



doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2023.08.014
http://dx.doi.org/10.7659/j.issn.1005-6947.2023.08.014
China Journal of General Surgery, 2023, 32(8):1255-1263.

· 文献综述 ·

光动力疗法在肝外胆管癌的临床应用和研究进展

瞿勇¹, 曹娟梅², 龚波³, 李民¹

(华中科技大学同济医学院附属协和医院 1. 肝胆外科 2. 皮肤科, 湖北 武汉 430022; 3. 湖北省仙桃市中医医院 外科, 湖北仙桃 433000)

摘要

肝外胆管癌(eCCA)是一种起源于肝外胆管上皮细胞的高度侵袭性的恶性肿瘤,通过手术获得边缘阴性(R₀)切除是eCCA患者最佳治疗选择,然而大多数患者在初诊时已丧失了根治性手术治疗的机会,目前姑息性治疗中放、化疗效果不佳且存在较多不良反应,而胆道支架引流、免疫及靶向治疗虽有一定的疗效但也具有自身的局限性,光动力疗法(PDT)作为一种新兴的微创、具有良好耐受性和较小副作用的多学科交叉技术手段,不但可抑制肿瘤生长,还可联合多种治疗方式提高不可切除eCCA患者的生存期和生活质量,因而具有广阔的临床运用前景。本文主要从PDT的机制、光源路径和光敏剂的运用现状及其联合治疗在临床中的应用进行归纳和总结,并且针对目前PDT在治疗eCCA中的临床困境提出了潜在的应对策略,旨在为eCCA患者的临床治疗方案和科研方向提供依据和参考。

关键词

胆管肿瘤; 胆管, 肝外; 光化学疗法; 血卟啉衍生物; 聚集诱导发光; 综述

中图分类号: R735.8

Clinical application and research progress of photodynamic therapy in extrahepatic cholangiocarcinoma

QU Yong¹, CAO Juanmei², GONG Bo³, LI Min¹

(1. Department of Hepatobiliary Surgery 2. Department of Dermatology, Union Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430022, China; 3. Department of Surgery, Xiantao Hospital of Traditional Chinese Medicine, Xiantao, Hubei 433000, China)

Abstract

Extrahepatic cholangiocarcinoma (eCCA) is a highly aggressive malignant tumor originating from the epithelial cells of the extrahepatic bile duct. Surgical resection with negative margins (R₀) is the most optimal treatment for eCCA patients. However, most patients have already lost the opportunity for radical surgical treatment at the time of initial diagnosis. Currently, palliative therapies such as radiation and chemotherapy yield poor results and come with significant adverse reactions. While biliary stenting, immunotherapy, and targeted therapy have particular efficacy, they also have limitations. Photodynamic therapy, as an emerging minimally invasive interdisciplinary technique with good tolerability and minimal side effects, not only inhibits tumor growth but also, in combination with various treatment modalities, enhances the survival and quality of life for unresectable eCCA patients. Therefore, it holds

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(82172754; 81874208)。

收稿日期: 2023-02-02; 修订日期: 2023-04-18。

作者简介: 瞿勇, 华中科技大学同济医学院附属协和医院硕士研究生, 主要从事肝胆恶性肿瘤基础与临床方面的研究。

通信作者: 李民, Email: liminmed@hust.edu.cn

promising clinical prospects. This article mainly summarizes the mechanisms of photodynamic therapy, the current application status of light sources and photosensitizers, and combined treatments in clinical practice. Additionally, potential strategies to address the current clinical challenges of photodynamic therapy in treating eCCA are proposed to provide a basis and reference for clinical treatment options for eCCA patients and its research directions.

Key words

Bile Duct Neoplasms; Bile Ducts, Extrahepatic; Photochemotherapy; Hematoporphyrin Derivative; Aggregation-Induced Emission; Review

CLC number: R735.8

肝外胆管癌 (extrahepatic cholangiocarcinoma, eCCA) 是起源于肝外胆管上皮细胞的恶性肿瘤, 以胆囊管与肝总管汇合点为界又可分为肝门部胆管癌 (perihilar cholangiocarcinoma, pCCA) 和远端胆管癌 (distal cholangiocarcinoma, dCCA) [1]。通过手术获得边缘阴性 (R₀) 切除是 eCCA 患者最佳的治疗选择 [2]。最近一项报告 [3] 指出, eCCA 患者即使接受 R₀ 切除后, 术后 5 年总生存率也仅约 30% (dCCA 为 29.0%, pCCA 为 30.3%); 且由于 eCCA 患者早期缺乏典型临床表现, 初诊时仅有不到 50% 的患者有机会接受根治性手术 [4], 故姑息性治疗对于 eCCA 患者仍有举足轻重的临床意义。对于胆道梗阻而肿瘤不可切除的患者, 胆道支架植入可缓解患者黄疸并改善生活质量 [5], 但单纯的胆管引流并不能有效控制肿瘤进展, 且引流不当可能导致感染性并发症发生。放、化疗是减缓肿瘤生长和提高患者生存率的经典方案。目前一线化疗药物吉西他滨联合顺铂虽可延长生存期 [6], 但易出现耐药并伴有诸多不良反应。近年来靶向和免疫治疗对 eCCA 患者也展现出一定疗效, 但因临床证据不足而应用受限 [7]。因此, 探索新的协同治疗手段以进一步提高 eCCA 患者生存率和生活质量是胆道恶性肿瘤的研究热点。

光动力疗法 (photodynamic therapy, PDT) 作为一种微创、具有良好耐受性和较小副作用的多学科交叉技术手段, 已被美国国立综合癌症网络推荐作为 CCA 患者的标准姑息性治疗方案 [8]。最近研究 [9-10] 表明, PDT 与胆道支架植入或化疗等方式联合不但可延长不可切除 eCCA 患者的生存期, 提高其生活质量, 而且可同时触发关键炎性细胞因子如白细胞介素-6 (interleukin-6, IL-6)、肿瘤坏死因子 α 等激活免疫系统诱导全身抗肿瘤反应, 最终有效杀灭肿瘤和实现长期抗癌免疫。然而,

目前 PDT 在临床运用中也受到了包括光敏剂 (photosensitizers, PS) 特异性不足、PDT 疗效受肿瘤缺氧微环境限制以及光源对深部肿瘤组织穿透较差等因素的阻碍 [11]。本文主要从 PDT 的机制、光源路径和 PS 的选择, 以及 PDT 及其联合其他治疗手段在临床中的应用进行归纳和总结, 并且针对目前 PDT 在治疗 eCCA 中的临床困境提出了潜在的应对策略, 旨在为 eCCA 患者的临床治疗方案和科研方向提供依据和参考。

1 PDT 的概念和机制

PDT 是一种临床认可的、局部且相对安全的治疗模式, 在肿瘤精准治疗和姑息性疗法方面展现了独特优势。通过为患者静脉注射或局部给药使 PS 富集在肿瘤组织, 然后利用特定波长的光源照射并激发 PS 产生具有细胞毒性的活性氧 (reactive oxygen species, ROS), 从而杀灭肿瘤细胞以达到治疗之目的 [12]。由此可见, PS、光源和肿瘤组织中的氧气 (O₂) 是 PDT 的三个核心要素, 三者相互作用引发光动力效应。目前公认 PDT 有 I 型反应和 II 型反应两种主要分子机制 [13]。具体而言, 聚集在肿瘤组织中的基态光敏分子 ¹PS 经过特定波长的光照激发和系间窜越后转换为稳定的、长寿命的电子激发态三重态光敏分子 ³PS* [14]。一方面, ³PS* 可同肿瘤细胞膜等底物反应, 产生自由基离子后再与组织中的 O₂ 生成 O₂-·, HO· 和 H₂O₂ 等 ROS 物质, 此过程即 PDT 的 I 型反应; 此外, ³PS* 也可以发生 II 型反应, 即直接将能量转移至组织中的 O₂, 生成极强氧化性的单线氧 (¹O₂) 诱导细胞氧化损伤 [13]。通过 II 型反应生成 ROS 的机制比 I 型简单且高效, 大多数 PS 是以发生 II 型反应为主 [12]。

PDT 对肿瘤细胞的杀灭作用主要基于以下

三个方面:(1)光化学反应产生的ROS对邻近的生物大分子或细胞器造成损伤,进而引发细胞死亡。不同类型死亡方式与PS在细胞内的位置密切相关,譬如线粒体损伤可导致细胞凋亡,细胞膜破坏和其完整性丧失可诱发细胞坏死,溶酶体或内质网损伤可引起细胞自噬^[15]。但并非在PDT过程中只是单一的细胞死亡方式,而是多种方式交错关联的。有文献^[16]表明,不同的光损伤强度将会引起以某一种细胞死亡方式为主的细胞毒性作用。近年来,有研究^[17]证实PDT还可诱发细胞焦亡、铁死亡和免疫原性细胞死亡等多种其他细胞死亡方式。(2)破坏肿瘤组织的微血管。PDT可启动血小板聚集致血栓形成,以及补体级联反应等直接损伤血管内皮细胞,同时还可阻断内皮细胞释放一氧化氮并进一步促进血管收缩,这将导致肿瘤组织因缺血缺氧而死^[18]。(3)肿瘤细胞的破坏可引起肿瘤抗原的暴露和炎症因子的大量释放,进而刺激免疫细胞和癌细胞之间的相互作用,诱发机体全身抗肿瘤免疫反应^[19]。

2 光源路径选择

在复杂的胆道结构中选择合适的光源入路,能够使光源有效地到达病灶部位,同时以最小化功率损耗达到足够的肿瘤组织穿透深度^[20]。临床中依据不同的入路方式可分为经内镜逆行胆胰管造影(endoscopic retrograde cholangiopancreatography, ERCP)途径、经T管窦道途径和经皮经肝胆道镜(percutaneous transhepatic choledochoscope, PTCS)途径,其中以ERCP及PTCS途径应用较为广泛。Lee等^[21]回顾性分析表明,ERCP及PTCS两种途径都可在行PDT同时放置胆道支架,从而有效解除胆道梗阻,有助于提高患者生存质量和延长生存时间。然而,ERCP与PTCS也各具优缺点:ERCP是目前临床最常采用入路,因其可经口直接进入胆道,与PTCS途径相比,无须经穿刺或开腹手术等建立通道,也不必等待窦道成熟后再行胆道镜检查,但ERCP依靠X线透视显示肿瘤部位,故无法直观准确评估PDT术中疗效,且术中操作不当会引发胰腺炎等风险^[22]。而PTCS途径主要适用于术后复发和ERCP手术困难的患者,鉴于PTCS介导的PDT是直接在内镜下观察控制,故可在直视下对肿瘤部位进行有效、均匀地照射,以便更准确地定位

和评估治疗反应,但患者在经皮经肝穿刺后需要长期留置引流管,在穿刺过程中可能会发生出血,且存在带有癌细胞的胆汁在腹腔内扩散的风险^[23]。

3 PS

PS是决定PDT疗效的关键因素,目前临床应用于eCCA的PS主要包括血卟啉衍生物(photofrin)、内源性卟啉5-氨基酮戊酸、外源性卟啉替莫泊芬(*m*-THPC)、金属酞菁类、内源性photofrin氨基乙酰丙酸前体等^[24-26]。Photofrin属于第一代PS,是目前用于CCA最广泛的药物^[27],它是由8个卟啉单元的低聚物组成的混合物,可被630 nm波长的光激活。Pahernik等^[28]发现在静脉给药48 h后,photofrin优先在肿瘤组织中积聚,肿瘤与正常组织药物比约为2:1,而在40~72 h内会从大多数组织中清除,但在肿瘤和皮肤组织中则保留较长时间,并且其对肿瘤的杀伤深度可达4~6 mm。外源性卟啉*m*-THPC属于第二代PS。相比于第一代PS,*m*-THPC具有化学性质稳定、单线态氧产率高、暗毒性低,以及激发所需光源的波长更长等优势,此外,其分子结构中的酚羟基提升了在极性溶剂中的溶解度^[29]。Wagner等^[30]在一项多中心的前瞻性II期临床研究中证实,与使用第一代PS的PDT患者组相比,*m*-THPC组可显著延缓局部肿瘤的进展时间(中位数:6.5个月 vs. 4.3个月, $P < 0.01$),所需的PDT次数更少(中位数:1次 vs. 3次, $P < 0.01$),6个月生存率更高(83% vs. 70%, $P < 0.01$),且总生存期会更长(15.4个月 vs. 9.3个月, $P = 0.72$),但是其注射部位的皮下光毒性会增加。

目前在eCCA患者临床应用的第一代PS中普遍存在化学纯度较低、半衰期长、在健康的组织中消除缓慢,缺乏靶向性、激发波长在可见光区域,难以穿透深层组织等缺点^[29]。第二代PS在上述方面虽有一定程度的改善,且在光敏活性、ROS产生效率及肿瘤组织穿透深度等方面也有所提升,但仍有诸多不足。此外,由于传统PS分子的疏水性和刚性平面结构,容易通过 $\pi-\pi$ 堆积在水介质中聚集,导致分子聚集引起的荧光猝灭和ROS产生效率降低,从而削弱了PDT的作用效果^[31]。聚集诱导发光(aggregation-induced emission, AIE)特性的PS(即AIE PS)则具备上述相反特征,即在聚集状态时则出现荧光强度增强和ROS产生效率

提高的现象^[32]。笔者课题组近年来致力于AIE PS的设计和开发,同时也发现线粒体靶向的PS相较于其他细胞器靶向的PS,对肿瘤细胞具有更高效的杀灭作用。基于此,课题组设计和合成了具备线粒体靶向和光敏活性的TTVPHE^[33],具有经典的AIE特性,并可快速选择性地锚定于线粒体,在光照激发后高效产生ROS,从而破坏线粒体结构和膜电位,引发细胞色素C等释放进而有效地激活线粒体依赖性凋亡途径,最终实现对于eCCA细胞的杀灭作用。由此可见,AIE PS具有广阔的临床应用前景。此外,临床常用的PS对肿瘤无靶向分布特性,故会有大量PS分布于正常组织而引发光毒性。因此,大量研发的第三代PS旨在通过化学修饰,与具有生物特性或分子识别功能的化学物质相结合,提高光敏活性成分在肿瘤靶向富集并降低正常组织分布,进而增强PDT疗效且降低光毒性^[29]。但目前获批应用于临床的第三代PS较少,尚缺乏其治疗eCCA疗效评价的前瞻性随机对照研究。

4 PDT在eCCA的临床应用

4.1 新辅助PDT

新辅助PDT,即术前PDT,是指在手术之前对eCCA患者通过局部光动力效应破坏癌细胞,使得肿瘤体积缩小从而降低临床分期,为丧失手术机会的患者提供手术可能。Wiedmann等^[34]在一项前瞻性研究中探究了PDT作为pCCA新辅助治疗手段的临床疗效。在这项研究中,7例患者(其中6例为Bismuth分型III型或IV型)接受术前PDT后,所有患者均获得了根治性切除,仅2例患者分别在术后6个月和19个月肿瘤复发,5年生存率达71%。另一项临床试验^[35]报道了7例不可切除的pCCA患者在PDT处理6周后均获得根治性切除,且新辅助PDT和手术治疗后患者均未出现明显的早期或晚期并发症,5年生存率为43%。因此,尽管上述研究样本量小,但也提示新辅助PDT是不可切除eCCA患者的可选治疗手段,有可能提高该类患者的R₀切除率。仍需大量临床研究证实哪些患者能从中更多获益以及随访研究手术切除术后肿瘤复发率等。

4.2 PDT联合支架治疗

对于不可切除的eCCA,以胆管引流减轻黄疸

是姑息治疗的主要目标之一。而PDT联合胆道支架植入可通过ROS的细胞毒性作用局部破坏肿瘤组织来改善胆管通畅性,且已有多项研究证实了PDT联合支架治疗能够有效延长患者生存时间。Ortner等^[36]首次报道了胆道支架植入联合PDT与单纯支架治疗eCCA的随机对照试验,共纳入39例患者,其中20例患者接受PDT联合支架治疗,中位生存期为493 d,而另19例仅接受支架治疗,中位生存期为98 d ($P<0.0001$)。一项Meta分析^[37]证实,与单独支架植入术相比,PDT联合支架治疗在胆道外流、生活质量和预期寿命方面均有明显改善,并且大部分受试者对PDT具有良好的耐受性;PDT联合支架组最常见的不良事件是胆道感染所致败血症,合并事件发生率为15% (95% CI=10~22, $I^2=53%$),其次是皮肤光毒性,发生率为6% (95% CI=4~10, $I^2=0%$);最常见致死性不良反应是胆管炎合并脓毒症,余没有特异性的PDT相关死亡风险。此外,2013版《肝门部胆管癌内窥镜和介入治疗亚太共识》^[38]中明确指出:PDT联合胆道支架植入治疗可有效提高胆道通畅率,对于无法手术的pCCA患者,能延长生存时间,提高生活质量(证据级别为I级,推荐强度为A级)。最近一项纳入55项研究(2146例患者)的Meta分析^[39],其中1149例患者接受了PDT联合支架治疗,545例接受了射频消融(radiofrequency ablation, RFA)联合支架治疗,452例仅接受支架治疗,三组患者的总生存期分别为11.9个月、8.1个月、6.7个月。与RFA组相比,PDT联合支架组的30 d和90 d病死率更低,并且在支架通畅率方面也展现了更好疗效,其通畅率为6.1个月,而RFA组为5.5个月,仅接受支架治疗的患者合并支架通畅持续时间为4.7个月。但是,PDT联合支架组有23.4%患者出现胆管炎,而RFA组和仅支架治疗组相对较低,分别为9.5%和15.5%;另外,三组并发肝脓肿的概率分别为5%、2.6%和2.1%,PDT联合支架组稍高于另两组。

由此可见,PDT联合支架治疗较单独支架治疗可明显缓解eCCA患者的胆汁淤积症状,降低胆红素水平,延长支架的通畅时间,改善患者生活质量。此外,PDT联合支架比RFA联合支架的姑息治疗中展现了更好的总生存率和较小的30 d病死率。PDT治疗过程中也存在可能引发胆管炎、光过敏等不良反应,但直接因PDT致死的病例罕有

报道,且以上这些并发症可以通过合理应用抗生素、控制照射强度、术后避免光照等措施预防。总体来说,PDT联合支架治疗是不可切除eCCA相对安全且有效的姑息性治疗方式。

4.3 PDT联合化疗

化疗虽可延缓无法手术的eCCA患者的疾病进展,但因其耐药性往往治疗效果不理想^[40]。目前多项研究表明PDT联合化疗的临床疗效不但优于单独PDT,还可增敏化疗,达到协同治疗的作用。Park等^[41]进行了一项前瞻性、随机的II期临床试验,比较了PDT联合口服氟尿嘧啶(S-1)和PDT单独治疗不可切除的pCCA患者的临床疗效,结果显示PDT联合S-1组的患者比单独PDT患者获得更高的1年生存率(76.2% vs. 32%, $P=0.003$),并且中位总生存期也显著延长(17个月 vs. 8个月, $P=0.005$);此外,使用Cox模型评估联合治疗组患者的死亡风险的可能性也比单独PDT组低64% ($HR=0.36$, 95% $CI=0.17\sim 0.75$)。另一项纳入74例不可切除的pCCA的临床研究^[42],采用PDT联合吉西他滨或吉西他滨+顺铂对比单纯PDT,也得到上述相近的结论。此外,有研究证实PDT联合化疗优于单独PDT、单独化疗,较后两者均可显著延长患者生存期。Gonzalez-Carmona等^[43]回顾分析了96例不可切除的eCCA患者的临床资料,其中PDT联合化疗36例、单独PDT 34例和单独化疗26例,结果表明,联合治疗组的中位生存期明显优于其余单独治疗组,三组的中位生存期分别为20、15、10个月($P=0.022$)。近年来,也有研究探索新的联合治疗模式,比如光化学内化(一种通过光动力增强和指导药物分子到达治疗靶点的技术)联合化疗^[44]。最新一项临床前试验^[45]共纳入11例接受光化学内化联合吉西他滨治疗的CCA患者,使用的PS为Fimaporfi,结果显示,其中10例患者实现了疾病控制,客观缓解率为42%,接受治疗患者的6个月生存率为75%,中位总生存期为15.4个月。虽然此项临床前实验规模较小且缺乏单独化疗或单独PDT作为对照,但可以发现光化学内化联合化疗的方法是安全有效的,并且给eCCA患者未来的治疗提供了新的方向。

以上的文献结果表明,对于不可切除的eCCA患者,PDT联合化疗在延长患者生存期和提高患者生活质量方面优于单独PDT或化疗方案。eCCA由

于恶性程度较高,易产生化疗药物耐药性,有研究^[46]表明PDT可改善肿瘤微环境,降低P-糖蛋白(可将化疗药物排出肿瘤细胞)的表达,进而增强化疗的临床疗效;此外光化学内化作为新兴的靶向肿瘤细胞的一种药物与基因治疗的运输方法,用于增强化疗药物的靶向性和敏感性,使得以PDT联合化疗在胆管癌治疗中有很大大前景。

4.4 术后辅助PDT

根治性切除术依然是目前治疗eCCA的首选手段,但术后患者5年生存率仅约为20%~40%^[47],且术后辅助放化疗控制肿瘤复发效果不佳,临床上正在探寻将术后辅助PDT作为一种新兴方法以控制肿瘤复发。Nanashima等^[48]报道了8例接受手术切除后切缘阳性而术后辅助PDT的CCA患者的临床疗效。虽然这项研究规模较小,但可观察到PDT后肿瘤组织被明显抑制,并且4例患者在研究期间(6~17个月)无肿瘤复发。最近一项研究^[49]回顾性分析了39例eCCA术后复发的患者的临床资料,其中18例接受PTCS引导下的PDT(PTCS-PDT组),21例仅接受经皮肝穿刺胆道引流术(percutaneous transhepatic cholangio drainage, PTCD)治疗作为对照组(PTCD组),并以肝胆系癌症患者生存质量测定量表(FACT-HEP评分)来评估患者的生活质量。结果显示,PTCS-PDT组的中位生存时间明显长于PTCD组(23个月 vs. 10个月, $P=0.00001$),并且前者的总FACT-HEP评分较低,表明患者生活质量也有改善。以上研究说明了术后肿瘤复发辅助PDT可抑制癌组织生长,进而可延长eCCA患者生存期并提高其生活质量。

4.5 PDT疗效评价体系

疗效评价是肿瘤治疗过程中不可或缺的组成部分,其作用在于指导制定治疗方案、评估治疗效果以及预测预后。然而,目前针对eCCA的PDT疗效评价体系尚缺乏统一的标准评估方案。在临床实践中,主要通过胆管腔内超声检测肿瘤的平均厚度以及复测血清胆红素、IL-6和肿瘤标志物水平等评估PDT治疗后肿瘤的抑制程度^[9]。采用Karnofsky功能状态评分或FACT-HEP评分来评估患者治疗后的生活质量改善程度^[49]。同时,也可通过统计患者的生存时间和术后不良反应以评估PDT的临床疗效和安全性。

5 PDT对eCCA治疗的临床困境

尽管 PDT 及其联合治疗在 eCCA 患者中展现出了良好的临床疗效，但在临床实践中也同样存在以下困境限制了应用：(1) 目前临床中常用 PS 对肿瘤靶向性不足，不可避免地导致患者出现皮肤光毒性等不良反应。(2) 在复杂的胆管结构及狭窄的胆管空间内，光源的输送途径尚未达成一致共识，目前广泛运用的 ERCP 及 PTCS 途径各有利弊。(3) 光源的选择及光损伤的强度也有待继续探索，以过高的光照强度生成 ROS 会过快地消耗肿瘤组织中的 O₂ 含量，降低组织氧合状态并显著影响 PDT 的效率，而光源的穿透力不足或光照强度较低会导致深部肿瘤细胞杀灭不全而复发^[50]。(4) 如前所述，PDT 需要消耗组织中的 O₂，但限于 CCA 肿瘤组织中的缺氧微环境，很难在肿瘤中心或深部产生 ¹O₂ 诱导细胞凋亡，而且缺氧微环境还会诱导肿瘤血管生成、转移和耐药的发生^[51-52]。(5) PDT 联合多种治疗在 eCCA 患者的应用中，应联合何种化疗药物和所需剂量、不同联合治疗的方式之间疗效的比较，以及如何建立 PDT 术后治疗评价体系，目前仍缺乏统一的标准。

6 总结与展望

如上所述，PDT 在临床中仍有较多局限性，有待进一步优化，对此国内外学者也提出了较多方案以提高 PDT 疗效。(1) 开发聚合纳米材料的新颖 PS 和通过光化学内化介导化疗药物的定向递送开启了 PDT 靶向治疗 eCCA 的新模式。笔者前期研究也表明在纳米药物载体表面修饰能与 CCA 细胞膜上特定蛋白质特异性识别的配体，可靶向运载 PS 富集于肿瘤细胞，并在细胞和动物实验中均展现出高效的靶向肿瘤杀灭作用^[53]。但其潜在临床疗效仍需进一步临床前研究验证。(2) 在光源入路中，最新研究^[54-55]报道了电子胆道镜和导管内荧光诊断法作为新型的引导 PDT 治疗 eCCA 的辅助方式，展现出良好的应用前景。(3) 在 PDT 期间为肿瘤组织提供产生 ROS 所需的 O₂ 可显著提高实体瘤治疗的有效性^[56]。高压氧治疗可以通过增加 O₂ 在血液中的物理溶解度并扩大其扩散半径来改善肿瘤的缺氧环境，一项研究^[57]评估了 PDT 联合高压氧治疗食管和食管-胃交界处肿瘤的临床疗效，表

明使用高压氧可提高 PDT 疗效，这为提高 PDT 对 eCCA 疗效的新策略提供有价值的线索。(4) 基础研究^[58]中发现 PDT 可通过选择不同的 PS 和光损伤强度引发癌细胞产生免疫原性细胞死亡，同时重建机体免疫系统以抑制肿瘤远处转移和降低肿瘤细胞的耐药性。因此，应当侧重于从优化的 PS 选择及其光损伤强度角度关注 PDT 诱导的细胞死亡机制的分子差异，理想的 PDT 应激活免疫原性细胞死亡途径，同时释放如 ATP、HSP 等损伤相关分子模式以触发抗原呈递细胞的募集和发育，最终诱导宿主产生抗肿瘤免疫和持久的免疫记忆。(5) 随着基因测序技术在临床上广泛运用，新型靶向药物和免疫药物不断涌现，PDT 联合靶向或免疫治疗也有望在 eCCA 的治疗中发挥重要作用。

综上，PDT 作为一种姑息性治疗 eCCA 患者的方法，在降低 eCCA 患者的术前分期、改善患者生存率、缓解胆道梗阻、提高生活质量中展现出良好的临床疗效，与传统的肿瘤治疗方式相比具有较大的优势和潜力，应在临床试验中获得更多的机会和投资，从而有望推动其在 eCCA 的临床应用。

利益冲突：所有作者均声明不存在利益冲突。

作者贡献声明：瞿勇负责撰写文章，文献资料收集及文章修改；曹娟梅负责文章的文献资料收集和文献的要点整理；龚波负责文献资料收集及文字润色；李民负责构思和设计综述的整体框架、文章的写作指导、研究经费支持与对论文的修订。

参考文献

- [1] Vogel A, Bridgewater J, Edeline J, et al. Biliary tract cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up[J]. *Ann Oncol*, 2023, 34(2): 127-140. doi: 10.1016/j.annonc.2022.10.506.
- [2] Hare AE, Makary MS. Locoregional approaches in cholangiocarcinoma treatment[J]. *Cancers*, 2022, 14(23): 5853. doi: 10.3390/cancers14235853.
- [3] Istanbuli A, Patel S, Almeray T, et al. Surgical treatment for intrahepatic, peri-hilar, and distal cholangiocarcinoma: 20-single institutional year experience[J]. *Am Surg*, 2021: 31348211034751. doi: 10.1177/00031348211034751.
- [4] Tantau AI, Mandrutiu A, Pop A, et al. Extrahepatic

- cholangiocarcinoma: current status of endoscopic approach and additional therapies[J]. *World J Hepatol*, 2021, 13(2):166-186. doi: [10.4254/wjh.v13.i2.166](https://doi.org/10.4254/wjh.v13.i2.166).
- [5] 张汉洋, 庄志彬. 经皮肝穿刺胆管引流术联合金属支架置入姑息性治疗恶性胆道梗阻的效果分析[J]. *中国普通外科杂志*, 2015, 24(8):1145-1149. doi: [10.3978/j.issn.1005-6947.2015.08.018](https://doi.org/10.3978/j.issn.1005-6947.2015.08.018).
- Zhang HY, Zhuang ZB. Efficacy analysis of percutaneous transhepatic cholangial drainage plus metal stent placement in palliative treatment of malignant biliary obstruction[J]. *China Journal of General Surgery*, 2015, 24(8): 1145-1149. doi: [10.3978/j.issn.1005-6947.2015.08.018](https://doi.org/10.3978/j.issn.1005-6947.2015.08.018).
- [6] Valle J, Wasan H, Palmer DH, et al. Cisplatin plus gemcitabine versus gemcitabine for biliary tract cancer[J]. *N Engl J Med*, 2010, 362(14):1273-1281. doi: [10.1056/NEJMoa0908721](https://doi.org/10.1056/NEJMoa0908721).
- [7] Cholangiocarcinoma Working Group. Italian Clinical Practice Guidelines on Cholangiocarcinoma - Part II : Treatment[J]. *Dig Liver Dis*, 2020, 52(12): 1430-1442. doi: [10.1016/j.dld.2020.08.030](https://doi.org/10.1016/j.dld.2020.08.030).
- [8] Benson AB 3rd, D'Angelica MI, Abrams TA, et al. Hepatobiliary cancers, version 2.2014[J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2014, 12(8): 1152-1182. doi: [10.6004/jnccn.2014.0112](https://doi.org/10.6004/jnccn.2014.0112).
- [9] Yang J, Shen H, Jin H, et al. Treatment of unresectable extrahepatic cholangiocarcinoma using hematoporphyrin photodynamic therapy: A prospective study[J]. *Photodiagnosis Photodyn Ther*, 2016, 16: 110-118. doi: [10.1016/j.pdpdt.2016.10.001](https://doi.org/10.1016/j.pdpdt.2016.10.001).
- [10] Panchenkov D, Stranadko E, Duvansky V, et al. Photodynamic therapy in patients with hilar cholangiocarcinoma and duodenal papillae cancer[J]. *HPB*, 2022, 24: S463. doi: [10.1016/j.hpb.2022.05.995](https://doi.org/10.1016/j.hpb.2022.05.995).
- [11] Nanashima A, Hiyoshi M, Imamura N, et al. Recent advances in photodynamic imaging and therapy in hepatobiliary malignancies: clinical and experimental aspects[J]. *Curr Oncol*, 2021, 28(5):4067-4079. doi: [10.3390/curroncol28050345](https://doi.org/10.3390/curroncol28050345).
- [12] Agostinis P, Berg K, Cengel KA, et al. Photodynamic therapy of cancer: an update[J]. *CA Cancer J Clin*, 2011, 61(4):250-281. doi: [10.3322/caac.20114](https://doi.org/10.3322/caac.20114).
- [13] Kwiatkowski S, Knap B, Przystupski D, et al. Photodynamic therapy-mechanisms, photosensitizers and combinations[J]. *Biomedicine Pharmacother*, 2018, 106:1098-1107. doi: [10.1016/j.biopha.2018.07.049](https://doi.org/10.1016/j.biopha.2018.07.049).
- [14] Correia JH, Rodrigues JA, Pimenta S, et al. Photodynamic therapy review: principles, photosensitizers, applications, and future directions[J]. *Pharmaceutics*, 2021, 13(9): 1332. doi: [10.3390/pharmaceutics13091332](https://doi.org/10.3390/pharmaceutics13091332).
- [15] Kessel D, Oleinick NL. Cell Death Pathways Associated with Photodynamic Therapy: An Update[J]. *Photochem Photobiol*, 2018, 94(2):213-218. doi: [10.1111/php.12857](https://doi.org/10.1111/php.12857).
- [16] Mishchenko T, Balalaeva I, Gorokhova A, et al. Which cell death modality wins the contest for photodynamic therapy of cancer? [J]. *Cell Death Dis*, 2022, 13(5): 455. doi: [10.1038/s41419-022-04851-4](https://doi.org/10.1038/s41419-022-04851-4).
- [17] Donohoe C, Senge MO, Arnaut LG, et al. Cell death in photodynamic therapy: from oxidative stress to anti-tumor immunity[J]. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer*, 2019, 1872(2): 188308. doi: [10.1016/j.bbcan.2019.07.003](https://doi.org/10.1016/j.bbcan.2019.07.003).
- [18] Tan L, Shen X, He Z, et al. The role of photodynamic therapy in triggering cell death and facilitating antitumor immunology[J]. *Front Oncol*, 2022, 12:863107. doi: [10.3389/fonc.2022.863107](https://doi.org/10.3389/fonc.2022.863107).
- [19] Mroz P, Hashmi JT, Huang Y, et al. Stimulation of anti-tumor immunity by photodynamic therapy[J]. *Expert Rev Clin Immunol*, 2011, 7(1):75-91. doi: [10.1586/eci.10.81](https://doi.org/10.1586/eci.10.81).
- [20] Li X, Lovell J, Yoon J, et al. Clinical development and potential of photothermal and photodynamic therapies for cancer[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2020, 17(11): 657-674. doi: [10.1038/s41571-020-0410-2](https://doi.org/10.1038/s41571-020-0410-2).
- [21] Lee TY, Cheon YK, Shim CS. Photodynamic therapy in patients with advanced hilar cholangiocarcinoma: percutaneous cholangioscopic versus peroral transpapillary approach[J]. *Photomed Laser Surg*, 2016, 34(4): 150-156. doi: [10.1089/pho.2015.3989](https://doi.org/10.1089/pho.2015.3989).
- [22] 谭智勇, 张春雨, 龚建平. 光动力疗法在肝门部胆管癌中的应用研究进展[J]. *现代医药卫生*, 2021, 37(19): 3320-3323. doi: [10.3969/j.issn.1009-5519.2021.19.020](https://doi.org/10.3969/j.issn.1009-5519.2021.19.020).
- Tan ZY, Zhang CY, Gong JP. Research progress of photodynamic therapy in hilar cholangiocarcinoma[J]. *Journal of Modern Medicine & Health*, 2021, 37(19): 3320-3323. doi: [10.3969/j.issn.1009-5519.2021.19.020](https://doi.org/10.3969/j.issn.1009-5519.2021.19.020).
- [23] 张博, 韩金岩, 杨景旭, 等. 经皮经肝胆道镜在胆肠吻合术后胆道疾病诊治中的应用及研究进展[J]. *中国普通外科杂志*, 2018, 27(1):114-120. doi: [10.3978/j.issn.1005-6947.2018.01.018](https://doi.org/10.3978/j.issn.1005-6947.2018.01.018).
- Zhang B, Han JY, Yang JX, et al. Percutaneous transhepatic cholangioscopy in diagnosis and treatment of biliary tract diseases after cholangioenterostomy: application and research progress[J]. *China Journal of General Surgery*, 2018, 27(1): 114-120. doi: [10.3978/j.issn.1005-6947.2018.01.018](https://doi.org/10.3978/j.issn.1005-6947.2018.01.018).
- [24] Schmidt J, Kuzyniak W, Berkholz J, et al. Novel zinc-and silicon-phthalocyanines as photosensitizers for photodynamic therapy of cholangiocarcinoma[J]. *Int J Mol Med*, 2018, 42(1):534-546. doi: [10.3892/ijmm.2018.3620](https://doi.org/10.3892/ijmm.2018.3620).
- [25] Gaio E, Scheglmann D, Reddi E, et al. Uptake and photo-toxicity of foscan[®], foslip[®] and fospeg[®] in multicellular tumor spheroids[J]. *J Photochem Photobiol B*, 2016, 161: 244-252. doi: [10.1016/j.jphotochem.2016.07.003](https://doi.org/10.1016/j.jphotochem.2016.07.003).

- jphotobiol.2016.05.011.
- [26] Ortner M. Photodynamic therapy for cholangiocarcinoma: overview and new developments[J]. *Curr Opin Gastroenterol*, 2009, 25(5):472–476. doi: [10.1097/MOG.0b013e32832e6e1f](https://doi.org/10.1097/MOG.0b013e32832e6e1f).
- [27] Tomizawa Y, Tian J. Photodynamic therapy for unresectable cholangiocarcinoma[J]. *Dig Dis Sci*, 2012, 57(2): 274–283. doi: [10.1007/s10620-011-1957-7](https://doi.org/10.1007/s10620-011-1957-7).
- [28] Pahernik SA, Dellian M, Berr F, et al. Distribution and pharmacokinetics of Photofrin in human bile duct cancer[J]. *J Photochem Photobiol B*, 1998, 47(1): 58–62. doi: [10.1016/s1011-1344\(98\)00203-6](https://doi.org/10.1016/s1011-1344(98)00203-6).
- [29] Mfouo-Tynga IS, Dias LD, Inada NM, et al. Features of third generation photosensitizers used in anticancer photodynamic therapy: review[J]. *Photodiagnosis Photodyn Ther*, 2021, 34: 102091. doi: [10.1016/j.pdpdt.2020.102091](https://doi.org/10.1016/j.pdpdt.2020.102091).
- [30] Wagner A, Denzer UW, Neureiter D, et al. Temoporfin improves efficacy of photodynamic therapy in advanced biliary tract carcinoma: a multicenter prospective phase II study[J]. *Hepatology*, 2015, 62(5):1456–1465. doi: [10.1002/hep.27905](https://doi.org/10.1002/hep.27905).
- [31] He Z, Tian S, Gao Y, et al. Luminescent AIE dots for anticancer photodynamic therapy[J]. *Front Chem*, 2021, 9: 672917. doi: [10.3389/fchem.2021.672917](https://doi.org/10.3389/fchem.2021.672917).
- [32] Meng Z, Xue H, Wang T, et al. Aggregation-induced emission photosensitizer-based photodynamic therapy in cancer: from chemical to clinical[J]. *J Nanobiotechnology*, 2022, 20(1):344. doi: [10.1186/s12951-022-01553-z](https://doi.org/10.1186/s12951-022-01553-z).
- [33] Zhou T, Zhu JF, Shang D, et al. Mitochondria-anchoring and AIE-active photosensitizer for self-monitored cholangiocarcinoma therapy[J]. *Mater Chem Front*, 2020, 4(11): 3201–3208. doi: [10.1039/D0QM00503G](https://doi.org/10.1039/D0QM00503G).
- [34] Wiedmann M, Caca K, Berr F, et al. Neoadjuvant photodynamic therapy as a new approach to treating hilar cholangiocarcinoma: a phase II pilot study[J]. *Cancer*, 2003, 97(11): 2783–2790. doi: [10.1002/cncr.11401](https://doi.org/10.1002/cncr.11401).
- [35] Wagner A, Wiedmann M, Tannapfel A, et al. Neoadjuvant downsizing of hilar cholangiocarcinoma with photodynamic therapy: long-term outcome of a phase II pilot study[J]. *Int J Mol Sci*, 2015, 16(11):26619–26628. doi: [10.3390/ijms161125978](https://doi.org/10.3390/ijms161125978).
- [36] Ortner ME, Caca K, Berr F, et al. Successful photodynamic therapy for nonresectable cholangiocarcinoma: a randomized prospective study[J]. *Gastroenterology*, 2003, 125(5):1355–1363. doi: [10.1016/j.gastro.2003.07.015](https://doi.org/10.1016/j.gastro.2003.07.015).
- [37] Leggett CL, Gorospe EC, Murad MH, et al. Photodynamic therapy for unresectable cholangiocarcinoma: a comparative effectiveness systematic review and meta-analyses[J]. *Photodiagnosis Photodyn Ther*, 2012, 9(3):189–195. doi: [10.1016/j.pdpdt.2012.03.002](https://doi.org/10.1016/j.pdpdt.2012.03.002).
- [38] Rerknimitr R, Angsuwatcharakon P, Ratanachu-ek T, et al. Asia-Pacific consensus recommendations for endoscopic and interventional management of hilar cholangiocarcinoma[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2013, 28(4): 593–607. doi: [10.1111/jgh.12128](https://doi.org/10.1111/jgh.12128).
- [39] Mohan BP, Chandan S, Khan SR, et al. Photodynamic therapy (PDT), radiofrequency ablation (RFA) with biliary stents in palliative treatment of unresectable extrahepatic cholangiocarcinoma: a systematic review and meta-analysis[J]. *J Clin Gastroenterol*, 2022, 56(2): e153–160. doi: [10.1097/MCG.0000000000001524](https://doi.org/10.1097/MCG.0000000000001524).
- [40] Marin JJG, Sanchon-Sanchez P, Cives-Losada C, et al. Novel pharmacological options in the treatment of cholangiocarcinoma: mechanisms of resistance[J]. *Cancers*, 2021, 13(10): 2358. doi: [10.3390/cancers13102358](https://doi.org/10.3390/cancers13102358).
- [41] Park DH, Lee SS, Park SE, et al. Randomised phase II trial of photodynamic therapy plus oral fluoropyrimidine, S-1, versus photodynamic therapy alone for unresectable hilar cholangiocarcinoma[J]. *Eur J Cancer*, 2014, 50(7):1259–1268. doi: [10.1016/j.ejca.2014.01.008](https://doi.org/10.1016/j.ejca.2014.01.008).
- [42] Hong MJ, Cheon YK, Lee EJ, et al. Long-term outcome of photodynamic therapy with systemic chemotherapy compared to photodynamic therapy alone in patients with advanced hilar cholangiocarcinoma[J]. *Gut Liver*, 2014, 8(3): 318–323. doi: [10.5009/gnl.2014.8.3.318](https://doi.org/10.5009/gnl.2014.8.3.318).
- [43] Gonzalez-Carmona MA, Bolch M, Jansen C, et al. Combined photodynamic therapy with systemic chemotherapy for unresectable cholangiocarcinoma[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2019, 49(4):437–447. doi: [10.1111/apt.15050](https://doi.org/10.1111/apt.15050).
- [44] Neu B, Sturgess R, Wentrup R, et al. Photochemical Internalisation (PCI) is a novel technology for treatment of cholangiocarcinoma[J]. *Z Gastroenterol*, 2015, 53(8):G181. doi: [10.1055/s-0035-1559207](https://doi.org/10.1055/s-0035-1559207).
- [45] Trojan J, Hoffmeister A, Neu B, et al. Photochemical internalization of gemcitabine is safe and effective in locally advanced inoperable cholangiocarcinoma[J]. *Oncologist*, 2022, 27(6):430–433. doi: [10.1093/oncolo/oyab074](https://doi.org/10.1093/oncolo/oyab074).
- [46] Capella MA, Capella LS. A light in multidrug resistance: Photodynamic treatment of multidrug-resistant tumors[J]. *J Biomed Sci*, 2003, 10(4):361–366. doi: [10.1007/BF02256427](https://doi.org/10.1007/BF02256427).
- [47] van der Gaag NA, Kloek JJ, de Bakker JK, et al. Survival analysis and prognostic nomogram for patients undergoing resection of extrahepatic cholangiocarcinoma[J]. *Ann Oncol*, 2012, 23(10): 2642–2649. doi: [10.1093/annonc/mds077](https://doi.org/10.1093/annonc/mds077).
- [48] Nanashima A, Yamaguchi H, Shibasaki S, et al. Adjuvant photodynamic therapy for bile duct carcinoma after surgery: a preliminary study[J]. *J Gastroenterol*, 2004, 39(11):1095–1101. doi:

- 10.1007/s00535-004-1449-z.
- [49] Chen ZX, Jiang XF, Xue P, et al. Long-term efficacy of percutaneous transhepatic cholangioscopy-guided photodynamic therapy for postoperative recurrent extrahepatic cholangiocarcinoma[J]. Photodiagnosis Photodyn Ther, 2022, 40: 103122. doi: 10.1016/j.pdpdt.2022.103122.
- [50] Dos Santos AF, De Almeida DRQ, Terra LF, et al. Photodynamic therapy in cancer treatment-an update review[J]. J Cancer Metastasis Treat, 2019, 5:1-20. doi: 10.20517/2394-4722.2018.83.
- [51] Kumari R, Sunil D, Ningthoujam RS. Hypoxia-responsive nanoparticle based drug delivery systems in cancer therapy: an up-to-date review[J]. J Control Release, 2020, 319: 135-156. doi: 10.1016/j.jconrel.2019.12.041.
- [52] He PY, Zhang F, Xu B, et al. Research progress of potential factors influencing photodynamic therapy for gastrointestinal cancer[J]. Photodiagnosis Photodyn Ther, 2023, 41: 103271. doi: 10.1016/j.pdpdt.2022.103271.
- [53] Li M, Gao Y, Yuan Y, et al. One-step formulation of targeted aggregation-induced emission dots for image-guided photodynamic therapy of cholangiocarcinoma[J]. ACS Nano, 2017, 11(4): 3922-3932. doi: 10.1021/acsnano.7b00312.
- [54] Brunaldi VO, Brunaldi JE, Vollet-Filho JD, et al. Photodynamic therapy of extrahepatic cholangiocarcinoma using digital cholangioscopy[J]. Braz Arch Dig Surg, 2020, 33(1): e1490. doi: 10.1590/0102-672020190001e1490.
- [55] Shiryayev AA, Musaev GK, Levkin VV, et al. Combined treatment of nonresectable cholangiocarcinoma complicated by obstructive jaundice[J]. Photodiagnosis Photodyn Ther, 2019, 26:218-223. doi: 10.1016/j.pdpdt.2019.04.006.
- [56] Gunaydin G, Gedik ME, Ayan S. Photodynamic therapy-current limitations and novel approaches[J]. Front Chem, 2021, 9:691697. doi: 10.3389/fchem.2021.691697.
- [57] Maier A, Tomaselli F, Anegg U, et al. Combined photodynamic therapy and hyperbaric oxygenation in carcinoma of the esophagus and the esophago-gastric junction[J]. Eur J Cardiothorac Surg, 2000, 18(6):649-654. doi: 10.1016/s1010-7940(00)00592-3.
- [58] Alzeibak R, Mishchenko TA, Shilyagina NY, et al. Targeting immunogenic cancer cell death by photodynamic therapy: past, present and future[J]. J Immunother Cancer, 2021, 9(1): e001926. doi: 10.1136/jitc-2020-001926.

(本文编辑 宋涛)

本文引用格式:瞿勇,曹娟梅,龚波,等.光动力疗法在肝外胆管癌的临床应用和研究进展[J].中国普通外科杂志,2023,32(8):1255-1263. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2023.08.014

Cite this article as: Qu Y, Cao JM, Gong B, et al. Clinical application and research progress of photodynamic therapy in extrahepatic cholangiocarcinoma[J]. Chin J Gen Surg, 2023, 32(8):1255-1263. doi: 10.7659/j.issn.1005-6947.2023.08.014

本刊2023年下半年各期重点内容安排

本刊2023年下半年各期重点内容安排如下,欢迎赐稿。

第7期 肝脏外科疾病临床与基础研究

第10期 胃肠外科临床与基础研究

第8期 胆道外科疾病临床与基础研究

第11期 甲状腺乳腺外科疾病临床与基础研究

第9期 胰腺外科临床与基础研究

第12期 血管外科疾病临床与基础研究

中国普通外科杂志编辑部