

光动力疗法在眼科疾病中的应用

徐玲, 吴晓梅

作者单位: (610041) 中国四川省成都市, 四川大学华西临床医学院眼科

作者简介: 徐玲, 女, 在读硕士研究生。

通讯作者: 吴晓梅, 女, 教授, 硕士研究生导师, 研究方向: 眼表疾病及泪器疾病. wuxiaomei20050716@163.com

收稿日期: 2010-01-17 修回日期: 2010-02-23

Application of photodynamic therapy in eye diseases

Ling Xu, Xiao-Mei Wu

Department of Ophthalmology, Huaxi Clinical Medical College of Sichuan University, Chengdu 610041, Sichuan Province, China

Correspondence to: Xiao-Mei Wu. Department of Ophthalmology, Huaxi Clinical Medical College of Sichuan University, Chengdu 610041, Sichuan Province, China. wuxiaomei20050716@163.com

Received: 2010-01-17 Accepted: 2010-02-23

Abstract

• Photodynamic therapy (PDT) is a new technology which uses the photodynamic effect in disease diagnosis and treatment. It is based on photodynamic effect, which is dynamic reaction process, in which oxygen molecules participated with the biological effects happened. At first, PDT was invented to treat various cancers, but with the development of second generation of photosensitizer, PDT has been increasingly used in the treatment of eye diseases, and the efficacy is outstanding. This paper will give an overview on the application of PDT in eye diseases.

• KEYWORDS: photodynamic therapy; eye diseases

Xu L, Wu XM. Application of photodynamic therapy in eye diseases. *Int J Ophthalmol (Guoji Yanke Zazhi)* 2010;10(4):730-733

摘要

光动力疗法 (photodynamic therapy, PDT) 是利用光动力效应进行疾病诊断和治疗的一种新技术。其作用基础是光动力效应。这是一种有氧分子参与的伴随生物效应的光敏化动态反应过程。光动力疗法最初是作为肿瘤治疗的一项新技术出现的, 但随着第二代光敏剂的发展, PDT 已逐渐应用于眼科疾病的治疗, 且疗效显著。我们就 PDT 在眼科疾病中的应用作一综述。

关键词: 光动力疗法; 眼科疾病

DOI: 10.3969/j.issn.1672-5123.2010.04.039

徐玲, 吴晓梅. 光动力疗法在眼科疾病中的应用. 国际眼科杂志 2010;10(4):730-733

0 引言

光动力疗法 (photodynamic therapy, PDT) 是利用光动力效应进行疾病诊断和治疗的一种新技术。其作用基础是光动力效应。这是一种有氧分子参与的伴随生物效应的光敏化动态反应过程。光动力疗法最初是作为肿瘤治疗的一项新技术出现的。随着新型光敏剂的不断出现, 迄今为止, 这一疗法已成功用以治疗食管癌^[1]、鼻咽癌^[2]、胰腺癌^[3]、皮肤癌^[4]、结肠直肠癌^[5]、宫颈癌^[6]、肝癌^[7]、脑肿瘤^[8]等恶性肿瘤, 子宫颈上皮内瘤变^[9]和 Barrett 食管病变^[10]等癌前病变, 皮肤鲜红斑痣^[11]等非肿瘤性的良性病变。近年来, 光动力疗法在眼科疾病中的应用, 取得了令人瞩目的进展。与传统的手术、化疗、放疗等手段相比, 光动力疗法具有许多重要优点, 疗效显著, 应用前景广阔。我们对光动力疗法在眼科疾病中的应用作一综述。

1 光动力疗法的基本原理

1.1 基本过程 顾名思义, 光动力疗法是一动态过程。在这一过程中, 光敏剂、光源及氧是其基本的三要素^[12]。光动力学疗法主要涉及两个步骤^[13], 第一步是局部或全身使用光敏剂; 第二步是使用合适波长和强度的光对病灶进行局部光照, 激活病灶内或病灶周围的光敏剂。概括起来即当特定波长的激光照射使组织吸收的光敏剂受到激发, 而激发态的光敏剂又把能量传递给周围的氧, 生成活性很强的单线态氧, 单线态氧和相邻的生物大分子发生氧化反应, 产生细胞毒性作用, 进而导致细胞受损乃至死亡。光动力学疗法除了可以引起这种局部直接细胞毒性效应^[14], 即细胞靶向光动力学疗法; 还具有破坏血管的效应, 即血管靶向光动力学疗法, 这是因为如果在血管内光敏剂的浓度峰值期内照光, 能够导致微血管损伤, 引起病灶血供不足, 间接引起病灶内的细胞发生坏死或凋亡。

1.2 光敏剂 由于光动力治疗是在活体上进行的, 活体组织又是含氧的, 所以对光动力治疗的最主要影响因素是光敏剂^[12]。光敏剂的光动力活性、光吸收特性和靶向特性, 决定了其临床可用性和适用范围。多数的 PDT 光敏剂都含有一个杂环结构, 与叶绿素或血红蛋白中的亚铁血红素中的环状结构相似。光敏剂可依照化学结构和来源进行分类, 一般可分成 3 大主族^[12]: 卟啉类光敏剂、叶绿素类光敏剂及染料。目前大多数批准用于临床的光敏剂都属于卟啉类。而光敏剂的发展也经历了第一代到第二代的衍变过程。第一代光敏剂: HpD 是由 8 种组分组成的混合制剂, 其有效成分主要是双血卟啉醚或酯 (DHE), 约占药物总量的 20% ~ 30%。以 HpD 为代表的混合卟啉类光敏剂属于第一代光敏剂, 它们的组分复杂, 各种成分在光动力损伤中的作用至今尚未弄清, 占药物总量 20% ~ 80% 以上的非活性成分不仅不能对病变的靶组织产生有效的光动力损伤作用, 反而成为导致正常组织发生光敏反应的祸首。因此, 第一代光敏剂的组织选择性和光动力损伤强度的稳定性都很差, 并且容易引起皮肤光过敏反应, 避光

时间长。此外,混合卟啉类光敏剂的吸收光谱在红光部分的吸收带很弱,不能很好地吸收红光,治疗深度不够,也影响其临床疗效。第二代光敏剂:第二代光敏剂都是单体化合物,大多为卟啉类化合物的衍生物。(1) BPD-MA 是目前唯一被批准应用于临床的第二代光敏剂。于 2000 年被美国食品与药物管理局(FDA)批准试用于肿瘤和老年性黄斑变性的临床治疗。BPD-MA 的优点是能用于治疗人体内位置更深且更大的肿瘤组织;在靶组织内快速集中,在正常组织处快速清除,药物进入 5min 后即可进行光照,而不同于 HpD 要有 2d 等待时间;由于吸收快,清除也快,使其对皮肤的光过敏时间缩短为 1d,而 HpD 则要持续几周。其成品药物维替泊芬^[15](Verteporfin)是目前应用于眼科的唯一光敏剂。(2) 5-ALA^[16]是一种内源性光敏剂,其本身不具有光敏活性,它是从甘氨酸合成原卟啉 IX (PpIX),进而转化成亚铁血红素过程中的一种中间产物。PpIX 有很强的光敏活性,因为是细胞的正常成份,其毒性低,代谢快,避光时间只需 1~2d。PpIX 可在很多肿瘤细胞内选择性聚集,在胃肠道肿瘤内比周围组织浓度高 8~15 倍,在皮肤乳腺肿瘤内比周围正常组织高 10 倍左右。635nm 波长为 5-ALA 的最佳激发波长。自 Kennedy 等 1990 年将 5-ALA-PDT 试用于临床以来,它在临床上治疗皮肤癌、食管癌、胃肠道肿瘤、膀胱癌及肺癌的效果越来越得到肯定,逐步成为研究热点。(3) 血卟啉单甲醚(HMME)^[17]是一种单体卟啉,化学纯度可达 99.8%,在体内排泄快,对肿瘤细胞的体外光敏杀伤效率与 ALA 和 BPD-MA 相似。临床结果显示,血卟啉单甲醚的组织选择性好,疗效稳定,避光时间短,是一种理想的治疗鲜红斑痣和视网膜黄斑变性的光敏剂。

1.3 光源 目前用于 PDT 的光源发射器采用半导体激光器^[12]。半导体激光器的优势是轻便、价格低廉,可以生产多通道装置以满足非常复杂的 PDT 操作。

1.4 氧 光动力疗法的能量传递是通过光化学反应^[12,18]来完成的,即:处于基态(S_0)的光敏剂分子接受光照后跃迁为激发态(S_1),进而处于三重态(T_3)。一种好的光敏剂所需具备的基本特性是要有很强的系统间过渡能力,即能够很好地从 S_1 进入 T_3 。而处于 T_3 的光敏剂分子才能把能量传递给周围组织中的 O_2 ,使之激活成为能量更高的单线态氧,进一步产生细胞毒性作用。

2 光动力疗法的优缺点

光动力疗法并不针对 DNA 起作用^[12],所以能够反复进行而不会产生远期并发症。它是一种体外治疗^[19],安全有效,选择性好,主要攻击目标是光照区的病变组织,对病灶周边的正常组织损伤轻微,这种选择性的杀伤作用是许多其他治疗手段难以实现的。而在眼科疾病方面,治疗能在黄斑中心凹下进行,这也是许多其他治疗方法所不能达到的。光动力疗法最主要的副作用是光过敏^[19]。故治疗后 48h 内眼睛及皮肤应避免直接光照或暴露在室内的强光下。

3 光动力疗法治疗眼科疾病

3.1 年龄相关性黄斑变性 年龄相关性黄斑变性(age-related macular degeneration, AMD)是发达国家老年人口中导致视力丧失的首要因素,而在我国其发病率也逐渐上升。临床上,一般把 AMD 分为两大类型,即渗出性和萎缩性。而 PDT 主要用于治疗渗出性 AMD。PDT 之所以对渗

出性 AMD 起作用,是因其具有破坏血管的效应,即血管靶向光动力学效应。渗出性 AMD 基本病变是黄斑中心凹及周围区域出现脉络膜新生血管(choroidal neovascularization, CNV),经 PDT 治疗后,CNV 发生闭塞,局部的渗出及出血减少甚至消失,最佳矫正视力得到提高^[20]。渗出性 AMD 又细分为以下几种类型^[20]:(1)典型性(tAMD 出现视网膜下及视网膜色素上皮网状脉络膜新生血管);(2)水螅样脉络膜血管病变(PCV 眼底镜检查可见典型橘红色样突出,在吲哚青绿血管造影中染料呈现水螅样聚集);(3)视网膜血管瘤样增生(RAP 视网膜血管来源的血管在黄斑中心凹及周围形成血管瘤样的新生血管)。RAP 临床上比较少见,因其对治疗不敏感,故预后最差。一项比较 PDT 治疗典型性 AMD 与 PCV 疗效的多中心研究^[20]发现:总体来说,PCV 的患者预后比 tAMD 患者好。在 PCV 患者中,PDT 治疗后 12mo,最佳矫正视力提高,但 30mo 后最佳矫正视力无变化,主要是治疗后 12~30mo PCV 复发。在 tAMD 中,PDT 治疗后 12mo,最佳矫正视力几乎无变化,30mo 后最佳矫正视力变差。30mo 后,PCV 患者最佳矫正视力比 tAMD 患者好。由此可见,尽管已经证实使用维替泊芬行 PDT 治疗对 AMD^[18,20]、病理性近视^[21]所导致的 CNV 是有效且安全的,但是,治疗效果取决于病变的类型。CNV 按照荧光素血管造影结果分为以下几种类型^[22]:(1)典型性;(2)隐匿性:a 纤维血管性色素上皮脱离;b 不明来源的晚期渗漏;(3)混合性:a 典型性为主型;典型成分占病变区域的 50% 以上;b 轻微典型性;典型成分占病变区域的 50% 以下。在最新的 PDT 治疗 AMD 及其它疾病引起的 CNV 的指南^[23,24]中给出了 PDT 治疗的选择标准:(1)由 AMD 引起的 CNV(典型性为主型或隐匿性);(2)黄斑中心凹下或传统的激光光凝能够治疗的黄斑中心凹周围区域的 CNV;(3)由 AMD、病理性近视及其它原因引起的、治疗后结局好于没有治疗的 CNV;(4)远期视力的损害会影响患者生活质量的 CNV。排除标准不包括:病灶大小,除了 AMD 引起的隐匿性 CNV 病例;是否患高血压;是否接受过激光光凝治疗。指南还给出最佳 PDT 治疗时间为初次荧光素血管造影后的 1wk 内。治疗后,每 3mo 复查,若荧光素血管造影发现有渗漏,则需再次治疗。但若渗漏范围于治疗前相比,未发生改变或变小,应推迟再次治疗时间,特别是在黄斑中心凹处无视网膜下积液及荧光素渗漏的情况下。

3.2 眼部肿瘤 PDT 是逐渐趋向成熟的治疗肿瘤的一种新手段。在临床上,光动力学疗法及其与传统治疗手段联合应用治疗恶性肿瘤的技术已逐渐被接受。光动力学疗法除了可以引起直接细胞毒性效应,即细胞靶向光动力学疗法外,还具有破坏血管的效应,即血管靶向光动力学疗法。另外,光动力学疗法在局部诱发的非特异性炎症反应以及后期一系列免疫反应也有抑制和破坏肿瘤的系统性效应。目前的研究和应用的结果显示^[18],PDT 没有放疗和化疗那样明显的抑制机体免疫功能的副作用,相反,PDT 可能诱导有益于治疗的抗肿瘤免疫效应。有一些动物实验显示,体外 PDT 处理的肿瘤细胞裂解物具有免疫原性,可看作是一种有效的肿瘤疫苗,这种通过 PDT 作用产生的疫苗,较紫外线或放射线作用产生的疫苗具有更强的抗原性,能够诱发特异的 IFN 细胞并激活树突状细胞,并可明显地提高接种疫苗的动物的生存率。另外,利用高

度特异性的肿瘤单克隆抗体为载体,将光敏剂直接引导到肿瘤病灶内,也可增强光敏剂在肿瘤或病变细胞内的选择性分布。这种靶向光动力学疗法有助于特异性地杀伤肿瘤细胞,提高光动力学疗法的效率。光动力学疗法诱导的一系列免疫反应的重要性正逐渐得到认可和重视,其生物效应和抗肿瘤作用也是 PDT 研究中的一个重要课题。

3.2.1 结膜鳞状细胞癌 Irene 等对 3 例结膜鳞状细胞癌的患者行 1~3 次 PDT 治疗^[25],具体方法如下:静脉注射 6mg/m² 的维替泊芬,光照剂量:50J/cm²,注射药物后照射肿瘤 1min,随访 7~12mo。结果发现:治疗后 1wk,所有患者肿瘤血管发生闭塞,而正常的结膜血管形成。1mo 后,肿瘤发生衰退。其中 2 例患者在接受 1 或 2 次治疗后,在随访结束时,肿瘤完全消失。另 1 名患者因肿瘤已侵犯大面积的结膜及角膜,只有接受治疗区域的肿瘤发生衰退。由此可见,PDT 在治疗结膜鳞状细胞癌上具有一定的价值,但大样本及远期疗效的观察还有待进行。

3.2.2 眼睑基底细胞癌 Puccioni 等^[26]对 16 例眼睑基底细胞癌患者行 PDT 治疗,选择标准:肿瘤距离睑板至少 3mm;因全身情况差而未行手术治疗;边界不清的复发肿瘤。治疗方法:用含 M-ALA 的膏状物涂抹肿瘤所在部位的皮肤,4h 后用波长 632nm 的光、剂量为 80J/cm² 照射。随访 5a 发现:13 例患者肿瘤完全临床治愈,2 例患者对治疗无反应,1 例患者复发,且患者对治疗有很好的耐受性,而副作用较少。

3.2.3 脉络膜血管瘤 脉络膜血管瘤是一种比较罕见的脉络膜良性的血管肿瘤^[27,28],有局限型及弥散型两种。一般来说,当脉络膜血管瘤导致视网膜下积液及渗出性视网膜脱离影响到黄斑中心凹时才会出现症状,患者通常由于上述原因影响视力而就诊。而无症状的脉络膜血管瘤则无需治疗。然而,当脉络膜血管瘤出现症状时,即使得到充分治疗,预后视力仍然很差。根据一项多中心的研究^[29],88 名脉络膜血管瘤患者接受了 PDT 治疗。结果显示:平均 86.3% 患者视力提高,11.3% 视力无变化,2.27% 视力下降,仅有 1 例因脉络膜下渗出及出血而导致严重视力下降。Singh 等^[27]对 PDT 治疗 10 例有症状的局限性脉络膜血管瘤患者的疗效评价。10 例患者中 7 例未接受其它治疗,2 例接受经瞳孔温热疗法(TTT)失败,1 例接受外部放射治疗失败。方法:静脉内注射维替泊芬 6mg/m²,照射量 50J/cm²,照射 5min。结果:10 例患者肿瘤均发生衰退,视网膜下积液吸收,造影结果显示脉络膜血管减少。80% 患者视力提高或无变化,视力下降主要是因为延误治疗,脉络膜发生萎缩所致。

3.2.4 视网膜母细胞瘤 传统的治疗视网膜母细胞瘤的方法,如冷冻、化疗、放疗等效果不理想,大部分患儿最终还是面临眼球摘除,甚至死亡。而 PDT 的快速发展,无疑为 RB 的治疗开创了一个全新的局面。Stephan 等^[30]发现:用维替泊芬-PDT 治疗视网膜母细胞瘤,能够有效地杀灭原发性的肿瘤细胞,甚至是抗化疗药物的肿瘤细胞,从而保证了疗效。

3.3 中心性浆液性脉络膜视网膜病变 Jose 等研究发现:PDT 治疗中心性浆液性脉络膜视网膜病变,能提高最佳矫正视力、减少视网膜下积液、使黄斑中心凹的厚度变薄,没有 1 例出现严重的视力下降及并发症^[31]。Michele 等比较了用标准量^[32]:50J/cm² 与低量:25J/cm² 的光照治疗中心

性浆液性脉络膜视网膜病变的疗效,结果发现:在大多数患者,两组视力都能随视网膜下积液的吸收而提高,但在低量组,脉络膜灌注不足的发生率低于标准量组,且产生的副作用更小。除了上诉疾病外,PDT 还用于眼睑增生性血管瘤^[33]、眼睑乳头状瘤^[34]等眼科疾病的治疗,也可应用于睫状体消融^[35]等治疗领域。

4 小结

PDT 作为一种新的治疗方法为肿瘤及其它疾病的治疗开创了一个全新的局面。在眼科疾病方面,PDT 因其安全、有效、副作用少而受到越来越多的重视。随着第二代光敏剂的发展,我们相信,PDT 将逐渐取代一些传统的方法,而应用于更多疾病的治疗。

参考文献

- 1 Moghissi K, Dixon K, Stringer M, et al. Photofrin PDT for early stage oesophageal cancer: long term results in 40 patients and literature review. *Photodiagnosis Photodyn Therapy* 2009;6(3-4):159-166
- 2 Maarten AM Wildeman, Heike J Nyst, Baris Karakullukcu, et al. Photodynamic therapy in the therapy for recurrent/persistent nasopharyngeal cancer. *Head and Neck Oncology* 2009;1(1):40
- 3 Samkoe KS, Chen A, Rizvi I, et al. Imaging tumor variation in response to photodynamic therapy in pancreatic cancer xenograft models. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;76(1):251-259
- 4 Fanjul-Vélez F, Salas-García I, Ortega-Quijano N, et al. Photochemical approach of photodynamic therapy applied to skin. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc* 2009;1:278-281
- 5 Stukavec J, Horak L, Duchac V, et al. Comparison of photodynamic therapy with phthalocyanine and photofrin in human colorectal carcinoma. *Neoplasma* 2008;55(2):127-129
- 6 Saczko J, Skrzypek W, Chwilkowska A, et al. Photo-oxidative action in cervix carcinoma cells induced by HPD - mediated photodynamic therapy. *Exp Oncol* 2009;31(4):195-199
- 7 Tang PM, Zhang DM, Xuan NH, et al. Photodynamic therapy inhibits P-glycoprotein mediated multidrug resistance via JNK activation in human hepatocellular carcinoma using the photosensitizer pheophorbide. *Mol Cancer* 2009;31(8):56
- 8 Muller PJ, Wilson BC. Photodynamic therapy of brain tumors-a work in progress. *Lasers Surg Med* 2006;38(5):384-389
- 9 Zawislak A, Donnelly RF, McCluggage WG, et al. Clinical and immunohistochemical assessment of vulval intraepithelial neoplasia following photodynamic therapy using a novel bioadhesive patch-type system loaded with 5-aminolevulinic acid. *Photodiagnosis Photodyn Ther* 2009;6(1):28-40
- 10 Panjehpour M, Coppola D, Overholt BF, et al. Photodynamic therapy of Barrett's esophagus: ablation of Barrett's mucosa and reduction in p53 protein expression after treatment. *Anticancer Res* 2008;28(1B):485-489
- 11 顾瑛,刘凡光,王开,等.光动力学疗法治疗鲜红斑痣 1216 例临床分析. *中国激光医学杂志* 2001;10(2):86-89
- 12 Zhu TC, Finlay JC. The role of photodynamic therapy (PDT) physics. *Med Phys* 2008;35(7):3127-3136
- 13 Wyld L, Reed MW, Brown NJ. Differential cell death response to photodynamic therapy is dependent on dose and cell type. *Br J Cancer* 2001;84(10):1384-1386
- 14 Huang Z, Chen Q, Luck D, et al. Studies of a vascular-acting photosensitizer, Pd-bacteriopheophorbide (Tookad), in normal canine prostate and spontaneous canine prostate cancer. *Lasers Surg Med* 2005;36(5):390-397
- 15 车宁,封宇飞,傅得兴,等.维替泊芬的药理和临床应用. *中国新药杂志* 2005;6(14):785-787
- 16 陈文晖.光动力学治疗药物 5-氨基酮戊酸的研究进展. *中国激光医*

学杂志 2005;14(6):375-384

17 于丽, 李晓原. 第二代光敏剂血卟啉单甲醚及其临床应用研究进展. 生物医学工程与临床 2005;11(6):365-368

18 黄正, 强永刚, 陈伟. 光动力学疗法诱导抗肿瘤免疫反应研究的进展. 中国激光医学杂志 2006;4(2):121-124

19 Jurklies B, Bornfeld N. The role of photodynamic therapy in the treatment of symptomatic choroidal hemangioma. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2005;243(5):393-396

20 Honda S, Kurimoto Y, Kagotani Y, et al. Photodynamic therapy for typical age-related macular degeneration and polypoidal choroidal vasculopathy: a 30-month multicenter study in Hyogo, Japan. *Jpn J Ophthalmol* 2009;53(6):593-597

21 Baba T, Kubota-Taniai M, Kitahashi M, et al. Two-year comparison of photodynamic therapy and intravitreal bevacizumab for treatment of myopic choroidal neovascularization. *Br J Ophthalmol* 2009; Epub ahead of print

22 王凯, 姜燕荣, 黎晓新, 等. 引起黄斑下脉络膜新生血管的几种常见疾病的光相干断层扫描图像特征分析. 中华眼底病杂志 2005;21(2):69-73

23 Verteporfin Roundtable 2000 and 2001 Participants. Guidelines for using verteporfin (visudyne) in photodynamic therapy to treat choroidal neovascularization due to age-related macular degeneration and other causes. *Retina* 2002;22(1):6-18

24 Verteporfin Roundtable Participants. Guidelines for using verteporfin (Visudyne) in photodynamic therapy for choroidal neovascularization due to age-related macular degeneration and other causes: update. *Retina* 2005;25(2):119-134

25 Barbazetto IA, Lee TC, Abramson DH. Treatment of conjunctival squamous cell carcinoma with photodynamic therapy. *Am J Ophthalmol* 2005;139(4):759-760

26 Puccioni M, Santoro N, Giansanti F, et al. Photodynamic therapy using methyl aminolevulinate acid in eyelid basal cell carcinoma: a 5-year follow-up study. *Ophthalm Plast Reconstr Surg* 2009;25(2):115-118

27 Singh AD, Kaiser PK, Sears JE, et al. Photodynamic therapy of circumscribed choroidal haemangioma. *Br J Ophthalmol* 2004;88(11):1414-1418

28 Huang S, Fabian J, Murray T, et al. Symptomatic circumscribed choroidal hemangioma undergoing PDT: VA outcomes. *Optom Vis Sci* 2009;86(3):286-289

29 Jurklies B, Bornfeld N. The role of photodynamic therapy in the treatment of symptomatic choroidal hemangioma. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2005;243(5):393-396

30 Stephan H, Boeloeni R, Eggert A, et al. Photodynamic therapy in retinoblastoma: effects of verteporfin on retinoblastoma cell lines. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2008;49(7):3158-3163

31 Ruiz-Moreno JM, Lugo FL, Armadá F, et al. Photodynamic therapy for chronic central serous chorioretinopathy. *Acta Ophthalmol* 2009;27(11):1-6

32 Reibaldi M, Cardascia N, Longo A, et al. Standard-fluence versus low-fluence photodynamic therapy in chronic central serous chorioretinopathy: a nonrandomized clinical trial. *Am J Ophthalmol* 2010;149(2):307-315

33 Sanchez CG, Caballero Chávez YV, Plazola S. Photodynamic therapy for palpebral and conjunctival proliferative vascular tumors: clinical case report. *Orbit* 2009;28(6):420-421

34 Dai T, Huang YY, Hamblin MR. Photodynamic therapy for localized infections--state of the art. *Photodiagnosis Photodyn Ther* 2009;6(3-4):170-188

35 Rivelles MJ, Bauml CR. Photodynamic therapy of eye diseases. *J Ophthalmic Nurs Technol* 2000;19(3):134-141