

·非血管介入 Non-vascular intervention·

携带 ^{125}I 粒子支架与普通支架治疗中晚期食管癌的临床对照研究

田红岸, 余开湖, 郑小宁, 余炫颀, 杜希剑

【摘要】 目的 评价携带 ^{125}I 粒子支架治疗中晚期食管癌的临床价值。方法 2013 年 7 月至 2015 年 12 月应用食管支架治疗中晚期食管癌 64 例, 根据是否自愿接受 ^{125}I 粒子支架分为两组: 普通支架组 (A 组) 28 例, ^{125}I 粒子支架组 (B 组) 36 例。 ^{125}I 粒子根据治疗计划系统 (TPS) 和肿瘤形态适形综合布源。比较两组支架置入成功率、并发症发生率、吞咽困难改善率、支架通畅率、平均住院时间、住院费用及生存期。结果 两组支架置入成功率及短期吞咽困难缓解率均为 100%; 12 个月内 B 组患者食管支架通畅率明显高于 A 组, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 平均住院时间两组差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 平均住院费用两组有显著性差异 ($P < 0.05$), B 组比 A 组平均高约 13 769.57 元; 平均生存期和中位生存期 B 组均明显长于 A 组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。结论 ^{125}I 粒子支架治疗中晚期食管癌安全有效, 能明显延长患者生存期, 但费用较普通支架高。

【关键词】 食管癌; ^{125}I 粒子; 介入治疗; 支架

中图分类号: R735.2 文献标志码: A 文章编号: 1008-794X(2017)-04-0329-05

^{125}I seed-loading stent vs. conventional stent for the treatment of middle-late stage esophageal cancer: a clinical control study TIAN Hongan, YU Kaihu, ZHENG Xiaoning, YU Xuanjie, DU Xijian. Interventional Radiology Center, Xianning Central Hospital, First Affiliated Hospital, Hubei University of Science and Technology, Xianning, Hubei Province 437100, China

Corresponding author: YU Kaihu, E-mail: Yukaih2003@aliyun.com

【Abstract】 **Objective** To assess the clinical value of the implantation of ^{125}I seed-loading stent in treating middle-late stage esophageal cancer. **Methods** A total of 64 patients with middle-late stage esophageal cancer, who were treated with esophageal stent implantation during the period from July 2013 to December 2015, were included in this study. According to patient's own will, the patients were divided into group A ($n=28$, using conventional stent) and group B ($n=36$, using ^{125}I seed stent). Based on the treatment planning system (TPS) and tumor morphology, conformal comprehensive isodose distribution of ^{125}I seeds was formulated. The success rate of stent implantation, the complication rate, the improvement rate of dysphagia, the stent patency rate, the average hospitalization days, the hospitalization expenses and the survival time were compared between the two groups. **Results** In both groups, the success rate of stent implantation and the improvement rate of dysphagia were all 100%. The 12-month stent patency rate of group B was evidently higher than that of group A, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). No statistically significant difference in the average hospitalization days existed between the two groups ($P > 0.05$). The mean hospitalization expenses between the two groups was statistically significant ($P < 0.05$), with the mean medical expense in group B being 13,769.57 RMB more than that in group A. Both the mean survival time and the median survival time of group B were longer than those of group A ($P < 0.05$). **Conclusion** It is safe and effective to use ^{125}I seed stent to treat middle-late stage esophageal cancer. This technique can evidently prolong the survival time of patients, although its medical cost is higher than that of the ordinary stent. (J Intervent Radiol, 2017, 26; 329-333)

【Key words】 esophageal cancer; ^{125}I seed; interventional treatment; stent

DOI: 10.3969/j.issn.1008-794X.2017.04.011

基金项目: 湖北省卫生和计划生育委员会基金 (WJ2015MB232)

作者单位: 湖北 咸宁市中心医院 (湖北科技学院附属第一医院) 放射科介入中心

通信作者: 余开湖 E-mail: Yukaih2003@aliyun.com

食管癌是我国常见的高发的恶性肿瘤之一,确诊时多为中晚期而多无手术切除机会。放疗是中晚期食管癌首选的有效治疗方法,但食管气管瘘、放射性肺炎等严重并发症发生率高达 14.9%^[1]。食管支架置入可以缓解食管癌患者的吞咽困难,改善患者进食,提高生活质量,但对肿瘤本身无任何治疗作用,术后短期内易出现再狭窄而严重影响患者的远期疗效^[2]。¹²⁵I 粒子支架置入不仅可以解决患者吞咽困难,同时又可以对肿瘤有治疗作用,已经得到了广泛应用并取得了良好的疗效^[3-5]。本研究将对两种支架在临床中的应用进行比较,现报道如下。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 临床资料 选取 2013 年 7 月至 2015 年 12 月在我院行食管支架治疗的中晚期食管癌患者 64 例。纳入标准:①无外科手术指征或不愿行手术治疗;②有不同程度吞咽困难,Stooler 分级 I~IV 级;③预计生存期≥3 个月。排除标准:①无法耐受支架置入手术或不配合治疗者;②有严重心肺功能不全者;③有严重出血或出血倾向者。所有患者均经内镜活检病理证实为食管鳞状细胞癌,且经食管钡餐和 CT 明确病变部位,长度 2~11 cm,平均 6.8 cm;临床肿瘤分期为Ⅲ期 26 例,Ⅳ期 38 例,Karnofsky 功能状态评分均≥60 分,临床表现主要为进行性吞咽困难。根据 Stooler 吞咽困难分级法分级(见表 1):0 级,能进食各种饮食;Ⅰ级,能进软食;Ⅱ级,能进半流质;Ⅲ级,能流质饮食;Ⅳ级,完全无法进食。根据患者自愿是否接受 ¹²⁵I 粒子分为两组:普通支架 A 组 28 例(男 21 例,女 7 例),病变位于食管中上段 17 例,平均长度 6.6 cm,病变位于食管中下段 11 例,平均长度 7.0 cm;¹²⁵I 粒子支架 B 组 36 例(男 22 例,女 14 例),病变位于食管中上段 21 例,平均长度 6.7 cm,病变位于食管中下段 15 例,平均长度 6.9 cm。在支架置入前后两组均未进行外放疗及化疗。在性别、年龄、病变部位、病变长度、Karnofsky 评分及 Stooler 吞咽困难分级均差异无统计学意义($P>0.05$)。

1.1.2 主要仪器与材料 飞利浦 Xper FD20 血管造影机,和佳医疗 HGGR-2000 放射性粒子治疗计划系统(TPS),西门子光子双源 CT,南京微创公司的带膜自膨式金属支架系统及预定的携带粒子仓自膨式覆膜支架系统,北京原子能高科 ¹²⁵I 密封籽源,半衰期 59.6 d,活度 0.4~1.0 mCi,TERUMO 公

表 1 术前及术后 2 周两组吞咽困难评分情况

Stooler 吞咽困难分级	A 组/例		B 组/例	
	术前	术后	术前	术后
0	0	8	0	11
I	1	18	1	22
II	6	2	5	3
III	13	0	18	0
IV	8	0	12	0

注:组内术前与术后比较均具有统计学差异($P<0.05$),组间术前比较及术后比较差异均无统计学意义($P>0.05$)

司的单弯导管及食管专用导丝。

1.2 方法

1.2.1 术前准备 术前均需完善血常规、凝血功能、心电图、肝肾功能、粪便常规及潜血等辅助检查,所有患者均行食管钡餐造影,食管 CT 扫描及内镜检查,根据病变的部位、直径及长度,定制合适的食管支架。B 组需要将食管 CT 图像导入 TPS 计算出处方剂量所需粒子的总剂量、数量、粒子仓层数及间距,并结合 CT 图像相应层面的厚度及面积进行综合布源,模拟公式如下:

$$\text{颗粒数} = \frac{(\text{长} + \text{宽} + \text{厚}) \times 3}{\text{粒子活度} \times 120\%}$$

粒子仓间距固定在 1.5 cm,每层安放 4~6 枚粒子仓,相邻两层粒子仓相互交错,达到无盲点照射肿瘤。

1.2.2 操作方法 粒子支架与普通支架置入过程相同,对于严重狭窄的患者,先行食管球囊预扩张,随后置入食管支架。支架释放完成后,进行多角度透视观察支架形态及位置,必要时进行调整,并口服对比剂确认支架通畅情况,对于粒子支架还需计数 ¹²⁵I 粒子数量,以确认术中 ¹²⁵I 粒子有无移位及丢失。

1.2.3 术后处理 术后常规给予止血、抑酸等对症支持治疗,必要时给予抗菌药物预防感染,术后 2 h 后可进食温水、流质,并逐步转为正常饮食,但禁止进食冷、硬、粗糙食物,避免支架移位、滑脱或堵塞。

1.2.4 随访 对两组患者术中支架置入成功率、并发症发生率、术后吞咽困难改善率、平均住院时间、平均费用等进行统计分析,并在术后第 1、3、6、12 个月进行随访,了解支架通畅率情况及生存时间。随访方式为电话随访及门诊随访,随访内容包括复查血常规、粪便常规及潜血、肝肾功能、凝血功能、食管钡餐造影、食管 CT 等。

1.3 统计学处理

采用 SPSS19.0 统计软件,应用 χ^2 检验比较两组支架置入成功率、术中并发症发生率、术后吞咽困难改善率、支架通畅率、平均住院时间及住院费用,以 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义;应用 Kaplan-

Meier 法分析两组患者的生存期并行生存曲线的 Long-Rank 检验。

2 结果

64 例患者共置入 36 枚 ^{125}I 粒子支架及 28 枚普通支架,共使用 ^{125}I 粒子源 524 枚。所有手术均在我院介入中心 DSA 引导下进行。

2.1 支架置入成功率及并发症发生率比较

所有支架均为一次性置入成功,支架置入后位置、形态良好,手术操作成功率 100%,支架置入过程中无粒子丢失或脱落,患者各项生命体征无明显波动。

2.1.1 出血及食管穿孔 术后两组病例均无黑便、呕血等消化道出血症状,有个别患者术后出现粪便潜血阳性,但与术前粪便潜血结果相一致。术中支架置入后口服对比剂均未发现食管穿孔征象,术后复查造影未发现食管气管瘘、食管纵隔瘘等并发症。

2.1.2 支架移位 两组病例支架置入后无支架移位,无支架膨胀不良。

2.1.3 胸部疼痛 术后两组患者均有不同程度胸部疼痛,疼痛评分 3~8 分,多数都能耐受且两周后明显缓解,少数病例疼痛持续 1~2 个月(B 组 5 例, A 组 4 例),对疼痛不可耐受者给予哌替啶或吗啡等镇痛处理。

2.1.4 放射性损伤 B 组 36 例患者术中及术后均未发现粒子丢失现象,在生存期内均未发现放射性肺炎等并发症。术后 CT 随访,B 组患者肿瘤有不同程度缩小,但 A 组均为增大或相当,无肿瘤缩小。

2.2 术后吞咽困难症状缓解情况比较(近期疗效)

术后 1~2 周两组患者均复查食管吞钡造影,明确支架膨胀及通畅情况,两组支架均完全膨胀,无膨胀不良病例。术后 2 周根据 Stooler 吞咽困难分级对吞咽困难症状再次评分(表 1),两组吞咽困难评分整体下降,分别与术前评分比较差异有统计学意义($P<0.05$),而两组组间比较差异均无统计学意义($P>0.05$)。

2.3 术后支架通畅率比较(中远期疗效)

术后 1、3、6、12 个月进行规律随访,根据食管吞钡或胃镜检查观察支架通畅情况(表 2),对于早期狭窄行扩张术后再狭窄病例仅作 1 次统计。1 个月随访时两组均无支架再狭窄病例,3 个月随访 A 组 4 例出现再狭窄,B 组无再狭窄病例,两组比较差异有统计学意义($P<0.05$);3~6 个月内两组均有支架再狭窄病例(A 组 8 例,B 组 1 例),两组比较差异有统计学意义($P<0.05$);6~12 个月内 A 组 3 例出现再狭窄,B 组 4 例出现再狭窄,两组比较差异无统计学意义($P>0.05$);总体进行比较,12 个月内出现支架再狭窄病例 20 例(A 组 15 例,B 组 5 例),差异有统计学意义(图 1、2)。

表 2 支架再狭窄情况比较

随访时间	A 组(n=28)	B 组(n=36)	χ^2	P 值
<1 个月	0	0		
1~3 个月	4	0	5.486	0.019
3~6 个月	8	1	8.671	0.003
6~12 个月	3	4	0.003	0.960
合计	15	5	11.544	0.001

注:12 个月内两组支架再狭窄率差异有统计学意义



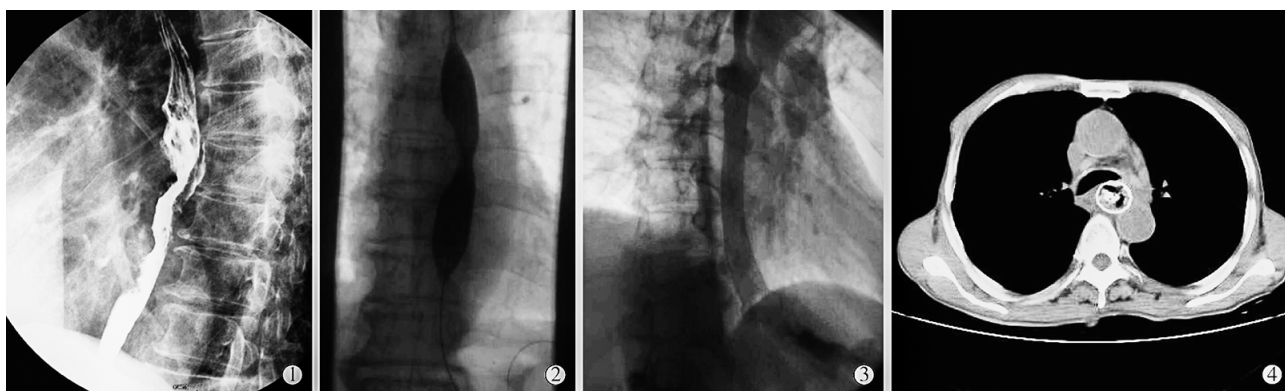
①食管吞钡提示食管中段呈线样狭窄,管壁毛糙不平整;②CT 平扫示食管壁软组织增厚,管腔明显狭窄;③成功置入携带放射性 ^{125}I 粒子支架,支架位置形态良好;④为术后 5 个月食管吞钡,支架位置形态良好,支架通畅,所有粒子清晰可见,无移位及丢失;⑤为术后 5 个月复查 CT,提示食管通畅,支架位置形态良好,食管壁软组织肿块缩小

图 1 放射性 ^{125}I 粒子支架治疗中晚期食管癌

2.4 生存期比较

A 组 28 例患者平均生存期为 188.1 天,2 例患者失访时仍存活,2 例死于消化道大出血,1 例死于脑出血,1 例死于急性心梗,1 例死于交通意外;B 组

36 例患者平均生存期为 312.8 天,现有仍有 7 例存活,2 例死于心脑血管意外,1 例死于全身多器官功能衰竭。B 组平均生存期及中位生存期明显长于 A 组,具有统计学差异($P<0.05$),表 3,图 3。



①食管吞钡提示食管中段狭窄,管壁呈“虫蚀样”充盈缺损;②术中使用球囊预扩张食管狭窄段;③成功置入普通金属裸支架,吞对比剂复查,支架通畅,位置良好;④术后 72 d 复查 CT,支架上端可见肿瘤组织长入支架内,官腔狭窄

图 2 普通食管支架治疗中晚期食管癌

表 3 平均生存期及中位生存期情况

(d)

组别	均值				中位数			
	估计	标准误	95%置信区间		估计	标准误	95%置信区间	
B 组	312.837	15.488	282.481	343.194	318.000	30.991	257.257	378.743
A 组	188.066	19.722	149.412	226.720	157.000	12.401	132.694	181.306

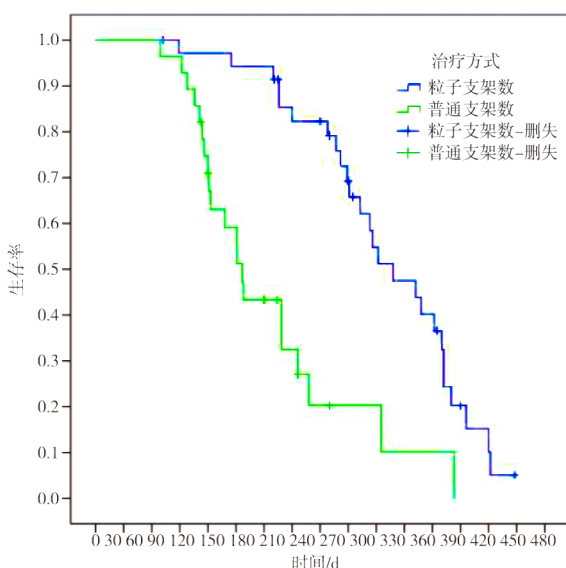


图 3 Kaplan-Meier 生存率曲线

2.5 平均住院时间及费用比较

A 组平均住院时间为 7.9 d, 平均住院费用为 9815.25 元, B 组平均住院时间为 10.1 d, 平均住院费用为 23584.82 元, 平均住院时间比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 但平均住院费用比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。

3 讨论

食管癌是常见的恶性肿瘤, 大多数患者确诊时已是中晚期, 丧失了外科手术治疗的机会, 而吞咽困难无法进食是这部分患者迫切需要解决的问题。食管支架置入术已经成为食管癌患者缓解吞咽困

难最重要的姑息性治疗手段, 疗效确切, 得到了国内外广泛应用^[2]。然而, 普通食管支架对肿瘤无任何治疗作用, 随着时间延长, 肿瘤可能迅速增长导致支架再狭窄, 严重影响远期疗效, 有报道称支架置入后会刺激肉芽组织增生, 更快引起支架再狭窄^[6]。粒子支架携带的 ^{125}I 粒子能持续释放放射线照射肿瘤, 抑制肿瘤细胞增生, 与普通支架比较, 在同样改善食管梗阻的情况下能对肿瘤持续性照射治疗, 具有明显优势。本研究中, 两组支架置入操作过程相同, 粒子支架植入较普通支架无任何难度增加, 均为一次性置入成功, 成功率 100%, 且术中并发症发生率无统计学差异。因此, 可以认为粒子支架与普通支架操作难度相似, 安全性相当, 粒子支架内照射并不会增加食管穿孔、出血等严重并发症, 这与文献报道相一致^[4-5, 7]。

支架置入术配合外放疗是临床治疗食管癌的有效手段, 但外放疗并发症如放射性肺炎、食管瘘等发生率高^[8], 且外放疗过程射线对肿瘤组织的作用是不连续性, 影响外放疗疗效。粒子支架携带的 ^{125}I 粒子能对肿瘤组织持续内照射, 且半径为 2 cm 的辐射范围既能满足肿瘤区域高剂量, 又不会对周边组织产生明显损伤, 放射性肺炎等并发症发生率低。张烁等^[9]报道 32 例应用粒子支架治疗的食管癌患者无放射相关并发症发生, 这与本研究 B 组患者无放射性肺炎并发症相一致。术后 2 周, 两组患者吞咽困难分级均明显下降, 较术前均有显著差异, 而两组间比较差异无明显统计学意义, 术后 1 个月

随访两组均无支架再狭窄病例,这可能是因为支架的支撑作用是短期内改善吞咽困难的主要原因。3 个月随访,A 组有 4 例发生支架再狭窄,B 组 0 例,两组支架通畅率在此时已经有显著差异,B 组支架通畅率明显高于 A 组,6 个月随访时支架再狭窄 A 组 8 例,B 组 1 例,两者差异显著,但 12 个月随访时两组支架再狭窄的差异无统计学意义。分析原因,1~6 个月期间,普通支架由于肉芽组织或肿瘤组织的增生逐渐堵塞支架,支架再狭窄率明显升高,而粒子支架携带的 ^{125}I 粒子的肿瘤抑制作用是粒子支架通畅率高于普通支架组的原因,但由于 ^{125}I 粒子半衰期仅为 59.6 d,6 个月后粒子对肿瘤抑制作用明显降低,两组支架再狭窄率相似。然而,1 年内总体支架通畅率比较,A 组 15 例,B 组 5 例,差异具有统计学意义。因此,我们认为 1 年生存期内,粒子支架通畅率要明显高于普通支架, ^{125}I 粒子能明显延缓支架再狭窄发生时间。

普通支架置入后能明显缓解吞咽困难症状,改善生活质量,近期疗效显著,但中远期疗效不佳。文献报道中晚期食管癌患者的生存期为 3~6 个月,普通支架置入术后平均生存时间为 107~178 d^[10-12]。本研究应用普通支架 A 组平均生存时间 188 d,与国内外文献报道相一致。研究显示 ^{125}I 粒子治疗肿瘤局部控制率高,并发症低,可明显提高肿瘤患者生存期,已被规范应用于实体肿瘤的治疗^[13]。应用 ^{125}I 粒子支架治疗中晚期食管癌不仅可以缓解吞咽困难症状,而且能抑制肿瘤生长,延缓支架再狭窄发生时间,明显改善患者生活质量及生存期。本研究中应用粒子支架 B 组平均生存时间 312 d,中位生存时间 318 d,与 A 组比较,平均生存时间及中位生存时间明显延长。郭金和等^[14]研究认为应用 ^{125}I 粒子支架治疗食管癌患者生存期明显长于普通支架,本研究结论与其一致。

食管支架置入术后均需要止血、抗炎等住院治疗,本研究 A 组病例平均住院时间 7.9 d,B 组 10.1 d,两者并无统计学差异。虽然我们使用支架系统均为国产,但 B 组需要额外增加 ^{125}I 粒子费用,平均住院费用以粒子支架组明显高于普通支架组,且具有显著差异,这与国内外多名研究者结果一致^[7,9]。

综上所述,应用 ^{125}I 粒子支架治疗中晚期食管癌,安全有效,操作简便,明显改善患者吞咽困难同时能有效抑制肿瘤的生长,延缓支架再狭窄发生时间,提高患者生存质量,延长患者生存期,是一项具有广泛应用前景的治疗方法。但由于目前 TPS 对食管癌照射剂量的布源存在一定的局限性,且 ^{125}I 粒子价

格昂贵,增加了住院费用,若能开发出食管内照射剂量治疗计划系统,同时降低 ^{125}I 粒子费用,放射粒子支架的应用将会更加广泛、更加合理、更加有效。

[参考文献]

- [1] Okawa T, Dokiya T, Nishio M, et al. Multi-institutional randomized trial of external radiotherapy with and without intraluminal brachytherapy for esophageal cancer in Japan. Japanese Society of Therapeutic Radiology and Oncology (JASTRO) Study Group[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1999, 45: 623-628.
- [2] Kachaamy T, Pannala R. Esophageal stents: when and how[J]. Minerva Gastroenterol Dietol, 2016, 62: 155-166.
- [3] Gray RT, O'donnell ME, Scott RD, et al. Self-expanding metal stent insertion for inoperable esophageal carcinoma in Belfast: an audit of outcomes and literature review[J]. Dis Esophagus, 2011, 24: 569-574.
- [4] 赵 鹏,崔红凯,杨瑞民,等.放射性 ^{125}I 粒子支架治疗中、晚期食管癌的疗效观察[J].介入放射学杂志,2011,20: 448-451.
- [5] 李建周. ^{125}I 粒子覆膜支架在中晚期食管癌中的应用价值[J].实用临床医药杂志,2015,19: 87-88.
- [6] Burstow M, Kelly T, Panchani S, et al. Outcome of palliative esophageal stenting for malignant dysphagia: a retrospective analysis[J]. Dis Esophagus, 2009, 22: 519-525.
- [7] Tian D, Wen H, Fu M. Comparative study of self-expanding metal stent and intraluminal radioactive stent for inoperable esophageal squamous cell carcinoma[J]. World J Surg Oncol, 2016, 14: 18-25.
- [8] Liu N, Liu S, Xiang C, et al. Radioactive self-expanding stents give superior palliation in patients with unresectable cancer of the esophagus but should be used with caution if they have had prior radiotherapy[J]. Ann Thorac Surg, 2014, 98: 521-526.
- [9] 张 烁,吕 宾.食管内照射支架治疗晚期食管癌六年回顾性分析[J].介入放射学杂志,2011,20: 444-447.
- [10] Zhu HD, Guo JH, Mao AW, et al. Conventional stents versus stents loaded with ^{125}I seeds for the treatment of unresectable oesophageal cancer: a multicentre, randomised phase 3 trial[J]. Lancet Oncol, 2014, 15: 612-619.
- [11] Dai Z, Zhou D, Hu J, et al. Clinical application of iodine-eluting stent in patients with advanced esophageal cancer[J]. Oncol Lett, 2013, 6: 713-718.
- [12] Sgourakis G, Gockel I, Karaliotas C, et al. Survival after chemotherapy and/or radiotherapy versus self-expanding metal stent insertion in the setting of inoperable esophageal cancer: a case-control study[J]. BMC Cancer, 2012, 12: 70.
- [13] Fellin G, Mirri MA, Santoro L, et al. Low dose rate brachytherapy (LDR-BT) as monotherapy for early stage prostate cancer in Italy: practice and outcome analysis in a series of 2237 patients from 11 institutions[J]. Br J Radiol, 2016, 89: 20150981.
- [14] 郭金和,滕皋军,朱光宇,等.食管内照射支架治疗食管癌的临床对照研究[J].中华放射学杂志,2007,41: 1120-1123.

(收稿日期:2016-08-12)

(本文编辑:俞瑞纲)