

• 综述 •

胆管癌的光动力治疗

郭子倩 徐克成

胆管癌(cholangiocarcinoma, CC)是仅次于原发性肝癌的原发性肝脏肿瘤^[1]。根治性切除术是治疗CC的首选方法,但由于其症状出现较晚,仅20%~30%的患者在确诊时尚可行手术切除。现有的保守治疗主要有胆管内外引流、胆管支架置入、放射治疗、化学治疗和血管介入等,但治疗效果均不理想。光动力(photodynamic therapy, PDT)是一种冷光化学反应,仅引起局部组织破坏,非产热性,无全身不良反应。侵袭性小,主要适合于管腔内肿瘤的治疗。通过近年来的临床应用证明,PDT能有效提高CC患者的生存期和生活质量。

一、PDT治疗恶性肿瘤的原理

PDT是一种冷光化学反应,其基本要素是氧、光敏剂和可见光(常用激光)。其基本原理为:①某些光敏剂能定向分布于或优先分布于新生物组织内;②这些光敏剂能被相应波长(能量)的光线激活,产生活性分子,如单态氧和游离根,单态氧和相邻的多种生物大分子发生氧化反应,对细胞膜、线粒体、溶酶体等亚细胞结构造成不可逆的损伤,最终导致细胞死亡。PDT作用引起的血管损伤及病变组织局部的缺血、缺氧是其主要作用机制^[2]。PDT治疗作用还包括促进细胞凋亡和免疫调节^[3,4]。

二、PDT治疗CC的基础研究

1. 光敏剂在胆管肿瘤中的分布: Pahernik等^[5]用荧光显微定量法和数字图像分析法进行测定,在注射光敏剂 Photofrin 24 h后,人CC组织和正常胆管组织中 Photofrin 含量比率为1.7 ± 0.7, 48 h后为2.3 ± 1.2,表明肿瘤组织中 Photofrin 含量为正常组织的2倍。Berr等^[6]对1例术前PDT治疗患者胆管中的 Photofrin 含量进行荧光显微定量检测显示,胆管腺癌中 Photofrin 含量是邻近正常胆管上皮组织的2.4倍。Neumann和Brandisch^[7]的研究表明,光敏剂盐酸氨基乙乙酰丙酸(5-ALA)通过氢协同转运蛋白1(PEPT1)运送到胆管上皮细胞,并特异性地沉积在肿瘤细胞内。光敏剂被肿瘤选择性摄取机制尚不清楚,可能与以下因素有关:①肿瘤细胞较正常细胞具有更多的低密度脂蛋白受体,光敏剂与血清白蛋白和脂蛋白,尤其是低密度脂蛋白结合后易进入肿瘤细胞内。②Wylid等^[8]将膀胱癌细胞与5-ALA共同培养发现,低氧可降低PDT作用效果,而酸中毒时低pH则可增加PDT作用疗效。光敏剂弥散进入细胞内的效率与细胞外pH值有关,pH越低,弥散越多。而肿瘤细胞由于其高代谢性,细胞外pH值也相对较低。

2. PDT动物实验:有研究发现,经PDT治疗后CC肿瘤体积缩小60%^[9]。

三、PDT治疗方法

1. 光敏剂的选择:目前常用的光敏剂是 Photofrin。尽管5-ALA能在培养的CC细胞中沉积^[7],但其穿透深度仅为2 mm,只能导致肿瘤表面纤维化而不能减轻CC引起的狭窄,故尚未被推荐用于CC的PDT治疗^[10]。

2. PDT治疗过程:光纤主要通过内镜逆行胆管造影术、胆道镜以及经皮经肝胆管穿刺途径进入胆管进行照射。PDT治疗前48 h给予光敏剂静脉注射,治疗时取出原置放的塑料支架并插入8.5 F的扩张导管扩张,插入导丝和导管置换光纤,并在透视下将光纤有放射标记的发光头放置在肿瘤狭窄处。此时,给予630 nm波长激光进行照射,照射剂量为200 J/cm,功率密度为250 mw/cm。光纤直径最好在400 μm以下以确保能通过胆道镜的活检孔或肿瘤狭窄处,光纤前端发光头长度2.5~4 cm不等,以确保激光能覆盖所有肿瘤的长度。患者在PDT治疗中均给予持续吸氧4 L/min,以提高疗效。治疗结束后给予单侧或双侧胆管引流,以确保术后引流通畅和坏死肿瘤的排空。患者注射光敏剂后在暗室内停留2~3 d,然后可转入弱光室内,治疗后避光4周左右。如果在此期间需外出,要佩戴墨镜和长袖衣服及遮阳伞^[11,12]。

3. 单纯姑息性PDT治疗:以缓解症状、缩小肿瘤为目的。McCaughan^[13]在1991年报道1例CC合并糖尿病病的57岁女性患者,先后接受7个疗程的PDT治疗后存活4年,后死于子宫内腺癌胸腺转移。治疗期间胆管组织多次活检病理检查未找到癌细胞,患者基本无黄疸,生活质量明显提高。Ortner等^[14]在1998年报道PDT治疗9例近端CC患者的结果,所有患者治疗后血清胆红素均下降31.8~103 μmol/L,5例肿瘤明显缩小,其中3例内镜和组织学复查未见肿瘤存在。另发现,肝内胆管肿瘤虽未接受光照射,但肿瘤仍缩小,推测可能是光通过胆汁内脂质和胆盐弥散入肿瘤内或免疫被激活所致。77%患者存活1年以上,中位生存期为439 d,明显高于历史资料的70 d。2003年Ortner等^[15]进行的一项随机试验发现,PDT组中位生存期为493 d,而单纯支架组仅为98 d。胆管支架联合PDT组治疗后胆红素下降和KPS评分均明显好于单纯支架组,但此项研究由于进一步的随机分组导致伦理问题而提前结束。该项研究的缺陷为入选患者均为胆道支架置放后未能彻底引流的患者。Witzigmann等^[16]的研究纳入184例肝门部CC患者,研究显示,姑息性PDT治疗+腔内支架置入治疗较单纯支架治疗患者生存期延长,且与R1及R2切除患者生存期相当。

4. 术前新辅助治疗:配合手术治疗,用于术前新辅助性治疗而使肿瘤周边局限化,以获得最大程度的肿瘤切除率。

Berr 等^[5]对 1 例 72 岁近端胆总管癌患者术前经内镜逆行性胆管造影术行 PDT 治疗,23 d 后作手术切除,发现切除胆管壁 4 mm 内有光降解性 Photofrin 着色,未见存活癌细胞,而壁外层 5~8 mm 内未见降解的 Photofrin,内有存活的癌细胞巢,周围正常黏膜、结缔组织仅显示轻度光损伤。手术后 18 个月复查胆肠吻合处,未见肿瘤复发和狭窄形成。Wiedmann 等^[17]报道了 7 例进展期 CC 患者,PDT 治疗后 6 周再行手术切除。所有患者肿瘤均获得 R0 切除。在切除的胆管壁内层 4 mm 未见癌细胞,而壁外层 5~8 mm 内可见癌细胞。2 例患者在手术后 6 和 9 个月复发。

5. 术后辅助性治疗:对术后残留阳性及残留肿瘤可进行术后辅助性治疗。Nanashima 等^[18]报道 8 例 CC 患者,6 例术后残留阳性,其中 1 例肿瘤残留并导致胆管阻塞,1 例术后复发并胆管梗阻。所有患者接受 PDT 治疗,其中 1 例在 PDT 治疗后 31 个月出现远处转移,4 例在治疗后分别随访 6、12、12 和 17 个月未见肿瘤复发。1 例在 PDT 治疗 2 个月后死于与本病不相关的疾病。2 例胆管阻塞患者 PDT 治疗后胆管梗阻解除,而再梗阻分别发生在治疗后 8、20 个月。

四、PDT 治疗的并发症

PDT 治疗并发症较少,轻度副作用^[14]发现仅为内镜导致的血清转氨酶增高,有轻度肝损害。另一明显的不良反应是皮肤的光毒性,尽管理论上光敏剂浓度在正常组织 35 d 时已下降,但仍有患者在光敏剂注射 1 个月后发现明显的光照性皮炎。该研究表明,血卟啉代谢产物尿卟啉在 28 d 时仍保持高水平,因此认为血卟啉衍生物在 PDT 治疗后 1 个月仍残留于皮肤内。所以有必要在治疗前告知患者保护皮肤。Ortner 等^[11]的随机试验中,PDT+支架组中胆管炎发生率为 15%、狭窄为 10%、光毒性为 10%,而单纯支架组胆管炎发生率为 37%。Wiedmann 等^[17]报道的 7 例术前 PDT 新辅助治疗患者中,4 例出现外科并发症,其中 2 例出现胆管瘘,1 例出现肠下出血,但在随访 15 个月未出现胆、肠吻合口狭窄。

由于 PDT 照射深度仅为 5~8 mm,因此对直径较大的肿瘤需要多疗程治疗才能达到理想的效果。PDT 与手术、支架以及放射、化学治疗的结合能提高疗效,延长生存期。此外,光敏剂的改进可提高照射深度并减少并发症及不良反应的发生。

参 考 文 献

- 1 Khan SA, Davidson BR, Goldin R, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of cholangiocarcinoma: consensus document. *Gut*, 2002, 51 (Suppl 6):V11-V19.
- 2 McCaughan JS Jr. Photodynamic therapy: a review. *Drugs Aging*, 1999, 15:49-68.
- 3 Takahira K, Sano M, Arai H, et al. Apoptosis of gastric cancer cell line MKN45 by photodynamic treatment with photofrin.

- Lasers Med Sci, 2004, 19:89-94.
- 4 van Duijnhoven FH, Aalbers RI, Rovers JP, et al. The immunological consequences of photodynamic treatment of cancer, a literature review. *Immunobiology*, 2003, 207:105-113.
- 5 Pahernik SA, Dellian M, Berr F, et al. Distribution and pharmacokinetics of Photofrin in human bile duct cancer. *J Photochem Photobiol B*, 1998, 47:58-62.
- 6 Berr F, Tannapel A, Lamesch P, et al. Neoadjuvant photodynamic therapy before curative resection of proximal bile duct carcinoma. *J Hepatol*, 2000, 32:352-357.
- 7 Neumann J, Brandsch M. Delta-aminolevulinic acid transport in cancer cells of the human extrahepatic biliary duct. *J Pharmacol Exp Ther*, 2003, 305:219-224.
- 8 Wyld L, Reed MW, Brown NJ. The influence of hypoxia and pH on aminolevulinic acid-induced photodynamic therapy in bladder cancer cells in vitro. *Br J Cancer*, 1998, 77:1621-1627.
- 9 Wong Kee Song LM, Wang KK, Zinsmeister AR. Mono-L-aspartyl chlorin e6 (NPe6) and hematoporphyrin derivative (HpD) in photodynamic therapy administered to a human cholangiocarcinoma model. *Cancer*, 1998, 82:421-427.
- 10 Zoepf T, Jakobs R, Rosenbaum A, et al. Photodynamic therapy with 5-aminolevulinic acid is not effective in bile duct cancer. *Gastrointest Endosc*, 2001, 54:763-766.
- 11 Ortner MA. Photodynamic therapy in cholangiocarcinoma, an overview. *Photodiagn Photodynam Ther*, 2004, 1:85-92.
- 12 Rauws EA. Photodynamic therapy and Klatskin tumour: an overview. *Scand J Gastroenterol Suppl*, 2006, 243:135-138.
- 13 McCaughan JS Jr, Mertens BF, Cho C, et al. Photodynamic therapy to treat tumors of the extrahepatic biliary ducts. A case report. *Arch Surg*, 1991, 126:111-113.
- 14 Ortner MA, Liebetruh J, Schreiber S, et al. Photodynamic therapy of nonresectable cholangiocarcinoma. *Gastroenterology*, 1998, 114:536-542.
- 15 Ortner ME, Caca K, Berr F, et al. Successful photodynamic therapy for nonresectable cholangiocarcinoma: a randomized prospective study. *Gastroenterology*, 2003, 125:1355-1363.
- 16 Witzigmann H, Berr F, Ringel U, et al. Surgical and palliative management and outcome in 184 patients with hilar cholangiocarcinoma: palliative photodynamic therapy plus stenting is comparable to r1/r2 resection. *Ann Surg*, 2006, 244:230-239.
- 17 Wiedmann M, Caca K, Berr F, et al. Neoadjuvant photodynamic therapy as a new approach to treating hilar cholangiocarcinoma: a phase II pilot study. *Cancer*, 2003, 97:2783-2790.
- 18 Nanashima A, Yamaguchi H, Shibasaki S, et al. Adjuvant photodynamic therapy for bile duct carcinoma after surgery, a preliminary study. *J Gastroenterol*, 2004, 39:1095-1101.

(收稿日期:2007-03-22)

(本文编辑:金昱)