

## 局限性前列腺癌的新型治疗方案 ——血管靶向光动力疗法

梁梦天<sup>1</sup> 周逢海<sup>1△</sup>

**[摘要]** 血管靶向光动力疗法(vascular targeted photodynamic therapy, V-PDT)是一种针对局限性前列腺癌的新兴疗法。此法作为一种非手术治疗,可以在杀死前列腺癌细胞的同时,对健康组织不造成损伤。这种疗法需要将特定的光敏剂注射到血液中,然后再用激光将其激活从而摧毁前列腺的肿瘤组织。在去除了主病灶之后,对可能存在散发的肉眼不可见的微小癌巢亦能予以消灭,继而大大减小了肿瘤复发的机会。由于V-PDT具有的微创、低毒不良反应等特点,患者术后可实现快速康复,平均住院时间明显缩短。本文将近年来的V-PDT的应用进展以及在治疗中存在的问题进行综述。

**[关键词]** 光动力疗法;前列腺癌;微创性;光敏剂;血管靶向

doi:10.13201/j.issn.1001-1420.2020.07.014

**[中图分类号]** R737.25 **[文献标志码]** A

## New therapy for localized prostate cancer —vascular-targeted photodynamic therapy

LIANG Mengtian ZHOU Fenghai

(Department of Urology II, Gansu Provincial Hospital, Lanzhou, 730000, China)

Corresponding author: ZHOU Fenghai, E-mail: zhoulfengh@163.com

**Abstract** Vascular-targeted photodynamic therapy (V-PDT) is a new therapy for localized prostate cancer. As a non-surgical treatment, this method can kill prostate cancer cells without damaging the healthy tissues. This therapy involves injecting specific photosensitizers into the blood and then activating them with lasers to destroy the tumor tissue of the prostate. After removing the main lesion, the small nests that may be sporadic invisible to the naked eye can also be eliminated, which greatly reduces the chance of tumor recurrence. Because of minimal invasion and low toxic side effects of V-PDT therapy, patients can achieve rapid rehabilitation after operation, and the average length of stay is shortened. This article reviews the recent advances in the application of V-PDT as well as the existing problems in the treatment of localized prostate cancer.

**Key words** photodynamic therapy; prostate cancer; minimal invasion; photosensitizer; vascular-targeted

前列腺癌是世界上第四大癌症,尽管前列腺癌进展较慢,预期5年生存率达98.9%,但在所有肿瘤中其死亡人数仍排在第二位<sup>[1]</sup>。2012年,前列腺癌是男性癌症死亡的第五大原因,在我国列男性恶性肿瘤发病率的第六位。其发病年龄在55岁后逐渐升高,70~80岁达峰值<sup>[2]</sup>。我国前列腺癌的发病率虽然较低,但是随着筛查的普及,人民生活水平提高以及饮食和生活方式西方化,我国前列腺癌的发病率也呈逐年上升趋势<sup>[3]</sup>。局限性前列腺癌是指肿瘤仅局限于前列腺(外周带),可能是T<sub>1</sub>期或T<sub>2</sub>期的肿瘤。早期前列腺癌可以由前列腺特异性抗原(PSA)水平的测定、直肠指诊(DRE)、Gleason评分、前列腺穿刺阳性数目或者影像学发现,治疗方案也很成熟,但其危害仍不可忽视。与许多其他恶性肿瘤,如卵巢癌,宫颈癌或结直肠癌的治

疗不同,常规的早期前列腺癌治疗金标准是根治性前列腺切除术(RT)。

### 1 目前局限性前列腺癌的治疗方法

局限性前列腺癌治疗方法目前主要分为手术治疗、主动监测及放疗3种。首选是RT,根治性治疗即是整个前列腺切除、双侧精囊和双侧输精管壶腹段、膀胱颈部。而主动监测(active surveillance)通过对血清PSA水平监测和反复多次的前列腺活检来遴选需要手术的患者亦是目前临床上常用的治疗方式<sup>[4-5]</sup>,但仅针对极低危患者。它需要制定严格的随访时间表,对血清PSA水平持续监测和反复多次的前列腺活检,当发现前列腺癌继续进展是应立即终止主动监测并遴选需要手术的患者。根治性治疗的方式选择包括前列腺切除术,体外放射治疗(EBRT)和内照射放射治疗,可能会带来严重的泌尿生殖和直肠的不良反应,即周围组织损伤和患者生活质量恶化。然而主动监测的不及时可

<sup>1</sup> 甘肃省人民医院泌尿外科二科(兰州,730000)

<sup>△</sup> 审校者

通信作者:周逢海, E-mail: zhoulfengh@163.com

能忽略癌症进展,而期间进行的反复检查可能会产生严重的不良反应并使患者的生活质量恶化,从而增加癌转移和患者死亡的风险<sup>[6]</sup>。一项纳入了 3 个 RCT(1 537 例)与 10 个队列研究(186 590 例)的 Meta 分析数据表明<sup>[7]</sup>,早期 RT 后与主动监测相比可减少总体死亡及前列腺癌特异死亡风险。放疗是利用高能放射线杀伤、消灭肿瘤细胞,主要分为外放射治疗和近距离放疗。中高危的局限性前列腺癌在进行放疗后还需行 2~3 年的雄激素剥夺治疗(ADT),高昂的药价给患者带来了沉重的经济负担。随着人们生活水平的逐步提高,手术患者对于安全高效、快速康复的需求日益增加促使研究人员们寻找局限性前列腺癌治疗的新方法。在过去的几年中,局灶性治疗的研究逐渐成为研究热门。“焦点疗法”基于传统的局限性前列腺癌治疗,但有所不同的是仅消灭前列腺局部的癌组织并保留腺体的正常部分,从而减少复发率。在多灶性肿瘤的治疗中,只有肿瘤负荷最大、恶性程度最高的前列腺癌可以预测其肿瘤进展,“焦点疗法”适用的最大肿瘤负荷至今尚无定论。目前,前列腺癌局灶消融的策略有直接消融确定为恶性的癌组织(靶向消融),或者针对已知具有恶性肿瘤的腺体的一部分进行(带状消融),还有以尿道为自然界限,针对患侧前列腺叶及其血管神经束(NVB)同时保存对侧叶及其血管神经束的消融(半消融)。

局限性前列腺癌的局部治疗其治疗原则是减少消融对海绵体神经的损伤,从而减少勃起功能障碍的发生率。血管靶向光动力疗法(vascular targeted photodynamic therapy, V-PDT)可以充分地保存前列腺 NVB,从而使得性功能得以最大限度地保留<sup>[8]</sup>。光动力疗法(photodynamic therapy, PDT)的临床应用主要分为肿瘤靶向光动力疗法(tumor-targeted PDT)、V-PDT 和抗感染光动力疗法(anti-microbial PDT)。

## 2 V-PDT 在局限性前列腺癌治疗中的研究

V-PDT 作为一种控制局限性前列腺癌发展的局部治疗方案,是众多“焦点疗法”术中唯一在进行多中心随机对照 III 期试验的疗法,可以说现在已经处于临床应用早期阶段<sup>[9]</sup>。通常采用经动脉给药(光敏剂)后使用 2~8 个植入式 LED 或半导体激光光纤进行组织间照光。Xiao 等<sup>[10]</sup>开展了一项经动脉给药(光敏剂 SL052)的光动力治疗前列腺癌犬的在体实验,结果显示术后仅有一过性尿潴留而不会发生 PDT 治疗后常发生的尿失禁或痿,而且病灶消融体积更完全。尽管该研究仍处于动物实验阶段,也有理由认为使用适当的光剂量和光敏剂,运用 SL052 可能成为治疗局限性前列腺癌的新手段。

Abdel-Rahmène 等<sup>[9]</sup>对局限性低危前列腺癌血管靶向光动力治疗和主动监测进行了对比,这项研究于 2011 年 3 月~2013 年 4 月在欧洲 10 个国家的 47 家中心医院进行。将 Gleason 评分为 3 分的 413 例局限性低危前列腺癌患者等比例随机分配到治疗组与对照组中,其中对照组 207 例,治疗组 206 例。在治疗组中,先将光敏剂 padeliporfin 注入患者体内,再将 10 根光纤通过人体自然通道插入肿瘤部位,在红光激发下产生一系列复杂的光动力反应而杀死肿瘤并保留正常的部分前列腺组织。中位随访时长 24 个月(IQR 24~25),在第 24 个月出现癌症进展的患者比例分别为 28%和 58%(校正风险比 0.34, 95% CI: 0.24~0.46;  $P < 0.0001$ )。其中治疗组 49%获得了完全有效(completeresponse),即阴性的前列腺活检结果。而对对照组中这一比例为 14%(校正风险比 3.67, 95% CI: 2.53~5.33;  $P < 0.0001$ )。最多发的 3~4 级不良事件是前列腺炎,血管靶向光动力治疗组有 3 例(2%),主动监测组有 1 例(<1%);发生急性尿潴留的患者血管靶向光动力治疗组有 3 例(2%)而主动监测组仅 1 例(<1%);发生勃起功能障碍的比较,血管靶向光动力治疗组 2 例(1%),主动监测组有 3 例(1%)。血管靶向光动力治疗组最多发的严重不良事件是尿潴留,有 15 例患者出现了不同程度的尿潴留,其中 3 例病情严重。所有患者在 2 个月内排尿功能恢复正常。主动监测组中最多发的严重不良事件是心肌梗死,有 3 例患者出现了相关并发症。在之后的长期跟踪随访中,治疗组中有大约 6%的患者需要行前列腺摘除术,而对对照组中这一比例高达 30%。

在于局限性前列腺癌根治性治疗的比较中, V-PDT 治疗也显示出了巨大的优势。Resnick 等<sup>[11]</sup>进行的一项包含 1 655 例局限性前列腺癌患者的队列研究表明,尽管 RT 能够有效清除病灶,但其术后在相关泌尿系功能障碍方面带来的不良反应很多见,其中 24%~90%的患者发生勃起功能障碍,小便失禁的患者占 2%~72%,还有 2%~15%的患者出现直肠毒性症状。而 V-PDT 治疗组的术后并发症发生率明显低于 RT。在一项 8 个位于欧洲和 1 个位于加拿大的多中心临床试验研究中,对以 WST-11 为光敏剂的 V-PDT 治疗进行了安全性和有效性的评价<sup>[12]</sup>。该临床研究的 II 期临床试验中纳入了 68 例活检确诊的局限性前列腺癌患者,其入选标准包括 PSA<10 ng/mL, Gleason 评分不大于 3+3=6 分,临床分期不超过 T<sub>2a</sub> 期等。基于患者的前列腺组织体积,该研究采用 4 mg/kg 的药物剂量(WST-11)和 200 J/cm 的激光能量,使得激光密度指数  $\geq 1$ <sup>[13]</sup>。V-PDT 在全身麻醉下采用截

石位进行,经 B 超引导,使用带有 13 号孔基板的标准近距离放射治疗稳定框架将一个透明的封闭导管置入前列腺并把含有光源和用于光剂量测定的探针光纤插入这些导管中。源光纤连接在波长为 763 nm 的发光二极管。最后通过水分离技术限制对于直肠的照射来保护直肠。治疗效果通过为期 3.5 年的随访来进行评估,其中尤其关注首次随访(第 7 天)和第 6 个月的复查指标。主要评价指标包括术后并发症,增强 MRI,前列腺活检和血清 PSA 水平。使用验证问卷调查患者的性功能,尿控能力以及有无排尿症状和直肠毒性症状。在 4 mg/kg 的最大评估剂量下没有出现显著的药物相关不良反应。在输注 WST-11 溶液后不久,仅有几例受试者出现了一过性低血压,予以及时补液、升压治疗后症状消失。结果显示,患者血清 PSA 水平在术后 6 个月的下降值为 2.64(2.80) ng/mL,与首次随访时的基线值 5.97(5.70) ng/mL 相比下降明显。一共出现了 64 例与 ATP 治疗相关的术后并发症(表 1),其中 62 例是 Clavien-Dindo 分级 I/II 级,属于轻度并发症。51 例(75%)患者的前列腺肿瘤经治疗在患侧前列腺叶被完全清除。该术式的术后前列腺癌病理学进展发生率仅为 11%,低于绝大多数选择主动监测的患者。关于最常见的术后并发症勃起功能障碍(ED),Chelly 等<sup>[14]</sup>开展的一项包含 82 例患者的队列研究显示,V-PDT 治疗后引起的勃起功能障碍并不明显。IIEF-5 评分在术后随访 6 个月降低 3 点,在 1 年时降低 1 点,第 3、4、5 年没有明显差异。其中 27 例患者接受规范的 ED 治疗后,21 例患者的 IIEF-5 评分大幅增加( $P < 0.0001$ )。说明 WST-11 V-PDT 所提供的这种微创治疗新策略,其安全性和初步治疗效果是相当令人满意的,可以认为 WST-11 V-PDT 和其他微创消融治疗可以带来生存率及生活质量的提高。虽然仍有很长的路要走,但这给研究人员带来了充足的信心。

表 1 术后随访出现的不良事件

症状	例数	百分比/%
勃起功能障碍	28	43.75
射精困难	5	7.81
性欲减退	4	6.25
下尿路症状	14	21.88
镜下血尿	1	1.56
尿路感染	2	3.13
会阴部疼痛	9	14.06
尿道狭窄	1	1.56
合计	64	100.00

### 3 各型光敏剂的研究和应用状况

光动力治疗的原理涉及光敏剂、光和氧分子这 3 种物质<sup>[15]</sup>。首先,光敏剂注入体内后特异性地汇聚在病变组织周边,然后使用适当的光源照射特定病变组织,光敏剂在吸收了足够能量后将从基态跃迁为激发态,激发态的光敏剂把能量传递给病变组织细胞周围的氧分子,进而产生一系列复杂的光化学反应,产生大量的活性氧物质,其强氧化性可与周围细胞发生氧化还原反应,引起病变细胞凋亡和坏死。当前使用的许多光敏剂其作用原理都被认为是 II 型光化学反应<sup>[16]</sup>。因此,光敏剂的选择在治疗中显得尤为重要。

据现有文献报道,国内外现已批准了 20 余种可进入临床应用或进入临床试验,以其分子结构可分为卟啉类,二氢卟吩类和酞菁类<sup>[17]</sup>。光敏剂大体分为三代:第一代包括血卟啉衍生物、二血卟啉醚,如 Photofrin、二血卟啉醚(DHE)等。早在 1993 年,加拿大就批准了 V-PDT Photofrin 用于膀胱癌的预防性治疗。后来荷兰、法国和美国等批准了其用于早期肺癌和进展期食管癌,而日本批准其用于早期肺癌、食管癌、宫颈癌、胃癌和宫颈不典型增生等多种癌症的早期治疗。其开创了光动力治疗的新方法,是首个获得政府批准进入临床使用的光敏剂。但药物本身具有较多的缺点,譬如药物成分复杂、治疗靶向性差、单态氧产量低、皮肤光毒性大等;第二代以卟啉、卟吩、稠环醌、金属酞菁等为代表,克服了第一代光敏剂的诸多缺陷,结构更加单一,活性氧产量更大,靶向性更高,治疗作用更强,药物利用率显著增加。大幅推进了光动力疗法的临床研究与应用;第三代光敏剂具有一定分子识别功能<sup>[18]</sup>,通过某种具有生物学特性的物质包括脂质体、多聚体、靶组织特异的抗体和配体等与第二代光敏剂相结合,使光敏剂的靶向性进一步提高。

### 4 V-PDT 存在的问题和风险

由于光敏剂对肿瘤组织的识别是通过肿瘤周围丰富的新生血管来进行,因而对于一些尚未形成或者营养血管不够丰富的肿瘤并不能正确的识别,而且可能会在正常的血管丰富的组织中错误的聚集,造成肿瘤组织清除不彻底或误伤正常组织。而对于一些代谢功能差或肝肾功能衰竭的患者,光敏剂的代谢也是很困难的。这会造成患者由于光敏剂排泄障碍而不能接受户外光照,从而延长住院时间。对于光敏剂过敏的患者亦无法行 V-PDT 治疗。

光动力治疗的特殊性使得光照对皮肤的损伤不可避免,可能会带来不同程度的皮肤损伤。尽管光动力治疗的效果比主动监测好,但其不良事件发



生率与主动监测相比也有所增加,平均发生率主动监测为 10%,接受血管靶向光动力治疗为 30%<sup>[19-20]</sup>。尽管泌尿生殖系统的解剖结构和疾病的自限性使得大多数的不良事件是可控制的,但其中最主要的就是会带来导尿管留置时间的延长,即增加了导尿管更换的次数,对患者的生活质量产生不利影响。由于光动力治疗的临床应用时间尚短,其长期的术后效果评估仍缺乏充足的证据。一些专家主张优先考虑对患者重要的短期相关结果,以支持他们和他们的医生进行临床决策<sup>[21]</sup>。因此,可能存在的远期并发症值得临床医生和研究者们的重视。

## 5 结论与展望

综上所述,近年来 V-PDT 治疗早期癌症的临床应用与研究发展迅速。规模化的临床研究及新型光敏剂的各期临床试验和已经用于临床的光敏剂新适应证的临床试验正在多个国家的临床研究中心开展。这是有效、客观地评价 V-PDT 疗效和进一步规范其临床适应证的重要保障。

在 V-PDT 治疗的适应证方面,虽然还需要更多的临床研究来规范,但合理适量地选择临床方案和护理措施,亦能够确保患者的治疗和康复效果。在临床操作规范方面,需加强临床医生的激光治疗基础理论、合理用药、术后并发症管理、激光设备计量以及操作的训练,进一步强化光动力治疗微创化和快速康复的概念。当前,国内开展光动力治疗的医师也已经积极参与到了这项新技术的研究中来,将临床应用中存在的问题及时的与研究人员沟通,共同推进 V-PDT 技术临床应用的完善与发展,使 V-PDT 这项便捷高效的微创治疗技术惠及更多我国的局限性前列腺癌患者。

尽管 V-PDT 尚未成为器官局限性前列腺癌治疗的常规治疗,但它是未来最具有潜力的治疗手段。为了使其成为局限性前列腺癌的标准治疗之一,需要基于临床医生的实时反馈和基于规范治疗的临床数据来确立 V-PDT 治疗的标准方案。基于目前局限性前列腺癌的患者仍倾向于选择主动监测作为首选方案<sup>[22]</sup>,V-PDT 疗法的应用和推广仍然任重道远。不过在先进的治疗设备和娴熟规范的操作技术基础上,结合光动力治疗微创化的理念和多种相应护理手段,相信 V-PDT 在未来会有很大的发展应用前景并被更多的局限性前列腺癌患者所认可。

## [参考文献]

- 赵炎,梁杰,林英立,等.根治性前列腺切除术在盆腔淋巴结受侵及转移性前列腺癌中的应用及现状[J].临床泌尿外科杂志,2019,34(12):1009-1012.
- Siegel R, Ma J, Zou Z, et al. Cancer statistics, 2014[J].

- CA Cancer J Clin, 2014, 64(1):9-29.
- 周宇权,丁雪飞,徐嘉男,等.局限性前列腺癌患者治疗前血清睾酮水平与病理分级的研究[J].临床泌尿外科杂志,2019,34(9):673-682.
- Marien A, Gill I, Ukimura O, et al. Target ablation--image-guided therapy in prostate cancer[J]. Urol Oncol, 2014, 32(6):912-923.
- Cooperberg MR. Long-term active surveillance for prostate cancer: answers and questions[J]. J Clin Oncol, 2015, 33(3):238-240.
- Wilt TJ, Brawer MK, Jones KM, et al. Radical prostatectomy versus observation for localized prostate cancer[J]. N Engl J Med, 2012, 367(9):203-213.
- 罗游,付军生,王志平,等.临床局限性前列腺癌根治性切除与观察等待预后比较的 Meta 分析[J].中国男科学杂志,2014,28(12):19-25.
- 王颖,顾瑛.肿瘤靶向光动力疗法的临床研究与应用新进展[J].中国激光医学杂志,2017,26(5):279-287.
- Abdel-Rahmène A, Seebastien V, Eric B, et al. Padeliporfin vascular-targeted photodynamic therapy versus active surveillance in men with low-risk prostate cancer (CLIN1001 PCM301): an open-label, phase 3, randomised controlled trial [J]. Lancet Oncol, 2017, 18: 181-191.
- Xiao Z, Owen RJ, Liu W, et al. Lipophilic photosensitizer administration via the prostate arteries for photodynamic therapy of the canine prostate[J]. Photodiagnosis Photodyn Ther, 2010, 7(2):106-114.
- Resnick MJ, Koyama T, Fan KH, et al. Long-term functional outcomes after treatment for localized prostate cancer[J]. N Engl J Med, 2013, 368(5):436-445.
- Noweski A, Roosen A, Lebdai S, et al. Medium-term Follow-up of Vascular-targeted Photodynamic Therapy of Localized Prostate Cancer Using TOOKAD Soluble WST-11(Phase II Trials)[J]. Eur Urol Focus, 2018, S2405456918300920.
- Azzouzi AR, Lebdai S, Benzaghrou F, et al. Vascular-targeted photodynamic therapy with TOOKAD1 Soluble in localized prostate cancer: standardization of the procedure[J]. World J Urol, 2015, 33(7):937-944.
- Chelly S, Maulaz P, Bigot P, et al. Sexual function after WST11 vascular-targeted photodynamic therapy for low-risk prostate cancer treatment[J]. Eur Urol Suppl, 2019, 18(1):e623.
- Wong TW, Wang YY, Sheu HM, et al. Bactericidal effects of toluidine blue-mediated photodynamic action on *Vibrio vulnificus*[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2005, 49(3):895-902.
- Foote CS. Mechanisms of photosensitized oxidation[J]. Science, 1968, 162(3857):963-970.
- 韩晓博,郑英虹,杨力明,等.光敏剂在光动力治疗中的研究进展[J].上海大学学报,2017,23(2):169-178.

- 41 Hussain SA, Birtle A, Crabb S, et al. From Clinical Trials to Real-life Clinical Practice: The Role of Immunotherapy with PD-1/PD-L1 Inhibitors in Advanced Urothelial Carcinoma[J]. *Eur Urol Oncol*, 2018, 1(6): 486-500.
- 42 李亚玮, 李富东, 蓝天, 等. 膀胱部分切除术治疗肌层浸润性膀胱癌的再认识[J]. *临床泌尿外科杂志*, 2018, 33(12): 1009-1011.
- 43 Kim H S, Seo H K. Immune checkpoint inhibitors for urothelial carcinoma [J]. *Investig Clin Urol*, 2018, 59(5): 285-296.
- 44 Stenhjem DD, Tran D, Nkrumah MA, et al. PD1/PDL1 inhibitors for the treatment of advanced urothelial bladder cancer [J]. *Onco Targets Ther*, 2018, 11: 5973-5989.
- 45 Balar AV, Castellano D, O'Donnell PH, et al. First-line pembrolizumab in cisplatin-ineligible patients with locally advanced and unresectable or metastatic urothelial cancer (KEYNOTE-052): a multicentre, single-arm, phase 2 study [J]. *Lancet Oncol*, 2017, 18(11): 1483-1492.
- 46 Sharma P, Retz M, Siefker-Radtke A, et al. Nivolumab in metastatic urothelial carcinoma after platinum therapy (CheckMate 275): a multicentre, single-arm, phase 2 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2017, 18(3): 312-322.
- 47 Bellmunt J, Powles T, Vogelzang NJ. A review on the evolution of PD-1/PD-L1 immunotherapy for bladder cancer: The future is now [J]. *Cancer Treat Rev*, 2017, 54: 58-67.
- 48 Bellmunt J, de Wit R, Vaughn D J, et al. Pembrolizumab as Second-Line Therapy for Advanced Urothelial Carcinoma [J]. *N Engl J Med*, 2017, 376(11): 1015-1026.
- 49 Teo M Y, Rosenberg JE. Perioperative Immunotherapy in Muscle-Invasive Bladder Cancer and Upper Tract Urothelial Carcinoma [J]. *Urol Clin N Am*, 2018, 45(2): 287-295.
- 50 Rouanne M, Roumiguié M, Houédé N, et al. Development of immunotherapy in bladder cancer: present and future on targeting PD(L)1 and CTLA-4 pathways [J]. *World J Urol*, 2018, 36(11): 1727-1740.
- 51 Carthon BC, Wolchok JD, Yuan J, et al. Preoperative CTLA-4 blockade: tolerability and immune monitoring in the setting of a presurgical clinical trial [J]. *Clin Cancer Res*, 2010, 16(10): 2861-2871.
- 52 Necchi A, Anichini A, Raggi D, et al. Pembrolizumab as Neoadjuvant Therapy Before Radical Cystectomy in Patients With Muscle-Invasive Urothelial Bladder Carcinoma (PURE-01): An Open-Label, Single-Arm, Phase II Study [J]. *J Clin Oncol*, 2018, 36(34): 3353-3360.
- 53 Koga F, Takemura K, Fukushima H. Biomarkers for Predicting Clinical Outcomes of Chemoradiation-Based Bladder Preservation Therapy for Muscle-Invasive Bladder Cancer [J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(9): 2777.
- 54 Mitra AP, Datar RH, Cote RJ. Molecular pathways in invasive bladder cancer: new insights into mechanisms, progression, and target identification [J]. *J Clin Oncol*, 2006, 24(35): 5552-5564.
- 55 郭园园, 刘贝贝, 汪盛, 等. 分子标记物预测肌层浸润性膀胱癌疗效的研究进展 [J]. *临床泌尿外科杂志*, 2019, 34(5): 404-408.

(收稿日期: 2019-07-22)

(上接第 578 页)

- 18 田泽丹, 许川山, 全学模, 等. 声敏剂与光敏剂的研究进展 [J]. *临床超声医学杂志*, 2008, 10(1): 14-16.
- 19 Andrzej MB. Vascular targeted photochemotherapy using padoporfin and padeliporfin as a method of the focal treatment of localised prostate cancer-clinician's insight [J]. *World J Methodol*, 2016, 6(1): 65-76.
- 20 Godtman RA, Holmberg E, Khatami A, et al. Long-term results of active surveillance in the Göteborg randomized, population-based prostate cancer screening trial [J]. *Eur Urol*, 2016, 70: 760-766.
- 21 D'Amico AV. Personalizing the use of active surveillance as an initial approach for men with newly diagnosed prostate cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2015, 33: 3365-3366.
- 22 Hurwitz LM, Cullen J, Kim DJ, et al. Longitudinal regret after treatment for low and intermediaterisk prostate cancer [J]. *Cancer*, 2017, 123(21): 4252-4258.

(收稿日期: 2019-11-28)