

新型食管内放射支架与普通覆膜食管支架在中晚期食管癌姑息治疗中的应用

贺 舜,张月明,窦利州,刘 勇,刘 晓,于新颖,王贵齐
(国家癌症中心/中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院,北京 100021)

摘 要: [目的] 对照普通覆膜食管支架,观察食管内放射支架临床应用的有效性。 [方法] 2008~2010年间,对来自中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院等7家医院的71例不可手术切除食管癌患者,采用随机对照的研究方法,将其分为两组,对照组植入普通覆膜食管支架,研究组植入食管内放射支架,观察两组患者消化道梗阻缓解状况、支架周围肉芽组织增生情况、总生存期以及不良事件的发生情况。 [结果] 研究组患者消化道梗阻缓解状况明显优于对照组;而支架周围肉芽组织增生情况研究组则明显轻于对照组;中位生存期研究组亦明显长于对照组(145天 vs 90天);研究组与对照组相比,不良事件发生率并不高于对照组。 [结论] 食管内放射支架临床应用安全、有效,是一种较为安全的晚期食管癌姑息治疗方法。

关键词: 食管癌;支架;放射治疗

中图分类号:R735.1 文献标识码:A 文章编号:1004-0242(2016)06-0483-04
doi:10.11735/j.issn.1004-0242.2016.06.A016

Application of Conventional Stents and Stents Coating with ¹²⁵Iodine membrane for the Treatment of Unresectable Esophageal Cancer

HE Shun,ZHANG Yue-ming,DOU Li-zhou,et al.

(National Cancer Center/Cancer Institute and Hospital,Chinese Academy of Medical Sciences, Peking Union Medical College,Beijing 100021,China)

Abstract: [Purpose] To evaluate the efficacy of stents coating with ¹²⁵Iodine membrane in the palliative treatment of unresected esophageal cancer. [Methods] A total of 71 patients were rolled from 7 hospitals around the country including Chinese Academy of Medical Sciences Cancer Hospital from 2008 to 2010. By a randomized controlled method,the patients were divided into two groups,control group with a conventional stent implantation,observation group with a stents coating with ¹²⁵Iodine membrane implantation. Indicators including dysphagiaremission,peri-stent granulation tissue hyperplasia,overall survival and adverse events were observed. [Results] The observation group got a significant better dysphagiaremission than that in control group. A lighter degree of granulation tissue proliferation can be found in observation group compared to control group;Median overall survival in the observation group was longer than that in control group(145 days versus 90 days). Adverse events of the treatment occurred rate was lower in the observation group than that in control group. [Conclusion] The stent coating with ¹²⁵Iodine membrane is a safe and effective palliative treatment for patients with unsected advanced esophageal cancer,partly superior to the conventional stents.

Key words: esophageal carcinoma;stent;radiotherapy

食管支架是近年来广泛应用于因食管及贲门恶性肿瘤造成的食管狭窄或梗阻的治疗^[1],是一种较为经济有效的晚期姑息治疗手段。但传统的食管支

架对肿瘤本身的发展无任何影响,仅能解决患者的进食问题,无任何治疗作用。已有研究报道,将放射粒子捆绑于食管支架上植入到病变部位,从而达到既解决患者吞咽困难又能抑制肿瘤生长的目的。我们开发一种食管内放射支架,支架内部覆着含有均匀的¹²⁵I放射源的聚氨酯薄膜^[2](专利号:200620158387.4局

收稿日期:2016-01-10;修回日期:2016-03-01
基金项目:十二五国家科技支撑计划(2013BA1010B02002)
通讯作者:王贵齐,E-mail:wangguiq@126.com

部带有放射源的覆膜支架),植入人体后能够在短距离内杀伤异常增生的肿瘤组织,从而抑制肿瘤组织增生,提高支架缓解恶性梗阻的效果。本研究采用随机对照的方式,以普通覆膜食管支架为对照,对比观察食管内放射支架的临床有效性。

1 资料与方法

1.1 研究对象

自 2008 年 5 月起至 2010 年 5 月在中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院等 7 家医院经治的中晚期食管癌患者,共 71 例患者纳入本研究,采用随机入组的方法将其分为研究组与对照组,对照组植入普通覆膜食管支架,研究组植入食管内放射支架。支架植入方法参见相关文献报道^[3]。

1.2 入组及排除标准

本研究获得医院伦理委员会批准。入组标准:(1)经病理组织学、细胞学确诊为食管癌患者或确诊为贲门癌或胃癌累及食管者;(2)治疗后患者以往有病理证实为上消化道恶性肿瘤(食管、贲门及胃),近期有临床证据证实病变复发并累及食管者;(3)有明显梗噎症状;(4)无法接受或不愿接受手术治疗及放、化疗者;(5)既往 1 个月内未接受过化疗和放疗者;(6)无明显心、肝、肾、肺及神经功能及凝血异常,可耐受支架植入者;(7)符合伦理委员会要求,自愿受试,签署知情同意书者。排除标准:(1)一个月以内接受过化疗或食管病变作为靶病灶接受放疗者;(2)目前有难以控制的感染,伴有急性感染或有脓毒出血症者;(3)出现明显恶病质,无法耐受支架植入者;(4)白细胞计数小于 $WBC < 2.0 \times 10^9/L$,有明显凝血功能障碍;(5)严重心、肺、肝、肾功能障碍,不能耐受支架植入;(6)严重精神或神经系统疾患,影响知情同意和/或不良反应表述或观察。

1.3 入组病例一般资料

对照组入组 38 例,失访 2 例,实际纳入随访研究 36 例,研究组入组 33 例,失访 2 例,实际纳入随访研究 31 例,两组患者的年龄、性别、病变部位,病变期别及病

理类型均无明显差异(Table 1)。

1.4 随访及临床疗效观察指标

消化道梗阻缓解状况:术前、术后第 1 周、第 2、4、6、8 个月根据患者饮食状况对梗阻缓解情况进行评分,评分方法参照 Conio 等^[4]报道方法进行,以术后第 2 个月消化道缓解状况作为最终评价标准。

肉芽组织增生情况:术前、术后第 2、4 个月分别行胃镜检查,观察对比研究组与对照组支架周围肉芽组织增生情况。根据临床实际经验进行评分,评分标准如下:0 分,支架上缘周围未见肉芽组织增生;1 分,可见肉芽组织增生,最厚处不及支架入口直径的 1/4;2 分,可见肉芽组织增生,最厚处超过支架入口直径 1/4 但未及 1/2;3 分,可见肉芽组织增生,最厚处超过支架入口直径 1/2。

总生存期:从患者植入支架后至死亡为止。

不良事件评价:自患者入选试验开始,至最后一次随访之间,发生的任何不良事件,主要监测出血、穿孔、疼痛等并发症的发生情况。

1.5 统计学处理

采用 SAS 9.1.3 软件分析。主要疗效指标分析:

Table 1 Clinical characterization of patients in two groups

Characterization	Control group (n=36)	Observation group(n=31)	Value	P
Age(years)				
Median	71	68	$t=1.320$	0.191
Range	55.34~86.53	38.98~82.33		
Gender				
Male	28	26	$\chi^2=0.395$	0.529
Female	8	5		
Esophageal segment				
Superior	3	5	$\chi^2=3.873$	0.568
Superior-middle	2	1		
Middle	10	12		
Middle-inferior	10	6		
Inferior	13	8		
Cardiac	0	1		
Stage				
III a	19	11	$\chi^2=3.996$	0.406
III b	1	2		
III c	2	1		
IV	12	17		
Recurrent	4	2		
Histological type				
SCC	28	29	$\chi^2=2.48$	0.151
Adeno carcinoma	10	4		

消化道梗阻缓解状况评分下降值用可信区间进行非劣效检验;支架周围肉芽组织增生分析采用卡方检验;生存期分析用 Log-rank 检验。非劣效检验采用单侧检验,其他统计检验均采用双侧检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 消化道梗阻缓解状况比较

术前两组消化道梗阻状况评分两组相比无统计学差异(Table 2)。术后 2 个月消化道梗阻缓解状况评分(吞咽困难程度),研究组下降明显大于对照组,具有统计学差异(Table 2)。术后 2 个月吞咽困难缓解比例,研究组高于对照组(Table 3)。

2.2 肉芽组织增生情况比较

术后 2 个月支架周围肉芽组织增生情况两组比较,研究组明显轻于对照组 ($P<0.05$)(Table 4)。

2.3 总生存期比较

对照组中位总生存期 90 天 (95%CI:74~107 天),研究组为 145 天(95%CI:85~195 天)。研究组明显优于对照组,Log-rank 检验两组有统计学意义 ($\chi^2=9.3830, P=0.0022$)。

2.4 不良事件对比分析

两组共出现 15 例不良事件,主要包括疼痛(3 例),上消化道出血(8 例),气管食管瘘(3 例),其他(1 例),其中研究组 11 例,发生率为 28.9%,对照组 4 例,发生率为 12.1%,两组比较无统计学意义 ($P>0.05$)。

3 讨论

覆膜金属支架已成为缓解食管恶性梗阻最常用的手段,但在临床应用过程中存在移位,支架再狭窄等问题的发生,导致支架失效。通过支架末端裸露及内侧覆膜等技术的改进能够在一定程度上避免支架移位的发生,但随之而来的则是支架末端良恶性组织增生堵塞支架开口导致再狭窄的发生^[5]。此外,由于普通覆膜金属支架对于恶性肿瘤本身没有任何治疗作用,随着肿瘤病变进展,也容易导致支架植入后恶性梗阻的再发生。

既往有报道应用 ^{125}I 粒子捆绑食管金属支架进行腔内放疗能抑制食管肿瘤进展^[6,7],但此类支架技术存在 ^{125}I 粒子脱落的风险^[8],同时粒子装填操作也增加了支架植入的步骤。我们应用含有均匀 ^{125}I 的聚氨酯薄膜作为支架内层覆膜介质提供放射源,避免了粒子脱落的风险,同时放射性同位素 ^{125}I 在食管内放射支架表面的聚胺酯膜内分布均匀,置入管腔后同组织紧密接触,以“表面放射”的形态作用于肿瘤组织而非捆绑粒子的放射支架以点的方式作用于肿瘤组织,避免了腔内照射“盲点”的存在。

我们的结果表明,食管内放射

Table 2 The score of dysphagia before the stent implantation

Dysphagia	Control group (n=36)	Observation group(n=31)	Value	P
Before implantation				
Mean±SD	2.92±0.69	3.06±0.51	$t=0.980$	0.330
95%CI	2.69~3.14	2.88~3.24		
Min~Max	1.00~4.00	2.00~4.00		
Median	3.00	3.00		
After 2 months of implantation				
Mean±SD	-0.83±1.16	-1.65±0.88	$t=3.191$	0.002
95%CI(L~H)	-1.21~-0.45	-1.95~-1.34		
Min~Max	-3.00~1.00	-3.00~1.00		
Median	-1.00	-2.00		

Table 3 Relief of dysphagia after 2 months of stent implantation[n(%)]

Dysphagia	Control group	Observation grou	Value	P
Relief	19(52.8)	25(80.6)	$\chi^2=3.734$	0.053
No change	9(25.0)	2(6.5)		
Aggravation	8(22.2)	4(12.9)		

Table 4 Hyperplasia of granulation tissue after 2 months of stent implantation[n(%)]

Score	Control group	Observation group	Value	P
0	0(0.0)	4(36.4)	$\chi^2=5.943$	0.015
1	5(31.3)	5(45.5)		
2	6(37.5)	0(0.0)		
3	5(31.3)	2(18.2)		

支架组患者消化道梗阻缓解状况以及持续时间均明显优于普通覆膜食管支架组,同时食管内放射支架组支架上缘肉芽组织增生情况也明显轻于普通覆膜食管支架组,说明食管内放射支架在抑制组织增生方面能够起到一定的作用,而食管支架植入后再狭窄的发生,多是由于支架周围的肿瘤组织或肉芽组织增生所引起^[4,9],而食管内放射支架能够在一定程度上抑制这一情况的发生,是这类支架临床应用的疗效优势所在。

食管内放射支架组中位生存期 145 天,明显优于普通覆膜食管支架组,但与以往报道捆绑粒子覆膜支架相比较短,分析其原因可能有二,一是捆绑粒子覆膜支架可通过增加粒子数量以达到较高的内照射剂量,而本组食管内放射支架为保证患者安全仅以最低放射剂量(5mCi)进行临床应用;其二,本研究中的入组患者临床分期均晚于Ⅲ期,因此在一定程度上也导致了患者生存期较差。

本研究中 15 例患者发生不良事件,发生率为 21%,以上消化道出血为主,食管内放射支架组与普通覆膜食管支架组无明显差异,表明食管内放射支架尽管增加了内照射作用但并没有增加相关支架并发症的发生,在目前的放射剂量下应用是安全有效的。

本研究中食管内放射支架临床应用缺少有效的治疗计划系统,因此无法根据病变大小调整放射剂量,此外,也忽略了食管病变的厚度及位置对放射治疗效果的影响,这在一定程度上也影响了食管内放射支架治疗的效果。

总结,食管内放射支架是一种新型放射治疗支架,其对恶性食管梗阻的治疗效果优于普通覆膜食管支架。

参考文献:

[1] Kang HW, Kim SG. Upper gastrointestinal stent insertion in malignant and benign disorders [J]. Clin Endosc, 2015,

48(3):187-193.

- [2] Shen Y, Liu AG, Mi X. The development of luminal stent partly coated with radio membrane [J]. Medical Equipment, 2011, 24(1):1-4. [沈阳, 刘爱国, 米新. 局部覆有放射膜的管腔支架研制 [J]. 医疗装备, 2011, 24(1):1-4.]
- [3] Chen LL, Ma HS, Rao LQ, et al. The clinical usefulness of covered stent in the advanced esophageal cancer with stricture or perforation [J]. Chinese Journal of Digestive Endoscopy, 2009, 26(6):321-323. [陈林林, 马洪升, 饶林强, 等. 覆膜支架在中晚期食管癌合并食管狭窄及瘘中的临床应用 [J]. 中华消化内镜杂志, 2009, 26(6):321-323.]
- [4] Conio M, Repici A, Battaglia G, et al. A randomized prospective comparison of self-expandable plastic stents and partially covered self-expandable metal stents in the palliation of malignant esophageal dysphagia [J]. Am J Gastroenterol, 2007, 102(12):2667-2677.
- [5] Siersema PD, Homs MY, Haringsma J, et al. Use of large-diameter metallic stents to seal traumatic nonmalignant perforations of the esophagus [J]. Gastrointest Endosc, 2003, 58(3):356-361.
- [6] 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(6):612-619.
- [7] 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(2):521-526.
- [8] Guo JH, Teng GJ, He SC, et al. Esophageal intraluminal irradiation stent: primary results of development and clinical application [J]. Chin J Radiol, 2004, 38(9):916-920. [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(9):916-920.]
- [9] Sabharwal T, Morales JP, Irani FG, et al. Quality improvement guidelines for placement of esophageal stents [J]. Cardiovasc Intervent Radiol, 2005, 28(3):284-288.