

## ·临床研究 Clinical research·

# <sup>125</sup>I 覆膜分节粒子支架与传统支架治疗晚期食管癌的对比研究

谭永胜, 关利君, 徐 圣, 张学军

**【摘要】 目的** 比较 <sup>125</sup>I 覆膜分节粒子支架与传统普通支架治疗无法手术切除食管癌的生存期与并发症差异。**方法** 回顾性分析 25 例经食管支架植入治疗的无法手术切除的食管癌患者,分为 <sup>125</sup>I 覆膜分节粒子支架组 12 例(粒子组)和传统普通支架 13 例(对照组),就两组术后生存期,再狭窄、移位及其他支架相关并发症进行对比研究。**结果** 粒子组平均生存期为 173(148~181) d,对照组平均生存期为 94(67~190) d,两组比较差异具有统计学意义( $P<0.05$ );粒子组再狭窄率(16.7%)对比对照组(23.1%)差异无统计学意义( $P>0.05$ );但粒子组的移位率(33.3%)较对照组(7.7%)显著增高( $P<0.05$ );两组患者在其它支架相关并发症方面差异无统计学意义。**结论** <sup>125</sup>I 覆膜分节粒子支架对比普通食管支架能显著延长患者生存期,未增加其他支架相关并发症情况,但一定程度上增加了移位率。

**【关键词】** 食管癌; <sup>125</sup>I 覆膜分节粒子支架; 生存期; 并发症

中图分类号: 375.2 文献标志码: B 文章编号: 1008-794X(2019)-011-1091-04

**Segmental covered stent loaded with <sup>125</sup>I seeds versus conventional stent for the treatment of advanced esophageal cancers: a comparative study** TAN Yongsheng, GUAN Lijun, XU Sheng, ZHANG Xuejun. Department of Interventional Therapy, People's Hospital of Inner Mongolia Autonomous Region, Hohhot, Inner Mongolia Autonomous Region 010017, China

Corresponding author: ZHANG Xuejun, E-mail: 763514674@qq.com

**【Abstract】 Objective** To compare the survival time and complications of segmental covered stent loaded with <sup>125</sup>I seeds with those of conventional stent in treating advanced esophageal cancers. **Methods** The clinical data of 25 patients with inoperative advanced esophageal cancer, who were treated with esophageal stent implantation, were retrospectively analyzed. The patients were divided into study group( $n=12$ , receiving implantation of segmental covered stent loaded with <sup>125</sup>I seeds) and control group( $n=13$ , receiving implantation of conventional stent). The survival time, in-stent restenosis, stent displacement and other stent-related complications were calculated, and the results were compared between the two groups. **Results** The mean survival time(MST) of the study group and the control group were 173 d(148-181 d) and 94 d(67-190 d) respectively, the difference in MST between the two groups was statistically significant( $P<0.05$ ). The in-stent restenosis rates in the study group and the control group were 16.7% and 23.1% respectively, the difference in restenosis rate between the two groups was not statistically significant( $P>0.05$ ). The incidence of stent displacement in the study group was 33.3%, which was remarkably higher than 7.7% in the control group( $P<0.05$ ). No statistically significant difference in the other stent-related complications existed between the two groups. **Conclusion** In treating inoperative advanced esophageal cancers, segmental covered stent loaded with <sup>125</sup>I seeds is superior to conventional stent in strikingly prolonging survival time of patients and not increasing the incidence of other stent-related complications, although the incidence of stent displacement is increased to a certain extent.(J Intervent Radiol, 2019, 28:1091-1094)

**【Key words】** esophageal cancer; segmental covered stent loaded with <sup>125</sup>I seeds; survival; complication

DOI:10.3969/j.issn.1008-794X.2019.011.018

基金项目: 内蒙古自治区人民医院院内基金(2016101)

作者单位: 010017 呼和浩特 内蒙古自治区人民医院介入诊疗科(谭永胜, 徐 圣, 张学军); 内蒙古医科大学附属医院介入科(关利君)

通信作者: 张学军 E-mail: 763514674@qq.com.

食管癌是常见的上消化道肿瘤,其死亡率位居世界第 6 位<sup>[1]</sup>。我国是食管癌的高发地区,发病率位居国内第 3 位,死亡率位居国内第 4 位<sup>[2]</sup>。外科切除是早期食管癌的一线治疗手段,然而绝大部分患者确诊时已为中晚期,外科切除率仅为 15%~20%<sup>[3]</sup>,食管支架植入被广泛应用于无法手术切除的患者,以解决其吞咽困难症状<sup>[4]</sup>。食管支架虽然是治疗食管狭窄的有效手段,但是缺乏持续放疗的作用,不能抑制肿瘤的增生,进而会出现复发性食管狭窄,长期疗效欠佳。Zhu 等<sup>[5]</sup>、李俊超等<sup>[6]</sup>报道携带 <sup>125</sup>I 粒子食管支架对比普通食管支架既可改善吞咽困难症状,又显著延长了生存期。本研究旨在探讨两者在治疗无法切除的食管癌患者的生存期、并发症方面的差异,以指导临床实践。

## 1 材料与方法

### 1.1 材料

1.1.1 患者资料 回顾性分析 2015 年 11 月至 2018 年 3 月于内蒙古自治区人民医院介入诊疗科和内蒙古医科大学附属医院介入科收治的食管癌患者,入组标准为:①经胃镜及病理结果证实为食管癌;②无法行外科手术切除;③预计生存期不少于 3 个月;④肿瘤范围未超过 10 cm、肿瘤上缘未超过 T1 上缘水平;⑤接受 <sup>125</sup>I 粒子支架置入治疗后未进行放化疗者。排除标准为:①有严重心肺疾病;②严重凝血功能障碍;③严重恶病质状态;④合并其他恶性肿瘤者;⑤术前发生食管瘘者。

本研究共收集 25 例符合纳入标准的病例,根据患者情况分为两组:<sup>125</sup>I 覆膜分节粒子支架粒子组 12 例,男 9 例,女 3 例,年龄(67±9 岁),普通支架对照组 13 例,男 8 例,女 5 例,年龄(74±10)岁;两组的术前检查、手术材料选择、手术适应证及操作过程、围术期管理无显著性差异。

1.1.2 介入设备及材料 影像设备采用 DSA (Philips,FD20),辅助材料:单弯导管(Cook)、泥鳅导丝(Cook)和交换超硬导丝(Cook)、对比剂为碘海醇(Iohexol Injection,300mg I/mL),<sup>125</sup>I 覆膜分节食管粒子支架(南京微创医学科技有限公司),普通食管支架(记忆合金 TNS-SM-ST)。

### 1.2 方法

1.2.1 相关定义 ①生存期:从食管支架置入起至患者死亡的时间。②移位:支架置入后可因狭窄部位较短,附壁作用力小,在吞咽固体食物被推动引起移位或因肿瘤迅速减少导致移位。③再狭窄:患

者置入支架后出现病变部位狭窄的情况,定义为吞咽困难分级增加 1 级及以上,并经影像学证实。④胸痛:大部分患者置入支架后出现胸骨后疼痛,考虑为食管扩张器损伤和网状支架持续刺激所致,也可由胃食管反流引起胸骨后烧灼样疼痛。⑤出血:术后有少数患者痰中带血,一般由狭窄处瘢痕撕裂或肿瘤破裂引起,要注意观察出血量、性质。

1.2.2 术前准备 术前均完善血常规、凝血功能、心电图、肝肾功能、粪便常规及潜血等实验室检查,所有患者均先行食管钡餐造影、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。一般支架直径大于造影过程获得食管直径 10%,支架长度大于病变长度 1 cm,为患者订制最佳覆盖病变的支架。

1.2.3 <sup>125</sup>I 粒子剂量计算 采用治疗计划系统(TPS)对术前胸部 CT 显示的食管癌区域进行精准的靶区勾画,在三维坐标系下,显示食管癌的三维重建图像,并计算出所需的 <sup>125</sup>I 粒子活度及数量。本研究的 <sup>125</sup>I 选用 0.6 mCi 活动的粒子,由北京智博高科生物技术有限公司提供,批准文号为:国药准字 H20083013。

1.2.4 <sup>125</sup>I 覆膜分节食管粒子支架的准备 <sup>125</sup>I 覆膜分节食管粒子支架的制作已有报道<sup>[6]</sup>,术前将 TPS 计算的 <sup>125</sup>I 粒子固定到覆膜分节支架上,并装进推送器以进行使用。

1.2.5 操作方法 <sup>125</sup>I 覆膜分节食管粒子支架与普通支架置入过程相同,在超硬导丝引导下,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 <sup>125</sup>I 粒子数量,以确认术中 <sup>125</sup>I 粒子有无移位及丢失。

1.2.6 术后处理 术后根据术中操作难易程度决定是否给予止血药物,常规给予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 后可进流食,并逐步转为正常饮食,但禁止进食冷、硬、粗糙食物及黏性食物,避免支架移位或堵塞。

1.2.7 随访及观察指标 术后对两组患者生存期、并发症的发生率进行记录和统计分析,并发症包括再狭窄、支架移位、出血、胸痛、肺炎、发热、死亡等观察指标。

### 1.3 统计学处理

采用 SPSS21.0 统计软件,分类变量采用  $t$  检验进行基线特征比较,数值变量采用秩和检验及 Fisher 确切概率法进行基线特征比较,以  $P<0.05$

为差异具有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组患者的基线资料见表 1。

表1 两组患者的基线资料

参数	对照组, n=13	粒子组, n=12	P 值
肿瘤长度/cm	6.99±2.28	8.11±1.27	0.149
狭窄率/%	90.54±6.35	93.17±5.17	0.270
吞咽困难分级/n			0.186
Ⅱ	0	1	
Ⅲ	5	7	
Ⅳ	8	4	
病理类型/n			0.673
腺癌	3	4	
鳞癌	10	8	
化疗史/n			1.000
无	11	11	
有	2	1	
并发症/n			
再狭窄	3	2	1.000
移位	1	4	0.040
出血	0	2	0.220
胸痛	0	2	0.220
肺炎	1	0	1.000
发热	0	1	0.480

\* 吞咽困难按 Stooler 法分级, 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; 分类变量采用  $t$  检验进行基线特征比较, 数值变量采用秩和检验及 Fisher 确切概率法进行基线特征比较。

### 2.2 支架置入成功率

所有支架一次性置入成功, 位置、形态, 通常情况良好, 手术操作成功率达 100%, 支架置入后通过粒子计数未发现粒子丢失或移位, 患者各项生命体征也无明显变化。

### 2.3 生存期比较

观察两组资料患者未出现死亡病例, 粒子组 12 例患者平均生存期为 173(148.75~181)d 天, 对照组 13 例患者平均生存期为 94(67~190)d, 粒子组患者平均生存期及中位生存期明显长于对照组, 差异具有统计学意义( $P<0.05$ )(表 1, 图 1)。

术后对患者进行定期随访, 根据食管钡餐造影或胃镜检查等医疗手段观察患者情况, 统计发现, 粒子组的移位率(33.3%)较对照组(7.7%)显著增高( $P<0.05$ ); 粒子组再狭窄率 2 例(16.7%)相对于对照组 3 例(23.1%)比较差异无统计学意义( $P>0.05$ ), 两组在其他支架相关并发症方面差异无统计学意义( $P>0.05$ )。典型病例见图 2。

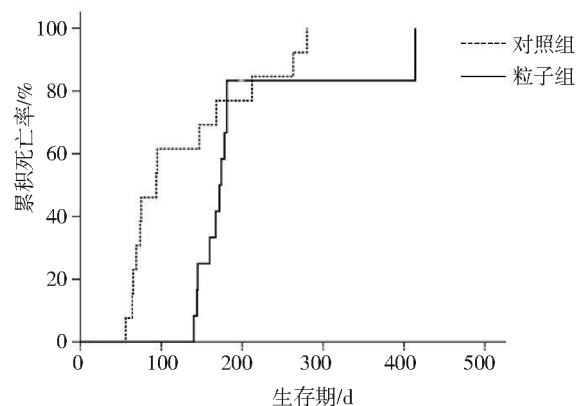
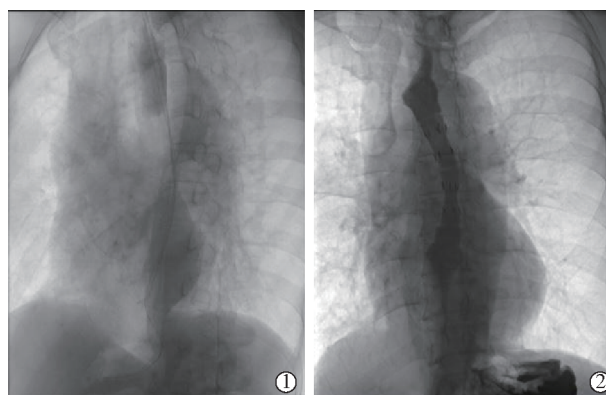


图1 粒子组及对照组生存的 Kaplan-Meier 曲线



患者, 男性, 76 岁, 胃镜病理结果示食管鳞状细胞癌。①术前造影见肿瘤病变长度约 9 cm, 狭窄程度约 95%; ②术后造影示支架长 11 cm, 直径 18 mm, 携带 0.6 mCi<sup>125</sup>I 粒子 20 粒, 对比剂通过顺利

图2 典型病例图

## 3 讨论

无法手术切除的食管癌患者主要治疗手段为放疗和食管支架置入。食管支架置入术已经成为食管癌患者缓解吞咽困难最常用的姑息性治疗手段, 目前广泛应用于临床。但普通支架并不能阻止肿瘤增生, 支架再狭窄率仍较高, 再狭窄时间较短, 严重影响了患者的远期预后。<sup>125</sup>I 粒子放疗是一种常用的近距离放疗方式, 可被封焊在支架内, 随着支架置入空腔脏器, 对病变组织进行局部放疗<sup>[7]</sup>。<sup>125</sup>I 粒子能够释放能量为 35.5 keV 的  $\gamma$  射线, 其组织穿透距离为 1.7~2 cm, 半衰期为 59.6 d, 具有剂量低、放射半径小、作用时间长, 对正常组织损伤较小等优势<sup>[8]</sup>。此外,  $\gamma$  射线可使受照射部位产生自由基, 对癌细胞和病变组织造成一定程度的损伤, 诱发癌细胞凋亡<sup>[9]</sup>。因全覆膜及两端超覆膜的设计, <sup>125</sup>I 覆膜分节粒子支架可抑制肿瘤组织生长, 使支架难以被组织嵌入并固定, 一定程度上可能增加移位率。虽然分节支架在构型上增加了支架的纵向顺应性, 但节段支架之间连接的金属丝硬度较高, 使支架整体



顺应性增加不足,增加了移位的发生率。<sup>125</sup>I 覆膜分节粒子支架不间断地照射肿瘤组织,从而抑制肿瘤细胞增生,可延长食管癌患者支架置入术后的通畅时间<sup>[6]</sup>。

在本研究中,粒子组与对照组置入操作过程大致相同,两组患者的手术成功率均为 100%,且两组患者经介入治疗后均未出现死亡病例。对照组平均生存期为 94(67~190) d,粒子组平均生存期为 173(148~181) d,粒子组的平均生存期及中位生存期明显长于对照组,具有显著的统计学差异。相关机制已有较多文献报道<sup>[5]</sup>。赖光湖等<sup>[10]</sup>对置入 <sup>125</sup>I 粒子支架的患者做了纵向研究,结果显示部分患者胸痛较术前明显,但 <sup>125</sup>I 放射性粒子食管支架置入术后患者的吞咽困难明显改善,症状改善时间可维持 12 周左右,患者生活质量较术前明显提高。本研究为回顾性研究,未进行术后的生活质量评估,故未进行术前及术后患者生存质量的比较。

食管支架置入后会出现一些并发症,包括出血、胸痛、肺炎等,可能是由于支架对食管周围正常组织的损伤引起。<sup>125</sup>I 粒子具有放射性,术后患者可能出现不同程度的烧灼感。在粒子组中,胸痛发生率为 16.7%,与文献报道一致<sup>[11-12]</sup>,可能发生机制为食管支架的物理支撑作用刺激周边神经反射,从而引起疼痛。由于肿瘤组织的增生或肉芽组织增生逐渐堵塞支架,再狭窄也是食管支架置入术后常见的并发症,因此,有效地抑制肿瘤生长、延缓再狭窄时间从而提高患者生活质量并延长生存期是提高食管支架术后患者预后的难点。本研究中,根据术后食管钡餐造影或胃镜随访,对照组出现 3 例再狭窄,粒子组出现 2 例再狭窄,两组比较差异无统计学意义( $P>0.05$ ),与文献报道一致<sup>[7]</sup>。因再狭窄患者病例数较少,故无法进行再狭窄时间的有效对比。总体而言,两组患者术后并发症发生率无显著统计学差异,表明 <sup>125</sup>I 覆膜分节粒子支架并未显著增加并发症,与尹先哲等<sup>[13]</sup>研究结果一致。在本研究中,粒子组与对照组均出现了支架移位的病例,其中,粒子组的移位率(33.3%)较对照组(7.7%)明显增高。我们认为这是由于 <sup>125</sup>I 放射性粒子释放的  $\gamma$  射线不间断地照射肿瘤,杀伤、抑制肿瘤细胞增生,进而迅速使肿瘤减小,而导致支架移位。此外,导致支架移位的其他原因还包括病变部位不同、支架联合新辅助治疗、进食不当及支架类型等<sup>[14]</sup>。

本研究存在一定局限性。首先,该研究为回顾性研究、病例数仍较少,部分指标难以进行有效的

对比分析;其次,我们目前已常规应用 <sup>125</sup>I 覆膜分节粒子支架,而普通 <sup>125</sup>I 粒子支架目前应用较少,所以无法在同一研究中对 3 种支架的移位情况;最后,本研究剂量学参照外放疗相关标准,缺乏内放疗的精确剂量学参数。未来还需进一步的大规模多中心前瞻性研究来证实本研究的结论。

综上所述,<sup>125</sup>I 粒子覆膜分节支架置入术治疗无法手术切除的食管癌,其生存期明显高于普通支架,但移位率明显增加,期待支架在临床实践中进一步改进,以降低移位率。

#### [参考文献]

- [1] Torre LA, Bray F, Siegel RL, et al. Global cancer statistics, 2012[J]. CA Cancer J Clin, 2015, 65: 87-108.
- [2] Chen W, Zheng R, Baade PD, et al. Cancer statistics in China, 2015[J]. CA Cancer J Clin, 2016, 66: 115-132.
- [3] Mariette C, Piessen G, Triboulet JP. Therapeutic strategies in oesophageal carcinoma: role of surgery and other modalities[J]. Lancet Oncol, 2007, 8: 545-553.
- [4] Hindy P, Hong J, Lam-Tsai Y, et al. A comprehensive review of esophageal stents[J]. Gastroenterol Hepatol (NY), 2012, 8: 526-534.
- [5] Zhu HD, Guo JH, Mao AW, et al. Conventional stents versus stents loaded with <sup>125</sup>I odine seeds for the treatment of unresectable oesophageal cancer: a multicentre, randomised phase 3 trial[J]. Lancet Oncol, 2014, 15: 612-619.
- [6] 李俊超, 张开贤, 王超, 等. 全覆膜分节食管内照射支架初步应用[J]. 介入放射学杂志, 2018, 27: 45-49.
- [7] 田红岸, 余开湖, 郑小宁, 等. 放射性-<sup>125</sup>I 粒子支架适形治疗中晚期食管癌[J]. 中国介入影像与治疗学, 2016, 13: 715-719.
- [8] 郭宝明, 张治民. <sup>125</sup>I 放射性粒子支架治疗中晚期食管、贲门癌疗效观察[J]. 现代中西医结合杂志, 2014, 23: 3341-3343.
- [9] 林蕾, 王俊杰. <sup>125</sup>I 放射性粒子支架治疗食管癌进展[J]. 癌症进展, 2013, 11: 41-43.
- [10] 赖光湖, 窦娟, 吴小明, 等. <sup>125</sup>I 放射性粒子食管支架治疗进展期食管癌的生活质量评价[J]. 介入放射学杂志, 2018, 27: 842-846.
- [11] Reijm AN, Didden P, Bruno MJ, et al. Early pain detection and management after esophageal metal stent placement in incurable cancer patients: a prospective observational cohort study[J]. Endosc Int Open, 2016, 4: 890-894.
- [12] 金希冬, 刘大治, 田光书. 晚期食管癌食管支架置入术并发症分析及防范[J]. 中国实用医药, 2016, 11: 79-80.
- [13] 尹先哲, 刘丽娜, 刘源, 等. 植入粒子支架与普通支架治疗复杂性食管狭窄的研究[J]. 实用医院临床杂志, 2018, 15: 217-220.
- [14] 雷甜甜, 杨鼎瑜, 陆清, 等. 食管癌支架置入术后移位原因分析及处理[J]. 中华胃肠内镜电子杂志, 2016, 3: 132-136.

(收稿日期:2018-12-17)

(本文编辑:俞瑞纲)