.9~130.1 d)，PDT 组支架中位通畅期为 119.0 d(95%*CI*：96.8~141.2 d)，差异无统计学意义($\chi^2=0.226$, $P=0.634$)，见图 3A。支架组与 PDT 组总体生存期分别为 162.0 d(95% *CI*：125.0~199.0 d)与 327.0 d(95% *CI*：215.9~438.1 d)，PDT 组患者总体生存期明显较支架组长($\chi^2=7.513$, $P=0.006$)，见图 3B。

将患者年龄、性别、组别、病变部位、TNM 分期、Karnofsky 行为评分、胆管狭窄长度、CA19-9、总胆红素、白细胞计数、凝血酶原时间、丙氨酸氨基转移酶、支架类型等可能影响患者生存期的潜在因素纳入 Cox 回归进行多因素分析，结果显示 PDT 治疗是患者生存时间的保护因素，而胆总管癌与更高 TNM 分期是患者生存时间的危险因素，见表 2。

4.并发症：支架组与 PDT 组早期并发症各 15 例，均无穿孔及 ERCP 相关死亡发生，2 组在早期并发症如急性胰腺炎、出血等方面发生率差异均无统计学意义($P>0.05$)，见表 3。所有高淀粉酶血症与急性胰腺炎经保守治疗后治愈。急性胆管炎患者经强力抗生素治疗后缓解，无须 ERCP 或 PTCD 介入治疗。3 例出血患者均为乳头切缘出血，经内镜下治疗后出血停止。急性胆囊炎患者经皮肝胆囊穿刺引流术后症状缓解。支架组发生晚期胆管炎 21 例(58.3%)，PDT 组 13 例(54.2%)，发生率差异无统计学意义($P=0.750$)，见表 3。PDT 组患者均出现不同程度皮肤色素沉着，2~3 个月后逐渐恢复正常。皮肤红斑 1 例，颜面水肿 1 例，经加强避光及对症局部用药后缓解。



注：PDT 指光动力治疗；支架组单纯接受胆道支架置入术；PDT 组接受 PDT 联合胆道支架置入术

图 3　接受不同方法治疗的胆管癌或壶腹癌患者 Kaplan-Meier 生存曲线分析　3A：支架通畅期；3B：总体生存期

表 2　影响患者总体生存期预后的 Cox 回归分析

变量	单因素分析		多因素分析	
	HR(95%*CI*)	*P* 值	*HR*(95%*CI*)	*P* 值
性别(女/男)	1.007(0.627~1.850)	0.788	1.449(0.728~2.884)	0.290
年龄(≥70 岁/<70 岁)	1.097(0.629~1.911)	0.744	1.037(0.493~2.184)	0.923
组别(PDT 组/支架组)	0.447(0.247~0.806)	0.007	0.373(0.173~0.804)	0.012
病变部位		0.063		0.016
胆总管癌	1.000		1.000	
壶腹癌	0.481(0.246~0.940)	0.032	0.284(0.089~0.907)	0.034
肝门胆管癌	0.994(0.513~1.925)	0.985	0.279(0.109~0.716)	0.008
CA19-9(≥400 U/L/<400 U/L)	1.404(0.806~2.448)	0.231	1.270(0.559~2.885)	0.569
TNM 分期		<0.001		0.001
Ⅰ期	1.000		1.000	
Ⅱ期	3.139(1.475~6.679)	0.003	2.879(1.030~8.048)	0.044
Ⅲ期	5.121(1.701~15.410)	0.004	5.881(1.577~21.932)	0.008
Ⅳ期	5.772(2.521~13.215)	<0.001	8.158(2.766~24.067)	<0.001
Karnofsky 行为评分(≥90 分/<90 分)	0.993(0.573~1.720)	0.979	0.582(0.269~1.261)	0.170
胆管狭窄长度(≥2 cm/<2 cm)	1.307(0.730~2.342)	0.368	1.460(0.698~3.056)	0.315
支架(金属/塑料)	1.207(0.370~3.935)	0.755	1.377(0.220~8.605)	0.732
凝血酶原时间(>13 s/≤13 s)	2.986(1.273~7.007)	0.012	1.735(0.623~4.833)	0.291
白细胞计数(正常/异常)	0.908(0.505~1.631)	0.746	0.964(0.424~2.195)	0.931
总胆红素(≥145 mmol/L/<145 mmol/L)	1.588(0.915~2.756)	0.100	1.165(0.533~2.547)	0.701
丙氨酸氨基转移酶(≥65 U/L/<65 U/L)	0.925(0.538~1.591)	0.778	0.617(0.300~1.267)	0.188

注：PDT 指光动力治疗；支架组单纯接受胆道支架置入术；PDT 组接受 PDT 联合胆道支架置入术

表 3　接受不同方法治疗的胆管癌或壶腹癌患者并发症情况比较[例(%)]

并发症	支架组(n=36)	PDT 组(n=24)	χ^2 值	*P* 值
高淀粉酶血症	3(8.3)	4(16.7)	0.949	0.422
急性胰腺炎	3(8.3)	2(8.3)	0.000	1.000
急性胆管炎	7(19.4)	7(29.2)	0.761	0.383
出血	2(5.6)	1(4.2)	0.060	1.000
急性胆囊炎	0	1(4.2)	1.858	0.400
迟发性胆管炎	21(58.3)	13(54.2)	0.102	0.750

注：PDT 指光动力治疗；支架组单纯接受胆道支架置入术；PDT 组接受 PDT 联合胆道支架置入术

讨　论

根治性外科手术切除是治疗肝外胆管癌与壶腹癌最有效的方法，但因其早期诊断困难，确诊时通常已无手术指征。内镜下胆管支架置入术是一线的姑息性治疗手段[13-16]，可减轻黄疸、预防胆管炎并可改善生活质量，但无法延长患者中位生存期[7]。放、化疗对胆道肿瘤效果欠佳，Meta 分析显示其中位有效率仅为 23%，且仅有 1 个月的生存优势[17]。体内近距离放疗与体外放疗均无法显著延

长不能手术切除的胆管癌患者的生存时间[18-19]。PDT 已被证明可用于对放化疗无效的多种肿瘤[10]。PDT 通过特定波长的激光激活蓄积在肿瘤部位的光敏剂,产生氧化过应激反应导致肿瘤细胞凋亡与坏死,并破坏肿瘤血管,起到治疗肿瘤的作用。PDT 为胆道肿瘤的治疗提供了新的选择。

本研究比较单纯支架与 PDT 联合支架治疗胆管癌及壶腹癌的临床疗效,结果显示支架组与 PDT 组临床有效率分别为 94.4%与 95.8%,支架通畅期分别为 120.0 d(95% *CI*: 73.9 ~ 130.1 d)与 119.0 d(95%*CI*:96.8~141.2 d),差异均无统计学意义。有研究证实 PDT 可延长金属支架的通畅期[20]。PDT 可导致肿瘤的"重塑",从而增强或延长支架的减压效果[21]。本研究结果提示 PDT 并不能延长支架通畅时间。本研究使用的主要是塑料支架,塑料支架失效的主要原因与胆泥堵塞支架腔及支架移位有关[22],而不是肿瘤长入或越过支架导致支架堵塞,这可解释本研究中 PDT 并不能延长支架通畅期。

研究显示 PDT 联合支架置入中位生存时间为 9.8~12 个月,而单纯支架组为 6.4~7.3 个月,PDT 能显著延长胆管癌患者生存时间[23-24]。PDT 联合支架置入治疗不能手术切除的肝门胆管癌的疗效相当于 R1/R2 切除[22]。本研究显示 PDT 能显著延长患者生存时间,并且能显著提高患者生活质量。本研究结果显示 PDT 组中位生存期达 327.0 d(95%*CI*:215.9~438.1 d),而支架组仅为 162.0 d(95%*CI*:125.0~199.0 d),与上述研究相似。Cox 回归多因素分析结果显示 PDT、TNM 分期及病变部位是影响胆管癌及壶腹癌患者生存时间的独立预后因子。PDT 是保护因素(*HR* = 0.373, 95% *CI*: 0.173~0.804, *P* = 0.012),而更高的 TNM 分期(与Ⅰ期相比,Ⅱ期 *HR* = 2.879, 95%*CI*: 1.030~8.048, *P* = 0.044; Ⅲ期 *HR* = 5.881, 95% *CI*: 1.577 ~ 21.932, *P* = 0.008; Ⅳ期 *HR* = 8.158, 95% *CI*: 2.766~24.067, *P* = 0.000)是影响患者生存的危险因素。PDT 可导致肿瘤细胞坏死与凋亡,并可破坏肿瘤血管,有效杀死胆管壁黏膜 4 mm 深的肿瘤细胞[21],减少肿瘤负荷,从而延长患者的生存时间。而肿瘤负荷的减少及机体对肿瘤的免疫可改善患者机体状况,提高生活质量。患者总体生存期与 TNM 分期显著相关,这与既往研究结果相似[23,25],这意味着更低的 TNM 分期提示肿瘤更局限,PDT 效果更佳。

本研究纳入肝门胆管癌、胆总管癌及壶腹癌,不同部位胆道肿瘤的生存期有所差别。本研究发现不同部位胆道肿瘤是影响患者预后的独立危险因素。与胆总管癌相比,壶腹癌与肝门胆管癌死亡风险低(壶腹癌 *HR*=0.284,95%*CI*:0.089~0.907, *P*=0.034;肝门胆管癌 *HR* = 0.279, 95% *CI*: 0.109 ~ 0.716, *P* = 0.008)。这与 Pinter 等[26]、Koea 等[27]等报道壶腹癌生存期较胆总管癌长的结果一致。Waseem 和 Tushar[25]的研究显示胆总管癌中位生存期较肝门胆管癌长,但差异无统计学意义。DeOliveira 等[28]报道 R0 切除的肝门胆管癌中位生存时间较 R0 切除的胆总管癌长(30 个月比 25 个月),两者间差异有统计学意义。本研究结果显示肝门胆管癌死亡风险较胆总管癌低,这可能与肝门胆管癌对 PDT 反应较胆总管癌好有关,但需进一步研究以证实。

2 组在 ERCP 术后早期与晚期并发症方面差异无统计学意义,但 PDT 组可出现不同程度光毒性,包括皮肤色素沉着、皮肤红斑及颜面水肿,经加强避光及局部用药后缓解,未见严重不良反应。这说明 PDT 对胆道肿瘤是安全的。但本研究是回顾性研究,存在一定的偏倚,且样本量相对较小,需随机对照研究证实 PDT 治疗胆道肿瘤的有效性。

总之,内镜下 PDT 联合支架置入术可有效延长胆管癌及壶腹癌患者的生存时间,是不能手术切除的胆管癌及壶腹癌有效的姑息性治疗方法。PDT、病变部位及 TNM 分期是影响胆管癌及壶腹癌患者生存时间的独立预后因子。

利益冲突　所有作者声明不存在利益冲突

参 考 文 献

[1] Yoon JH, Gores GJ. Diagnosis, Staging, and Treatment of Cholangiocarcinoma[J]. Curr Treat Options Gastroenterol, 2003, 6(2):105-112. DOI: 10.1007/s11938-003-0011-z.

[2] Oertli D, Herzog U, Tondelli P. Primary carcinoma of the gallbladder: operative experience during a 16 year period[J]. Eur J Surg, 1993, 159(8):415-420. DOI: 10.1055/s-2008-1063554.

[3] Feng FL, Liu C, Li B, et al. Role of radical resection in patients with gallbladder carcinoma and jaundice[J]. Chin Med J (Engl), 2012, 125(5):752-756. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0366-6999.2012.05.006.

[4] Anderson CD, Pinson CW, Berlin J, et al. Diagnosis and treatment of cholangiocarcinoma[J]. Oncologist, 2004, 9(1):43-57. DOI: 10.1634/theoncologist.9-1-43.

[5] Wiedmann M, Berr F, Schiefke I, et al. Photodynamic therapy in patients with non-resectable hilar cholangiocarcinoma: 5-year

follow-up of a prospective phase II study [J]. Gastrointest Endosc, 2004, 60(1): 68-75. DOI: 10.1016/s0016-5107(04)01288-x.

[6] Born P, Rösch T, Brühl K, et al. Long-term outcome in patients with advanced hilar bile duct tumors undergoing palliative endoscopic or percutaneous drainage[J]. Z Gastroenterol, 2000, 38(6): 483-489. DOI: 10.1055/s-2000-14886.

[7] Davids PH, Groen AK, Rauws EA, et al. Randomised trial of self-expanding metal stents versus polyethylene stents for distal malignant biliary obstruction [J]. Lancet, 1992, 340(8834-8835): 1488-1492. DOI: 10.1016/0140-6736(92)92752-2.

[8] Shinchi H, Takao S, Nishida H, et al. Length and quality of survival following external beam radiotherapy combined with expandable metallic stent for unresectable hilar cholangiocarcinoma[J]. J Surg Oncol, 2000, 75(2): 89-94. DOI: 10.1002/1096-9098(200010)75:2<89::aid-jso3>3.0.co;2-v.

[9] Miura Y, Endo I, Togo S, et al. Adjuvant therapies using biliary stenting for malignant biliary obstruction [J]. J Hepatobiliary Pancreat Surg, 2001, 8(2): 113-117. DOI: 10.1007/s005340170032.

[10] Gao F, Bai Y, Ma SR, et al. Systematic review: photodynamic therapy for unresectable cholangiocarcinoma[J]. J Hepatobiliary Pancreat Sci, 2010, 17(2): 125-131. DOI: 10.1007/s00534-009-0109-3.

[11] Cotton PB, Lehman G, Vennes J, et al. Endoscopic sphincterotomy complications and their management: an attempt at consensus[J]. Gastrointest Endosc, 1991, 37(3): 383-393. DOI: 10.1016/s0016-5107(91)70740-2.

[12] Edge SB, Byrd DR, Compton CC, et al. American Joint Committee on Cancer (AJCC) Cancer Staging Manual[M]. New York: Springer, 2009.

[13] Andersen JR, Sørensen SM, Kruse A, et al. Randomised trial of endoscopic endoprosthesis versus operative bypass in malignant obstructive jaundice[J]. Gut, 1989, 30(8): 1132-1135. DOI: 10.1136/gut.30.8.1132.

[14] Smith AC, Dowsett JF, Russell RC, et al. Randomised trial of endoscopic stenting versus surgical bypass in malignant low bile-duct obstruction [J]. Lancet, 1994, 344(8938): 1655-1660. DOI: 10.1016/s0140-6736(94)90455-3.

[15] Speer AG, Cotton PB, Russell RC, et al. Randomised trial of endoscopic versus percutaneous stent insertion in malignant obstructive jaundice[J]. Lancet, 1987, 2(8550): 57-62. DOI: 10.1016/s0140-6736(87)92733-4.

[16] 中华医学会消化内镜学分会 ERCP 学组, 中国医师协会消化医师分会胆胰学组, 国家消化系统疾病临床医学研究中心. 中国 ERCP 指南(2018 版)[J]. 中华消化内镜杂志, 2018, 35(11): 777-813. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-5232.2018.11.001.

[17] Eckel F, Schmid RM. Chemotherapy in advanced biliary tract carcinoma: a pooled analysis of clinical trials[J]. Br J Cancer, 2007, 96(6): 896-902. DOI: 10.1038/sj.bjc.6603648.

[18] Molt P, Hopfan S, Watson RC, et al. Intraluminal radiation therapy in the management of malignant biliary obstruction [J]. Cancer, 1986, 57(3): 536-544. DOI: 10.1002/1097-0142(19860201)57:3<536::aid-cncr2820570322>3.0.co;2-l.

[19] Lee JK, Kwack WK, Lee SH, et al. Effect of external beam radiotherapy on patency of uncovered metallic stents in patients with inoperable bile duct cancer[J]. Hepatobiliary Pancreat Dis Int, 2014, 13(4): 423-427. DOI: 10.1016/s1499-3872(14)60282-4.

[20] Lee TY, Cheon YK, Shim CS, et al. Photodynamic therapy prolongs metal stent patency in patients with unresectable hilar cholangiocarcinoma[J]. World J Gastroenterol, 2012, 18(39): 5589-5594. DOI: 10.3748/wjg.v18.i39.5589.

[21] Wiedmann M, Caca K, Berr F, et al. Neoadjuvant photodynamic therapy as a new approach to treating hilar cholangiocarcinoma: a phase II pilot study[J]. Cancer, 2003, 97(11): 2783-2790. DOI: 10.1002/cncr.11401.

[22] Gao DJ, Hu B, Ye X, et al. Metal versus plastic stents for unresectable gallbladder cancer with hilar duct obstruction[J]. Dig Endosc, 2017, 29(1): 97-103. DOI: 10.1111/den.12700.

[23] 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.

[24] Witzigmann H, Berr F, Ringel U, et al. Surgical and palliative management and outcome in 184 patients with hilar cholangiocarcinoma: palliative photodynamic therapy plus stenting is comparable to r1/r2 resection[J]. Ann Surg, 2006, 244(2): 230-239. DOI: 10.1097/01.sla.0000217639.10331.47.

[25] Waseem D, Tushar P. Intrahepatic, perihilar and distal cholangiocarcinoma: management and outcomes [J]. Ann Hepatol, 2017, 16(1): 133-139. DOI: 10.5604/16652681.1226927.

[26] Pinter M, Hucke F, Zielonke N, et al. Incidence and mortality trends for biliary tract cancers in Austria[J]. Liver Int, 2014, 34(7): 1102-1108. DOI: 10.1111/liv.12325.

[27] Koea J, Phillips A, Lawes C, et al. Gall bladder cancer, extrahepatic bile duct cancer and ampullary carcinoma in New Zealand: demographics, pathology and survival[J]. ANZ J Surg, 2002, 72(12): 857-861. DOI: 10.1046/j.1445-2197.2002.02589.x.

[28] DeOliveira ML, Cunningham SC, Cameron JL, et al. Cholangiocarcinoma: thirty-one-year experience with 564 patients at a single institution[J]. Ann Surg, 2007, 245(5): 755-762. DOI: 10.1097/01.sla.0000251366.62632.d3.

(收稿日期:2019-12-21)

(本文编辑:朱悦)