

· 论 著 ·

光动力疗法联合支架置入姑息性治疗癌性腔道梗阻——附 26 例报告

牛立志 周红桃 曹斌

摘要

目的 观察光动力疗法联合支架置入姑息性治疗恶性腔道梗阻的疗效及其并发症。

方法 26 例腔道梗阻,失去手术机会或拒绝手术的中晚期癌症患者,包括 15 例食管癌、5 例支气管癌、6 例胆总管癌,行光动力疗法加支架置入姑息性解除腔道梗阻治疗。术后跟踪随访半年,观察疗效、并发症、KPS,定期内镜检查腔道通畅状况。

结果 26 例患者,术后腔道梗阻明显缓解,仅 1 例食管癌患者发生支架移位,1 例胆总管癌患者发生再次梗阻,KPS 评分从平均 31.0 分提高至 42.4 分,并发症经相应处理后均症状消失。

结论 光动力疗法联合支架置入姑息性治疗能有效缓解癌性腔道梗阻症状,并发症少,能明显改善腔道梗阻患者的生存质量。

关键词 光动力疗法; 支架; 癌症; 梗阻

中图分类号: R730.57

文献标识码: A

文章编号: 1003-9430(2009)02-0088-04

Photodynamic Therapy Combined with Stent Implantation for Lumina Obstruction Caused by Cancers: 26 Case Report

NIU Li-zhi, ZHOU Hong-tao, CAO Bin

Guangzhou Fuda Cancer Hospital, Guangzhou 510300 China

ABSTRACT

Objective To observe the palliative therapeutic effects and complications of photodynamic therapy (PDT) combined with stent implantation on lumina obstruction caused by cancers.

Methods Twenty-six inoperable or refusing surgery lumina-obstructed patients, including 15 esophageous cancer, 5 bronchial carcinoma and 6 choledochus cancer patients received PDT combined with stent implantation in order to palliatively relieve lumina obstruction. Patients were followed up half a year, the therapeutic effects, complications and Karnofsky point scale (KPS) were observed and recorded and the endoscope examination was performed periodically to observe the lumina obstruction.

Results All 26 patients successfully received PDT and stent implantation palliative therapy, lumina obstruction condition was obviously alleviated; of 26 patients, only one stent shifted in esophageous cancer patient and lumina reobstruction in one choledochus cancer patient occurred, the average KPS of patients elevated from 31.0 to 42.4, all complications were handled safely.

Conclusions PDT combined with stent implantation palliative therapy can effectively alleviate lumina obstruction caused by cancers with rare much complications, and can notably improve life quality.

作者单位: 广州复大肿瘤医院(广州市, 510300)

作者简介: 牛立志(1966~),男,陕西西安人,副教授,医学博士,主要从事肿瘤微创治疗临床研究工作。

Key words Photodynamic therapy; Stent; Cancer; Obstruction

原发于腔道的恶性肿瘤如支气管癌、胆总管癌、食管癌和胃癌等,或源于其他组织转移到气管、胆管、食管的肿瘤,当肿瘤生长到一定体积时,会导致上述腔道的梗阻,引发相应的临床症状,最终会导致患者营养不良、生存质量下降、生存期缩短。传统的手术治疗、无水乙醇注射及近距离放疗等在一定程度上能消除腔道梗阻,但因不良反应大或患者体质弱而不能施行上述治疗,因而对终末期失去上述治疗机会或拒绝上述治疗的患者,采取替代措施解除腔道梗阻,有助提高其生存质量、延长生存期。可自行膨胀的金属支架腔道置入能缓解因腔道梗阻引发的一系列症状,但因支架本身没有抗肿瘤作用,因而肿瘤能向支架内生长,易导致再次梗阻。光动力疗法(photodynamic therapy, PDT)在空腔脏器中的应用效果为众多的实验及临床资料所证实^[1-4],具有良好的抗肿瘤作用,不良反应少,能为大多终末期患者承受。2005 年 7 月至 2006 年 7 月,笔者对中晚期失去手术机会或拒绝手术的 26 例恶性腔道梗阻患者,行 PDT 联合支架置入姑息性治疗,并进行为期半年的跟踪随访,现将结果报告如下。

材料与方法

一、材料

1. 临床资料 癌性腔道梗阻患者 26 例,男性 19 例,女性 7 例;年龄 39~83 岁,平均 56.4 岁,其中食管癌 15 例,食管狭窄均位于中下段,长度在 5~8 cm,其中 6 例接受个体化的放疗和化疗,4 例仅接受化疗,3 例仅接受放疗;胆总管癌 6 例,其中 1 例接受个体化化疗;支气管癌 5 例,主气管狭窄 4 例,右主支气管狭窄 1 例,其中 1 例接收个体化的放疗和化疗,1 例接受化疗,1 例接收放疗。所有病例均经内镜活检和病理检查证实。纳入本组的病例均属中晚期,失去手术机会,或年老体弱、不能承受手术以及因各种原因拒绝手术,无其他严重器质性疾病,有不同程度腔道梗阻症状,卡氏评分(KPS) > 30 的恶性腔道梗阻患者。

2. 试剂与仪器 光敏剂卟吩姆钠(perfimer sodium, Photofrin)注射剂,加拿大药业有限公司生产。PDT-630 型半导体激光治疗仪,德国产。国产镍钛记忆金属支架,北京飞舟记忆合金研究所生产。

二、治疗方法

1. 支架置入 均采用术前、术中静脉基础麻醉,在 X 线透视或内镜引导下共置入食管支架 17 枚;经皮肝穿刺 X 线引导下置入 4 枚胆道支架,十二指肠镜联合 X 线透视引导下置入 2 枚胆道支架;在全麻气管插管呼吸机辅助呼吸条件下,经纤支镜和 X 线透视下置入主气管支架 4 枚,右主支气管支架 1 枚。对腔道严重梗阻者先行渐进式腔道扩张,再置入支架。所有操作过程按常规程序进行,根据狭窄部位、程度、长度确定支架长度与直径,支架两端要超过肿块边缘 1 cm。

2. 光动力疗法 在支架置入成功 1 周后,卟吩姆钠(2 mg/kg)加到葡萄糖液中静脉滴注,48~72 h 后,通过电子内镜活检孔导入柱状光纤,以 200~250 J/cm² 的光剂量,对准病灶部位照射。操作时尽量使光纤处于管腔中间,激光照射范围要超过病灶上下缘各 1~2 cm。72 h 后内镜下清除坏死组织并对原有病灶给予复照,复照的光剂量及照射时间依据内镜所见病灶而定,一般为首次光照射剂量的一半至同等剂量。应用光敏剂后 1 周内患者应严格避光,严禁阳光及日光灯照射,门窗拉上遮光布,出病房戴墨镜,以防对皮肤及眼的损害。可耐受化疗与放疗的患者根据情况接受个体化的放疗和化疗方案。治疗 1 个月 after 内镜复查,决定是否再次 PDT。

3. 观察指标 PDT 治疗后 1、3 和 6 个月复查内镜,观察 PDT 治疗及支架置入情况,了解临床症状、并发症、KPS 评分。

三、疗效评价

按 1984 年 6 月全国激光血卟啉学术会议制定的近期疗效标准判断,PDT 治疗疗效分为 4 级。完全效应(CR):治疗后肿瘤完全消失,并维持 1 个月以上;明显效应(SR):治疗后肿瘤体积缩小 50% 以上,维持 1 个月以上;微效应(MR):治疗后肿瘤体积缩小不足 50% 或增大不超过 25%,维持 1 个月以上;无效(NR):治疗后肿瘤无明显缩小,或有增大。

结 果

一、支架置入及 PDT 治疗情况

26 例患者均成功接受了支架置入与 PDT 治疗。1 例食管癌患者 3 个月 after 发生支架移位,再次置入支架成功;1 例胆总管癌患者分别于治疗 4 个月 after

发生再梗阻,复予 PDT 治疗一次后获缓解。

二、近期疗效

所有患者在支架置入及 PDT 治疗后 1 个月内梗阻症状均明显改善。15 例食管梗阻患者术前均有明显咽下困难,在置入支架后恢复进流食及软食,4 例可进普食。胆道梗阻患者血清胆红素从术前平均 $(328 \pm 75) \mu\text{mol/L}$ 下降至 $(83 \pm 32) \mu\text{mol/L}$,皮肤瘙痒症状显著缓解。气管狭窄患者置入支架后呼吸困难明显改善,5 例肺癌患者的用力肺活量平均增加 0.46 L,1s 用力呼气量平均提高 0.30 L。26 例患者 KPS 评分从平均 31 分提高至 42.4 分。26 例患者半年期内均无死亡。

三、内镜评定

26 例患者术后 3~6 个月后复查内镜,4 例肿瘤完全消失,活检阴性,CR 为 15.4% (4/26);14 例肿瘤较治疗前明显减小 50% 以上,但活检仍为阳性,SR 为 53.8% (14/26);5 例治疗后肿瘤体积缩小不足 50% 或增大不超过 25%,MR 为 19.2% (5/26);2 例治疗后肿瘤无明显缩小,1 例增大,NR 为 11.5% (3/26)。

四、不良反应和并发症

支架置入及 PDT 治疗后患者均有轻度至中度疼痛,对症处理后好转。1 例食管支架置入 2 周后发现支架移位,且不能取出,另置入一枚支架成功。1 例食管癌患者出现黑便,内镜检查证实为食管黏膜活动性出血,经对症处理后出血停止。1 例放置胆道支架后发生胆道感染,经抗炎治疗后得以控制。接受气管支架置入的患者早期均有不同程度呛咳,对症处理后好转。本组病例未发生穿孔或瘘,未出现光敏性皮炎,无 1 例因治疗而死亡。治疗后血、尿、粪常规检查及肝肾功能检查无异常变化。

讨 论

食管癌、肺癌、胆总管癌中晚期患者易发生腔道梗阻,因梗阻引发的临床症状,如食管癌患者会因梗阻而发生咽下困难、咽下痛、上消化道出血等,胆道梗阻则导致胆汁淤积、胆道感染,气道梗阻导致呼吸功能下降、咯血,以及肺部感染等,都会使患者生存质量严重下降,营养不良,生存期缩短,因而必须积极处理上述腔道梗阻。传统的手术治疗、无水乙醇注射及近距离放疗等在一定程度上能消除腔道梗阻,但因不良反应大或患者体质弱而不能施行。经 X 线/内镜下支架置入已成为解除恶性腔道梗阻安全可靠的治疗手段。笔者采用网状可自膨式金属支

架对 26 例食管癌、胆总管癌、支气管癌患者成功进行 27 次支架置入。仅 1 例食管支架在置入 2 周后放发生移位,再次置入成功。笔者的体会,在置入支架前,充分利用内镜、CT 等资料评估梗阻程度、范围,选择相应的型号、大小、长度的支架,置入的支架的长度要求两端均超出肿瘤边缘 1cm;操作由经验丰富的内镜专家在内镜和(或)X 线引导下完成,置入过程给予静脉麻醉使患者保持安静但处于清醒状态,从而保证了支架置入的高成功率。对高度梗阻、风险较高的气管支气管支架置入,在气管插管呼吸机辅助呼吸支持下操作,有效地保证了患者生命体征的平稳与置入的安全性。本组 26 例支架置入后患者的梗阻症状均不同程度缓解,15 例食管癌患者咽下困难均有不同程度好转,评分由平均 3.2 下降至 1.7;5 例肺癌患者 FVC、FEV₁ 分别提高 0.46 L 和 0.34 L;胆总管癌患者胆汁淤滞显著消退,皮肤瘙痒症状显著缓解,血清胆红素从术前平均 $(328 \pm 75) \mu\text{mol/L}$ 下降至 $(83 \pm 32) \mu\text{mol/L}$;显示支架置入在解除腔道恶性梗阻中的疗效是可靠的。

虽然支架置入解除恶性腔道梗阻作用显著,但由于支架本身并无杀灭肿瘤的作用,因此肿瘤一般会继续生长,透过网孔突入腔内造成再次狭窄,其发生率 20%~50%。因而有必要采取干预措施控制肿瘤生长,降低腔道再梗阻的发生。PDT 治疗通过肿瘤组织选择性摄取光敏剂,光敏剂在吸收了合适波长的激发光线后,从基态转变为激活的单线态,后者具有高度的细胞毒性,作用于肿瘤细胞膜、溶酶体膜和线粒体膜上的不饱和脂肪酸,使其氧化形成脂质过氧化物,破坏细胞膜系统的结构和功能,导致葡萄糖和甘油等物质转运受到抑制,最终引起肿瘤细胞的崩解破坏^[5]。PDT 治疗还能诱导细胞凋亡,并通过影响微循环及免疫功能等机制发挥作用^[6,7]。总的来说,PDT 具有组织特异性高、毒性低,不影响其他治疗,可与手术、放疗、化疗结合使用,治疗时间短,可反复多次施行等优点,可作为治疗肿瘤的一种微创措施。但 PDT 即刻解除腔道梗阻的作用有限,有时甚至因水肿等造成梗阻加重,特别是对重度狭窄患者治疗时。因而有必要与其他解除腔道梗阻治疗措施相结合,以求达到理想的治疗效果。综合以上考虑,笔者设计了光动力联合支架置入的治疗方案,先行支架置入即刻缓解梗阻,再行 PDT 治疗防止肿瘤向支架内生长引起再狭窄,两者联合治疗肿瘤引起的食管、气管和胆道都取得较好的近远期疗效,不仅缓解了腔道梗阻症状,而在半年随访中,26

例支架置入患者中,仅 1 例发生再梗阻;内镜检查显示,CR + SR 达 69.2% ,KPS 评分从 31 分提高至 42.4 分。肿瘤控制良好,腔道维持通畅,患者生存质量有显著改善。26 例患者中共有 17 例接受了放疗和(或)化疗,对腔道较长时间维持通畅起一定作用。联合治疗的不良反应和并发症轻微,经适当治疗均能有效控制。

综上所述,PDT 联合支架置入姑息性治疗恶性腔道梗阻,能将支架即刻安全、有效地解除腔道梗阻的优点与 PDT 治疗选择性破坏肿瘤,控制局部肿瘤生长,预防腔道再梗阻的效用相结合,两者相辅相成,既能近期改善腔道梗阻症状,提高患者生存质量,又能降低肿瘤的局部复发率,较长时间保持腔道的通畅,延长患者生存期,值得临床推荐。

参 考 文 献

- [1] Luketich JD, Christie NA, Buenaventura PO, *et al.* Endoscopic photodynamic therapy for obstructing esophageal cancer: 77 cases over a 2-year period[J]. Surg Endosc, 2000, 14: 653-657.
- [2] Selvasekar CR, Birbeck N, McMillant T, *et al.* Photodynamic therapy and alimentary tract[J]. Aliment Pharmacol Ther, 2001, 15: 899-915.
- [3] Little VR, Christie NA, Fernando HC, *et al.* Photodynamic therapy for endobronchial metastases from nonbronchogenic primaries[J]. Ann Thorac Surg, 2003, 76: 275-370.
- [4] Wiedmann M, Berr F, Schiefke I, *et al.* Photodynamic therapy in patients with non-resectable hilar cholangiocarcinoma: 5-year follow-up of a prospective phase II study [J]. Gastrointest Endosc, 2004, 60: 68-75.
- [5] Agarwal ML, Clay ME, Harvey EJ, *et al.* Photodynamic therapy induces rapid cell death by apoptosis in L5178Y mouse lymphoma cells[J]. Cancer Res, 1991, 51: 5993-5996.
- [6] Krammer B. Vascular effects of photodynamic therapy[J]. Anticancer Res, 2001, 21: 4271-4277.
- [7] Kousis PC, Henderson BW, Maier PG, *et al.* Photodynamic therapy enhancement of antitumor immunity is regulated by neutrophils[J]. Cancer Res, 2007, 67: 10501-10510.

(收稿日期:2008-05-23)