

## ·非血管介入 Non-vascular intervention·

## 全覆膜分节食管内照射支架初步应用

李俊超, 张开贤, 王超, 陆建, 王勇, 陈荔, 朱光宇, 郭金和

**【摘要】 目的** 探讨食管癌患者全覆膜分节食管内照射支架与普通食管内照射支架术后生存时间及并发症等方面差异。**方法** 回顾性分析 66 例置入食管内照射支架的食管癌患者,分为全覆膜分节食管内照射支架组 30 例(实验组)和普通食管内照射支架组 36 例(对照组),就两组病例术后的再狭窄、支架移位、胸痛等并发症情况及生存时间进行对照研究。以  $P<0.05$  为有统计学意义。**结果** 实验组与对照组再狭窄率无统计学意义(20.0%比 30.6%,  $P=0.403$ );但实验组较对照组中位再狭窄发生时间延长(161.5 d 比 138 d,  $P=0.025$ )。实验组较对照组移位率增高(33.3%比 8.3%,  $P=0.014$ ),两组中位移位发生时间无统计学意义(91.5 d 比 166 d,  $P=0.236$ )。两组中位生存时间无统计学意义(186 d 比 178 d,  $P=0.486$ )。两组在其他支架相关并发症方面差异无统计学意义。**结论** 全覆膜分节食管内照射支架可以延缓支架再狭窄发生时间,但一定程度上增加了移位率。

**【关键词】** 支架;食管癌;  $^{125}\text{I}$  粒子;并发症

中图分类号:R735.3 文献标志码:A 文章编号:1008-794X(2018)-01-0045-05

**Clinical application of fully-covered segmented esophageal internal irradiation stent: preliminary results** LI Junchao, ZHANG Kaixian, WANG Chao, LU Jian, WANG Yong, CHEN Li, ZHU Guangyu, GUO Jinhe. Department of Intervention and Vascular Surgery, Affiliated Zhongda Hospital, Southeast University, Nanjing, Jiangsu Province 210009, China

Corresponding author: GUO Jinhe, E-mail: jinheguo@sina.com

**【Abstract】 Objective** To investigate the differences in the survival time and the occurrence of complications between esophageal cancer patients treated with fully-covered segmented esophageal internal irradiation stent and esophageal cancer patients treated with conventional esophageal internal irradiation stent. **Methods** The clinical data of 66 esophageal cancer patients, who had received esophageal internal irradiation stents placement, were retrospectively analyzed. The patients were divided into the study group (using fully-covered segmented esophageal internal irradiation stent,  $n=30$ ) and the control group (using conventional esophageal internal irradiation stent,  $n=36$ ). The postoperative complications, including restenosis, stent migration, chest pain, etc., and the survival time of the two groups were recorded. The results were analyzed, and  $P<0.05$  was considered to be statistically significant. **Results** No statistically significant difference in the restenosis rate existed between the study group and the control group (20.0% vs. 30.6%,  $P=0.403$ ); although the median time of restenosis in the study group was longer than that in the control group (161.5 d vs. 138 d,  $P=0.025$ ). The stent migration rate in the study group was higher than that in the control group (33.3% vs. 8.3%,  $P=0.014$ ). The difference in the median time of stent migration between the two groups was not statistically significant (91.5 d vs. 166 d,  $P=0.236$ ). No statistically significant difference in the median survival time existed between the two groups (186 d vs. 178 d,  $P=0.486$ ). No statistically significant differences in the incidence of other stent-related complications existed between the two groups. **Conclusion** Fully-covered segmented esophageal internal irradiation stent can delay the occurrence of restenosis, although it can increase the stent migration rate to a certain degree. (J Intervent Radiol, 2018, 27: 45-49)

**【Key words】** stent; esophageal carcinoma;  $^{125}\text{I}$  seed; complication

DOI:10.3969/j.issn.1008-794X.2018.01.011

基金项目:江苏省重点研发计划(社会发展)(BE2016783)

作者单位:210009 南京 东南大学附属中大医院介入与血管外科(李俊超、王超、陆建、王勇、陈荔、朱光宇、郭金和);东南大学医学院(李俊超);山东省滕州市中心人民医院肿瘤科(张开贤)

通信作者:郭金和 E-mail: jinheguo@sina.com

食管内照射支架置入术已成为晚期食管癌的常见治疗方式之一<sup>[1-2]</sup>,不仅可以缓解吞咽困难,而且对肿瘤有一定的内照射作用。但是食管内照射支架置入术后存在一定的并发症,其中良性再狭窄问题仍较为突出<sup>[3]</sup>。为进一步减少食管支架术后良性再狭窄发生率,本研究对食管内照射支架进行改进,研制出了全覆膜分节食管内照射支架,旨在通过回顾性研究,探讨全覆膜分节食管内照射支架与普通食管内照射支架在术后并发症及生存时间等方面的差异,为进一步临床应用提供经验。

## 1 材料与方法

### 1.1 材料

1.1.1 患者资料 收集 2013 年 9 月至 2015 年 9 月东南大学附属中大医院收治的食管癌患者,其纳入标准为:①有进行性吞咽困难症状且影像、病理证实为食管癌;②无外科手术指征或拒绝手术;③KPS 评分>30 分且吞咽困难分级为Ⅲ或Ⅳ级;④食管肿瘤未侵及气管;⑤在接受食管内照射支架置入治疗后未进行放化疗者。排除标准:①非原发性食管癌引起的吞咽困难;②病变上缘超过 T1 上缘水平者;③同时合并其他恶性肿瘤者;④肿瘤范围超过 10 cm。

1.1.2 介入设备及辅助材料 影像设备用 DSA 机(GE, INNOVA3100),辅助材料:超滑泥鳅导丝、5 F 导管(Terumo),超硬导丝(Boston),对比剂为欧乃派克(Omnipaque, 300 mg I/ml)。

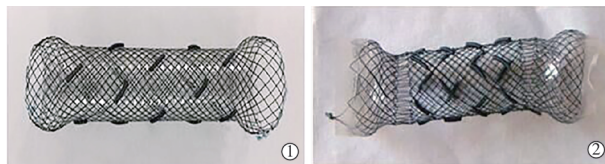
### 1.2 方法

1.2.1 放射粒子剂量计算 术前患者常规行胸部 CT 检查,对患者胸部 CT 每个层面上食管肿瘤进行准确的轮廓勾画;运用治疗计划系统(treatment planning system, TPS, 北京飞天兆业科技有限公司)在精确的三维坐标系下,显示重建的食管肿瘤的三维立体图像,计算出所需<sup>125</sup>I 粒子的活度及数量。<sup>125</sup>I 粒子选用上海欣科医药有限公司生产的 BT-125-1 型 125I 密封粒子。

1.2.2 食管内照射支架的制备(南京微创医学科技有限公司) 普通食管内照射支架的制作已报道<sup>[3]</sup>。全覆膜分节食管内照射支架将传统支架分为 3 节,两端端口节段长度为 15 mm,中间节段则视病变范围而定。直径视病变部位及病灶狭窄程度可选择 16~20 mm 等(直径以肿瘤部位而定,胸上段 16 mm,胸中段 18 mm,胸下段 20 mm),连接处采用镍钛金属丝,长度为 5 mm。支架全覆硅胶膜,其中两端超

出支架口部 5 mm,同时在杯口部采用自中间向口部逐渐减少编织丝的密度并逐渐加大编织丝的间隔的方法,最终形成波浪状杯口设计。

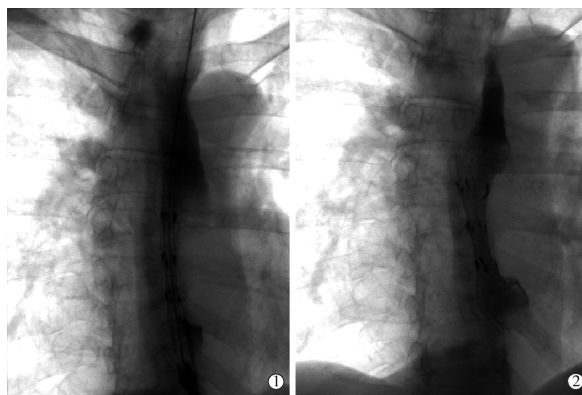
将经 TPS 系统计算的放射粒子固定到内照射支架上(图 1),使用前将内照射支架装进食管支架推送器内即可。



①普通食管内照射支架全长 8 cm,体部直径 18 mm;②全覆膜分节食管内照射支架全长 8 cm,体部直径 18 mm,两端端口节段长度为 15 mm,连接处采用镍钛金属丝,长度为 5 mm。支架全覆硅胶膜,两端超出支架口部 5 mm

图 1 两种支架外观

1.2.3 食管内照射支架置入 在 DSA 透视下,患者取仰卧位、利多卡因胶浆局麻下口咬牙垫,经口腔置入导丝和导管,分别于病变上下端推注对比剂明确病变的长度及狭窄程度,交换超硬导丝、撤出导管。如果病变部位食管狭窄严重,预计食管支架释放系统无法通过或支架释放后无法撤出时,则先行病变部位球囊成形术。然后再根据病变的长度选择合适的内照射支架,沿超硬导丝将支架推送器送至病变部位,采用近端定位法确认定位准确后释放支架,要求置入内照射支架系统超出病变上下端 10 mm(图 2)。



①支架置入术中,支架释放过程;②释放结束,支架在位通畅

图 2 食管支架置入过程

1.2.4 纳入观察指标 收集患者术后于我院复诊资料,包括患者术后是否发生支架再狭窄、移位、严重胸痛、出血、食管瘘、肺炎及发热情况,并记录发生时间、持续时间、相关处理及预后。同时收集患者术后功能状态资料并记录生存时间。

支架再狭窄定义为患者吞咽困难评分增加 1

级及以上,并经影像学证实。支架移位,影像学以某一椎体为定位标志,因食管和椎体的相对位置不固定、卧位姿势均对测量结果产生影响,定义为向上或向下移动超过 1 个椎体距离为支架移位。移位分为 4 模式:①部分向上(近端)迁移;②部分向下(远端)迁移;③完全迁移进入胃,和④完全迁移到肠道<sup>[4]</sup>。本研究将①②定义为部分移位;③④为完全移位。

部分患者由于发生支架再狭窄、移位或者食管其他部位狭窄时,需再次甚至多次置入支架,在本研究中再狭窄和移位的资料均针对置入的第 1 枚食管支架<sup>[5]</sup>。

### 1.3 统计学方法

采用 SPSS 19.0 软件进行统计学分析。计量资料采用 Shapiro-Wilk 检验和 Levene 检验,分别检验样本正态性及方差齐性。正态分布资料以均数±标准差表示,偏态分布资料以中位数及四分位数表示。计量资料采用独立样本 *t* 检验或 Wilcoxon 秩和检验。分类资料采用  $\chi^2$  检验或 Fisher 精确检验法。生存期采用 log rank 检验进行比较。所有检验以  $P < 0.05$  为有统计学意义。

## 2 结果

共收集 66 例符合纳入标准的病例资料,接受全覆膜分节食管粒子内照射支架置入术的 30 例患者为实验组,接受普通食管内照射粒子支架置入术的 36 例患者为对照组。两组患者的基线资料见表 1。

### 2.1 手术情况

两组病例所置入支架直径 16~20 mm,长 6~15 cm。本研究中,单颗粒子放射性活度为 0.6 或 0.8 mCi,处方剂量为 80 Gy<sup>[6]</sup>。两组支架置入成功率均为 100%,术中支架置入满意,支架膨胀良好,无粒子脱落及支架断裂。术后患者吞咽困难明显缓解,吞咽困难等级均低于Ⅲ级。

### 2.2 术后两组并发症比较(见表 2)

2.2.1 再狭窄 术后共 17 例出现支架再狭窄,其中 13 例位于支架上端端口,4 例位于支架下端端口,10 例在支架再狭窄端置入普通食管支架,术后

表 1 患者基线资料

参数	实验组(30 例)	对照组(36 例)	P 值
年龄/岁	65.9±12.4	69.4±11.0	0.231
性别/例			0.77
男	24	27	
女	6	9	
病理类型/例			0.392
鳞癌	21	29	
腺癌	9	7	
肿瘤部位/例			0.939
上段	6	6	
中段	13	16	
下段	11	14	
肿瘤大小/cm	5.0(4.0~6.7)	5.0(3.0~7.5)	0.918
肿瘤分期/例			0.289
Ⅱ期	6	4	
Ⅲ期	18	19	
Ⅳ期	6	13	
放疗史/例			0.804
有	14	15	
无	16	21	
化疗史/例			0.905
有	12	16	
无	18	20	
术前 KPS 评分	50(50~60)	60(50~60)	0.156
吞咽困难分级*/例			0.805
Ⅲ级	14	19	
Ⅳ级	16	17	

注: \*吞咽困难按 Stooler 法分 5 级,0 级:吞咽正常;Ⅰ级:能吞咽半干食物;Ⅱ级:能吞咽软的食物;Ⅲ级:能吞咽流质;Ⅳ级:完全不能进食

表 2 术后并发症发生率比较

并发症	实验组(30 例)	对照组(36 例)	n(%)
再狭窄	6(20.0)	11(30.6)	0.403
移位	10(33.3)	3(8.3)	0.014
严重胸痛	4(13.3)	5(13.9)	0.618
出血	4(13.3)	3(8.3)	0.693
食管瘘	1(3.3)	2(6.7)	0.569
肺炎	7(23.3)	6(20.0)	0.547
发热	2(6.7)	4(13.3)	0.681

吞咽困难症状缓解,4 例置入胃肠营养管,3 例放弃进一步治疗未进行特殊处理。实验组发生 6 例,再狭窄率为 20.0%,对照组发生 11 例,再狭窄率为 30.6%,两组无统计学差异( $P=0.403$ )。实验组中位支架再狭窄时间为 161.5(145~225) d,对照组中位支架再狭窄时间为 138(121~146) d,差异有统计学意义( $P=0.025$ )(如表 3)。

表 3 两组发生再狭窄及移位时间比较

组别	再狭窄时间比较/d		移位时间比较/d	
	平均时间	中位再狭窄时间(P25~P75)	平均时间	中位移位时间(P25~P75)
实验组	208.7	161.5(145~225)	98.5	91.5(77~144)
对照组	133.6	138(121~146)	144.7	166.0(119~181)
P 值		0.025		0.236

2.2.2 移位 术后共 13 例出现支架的移位。其中 7 例为完全移位,6 例为部分移位。7 例完全移位中,

6 例(实验组 5 例,对照组 1 例)于门诊复查时(1、3、6 个月)发现支架移位至胃内,即在内镜下取出。支



架取出顺利,术后病理未见肿瘤细胞,为纤维组织。1 例(实验组)术后 4 个月因肠梗阻发现支架完全移位至回肠,内镜下无法取出,行外科手术取出支架。支架取出后,2 例(实验组 1 例,对照组 1 例)行普通食管支架置入,5 例(实验组)密切随访观察至术后 6 个月,未发生复发性吞咽困难,未再次行支架置入。6 例部分移位,实验组中 4 例在术后门诊复查(1、3、6、9 个月)时发现支架向上或下方移位 2~5 cm,及时在内镜下调整支架位置,效果良好;对照组中 2 例在术后 5 个月时患者因复发性吞咽困难门诊复查时发现支架向下方移位 3 cm,在原支架上端放置普通食管支架解除吞咽困难症状,随访期内未发生支架的继续移位。实验组发生 10 例,完全移位 6 例,部分移位 4 例,移位率为 33.3%;对照组发生 3 例,完全移位 1 例,部分移位 2 例,移位率为 8.3%,两组有统计学差异( $P=0.014$ )。实验组中位移位时间为 91.5(77~144) d,对照组中位移位时间为 166(119~181) d,无统计学意义( $P=0.236$ )(如表 3)。

2.2.3 术后其他并发症 主要包括严重胸痛、出血、肺炎、食管瘘形成等,两组之间无统计学差异( $P>0.05$ )。胸痛一般都能在术后 3 d 缓解,但有 9 例(实验组 4 例,对照组 5 例)出现严重胸痛,使用镇痛药效果良好,在术后 1 个月,所有患者胸痛症状均消失。4 例(实验组 2 例,对照组 2 例)出现急性上消化道大出血,抢救无效后死亡,3 例(实验组 2 例,对照组 1 例)出现自限性出血症状,术后 1 个月消失。3 例(实验组 1 例,对照组 2 例)发生食管气管瘘,饮水呛咳症状明显,均行普通食管支架堵塞,恢复进食。

2.2.4 生活质量与生存期 患者在术后 1 个月进行 KPS 评分,两组分别为 70(50~80)分和 70(60~80)分,较术前均增加 10 分以上,患者吞咽困难情况明显好转。本研究中,两组患者至随访结束均死亡。绝大部分患者死于恶病质,对照组中有 1 例因食管癌侵及气管黏膜造成气道狭窄、拒绝置入气管支架而死亡。实验组患者平均生存期为 201.3 d,中位生存期为 186(90~277) d,对照组平均生存期为 180.5 d,中位生存期为 178(92~256) d。两组差异无统计学意义( $P=0.486$ )。两组生存期 Kaplan-Meier 曲线见图 3。

### 3 讨论

在恶性肿瘤中,食管癌的发生率排第 8 位,在癌症相关的死因中,食管癌排第 6 位,发展中国家

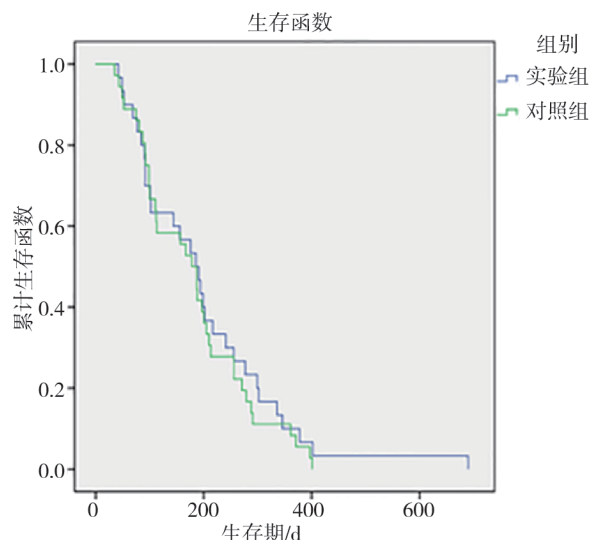


图 3 实验组与对照组病例生存期 Kaplan-Meier 曲线

占新增病例和死亡人数中所占比例超过 80%<sup>[7-8]</sup>,我国是食管癌的高发区<sup>[9]</sup>。食管癌预后较差,患者 5 年生存率 15%~20%<sup>[10]</sup>。国内自 20 世纪 80 年代开始应用食管支架治疗食管狭窄,食管支架能缓解患者的吞咽困难症状,提高患者的生活质量,但这仅仅是一种“对症治疗”,对肿瘤组织并无治疗作用<sup>[11]</sup>。郭金和等<sup>[12-13]</sup>将 <sup>125</sup>I 粒子捆绑于食管支架上,设计出食管内照射支架,在扩张食管狭窄段的同时对肿瘤进行持续的低剂量、近距离照射。临床研究证实,食管内照射支架降低了术后支架再狭窄率、延长了患者的生存期<sup>[2,14]</sup>。但是食管内照射支架置入术后良性再狭窄率仍无法避免,复发性吞咽困难发生率达 28%<sup>[1]</sup>,新一代支架亟待研发。

覆膜支架术后再狭窄的主要原因是支架两端的肉芽增生组织和/或肿瘤组织的过度生长<sup>[15]</sup>。内照射支架能有效降低肿瘤过度生长引起的支架术后再狭窄的发生<sup>[3]</sup>。本课题组在前期研发的基础上开发了全覆膜分节食管内照射支架。支架两端采用超覆膜设计,一方面,在支架端口与食管壁之间形成一定的缓冲带,减少支架端口对正常食管壁的刺激<sup>[16]</sup>;另一方面,可阻挡肿瘤组织向腔内生长。但全覆膜支架可能容易引起术后移位,为此增加了分节设计,目的是增加支架的纵向顺应性,每个支架节段之间采用金属丝连接,可缓冲食管蠕动食物通过支架产生的向下的推力,期待减少支架的移位。

本研究中,在再狭窄时间方面,实验组较对照组延长,差异有统计学意义,改良支架能有效延长内照射支架术后再狭窄的发生时间。虽然在预防狭窄方面得到了较为满意的结果,但分节食管内照射支架却增加了支架移位率,原因有:①支架两端采

用的超覆膜设计阻碍了食管内皮化过程,使支架两端难以固定;② $^{125}\text{I}$  粒子起到了一定的减瘤作用,使得原本狭窄的食管得到一定的扩张,支架易于移位<sup>[17]</sup>;③分节的改良构型一定程度增加支架的纵向顺应性,但是支架节段之间的金属丝硬度较高,使支架整体顺应性增加不足。因此如何让分节改良型支架具有更好的顺应性,确保在粒子抑制肿瘤的情况下不发生移位,仍是今后研发的重点。

关于移位的处理,支架的部分移位,相比于普通食管内照射支架在部分移位后出现复发性吞咽困难症状需再次置入食管支架,全覆膜分节食管内照射支架因全覆膜及两端超覆膜的构型可尝试于内镜下调整其位置,本研究中效果满意。这都为食管内照射支架的可回收提供一定的理论基础。本研究中有 1 例患者在术后 4 个月时突发腹痛、恶心呕吐,影像学证实支架移位至回肠内,造成肠梗阻,后经外科手术取出,这也提示在支架置入术后需定期复查,对支架移位早发现早期干预,以免支架完全移位到肠道造成肠梗阻<sup>[18-20]</sup>。

#### [参 考 文 献]

- [1] Zhu HD, Guo JH, Mao AW, et al. Conventional stents versus stents loaded with  $^{125}\text{I}$  seeds for the treatment of unresectable oesophageal cancer: a multicentre, randomised phase 3 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2014, 15: 612-619.
- [2] 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.
- [3] 郭金和, 滕皋军, 何仕诚, 等. 食管内照射支架的研制及临床应用的初步结果[J]. *中华放射学杂志*, 2004, 38: 916-920.
- [4] Maier A, Tomaselli F, Gebhard F, et al. Palliation of advanced esophageal carcinoma by photodynamic therapy and irradiation[J]. *Ann Thorac Surg*, 2000, 69: 1006-1009.
- [5] Park JH, Song HY, Shin JH, et al. Migration of retrievable expandable metallic stents inserted for malignant esophageal strictures: incidence, management, and prognostic factors in 332 patients[J]. *AJR Am J Roentgenol*, 2015, 204: 1109-1114.
- [6] 于慧敏, 张宏涛, 丁柏英, 等. 不同间距  $^{125}\text{I}$  粒子放射性食管支架的剂量学对比[J]. *介入放射学杂志*, 2015, 24: 338-341.
- [7] Herszenyi L, Tulassay Z. Epidemiology of gastrointestinal and liver tumors[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2010, 14: 249-258.
- [8] Jemal A, Bray F, Center MM, et al. Global cancer statistics[J]. *CA Cancer J Clin*, 2011, 61: 69-90.
- [9] Chen W, Zheng R, Zhang S, et al. Report of cancer incidence and mortality in China, 2010[J]. *Ann Transl Med*, 2014, 2: 61.
- [10] Pennathur A, Gibson MK, Jobe BA, et al. Oesophageal carcinoma[J]. *Lancet*, 2013, 381: 400-412.
- [11] Acunas B, Rozanes I, Akpınar S, et al. Palliation of malignant esophageal strictures with self-expanding nitinol stents: drawbacks and complications[J]. *Radiology*, 1996, 199: 648-652.
- [12] 郭金和, 滕皋军, 朱光宇, 等. 食管内照射支架的研制及动物实验研究[J]. *中华放射学杂志*, 2006, 40: 550-555.
- [13] Guo JH, Teng GJ, Zhu GY, et al. Self-expandable stent loaded with  $^{125}\text{I}$  seeds: feasibility and safety in a rabbit model[J]. *Eur J Radiol*, 2007, 61: 356-361.
- [14] Bergquist H, Johnsson E, Nyman J, et al. Combined stent insertion and single high-dose brachytherapy in patients with advanced esophageal cancer: results of a prospective safety study[J]. *Dis Esophagus*, 2012, 25: 410-415.
- [15] 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.
- [16] 朱光宇, 滕皋军, 郭金和, 等. 支架端改型防治食管支架术后再狭窄的临床应用[J]. *介入放射学杂志*, 2011, 20: 440-443.
- [17] Jiang XJ, Song MQ, Xin YN, et al. Endoscopic stenting and concurrent chemoradiotherapy for advanced esophageal cancer: a case-control study[J]. *World J Gastroenterol*, 2012, 18: 1404-1409.
- [18] Ko HK, Song HY, Shin JH, et al. Fate of migrated esophageal and gastroduodenal stents: experience in 70 patients[J]. *J Vasc Interv Radiol*, 2007, 18: 725-732.
- [19] Bay J, Penninga L. Small bowel ileus caused by migration of oesophageal stent[J]. *Ugeskr Laeger*, 2010, 172: 2234-2235.
- [20] Harries R, Campbell J, Ghosh S. Fractured migrated oesophageal stent fragment presenting as small bowel obstruction three years after insertion[J]. *Ann R Coll Surg Engl*, 2010, 92: W14-W15.

(收稿日期:2017-01-09)

(本文编辑:俞瑞纲)