

中国食管癌光动力治疗临床应用专家共识(2024年修订版)

中国抗癌协会肿瘤光动力治疗专业委员会,中国抗癌协会感染性肿瘤专业委员会,中国康复医学会光动力治疗与康复专业委员会

摘要:光动力治疗是恶性肿瘤的一种新型治疗方法,可应用于多种肿瘤,从而达到根治性或姑息性治疗的目的,光动力治疗创伤小、组织特异性强,而且可以进行反复治疗,在早期或中晚期食管癌的治疗中具有重要作用。本文详细描述了食管癌光动力治疗的适应证、禁忌证、并发症的处理以及疗效评价标准等,并经专家组讨论达成共识。

关键词:食管癌;光动力治疗;专家共识

中图分类号:R735.1

文献标志码:A

Expert Consensus on the Clinical Application of Photodynamic Therapy for Esophageal Cancer in China (The 2024 Revision)

Chinese Anti-Cancer Association Photodynamic Therapy Professional Committee, Chinese Anti-Cancer Association Infectious Oncology Committee, Photodynamic Therapy and Rehabilitation Committee of China Rehabilitation Medical Association

Abstract: Photodynamic therapy (PDT) is a new treatment method for malignant tumors, which can be applied to a variety of tumors, so as to achieve the purpose of radical or palliative treatment. Photodynamic therapy has little trauma, strong tissue specificity, and can be repeated treatment, which plays an important role in the treatment of early or middle and advanced esophageal cancer. This paper describes in detail the indications, contraindications, management of complications and evaluation criteria of efficacy of photodynamic therapy for esophageal cancer, and reached a consensus after discussion by the expert group.

Key words: esophagus cancer; photodynamic therapy; expert consensus

光动力治疗(photodynamic therapy, PDT)作为一种新型的恶性肿瘤微创疗法。已经在既往的临床应用中取得了显著成就,与手术、放疗以及化疗等传统的肿瘤治疗方式相比,PDT不仅具有独特的不可替代的优势,还能与它们产生良好的协同增效作用。

PDT的作用机制具体如下:当向机体注入的光敏剂经过一段时间组织内循环后,会选择性地聚集于肿瘤组织内,对肿瘤局部施加特定波长的激光进行照射,便能够激发氧分子,从而产生活性单线态氧和自由基,实现肿瘤细胞的杀伤能力,从而促使肿瘤组织发生坏死,起到治疗肿瘤的目的^[1]。

决定 PDT 组织选择性的两大条件:激光治疗时

间间隔和激光的波长,其一,激光照射时间的选择:应该选择在正常组织内浓度相对较低,而肿瘤组织内的光敏剂浓度相对较高的时段;其二,关于激光波长的选择:需要采用特定波长的激光进行照射。正因如此,光动力治疗不仅对正常组织损害小,毒副作用也少,具有重复治疗的可行性。

在联合治疗上,PDT与手术治疗相结合,治疗隐匿肿瘤病灶,具有独特的疗效。此外,对于体表的器官,如皮肤、外阴等具有保护容貌及重要器官的功能。PDT具有组织选择性强、高效、副作用小及耐受性良好的优点,对于高龄的患者或不能耐受手术、放疗及化疗的患者具有良好的治疗作用^[2]。PDT在腔内肿瘤(食管、支气管、膀胱等)的治疗中获得了显著的疗效,已获得我国及欧美等国的权威机构的批准^[3];组织间照射同样疗效显著,国内专家采用该方法对肝脏、肺(周围型肺癌或转移瘤)、脑、乳腺等部位实体瘤进行照射,取得良好疗效^[4]。

收稿日期:2024-07-25

作者单位:河南科技大学临床医学院,河南科技大学第一附属医院,中国洛阳,471003

通信作者:高社干,男,博士,教授,主任医师,E-mail:gsg112258@163.com

随着技术的不断进步与创新,新型光动力设备及光敏药物,如纳米光敏剂的应用,为 PDT 开辟了更为广阔的发展空间^[5]。PDT 已经成为肿瘤治疗的重要手段之一^[6],目前国内外学者也均已报道了光动力治疗在食管癌和贲门癌治疗中取得了较好的疗效^[7-10]。一项喜泊分Ⅲ期临床研究显示:收集病例 328 例,其中食管癌 33 例,贲门癌 72 例,腔内肿瘤经由内镜导入激光照射,治疗 4 周后判定疗效。全组获 CR:114 例,PR:85 例,MR:49 例,NR:50 例,总有效率(278/328)84.8%,CR+PR 占 69.8%。其中浅表恶性肿瘤总有效率高达 97.8%,腔内恶性肿瘤总有效率 79.8%^[11]。Moghissi 等约克郡激光中心在对 102 例应用 PDT 的食管早癌患者的研究中,发现平均生存期为 60.5 个月^[12]。经大量研究证实内镜下的光动力疗法可用于不可内镜下切除的食管早癌的治疗^[13-16]。另放疗或 CRT 后的残留或复发性食管癌不可内镜下切除时,PDT 是一种安全有效的挽救治疗。日本一项研究显示在 12 例共 20 个病灶的食管癌患者中,光动力治疗后局部完全缓解率为 95.0%,未观察到穿孔、术后出血和光毒性^[17]。Yoon 等^[18]对 20 例食管恶性肿瘤吞咽困难的患者(9 例Ⅳ级吞咽困难)进行研究,发现 90% 患者的吞咽困难评分在接受光动力治疗 4 周后会明显改善,吞咽不利等级从 2.75±0.91 提升至 1.05±0.83($P<0.05$),这些病例的中位生存期为(7.0±0.6)个月,其中 1 例长期存活。Hatogai 等^[19]对在 1998 年至 2008 年期间肿瘤局限于 T2 期同步放化疗(concurrent chemoradiotherapy, CRT)局部治疗失败的 113 例食管鳞癌患者进行了回顾性研究,这些患者在接受光动力治疗后,完全缓解率为 58.4%,术后 5 a 无进展生存率(progression free survival, PFS)为 22.1%,总生存率(overall survival, OS)为 35.9%。

综上,内镜下 PDT 对于早期食管癌的患者能达到治愈的临床疗效,对于中晚期食管癌,内镜下 PDT 能缓解梗阻、控制病情和延长生命,是一种安全、有效的姑息治疗方法。然而,当前 PDT 在食管恶性肿瘤方面的临床循证医学数据有限,这些数据主要来源于个案报道或系列病例研究,尚未形成系统的临床诊疗共识,仍具有一定的不确定性。中国抗癌协会光动力专业委员会特邀请本领域的专家,组成专家委员会,通过检索 PubMed、Embase、CochraneLibrary、中国期刊全文数据库、中文科技期刊数据库和万方全文数据库等,根据国际研究最新进展、中国实际经验和研究积累等制定专家

共识草案,经专家委员会多轮讨论修改与投票后达成共识意见。

1 修订原则

在循证医学原则指导下,参考国际规范,结合国情、可操作性和新研究数据进行修订。专家投票意见分为①~⑤级:①完全同意;②同意,有保留意见;③意见未定;④反对;⑤完全反对。投表决意见②~⑤者需说明理由,以及如何改进声明;表决意见①+②>80%属于达成共识。

2 适应证

2.1 根治性治疗适应证

根治性 PDT 是指经 PDT 后病变达到完全缓解的一种治疗方法。

①食管癌前病变(如:食管高/低级别上皮内瘤变)。

②早期食管癌无淋巴结转移的浅表性食管癌(T₁N₀M₀)患者。

③手术或放疗后局部复发,或内镜下微创治疗后局部复发的表浅肿瘤。

2.2 姑息治疗适应证^[20-21]

姑息性 PDT 是指局部中晚期食管癌食管梗阻的患者,经光动力治疗后解除梗阻,改善患者吞咽不利症状的一种治疗方法。

①无法耐受手术、放化疗但生命体征尚平稳的患者及老年患者。

②食管癌术后或放化疗后肿瘤复发导致食管梗阻的患者。

3 禁忌证

①对光敏剂过敏者。

②患有严重或未控制的心脑血管疾病或肺部疾病,以及各种原因导致的生命体征不平稳者。

③凝血功能障碍者。

④原有血卟啉病或伴随其他因光照而加重的疾病,如系统性红斑狼疮、皮炎炎等。

⑤食管癌合并食管静脉曲张者。

⑥食管癌合并食管气管瘘、食管纵隔瘘者,或肿瘤有侵及周围大血管风险者。

⑦溃疡型病灶合并出血,或溃疡较深病灶坏死容易发生穿孔者。

⑧超声内镜检查提示肿瘤侵及食管壁全层,PDT 后可能发生食管瘘者。

⑨存在眼部疾病,1 个月内需眼科灯光检查的患者。

⑩计划在 30 d 内进行手术治疗的患者。

⑪孕妇及哺乳期妇女慎用。

4 手术前的检查及筹备工作

4.1 医生准备

实施光动力治疗的医生必须具有中华人民共和国执业医师资格证书,并通过 PDT 的专业培训,熟练掌握并应用光学剂量参数的设计和计算以及内窥镜操作。进行 PDT 前必须知晓 PDT 所用的光敏剂和激光装置的说明,而且在治疗过程中必须佩戴专业的防护眼镜以保护操作者的眼睛。

4.2 常规术前检查准备

4.2.1 临床资料 ①内镜检查:胃镜检查:2周以内,若有需要时可行卢戈氏液染色或放大胃镜观察,以明确肿瘤的部位、大小、形态、梗阻情况;超声内镜检查:为进一步明确肿瘤浸润深度,最好行超声内镜检查。②影像学检查:钡餐造影:当患者病灶不能被内镜通过时,特别是局部晚期食管癌无法正常进食的患者,为了明确肿瘤长度、梗阻程度及食管瘘是否存在等,需进行钡餐造影;CT或MRI检查:有助于了解肿瘤分期和治疗靶病灶的侵犯范围、深度、毗邻脏器的关系和淋巴结转移情况等;骨扫描检查:能够帮助明确全身是否存在骨转移情况;必要时可进行全身PET-CT检查。③实验室检查:需要血常规、肝肾功能、电解质、凝血功能以及肿瘤标志物等项目。④功能检查:包括心电图、超声心动图以及肺功能检查等。

4.2.2 手术室配备急救物品 心电监护设备,吸氧、吸痰装置,备有简易呼吸球囊等。

4.3 光动力设备调试

光动力治疗的激光操作医生需获得医院或者上级单位的授权。此外,在注射光敏剂前请务必对外观、运行、激光硬件设备、光纤和配套附件等进行常规检查。在进行光动力激光治疗前,必须先测试设备,避免出现治疗时因开机仪器失灵或激光输出功率未能达到治疗标准,而无法进行正常的激光照射治疗,从而导致注射过光敏剂的患者错失最佳的光动力治疗激发照射时间。例如,使用雷迈科技 PDT630-A 型半导体激光光动力治疗仪(PDT630-A,雷迈科技)时,需先连接相应的光纤、脚踏和安全联锁开关,接通电源,插入钥匙,正常开机,仪器自检;自检完成后设置治疗照射功率、时间和指示光,将光纤末端插入功率探测窗口检测激光实际输出功率;激光治疗仪调试完毕后待机使用。

4.4 光敏剂滴注

4.4.1 喜泊分(血卟啉注射液,0℃以下保存) 用药前将冰冻药品置室温避光溶化,取原液在患者前臂做皮肤划痕试验,观察 15 min,皮试如无红肿硬结

等过敏现象,则按照 $2\sim 5\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 的剂量加入 250 mL 生理盐水中,在 1 h 内滴注完毕,滴注过程中严密观察患者生命体征,滴注结束后 48~72 h,进行激光治疗。光敏剂输注过程中要注意避光。

4.4.2 Photofrin(冻干粉剂,低温避光保存) 按照 $2\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 的剂量加入 5% 葡萄糖溶液中,按 $2.5\text{ mg}\cdot\text{mL}^{-1}$ 浓度配制溶液,并在 1 h 内滴注完毕,滴注过程中严密观察患者的血压、脉搏,个别患者可能出现血压偏低现象。滴注结束后 48 h 对肿瘤部位行激光照射治疗,72~96 h 内行第 2 次激光照射治疗。光敏剂输注过程中要注意避光。

4.5 胃镜等检查设备准备

食管癌 PDT 需于胃镜直视下进行,术前应确保胃镜主机能够正常运行,胃镜的送水、送气及吸引功能正常,以确保照射治疗正常进行。

4.6 患者准备

4.6.1 常规准备 术前为明确肿瘤范围、大小应对患者完善胃镜检查,方便制订相应光动力治疗计划,确定治疗方案。患者术前应禁食水 8~12 h。术前 30 min,皮下注射阿托品 0.5 mg 以减少分泌物。若患者有高血压、心脏病等老年病,或精神高度紧张的患者,建议静脉麻醉,建立静脉通路,心电监护仪监测生命体征。

4.6.2 签署知情同意书 为取得患者及家属的知情同意,需在术前详细告知患者及其家属 PDT 的利弊、替代治疗方案、完整的治疗过程、术中及术后的风险及并发症等,并签署手术知情同意书。

4.6.3 避光宣教 向患者及家属传达关于 PDT 治疗前后所需避光的时间和方法^[22-23]。①第 1 周:因为此阶段患者的皮肤和眼睛对紫外线极度敏感,需严格进行以下避光措施:患者应留在暗室内,若需照明,照明工具可为一个功率在 60 W 以下的黄炽灯泡台灯,并需佩戴墨镜,在确保与光源保持 2 m 以上安全距离时,可适当观看电视,同时对手机和电脑的使用加以限制。②第 2 周:面对明亮的光线,患者的眼睛依旧处于十分敏感的状态,依旧需要佩戴墨镜。此时患者皮肤对光线仍较敏感,不能直接暴露于阳光下,因为本周患者体内的药物开始代谢,要逐渐提高室内光线照射的亮度,直至恢复至正常的室内照明状态。本周在确保与光源保持 2 m 以上安全距离时,可适当观看电视,仍需对电脑或手机的使用加以限制。③第 3~4 周:此时患者的皮肤对光线仍具有一定的敏感度,不能面对强烈阳光直射和室内强光照明,晚上可外出活动,如果必须白天户外出行,建议选择阴天,或者避开光线最强的时间段,还应佩戴

透光率小于4%的墨镜、帽檐较宽的帽子、手套,尽量穿着长袖、长裤和袜子等能遮挡所有皮肤的衣物。即使普通室内的光线对患者无明显伤害,但仍需避免从窗户直射下的光线,需要悬挂窗帘或处在阴影之中。④30 d后:患者需进行光敏感试验。具体操作如下:患者将手放在一个纸袋内,在纸带上开一个直径约2 cm的小洞,将洞口对准阳光直射的方向,照射10 min。若皮肤在24 h内出现肿胀,发红或水疱,患者还需要继续为期2周的避光,并再次进行光敏感试验;若在24 h之内皮肤未出现以上状况,可逐渐恢复与阳光的接触。在第一天可尝试于阳光下暴露15 min,若无不良反应,可逐步增加暴露时间。治疗后初期建议患者避开阳光最强时段(10:00~14:00),在3个月内严禁进行日光浴,同时也禁止进行眼部检查。

5 操作步骤

能量密度决定了激光光敏剂产生光动力作用的强度;能量密度($J \cdot cm^{-2}$) = 功率密度($W \cdot cm^{-2}$) × 照射时间(s)。在进行光动力治疗时要根据目标病灶调节输出功率,并由激光功率计检测光输出端的实际输出功率(W)。

5.1 根治性 PDT

早期食管癌和食管癌前病变的患者进行光动力治疗的目的:在保留正常食管完整性的前提下达到完全缓解,以避免手术或放疗的创伤及副作用。患者先行胃镜检查,左侧卧位,咽部局麻或全身静脉麻醉后插入胃镜,观察食管病变情况,必要时可行NBI、卢戈氏液染色或放大胃镜检查以确定病变的位置、大小及边界,然后根据病变范围选择合适的柱状光纤(弥散端长度2.0~5.0 cm),计算并设定照射时间。通过活检孔插入柱状光纤,在进行激光照射时应尽量使光纤弥散端靠近病变位置,为了保证激光能充分覆盖病灶,照射范围需超过病变口肛两侧边缘至少0.5 cm。治疗结束后观察食管有无活动性出血或其他异常,如无异常退出胃镜。术后监测患者生命体征,为了防止术后胃酸反流损伤创面诱发出血等,建议术后常规使用PPI 1~2周,如患者炎症反应较重,必要时可使用激素和抗生素治疗^[6]。

功率密度:100~250 $mW \cdot cm^{-2}$,照射时间:900~1 200 s,能量密度:120~300 $J \cdot cm^{-2}$,可以根据病变范围适当补充激光照射的剂量。

5.2 姑息性 PDT

中晚期食管癌光动力治疗的目的:缓解食管梗阻、控制病情和延长生命。操作方法如下。

5.2.1 激光初次照射 患者行胃镜检查,取左侧卧

位,咽部局麻或全身静脉麻醉后插入胃镜,观察食管病变情况,确定病变的位置、大小及边界,然后根据病变的范围选择合适的柱状光纤(弥散端长度2.0~5.0 cm),计算并设定照射时间。若患者食管狭窄胃镜不能通过,可先行胃镜下探条或球囊扩张术^[6],或使用超细胃镜。激光照射时将病变置于视野中央,经活检孔插入柱状光纤,在进行激光照射时应尽量使光纤弥散端靠近病变位置,为了保证激光能充分覆盖病灶,照射范围需超过病变口肛两侧边缘至少0.5 cm。治疗结束后观察食管有无活动性出血或其他异常,如无异常退出胃镜。术后监测患者生命体征,为了防止术后胃酸反流损伤创面诱发出血等,建议术后常规使用PPI 1~2周,若患者炎症反应较重,必要时可使用激素和抗生素治疗^[6]。功率密度:300~400 $mW \cdot cm^{-2}$,照射时间:750~1 200 s,能量密度:225~480 $J \cdot cm^{-2}$ 。

5.2.2 复照 初次激光照射治疗后,对于需要复照的患者,可于24 h内进行。肿瘤表面的坏死组织对光动力治疗的疗效影响较大,所以在复照前要先清理坏死物。复照的剂量要根据肿瘤的大小和部位而定,根据病灶的具体情况适当地降低或升高剂量。

6 疗效评价

参考食管癌光动力治疗临床应用专家共识2020版疗效评价标准^[24]。

6.1 早期食管癌和癌前病变的 PDT 疗效评价

食管早期病变的疗效评价以胃镜和病理为主,以超声内镜为辅,可通过检测肿瘤的浸润深度进行判断。疗效评价标准中仅设完全缓解(complete response, CR)和疾病进展(progression disease, PD),CR为活检均阴性,PD为任意一点活检阳性。

6.2 中晚期食管癌姑息治疗 PDT 近期疗效评价

姑息治疗的疗效评价以实体瘤疗效评价标准(response evaluation criteria in solid tumors, RECIST标准)为基础^[25](见附录1),通过内镜下测量食管管腔直径和钡餐造影综合判断肿瘤大小和管腔狭窄的最小直径,也可以辅助超声内镜和吞咽指数进行判定。食管癌姑息治疗的PDT近期疗效评价于治疗后4周进行;8~12周后可进行重复治疗;评价标准中仅设部分缓解(partial response, PR)、病情稳定(stable disease, SD)和PD,不设CR。

①对于内镜可通过的中晚期食管癌,评价指标为内镜下测量食管狭窄段的最小直径,不需要吞咽困难评分辅助评价。

②对于内镜无法通过的中晚期食管癌,主要评价指标为内镜下测量或食管造影测量的最小管腔直

径,辅助评价指标为食管癌吞咽困难评分标准(Stooler 吞咽困难分级)^[24-25](见附录2)。

具体评价标准如下:①分别测量 PDT 治疗前后食管狭窄段的最小直径,PR 为治疗后最小直径增加 $\geq 30\%$;PD 为治疗后最小直径缩小 $\geq 20\%$;SD 为治疗后最小直径变化在 PR 和 PD 之间(内镜下观察食管腔直径的方法:以活检钳为参照标准,食管充分充气扩张后的 30~60 s 内,使用活检钳测量病变狭窄处的最小直径;用于食管造影的硫酸钡,以 $2\text{ g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 的浓度作为标准,如果怀疑患者合并食管瘘,也可用碘造影代替)。②记录患者治疗前后的吞咽困难评分,PR 为治疗后评分降低 ≥ 1 分;PD 为治疗后评分增加 ≥ 1 分;SD 为治疗后评分变化在 PR 和 PD 两者之间。

7 随访

早期食管癌患者治疗后 3 个月返院复诊,随访内容包括临床症状及体征、实验室检查、影像学检查、胃镜检查、病理等,需记录与光动力治疗相关的症状和不良事件。胃镜检查时在病变处活检,如无肿瘤残留,0.5 a 后随访 1 次,如病理持续阴性,以后每年随访 1 次,对于无法耐受胃镜检查或存在胃镜检查禁忌证的患者,可行食管新型细胞收集器检查。对于局部复发的表浅肿瘤患者及姑息治疗后患者,光动力治疗后 1 个月光敏试验阴性后复诊,随访内容同上,胃镜需观察组织坏死及修复情况,评估管腔狭窄程度及穿孔、出血风险,之后 2 a 之内 3~6 个月复查 1 次,2~5 a 间 6~12 个月复查 1 次。

8 术中与术后并发症及其防治

在光动力治疗过程中及其治疗后,发生并发症的概率与病灶的大小、形态、位置以及其与周围组织器官的解剖关系有着紧密的联系。此外,PDT 的参数设置及肿瘤坏死组织的清除方式也对并发症的发生产生影响。因此,在光动力治疗前,医师需对患者的一般健康状况以及局部肿瘤情况进行充分评估,并制定合适的治疗方案,以达到最大治疗效果,降低治疗风险。

8.1 光过敏反应

光敏反应的发生率为 5%~28%。临床上主要表现为皮肤在紫外线照射后,暴露部位出现晒伤样改变,如红斑、风团、丘疹,通常伴有瘙痒或灼痛。严重情况下,可能会出现糜烂、渗出或水泡等。后期可能会形成色素沉着。因此对患者进行避光方面的指导非常重要,在整个治疗过程中不可或缺。一旦出现光敏反应,应立即离开阳光照射,并对发热红肿的区域进行冷水湿敷,患者无须过度紧张,症状轻微的患

者通常可自行缓解;如果出现皮疹,可服用抗过敏药物,并局部外敷激素类的药膏进行治疗。对于肿胀明显或出现水疱等严重的光毒性反应,需静脉应用激素类药物,同时口服抗过敏药,并避免进一步的阳光暴露。

8.2 胸骨后疼痛

胸骨后疼痛是食管癌光动力治疗后常见的并发症之一,约有 30%~40% 的患者治疗后可能出现。早期疼痛通常与治疗区域组织出现反应性充血和水肿有关,而在后期,疼痛则可能是由于肿瘤坏死组织脱落后合并感染所引起的。对于病灶面积较大的患者,光动力治疗后通常可使用糖皮质激素减轻水肿反应。止痛药物的使用需根据患者 NRS (numerical rating scal, NRS) 评分,选择不同阶梯的镇痛药物进行治疗。同时需警惕食管瘘的发生,还要注意大出血的风险,尤其是晚期患者。

8.3 发热

一般为低热,主要原因是肿瘤组织坏死导致的全身炎症反应,通常不需要特别处理,或给予物理降温、口服解热镇痛药等对症治疗。如果出现高热或发热持续不退,应该考虑患者是否伴有感染和食管瘘等情况,需进行血常规、影像学等检查,并及时给予抗生素治疗,必要时可行胃镜下检查及治疗。

8.4 穿孔

穿孔后形成食管纵隔瘘或食管气管瘘是光动力治疗最严重的并发症之一,如肿瘤侵及食管壁全层,PDT 后肿瘤组织可能完全坏死脱落,进而引起穿孔,因此,治疗前需明确肿瘤的浸润深度及其与周围组织的毗邻关系。在激光照射后要密切监测患者有无发生不良反应,一旦发生穿孔,应立刻停止进食进水,建立全胃肠外静脉营养,并及时给予抗感染治疗,必要时可以考虑胃肠营养管置入、放置食管覆膜支架或经皮胃(空肠)造瘘。

8.5 出血

光动力治疗后,肿瘤变性坏死时伴随的血性渗出属于正常现象。如肿瘤侵犯大血管则需谨慎,治疗后有可能引起大血管破裂。一旦发生出血,应密切监测患者的生命体征,采取侧卧位以保持呼吸道通畅,并迅速建立有效的静脉输液通道,使用血凝酶等止血药物,可以通过内镜或介入方式进行止血,必要时需考虑手术止血。

8.6 食管瘢痕狭窄

食管癌患者在光动力治疗后,形成局部瘢痕狭窄的发生率较高,主要因为 PDT 导致病变坏死后,组织修复发生纤维化。有放疗史或多次进行 PDT 的

患者,食管瘢痕狭窄的发生率会增加。根据患者食管狭窄的部位、程度和长度,可通过食管狭窄扩张术或放置食管支架来缓解症状。

8.7 其他

食管中下段临近心脏,管壁较薄,而且透光性良好,在该部位进行 PDT,激光可能波及心脏及其包膜,从而引起心律失常、心包积液或心功能衰竭等并发症,虽然此类并发症较为罕见,但术前也要全面评估患者的心功能,并向患者及其家属告知潜在的风险和意外。在治疗中一旦出现具有临床意义的心律失常和/或心力衰竭,需立刻中止治疗,密切心电监测,积极对症处理,必要时请心内科会诊。如果发生心包积液等情况,应严密观察并积极治疗,必要时心包穿刺引流。此外,还可能造成纵隔炎、胸腔积液等并发症,需根据患者病情进行对症处理。

9 PDT 与其他疗法联合应用

9.1 PDT 与放疗

PDT 联合放疗具有协同效果,对于放疗后局部残留或治疗后局部复发的患者,在 8~12 周后进行光动力治疗可以显著提高 CR 和 OS。在临床上放化疗效果不佳的患者,PDT 可以作为一种理想的补救性治疗方案^[26]。此外,对于美国东部肿瘤协作组(eastern cooperative oncology group, ECOG)评分 ≥ 2 、无法耐受手术、放疗的患者和老年患者,PDT 可作为局部治疗的首选方法之一^[27-28]。

9.2 PDT 与化疗

化学光动力疗法(chemo-photodynamic therapy, CPT),是将 PDT 与化疗相结合的治疗方式,两者联用可以显著增强治疗效果,发挥协同作用。作用机制包括:①肿瘤细胞对光动力疗法致敏;②干扰存活肿瘤细胞或基质细胞中由光动力效应引发的细胞保护性分子反应。微创性和选择性毒性是 PDT 的突出优势,但与化疗联合使用时可能会引发非选择性的毒性反应。肿瘤的缺氧环境是影响化疗和光动力疗法治疗效果的主要因素之一,而纳米光敏剂等新型光敏剂的开发将有望解决这一问题^[29-31]。

9.3 PDT 与免疫治疗

PDT 不仅能够通过产生活性氧直接杀伤肿瘤细胞,还能产生多种抗肿瘤作用。尤其是在光动力治疗后,肿瘤细胞大量死亡会引起机体的免疫反应,包括免疫效应细胞的重新分布与激活、细胞因子的表达与分泌以及记忆 T 淋巴细胞的转化,免疫检查点抑制剂能进一步增强抗肿瘤效应^[32]。

9.3.1 PDT 与树突状细胞 肿瘤免疫治疗(cancer immunotherapy, CIT)成功的关键之一是树突状细胞

(dendritic cells, DC)抗原表达的水平。树突状细胞会吞噬肿瘤部位的肿瘤相关抗原(tumor-associated antigens, TAA),然后迁移至肿瘤引流淋巴结,激活 T 细胞^[33]。Liu 等^[34]利用肿瘤细胞与树突状细胞融合产生的混合细胞膜(cytoplasmic membranes, FMs),具有与原始癌细胞相同的肿瘤自我定位特性,FMs 包裹纳米热敏剂在双侧荷瘤小鼠模型中能够引发持久的免疫反应,从而抑制纳米热敏剂诱导的 PDT 治疗后原发肿瘤的复发。PDT 是一种非常有前景的基于 DC 的免疫治疗方案。

9.3.2 PDT 与 PD-L1/PD-1 PDT 通过损伤血管内皮细胞,改变肿瘤微环境的免疫状态,从而增强免疫检查点的抑制效果。PDT 显著提升了 PD-L1/PD-1 抑制血管生成的作用,并通过激发局部和全身的抗肿瘤反应,从而消除原发性肿瘤以及播散性转移^[35]。这些研究结果为光动力疗法与免疫治疗的联合应用提供了理论依据。

9.4 PDT 与硒化铜复合纳米符合物

研究表明,机体会在组织温度上升至 45 °C 时启动热休克反应,通过生成热休克蛋白来抵御早期的热损伤效应;但是,当温度进一步升高至 46~52 °C 时,微血管血栓形成导致的缺血会引发细胞迅速死亡;而当温度超过 60 °C 时,蛋白质变性以及细胞膜破坏将迅速导致细胞死亡。单独使用光热治疗存在一定局限性,比如无法彻底消灭所有肿瘤细胞,可能损伤周围的健康组织及材料的生物安全性问题等;通过将铁死亡疗法与 PTT、PDT、放化疗、靶向治疗等方法联合构建协同治疗体系可以在体内外展现出了良好的治疗效果。

9.5 光动力治疗与其他药物的联合作用

虽然相比于化疗或放疗,PDT 具有副作用小、耐药性低以及组织选择性良好等优势,但与光敏剂(photosensitizer, PS)相关的某些局限性仍然制约了其在肿瘤治疗领域的推广。Li 等的研究表明,双氢青蒿素(Dihydroartemisinin, DHA)通过抑制 NF- κ B/HIF-1 α /VEGF 通路,对 PDT 有协同作用,显著提高肿瘤细胞对该疗法的敏感性^[36]。此外,研究发现二甲双胍能够通过改善肿瘤的氧合状态,从而提高光动力的治疗效果^[37]。Jenni 等通过细胞研究表明,叶酸与 PS 联合能增强其靶向性,80%的细胞在照射 30 min 后死亡,其光毒性效果是非靶向 PS 的 4 倍^[38]。随着酞菁锌(zinc phthalocyanine, ZnPc)、卟啉钠和四苯基细菌叶绿素(tetraphenyl bacteriochlorin, TCTB)等新型光敏剂在临床研究中的应用^[39-42],PDT 有望成为肿瘤治疗中的重要手段。

免责声明:本共识基于现有研究结果制定,临床遇有特殊情况时可不必要完全参照。

主要执笔者:

高社干(河南科技大学临床医学院,河南科技大学第一附属医院)

董彩虹(河南科技大学临床医学院,河南科技大学第一附属医院)

单探幽(河南科技大学临床医学院,河南科技大学第一附属医院)

参与共识起草专家名单(以姓氏笔画为序):

王昌惠(上海市第十人民医院)

王秀丽(上海市皮肤病医院)

王洪武(应急总医院)

牛洪欣(山东省肿瘤医院)

白冲(海军军医大学附属长海医院)

龙发(中国科学院大学深圳医院)

刘彪(河南科技大学临床医学院,河南科技大学第一附属医院)

张华平(福建医科大学附属第二医院)

张梦曦(河南科技大学临床医学院,河南科技大学第一附属医院)

吕莉萍(安徽省胸科医院)

孙加源(上海市胸科医院)

陈良安(解放军总医院第一医学中心)

李强(同济大学附属东方医院)

李长岭(中国医学科学院肿瘤医院)

李王平(空军军医大学唐都医院)

李黎波(南方医科大学中西医结合医院)

李婉莹(河南科技大学临床医学院,河南科技大学第一附属医院)

宋小莲(上海市第十人民医院)

邹珩(应急总医院)

周红梅(广东医科大学附属中山医院)

周炎(安徽医科大学)

林存智(青岛大学附属医院)

林殿杰(山东省立医院)

杨华平(湖南湘雅医院)

郑颖娟(郑州大学第一附属医院)

范惠珍(宜春市人民医院)

胡成平(湖南湘雅医院)

胡韶山(哈尔滨医科大学附属第二医院)

贾瑞诺(河南科技大学临床医学院,河南科技大学第一附属医院)

顾兴(空军军医大学唐都医院)

顾瑛(解放军总医院第一医学中心)

徐锋(沧州市人民医院)

郭述良(重庆医科大学第一附属医院)

袁小志(河南科技大学临床医学院,河南科技大学第一附属医院)

曹彬(青岛大学附属医院)

曾奕明(福建医科大学附属第二医院)

赖国祥(联勤保障部队第九医院)

参考文献:

- [1] SILVA AP, NEVES CL, SILVA EDA, et al. Effects of methylene blue-mediated photodynamic therapy on a mouse model of squamous cell carcinoma and normal skin [J]. Photodiagnosis Photodyn Ther, 2018, 23: 154-164.
- [2] DOEPFNER JM, MICHELS S, GRAF N, et al. Photodynamic therapy in combination with intravitreal ziv-aflibercept and aflibercept injection in patients with chronic or repeatedly recurrent acute central serous chorioretinopathy: a single-center retrospective study [J]. Clin Ophthalmol, 2018, 12: 1301-1309.
- [3] NGUYEN K, KHACHEMOUNE A. An update on topical photodynamic therapy for clinical dermatologists [J]. J Dermatolog Treat, 2019, 30(8): 732-744.
- [4] 韩晶, 冯笑山, 高社干, 等. 光动力学疗法联合化疗药物对 SHEEC 细胞系抑制作用的研究 [J]. 河南医学研究, 2008, 17(2): 102-104.
- [5] DE SOUZA AL, MARRA K, GUNN J, et al. Comparing desferrioxamine and light fractionation enhancement of ALA-PpIX photodynamic therapy in skin cancer [J]. Br J Cancer, 2016, 115(7): 805-813.
- [6] 冯笑山, 高社干, 陈书昌, 等. 食管/贲门癌内镜下光动力治疗光照时机选择的临床研究 [J]. 中国内镜杂志, 2006, 12(11): 1121-1127.
- [7] TAMPA M, SARBU MI, MATEI C, et al. Photodynamic therapy: a hot topic in dermato-oncology [J]. Oncol Lett, 2019, 17(5): 4085-4093.
- [8] CORTI L, SKARLATOS J, BOSO C, et al. Outcome of patients receiving photodynamic therapy for early esophageal cancer [J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2000, 47(2): 419-424.
- [9] LUKETICH JD, CHRITIE NA, BUENAVERNURA PO, et al. Endoscopic photodynamic therapy for obstructing esophageal cancer: 77 cases over a 2-year period [J]. Surg Endosc, 2000, 14(7): 653-657.
- [10] MOGHISSI K, DIXON K, THORPE JA, et al. The role of photodynamic therapy (PDT) in inoperable oesophageal cancer [J]. Eur J Cardiothorac Surg, 2000, 17(2): 95-100.
- [11] 王洪武, 胡韶山, 胡效坤, 等. 中国肿瘤整合诊治技术指南·光动力学疗法 [M]. 天津: 天津科学技术出版社, 2023: 18-19.
- [12] MOGHISSI K, KATE DIXON. Photodynamic Therapy (PDT) in esophageal cancer: a surgical view of its indications based on 14 years experience [J]. Technol Cancer Res Treat, 2003, 2

- (4):319-326.
- [13] FILONENKO EV, SOKOLOV VV, CHISSOV VI, et al. Photodynamic therapy of early esophageal cancer [J]. Photodiagnosis Photodyn Ther, 2008, 5(3):187-190.
- [14] YANG PW, CHIANG TH, HSIEH CY, et al. The effect of ephrin-A1 on resistance to photofrin-mediated photodynamic therapy in esophageal squamous cell carcinoma cells [J]. Lasers Med Sci, 2015, 30(9):2353-2361.
- [15] GRAY J, FULLARTON GM. Long term efficacy of photodynamic therapy (PDT) as an ablative therapy of high grade dysplasia in Barrett's oesophagus [J]. Photodiagnosis Photodyn Ther, 2013, 10(4):561-565.
- [16] ERTAN A, ZAHEER I, CORREA AM, et al. Photodynamic therapy vs radiofrequency ablation for Barrett's dysplasia: efficacy, safety and cost-comparison. [J] World J Gastroenterol, 2013, 19(41):7106-7113.
- [17] YANAGITA T, HIKICHI T, NAKAMURA J, et al. Novel photodynamic therapy for esophageal squamous cell carcinoma following radiotherapy [J]. Life (Basel), 2023, 13(6):1276.
- [18] HYEON YY, YOUNG KC, HYE JC, et al. Role of photodynamic therapy in the palliation of obstructing esophageal cancer [J]. Korean J Intern Med, 2012, 27(3):278-284.
- [19] HATOGAI K, YANO T, KOJIMA T, et al. Salvage photodynamic therapy for local failure after chemoradiotherapy for esophageal squamous cell carcinoma [J]. Gastrointest Endosc, 2016, 83(6):1130-1139.
- [20] BARR H, KENDALL C, STONE N. Photodynamic therapy for esophageal cancer: a useful and realistic option [J]. Technol Cancer Res Treat, 2003, 2(1):65-76.
- [21] LINDENMANN J, MATZI V, NEUBOECK N, et al. Individualized, multimodal palliative treatment of inoperable esophageal cancer: clinical impact of photodynamic therapy resulting in prolonged survival [J]. Lasers Surg Med, 2012, 44(3):189-198.
- [22] SADANALA K, CHATURVEDI PK, SEO YM, et al. Sono-photodynamic combination therapy: a review on sensitizers [J]. Anticancer Res, 2014, 34(9):4657-4664.
- [23] MANOTO SL, HOURELD NN, ABRAHAMSE H, et al. Resistance of lung cancer cells grown as multicellular tumour spheroids to zinc sulfophthalocyanine photosensitization [J]. Int J Mol Sci, 2015, 16(5):10185-10200.
- [24] 中国抗癌协会肿瘤光动力治疗专业委员会. 食管癌光动力治疗临床应用专家共识 [J]. 食管疾病, 2020, 2(1):1-7.
- [25] EISENHAUERA EA, THERASSEB P, BOGAERTSC J, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1) [J]. Eur J Cancer, 2009, 45(2):228-247.
- [26] YANG PW, CHIANG TH, HSIEH CY, et al. The effect of ephrin-A1 on resistance to photofrin-mediated photodynamic therapy in esophageal squamous cell carcinoma cells [J]. Lasers Med Sci, 2015, 30(9):2353-2361.
- [27] HATOGAI K, YANO T, KOJIMA T, et al. Local efficacy and survival outcome of salvage endoscopic therapy for local recurrent lesions after definitive chemoradiotherapy for esophageal cancer [J]. Radiat Oncol, 2016, 11(31):13014-13016.
- [28] KHANGURA SK, GREENWALD BD. Endoscopic management of esophageal cancer after definitive chemoradiotherapy [J]. Dig Dis Sci, 2013, 58(6):1477-1485.
- [29] YANO T, MUTO M, MINASHI K, et al. Long-term results of salvage photodynamic therapy for patients with local failure after chemoradiotherapy for esophageal squamous cell carcinoma [J]. Endoscopy, 2011, 43(8):657-663.
- [30] SUN B, CHEN Y, YU H, et al. Photodynamic PEG-coated ROS-sensitive prodrug nanoassemblies for core-shell synergistic chemo-photodynamic therapy [J]. Acta Biomater, 2019, 92:219-228.
- [31] CARUSO E, CERBARA M, MALACARNE MC, et al. Synthesis and photodynamic activity of novel non-symmetrical diaryl porphyrins against cancer cell lines [J]. J Photochem Photobiol B, 2019, 195:39-50.
- [32] CHENG H, FAN GL, FAN JH, et al. Self-delivery chimeric peptide for photodynamic therapy amplified immunotherapy [J]. Macromol Biosci, 2019, 19(4):e1800410.
- [33] IM S, LEE J, PARK D, et al. Hypoxia-triggered transforming immunomodulator for cancer immunotherapy via photodynamically enhanced antigen presentation of dendritic cell [J]. ACS Nano, 2019, 13(1):476-488.
- [34] LIU WL, ZOU MZ, LIU T, et al. Expandable immunotherapeutic nanoplatfoms engineered from cytomembranes of hybrid cells derived from cancer and dendritic cells [J]. Adv Mater, 2019, 1(18):e1900499.
- [35] BAO R, WANG Y, LAI J, et al. Enhancing Anti-PD-1/PD-L1 immune checkpoint inhibitory cancer therapy by CD276-targeted photodynamic ablation of tumor cells and tumor vasculature [J]. Mol Pharm, 2019, 16(1):339-348.
- [36] LI Y, SUI H, JIANG C, et al. Dihydroartemisinin increases the sensitivity of photodynamic therapy via NF- κ B/HIF-1 α /VEGF pathway in esophageal cancer cell in vitro and in vivo [J]. Cell Physiol Biochem, 2018, 48(5):2035-2045.
- [37] YAO H, ZHANG S, GUO X, et al. A traceable nanoplatfom for enhanced chemo-photodynamic therapy by reducing oxygen consumption [J]. Nanomedicine, 2019, 20:101978.
- [38] JENNI S, SOUR A, BOLZE F, et al. Tumour-targeting photosensitisers for one-and two-photon activated photodynamic therapy [J]. Org Biomol Chem, 2019, 17(27):6585-6594.
- [39] KUZNYIAK W, SCHMIDT J, GLAC W, et al. Novel zinc phthalocyanine as a promising photosensitizer for photodynamic treatment of esophageal cancer [J]. Int J Oncol, 2017, 50(3):953-963.
- [40] SHI R, LI C, JIANG Z, et al. Preclinical study of antineoplastic sinoporphyrin sodium-PDT via in vitro and in vivo models [J].

- Molecules, 2017, 22(1):112.
- [41] ZHANG CY, ZHANG LJ, LI JW, et al. In vitro and in vivo antitumor activity of a novel chlorin derivative for photodynamic therapy[J]. Neoplasma, 2016, 63(1):37-43.
- [42] ZHANG LJ, O' SHEA D, ZHANG CY, et al. Evaluation of a bacteriochlorin-based photosensitizer's anti-tumor effect in vitro and in vivo[J]. J Cancer Res Clin Oncol, 2015, 141(11): 1921-1930.

附录1 实体肿瘤的疗效评价标准 RECIST 指南(版本 1.1)

缓解标准:

靶病灶的评价:

完全缓解 (complete response, CR): 所有靶病灶消失。所有病理学淋巴结 (无论是靶淋巴结或者非靶淋巴结) 的短轴直径都必须降到 10 mm 以下;

部分缓解 (partial response, PR): 以基线直径总和为参考值, 靶病灶的直径总和至少减少 30%;

疾病进展 (progression disease, PD): 以研究中最小直径总和为参考值 (该值可包括基线直径总和), 靶病灶的直径总和至少增加了 20%;

疾病稳定 (stable disease, SD): 靶病灶减少值不足以达到部分缓解, 且增加值不足以达到疾病进展的状态。

附录2 Stooler 吞咽困难分级

0级: 无吞咽困难症状、能进各种食物;

I级: 偶尔发生吞咽困难, 能进软食;

II级: 能进半流质饮食;

III级: 仅能进流质饮食;

IV级: 不能进食, 水也无法咽下。