

· 专家共识 ·

非肌层浸润性膀胱癌光动力治疗专家共识

中国临床肿瘤学会肿瘤光动力治疗专家委员会

doi:10.3870/j.issn.1674-4624.2025.04.001

膀胱癌是泌尿系统最常见的恶性肿瘤之一,在发展中国家及地区发病率仍在不断增加^[1]。临床上根据癌组织浸润的深度,将膀胱癌分为肌层浸润性膀胱癌和非肌层浸润性膀胱癌(non-muscle invasive bladder cancer, NMIBC),其中 75% 新诊断的膀胱癌为 NMIBC^[2]。经尿道膀胱肿瘤电切术(transurethral resection of bladder tumor, TURBT)是推荐治疗 NMIBC 的手术方式,术后使用辅助膀胱内灌注化疗药物或卡介苗预防肿瘤复发^[2-3]。然而仍有超过一半的患者会复发^[4-5],术后高复发率一直是 NMIBC 治疗的难点。

光动力治疗(photodynamic therapy, PDT)是一种独特的治疗方式。利用光敏剂在肿瘤组织中聚集的特点,用特定波长的激光激活光敏剂产生活性氧,直接杀伤癌细胞、破坏肿瘤血管并引发免疫反应,达到治疗肿瘤的目的^[6]。光动力机理独特,已经在食管癌、胆管癌等多种恶性肿瘤中显示出良好的效果^[7]。

膀胱癌 PDT 主要用于 NMIBC,在临床开展已有 40 余年,大量文献报道了其预防术后复发的有效性。但国内外尚缺乏权威的指南或共识,为规范开展膀胱癌 PDT 工作提供指导与借鉴,由中国临床肿瘤学会肿瘤 PDT 专家委员会组织国内相关领域的专家,参考国内外最新进展,通过集体讨论制定本共识。

一、共识的目的和形成过程

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意见。文献检索搜索万方中文数据库、中国知网、PUBMED 及 EMBASE 等。检索关键词包括:膀胱癌、尿路上皮癌、PDT、bladder cancer、urothelial carcinoma、photodynamic therapy。

临床证据等级评估采用推荐分级的评估、制订与评价系统(the grading of recommendations assessment, development and evaluation, GRADE)评估证据等级和推荐强度,证据等级分为高、中、低和极低 4 个等级。高等级指进一步研究也不可能改变该疗效评估结果的可信度;中等级指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;低等级指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;极低等级指任何效果的评估结果都很不确定。专家投票意见分为 1~5 级:1 表示完全同意;2 表示同意,有保留意见;3 表示意见未定;4 表示反对;5 表示完全反对。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。形成

了包括膀胱癌 PDT 的适应证、禁忌证、治疗流程及并发症等 8 条共识意见。

二、膀胱癌 PDT 的适应证

Sokolov 等^[8]使用 PDT 对 86 例 NMIBC 患者进行辅助治疗,随访 3~63 个月(中位 27 个月),65 例(75.6%)患者未复发。Berger 等^[9]纳入了 31 例复发性中高危及 NMIBC 患者,行 PDT 后平均随访 23 个月,16 例未复发。一项荟萃分析显示,TURBT 辅助 PDT,患者 12 个月及 24 个月的无瘤率分别为 81%(95% CI:76%~87%)和 56%(95% CI:41%~71%),这些患者大部分为复发性或中高风险的 NMIBC^[10]。

【推荐 1】行 TURBT 的中、高风险 NMIBC 患者,PDT 作为辅助治疗可减少肿瘤复发,延长患者的无复发生存期(证据等级:中;推荐强度:中)。

对于中高危及 NMIBC,卡介苗(bacillus calmette-guérin, BCG)是最为推荐的术后灌注药物,但其毒副作用发生率高,治疗后部分患者仍有复发。Waidelich 等^[11]纳入了 24 例 BCG 苗治疗失败的 NMIBC 患者,PDT 后 12 个月有 13 例患者无复发。Lee 等^[12]报道 34 例 BCG 治疗不耐受或失败的患者行 PDT,12 个月及 24 个月的无复发生存率分别为 90.9%、64.4%。荟萃分析显示,对于 BCG 治疗失败后的患者,PDT 后 12 个月和 24 个月的无瘤率可达 68%(95% CI:51%~86%)和 56%(95% CI:32%~81%)^[10]。

【推荐 2】BCG 治疗失败或不耐受的 NMIBC 患者,PDT 仍有一定的效果,对拒绝或无法耐受根治性膀胱切除的患者,PDT 可作为替代治疗(证据等级:强;推荐强度:强)。

Uchibayashi 等^[13]对 34 例复发的原位癌患者使用 PDT,25 例(73.5%)达到了完全缓解。其中单纯原位癌患者的完全缓解率达 87.5%(14/16),合并乳头状癌的患者完全缓解率为 61.1%。DHallewin 等^[14]报道 18 例有广泛原位癌的患者行 PDT,3 个月后复查膀胱镜,所有患者完全缓解,随访超 3 年仅有 6 例患者在 9 个月~2 年内复发,3 年无复发率达 60%。Li 等^[10]荟萃分析表明,PDT 对于膀胱原位癌具有较好的有效性,完全缓解率达到 68%(95% CI:56%~80%),患者 12 个月无复发生存率可达 84%(95% CI:48%~100%)。

【推荐 3】PDT 能有效消除膀胱原位癌病灶,可用于合并原位癌及存在广泛原位癌的患者(证据等级:中;推荐强度:中)。

PDT 可增加癌细胞对化疗、放疗和免疫治疗的敏感性,提高疗效^[15-16]。Szygula 等^[17]报道 14 例 BCG 治疗失败的 T₁ 期 NMIBC 患者,PDT 贯续 BCG 灌注治疗,随访 24 个月仅 4 例患者复发。胡林军等^[18]报道 19 例 BCG 治疗复发的

患者, TURBT 后予 PDT 联合 BCG 灌注治疗, 中位随访 26.0 个月(14.3~77.6 个月), 患者 1 年无复发生存率为 78.9%, 中位无复发生存时间 17 个月。Skyrme 等^[19] 纳入 24 例复发的 NMIBC 患者, PDT 后贯续丝裂霉素灌注治疗, 12 个月无复发率达 75%, 24 个月后 13 例患者无复发。国内一项前瞻性单臂研究入组 56 例中高危 NMIBC 患者, TURBT 后行膀胱内光敏剂灌注 PDT 联合吡柔比星灌注化疗, 欧洲癌症研究治疗组 NMIBC 复发评分为 1~4、5~9 和 ≥ 10 分的患者, 1 年复发率分别为 0% (0/9)、28% (7/25) 及 57.1% (4/7), 低于文献报道的 24.0% (21.0%~26.0%)、38.0% (35.0%~41.0%) 及 61.0% (55.0%~67.0%)^[20]。盛文哉等^[21] 的研究显示, 在传统膀胱灌注治疗的基础上加用 PDT, 对降低 NMIBC 的复发和进展具有积极的作用。

【推荐 4】PDT 联合或序贯膀胱灌注化疗药物或 BCG, 可能进一步降低 NMIBC 术后复发率(证据等级: 中; 推荐强度: 中)。

三、膀胱癌 PDT 的禁忌证

对光敏剂过敏、有严重尿路感染和尿路刺激症状、膀胱容积小于 100 ml、疑有膀胱阴道瘘或者膀胱直肠瘘、伴有严重的全身疾病不能耐受治疗的患者。

四、膀胱癌 PDT 的流程

1. 光敏剂的使用: 血卟啉注射液(喜泊分[®], Hiporfin[®])是目前国内唯一获批应用于恶性肿瘤临床治疗的光敏剂。血卟啉注射液静脉输注前需行皮试, 配制浓度 0.01 mg/ml, 0.1 ml 皮内注射, 15~20 min 后观察, 如局部出现红肿、直径 > 1 cm(或比原皮丘增大超过 3 mm)或局部红晕为阳性, 皮试阴性者按体重 2~5 mg/kg 的剂量用药。光敏剂静脉滴注后 48 h 行 PDT。膀胱灌注给药将血卟啉注射液 50~75 mg 溶于 40 ml 生理盐水中, 经导尿管注入膀胱, 保留 2 h 后排空膀胱行 PDT。

2. PDT 及参数设置: 多用局麻, 耐受差的患者可用静脉麻醉, 保证治疗时不会出现膀胱痉挛。先进行膀胱镜检查, 将膀胱内的光敏剂冲洗干净。球形光纤通过水封帽置入膀胱内, 膀胱内注入生理盐水至黏膜无皱褶, 临床多注入 120~150 ml 盐水, 调整光纤位置位于膀胱中心, 开始激光全膀胱照射, 治疗中尽量保持膀胱容量稳定。治疗参数参照公式如下: 照射时间(s) = 光照剂量(J/cm²) × 膀胱内表面积(cm²)/输出功率(W)。例如光照剂量用 20 J/cm², 注入生理盐水 120 ml, 将膀胱看做球体计算表面积为 117 cm², 激光治疗仪输出功率为 1.8 W, 治疗时间则为 1 300 s, 约 21 min。

3. 光照剂量与治疗次数: 研究发现 10 J/cm² 的照射剂量可显著破坏膀胱原位癌组织, 弥漫性原位癌则用 10~50 J/cm² 的剂量, 对膀胱实体肿瘤需要 100~200 J/cm² 的照射剂量^[22-24]。目前对肉眼可见的膀胱肿瘤 TURBT 是标准治疗, PDT 已较为少用。高危 NMIBC 患者复发进展风险高, 近年研究显示在 1 年内增加 PDT 1~2 次(与膀胱镜检查同时进行)可能提高疗效^[26], 高危患者多次辅助 PDT 亟需进一步研究验证。

【推荐 5】建议膀胱癌 PDT 光照能量选择 10~50 J/cm²,

可根据具体情况进行个性化参数设置(证据等级: 中; 推荐强度: 中)。

【推荐 6】单次 PDT 即可对中危 NMIBC 产生预防效果, 高危 NMIBC 可考虑适当增加治疗次数(证据等级: 低; 推荐强度: 低)。

4. 避光: 血卟啉注射液静脉注射的患者输注光敏剂起即开始避光管理, 建议在室内活动, 避免阳光直射和强光源照射, 避光时间 4~6 周。过早暴露于太阳等强光下, 可出现暴露部位的光毒反应。膀胱灌注给药的患者无需避光。

【推荐 7】血卟啉注射液静脉注射患者应严格避光, 膀胱灌注给药无需避光(证据等级: 高; 推荐强度: 强)。

5. 随访: 遵循 NMIBC 的随访原则, 患者定期检查随诊, 评估全身状况及局部肿瘤控制情况。

五、膀胱癌 PDT 的并发症及处理

膀胱癌 PDT 的并发症与光敏剂给药方式有关。光敏剂静脉注射可引起皮肤黏膜光毒性反应, 光敏剂膀胱内灌注主要引发膀胱局部症状。

血卟啉衍生物蓄积于皮肤黏膜时间较长, 若避光不严格可导致光毒性反应, 出现皮肤痒感、红斑、水泡以及视网膜受损、视功能障碍等。膀胱内灌注血卟啉药物仅渗透膀胱黏膜, 罕有全身光毒性反应的报道。患者出现相应并发症应及时到专科处理。

PDT 引发的尿频、尿急、尿痛、肉眼血尿、耻骨上区疼痛等症状多较轻微, 1 周内可自行缓解, 症状严重者可予对症治疗。早期 Nseyo 等^[25] 采用光卟啉静脉滴注行膀胱 PDT, 36 例患者中有 7 例(19.4%) 发生了不同程度的膀胱挛缩, 其机理主要为光敏剂蓄积于膀胱肌层, 光化学反应造成肌肉组织损伤导致纤维化。随着光敏剂给药方式从静脉注射向膀胱腔内灌注的转变, 以及二代光敏剂的使用, 膀胱挛缩的发生罕有报道。

光敏剂膀胱灌注光动力疗法简便、患者接受度好、毒副作用小, 疗效与静脉给药相当, 在 NMIBC 的 PDT 中已基本取代静脉给药^[10, 16]。

【推荐 8】血卟啉衍生物静脉给药 PDT 毒副作用大, 膀胱灌注可避免光毒性反应及膀胱挛缩, 方法简便、患者耐受好(证据等级: 高; 推荐强度: 强)。

六、光敏剂与激光发生器

第一代光敏剂主要为卟啉类混合物, 代表药物有卟吩姆钠(Porphimer sodium, Photofrin)、血卟啉、癌光卟啉(PsD-007) 等。第二代光敏剂为具有不同结构类型的卟啉衍单体及相关合成化合物, 代表药物有 5 氨基乙酰丙酸(5-ALA)、六氨基乙酰丙酸盐(HAL) 等。喜泊分[®] (血卟啉注射液) 是目前国内唯一获批应用于恶性肿瘤临床治疗的光敏剂, 多个二代光敏剂如华卟啉钠在我国已进入临床试验阶段。临床常用半导体激光器, 对于不同类型的光敏剂, 应选择相对应波长的激光发生器, 如血卟啉注射液对应波长为 630~690 nm, 5-ALA 常使用 407 nm 波长激发光, 而 HAL 则常用 450 nm 激光。

七、总结与展望

膀胱充盈后大致呈球体,激光照射均匀、光照剂量可准确控制,是 PDT 较为理想的器官。PDT 抗肿瘤机理独特,临床资料证实其对膀胱原位癌具有较好的疗效,对化疗药或 BCG 灌注治疗失败的患者也有一定的效果。

目前膀胱癌 PDT 的临床数据主要来源于 I ~ II 期临床试验和回顾性研究,以往主要用于后线、高复发风险的 NMIBC 患者。开展高等级证据的临床研究、联合其他抗肿瘤疗法以及用于一线 NMIBC 的辅助治疗,是膀胱癌 PDT 重要的研究方向、潜力巨大。

中国临床肿瘤学会 PDT 专家委员将持续更新专家共识,不断推进膀胱癌 PDT 的规范化,推广膀胱癌的 PDT 的临床应用。

《非肌层浸润性膀胱癌光动力治疗专家共识》编审委员会成员

顾问:叶章群(华中科技大学同济医学院附属同济医院)

组长:李长岭(中国医学科学院肿瘤医院)、田军(中国医学科学院肿瘤医院深圳医院)

执笔:龙恭伟(中国医学科学院肿瘤医院深圳医院)、李海涛(中国医学科学院肿瘤医院深圳医院)、田军(中国医学科学院肿瘤医院深圳医院)

成员(按姓氏汉语拼音排序):操志宏(中国科学院合肥肿瘤医院)、侯剑刚(复旦大学附属华山医院)、胡海龙(天津医科大学第二医院)、胡林军(北京市朝阳区恒兴肿瘤医院)、姜焕荣(中国医学科学院肿瘤医院深圳医院)、李长岭(中国医学科学院肿瘤医院)、李刚(四川大学华西医院绵竹医院)、李海涛(中国医学科学院肿瘤医院深圳医院)、龙恭伟(中国医学科学院肿瘤医院深圳医院)、曲军(海南省肿瘤医院)、宋晓东(华中科技大学同济医学院附属同济医院)、田军(中国医学科学院肿瘤医院深圳医院)、王栋(中国医学科学院肿瘤医院)、王科(青岛大学附属医院)、王青兵(安阳市肿瘤医院)、王翔(上海市第一人民医院)、温机灵(上海市东方医院)、吴开杰(西安交通大学第一附属医院)、叶章群(华中科技大学同济医学院附属同济医院)、张连华(上海交通大学医学院附属仁济医院)、郑霖(陆军军医大学第二附属医院)、种岳(西安交通大学附属第二医院)

参 考 文 献

- [1] Jubber I, Ong S, Bukavina L, et al. Epidemiology of Bladder Cancer in 2023: A Systematic Review of Risk Factors[J]. *Eur Urol*, 2023, 84(2): 176-190.
- [2] Babjuk M, Burger M, Compérat EM, et al. European Association of Urology Guidelines on Non-muscle-invasive Bladder Cancer (TaT1 and Carcinoma In Situ) - 2019 Update[J]. *Eur Urol*, 2019, 76(5): 639-657.
- [3] Holzbeierlein JM, Bixler BR, Buckley DI, et al. Diagnosis and Treatment of Non-Muscle Invasive Bladder Cancer: AUA/SUO Guideline: 2024 Amendment[J]. *J Urol*, 2024, 211(4): 533-538.
- [4] Brausi M, Collette L, Kurth K, et al. Variability in the recurrence rate at first follow-up cystoscopy after TUR in stage Ta T1 transitional cell carcinoma of the bladder: a combined analysis of seven EORTC studies[J]. *Eur Urol*, 2002, 41(5): 523-531.
- [5] Malmström PU, Sylvester RJ, Crawford DE, et al. An individual patient data meta-analysis of the long-term outcome of randomised studies comparing intravesical mitomycin C versus bacillus Calmette-Guérin for non-muscle-invasive bladder cancer[J]. *Eur Urol*, 2009, 56(2): 247-256.
- [6] 罗婉茹, 章慧平, 田军. 泌尿系肿瘤的光动力治疗分子机制的研究进展[J]. *现代泌尿生殖肿瘤杂志*, 2024, 16(2): 124-128.
- [7] Baskaran R, Lee J, Yang SG. Clinical development of photodynamic agents and therapeutic applications[J]. *Biomater Res*, 2018, 22: 25.
- [8] Sokolov VV, Russakov IG, Teplov AA, et al. Adjuvant photodynamic therapy (PDT) of the superficial bladder cancer [C]. *Proceedings of the SPIE - The International Society for Optical Engineering*, 2005, 5973: 59730B-59735.
- [9] 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.
- [10] Li H, Long G, Tian J. Efficacy and safety of photodynamic therapy for non-muscle-invasive bladder cancer: a systematic review and meta-analysis[J]. *Front Oncol*, 2023, 13: 1255632.
- [11] Waidelich R, Stepp H, Baumgartner R, et al. Clinical experience with 5-aminolevulinic acid and photodynamic therapy for refractory superficial bladder cancer[J]. *J Urol*, 2001, 165(6 Pt 1): 1904-1907.
- [12] Lee JY, Diaz RR, Cho KS, et al. Efficacy and safety of photodynamic therapy for recurrent, high grade nonmuscle invasive bladder cancer refractory or intolerant to bacille Calmette-Guérin immunotherapy[J]. *J Urol*, 2013, 190(4): 1192-1199.
- [13] Uchibayashi T, Koshida K, Kunimi K, et al. Whole bladder wall photodynamic therapy for refractory carcinoma in situ of the bladder[J]. *Br J Cancer*, 1995, 71(3): 625-628.
- [14] D'Hallewin MA, Baert L. Long-term results of whole bladder wall photodynamic therapy for carcinoma in situ of the bladder[J]. *Urology*, 1995, 45(5): 763-767.
- [15] Jia J, Wu X, Long G, et al. Revolutionizing cancer treatment: nanotechnology-enabled photodynamic therapy and immunotherapy with advanced photosensitizers[J]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1219785.
- [16] Agostinis P, Berg K, Cengel KA, et al. Photodynamic therapy of cancer: an update[J]. *CA Cancer J Clin*, 2011, 61(4): 250-281.
- [17] Szygula M, Pietrusa A, Adamek M, et al. Combined treatment of urinary bladder cancer with the use of photodynamic therapy (PDT) and subsequent BCG-therapy: a pilot study [J]. *Photodiagnosis Photodyn Ther*, 2004, 1(3): 241-246.
- [18] 胡林军, 白红松, 陈永海, 等. 非肌层浸润性膀胱癌卡介苗治疗复发后增加膀胱内血卟啉灌注光动力治疗预防复发的初步

- 研究结果[J]. 现代泌尿生殖肿瘤杂志, 2023, 15(6): 325-329.
- [19] Skyrme RJ, French AJ, Datta SN, et al. A phase-1 study of sequential mitomycin C and 5-aminolaevulinic acid-mediated photodynamic therapy in recurrent superficial bladder carcinoma[J]. BJU Int, 2005, 95(9): 1206-1210.
- [20] Tian J, Long G, Hu L, et al. Intravesical Photodynamic Therapy Combined with Chemotherapy for Intermediate and High-risk Non-muscle Invasive Bladder Cancer [C]. 43rd Congress of Société Internationale d'Urologie, Istanbul, Türkiye, 2023: 131-132.
- [21] 盛文葳, 宋晓东, 叶章群, 等. 光动力治疗在非浸润性膀胱癌中的疗效评价[J]. 临床泌尿外科杂志, 2012, 27(9): 650-653.
- [22] Hisazumi H, Miyoshi N, Naito K, et al. Whole bladder wall photoradiation therapy for carcinoma in situ of the bladder: a preliminary report[J]. J Urol, 1984, 131(5): 884-887.
- [23] Benson RC, Jr. Integral photoradiation therapy of multifocal bladder tumors[J]. Eur Urol, 1986, 12 Suppl 1: 47-53.
- [24] Prout GR Jr, Lin CW, Benson R Jr, et al. Photodynamic therapy with hematoporphyrin derivative in the treatment of superficial transitional-cell carcinoma of the bladder [J]. N Engl J Med, 1987, 317(20): 1251-1255.
- [25] Nseyo UO, Dougherty TJ, Sullivan L. Photodynamic therapy in the management of resistant lower urinary tract carcinoma [J]. Cancer, 1987, 60(12): 3113-3119.
- [26] Xie C, Shan X, Hu L, et al. Analysis of the relationship between the number of hematoporphyrin intravesical perfusion photodynamic therapy (PDT) combined with intravesical perfusion therapy with tumor recurrence and progression in non-muscle-invasive bladder cancer (NMIBC) [J]. J Clin Oncol, 2025, 43(16_suppl): e16591-e16591.

(收稿日期: 2025-06-03)

欢迎投稿、订阅 2025 年《现代泌尿生殖肿瘤杂志》

《现代泌尿生殖肿瘤杂志》为中国科技论文统计源期刊(中国科技核心期刊),是由国家新闻出版总署批准出版,中华人民共和国教育部主管,华中科技大学主办的一份面向国内外公开发行的泌尿及生殖系肿瘤学术期刊。本刊由中华医学会泌尿外科学分会前任主任委员叶章群教授任主编,联袂国内外知名专家组成编委会。主要报道国内外泌尿及生殖系肿瘤领域先进的科研成果和临床诊疗经验,以及对肿瘤性疾病有指导作用的基础理论研究,同时将国内外先进的肿瘤治疗及手术方法、操作器械等新动态介绍给国内同行,为国内外泌尿及生殖肿瘤学术交流提供一个平台。本刊所刊登的文章均被《中文科技期刊数据库》、《中国核心期刊(遴选)数据库》和《中国学术期刊网络出版总库》及 CNKI 系列数据库全文收录,辟有专家论坛、临床研究、实验研究、短篇论著、病例报告、综述、继续教育园地、经验教训、诊疗征询、护理天地等多个栏目。热忱欢迎从事相关专业的广大医务工作者踊跃投稿。

本刊为双月刊,大 16 开本。2025 年每期定价 25 元,全年定价 150 元。刊号 CN42-1790/R,邮发代号 38-156。欢迎广大读者到当地邮局订阅,也可直接汇款到本刊编辑部订阅,汇款时请在汇单上注明“订阅《现代泌尿生殖肿瘤杂志》”字样。

编辑部地址:武汉市航空路 13 号华中科技大学同济医学院《现代泌尿生殖肿瘤杂志》编辑部

投稿网址: <https://pxdm.cbpt.cnki.net/>

联系电话: 027-83692502