

DOSSIER THÉMATIQUE : LE CHOLANGIOMCARCINOME

Photothérapie dynamique et cholangiocarcinome : où en est-on ?

Photodynamic therapy and cholangiocarcinoma: where are we now?

Stéphane Leclaire¹, Richard Delcenserie²

1. CHU Charles Nicolle, Praticien Hospitalier, Responsable de l'Unité d'Endoscopie Digestive, Département de Gastroentérologie, 1, rue de Germont, F-76031 Rouen Cedex

2. CHU Amiens Nord, 1, Place Victor-Pauchet, F-80054 Amiens
Stephane.leclaire@chu-rouen.fr

■ Résumé

Le cholangiocarcinome non résectable reste grevé d'une mortalité très élevée avec une survie ne dépassant pas quelques mois. Cette mortalité est essentiellement due aux phénomènes septiques qui sont la conséquence de la cholestase chronique due à l'obstruction des voies biliaires. La priorité chez ces malades est donc de réaliser le meilleur drainage biliaire possible. Le traitement endoscopique ou radiologique palliatif par insertion de prothèse(s) biliaire(s) offre un bon drainage biliaire dont le bénéfice est souvent malheureusement transitoire, avec une récurrence des symptômes au bout de quelques mois.

La photothérapie dynamique (PDT) réalisée par voie endoscopique associée à l'insertion de prothèse(s) biliaire(s) représente

une nouvelle alternative dont les résultats très encourageants méritent une attention toute particulière dans ce contexte où les résultats des traitements oncologiques classiques tels que la radiothérapie et la chimiothérapie restent décevants. Récemment, deux études randomisées et contrôlées ont montré un gain de survie significatif lorsque le drainage endoscopique par stent est associé à la PDT, passant de 3 à 7 mois à 16 à 21 mois de survie médiane. Ces bons résultats doivent maintenant être confirmés par de plus larges études randomisées, mais positionnent, d'ores et déjà, la PDT comme un « standard » à considérer dans le traitement palliatif du cholangiocarcinome non résectable.

Mots-clés

Photothérapie dynamique, Cholangiocarcinome, Traitement palliatif

■ Abstract

Unresectable cholangiocarcinoma is associated with a very high mortality, with an overall survival of only few months. This mortality is mainly due to chronic angiocholitis which is the consequence of the biliary tract obstruction. In these patients, priority must be given to the best biliary drainage to avoid septic complications. Endoscopic or radiologic biliary drainage by plastic or metallic stent offers a good biliary drainage but is unfortunately associated with a recurrence of symptoms within a few months.

Photodynamic therapy (PDT) performed by endoscopy associated with the insertion of biliary stents is a new treatment

yielding very good results, which deserve a very special attention in unresectable cholangiocarcinoma, given the disappointing results of classical oncologic treatments such as radiotherapy or chemotherapy. Recently, two randomized and controlled studies showed a significant benefit on overall survival when biliary drainage by stenting is associated with PDT, with an overall survival evaluated to 3-7 months vs 16-21 months. These good results must be confirmed by larger studies, but they already position PDT as a "standard" to be considered in the palliative treatment of unresectable cholangiocarcinoma.

Keywords

Photodynamic therapy, Cholangiocarcinoma, Palliative treatment

■ Introduction

Les patients atteints de cholangiocarcinome (CC) non résécable ont, dans la plupart des séries, une survie de quelques mois tout au plus [1]. Actuellement, le traitement palliatif le plus couramment mis en œuvre chez ces malades est l'insertion de prothèse(s) biliaire(s) par voie endoscopique ou radiologique, le but étant d'assurer le meilleur drainage possible des voies biliaires. En effet, l'ictère et les angiocholites à répétition survenant chez les malades non drainés sont, en majeure partie, responsables du décès prématuré de ces malades, et sont associés à une dénutrition et une altération importante de la qualité de vie. Depuis maintenant plusieurs années, un traitement associé au drainage biliaire par prothèses semble émerger avec des résultats très intéressants sur la survie, la qualité du drainage et la qualité de vie des malades atteints de CC non résécable : il s'agit de la photothérapie dynamique (PDT). Le but de cette mise au point est de faire une synthèse des données de la littérature concernant le traitement du CC non résécable par prothèse(s) associé à la PDT et de préciser la place de la PDT dans la prise en charge des CC non résécables.

■ Importance du staging initial

Le seul traitement curatif du CC est, et reste à l'heure actuelle, la chirurgie [2]. C'est dire l'importance du staging initial de la tumeur, rendu particulièrement difficile par la situation anatomique du CC. Le plus souvent, le CC se présente sous la forme d'une lésion péri-hilaire, impliquant la voie biliaire principale et remontant, plus ou moins, sur les voies biliaires intrahépatiques, réalisant ce que l'on appelle communément « une tumeur de Klatskin ». Il peut aussi être multifocal, ou plus rarement n'impliquer que la voie biliaire principale ou les voies biliaires intrahépatiques.

Le staging local repose sur la tomodensitométrie pour mettre en évidence un éventuel envahissement vasculaire contre-indiquant la chirurgie, mais surtout sur l'IRM qui permet de préciser le stade de la tumeur en utilisant la classification de Bismuth-Corlette (Tableau 1). Le staging à distance repose sur le scanner thoraco-abdomino-pelvien, plus ou moins associé au PET-scan. Il est malheureusement parfois difficile de préciser les limites d'un CC sur les examens d'imagerie, et il n'est pas rare de devoir renoncer à une chirurgie d'exérèse curatrice en peropératoire devant une erreur de staging initial.

Tableau 1. Classification de Bismuth-Corlette

Type 1	Tumeur sous la convergence, sans l'atteindre
Type 2	Tumeur atteignant le plafond de la convergence
Type 3	Droit : atteint la convergence secondaire du canal droit Gauche : atteint la convergence secondaire du canal gauche
Type 4	Atteinte des deux convergences secondaires des canaux droit et gauche

■ Photothérapie dynamique : le rationnel

Le traitement du CC non résécable est palliatif et a pour objectifs la diminution ou la suppression des symptômes et la prolongation de la survie, tout en limitant les effets secondaires potentiellement engendrés par ce traitement tout en préservant au maximum la qualité de vie des patients. Le CC expose les patients à des symptômes difficilement tolérables au quotidien, tels que l'ictère, provoqué par l'envahissement des voies biliaires, et le prurit qui en résulte, mais aussi à un risque d'angiocholite pouvant compromettre la réalisation d'une chimiothérapie. Le traitement palliatif du CC devra donc assurer le meilleur drainage possible des voies biliaires obtenu avec le moins d'interventions. C'est la raison pour laquelle l'insertion de prothèse(s) dans les voies biliaires, que ce soit par voie endoscopique ou radiologique *per cutanée* était, jusqu'à présent, le traitement palliatif de référence des patients présentant un CC non résécable avec ictère cholestatique. Ce traitement, associé ou non à la chimiothérapie et/ou la radiothérapie, permettait d'observer une survie sans symptômes de quelques mois [3]. La préférence va désormais aux prothèses métalliques, couvertes ou non couvertes, qui assurent un meilleur drainage du fait d'un diamètre plus important et qui s'obstruent moins vite que les prothèses plastiques [4]. Malgré tout, la survie avec ces prothèses ne dépasse pas 4-6 mois [5]. En effet, malgré la qualité du drainage initial, la récurrence de l'ictère apparaît inéluctable, et les difficultés de pose de stents augmentent à chaque nouvelle insertion.

La première utilisation de la PDT dans le CC non résécable a eu lieu en 1991 [6]. Il s'agissait du cas isolé d'un malade porteur d'un CC non résécable avec un ictère majeur. La PDT lui fut administrée par voie endoscopique au cours d'une CPRE et le patient répondit de façon très satisfaisante au traitement avec une survie sans symptômes de plusieurs années. Au-delà de ce cas clinique exceptionnel, le concept d'application du laser sur une lésion obstructive non résécable située sur les voies biliaires est apparu par la suite comme une possibilité thérapeutique séduisante en association avec les prothèses biliaires, de façon à améliorer le drainage assuré par les stents en retardant la repousse tumorale grâce à la destruction engendrée par le laser. Après quelques mots sur la technique en elle-même, nous verrons quels sont les résultats obtenus chez les malades atteints de CC non résécable par l'association prothèse(s) biliaire(s)-PDT.

■ PDT

La technique

La technique repose sur la destruction de la tumeur intraluminaire par illumination par laser après photosensibilisation de la lésion. Brièvement, 48 à 72 heures avant le geste endoscopique, les malades ont une injection intraveineuse de photosensibilisant dérivé des porphyrines, le plus employé étant de loin le

porphymère sodique (Photofrin®, AXCAN-Pharma puis GENOPHARM depuis 2011) avec lequel la plupart des études ont été menées. La dose requise est de 2 mg/kg. Les cellules cancéreuses, à renouvellement plus rapide et richement vascularisées, vont capter préférentiellement le photosensibilisant. Le traitement consiste à illuminer la tumeur par laser au cours d'une CPRE standard après le drainage biliaire standard par prothèses, sous anesthésie générale, grâce à une fibre optique insérée à travers le canal opérateur et montée dans les voies biliaires, au contact de la tumeur. La fibre optique possède des extrémités distale et proximale radio-opaques, permettant de la placer précisément au contact de la tumeur. Il existe plusieurs longueurs de fibres optiques permettant de s'adapter à la longueur de la tumeur à traiter. La longueur d'onde du laser utilisé est de 630 nm, diffusant en lumière rouge, la puissance du laser est réglée à 180-200 J/cm. À cette puissance, la destruction cellulaire par laser peut aller jusqu'à 5 mm en profondeur. Le laser va déclencher, sur les cellules cancéreuses photosensibilisées, une photo-activation intracellulaire à l'origine de la production d'oxygène singulet et de radicaux libres, hautement cytotoxiques, qui vont détruire les cellules photosensibilisées, les conduisant à la mort cellulaire ou apoptose. Cette nécrose cellulaire est effective en 48 heures. Le traitement peut être renouvelé tous les 3 à 6 mois, dépendant de la clinique et des habitudes des équipes. La nécrose cellulaire en elle-même libère de multiples cytokines qui génèrent une réponse immunitaire avec, notamment, la libération d'IL-6 qui apparaît comme une cytokine centrale dans la croissance tumorale du CC [7,8]. La PDT pourrait donc trouver, à travers la modulation de la production d'IL-6, l'une des explications à son efficacité dans cette indication (Fig. 1,2).

Les résultats

Depuis la première utilisation de la PDT dans le CC non résectable en 1991, deux études randomisées ont été publiées, ainsi que plusieurs séries non contrôlées qui montraient toutes un bénéfice très net en termes de survie en faveur de l'utilisation de la PDT dans le CC non résectable [9-11]. Nous avons choisi de privilégier les publications portant sur des essais randomisés ; les conclusions que l'on peut en tirer étant beaucoup plus pertinentes que celles d'études non contrôlées ou rétrospectives.

Le premier essai randomisé est celui de Ortner *et al.* [12]. Avant toute chose, il faut noter que cet essai a été interrompu prématurément pour des raisons éthiques du fait d'un bénéfice très important en termes de survie dans le bras PDT. En effet, 39 malades seulement ont été randomisés contre les 70 initialement prévus. Cette étude très importante comparait les effets en termes de survie, de drainage biliaire et de qualité de vie, entre un bras comprenant des malades atteints de CC non résectable Bismuth III et IV traités par prothèse(s) biliaire(s) associée(s) à la PDT (n = 20), et un bras traité par prothèses biliaires seules (n = 19). La PDT était appliquée par CPRE avec une injection IV de Photofrin® à la dose de 2 mg/kg 48 heures avant l'endoscopie. La puissance du laser était réglée à 180 J/cm. La survie globale entre les deux groupes de malades était significativement différente avec un très net bénéfice en faveur du groupe traité par PDT + stent (16,3 mois vs 3,2 mois ; $p < 0,0001$). Le nombre moyen de séances de PDT était de 2,4 par malade traité. De plus, un bénéfice en termes d'efficacité de drainage biliaire était retrouvé dans le groupe PDT + stent avec des taux de bilirubine post-procédure significativement plus bas que dans le groupe

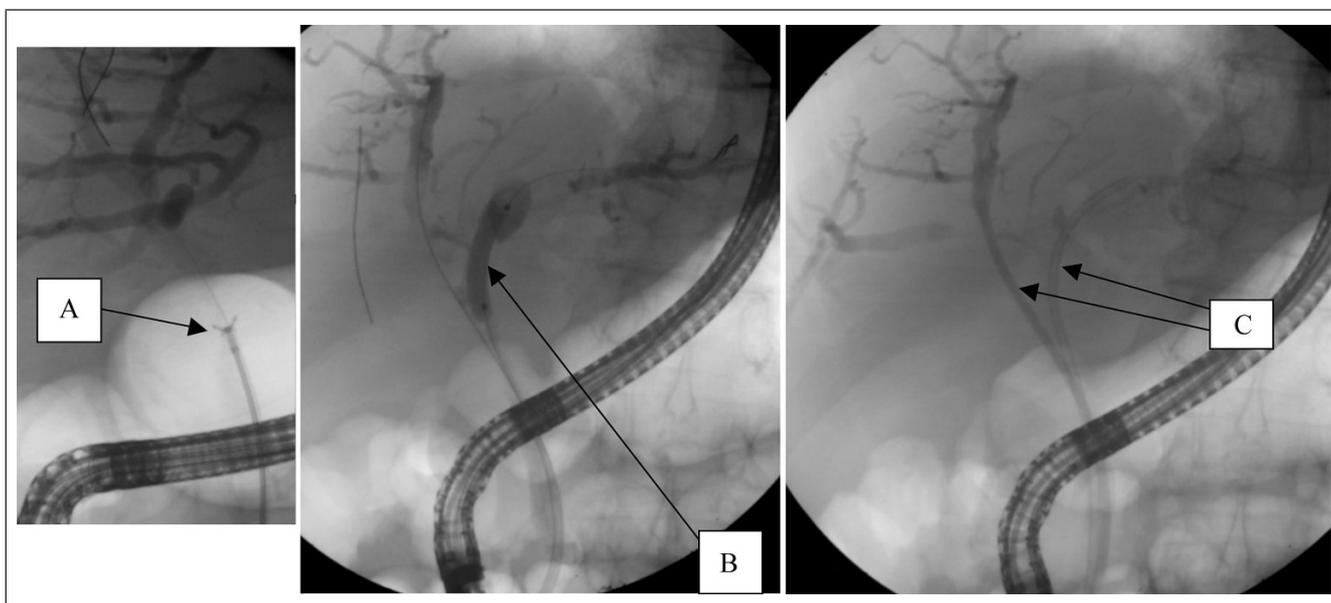


Figure 1

Exemple de séance de PDT

CPRE 1 : A : Biopsies – B : Dilatation si nécessaire – C : Insertion de prothèses (ici plastiques)
4 à 6 semaines plus tard : injection du photosensibilisant – Puis 48 heures après.

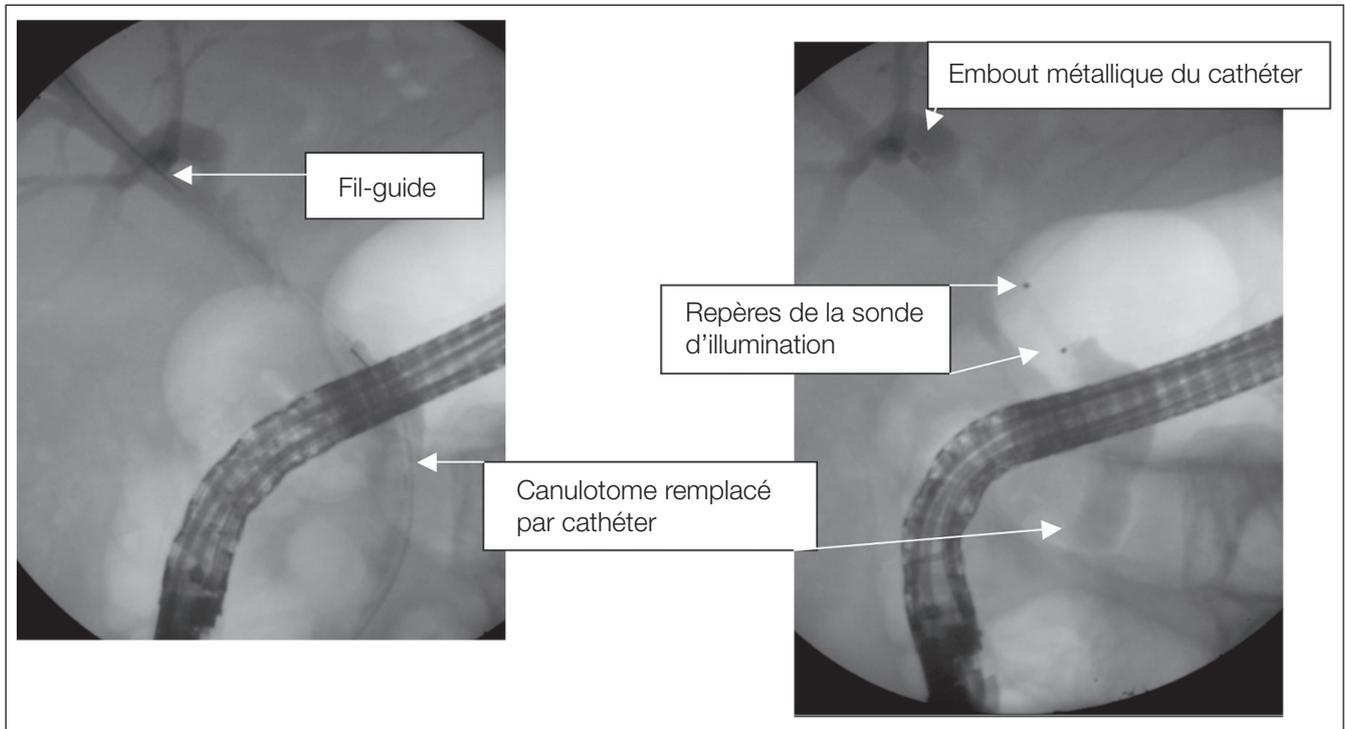


Figure 2

CPRE 2 : Ablation de la ou des prothèses – Insertion d'un fil-guide – Insertion d'une fibre LASER d'illumination – Illumination – Insertion de prothèses pour drainage

stent seul. Enfin, il existait également un bénéfice en termes de qualité de vie dans le groupe PDT + stent (amélioration de l'indice de Karnofsky), bénéfice qui n'existait pas dans le groupe stent seul. Les effets secondaires n'étaient pas différents entre les deux groupes, la photosensibilité ne survenait que chez 2 malades du groupe PDT + stent. Après l'arrêt prématuré de l'étude pour des raisons éthiques, Ortner *et al.* ont encore traité 31 malades par PDT + stent, retrouvant les mêmes résultats, avec une survie de 14 mois.

Deux ans après la publication de cette étude, Zoepf *et al.* ont publié leur propre série, comprenant 32 malades présentant un CC non résécable Bismuth IV randomisés en deux groupes, le premier traité par PDT + stent et le second par stent seul [13]. Là encore, le bénéfice était significatif en termes de survie, 21 mois pour le groupe PDT + stent vs 7 mois pour le groupe stent seul ($p = 0,01$). Il n'y avait pas, dans cette étude, de différence significative de qualité de vie entre les deux groupes. Il existait, en revanche, un taux plus élevé d'angiocholites post-procédure dans le groupe PDT + stents, mais cette différence restait non significative et disparaissait après l'introduction d'un traitement systématique de 14 jours par antibiothérapie après la procédure.

Ces résultats provenant de deux essais prospectifs randomisés positifs incitent fortement à utiliser, en première intention, l'association PDT + prothèses biliaires chez les malades atteints de CC non résécables du hile ou de la VBP. C'est la raison pour laquelle, on peut se demander pourquoi ce standard ne s'est pas encore

imposé dans cette indication de manière indiscutable. La disponibilité de la technique de PDT, encore confidentielle en France, et le coût non négligeable du Photofrin®, peuvent être de premiers éléments de réponse. Il n'en demeure pas moins que les survies observées chez les patients traités par PDT + stents dans les deux essais randomisés précités [12, 13] sont les survies les plus longues obtenues dans la littérature, à l'heure actuelle, chez des patients ayant un CC non résécable si on les compare à celles obtenues dans d'autres études évaluant l'intérêt d'une chimiothérapie ou d'une radiothérapie. Ces deux essais ont cependant inclus un faible effectif de patients par ailleurs très sélectionnés. Quant à la chirurgie des CC non résécables, sa morbidité est très importante et son intérêt clairement non démontré. L'étude de Matull *et al.* [14], souvent citée par les détracteurs de la PDT, ne fait que montrer la supériorité en survie d'une chirurgie d'exérèse R0 par rapport à un traitement palliatif par PDT + stent. Ceci était déjà connu, le traitement par PDT étant, par définition, un traitement palliatif réservé à des malades non résécables. De plus, les auteurs montrent que la survie des malades n'est pas différente lorsqu'ils sont traités par chirurgie R1 ou R2 ou par PDT + stent. Ceci serait, au contraire, un argument fort en faveur du traitement endoscopique seul lorsqu'une chirurgie non curative ne peut être raisonnablement obtenue ; la morbidité d'une telle chirurgie étant majeure comparée à celle d'une CPRE. Enfin, il s'agit d'une étude rétrospective sur près de 10 ans avec une population de malades étudiée très hétérogène, incluant des

malades avec CC de stades différents, résécables ou non, mais également 25 % de malades atteints de cancer de la vésicule biliaire qui n'ont pas le même pronostic et n'entrent pas dans le champ des possibilités thérapeutiques par endoscopie, que ce soit par PDT ou pose de prothèses. Cette étude ne peut légitimement pas être comparée aux deux essais prospectifs randomisés détaillés plus haut [12,13], et sa méthodologie ne permet, en aucun cas, de répondre à la question du bénéfice de la PDT en association au drainage biliaire.

En France, 49 malades ont été inclus dans une étude ouverte prospective, non contrôlée, présentée aux Journées Franco-phones d'Hépatogastroentérologie et d'Oncologie Digestive en 2007 [15]. Cette étude avait le mérite de montrer que la France n'était pas en retard sur ce traitement, mais l'absence de groupe contrôle ne permettait pas d'en tirer des conclusions définitives, ce d'autant qu'elle n'a jamais été publiée.

Récemment, l'étude Photostent-02, réalisée au Royaume-Uni et publiée uniquement à ce jour sous forme de résumé présenté à l'ESMO en 2010, est venue tempérer les excellents résultats des études de Ortner et Zoepf [16]. En effet, ayant inclus 92 malades, l'étude qui comparait la survie globale de malades porteurs d'un cholangiocarcinome non résécable ou métastatique traités par PDT + stents ou stents seuls, a montré une survie globale significativement diminuée chez les malades traités par PDT + stents (5,6 mois vs 8,5 mois ; $p = 0,027$). Cette constatation a conduit à l'arrêt prématuré de l'essai qui prévoyait l'inclusion de 240 malades. Ces résultats ne sont pas publiés à ce jour mais on peut, d'ores et déjà, noter que les malades ayant bénéficié de la pose de stents seuls ont reçu significativement plus souvent et plus rapidement de la chimiothérapie que ceux qui étaient traités par PDT + stents. Ceci est un premier facteur de confusion indiscutable. Bien entendu, il sera extrêmement intéressant de lire l'article dans son intégralité lorsqu'il sera publié, afin de comprendre les autres raisons de ces différences de résultats avec les papiers précédents.

■ Effets secondaires de la technique

Au-delà de son efficacité potentiellement intéressante, les effets secondaires d'un traitement des voies biliaires par PDT doivent être pris en compte car ils sont loin d'être négligeables. La photosensibilité, la sténose, l'infection par angiocholite sont les principales complications rencontrées avec ce traitement.

Les complications cutanées peuvent être assez fréquentes, atteignant 18 à 30 % selon les séries [17]. Toutefois, dans les études de Ortner *et al.* et Zoepf *et al.* [12,13], la photosensibilité ne dépassait pas 10 %. Il s'agit le plus souvent de brûlures s'apparentant à des coups de soleil, pouvant cependant s'avérer très sévères dans 5 à 7 % des cas (brûlures au deuxième voire troisième degré en cas d'exposition importante). La photosensibilisation dure 4 à 6 semaines. Pendant le mois qui suit l'injection du photosensibilisant, il est recommandé de ne pas s'exposer à la lumière du jour et d'éviter toute luminosité dépassant 200 lux. Si

le patient doit sortir durant cette période, il faut impérativement qu'il porte des lunettes de soleil, et une protection pour toutes les parties du corps exposées (gants, chapeau, pantalon...). Il est à noter que des dérivés de la mélanine, implantés en intradermique avant le traitement, pourraient donner des résultats très prometteurs en termes de photoprotection.

La sténose des voies biliaires, et l'angiocholite qui en est la conséquence, peut être immédiate ou retardée. Lorsqu'elle est immédiate, elle est due à l'inflammation des voies biliaires qui suit la procédure endoscopique et la nécrose due à l'action du laser. Toutefois, l'insertion d'une prothèse biliaire après la PDT devrait, en théorie, permettre d'éviter le développement d'une inflammation trop importante. Ceci reste purement théorique, l'intérêt du stent étant d'améliorer le drainage biliaire avec ou sans PDT, et étant lui-même associé à la survenue d'une angiocholite lorsqu'il est utilisé comme unique traitement palliatif dans 5 à 35 % des cas [12,18]. Il est à noter que Zoepf *et al.* ont montré un taux d'angiocholite important (25 %) après un traitement par PDT + stent, effet secondaire qui a totalement disparu après la mise en œuvre d'une antibiothérapie systématique de 14 jours après le traitement [13]. Il semble donc indispensable de prévenir la survenue d'une angiocholite dans les jours suivant la procédure par l'encadrement systématique du geste endoscopique par une antibiothérapie adaptée à l'environnement biliaire durant 15 jours.

À plus long terme, la sténose ou l'infection des voies biliaires peut provenir d'une sténose tumorale intra-prothétique ou survenant au-dessus ou en dessous de la lésion traitée et stentée. Une nouvelle procédure endoscopique apparaît alors indispensable (re-stenting +/- PDT).

Deux cas d'hémobilie mortels ont été décrits après un traitement des voies biliaires par PDT. Cependant, il s'agissait de patients ayant été traités par Foscan®, un dérivé des porphyrines différent du Photofrin® avec une pénétration dans les tissus largement supérieure à celle du Photofrin® [19]. Pour cette raison, il n'est actuellement pas recommandé d'employer cette molécule dans cette indication.

■ Conclusions et perspectives

À l'heure actuelle, deux études randomisées apportent des arguments indéniables en faveur de l'association PDT + stent dans le traitement du CC non résécable, à la fois en termes de survie (3 à 7 mois vs 16 à 21 mois), de qualité de drainage biliaire et de qualité de vie.

En France, de plus en plus de centres utilisent cette association comme traitement de référence des CC non résécables relevant d'un drainage, même si cette attitude n'est pas actuellement recommandée par le Thésaurus National de Cancérologie Digestive (<http://www.tncd.org>). Les limites actuelles de diffusion de ce traitement proviennent sans doute d'une part, de l'absence d'étude française ou européenne multicentrique qui permettrait de convaincre totalement les médecins en charge de ces malades, mais également de l'investissement non négligeable

que représente un traitement par PDT. En effet, un laser coûte à l'heure actuelle près de 40 000 euros, et chaque traitement par Photofrin® plusieurs milliers d'euros.

Les modalités de la PDT restent cependant à codifier [20]. Faut-il faire une seule séance de PDT au début du traitement ou faut-il recommencer à chaque nouveau drainage par prothèses ? Le Photofrin® est-il le meilleur dérivé possible des porphyrines ? La dose de 180-200 J/cm représente-t-elle le meilleur compromis entre l'efficacité et la toxicité ? Les effets secondaires (photosensibilité, sténose) peuvent-ils être systématiquement prévenus ?

Autant de questions qui pourraient être résolues par de nouveaux et plus larges essais prospectifs randomisés multicentriques évaluant, avec une méthodologie indiscutable et prenant en compte les traitements oncologiques (chimiothérapie essentielle) reçus en parallèle, la PDT + stent vs stent seul dans les CC biliaires non résécables.

■ Références

1. Polydorou AA, Cairns SR, Dowsett JF, et al. Palliation of proximal malignant biliary obstruction by endoscopic endoprosthesis insertion. *Gut* 1991;32:685-9.
2. Baer HU, Stain SC, Dennison AR, et al. Improvements in survival by aggressive resections of hilar cholangiocarcinoma. *Ann Surg* 1993;217:20-7.
3. Peters RA, Williams SG, Lombard M, et al. The management of high-grade hilar strictures by endoscopic insertion of self-expanding metal endoprotheses. *Endoscopy* 1997;29:10-16.
4. Kaassis M, Boyer J, Dumas R, et al. Plastic or metal stents for malignant stricture of the common bile duct? Results of a randomized prospective study. *Gastrointest Endosc* 2003;57:178-82.
5. Prat F, Chapat O, Ducot B, et al. A randomized trial of endoscopic drainage methods for inoperable malignant strictures of the common bile duct. *Gastrointest Endosc* 1998;47:1-7.
6. McCaughan JS, Mertens BF, Cho C, et al. Photodynamic therapy to treat tumors of the extrahepatic biliary ducts. A case report. *Arch Surg* 1991;126:111-3.
7. Mott JL, Gores GJ. Targeting IL-6 in cholangiocarcinoma therapy. *Am J Gastroenterol* 2007;102:2171-2.
8. Cheon YK, Cho YD, Moon JH, et al. Diagnostic utility of interleukin-6 (IL-6) for primary bile duct cancer and changes in serum IL-6 levels following photodynamic therapy. *Am J Gastroenterol* 2007;102:2164-70.
9. Berr F, Wiedmann M, Tannapfel A, et al. Photodynamic therapy for advanced bile duct cancer: evidence for improved palliation and extended survival. *Hepatology* 2000;31:291-8.
10. Dumoulin FL, Gerhardt T, Fuchs S, et al. Phase II study of photodynamic therapy and metal stent as palliative treatment for nonresectable hilar cholangiocarcinoma. *Gastrointest Endosc* 2003;57:860-7.
11. Kahaleh M, Mishra R, Shami VM, et al. Unresectable cholangiocarcinoma: comparison of survival in biliary stenting alone versus stenting with photodynamic therapy. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008;6:290-7.
12. Ortner ME, Caca K, Berr F, et al. Successful photodynamic therapy for nonresectable cholangiocarcinoma: a randomized prospective study. *Gastroenterol* 2003;125:1355-63.
13. Zoepf T, Jakobs R, Arnold JC, et al. Palliation of nonresectable bile duct cancer: improved survival after photodynamic therapy. *Am J Gastroenterol* 2005;100:2426-30.
14. Matull WR, Dhar DK, Ayaru L, et al. R0 but not R1/R2 resection is associated with better survival than palliative photodynamic therapy in biliary tract cancer. *Liver Int* 2011;31:99-107.
15. Boyer J, Maunoury V, Quentin V, et al. Résultats d'une étude multicentrique ouverte du traitement par Thérapie Photodynamique (Photofrin) de 49 malades avec un cholangiocarcinome. *Gastroenterol Clin Biol* 2007;31(hors série II):A262.
16. Pereira S, Hughes SK, Roughton M, et al. Photostent 02 ; Porfimer sodium photodynamic therapy plus stenting versus stenting alone in patients (pts) with advanced or metastatic cholangiocarcinomas and other biliary tract tumours (BTC): a multicentre, randomised, phase III trial. *Ann Oncol* 2010;21(Suppl.8):viii250-3.
17. Petersen BT, Chuttani R, Croffie J, et al. Photodynamic therapy for gastrointestinal disease. *Gastrointest Endosc* 2006;63:927-32.
18. Jeurnink SM, Siersema PD, Steyerberg EW, et al. Predictors of complications after endoscopic retrograde cholangiopancreatography: a prognostic model for early discharge. *Surg Endosc* 2011;25:2892-900.
19. Pereira SP, Ayaru L, Rogowska A, et al. Photodynamic therapy of malignant biliary strictures using meso-tetrahydroxyphenylchlorin. *Eur J Gastroenterol* 2007;19:479-85.
20. Allison RR, Zervos E, Sibata CH. Cholangiocarcinoma: an emerging indication for photodynamic therapy. *Photodiagnosis Photodyn Ther* 2009;6:84-92.