

## •非血管介入 Non-vascular intervention•

食管内照射支架治疗晚期食管癌六年  
回顾性分析

张 烁, 吕 宾

【摘要】 目的 观察食管置入内照射支架的疗效及安全性。方法 回顾分析 32 例晚期食管癌患者置入食管内照射支架后支架置入的时间和置入成功率、即时疗效、近中期疗效、生存期、并发症、体重、血象、免疫指标、平均住院时间和住院费用。结果 支架置入术操作时间平均 $(18 \pm 5)$  min, 置入成功率 100%, 释放过程中无放射粒子脱落, 吞咽困难缓解率为 100%, 4 例患者出现再狭窄, 1 例出现支架移位, 术后 1 个月卡氏评分达 60 分以上的患者增至 90%, 术后生存时间平均 $(8.7 \pm 6.6)$  个月, 平均住院日为 $(7.8 \pm 3.7)$  d, 平均住院费为 $(1.2 \pm 0.3)$  万元。结论  $^{125}\text{I}$  种子源食管内照射支架临床应用安全有效, 操作便捷, 能有效延长患者生存期。

【关键词】 食管肿瘤; 支架; 放射性同位素

中图分类号: R735.1 文献标志码: A 文章编号: 1008-794X(2011)-06-0444-04

Self-expandable medical memorial metallic stent with  $^{125}\text{I}$  seeds for the treatment of esophageal carcinoma: a retrospective analysis ZHANG Shuo, LV Bin. Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital, Zhejiang University of Traditional Chinese Medicine and Pharmacology, Hangzhou 310006, China

Corresponding author: LV Bin, E-mail: lvbin@medmail.com.cn

【Abstract】 Objective To discuss the curative effect and safety of the implantation of self-expandable medical memorial metallic stent with  $^{125}\text{I}$  seeds for the treatment of advanced esophageal carcinomas.

Methods Implantation of self-expandable medical memorial metallic stent with  $^{125}\text{I}$  seeds was performed in 32 patients with advanced esophageal cancer. The clinical data were retrospectively analyzed. The technical success rate, the operation time, the immediate and mid-term effectiveness, the survival time, the complications, the body weight, the blood picture, the immune indexes, the average hospitalization days and hospitalization expenses were analyzed. Results The average operation time was  $(18 \pm 5)$  minutes. Successful stent implantation was achieved in all 32 patients (100%). No  $^{125}\text{I}$  seeds fell off during the procedure. The remission rate of dysphagia was 100%. Esophageal restenosis occurred in four patients, and displacement of the stent was seen in one patient. One month after the treatment, 90% of patients had a Karnofsky performance score over 60. The mean survival time was  $(8.7 \pm 6.6)$  months. The average hospitalization time was  $(7.8 \pm 3.7)$  days and the mean hospitalization cost was  $(12 \pm 3)$  thousand Chinese yuan. Conclusion For the treatment of esophageal carcinomas, the implantation of self-expandable medical memorial metallic stent with  $^{125}\text{I}$  seeds is safe, effective and simple. This treatment can markedly improve the symptom of dysphagia and significantly prolong the patient's survival time. (J Intervent Radiol, 2011, 20: 444-447)

【Key words】 esophageal neoplasm; stent; radioisotope

我国是食管癌高发地区,其发病率和死亡率均

明显高于世界发达国家及发展中国家的平均水平<sup>[1]</sup>。自膨式食管金属支架可以解决晚期食管癌患者的吞咽困难问题,但是对肿瘤本身的发展进程无任何影响<sup>[2]</sup>。 $^{125}\text{I}$  粒子组织间置入对肿瘤的治疗作用

基金项目:浙江省科技计划项目(2006C33068)

作者单位:310006 杭州 浙江中医药大学附属第一医院消化内科

通信作者:吕 宾 E-mail:lvbin@medmail.com.cn

已被临床证实,如能将放射粒子捆绑于食管支架上置入到病变部位,即可达到既解决患者吞咽困难又抑制肿瘤生长的目的。我院自 2004 年 1 月至 2010 年 1 月,应用附有  $^{125}\text{I}$  的自膨式食管内照射支架治疗了 32 例晚期食管癌患者,现就其治疗效果与并发症发生的相关因素进行探讨。

## 1 材料与方法

### 1.1 材料

1.1.1 临床资料 本研究回顾分析自 2004 年 1 月至 2010 年 1 月在本院经食管钡餐、胸部 CT 检查、胃镜及活检证实为晚期食管鳞状细胞癌患者,其中 32 例为无法承受或拒绝手术的晚期患者。32 例中男 20 例,女 12 例,年龄 53 ~ 82 岁,平均 68 岁;病灶均为食管环周病变,病灶长度 2 ~ 11 cm,平均 6.6 cm;肿瘤分期为Ⅲ期 15 例,Ⅳ期者 17 例,吞咽困难 2 级 6 例,3 级 18 例,4 级 8 例。所有患者除支架治疗外,遵循患者主观意愿,均未做外放疗及化疗。卡氏行为状态评分 60 分以上为 16 例,占 50%。

1.1.2 主要设备和器材 胃镜,超滑导丝,Savary 扩张管及气管插管、心电监护仪、除颤器、氧气装置、吸痰器等抢救物品。Ni-Ti 合金支架(南京微创公司), $^{125}\text{I}$  粒子为外径 0.8 mm,长度 4.5 mm 的钛合金外壳密封放射源,射线长度 1.7 ~ 2.0 cm,半衰期 59.4 d。

### 1.2 方法

1.2.1 种子源装入支架的方法 穿戴辐射防护用品,助手手持支架输送器,从铅罐中倒出种子源,根据病变长度和病变特征,用小镊子迅速准确地装入支架外周事先固定的、特制的、可用于包容放射粒子的特制鞘中,使用前将内照射支架装进食管支架推送器内即可。

1.2.2 根据食管病变的长度预订  $^{125}\text{I}$  粒子自膨式内照射支架 选择合适长度的支架(病变长度加 3 ~ 4 cm),再确定安装碘  $^{125}\text{I}$  粒子的层数,一般每 1.5 cm 长度安装一层  $^{125}\text{I}$  粒子,以平行线及菱形方式布阵粒子。每层 4 粒  $^{125}\text{I}$  粒子,以 90°角间隔安放,在同一平面内,2 层之间的 3 粒  $^{125}\text{I}$  粒子位置相互交错。 $^{125}\text{I}$  粒子支架置入器的直径略大于普通支架置入器。

1.2.3 支架放置方法 术前常规行 X 线稀钡食管造影,对于无法进流食者,予以口服泛影葡胺替代稀钡。胃镜直视下由活检钳道送入引导钢丝导入狭窄部。病变处食管管腔的直径,如需扩张后安装支

架,则用 Savary 探条扩张后安放支架。不需扩张者在内镜室直接安放支架。当扩张至胃镜可通过时,观察病灶形状及长度,并准确测量狭窄上下缘距门齿的距离,以确定合适的支架,在输送器下缘支架所需安放位置处做一标记,在导丝引导下将支架置入器送入所标定的位置,释放支架后将输送器及导丝一并退出,胃镜观察支架置入位置及张开情况。

1.2.4 观察内容 手术前、后复查血常规,肝、肾功能,出院后每 1 ~ 3 个月复查血常规,肝、肾功能,免疫球蛋白,胃镜及食管造影。观察以下内容:①支架置入所用时间和置入成功率;②即时疗效(术后吞咽困难症状缓解情况);③中短期疗效(支架移位、再狭窄发生率和生存质量);④随访生存期;⑤并发症;⑥体重、血象、免疫指标等;⑦平均住院时间及住院费用

1.2.5 随访 对每例患者采取信访、电话询问和定期复查相结合的方法进行定期随访,直至 2010 年 12 月或死亡后结束随访。对再次出现吞咽困难的患者,通知回本院重新行胃镜等检查或在当地医院检查结果复诊的方式,对上述患者的诊断进行评价。

### 1.3 统计学方法

应用 SPSS13.0 统计软件,计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,计数资料以例数和百分率进行描述。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

32 例患者共置入 32 枚  $^{125}\text{I}$  粒子食管内照射支架,置入食管支架规格为 16 ~ 20 mm × 60 ~ 140 mm,共安置 282 枚  $^{125}\text{I}$  粒子。所有病例在操作过程中均未出现较大生命体征波动,偶有心率加快者,多由胃镜操作咽部刺激所致,给予对症处理均顺利完成操作。

### 2.1 粒子支架置入操作时间和置入成功率

支架置入操作时间自胃镜入口起至支架释放完毕计时,为 12 ~ 35 min,平均  $(18 \pm 5)$  min。支架置入后位置良好,置入成功率 100%,支架释放过程中无放射粒子脱落。

### 2.2 术后吞咽困难症状缓解情况(即时疗效)

术前患者吞咽困难 2 级 6 例,3 级 18 例,4 级 8 例。术后减轻至 0 级者 24 例,1 级者 8 例,吞咽困难缓解率为 100%,患者吞咽困难症状明显改善,均能进固、液体食物。

2.3 再狭窄发生率、支架移位和生存质量(近中期疗效)

术后 4 例患者经胃镜及食管稀钡造影证实因组织良、恶性增生所致吞咽困难(Stooler 分级大于 2 级),占 12.5%(4/32);首次发生再狭窄术后 < 3 个月 1 例,3 ~ 6 个月 2 例,> 6 个月 1 例。上消化道钡餐检查:1 例患者钡流经支架入口时受阻,支架近端食管扩张,支架位置尚好;3 例患者钡流受阻于支架下口。内镜观察显示 1 例患者肉芽或组织从支架下端口突入支架腔中,造成再狭窄,2 例患者在支架下方见肉芽或菜花样组织增生,阻塞管腔,1 例患者支架两端均见组织增生,予氩气灼除组织及再次置入金属支架。1 例(1/32,3.1%)患者出现支架移位,胃镜下调整后改善。术后 1 个月评估患者生存质量,卡氏评分达到 60 分以上,由术前的 16 例增加为 29 例;3 例术后卡氏评分仍在 60 分以下。

## 2.4 随访生存期

所有患者采取信访、电话询问和定期复查相结合的方法进行定期随访,直到死亡后结束随访。患者观察 2 ~ 24.5 个月,每例至少复查 1 次。1 个月随访率 100 %,至 2010 年 12 月,回访率 100 %。截至 2010 年 12 月,食管内照射支架患者术后生存时间为 2.0 ~ 24.5 个月,平均( $8.7 \pm 6.6$ )个月。

## 2.5 术中术后并发症

所有患者操作顺利,术中未出现食管穿孔、出血及心脑血管意外等并发症。术后 12 例患者出现低热、23 例诉胸痛等临床表现。7 例患者在术后 7 ~ 14 d 左右出现咳嗽、少量白痰,经对症处理 1 ~ 3 周好转,复查胸片未发现炎症表现。2 例患者因高位癌,安置支架后出现反流、出血、刺激性咳嗽。1 例患者出现黑便,胃镜检查提示系肿瘤病灶渗血所致,对症处理后缓解,但仍有成形黑便出现。

## 2.6 体重、血象、免疫指标等

术前、术后及术后 2 周所检测的血常规中白细胞、血小板、红细胞计数、肝功能和免疫球蛋白未见明显变化( $P > 0.05$ )。1 个月随访检测体重,体重稳定或增加者共有 26 例,占 81.2%(26/32)。

## 2.7 平均住院日及住院费用

食管内照射支架置入并发症及实验室检查未见明显差异,平均住院日为( $7.8 \pm 3.7$ ) d,所有患者均使用国产支架,加上粒子费用,平均治疗费用为( $1.2 \pm 0.3$ )万元。

# 3 讨论

我国的食管癌发病率居世界首位,死亡率居城市和农村恶性肿瘤死亡率的第 4 位。食管癌集中高

发区(县)标准化死亡率在 10.34/10 万 ~ 78.32/10 万,食管癌死亡占高发县全部恶性肿瘤死亡的 11.69% ~ 42.61%<sup>[3]</sup>。食管癌诊治工作十分繁重。食管的黏膜下层富含淋巴管,肌层外缺乏浆膜,早期阶段即可出现淋巴结转移。由于食管癌早期症状隐匿,直至出现吞咽困难才引起重视。有证据表明食管癌患者外周血循环中也存在肿瘤细胞,提示食管癌患者并非中晚期才发生血流转移<sup>[4]</sup>。因此许多患者确诊时已属中晚期。

晚期食管癌的严重狭窄、食管-气管瘘或食管-纵隔瘘、甚至是肿瘤复发造成狭窄,患者的主要症状是进食困难,营养缺乏,以至影响患者的生存期限。常用的反复扩张术、激光切割术、旁路再造术等均不够理想,并且患者非常痛苦,甚至难以忍受。对于不能根治手术的晚期食管癌患者目前多采用自膨式金属支架置入以改善经口进食。有学者采用短路手术与支架置入进行了比较,认为不能手术的恶性狭窄应以支架置入为首选<sup>[5]</sup>。虽然支架置入术确实能提高患者的生活质量,但对生存期的延长并不显著,对肿瘤本身的发展进程无任何影响。有研究发现,对不能手术切除的 T<sub>4</sub> 食管鳞癌患者,放化疗组 5 年生存率为 19%,而单纯放置食管支架组为 0% ( $P = 0.01$ ),放化疗组中位生存 10.8 个月,而后者仅 4.0 个月 ( $P < 0.01$ )<sup>[6]</sup>。由此可见,若采用食管支架改善吞咽困难等全身症状,再同时施行放疗则可收到良好效果<sup>[7]</sup>。外照射放疗为晚期食管癌主要治疗手段之一,由于放疗过程是“不连续性”,又常可伴发一些放射损伤,包括食管气管瘘、放射性肺炎、食管狭窄、食管溃疡等严重的并发症,影响放疗的效果,甚至危及生命,尚不能肯定是否可延长生存期<sup>[8]</sup>。

<sup>125</sup>I 粒子发射一种低能  $\gamma$  射线,其能量随距离衰减特别明显,因此可给予靶组织较外放疗更高的剂量,而周围正常组织损伤小,是一种理想的局部综合治疗手段。与外放疗相比,<sup>125</sup>I 近距离照射具有明显的生物学优势:肿瘤局部照射的持续时间长,放射剂量低,对周围正常组织损伤小,对肿瘤杀伤力强,并发症少<sup>[9]</sup>。我们课题组的基础研究也表明 <sup>125</sup>I 粒子周围的病理损伤仅在黏膜层和黏膜下层,主要表现为局部炎性反应,肉芽组织增生及纤维化,未发现严重损伤和并发症<sup>[10]</sup>。因此,将 <sup>125</sup>I 放射性粒子捆绑于食管支架上置入到病变部位,既可达解决患者吞咽困难又抑制肿瘤生长的目的。

回顾本院 6 年来,32 例食管癌患者在胃镜引导



下置入  $^{125}\text{I}$  食管内照射支架术操作便捷, 疗效显著, 术后生存时间平均  $(8.7 \pm 6.6)$  个月, 生存期较相关文献的普通支架置入术患者相比明显延长, 与文献报道相符<sup>[11]</sup>。在安全性方面, 粒子支架置入术后患者出现发热、胸痛、咳嗽、黑便的概率与既往文献相比也未出现并发症增多<sup>[11]</sup>; 而血常规、免疫功能也无明显异常, 也不增加住院天数, 显示内照射支架安全有效。食管支架置入后再狭窄是国内外公认的棘手问题, 目前尚无满意的解决措施。研究表明自膨式金属支架置入术后首次发生再狭窄时间  $> 3$  个月患者占全部病例的 73.9%, 而其中恶性肿瘤增生占 47.8%<sup>[12]</sup>。由此可见普通金属支架无法抑制肿瘤细胞生长, 因此具有较高的再狭窄发生率。而内照射支架则利用种子源的内照射作用, 抑制或减缓了肿瘤组织的生长及转移, 使发生再次狭窄的病例明显减少, 提高了生存时间及生存质量。本研究显示术后 4 个月内再次因组织良、恶性增生或支架移位所致吞咽困难者, 内照射组为 12.5% (4/32) 明显低于普通金属支架再狭窄发生率。由此可见, 内照射支架可成为解决支架术后再次狭窄发生率的途径之一, 值得进一步研究。

当然,  $^{125}\text{I}$  粒子捆绑食管支架治疗晚期食管癌在技术上要求支架和放射性粒子布位准确、粒子的剂量合理。种植粒子剂量的确立决定了准确提供有效杀灭癌细胞的辐射量, 在术前就要做出最佳的剂量治疗计划, 需要综合肿瘤大小、部位和病理类型来确定。通过本组观察回顾既往病例,  $^{125}\text{I}$  粒子内放疗支架能明显减轻食管癌的瘤负荷, 减少再狭窄的发生率, 有利于提高患者生存率。若在治疗中能应用合理的粒子剂量治疗计划, 将可能获得更好的效果和更少的不良反应, 因此, 建立行之有效的食管内照射支架剂量治疗计划系统、开展多中心的临床研究, 是进一步提高晚期食管癌生存时间和生存质量的必经之路。

综上所述,  $^{125}\text{I}$  种子源食管内照射支架临床初步应用安全、有效, 操作便捷, 能有效抑制食管恶性肿瘤的生长, 并能明显改善吞咽困难症状, 提高生活质量, 延长患者生存期, 值得临床进一步实践和

推广。

#### [参考文献]

- [1] 段纪俊, 陈万青, 张思维. 中国恶性肿瘤死亡率的国际比较 [J]. 中国社会医学杂志, 2009, 26: 377 - 378.
- [2] Baron TH. Expandable metal stents for the treatment of cancerous obstruction of the gastrointestinal tract [J]. N Engl J Med, 2001, 344: 1681 - 1687.
- [3] 王国清, 魏文强, 乔友林. 食管癌筛查和早诊早治的实践与经验 [J]. 中国肿瘤, 2010, 19: 4 - 8.
- [4] Liu Z, Jiang M, Yan F, et al. Multipoint quantification of multimarker genes in peripheral blood and micrometastasis characteristic in peri-operative esophageal cancer patients [J]. Cancer Lett, 2008, 261: 46 - 54.
- [5] Aoki T, Osaka Y, Takagi Y, et al. Comparative study of self-expandable metallic stent and bypass surgery for inoperable esophageal cancer [J]. Dis Esophagus, 2001, 14: 208 - 211.
- [6] Ludwig D, Dehne A, Burmester E, et al. Treatment of unresectable carcinoma of the esophagus or the gastroesophageal junction by mesh stents with or without radiochemotherapy [J]. Int J Oncol, 1998, 13: 583 - 588.
- [7] Hanazono K, Natsugoe S, Okumura H, et al. An effective treatment by chemoradiation therapy after stent insertion for advanced esophageal cancer with esophago-pulmonary fistula--report of a case [J]. Gan to Kagaku Ryoho, 2007, 34: 1275 - 1278.
- [8] Wong SK, Chiu PW, Leung SF, et al. Concurrent chemoradiotherapy or endoscopic stenting for advanced squamous cell carcinoma of esophagus: a case-control study [J]. Ann Surg Oncol, 2008, 15: 576 - 582.
- [9] Mohiuddin M, Rosato F, Barbot D, et al. Long-term results of combined modality treatment with I-125 implantation for carcinoma of the pancreas [J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1992, 23: 305 - 311.
- [10] 孙常波, 吕 宾, 包海标, 等.  $^{125}\text{I}$  粒子覆膜支架对正常食管组织的放射性损伤实验研究 [J]. 中华消化内镜杂志, 2008, 25: 366 - 369.
- [11] Guo JH, Teng GJ, Zhu GY, et al. Self-expandable esophageal stent loaded with  $^{125}\text{I}$  seeds: initial experience in patients with advanced esophageal cancer [J]. Radiology, 2008, 247: 574 - 581.
- [12] 张 烁, 吕 宾, 孟立娜, 等. 食管支架术后再次狭窄的成因及处理 [J]. 中华消化内镜杂志, 2008, 25: 154 - 155.

(收稿日期: 2011-03-03)