

最新：胆管恶性肿瘤的光动力治疗专家共识

胆管恶性肿瘤包含多种原发性或继发性恶性肿瘤，常常导致胆道系统梗阻，占消化系统恶性肿瘤的 2%~4%。手术切除是胆管恶性肿瘤唯一获得根治的方法，但因其发病隐匿，大部分患者就诊时已失去手术机会，仅 25%~30% 的患者有手术机会。对无法手术切除的胆管恶性梗阻患者，经内镜或经皮途径胆管引流是主要姑息性治疗手段，传统的放、化疗治疗效果不甚理想，总体五年生存率仅为 3%~20%。

光动力治疗 (photodynamic therapy, PDT) 是一种光激发的化学疗法，光敏剂吸收光子的能量跃迁到激发态，受激发的光敏剂将能量传递给氧，产生一些氧化活性物质 (radical oxygen species, ROS)，ROS 通过氧化作用破坏细胞结构，使细胞凋亡或死亡。光敏剂注入患者体内后，会在肿瘤组织中蓄积形成相对较高的浓度，尤其高分布于肿瘤组织的新生血管内皮上，因而 PDT 还可引起新生血管的损伤并导致病变组织缺血坏死。PDT 因创伤小，特异度高，与其他疗法有较好的兼容性，有助于延长胆管恶性肿瘤患者的生存期及提高生活质量。

目前，胆管肿瘤的 PDT 已在临床广泛开展，但迄今国内外尚缺乏权威的临床指南。基于此，由中华医学会消化内镜学分会、中国临床肿瘤学会肿瘤光动力治疗专家委员会、中国抗癌协会肿瘤光动力治疗专委会牵头，组织国内相关领域专家共同研讨，参考国内外最新进展，通过集体讨论与投

票的方式，制订了本共识，旨在为规范化开展胆管 PDT 工作提供指导与借鉴。本共识的目标人群是临床开展肿瘤 PDT 的医疗、护理、技术人员，从事 PDT 相关技术研发人员和相关专业学生。

一、共识制订原则

采用国际通用的 Delphi 法，共识起草小组通过系统性文献检索编写共识。文献检索搜索万方中文数据库、中国知网、PubMed 及 Embase 等。检索关键词：胆管癌、胆管恶性狭窄/梗阻、壶腹癌、经内镜逆行胰胆管造影术、经皮胆道镜、光动力治疗；biliary tract cancer、cholangiocarcinoma、malignant biliary strictures/obstruction、ampullary carcinoma、ERCP、PTCD、PDT。检索文献截至 2024 年 5 月。

由消化内科、肝胆外科、肿瘤科、介入科等多学科专家组成共识制订工作组，对本共识意见进行逐条审议和修订。临床证据等级评估采用国际通用的推荐等级的评估、制订与评价（the grading of recommendations assessment, development and evaluation, GRADE）系统，评估证据等级和推荐强度，证据等级分为高、中等、低和极低 4 个等级（表 1），推荐强度分为强推荐和弱推荐。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部分反对；⑤完全反对。投表决意见②~⑤者需说明理由，以及如何修改声明；表决意见①+②>70%时达成

共识。共识意见包括 PDT 的适应证、禁忌证、围手术期处理、并发症处理及术后随访管理等方面，共形成 21 条共识意见。

表 1 证据等级分类

证据级别	定义
高	进一步研究也不可能改变该疗效评估结果的可信度
中等	进一步研究可能影响该疗效评估结果的可信度，且可能改变该评估结果
低	进一步研究极有可能影响该疗效评估结果的可信度，且该评估结果很可能改变
极低	任何疗效评估结果都很不确定

二、胆管恶性肿瘤 PDT 的适应证

推荐 1

对因各种原因无法行手术切除的原发性胆管癌患者，推荐行 PDT，有望延长患者的总体生存期，提高生活质量。（证据等级：高；推荐强度：强）

对无法手术切除的肝门部胆管癌，Kahaleh 等开展的回顾性队列研究，共纳入 48 例患者，证实 PDT 可以明显提高患者的中位生存期（PDT 组：16.2 个月；支架组：7.4 个月， $P < 0.004$ ）。Witzigmann 等开展的大样本回顾性研究，纳入 184 例肝门部胆管癌患者，分别采用手术治疗、单纯支架治疗、PDT 联合支架治疗，结果显示 PDT 联合支架组与单纯支架组比较，明显延长了生存期（360 d 比 192 d），与非根治性手术切除（R1/R2）

组的生存期相近 (360 d 比 366 d) , 但 PDT 联合支架组在肿瘤分期及恶性程度上更高。Ortner 等报道了一项随机对照研究, 显示 PDT 组的中位生存期明显优于单纯支架组 (439 d 比 98 d, $P < 0.01$) , 且生活质量 Karnofsky 评分 (Karnofsky performance scale, KPS) 也有明显改善, 不良事件发生率相当。Zoepf 等报道的另一项随机对照研究, 纳入 32 例患者, 显示 PDT 组的中位生存期明显优于单纯支架组 (21 个月比 7 个月, $P = 0.011$) 。高道键等回顾性分析了 60 例胆管癌及壶腹癌患者, PDT 联合支架引流组的中位生存期显著高于单纯支架组 (327 d 比 162 d) , 且生活质量 Karnofsky 评分亦优于单纯支架组。Yang 等报道了采用血卟啉注射液进行 PDT, 纳入 39 例患者 (PDT 组 12 例, 单纯支架组 27 例) , PDT 联合支架组患者的中位生存期 (13.8 个月比 9.6 个月) 、1 年生存率 (58.3% 比 3.7%) 及生活质量均优于单纯支架组。Moole 等发表了一项系统综述及荟萃分析, 纳入 10 项研究 (共 402 例胆管癌患者) , 结果显示 PDT 组与单纯支架组生存期分别为 413 d 和 183 d, 并且患者的生活质量指数变化 (+6.99 比 -3.93)、术后胆管炎发生率 ($OR = 0.57, 95\%CI: 0.35 \sim 0.94$) 均优于对照组。值得注意的是近期一项随机对照 III 期临床研究, Pereira 等得出了相反的结论, 92 例局部晚期或远处转移的胆管恶性肿瘤患者, 随机分入 PDT 联合支架组和单纯支架组, 联合治疗组获得了更差的总生存期 (6.2 个月比 9.8 个月) 。需要说明的是, 两组患者的肿瘤分期差异较大, 且联合化疗的比例不一致 (PDT 组 28%, 单纯支架组 52%) , 这些混杂因素可能影响了最终结果。

对于继发性胆管恶性梗阻, 如胆囊癌、肝癌侵犯胆管或其他转移瘤等, 目

前无相关的 PDT 临床报道。根据临床经验，由于原发病灶没有得到充分治疗，仅对胆管狭窄进行处理可能患者很难获益，因此这类患者不建议单纯行 PDT。

推荐 2

对胆管癌术后病理提示切缘阳性或局部复发者，可考虑行局部 PDT。（证据等级：低；推荐强度：弱）

Nanashima 等报道了 8 例胆管癌术后患者，6 例切缘阳性，1 例肿瘤残留致胆管堵塞，1 例术后复发，患者均接受了 PDT，结果 75% 的患者 2 年生存率显著提高，其中 4 例患者在随访中（6~20 个月）未出现肿瘤复发。Shimizu 等报道了 1 例肝门部胆管癌术后患者，肝门部近右肝管肿瘤复发，采用 PDT 后胆管狭窄缓解，局部病灶完全消失，黏膜活检未提示肿瘤病变。Li 等报道了 PDT 在 30 例肝门部胆管癌中的长期疗效，其中 6 例患者为术后肿瘤复发，结果显示术后患者中位生存期达到 14.2 个月，其中术后复发组的中位生存期达 20 个月。以上研究提示 PDT 在胆管癌术后复发患者中具有良好的治疗效果。

推荐 3

对无法根治性切除或交界期的胆管癌患者，可考虑术前 PDT 新辅助治疗，

有望提高手术切除率及长期疗效。（证据等级：低；推荐强度：弱）

Wiedmann 等报道了 7 例进展期肝门部胆管癌患者(Bismuth II 型 1 例, III 型 2 例, IV 型 3 例), 采用 PDT 6 周后再行手术切除, 所有患者获得 R0 切除, 术后中位随访 16 个月 (9~40 个月), 5 例患者在随访截止时仍然存活, 仅 1 例发生轻度光敏反应, 其余患者均无严重不良反应。PDT 作为术前新辅助治疗, 可以消除部分肿瘤组织, 尤其是对胆管黏膜浅层 4 mm 以内的肿瘤效果更佳, 显著提高外科治疗效果。Cosgrove 等报道了 4 例等待肝移植的进展期胆管癌 (Bismuth III 或 IV 型) 患者, 接受 PDT 后所有患者获得了肝移植的机会。Berr 等报道了 1 例胆管癌患者, PDT 后 23 d 手术完整切除病灶, 随访 18 个月, 无复发及胆管狭窄发生。Wagner 等报道了一项随访超过 15 年的研究, 显示 PDT 后行手术切除的肝门部胆管癌患者的 1、3、5 年生存率分别为 86%、57%、43%; 而同期直接接受手术的患者仅为 74%、41%、29%。上述研究表明: 肝门部胆管癌初期评估为不可切除, 但是经过 PDT 新辅助转化治疗后可达到根治性手术切除或肝移植标准, 获得良好的长期疗效。

推荐 4

对无法接受手术切除的壶腹癌患者, 建议行内镜引导的 PDT。(证据等级: 极低; 推荐强度: 弱)

有关 PDT 用于壶腹癌的报道较少。Abulafi 等报道了 10 例进展期壶腹癌

患者行 PDT，结果显示 4 例患者病灶完全消失，3 例部分消失，3 例患者肿瘤进展，主要不良事件为轻度光敏反应，提示 PDT 对于壶腹癌是安全有效的。高道键等报道了 PDT 在 12 例壶腹癌中的应用，大部分患者在行 PDT 后，壶腹病灶均明显坏死缩小，累及乳头周边肠壁的肿瘤组织也得到有效控制，患者中位生存期 11 个月。庄东海等回顾性分析了 5 例壶腹癌患者的 PDT 疗效，显示技术成功率为 100%，治疗后 3 个月随访，内支架通畅率和肿瘤控制率均为 100%。总之，内镜引导的 PDT 可用于无法手术的壶腹癌治疗，可以有效毁损病灶，且定位准确，随访观察方便，有利于延长患者生存期，但目前仍缺乏大样本高质量的研究证据。

推荐 5

因胆管恶性梗阻已放置自膨式金属支架者，在支架腔内实施 PDT 是可行的，需要调整光照剂量来降低支架的影响。（证据等级：极低；推荐强度：弱）

Gerhardt 等报道了 21 例肝门部胆管癌患者行双侧金属支架引流，其中 8 例患者同时行支架腔内 PDT。研究结果显示，联合 PDT 组在支架通畅期（202 d 比 128 d）、总体生存期（16.5 个月比 12.3 个月）上均优于单纯支架引流组，而住院时间无延长。Wang 等在离体动物胆管模型中探索胆道支架对于 PDT 疗效的影响，支架材质包括镍钛合金和不锈钢，类型包括裸支架和覆膜支架，激光波长包括 630 nm 和 652 nm，光纤包括球

形及柱状光纤。研究结果显示：在支架阴影效应方面，不论是何种类型或材质的支架，均可产生支架后方阴影效应；在能量吸收方面，覆膜支架可以吸收 33.2% 的光线，裸支架虽不吸收光线，但由于编制致密，可以反射 25.3% 的光线；在支架透光率方面，不论是裸支架还是覆膜支架，均可以导致透光率降低 5%~10%；当支架外面覆盖薄层胆管组织时，由于组织的弥散效应，支架阴影效应和透光率均有一定程度降低。在支架腔内行 PDT 是可行的，但需要调整入射光剂量从而抵消支架带来的透光率降低效应。

三、胆管 PDT 的禁忌证

1. 血卟啉病及其他因光而恶化的疾病；
2. 已知对光敏剂过敏者；
3. 胆管肿瘤合并胆道出血者；
4. 存在眼科疾病需在 30 d 内行灯光检查者；
5. 严重肝肾功能障碍无法纠正者；
6. 妊娠或哺乳期女性；

7.处于恶病质状态，或者终末期肿瘤患者；

8.ERCP 和（或）经皮胆道镜操作禁忌者；

9.凝血功能障碍者。

四、内镜下胆管 PDT 的术前准备

1.光敏剂

推荐 6

光敏剂的使用建议严格遵照说明书的要求，患者输注光敏剂起即开始避光管理。（证据等级：中等；推荐强度：强）

目前临床用于胆管癌治疗的光敏剂包括第一代和第二代。第一代光敏剂主要为卟啉类混合物，代表药物有卟吩姆钠（porfimer sodium）、血卟啉（hiporfin）等。第二代光敏剂为具有不同结构类型的卟啉衍生物单体及相关合成化合物，包括卟啉、卟吩、红紫素、内源性卟啉等，代表药物有替莫泊芬（temoporfin）、他拉泊芬（talaporfin）等。

血卟啉注射液（hiporfin，喜泊分）是目前国内唯一获批应用于肿瘤临床

治疗的光敏剂。血卟啉注射液需 0 °C 以下保存, 用药前将冰冻药品置于 4 °C 冰箱或室温避光融化, 输注前需行皮肤划痕试验或皮内注射皮试。皮肤划痕试验: 取血卟啉原液在患者前臂做皮肤划痕试验, 观察 15 min, 如无红肿硬结, 则为阴性, 否则为阳性。皮内注射皮试方法: 取血卟啉原液稀释至 0.01 mg/mL, 0.1 mL 皮内注射, 注射区避强光, 15~20 min 后观察局部反应, 阴性者方可用药。血卟啉注射液使用剂量一般根据体重计算, 2~5 mg/kg。患者输注光敏剂起即开始避光, 应密切观察输注过程中有无不良反应。建议注射光敏剂后 48~72 h 行胆管内激光照射治疗。

第二代光敏剂与第一代相比, 由于成分单一, 因而临床疗效高且不良反应较少。Wagner 等报道了替莫泊芬作为光敏剂治疗 29 例胆管癌患者, 与以往使用卟吩姆钠的患者相比, 前者可显著延长患者肿瘤局部无进展时间 (6.5 个月比 4.3 个月), 减少 PDT 干预次数 (1 次比 3 次), 提高患者 6 个月生存率 (83% 比 70%), 中位总体生存期也有延长的趋势 (15.4 个月比 9.3 个月)。

2. 激光发生器与光纤

推荐 7

推荐采用适用波长的激光器及适当长度的柱状光纤进行胆管 PDT。(证据等级: 中等; 推荐强度: 强)

激光发生器根据工作介质不同，可分为气体激光器、固体激光器、半导体激光器和染料激光器。目前临床常用的主要为半导体激光器。对于不同类型的光敏剂，应选择相对应波长的激光发生器。第一代光敏剂（如卟吩姆钠或血卟啉）对应波长为 630 nm 的半导体激光器可以有效激发光敏剂。第二代光敏剂（如替莫泊芬或他拉泊芬）应选用输出波长为 652 nm 或 664 nm 的激光发生器。目前国内有 3 种激光设备，适合临床 PDT 应用。

PDT 采用的光纤种类较多，包括球状光纤、柱状光纤、点状光纤、弥散光纤及短管状光纤等。根据胆管恶性狭窄的特点，国内外文献报道中普遍采用柱状光纤用于胆管恶性肿瘤的治疗。应根据狭窄段的长度，选择合适照射长度的光纤。

3.病理诊断

推荐 8

临床诊断的胆管恶性梗阻，在实施 PDT 前推荐进行病灶组织取材，尽可能获得病理学诊断，以利于肿瘤的进一步治疗。（证据等级：低；推荐强度：强）

拟行 PDT 的胆管恶性梗阻患者，应该在治疗前尽可能取得恶性肿瘤的病理依据，病理诊断不但能确诊胆管狭窄的性质，也为进一步治疗提供依据。

根据在亚太区ERCP联盟制订的胆管取材专家共识,建议对近端胆管狭窄采用ERCP取材(细胞刷检或活检),而对于远端胆管狭窄可采用超声内镜引导细针穿刺抽吸/活检术(endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration/biopsy, EUS-FNA/B)。一项前瞻性研究显示ERCP下胆管活检的诊断准确率为71.8%,远端恶性狭窄通过EUS-FNA/B诊断的准确率为96.3%,近端狭窄胆管活检联合经口胆道镜(peroral cholangioscopy, POC)下直视活检的总体诊断准确率达到98.3%。

4.多学科讨论

推荐9

对于胆管梗阻性质不明或治疗方案尚未明确者,建议PDT前组织多学科讨论。(证据等级:极低;推荐强度:弱)

在PDT前有必要开展多学科讨论,尤其是诊断不明或治疗方案尚未确定的病例。建议由消化内科、介入科、肝胆外科、放射科、肿瘤科、营养科、核医学科、超声科等组成多学科协作小组。讨论内容可以包括:(1)恶性肿瘤诊断是否明确;(2)肿瘤分期;(3)能否行根治性手术切除;(4)患者心肺功能、体力、营养状态能否耐受内镜治疗或手术;(5)是否适合放疗、化疗或者靶向免疫等抗肿瘤治疗。

5.黄疸控制

推荐 10

对高胆红素血症患者，建议 PDT 前先行胆道引流治疗，直至血清总胆红素降至 $51\ \mu\text{mol/L}$ 以下。（证据等级：低；推荐强度：弱）

胆管肿瘤患者多数合并有梗阻性黄疸，研究发现对于术前胆红素水平较高者，PDT 的疗效不佳。Cheon 等回顾分析了 72 例行 PDT 的肝门部胆管癌患者，患者中位生存期达到 9.8 个月；单因素分析显示术前低胆红素水平 ($<51\ \mu\text{mol/L}$) 患者的中位生存期更长 (11.9 个月比 8.5 个月, $P=0.012$)，多因素分析显示术前低胆红素水平是生存期延长的预测因素 ($\text{HR}=2.250$, $95\%\text{CI}: 1.337\sim 3.798$, $P=0.002$)。Hong 等回顾性分析了 74 例胆管癌的 PDT 疗效，发现 PDT 术前胆红素 $<51\ \mu\text{mol/L}$ 的患者生存期明显延长 (13.3 个月比 9.5 个月, $P=0.04$)。因而，对于术前较高胆红素水平的患者，建议先行胆道引流减黄，可以提高 PDT 疗效。

6.治疗通路准备

推荐 11

在 PDT 前，建议预先做好治疗通路的准备，采用经 ERCP 或经皮途径均

以上内容仅为本文档的试下载部分，为可阅读页数的一半内容。如要下载或阅读全文，请访问：<https://d.book118.com/825301321200012011>