

Barrett食管的光动力学治疗

郭子倩 徐克成

摘要

探讨光动力学疗法 (PDT) 治疗 Barrett 食管的有效性。对比各种类型光敏剂治疗 Barrett 食管的优点和不足, 比较 PDT 与其他内镜下治疗 Barrett 食管的疗效及其并发症。PDT 疗法 Barrett 食管具有损伤小, 造成穿孔等并发症的机会较小, 且对于一些边界不清或者多病灶的病变可减少治疗遗漏等特点, 但可造成食管狭窄且某些光敏剂需要长达一个月的避光期造成患者治疗期间不方便。PDT 是一种可重复性, 侵袭性小, 特异性强而疗效可靠的一种治疗 Barrett 食管的方法, 不仅对不典型增生而且对早期癌都有疗效, 与其他内镜下治疗联合可提高治疗效果。

关键词 光动力学疗法; Barrett 食管; 光敏剂

中图分类号: R454.2 文献标识码: A 文章编号: 1003-9430(2007)02-0114-04

Photodynamic Therapy for Barrett's Esophagus

GUO Zi-qian XU Ke-cheng

Center of PDT, Guangzhou Fuda Cancer Hospital, Guangzhou, Guangdong 510300 China

ABSTRACT

To explore the efficacy of photodynamic therapy (PDT) on Barrett's esophagus. The advantages and disadvantages of different photosensitizers were compared in treating Barrett's esophagus as well as the efficacy and complication of PDT and the other endoscopic therapies. On treating Barrett's esophagus, PDT offers an minimally invasive technique thus causes low perforation rate. PDT is indicated when the neoplastic area cannot be localized clearly or when the neoplastic lesion is multifocal. However, HpD and Photofrin are associated with long periods of cutaneous photosensitization and incidence of strictures. PDT has the characteristic of repeatability and efficacy. It is useful not only for dysplasia but also for early carcinoma. There will be more effective when combined with the other endoscopic therapies.

Key words Photodynamic therapy; Barrett's esophagus; Photosensitizer

Barrett 食管是齿状线以上至少 2 cm 处的食管下段复层鳞状上皮被单层柱状上皮取代的一种病理现象^[1], 西方国家发病率较高^[2-3], 但近年来在亚洲国家发病率也明显升高^[4]。其重要性在于特殊型柱状上皮恶变率高, 腺癌发生率可能接近 0.5% / 年, 是普通人群的 30~60 倍^[5]。早期治疗可有效地阻止其进一步发展成腺癌。目前有关 Barrett 食管伴不典

型增生的治疗尚无统一意见。由于存在发展成腺癌的危险或已有腺癌存在, 因此传统的疗法为早期手术切除。手术切除创伤大, 并发症多, 死亡率为 4%~6%, 且功能结构遭破坏, 术后生活质量明显降低^[6]。内镜下治疗包括内镜下黏膜部分切除术、氩气凝固术、钕钇铝石榴石激光照射等。这些方法常有病灶的遗漏, 可发生穿孔等并发症^[7]。由于部分

作者单位: 广州复大肿瘤医院光动力治疗中心 (广州市, 510300)

作者简介: 郭子倩, (1971~), 女, 湖南娄底人, 主治医师, 主任, 硕士, 主要从事肿瘤微创治疗。

Barrett食管并不一定发展为腺癌,因此也有人主张密切随访,不急予治疗^[8]。光动力学疗法(photodynamic therapy, PDT)是一种非产热且创伤小的治疗方法。近年来,随着PDT在食管癌中的应用,该疗法也用于治疗Barrett食管。

一、光敏剂

目前应用最多的光敏剂主要有卟吩姆钠(perfiner Na Photofrin), 5-氨基酮戊酸(5-ALA)和替莫泊芬(mTHPC)。第一代光敏剂卟吩姆钠是由8个卟啉单体构成的多聚体,体内半衰期100 h以上。静脉注射后能被组织摄取,从肿瘤内清除较正常组织为慢,注射48 h后,其在新生组织和非新生组织中的比率可达2:1。该药物不会穿过胎盘屏障,动物实验无致畸作用,对分娩、哺乳无影响。由于其在体内滞留的时间长达4至6周,因此需要较长时间的避光,其主要副作用是皮肤光过敏反应^[9]。

第二代光敏剂中应用最广泛的是5-ALA。5-ALA本身并没有内在光敏活性,在体内经过一系列酶促反应后生成具强光敏作用的原卟啉。其优点是给药途径方便,能口服,而且在皮肤的滞留时间较短,24~48 h就能排出。因此光毒性和组织损伤小,并发症相应也减少。这是5-ALA在欧洲应用较为普遍的原因^[10]。但对于服用5-ALA的最适宜剂量存在争议。为此Kelly等^[11]进行了一项临床试验,将25例Barrett食管患者随机分为两组,一组给予口服低剂量5-ALA(30 mg/kg);另一组服用高剂量5-ALA(60 mg/kg)。然后给予635 nm波长激光进行PDT,4周后复查内镜。结果所有的患者都出现了肉眼可见的鳞状上皮的再生,低剂量组的治疗反应更加明显,而且治疗后的不良反应小于高剂量组。因此Kelly等认为低剂量的ALA-PDT对Barrett食管是一种安全有效的治疗方法。

替莫泊芬是一种新型的光敏剂,尚处于临床试验阶段。其主要特点是光毒性小,导致肿瘤坏死的直径最大,在所有的的光敏剂中其所需的照射剂量最小,光毒性出现于治疗后2~3周左右^[12]。但目前只有少量的报道,美国FDA尚未批准该药物应用于Barrett食管的治疗。

二、PDT仪器和设备

从上世纪80年代初至90年代末世界各PDT治疗中心普遍使用的是氩离子泵浦染料激光。但这种激光的缺点是体积庞大,需要外部的水冷装置且需要高压电源。最近开发出来的半导体激光系统无需冷处理,体积小,只需要民用电源,效率高,适合多科室及外出应用。其缺点是输出功率较小,且输出的波长单一,因此只适合特殊的光敏剂。

三、Barrett食管治疗现状

目前Barrett食管根治性治疗手段是手术切除,但手术风险太大常合并较高的病死率,且食管切除术后十二指肠和胃液更容易反流而出现肠上皮化生。因此食管切除术后残余的Barrett食管黏膜发生率很高^[13]。内科治疗主要是减少酸的反流,但药物治疗只能使得局部Barrett食管上皮退化,异常增生的组织并没有出现退化^[14]。内镜下黏膜切除术和氩气凝固术常合并穿孔和狭窄等并发症且对多发病灶不能同

时进行治疗而造成遗漏^[17]。

四、PDT治疗Barrett食管疗效

在对伴有高度不典型性增生(high grade dysplasia HGD)的Barrett食管患者中进行的一项大型随机研究中,患者被随机分为卟吩姆钠加奥美拉唑的PDT联合治疗($n=138$)与单独奥美拉唑治疗($n=70$),对该组患者进行了3个月的随访直至连续四次内镜下活检均提示阴性,之后平均随访24个月。在PDT组中HGD的完全逆转率为77%,与之相比奥美拉唑组(40 mg)为39%。此外随访到18个月时,PDT组中有13%进展为腺癌,而奥美拉唑组中为28%。这是一个轰动性的研究。该研究提供了有效的组织病理学评估,与奥美拉唑治疗相比,PDT能够减少50%癌变的风险^[15]。基于这项研究结果,美国FDA正式批准了卟吩姆钠用于治疗食管高度不典型增生。另一组103例分别伴有不典型性轻度增生(light grade dysplasia LGD)、HGD和早期癌变的Barrett食管应用卟吩姆钠光动力学治疗,平均随访50.6个月。Barrett食管黏膜的长度平均缩短6.92 cm。在65例伴有HGD的患者中有60例(94%)的病灶消失,4例发展成为鳞状上皮腺癌。伴有LGD、HGD和早期癌变的Barrett食管治疗的有效率分别为92.9%、77.5%和44.4%^[16]。Buttar等^[17]的研究中,17例伴早期食管癌的Barrett食管患者先给予内镜黏膜切除术(endoscopic mucosal resection, EMR),再作PDT。结果在13个月中位随访期内16例患者(94%)得到缓解。作者认为EMR术联合PDT是早期浅表食管癌的有效而安全的治疗手段,可以改善肿瘤分期,不仅消除表浅癌肿并可清除可能潜在癌变的不典型增生的黏膜。

在最初的5-ALA研究中,对32例Barrett食管患者进行了PDT,其中HGD 10例,浅表性癌22例。同时给予大剂量的奥美拉唑,平均随访10个月。结果所有的患者HGD根除,2 mm以下的肿瘤也完全祛除^[18]。在一组LGD患者的PDT治疗研究中,36名患者被随机分成PDT组和安慰剂组。在给予5-ALA的18例患者中16例(89%)Barrett食管消退,而18例患者LGD完全清除。Barrett食管范围的平均减少30%。安慰剂组中12例患者仍可检测到LGD病灶^[19]。该作者对随后的一组40例LGD患者给予5-ALA PDT治疗,其中35例患者柱状上皮范围缩小。治疗后1个月40例患者的LGD完全根除,在随后的53个月的随访中无复发。而1例患者3年后在没有治疗的部位出现了晚期癌。可见5-ALA对不典型增生效果较好,而由于穿透深度有限对早期癌疗效欠佳。因此如有明确早期腺癌证据或为肿块型不典型增生,应选择穿透较深的光敏剂^[20]。

Etienne等^[21]应用替莫泊芬作为光敏剂治疗10例HGD伴黏膜内癌或单纯HGD的患者,选用514 nm波长的绿光进行照射。随访时间6~36个月。通过内镜下活检显示全部患者病变消失。作者认为PDT优于局部黏膜切除及热消融术。因为Barrett食管黏膜内病变的多样性,有些是局灶性肉眼可见的,而更多的情况下是多灶性,肉眼不能鉴别的只能依赖病理活检来明确。而PDT由于其高度选择性及可作用

于较广泛区域,并能透入和清除黏膜下病变而具备比局部黏膜切除及热消融术更好的疗效。而 Buttar等^[17]认为内镜下黏膜切除术联合 PDT 治疗能提高疗效。

五、不良反应

卟吩钠最常见的不良反应是皮肤光毒性。这种光敏剂在体内组织中的滞留一般为 4~6周,但少数患者可长达 3个月。而且由于其组织内的非特异性聚集可产生全层组织坏死。这种特性同时也增加了食管狭窄和穿孔的发生^[16,22-24]。有作者认为,食管狭窄和穿孔最主要原因是因为 PDT 治疗使用的圆柱形光纤产生食管全周照射,此外如果光纤的长度较病变长度短而需要进行连续几段照射,每段之间必需有少量的重叠以防照射遗漏。正是这种重叠造成了照射剂量超过实际计算剂量而导致照射过量引起食管狭窄和穿孔^[16,25]。Vanveen等^[25]对 1组 15例 Barrett 食管患者 PDT 治疗同时进行光剂量测量,发现实际光照剂量为计算的光照剂量 1.5~3.9倍,并且认为与患者的呼吸心跳运动、咳嗽和食管痉挛、Barrett 食管的红色黏膜的吸光性及光纤偏离食管的正中和照射的几何学因素等有关。因此一些研究对治疗所用的光纤进行了改进,选用 5~7 cm 或更长的与病灶长度一致的光纤以减少照射的重叠^[16],还有研究在光纤的外周放置一个透明的气囊以达到使光纤位于管腔中央并可通过使食管处于扩张状态而使黏膜平坦,并且可以减少因运动导致的照射量不均匀而一些部位因照射过量而引起食管狭窄或穿孔而另一些部位因被掩盖而造成遗漏^[26,27]。但 Welßen等^[23]对比了应用球囊光纤和普通光纤后,发现两者食管狭窄发生率相近。Panjehpour等^[28]的研究中也发现 PDT 后口服激素和使用较长的带气囊的光纤并不能减少狭窄的发生。治疗 Barrett 食管通常的剂量为 200 J/cm²,而有报道当降低照射剂量至 150 J/cm²以下时也可以减少狭窄的发生,但同时也增加了病灶残留的发生^[29]。

食管狭窄的发生与光敏剂的非特异性聚集在正常食管黏膜和病灶黏膜有关。5-ALA 能选择性沉积在食管的黏膜层而不会被黏膜下层所吸收^[30],因此应用 5-ALA 后食管狭窄的并发症明显减少^[10,31]。然而 5-ALA 的穿透较浅,仅仅 2 mm 左右,这也增加了病灶的残留,因此不适合早期腺癌患者的治疗^[30]。

PDT 与手术相比其操作简单方便,并发症相对较少,对不适合手术的患者或不愿意接受手术的患者 PDT 是很好的选择。与其他内镜下治疗比较,对于肉眼有典型的病变特征而活检病理又不能确定诊断和一些不能确定病灶边界和病灶范围较广泛或呈多灶性生长的病变,PDT 能更好的发挥作用^[32]。

总之,PDT 是一种可重复、侵袭性小、特异性强而疗效可靠的一种治疗方法,不仅对不典型增生而且对早期癌都有疗效,与其他内镜下治疗联合可提高治疗效果。开发出理想的光敏剂和光导纤维将有利于提高治疗疗效和减少并发症。

参 考 文 献

[1] Shama P, McQuaid K, Dent J *et al*. A critical review of

the diagnosis and management of Barrett's esophagus: the AGA Chicago Workshop [J]. *Gastroenterology*, 2004, 127: 310-330.

[2] Pace F, Porro GB. Gastroesophageal reflux and *Helicobacter pylori*: a review [J]. *World J Gastroenterol*, 2000, 6: 311-314.

[3] Sonnenberg A, El Serag HB. Clinical epidemiology and natural history of gastroesophageal reflux disease [J]. *Yale J Biol Med*, 1999, 72: 81-92.

[4] Nakamura T. Barrett's esophageal adenocarcinoma [J]. *Gan To Kagaku Ryoho*, 2004, 31: 322-326.

[5] Bagajevs A, Zindzius V. Barrett's esophagus: a review [J]. *Medicina (Kaunas)*, 2004, 40: 183-189.

[6] Swisher SG, DeFord L, Merriman KW, *et al*. Effects of operative volume on morbidity, mortality, and hospital use after esophagectomy for cancer [J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2000, 119: 1126-1132.

[7] Sampliner RE. Endoscopic ablative therapy for Barrett's esophagus: current status [J]. *Gastrointest Endosc*, 2004, 59: 66-69.

[8] Lederle FA. Endoscopic surveillance of patients with Barrett esophagus. *Ann Intern Med*, 1987, 107: 592-593.

[9] Dougherty TJ, Kaufman JE, Goldfarb A, *et al*. Photoradiation therapy for the treatment of malignant tumor [J]. *Cancer Res*, 1978, 38: 2628-2632.

[10] Loh CS, MacRobert AJ, Be d Well J *et al*. Oral versus intravenous administration of 5-aminolevulinic acid for photodynamic therapy [J]. *Br J Cancer*, 1993, 68: 41-51.

[11] Kelly CJ, Ackroyd R, Brown NJ *et al*. Comparison of high vs low-dose 5-aminolevulinic acid for photodynamic therapy of Barrett's esophagus [J]. *Surg Endosc*, 2004, 18: 452-458.

[12] Javali B, Watt P, Krasner N. Photodynamic therapy (PDT) for oesophageal dysplasia and early carcinoma with mTHPC (m-tetrahydroxyphenyl chlorin): a preliminary study [J]. *Lasers Med Sci*, 2002, 17: 51-56.

[13] O'Riordan M, Tucker ON, Byrne PJ *et al*. Factors influencing the development of Barrett's epithelium in the esophageal remnant postesophagectomy [J]. *Am J Gastroenterol*, 2004, 99: 205-211.

[14] Parrilla P, Martinez de Haro LF, Ortiz A, *et al*. Long-term results of a randomized prospective study comparing medical and surgical treatment of Barrett's esophagus [J]. *Ann Surg*, 2003, 237: 291-298.

[15] Overholt BF, Lightdale CJ, Wang K, *et al*. International multicenter, partially blinded, randomized study of the efficacy of photodynamic therapy (PDT) using porfimer sodium (PDR) for ablation of high-grade dysplasia (HGD)

- in Barrett's esophagus (BE): results of 24-month follow-up [J]. *Gastroenterology* 2003; 124: A20-A25.
- [16] Overholt BF, Panjehpour M, Halberg DL. Photodynamic therapy for Barrett's esophagus with dysplasia and/or early stage carcinoma: long-term results [J]. *Gastrointest Endosc* 2003; 58: 183-188.
- [17] Buttar NS, Wang KK, Lutzke LS, *et al*. Combined endoscopic mucosal resection and photodynamic therapy for esophageal neoplasia within Barrett's esophagus [J]. *Gastrointest Endosc* 2001; 54: 682-688.
- [18] Barrett Gossner L, Stolte M, Sroka R, *et al*. Photodynamic ablation of high-grade dysplasia and early cancer in Barrett's esophagus by means of 5-aminolevulinic acid [J]. *Gastroenterology* 1998; 114: 448-455.
- [19] Ackroyd R, Brown NJ, Davis ME, *et al*. Photodynamic therapy for dysplastic Barrett's oesophagus: a prospective, double-blind, randomised, placebo-controlled trial [J]. *Gut* 2000; 47: 612-617.
- [20] Ackroyd R, Kelly CJ, Brown NJ, *et al*. Eradication of dysplastic Barrett's oesophagus using photodynamic therapy: long-term follow-up [J]. *Endoscopy* 2003; 35: 496-501.
- [21] Etienne J, Dornen B, Boung-Heckly G, *et al*. Local curative treatment of superficial adenocarcinoma in Barrett's esophagus: first results of photodynamic therapy with a new photosensitizer [J]. *Bull Acad Natl Med* 2000; 184: 1731-1744.
- [22] Beejay U, Ribeiro A, Hourigan L, *et al*. Photodynamic therapy of high grade dysplasia/intra mucosal carcinoma in Barrett's esophagus: 30 months follow up [J]. *Gastrointest Endosc* 2001; 53: AB 144 Abstract 4116.
- [23] Wollsen HC, Woodward TA, Rainondo M. Photodynamic therapy for dysplastic Barrett esophagus and early esophageal adenocarcinoma [J]. *Mayo Clin Proc* 2002; 77: 1176-1181.
- [24] Kelly CJ, Marcus SL, Ackroyd R. Photodynamic therapy for Barrett's esophagus: a review [J]. *Dis Esophagus* 2002; 15: 137-144.
- [25] Van Veen RL, Aakkers MC, Pasma KL. *In situ* light dosimetry during photodynamic therapy of Barrett's esophagus with 5-aminolevulinic acid [J]. *Lasers Surg Med* 2002; 31: 299-304.
- [26] Gossner L, May A, Sroka R, *et al*. A new long-range through-the-scope balloon applicator for photodynamic therapy in the esophagus and cardia [J]. *Endoscopy* 1999; 31: 370-376.
- [27] Van den Bergh H. On the evolution of some endoscopic light delivery systems for photodynamic therapy [J]. *Endoscopy* 1998; 30: 392-407.
- [28] Panjehpour M, Overholt BF, Haydek M, *et al*. Results of photodynamic therapy for ablation of dysplasia and early cancer in Barrett's esophagus and effect of oral steroids on stricture formation [J]. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 2177-2184.
- [29] Panjehpour M, Overholt BF, Phan MN, *et al*. Optimization of light dosimetry for photodynamic therapy of Barrett's esophagus: efficacy vs incidence of stricture after treatment [J]. *Gastrointest Endosc* 2005; 61: 13-18.
- [30] Pech O, Gossner L, May A, *et al*. Long-term results of photodynamic therapy with 5-aminolevulinic acid for superficial Barrett's cancer and high-grade intraepithelial neoplasia [J]. *Gastrointest Endosc* 2005; 62: 24-30.
- [31] Hagem, Siersema PD, van Dekken H. 5-Aminolevulinic acid photodynamic therapy versus argon plasma coagulation for ablation of Barrett's oesophagus: a randomised trial [J]. *Gut* 2004; 53: 785-790.
- [32] May A, Gossner L, Pech O, *et al*. Local endoscopic therapy for intraepithelial high-grade neoplasia and early adenocarcinoma in Barrett's oesophagus: acute phase and intermediate results of a new treatment approach [J]. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2002; 14: 1085-1091.

(收稿日期: 2006-01-05)