

·非血管介入 Non-vascular intervention·

气道内金属支架置入术联合放射性粒子植入
对比放疗治疗肺癌气道狭窄的临床研究

龚 正, 张彩云, 王艳华, 龚 萍, 董传江, 陈世雄

【摘要】 目的 比较气道内金属支架置入术联合应用放射性粒子与气道内金属支架置入术联合放疗治疗肺癌患者气道狭窄的疗效及不良反应。**方法** 将 46 例肺癌患者分为两组, 治疗组和对照组各 23 例。治疗组采用气道内金属支架置入术联合应用放射性粒子, 对照组采用气道内金属支架置入术联合放疗。观察两组 6 个月、1 年、2 年生存率, 呼吸困难间隔时间, 肿瘤体积缩小比例, 2 年内患者气管镜治疗次数及住院天数等疗效; 以及治疗后发生消化道反应、白细胞减少等不良反应。**结果** 两组患者 6 个月生存率无显著差异, 治疗组患者 1 年生存率、2 年生存率高于对照组。治疗组患者肿瘤体积缩小比例、再发呼吸困难间隔时间长于对照组。2 年内治疗组患者气管镜治疗次数及住院天数少于对照组。**结论** 气道内金属支架置入术联合局部放射性粒子植入治疗肺癌气道狭窄的疗效优于气道内金属支架置入术联合放疗。

【关键词】 金属支架; 肺肿瘤; ^{125}I 放射性粒子

中图分类号: R734.2 文献标志码: A 文章编号: 1008-794X(2016)-10-0870-04

Metal stent plus radioactive ^{125}I seed implantation for the treatment of airway stenosis caused by pulmonary carcinoma: clinical comparison with metal stent plus radiotherapy GONG Zheng, ZHANG Cai-yun, WANG Yan-hua, GONG Ping, DONG Chuan-jiang, CHEN Shi-xiong. *Respiratory Diseases Research Institute of China Three Gorges University, Department of Respiratory, Yichang Municipal Central People's Hospital, Yichang, Hubei Province 443003, China*

Corresponding author: CHEN Shi-xiong, E-mail: gongzheng119898@163.com

【Abstract】 Objective To compare the therapeutic results and adverse effects of metal stent plus radioactive ^{125}I seed implantation with those of metal stent plus radiotherapy in treating airway stenosis caused by pulmonary carcinoma. **Methods** A total of 46 patients with pulmonary carcinoma were divided into the study group ($n=23$) and the control group ($n=23$). Metal stent plus radioactive ^{125}I seed implantation was employed for the patients of the study group, while metal stent plus radiotherapy was adopted for the patients of the control group. The 6-month, one-year and two-year survival rate, the interval time of dyspnea, the reduction ratio of tumor volume, the frequency of bronchoscopic treatment and the hospitalization days within two years, the post-treatment adverse reactions, such as gastrointestinal reactions, leukopenia, etc. were recorded. **Results** No statistically significant difference in 6-month survival rate existed between the two groups; the one-year and two-year survival rates of the study group were higher than those of the control group. The reduction ratio of tumor volume in the study group was higher than that in the control group, and the interval time of dyspnea in the study group was longer than that in the control group. Within two years after the treatment, the times of bronchoscopic treatment and the hospitalization days of the study group were less than those of the control group. **Conclusion** In treating airway stenosis caused by pulmonary carcinoma,

DOI: 10.3969/j.issn.1008-794X.2016.10.008

基金项目: 湖北省卫生计生委科研项目(WJ2015MB173)、宜昌市卫生科技项目(A14301-06)、宜昌市中心人民医院科研发展基金(KFJ2013009)

作者单位: 443003 湖北宜昌 三峡大学呼吸病研究所、宜昌市中心人民医院呼吸科(龚正、张彩云、董传江、陈世雄); 兴山县人民医院(王艳华); 秭归县人民医院(龚萍)

通信作者: 陈世雄 E-mail: gongzheng119898@163.com

metal stent plus radioactive ^{125}I seed implantation is superior to metal stent plus radiotherapy. (J Intervent Radiol, 2016, 25: 870-873)

【Key words】 metal stent; pulmonary carcinoma; radioactive ^{125}I seed

气道狭窄是晚期肺癌常见并发症,重度气道狭窄常导致痰液引流不畅,进而引起阻塞性肺炎、呼吸衰竭、窒息。气道内金属支架可迅速解除呼吸道梗阻,放射性粒子植入可促使梗阻气道周围癌细胞凋亡及坏死,延缓患者呼吸困难再发时间^[1]。我科于 2011 年 5 月至 2013 年 10 月采用电子支气管镜引导下气道内金属支架置入术联合局部放射性粒子治疗肺癌气道狭窄患者,取得了较好效果。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 临床资料 本组为 2011 年 5 月至 2013 年 5 月在我院呼吸内科住院治疗患者,共 46 例,血气分析提示呼吸衰竭,经病理学确诊为肺癌,电子支气管镜、肺部 CT 检查诊断为肺癌导致气道狭窄,采用英国医学研究委员会改良的呼吸困难量表 (Modified Medical Research Council dyspnea scale, MMRC)评分达到 4 级患者^[2]。采用随机数字表法,46 例患者随机分为治疗组及对照组,每组 23 例,治疗前两组患者行 CT 增强扫描并三维成像,观察患者病灶形态、体积和位置,确认狭窄部位。根据肿瘤体积的 3 个垂直的直径,使用三维成像数据计算治疗组患者 ^{125}I 粒子数,采用电子支气管镜将 ^{125}I 粒子导入肺部病灶, ^{125}I 粒子植入端间距 10 mm,层间距 15 mm,照射剂量 50~65 Gy,放射源强度为 20~25 mCi。治疗组采用气道内金属支架置入术联合植入放射性粒子,植入粒子后患者穿戴铅衣,定期测量射线剂量。同时嘱患者与周围人隔离 1 m 以上。对照组采用气道内金属支架置入术联合外放疗,放疗剂量 50~65 Gy。所有患者均有适应证,无禁忌证。研究经过医院伦理委员会审查通过。签知情同意书,患者及家属同意治疗方案。术前查血常规、凝血功能、肝肾功能、心电图、心脏彩超,电子支气管镜测量狭窄程度及周围管腔直径。

1.1.2 主要设备 电子支气管镜(型号:Olympus BF-240),气管金属支架(南京微创医学科技有限公司生产,直径有 12、14、16、18 mm,长度有 30、40、50 mm 等规格。根据患者术前气管镜检查及三维 CT 检查测量患者气管及主支气管直径,气管内使用直径为 16、18 mm 支架,左右主支气管内使用直径为

12、14 mm 支架),导丝(直径 0.9 mm 长度 2 600 mm),植入器(直径 6 mm,长度 550 mm)。根据术前测量、检查结果选用金属支架,支撑力一般为中等强度,根据病灶大小选择合适支架长度。使用前将金属支架放入生理盐水中。放射性粒子 ^{125}I 由中国原子能院生产,半衰期 60 d,粒子活度 0.7 mCi。国产粒子植入器械、粒子植入校准装置及一次性粒子植入专用针。

1.2 方法

1.2.1 术前准备 治疗组患者术前禁食 6 h,术前 10 min 苯巴比妥 0.1 肌内注射,阿托品 0.5 mg 皮下注射。

1.2.2 气道内金属支架置入术联合放射性粒子植入术 先行射频烧灼及 CO_2 冷冻处理气管狭窄部位肿瘤组织,气管镜确认支架放置部位。将 ^{125}I 安装到支架的碘粒子固定管中,通常 1.5 cm 长度安装一层 ^{125}I 粒子,两端各一层,中段等距离放置。每层 4 粒 ^{125}I 粒子。安放在同一平面内,两层之间 ^{125}I 粒子位置相互交错。必要时可直接将放射性粒子注射于肿瘤组织内。全麻下插入喉罩接呼吸机控制通气,气管镜进入气管狭窄处,由活检孔植入导丝并越过狭窄部位 3~5 cm 固定,导丝位置远离狭窄远端,防止导丝脱出。随后退出气管镜。将装有金属支架的置入器沿导丝经鼻腔插入气管。到达狭窄处,根据导丝先前标记处固定,随后确认位置无误后退外套管。气管镜再次进入支架放置部位,检查支架放置位置,若有偏差,可采用异物钳调整支架位置,直至肉眼观察支架放置位置良好为止。根据体视学原理^[3],调取 CT 图片,用点测计数法测出肿瘤的原始数据,并计算出肿瘤体积。

1.2.3 对照组治疗 气道由金属支架置入联合外放疗,放疗剂量为 50~65 Gy。

1.2.4 疗效评价 首次治疗后,统计患者第二次发作呼吸困难间隔时间、2 个月时肿瘤体积缩小比例、6 个月生存率、1 年生存率、2 年生存率、2 年内气管镜治疗次数及住院天数,治疗期间恶心、呕吐消化道症状、白细胞降低等不良反应。

1.3 统计学方法

采用 SPSS 21.0 软件分析, $P < 0.05$ 为差异有统

计学意义。计量资料采用 t 检验, 计数资料采用 χ^2 或 Fisher 精确检验。

2 结果

2.1 两组患者 6 个月、1 年、2 年生存率比较

46 例患者共置入金属支架 46 枚。其中气管上段 9 例(19.5%), 气管中段 18 例(39.1%), 气管下段 9 例(19.5%); 左主支气管开口处 2 例(4.3%), 右主支气管 8 例(17.3%)。治疗组 23 例患者粒子外挂于金属支架表面, 其中 21 例患者同时经支气管镜向纵隔内肿瘤组织注入粒子。支架置入后, 全部患者呼吸困难及呛咳症状立即缓解。气管镜下清理狭窄远端气道内分泌物并抗感染治疗, 阻塞性肺炎 3~7 d 消退。治疗组术后 1~6 个月无患者死亡, 对照组患者 1~6 个月死亡 1 例。两组患者 6 个月生存率无明显差异, 对照组患者 1 年内死亡 8 例, 2 年内死亡 13 例, 而治疗组 1 年内死亡 1 例, 2 年内死亡 6 例, 治疗组 1 年生存率及 2 年生存率显著高于对照组 ($P=0.009$, 表 1)。

表 1 两组患者 6 个月、1 年、2 年生存率比较(%)

组别	n	6 个月生存率	1 年生存率	2 年生存率
对照组	23	22(95.6%)	15(68.1%)	10(43.4%)
治疗组	23	23(100%)	22(95.6%)	17(73.9%)
χ^2		1.022	6.768	4.393
P 值		0.312	0.009	0.036

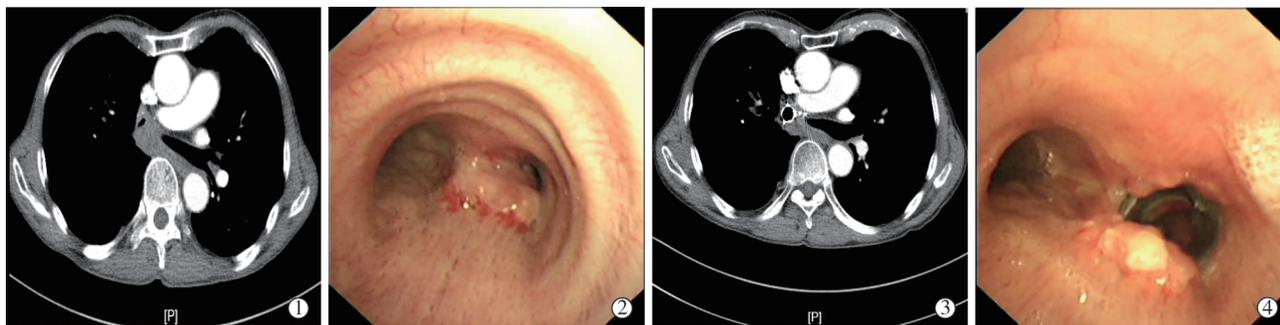
1, 2 年生存率比较 $P<0.05$

2.2 两组患者第 2 次呼吸困难间隔时间、肿瘤体积缩小比例、总生存期比较

术后所有患者均因再发呼吸困难行第 2 次治疗, 治疗组 2 次治疗间隔时间长于对照组, 2 个月时两组患者肿瘤体积均较治疗前缩小, 治疗组患者肿瘤体积缩小比例大于对照组。2 年内治疗组患者气管镜治疗次数及住院天数少于对照组(表 2、图 1)。

表 2 两组患者第 2 次呼吸困难间隔时间、肿瘤体积缩小比例比较

组别	n	第 2 次呼吸困难间隔时间/d	2 个月时肿瘤体积缩小比例/%	气管镜介入治疗次数	住院天数/d
对照组	23	45.0±5.0	3.7±1.3	7.2±0.7	64.5±6.7
治疗组	23	59.0±6.0*	11.6±2.2*	5.0±0.6*	42.8±5.6*
P 值		$P<0.05$	$P<0.05$	$P<0.05$	$P<0.05$



①患者术前肺部增强 CT 提示右侧主支气管狭窄, 纵隔淋巴结转移; ②电子支气管镜下见右主支气管及中间段支气管新生物; ③行右主支气管粒子支架置入术及右主支气管及隆突下粒子植入术, 术后 2 个月后复查肺部 CT 提示右主支气管肿块较前缩小; ④手术 2 个月后复查气管镜示右主支气管支架位置良好, 管腔内肿瘤浸润, 管腔通畅

图 1 治疗组患者手术前后 CT 和气管镜检图

2.3 两组患者不良反应比较

如表 3 所示, 治疗组患者发生恶心、呕吐 3 例(3.0%), 低于对照组的 15 例(65.2%)。治疗组患者未出现白细胞减少等骨髓抑制现象。对照组中 14 (60.8%) 例患者出现白细胞减少。提示气道内金属支架置入术联合放射性粒子不良反应发生远低于对照组 ($P<0.05$)。

表 3 2 组患者不良反应情况对比

组别	n	恶心、呕吐	白细胞减少
对照组	23	15(65.2%)	14(60.8%)
治疗组	23	3(13.0%)	0
P 值		0.000 9	<0.05

3 讨论

据报道, 20%~30% 的肺癌患者可出现气道狭窄, 0.6%~21% 气管狭窄患者需要气管切开, 而需要紧急气管插管的气管狭窄患者达到 6%~21%^[4]。气道支架可缓解患者呼吸困难, 改善肺功能, 提高生存质量^[5]。金属支架置入安全且简单易行, 统计表明 82%~97% 气道狭窄患者可成功置入支架^[6]。

本研究在全麻下使用金属支架联合放射性粒子置入治疗肺癌患者气道狭窄取得较好疗效, 支架置入气管后, 呼吸道梗阻症状迅速解除, 麻醉苏醒后呼吸困难症状立即缓解。但癌组织可继续紧贴金属支架壁缓慢生长, 可再次堵塞气道。

放射性粒子可持续局部释放射线杀伤癌细胞,半衰期为 60 d,平均辐射量子及组织穿透距离分别为 28 KeV、1.7 cm 左右,在病灶中心持续释放射线,射线通常可维持 3 个月,增加粒子数量可增强疗效,粒子数量通常应低于 100 粒以内^[5]。放射性粒子支架可延缓患者气道内肿瘤生长速度,减少患者气道再堵塞时间,但支架上所置粒子有效辐射半径 10 cm 左右,不能杀伤原发肿瘤,因此,本研究的部分患者中,采用气管镜将放射性粒子植入肿瘤组织内。放射性粒子则对患者食管及骨髓造血功能影响小,而放疗单次射线剂量大,同时涉及精确定位等复杂操作,常常出现暂时性白细胞减少,恶心、呕吐、食管溃疡等并发症。本研究发现治疗组终末生存期长于对照组,提示支架置入联合放射性粒子植入可延长患者生存期,改善患者生活质量。粒子植入肿瘤组织,少数患者可出现粒子迁移,但未见有严重并发症。Chen 等^[7]报道了 1 例前列腺癌植入粒子后迁移至肺部。Zhang 等^[8]采用放射性粒子植入联合吉西他滨(GP)方案化疗治疗 24 例晚期非小细胞肺癌患者,患者终末生存期较单独应用 GP 方案化疗延长,未出现咯血、气管食管瘘等不良反应。提示放射性粒子植入治疗肺癌是有效且安全的。Niu 等^[9]采用气管镜为 15 例晚期肺癌并发肺不张的患者植入放射性粒子,发现 24 个月的肺持续复张患者达到 50%,KPS 评分较治疗前显著改善,所有患者均未出现大咯血及死亡。提示放射性粒子 ¹²⁵I 植入可改善患者生存质量。有采用放射性粒子联合洛铂及碘油经皮注入晚期肺癌瘤体内,36 例患者中,完全缓解 4 例、部分缓解 24 例、稳定者 4 例,有效率达到 77.8%,部分患者出现轻微胃肠道反应及白细胞减少,但未出现严重不良反应。还采用冷冻及经皮植入放射性粒子治疗非小细胞肺癌,发现两者有协同作用。本研究使用在肿瘤组织内植入放射性粒子及支架外挂粒子,延缓气道内肿瘤及局部肉芽组织生长,延长再次肉芽组织冷冻切除术间隔时间,提高了患者生存质量。患者治疗期间未出现严重消化道反应及骨髓抑制,而放疗反应患者白细胞减少等骨髓抑制发生率高,提示放射性粒子较放疗不良反应小。患者 2 个月时候平均肿瘤体积缩小达 11.6%,

1 年生存率、2 年生存率显著提高,而 6 个月生存率无明显变化,提示支架对前期治疗效果佳,而放射性粒子可后期持续发挥疗效,改善患者预后。患者气管镜介入治疗次数及住院天数减少,患者生活质量提高。

本研究患者均为晚期肺癌,提高患者生存质量及改善预后尤其重要,使用金属支架置入术联合放射性粒子植入治疗气道狭窄取得了较好的疗效。金属支架置入术联合放射性粒子植入是一种较好的改善肺癌气道狭窄、患者生存质量及预后的技术。

[参考文献]

- [1] Bolliger CT, Sutedja TG, Strausz J, et al. Therapeutic bronchoscopy with immediate effect: laser, electrocautery, argon plasma coagulation and stents[J]. *Eur Respir J*, 2006, 27: 1258-1271.
- [2] 顾连兵,席伟,陈骏,等. 气管内支架置入抢救气管重度狭窄性急性呼吸困难[J]. *介入放射学杂志*, 2012, 21: 507-509.
- [3] Manaye KF, Wang PC, O'Neil JN, et al. Neuropathological quantification of dtg APP/PS1: neuroimaging, stereology, and biochemistry[J]. *Age (Dordr)*, 2007, 29: 87-96.
- [4] Bacon JL, Patterson CM, Madden BP. Indications and interventional options for non-resectable tracheal stenosis[J]. *J Thorac Dis*, 2014, 6: 258-270.
- [5] 王忠敏,赵真真,茅爱武. 非小细胞肺癌介入治疗现状[J]. *介入放射学杂志*, 2014, 23: 272-276.
- [6] Gaafar AH, Shaaban AY, Elhadidi MS. The use of metallic expandable tracheal stents in the management of inoperable malignant tracheal obstruction[J]. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 2012, 269: 247-253.
- [7] Chen WC, Katcher J, Nunez C, et al. Radioactive seed migration after transperineal interstitial prostate brachytherapy and associated development of small-cell lung cancer[J]. *Brachytherapy*, 2012, 11: 354-358.
- [8] Zhang S, Zheng Y, Yu P, et al. The combined treatment of CT-guided percutaneous ¹²⁵I seed implantation and chemotherapy for non-small-cell lung cancer[J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2011, 137: 1813-1822.
- [9] Niu L, Zhou L, Xu K, et al. Combination of cryosurgery and iodine-125 seeds brachytherapy for lung cancer[J]. *J Thorac Dis*, 2012, 4: 504-507.

(收稿日期:2015-10-13)

(本文编辑:俞瑞纲)