

## · 短篇论著 ·

## 光动力治疗在食管肿瘤中的疗效及安全性分析

马佳怡 王永霞 薛微 孟茜茜 刘培培 林寒 王洛伟

光动力治疗 (photodynamic therapy, PDT) 是借助光敏剂在肿瘤组织与正常组织间的浓度差,在特定波长的激光激发下产生活性氧,导致肿瘤细胞凋亡的一种非热能性组织消融技术<sup>[1]</sup>。因其侵入性小、有效率高、易操作的特点,为传统肿瘤放疗及手术治疗提供了新的可能,在头颈部肿瘤、肺癌、乳腺癌、食管癌、胃癌、结直肠癌中已展现出良好的疗效<sup>[2-3]</sup>。其中,因食管管腔相对局限及固定,PDT 光照盲区较小,疗效稳定性较高,故应用广泛<sup>[4]</sup>。食管早癌(如巴雷特食管、食管高级别上皮内瘤变)局限于黏膜及黏膜下层<sup>[5]</sup>,符合 PDT 的效应距离(1~2 mm),在不适宜行 ESD 或射频消融术时,为 PDT 的最佳适应证<sup>[6]</sup>。对进展期食管癌,PDT 可直接缩小肿瘤体积,减轻梗阻症状,改善患者生活质量。本文通过观察 PDT 治疗的 4 例食管肿瘤患者内镜表现及并发症,探讨其疗效、安全性及临床价值。

## 一、资料和方法

1. 病例资料:入选 2006 年 12 月至 2017 年 6 月在长海医院就诊的经内镜及病理确诊的食管早癌或食管贲门癌患者 4 例,其中食管低级别上皮内瘤变<sup>[7]</sup>(中度异形增生)1 例,既往有 ESD 及射频治疗史,考虑疤痕组织存在,不宜再行 ESD 或射频治疗术,选择 PDT。余食管鳞癌 2 例,贲门胃底腺癌 1 例,经放疗科医师及胸外科医师评估不适宜放疗或手术,或患者拒绝放疗及手术。排除标准:(1)光敏剂皮肤划痕试验阳性者;(2)肿瘤侵及血管,或伴有食管纵隔瘘,食管气管瘘,PDT 破坏肿瘤组织时可能造成严重并发症者;(3)肿瘤长度(大于 5 cm)超过光导纤维发光距离;(4)存在心、肺、肝肾功能严重异常或不能配合治疗者。患者均充分告知 PDT 的有效性及其可能存在的并发症,并签署知情同意书。

## 2. 方法

(1)器械及材料:富士 EG-590WR 标准型内镜,大功率半导体激光光动力治疗系统(PDT630II,桂林兴达)。

(2)术前准备:将冻结的血卟啉注射液(喜泊分,重庆华鼎现代生物制药有限公司)在室温、避光条件下融化,取原液在前臂皮肤做皮肤划痕试验,如无红肿硬结,则按 5 mg/kg 体重加入生理盐水配置,避光静滴。用药后继续在室内光范围内避光护理。术前 10 h 禁食水。

(3)治疗方法:用药后 48 h 行 PDT。丙泊酚静脉麻醉,

予心电、血氧监测。校准光纤功率后,经胃镜活检孔道插入激光光纤至病变部位,根据肿瘤大小及浸润深度选择输出功率及治疗时间。治疗激光波长为 630 nm,总治疗时间为 30 min。治疗过程中,医护人员佩戴护眼墨镜。

(4)术后处理:患者术后禁食水,予质子泵抑制剂抑酸、凝血酶原止血、头孢匹胺钠+奥硝唑预防性抗感染、水化碱化、营养支持等治疗。24h 后复查血常规、肝肾功能,48 h 后复查胃镜。根据情况在术后 3~5 d 开放流质饮食,术后继续避光 1 个月。

(5)疗效评估:比较患者术前及术后第 2 天、1 周、1 个月、3 个月内镜表现。完全效应:肿瘤消失,病理检查阴性至少 1 月;明显效应:肿瘤体积缩小 50%以上至少 1 个月;稍有效应:肿瘤体积缩小不到 50%至少 1 个月;无效:肿瘤无变化或继续增大。

(6)安全性评估:术后并发症的评估包括发热、胸痛、皮肤、眼光敏反应,食管穿孔、出血、狭窄、急性心包炎等。

## 二、结果

1. 基本信息:患者基本信息及治疗剂量详见表 1。4 例患者平均随访时间 3 个月(95~128 d),无失访病例,无肿瘤进展或光动力相关并发症死亡。

2. 有效性评价:所有患者临床症状明显改善。术后 1 个月复查胃镜,3 例进展期肿瘤患者中 1 例体积缩小超过 50%(图 1A、1B),1 例因瘤体缩小,原食管支架松动(图 2A、2B),但随访至术后第 3 个月,该 2 例患者原肿瘤部位重新增大(图 1C);另 1 例因出现瘢痕挛缩,内镜下评估较困难,于术后第 49 天行食管支架扩张术(图 3)。1 例早癌患者术后 1 个月、3 个月随访检查病理始终保持阴性。

3. 安全性评价:1 例患者术后 24 h 出现发热,血象及 C-反应蛋白升高,术后 48 h 复查胃镜,示食管壁充血水肿明显,触之易出血,经延长禁食时间、抗感染治疗后体温恢复正常并出院,该患者于术后第 49 天因瘢痕狭窄行食管金属支架置入术治疗(图 3)。另 1 例患者同样因瘢痕狭窄于术后第 43 天行支架扩张治疗。所有患者未见光敏反应,3 例患者在术后 20~30 d 出现皮肤红斑、瘙痒。所有患者术后无食管穿孔、出血、急性心包炎、肝肾功能损害发生。

讨论 食管癌是中国第四大引起死亡的肿瘤。2008 年流行病学调查显示,新增 259 235 例新发病例及 211 084 例死亡病例,按年龄调整的患病率为 16.7/10 万,在华北高发地区,患病率超过 100/10 万<sup>[8]</sup>。进行性吞咽困难为食管癌最典型的临床表现,严重影响非手术患者营养摄入,导致恶液质。

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-5232.2017.12.000

作者单位:200433 上海,第二军医大学长海医院消化内科

通信作者:王洛伟, E-mail: wangluoweimd@163.com

表 1 行光动力治疗的 4 例食管肿瘤患者资料

| 序号 | 年龄(岁) | 性别 | 既往治疗史             | 病理         | 输出功率及照射时间                  |
|----|-------|----|-------------------|------------|----------------------------|
| 1  | 71    | 男  | 贲门支架置入术           | 贲门胃底腺癌     | 400、450、500 MW 各 10 min    |
| 2  | 72    | 男  | 贲门癌 B2 式术后,食管癌放疗后 | 食管鳞癌       | 300 MW,21 min;400 MW,9 min |
| 3  | 78    | 女  | 无                 | 食管鳞癌       | 400 MW,30 min              |
| 4  | 65    | 女  | 食管 ESD、射频消融术后     | 食管低级别上皮内瘤变 | 400 MW,30 min              |

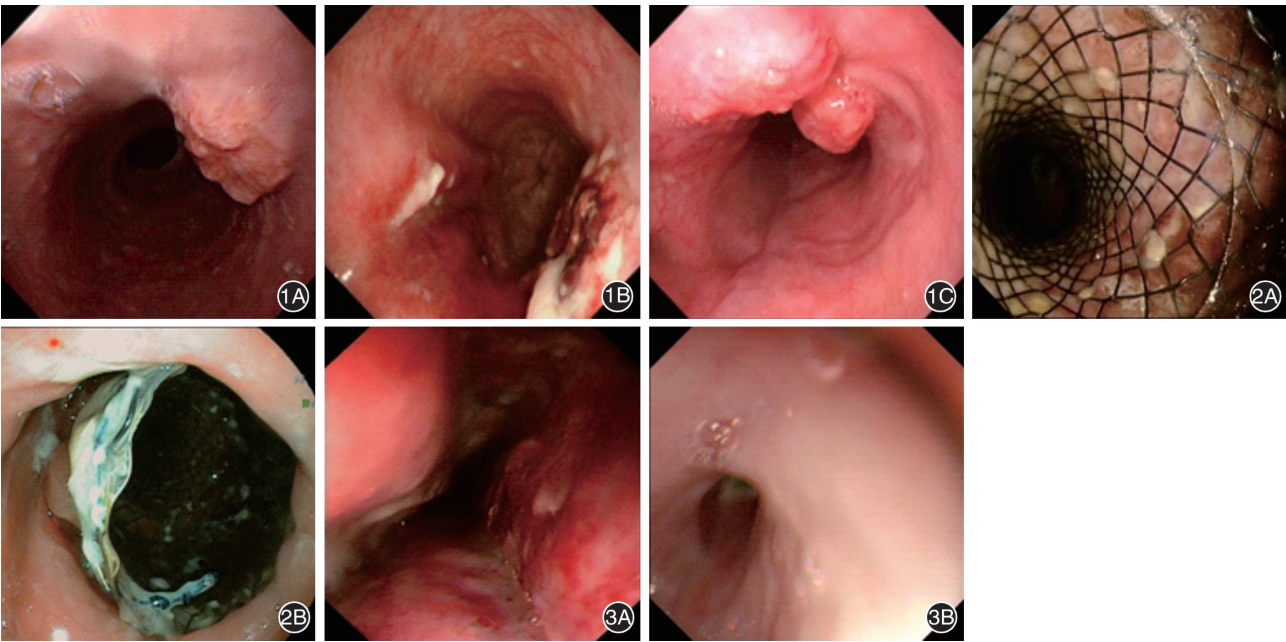


图 1 进展期食管癌内镜下光动力治疗 1A:治疗前胃镜见距门齿 28~30 cm 食管右侧壁不规则隆起,大小约 2.5 cm×2.5 cm,病理示食管鳞癌;1B:治疗后 1 个月复查胃镜,原病灶体积缩小(小于 50%);1C:治疗后 3 个月复查,原病灶部位复发,周边出现 1 处新病灶 图 2 进展期食管贲门癌内镜下光动力治疗 2A:治疗前胃镜见食管下段、贲门及胃底部菜花样隆起,因贲门梗阻行食管支架植入术,病理示贲门胃底腺癌;2B:治疗后 1 个月复查,食管下段至贲门部病灶体积缩小(小于 50%),原食管支架松动 图 3 进展期食管鳞癌内镜下光动力治疗后并发症 3A:治疗后 2 d 食管黏膜局部明显充血水肿糜烂;3B:治疗后 49 d 发生术后狭窄

我们的病例资料显示,经 PDT 的患者临床症状较前改善。其中,3 例以姑息治疗为目的的进展期肿瘤体积缩小,但长期随访中不能保持。1 例早癌患者虽出现食管狭窄的并发症,但在随访中病理检查始终保持阴性。PDT 对食管病变具有以下优点:(1)对病理类型无特殊要求,不论是食管鳞癌或食管腺癌都有效。(2)对病变位置要求宽松,为既往较难操作的颈段食管病变提供了新的选择。(3)对不宜行传统 ESD 的食管早癌患者,如既往进行过 ESD、局部存在疤痕和残留的复杂病变或环周型病变,PDT 体现出明显的优势。(4)对进展期食管癌患者,术后可部分缩小肿瘤体积,改善狭窄情况,提高生活质量。(5)操作简便,在具有相应设备和操作资质的医院即可开展。

PDT 的主要并发症为光敏反应及术后狭窄。PDT 后光敏剂需要 30 d 左右才能排出体外,本研究中,3 例患者发生皮肤红斑、瘙痒的时间约为术后 20 d,经继续避光、止痒乳膏对症处理后,皮肤局部炎症反应消失,仅遗留色素沉着。

Yachimski 等<sup>[9]</sup>报道,巴雷特食管的长度、多次 PDT 治疗、黏膜内癌是 PDT 术后狭窄的独立风险因素。既往研究报道 PDT 术后狭窄的发生率为 16%~21%<sup>[9-10]</sup>。本研究中出现术后狭窄的两名患者,1 名为既往在病灶部位即存在介入治疗疤痕的早癌患者,另 1 名为出现术后发热,复查胃镜提示局部炎症反应较重的食管鳞癌患者。输出功率及照射时间需要根据患者年龄、身体素质、病灶大小及深度进行个体化调整,在消融病灶的同时,使得局部炎症反应及术后狭窄率最小化。由于光动力药物在国内刚刚得到审批,该项治疗在国内尚不普及,本研究纳入例数有限,将来需要更多的随机对照研究和头对头研究,进一步探讨 PDT 较传统治疗手段的优势,PDT 与传统手段联合治疗与 PDT 单用的差异、多次与单次治疗的差异、光敏剂的选择等。

综上所述,PDT 在食管早癌及食管贲门恶性肿瘤的治疗中具有较好的临床价值,为食管病变的治疗提供了新的思路。

## 参 考 文 献

- [ 1 ] Agostinis P, Berg K, Cengel KA, et al. Photodynamic therapy of cancer: an update [ J ]. CA Cancer J Clin, 2011, 61 ( 4 ) : 250-281. DOI: 10. 3322/caac.20114.
- [ 2 ] Yang L, Zhang S, Ling X, et al. Multilayer photodynamic therapy for highly effective and safe cancer treatment [ J ]. Acta Biomater, 2017, 54: 271-280. DOI: 10. 1016/j. actbio.2017. 03. 012.
- [ 3 ] Huang Z. A review of progress in clinical photodynamic therapy [ J ]. Technol Cancer Res Treat, 2005, 4 ( 3 ) : 283-293. DOI: 10. 1177/153303460500400308.
- [ 4 ] 谭红红, 戈之铮. 内镜光动力学疗法在食管疾病中的应用 [ J ]. 胃肠病学, 2010, 15 ( 1 ) : 46-49. DOI: 10. 3969/j. issn. 1008-7125. 2010. 01. 014.
- [ 5 ] 田波, 王洛伟, 李兆申. 早期食管癌及其癌前病变内镜下非切除治疗的研究进展 [ J ]. 中华消化内镜杂志, 2015, 32 ( 11 ) : 780-782. DOI: 10. 3760/cma.j.issn.1007-5232. 2015. 11. 025.
- [ 6 ] Lovat LB, Jamieson NF, Novelli MR, et al. Photodynamic therapy with m-tetrahydroxyphenyl chlorin for high-grade dysplasia and early cancer in Barrett's columnar lined esophagus [ J ]. Gastrointest Endosc, 2005, 62 ( 4 ) : 617-623. DOI: 10. 1016/j.gie.2005. 04. 043.
- [ 7 ] 中华医学会消化内镜学分会, 中国抗癌协会肿瘤内镜专业委员会. 中国早期食管癌筛查及内镜诊治专家共识意见 ( 2014 年, 北京 ) [ J ]. 中华消化内镜杂志, 2015, 32 ( 4 ) : 205-224. DOI: 10. 3760/cma.j.issn.1007-5232. 2015. 04. 001.
- [ 8 ] Lin Y, Totsuka Y, He Y, et al. Epidemiology of esophageal cancer in Japan and China [ J ]. J Epidemiol, 2013, 23 ( 4 ) : 233-242.
- [ 9 ] Yachimski P, Puricelli WP, Nishioka NS. Patient predictors of esophageal stricture development after photodynamic therapy [ J ]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2008, 6 ( 3 ) : 302-308. DOI: 10. 1016/j.cgh.2007. 12. 001.
- [ 10 ] Keeley SB, Pennathur A, Gooding W, et al. Photodynamic therapy with curative intent for Barrett's esophagus with high grade dysplasia and superficial esophageal cancer [ J ]. Ann Surg Oncol, 2007, 14 ( 8 ) : 2406-2410. DOI: 10. 1245/s10434-007-9392-x.

( 收稿日期: 2017-10-01 )

( 本文编辑: 朱悦 )