

DOI:10.11798/j.issn.1007-1520.201502001

· 专家论坛 ·

光动力疗法在头颈部恶性肿瘤中的合理应用

赵素萍, 徐婧, 唐瑶云, 吴平

(中南大学湘雅医院耳鼻咽喉头颈外科, 耳鼻咽喉重大疾病研究湖南省重点实验室, 湖南长沙 410008)

中图分类号: R454; R739.91 文献标识码: C 文章编号: 1007-1520(2015)02-0085-03



专家简介 赵素萍 中南大学湘雅医院耳鼻咽喉头颈外科一级主任医师、医学博士、教授、博士生导师, 享受国务院特殊津贴, 国家重点学科带头人, 卫生部临床重点专科带头人之一。中南大学湘雅名医, 湖南医学会耳鼻咽喉头颈外科专业委员会副主委, 《中国耳鼻咽喉颅底外科杂志》主编, 全国高等医药院校五年制教材《耳鼻咽喉头颈外科学》编委, 担任《中华耳鼻咽喉头颈外科杂志》等10本杂志编委。在国际国内各级杂志发表论文70余篇, 其中SCI 11篇, 承担各级课题10项, 其中国家自然科学基金3项。开展了多项临床医疗创新研究, 先后获湖南省科技进步奖7项, 获医疗新技术奖10项。主攻以鼻咽癌、喉癌为主的头颈肿瘤研究。

2014年NCCN指南指出合理运用新技术是恶性肿瘤原发灶治疗的关键。光动力疗法(photodynamic therapy, PDT)作为头颈部恶性肿瘤治疗的重要手段, 其原理是利用光敏剂与相应波长的激光产生的光化学反应来诊断或治疗肿瘤的新技术^[1]。与传统的治疗手段相比, PDT能够较好地保护患者的器官功能及整体外观。但应当注意的是, 该项技术纵深发展的同时, 必须合理选择其适应证。

1 PDT的原理

PDT是利用光敏剂和相应波长的激光产生的光化学反应来治疗肿瘤的新技术, 其原理是通过在病灶局部高浓度积聚的光敏剂与相应波长激光产生的光敏化作用来选择性地破坏肿瘤组织。

其抗肿瘤效果来自于3个相互关联的机制^[2-4]: ①对肿瘤细胞的直接毒性作用; ②光化学反应导致的肿瘤周围血管的损伤; ③肿瘤血管损伤诱导的炎症反应所导致的全身免疫反应。这些机制相关的贡献主要取决于光敏剂类型、使用剂量、注射光敏剂与照光之间时间窗的选择、总光剂量及其光效率、组织氧浓度等。

2 PDT的适应证与禁忌证

与其他治疗手段相比, PDT具有组织特异性高、可重复性好、毒副作用小等许多优势, 但仍然存在不足^[5-6], 尤其是有效治疗深度的问题, 其有效治疗深度不能超过1cm, 因此应用范围主要还是局限在表浅肿瘤和管腔表面肿瘤。由于头颈部恶性肿瘤部位表浅, 易于操作与观察, 优先选择PDT。

头颈部恶性肿瘤的治疗还涉及到相应器官功能的保护及美容方面的问题, 所以头颈部肿瘤术后还需同期进行修复整形, 恢复面部容貌、吞咽咀嚼及发音等功能, 这增加了手术的难度, 也给患者带来了极大痛苦, 而且晚期患者治疗后局部容易复发, 复发后再治疗的成功率也极低。因此对于头颈部肿瘤实施PDT治疗, 可以尽可能地减少对发病器官上皮结构和胶原支架的损伤, 使创面愈合后容貌受影响小, 而且能够最大限度地保留器官的解剖结构和力学功能的完整性, 从而保持器官外形完整和正常的生理功能。对于那些已经使用过其他治疗方法但疗效欠佳的肿瘤患者, 采用PDT能够提高其生活质量及延长生命。PDT对于早期喉癌、早期鼻咽癌、局部晚期头颈部恶性肿瘤及复发性头颈部恶性肿瘤的治疗具有重要意义。

头颈部恶性肿瘤患者选择PDT的主要适应

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(81201740)。
作者简介: 赵素萍, 女, 博士生导师, 教授。
通信作者: 赵素萍, Email: xyxsp@126.com

证^[7-9]：

①鼻咽癌:PDT的最好适应证为早期鼻咽癌,有望成为其根治疗法;对于复发性鼻咽癌是其主要的姑息性治疗手段,可以作为减轻和缓解症状的方法,以期提高患者生存质量,延长生命;亦可作为对鼻咽癌放疗失败者的补救治疗手段;

②声带癌:对于早期声带癌实行 PDT,可避免喉部分切除术,保持喉部的正常功能;

③下咽癌:对于局部晚期需行全喉切除术的下咽癌患者可先行 PDT,使肿瘤范围缩小,再行手术治疗,可避免全喉切除术,保持喉部的发音功能。对于不宜手术的晚期下咽癌,PDT可作为主要的姑息性治疗手段或者是其他治疗手段的辅助治疗;对于早期且未伴有淋巴结转移的下咽癌患者是否可行 PDT 还需商榷;

④舌癌:PDT 仅适用于早期舌癌患者,且需对颌下、颈上深淋巴结密切观察,舌尖癌的疗效优于舌根癌,原位癌、微小的浸润癌有望获得根治;

⑤唇癌:PDT 适用于原发灶小或因各种原因不能行手术切除的鳞状细胞癌;

⑥口腔癌:传统治疗对口腔的功能和美容都有一定影响,且复发后,再次手术或放疗补救都是困难的。PDT 对于早期口腔癌可达完全缓解。

对于各种原因所致不能手术的局部晚期头颈部恶性肿瘤患者,如晚期喉癌、晚期口腔癌等,PDT 在治疗此类患者时,则有很好的优势。而传统放化疗在杀死肿瘤细胞的同时,对正常组织也有很大毒副作用,可作为姑息性治疗手段。

PDT 的相对禁忌证:受目前 PDT 治疗所使用激光的透照深度的限制,肿瘤深度超过 1 cm,且侵入颈内动脉升部、咽旁间隙颈动脉鞘区及颅底的患者不宜做 PDT。有颈淋巴结肿大或远处器官转移的患者,亦不宜选用 PDT。

3 PDT 副作用及处理

由于目前临床使用的光敏剂(喜泊芬)在皮肤中存留时间较长,治疗后患者需避光 1 个月,不能直接暴露于日光和室内强光下,若防护不当,极易出现光过敏反应。PDT 主要副作用为:

①皮肤光过敏:主要表现为皮肤红肿、皮疹、轻中度红斑,重者可瘙痒、灼烧感或发生水泡等。一旦发生强烈光敏反应,大多数患者经过抗组胺药物治疗后即可恢复,个别严重反应者需特殊处理;

②治疗部位肿胀疼痛:最常见,PDT 后数日内治疗部位可出现局部一过性水肿或治疗部位疼痛,多数不需处理,部分经对症处理后症状消失;

③鼻塞、分泌物增多和头痛:多数能自行减轻或缓解,部分需对症处理;

④出血:较少见,止血治疗后即可停止;

⑤反应性水肿:系 PDT 后血管栓塞造成局部区域回流受阻所致,若肿瘤位于喉气管内,治疗后出现局部水肿可造成患者呼吸困难甚至窒息,故治疗中及治疗后应注意呼吸情况,可适当使用抗感染药物及激素等以减轻症状,床边准备好气管切开包,可随时行气管切开术。若肿瘤位于口腔颌面部,可出现局部反应性水肿。水肿压迫呼吸道可导致呼吸困难,应立即处理;

⑥组织坏死:PDT 后第 1 天,病变组织开始变形坏死,坏死组织脱落至喉、气管腔可阻塞呼吸道,致患者呼吸困难加重,PDT 后 2~3 d 可行内镜下清创,将坏死组织取出,使管道通畅,同时对疑有残留病灶的区域再进行 PDT 治疗。

4 PDT 疗效评价

PDT 治疗的疗效可分为完全缓解(complete response, CR)、部分缓解(partial response, PR)、疾病稳定(stable diseases, SD)和疾病进展(progressive disease, PD);其中 CR:5 个点位活检均阴性;PR:1~2 个点位活检阳性;SD:3 个点位以上活检阳性;PD:肿瘤病灶肉眼可见。对于 PDT 治疗不理想的患者应该及时采取补救措施。针对鼻咽癌的 PDT 治疗,中国临床抗癌协会(CSCO)肿瘤光动力治疗专家委员会发布的《肿瘤光动力治疗疗效评价标准 2014 共识第 1 版》中已制定其疗效评价标准:①可测量病灶按照实体瘤的疗效评价标准(RECIST);②不可测量病灶包括早期黏膜层病灶、放疗后复发的黏膜层病灶和增强 CT/MRI 检查无法发现的病灶可通过 PDT 治疗区域边缘 4 个点位(3、6、9、12)加中央 1 个点位活检结果来判断疗效(NPC 影像学测量不到病灶的以此为准)。但是其他头颈部恶性肿瘤治疗的疗效评判还需进一步商榷规范。

5 结论

PDT 作为头颈部恶性肿瘤治疗的手段之一,与传统的治疗手段相比,具有更好地保护患者的器官

功能及整体外观的优势。但应当注意的是,临床医师为患者选择治疗方案时,必须全面评估患者的病情,合理选择其适应证及禁忌证,为患者选择最合理的治疗方案。

参考文献:

- [1] Nelke KH, Pawlak W, Leszczyszyn J, et al. Photodynamic therapy in head and neck cancer. *Postepy Hig Med Dosw*[J]. 2014, 68(1):119-128.
- [2] Morton CA, Szeimies RM, Sidoroff A, et al. European guidelines for topical photodynamic therapy part 2: emerging indications--field cancerization, photorejuvenation and inflammatory/infective dermatoses[J]. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2013, 27(6): 672-679.
- [3] PA Martínez-Carpio, JM Alcolea-López, M Vélez. Efficacy of Photodynamic Therapy in the Short and Medium Term in the Treatment of Actinic Keratosis, Basal Cell Carcinoma, Acne Vulgaris and Photoaging: Results from Four Clinical Trials[J]. *Laser Ther*, 2012, 21(3): 199-208.
- [4] Calzavara-Pinton PG1, Rossi MT, Aronson E, et al. Italian Group

For Photodynamic Therapy. A retrospective analysis of real-life practice of off-label photodynamic therapy using methyl aminolevulinic acid (MAL-PDT) in 20 Italian dermatology departments. Part 1: inflammatory and aesthetic indications[J]. *Photochem Photobiol Sci*, 2013, 12(1):148-157.

- [5] Harry MS, Craig E, Grossman J, et al. Theresa M. Buscha, dPhotodynamic therapy in the management of pre-malignant head and neck mucosal dysplasia and microinvasive carcinoma[J]. *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy*[J]. 2011, 8(1):75-85.
- [6] Akens MK, Wise-Milestone L, Won E, et al. In vitro and in vivo effects of photodynamic therapy on metastatic breast cancer cells pre-treated with zoledronic acid[J]. *Photodiagnosis Photodyn Ther*, 2014,11(3):426-433.
- [7] 赵素萍,陶正德,肖健云,等. 血卟啉衍生物(HpD)激光治疗动物移植瘤及鼻咽癌的疗效观察[J]. *中华耳鼻咽喉科杂志*, 1987, 22(1): 137-141.
- [8] 漆其光,廖卫国,温清泉,等. 激光动力学治疗早期喉癌的临床分析[J]. *广东医学*,2005, 26(1): 962-963.
- [9] 赵福运,江芬. 血卟啉衍生物 HpD-激光治疗唇癌 41 例近期疗效观察[J]. *中华口腔科杂志*,1986,21(1): 96-98.

(修回日期:2015-04-01)

· 消息 ·

《鼻咽癌基础与临床》书讯

中南大学湘雅医院耳鼻咽喉头颈外科赵素萍教授主编的《鼻咽癌基础与临床》已由湖南省科学技术出版社出版发行。本书较全面的介绍了国内外鼻咽癌的基础和临床研究的新方法,是一本具有系统性、前沿性和实用性专业书籍。该书 16 开,500 000 字,定价 98 元,如需购买者可与中国耳鼻咽喉颅底外科杂志社编辑部联系,可免邮费。

联系地址:湖南省长沙市湘雅路 87 号中南大学湘雅医院内中国耳鼻咽喉颅底外科杂志社
电话:0731-84327469;0731-84327210