

Terapia fotodynamiczna nawrotowych powierzchniowych nowotworów pęcherza moczowego

Marek LIPIŃSKI

Leszek JEROMIN

Klinika Urologii z Pracownią Litotrypsji
Uniwersytetu Medycznego w Łodzi
Kierownik Kliniki:
Prof. dr hab. med. Leszek Jeromin

Słowa kluczowe:

- pęcherz moczowy
- powierzchniowe nowotwory
- leczenie
- terapia fotodynamiczna

Key words:

- urinary bladder
- superficial tumours
- treatment
- photodynamic therapy

Wstęp: Wprowadzenie metody fotodynamicznej do diagnostyki i leczenia powierzchniowych nowotworów pęcherza moczowego umożliwiło rozpoznawanie zmian nowotworowych niewidocznych w świetle białym cystoskopii jak również ich niszczenie poprzez odpowiedniej długości fali światło wywołujące reakcję chemiczną fotocuczalacza gromadzonego w komórkach nowotworowych. Celem pracy było ustalenie zasad terapii fotodynamicznej (PDT) w powierzchniowych nowotworach pęcherza moczowego z wykorzystaniem energii rozproszonego światła lasera u chorych z nawrotowymi zmianami opornymi na leczenie dopęcherzowe. **Materiał i metody.** Od listopada 2000 do listopada 2003 przeprowadzono ponad 140 zabiegów PDT pęcherza moczowego u 78 chorych na powierzchniowe nowotwory. Analizie poddano 49 chorych (35 mężczyzn i 14 kobiet) z potwierdzonym histopatologicznie powierzchniowym nowotworem pęcherza moczowego (16 pTis, 18 pTa G1, 6 pTa G2, 2 pTa G3, 3 pT1 G1, 2 pT1G2, 2 pT1 G3) i ponad 12 miesięcznym okresem obserwacji. Średni wiek analizowanych chorych wynosił 59,1 (43 do 73 lat). Przed PDT (średnio 135 minut) do światła pęcherza podawano 50 ml 3,4% roztworu kwasu 5-amino lewulinowego (5-ALA). Jako źródła światła stosowano 2,5 watowy laser kryptonowy ($\lambda = 647,1$ nm) w czasie 30 minut (30-35 J/cm²). Przed stosowaniem leczenia PDT wznowy nowotworu występowały u 44% chorych w okresie 12 miesięcznej obserwacji. Wszyscy obserwowani chorzy byli uprzednio leczeni przezcewkową elektroresekcją zmian nowotworowych (TURBT) oraz u wszystkich wykonano diagnostykę fotodynamiczną pęcherza moczowego (PDD). 19 chorych zostało zakwalifikowanych do PDT po BCG terapii a 5 po stosowaniu chemioterapii dopęcherzowej. Wszystkie zabiegi PDT przeprowadzono w ogólnym znieczuleniu dożylnym. U wszystkich chorych po PDT co 3 miesiące wykonywano PDD dla kontroli obecności zmian w błonie śluzowej pęcherza moczowego. Wyniki: U 38 chorych, spośród 49 analizowanych, nie stwierdzono w PDD wznowy nowotworu w ponad 12 miesięcznym okresie obserwacji (12 do 24 miesięcy). U 6 chorych stwierdzono występowanie tylko pojedynczych zmian (3 Tis, 1 Ta G1, oraz 2 Ta G2) 6 miesięcy po PDT. Zmiany te zniszczono w trakcie TURBT. U 1 chorego stwierdzono w kontrolnym PDD zmianę Tis 9 miesięcy po PDT, którą zniszczono TURBT. U 3 chorych (wyjściowo pT1G3 u 1 oraz pTaG3 u 2) ze względu na rozwój choroby nowotworowej (wieloogniskowość wznowy) wykonano cystektomię z odprowadzeniem moczu metodą Bruckera (u 1 po 3 miesiącach a u 2 po 6 miesiącach od PDT). Jedna chora (wyjściowo pT1G3) zmarła 12 miesięcy po PDT z powodu rozwoju choroby nowotworowej (wieloogniskowość zmian i progresja do T4) i współistniejącej, występującej jeszcze przed podjęciem leczenia, niewydolności wątroby. Po 12 miesiącach od podjęcia leczenia PDT wznowa wystąpiła u 25,5%. Po stosowaniu PDT nie obserwowano fototoksycznych reakcji skórnych jak również zmniejszenie pojemności pęcherza moczowego. **Wnioski.** Zastosowanie terapii fotodynamicznej z użyciem rozproszonego światła lasera kryptonowego w leczeniu powierzchniowych nowotworów pęcherza moczowego spowodowało nie występowanie wznowy nowotworu w czasie ponad 12 miesięcznej obserwacji u 38 chorych. Terapia fotodynamiczna pozwala na wydłużenie okresu występowania wznowy nowotworu pęcherza moczowego w początkowych stadiach rozwoju choroby. Zastosowanie terapii fotodynamicznej laserem kryptonowym w leczeniu powierzchniowych nowotworów pęcherza moczowego po instylacji 5-ALA nie powodowało wystąpienia skórnych objawów fototoksycznych oraz zmniejszenia pojemności pęcherza w 12 miesięcznej obserwacji. (NEFROL. DIAL. POL. 2006, 10, 112-115)

Photodynamic therapy of recurrent superficial bladder tumours

Objectives: The introduction of photodynamics into superficial urinary blad-

Adres do korespondencji:

Dr n. med. Marek Lipiński
Klinika Urologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi
93-513 Łódź, ul. Pabianicka 62
Tel.: 042 6895211; Fax: 042 6895212
e-mail: urologia@poczta.onet.pl
e-mail: miklipa@poczta.onet.pl

der neoplasms' diagnostics and therapy enables the detection of neoplastic sites otherwise invisible in white light cystoscopy spectrum, as well as their destruction by means of specific length light-induced chemical reactions due to photosensitizer induction triggered by photosensibilisers which selectively gather inside neoplastically changed tissues. The aim of the study was to estimate the rules of photodynamic therapy (PDT) in patients (pts) with superficial bladder cancer resistant to standard intravesical treatments. Materials and methods. From November 2000 to November 2003, were performed over 140 PDT procedures of the bladder wall in 78 pts. Analyzed were 49 qualified pts (35 men and 14 women) with pathologically confirmed transitional cell carcinoma (TCC) (16 pTis, 18 pTa G1, 6 pTa G2, 2 pTa G3, 3 pT1 G1, 2 pT1G2, 2 pT1 G3) and over 12 months follow-up. Mean age of analyzed pts. 59,1 years (43 to 73). Before the therapy (~135 minutes) 50 ml of 3.4% solution of 5-amino levulinic acid (5-ALA) was instilled into the bladder. As a source of laser light 2,5 W krypton ion laser ($\lambda=647.1$ nm) was used in 30 minutes time (30-35 J/cm²). Before the treatment the percentage of relapse, after 12 months was 44.0%. All pts were post transurethral resection (TURBT) and after photodynamic diagnosis (PDD) of bladder tumours. 19 of pts qualified to PDT were after BCG therapy and 5 pts were after intravesical chemotherapy. All the PDT operations were carried out under intravenous general anaesthesia. In all pts for recurrences, control every 3 months' PDD were performed. Results: In 38 patients subjected to photodynamic therapy no neoplastic changes were observed during PDD over 12 (12 to 24) months follow-up. In 6 patients, only isolated sites (3 Tis, 1 Ta G1, and 2 Ta G2) were found in the mucosa after 6 months. These changes were resected during TURBT. In 1 pt solitary Tis were observed in PDD 9 months after PDT. In 3 pts, because of neoplasm spreading (in 2 pts 3 and in 1 pt 6 months after photodynamic therapy), cystectomy with urine derivation m/o Brücker were performed. 1 pt died 12 months after therapy because of disease spreading (T4) and coexisted hepatic insufficiency. After 12 months from the PDT the percentage of the relapse was 22.5%. No phototoxic skin reaction or decreased bladder capacity were observed. Conclusions. The photodynamic therapy with 5-aminolevulinic acid and krypton ion laser can be useful in early stages of recurrent superficial bladder neoplasms and reduce relapse rate of the tumours. Use of PDT with krypton ion laser after intravesical instillation of 5-aminolevulinic acid does not cause phototoxic skin reaction or decreased bladder capacity.

(NEPHROL. DIAL. POL. 2006, 10, 112-115)

Wstęp

Terapia fotodynamiczna nowotworów została zapoczątkowana na świecie w początkach lat dziewięćdziesiątych dwudziestego wieku i cały czas trwają prace nad jej doskonaleniem. Aktualnie tylko nieliczne światowe ośrodki zajmują się terapią fotodynamiczną nowotworów płuc, mózgu, żołądka i pęcherza moczowego. W polskim piśmiennictwie istnieją jedynie pojedyncze doniesienia kliniczne o terapii fotodynamicznej nowotworów pęcherza moczowego [22]. Terapia fotodynamiczna powierzchniowych nowotworów pęcherza moczowego stwarza możliwości nawet całkowitego wyleczenia, bez konieczności przeprowadzania dużych zabiegów operacyjnych, często okaleczających chorego i obniżających jakość życia [13]. Celem pracy była próba ustalenia zasad terapii fotodynamicznej (PDT) w powierzchniowych nowotworach nabłonkowych pęcherza moczowego z wykorzystaniem energii rozproszonego światła lasera u chorych z nawrotowymi opornymi na inne leczenia zmianami. Założono, że PDT może zniszczyć nie tylko zmiany nowotworowe widoczne w świetle ultrafioletowym podczas diagnostyki fotodynamicznej ale również zmiany nowotworowe niewidoczne w świetle ultrafioletowym (skupiska kilku komórek zmienionych nowotworowo) co może spowodować lepsze wyniki leczenia powierzchniowych nowotworów pęcherza moczowego poprzez prawdopodobne zmniejszenie

liczby nawrotów choroby.

Materiał i metoda

W końcu roku 2000 rozpoczęto naświetlanie precyzyjnie dobranych chorych na nawrotowe powierzchniowe nowotwory pęcherza moczowego rozproszonym światłem lasera kryptonowego (długość fali $\lambda=647,1$ nm) z użyciem fotocuczulacza instylowanego do pęcherza moczowego co najmniej 120 minut przed zabiegiem, u chorych na powierzchniowe nawrotowe nowotwory pęcherza moczowego (w stadiach Tis, Ta G1 - G3 i T1 G1 - G3).

Wszystkie fotodynamiczne badania diagnostyczne i terapeutyczne, a także dostosowanie parametrów stosowanego lasera oraz czasu działania i również przygotowanie odpowiedniego (posiadającego rozpraszające właściwości) światłowodu do prowadzenia terapii fotodynamicznej, są prowadzone we współpracy z Centrum Diagnostyki i Terapii Laserowej Politechniki Łódzkiej (Dyrektor: dr n. med. *Cezary Peszyński-Drews*) oraz Kliniką Urologii Grosshadern Uniwersytetu Ludwika - Maximiliana w Monachium, kierowaną przez Prof. *Alfonsa Hofstettera* a także z wykorzystaniem danych z piśmiennictwa [9, 10, 19].

Od listopada 2000 do listopada 2003 roku u 78 chorych (17 kobiet i 61 mężczyzn) z potwierdzonym histopatologicznie nawrotowym powierzchniowym nowotworem pęcherza moczowego wykonano 141 zabiegów terapii fotodynamicznej z wykorzystaniem energii lasera generującego świa-

łto o długości fali 647,1 nm. Wszyscy objęci postępowaniem chorzy byli uprzednio leczeni przezcewkową elektroresekcją zmian nowotworowych (TURBT) a także u wszystkich wykonano diagnostykę fotodynamiczną pęcherza moczowego (PDD).

Wszystkie zabiegi wykonano w Centrum Diagnostyki i Terapii Laserowej Politechniki Łódzkiej wykorzystując będący w posiadaniu Centrum laser kryptonowy generujący światło o długości fali $\lambda=647,1$ nm i o mocy 2,5 W.

Zabiegi PDT wykonywano po uprzedniej instylacji do światła pęcherza moczowego przygotowanego na bieżąco roztworu kwasu 5-amino lewulinowego (5-ALA).

Do PDT używano od 3 do 4,5 g suchej substancji 5-ALA zbuforowanej 50 ml 1,4% roztworu NaHCO₃ uzyskując tym samym 3,4% roztwór 5-ALA. Tak przygotowany roztwór podawano poprzez cewnik do światła pęcherza moczowego na około 120 do 140 minut przed planowanym zabiegiem PDT. Chorzy nie oddawali moczu aż do zabiegu.

Światło lasera podawano do pęcherza moczowego poprzez specjalnie przygotowany światłowód zapewniający rozproszenie światła lasera tak aby mogło ono dotrzeć do wszystkich miejsc pęcherza moczowego każdorazowo sprawdzając jego działanie przed wprowadzeniem do pęcherza moczowego.

Stała kontrola przeprowadzania zabiegu, poprzez tor wizyjny, pozwala na pewność prawidłowo-

wego ustawienia narzędzia w świetle pęcherza moczowego a ciągły dopływ płynu płuczącego podawanego pod małym ciśnieniem (40 do 50 cm słupa wody) do pęcherza moczowego zapewnia całkowite i ciągłe wypełnienie pęcherza i wygładzenie błony śluzowej. Dla ochrony oczu przed promieniem lasera cały personel uczestniczący w zabiegu stosuje okulary wyposażone w odpowiedni filtr eliminujący światło lasera. Przystępując do zabiegu terapii fotodynamicznej, należy pamiętać by wykonywać te operacje w optymalnych warunkach tj. bez obecności stanu zapalnego i z jawnym posiewem moczu. Podrażnienie błony śluzowej przez istniejące zakażenie powoduje znaczna zmianę warunków powodującą utrudnienie przeprowadzania zabiegu.

Po zakończeniu zabiegu chorzy otrzymywali doustnie antybiotyki przez okres 10 dni w celu ograniczenia lub uniknięcia objawów dyzurycznych często pojawiających się po PDT.

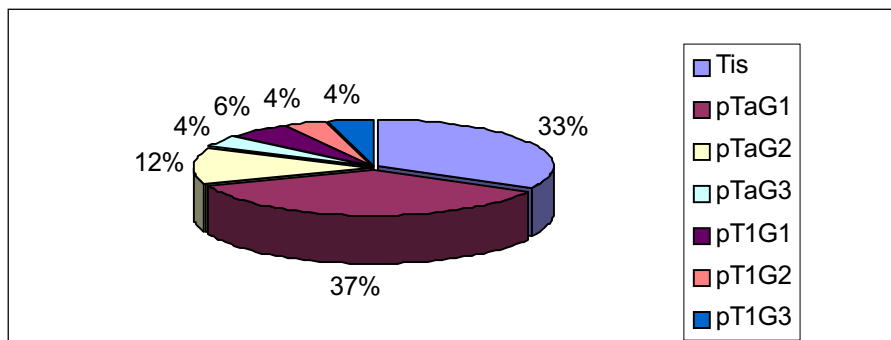
Do grupy leczonej PDT zostało zakwalifikowanych 78 chorych, u których występowały liczne nawroty nowotworu. Wszyscy uprzednio poddani TURBT oraz PDD. U części (19 chorych) stosowano poprzednio immunoterapię dopęcherzową *Bacillus Calmette Guerin* (BCG) a także chemioterapię dopęcherzową adriablastyną (5 chorych) a mimo to występowały nawroty nowotworu.

Wyniki

Analizie statystycznej poddano 49 chorych (14 kobiet i 35 mężczyzn), u których okres obserwacji wynosi co najmniej 12 miesięcy (12-28 miesięcy) po pierwszym zastosowaniu terapii fotodynamicznej (PDT). Na wykresie przedstawiono stopień zaawansowania choroby oraz zróżnicowania nowotworu przed leczeniem PDT w analizowanej grupie 49 chorych (rycina 1). U 16 chorych (33%) zakwalifikowanych do PDT w PDD rozpoznano stadium Tis, u 18 (37%) pTaG1, u 6 pTaG2 (12%), u 2 pTaG3 (4%), u 3 pT1G1 (6%), u 2 pT1G2 (4%) oraz u 2 pT1G3 (4%).

Wśród 49 analizowanych chorych zakwalifikowanych do terapii fotodynamicznej i obserwowanych powyżej 1 roku, u 38 nie stwierdzono wznowy nowotworu po 12 miesiącach. U pozostałych 11 chorych wznowa wystąpiła po 3 miesiącach u 3 chorych, po 6 miesiącach u 6 chorych oraz po 9 miesiącach u 2 chorych (rycina 2). Jedna chora, u której wznowa wystąpiła po 3 miesiącach (wyjściowo pT1G3) zmarła 12 miesięcy po PDT z powodu rozwoju choroby nowotworowej (wielogniskowość zmian i progresja do T4) oraz niewydolności wątroby występującej jeszcze przed podjęciem leczenia PDT, nie pozwalającej na przeprowadzenie usunięcia pęcherza moczowego. U 3 chorych (wyjściowo pT1G3 u 1 oraz pTaG3 u 2) wykonano usunięcie pęcherza moczowego oraz węzłów chłonnych a do odprowadzenia moczu zastosowano metodę *Bruckera* (u 1 po 3 miesiącach a u 2 po 6 miesiącach od PDT). U pozostałych 7 chorych jako metodę leczenia wznowy zastosowano TURBT kontrolowany PDD.

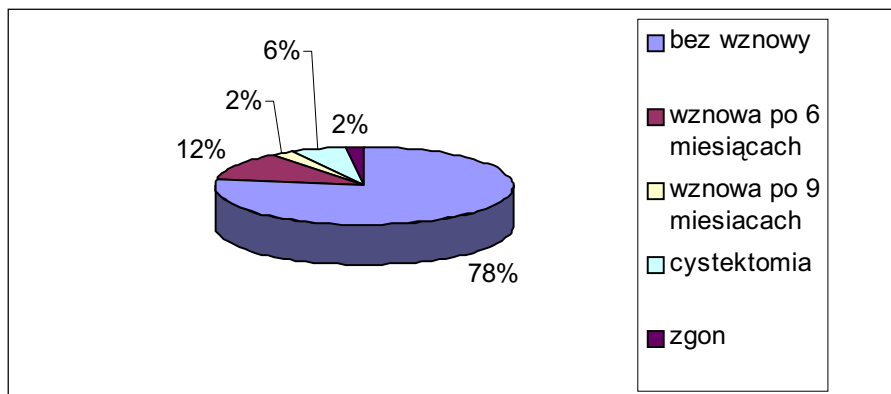
Porównano również częstość występowania wznowy nowotworu pęcherza moczowego przed i po PDT w analizowanej grupie chorych. Jeśli stosowano inną niż terapia fotodynamiczna metodę leczenia to



Rycina 1

Stopień zaawansowania choroby oraz zróżnicowania nowotworu przed leczeniem PDT w analizowanej grupie 49 chorych.

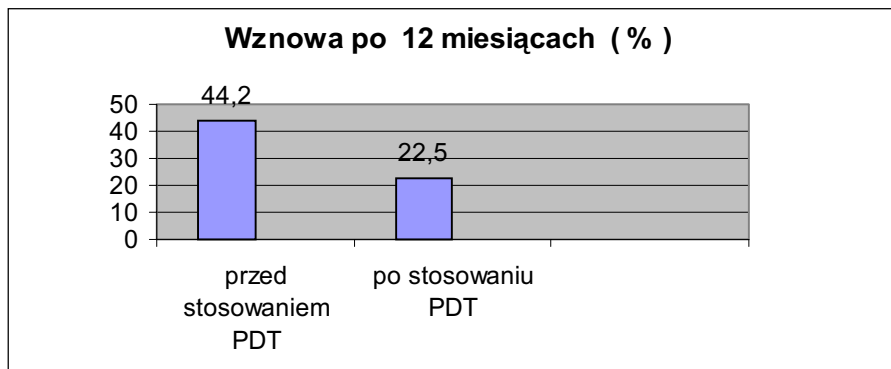
Degree of disease advancement as well as tumour differentiation before PDT treatment in the analyzed group of 49 patients.



Rycina 2

Uzyskane wyniki leczenia PDT w analizowanej grupie 49 chorych na powierzchniowe nowotwory pęcherza moczowego.

Treatment results of PDT in the analyzed group of 49 patients concerning superficial bladder tumours.



Rycina 3

Częstość występowania wznowy nowotworu po 12 miesiącach od zastosowanego leczenia przed stosowaniem PDT oraz po stosowaniu PDT.

Percentage of tumour relapse after 12 months pre/post PDT treatment.

wznowa po 12 miesiącach występowała u 19 leczonych natomiast gdy zastosowano PDT to wznowa po 12 miesiącach wystąpiła u 11 leczonych (rycina 3).

Omówienie

Terapia fotodynamiczna nowotworów została zapoczątkowana na świecie na początku lat 90-tych XX wieku [4]. Pomimo upływu ponad 10-ciu lat od jej wprowadzenia, tylko nieliczne ośrodki na świecie zajmują się terapią fotodynamiczną. Ostatnie dziesięciolecie to również okres pojawiania się wielu nowych informacji na temat metody fotodynamicznej i dokładnego poznania mechanizmów zachodzących w trakcie te-

rapii fotodynamicznej [3]. Od niedawna uważa się, że procesy oksydacyjne nie zachodzą wyłącznie w trakcie naświetlania światłem komórek nowotworowych ale trwają również po zaprzestaniu działania źródła światła monochromatycznego [5] tym samym niszczenie komórek nowotworowych nie zachodzi wyłącznie podczas procesu wzbudzenia fotouczulacza.

Panują także poglądy, że PDT stymuluje odpowiedź immunologiczną tkanek [6], podobnie do BCG terapii [7]. Podjęte przez nas próby zastosowania terapii fotodynamicznej wiązały się z możliwościami wykorzystania tej metody w leczeniu powierzchniowych nowotworów pęcherza moczowe-

go a także jako alternatywnego leczenia raka przedinwazyjnego. *Kriegmair* [8] uważa, że stosowanie PDT może być alternatywą dla cystektomii, podobnie *Nseyo* [14] w wybranej grupie chorych z *carcinoma in situ* a także *D'Hallewin* i *Baert* [1]. Wszystkie zabiegi terapii fotodynamicznej były przeprowadzane w ogólnym krótkotrwałym znieczuleniu dożylnym, podobnie jak u innych autorów [1,8,9,10,14,19,22], jedynie *Shackley* i wsp. [16] wykonywali zabiegi terapii fotodynamicznej w pęcherzu moczowym [9,11,18,22]. Gdy związkiem fotouczulającym jest kwas 5-amino lewulinowy to dla wzbudzenia stosuje się źródła światła o długości fali od 630 do 650 nm [9,11]. Przy stosowaniu kwasu 5- amino lewulinowego reakcja fotodynamiczna przebiega do głębokości 0,7-0,9 mm, dlatego może być stosowana wyłącznie w leczeniu powierzchniowych nowotworów pęcherza moczowego oraz raka przedinwazyjnego [9,10, 19]. Uzyskane zachęcające wyniki leczenia są podobne do innych autorów [1,9,13,14,16,19,22] jednak uwagę zwraca fakt, że przy nowotworach w stadium zróżnicowania komórek G3 nie uzyskano efektu terapeutycznego. Wznowa nowotworu pojawiała się szybko po PDT i była wieloogniskowa co zmuszało do podjęcia innej metody leczenia (cystektomia) a u 1 chorej nie opanowano rozwoju choroby. Inni autorzy również zaobserwowali gorsze efekty leczenia nowotworów w stadium G3 [1,9,13,17,19].

W obserwowanej grupie chorych nie stwierdzono powikłań po PDT pod postacią zmniejszenia pojemności pęcherza moczowego, jednakże po PDT występowały krótkotrwałe objawy dyzuryczne, co było obserwowane również przez innych autorów [1, 3,13,14,17,19,22]. Nie stwierdzono także, wbrew doniesieniu *Farbera* [2] uczuleń na stosowany fotosensytyzer i innych objawów niepożądanych. *Walther* [20] analizował powikłania po PDT, przedstawiając rzadkie przypadki kalcyfikacji błony śluzowej pęcherza moczowego ale podkreślał też rosnące znaczenie PDT w leczeniu powierzchniowych nawrotowych nowotworów pęcherza moczowego [21].

Wydaje się, że terapia fotodynamiczna może w przyszłości stać się uznaną metodą leczenia nowotworów urologicznych nie tylko pęcherza moczowego, bowiem podejmuje się również próby zastosowania PDT w leczeniu raka stercza [12] oraz nerki [15].

Wnioski

1. Zastosowanie rozproszonego światła lasera kryptonowego o mocy 2,5 W , o długości fali $\lambda = 647,1$ nm w leczeniu powierzchniowych, nawrotowych nowotworów pęcherza moczowego (Tis, Ta, T1- G1, G2) w czasie 12 miesięcznej obserwacji spowodowało nie występowanie wznowy nowotworów w obserwowanej grupie 38 chorych.

2. Terapia fotodynamiczna powierzchniowych nowotworów pęcherza moczowego pozwala na wydłużenie okresu występowania wznowy nowotworu w początkowych stadiach rozwoju choroby.

3. Zastosowanie terapii fotodynamicznej laserem kryptonowym w leczeniu powierzchniowych nowotworów pęcherza moczowego po instylacji 5-ALA nie powodowało wystąpienia skórnych objawów fototoksycznych oraz zmniejszenia pojemności pęcherza w 12 miesięcznej obserwacji.

Piśmiennictwo

1. *D'Hallewin M.A., Baert L.*: Long-term results of whole bladder wall photodynamic therapy for carcinoma in situ of the bladder. *Urology* 1995, 45, 763.
2. *Farber N.E., McNeely J., Rosner D.*: Skin burn associated with pulse oximetry during perioperative photodynamic therapy. *Anesthesiology* 1996, 84, 983.
3. *Gronlund-Pakkanen S., Makinen K., Talja M. et al.*: The importance of fluorescence distribution and kinetics of ALA-induced PpIX in the bladder in photodynamic therapy. *J. Photochem. Photobiol. B.* 1997, 38, 269.
4. *Kennedy J.C., Pottier R.H., Pross-D-C.*: Photodynamic therapy with endogenous protoporphyrin IX: basic principles and present clinical experience. *J. Photochem Photobiol. B.* 1990, 6, 143.
5. *Kessel D., Luo Y.*: Delayed oxidative photodamage induced by photodynamic therapy. *Photochem. Photobiol.* 1996, 64, 601.
6. *Korbelik M.*: Induction of tumor immunity by photodynamic therapy. *J. Clin. Laser. Med. Surg.* 1996, 14, 329.
7. *Korbelik M., Sun J., Posakony J.J.*: Interaction between photodynamic therapy and BCG immunotherapy responsible for the reduced recurrence of treated mouse tumors. *Photochem. Photobiol.* 2001, 73, 403.
8. *Kriegmair M., Waidelich R., Baumgartner R. et al.*:

Die photodynamische Therapie (PDT) des oberflächlichen Harnblasenkarzinoms. Eine Alternative zur radikalen Zystektomie? *Urologe A.* 1994, 33, 276.

9. *Kriegmair M., Waidelich R., Lumper-W. et al.*: Integral photodynamic treatment of refractory superficial bladder cancer. *J. Urol.* 1995, 154, 1339.
10. *Kriegmair M., Baumgartner R., Lumper W. et al.*: Early clinical experience with 5-aminolevulinic acid for the photodynamic therapy of superficial bladder cancer. *Br. J. Urol.* 1996, 77, 667.
11. *Lipiński M., Jeromin L.*: Photodynamic laser therapy in refractory transitional cell carcinoma of urinary bladder - early results: 15th world Congress of the International Society for Laser Surgery and Medicine, Monduzzi Editore S.p.a., International Proceeding Division 2003, 43-7.
12. *Lee L.K., Whitehurst C., Chen Q. et al.*: Interstitial photodynamic therapy in the canine prostate. *Br. J. Urol.* 1997, 80, 898.
13. *Nseyo U.O., DeHaven J., Dougherty T.J. et al.*: Photodynamic therapy (PDT) in the treatment of patients with resistant superficial bladder cancer: a long-term experience. *J. Clin. Laser. Med. Surg.* 1998, 16, 61.
14. *Nseyo U.O., Shumaker B., Klein E.A., Sutherland K.*: Photodynamic therapy using porfimer sodium as an alternative to cystectomy in patients with refractory transitional cell carcinoma in situ of the bladder. *Bladder Photofrin Study Group. J. Urol.* 1998, 160, 39.
15. *Pomer S., Grashev G., Sinn H. et al.*: Laser-induced fluorescence diagnosis and photodynamic therapy of human renal cell carcinoma. *Urol. Int.* 1995, 55, 197.
16. *Shackley D.C., Briggs C., Gilhooley A. et al.*: Photodynamic therapy for superficial bladder cancer under local anaesthetic. *B. J. U. Int.* 2002, 89, 665.
17. *Shackley D.C., Briggs C., Whitehurst C. et al.*: Photodynamic therapy for superficial bladder cancer. *Expert. Rev. Anticancer. Ther.* 2001, 1, 523.
18. *van Staveren H.J., Beek J.F., Keijzer M., Star W.M.*: Integrating sphere effect in whole-bladder-wall photodynamic therapy: II. The influence of urine at 458, 488, 514 and 630 nm optical irradiation. *Phys. Med. Biol.* 1995, 40, 1307.
19. *Waidelich R., Stepp H., Baumgartner R. et al.*: Clinical experience with 5-aminolevulinic acid and photodynamic therapy for refractory superficial bladder cancer. *J. Urol.* 2001, 165, 1904.
20. *Walther M.M., Eanes E.D., Delaney T.F., Travis W.D.*: Bladder calcifications after photodynamic therapy: analysis of a rare complication. *Urology* 1996, 47, 831.
21. *Walther M.M.*: The role of photodynamic therapy in the treatment of recurrent superficial bladder cancer. *Urol. Clin. North. Am.* 2000, 27, 163.
22. *Wojciechowski B., Sieroń A., Szyguta M.*: Wczesne wyniki terapii fotodynamicznej guzów pęcherza moczowego - doniesienie wstępne. *Urol. Pol.* 2000, 53, 204.