

光动力及光动力联合重组人白介素-2治疗中晚期食管癌30例

张明明, 李娜, 李秀莉, 马文华, 安永辉, 马明, 郭继锐

■背景资料

光动力治疗(photodynamic therapy, PDT)作为肿瘤治疗的一个新兴领域,其作用机制及其在多种恶性肿瘤治疗中的应用已经成为热点,其作为晚期食管癌有效的局部治疗手段,本文PDT联合白介素-2(interleukin-2, IL-2)治疗模式发挥了免疫协同效应,免疫效应扩大,降低肿瘤复发。

张明明, 李娜, 李秀莉, 马文华, 安永辉, 河北医科大学第一医院肿瘤科 河北省石家庄市 050031

马明, 中国心脑血管病诊疗产业技术创新战略联盟 北京市 100071

郭继锐, 河北医科大学临床学院图书馆 河北省石家庄市 050031

张明明, 主治医师, 主要从事消化系统肿瘤的研究。

河北省2014年医学科学研究重点课题计划基金资助项目, No. 20140483

作者贡献分布: 本课题由安永辉与张明明设计; 病历统计与数据分析由张明明、马明及李秀莉共同完成; 研究过程操作由张明明与马文华完成; 论文撰写由张明明完成; 研究过程由安永辉、李娜及郭继锐指导。

通讯作者: 安永辉, 主任医师, 050031, 河北省石家庄市东岗路89号, 河北医科大学第一医院肿瘤科. sjzyhd@vip.sina.com 电话: 0314-85917272

收稿日期: 2015-09-17

修回日期: 2015-10-28

接受日期: 2015-11-03

在线出版日期: 2015-11-28

050031, Hebei Province, China

Ming Ma, Chinese Strategic Alliance of Industry Technology Innovation for Diagnosis and Treatment of Cardio Cerebral Vascular Disease, Beijing 100071, China

Ji-Rui Guo, Library, the Clinical College of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050031, Hebei Province, China

Supported by: Key Scientific and Technological Research Project of Hebei Province, No. 20140483

Correspondence to: Yong-Hui An, Chief Physician, Department of Oncology, the First Hospital of Hebei Medical University, 89 Donggang Road, Shijiazhuang 050031, Hebei Province, China. sjzyhd@vip.sina.com

Received: 2015-09-17

Revised: 2015-10-28

Accepted: 2015-11-03

Published online: 2015-11-28

Abstract

AIM: To evaluate the impact of photodynamic therapy combined with interleukin-2 (IL-2) on the prognosis of advanced esophageal cancer.

METHODS: Thirty patients with advanced esophageal cancer were collected and randomly divided into two groups: A and B. Group A (15 cases) was treated by photodynamic therapy (PDT) alone, and group B (15 cases) was treated by PDT combined with intramuscular injection of IL-2. Adverse reactions were recorded. The local control rates at 3 mo, 6 mo and 1 year, and survival rates at 6 mo and 1 year were calculated and compared between the two groups.

RESULTS: The incidence rate of fever was

Photodynamic therapy alone or combined with recombinant human interleukin-2 in treatment of advanced esophageal carcinoma: Analysis of 30 cases

Ming-Ming Zhang, Na Li, Xiu-Li Li, Wen-Hua Ma, Yong-Hui An, Ming Ma, Ji-Rui Guo

Ming-Ming Zhang, Na Li, Xiu-Li Li, Wen-Hua Ma, Yong-Hui An, Department of Oncology, the First Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang

■同行评议者

程英升, 教授, 上海交通大学附属第六人民医院放射科; 卢晓梅, 教授, 研究员, 新疆医科大学第一附属医院临床医学研究院

significantly higher in group B than in group A (93.3% vs 53.3%, $P < 0.05$). The incidence rates of chest pain, cough, and expectoration did not differ significantly between the two groups. The local control rate at 6 mo was better in group B than in group A, but there was no statistically difference (6.7% vs 13.3%, $P > 0.05$). The local control rate at 1 year was significantly better in group B (14.3% vs 53.8%, $P < 0.05$). The survival rate at 1 year was higher in group B than in group A (73.3% vs 53.3%), but there was no statistically difference.

CONCLUSION: Photodynamic therapy and IL-2 have synergistic effects on advanced esophageal cancer, which can change tumor microenvironment, enhance immunity and reduce tumor recurrence, and adverse reactions are mild.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Photodynamic therapy; Interleukin-2; Esophageal cancer; Immune cell chemotaxis; Immunity

Zhang MM, Li N, Li XL, Ma WH, An YH, Ma M, Guo JR. Photodynamic therapy alone or combined with recombinant human interleukin-2 in treatment of advanced esophageal carcinoma: Analysis of 30 cases. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(33): 5356-5360 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/5356.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i33.5356>

摘要

目的: 探讨光动力联合重组人白介素-2 (interleukin-2, IL-2) 对中晚期食管癌临床预后的影响。

方法: 将30例中晚期食管癌患者随机分为2组, 其中15例仅行单纯光动力治疗(photodynamic therapy, PDT); 15例行PDT联合IL-2肌肉注射, 对所有患者进行不良反应监测, 复查内镜随访治疗结束后3、6 mo、1年局部复发患者数, 随访1年死亡例数。

结果: 发热发生率B组较A组升高(93.3% vs 53.3%, $P < 0.05$), 胸痛、咳嗽、咳痰发生率两组差异无统计学意义; 随访6 mo局部控制率B组优于A组(6.7% vs 13.3%), 差异无统计学意义; 1年局部控制率B组优于A组(14.3% vs 53.8%, $P < 0.05$); 1年生存率B组高于A组(73.3% vs 53.3%), 但差异无统计学意义。

结论: PDT联合IL-2治疗模式发挥了免疫协同效应, 改变肿瘤微环境, 免疫效应扩大, 降低肿瘤复发, 不良反应轻微, 显示了良好临床前景, 值得临床推广。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 光动力治疗; 白介素-2; 食管癌; 免疫细胞趋化现象; 免疫效应

核心提示: 光动力疗法作为晚期食管癌有效的局部治疗手段, 但缺点是治疗后易复发, 研究报道光动力治疗(photodynamic therapy, PDT)可刺激机体免疫系统, 提高对肿瘤细胞的识别及杀伤效应, 本文PDT联合白介素-2(interleukin-2)治疗模式发挥了免疫协同效应, 降低肿瘤复发, 不良反应轻微, 显示了良好临床前景。

张明明, 李娜, 李秀莉, 马文华, 安永辉, 马明, 郭继锐. 光动力及光动力联合重组人白介素-2治疗中晚期食管癌30例. *世界华人消化杂志* 2015; 23(33): 5356-5360 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/5356.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i33.5356>

0 引言

肿瘤常规治疗手段有手术、放疗和化疗, 随着医学科学技术的高速发展, 微创治疗术越来越盛行. 光动力治疗(photodynamic therapy, PDT)作为新的微创治疗手段, 已开始应用于多种恶性肿瘤的治疗中^[1,2], 并已成为控制肿瘤生长、改善患者生存质量、延长生存期的有效的治疗方法. 研究报道PDT可刺激机体免疫系统, 提高对肿瘤细胞的识别及杀伤效应^[3], PDT联合免疫佐剂、细胞因子或免疫细胞可增强PDT抗肿瘤免疫效应^[4]. 重组人白介素-2 (interleukin-2, IL-2)作为免疫调节剂可用于多种恶性肿瘤的治疗. 本实验应用PDT联合IL-2治疗中晚期食管癌, 探讨联合治疗的免疫机制, 进一步评价临床预后, 取得很好的临床效果, 现报道如下。

1 材料和方法

1.1 材料 2014-04/2015-04河北医科大学第一医院肿瘤科收治的中晚期食管癌患者30例, 随机分为2组, A组15例, 仅行单纯PDT治疗; B组15例, 行PDT联合IL-2肌肉注射 (intramuscular injection, im). 男性20例, 女性10例, 年龄40-75岁, 肿瘤分期: III期18例, IV

■ 研发前沿

研究报道PDT可刺激机体免疫系统, 提高对肿瘤细胞的识别及杀伤效应, PDT联合免疫佐剂、细胞因子或免疫细胞可增强PDT抗肿瘤免疫效应. PDT联合IL-2治疗模式治疗中晚期食管癌, 目前尚未见报道。

■ 相关报道

张雪梅等研究发现食管支架能快速有效缓解吞咽困难, 但置入后晚期并发症较多且有可能是致命的. PDT作为肿瘤治疗的一个新兴领域, 由于其独特的安全性、有效性和可重复性, 其作用机制及其在多种恶性肿瘤治疗中的应用已经成为热点。

■创新亮点

本文PDT联合IL-2治疗模式发挥了免疫协同效应, 改变肿瘤微环境, 免疫效应扩大, 降低肿瘤复发, 不良反应轻微, 为综合治疗中晚期食管癌提供新的治疗方法。

期12例, 两组一般资料具有临床可比性。纳入标准: 所有病例均经胃镜、病理及影像学检查确诊, III、IV期食管癌患者(无法进行根治性手术), 所有患者均自愿做光动力或光动力+IL-2治疗, 并签署知情同意书, 拒绝姑息性手术、放疗、化疗或其他治疗手段; 预计生存期 ≥ 3 mo, KPS评分 ≥ 60 分; 心肺功能能耐受光动力治疗, 无明显血液、肝功能损伤。排除标准: 长期服用免疫抑制类药物、肝肾功严重损伤; 有其他严重内科疾患或不可控的感染。光敏剂: 喜泊芬(重庆华鼎生产, 避光-20℃保存); 采用桂林公司生产630-PDT型半导体激光治疗系统; 重组人白介素-2(沈阳三生)。

1.2 方法

1.2.1 治疗方案: 光动力治疗, 参考文献[5]: 给药前常规以光敏剂喜泊芬行皮肤过敏试验, 阴性以5 mg/kg静脉注射光敏剂药物的给药剂量, 加入生理盐水注射液100 mL内静脉滴注。给药后24 h在胃镜引导下使用波长630 nm的半导体激光对准病变部位照射, 根据病灶治疗反应照射1-3次, 功率密度150 mW/cm², 照光时间30 min, 能量密度270 J/cm²。照射时尽量保持病灶各处照射均匀, 最外缘需超过病灶边缘至少0.5 cm; 光动力联合IL-2治疗: 光动力治疗前2 d给予IL-2 100万IU(1支)im, 1支/次, 2次/d, 余方法同上。

1.2.2 光动力微创术后护理: 术后3 d禁食水, 给予肠外营养支持, 并且联合组给予人血白蛋白10 g(1瓶)静滴3 d(1瓶/d), 3 d后给予流食, 然后逐渐过渡到正常饮食。给予光敏剂后, 患者需要佩戴墨镜。光动力治疗后2 wk内严格避免阳光直射, 1 mo后可逐渐恢复正常外出。

1.2.3 疗效评价标准: (1)不良反应观察指标: 术后次日查血常规、C-反应蛋白(C-reaction protein, CRP)、凝血功能等指标, 统计两组患者治疗后发热、胸痛、咳嗽、咳痰等不良反应发生率; (2)局部控制率: 局部控制失败的标准为临床、影像及病理证实的原位复发。随访: 所有治疗结束后3、6 mo、1年, 复查内镜了解有无肿瘤原位复发, 并取组织病理证实; (3)生存率: 随访患者入组接受治疗开始计算至1年死亡例数, 计算生存率。

统计学处理 应用SPSS14.0统计分析软件进行数据分析, 计数资料以百分率表示, 组

间比较采用 χ^2 检验(四格表的确切概率法), $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 不良反应及实验室检查结果 B组14例患者术后次日均出现血白细胞及中性粒细胞比例增加; 13例凝血功能提示存在高凝状态(*D*-二聚体升高为主), 15例出现CRP轻度升高; A组8例患者术后次日均出现血白细胞及中性粒细胞比例增加; 12例凝血功能提示存在高凝状态, 10例出现CRP轻度升高, 两组患者严格避光, 无1例发生光过敏反应; 发热发生率B组较A组升高(93.3% vs 53.3%, $P = 0.023 < 0.05$); 胸痛、咳嗽、咳痰两组差异无统计学意义(分别为60.0% vs 66.7%, $P = 1.000 > 0.05$; 73.3% vs 86.7%, $P = 0.651 > 0.05$)。

2.2 随访不良反应相关指标 术后2 wk内发热、胸痛、咳嗽、咳痰经退热(注射用赖氨匹林0.9 g im), 解痉(盐酸消旋山莨菪碱10 mg im)、镇痛(盐酸吗啡注射液10 mg im)等对症治疗后好转; 高凝状态患者给予预防性抗凝治疗(低分子肝素钙5000 IU 1次/d, 皮下注射, 连用7 d), 术后1 mo复查血常规、凝血功能、CRP均恢复正常。

2.3 局部控制率 术后3 mo复查胃镜并取组织病理证实, 两组均未见肿瘤原位复发, 随访6 mo、1年, 两组均未见失访患者; 随访6 mo, 局部控制率B组6.7%(1/15)优于A组13.3%(2/15)($P = 1.000 > 0.05$); 随访1年, 局部控制率B组14.3%(2/14)优于A组53.8%(7/13)($P = 0.046 < 0.05$)。

2.4 生存时间 2014-02开始收集患者, 2014-04收集结束开始入组治疗, 采用电话、信件方式随访至2015-04, B组生存率73.3%(11/15), A组生存率53.3%(8/15), 两组差异无统计学意义($P = 0.450 > 0.05$)。患者死亡是因肿瘤进展、多发转移引起全身衰竭所致, 无光动力治疗相关性死亡。

3 讨论

食管癌是最常见的恶性肿瘤之一, 致死率在我国位居第4位, 是河北省地方特色肿瘤病种, 绝大多数中晚期食管癌患者确诊时已经丧失了手术根治的机会, 而中晚期食管癌的主要症状特点均合并不同程度的吞咽困难, 故缓

■应用要点

本文证实PDT联合IL-2治疗模式发挥了免疫协同效应, 改变肿瘤微环境, 免疫效应扩大, 降低肿瘤复发, 不良反应轻微, 显示了良好临床前景, 值得临床推广。

解进食情况与改善生活质量是临床治疗的首要问题。食管支架已广泛应用于治疗食管癌引起的食管狭窄, 张雪梅等^[6]研究发现食管支架能快速有效缓解吞咽困难, 但置入后晚期并发症较多且有可能是致命的(如消化道出血、严重肺部感染)。光动力疗法作为肿瘤治疗的一个新兴领域, 由于在肿瘤方面独特的安全性、有效性和可重复性, 其作用机制及其在多种恶性肿瘤治疗中的应用已经成为热点^[1,7], 他是将光敏剂注入人体后, 其在恶性肿瘤内特异积聚和储留, 经过一段时间后使用特定波长光照激发瘤体内的光敏剂, 使光敏剂产生活性氧物质, 通过非细胞凋亡途径或直接高效诱导凋亡或导致肿瘤组织坏死杀伤肿瘤细胞^[8], 抗肿瘤效应机制主要包括对肿瘤细胞的直接杀伤、对肿瘤血管的损伤、局部炎症反应及后续的抗肿瘤免疫反应^[9]。对中晚期食管癌患者能明显改善梗阻症状, 改善生活质量及延长生存期等优势^[10,11]。PDT作为晚期食管癌有效的局部治疗手段, 但缺点是治疗后易复发, 研究^[12]证实PDT除具有直接杀伤肿瘤细胞和破坏肿瘤组织结构等局部效应, 还可诱导机体的抗肿瘤免疫效应, 增强机体各种免疫细胞的抗肿瘤作用。重组人IL-2是一种淋巴因子, 可使细胞毒T淋巴细胞、自然杀伤细胞和淋巴因子活化的杀伤细胞增殖, 并使其杀伤活性增强, 还可以促进淋巴细胞分泌抗体和干扰素, 具有抗病毒、抗肿瘤和增强机体免疫功能等作用, 是机体免疫应答的重要物质之一, 是一种免疫增强剂。本实验应用PDT联合IL-2治疗中晚期食管癌, 探讨两种治疗的免疫机制, 从而为综合治疗晚期食管癌提供新的理论依据。

有研究^[13]证明, PDT所引起的急性炎症反应可以趋化多种免疫细胞向炎症部位聚集并促进他们释放多种炎症介质从而促进机体的抗肿瘤免疫效应, 死亡的肿瘤细胞碎片可被各种免疫细胞所吞噬, 尤其是树突状细胞(dendritic cells, DC), 进而发挥其抗原提呈作用, 有利于获得性免疫的形成, 从而在抗肿瘤免疫中起重要作用。本实验PDT联合IL-2治疗中晚期食管癌1年局控率优于单纯PDT组, 表明IL-2可显著提高PDT抗肿瘤疗效, 有很好的增强患者免疫力和预防复发的作用。可能的机制为PDT致靶细胞坏死后所释放的抗原, 在

IL-2配合下可形成免疫趋化现象, 特别是可以提高DC对肿瘤抗原的识别和抗原递呈, 形成肿瘤抗原特异性T细胞的能力, 与上述文献报道的一致。随访1年生存率联合组高于单纯光动力组(73.3% vs 53.3%), 但差异无统计学意义, 考虑可能与样本量少有关, 若增加样本量可能会有阳性结果。PDT疗法同任何一种疗法一样, 也存在一定的不良反应, 除了常见的光过敏反应外, 患者还会出现发热、胸痛、咳嗽、咳痰等, 这与光动力照射破坏并杀伤肿瘤细胞及其营养血管而造成的坏死物质吸收有关, 经抗感染、解痉镇痛等对症处理, 上述症状均在短期内消失^[14]。本实验出现的不良反应在2 wk内经对症治疗好转, 与上述文献一致, 两组患者严格避光, 无1例发生光过敏反应; 胸痛、咳嗽、咳痰两组差异无统计学意义, 发热发生率联合组较光动力组升高($P<0.05$), 可能的机制: (1)IL-2可促进多种T细胞的增殖活化, 并刺激主要组织相容性复合体(major histocompatibility complex, MHC)Ⅱ类抗原等多种细胞表面分子的表达和多种细胞因子的产生, 有效的介导及扩大了炎症反应, 从而造成有利于免疫应答的局部微环境; (2)IL-2有可能直接作用于B细胞促进其增殖、分化。本实验IL-2激活增强免疫, 机体过度调动免疫细胞应答, 可能造成短时间免疫细胞消耗量过大, 我们认为有必要提早给予白蛋白恢复自身免疫亚群平衡, 本实验联合组术后及时给予白蛋白, 取得较好的临床预后效果。

总之, 本实验光动力联合IL-2治疗模式发挥了免疫协同效应, 改变肿瘤微环境, 免疫效应扩大, 降低肿瘤复发, 不良反应轻微, 显示了良好临床前景, 值得临床推广。由于本研究样本有限, 仍需我们加大样本及长时间的临床观察, 有待进一步研究。

■名词解释

PDT: 是将光敏剂注入人体后, 其在恶性肿瘤内特异积聚和储留, 经过一段时间后使用特定波长光照激发瘤体内的光敏剂, 使光敏剂产生活性氧物质, 通过非细胞凋亡途径或直接高效诱导凋亡或导致肿瘤组织坏死杀伤肿瘤细胞。

4 参考文献

- 1 Anand S, Ortel BJ, Pereira SP, Hasan T, Maytin EV. Biomodulatory approaches to photodynamic therapy for solid tumors. *Cancer Lett* 2012; 326: 8-16 [PMID: 22842096 DOI: 10.1016/j.canlet.2012.07.026]
- 2 李黎波, 李文敏, 项蕾红. 光动力疗法在中国的应用与临床研究. *中国激光医学杂志* 2012; 21: 278-307
- 3 Yoo JO, Ha KS. New insights into the mechanisms for photodynamic therapy-induced cancer cell death. *Int Rev Cell Mol Biol* 2012; 295: 139-174

■ 同行评价

PDT是食管癌治疗新技术, 疗效确切. 增加重组人IL-2有免疫协同作用, 临床实用类论文, 有参考价值.

- 4 杨宛莹, 张南征. 光动力疗法联合相关治疗研究进展. 中华肿瘤防治杂志 2012; 19: 556-560
- 5 刘慧龙, 李慧莉, 贾晓燕, 介雅慧, 徐留柱, 刘端祺. 光动力疗法治愈上消化道癌5例的临床分析. 中国激光医学杂志 2013; 22: 93-95
- 6 张雪梅, 杨迪, 马洪升. 食管癌支架置入术后并发症分析. 临床荟萃 2014; 29: 61-63
- 7 吴立国, 董宝瑜, 董国成, 肖德宝. 光动力医学在骨肿瘤诊断和治疗基础研究中的应用. 河北医科大学学报 2014; 34: 1102-1104
- 8 Agostinis P, Berg K, Cengel KA, Foster TH, Girotti AW, Gollnick SO, Hahn SM, Hamblin MR, Juzeniene A, Kessel D, Korbelik M, Moan J, Mroz P, Nowis D, Piette J, Wilson BC, Golab J. Photodynamic therapy of cancer: an update. *CA Cancer J Clin* 2011; 61: 250-281 [PMID: 21617154 DOI: 10.3322/caac.20114]
- 9 Allison RR, Moghissi K. Oncologic photodynamic therapy: clinical strategies that modulate mechanisms of action. *Photodiagnosis Photodyn Ther* 2013; 10: 331-341 [PMID: 24284082 DOI: 10.1016/j.pdpdt.2013.03.011]
- 10 李黎波, 罗荣城, 廖旺军, 张鸣江, 罗宇玲, 缪景霞. 内镜下吡吩姆钠-光动力疗法治疗恶性肿瘤的临床研究. 中国激光医学杂志 2007; 16: 27-30
- 11 Yoon HY, Cheon YK, Choi HJ, Shim CS. Role of photodynamic therapy in the palliation of obstructing esophageal cancer. *Korean J Intern Med* 2012; 27: 278-284 [PMID: 23019392 DOI: 10.3904/kjim.2012.27.3.278]
- 12 Milla Sanabria L, Rodríguez ME, Cogno IS, Rumie Vittar NB, Pansa MF, Lamberti MJ, Rivarola VA. Direct and indirect photodynamic therapy effects on the cellular and molecular components of the tumor microenvironment. *Biochim Biophys Acta* 2013; 1835: 36-45 [PMID: 23046998]
- 13 Garg AD, Nowis D, Golab J, Agostinis P. Photodynamic therapy: illuminating the road from cell death towards anti-tumour immunity. *Apoptosis* 2010; 15: 1050-1071 [PMID: 20221698 DOI: 10.1007/s10495-010-0479-7]
- 14 杨欣艳, 盛剑秋, 王昕, 李爱琴, 余东亮, 谢惠, 上官俊玲, 汤姗. 光动力治疗食管癌不良反应分析及防治. 胃肠病学和肝病学杂志 2014; 23: 696-698

编辑: 郭鹏 电编: 都珍珍

