

## ·非血管介入 Non-vascular intervention·

## 覆膜支架联合介入化疗治疗恶性食管气管瘘的对照研究

严 烁, 曹 燕, 姜昊声, 方世明, 吴绍秋, 蒋霆辉, 茅爱武

**【摘要】 目的** 探讨覆膜支架置入联合介入化疗治疗恶性食管气管瘘的安全性和疗效,并与单纯支架置入治疗比较。**方法** 选择食管癌合并食管气管瘘 60 例患者行内支架置入联合介入化疗或单纯内支架置入治疗。60 例患者随机分为支架组(A 组)28 例、支架联合介入化疗组(B 组)32 例,定期随访观察两组的近、远期疗效,并对有效率、中位生存时间、并发症进行统计分析。**结果** 60 例患者中,58 例支架置入堵塞成功,成功率 96.7%。A 组中位生存时间为 3.6 个月,B 组为 8.7 个月,两组差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。B 组 1、3、6 个月时的有效率分别为 78.1%、68.8%、62.5%。并发症中食管支架再狭窄率,B 组低于 A 组。**结论** 内支架置入联合介入化疗能提高恶性食管气管瘘患者的中位生存期,并减少了支架带来的并发症,是一种安全、有效的治疗方法。

**【关键词】** 食管癌;恶性食管气管瘘;支架;动脉插管灌注化疗

中图分类号:R735.1 文献标志码:A 文章编号:1008-794X(2015)-04-0323-05

**Covered expandable metallic stent placement combined with interventional chemotherapy for malignant esophago-tracheal fistulae: a randomized comparison study** YAN Shuo, CAO Yan, JIANG Hao-sheng, FANG Shi-ming, WU Shao-qiu, JIANG Ting-hui, MAO Ai-wu. Department of Interventional Radiology, Affiliated Tongren Hospital, School of Medicine, Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200050, China

Corresponding author: MAO Ai-wu, E-mail: maoaw@sohu.com

**【Abstract】 Objective** To evaluate the safety and therapeutic effect of covered expandable metallic stent placement combined with interventional chemotherapy in treating malignant esophago-tracheal fistulae. **Methods** A total of 60 patients with esophago-tracheal fistula were enrolled in this study. The patients were randomly divided into control group ( $n=28$ ) and study group ( $n=32$ ). Patients of the control group were treated with covered stent implantation only, while patients of the study group were treated with combination use of covered stent implantation and interventional chemotherapy. All the patients were followed up regularly, the short-term and long-term results were determined, and the effect rate, median survival time and complications were statistically analyzed. **Results** Among the 60 patients, successful obstruction of the fistula was obtained in 58 with a success rate of 96.7%. The median survival time of the 58 patients was 5.8 months. The median survival time of the control group and the study group was 3.6 months and 8.7 months respectively, the difference between the two groups was statistically significant ( $P < 0.05$ ). The one-month, 3-month and 6-month effect rates were 78.1%, 68.8% and 62.5% respectively. The incidence of esophageal stent re-stenosis in the study group was much lower than that in the control group. **Conclusion** The combination use of covered stent implantation and interventional chemotherapy can effectively improve the median survival time of patients with malignant esophago-tracheal fistula, and reduce the occurrence of stent-related complications. Therefore, covered expandable metallic stent placement combined with interventional chemotherapy is an effective and safe treatment for malignant esophago-tracheal fistulae. (J Intervent Radiol,

DOI:10.3969/j.issn.1008-794X.2015.04.012

基金项目:上海市卫生局青年课题(2010Y023)

作者单位:200050 上海交通大学医学院附属同仁医院介入科

通信作者:茅爱武 E-mail: maoaw@sohu.com

2015, 24: 323-327)

**[Key words]** esophageal carcinoma; malignant esophago-tracheal fistula; stent; interventional chemotherapy

食管癌早期症状不显著,往往发现时已经是中晚期,无法进行手术切除,后续的姑息治疗包括放疗、化疗、激光、无水乙醇灭能、内支架置入等<sup>[1]</sup>。后期最严重的并发症当属食管气管瘘。内支架置入已是目前治疗恶性食管气管瘘的一种成熟手段<sup>[2]</sup>。但此类患者接受内支架置入成功封堵瘘口后,面临后续治疗的困难,传统的放化疗不良反应明显,中晚期患者的体质难以耐受,介入化疗治疗食管癌国内已有不少报道,疗效尚可<sup>[3-4]</sup>。自 2011 年 1 月至 2012 年 6 月,我科对筛选符合条件的 60 例恶性食管气管瘘患者进行内支架置入和介入化疗的随机对照研究,在支架置入成功率、再狭窄率、生存率上,取得了较好的效果,现报道如下。

## 1 材料与方法

### 1.1 材料

1.1.1 病例选择和排除标准 选择标准:① 有确切病理证实为食管癌;② 食管造影提示食管气管瘘存在;③ 患者 ECOG 评分为 0~3 分,意识清楚,能配合手术;④ 获得患者及家属的同意并签署知情同意书。病例排除标准:① 患者一般情况差,ECOG 评分为 4;② 非原发性食管癌引起的吞咽呛咳;③ 患者不能配合相关治疗方案,或无自主能力,或家属不同意治疗方案;④ 严重的肝肾功能不全。

1.1.2 临床资料 符合选择标准的 60 例患者随机分为两组:A 组 28 例,男 19 例,女 9 例,年龄 48~70 岁,平均(60±6)岁,病理类型为鳞癌 25 例,腺癌 3 例,病变位于食管上、中、下段分别为 5、15 和 8 例,采用单纯内支架置入堵瘘;B 组 32 例,男 23 例,女 9 例,年龄 45~78 岁,平均(62±9)岁,病理类型为鳞癌 29 例,腺癌 2 例,未分化癌 1 例,病变位于食管上、中、下段分别为 6、18 和 8 例,采取内支架置入堵瘘联合介入化疗。两组患者在性别、年龄、病理类型、病灶部位等方面经 *t* 检验,差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。

1.1.3 金属内支架的选择 根据术前胸部 CT 及食管造影检查,明确瘘口位置及周围毗邻结构关系,选择覆膜食管或气管支架,支架均选自国产南京微创有限公司的镍钛记忆合金自膨式支架,食管支架为两端蘑菇头状,直径为 16~20 mm,长度为 60~

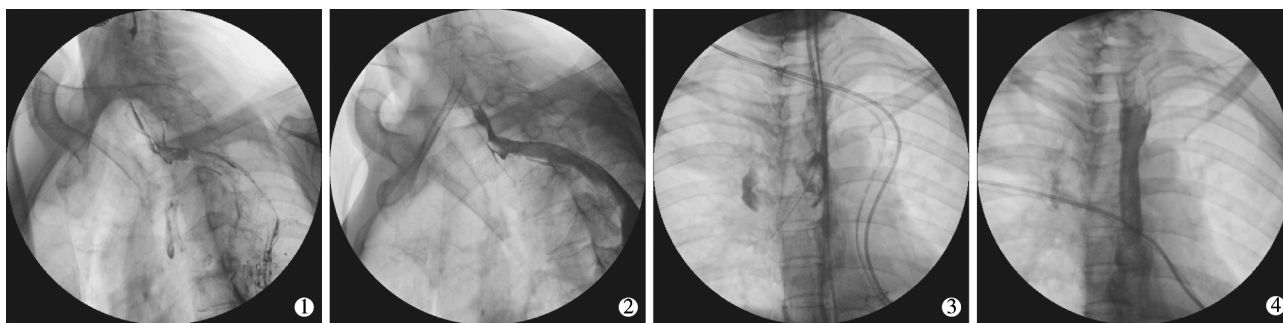
120 mm,外带回收线;气管支架为主气管或 Y 型支架,直径为 12~16 mm,长度为 40~60 mm。

### 1.2 方法

1.2.1 操作方法 A 组为单纯内支架置入堵瘘。内支架置入时,采用咽喉部局麻。吞入少量水溶性对比剂观察瘘口开口及近端情况选择定位参考标记。在 X 线监视下经口插入超滑导丝进入食管或气管内,可直接插送或引入导管,依靠导管的支撑和旋转调整,将超滑导丝插过病变段。由导丝交换导管引入特硬导丝后,引入支架输送器使其中支架(透视下可视)越过病变段定位标记,缓慢释放并使支架近端置于病变段上方。术后再次吞入少量水溶性对比剂观察有无渗漏 X 线征象。

B 组为内支架置入堵瘘联合介入化疗。内支架置入过程同上。在支架置入后 1 周内,行选择性动脉内化疗药物灌注。采用 Seldinger 技术穿刺股动脉,经鞘管插入 Cobra 导管,其中食管上段血供多来源于左右支气管动脉、锁骨下动脉,中段血供来源于食管固有动脉,下段血供来源于食管固有动脉、支气管动脉、左膈下动脉、胃左动脉,导管插至相应供血动脉,行血管造影观察有无肿瘤异常染色,并行化疗药物灌注。一般选择化疗药物为顺铂、氟尿嘧啶、紫杉醇、吡柔比星,通常间隔 3 周为 1 个疗程,第 4 次后可延长间隔为 6~8 周。若有肝转移灶患者,可经肝总动脉超选至肝固有动脉,行血管造影观察有丰富肿瘤血管后,给予超液态碘化油混合明胶海绵颗粒灌注栓塞肿瘤血管分支。典型病例见图 1。

1.2.2 术后随访及观察指标 所有支架置入患者术后第 3 天均进行食管造影以了解支架复张及移位情况。出院后随访采用患者定期返院复查和工作人员每月电话随访为主要随访方式,如患者死亡其相关随访项目即终止。随访包括:每月 1 次血常规常规检查、肝肾功能、肿瘤指标(CEA、CA19-9、CA724、SCC、细胞角蛋白 19 片段)。每 3 个月复查胸部 CT。评估吞咽困难症状,按照 Stooler 分级法划分:0 级能进各种饮食;Ⅰ级能进软食;Ⅱ级能进半流质饮食;Ⅲ级只能进流质饮食;Ⅳ级进流质饮食及水困难。内支架置入后即开始随访生存期,进行两组患者生存率及中位生存期比较。两组随访期间



①食管癌术后肺门转移,食管气管瘘,介入气管置管堵瘘前;②堵瘘后;③食管癌双肺和纵隔转移,食管气管瘘,食管支架堵瘘前;④堵瘘后

图 1 两组内支架置入堵瘘前后食管造影图

均未再行其他化疗、放疗或生物治疗等。

### 1.3 统计学处理

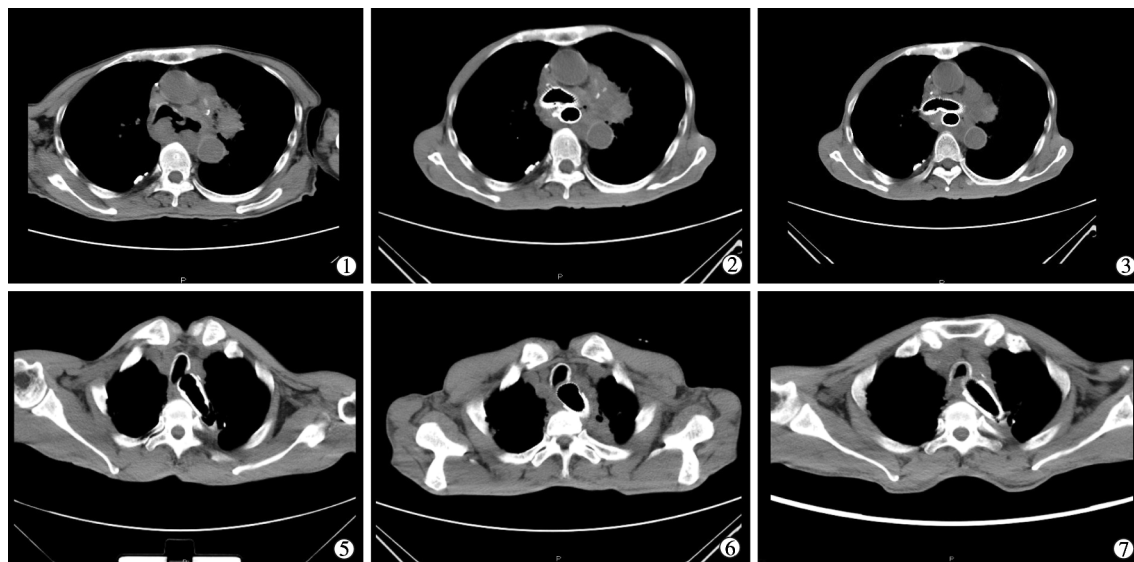
采用统计软件 SPSS 20.0 进行数据处理,计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,采用  $t$  检验;计数资料以 % 表示,采用  $\chi^2$  检验,两组生存率和中位生存期比较采用 log-rank 检验,  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 近期疗效

60 例患者内支架置入均一次成功,共置入食管

支架 47 枚,气管支架 25 枚,均为带膜支架,其中 2 例患者内支架置入后复查食管造影提示对比剂仍有少量渗漏入瘘口,予重新行胸部 CT 检查了解瘘口周围情况后,再次行内支架置入,共置入 1 枚食管支架,1 枚气管支架后堵瘘成功。术后 1 周评估吞咽功能,所有患者均能达到 II 级以上。32 例患者(B 组)行后续介入化疗。1、3 和 6 个月复查胸部 CT,根据 WHO 所颁布的有关实体瘤化学治疗的疗效评价标准评估:CR+PR 占总病例百分比为有效率,B 组 1、3、6 个月的有效率为 78.1% (25/32)、68.8% (22/32)、62.5% (20/32)。见图 2



①②③同一患者食管癌,食管气管瘘,食管、气管支架置入堵瘘后,行 3 次介入化疗,左肺门转移灶较前缩小,示有效;④⑤⑥同一患者食管癌术后,食管气管瘘,食管支架置入堵瘘后,行 2 次介入化疗,出现气管中上段新生物,示无效

图 2 B 组中 2 例内支架置入堵瘘后联合介入化疗随访胸部 CT

### 2.2 远期疗效

60 例患者接受随访,随访至 2013 年 6 月,其中失访 2 例,随访率 96.7%,平均随访 6.4 个月,其中 4 例患者内支架置入后再次出现食管气管瘘,平均出现时间为 5.7 个月。3 例予取出原有食管支架后,2

例再次重新置入食管支架堵漏成功,2 例予再次置入气管支架堵漏成功。B 组的生存率和中位生存时间优于 A 组,其中生存率采用 log-rank 检验,提示差异有统计学意义 ( $\log\text{-rank}=28.298, P=0.000$ )。A 组的中位生存时间为 3.6 个月,B 组的中位生存时



间为 8.7 个月(图 3)。

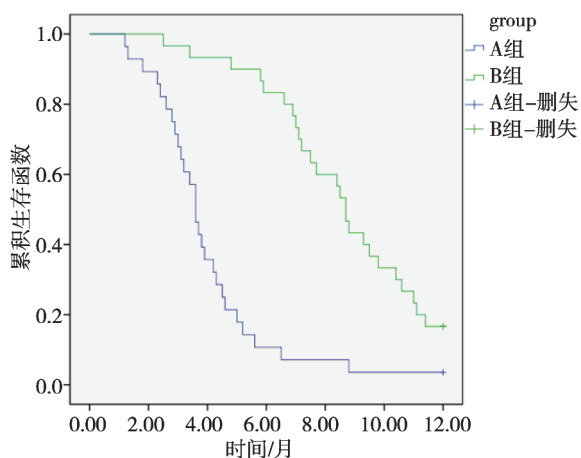


图 3 两组患者的累积生存曲线比较

### 2.3 并发症

两组患者均未出现上消化道大出血、食管破裂穿孔、纵隔脓肿、气管压迫等严重并发症。骨髓抑制 B 组发生率高于 A 组,食管支架再狭窄率 B 组发生率低于 A 组,予对症处理后症状缓解,无化疗相关性死亡。其他消化道出血、肺部感染、再次食管气管瘘、胸痛、支架移位、胃食管反流等并发症,两组无明显差异,见表 1。至随访期末,计有 52 例患者死亡,未见与内支架及介入化疗直接相关的死因,死亡原因主要为肿瘤进展、全身衰竭等。

表 1 两组患者随访期间并发症比较

并发症	A 组(28 例)	%	B 组(32 例)	%
出血	3	10.7	4	12.5
支架再狭窄	4	14.3	2	6.3
胸痛	16	57.1	19	59.4
支架移位	2	7.1	3	9.4
食管气管瘘	2	7.1	2	6.3
骨髓抑制	0	0	5	15.6
肺部感染	5	17.9	6	18.8

### 3 讨论

据文献报道,食管气管瘘在 1%~22% 食管恶性肿瘤患者中存在,且发现时患者已无法耐受进一步积极的手术治疗<sup>[2]</sup>。1990 年之前,传统的非自膨式塑料支架用于食管内封堵瘘口,但 15%~40% 患者术后出现穿孔、出血、再狭窄、支架移位等并发症<sup>[5]</sup>。1990 年 Song 等首次引入自膨式覆膜支架治疗食管气管瘘获得成功,封堵成功率在 67%~100%<sup>[2,6]</sup>。恶性食管气管瘘难以自行愈合,支架置入后的再次放化疗过去常被认为可能引起肿瘤坏死,造成瘘口扩大,所以患者往往因缺乏后续治疗,中位生存期较短。本研究采用内支架置入堵瘘联合介入化疗,并

与单纯内支架置入对照,比较其有效性和安全性。

本组患者因为食管气管瘘无法进食,合并感染及肿瘤消耗等因素,全身情况差,经过内支架置入后短时间也无法改善体质,往往无法耐受全身化疗,通过高选择性动脉内插管局部灌注化疗,使肿瘤局部药物浓度提高,并减少了全身化疗所带来的不良反应,延长患者生存期。Balazs 等<sup>[7]</sup>报道,内支架置入组的中位生存期为 3.4 个月,远高于鼻饲组的 1.1 个月和保守治疗组的 1.3 个月。Song 等<sup>[2]</sup>报道,在行内支架置入的患者中,成功堵瘘的患者中位生存期为 15.1 周,堵瘘失败的只有 6.2 周。本研究中 A 组的中位生存时间为 3.6 个月,与文献报道的近似,B 组的中位生存时间为 8.7 个月,较文献报道的明显延长。

本组 60 例患者均顺利完成内支架置入,其中 32 例患者完成后续的介入化疗,患者未出现上消化道大出血、食管破裂穿孔、纵隔脓肿、气管压迫等严重并发症。Balazs 等<sup>[7]</sup>报道 188 例恶性食管气管瘘的患者经内支架置入封堵瘘口,77% 患者瘘口成功封闭并恢复进食。本研究中 2 例患者内支架置入后仍有进食后呛咳,行食管造影提示支架上缘与食管贴壁不良为主要原因,可采用再次行支架置入或组织胶封堵支架上缘与食管壁间隙。我们认为,若同时合并食管狭窄的食管气管瘘,食管支架的直径常采用 18 mm。本组支架置入封堵成功率为 96.7%。据文献报道,覆膜支架置入后再狭窄的发生率为 9%<sup>[8]</sup>。肿瘤组织的增生和长入均为支架置入后再狭窄的原因,狭窄往往位于支架的上下两缘,良性组织增生亦是部分原因。B 组的支架置入后再狭窄发生率低于 A 组,说明介入化疗对抑制肿瘤生长起到了一定的作用。文献报道恶性食管癌患者未行支架置入的出血发生率为 5%~8%,有支架置入的发生率为 1%~12%,主要由于支架挤压组织坏死,肿瘤的自然进程和支架未覆膜端口对组织的损伤<sup>[9]</sup>。本研究中两组患者均未有致死性的消化道大出血,因为在设计过程中已经注意避开主动脉壁。一般出血为少量呕吐咖啡色液体或解黑便,出血量较小,且容易控制。本研究 A 组的消化道出血发生率为 10.7%,B 组的消化道出血发生率为 12.5%,均予对症处理后好转。胸痛主要来源于食管壁肿瘤组织在支架置入后扩张压迫所致,同时胃食管反流亦会加重这一症状。本研究中靠近颈段支架直径均不超过 18 mm,同时采用介入化疗治疗肿瘤,应对胸痛有所减轻,但两组相比,胸痛发生率无明显差异,可能因为支

架设计合理,疼痛程度较轻。靠近食管贲门段的覆膜支架,往往因支架下缘附着面大,而易于移位,同时肿瘤放化疗后的体积缩小、支架扩张不充分、支架置入前狭窄部位的过度扩张,食管蠕动过强均可能使支架易于移位<sup>[10]</sup>。因此,本研究对于狭窄程度不显著的食管下端,在支架置入后均留置外固定线,并于随访期间多次复查食管造影,观察支架有无移位,待支架稳固后,可拆除外固定线,若支架有明显下滑,可通过内镜下牵拉外固定线调整支架位置。本研究中,A 组支架移位 2 例,B 组支架移位 3 例,均在内镜下调整支架位置。Song 等<sup>[2]</sup>报道在 49 例堵瘻成功的患者中有 17 例再次出现食管气管瘻,平均 4.8 周,其原因主要还是肿瘤进展、食物或增生组织长入支架和支架覆膜损坏,嘱患者嚼碎食物后吞咽,能够减少因为食物因素引起的相关并发症。支架上下缘增生可采用球囊扩张或再次置入支架解决。

文献报道消化道大出血、呼吸困难、食管穿孔、再次食管气管瘻、支架移位等主要并发症的发生率为 25%,因支架置入直接相关的病死率为 0.5%~2%<sup>[11]</sup>。本研究中共有 9 例患者出现主要并发症,没有因内支架置入及介入化疗直接相关的死因。我们认为在食管气管瘻的支架置入及介入化疗操作时应注意以下几点:①术前应完善食管造影及胸部 CT 检查,详细了解瘻口位置及周围食管、气管情况,必要时可行气管三维重建。若发现食管狭窄明显,气管尚通畅,可先行食管支架置入堵瘻;若气管已存在狭窄,食管狭窄不明显,可直接行气管支架置入堵瘻,若瘻口靠近气管隆突,可行 Y 型气管支架置入,隆突以上主气管支架,需注意防止支架下滑,支架上覆膜滑落至气管分叉处,影响支气管通气,必要时直径可略大,以不压迫气管软骨环为主;若气管、食管均有狭窄,需先置入气管支架后,再考虑置入食管支架,同时要考虑到两枚支架对其之间组织的挤压作用,可能出现坏死或破裂大出血。②食管中下段在膈裂孔处形成一定角度,且因紧邻心脏受心跳搏动影响,极易使覆膜支架下滑移位,故对跨越贲门出口选择支架应考虑稳定性,可留置外牵引线固定。③为确保支架放置准确到位,建议在 X 线监视下操作,以便能及时发现问题是否经瘻口误入食管腔外。④食管上段的疼痛及异物感明显且病例

个体差异较大,故支架放置前可用球囊导管行耐受扩张试验。既能根据患者个体差异酌情选用合适的支架管径,又能使患者在支架置入前有一个适应耐受的过程。⑤食管癌动脉插管灌注化疗时,要注意支气管动脉可能与脊髓动脉共干,对比剂和化疗药物的使用要慎重,避免出现脊髓损伤。

综上所述,内支架置入联合介入化疗治疗恶性食管气管瘻对比单纯内支架置入,提高了患者的生存时间,一定程度上减少了支架带来的一些并发症,是一种安全、有效的治疗方法,具有一定的临床应用价值,值得在临床上推广使用。

# 参考文献

- [1] Enzinger PC, Mayer RJ. Esophageal cancer [J]. N Engl J Med, 2003, 349: 2241-2252.
- [2] Shin JH, Song HY, Ko GY, et al. Esophagorespiratory fistula: long-term results of palliative treatment with covered expandable metallic stents in 61 patients[J]. Radiology, 2004, 232: 252-259.
- [3] 魏 磊. 食管支架联合介入化疗治疗中晚期食管癌[J]. 基层医学论坛, 2011, 15: 102-103.
- [4] 马振禄, 井 鹏, 张效民, 等. 覆膜支架治疗 158 例食管癌贲门癌狭窄及食管瘻患者并发症及疗效分析[J]. 中国肿瘤临床与康复, 2013, 20: 774-777.
- [5] Weigert N, Neuhaus H, Rosch T, et al. Treatment of esophagorespiratory fistulas with silicone-coated self-expanding metal stents[J]. Gastrointest Endosc, 1995, 41: 490-496.
- [6] Balazs A, Galambos Z, Kupcsulik PK. Characteristics of esophagorespiratory fistulas resulting from esophageal cancers: a single-center study on 243 cases in a 20-year period[J]. World J Surg, 2009, 33: 994-1001.
- [7] Balazs A, Kupcsulik PK, Galambos Z. Esophagorespiratory fistulas of tumorous origin. Non-operative management of 264 cases in a 20-year period[J]. Eur J Cardiothorac Surg, 2008, 34: 1103-1107.
- [8] Adam A, Ellul J, Watkinson AF, et al. Palliation of inoperable esophageal carcinoma: a prospective randomized trial of laser therapy and stent placement[J]. Radiology, 1997, 202: 344-348.
- [9] Sarper A, Oz N, Cihangir C, et al. The efficacy of self-expanding metal stents for palliation of malignant esophageal strictures and fistulas[J]. Eur J Cardiothorac Surg, 2003, 23: 794-798.
- [10] 赵剑波, 曾庆乐, 陈 勇, 等. 食管支架术后支架贴壁不良综合征的初步探讨[J]. 介入放射学杂志, 2010, 19: 141-145.
- [11] Baron TH. Expandable metal stents for the treatment of cancerous obstruction of the gastrointestinal tract [J]. N Engl J Med, 2001, 344: 1681-1687.

(收稿日期:2014-06-04)

(本文编辑:俞瑞纲)