

胰腺癌的光动力学治疗

丁新民, 顾 瑛, 刘凡光

丁新民, 顾瑛, 刘凡光, 中国人民解放军总医院激光科 北京市 100853
项目负责人: 顾瑛, 100853, 北京市复兴路 28 号, 中国人民解放军总医院激光科.
电话: 010-66939394
收稿日期: 2002-11-06 接受日期: 2002-11-16

摘要

胰腺癌的发病率有逐年增高的趋势,但目前对胰腺癌的处理疗效欠理想.光动力学治疗(Photodynamic therapy, PDT)有望成为胰腺癌综合治疗中可选择的手段之一,研究发现光敏剂可在胰腺癌组织内有选择性滞留,PDT后可引起胰腺癌组织坏死,延长患者的生存期.PDT胰腺癌主要并发症为穿刺部位的疼痛、出血和术后胆道梗阻.

丁新民, 顾瑛, 刘凡光. 胰腺癌的光动力学治疗. 世界华人消化杂志 2003;11(10):1621-1623

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/11/1621.asp>

0 引言

胰腺癌主要是指胰腺外分泌腺癌,约占各种肿瘤发病率的1-4%,消化道肿瘤的8-10%.全球胰腺癌的发病率有逐年增高的趋势,近20a来我国胰腺癌的发病率已增加1-5倍.2000年的胰腺癌死亡率,在美国已位列因肿瘤死亡的第4位,我国为第5-7位.胰腺癌的首选方法为手术切除,但胰腺癌多不易早期发现,手术切除率较低,约5-20%,手术时已有40-50%以上为晚期和出现远处转移.胰腺癌的手术复杂,手术相关的死亡率约3-8%,术后并发症发生率达20%以上.且手术的效果也不甚理想,术后中位生存期为13-17mo,5a生存率仅5-15%.胰腺癌是放、化疗不敏感型肿瘤,化疗、放疗或二者联合,对患者的生存期延长并不明显.虽手术、放疗、化疗或综合治疗后,胰腺癌的预后仍较差,诊断后的1a生存率约10%,中位生存期没有转移和有转移的分别为6-10mo和3-6mo^[1-3].可见,要提高胰腺癌患者的生存率,还有必要寻求新的治疗方法.最近的临床研究发现,光动力学治疗有望成为治疗胰腺癌的新手段^[4].

1 PDT 概述

PDT是1970年代初发展起来的一种治疗肿瘤的方法,是指光敏剂(Photosensitizer)进入人体后,可有选择性的聚集在肿瘤组织,被照射在肿瘤组织的合适波长光激发后,在肿瘤组织内发生一系列的光化学反应,产生一些中间活性物质,而发挥治疗肿瘤作用.目前普遍认为这些中间活性物质主要为活性氧物质(reactive oxygen

species, ROS).PDT治疗肿瘤主要通过三方面机制:(1)直接杀死肿瘤细胞;(2)破坏肿瘤组织内的血管,阻断肿瘤的血供;(3)免疫调节作用^[5].

光敏剂是指能吸收特定波长光的能量并传递给周围的分子,从而产生活性氧等毒性物质的一类化学物质.血卟啉衍生物(HPD)类是最常用的第一代光敏剂,目前已有加拿大、美国、俄罗斯、法国、荷兰和日本等多国政府批准应用于多种肿瘤的治疗,其中光敏素II(Photofrin II, PII)是被最广泛应用的HPD类光敏剂之一^[4].HPD类光敏剂在临床上应用还存在一些缺陷:如他们多为混合物,储存的条件和时间不同,最终成分可不相同;他们的最长激发波长在630nm,此波长穿透的组织深度有限(小于0.5cm),限制了PDT在较大肿瘤上的应用;PII只有注射剂量的0.1-3%集聚在肿瘤组织,组织选择性差,而在皮肤内的滞留时间超过2mo,需避光时间长^[6].因此在第一代光敏剂的基础上,相继开发了第二、三代光敏剂.第二代光敏剂有卟啉(Porphyrin)和卟啉相关化合物(Porphyrin related compounds),如苯并卟啉衍生物单酸(BPD-MA, Verteporfin)、酞菁类(Phthalocyanines)、四间-羟基苯基二氢卟吩(Temoporfin, m-THPC),德州卟啉(Texaphyrins)、N-天门冬酰基二氢卟吩e6(N-aspartyl chlorin e6, NPe6),金丝桃素(hypericin)等.第二代光敏剂在对组织的选择性、单线氧的产率和受激发的波长方面,较第一代光敏剂有所改善.目前他们多处在临床I-III期研究阶段,尚无批准正式临床应用^[7].第三代光敏剂是在第二代光敏剂的基础上交联上特殊的物质,更加提高了对肿瘤组织的选择性.交联上的物质简单的有多聚体(Polymers)和脂质体(Liposomes),复杂的有肿瘤组织表达的抗原或受体相应的抗体或配体等.目前第三代光敏剂多处在实验室研究阶段.光敏剂在能量的传递过程还可产生荧光,因此除治疗外尚可用于检测.

2 PDT 胰腺癌的实验研究

早在1987年就有PDT胰腺癌的实验研究报道^[8].细胞或动物实验发现,第一代光敏剂^[9]和第二代光敏剂的酞菁(PC)^[10]、脱镁叶绿素甲酯酸A(Pheophorbide A, PH-A)^[11,12]、m-THPC^[13,14]、5-氨基乙酰丙酸(5-ALA)^[15]及金丝桃素^[16]等,均是PDT胰腺癌有效的光敏剂.

Schroder et al用¹²⁵I标记的二血卟啉醚(DHE),经血管注入叙利亚金鼠3h后,胰腺癌区域的DHE浓度是非肿瘤区域的2.4倍.PDT后,胰腺的肿瘤区域发生广

泛的坏死,而正常区域无明显的变化,但高达57% (4/7)动物发生十二指肠和空肠穿孔而引起死亡^[9]. Chatlani et al^[10]应用化学提取和荧光显微镜检测发现,偶氮丝氨酸(azaserine)诱导的仓鼠胰腺腺组织内酞菁的浓度比正常胰腺组织高. PDT造成正常胰腺组织坏死的参数(光敏剂的给药浓度和光剂量)阈值是造成胰腺癌组织坏死的7倍,除与酞菁在肿瘤区域的浓度较高外,也可能与正常组织表达抗单线氧物质相关. Aprahamian et al^[11]给Lewis小鼠静注3 mg/kg⁻¹ PH-A 24 h后,胰腺癌组织滞留的浓度是正常胰腺组织的6.7倍. 在小鼠体内PH-A主要被网状内皮系统吸收,皮肤的浓度很低,提示PH-A引起皮肤光敏反应较弱,比第一代光敏剂更适合于胰腺癌的治疗.如PH-A剂量提高为9 mg/kg⁻¹,静注24 h后偶氮丝氨酸诱导的胰腺癌组织内的PH-A的浓度是正常胰腺组织内的13.5倍. 治疗组的9只小鼠中有6只生存期超过120 d,而对照组的36只荷瘤小鼠均在35 d内死亡($P < 0.01$). PDT后正常胰腺和肝门区未受明显损伤,但均发生不同程度的十二指肠损伤^[12]. Milkvy et al研究发现, mTHPC在肿瘤组织中约4-5 d达到最高浓度,而在正常胰腺组织只需2-4 d. 可用mTHPC在不同组织达到最高浓度的时间差,来提高PDT时选择性. mTHPC-PDT后约3 d,肿瘤坏死区域的直径达到最大. 相同PDT参数下肿瘤坏死的直径与激光照射的方法有一定的关系,持续(continuous)照射坏死直径约8.7 mm,间隙性(fractionated)照射约可达12.4 mm. mTHPC-PDT后主要并发症为十二指肠穿孔,偶有可逆性的胆道梗阻^[13,14].

应用这些光敏剂进行PDT对靶组织有一定的选择性,这可能与光敏剂在靶组织内分布的特性及靶组织自身的特性相关. 动物实验也揭示,十二指肠穿孔是PDT后主要的并发症,此致命性的并发症在一定程度上阻碍了胰腺癌PDT进一步的临床研究.

3 PDT胰腺癌的临床研究

Bown et al考虑到实验研究所用的动物多为啮齿类动物,人类的十二指肠壁要比啮齿类动物的厚,理论上人类胰腺癌PDT后发生十二指肠穿孔的机率会低一些. 因此他们从1996-11开始开展PDT胰腺癌的临床研究,最近报道了16例胰腺癌患者PDT的I期临床研究结果^[4]. 这是目前首次也是惟一的一项PDT胰腺癌的临床研究报道,为PDT胰腺癌适应证的选择、具体操作及术后情况的了解提供了一定的帮助.

3.1 入选患者的情况(适应证) 纳入的病例均已不适宜手术治疗,但有远处转移或预期寿命小于3 mo的病例排除在外, PDT前患者Karnofsky状态评分超过60%,也未经任何治疗. 本组临床研究的病例均来自伦敦Middlesex医院胰腺胆道科,共有16例,年龄46-77岁(中位年龄66岁). 11例是胰头癌,3例为壶腹周围癌(其中2例已浸润到胰头),另外2例为原发部位不详的

胰头部位肿瘤,所有患者均经病理证实. 根据UICC的TNM分期, I期2例, II期8例, III期6例. 经ERCP和双时相对比增强螺旋CT检查及胰腺外科医生会诊,所有患者均不能手术,不能手术的原因,14例为肿瘤浸润大血管(肠系膜上静脉12例,肠系膜上动脉3例,门静脉6例,胃十二指肠动脉2例),2例无大血管浸润但一般情况差. 在PDT前已明确诊断的时间1-5 mo(平均2.5 mo),多是诊断后不能确定最佳治疗方案而延误了时间.

3.2 PDT的操作 此项研究所选用的光敏剂为mTHPC,理由是他们的动物实验发现mTHPC导致肿瘤坏死的直径最大,且所需的光功率也最小-即mTHP所需的照光时间最短. mTHPC经专用的溶剂溶解并用特定的滤器滤过后,以0.15 mg/kg⁻¹剂量缓慢静脉注射. mTHPC注射3 d后,进行照光. 照光前给予镇静剂和镇痛剂,局麻后在B超和CT双重引导和定位下,经上腹部皮肤插入6枚以上19G穿刺针,各穿刺针均达肿瘤的最深处,针尖的间距约1.5 cm,穿刺针的数量由肿瘤大小和部位所决定. 激光通过光束分离器(beam splitter)耦合入四根0.4 mm的光纤中,光纤通过穿刺针导入,超出针头3 mm直接与肿瘤组织接触. 确定穿刺针和光纤位置无误,每根光纤给予功率100 mW(此功率光纤周围的血液凝固作用最弱,光纤能量可最大限度传送于组织),当能量达到预定目标后,CT引导下后退穿刺针和光纤1 cm,应用相同的功率和能量照光,保证照光范围基本覆盖整个肿瘤组织,每个点预定的照光能量约20-40 J(能量增加,肿瘤坏死的直径并不增加而并发症增多,因此有13例患者所用能量为20 J),每例患者总能量的范围40-480 J(中位能量240 J). 1例壶腹部癌患者,第一次经皮穿刺插入的光纤基本滑入癌旁的正常胰腺组织而未行PDT,之后在内镜引导下把弥漫性光纤插入远端的胆总管进行照射.

3.3 PDT后的情况 PDT后患者的生存期4-30 mo(中位9.5 mo),有1例随访31 mo仍存活. 诊断后的生存期6-34 mo(中位12.5 mo),1例已超过35 mo仍存活. 有3例患者PDT恢复后进行了化疗,他们的生存期分别为11 mo、12 mo和15 mo. 应用双时相对比增强螺旋CT监测PDT后反应,治疗区出现新的非增强区域(对1例患者的非增强区针吸活检提示为坏死的肿瘤,但活检引起患者的不适和少量出血,因此随后患者没有进行活检),10例患者在治疗区周围出现水肿. 多数的肿瘤坏死区恢复后,大小没有变化,有3例因坏死物吸收而皱缩.

PDT后所有患者均出现上腹痛,多需使用鸦片类镇痛剂才能缓解,腹痛多在48 h内缓解. 5例患者PDT后出现腹泻(其中3例PDT前就有间歇性腹泻),经胰腺功能替代治疗后治愈. PDT后有1例需胰岛素替代治疗,1例需口服降糖药治疗. PDT后住院时间方面,1例因消化道大出血而住院26 d,1例因持续性厌食需

胃造口喂养而住 30 d, 其他患者住院时间为 5-9 d (中位 7 d). PDT 前所有患者均有梗阻性黄疸, 经放胆道支架而缓解. PDT 后可使支架变形, 本组 6 例行预防性更换胆道支架, 3 例发生胆管炎(其中 2 例胆管远端塑料支架受到狭窄的十二指肠明显挤压, 重置支架存在技术上的困难), 3 例进展为难治性梗阻性黄疸. 本组虽有十二指肠壁的坏死, 约 PDT 6 wk 后基本已愈合, 并未发生动物实验常见的十二指肠穿孔, 但有 2 例因坏死面积较大愈合后出现了十二指肠狭窄. 6 例患者在穿刺的部位出现了出血, 有 2 例需输血纠正. 胰腺炎不是常见的并发症, 本组 PDT 后均未发生. 有 1 例患者在穿刺部位出现肿瘤种植, 经局部切除和放疗治愈. 本组未发生 PDT 相关的死亡.

可见 PDT 可引起胰腺癌组织坏死, 延长患者的生存期. PDT 术后的并发症主要为疼痛、胆道梗阻和出血. PDT 后仍可联合化疗等.

总之, PDT 胰腺癌技术要求高, 且胰腺附近重要脏器和血管较多, 如操作不慎可带来严重的并发症, 因此 PDT 应用于胰腺癌的治疗, 尚需更多的临床研究来权衡其利弊. 但应用目前的手段(手术、化疗和放疗)综合治疗胰腺癌的疗效欠佳时, PDT 有望成为胰腺癌综合治疗中可选择的方法之一.

4 参考文献

- Schafer M, Mullhaupt B, Clavien PA. Evidence-based pancreatic head resection for pancreatic cancer and chronic pancreatitis. *Ann Surg* 2002;236:137-148
- Heinemann V. Present and future treatment of pancreatic cancer. *Semin Oncol* 2002;29:23-31
- 刘民培, 马景云, 潘伯荣, 马连生. 中国胰腺癌的研究. *世界华人消化杂志* 2001;9:1103-1109
- Bown SG, Rogowska AZ, Whitelaw DE, Lees WR, Lovat LB, Ripley P, Jones L, Wyld P, Gillams A, Hatfield AW. Photodynamic therapy for cancer of the pancreas. *Gut* 2002;50:549-557
- Dougherty TJ, Gomer CJ, Henderson BW, Jori G, Kessel D, Korbek M, Moan J, Peng Q. Photodynamic therapy. *J Natl Cancer Inst* 1998;90:889-905
- Moore JV, West CM, Whitehurst C. The biology of photodynamic therapy. *Phys Med Biol* 1997;42:913-935
- Sharman WM, Allen CM, van LJE. Photodynamic therapeutics: basic principles and clinical applications. *DDT* 1999;4:507-517
- Mang TS, Wieman TJ. Photodynamic therapy in the treatment of pancreatic carcinoma: dihematoporphyrin ether uptake and photobleaching kinetics. *Photochem Photobiol* 1987;46:853-858
- Schroder T, Chen IW, Sperling M, Bell RH Jr, Brackett K, Joffe SN. Hematoporphyrin derivative uptake and photodynamic therapy in pancreatic carcinoma. *J Surg Oncol* 1988;38:4-9
- Chatlani PT, Nuutinen PJ, Toda N, Barr H, MacRobert AJ, Bedwell J, Bown SG. Selective necrosis in hamster pancreatic tumours using photodynamic therapy with phthalocyanine photosensitization. *Br J Surg* 1992;79:786-790
- Whitaker CJ, Battah SH, Forsyth MJ, Edwards C, Boyle RW, Matthews EK. Distribution of pheophorbide A in normal tissues and in an experimental pancreatic cancer in rats. *Anticancer Drug Des* 1993;8:101-114
- 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
- Mikvy P, Messmann H, Pauer M, Stewart JC, Millson CE, MacRobert AJ, Bown SG. Distribution and photodynamic effects of meso-tetrahydroxyphenylchlorin (mTHPC) in the pancreas and adjacent tissues in the Syrian golden hamster. *Br J Cancer* 1996;73:1473-1479
- Mikvy P, Messman H, MacRobert AJ, Pauer M, Sams VR, Davies CL, Stewart JC, Bown SG. Photodynamic therapy of a transplanted pancreatic cancer model using meta-tetrahydroxyphenylchlorin (mTHPC). *Br J Cancer* 1997;76:713-718
- 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
- Liu CD, Kwan D, Saxton RE, McFadden DW. Hypericin and photodynamic therapy decreases human pancreatic cancer in vitro and in vivo. *J Surg Res* 2000;93:137-143