

·临床研究 Clinical research·

携 ^{125}I 粒子三链营养管近距离放射治疗晚期食管癌的近期疗效评价

刘一铭, 焦德超, 许凯豪, 韩新巍, 朱明, 孙占国

【摘要】目的 评价 ^{125}I 粒子三链鼻饲营养管近距离放射治疗晚期食管癌的近期疗效。**方法** 2020 年 1 月至 2021 年 5 月采用经鼻置入 ^{125}I 粒子三链鼻饲营养管近距离放射治疗 18 例晚期食管癌患者, 6 周后拔除鼻饲营养管。记录技术成功情况、90% 体积肿瘤吸收剂量(D90)、术后并发症。评价术后 6 周食管通畅情况、肿瘤最大径、局部控制率、Stooler 吞咽困难分级、VAS 疼痛评分和 Karnofsky 功能状态评分。**结果** 18 例患者均达到技术成功, 平均 D90 为 46.19 Gy, 平均止血时间 12.4 d, 术后均达到局部控制。与术前相比, 术后 6 周 16 例患者的食管通畅, 肿瘤最大径平均缩小 1.23 cm, Stooler 吞咽困难评分平均下降了 2.6 分, VAS 评分平均下降 3.28 分, Karnofsky 评分平均升高了 10 分, 差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。无同位素脱落、大出血、食管穿孔等严重并发症。**结论** ^{125}I 粒子三链鼻饲营养管近距离放射治疗晚期食管癌安全可行, 近期疗效显著。

【关键词】 食管肿瘤; 介入治疗; ^{125}I 粒子; 近距离放射治疗

中图分类号: R735.1 文献标志码: B 文章编号: 1008-794X(2022)-07-0693-05

Brachytherapy by using triple-chain nutrient tube carrying ^{125}I seeds for advanced esophageal cancer: evaluation of its short-term efficacy LIU Yiming, JIAO Dechao, XU Kaihao, HAN Xinwei, ZHU Ming, SUN Zhanguo. Department of Interventional Radiology, First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou, Henan Province 450052, China

Corresponding author: JIAO Dechao, E-mail: jiaodechao007@126.com

【Abstract】Objective To evaluate the short-term efficacy of brachytherapy by using triple-chain nutrient tube carrying ^{125}I seeds in treating advanced esophageal cancer. **Methods** A total of 18 patients with advanced esophageal cancer, who received brachytherapy by using pernasal triple-chain nutrient tube carrying ^{125}I seeds between January 2020 and May 2021, were enrolled in this study. The tube was removed six weeks after it was implanted. The technical success rate, 90% volume tumor absorbed dose(D90), and postoperative complications were recorded. Six weeks after treatment the esophageal patency, maximum tumor diameter, local control rate, Stooler dysphagia grade score, VAS pain score and Karnofsky functional status score were evaluated. **Results** Technical success was achieved in all 18 patients. The mean D90 was 46.19 Gy and the mean hemostasis time was 12.4 days. Satisfactory local control was obtained in all patients. Six weeks after treatment, in 16 patients the esophagus was unobstructed, the mean maximum diameter of tumor was reduced by 1.23 cm, the mean Stooler dysphagia score was decreased by 2.6 points, the mean VAS score was decreased by 3.28 points, and the mean Karnofsky score was increased by 10 points, the differences in the above indexes were statistically significant when compared with preoperative ones (all $P < 0.05$). No serious complications, such as detachment of nuclear seeds, hemorrhage, or esophageal perforation, occurred. **Conclusion** For the treatment of advanced esophageal cancer, brachytherapy by using pernasal triple-chain nutrient tube carrying ^{125}I seeds is clinically safe and feasible with obvious short-term efficacy. (J Intervent Radiol, 2022, 31: 693-697)

【Key words】 esophageal tumor; interventional therapy; ^{125}I seed; brachytherapy

大多数食管癌患者确诊时已是晚期,尽管放疗能快速有效控制肿瘤,但由于放疗导致肿瘤快速脱落,加之周围正常组织修复不及时,易发生食管穿孔甚至大出血^[1]。Mulder 等^[2]指出,从食管癌确诊到围手术期的间隔时间内临床相关的出血风险很大,这种风险贯穿整个治疗阶段,其中术后 30 d 内风险最高。此外,严重的吞咽困难、高龄以及自身主观恐惧等因素,直接影响食物的摄入,有 40%~60% 的患者在入院时营养不良,体质消瘦,Karnofsky 评分较低^[3]。

¹²⁵I 粒子近距离放射治疗已被用于各种不可切除的或局部复发的癌症^[4-5]。本研究尝试将携 ¹²⁵I 粒子的鼻饲营养管应用于晚期食管癌患者,以期跨越食管癌梗阻区发挥鼻饲营养和持续低剂量近距离放疗双重作用。

1 资料与方法

1.1 一般资料

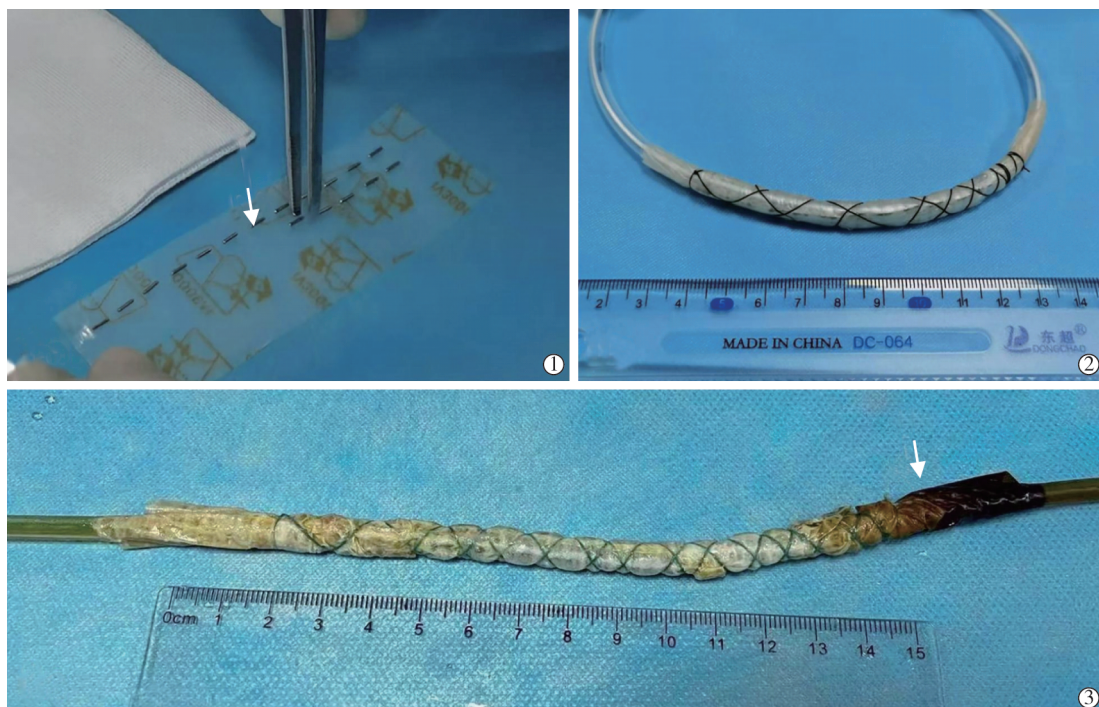
回顾性分析 2020 年 1 月至 2021 年 5 月收治的 18 例晚期食管癌患者的临床资料,其中男 11 例,女 7 例,年龄为(74.4±9.3)岁,范围为 64~88 岁。梗阻段长度为(4.32±1.20) cm,范围为 3.03~8.90 cm;肿瘤最大径为(3.05±0.63) cm,范围为 2.10~4.10 cm;

肿瘤位于食管上、中、下段分别为 3 例、13 例、2 例。根据 Stooler 吞咽困难分级:3 级 4 例,4 级 14 例。所有患者均有不同程度的胸骨后疼痛,疼痛视觉模拟评分(VAS)7 分 3 例,6 分 6 例,5 分 4 例,4 分 3 例,3 分 2 例。患者 Karnofsky 功能状态评分为(57.86±8.33)分,其中 50 分 8 例,60 分 4 例,70 分 4 例,80 分 2 例。

1.2 仪器与方法

¹²⁵I 粒子敷贴式营养管制作:根据术前增强 CT 及术中食管造影测量梗阻段长度,评估粒子用量,要求粒子辐射范围需要超过肿瘤梗阻区 1~2 cm。将 ¹²⁵I 粒子(天津赛德生物制药有限公司,粒子规格 0.8 mm×4.5 mm)以间隔 5~10 mm 置于医用敷贴上,共三排,预估营养管鼻外留置长度,将粒子三链敷贴黏附于适当位置,并使用 7 号手术缝合线加固,以避免消化液长期腐蚀致敷贴和粒子脱落(图 1)。¹²⁵I 粒子组织穿透能力 1.7 cm,单个粒子放射性活度 0.8 mCi,鼻饲管外径 6 mm,长度 70 cm。

携三链粒子营养管置入术在局部麻醉下完成,鼻腔局部使用 2%利多卡因 5 mL 麻醉,5 F 椎动脉导管(Cordis,美国)与 0.035 英寸泥鳅导丝(Terumo,日本)两者配合经鼻通过食管梗阻段进入胃内,造影证实后交换引入泥鳅加硬导丝,沿加硬导丝置入



①将单颗 ¹²⁵I 粒子(白箭头所示)置入医用敷贴上,粒子间距 0.5 cm,粒子活度 0.8 mCi;②将制作完成的粒子三链敷贴黏附于鼻饲营养管上,并使用手术缝合线固定,预防粒子移位和脱落;③6 周后拔除粒子营养管,箭头所示为粒子营养管上端,可见局部消化液腐蚀严重,但未发生粒子脱落和移位

图 1 携 ¹²⁵I 三链鼻饲营养管制作示意图

携 ^{125}I 粒子三链敷贴式鼻饲营养管, ^{125}I 粒子段需覆盖肿瘤段上下各 1~2 cm, 术中透视下验证粒子链位置准确(图 2), 营养管鼻腔外部分使用鼻贴固定。术后 3 d 行 16 排胸部平扫, 将图像导入治疗计划系统(treatment plan system, TPS)进行剂量验证, 根据患者留置粒子鼻饲营养管实际天数预估肿瘤吸收的累积辐射剂量。

1.3 评价指标及随访

技术成功率定义为 ^{125}I 三链粒子营养管顺利置入食管梗阻区。采用 16 排增强 CT 测量食管肿瘤最大横径, 以 mRECIST 标准评价肿瘤局部控制率, 局部控制率=(完全缓解率+部分缓解率+稳定率)。术后 6 周造影若对比剂通畅且食管充盈像直径在 10 mm 以上, 则定义为临床成功, 遂拔除携 ^{125}I 粒子营养管, 若不通则行梗阻段食管支架置入术, 记录患者随后治疗、二次梗阻的时间和总生存时间等。

1.4 统计学分析

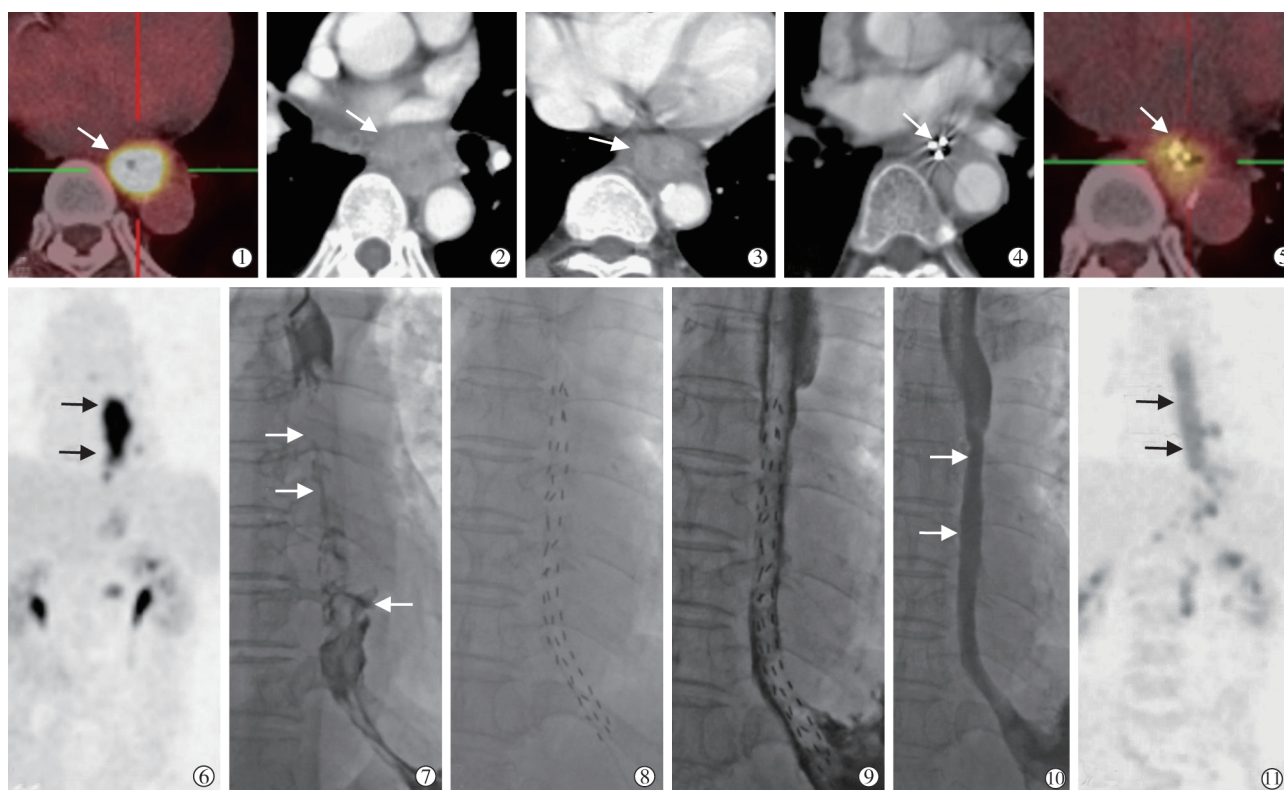
采用 SPSS 17.0 统计分析软件。正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 比较采用配对 t 检验, 分级资料采用

Wilcoxon 秩和检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

18 例患者均成功接受携 ^{125}I 粒子三链营养管置入术, 使用 ^{125}I 粒子 828 颗, 平均 46 颗/每例。术后 6 周, 16 例患者符合临床成功定义, 顺利拔除携 ^{125}I 粒子鼻饲营养管; 2 例患者造影显示局部对比剂通过欠佳, 肿瘤均位于中段, 梗阻长度分别为 5.6 cm 和 6.3 cm, 给予食管支架(Tawwoong, 韩国, 规格为 18 mm×120 mm)置入术。术后 6 周患者 Karnofsky 功能状态评分 60 分 1 例, 70 分 3 例, 80 分 6 例, 90 分 8 例。

术后有 9 例患者自诉 2 周内短暂性局部疼痛加重, 考虑与局部放射性食管炎有关, 对症治疗后缓解, 治疗期间无同位素脱落、明显移位、食管穿孔、大出血、食管瘘等严重并发症发生。术后 TPS 显示 6 周患者的 D90 为 46.19 Gy, 范围为 38.72~60.30 Gy; 患者呕血逐渐减少, 呕血消失平均时间为 12.4 d。局部肿瘤评价完全缓解 0 例, 部分缓解 16 例,



患者女, 58 岁, 食管中下段癌, Ⅲ度吞咽困难伴间断呕血, Karnofsky 评分 50 分: ①PET 显示食管中段管壁增厚且明显代谢活跃(箭头); ②③显示食管管壁明显增厚(箭头), 肿瘤最大横径 2.73 cm; ④置入粒子营养管 6 周显示局部食管管壁明显变薄, 箭头所示为放射性粒子; ⑤术后 PET 显示食管中段肿瘤代谢明显降低(箭头); ⑥术前 PET 显示肿瘤局部代谢浓积(箭头); ⑦术前造影显示食管中段对比剂通过不畅, 局部可见溃疡形成; ⑧置入携 ^{125}I 三链鼻饲营养管透视所示, 粒子分布均匀; ⑨⑩6 周后复查造影显示对比剂通畅顺畅, 患者恢复经口进食; ⑪术后 6 周 PET/CT 显示食管中段肿瘤代谢明显降低(箭头)

图 2 携 ^{125}I 粒子三链营养管置入术前、术中、术后影像学表现

稳定 2 例,进展 0 例,均达到肿瘤局部控制。术前肿瘤最大径为 (3.05 ± 0.63) cm,范围为 1.81~4.76 cm,术后 6 周肿瘤最大径为 (1.82 ± 0.50) cm,范围为 0.8~3.61 cm,差异有统计学意义($t=8.36, P<0.01$)。Stooler 吞咽困难分级由术前 (3.77 ± 0.42) 降至 (1.17 ± 0.79) ,差异有统计学意义($Z=14.25, P<0.01$)。VAS 评分由术前 (5.28 ± 1.27) 降至 (2.0 ± 1.14) ,差异有统计学意义($Z=11.33, P<0.01$)。Karnofsky 评分由 (57.86 ± 8.33) 升至 (67.86 ± 10.51) ,差异有统计学意义($t=11.70, P<0.01$)。

中位随访时间为 10.5 个月(2.1~15.3 个月),有 13 例患者进一步接受了抗肿瘤治疗,其中靶向联合免疫治疗 8 例,全身化疗 4 例,单纯靶向治疗 1 例,其余 5 例未接受再次抗肿瘤治疗。顺利拔除携 ^{125}I 粒子营养管的 16 例患者中,有 2 例患者分别于术后 2.4 个月、5.3 个月再次发生进食梗阻(Stooler 吞咽困难 3 级以上),其中 1 例接受了食管支架置入术,1 例接受鼻饲营养管置入术。随访中,1 例患者因肿瘤进展至恶病质状态于术后 14.4 个月死亡,17 例患者中位生存时间 14.3 个月。

3 讨论

晚期食管癌患者往往因进食障碍而就诊,对于 Karnofsky 评分低于 50 分的患者,营养支持治疗十分重要^[6]。研究表明,营养不良是食管癌患者预后不良的一个独立危险因素,而营养不良也会影响患者的治疗进程^[7-8]。尽管外放疗能迅速降低肿瘤负荷,但由于早期剂量高局部破坏过重,组织修复失衡,存在食管穿孔和大出血风险,因此常采用低剂量分割模式以降低并发症,但患者住院时间明显延长,且国内大部分县级医院缺乏三维调强放疗设备,因此基层医院需要一种既能保证营养又兼顾肿瘤治疗的温和方案^[9-10]。食管粒子支架能开通闭塞食管腔同时完成 ^{125}I 近距离放疗,但对于食管癌合并出血、高位食管癌等存在应用禁忌^[11]。 ^{125}I 粒子近距离放疗,尽管单位时间内剂量率低,但长期局部累积剂量高,这既能有效控制肿瘤溃疡面出血,同时也给正常组织修复提供了充足的时间^[12]。国内县级地区经济发展不平衡,放疗设备普及率很低, ^{125}I 等低能同位素有运输、存储、使用、防护、安全等优势,基层医院普及能节约社会成本,应用场景广泛。

2017 年焦德超等^[13]报道,将 0.8 mCi 粒子逐颗置入 3 F 医用塑料管中封闭两端,采用捆绑技术将之固定于鼻饲营养上,置入食管梗阻段行近距离放

疗,结果 70% 患者可恢复经口进食。但捆绑式粒子营养管技术存在以下缺点:①采用双链捆绑局部累积剂量偏低,肿瘤控制欠佳;②粒子双链制备时间长,术者所受辐射剂量较大;③由于 3 F 医用塑料管较硬加上胶带固定和捆绑技术的应用,经鼻置入阻力大,损伤黏膜和喉部。2021 年,许凯豪等^[14]报道采用 ^{125}I 三链鼻饲营养管(固定三排结构,粒子间隔 5~10 mm),以提升局部剂量,并将之应用于食管癌重度吞咽困难患者,结果临床有效率为 85.71%,肿瘤局控率为 92.86%。

临床诊疗中若患者 Karnofsky 评分允许,同步放化疗是局部晚期不可切除食管癌的标准方法,但食管穿孔和食管出血是放射治疗最严重的并发症。Shinoda^[15]报道,根治性放化疗食管瘘发生率达 23%。亦有研究表明,不可切除食管癌患者根治性三维调强放疗后,有 8.3% 患者死于食管出血^[16]。Mulder 等^[2]报道了 511 例新辅助放化疗后的食管癌患者,术后随访 2 年,有 51 例患者发生出血,其中 21 例发生大出血,大多数出血事件发生在医疗干预期间。因此放射治疗控制肿瘤与正常组织修复的动态平衡对于低 Karnofsky 评分患者尤为重要^[17]。本研究结果显示,患者的 Karnofsky 评分由术前 57.86 分升至 67.86 分,主要得益于鼻饲营养强有力的支持及肿瘤的近距离粒子放疗。可见,鼻饲营养补充在增强肿瘤患者的耐受性,以及治疗期间改善患者的营养状况等方面发挥着不可替代的作用。患者未发生食管穿孔、严重出血、食管瘘等严重并发症,证实了该方案的可行性和安全性,这种简单有效的桥接治疗为后续全身治疗奠定了基础。

术后 6 周患者 VAS 评分明显下降与肿瘤的局部控制有很大关系,但 3 周内 50% 患者出现短暂性疼痛加重现象,可能与局部累积剂量增多所致放射性食管炎有关,伴随剂量累积,局部肿瘤得到了明显的抑制,也给正常组织的修复提供了充分的时间,因此黏膜出血症状在 2 周内逐渐缓解消失。部分患者接受进一步抗肿瘤治疗,这得益于呕血的停止和 Karnofsky 评分的提升,携 ^{125}I 营养管近距离放疗 6 周的累积剂量为 46.19 Gy,无法达到肿瘤的根治性剂量,且可以预见由于近距离放疗期间肿瘤消退,粒子与食管管壁肿瘤接触距离增大,因此实际剂量比此剂量要低,这可能是绝大部分患者局部肿瘤部分缓解的根本原因。

总之, ^{125}I 粒子三链鼻饲营养管近距离放射治疗晚期食管癌安全可行,敷贴式粒子设计管体顺应性

好,适合在我国基层医院推广。

〔参考文献〕

- [1] 秦娟,朱海东,陆建,等. ^{125}I 粒子支架置入治疗食管癌术后出血风险因素预测模型建立与验证[J]. 东南大学学报(医学版), 2019, 38:159-164.
- [2] Mulder FI, Hovenkamp A, Van Laarhoven H, et al. Thrombo-embolic and bleeding complications in patients with oesophageal cancer[J]. Br J Surg, 2020, 107: 1324-1333.
- [3] Cao J, Xu H, Li W, et al. Nutritional assessment and risk factors associated to malnutrition in patients with esophageal cancer[J]. Curr Probl Cancer, 2021, 45: 100638.
- [4] Zhang F, Wang J, Guo J, et al. Chinese expert consensus workshop report: guideline for permanent iodine-125 seed implantation of primary and metastatic lung tumors[J]. Thorac Cancer, 2019, 10: 388-394.
- [5] Mo Z, Zhang T, Zhang Y, et al. Feasibility and clinical value of CT-guided ^{125}I brachytherapy for metastatic soft tissue sarcoma after first-line chemotherapy failure[J]. Eur Radiol, 2018, 28: 1194-1203.
- [6] 赵彦,祝淑钗,宋春洋,等. 放疗前预后营养指数对临床Ⅲ期食管癌患者生存的影响分析[J]. 中华放射医学与防护杂志, 2021, 41:426-430.
- [7] Bollschweiler E, Herbold T, Plum P, et al. Prognostic relevance of nutritional status in patients with advanced esophageal cancer[J]. Expert Rev Anticancer Ther, 2013, 13: 275-278.
- [8] Hebuterne X, Lemarie E, Michallet M, et al. Prevalence of malnutrition and current use of nutrition support in patients with cancer[J]. JPEN J Parenter Enteral Nutr, 2014, 38: 196-204.
- [9] 曾海燕,袁双虎,孟雪,等. 食管癌放疗穿孔防治研究进展[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2017, 24:501-506.
- [10] 焦德超,周学良,韩新巍,等. 新型一体化可携带 ^{125}I 粒子胆道内外引流管的设计与临床应用[J]. 介入放射学杂志, 2019, 28:252-257.
- [11] 陈恩立,王娟,赵静,等. ^{125}I 粒子支架置入治疗中晚期食管癌效果和安全性 meta 分析[J]. 介入放射学杂志, 2020, 29: 788-795.
- [12] Zhu HD, Guo JH, Mao AW, et al. Conventional stents versus stents loaded with 125 Iodine seeds for the treatment of unresectable oesophageal cancer: a multicentre, randomised phase 3 trial[J]. Lancet Oncol, 2014, 15: 612-619.
- [13] 焦德超,庞晨光,韩新巍,等. 可携带 ^{125}I 粒子的鼻饲营养管研制及初步临床使用[J]. 介入放射学杂志, 2017, 26:1004-1008.
- [14] 许凯豪,焦德超,韩新巍,等. ^{125}I 粒子敷贴式鼻饲营养管用于食管癌恶性梗阻[J]. 中国介入影像与治疗学, 2021, 18:69-73.
- [15] Shinoda M, Ando N, Kato K, et al. Randomized study of low-dose - versus standard - dose chemoradiotherapy for unresectable esophageal squamous cell carcinoma(JCOG303)[J]. Cancer Sci, 2015, 106: 407-412.
- [16] 蒋杰,王奇峰,肖泽芬,等. 132 例食管癌 3D CRT 的疗效分析[J]. 中华放射肿瘤学杂志, 2009, 18:47-51.
- [17] 罗宏涛,魏世鸿,康振朝,等. 后程加速超分割放疗联合奈达铂治疗老年食管癌的临床观察[J]. 实用肿瘤杂志, 2019, 34:513-519.

(收稿日期:2021-08-10)

(本文编辑:新宇)

·临床研究 Clinical research·

中性粒细胞和淋巴细胞比值对原发性肝癌肝动脉化疗栓塞术后的预测价值

张司马康, 施海彬, 周春高, 刘圣, 张金星, 祖庆泉

【摘要】目的 探讨术前中性粒细胞和淋巴细胞比值(NLR)对肝动脉化疗栓塞术(TACE)治疗肝癌患者预后的判断价值。**方法** 收集 2017 年 1 月至 2018 年 12 月南京医科大学第一附属医院接受 TACE 治疗的 386 例肝癌患者的临床资料。使用 X-tile 软件计算 NLR 和 PLR 的最佳截断值,采用单因素和多因素分析生存期的影响因素。**结果** 386 例患者的中位随访时间为 40 个月。随访期间死亡 233 例,中位生存期为 21.6 个月。NLR<2.4 组患者生存期高于 NLR≥2.4 组患者,为 29.1 个月比 15.0 个月($P<0.01$); PLR<14.4 组患者生存期明显高于 PLR≥14.4 组患者,为 27.8 个月比 16.0 个月($P<0.01$)。单因素分析显示,肿瘤大小、肿瘤数目、AFP、PVT、肝外转移、Child-Pugh 分级、BCLC 分期、AST、ALT、NLR、PLR、影像学应答是影响肝癌患者 TACE 术后生存期的相关因素。多因素分析显示,肿瘤大小、肿瘤数目、

DOI:10.3969/j.issn.1008-794X.2022.07.013

作者单位: 210029 南京医科大学第一附属医院介入放射科

通信作者: 施海彬 E-mail: shihb@njmu.edu.cn