

呼吸道肿瘤光动力治疗临床应用 中国专家共识

中国抗癌协会肿瘤光动力治疗专业委员会

【关键词】 呼吸道肿瘤； 光动力治疗； 专家共识

中图分类号：R563

文献标识码：A

光动力治疗(photodynamic therapy, PDT)是一项既古老又现代的技术,4000多年前(古埃及时代)已记载有人用植物补骨脂治疗皮肤病^[1]。但有关PDT的科学探索始于19世纪中叶。20世纪70年代末PDT逐渐成为一项治疗肿瘤的新技术,并被美国、英国、法国、德国、日本等不少国家批准用于恶性肿瘤的治疗。1998年美国FDA批准Photofrin®用于治疗早期支气管癌和阻塞性支气管肺癌的治疗^[2]。国产的癌卟啉(现用名为喜泊分®)在2001年获国家药监局批准用于肿瘤治疗。

随着介入肺脏医学的发展,PDT因其创伤小,特异性高,与传统或常用疗法有很好地兼容性,逐渐应用于呼吸道恶性肿瘤的治疗中^[3-6]。但目前PDT用于中央型气道肿瘤的临床循证医学数据非常有限,主要来自个案报道或系列病例研究,缺乏临床诊疗共识。2010年,顾瑛院士曾组织国内专家发表了光动力治疗“临床技术操作规范”,为推动PDT在临床的应用做出了卓越贡献^[7]。

为进一步推广中国的经验,中国抗癌协会肿瘤光动力治疗专业委员会和世界内镜协会呼吸内镜协会特邀请相关领域的专家,组成专家委员会,通过检索PubMed、Embase、Cochrane Library、中国期刊全文数据库、中文科技期刊数据库和万方全文数据库等,根据国际研究进展、中国实际经验和研究积累等制定了专家共识草案,经专家委员会多轮讨论修改与投票后达成共识意见,供我国呼吸科、肿瘤科医师以及其他相关学科的医师在进行肿瘤光动力治疗实践时参考。

一、PDT的原理

PDT是一种药械联合技术,它是通过病灶局部

的选择性光敏化作用来破坏肿瘤和其他病理性增生组织。光敏剂注入患者体内后,其与肿瘤组织具有高亲和力,会在肿瘤组织中形成相对较高的蓄积,此时给予适当波长的光照射病变部位,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,产生一些氧化活性分子(radical oxygen species, ROS),是靶体损伤的主要杀手,通过自由基(也叫I型机制)和单重态氧(也叫II型机制)两种机制发挥作用,引起肿瘤细胞凋亡或死亡。

同时光敏剂在肿瘤组织的新生血管内皮细胞有较高浓度,因而光照后还可引起的血管损伤及由此导致的病变组织局部的缺血缺氧,在PDT的临床治疗机制中起着关键性的作用,并决定着PDT的选择性杀伤特性。这种光敏剂选择性在肿瘤组织蓄积和选择性针对病变组织激光照射一起构成了光动力治疗的双靶向性(药物靶向性富集和光照靶向性激活)^[8]。PDT还可诱导抗肿瘤免疫效应,增强机体的各种免疫细胞的抗肿瘤作用,引起局部炎症反应、趋化细胞因子、活化补体等多种免疫分子,从而有效清除肿瘤细胞,对肿瘤的复发有很好的控制作用。

二、光动力治疗所需的药物和设备

1. 光敏剂^[9]:目前常用于肺癌的光敏剂包括:第一代光敏剂:为血卟啉的衍生物,疗效确切,成分复杂,但该类药物杀伤深度较浅,且在皮肤中的存留时间长达数周,容易引起皮肤光敏反应。需较长的避光时间。代表药物:喜泊分®(中国)、Photofrin®(加拿大);Photosan®(德国);Photogem®(俄罗斯);

第二代光敏剂大多是卟啉类化合物的衍生物,包括卟啉、卟吩、红紫素、内源性卟啉,以及金属酞菁,稠环醌类化合物等,它们在光动力活性、吸收光谱和对组织的选择性方面均有所改善,与肿瘤细胞亲和力更强,体内存留时间短,清除快,几乎不引起皮肤光敏反应。代表药物:Laserphyrin®(日本),

目前中国市场尚未引进。

其它如福大赛因(酞菁类)、竹红菌素等,都在国内临床试验阶段,相信在不久的将来都会上市。

2. 光动力治疗仪的种类:氧、光敏剂和可见光是光动力反应发生的基本条件。其中光敏剂和与之相匹配的特定波长的光是光动力反应的两个关键因素。目前用于临床的光动力激光治疗仪主要是半导体激光器(功率在0.1~2 W),因其小巧、功率稳定备受人们喜爱;还有高功率氦氖激光肿瘤治疗仪,相对费用低廉。用于治疗的光纤主要有二种,一种是平切光纤,用于病变范围小于0.5 cm,对准病变直接照射。另一种是柱状光纤,最为常用的,弥散段长度为2~6 cm,根据病变的长度选择合适弥散段长度的光纤。目前国外还有带球囊导管的光纤,向球囊内注射生理盐水,球囊膨胀撑开,位于球囊中央部位的柱状光纤发出的光,经扩张后的球囊可均匀的照射到病变部位。

三、适应证

1. 早期气道恶性肿瘤的治疗:此类患者经过光动力治疗后,有望达到根治^[2,10-11]。

- (1)早期中央型肺癌
- (2)原发性气管恶性肿瘤
- (3)气管、支气管重度不典型增生

需满足如下条件:经病理证实为恶性肿瘤或癌前病变,经CT、超声支气管镜(endobroncheal ultrasonography, EBUS)或光学相干断层成像技术(optical coherence tomography, OCT)、窄波光支气管镜(narrow-band imaging, NBI)或是荧光支气管镜 autofluorescence bronchoscopy, AFB)确认,病变累及黏膜、黏膜下层,未累及软骨和外膜层,长度<1 cm且在支气管镜可视范围内,浸润深度<1 cm,无淋巴结及远处转移,患者无法耐受手术或不接受手术治疗。

2. 姑息性治疗^[12-19]:

- (1)原发或转移性气管支气管恶性肿瘤
- (2)多原发中央型肺癌
- (3)肺癌手术后残端局部复发
- (4)中央型肺癌放疗后局部复发

需满足如下条件:存在气管、支气管堵塞,且肿瘤呈管内型或是管内+管壁型。

四、禁忌证

1. 血卟啉症及其它因光而恶化的疾病
2. 已知对卟啉类或对任何赋形剂过敏者

3. 现在正在用光敏剂进行治疗
4. 计划在30 d内行外科手术治疗者
5. 存在眼科疾病需在30 d内需要灯光检查者
6. 严重的心肺功能不全、肝肾功能不全,不能耐受支气管镜下治疗
7. 明显的凝血功能障碍
8. 肿瘤已侵犯大血管、气管食管肿瘤贯通性浸润
9. 食管气管瘘、气管纵隔瘘、支气管胸膜瘘、支气管管壁结构被破坏
10. 气管肿瘤致管腔重度狭窄者(>75%),严禁直接行光动力治疗^[20-21]
11. 以管外型为主的混合性病变
12. 孕妇慎用:photofrin被认为是怀孕风险C级(毒性,无致畸)的药物,具有非透析性^[22]。喜泊分对孕妇的风险尚不明确,慎用。

五、术前准备

1. 术前检查

- (1)实验室检查:血常规、肝肾功能、凝血功能、乙肝五项、抗HCV、性病组合
- (2)肺功能检查、心电图、UCG
- (3)胸部CT平扫+增强+气管树三维重建:明确管壁厚度、是否浸透全层、与邻近器官有无浸润、与邻近血管有无浸润、有无邻近淋巴结转移
- (4)气管镜检查:观察病变的部位、数目、厚度,管腔堵塞程度。如有条件建议同时行超声支气管镜、荧光支气管镜检查,明确病变的范围及厚度。

2. 知情同意及告知:告知患者及其家属 PDT 治疗的过程、术中及术后的风险及并发症、预后及随访情况。告知该项治疗的优缺点及其他可选择的治疗方案,取得患者及家属的同意。

3. 病房要求:病房的门窗必须用避光窗帘,采用乳白色灯光照明(<60瓦)。

4. 患者注射光敏剂后需及时戴墨镜、入住暗房,医生应密切注意观察病情变化。

六、操作过程及技巧

1. 药物配制和用量

(1)光敏剂皮试:将光敏剂(喜泊分®)稀释至0.01 mg/ml,0.1 ml皮内注射,注射区避强光。结果判断:15 min后观察局部反应,阴性者方可使用该药物。

(2)光敏剂给药方式:从恒温冰箱中取出药品放置于太阳光不可照射到的地方,静置复温至药品

从冰水混合物状态恢复至液体状态,抽取药品溶于250 ml生理盐水中,使用避光输液器输注,输液过程中加强巡视,防止药液外渗。

(3)药品的使用剂量:喜泊分® 2~3 mg/kg。

2. 光源选择:用于喜泊分-PDT的光源为半导体激光器,发射波长 630 ± 3 nm,功率0.1~2 W,照射多采用柱状光纤,根据病变长度选择不同长度弥散段的光纤(2~6 cm)。

3. 照光参数:临床应用时,照光参数是极为重要的。能量密度、功率密度、照光时间是照光的三大参数,三者关系为照光时间(s)=能量密度(J/cm^2) \div 功率密度(W/cm^2)^[23]。照光时间和功率密度是临床应用时可供调节的两个照光参数。照光时间越长、功率密度越大即能量密度越大,疗效越好,但不良反应也越重。

4. 推荐治疗步骤^[24-26]

(1)制定治疗计划:通过可弯曲支气管镜评估需治疗的肿瘤长度、确定照射范围,计算功率密度、照光时间。常规应用波长为630 nm、功率密度 $100\text{ mW}/cm^2$,总能量密度为 $150\sim 200\text{ J}/cm^2$ 的照光可缓解支气管肺癌的梗阻症状,并对支气管黏膜病变进行治疗。

(2)PDT第一次照射:静脉注射光敏剂(血卟啉钠),40 h后(肿瘤组织与周围正常组织中药物浓度差最佳时)可使用点光谱学进行血药浓度水平检测,也可直接进行光纤照射。间断照光(照射3~5 min,间隔1~3 min)疗效明显优于持续照光,因为间断照光有利于组织氧浓度的恢复,所以能提高疗效。

(3)PDT第二次照射:给药第3天照射前,需先清理治疗部位表面的坏死物,切忌过度清理,避免出血,如果出血量较多,则说明清理范围大大超出光动力治疗的深度,需立即停止。第2次照射能量以有效的肿瘤治疗为准,不超过首次照射的能量密度。如在注射药物后的72~96 h内重复照射,则无需再注射光敏剂。实际上多数患者治疗期间会接受二次照射。

(4)麻醉方式的选择:对于表浅肿瘤,无明显管腔狭窄的可在局麻下或安定镇痛下应用可弯曲支气管镜引导直接进行照射。对于气管及主支气管处有较大的肿瘤,堵塞管腔,建议在全麻下进行;

(5)治疗方式的选择:对于气管支气管堵塞明显者建议在全麻下经口插入硬质气管镜,经硬镜进可弯曲支气管镜,采用硬镜铲切、二氧化碳冷冻冻

取、激光/氩气刀烧灼消融、电圈套器套扎肿瘤等技术减瘤治疗,再针对肿瘤的残根进行光动力治疗,可获得更优的疗效^[27]。

(6)坏死物的清理:治疗期间每次照射前先清理坏死物,治疗期间如有呼吸道症状随时清理,光动力照射1周后需再次清理治疗部位表面的坏死物,避免管腔堵塞。

5. 操作技巧:在支气管镜引导下将柱状光纤送入需要照射的病变区。当肿瘤相对平整时可将光纤放置于肿瘤的一侧,对于瘤体巨大及腔内型的可将光纤插入瘤体内。柱状光纤通常用于中央型气道梗阻的患者,一般根据所需治疗肿瘤的长度选择不同治疗长度的光纤,使光纤超过病变两端各0.5 cm,既要完全包括肿瘤组织,又要避免过多照射非肿瘤组织,当病变范围广时,需分段照射,要注意避免肿瘤组织过多重复照射。在肺和肿瘤组织中,630 nm波长的光线穿透深度约5 mm~10 mm,主要取决于功率密度和照射时间。目前常用的光源为半导体激光器。它所发射的激光,是一种非热能的激光,不会引起气道内着火。血卟啉生物的光活化作用主要通过总的照射剂量所控制。在支气管肿瘤治疗时,设定好激光治疗器的功率后,根据公式计算照射时间,进行相应的照射。柱状光纤照射面积(cm^2)= $2\pi rh$ (h为柱状光纤发光部分长度,r为发光部分距离病灶的距离)

七、注意事项

1. 光照问题:输注光敏剂(血卟啉衍生物)40~48 h后给予照射^[28-30],常规照射2次,功率密度 $100\text{ mW}/cm^2$,每次的能量密度为 $100\sim 150\text{ J}/cm^2$ 。

2. 治疗方式的选择

(1)中央气道 I-IV区^[31]肿瘤管腔堵塞 $<50\%$,可直接行光动力治疗

(2)中央气道 I-IV区肿瘤管腔堵塞 $\geq 50\%$,进行支气管镜下减瘤治疗,处理后管腔狭窄 $<50\%$,再行光动力治疗,必要时PDT后立即置入气管支架,第二次照射前需将支架取出

(3)支气管(中央气道 V-VIII区)^[31]肿瘤致管腔狭窄,无论狭窄程度如何,均可直接行光动力治疗:
①如支气管管腔狭窄 $<50\%$,可直接行光动力治疗;
②如支气管管腔狭窄 $>50\%$,可减瘤后使管腔狭窄 $<50\%$,再行光动力治疗;
③如支气管管腔狭窄 $>50\%$,亦可将光纤直接插入瘤体内,行间质光动力治疗,或与表面光动力治疗联合,事后再减瘤,可减少术中出

血;④如支气管腔狭窄>50%,亦可行光动力治疗后立即放置支气管支架。第二次照射前,再将支架取出。

3. 鳞癌的患者照射后坏死物形成时间早,而腺样囊性癌照射后坏死物形成时间相对晚,可出现在照射一周后。光动力治疗后需密切关注呼吸道症状,一旦出现呼吸困难需及时行支气管镜,镜下清理坏死物,可能会一天内多次行支气管镜下清除坏死物。

八、避光教育

目前国内上市的光敏剂仅有第一代的喜泊分[®],需着重对患者进行避光宣教^[32-33]:告知其避光的时间及程度。

给药第1周时患者的皮肤和眼睛对光线十分敏感,此时需严格避光,避免直接暴露在阳光下。需留在暗室内,暗室内可使用一个60瓦以下的黄帜灯泡的台灯,可以观看电视,安全距离至少2米以上,并戴黑色眼镜。最好不要使用电脑或手机。

第2周仍需继续佩戴墨镜,但本周光敏药物处于代谢过程中,应逐渐增加室内的光线照射的亮度,直至恢复至正常的室内照明状态。本周仍需避免使用手机或电脑,观看电视需保持安全距离。

第3~4周患者皮肤对光线还有一定的敏感性,需避免阳光直射和室内强光照明。可在夜晚及阴天出行,白天出行需佩戴墨镜(<4%透光率),手套,宽边帽,穿长袖衬衫,长裤,和袜子。此期间仍需避免阳光直射和明亮的光线如阅读灯的照射。

30 d后,建议患者进行光敏感试验,把患者的手放在一个有直径2 cm的洞的纸袋内,暴露在阳光下照射10 min;如果在24 h内出现肿胀,发红,或水泡,则患者应继续避光直到2周之后,再进行重新测试;如果在24 h之内没有任何反应发生,患者可逐渐恢复接触阳光。可尝试第1天暴露于光照下15 min,如没问题,可逐步增加暴露时间。初期建议避开阳光最强时段(10:00-14:00)。至少3个月不要进行日光浴或使用太阳灯或日光浴床。还需避免眼科灯光检查。

九、疗效评价

呼吸道肿瘤光动力治疗疗效评价标准(2019年版)

我们在详细研究国内外光动力治疗疗效评价标准和RECIST标准、WHO标准的基础上,达成如下共识。

1. 近期疗效(PDT治疗后1个月)

(1)完全缓解(CR):气管支气管腔内癌变完全消除,黏膜活检病理未见肿瘤细胞

(2)部分缓解(PR):气管支气管腔内癌变的长度×厚度的乘积较治疗前缩小 $\geq 30\%$,黏膜活检病理仍有肿瘤细胞

(3)疾病稳定(SD):既没缓解,也没进展,黏膜活检病理仍有肿瘤细胞

(4)疾病进展(PD):癌变范围超过原病灶区,活检有肿瘤细胞

2. 远期疗效

(1)总生存期(OS):从治疗开始到因任何原因引起死亡的时间

(2)无进展生存时间(PFS):从入组开始到肿瘤进展或死亡的时间

(3)疾病控制时间(duration of controlling disease)从治疗开始到疾病进展时的这段时间

治疗前后应定期评估,每次评估都需要行胸部CT平扫+增强、支气管镜检查、取组织活检作为客观评价依据。

十、并发症及其防治措施

1. 常见并发症

(1)光敏反应^[34-36]:发生率5%~28%。临床表现主要为皮肤过度晒伤样改变,如充血、红肿、辣痛,少数出现皮疹,多为红斑、丘疹,伴瘙痒或灼痛,重者可能出现脱皮、水泡。后期可能出现色素沉着。对患者进行避光教育是整个治疗的一部分,告知患者使用保护性的服装及注意事项是十分重要的。一旦发生,在皮肤最初出现麻刺感或红斑时,应立即躲避阳光,用冷水湿敷发热红肿的部位,此后需避免阳光直射2周。对于出现皮疹者,可口服抗过敏药物,局部涂抹含激素类的药膏。对于明显肿胀、出现水泡者,为严重的光毒性反应,需静脉使用激素类药物、口服抗过敏药,避免接触阳光。

(2)咳嗽^[37-38]:发生率15%~34%。以刺激性咳嗽为主,常伴有咳痰费力,为少量白色黏痰。进行照射后可以常规给予口服止咳祛痰药物。

(3)呼吸困难:发生率18%~32%。表现为胸闷、活动后气短。常为照射后坏死物形成堵塞管腔,形成急性全肺不张时,可有胸痛。常规在光动力治疗后第1~2天行支气管镜检查清除气道内坏死物。在治疗中一旦出现呼吸困难,需及时行支气管镜下治疗,清理坏死物,必要时放置临时性气管支架,维

持管腔通畅。

(4)发热:一般体温在37~38℃。可为肿瘤坏死的吸收热或肿瘤治疗后形成坏死物堵塞管腔导致阻塞性肺炎所致。对症退热、抗感染等治疗,必要时行支气管镜下清理坏死物。

(5)咯血:以血丝痰为主,可能是清理坏死物时损伤到正常组织,或对结构较为疏松的肿瘤组织照射后组织坏死脱落,创面过大,渗血所致。对症予止血药或行支气管镜下止血。

常见并发症相对比较轻微,患者可耐受,对症处理后症状很快可消失。

2. 严重并发症^[20,24]

(1)急性黏膜水肿:光照后炎性因子释放,使得血管收缩、血细胞滞留凝集、血流停滞造成组织水肿。临床可为突发呼吸困难,口唇紫绀,喉鸣,大汗,不能平卧,血氧饱和度进行性下降。心率增快,血压升高。严重时可出现窒息死亡。多发生于病变位于中央气道I区邻近声门处的,光照后声门水肿所致。对于此类患者术后可予甲泼尼龙40 mg iv Qd×3 d。术后气切包备于床旁。一旦出现呼吸困难、血氧饱和度进行性下降,立即行支气管镜引导下气管插管,插管困难时需立即行气管切开。

(2)穿孔:当存在气管食管贯通性病变时,进行PDT后,因肿瘤组织坏死形成,随坏死物脱落,较易形成穿孔。如食管气管/支气管瘘、气管支气管纵隔瘘等。常表现为咳嗽、咳痰突然加重,痰中带血量明显增多。如有进食饮水呛咳时,需高度警惕食管气管瘘的可能。尽快行胸部CT、上消化道造影及支气管镜检查明确。根据瘘口的部位选择合适形状的支架(金属覆膜支架或硅酮支架均可)封堵瘘口。在瘘口封堵未成功前禁止经口进食水,建议放置肠内营养管或是空肠造瘘,营养支持治疗。

(3)瘢痕狭窄:治疗后肿瘤坏死,局部黏膜纤维化形成瘢痕,瘢痕收缩导致管腔狭窄。早期可无症状,后期随管腔狭窄的加重,逐步出现咳嗽,咳痰费力,活动后气短。行支气管镜检查可见PDT治疗后肿瘤组织消失,局部黏膜形成瘢痕,管腔狭窄。可选用球囊扩张、气管内支架置入等治疗,维持管腔通畅。

(4)致死性大咯血:常因肿瘤累及邻近大血管,当治疗后肿瘤坏死脱落,形成支气管-动脉瘘,引起致命性大咯血的发生。一旦出现应立即行气管插管进行抢救。详见支气管镜诊疗操作相关大出血预防

和救治专家共识^[39]。

十一、光动力联合治疗

1. PDT联合支气管镜下介入减瘤术^[27]:对于中心气道内较大肿瘤堵塞管腔,可应用硬镜铲切、电圈套器套扎、电切针切割、APC、激光烧灼、二氧化碳冻切等介入治疗技术相结合,快速将气管支气管腔内病变清除,再应用PDT照射病变的残端,可取得很好的治疗效果。

2. PDT联合放疗^[40-42]:放疗与卟啉类光敏剂-PDT联用后既表现出加和作用,又表现出协同作用,PDT联合放疗是安全有效的。一般主张先做PDT后放疗,如先做放疗,需待1月后放疗的急性炎症反应期过后,方可行PDT^[43]

3. PDT联合化疗^[44-45]:PDT联合化疗是有效、安全的。可通过两种方法同步或序贯联合治疗,达到降期,必要时可行外科手术切除。

4. PDT联合分子靶向药物^[46]:目前研究表明厄洛替尼联合PDT能够增强PDT的疗效,同时PDT可改善TKI类药物的耐药性,或可改善此类患者的预后。

5. PDT联合免疫治疗^[47-49]:光动力免疫疗法(photodynamic immunotherapy, PDIT)逐渐引起人们的关注。PDIT是将光动力治疗和免疫疗法联合应用于疾病的治疗中,使两种疗法协同发挥疗效的治疗方法。但目前这些研究均在实验室阶段,尚无大规模临床应用证据。

免责声明:本共识基于现有研究结果制定,临床遇有特殊情况时可不完全参照。

主要执笔者

王洪武(应急总医院)

邹珩(应急总医院)

金发光(空军军医大学唐都医院)

参与共识起草专家名单(以姓氏笔画为序)

王昌惠(上海市第十人民医院)

王秀丽(上海市皮肤病医院)

牛洪欣(山东省肿瘤医院)

白冲(海军军医大学附属长海医院)

龙发(中国科学院大学深圳医院)

张华平(福建医科大学附属第二医院)

张楠(应急总医院)

吕莉萍(安徽省胸科医院)

孙加源(上海市胸科医院)

陈良安(解放军总医院第一医学中心)

李 强(同济大学附属东方医院)

李长岭(中国医学科学院肿瘤医院)

李王平(空军军医大学唐都医院)

李黎波(南方医科大学中西医结合医院)

李冬妹(应急总医院)

宋小莲(上海市第十人民医院)

周云芝(应急总医院)

周红梅(广东医科大学附属中山医院)

林存智(青岛大学附属医院)

林殿杰(山东省立医院)

杨华平(湖南湘雅医院)

胡成平(湖南湘雅医院)

胡韶山(哈尔滨医科大学附属第二医院)

顾 兴(空军军医大学唐都医院)

顾 瑛(解放军总医院第一医学中心)

高社干(河南科技大学附属肿瘤医院)

徐 锋(沧州市人民医院)

郭述良(重庆医科大学第一附属医院)

曾奕明(福建医科大学附属第二医院)

陶梅梅(应急总医院)

赖国祥(联勤保障部队第九〇〇医院)

参 考 文 献

- Von Tappeiner H, Jodlbauer A. Die sensibilisierende Wirkung fluoreszierender Substanzen. Gesammelte Untersuchungen über Photodynamische Erscheinung, 1907.
- Dougherty TJ, Gomer CJ, Henderson BW, et al. Photodynamic therapy [J]. J Natl Cancer Inst, 1998, 90(12): 889-905.
- Agostinis P, Berg K, Cengel KA, et al. Photodynamic therapy of cancer: An update[J]. CA Cancer J Clin, 2011, 61(4): 250-281.
- Kato H, Furukawa K, Sato M, et al. Phase II clinical study of photodynamic therapy using mono-L-aspartyl chlorin e6 and diode laser for early superficial squamous cell carcinoma of the lung [J]. Lung Cancer, 2003, 42(1): 103-111.
- Kawaguchi T, Yamamoto S, Naka N, et al. Immunohistochemical analysis of Bcl-2 protein in early squamous cell carcinoma of the bronchus treated with photodynamic therapy [J]. Br J Cancer, 2000, 82(2): 418-428.
- Kimura M, Miyajima K, Kojika M, et al. Photodynamic Therapy (PDT) with Chemotherapy for Advanced Lung Cancer with Airway Stenosis[J]. Int J Mol Sci, 2015, 16(10): 25466-25475.
- 中华医学会, 临床操作技术规范. 激光医学分册, 人民军医出版社, 2010: 123-133.
- Evans S, Matthews W, Perry R, et al. Effect of photodynamic therapy on tumor necrosis production by murine macrophages [J]. JNCJ, 1990, 82(1): 34-39.
- Baskaran R, Lee J, Yang SG. Clinical development of photodynamic

- agents and therapeutic applications[J]. Biomater Res, 22: 25.
- Ali AH, Takizawa H, Kondo K, et al. Follow-up using fluorescence bronchoscopy for the patients with photodynamic therapy treated early lung cancer[J]. J Med Invest, 2011, 58(1-2): 46-55.
- Dougheay TJ, Gomer CJ, Henderson BW, et al. Photodynamic therapy [J]. J Natl Cancer Inst, 1998, 90(12): 889-905.
- Usuda J, Ichinose S, Ishizumi T, et al. Molecular determinants of photodynamic therapy for lung cancers[J]. Lasers Surg Med, 2011, 43(7): 591-599.
- Simone CB 2nd, Friedberg JS, Glatstein E, et al. Photodynamic therapy for the treatment of non-small cell lung cancer[J]. J Thorac Dis, 2012, 4(1): 63-75.
- Okunaka T, Kato H, Tsutsui H, et al. Photodynamic therapy for peripheral lung cancer[J]. Lung Cancer, 2004, 43(1): 77-82.
- Friedberg JS, Mick R, Stevenson JP, et al. Phase II trial of pleural photodynamic therapy and surgery for patients with non-small-cell lung cancer with pleural spread[J]. J Clin Oncol, 2004, 22(11): 2192-2201.
- Freitag L, Ernst A, Thomas M, et al. Sequential photodynamic therapy (PDT) and high dose brachytherapy for endobronchial tumour control in patients with limited bronchogenic carcinoma[J]. Thorax, 2004, 59(9): 790-793.
- Weinberg BD, Allison RR, Sibata C, et al. Results of combined photodynamic therapy (PDT) and high dose rate brachytherapy (HDR) in treatment of obstructive endobronchial non-small cell lung cancer (NSCLC) [J]. Photodiagnosis Photodyn Ther, 2010, 7(1): 50-58.
- Ross P Jr, Grecula J, Bekaii-Saab T, et al. Incorporation of photodynamic therapy as an induction modality in non-small cell lung cancer [J]. Lasers Surg Med, 2006, 38(10): 881-889.
- Jheon S, Kim T, Kim JK. Photodynamic therapy as an adjunct to surgery or other treatments for squamous cell lung cancers [J]. Laser Ther, 2011, 20(2): 107-116.
- 王洪武, 邹 珩, 周云芝, 等. 光动力治疗恶性肿瘤的临床研究 [J]. 医学研究杂志, 2007, 36(5): 211-213.
- 黄 真, 黄卓正, 刘建仑. 肿瘤光动力学疗法的并发症及其防治 [J]. 中国激光医学杂志, 2007, 16(6): 386-389.
- Bazak R, Hourri M, El Achy S, et al. Cancer active targeting by nanoparticles: a comprehensive review of literature [J]. J Cancer Res Clin Oncol, 141(5): 769-784.
- 李黎波, 许德余. 肿瘤光动力治疗学 [M]. 科学出版社, 2018: 44-48.
- 丁晓倩, 林存智, 邵明菊, 等. 光动力治疗晚期气管内肺癌4例临床疗效分析 [J]. 临床肺科杂志, 22(6): 1147-1148.
- 邬盛昌, 李 强. 光动力疗法在肺癌治疗中的应用 [J]. 中华医学杂志, 2012, 92(40): 2875-2877.
- 李黎波, 李文敏, 项蕾红, 等. 光动力疗法在中国的应用与临床研究 [J]. 中国激光医学杂志, 2012, 21(5): 278-307.
- 王洪武. 晚期中央型非小细胞肺癌气管镜微创治疗进展 [J]. 医学研究杂志, 2009, 38(6): 3-5, 69.
- Manoto SL, Houreld NN, Abrahamse H. Resistance of lung cancer

- cells grown as multicellular tumour spheroids to zinc sulfophthalocyanine photosensitization[J]. *Int J Mol Sci*, 16(5): 10185-10200.
- 29 Oniszczuk A, Wojtunik-Kulesza KA, Oniszczuk T, et al. The potential of photodynamic therapy (PDT)-Experimental investigations and clinical use[J]. *Biomed Pharmacother*, 83: 912-929.
- 30 冯笑山, 高社干, 陈书昌, 等. 食管/贲门癌内镜下光动力治疗光照时机选择的临床研究[J]. *中国内镜杂志*, 2006, 12(11): 1121-1127.
- 31 王洪武. 中央型气道新的八分区方法和恶性气道肿瘤的治疗策略[J]. *临床荟萃*, 2016, 31(11): 1167-1169.
- 32 Sadanala KC, Chaturvedi PK, Seo YM, et al. Sono-photodynamic combination therapy: A review on sensitizers[J]. *Anticancer Res*, 34(9): 4657-4664.
- 33 Manoto SL, Houeild NN, Abrahamse H. Resistance of lung cancer cells grown as multicellular tumour spheroids to zinc sulfophthalocyanine photosensitization[J]. *Int J Mol Sci*, 16(5): 10185-10200.
- 34 Kao HW, Lin YY, Chen CC, et al. Biological characterization of cetuximab-conjugated gold nanoparticles in a tumor animal model [J]. *Nanotechnology*, 2014, 25(29): 295102.
- 35 Shafirstein G, Battoo A, Harris K, et al. Photodynamic therapy of non-small cell Lung cancer narrative review and future directions [J]. *Ann Am Thorac Soc*, 13(2): 265-275.
- 36 Calixto GM, Bernegossi J, de Freitas LM. Nanotechnology-based drug delivery systems for photodynamic therapy of cancer: a review[J]. *Molecules*, 21(3): 342.
- 37 Cheng H, Zhu J, Li S, et al. An O₂ self-sufficient biomimetic nanoplatform for highly specific and efficient photodynamic therapy [J]. *Advanced Functionalized Materials*, 2016, 7847-7860.
- 38 Kim J, Santos OA, Park JH. Selective photosensitizer delivery into plasma membrane for effective photodynamic therapy[J]. *J Control Release*, 2014, 191: 98-104.
- 39 中华医学会呼吸病学分会. 支气管镜诊疗操作相关大出血的预防和救治专家共识[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2016, 39(8): 588-591.
- 40 任浙平, 杨雁飞, 崔守仁. 体外放疗加腔内光动力学疗法治疗肺癌[J]. *黑龙江医学*, 1996, 9: 19-20.
- 41 Imamura S, Kusunoki Y, Takifuji N, et al. Photodynamic therapy and/or external beam radiation therapy for mentgenologically occult lung cancer[J]. *Cancer*, 1994, 73(6): 1608-1614.
- 42 Freitag L, Ernst A, Thomas M, et al. Sequential photodynamic therapy (PDT) and high dose brachytherapy for endobronchial tumour control in patients with limited bronchogenic carcinoma[J]. *Thorax*, 2004, 59(9): 790-793.
- 43 Corti L, Toniolo L, Boso C, et al. Long-term survival of patients treated with photodynamic therapy for carcinoma in situ and early non-small-cell lung carcinoma[J]. *Lasers Surg Med*, 2007, 39(5): 394-402.
- 44 Zhang W, Shen J, Su H, et al. Co-Delivery of cisplatin prodrug and chlorin e6 by mesoporous silica nanoparticles for chemophotodynamic combination therapy to combat drug resistance [J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2016, 8(21): 13332-13340.
- 45 Akopov A, Rusanov A, Gerasin A, et al. Preoperative endobronchial photodynamic therapy improves resectability in initially irresectable (inoperable) locally advanced non small cell lung cancer [J]. *Photodiagnosis Photodyn Ther*, 2014, 11(3): 259-264.
- 46 Gallagher-Colombo SM, Miller J, Cengel KA, et al. Erlotinib pretreatment improves photodynamic therapy of non-small cell lung carcinoma Xenografts via multiple mechanisms [J]. *Cancer Res*, 2015, 75(15): 3118-3126.
- 47 樊帆, 朱敦皖, 张琳华. 肿瘤化疗协同光动力学疗法联合免疫治疗的研究进展[J]. *国际生物医学工程杂志*, 2017, 40(4): 262-268.
- 48 Wang M, Song J, Zhou FF, et al. NIR-triggered phototherapy and immunotherapy via an antigen-capturing nanoplatform for metastatic cancer treatment[J]. *Adv Sci (Weinh)*, 2019, 6(10): 1802157.
- 49 徐静, 张南征. 光动力学疗法对免疫系统的影响[J]. *徐州医学院学报*, 2006, 26(4): 373-376.

(收稿日期:2019-08-11)

中国抗癌协会肿瘤光动力治疗专业委员会. 呼吸道肿瘤光动力治疗临床应用中国专家共识[J/CD]. *中华肺部疾病杂志(电子版)*, 2020, 13(1): 6-12.