

光动力治疗晚期支气管肺癌并长期生存典型病例1例并文献复习

李雪燕, 杨晓晖, 丁晓倩, 林存智*

青岛大学医学部, 山东 青岛

收稿日期: 2024年1月21日; 录用日期: 2024年2月14日; 发布日期: 2024年2月22日

摘要

目的: 探讨光动力疗法(PDT)治疗支气管肺癌的临床效果及安全性。方法: 报道1例2020年7月确诊为晚期肺癌行放化疗联合免疫及光动力治疗, 且在长达3年多的随访中未见远处转移患者的临床资料、诊疗经过。以“光动力疗法, 肺癌”以及“photodynamic therapy, lung cancer”为检索词, 在万方医学数据库及pubmed中进行文献检索。结果: 患者男, 68岁, 因“咳嗽、咳痰6个月, 间断痰中带血2个月”入院, 既往吸烟史35年、饮酒史25年。入院后胸部CT动态增强示右肺上叶肺癌并阻塞性肺炎可能性大, 行支气管镜检查发现右主支气管菜花样新生物生长, 活检病理证实为鳞状细胞癌, 免疫组化: PD-L1-22C3 (TPS < 1%), PET/CT检查未见远处转移。诊断为右肺恶性肿瘤(鳞癌T4N3M1, IV期)。患者于2020-08-15至2021-04-24分别行免疫 + TP化疗方案及放疗治疗, 效果欠佳。由于出现呼吸困难症状, 于2021-05-21行支气管病损切除 + 光动力治疗, 症状明显改善并予以出院。后因为多次呼吸困难行支气管病损切除 + 光动力治疗。患者近期数次复查, 见管腔通畅, 肿瘤未见生长。在万方医学数据库中检索到19篇PDT及其联合治疗方法的疗效评估, 7篇PDT治疗致肿瘤凋亡机制相关研究, 3篇PDT中改良光敏剂效果评估。PubMed数据库检索到66篇, 54篇PDT治疗致肿瘤凋亡机制相关研究, 12篇新型光敏剂疗效评估。结论: 光动力联合化疗或免疫治疗晚期支气管肿瘤有明显优势, 可改善患者生存期, 获得远期获益。

关键词

光动力疗法, 肺癌, 支气管, 个案报道, 文献复习

Photodynamic Therapy for Advanced Bronchial Lung Cancer with Long-Term Survival in a Typical Case and Literature Review

Xueyan Li, Xiaohui Yang, Xiaoqian Ding, Cunzhi Lin*

*通讯作者。

文章引用: 李雪燕, 杨晓晖, 丁晓倩, 林存智. 光动力治疗晚期支气管肺癌并长期生存典型病例 1 例并文献复习[J]. 临床医学进展, 2024, 14(2): 3313-3319. DOI: 10.12677/acm.2024.142468

Abstract

Objective: To investigate the clinical efficacy and safety of photodynamic therapy (PDT) in the treatment of bronchial lung cancer. **Methods:** To report the clinical data, treatment and follow-up process of a patient who was diagnosed with advanced lung cancer and treated with photodynamic therapy in July 2020 and had no distant metastasis during the 3-year follow-up period. The search terms “photodynamic therapy, lung cancer” and “photodynamic therapy, lung cancer” were used to conduct literature searches in Wanfang Medical Database and Pubmed. **Results:** The patient was 65 years old and was admitted to the hospital with “coughing and sputum for 6 months, with blood in sputum intermittently for 2 months”, with a history of smoking for 35 years and drinking alcohol for 25 years. After admission, a CT with dynamic enhancement of the chest showed lung cancer in the upper lobe of the right lung with a high probability of obstructive pneumonia. Bronchoscopy revealed cauliflower-like neoplastic growths in the right main bronchus, and biopsy confirmed squamous cell carcinoma, immunohistochemistry: PD-L1-22C3 (TPS < 1%), MDM-2 (weak+). PET/CT did not show distant metastasis. The patient was diagnosed with a malignant tumor of the right lung (squamous carcinoma T4N3M1, stage IV). The patient was treated with immune + TP chemotherapy regimen and radiotherapy on 2020-08-15 and 2021-04-24, respectively, with unsatisfactory results. Due to symptoms of dyspnoea, bronchial lesion resection + photodynamic therapy was performed on 2021-05-21, with significant improvement in symptoms and discharge. Later, he underwent bronchial lesion resection + photodynamic therapy because of repeated dyspnoea. The patient was reviewed several times recently and was seen to have a clear lumen and no growth of the tumour. In Wanfang Medical Database, 19 studies on the efficacy of PDT and its combination therapy were retrieved, 7 studies on the mechanism of apoptosis caused by PDT, and 3 studies on the effect of modified photosensitisers in PDT. 66 studies were retrieved from PubMed database, 54 studies on the mechanism of apoptosis caused by PDT, and 12 studies on the efficacy of novel photosensitisers. **Conclusion:** Photodynamic combined with chemotherapy or immunotherapy for advanced bronchial tumours has obvious advantages, which can improve patient survival and gain long-term benefits.

Keywords

Photodynamic Therapy, Lung Cancer, Endobronchial, Case Report, Literature Review

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

原发性肺癌(简称肺癌)不仅是我国最常见的恶性肿瘤[1],也是导致全球癌症相关死亡的首要病因[2]。数据[3]显示,2012~2014年,中国IIIA~IV期肺癌的占比为64.6%,这意味着就诊于医院的患者中,大多数已经是肿瘤晚期[4]。晚期肺癌常常累及中心气道,无法手术根治,姑息性治疗是其重要治疗策略[5]。光动力治疗(photodynamic therapy, PDT)是利用光敏剂高浓度聚集分布于肿瘤组织中的特性,经特定波长

激光照射光敏剂处理后的肿瘤细胞,产生氧化反应破坏肿瘤细胞及其生长环境,从而治疗肿瘤的一种新型微创治疗方法[6],其具有靶向性强、高效低毒、耐受性良好等优势,是治疗肺癌致中心气道狭窄的常用手段[7]。此外,PDT损伤的细胞触发免疫系统,免疫系统通过激活产生细胞因子的白细胞趋化性来启动引起炎症的一系列化学信号。受损细胞通过向血管系统释放内源性信号或危险相关分子模式来募集先天炎症细胞[8]。辅助T细胞、细胞毒性T细胞和调节性T淋巴细胞都是适应性免疫反应与先天免疫结合的产物。以上免疫系统激活产生的持久抗肿瘤免疫有助于控制肿瘤转移,有助于预防PDT后癌症复发[9]。光动力疗法不仅可以在一定程度上改善肿瘤患者的生存质量,并且可以延长肿瘤患者的生存时间[10]。现将青岛大学附属医院呼吸与危重症医学科2021年5月光动力治疗1例晚期支气管肺癌患者的临床疗效进行报告分析,并复习相关文献,探讨新型微创肿瘤治疗方法——光动力疗法(PDT)治疗支气管肺癌致中心气道狭窄的临床效果及安全性。

2. 临床资料

2.1. 一般资料

患者男,65岁,于2020年07月25日,因“咳嗽,咳痰6月,间断痰中带血2月”来我院就诊,胸部CT动态增强检查示右肺上叶肺癌并阻塞性肺炎可能性大(图1(A),图1(B)),后门诊以“肺占位性病变”收入呼吸与危重症医学科病房进一步诊治。患者既往有吸烟史35年、饮酒史25年,既往无手术及外伤史,无异物吸入史,无药物过敏史,在家务农无外地久居史。

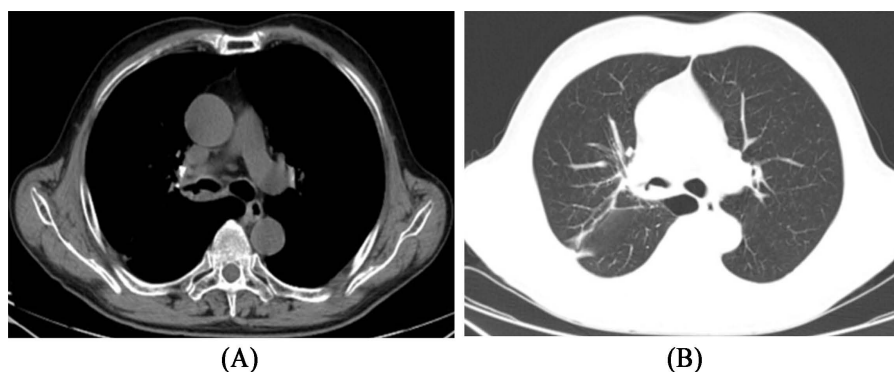


Figure 1. Dynamic enhancement of the patient's chest CT before treatment. (A) and (B) show the patient's pre-treatment right main bronchial occupying lesion that blocked the lumen. The possibility of lung cancer in the upper lobe of the right lung with obstructive pneumonia was considered

图 1. 治疗前患者胸部 CT 动态增强。(A)、(B)为治疗前右主支气管占位性病变,堵塞管腔。考虑右肺上叶肺癌并阻塞性肺炎可能性大

2.2. 入院后诊疗经过

患者入院后进一步完善支气管镜检查,镜下发现右主支气管菜花样新生物生长,送检活组织样本病理检查结果提示:鳞状细胞癌,免疫组化:PD-L1-22C3(TPS < 1%),MDM-2(弱+),PET/CT检查见肿瘤处代谢增高,并且未见远处转移,因此,患者诊断为右肺恶性肿瘤(鳞癌 T4N3M1,IV期),并根据肿瘤分期及免疫组化结果于2020-08-15开始进行第一周期免疫+TP化疗方案,具体用药:卡瑞利珠单抗+白蛋白紫杉醇+奈达铂。为提高疗效,2021-04-24于放疗科行放疗定位、制定放疗计划、行放疗治疗。然而,患者治疗后数次复查胸部CT,肿瘤并未见明显减小,反而出现了明显的憋气症状,因此请呼吸与危重症医学科医生会诊,在呼吸科的建议下复查支气管,镜见右主支气管菜花样新生物完全阻塞管腔(图

2(A)), 重新取活检仍然是肺鳞癌, 免疫组化: PD-L1-22C3 (TPS < 1%), MDM-2 (弱+), 本次疗效评估为 PD。由于患者症状明显, 且伴随阻塞性肺炎, 解除患者气道梗阻已经成为当务之急。向患者及家属详细说明手术方式、术中风险及术后护理要点, 在获得患者同意后, 我科决定给予患者光动力治疗。患者再次完善血常规、肝肾功、血凝常规等基础化验检查, 排除禁忌, 先于 2021-05-21 给予镜下高频电凝、二氧化碳冷冻等操作, 将右主支气管肿物完全切除, 然后入住避光房间, 按照 2.5 mg/kg 的剂量静脉滴注血卟啉, 48 小时后, 于 2021-05-26、2021-05-27 行两次照光, 光动力治疗: 高频电及冷冻治疗后, 再行 630 nm 激光间断照射 20 分钟, 250 mw 光密度。并于次日再以相同参数照射一次。治疗后患者感喘憋明显缓解, 患者于 2021-05-31 再次行冷冻加高频电切除, 巩固疗效(图 2(A))。患者出院后转肿瘤科继续化疗, 由于本次评估 TP 方案化疗效果不佳, 于 2021-07-09 开始, 行第 1 周期 GN 方案化疗, 具体用药: 吉西他滨 + 长春瑞滨。后因患者再发喘憋, 我科再次行支气管镜复查, 镜下见右主支气管开口新生物堵塞 70% (图 2(B)), 因此我科于 2021-11-01 及 2021-11-02 再次行光动力治疗, 光密度及照射时间均同第一次。然而, 患者 2021-11-29 复查支气管镜时, 肿物较前增大, 堵塞大部分管腔, 右主支气管狭窄约 80%, 我科再次给予圈套器套取、反复冷冻冻取、高频电烧灼, 局部给予止血对症处理。由于患者此次疗效再次评估为 PD, 自 2021-12-03 起, 我们调整治疗方案, 改用替雷利珠单抗加白蛋白紫杉醇联合治疗。此后, 患者连续数月(2022-03-01、2022-05-25、2022-07-25、2022-09-26)复查, 右主支气管肿物均未见明显增大。(图 3)。此后, 患者 2022-10-26 复查时, 肿物较前又明显增长, 遂于 2022-10-26、2022-10-27 分别行光动力治疗, 并于 2023-05-15 起行免疫联合化疗, 具体为: 信迪利单抗, 紫杉醇脂质体 + 卡铂。后患者自觉憋气好转, 行 CT 随访。患者 2023-07-07 复查支气管镜时, 见右主支气管肿物再次堵塞管腔, 遂于 2023-07-07、2023-08-04 分别行光动力治疗, 并更换治疗方案为信迪丽联合阿法替尼。患者后月度复查支气管镜(2023-09-08、2023-10-11、2023-11-17)至今, 肿瘤均未见明显增长(图 4)。

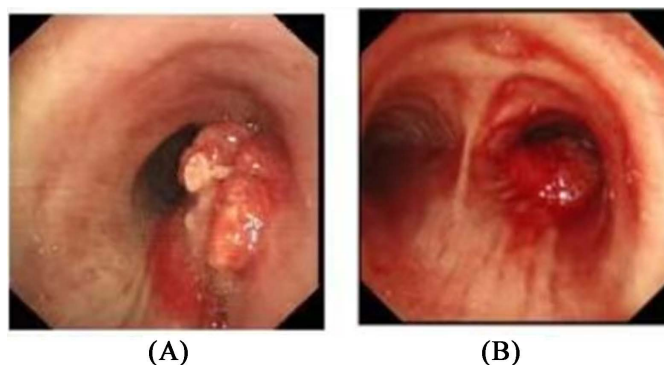


Figure 2. (A) 2021-03-16 Right main bronchial opening saw cauliflower pattern neoplasm obstructing the lumen and bleeding easily on touch, right main bronchial opening was completely obstructed. (B) 2021-10-27 Right main bronchial opening was 70% blocked by neoplasm

图 2. (A) 2021-03-16 右主支气管开口见菜花样新生物阻塞管腔, 触之易出血, 右主支气管开口完全阻塞。(B) 2021-10-27 右主支气管开口处新生物堵塞 70%

3. 文献并复习

以“光动力疗法, 肺癌”为检索词, 在万方医学数据库中检索到 29 篇相关文章: 19 篇 PDT 及其联合治疗方法的疗效评估, 7 篇 PDT 治疗致肿瘤凋亡机制相关研究, 3 篇 PDT 中改良光敏剂效果评估。以“photodynamic therapy, lung cancer”为检索词检索共检索到 66 篇相关文章: 54 篇 PDT 治疗致肿瘤凋亡机制相关研究, 12 篇新型光敏剂疗效评估。

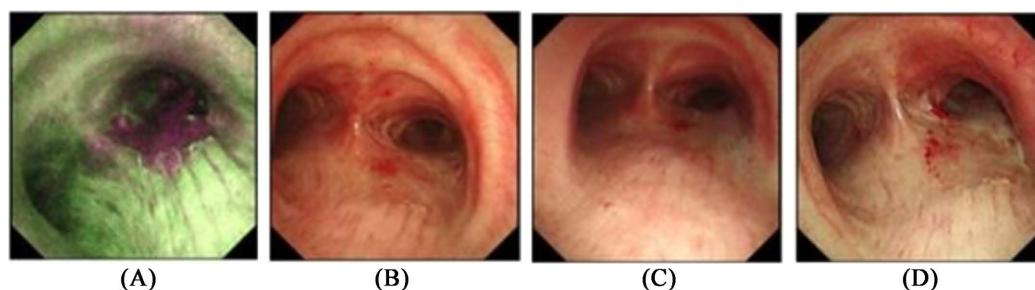


Figure 3. Patient 2022-03-01 (A), 2022-05-25 (B), 2022-07-25 (C), and 2022-09-26 (D) were reviewed, and none of the right main bronchial masses were significantly enlarged

图 3. 患者 2022-03-01 (A)、2022-05-25 (B)、2022-07-25 (C)、2022-09-26 (D) 复查, 右主支气管肿物均未见明显增大

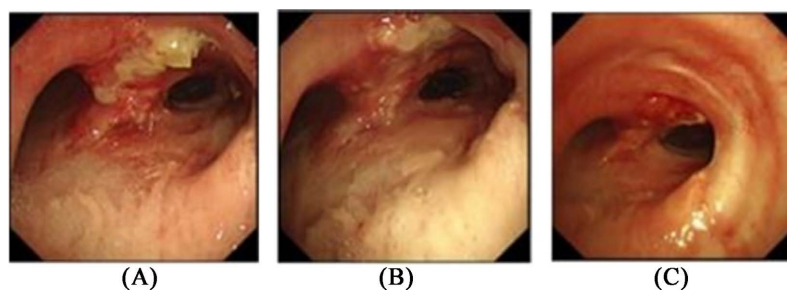


Figure 4. Patient 2023-09-08 (A), 2023-10-11 (B) and 2023-11-17 (C) reviewed bronchoscopy, the tumor did not show significant growth

图 4. 患者 2023-09-08 (A)、2023-10-11 (B)、2023-11-17 (C) 复查支气管镜, 肿瘤均未见明显增长

4. 讨论

肿瘤光动力治疗(PDT)是一项近年来备受关注的肿瘤治疗新技术,与手术治疗、放疗、化疗相比具有其独特的临床疗效及优势。其主要是利用光敏剂高浓度聚集分布于肿瘤组织中的特性,经特点波长激光照射光敏剂的肿瘤细胞,产生氧化反应从而破坏肿瘤细胞及其生长环境,最终导致肿瘤直接死亡或凋亡[11]。在激光的照射下,光敏组织产生单线态氧和自由基损伤细胞,从而干扰肿瘤细胞的生长,并致其死亡。其主要治疗机制包括以下方面[11][12]:①诱导肿瘤细胞凋亡和(或)坏死;②阻断肿瘤组织血供,使其缺血、缺氧及导致血栓形成;③调节免疫反应等。光动力目前已广泛应用临床,其主要适应证:①早期中央型气管内肿瘤的根治。②晚期肺癌的姑息治疗,减轻气道阻塞症状。③先做光动力治疗,为后期手术创造条件,缩小切除范围。④手术、放疗后的局部残留或复发的小病灶。⑤作为晚期肿瘤的综合治疗。与传统治疗方法相比,肿瘤光动力治疗(PDT)利用光源靶向性,选择性消灭原发、复发肿瘤,避免正常组织损伤;可缩小手术范围,改善患者愈后,安全、微创,提高患者生活质量;且能够激活免疫功能,减少复发;另外,该方法可作用于各种类型的肿瘤细胞,因而应用广泛。因此,PDT凭借其潜在的巨大优势成为临床治疗肿瘤的新方法。

在本案例中,患者为老年男性,既往吸烟病史,确诊肺癌时已经是 T4N3M1, IV 期,患者此时已经失去手术机会,根据指南,给予患者一线免疫 + TP 化疗方案,并给予放射治疗,然而药物治疗及放疗的联合应用未能有效阻止肿瘤生长,由于明显的右主支气管道的占位,患者出现了明显的憋气症状。我科先后给予高频电及冷冻治疗、光动力治疗,患者当即出现了明显缓解,术后患者均未诉恶心、呕吐、光过敏反应、发热等不适,阻塞性肺炎也逐渐好转。随访三年时间内,患者因为肿瘤生长引发的憋气多次就诊于我科行光动力治疗,期间有数月时间患者治疗后肿瘤都无明显生长。截至发稿前,患者连续三月复查支气管镜,肿瘤未见明显增长,CT 检查亦未见远处转移。可见,光动力之联合药物治疗能够缓解

患者临床症状, 给予患者远期获益。

国外学者 Gregoryp [13]等较早报道 PDT 对于管内型支气管肺癌可能是一种有效的治疗手段, 对中央型微浸润及原位癌亦同样有效。Moghissi [14]等报告一项涵盖了 15 项应用 PDT 早期中央型肺癌的研究, 主要针对不能手术治疗的早期中央型肺癌患者, 共 626 例(725 个病灶), 进行 PDT, 在 2~120 个月的时间里 30%~100% 的患者达到完全缓解, 5 年整体生存率约为 61%。李黎波[15]等报道 28 例晚期梗阻性支气管肺癌患者均经过化疗、放疗或其他方法治疗无法消除肿瘤后行激光 PDT, 治疗总有效率为 85.8%, 气道梗阻缓解率为 90.0%, KPS 评分也较治疗前有明显改善。王洪武[16]等曾报道 20 例晚期气管-支气管癌, 对于腔内较大的肿瘤, 先用 APC 将其消融, 1 周后再用 PDT, 消灭其残余肿瘤, 有效率达 100%。Jitsuo 等报道 75 例早期中央型肺癌患者共 91 处病灶, 其中 ≤ 1.0 cm 病灶 70 处, > 1.0 cm 病灶 21 处, 对于大病灶及深部浸润病灶, 先行支气管镜下电凝治疗, 后行 NP-e6 APC, 完全缓解率分别是 94.0%和 90.4%。Masakazu [17]等报道 12 例晚期肺癌伴气道狭窄患者, 给予化疗联合 PDT, 平均生存时间 9.3 个月, 1 年生存率 30%, 无 PDT 相关并发症及死亡, 症状及生活质量明显改善。

5. 结论

总之, PDT 具有可重复性、创伤小、不良反应及并发症少等多项优势, 对于晚期或转移性肺癌患者, 尤其是存在气道梗阻的中央型肺癌、无手术指征、对放疗和化疗不理想或不能耐受的患者, PDT 可以成为其最佳的选择。其不仅近期疗效确切, 对于晚期肿瘤患者的生活质量有很大的提高, 同时为患者进一步手术或放疗、化疗提供新的条件。

参考文献

- [1] Cao, W., Chen, H.D., Yu, Y.W., Li, N. and Chen, W.Q. (2021) Changing Profiles of Cancer Burden Worldwide and in China: A Secondary Analysis of the Global Cancer Statistics 2020. *Chinese Medical Journal*, **134**, 783-791. <https://doi.org/10.1097/CM9.0000000000001474>
- [2] Kordiak, J., Bielec, F., Jablonski, S. and Pastuszak-Lewandoska, D. (2022) Role of Beta-Carotene in Lung Cancer Primary Chemoprevention: A Systematic Review with Meta-Analysis and Meta-Regression. *Nutrients*, **14**, 1361. <https://doi.org/10.3390/nu14071361>
- [3] Hou, D.H., Zhao, S.J., Shi, J.F., Wang, L., Wang, D.B., Huang, Y.C., Liao, X.Z., Xing, X.J., Du, L.B., Yang, L., et al. (2019) Lung Cancer Imaging Methods in China from 2005 to 2014: A National, Multicenter Study. *Thoracic Cancer*, **10**, 708-714. <https://doi.org/10.1111/1759-7714.12988>
- [4] Guerrini, S., Del Roscio, D., Zanoni, M., Cameli, P., Bargagli, E., Volterrani, L., Mazzei, M.A. and Luzzi, L. (2022) Lung Cancer Imaging: Screening Result and Nodule Management. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, **19**, 2460. <https://doi.org/10.3390/ijerph19042460>
- [5] 郭国华, 宋彬, 朱传奇, 肖建宏. 经超声支气管镜 ^{125}I 粒子植入联合全身化疗治疗晚期非小细胞肺癌大气道狭窄临床效果分析[J]. 介入放射学杂志, 2019, 28(6): 542-546.
- [6] 李容, 朱新红, 林存智, 张华. 光动力治疗肿瘤分子机制研究进展[J]. 中国激光医学杂志, 2017, 26(6): 333-336. <https://doi.org/10.13480/j.issn1003-9430.2017.0333>
- [7] 王洪武, 邹珩, 金发光. 呼吸道肿瘤光动力治疗临床应用中国专家共识[J]. 中华肺部疾病杂志(电子版), 2020, 13(1): 6-12.
- [8] Chen, L., Deng, H., Cui, H., Fang, J., Zuo, Z., Deng, J., Li, Y., Wang, X. and Zhao, L. (2018) Inflammatory Responses and Inflammation-Associated Diseases in Organs. *Oncotarget*, **9**, 7204-7218. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.23208>
- [9] Cheng, X., Gao, J., Ding, Y., Lu, Y., Wei, Q., Cui, D., Fan, J., Li, X., Zhu, E., Lu, Y., et al. (2021) Multi-Functional Liposome: A Powerful Theranostic Nano-Platform Enhancing Photodynamic Therapy. *Advanced Science (Weinh)*, **8**, e2100876. <https://doi.org/10.1002/advs.202100876>
- [10] Wang, K., Yu, B. and Pathak, J.L. (2021) An Update in Clinical Utilization of Photodynamic Therapy for Lung Cancer. *Journal of Cancer*, **12**, 1154-1160. <https://doi.org/10.7150/jca.51537>
- [11] 丁晓倩, 林存智, 邵明菊, 孙勇, 崔世超, 巩秀珍. 光动力治疗晚期气管内肺癌 4 例临床疗效分析[J]. 临床肺科

- 杂志, 2017, 22(6): 1147-1148.
- [12] 王国安, 吴宏成. 光动力治疗在呼吸道肿瘤中的临床应用[J]. 现代实用医学, 2020, 32(1): 7-8.
- [13] Moghissi, K., Dixon, K. and Gibbins, S. (2013) Photodynamic Therapy for Bronchial Carcinoid Tumours: Complete Response over a 10-Year Follow-Up. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*, **43**, 1254-1256. <https://doi.org/10.1093/ejcts/ezs660>
- [14] Moghissi, K. and Dixon, K. (2017) Photodynamic Therapy (PDT) for Adenoid Cystic Carcinoma of the Tracheo-Bronchial Tree: Report of 4 Cases. *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy*, **18**, 95-97. <https://doi.org/10.1016/j.pdpdt.2017.02.002>
- [15] 李黎波, 周瑾, 罗宇玲, 张兰英, 缪景霞, 罗荣城. PHOTOFRIN 光动力治疗晚期梗阻性支气管肺癌[J]. 肿瘤防治研究, 2009, 36(11): 954-956.
- [16] 王洪武, 邹珩, 周云芝, 马洪明. 光动力治疗恶性肿瘤临床研究[J]. 医学研究杂志, 2007(7): 35-38.
- [17] Kumiko, S., Tomotaka, S., Masakazu, N., Akira, O., Keiji, W., Nobuyuki, H., Yumiko, M., Rie, Y. and Kazuo, T. (2012) Smoking Prevalence and Beliefs on Smoking Cessation among Members of the Japanese Cancer Association in 2006 and 2010. *Cancer Science*, **103**, 1595-1599. <https://doi.org/10.1111/j.1349-7006.2012.02322.x>