

光动力诊疗在妇科疾病中的临床应用专家共识*

北京市妇科专业质量控制和改进中心

中图分类号:R71;R6

文献标识:C

文章编号:1009-6604(2025)06-0321-08

doi:10.3969/j.issn.1009-6604.2025.06.001

光动力治疗(photodynamic therapy, PDT)是继手术、放疗、化疗及免疫治疗等传统疗法之后的一种新型疗法,目前已广泛应用于各类良性疾病及肿瘤的治疗。因其创伤小,特异性高,对重要脏器的功能和外观具有保护作用,已逐渐应用于各类妇科疾病的诊疗。目前光动力诊疗用于妇科疾病的临床循证医学数据相对有限,缺乏临床诊疗共识。北京市妇科专业质量控制和改进中心通过检索 PubMed、Embase、中国期刊全文数据库和万方全文数据库等,根据国际研究进展、中国实践经验和研究积累等制定专家共识草案,并经妇科、光动力领域及其他相关领域专家多轮讨论、修改与投票后达成共识意见,以供我国妇科医师在进行妇科疾病光动力诊疗实践时参考。

修订原则:在循证医学原则指导下,参考国际规范,结合国情、可操作性和新研究数据进行修订。专家投票意见分为①~⑤级:①完全同意;②同意,有保留意见;③意见未定;④反对;⑤完全反对。投表决意见②~⑤者需说明理由,以及如何改进;表决意见①+②>80%属于达成共识。

1 光动力诊疗的原理

光动力诊疗是一种具有高度选择性的微创诊疗手段,包括光敏剂、光源、氧气三大要素。光敏剂具有被肿瘤组织或病变细胞选择性摄取的特性,用紫光或蓝绿光照射肿瘤时可产生红色荧光,可用来帮助诊断和定位肿瘤,即光动力诊断(photodynamic diagnosis, PDD)。PDD 为癌前病变及早期癌症的可

视化诊断提供了一种选择,目前已应用于膀胱肿瘤、溃疡性结肠炎和支气管癌前病变等。当被一定波长的红光照射时,肿瘤内血卟啉衍生物产生光化学反应,在肿瘤内部产生单线态氧、自由基等,从而选择性破坏肿瘤组织,即 PDT。单线态氧具有显著的细胞毒性,主要通过诱导细胞凋亡、坏死及自噬导致细胞死亡。PDT 在体内的治疗效应主要来自于 3 个相互关联的机制:对肿瘤细胞的直接细胞毒性作用、对血管系统的破坏和诱导强烈的免疫反应。

1.1 光敏剂

目前常用于妇科疾病诊疗的光敏剂包括第一代光敏剂和第二代光敏剂,见表 1。

第一代光敏剂为血卟啉衍生物,疗效确切,已广泛应用于实体肿瘤的治疗中,多采用静脉给药,但其缺陷也十分明显:成分复杂,用药后皮肤光敏性时间长达 1 个月,在 630 nm 下的吸光效应较低等。代表药物有血卟啉、卟吩姆钠(photofrin)、photosan、photogem 等。

第二代光敏剂大多是化学合成的卟啉类化合物的衍生物,它们在光动力活性、吸收光谱和对组织的选择性方面均较第一代有所改善,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。给药方式灵活多样,可口服、静脉或局部给药,多数二代光敏剂仍需静脉给药。代表药物包括替莫泊芬(temoporfin), 5-氨基酮戊酸(5-aminolevulinic acid, 5-ALA)及其酯类——包括氨基酮戊酸甲酯(methylaminolevulinate, MAL)、氨基己糖酮戊酸(hexylaminolevulinate, HAL),以及海姆泊芬

* 基金项目:国家重点研发计划(2022YFB3604704)

通讯作者:郭红燕(北京大学第三医院妇科,北京 100191),E-mail:bysyghy@126.com

贺豪杰(北京大学第三医院妇科,北京 100191),E-mail:haojiehe@yahoo.com

(血卟啉单甲醚, hematoporphyrin monomethyl ether, HMME) 等。替莫泊芬已被欧盟批准用于治疗头颈部肿瘤、肺癌、妇科肿瘤等疾病。应用最广的 5-ALA 是光敏剂原卟啉 IX (protoporphyrin IX, PPIX) 的前体, 可在体内合成 PPIX。5-ALA 在国外被批准用于

基底细胞癌、鲍恩病、宫颈病变等的治疗。给药方式多样, 包括静脉给药、口服以及局部应用。全身给药方案需严格避光 1 个月, 即使进行严格避光, 仍有 4% ~ 50% 的患者可能出现光敏性皮炎, 这限制了全身给药 PDT 方案的使用。

表 1 第一、二代光敏剂

类别	光敏剂	给药方式	给药剂量	给药至照射时间	避光时间 (d)	副作用
一代	血卟啉	静脉	5 mg/kg	48 ~ 72 h	30	光敏性皮炎
	卟吩姆钠	静脉	2 mg/kg	48 h	30	光敏性皮炎 (发生率 4% ~ 28%)
二代	5-ALA	静脉	15 ~ 30 mg/kg	3 ~ 8 h	1	未报告明显副作用
		口服	10 ~ 30 mg/kg	3 ~ 7 h	1	未报告明显副作用
		局部	5% ~ 20%	3 ~ 8 h	0	局部疼痛
	海姆泊芬	静脉	5 mg/kg	10 min	14	未报告明显副作用
	替莫泊芬	静脉	0.15 mg/kg	1 h	10	头痛 (发生率 33%), 未见光敏反应

1.2 光源

光源起激发光敏剂产生活性氧的作用。光敏剂和与之相匹配的特定波长的光是光动力反应的关键因素之一。光源在组织内的穿透力随波长增加而增加, 波长 630 nm 的红光穿透能力较强, 可达 10 mm 以上, 足以穿透浅层皮肤、黏膜而起到治疗效果。然而光源的能量随波长增加而下降, 800 nm 以下波长的光源才有足够能量诱导单线态氧产生。光源的选择应充分考虑光敏剂的吸收, 荧光激发光谱, 光动力激发光谱, 以及病灶的位置、大小、深度、可及性、组织学特性等。常用的光源发射器包括激光器 (如氩氦激光器、半导体激光器等) 以及发光二极管 (light emitting diode, LED), 其区别在于激光器的发光光谱更为集中 (波长可以精确到 ± 5 nm 的水平), 而 LED 光源的光谱较宽。

2 光动力诊疗用于外阴及阴道疾病

2.1 外阴白斑 (vulvar leukoplakia)

外阴白斑是一种描述性诊断, 通常指外阴硬化性苔藓 (vulvar lichen sclerosus, VLS) 和外阴鳞状细胞增生 (squamous cell hyperplasia of the vulva, SCHV)。虽然二者解剖学和病理学特征不同, 但临床表现相似, 常累及生殖器皮肤和黏膜, 患者表现为外阴瘙痒、烧灼感、疼痛、排尿困难、性交困难及严重性功能障碍等, 以皮肤黏膜色素减退呈白色病变为主要特征, 并具有一定的癌变风险。一线治疗方案

是局部涂抹糖皮质激素, 但长期使用可能增加皮肤萎缩和色素沉着的风险, 且疗程长, 易复发; 有些患者甚至需要手术切除以缓解症状, 但手术创伤大, 且无法保持外阴外观。需要更为安全、有效、无创的治疗方式。

PDT 作为一种安全有效的物理治疗方法, 受到越来越多的关注。研究表明 PDT 治疗 VLS 具有良好的疗效。Mazdziarz 等^[1]应用 5% 5-ALA 凝胶作为光敏剂, 配合波长 635 nm 的红光治疗 102 例 VLS, 每次照射 10 min, 每周 1 次, 持续 10 周, 治疗结束后 3 个月的临床有效率达 87.25% (89/102), 治疗后 12 个月未见复发。Prodromidou 等^[2]的系统评价纳入 11 项研究共 337 例 (前瞻性队列研究 7 项, 病例系列报道 3 项, 随机对照试验 1 项), 光敏剂为 5-ALA 329 例, 氨基酮戊酸甲酯 8 例, 均用红光光源, 波长范围 630 ~ 635 nm, 光照剂量 100 ~ 150 J/cm²。外阴镜评估显示, 78.95% 的患者上皮下瘀斑和毛细血管扩张减少, 70.97% 的患者糜烂和裂隙减少。Shi 等^[3]的随机对照研究纳入 40 例 VLS 患者, PDT 组间隔 2 周行 4 次 PDT ($n = 20$), 激素组每天使用 0.05% 丙酸氯倍他索持续 8 周 ($n = 20$) 治疗, 结果显示 PDT 组的完全缓解率 (14/20) 是激素组 (7/20) 的 2 倍 ($P < 0.05$), PDT 组最后一次治疗后 1 个月内仅 1 例复发, 激素组 7 例复发。

本专家共识推荐:

适应证: 治疗前行组织活检, 病理证实符合 VLS

或 SCHV, 排除外阴不典型增生及外阴癌; 反复应用局部药物或物理治疗无效或复发; 无法耐受局部药物或物理治疗不良反应。

治疗方法: 根据病变部位及面积决定药物用量。室内避光, 将 20% 5-ALA 涂抹患处, 涂抹范围超过病损边缘 1 cm, 表面覆盖薄棉片, 薄膜封包, 最外层纱布覆盖, 避免透光, 使光敏剂充分吸收。嘱患者少走动以防止药物掉落。敷药 3.5 ~ 4 h 后, 患者取膀胱截石位, 采用波长 635 nm 的激光或 LED 光源进行照射, 能量密度 80 ~ 120 J/cm², 时长 30 min。每周治疗 1 次, 3 次为 1 个疗程。

2.2 外阴上皮内瘤变(vulvar intraepithelial neoplasia, VIN)

VIN 是指发生于外阴皮肤黏膜上皮内的肿瘤样病变, 不予干预可能会进展为外阴鳞状细胞癌。根据病变细胞占据上皮层的深度, VIN 可分为 1 ~ 3 级, 2 ~ 3 级又称为高级别 VIN。根据组织病理学, VIN 可分为普通型(usual VIN, uVIN)和分化型(differentiated VIN, dVIN), dVIN 发展为鳞癌的概率显著高于 uVIN。常见症状为外阴瘙痒、疼痛、溃疡及排尿困难等, 且多中心病变较多见。常用的治疗方法有药物治疗(如氟尿嘧啶和咪喹莫特等)、激光治疗及手术切除。药物治疗炎症反应重, 有效率低, 复发风险高; 手术切除损伤大, 影响局部外观及正常功能。PDT 具有局部组织损伤小、愈合快、不良反应少等特点, 越来越受到重视。

1998 年, Martin-Hirsch 等^[4]报道 PDT 治疗 18 例高级别 VIN, 20% 5-ALA 局部用药 4 h, 630 nm 非激光光源照射, PDT 后 12 周外阴活检评估疗效, 前 10 例光照剂量 50 J/cm², 治疗有效率仅为 20%, 后 8 例改为 100 J/cm², 病变清除率为 37% (3/8), 均无明显副反应。2000 年, Hillemanns 等^[5]报道 PDT 治疗 25 例共 111 个 VIN 病灶(10 例有 1 ~ 2 个病灶, 5 例有 3 ~ 4 个病灶, 10 例有 5 个或以上病灶), 其中 1 级 3 例, 2 级 3 例, 3 级 19 例。20% 5-ALA 局部用药 4 ~ 5 h, 光源为 635 nm 的激光, 光照剂量 100 J/cm², 共进行 57 个周期治疗。13 例(52%) (27 个病灶) 完全缓解, 9 例(70 个病灶) 部分缓解, 3 例(14 个病灶) 无反应。所有 VIN 1 级(3 例 8 个病灶)、1 ~ 2 个病灶的高级别 VIN(7 例 10 个病灶) 均完全缓解, 15 例多灶性高级别 VIN 中只有 4 例(27%) 获得完全缓解, 2 例多灶性 VIN 3 级(分别有

3 个和 10 个病灶) 无反应。

研究显示高级别 VIN 的 PDT 疗效与常规方法相同。2001 年, Fehr 等^[6]报道 PDT 和常规方法治疗 VIN 3 级的对比结果, 其中 PDT 组 15 例, 全部外阴涂抹 10% 5-ALA 凝胶 10 g, 2 ~ 3 h 后波长 635 nm 的激光照射, 光照剂量 120 J/cm², 对照组为 30 例激光消融治疗和 27 例手术切除。PDT 后 8 周 73% (11/15) 活检确定无 VIN 3 级, 3 例复发分别为 PDT 后 5、6、7 个月, 12 个月随访显示 PDT 组与对照组无病生存率无显著差异($P=0.67$)。

光敏剂除了局部应用, 也可以静脉注射。2004 年, Campbell 等^[7]报道 PDT 治疗 6 例 VIN 3 级, 静脉注射 0.1 mg/kg 替莫泊芬, 96 h 后用二极管激光器 652 nm 光照射病灶, 光照剂量 10 J/cm², 其中 2 例治疗后严重疼痛 2 周; 治疗 6 个月随访, 2 例原位复发, 1 例新发 VIN 病灶, 再次 PDT 或手术切除; 2 年随访, 均无原位复发。

本专家共识推荐:

适应证: VIN 1 ~ 3 级, 经组织病理学检查排除浸润癌。

治疗方法同外阴白斑。对于 VIN 1 级, 推荐 1 ~ 2 个疗程; 对于 VIN 2 ~ 3 级, 根据疾病的严重程度, 推荐 2 ~ 3 个疗程。

2.3 阴道上皮内瘤变(vaginal intraepithelial neoplasia, VAIN)

VAIN 是一种与人乳头瘤病毒(human papilloma virus, HPV)感染相关的女性下生殖道鳞状上皮内瘤变, 有进展为阴道癌的可能。按病变程度分为 VAIN 1 ~ 3 级。VAIN 1 级大多可自行消退, 极少进展为浸润癌, 随访观察即可; VAIN 2 ~ 3 级进展为阴道浸润癌的风险为 2% ~ 13%, 应采取积极治疗。关于 VAIN 2 ~ 3 级的治疗方法很多, 包括局部药物治疗、激光治疗、放疗、手术等, 各有优缺点。局部药物治疗相对安全, 但治疗效果欠佳, 复发率较高; 激光治疗效果较好, 复发率较低, 但是对设备和技术要求较高; 阴道近距离放疗、手术切除等治疗方式虽然临床治愈率较高, 复发率较低, 但并发症较多, 如阴道缩短、狭窄、粘连、瘢痕形成, 周围脏器损伤, 性交困难等, 严重影响患者的生活质量。PDT 可选择性消除病变, 不损伤周围正常组织, 在 VAIN 中的应用越来越多。

Fehr 等^[8]报道 PDT 治疗 22 例高级别 VAIN(3 级

2 例)或 VIN(3 级 19 例,2 级 1 例),光敏剂为 5-ALA,治疗后 4~8 周活检显示光照剂量 $>75 \text{ J/cm}^2$ 的病变清除率为 57% (12/21),12 个月无复发率 45%,均无阴道浸润癌。Han 等^[9]报道 PDT 治疗高级别 VAIN 56 例(2 级 47 例,3 级 9 例),20% 5-ALA 凝胶涂抹阴道壁,间隔 7~14 d 行 PDT(波长 635 nm),3 个疗程 35 例,6 个疗程 19 例,9 个疗程 2 例,病理反应率 87.5% (49/56),其中完全缓解 4 例,缓解为低级别鳞状上皮内病变(low-grade squamous intraepithelial lesion, LSIL)45 例,6 个月 HPV 转阴率 41.9% (18/43),6 个月复发率 9% (4/44),1 年复发率 23% (7/30)。Zhang 等^[10]的研究对比 60 例 PDT(光敏剂为 5-ALA)与 40 例局部手术切除治疗高级别 VAIN,治疗后 3~6 个月,PDT 组完全缓解率为 93.3% (56/60),手术组为 82.5% (33/40) ($P = 0.11$);治疗后 1 年 HPV 清除率分别为 68.97% (40/58)和 60.0% (21/35) ($P = 0.5$),2 年为 77.55% (38/49)和 64.52% (20/31) ($P = 0.304$),提示 PDT 能起到与手术切除同等的治疗效果,同时避免瘢痕形成,保护阴道外观。

本专家共识推荐:

适应证:VAIN 2~3 级,经组织病理学检查排除浸润癌。

治疗方法同外阴白斑。每周 1 次,根据情况至少接受 3 次治疗;术后至少随访 6 个月,随访问隔 3~6 个月。

3 光动力诊疗用于宫颈疾病

宫颈癌是常见的妇科恶性肿瘤之一,高危型 HPV 感染是导致宫颈癌和宫颈癌前病变的主要原因。根据病变程度,宫颈上皮内瘤变(cervical intraepithelial neoplasia, CIN)分为 LSIL 和高级别鳞状上皮内病变(high-grade squamous intraepithelial lesion, HSIL)。对组织病理学确诊的 CIN 进行治疗的最主要目的是减少疾病进展为浸润性宫颈癌的可能。传统治疗方式包括物理治疗及手术切除,但前者治疗多点病变效果差,后者会破坏宫颈形态。PDT 可选择性消除病变,保护组织形态,在 CIN 的治疗中应用越来越多。

已被批准用于临床治疗宫颈疾病的光敏剂包括血卟啉衍生物卟吩姆钠和 photogem,以及 5-ALA 等,可以全身给药或局部应用。已有相当一部分研

究探索了 PDT 治疗宫颈病变的可行性。

3.1 LSIL

LSIL 多为高危型 HPV 的一过性感染引起,约 60% 可自然消退,因此原则上不需要治疗,经充分阴道镜检查且细胞学结果为 LSIL 及以下时,可以严密随诊观察,若 LSIL 持续 2 年以上可以考虑治疗。PDT 属于非创伤性疗法,可以作为治疗 LSIL 的选择之一。

目前的研究主要采用局部给药方式进行 PDT。Fu 等^[11]的随机对照研究将 76 例持续宫颈高危 HPV 感染随机分为 2 组,治疗组(39 例)间隔 2 周接受 3 次 PDT(光敏剂为 ALA),对照组(37 例)未接受治疗,随访 9 个月,高危 HPV 缓解率分别为 76.9% (30/39)和 32.4% (12/37)。Zhang 等^[12]的 meta 分析纳入 4 项随机对照研究,包括 292 例 PDT 和 141 例安慰剂治疗 CIN 或 HPV 阳性,结果显示 PDT 显著提高 CIN ($OR = 2.51, 95\% \text{ CI}: 1.23 \sim 5.12, P = 0.01$)和 HPV 感染 ($OR = 3.82, 95\% \text{ CI}: 1.91 \sim 7.65, P = 0.0002$)完全缓解率,包括 21 项定性研究的系统评价显示,CIN 和宫颈 HPV 感染患者 PDT 完全缓解率分别为 82.0% 和 77.5%。也有研究采用静脉用药对 LSIL 进行 PDT, Yamaguchi 等^[13]报道 PDT 治疗 105 例 CIN(1 级 4 例,2 级 6 例,3 级 95 例),静脉注射卟吩姆钠 2 mg/kg ,48~60 h 后行 PDT,照射剂量 100 J/cm^2 ,波长 630 nm,94 例(90%)PDT 后 3 个月完全缓解,其余 11 例中 9 例 PDT 后 6 个月完全缓解。

本专家共识推荐:

适应证:宫颈 LSIL。

治疗方法:①在非月经期治疗,治疗前需完善阴道微生态检测、血常规、凝血功能等常规化验检查,并排除急性生殖道炎症等禁忌证。根据阴道镜图像及病理结果确定病变范围,建议 ALA 的剂量为 118 mg/cm^2 (以估计病灶面积计算),配置 10%~20% 药物凝胶,涂抹于无菌棉片及棉条(制成适合插入宫颈管内的长条状)。②常规消毒外阴及阴道,窥器暴露宫颈,擦拭宫颈表面分泌物,再次消毒宫颈及阴道壁。碘伏无菌纱布轻微擦拭宫颈表面,形成微创面,将含药棉条插入宫颈管内,含药棉片敷于宫颈表面,敷药部分至少超过病灶边缘 1 cm,并在阴道内填置棉塞固定药棉。敷药后 3~5 h 内避免剧烈活动,防止棉塞脱出。③治疗时间窗在敷药后 3~

5 h 内,选用波长 630 ~ 635 nm 的激光光源或 LED 光源进行治疗(光照剂量 100 ~ 150 J/cm²,光功率密度 90 ~ 150 mW/cm²),同时使用柱状光纤伸入宫颈管内进行治疗。④每周治疗 1 次,连续治疗 3 次,治疗结束后 3 个月进行 HPV 分型及新柏氏液基细胞学检测(Thinprep cytologic test, TCT),根据检测结果决定是否进行阴道镜检查及病理活检。

治疗要点:①敷药及光照治疗时间均较长,需嘱患者少饮水,并排空膀胱,避免敷药过程中排尿污染药棉;②敷药前需清除宫颈表面及宫颈管内的黏液,药棉需插入宫颈管内,避免宫颈管内药物浓度不足;③推荐采用波长 630 ~ 635 nm 的半导体激光光源;④治疗期间可能出现疼痛、烧灼感等,必要时可采用局部降温、间断照射、利多卡因喷雾、口服止痛药和小剂量地塞米松(20 mg)等;⑤治疗后 3 d 内可能出现腹胀、腹痛、阴道分泌物增多等症状,治疗时间应尽量与经期错开,避免盆腔炎发作。

注意事项:不推荐使用全身给药的 PDT 方案治疗 LSIL。因为全身给药光敏剂会分散至全身所有组织器官,患者会出现光过敏现象,需在给药后严格避光 1 个月甚至更长时间。

3.2 HSIL

有研究探索采用 5-ALA 行 PDT 对 HSIL 的治疗效果。Ma 等^[14]报道使用 PDT 治疗 CIN2 的病理缓解率为 92.0% (80/87),明显高于冷冻治疗的 81.4% (79/97) ($P < 0.05$)。Inada 等^[15]报道 PDT 治疗 56 例 CIN1 和 10 例 CIN2,术后 2 年反应率(无非典型增生)分别为 75% (42/56) 和 90% (9/10)。Wu 等^[16]报道 PDT 治疗 31 例高危 HPV 感染的 HSIL/CIN2,27 例随访 12 个月,组织学消失 21 例(77.8%),组织学退化 4 例(14.8%),只有 2 例(7.4%) HSIL/CIN2 持续,无进展为 CIN3 或癌者。Mizuno 等^[17]报道 PDT 治疗 51 例 CIN(3 例 CIN1,32 例 CIN2,16 例 CIN3),其中 36 例(70.6%)完全缓解(无非典型增生),8 例(15.7%) CIN 降级,5 例(9.8%)缩小 < 50%,2 例(3.9%)无变化。全身给药的 PDT 也可用于治疗 HSIL。Park 等^[18]报道静脉注射 photogem 或卟吩姆钠 2.0 mg/kg,48 h 后全麻行 PDT,治疗 19 例 CIN(4 例 CIN2,15 例 CIN3)和 3 例浸润癌,其中 18 例 CIN 和 2 例浸润癌完全缓解(组织学病变完全消失)。Ichimura 等^[19]报道静脉注射卟吩姆钠 2 mg/kg,60 h 后 630 nm YAG-OPO 激

光照射宫颈,31 例 CIN(2 例 CIN2,29 例 CIN3)治疗后 3 个月,28 例(90%)完全缓解(病理完全消退),治疗后 12 个月 31 例均达到完全缓解。

本专家共识推荐:

适应证:拒绝手术,宫颈转化区(transformation zone, TZ)为 1 型或 2 型,阴道镜检查充分并排除浸润性癌风险,且愿意接受保守治疗相应风险的 HSIL。

治疗方法及治疗要点同 LSIL。采用 5-ALA 为光敏剂的 PDT 进行 2 ~ 3 疗程治疗,每周治疗 1 次,连续 3 次为 1 疗程。1 疗程治疗完成后 1 个月复查阴道镜评估治疗效果。

注意事项:由于 HSIL 有向宫颈癌进展的趋势,后续管理及随访应更为严格。若在 1 疗程后 HSIL 病灶面积消退 < 50%,为治疗无效,建议换用其他治疗方法;若 HSIL 病灶面积消退 ≥ 50%,考虑治疗起效,可继续重复治疗 1 疗程,并按上述流程进行随访。HSIL 治疗有效后(降为 LSIL 或以下),仍需要常规长期随访,警惕 HSIL 复发甚至进展可能。

3.3 早期宫颈癌

有研究报道采用全身给药(卟吩姆钠)的 PDT 方案治疗早期宫颈癌。Muroya 等^[20]的研究包括 96 例宫颈原位癌,93 例(96.9%)完全缓解,2 例部分缓解,1 例持续存在。Muroya 等^[21]的另一项研究纳入 56 例宫颈病变(39 例原位癌,17 例非典型增生),完全缓解 54 例(96.4%),部分缓解 1 例,持续存在 1 例。Choi 等^[22]将宫颈环形电切(loop electrosurgical excision procedure, LEEP)或锥切手术联合 photogem 为光敏剂的 PDT 应用于 21 例早期宫颈癌保留生育功能的治疗,其中 I A1 期 10 例, I A2 期 1 例, I B1 期 9 例, II A1 期 1 例。鳞状细胞癌 17 例,腺癌 2 例,透明细胞癌 2 例。病灶 ≥ 2 cm 者行 3 个周期新辅助化疗(顺铂联合依托泊苷或紫杉醇,间隔 10 d)。先行 LEEP 或锥切(I B1 及以上者行盆腔淋巴结清扫冰冻病理证实淋巴结无肿瘤后行冷刀锥切),再行 PDT,静脉注射 photogem 2 mg/kg,48 h 后用波长 630 nm 的激光照射宫颈和宫颈管。平均随访 52.6 月(6 ~ 114 个月),仅 1 例复发(PDT 后 6 个月右髂内淋巴结转移);13 例尝试妊娠者中,10 例妊娠 11 次,包括 5 例足月妊娠,3 例 25 ~ 34 周早产,1 例流产(2 次),1 例异位妊娠。Afanasyev 等^[23]报道 PDT 治疗 28 例早期宫颈癌,其

中 I A 未分期 3 例, I A1 期 13 例, I A2 期 2 例, I B1 期 5 例, I B2 期 5 例。光敏剂为 photoran E6、photoditazin 或 photolon 1.2 mg/kg。27 例治疗后 12 个月(1 例为 6 个月)MRI 未见宫颈肿瘤和淋巴结转移,仅 1 例治疗后 36 个月局部复发,60 个月无复发生存概率 0.8(95% CI:0.52~1)。

虽然目前的研究样本较小,临床证据有限,目前就临床应用尚无法达成共识,但也提示全身给药的 PDT 方案用于治疗早期宫颈恶性肿瘤的潜力,值得进一步深入探索。

4 光动力诊疗用于卵巢癌

卵巢癌是常见的妇科恶性肿瘤,早期发现率低,术后复发率高,5 年生存率很低。腹腔镜技术可用于卵巢肿瘤及其复发转移灶的早期诊断。PDT 的光敏剂可选择性积聚于肿瘤组织尤其是上皮源性恶性肿瘤,并在一定波长光照激发下发出红色荧光的特性,为进一步提高腹腔镜对小的卵巢癌复发灶及腹膜转移灶的发现率提供了可能。Löning 等^[24]在 30 例腹腔镜卵巢癌探查(二探 22 例,三探、四探 4 例,CA125 升高 4 例)手术前 5 h 腹腔注射 1% 5-ALA 30 mg/kg,使用 10 mm 0° Combilight PDD 5133 腹腔镜,共切除 50 个疑似转移的红色荧光显色病变(其中 46 个病理证实为肿瘤,3 个假阳性病灶为子宫内膜异位),以及 73 个疑似转移的非荧光显色病变(其中仅 3 个病理证实为肿瘤),PDD 对卵巢癌的敏感性为 92%,特异性为 95%,并能发现直径 < 0.5 mm 的病灶;病理证实存在卵巢癌的 13 例中,4 例转移灶白光成像无法检测到,仅通过 PDD 发现病变,这提示 PDD 在卵巢癌探查手术中的实用性。Liu 等^[25]报道 PDD 用于 16 例卵巢癌腹膜转移和 4 例原发性腹膜癌患者行肿瘤细胞减灭术(cytoreductive surgery, CRS)和腹腔热疗(hyperthermic intraperitoneal chemotherapy, HIPEC)中,术前 2 h 口服 5-ALA 20 mg/kg 和水 50 ml,CRS + HIPEC 前后均用蓝光(波长 440 nm)观察腹腔,其中 19 例检测到强烈的红色荧光,所有红色荧光的病变病理均证实为癌,PDD 检测恶性肿瘤的敏感性为 95%,特异性为 100%。

卵巢癌传统治疗方法是手术后辅以化疗为主的综合治疗。PDT 由于对肿瘤组织的高选择性和光化学反应的杀瘤机制,对 DNA 的损伤程度有限,为其成为传统方法以外的辅助疗法提供了可能,可用于

大块肿瘤组织切除术后小的残存瘤的治疗。目前尚无卵巢癌 PDT 的临床研究,但基础研究提示 PDT 对卵巢癌有治疗作用。Song 等^[26]使用卵巢癌腹膜转移的大鼠模型进行腹膜内 PDT,结果显示,与单纯 CRS 和 CRS + 激光照射相比,CRS + PDT 生存期明显延长($P = 0.008$)。然而,在 Guyon 等^[27]使用氨基己糖酮戊酸作为光敏剂对腹膜癌大鼠模型的 PDT 研究中,PDT 可导致横纹肌溶解、肠坏死和肝功能损伤,34 只大鼠中 2 只死亡。因此,卵巢癌 PDT 临床应用应待进一步研究后进行。

本专家共识推荐:

PDD 方案:腹腔镜手术前 5 h 腹腔内注射 5-ALA 30 mg/kg,或术前 2 h 口服 5-ALA 20 mg/kg。用药后需避光 36 h 以避免光毒反应。腹腔镜的光源可以从白光模式切换成蓝光模式(波长 350 ~ 440 nm)。蓝光模式下显示红色荧光的部位为可疑转移病灶,可取活检并进一步行病理检查证实;在白光模式下,可加用特殊的滤光片将波长范围限制在 455 ~ 700 nm,以防止光漂白或光毒反应。

5 光动力诊疗用于子宫内膜癌

子宫内膜癌具有多种分型,多发于围绝经期与绝经后女性,如何提高其早期诊断率一直是研究的重点。Wyss 等^[28]对 44 例宫腔镜诊断性刮宫进行 PDD,宫腔镜前 4 h 宫腔灌注 2% 5-ALA 溶液 2 ml,术中采用 380 ~ 420 nm 蓝光进行 PDD,共采集 60 个标本(刮宫 47 个,宫腔镜靶向活检 13 个),2 例子宫内膜癌及 1 例子宫内膜非典型增生均为 PDD 阳性,其他病变 PDD 阳性率:子宫内膜萎缩 6.2% (1/16),增殖期 16.7% (2/12),分泌期 84.6% (11/13),子宫内膜增生 81.3% (13/16)。

早期子宫内膜癌保留生育功能的治疗主要以激素治疗为主,但存在治疗无效、复发、转移等风险,PDT 或可成为新的治疗选择。1996 年, Koren 等^[29]报道 PDT 治疗 FIGO I a 期子宫内膜癌 7 例,阴道、穹隆、宫颈癌和子宫、外阴癌复发 4 例,宫颈癌和外阴癌常规治疗后残留 2 例,静脉注射 photosan III 2 mg/kg,24 ~ 72 h 后 PDT,治疗后 1 个月评估肿瘤反应,8 例完全缓解,2 例部分缓解,3 例无缓解。Choi 等^[30]对 16 例 35 岁以下病变仅限于子宫内膜的早期子宫内膜癌行 PDT,静脉注射光敏剂 photogem (2 mg/kg)48 h 后,对宫颈管及宫腔用波

长 630 nm 的激光照射,光功率密度 60 mW/cm²,照射时间 900 s,完全缓解率 68% (病理学腺癌或增生组织完全消失),其中 8 例 1 次 PDT,3 例因复发或残留行 2 次 PDT;7 例完全缓解者尝试妊娠,其中 4 例成功怀孕 7 次,活产 6 个婴儿。

对于中晚期子宫内膜癌,主要采取手术、化疗、放疗及免疫治疗的综合治疗方案。PDT 或可作为子宫内膜癌阴道残端复发治疗的新选择。

6 光动力诊疗的禁忌证和不良反应

6.1 禁忌证

光动力诊疗的禁忌证包括:①卟啉症或已知卟啉过敏;②对光敏剂或其溶剂过敏;③妊娠期、哺乳期。另外,过敏体质患者谨慎选择。

6.2 不良反应及处理

疼痛是光动力治疗外阴病变的主要不良反应,通常在治疗开始后几分钟内达到高峰,照射结束后消失或减轻。可给予局部冷喷、风扇降温、间断照射、局部注射利多卡因或外用利多卡因喷雾剂缓解疼痛,治疗前可服用止痛药。治疗后病灶部位可能出现红肿、渗出、结痂、脱屑、干燥以及轻中度烧灼感。为缓解这些症状,治疗后治疗部位可予冰袋冰敷,润肤霜外涂。

皮肤光毒性多发生于全身用药方案中,发生率 5%~28%。主要表现为皮肤过度晒伤样改变,如充血、红肿、灼痛,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。用药前对患者进行避光教育十分重要,同时应指导患者使用保护性服装。一旦发生此类症状,应在皮肤最初出现麻刺感或红斑时,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,局部涂抹含激素的药膏。对于明显肿胀、出现水泡者,考虑为严重的光毒反应,需静脉使用激素类药物,口服抗过敏药,并避免接触阳光。

阴道分泌物增加多发生于阴道及宫颈病变的治疗后。治疗后 1~3 d 阴道分泌物量增加,一般不需要特殊干预。如果症状加重或伴有严重瘙痒等症状,需要评估有无炎症,根据诊断结果对症治疗。

其他不常见的不良反应包括恶心、呕吐、转氨酶一过性升高、贫血、肠穿孔、腹腔积液等,这些不良反应多发生于开腹或腹腔镜 PDD 后,症状轻者通常自

然缓解,重者需对症处理,必要时手术。

7 小结

基于目前的临床经验及循证证据,本共识规范了光动力诊疗在妇科疾病中应用的适应证、禁忌证及临床应用方案,强调了相关注意事项,并对不良反应的应对措施给出规范化建议,以期能有助于妇科医生更好地开展光动力诊疗。随着对光动力诊疗研究的逐渐深入,非现有适应证的临床场景应用也在不断增加,治疗参数亦不断优化,各种妇科疾病的光动力诊疗临床研究也在进行中。光动力诊疗在妇科疾病中的应用正向着适用范围更广、疗效更佳、不良反应更小的方向不断优化发展。

执笔者:韩钦,吴章鑫,李圆,尚春亮,刘齐雨,刘忠宇(均为北京大学第三医院)

参与专家(按姓氏笔画排序):吕秋波(北京医院),李萌(邢台市人民医院),李长忠(北京大学深圳医院),何巍(秦皇岛市妇幼保健院),张军(首都医科大学附属北京安贞医院),张荣(山西省人民医院),吴晓庆(南京市第一医院),范秀华(中国中医科学院广安门医院),赵昀(北京大学人民医院),赵卫东(安徽省中医院),哈春芳(宁夏医科大学总医院),凌斌(中日友好医院),耿力(北京大学第三医院),黄向华(河北医科大学第二医院)

参考文献

- Mazdziarz A, Osuch B, Kowalska M, et al. Photodynamic therapy in the treatment of vulvar lichen sclerosus. *Photodiagnosis Photodyn Ther*, 2017, 19: 135 - 139.
- Prodromidou A, Chatziioannou E, Daskalakis G, et al. Photodynamic therapy for vulvar lichen sclerosus: a systematic review. *J Low Genit Tract Dis*, 2018, 22(1): 58 - 65.
- Shi L, Miao F, Zhang LL, et al. Comparison of 5-aminolevulinic acid photodynamic therapy and clobetasol propionate in treatment of vulvar lichen sclerosus. *Acta Derm Venerol*, 2016, 96(5): 684 - 688.
- Martin-Hirsch PL, Whitehurst C, Buckley CH, et al. Photodynamic treatment for lower genital tract intraepithelial neoplasia. *Lancet*, 1998, 351(9113): 1403.
- Hillemanns P, Untch M, Dannecker C, et al. Photodynamic therapy of vulvar intraepithelial neoplasia using 5-aminolevulinic acid. *Int J Cancer*, 2000, 85(5): 649 - 653.
- Fehr MK, Hornung R, Schwarz VA, et al. Photodynamic therapy of

- vulvar intraepithelial neoplasia III using topically applied 5-aminolevulinic acid. *Gynecol Oncol*, 2001, 80(1): 62 – 66.
- 7 Campbell SM, Gould DJ, Salter L, et al. Photodynamic therapy using meta-tetrahydroxyphenylchlorin (Foscan) for the treatment of vulval intraepithelial neoplasia. *Br J Dermatol*, 2004, 151 (5): 1076 – 1080.
 - 8 Fehr MK, Hornung R, Degen A, et al. Photodynamic therapy of vulvar and vaginal condyloma and intraepithelial neoplasia using topically applied 5-aminolevulinic acid. *Lasers Surg Med*, 2002, 30 (4): 273 – 279.
 - 9 Han Q, Wu Z, Guo H, et al. Efficacy and safety of photodynamic therapy mediated by 5-aminolevulinic acid for the treatment of vaginal high-grade intraepithelial lesions. *Photodiagnosis Photodyn Ther*, 2022, 39: 102899.
 - 10 Zhang Y, Su Y, Tang Y, et al. Comparative study of topical 5-aminolevulinic acid photodynamic therapy (5-ALA-PDT) and surgery for the treatment of high-grade vaginal intraepithelial neoplasia. *Photodiagnosis Photodyn Ther*, 2022, 39: 102958.
 - 11 Fu Y, Bao Y, Hui Y, et al. Topical photodynamic therapy with 5-aminolevulinic acid for cervical high-risk HPV infection. *Photodiagnosis Photodyn Ther*, 2016, 13: 29 – 33.
 - 12 Zhang W, Zhang A, Sun W, et al. Efficacy and safety of photodynamic therapy for cervical intraepithelial neoplasia and human papilloma virus infection: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Medicine (Baltimore)*, 2018, 97(21): e10864.
 - 13 Yamaguchi S, Tsuda H, Takemori M, et al. Photodynamic therapy for cervical intraepithelial neoplasia. *Oncology*, 2005, 69 (2): 110 – 116.
 - 14 Ma L, Gao X, Geng L, et al. Efficacy and safety of photodynamic therapy mediated by 5-aminolevulinic acid for the treatment of cervical intraepithelial neoplasia 2: a single-center, prospective, cohort study. *Photodiagnosis Photodyn Ther*, 2021, 36: 102472.
 - 15 Inada NM, Buzzú HH, Leite MFM, et al. Long term effectiveness of photodynamic therapy for CIN treatment. *Pharmaceuticals (Basel)*, 2019, 12(3): 107.
 - 16 Wu A, Li Q, Ling J, et al. Effectiveness of photodynamic therapy in women of reproductive age with cervical high-grade squamous intraepithelial lesions (HSIL/CIN2). *Photodiagnosis Photodyn Ther*, 2021, 36: 102517.
 - 17 Mizuno M, Mitsui H, Kajiyama H, et al. Efficacy of 5-aminolevulinic acid and LED photodynamic therapy in cervical intraepithelial neoplasia: a clinical trial. *Photodiagnosis Photodyn Ther*, 2020, 32: 102004.
 - 18 Park YK, Park CH. Clinical efficacy of photodynamic therapy. *Obstet Gynecol Sci*, 2016, 59(6): 479 – 488.
 - 19 Ichimura H, Yamaguchi S, Kojima A, et al. Eradication and reinfection of human papillomavirus after photodynamic therapy for cervical intraepithelial neoplasia. *Int J Clin Oncol*, 2003, 8 (5): 322 – 325.
 - 20 Muroya T, Kawasaki K, Suehiro Y, et al. Application of PDT for Uterine cervical cancer. *Diagn Ther Endosc*, 1999, 5(3): 183 – 190.
 - 21 Muroya T, Suehiro Y, Umayahara K, et al. Photodynamic therapy (PDT) for early cervical cancer. *Gan To Kagaku Ryoho*, 1996, 23 (1): 47 – 56.
 - 22 Choi MC, Jung SG, Park H, et al. Fertility preservation by photodynamic therapy combined with conization in young patients with early stage cervical cancer: a pilot study. *Photodiagnosis Photodyn Ther*, 2014, 11 (3): 420 – 425.
 - 23 Afanasiev MS, Dushkin AD, Grishacheva TG, et al. Photodynamic therapy for early-stage cervical cancer treatment. *Photodiagnosis Photodyn Ther*, 2022, 37: 102620.
 - 24 Löning M, Diddens H, Kúpker W, et al. Laparoscopic fluorescence detection of ovarian carcinoma metastases using 5-aminolevulinic acid-induced protoporphyrin IX. *Cancer*, 2004, 100 (8): 1650 – 1656.
 - 25 Liu Y, Endo Y, Fujita T, et al. Cyto-reductive surgery under aminolevulinic acid-mediated photodynamic diagnosis plus hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in patients with peritoneal carcinomatosis from ovarian cancer and primary peritoneal carcinoma: results of a phase I trial. *Ann Surg Oncol*, 2014, 21(13): 4256 – 4262.
 - 26 Song K, Kong B, Li L, et al. Intraperitoneal photodynamic therapy for an ovarian cancer ascite model in Fischer 344 rat using hematoporphyrin monomethyl ether. *Cancer Sci*, 2007, 98 (12): 1959 – 1964.
 - 27 Guyon L, Farine MO, Lesage JC, et al. Photodynamic therapy of ovarian cancer peritoneal metastasis with hexaminolevulinate: a toxicity study. *Photodiagnosis Photodyn Ther*, 2014, 11 (3): 265 – 274.
 - 28 Wyss P, Degen A, Caduff R, et al. Fluorescence hysteroscopy using 5-aminolevulinic: a descriptive study. *Lasers Surg Med*, 2003, 33 (3): 209 – 212.
 - 29 Koren H, Alth G. Photodynamic therapy in gynaecologic cancer. *J Photochem Photobiol B*, 1996, 36(2): 189 – 191.
 - 30 Choi MC, Jung SG, Park H, et al. Fertility preservation via photodynamic therapy in young patients with early-stage uterine endometrial cancer: a long-term follow-up study. *Int J Gynecol Cancer*, 2013, 23(4): 698 – 704.

(收稿日期: 2025-01-21)

(修回日期: 2025-04-02)

(责任编辑: 黄萍)