

内镜姑息性治疗中晚期胆胰肿瘤的现状与展望

胡 冰

(第二军医大学东方肝胆外科医院内镜科, 上海 200438)

中图分类号 R735.8 R735.9

文献标识 C

文章编号 1009-6604(2007)08-0714-03

胆道及胰腺恶性肿瘤发病率近年来有增高的趋势,病死率位居消化系恶性肿瘤的第五、四位^[1]。绝大多数胰胆肿瘤患者就诊时已属中晚期,手术切除率不足 20%^[2],因而姑息性治疗是临床处理此类肿瘤的重要手段。据统计,70%~90%的胰胆肿瘤患者在其疾病的发展过程中会出现梗阻性黄疸,90%的胰腺肿瘤在后期出现难以忍受的疼痛,晚期胰腺癌和胆囊癌还经常侵犯十二指肠,造成上消化道梗阻。随着消化内镜技术的迅猛发展,内镜技术介入胆胰肿瘤的姑息性治疗已在诸多领域得以应用,经内镜方法解除胆道梗阻已广泛应用于临床,可有效控制梗阻性黄疸;此外,在缓解肿瘤性疼痛、消除胃肠道梗阻以及肿瘤的介入治疗等方面也进行了许多有益的探讨,取得了一些可喜的进展。

1 胆道梗阻的内镜治疗

经内镜解除胆道梗阻有多种方法。内镜下胆道支架放置术是将支架(塑料或金属)的一端置于梗阻段的近侧,一端留在乳头外或梗阻段远端,使胆汁能顺利流入十二指肠。鼻胆管引流是一种外引流,在恶性胆管梗阻中主要用于合并胆道感染、胆管内肿瘤组织出血者,或作为手术前临时性胆道减压措施;对于肿瘤已侵及肝内多级胆管,引流范围极为有限时,也可用作“试验性引流”。对胆管内游离的肿瘤栓子,采用 Oddi 括约肌切开取栓也是可取的方法。对早期乳头癌,内镜下行乳头开窗术也可有效解除胆道梗阻。在诸多方法中,胆道支架置入是最常用的处理胆管恶性梗阻的方法。

内镜下胆道塑料支架置入术由 Soehendra 于 1979 年率先用于临床,并很快为世界各地的医生所采纳,Smith 等^[3]曾报道了一项前瞻性随机研究,将 201 例无法手术切除的胆管远端梗阻的患者随机分组实施内镜下塑料支架置入和开腹胆管短路手术,结果表明内镜组在操作成功率、降黄有效率、患者存活期上与手术组有类似的结果,在操作并发症、住院天数和医疗费用上均优于手术组,仅在黄疸复发方面逊于手术。Nakada 等^[4]曾回顾性比较无法根治肝

门部胆管癌 20 例分别采用内镜支架引流和手术胆肠引流的疗效,内镜组存活期为 19 个月,较手术组(16.5 月)长,但无统计学差异,而总的医疗花费却差别巨大(24 251 vs 60 986 美元)。塑料胆道支架消除梗阻性黄疸的作用是确实的,其缺陷是支架管腔小,较易招致细菌附着和胆泥淤积,导致支架阻塞。一般 10Fr 支架平均通畅期仅为 3~4 个月,8.5Fr 支架通畅期为 2~3 个月,支架阻塞后需要及时更换。

可膨胀式金属支架是近 10 余年来兴起的新型胆道引流材料,金属支架释放后可自行膨胀至直径 8~10 mm,几乎所有对照研究均表明金属支架的通畅期限优于传统塑料支架,平均通畅期可达 10~12 个月。然而对于一些恶性程度较高的肿瘤,如胆囊癌、肝细胞癌、胃癌、结肠癌等引起的胆管转移和侵犯,肿瘤组织容易通过金属支架网眼长入,造成支架阻塞。金属支架的价格较为昂贵,一根金属支架的价格约为塑料支架的数十倍,对于中晚期肿瘤患者,预计存活期不足 6 个月的患者不必采用金属支架。

对于肝门部胆管梗阻的病例,单纯行一侧肝内胆管引流往往效果不佳,术后常发生胆道感染,因而对于这类患者应争取两侧同时引流,也可采用塑料支架与金属支架、内引流与外引流联合引流,最大限度地增加引流范围,提高降黄效果(图 1)。

我院 1994 年 1 月~2006 年 10 月采用各类 ERCP 技术治疗恶性肿瘤所致的胆管梗阻 4706 例次,包括胆管癌、肝癌、胆囊癌、胰腺癌、乳头壶腹癌及其他转移性肿瘤等,术前血清胆红素(292.3 ± 147.2) mmol/L。全组共行塑料支架引流 1953 例次,鼻胆管引流 1795 例次,放置可膨胀式金属胆道支架 571 例次,多位点多方法联合引流 298 例次,括约肌切开 65 例,乳头开窗术 24 例。消除黄疸的总有效率达到 81.8%(2687/3284),其中中、低位胆管梗阻者治疗有效率为 92.0%(904/983),高位梗阻有效率 78.6%(1808/2301)。所随访患者治疗后(未行肿瘤切除手术)中位生存 14 个月,与操作有关的并发症发生率为 2.2%(72/3284),死亡率 0.3%

(10/3284)。可见,经内镜胆管引流技术是安全、有效解除胆道梗阻的方法,对中晚期胆道恶性肿瘤患者不失为一种较好的姑息性治疗手段^[5,6]。

目前,支架阻塞仍是影响治疗效果的最大问题,今后需要在支架材料选择及造型设计等方面做进一步研究,减少胆泥组织的黏附和肠液的反流,以提高支架通畅时效。此外,也可开发携带放射性同位素或抗肿瘤药物的胆道支架,在解除胆道梗阻的同时对肿瘤组织进行近距离放疗或化学治疗,以延缓肿瘤生长,延长生命。

2 内镜治疗肿瘤性疼痛

胰腺肿瘤患者后期出现的持续性腹痛是临床十分棘手的问题,虽然有多种镇痛药物可以应用,但患者对于此类药物的依赖性及药物剂量的无限制增加仍加重了患者的痛苦和危害。经内镜放置胰管支架已被用于缓解胰源性疼痛,它类似胆道支架置入术,是将一根 5F~7F 的塑料管插入梗阻的胰管中,远端留于乳头外。Tham 等^[7]观察到胰管支架可缓解 75% 胰腺肿瘤患者的疼痛,大约 50% 的患者治疗后可停用镇痛剂,主要适用于“梗阻性”疼痛的患者。我们对 34 例壶腹周围肿瘤在行胆管引流的同时放置胰管减压,术后消化功能恢复良好,缓解腹痛的总有效率达 73.5% (25/34) (图 2)。

近年来,在超声内镜引导下行腹腔神经丛阻断 (endoscopic ultrasonography guided celiac plexus neurolysis, EUS-CPN) 也已被试用于临床,它应用线性扫描的超声内镜通过胃壁进行穿刺,在腹腔神经丛附近注射麻醉剂 (如布比卡因) 和神经损毁剂 (如无水酒精),据 Collins 等^[8]报道对 79%~88% 的胰腺肿瘤患者有持续的镇痛作用,疼痛指数可下降 4.8~6.1,而且方法简便,无严重并发症,可用于门

诊病例。孙思予等^[9]报道采用 EUS-CPN 治疗进展期胰腺癌 16 例,视觉模拟评分 (visual analog scale, VAS) 疼痛评分由术前的 8.14 降到术后 1 周的 1.35,术后平均随访 16 周,第 1 周 56.3% 的患者疼痛评分为 0,43.7% 的患者疼痛缓解超过 50%,临终前 1 周 37.5% 的患者疼痛评分小于治疗前的 50%;无严重操作并发症,仅 3 例发生术后腹泻 (药物治疗控制) 2 例出现一过性低血压。

3 解除十二指肠梗阻

大约 20% 的晚期胰头癌、壶腹癌、胆囊癌和胆管癌会发生十二指肠梗阻,导致胃潴留,无法正常进食。经内镜放置十二指肠支架,可有效解除胃肠道的梗阻,且无需麻醉,避免了手术及其带来的风险,可用于门诊患者的治疗。新型的十二指肠支架可经大口径内镜直接释放,操作更方便,成功率高,支架的定位及扩张性能良好。Telford 等^[10]曾报道了 176 例因各类恶性肿瘤所致的胃流出道梗阻,其中胰腺癌 84 例,胆管癌 15 例,壶腹乳头癌 8 例,均采用内镜下置入可膨式金属支架,操作成功率为 98.3% (173/176),发生并发症 14 例,随访患者的中位正常进食时间为 146 天。Mutignani 等^[11]2007 年报道了 64 例发生胆道及十二指肠双梗阻病例,均经内镜联合放置胆道及肠道支架,其中在放置胆道支架之前、同时和之后置入肠道支架分别 4 例、14 例和 46 例,操作的成功率分别为 100% (4/4)、86% (12/14) 和 100% (46/46),总的早期及后期并发症分别为 6% 和 16%,放置双支架后患者的中位生存期为 81 d (2~447 d)。我们先后为各类肿瘤所致的十二指肠梗阻置入肠道支架 12 例,未发生与操作有关的并发症,术后即可恢复正常进食,临终前未发生胃潴留复发 (图 3)。

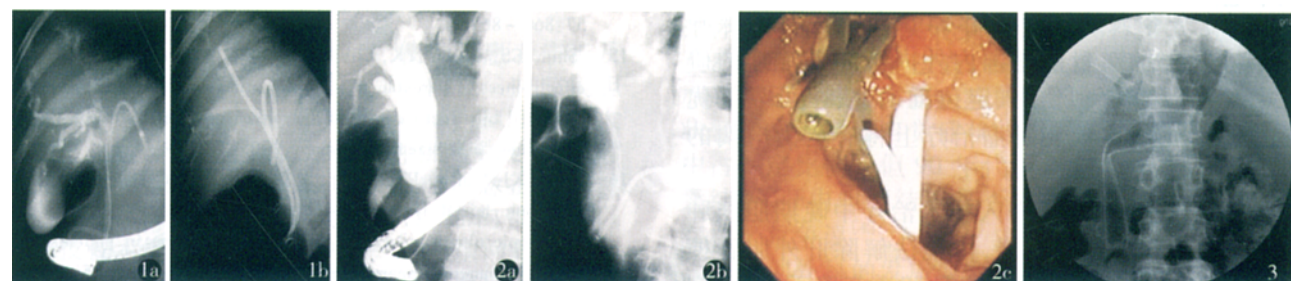


图 1 肝门部胆管癌,内镜下在左、右肝内胆管内同期置入三根塑料支架 图 2 胰头癌侵犯胆管,胆总管及主胰管均有严重梗阻,经内镜分别放置胆管及胰管支架 图 3 肝门部胆管癌术后复发,腹膜后肿瘤致十二指肠梗阻,分别在胆管和十二指肠内各放置了一根金属支架

4 胰胆肿瘤的内镜介入性治疗

通过胆道引流管进行胆管内大剂量近距离放射治疗亦零星见诸报道。Kubota 等^[12]报道用腔内放

疗结合金属支架引流治疗 3 例肝门部胆管癌,方法是经内镜预先放置一根 10F 外径的鼻胆引流管,用遥控的后装放射设备将¹⁹²Ir 通过鼻胆管导入胆管中,在肿瘤段的上下 2 cm 范围内进行内照射,照射

距离为 1 cm,总剂量达到 36 Gy,结果显示无操作引发的并发症,患者对治疗的耐受性良好,随访 24 ~ 44 周,未见黄疸复发及肿瘤发展。

胆道肿瘤的光动力治疗(photodynamic therapy, PDT)是将特殊的光敏剂注入体内,肿瘤组织摄取和存留的光敏剂较多,然后在内镜引导下将光纤插入胆管肿瘤部位,应用特定波长(630 nm)的激光进行局部光照射,在生物组织中氧的参与下发生光化学反应,产生单态氧和(或)自由基,破坏组织和细胞中的多种生物大分子,最终引起肿瘤细胞坏死。Ortner 等^[13]报道一组欧洲多中心研究,70 例病理证实为无法切除的胆管癌,39 例接受随机分组,其中 20 例行 PDT 加内镜下胆道支架置入,19 例仅接受胆道支架治疗,结果患者的中位生存期分别为 493 天和 98 天($P < 0.0001$);另 31 例直接接受 PDT 和支架治疗,随访示中位存活 426 天。所有接受 PDT 治疗的患者生活质量指数均有不同程度的提高。内镜下 PDT 治疗胆管癌的可喜疗效,也为其他学者所证实^[14,15]。

超声内镜引导下胰腺肿瘤内穿刺药物注射也已用于临床,Chang 等^[16]报道 EUS 引导胰腺肿瘤内注射异源性淋巴细胞悬液,通过 I 期临床试验,8 例全部操作成功,未发生严重并发症及毒副反应,其中 3 例有不同程度的缓解,平均存活 13.2 月。Hecht 等^[17]报道临床 I/II 期基因治疗研究,将 Onyx-15 病毒载体注射到瘤体内,先后治疗 21 例无法手术根治的胰腺癌,患者对治疗的耐受性良好,病灶部分缩小 2 例,轻度缓解 2 例,稳定不变 6 例。2006 年,金震东等^[18]报道超声内镜引导下定向植入放射性¹²⁵I 粒子,治疗 10 例无法手术切除的胰腺癌,采用 19G 穿刺针植入 4 ~ 12 枚粒子,操作过程安全,未发生与操作有关的并发症,术后随访 1 ~ 5 个月,9 例疼痛有不同程度的缓解,7 例肿瘤无明显进展,初步的临床结果十分令人鼓舞。采用 EUS 介导进行胰腺肿瘤穿刺注射治疗,目前是国内外内镜介入治疗的研究热点之一,具有创伤小、定位准确、安全可靠等优点,相信本领域在胰胆肿瘤治疗上将有更为广阔的应用前景。

总之,近年来内镜介入技术治疗中晚期胆胰肿瘤方面已取得了迅猛发展,内镜法解除肝外胆管梗阻疗效喜人,基本可替代姑息性胆道旁路手术,已广泛用于临床;应用内镜技术缓解肿瘤性疼痛、解除胃肠道梗阻等技术已日臻成熟,其广泛应用有待这一技术的不断普及。此外,在肿瘤的介入性治疗方面仍有广阔的有待开发领域,例如内镜介导的胆道内 PDT 治疗,超声内镜引导下的瘤体内注射治疗等。相信随着内镜及相关技术的发展,消化内镜技术将在胆胰肿瘤的治疗领域发挥越来越大的作用。

万方数据

参考文献

- 1 王成锋,赵平.浅谈微创技术在胰腺癌诊断及治疗中的应用.中国微创外科杂志 2004,4(5):392-394.
- 2 谈景旺,陈文,吴燕斌,等.肝外胆管癌的外科及综合治疗.中华肝胆外科杂志 2007,13(1):28-31.
- 3 Smith AC, Dowsett JF, Russell RCG, et al. Randomised trial of endoscopic stenting versus surgical bypass in malignant low bile duct obstruction. Lancet 1994,344:1655.
- 4 Martin RCG, Vitale GC, Reed DN, et al. Cost comparison of endoscopic stenting vs surgical treatment for unresectable cholangiocarcinoma. Surg Endosc 2002,16(4):667-670.
- 5 胡冰,周岱云,龚彪,等.1215 例次恶性胆管梗阻内镜治疗的体会.中华外科杂志 2001,39(3):195-198.
- 6 吴孟超.重视消化内镜技术在胆道疾病中的诊疗作用.中国微创外科杂志 2007,7(2):81-82.
- 7 Tham TC, Lichtenstein DR, Vandervoort J, et al. Pancreatic duct stents for "obstructive type" pain in pancreatic malignancy. Am J Gastroenterol 2000,95(4):956.
- 8 Collins D, Penman I, Mishra G, et al. EUS-guided celiac block and neurolysis. Endoscopy 2006,38:935-939.
- 9 孙思予,刘春英,李小力,等.内镜超声引导下腹腔神经丛阻滞缓解进展期胰腺癌的疼痛.中华消化内镜杂志,2001,18(5):264-266.
- 10 Telford JJ, Carr-Locke DL, Baron TH, et al. Palliation of patients with malignant gastric outlet obstruction with the enteral Wallstent: outcomes from a multicenter study. Gastrointest Endosc 2004,60:916-920.
- 11 Mutignani M, Tringali A, Shah SG, et al. Combined endoscopic stent insertion in malignant biliary and duodenal obstruction. Endoscopy, 2007,39:440-447.
- 12 Kubota Y, Takaoka M, Kin H, et al. Endoscopic irradiation and parallel arrangement of Wallstents for hilar cholangiocarcinoma. Hepatogastroenterology 1998,45(20):415.
- 13 Ortner ME, Caca K, Berr F, et al. Successful photodynamic therapy for nonresectable cholangiocarcinoma: a randomized prospective study. Gastroenterology 2003,125(5):1355-1363.
- 14 Dumoulin FL, Gerhardt T, Fuchs S, et al. Phase II study of photodynamic therapy and metal stent as palliative treatment for nonresectable hilar cholangiocarcinoma. Gastrointest Endosc 2003,57:860-867.
- 15 Shim CS, Cheon YK, Cha SW, et al. Prospective study of the effectiveness of percutaneous transhepatic photodynamic therapy for advanced bile duct cancer and the role of intraductal ultrasonography in response assessment. Endoscopy 2005,37:425-433.
- 16 Chang KJ, Nguyen PT, Thompson JA, et al. Phase I clinical trial of allogeneic mixed lymphocyte culture (cytoimplant) delivered by endoscopic ultrasound-guided fine-needle injection in patients with advanced pancreatic carcinoma. Cancer 2000,88(6):1325.
- 17 Hecht JR, Bedford R, Abbruzzese JL, et al. A phase I/II trial of intratumoral endoscopic ultrasound injection of ONYX-015 with intravenous gemcitabine in unresectable pancreatic carcinoma. Clin Cancer Res 2003,9(2):555-561.
- 18 金震东,李兆中,刘岩,等.超声内镜引导下定向植入放射性¹²⁵I 粒子治疗胰腺癌的临床研究.中华消化内镜杂志 2006,23(1):15-18.

(收稿日期 2006-11-28)

(修回日期 2007-06-15)

(责任编辑 王惠群)