

· 综 述 ·

### 光动力疗法及其在消化系肿瘤治疗中的应用

徐克成 牛立志 郭子倩 左建生  
广州复大肿瘤医院内科(510300)

光动力疗法(photodynamic therapy, PDT)是一微侵袭性、引起局部组织破坏的非产热性治疗手段。1895年Fin-sen和Raab等分别撰文论及光动力学。1903年Jesionek和Tappeiner应用伊红致敏肿瘤,引起肿瘤细胞破坏。1976年Kelly和Snell应用一种血卟啉衍生物(hematoporphyrin derivative, HpD)治疗膀胱肿瘤获得成功,由此开创了PDT。近年来,由于光敏物质、光激活装置和导光系统的发展和进步,PDT已逐步成为肿瘤的基本治疗手段之一<sup>[1]</sup>。

#### 一、原理

PDT为一冷光化学反应,其基本要素是氧、光敏剂和可见光(常用激光)。光敏剂能直接掺入细胞膜,而不进入细胞核内。新生物组织对光敏剂呈优势摄取,光敏剂可在其内滞留较长时间。在某些肿瘤,如脑瘤,光敏剂的肿瘤/正常组织浓度比达12/1。光敏剂被适宜波长的光激活后,与分子氧起反应,产生激发态反应性单态氧(activated singlet oxygen),再与邻近的分子(如氨基酸、脂肪酸或核酸)相互反应,产生毒性光化学产物。该产物可产生直接的细胞毒性,并可致局部微血管损伤,导致癌细胞凋亡和坏死<sup>[1~3]</sup>。有证据提示PDT尚能启动抗肿瘤免疫反应<sup>[4]</sup>。

#### 二、光敏剂和光源

最常用的光敏剂是卟啉化合物,如HpD、二血卟啉酯(dihematoporphyrin ether, DHE)或porfimer sodium(Photofrin)<sup>[5]</sup>。Photofrin是第一个被批准应用的光敏剂,经静脉注射后,在循环中与白蛋白和脂蛋白相结合;分布最高的组织为肝脏,其后依次为脾脏、肾上腺、膀胱、肾脏和皮肤;体内排除的主要途径是肠道,尿排除量仅为4%;在肿瘤、皮肤和网状内皮系统,包括肝、脾等器官内存留时间较长,体内半衰期在100h以上;从肿瘤内清除较正常组织为慢,最大肿瘤/正常组织浓度比见于48~72h。在肿瘤内,Photofrin主要进入血管内皮细胞,如果肿瘤中央区坏死,则进入肿瘤内较少<sup>[2]</sup>。

第一代光敏剂有不少缺点,包括不能充分地被光转化为细胞毒性物质、所需光照时间较长以及皮肤光敏反应持续时间较长等。Photofrin仅呈中度活性,这是因为激活Photofrin所需波长的激光穿透力较差,而且此波长下的吸收带较弱,能量从光转移到细胞毒性产物的有效率仅为50%,因此其作用所及的深度仅0.5cm,而皮肤光敏性可持续几周。目前,已有一组第二代光敏剂问世,包括氨基酮戊酸(aminolevulinic acid, ALA)、meso tetrahydroxyphenyl chlorin (mTHPC)、初卟啉锡(tin etiopurpurin, SnEtz)、亚甲蓝(methylene blue)和甲苯胺蓝(toluidine blue)、zinc phthalocyanines和aluminium phthalocyanines、苯卟啉(benzoporphyrin)衍生物以及lutelium te-

xaphyrins (Lu-Tex)。第二代光敏剂部分克服了第一代光敏剂的缺点,表现为光敏期短、作用的光波较长,因而作用深度增加,产生的单态氧也较多,对肿瘤更有选择性<sup>[5]</sup>。

光敏剂常经静脉给予,如Photofrin的剂量为1.5~2.0mg/kg,48h后在内镜下用630nm的红色激光照射肿瘤;但也可局部给予。如果应用ALA,则可口服,该物质为前药,在体内转化为光反应性初卟啉衍生物(PP IX)<sup>[5]</sup>。

照射光常采用可见红光。大多数光敏剂能强烈吸收630nm或长于630nm的光。激光是最方便和可携带的光源,具有凝聚性(coherent)和单色性,能直接通过纤维光带引入中空器官和深入到肿瘤内。二极管激光较金属蒸汽激光或色调(tuned-dye)激光便宜,可携带,因此较为常用<sup>[1,3]</sup>。治疗时间与光敏剂吸收光的能力和光传递能量给氧的效力有关。

#### 三、适应证

PDT已广泛应用于治疗传统疗法无效或副作用大的癌肿,对某些肿瘤的控制率不亚于手术、放疗等传统疗法。归结起来,PDT具有以下优点:①对肿瘤细胞具有相对选择性和组织特异性;②毒性低,安全,不会引起免疫抑制和骨髓抑制;③为冷光化学反应,不影响其他治疗,与手术、放疗和化疗有相辅相成的作用,手术或放疗、化疗均不排除PDT,所有接受PDT治疗的患者也均可同时接受传统治疗;④可作多个疗程,无药物耐受性;⑤治疗时间短,48~72h即可起作用<sup>[2]</sup>。

迄今为止,已有数千例应用PDT治疗的报道,治疗的肿瘤多达数十种,包括食管癌、肺癌、脑瘤、头颈部肿瘤、眼部肿瘤、咽癌、胸壁肿瘤、乳腺癌、胸膜间皮瘤、腹腔肉瘤、膀胱癌、妇科肿瘤、直肠癌、Kaposi肉瘤、皮肤癌等。目前PDT已被美、英、德、日等国正式批准用于治疗食管癌、支气管肺癌、直肠癌等肿瘤(见表1)<sup>[1~3]</sup>。

#### 四、在消化系肿瘤中的应用

PDT不仅可用于治疗消化道癌性梗阻,而且对浅表性癌前期损害和早期癌,尤其是弥漫性病变也有良好治疗效果,特别适用于拒绝手术、对其他治疗有禁忌或治疗失败的患者<sup>[5]</sup>。

1. 口咽部肿瘤:90%的口咽部肿瘤起源于表面上皮的鳞癌。常规手术或放疗虽可取得55%~65%的治愈率,但往往有毁容、功能障碍等后遗症。1982年Wile等<sup>[6]</sup>对16例局部复发性口咽部肿瘤进行PDT治疗,取得了75%的应答率。此后,许多学者证明了PDT治疗口咽部肿瘤的优越性。

Biel等<sup>[7]</sup>报道了22例T1期头颈部肿瘤在PDT治疗后全部改善(随访期长达66个月,平均30个月)。类似的效果也见于口腔、鼻内或鼻咽部肿瘤。在国外一些医院里,PDT已



表1 PDT治疗的适应证

正式批准	
美国	食管癌辅助性治疗(部分或完全性梗阻) 微侵袭性非小细胞性肺癌、不宜手术或放疗者 阻滞性非小细胞性肺癌的辅助治疗
欧洲	食管癌和肺癌的辅助治疗 早期肺癌的根治(德国)
日本	早期肺癌 浅表性食管癌 浅表性胃癌 早期宫颈癌和异型增生
加拿大	部分阻滞性食管癌,但不适于用Nd:YAG治疗者 早期非小细胞性肺癌
研究显示良好效果	Barrett食管伴高度不典型增生(HGD)和腺癌
临床报道有效	早期口腔癌、头颈部肿瘤、脑肿瘤、胸膜间皮瘤、腹腔肉瘤、眼部肿瘤、鼻咽癌、胸壁肿瘤、乳腺癌、妇科肿瘤、直肠癌、Kaposi肉瘤、皮肤癌等
可能有良好应用前景	骨髓净化、银屑病、艾滋病、类风湿性关节炎、动脉粥样硬化、血管成形术后预防再狭窄、黄斑变性、牙周病龋齿内链球菌变异株感染、幽门螺杆菌感染、伤口感染

作为上述癌肿的常规疗法,早期癌肿的完全应答率达90%左右。对于口腔癌,第二代光敏剂如ALA的效果尤其显著。mTHPC能使较深的肿瘤消融,而且副作用甚小。Grosjean等<sup>[8]</sup>应用mTHPC(0.15 mg/kg)作为光敏剂,用652 nm或514 nm光照射治疗31例口咽部鳞癌(27例为原位癌或微侵袭性,4例为T1/T2期)。在平均15个月的随访期内,仅6例(19%)癌肿复发。Fan等<sup>[9]</sup>使用类似方法,成功清除了所有孤立性T3和50%的T4期口腔内肿瘤。

2. 食管癌:对于早期食管癌,手术治疗是主要根治手段,但相当一部分的病例或因部位特殊,或因全身状态而不宜作手术治疗,PDT为这些病例提供了根治机会。Sibille等<sup>[10]</sup>应用PDT治疗123例T1和T2期食管腺癌和鳞癌,6个月时完全应答率为87%,5年总生存率为25%,5年疾病特异性生存率高达74%。Spinelli等<sup>[11]</sup>治疗20例浅表性食管癌,经过1~2个周期的PDT治疗后,3个月时完全应答率达73%,其中<1 cm的肿瘤完全应答率达86%。随访5~75个月(平均30个月)后,60%的病例无肿瘤证据。Corti等<sup>[12]</sup>应用PDT治疗62例食管癌,40%获完全应答,另45%的患者加用放射治疗后获完全应答。

Savary等<sup>[13]</sup>报道了31例早期食管鳞癌,PDT治疗后完全应答率达84%。McCaughan<sup>[14]</sup>报道8例I期食管癌均对PDT呈完全应答,其中7例以前未接受过其他治疗,5年生存率为62%,相当于文献中I期食管癌的术后5年生存率(46%~70%)。

对于梗阻性食管癌,PDT能有效地消除癌性梗阻,改善吞咽困难症状<sup>[15]</sup>。美国Luketich等<sup>[16]</sup>报道了2年内应用PDT治疗77例梗阻性食管癌的经验。共125人次接受治疗,4周后90.9%的病例平均吞咽困难指数(1~5表示无梗阻~完全梗阻)从治疗前的3.2±0.7改善为1.9±0.8(P<0.05)。

6例原先伴出血者治疗后全部止血。无吞咽困难时间平均为80.3天±5.8天,中位生存期为5.9个月。英国Moghissi等<sup>[17]</sup>报道了65例不能手术切除的食管癌接受PDT治疗的结果。所有病例吞咽困难均缓解,对颈段和环状软骨后食管癌尤其有效。随访58例患者的平均和中位生存期,分别为7.7个月和6个月。生存期不受肿瘤组织学、部位和入院时吞咽困难严重度的影响,但受全身状态(performance status, PS)的影响,PS≥2者生存期较长。McCaughan<sup>[14]</sup>报道不用PDT治疗的II、III、IV期食管癌病例,平均生存期分别为12.2个月、8.6个月和4.5个月,而PDT治疗病例分别为20.7个月、12.4个月和13.7个月(P=0.035 0~0.000 1)。

在一项多中心、随机、开放性临床研究中,236例部分梗阻性食管癌患者随机接受PDT或Nd:YAG激光消融治疗,结果显示两种疗法治疗病例的中位生存期分别为123天和140天,吞咽困难缓解期分别为34天和42天,差别不大,但1个月时吞咽困难改善率分别为35%和9%,肿瘤客观退缩率分别为32%和20%(P<0.05),PDT的治疗次数少于Nd:YAG(分别为1.5次和2.4次);PDT和Nd:YAG组分别有9例和2例患者呈临床完全应答(CR),分别有6例和2例病理上呈CR;Nd:YAG组食管穿孔发生率为7%,而PDT组仅为1%<sup>[18]</sup>。Heier等<sup>[19]</sup>在52例梗阻性食管癌中比较了PDT(32例)和Nd:YAG(20例)的疗效,发现两者均能有效缓解吞咽困难,但前者更能有效提高Karnofsky积分,应答期也较长(84天对57天,P<0.008)。

与Nd:YAG激光消融治疗相比,PDT有其优越性<sup>[2,3,20]</sup>:  
①完全梗阻性或颈段食管癌由于不能插入或固定内镜,往往难以实施Nd:YAG治疗,而PDT光纤纤细,插入照射不受影响;  
②PDT可治疗黏膜下播散性、肉眼不能分辨的病变,也可用于治疗小乳头状癌肿,而Nd:YAG不易治疗上述病变;  
③早期原位食管癌适于用PDT治疗;  
④向外生长的、大的出血性食管癌用Nd:YAG治疗较好,但也可先用Nd:YAG减低癌负荷,再用PDT清除残存病变;  
⑤在已放置膨胀性支架而肿瘤又向腔内生长者,PDT可消除腔内病变,Nd:YAG治疗则属禁忌。

为预防发生食管狭窄,有学者主张采用非Photofrin光敏剂。Grosjean等<sup>[8]</sup>报道使用Temoporfin作为光敏剂,用514.5 nm的绿光激发,未发生疤痕狭窄。

需注意的是,如果食管肿瘤糜烂浸润至气管或支气管树,有可能在治疗后并发食管-气管或食管-支气管瘘,不宜作PDT;对于伴有食管静脉曲张者,激光不应直接照射静脉曲张区,以免诱发出血。

3. Barrett食管: Barrett食管是一种远端食管黏膜被柱状上皮和/或特殊肠化上皮替代的状态,其发生腺癌的危险性是一般人群的30~125倍。尚无一种内科或外科措施能降低其腺癌发生率。PDT是目前已知的最有效而简便的消除Barrett上皮的手段,不仅能有效地消除Barrett食管的HGD,对早期腺癌也有良好疗效<sup>[21]</sup>。

Gossner等<sup>[22]</sup>应用PDT治疗32例Barrett食管伴HGD或黏膜癌,随访期1~30个月(平均9.9个月)。10例HGD全部清除,22例黏膜癌中17例(77%)癌肿消融。Ackroyd

等<sup>[23]</sup>应用ALA作为光敏剂,用514 nm的绿光照射治疗40例Barrett食管患者。结果显示柱状上皮平均减少30%,仅1例残存低度不典型增生。

Overholt等<sup>[24]</sup>应用PDT治疗了100例Barrett食管伴不典型增生,其中13例合并浅表性食管癌。治疗后43例患者的Barrett黏膜全部消除,其余病例的异常黏膜也大部分转化为正常黏膜上皮;78例患者的不典型增生消除;13例早期食管癌中10例(77%)治愈。Barr等<sup>[25]</sup>应用PDT治疗Barrett食管5例均获成功,随访26~44个月未见复发。Etienne等<sup>[26]</sup>采用Temoporfin作为光敏剂,以514 nm的绿光照射治疗10例Barrett食管黏膜内癌伴HGD或单纯HGD,共作15次治疗,随访时间6~36个月,结果全部病例均治愈。作者认为PDT优于局部黏膜切除术或热凝固术,这是因为Barrett食管内的病变不一定是局限性的,常可呈多灶性,且肉眼不能见到,后两种疗法不一定能清除病灶,而PDT的作用区域较广泛,并能穿透和清除黏膜下病变。Buttar等<sup>[27]</sup>对17例Barrett食管先作内镜下黏膜切除术,再作PDT,其中3例黏膜切缘显示癌肿。在13个月的中位随访期内,16例(94%)患者维持缓解。作者认为内镜下黏膜切除术和PDT联合治疗能提高疗效。

PDT的缺点是可引起食管狭窄,发生率为34%,同时行食管扩张可预防。PDT加抗反流治疗能否减少或延缓食管癌的发生尚无定论,曾有成功进行PDT治疗的病例发生鳞状上皮下HGD的报道。一组报道中,48例患者中有11例在未治疗的黏膜区出现新的不典型增生。因此,即使柱状上皮被清除,长期随访仍属必要<sup>[5]</sup>。

4. 胃癌:不少研究提示PDT对早期胃癌有效<sup>[28]</sup>。Mimura等<sup>[29]</sup>报道27例患者接受PDT治疗,完全应答率达88%,浅表凹陷、无溃疡、直径<2 cm的病变全部呈完全应答。Spinelli等<sup>[11]</sup>用PDT和Nd:YAG治疗13例早期胃癌,在3~58个月的随访期内,11例(85%)无疾病证据。Ell等<sup>[30]</sup>报道了22例早期胃癌行PDT治疗的结果,随访12~20个月,总的完全应答率为73%,肠型胃癌为80%,弥漫Lauren型为50%。Nakamura等<sup>[28,31]</sup>报道8例早期胃癌由于拒绝手术或因禁忌证而未作手术切除,接受PDT治疗后7例癌肿全部消除。1例在PDT治疗后1个月接受手术切除,病理学检查显示PDT的效应深至黏膜固有层。

PDT治疗对进展期胃癌也有一定价值。Jin等<sup>[32]</sup>治疗了39例不能手术切除的胃癌或复发性胃癌,完全应答率和部分应答率各为23.1%,轻度应答率为25.6%。

5. 结直肠癌:1996年Dohmoto等<sup>[33]</sup>汇总了71例直肠癌的PDT治疗结果,35%的病例呈完全应答,44%部分应答,21%无应答。Barr等<sup>[34]</sup>报道10例不宜手术的结肠癌中,7例经PDT治疗后出血停止,便秘消除。McCaughan<sup>[2]</sup>发现PDT能有效控制并放射治疗性直肠炎患者的里急后重、疼痛和出血等症状,8例治疗后平均生存16个月。

PDT治疗结直肠癌的优点是愈合过程中不会引起疤痕性狭窄,由于胶原未被破坏,故不会减少结肠的机械性张力。目前认为PDT尤其适用于治疗结直肠腺瘤和小的癌肿。Barr等<sup>[34]</sup>报道2例小的结肠癌患者经PDT治疗后,无肿瘤

期分别为20个月和28个月。PDT也适用于治疗腺瘤性息肉。Milkvy等<sup>[35]</sup>对不宜手术的6例家族性腺瘤性息肉病患者,应用PDT成功去除了息肉,无1例发生并发症。

6. 胆管癌:动物实验研究表明PDT可使胆管内肿瘤缩小60%<sup>[36]</sup>。McCaughan等<sup>[37]</sup>在1991年报道了1例57岁的患者在4.5年内接受6次PDT治疗。采用Photofrin作为光敏剂,经皮经肝至胆总管构建一通道,插入胆道镜,再经内镜活检孔插入导光纤进行PDT治疗。治疗期间患者保持无黄疸,生活质量明显提高。

1998年Ortner等<sup>[38]</sup>报道了内镜下置管失败的9例近端胆管癌的PDT治疗结果。经子母镜活检孔放入导光纤治疗,血清胆红素水平下降31.8~10.3 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。有趣的是,肝内胆管肿瘤尽管未接受光照射,肿瘤仍然缩小,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<sup>[39]</sup>。77%的病例存活1年以上,中位生存期为439天,明显长于历史资料(70天)。2001年Ortner<sup>[39]</sup>进一步总结了21例胆管癌接受PDT加内镜下引流治疗的结果。单纯置管治疗后血清胆红素平均水平为201.26~189.25 μmol/L, PDT治疗后进一步降至68.87~78.27 μmol/L ( $P=0.0051$ ), Karnofsky积分增加近一倍( $P=0.003$ )。在82~739天的随访期内,8例仍生存,半年生存率为95%。另一份报道显示PDT治疗后,M1和M0期胆管癌的6个月存活率为75%,其中M0期肿瘤达80%以上。

肝门部胆管癌治疗极为困难,生存时间为4~6个月。Berr等<sup>[40,41]</sup>认为PDT能有效阻抑肝门部胆管闭塞,提高患者生存率。23例不能手术切除的胆管癌接受PDT治疗,静脉注射Photofrin后1~4天,经内镜逆行向胆管内插入导光纤照射肿瘤。结果显示30天死亡率仅4%,6个月生存率从诊断时起算为91%,从PDT治疗起算为74%。除1例弥漫性肝转移外,所有病例的胆汁淤积、全身状态和生活质量均有改善。对1例72岁的近端胆总管腺癌患者,先作PDT,23天后再作手术切除,发现切除胆管壁4 mm的厚度内有光降解性Photofrin着色,未见存活癌细胞,而壁外层5~8 mm厚度内未见降解的Photofrin,内有存活的癌细胞巢。术后18个月复查胆肠吻合处,未见肿瘤复发和狭窄形成。作者认为PDT可作为肝门部胆管癌的新辅助治疗。

7. 胰腺癌和壶腹癌:Regula等<sup>[42]</sup>应用ALA作为光敏剂,随机对照研究了PDT对仓鼠植入性胰腺癌的治疗作用。治疗组肿瘤坏死深度达8 mm,生存期明显长于对照组。Evrard等<sup>[43]</sup>应用Chlorophyll A衍生物Pheophorbide A作为光敏剂,用665 nm的红光照射,2/3的荷瘤鼠在治疗后较长时间内保持无肿瘤,某些鼠无瘤期长达120天。

临床研究表明,在内镜下或经皮放置光导纤维可控制胰腺癌。Bown等<sup>[44]</sup>对16例不能手术切除的胰腺癌,在CT引导下经皮将光导纤维插入肿瘤内。全部病例均能耐受,无治疗相关性死亡,中位生存期为9.5个月,44%已生存1年以上。Abulafi等<sup>[45]</sup>应用PDT治疗了10例不宜手术的壶腹癌,结果显示3例缓解期达8~12个月,4例瘤负荷减少。作者认为PDT尤其适用于治疗小的壶腹癌。

8. 腹腔肿瘤: Herrera-Ornelas等<sup>[46]</sup>报道11例结直肠癌术后盆腔内复发者剖腹作PDT治疗,其中6例未作肿瘤切除,5例先作瘤减负手术。结果显示无并发症发生,5例治疗后疼痛明显缓解,肿瘤缩小。McCaughan<sup>[2]</sup>报道7例复发性结肠癌累及会阴部者行瘤减负手术加腹腔内PDT后,中位应答期达13个月。

Hendren等<sup>[47]</sup>报道11例腹腔肉瘤接受12次PDT治疗,方法为静脉注射Photofrin (2.5 mg/kg) 48 h后作瘤减负手术,使残存瘤组织的厚度不超过5 mm,再在术中用532 nm的绿光照射肠系膜和肠(小肠和结肠)浆膜,用630 nm的红光照射胃和十二指肠、肝、横膈表面以及后腹腔间隙和盆腔。结果显示5例在1.7~17.3个月的随访期内无疾病复发的证据,2例死于疾病进展,4例(36%)虽然疾病进展,但仍生存。

#### 五、安全性和不良反应

光敏剂本身毒性极微。动物实验显示动物对Photofrin 25 mg/kg(狗)至75 mg/kg(大鼠)静脉注射均可耐受,多次剂量的毒性反应也甚小。每周注射1次,每次25 mg/kg,连续13周可引起轻度溶血、中性粒细胞或全部白细胞增加以及某些生化异常,但均无临床意义。虽然在脾、肝、淋巴结分布较多,但均未显示可引起形态学异常。Photofrin为非免疫原性物质,不会引起皮肤和全身过敏反应。在缺乏光照射的条件下,不会引起眼、皮肤或血管内刺激性损害。Photofrin不会穿过胎盘屏障,动物实验未能显示其有致畸作用,对分娩、哺乳无影响。

PDT系冷光化学反应,无组织发热,不会破坏胶原、弹力纤维等结缔组织,因此不象热激光或手术那样,会对组织基本结构的完整性造成破坏<sup>[1]</sup>。

PDT的主要不良反应为光敏感。所有接受Photofrin患者的皮肤在30天内均呈光敏性,发生率为20%左右。典型的反应为轻至中度红斑,重者可发生肿胀、瘙痒、烧灼感或水泡,眼部可有不适感。因此在此期间,皮肤和眼部应避免暴露于日光和室内强聚焦光,如手术室灯、牙科灯、汽车灯。有些患者可能至90天后仍呈光敏性。由于光敏性是由可见光激发的,故防紫外线眼罩无效。患者在户外应穿防护服,戴黑色太阳镜;但不易长居黑房内,室内应有一定的光线,因为让皮肤暴露于柔和的室内光线,可通过光漂白反应(photobleaching reaction)促发残存的光敏剂灭活。患者应逐步过渡至暴露于日光。在暴露于强光前应作暴露试验。先暴露一小块皮肤,如果在24 h内发生红、肿、水泡,则应更慢地逐步过渡至室外活动。眼周皮肤往往对光更为敏感,因此作暴露试验时不应采用眼周皮肤<sup>[3]</sup>。

照射局部常有一过性反应,以食管癌为例,照射治疗后最初2~3天内可有胸痛、吞咽困难一过性加重,但72 h后症状即逐步缓解。偶可并发食管狭窄、念珠菌性食管炎、症状性胸膜渗液、食管穿孔、吸入性肺炎等。在应用PDT治疗播散性腹腔肿瘤时,由于光照时间往往甚长(中位手术时间8 h以上),可发生严重并发症,如肠梗阻、腹腔内积液、胰腺炎、肠穿孔、肠瘘等。

少数患者治疗后可发生便秘,此乃与光敏剂的直接作

用有关,多为暂时性,无需特殊处理。

综上所述,PDT作为一微创疗法,主要用于治疗癌前病变、早期癌或不能手术的癌肿。对于累及口咽部、食管、胃和结直肠的广泛性浅表性癌肿,PDT显示出良好的应用前景。对于深部的、进展期癌肿,包括胆管、胰腺和壶腹部癌肿,PDT可有效改善患者症状,提高生活质量。相信随着特异性强、有效而价廉的光敏剂的问世和发展,以及光引导方法的改进和引导效率的提高,PDT在消化系癌肿治疗中的重要性能将会愈来愈为临床所承认和重视。

#### 参考文献

- 1 Sibata CH, Colussi VC, Oleinick NL, Kinsella TJ. Photodynamic therapy in oncology. *Expert Opin Pharmacother*, 2001, 2: 917~927.
- 2 McCaughan JS Jr. Photodynamic therapy: a review. *Drugs Aging*, 1999, 15: 49~68.
- 3 Hopper C. Photodynamic therapy: a clinical reality in the treatment of cancer. *Lancet Oncol*, 2000, 1: 212~219.
- 4 Korbelik M. Induction of tumor immunity by photodynamic therapy. *J Clin Laser Med Surg*, 1996, 14: 329~334.
- 5 Selvasekar CR, Birbeck N, McMillan T, Wainwright M, Walker SJ. Photodynamic therapy and the alimentary tract. *Aliment Pharmacol Ther*, 2001, 15: 899~915.
- 6 Wile AG, Dahlman A, Burns RG, Berns MW. Laser photoradiation therapy of cancer following hematoporphyrin sensitization. *Lasers Surg Med*, 1982, 2: 163~168.
- 7 Biel MA. Photodynamic therapy and the treatment of head and neck neoplasia. *Laryngoscope*, 1998, 108: 1259~1268.
- 8 Grosjean P, Savary JF, Mizeret J, Wagnieres G, Woodtli A, Theumann JF, Fontollet C, Van den Bergh H, Monnier P. Photodynamic therapy for cancer of the upper aerodigestive tract using tetra (m-hydroxyphenyl) chlorin. *J Clin Laser Med Surg*, 1996, 14: 281~287.
- 9 Fan KF, Hopper C, Speight PM, Buonaccorsi GA, Bown SG. Photodynamic therapy using mTHPC for malignant disease in the oral cavity. *Int J Cancer*, 1997, 73: 25~32.
- 10 Sibille A, Lambert R, Souquet JC, Sabben G, Descos F. Long-term survival after photodynamic therapy for esophageal cancer. *Gastroenterology*, 1995, 108: 337~344.
- 11 Spinelli P, Mancini A, Dal Fante M. Endoscopic treatment of gastrointestinal tumors: indications

- and results of laser photocoagulation and photodynamic therapy. *Semin Surg Oncol*, 1995, 11: 307~318.
- 12 Corti L, Skarlatos J, Boso C, Cardin F, Kosma L, Koukourakis MI, Giatromanolaki A, Norberto L, Shaffer M, Beroukas K. Outcome of patients receiving photodynamic therapy for early esophageal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2000, 47: 419~424.
  - 13 Savary JF, Grosjean P, Monnier P, Fontollet C, Wagnieres G, Braichotte D, van den Bergh H. Photodynamic therapy of early squamous cell carcinomas of the esophagus: a review of 31 cases. *Endoscopy*, 1998, 30: 258~265.
  - 14 McCaughan JS Jr. Photodynamic therapy of endobronchial and esophageal tumors: an overview. *J Clin Laser Med Surg*, 1996, 14: 223~233.
  - 15 Greenwald BD. Photodynamic therapy for esophageal cancer. Update. *Chest Surg Clin N Am*, 2000, 10: 625~637.
  - 16 Luketich JD, Christie NA, Buenaventura PO, Weigel TL, Keenan RJ, Nguyen NT. Endoscopic photodynamic therapy for obstructing esophageal cancer: 77 cases over a 2-year period. *Surg Endosc*, 2000, 14: 653~657.
  - 17 Moghissi K, Dixon K, Thorpe JA, Stringer M, Moore PJ. The role of photodynamic therapy (PDT) in inoperable oesophageal cancer. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2000, 17: 95~100.
  - 18 Lightdale CJ, Heier SK, Marcon NE, McCaughan JS Jr, Gerdes H, Overholt BF, Sivak MV Jr, Stiegmann GV, Nava HR. Photodynamic therapy with porfimer sodium versus thermal ablation therapy with Nd:YAG laser for palliation of esophageal cancer: a multicenter randomized trial. *Gastrointest Endosc*, 1995, 42: 507~512.
  - 19 Heier SK, Rothman KA, Heier LM, Rosenthal WS. Photodynamic therapy for obstructing esophageal cancer: light dosimetry and randomized comparison with Nd:YAG laser therapy. *Gastroenterology*, 1995, 109: 63~72.
  - 20 Grosjean P, Wagnieres G, Fontollet C, van den Bergh H, Monnier P. Clinical photodynamic therapy for superficial cancer in the oesophagus and the bronchi: 514 nm compared with 630 nm light irradiation after sensitization with Photofrin II. *Br J Cancer*, 1998, 77: 1989~1995.
  - 21 Wang KK. Current status of photodynamic therapy of Barrett's esophagus. *Gastrointest Endosc*, 1999, 49 (3 Pt 2): S20~S23.
  - 22 Gossner L, Stolte M, Sroka R, Rick K, May A, Hahn EG, Ell C. Photodynamic ablation of high-grade dysplasia and early cancer in Barrett's esophagus by means of 5-aminolevulinic acid. *Gastroenterology*, 1998, 114: 448~455.
  - 23 Ackroyd R, Brown NJ, Davis MF, Stephenson TJ, Stoddard CJ, Reed MW. Aminolevulinic acid-induced photodynamic therapy: safe and effective ablation of dysplasia in Barrett's esophagus. *Dis Esophagus*, 2000, 13: 18~22.
  - 24 Overholt BF, Panjehpour M, Haydek JM. Photodynamic therapy for Barrett's esophagus: follow-up in 100 patients. *Gastrointest Endosc*, 1999, 49: 1~7.
  - 25 Barr H, Shepherd NA, Dix A, Roberts DJ, Tan WC, Krasner N. Eradication of high-grade dysplasia in columnar-lined (Barrett's) oesophagus by photodynamic therapy with endogenously generated protoporphyrin IX. *Lancet*, 1996, 348: 584~585.
  - 26 Etienne J, Dorme N, Bourg-Heckly G, Raimbert P, Fekete F. Local curative treatment of superficial adenocarcinoma in Barrett's esophagus. First results of photodynamic therapy with a new photosensitizer. *Bull Acad Natl Med*, 2000, 184: 1731~1744.
  - 27 Buttar NS, Wang KK, Lutzke LS, Krishnadath KK, Anderson MA. Combined endoscopic mucosal resection and photodynamic therapy for esophageal neoplasia within Barrett's esophagus. *Gastrointest Endosc*, 2001, 54: 682~688.
  - 28 Nakamura H, Yanai H, Nishikawa J, Okamoto T, Hirano A, Higaki M, Omori K, Yoshida T, Okita K. Experience with photodynamic therapy (endoscopic laser therapy) for the treatment of early gastric cancer. *Hepatogastroenterology*, 2001, 48: 1599~1603.
  - 29 Mimura S, Ito Y, Nagayo T, Ichii M, Kato H, Sakai H, Goto K, Noguchi Y, Tanimura H, Nagai Y, Suzuki S, Hiki Y, Hayata Y. Cooperative clinical trial of photodynamic therapy with photofrin II and excimer dye laser for early gastric cancer. *Lasers Surg Med*, 1996, 19: 168~172.
  - 30 Ell C, Gossner L, May A, Schneider HT, Hahn EG, Stolte M, Sroka R. Photodynamic ablation of early cancers of the stomach by means of mTHPC and laser irradiation: preliminary clinical experience. *Gut*, 1998, 43: 345~349.
  - 31 Nakamura T, Ejiri M, Fujisawa T, Akiyama H, Ejiri K, Ishida M, Fujimori T, Maeda S, Saeki S,

- Baba S. Photodynamic therapy for early gastric cancer using a pulsed gold vapor laser. *J Clin Laser Med Surg*, 1990, 8: 63~67.
- 32 Jin M, Yang B, Zhang W, Wang Y. Photodynamic therapy for upper gastrointestinal tumours over the past 10 years. *Semin Surg Oncol*, 1994, 10: 111~113.
- 33 Dohmoto M, Hunerbein M, Schlag PM. Palliative endoscopic therapy of rectal carcinoma. *Eur J Cancer*, 1996, 32A: 25~29.
- 34 Barr H, Krasner N, Boulos PB, Chatlani P, Bown SG. Photodynamic therapy for colorectal cancer: a quantitative pilot study. *Br J Surg*, 1990, 77: 93~96.
- 35 Mlkvy P, Messmann H, Debinski H, Regula J, Conio M, MacRobert A, Spigelman A, Phillips R, Bown SG. Photodynamic therapy for polyps in familial adenomatous polyposis -- a pilot study. *Eur J Cancer*, 1995, 31A: 1160~1165.
- 36 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.
- 37 McCaughan JS Jr, Mertens BF, Cho C, Barabash RD, Payton HW. Photodynamic therapy to treat tumors of the extrahepatic biliary ducts. A case report. *Arch Surg*, 1991, 126: 111~113.
- 38 Ortner MA, Liebetrueth J, Schreiber S, Hanft M, Wruck U, Fusco V, Muller JM, Hortnagl H, Lochs H. Photodynamic therapy of nonresectable cholangiocarcinoma. *Gastroenterology*, 1998, 114: 536~542.
- 39 Ortner M. Photodynamic therapy for cholangiocarcinoma. *J Hepatobiliary Pancreat Surg*, 2001, 8: 137~139.
- 40 Berr F, Tannapfel A, Lamesch P, Pahernik S, Wiedmann M, Halm U, Goetz AE, Mossner J, Hauss J. Neoadjuvant photodynamic therapy before curative resection of proximal bile duct carcinoma. *J Hepatol*, 2000, 32: 352~357.
- 41 Berr F, Wiedmann M, Tannapfel A, Halm U, Kohlhaw KR, Schmidt F, Wittekind C, Hauss J, Mossner J. Photodynamic therapy for advanced bile duct cancer: evidence for improved palliation and extended survival. *Hepatology*, 2000, 31: 291~298.
- 42 Regula J, Ravi B, Bedwell J, MacRobert AJ, Bown SG. Photodynamic therapy using 5-aminolaevulinic acid for experimental pancreatic cancer -- prolonged animal survival. *Br J Cancer*, 1994, 70: 248~254.
- 43 Evrard S, Keller P, Hajri A, Balboni G, Mendoza-Burgos L, Damge C, Marescaux J, Aprahamian M. Experimental pancreatic cancer in the rat treated by photodynamic therapy. *Br J Surg*, 1994, 81: 1185~1189.
- 44 Bown SG, Rogowska AZ, Whitelaw DE, Lees WR, Lovat LB, Ripley P, Jones Wyld P, Gillams A, Hatfield AW. Photodynamic therapy for cancer of the pancreas. *Gut*, 2002, 50: 549~557.
- 45 Abulafi AM, Allardice JT, Williams NS, van Someren N, Swain CP, Ainley C. Photodynamic therapy for malignant tumours of the ampulla of Vater. *Gut*, 1995, 36: 853~856.
- 46 Herrera-Ornelas L, Petrelli NJ, Mittelman A, Dougherty TJ, Boyle DG. Photodynamic therapy in patients with colorectal cancer. *Cancer*, 1986, 57: 677~684.
- 47 Hendren SK, Hahn SM, Spitz FR, Bauer TW, Rubin SC, Zhu T, Glatstein E, Fraker DL. Phase II trial of debulking surgery and photodynamic therapy for disseminated intraperitoneal tumors. *Ann Surg Oncol*, 2001, 8: 65~71.

(2002-06-11收稿;2002-08-15修回)

## 第四届肝细胞癌国际会议会讯

由香港大学肝病研究中心主办的第四届国际肝细胞癌会议:东西方经验将于2004年12月15~16日在香港会展中心举行。会议联系方式:4th HCC-EWE, Congress Secretariat, Department of Surgery, University of

Hong Kong Medical Centre, Queen Mary Hospital, Pokfulam, Hong Kong; 电话:(852) 2818-0232/(852) 2855-4235; 传真:(852) 2818-1186; Email: hccewe04@hku.hk; 网站:www.hcc-ewe.org。