

· 综 述 ·

光动力学诊断与治疗在泌尿外科应用的研究进展

涂门江, 贺海清, 艾 凯, 刘 臻 综述, 赵晓昆 审校

(中南大学湘雅二医院泌尿外科, 湖南长沙 410000)

摘要: 光动力学诊疗是近年来兴起的新技术, 引起了部分泌尿外科医生和学者的重视。光动力学诊断在泌尿系肿瘤筛查及辅助手术方面有良好的发展前景。随着新型光敏剂的开发, 光动力学治疗也被广泛用于泌尿系肿瘤治疗的临床研究。本文着重将光动力学诊断和治疗在近年来泌尿外科疾病临床应用研究的发展现状作一综述。

关键词: 光动力诊断; 光动力治疗; 膀胱癌; 前列腺癌

中图分类号: R69

文献标志码: A

DOI: 10.3969/j.issn.1009-8291.2016.09.020

光动力学在临床的应用包括光动力学诊断(photodynamic diagnosis, PDD)和光动力学治疗(photodynamic therapy, PDT)。其广泛应用于皮肤、消化道、神经和妇产科等疾病的诊疗^[1-4]。在泌尿外科, 由于膀胱是空腔脏器, 且有自然腔道与外界相通, 适于光纤引入, 光动力学被较早应用于膀胱癌。随着光敏剂的更新换代, 近年来 PDD 与 PDT 在包括膀胱癌、前列腺癌、肾癌等更广泛的泌尿外科疾病中的应用研究成为热点。

1 PDD 和 PDT 的基本原理

光动力学诊疗通常分为两步, 首先给予机体一种光敏药物, 或称光敏剂。光敏剂可被肿瘤细胞特异性吸收, 然后在特点波长的光照下, 由于光敏剂分子的外层电子吸收特定波长的光子后处于不稳定的高能状态, 部分外层电子在恢复到中间能量状态时, 一方面释放二级光子产生荧光, 另一方面可以使组织内的氧转化为单态氧、过氧化物和羟基团, 对细胞、组织产生破坏或诱导细胞内线粒体、溶酶体、细胞膜的破坏, 启动蛋白激酶瀑布式反应, 从而引发细胞的凋亡或坏死^[5]。前者被用于对肿瘤灶的显影, 称为 PDD; 后者被用于肿瘤灶的治疗, 称为 PDT。但 PDT 对肿瘤细胞的杀伤和诱导细胞凋亡的具体机制尚不明确。光动力学的发展主要在于光敏剂的种类。目前临床的研究应用大多以 5-氨基乙酰丙酸(5-aminolevulinic acid, 5-ALA)为代表的第二代光敏剂, 依据不同疾病的特点选择不同的光敏剂, 并寻找最佳的光照条件, 以达到最优的诊疗效果。

2 光动力学和膀胱癌

2.1 PDD 和膀胱癌

收稿日期: 2016-01-18

修回日期: 2016-07-28

通讯作者: 赵晓昆, 主任医师, 博士。E-mail: xiaokunzhao2002@yahoo.com.cn

作者简介: 涂门江(1991-), 男(汉族), 住院医师, 博士在读。研究方向: 泌尿系统肿瘤。E-mail: jefferstoto@163.com

2.1.1 PDD 和膀胱癌的诊断 膀胱镜下活检是诊断膀胱癌最可靠的方法。自上世纪 30 年代开始至今, 白色光膀胱镜(white light cystoscopy, WLC)已成为膀胱癌检查、电切、术后监测的标准方法。但 WLC 下活检仍存在一定的漏诊, 因此, 需要新的技术和方法来提高膀胱镜下对微小病变或原位癌的诊断率。

1975 年, KELLY 等^[6]首先发现血卟啉衍生物(hematoporphyrinderivative, HPD)在膀胱癌细胞中特异性富集。但因为血卟啉等第一代光敏剂存在诸如光敏毒性、过敏反应、显像时间过短等缺点, 所以并没有大规模应用于临床。1994 年, KRIEGBAIR 等^[7]首次报道了利用 5-ALA 作为荧光标记来确定膀胱肿瘤的位置。5-ALA 是一种前体药物, 在细胞内被转化为活化的光敏剂原卟啉 IX, 并能特异性富集在恶性肿瘤组织中。5-ALA 作为第二代光敏剂, 较第一代有着更高的安全性。KRIEGBAIR 的试验中用 5-ALA 介导的 PDD(5-ALA-PDD)检测膀胱肿瘤的敏感性高达 100%, 特异性为 68%^[7]。多项多中心随机试验也表明, 对于 Ta、T1 及 Tis 分期的膀胱癌, 5-ALA-PDD 的诊断率都要较 WLC 高 10%~32%^[8]。由于 5-ALA 脂溶性低且发出荧光时间短, 在行膀胱镜前数小时就需要予以高浓度的 5-ALA 行膀胱灌注, 并且 5-ALA 在膀胱壁的分布并不均匀。近期, 一项随机双盲多中心临床 II/III 期试验利用口服 ALA 介导的 PDD 用于荧光膀胱镜检查膀胱癌, 证实了口服 5-ALA 的安全性, 并表明无论是初发或复发的膀胱癌, 还是乳头状瘤或扁平病变, 其敏感度都明显高于普通白色光膀胱镜, 这就简化了进行 PDD 的操作过程^[9]。同样作为第二代光敏剂的氨基酮戊酸己酯(hexaminolevulinate acid, HAL)近年来也被广泛用于临床研究。相较于 5-ALA, HAL 有更好的脂溶性, 更稳定, 发出荧光的时间也更长。虽然 HAL 对于膀胱癌的诊断率与 5-ALA 相比并没有表现出明显

的优势,但大量报道表明基于 HAL 的荧光膀胱镜用于诊断膀胱癌比 WLC 更加有效^[10-12]。金丝桃素(hypericin)也属第二代光敏剂,由静脉给药,有更长的荧光显示时间,但溶解度较低。与 5-ALA 与 HAL 相比,金丝桃素有更高的敏感性及特异性。有研究显示其诊断原位癌(carcinoma in situ, CIS)的敏感性和特异性分别为 94% 和 95%^[13]。为了增加金丝桃素的水溶解度,有学者研发出一种聚氯乙烯吡咯烷酮与金丝桃素的化合物(PVP-hypericin),众多研究表明 PVP-hypericin 用于诊断非肌层浸润性膀胱癌(non muscle invasive urothelial carcinoma, NMIBC)的敏感性明显高于 WLC^[14-15]。除了 NMIBC 外,有研究显示,对肌层浸润性膀胱癌(muscle invasive urothelial carcinoma, MIBC)、行卡介苗(bacillus calmette-guérin, BCG)灌注治疗失败或行二次 TUR 的患者,PDD 介导的 TUR 下取活检诊断膀胱肿瘤有较高的敏感性^[16]。

近年来有报道更为新型的利用 PDD 进行膀胱癌诊断的技术。NAKAI 等^[17]利用分光光度计检测由 5-ALA 孵化过的患者尿液中脱落细胞内的原卟啉 IX 含量,结果显示患膀胱癌组原卟啉 IX 含量明显高于对照组,且高级别的膀胱癌患者尿液细胞内的原卟啉 IX 含量显著高于低级别膀胱癌患者。MIYAKE 等^[18]利用名为“细胞荧光分析单位”(cellular fluorescence analysis unit, CFAU)的红色荧光定量分析系统,定量分析由 5-ALA 孵化过的膀胱癌患者尿液中原卟啉 IX 的含量,发现基于 ALA 的 CFAU 检测低级别和低分期膀胱癌的敏感性达 68%~80%,而传统尿脱落细胞学的敏感性只有 8%~20%。这为利用光敏剂作为膀胱肿瘤标记物在体外非侵入性地诊断膀胱癌提供了可能。

2.1.2 PDD 和经尿道膀胱肿瘤电切术(transurethral resection, TUR) 由于对膀胱肿瘤的显影,PDD 近年来也被应用于 TUR(PDD-TUR),对 NMIBC 的预后也有积极的影响。DEZINGER 等^[19]报道了 301 例膀胱肿瘤患者,随机分组为接受单纯 WLC 下的 TUR 和联合 5-ALA-PDD 介导的 TUR。术后 6 周时行再次 TUR 并送病检,发现单纯 WLC 组的肿瘤残余率为 25.2%,而 PDD 组为 4.5%。之后经过长达 8 年的随访,发现 PDD 组的无复发生存率为 84%,而单纯 WLC 组为 64%。早前的一项包含 102 例膀胱癌患者的随机对照研究中也显示,PDD-TUR 术后 5 年的肿瘤复发率为 16%,而 WLC 组为 41%,并认为 PDD 组的低复发率归功于初次膀胱电切时可视觉的提升和更加完整的肿瘤切除^[20]。一项对 808

例低中危 NMIBC 患者电切术后的随访表明,即便是与高质量的 WLC 介导的 TUR 相比,HAL 介导的 PDD-TUR 术后早期的复发率也有明显降低^[21]。不同的光敏剂对 PDD-TUR 术后肿瘤复发的影响也不同。LEE 等^[22]对近期多篇随机对照试验报道进行 Meta 分析,认为 5-ALA 介导的 PDD-TUR 较 HAL 介导的 PDD-TUR 表现出更低的复发率。

尽管大多数报道显示了 PDD 在膀胱肿瘤诊断及辅助 TUR 中的价值,但仍有部分研究认为 PDD 的价值存在争议和局限性^[23],尤其是对于高风险的膀胱癌患者,PDD 的诊断率与传统 WL 相比没有差别^[24]。另外,与传统膀胱镜检相比,PDD 介导的膀胱镜检对更高级别的膀胱癌进展没有更多的优势^[25]。

2.2 PDT 和膀胱癌 膀胱是空腔脏器,大多数膀胱肿瘤尤其是 NMIBC 属表浅肿瘤,非常适用 PDT 进行治疗。1976, KELLY 等^[26]将 PDT 用于一例膀胱癌电切术后、膀胱内放化疗后广泛复发的患者,发现有良好的治疗效果。此后虽有较多的临床试验,但由于 HPD 的副作用诸如局部红斑、水肿、坏死、膀胱挛缩等,PDT 未能大规模应用于临床。随着光敏剂研究的突破,相继开发的第二代光敏剂具有良好的性质,如成分单纯、靶组织选择性高、激发后活性氧含量高、体内清除率高、毒副作用小等特点,使得 PDT 治疗膀胱癌的研究发展迅速。

5-ALA 介导的 PDT(ALA-PDT)最早也最广泛用于膀胱癌的治疗研究^[27]。多项研究显示 ALA-PDT 的有效率达到 40% 以上^[28-29]。己基氨基酮戊酸(hexaminolevulinate, HAL)也作为常用光敏剂用于 PDT(HAL-PDT)治疗膀胱癌的研究。BADER 等^[30]对 HAL-PDT 用于中高危 NMIBC 患者 TUR 术后的辅助治疗进行了 I 期临床研究,发现 52% 的患者无瘤生存率为 6 个月,23% 为 9 个月,11.8% 为 21 个月。目前,建议在膀胱原位癌,控制膀胱出血、肿瘤多次复发、不能耐受手术治疗等情况可以选择此法。

近年来的多项研究主要集中在开发新型光敏剂和以新技术优化原有光敏剂的疗效。第二代光敏剂用于 PDT 的限制性在于其最适激活光照波长较短,而较短的波长对组织的穿透性不强,无法对表浅区域以外的癌灶产生作用。一种新型光敏剂替莫泊芬(四间羟基二氢卟吩, mTHPTS, Foscan)的最适激活光照的波长为接近红外区的 760 nm,此时,激光可穿透大于 15 mm 的组织。NEUHAUS 等^[31]通过小鼠膀胱癌模型,证实了 mTHPTS 用于 PDT 的安全性及疗效,为 PDT 治疗更深层的癌灶,甚至是 MIBC 提供

了可能。DU LIHUAN 等^[32]研发出一种新型的光敏剂叶绿素 e4 (chlorophyllin e4), 可通过诱导凋亡和细胞自噬来杀伤膀胱癌细胞株。CANDARA 等^[33]在体外细胞实验发现水飞蓟素 (silybin) 可以增强 ALA-PDT 诱导膀胱癌细胞凋亡的作用, 并在可能一定程度上削弱其侵袭能力。为减少 PDT 治疗后出现的膀胱刺激症, FRANCOIS 等^[34]分析了不同激光照射注量率的影响, 发现低注量率的红光可以在不影响治疗效果的情况下最大程度的减少膀胱壁局部炎症反应。但这些结论大都还限于基础研究, 需要临床研究进一步确认其发展的意义。

3 光动力学和前列腺癌

3.1 PDD 和前列腺癌 由于 PSA 筛查的推广, 加之核磁共振 (Magnetic resonance imaging, MRI) 及经直肠超声引导下前列腺穿刺活检的应用, 前列腺肿瘤的诊断并不困难。同 PDD 用于膀胱癌一样, NAKAI 等^[35]利用 5-ALA 处理 138 例直肠指诊或 PSA 异常患者的尿液, 再利用荧光显微镜检测其代谢产物原卟啉 IX 的阳性率, 从而诊断前列腺癌, 其敏感性和特异性分别为 74% 和 70.2%。虽然这种方法不能替代 MRI 和活检, 但其敏感性较直肠指诊高, 特异性较 PSA 高, 可作为一种非侵入性的检查方式用于前列腺筛查。

对于需要行前列腺癌根治性手术治疗的患者, 减小术中切缘阳性率对降低肿瘤残留与术后复发至关重要。FUKUHARA 等^[36]将 ALA-PDD 应用于 16 例已确诊前列腺肿瘤患者的耻骨后前列腺癌根治性切除术 (retropubic radical prostatectomy, RRP)。术前予患者口服 1.0 g ALA, 在术中运用荧光腹腔镜探查切缘, 显红色荧光的部分被予以切除并送病检, 腹腔内组织则全部荧光显示阴性。术后病检显示, PDD 对前列腺恶性组织的敏感性为 81.8%, 特异性为 68.8%。术中及术后没有光敏剂相关的副反应发生。之后的多项研究也表明在 RRP 中运用 ALA-PDD 确定边界, 可以提高切缘的阴性率, 从而减少肿瘤的残留^[37-38]。这些研究证实了 ALA-PDD 用于前列腺手术的可行性及安全性, 但对预后的影响仍需要长期随访和大样本随机试验。

3.2 PDT 和前列腺癌 由于前列腺为实体器官, PDT 应用时引入光源就受到一定的限制, 因此用于前列腺癌的临床研究起步也较膀胱肿瘤晚。目前, PDT 在前列腺癌的应用研究主要在局部消融和放疗失败的挽救性治疗方面。予机体光敏剂后, 通过将单根或多根探针引入前列腺腺体中, 再予以照射来达到

局部治疗的效果。有学者报道 5-ALA 用于 6 例前列腺局限性前列腺癌患者, 1 例在行广泛性前列腺切除术过程中对临床可疑的病灶行 PDT, 有 3 例患者是在接受 TURP 术后经尿道引入光纤行 PDT, 还有 2 例在超声引导下经腹引入光纤治疗。6 周后患者血清 PSA 下降 20%~70%, 且没有发现任何光敏剂相关的副作用^[39]。目前普遍的观点认为, PDT 疗效的评价除 PSA 水平外, 还应该包括活检和 MRI。MOORE 等^[40]应用光敏剂替莫泊芬 (temoporfin) 治疗 6 例局限性前列腺癌患者后, MRI 示所有患者的治疗区域出现明显组织坏死, 但是 2 月后的活检显示该 6 例患者仍有残留癌灶, 其中 4 例患者接受了二次手术治疗。欧洲有学者对前列腺癌的 PDT 治疗适应证总结如下: 低危前列腺癌 (Gleason 评分 ≤ 6 分, 临床分期 $\leq T2a$ 期)、预期寿命大于 10 年的患者; 放疗后局部复发的患者; 身体条件较差无法耐受手术的患者^[41]。

近年来, 新型光敏剂 padoporfin (WST09) 和 padeliporfin (WST11) 成为前列腺癌 PDT 的研究热点。他们是一种水溶性血管阻断介质, 直接靶向作用于肿瘤血管, 在肿瘤血管中即可被活化, 并介导血管收缩和血管内皮细胞损伤, 引起肿瘤组织缺血, 从而达到治疗效果, 这种治疗也被称为血管靶向光动力学治疗 (vascular-targeted photodynamic therapy, VTP)。但是 WST09 由于严重的副作用 (低血压), 逐渐被 WST11 取代。目前 WST11 的 PDT (WST11-PDT) 应用已进入 II/III 期临床试验。EYMERIT-MORIN 等^[42]对 53 例接受 WST11-VTP 治疗的低危前列腺癌患者在术后 6 个月进行前列腺活检, 观察到治疗区域出现界限分明的玻璃样纤维变性, 少部分伴有腺体萎缩, 部分组织出现被巨大的多核巨噬细胞包裹的广泛淀粉样变的腺体。另外, 广泛的慢性炎症, 含铁血黄素和凝固性坏死组织也被观察到。有 17 例患者存在残留的癌灶, 但是这些癌灶都分布在治疗区域的外围。多项研究确定了 WST11-VTP 治疗的最佳条件为 4 mg/kg 的 WST11 (TOOKAD Soluble) 和 200 J/cm 强度, 波长为 753 nm 光照。在这一条件下治疗的患者在术后第 6 个月活检阴性率超过 80%^[43-44]。但目前没有长期的术后随访确认 WST11-VTP 治疗前列腺癌的预后。

4 光动力学和其他泌尿系统疾病

4.1 上尿路移行细胞癌 (upper urinary tract transitional cell carcinoma, UT-TCC) 基于光动力学在膀胱移行细胞癌中的应用, 近年来光动力在上尿路移行

细胞癌诊疗中的应用研究也有所发展。AHMAD等^[45]报道了26例可疑UT-TCC患者口服5-ALA后,利用输尿管镜行荧光镜检,结果显示PDD辅助下的输尿管镜检可较传统输尿管镜检对UT-TCC的检出率高38.5%,证实了PDD用于UT-TCC的可行性及安全性。PDT用于UT-TCC的报道较少。COOMBS等^[46]报道了3例PDT应用于处于pT1期的UT-TCC的病例,通过静脉应用光敏剂24~72 h后从输尿管镜引入光纤来达到治疗目的,其中2例因此避免了手术从而保留了肾脏,2例患者的无瘤生存率分别为2年和6个月。未来需要更多样本的对照试验来评价PDT在UT-TCC中应用的价值。

4.2 前列腺增生症(benign prostate hyperplasia,BPH)

WST11-PDT用于前列腺癌主要基于其对前列腺血管的影响,因此有研究者建立了实验狗的BPH模型,静脉注射WST11(5~15 mg/kg)后将光纤经尿道引入前列腺照射。所有34例实验狗模型的前列腺都表现出了缺血改变,有25%的模型在18~26周时出现前列腺体积的缩小^[47]。这是第1例报道的PDT用于实验动物的BPH,提示了未来PDT用于BPH的可能。

4.3 肾癌 对于肾癌患者,保留肾单位的手术目前是早期的小体积肿瘤和合并有慢性肾衰患者的标准治疗。众多研究者也一直在探索各种非手术治疗,如射频治疗、冷冻消融、以及光动力学等。光动力学用于肾脏的研究报道较少,目前主要在基础试验阶段。早在1999年,就有学者将5-ALA-PDD用于小鼠模型,以确定肾部分切除术中肾透明细胞癌(renal cell carcinoma,RCC)的边界,证实了PDD辅助肾部分切除术的安全性及可行性。HODA等^[48]在2008年报道了他们利用5-ALA-PDD辅助腹腔镜下肾部分切除术治疗肾肿瘤患者。选取的77例肾透明细胞癌患者的肾肿瘤直径均<4 cm,术前4 h口服5-ALA,结果显示5-ALA-PDD对RCC的敏感性和特异性为95%和94%。这是迄今为止光动力学用于临床研究病例数最多的一项报道,但尚没有随访数据。POMER等^[49]报道了第1例PDT用于肾肿瘤的动物实验:他们利用4-羟基卟吩甲基多乙基烯二醇(THOPP-MPEG)作为光敏剂介导的PDT治疗种植到裸鼠肾内的人肾透明细胞癌癌灶,结果显示治疗灶有3~5 mm深度的坏死,而非治疗区域组织没有改变。WST09也曾被用于肾肿瘤的研究,但效果并不理想。肾脏由于没有良好的自然腔道与外界相通,使光动力疗法在肾癌的应用受到了限制,基础研究也较其他实体肿瘤少,但随着经皮肾镜等微创治疗手段的

发展,人造腔道将为光动力疗法应用于肾癌提供良好的平台。

5 总结与展望

由于光动力学在膀胱癌和前列腺癌的起步较早,目前临床应用的研究也比较广泛。随着二代光敏剂的成熟和新型光敏剂的开发,更少的副作用、更长的荧光显示时间使得PDD在对肿瘤的诊断或辅助手术方面较大的潜能。通过多项对照试验,PDT在NMIBC和局限性前列腺癌的应用也显现出无创的优势。而在BPH、上尿路移行细胞癌、肾癌等疾病中,PDT也有一定的治疗潜能。

光敏剂和光纤技术的改进为PDT添加了更广泛的应用空间,但是疾病的治疗,尤其是肿瘤的治疗往往是一项综合方案。正如PDD在TUR、输尿管镜和腹腔镜手术中的应用,PDT也应被当作一项技术被整合进治疗方案。例如经皮肾镜引导下的PDT或许能在局限性肾肿瘤的治疗中占据一席之地。此外,PDT作用机制的明确也将大大改变PDT的有效性。例如近年来研究热度较高的微小RNAs(microRNAs)为代表的分子机制在PDT中的作用逐渐被揭示,使得通过分子水平增强PDT效用成为可能。

参考文献:

- [1] BABILAS P,SZEIMIES RM. The use of photodynamic therapy in dermatology[J]. *G Ital Dermatol Venereol*, 2010,145(5): 613-630.
- [2] MCCANN P, STAFINSKI T, WONG C, et al. The safety and effectiveness of endoscopic and non-endoscopic approaches to the management of early esophageal cancer: a systematic review[J]. *Cancer Treat Rev*, 2011,37(1):11-62.
- [3] KOSTRON H. Photodynamic diagnosis and therapy and the brain[J]. *Methods Mol Biol*, 2010,635:261-280.
- [4] SOERGEL P,LONING M, STABOULIDOU I, et al. Photodynamic diagnosis and therapy in gynecology[J]. *J Environ Pathol Toxicol Oncol*, 2008,27(4):307-320.
- [5] HACKBARTH S,SCHLOTHAUER J, PREUSS A, et al. New insights to primary photodynamic effects-Singlet oxygen kinetics in living cells[J]. *J Photochem Photobiol B*, 2010,98(3):173-179.
- [6] KELLY J F,SNELL M E, BERENBAUM M C. Photodynamic destruction of human bladder carcinoma[J]. *Br J Cancer*, 1975, 31(2):237-244.
- [7] KRIEGMAIR M, BAUMGARTNER R, KNUECHEL R, et al. Fluorescence photodetection of neoplastic urothelial lesions following intravesical instillation of 5-aminolevulinic acid[J]. *Urology*, 1994,44(6):836-841.
- [8] ZAAK D,KRIEGMAIR M, STEPP H, et al. Endoscopic detection of transitional cell carcinoma with 5-aminolevulinic acid: results of 1012 fluorescence endoscopies[J]. *Urology*, 2001,57

- (4):690-694.
- [9] INOUE K, ANAI S, FUJIMOTO K, et al. Oral 5-aminolevulinic acid mediated photodynamic diagnosis using fluorescence cystoscopy for non-muscle-invasive bladder cancer: A randomized, double-blind, multicentre phase II/III study[J]. Photodiagnosis Photodyn Ther, 2015,12(2):193-200.
- [10] BURGER M, GROSSMAN HB, DROLLER M, et al. Photodynamic diagnosis of non-muscle-invasive bladder cancer with hexaminolevulinate cystoscopy: a meta-analysis of detection and recurrence based on raw data[J]. Eur Urol, 2013,64(5):846-854.
- [11] LEE JS, LEE SY, KIM WJ, et al. Efficacy and safety of hexaminolevulinate fluorescence cystoscopy in the diagnosis of bladder cancer[J]. Korean J Urol, 2012,53(12):821-825.
- [12] BURGER M, STIEF CG, ZAAK D, et al. Hexaminolevulinate is equal to 5-aminolevulinic acid concerning residual tumor and recurrence rate following photodynamic diagnostic assisted transurethral resection of bladder tumors[J]. Urology, 2009,74(6):1282-1286.
- [13] D'HALLEWIN MA, KAMUHABWA AR, ROSKAMS T, et al. Hypericin-based fluorescence diagnosis of bladder carcinoma[J]. BJU Int, 2002,89(7):760-763.
- [14] STRAUB M, RUSS D, HORN T, et al. A phase IIA dose-finding study of PVP-hypericin fluorescence cystoscopy for detection of nonmuscle-invasive bladder cancer[J]. J Endourol, 2015,29(2):216-222.
- [15] KUBIN A, MEISSNER P, WIERRANI F, et al. Fluorescence diagnosis of bladder cancer with new water soluble hypericin bound to polyvinylpyrrolidone: PVP-hypericin[J]. Photochem Photobiol, 2008,84(6):1560-1563.
- [16] TAKAI T, INAMOTO T, KOMURA K, et al. Feasibility of photodynamic diagnosis for challenging TUR-Bt cases including muscle invasive bladder cancer, BCG failure or 2nd-TUR[J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2015,16(6):2297-2301.
- [17] NAKAI Y, ANAI S, ONISHI S, ET al. Protoporphyrin IX induced by 5-aminolevulinic acid in bladder cancer cells in voided urine can be extracorporeally quantified using a spectrophotometer[J]. Photodiagnosis Photodyn Ther, 2015,12(2):282-288.
- [18] MIYAKE M, NAKAI Y, ANAI S, et al. Diagnostic approach for cancer cells in urine sediments by 5-aminolevulinic acid-based photodynamic detection in bladder cancer[J]. Cancer Sci, 2014,105(5):616-622.
- [19] DENZINGER S, BURGER M, WALTER B, et al. Clinically relevant reduction in risk of recurrence of superficial bladder cancer using 5-aminolevulinic acid-induced fluorescence diagnosis: 8-year results of prospective randomized study[J]. Urology, 2007,69(4):675-679.
- [20] DANILTCHENKO DI, RIEDL CR, SACHS MD, et al. Long-term benefit of 5-aminolevulinic acid fluorescence assisted transurethral resection of superficial bladder cancer: 5-year results of a prospective randomized study[J]. J Urol, 2005,174(6):2129-2133, 2133.
- [21] MARIAPPAN P, RAI B, EL-MOKADEM I, et al. Real-life Experience: Early recurrence with hexvix photodynamic diagnosis-assisted transurethral resection of bladder tumour vs good-quality white light TURBT in new non-muscle-invasive bladder cancer[J]. Urology, 2015,86(2):327-331.
- [22] LEE JY, CHO KS, KANG DH, et al. A network meta-analysis of therapeutic outcomes after new image technology-assisted transurethral resection for non-muscle invasive bladder cancer: 5-aminolaevulinic acid fluorescence vs hexylaminolevulinate fluorescence vs narrow band imaging[J]. BMC Cancer, 2015,15:566.
- [23] NEUZILLET Y, METHORST C, SCHNEIDER M, et al. Assessment of diagnostic gain with hexaminolevulinate (HAL) in the setting of newly diagnosed non-muscle-invasive bladder cancer with positive results on urine cytology[J]. Urol Oncol, 2014,32(8):1135-1140.
- [24] HORSTMANN M, BANEK S, GAKIS G, et al. Prospective evaluation of fluorescence-guided cystoscopy to detect bladder cancer in a high-risk population: results from the UroScreen-Study[J]. Springerplus, 2014,3:24.
- [25] RINK M, BABJUK M, CATTO JW, et al. Hexyl aminolevulinate-guided fluorescence cystoscopy in the diagnosis and follow-up of patients with non-muscle-invasive bladder cancer: a critical review of the current literature[J]. Eur Urol, 2013,64(4):624-638.
- [26] KELLY JF, SNELL ME. Hematoporphyrin derivative: a possible aid in the diagnosis and therapy of carcinoma of the bladder[J]. J Urol, 1976,115(2):150-151.
- [27] KRIEGMAIR M, BAUMGARTNER R, LUMPER W, et al. Early clinical experience with 5-aminolevulinic acid for the photodynamic therapy of superficial bladder cancer[J]. Br J Urol, 1996,77(5):667-671.
- [28] BERGER AP, STEINER H, STENZL A, et al. Photodynamic therapy with intravesical instillation of 5-aminolevulinic acid for patients with recurrent superficial bladder cancer: a single-center study[J]. Urology, 2003,61(2):338-341.
- [29] WAIDELICH R, BEYER W, KNUCHEL R, et al. Whole bladder photodynamic therapy with 5-aminolevulinic acid using a white light source[J]. Urology, 2003,61(2):332-337.
- [30] BADER MJ, STEPP H, BEYER W, et al. Photodynamic therapy of bladder cancer-a phase I study using hexaminolevulinate (HAL)[J]. Urol Oncol, 2013,31(7):1178-1183.
- [31] NEUHAUS J, SCHASTAK S, BERNDT M, et al. [Photodynamic therapy of bladder cancer. A new option][J]. Urologe A, 2013,52(9):1225-1232.
- [32] LIHUAN D, JINGCUN Z, NING J, et al. Photodynamic therapy with the novel photosensitizer chlorophyllin f induces apoptosis and autophagy in human bladder cancer cells[J]. Lasers Surg Med, 2014,46(4):319-334.
- [33] GANDARA L, SANDES E, DI VENOSA G, et al. The natural flavonoid silybin improves the response to Photodynamic Therapy of bladder cancer cells[J]. J Photochem Photobiol B, 2014,133:55-64.
- [34] FRANCOIS A, SALVADORI A, BRESSENOT A, et al. How to avoid local side effects of bladder photodynamic therapy: impact of the fluence rate[J]. J Urol, 2013,190(2):731-736.
- [35] NAKAI Y, ANAI S, KUWADA M, et al. Photodynamic diagnosis of shed prostate cancer cells in voided urine treated with 5-

- aminolevulinic acid[J]. BMC Urol, 2014,14:59.
- [36] FUKUHARA H, INOUE K, SATAKE H, et al. Photodynamic diagnosis of positive margin during radical prostatectomy: preliminary experience with 5-aminolevulinic acid[J]. Int J Urol, 2011,18(8):585-591.
- [37] INOUE K, ASHIDA S, FUKUHARA H, et al. Application of 5-aminolevulinic acid-mediated photodynamic diagnosis to robot-assisted laparoscopic radical prostatectomy[J]. Urology, 2013, 82(5):1175-1178.
- [38] FUKUHARA H, INOUE K, KURABAYASHI A, et al. Performance of 5-aminolevulinic-acid-based photodynamic diagnosis for radical prostatectomy[J]. BMC Urol, 2015,15:78.
- [39] ZAAK D. Photodynamic therapy by means of 5 ALA induced protoporphyrin IX in human prostate cancer: preliminary results [J]. Med Laser Appl, 2003, 18(1):91-5.
- [40] MOORE C M, NATHAN TR, LEES WR, et al. Photodynamic therapy using meso tetra hydroxy phenyl chlorin (mTHPC) in early prostate cancer[J]. Lasers Surg Med, 2006, 38(5):356-363.
- [41] EGGNER S, SALOMON G, SCARDINO PT, et al. Focal therapy for prostate cancer: possibilities and limitations[J]. Eur Urol, 2010,58(1):57-64.
- [42] EYMERIT-MORIN C, ZIDANE M, LEBDAI S, et al. Histopathology of prostate tissue after vascular-targeted photodynamic therapy for localized prostate cancer[J]. Virchows Arch, 2013, 463(4):547-552.
- [43] AZZOUZI AR, BARRET E, MOORE CM, et al. TOOKAD ((R)) Soluble vascular-targeted photodynamic (VTP) therapy: determination of optimal treatment conditions and assessment of effects in patients with localised prostate cancer[J]. BJU Int, 2013,112(6):766-774.
- [44] MOORE CM, AZZOUZI AR, BARRET E, et al. Determination of optimal drug dose and light dose index to achieve minimally invasive focal ablation of localised prostate cancer using WST11-vascular-targeted photodynamic (VTP) therapy [J]. BJU Int, 2015,116(6):888-896.
- [45] AHMAD S, ABOUMARZOUK O, SOMANI B, et al. Oral 5-aminolevulinic acid in simultaneous photodynamic diagnosis of upper and lower urinary tract transitional cell carcinoma-a prospective audit[J]. BJU Int, 2012,110(11 Pt B):E596-E600.
- [46] COOMBS LM, DIXON K. Renal sparing treatment of upper tract malignant urothelial tumours using photodynamic therapy (PDT)-three case reports[J]. Photodiagnosis Photodyn Ther, 2004,1(1):103-105.
- [47] CHEVALIER S, CURY FL, SCARLATA E, et al. Endoscopic vascular targeted photodynamic therapy with the photosensitizer WST11 for benign prostatic hyperplasia in the preclinical dog model[J]. J Urol, 2013,190(5):1946-1953.
- [48] HODA MR, POPKEN G. Surgical outcomes of fluorescence-guided laparoscopic partial nephrectomy using 5-aminolevulinic acid-induced protoporphyrin IX [J]. J Surg Res, 2009, 154(2):220-5.
- [49] POMER S, GRASHEV G, SINN H, et al. Laser-induced fluorescence diagnosis and photodynamic therapy of human renal cell carcinoma[J]. Urol Int, 1995,55(4):197-201.

(编辑 王 玮)

《现代泌尿外科杂志》微信平台长期征稿

《现代泌尿外科杂志》微信平台已经建立,期待您的关注。请直接扫描下面的二维码加关注,谢谢。

欢迎关注《现代泌尿外科杂志》官方微信,

请扫描二维码关注



《现代泌尿外科杂志》微信平台期待能够有幸展示您的以下内容(字数暂时不限,至少提供清晰图片一张,可以添加小视频、音频资料):

1. 泌尿外科科研人员及医生的自我推介,充分展示您在临床或科研工作中的风采;
2. 科研团队或科室介绍,使同仁更好地认识您的团队和科室;
3. 杂记类。那些不一定能撰写进学术论文的临床经验、那些在脑海中闪现的灵感、那些成功与喜悦、那些教训与困惑、各种酸甜苦辣,您期待与同行交流分享的内容;
4. 会议通知、培训班启事、新书咨询等任何与学术相关的需要广而告之的消息;
5. 其他我们没有想到,而您希望在《现代泌尿外科杂志》微信平台展示与分享的内容。

以上在微信平台展示内容投稿请发至邮箱 xdmnwk@163.com,请您实名发送,并提供联系手机和固定电话(编辑部在发表前将进行审核与编辑,目前无收费,亦无稿酬)。

编辑部垂询电话:029-82657054