

· 临床研究 ·

# 三维适形放疗结合金属支架置入治疗中晚期食管癌吞咽困难的临床研究

王幸斋, 王 阁, 杨镇洲, 胡 南, 何 轩, 余 娟, 任育江, 马俊刚, 刘岩海

(第三军医大学大坪医院野战外科研究所肿瘤中心, 重庆 400042)

**摘要:**目的 探讨治疗晚期食管癌吞咽困难有效的治疗模式。方法 回顾了肿瘤中心治疗超过 5 年时间内所有食管癌患者的临床资料, 对所有针对恶性吞咽困难接受姑息治疗的患者进行了数据统计, 采用 Wilcoxon 符号秩检验, 以确定意义 ( $P < 0.05$ )。结果 80 例不能手术的食管癌患者吞咽困难的行姑息治疗。主要治疗方式是放射治疗, 占患者总数的 66%, 金属支架置入占 21% 和放疗结合支架占 13%。治疗平均时间: 支架置入组为 1 d, 放射治疗组为 40 d ( $P = 0.001$ )。最初由支架治疗的患者, 82% 的患者吞咽困难在治疗 2 周之内改善 (吞咽困难评分为 0 或 1), 18% 的患者在 10 周的治疗后复发吞咽困难。在放射治疗组, 缓解发病较慢, 只有 50% 的患者在第 2 周得到满意的缓解 (吞咽困难评分 0 或 1), 缓解无复发的效果稳定, 在 10 周 90% 的患者吞咽困难评分为 0 或 1。放射治疗和金属支架置入联合治疗组, 吞咽困难指数达到 1 或 0 的患者, 在第 2 周就占 86%; 到第 10 周, 吞咽困难指数 1 或 0 的患者占 92%。结论 对于不能手术的食管癌患者, 放射治疗可提供持久的吞咽困难缓解效果, 但治疗时间偏长和达到满意缓解的时间较为滞后。另一方面, 支架提供更迅速和更有效的及时缓解, 但难以长期保持。放射治疗和金属支架置入相联合, 可以加快缓解时间并达到稳定缓解的效果。

**关键词:** 食管癌; 姑息治疗; 支架; 放射治疗

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2013.23.010

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2013)23-2725-03

## Three-dimensional conformal radiotherapy combined with metal stent for dysphagia in advanced esophageal carcinoma

Wang Xingzhai, Wang Ge, Yang Zhenzhou, Hu Nan, He Xuan, Yu Xian, Ren Yujiang, Ma Jungang, Liu Yanhai

(Tumor Center, Institute of Surgery Research, Daping Hospital, Third Military Medical University, Chongqing 400042, China)

**Abstract: Objective** The palliation of dysphagia in metastatic esophageal cancer remains a challenge, and the optimal approach for this difficult clinical scenario is not clear. We therefore sought to define and determine the efficacy of various treatment options used at our institution for this condition. **Methods** Methods We reviewed a prospective database for all patients managed in an esophageal cancer referral centre over a 5-year period. All patients receiving palliation of malignant dysphagia were reviewed for demographics, palliative treatment modalities, complications, and dysphagia scores (0 = none to 4 = complete). The Wilcoxon signed rank test was used to determine significance ( $P < 0.05$ ). **Results** During 2005~2010, 80 patients with inoperable esophageal cancer were treated for palliation of dysphagia. The primary treatment was radiotherapy in 66%, metal stenting in 21% and radiotherapy combined with stent in 13%. Mean duration of treatment was 1 day in the stent group and 40 days in the radiotherapy group ( $P = 0.001$ ). In patients treated initially by stenting, dysphagia improved within 2 weeks of treatment in 82% of patients (dysphagia score of 0 or 1). However, 18% of patients presented with recurrence of dysphagia at 10 weeks of treatment. In the radiotherapy group, the onset of palliation was slower, with only 50% of patients palliated at 2 weeks (dysphagia score of 0 or 1). However, long-term palliation was more satisfactory, with 90% of patients remaining palliated after 10 weeks of treatment. **Conclusion** In inoperable esophageal cancer at our centre, radiation treatment provided durable long-term relief, but came at a high price of a long wait time for initiation of treatment and a long lag time between initiation of treatment and relief of symptoms. On the other hand, stenting provided more rapid and effective early relief from symptoms, but was affected by recurrence of dysphagia in the long-term.

**Key words:** esophageal cancer; palliation; stents; radiation therapy

目前, 食管癌的治疗取得很大的进展, 但是食管癌患者的预后仍然很差, 5 年生存率只有 10%~15%<sup>[1]</sup>。预后很差的原因是食管癌容易很快发生转移<sup>[2]</sup>。对于这些生存期只有 4~6 个月的患者, 最及时和有效的治疗措施是减轻他们的吞咽困难, 确保生存期间的生活质量<sup>[3-4]</sup>。

目前, 用于减轻食管癌患者吞咽困难的治疗方法包括放射治疗 (腔内治疗和体外照射)、内窥镜消融、食管金属支架置入、手术切除<sup>[5]</sup>。最广泛使用的治疗方法是食管金属支架置入和放射治疗。食管金属支架置入能较早地减轻患者的吞咽困难症状, 对患者生活质量的改善有很大的提高。但是, 随着置入支架的移动、肿瘤的生长和患者体质的恶化, 吞咽困难症状改善后维持的时间很短。放射治疗对吞咽困难的改善更为有效, 并且症状改善后维持时间很长。在一项前瞻性实验中, 对放射治疗改善食管癌患者吞咽困难症状的效果进行了评估。由于

放射性食管炎, 32% 的患者出现短暂的吞咽困难加重症状。但是, 68% 的患者在结束治疗后吞咽困难症状完全缓解, 缓解维持时间 7 周<sup>[6]</sup>。放射治疗相对于食管金属支架置入效果更好, 但是吞咽困难症状改善时间较晚, 往往在治疗开始后一段时间患者症状才出现明显改善<sup>[7]</sup>。

考虑两者之间的差异, 本文选择性地回顾分析食管癌患者吞咽困难的治疗方式, 比较两者联用和单独治疗的优缺点。

### 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选择对象为 2007~2011 年诊断为食管癌且不能手术的患者, 确诊具有吞咽困难症状。收集病历资料, 包括缓解吞咽困难的治疗方案、治疗持续时间、治疗并发症和是否使用超过一种方式的治疗。

主要评判治疗前、后吞咽困难改变的情况。吞咽困难程度分级: 0 级为无吞咽困难; 1 级为进食固体食物; 2 级为进食半

流质食物;3级为进食流质食物;4级为只能通过唾液<sup>[8]</sup>。吞咽困难症状从开始治疗前记录,每隔2周重新评定一次,一直到治疗开始后第10周。采用秩和检验确定差异是否有统计学意义( $P<0.05$ )。95例食管癌患者均为不能手术并伴有吞咽困难者,其中15例由于随访丢失,不纳入本试验组。余下的80例患者分为3组:食管金属支架置入治疗组( $n=17$ )、放射治疗组( $n=53$ ,三维适形加<sup>192</sup>Ir后装治疗)和联合治疗组( $n=10$ ,三维适形加食管金属支架置入)。

3组患者在中位年龄方面比较差异无统计学意义( $P=0.12$ );51%的患者吞咽困难等级为1级,只有10%的患者为4级,3组患者之间的吞咽困难平均等级比较差异无统计学意义( $P=0.49$ )。但是,在等级大于2级的患者,食管金属支架置入治疗组发生严重吞咽困难的发生率明显高于放射治疗组( $P=0.03$ ),见表1。

表1 3组患者临床资料比较

项目	支架置入组	放射治疗组	联合治疗组
患者( $n$ )	17	53	10
中位年龄(岁)	66	74	67
鳞癌(%)	92	95	93
吞咽困难指数			
中位指数	2	1	2
范围	1~4	1~4	1~4
病变长度(cm)			
3~5	8	22	4
6~8	9	26	5
>8	0	15	1
病变部位			
颈段	4	8	4
胸上段	7	21	3
胸中段	6	28	3
胸下段	0	6	0

**1.2 治疗方法** 三维适形放疗,采用增强CT模拟定位,用热塑体膜固定体位,体表标记、扫描范围包括全肺及食管全长,层厚为5mm。图像通过网络传输至医科达Precise三维治疗计划系统进行三维重建,由医师、物理师共同确认,勾画并重建大体肿瘤靶体积(GTV)、临床靶体积(CTV)、计划靶体积(PTV),在GTV的四周外放0.8cm,上下外放2cm构成CTV,CTV外扩0.5cm,上下外放1cm构成PTV。设计4~6个共面适形野,计算其剂量分布,给出GTV、CTV、PTV、心脏、肺和脊髓的剂量体积直方图(DVH),用覆盖95%PTV体积的剂量定义为处方剂量,且PTV内最大剂量不超过105%,处方剂量45~54Gy,分25~30次在5~6周内完成,脊髓受量在45Gy以下,肺V20≤25%,平均肺受量(MLD)≤12Gy,心脏V40≤40%。

<sup>192</sup>Ir腔内后装治疗,参考点以源轴外10mm,治疗长度为治疗前病变长度上下各扩1cm,3组患者参考点剂量分为5、6、8Gy/次,共进行1~3次。腔内后装总剂量分别为6~12Gy、15Gy及18~24Gy。

食管金属支架置入术,患者在支架置入前应明确狭窄的部位、范围、长度、成角情况和有无食管气管瘘。通过内镜确定狭窄段后观察病变特征,确定病变长度及上下缘至门齿的距离,以此选择支架型号及确定置入位置。沿导丝将带膜金属支架送至设定位置释放,退出推送器和导丝,再用食管吞钡X线摄片观察支架位置及开放情况。

## 2 结果

食管金属支架置入治疗组61%的患者,吞咽困难症状达

到满意缓解;还有28%的患者在化疗的配合下,吞咽困难症状也获得满意缓解。放射治疗组有56%的患者单独依靠后装治疗或三维适形治疗,吞咽困难症状获得满意的缓解;其余40%的患者后装治疗联合外照射,吞咽困难症状也获得满意缓解。

对所有接受治疗的患者进行评估,观察他们吞咽困难指数在10周内的改变,每间隔2周评估一次(图1)。将经过治疗,吞咽困难指数在1或0的患者,定为有效缓解。在治疗初期,51%的患者吞咽困难指数为1,49%的患者吞咽困难指数大于1;随着治疗的进行,在第10周90%的患者吞咽困难指数为1或0,只有10%的患者吞咽困难指数大于1( $P<0.001$ )。

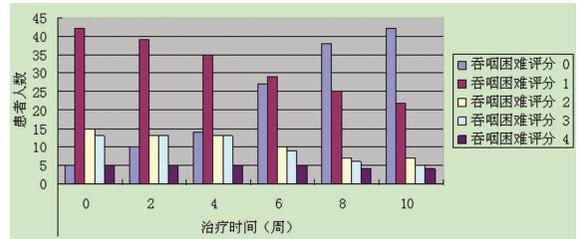


图1 患者吞咽困难缓解和持续时间比较图

分别比较各治疗组的治疗效果,在吞咽困难达到有效缓解的时间方面比较差异有统计学意义。食管金属支架置入组,患者在接受治疗后,第2周吞咽困难症状出现明显缓解,82%的患者吞咽困难指数为1或0,只有18%的患者大于1。症状缓解时间一直持续到第8周,一些患者出现吞咽困难加剧的情况,这与支架堵塞、移位和肿瘤生长有关。第10周,吞咽困难指数为1或0的患者只占62%,38%的患者大于1。

放射治疗组,治疗初期患者吞咽困难指数大于1的占50%,经过治疗后,在第8周吞咽困难指数为1或0的患者占4%。到第10周,吞咽困难指数为1或0的患者占90%,大于1的患者只有10%。在三维适形加金属支架置入联合治疗组中,吞咽困难指数达到1或0的患者,在第2周就占86%;到第10周,吞咽困难指数1或0的患者占92%。

## 3 讨论

中晚期食管癌患者面临的一个重要问题即食管恶性梗阻引起的吞咽困难,无法进食给患者造成巨大的痛苦,营养摄入不足和肿瘤的恶性消耗逐渐导致全身的衰竭甚至死亡<sup>[9-10]</sup>。手术无疑是食管癌的最佳治疗方式,然而,年老体弱或重要脏器功能障碍的患者无法耐受,放疗和化疗成为其主要治疗方法<sup>[11]</sup>。近年来,食管内支架置入的研究日渐成熟,可明显改善患者吞咽困难和进食能力,增强其战胜疾病的信心和全身营养状况,极大地提高了患者的生存质量,延长了生存期。

放射治疗开始的时间较晚,因为肿瘤的放射治疗需要多方协作,肿瘤医师协商讨论、治疗计划制定和内窥镜探查都需要消耗时间。另一方面,食管金属支架置入由外科医师独立操作,往往不需要影像检查和计划制定时间;因此,在病理组织检查确定的情况下,患者很快获得治疗。放射治疗的疗程是40d,而食管金属支架置入只需要1d。

另外,搜集2005~2010年在本中心接受食管金属支架置入治疗的患者资料,数据显示82%的患者在治疗后2周,吞咽困难等级达到1或0。但是,在治疗结束后第8周,又有20%的患者重新出现症状加重。在第10周,吞咽困难等级1或0的患者所占比例从82%降为62%。

接受放射治疗的患者,吞咽困难缓解时间明显滞后于接受食管金属支架置入治疗的患者。大概要6~8周,接受放射治疗的患者才有87%达到吞咽困难1或0级。比较食管金属支架置入治疗组和放射治疗组,前者达到满意的吞咽困难缓解的

平均时间比后者早约 40 d。对于那些发生转移的生存期很短的食管癌患者,这样明显的时间差异不仅有统计学上的意义,同时有积极的临床意义。但是,食管金属支架置入患者吞咽困难缓解效果持续时间很短,有很高的复发率,而且达到完全缓解(吞咽困难等级 0)的患者很少。

食管金属支架置入治疗能较早地缓解患者吞咽困难,但是放射治疗能达到较长的持续缓解时间和更有效的缓解效果。因此,可考虑将食管金属支架置入和放射治疗相联合,能更为有效地解决食管癌患者的吞咽困难症状。在治疗初期,食管金属支架置入可及时缓解患者的吞咽困难。支架置入后,通过放射治疗(后装或三维适形)保持缓解效果和避免复发。本研究中,只有 10 例患者接受了联合疗法,数量太少,因此,对于该疗法的安全性和有效性还无法评估。作者计划设计一个随机性的前瞻性试验,通过三维适形放疗联合金属支架置入,研究解决不能手术食管癌患者吞咽困难的最佳途径。

#### 参考文献:

- [1] Pisani P, Parkin DM, Bray F, et al. Estimates of the world wide mortality from 25 cancers in 1990[J]. *Int J Cancer*, 1999, 83(1):18-29.
- [2] Cwikiel M, Cwikiel W, Albertsson M. Palliation of dysphagia in patients with malignant esophageal strictures: comparison of results of radiotherapy, chemotherapy and esophageal stent treatment[J]. *Acta Oncol*, 1996, 35(1): 75-79.
- [3] Frenken M. Best palliation in esophageal: surgery, stenting, radiation, or what? [J]. *Dis Esophagus*, 2001, 14(2): 120-123.
- [4] Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, et al. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer[J]. *N Engl J Med*, 2006, 355: 11-20.

(上接第 2724 页)

系灰度大且具有较强共线性的资料分析问题。在医疗卫生领域常常存在类似资料,本文具有参考意义。

#### 参考文献:

- [1] 宋春华, 马骏, 崔壮, 等. 参保精神分裂症患者住院费用构成分析[J]. *中国卫生统计*, 2011, 28(5): 533-536.
- [2] 邓聚龙. 灰色理论基础[N]. 上海: 华中科技大学出版社, 2002: 12-19.
- [3] Wold S, Albano C, Dunn M, et al. Pattern regression: Finding and using regularities in multivariate data[M]. London: Analysis Applied Science Publication, 1983.
- [4] 丁磊. 偏最小二乘回归法改进及应用[D]. 乌鲁木齐: 新疆大学应用数学系, 2007.
- [5] 马雄威. 线性回归方程中多重共线性诊断方法及其实证分析[J]. *华中农业大学学报: 社会科学版*, 2008, 74(2): 78-85.
- [6] 秦浩, 林志娟, 陈景武. 偏最小二乘回归原理、分析步骤及

- [5] Weigel TL, Frumiento C, Gaumintz E. Endoluminal palliation for dysphagia secondary to esophageal carcinoma[J]. *Surg Clin North Am*, 2002, 82(4): 747-761.
- [6] Siersema PD, Dees J, van Blankenstein M. Palliation of malignant dysphagia from oesophageal cancer. rotterdam oesophageal tumor study group[J]. *Scand J Gastroenterol Suppl*, 1998, 225: 75-84.
- [7] Siersema PD, Hop WC, van Blankenstein M, et al. A comparison of 3 types of covered metal stents for the palliation of patients with dysphagia caused by esophagogastric carcinoma; a prospective, randomized study[J]. *Gastrointest Endosc*, 2001, 54: 145-153.
- [8] Ferlay J, Shin HR, Bray F, et al. Estimates of world-wide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008 [J]. *Int J Cancer*, 2010, 127(12): 2893-2917.
- [9] Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, et al. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastro-esophageal cancer [J]. *N Engl J Med*, 2006, 355(1): 11-20.
- [10] Ychou M, Boige V, Pignon JP, et al. Perioperative chemotherapy compared with surgery alone for resectable gastro-esophageal adenocarcinoma; an FNCLCC and FFCO multicenter phase III trial[J]. *J Clin Oncol*, 2011, 29(13): 1715-1721.
- [11] Stahl M, Walz MK, Stuschke M, et al. Phase III comparison of preoperative chemotherapy compared with chemoradiotherapy in patients with locally advanced adenocarcinoma of the esophagogastric junction[J]. *J Clin Oncol*, 2009, 27(6): 851-856.

(收稿日期: 2013-01-08 修回日期: 2013-04-22)

程序[J]. *数理医药学杂志*, 2007, 2(4): 450-451.

- [7] 魏迎奇, 张申. 基于偏最小二乘回归法的大坝渗透分析与预测[J]. *中国水利水电科学研究院学报*, 2011, 9(3): 205-208.
- [8] 汪春辉, 罗飞, 舒红平. 偏最小二乘回归在气温预测中的研究与应用[J]. *网络与通信*, 2012, 28(5): 142-144.
- [9] 徐萍. 腹腔镜胆囊切除术住院费用的灰色关联分析[J]. *中国卫生统计*, 2011, 28(5): 596-598.
- [10] 黄宝真, 汤先钊, 高侨, 等. 基于灰色关联法的住院费用影响因素分析[J]. *解放军医院管理杂志*, 2011, 18(10): 922-923.
- [11] 刘娟, 李系人. 7 种外科疾病住院费用的灰色关联分析[J]. *中国病案*, 2012, 13(3): 49-50.
- [12] 郭朝伟. 运用新灰色关联法对住院费用影响的因素分析[J]. *医学教育探索*, 2009, 8(7): 886-888.

(收稿日期: 2013-02-08 修回日期: 2013-06-15)