短篇论著

文章编号:1000-5404(2013)07-0682-03

手术切除联合局部光动力疗法治疗皮肤恶性肿瘤的临床效果

王元元, 杨亚东, 高 杨, 杨 洋, 寇慧玲, 杨云川, 李国灵, 鲁元刚 (400042 重庆,第三军医大学大坪医院野战外科研究所医学美容科)

[摘要] **目的** 评价手术联合局部光动力疗法在皮肤恶性肿瘤治疗中的优势以及对手术方式的改进。**方法** 入选病例包括基底细胞癌32例、鲍温病13例、湿疹样癌8例、鳞癌5例,均行手术切除病灶后辅助局部光动力学治疗。局部光动力疗法采用5-ALA作为光敏剂,在避光条件下将10%的5-ALA乳液均匀涂抹于肿瘤病灶表面,持续敷药4 h。用波长为635 nm的激光照射病灶部位,光照剂量为120 J/cm^2,每一部位照射时间为15 min。手术后辅助光动力学治疗3次,每次治疗间隔2周,治疗后2周复诊,照相,比较治疗前后的皮损,评价治疗效果。术后长期随访,观察肿瘤复发情况。**结果** 手术联合光动力治疗后,所有病例在半年时无一例复发;随访1年时,8例湿疹样癌中5例复发,5例鳞癌中2例复发,其他病例未见复发。**结论** 局部光动力疗法作为皮肤肿瘤切除术后的辅助治疗,可减少肿瘤病灶的切除范围,在手术难度极大的肿瘤病例治疗中有积极意义,但在降低复发率方面仍有待于进一步探索。

[关键词] 局部光动力;皮肤恶性肿瘤;5-ALA;疗效
[中图法分类号] R730.56; R730.57; R739.5 [文献标志码] A

皮肤恶性肿瘤多发于身体暴露部位,往往由于生长迅速而导致局部组织破坏,并因体表器官移位而致毁容。传统的治疗方法,如放疗、化疗、冷冻等,患者治疗过程痛苦,容易遗留瘢痕,且在美容及副作用方面有其局限性[1]。随着经济社会的发展,患者对肿瘤的治疗也要求不复发、痛苦小、副作用少、方便易接受、重复治疗无耐药性。如何满足罹患皮肤恶性肿瘤患者的治疗要求是医师必须思考和解决的问题。局部光动力疗法(topical photodynamic therapy, PDT)通过添加外源性光敏剂5-ALA,使之选择性分布于病变异常组织,然后利用特定波长的光源进入特定的皮肤组织层次,选择性破坏病灶组织,达到靶向治疗的目的。PDT作为一种新型治疗方法,在治疗皮肤恶性肿瘤中得到了越来越多的应用,甚至成为一些皮肤恶性肿瘤的标准治疗手段之一[2-3]。我科从2009年1月至2010年12月共收治了皮肤恶性肿瘤共58例,病灶均通过手术切除后利用局部光动力治疗,治疗效果明显,现将结果报告如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料

2009年1月至2010年12月在我院经组织病理学检查确诊皮肤肿瘤患者58例,其中男性37例,女性21例,45~75岁,病程9个月至10年。病变位于面部、内眦、头顶及颞部、颈部、四肢、腹部、阴茎、外阴等处。表浅型32例,结节型26例。单发病灶41例,多发病灶17例。病灶面积直径<2.0 cm者15例,3.0~4.0 cm者32例,≥5.0 cm者11例。经组织病理检查确诊基底细胞癌32例、鲍温病13例、湿疹样癌8例、鳞癌5例。所有病例手术切除病灶后直接缝合、行自体皮片移植或行局部皮瓣转移术后再辅助局部光动力学治疗。患者签署手术同意书及光动力治疗知情同意书并照相,研究获医院伦理委员会批准。局部PDT治疗排除标准:有光敏史者、有严重系统疾病者、有严重免疫功能受限或抑制者。

1.2 治疗方法

1.2.1 光敏剂 5-ALA(商品名:艾拉),由上海复旦张江生物医药股份有限公司生产,以5%的氮酮乳膏溶解,在使用前配制成10%的5-ALA乳剂。

1.2.2 光源 XD-635AB型光动力激光治疗仪(桂林市兴达光电医疗器械有限公司生产),输出波长635 nm,输出功率200 mW/cm^2,能量密度120 J/cm^2。

1.2.3 手术治疗 沿肿瘤病灶边缘旁1 mm做切口,自皮下脂肪层、深筋膜浅或深面,甚至骨膜表面完整切除病灶,根据创面部位大小深度,遵照"宁近勿远,宁简勿繁"的原则,选择直接缝合、适宜的皮瓣或中厚皮片移植术修复创面。特殊部位恶性肿瘤(如内眦、生殖器部位等),在保留关键结构条件下,尽可能切除绝大部分病灶。

1.2.4 术后局部光动力学治疗[4] 手术切除病灶后1周即行局部光动力治疗,共治疗3次,每次治疗间隔2周。保持患处清洁干燥,将10%的5-ALA乳剂浸润脱脂棉片,覆盖病变创面超过肉眼可见0.5~1.0 cm,用保鲜膜、无菌纱布依次覆盖皮损表面并固定,整个敷药过程应处于避光环境中,然后嘱患者于黑暗环境中避光4 h,移除湿敷棉片,用波长为635 nm的激光照射病灶部位,输出功率200 mW/cm^2,光照剂量为120 J/cm^2,照射时间为每3平方厘米区域治疗10 min,当肿瘤病灶较大时,必须延长照射时间和增加照射点。每次治疗时药物需新鲜

[基金项目] 国家自然科学基金面上项目(81172211)
[通信作者] 鲁元刚,电话:(023)68757597,E-mail:skin515@163.com
[优先出版] http://www.cnki.net/kcms/detail/51.1095.R.20130125.0838.005.html(2013-01-25)

配制,保存时间不超过4 h。2周后再次行PDT。

1.2.5 光动力术后处理 予以醋酸泼尼松20 mg/d,富马酸酮替芬1 mg/次×2/d抗感染治疗。治疗后严格避光2~5 d,术后恢复过程中应避免搔抓。

1.2.6 随访 患者在全部治疗结束后每月复查1次,共随访12个月。在原皮损消退处出现新发损害为复发。

2 结果

2.1 肿瘤变化情况

本组58例患者40例为完全切除肉眼所见病灶,余18例因为肿瘤生长位置特殊(位于睑缘、内眦、阴囊、阴茎等),仅能手术切除部分病灶,术后经过3次光动力治疗后,皮损完全消退。

典型病例:患者,男性,62岁,因"左下眼睑结节3年",于2009-08-23在我科行"左下眼睑结节切除+局部皮瓣转移术",术后病理提示:基底细胞癌,分别于2009-08-30、2009-09-15、2009-10-01先后3次行局部光动力治疗,治疗后随访1年未复发(图1)。患者,女性,74岁,因"右下眼睑斑块2年",于2010-03-09在我科行"右下眼睑斑块切除+自体中厚皮片移植术",术后病理提示:基底细胞癌,因靠近右下眼睑,部分皮损未能在术中清除,2010-03-17行第1次光动力治疗后皮损消失,2010-04-03、2010-04-19再行2次光动力治疗,治疗后随访1年未复发(图2)。

2.2 随访

术后联合PDT治疗的患者半年时无一例复发。1年随访时,8例湿疹样癌中有5例复发,5例鳞癌中有2例复发,其他病例未见复发,复发率为12.1%。5例复发的湿疹样癌位于阴囊、阴茎、女性外阴处,其中有3例病变为手术不能完全切除病灶;2例复发的鳞癌中,1例病变位于左面部,病变累及睑缘,1例病变位于右手背腕部。

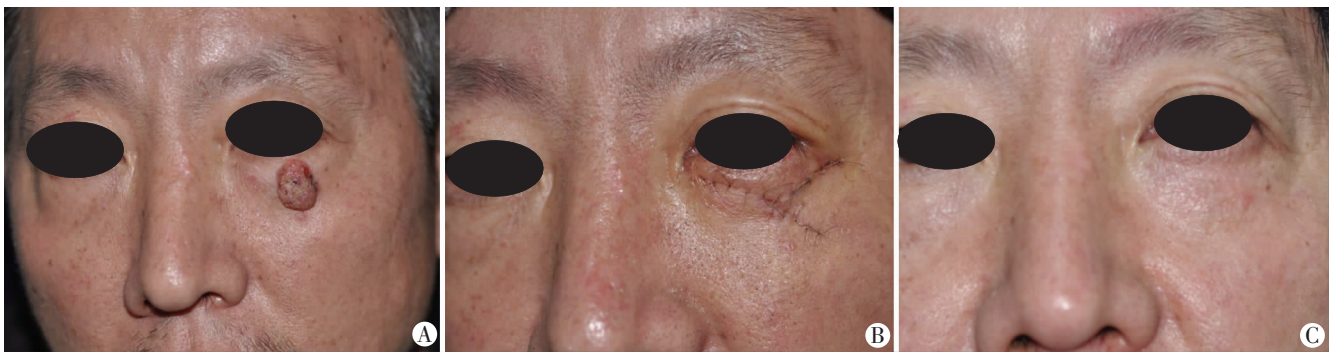
2.3 不良反应

多数患者诉局部灼热感及轻度疼痛,均能忍受。本组患者治疗后均有局部轻度红肿,未予治疗,1~2 d后可自行消退,肿胀明显者予冷敷,部分患者皮疹消退后有色素沉着或色素减退。

3 讨论

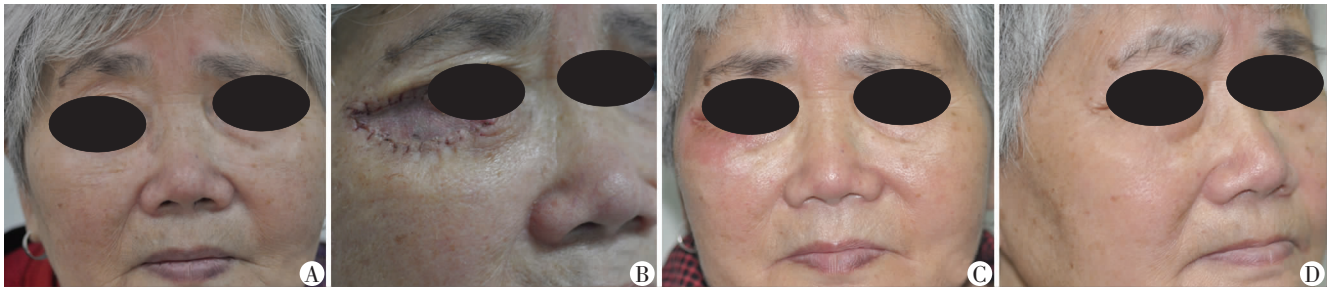
在皮肤恶性肿瘤的治疗中,防止局部复发与外形功能重建是必须要同时解决好的两个重要问题,治疗中不但要消除肿瘤细胞,还要兼顾美容及功能问题。皮肤恶性肿瘤,特别是非恶性黑色素瘤,位置表浅,同时由于其在病理上的局限性,生物学上极少转移,其原处复发比远处转移或区域淋巴结转移更多见,所以适当的扩大切除手术是必要的。但在某些特殊部位,如面部、生殖器等部位,如果一味强调扩大手术面积,只考虑扩大切除病灶,预防肿瘤复发,则会给创面修复带来困难。

5-氨基酮戊酸-光动力疗法(ALA-PDT)是近年发展起来的一种皮肤肿瘤治疗方法,是联合应用光敏剂及相应光源,通过光动力学反应选择性破坏病变组织的全新治疗技术,作为一种治疗鲍温病等皮肤肿瘤和其他良性皮肤病如痤疮、尖锐湿疣甚至皮肤光老化的新方法得到了越来越广泛的认可[5-6],已成为世界肿瘤防治科学中最活跃的研究领域之一。5-氨基酮戊酸



A:左面部基底细胞癌;B:手术切除瘤体后5 d;C:手术切除后局部光动力治疗后1年随访

图1 完全切除肉眼所见病灶病例治疗前后观察



A:右下眼睑基底细胞癌;B:肿瘤切除+自体中厚皮片移植术;C:第3次PDT治疗后;D:术后联合局部光动力治疗后1年随访

图2 手术切除部分病灶加术后光动力治疗病例治疗前后观察

(ALA)是近年开发的第2代光敏剂,是一种体内血红蛋白合成过程的前身物。外源性ALA进入体内后,可被增生活跃的细胞选择性吸收和积累,并在细胞内转化为原卟啉Ⅸ(PpⅨ),最后合成血色素。细胞内的PpⅨ是一种很强的光敏物质,经过特定波长的红光照射后即发生光动力反应[7],产生活性氧如单线态氧等,不但可选择性杀伤肿瘤细胞,对增生旺盛的细胞也有选择性杀伤作用,而对周围正常细胞无明显影响[8-10],光动力疗法因其对肿瘤组织具有较好的选择性,具有无明显痛苦,无明显刺激性,无瘢痕形成,体内代谢快,无蓄积作用,无耐药性,不受皮损数目和部位的限制,复发患者重复治疗仍有效的优点[11]。目前,国外一些权威的皮肤癌治疗指南已经将PDT列为皮肤癌的标准治疗手段之一。

本研究采用的波长为635 nm的激光光源,由于其在皮肤组织中的穿透深度不超过6 mm[12],经过手术完全切除或者部分切除病灶的患者,因术中消除增生病灶,为激光的穿透提供了通畅的路径,相对增强了治疗的作用深度,相应地缩短了治疗所需时间,有利于患者早日康复。本研究中有42例患者在肿瘤边缘1 mm完全切除肉眼所见病灶,术后采用光动力治疗杀伤残留的肿瘤细胞。其中16例因为肿瘤生长位置特殊(位于内眦、阴囊、阴茎),在保留重要解剖结构的同时,手术仅可能切除部分增生明显或容易切除的病灶,剩余残留的肿瘤病灶则在术后1周后通过光动力治疗来达到消除肿瘤病灶的目的,在术后仅进行3次光动力治疗后皮疹完全消退,治疗中并未扩大肿瘤切除的面积,避免了因扩大切除后创面修复的困难增大,兼顾了美容及功能问题,更易于患者接受。从另一角度来说,术后的辅助光动力治疗相当于不见血的"手术刀",它的使用充当了扩大手术范围的角色。

本组患者治疗后1年复发率为12.1%。分析原因可能主要与肿瘤的种类有一定的相关性。复发的7例病例包括5例湿疹样癌及2例鳞癌。湿疹样癌起源为多中心性,临床病变范围不明显,手术后辅助光动力可能在治疗的范围上不能完全覆盖。另外,湿疹样癌表现为肿瘤浸润不规则,部分病变深达真皮深层,鳞癌表现为肿瘤细胞突破基底膜并侵入真皮,而红光的穿透深度有限,可能部分深达皮下及筋膜下的肿瘤细胞未能清除。加上如肿瘤的分化程度等的影响因素,限制了PDT在局部皮肤肿瘤的应用,导致治疗后的复发。我们也将进一步密切随访治疗后患者的复发情况。

综上所述,本研究仅在皮肤肿瘤边缘做切口,或者尽可能多地切除肿瘤病灶,然后利用局部光动力疗法作为皮肤肿瘤切除术后的辅助治疗,减少肿瘤病灶的切除范围,兼顾了患者要求外形美观及保留功能的要求;作为传统肿瘤手术治疗的替代方案,在手术难度极大的肿瘤病例,或者手术不能完全切除肿瘤病灶的治疗中具有积极的意义,特别是对头面部及生殖器部位病变具有明显优势,但在降低复发率方面仍有待于进一步探索。随着研究的不断深入,有更多更好的光敏剂应用于临床,辅以先进的激光技术,PDT势必会在皮肤恶性肿瘤的治疗中发挥更重要的作用。

参考文献:

[1] Rubin A I, Chen E H, Ratner D. Basal-cell carcinoma[J]. N Engl J Med, 2005, 353(21): 2262-2269.

[2] Miller S J, Alam M, Andersen J, *et al*. Basal cell and squamous cell skin cancers[J]. J Natl Compr Cancer Netw, 2007, 5(5): 506-529.

[3] Gold M H, Goldman M P. 5-aminolevulinic acid photodynamic therapy: where we have been and where we are going[J]. Dermatol Surg, 2004, 30(8): 1077-1084.

[4] Lu Y G, Wu J J, He Y, *et al*. Efficacy of topical aminolevulinic acid photodynamic therapy for the treatment of verruca planae[J]. Photomed Laser Surg, 2010, 28(4): 561-563.

[5] Choudhary S, Nouri K, Elsaie M L. Photodynamic therapy in dermatology: a review[J]. Lasers Med Sci, 2009, 24(6): 971-980.

[6] Hu A, Moore C, Mount G, *et al*. Evaluation of patient-perceived satisfaction with photodynamic therapy for Bowen disease[J]. J Otolaryngol Head Neck Surg, 2010, 39(6): 688-696.

[7] Morton C A, Brown S B, Collins S, *et al*. Guidelines for topical photodynamic therapy: report of a workshop of the British Photodermatology Group[J]. Br J Dermatol, 2002, 146(4): 552-567.

[8] Hillemanns P, Untch M, Dannecker C, *et al*. Photodynamic therapy of vulvar intraepithelial neoplasia using 5-aminolevulinic acid[J]. Int J Cancer, 2000, 85(5): 649-653.

[9] Piette J, Volanti C, Vantieghem A, *et al*. Cell death and growth arrest in response to photodynamic therapy with membrane-bound photosensitizers[J]. Biochem Pharmacol, 2003, 66(8): 1651-1659.

[10] Yow C M, Wong C K, Huang Z, *et al*. Study of the efficacy and mechanism of ALA-mediated photodynamic therapy on human hepatocellular carcinoma cell[J]. Liver Int, 2007, 27(2): 201-208.

[11] Morton C A. Photodynamic therapy for nonmelanoma skin cancer and more[J]. Arch Dermatol, 2004, 140(1): 116-120.

[12] Nootheti P K, Goldman M P. Aminolevulinic acid-photodynamic therapy for photorejuvenation[J]. Dermatol Clin, 2007, 25(1): 35-45.

(**收稿**:2012-09-03;**修回**:2012-12-10)

(编辑 邓强庭)