·综　　述·

光动力疗法治疗不可切除肝外胆管癌的研究进展

聂云贵[1]，朱博[2]，曹中杰[3]，王兵[4]

1. 湘雅常德医院普外科，湖南 常德 415000；2. 武汉科技大学附属天佑医院肝胆胰外科，湖北 武汉 430064；3. 鄂州市中心医院肝胆外科，湖北 鄂州 436000；4. 华中科技大学同济医学院附属同济医院胆胰外科，湖北 武汉 430030

［摘要］ 肝外胆管癌早期无特异症状，黄疸是最常见临床表现，临床诊断时多为进展期，不可切除比例较高，预后较差且缺少有效的姑息治疗手段。胆道支架减黄是标准的姑息治疗方式，但并未明显延长中位生存期。光动力治疗是一种药械联合技术，具有药物靶向性富集和光照靶向性激活的精准治疗特点，可协同胆道支架、手术、化疗、免疫治疗以提高疗效，具有可观的应用前景，可作为不可切除肝外胆管癌的一种有效局部治疗手段。

［关键词］ 胆管癌；姑息治疗；光动力；不可切除

［中图分类号］R657.4+3　［文献标识码］A　**DOI**：10.3969/j.issn.1003-5591.2024.04.012

Current researches of photodynamic therapy for unresectable extrahepatic cholangiocarcinoma

Nie Yungui[1], *Zhu Bo*[2], *Cao Zhongjie*[3], *Wang Bing*[4]

1. *Department of General Surgery, Xiangya Changde Hospital, Hunan Changde* 415000, *China*; 2. *Department of Hepatobiliary & Pancreatic Surgery, Affiliated Tianyou Hospital, Wuhan University of Science & Technology, Hubei Wuhan* 430064, *China*; 3. *Department of Hepatobiliary Surgery, Central Municipal Hospital, Hubei Ezhou* 436000, *China*; 4. *Department of Biliary & Pancreatic Surgery, Affiliated Tongji Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science & Technology, Hubei Wuhan* 430030, *China*

Corresponding author: *Wang Bing*, *Email*: 232088048@*qq.com*

［**Abstract**］ The most common symptom of extrahepatic cholangiocarcinoma is jaundice. Due to a lack of early special symptoms, most patients become inoperable at the time of an initial diagnosis. The prognosis of patients with advanced or unresectable extrahepatic cholangiocarcinoma is generally poor owing to ineffective palliative therapy. Stenting for bile duct drainage has been a standard procedure of relieving symptoms and improving quality-of-life. However, no significant improvement of median survival time is noted. Photodynamic therapy is a combination of photosensitizer and laser light. In conjunctions with biliary stenting, surgery and chemoimmunotherapy, targeted accumulation of photosensitizer in tumor tissues and accurate activation by laser light may further boost the curative efficacies. With bright application prospects, it may be employed as an effective local therapy for unresectable extrahepatic cholangiocarcinoma.

［**Key words**］ Bile duct cancer; Palliative therapy; Photodynamic therapy; Unresectable

胆管癌是一类起源于胆管上皮的相对少见的恶性肿瘤，可发生于胆道系统的任何节段，发病率呈逐年上升趋势，预后较差，5年平均生存率为5%～10%，根治性手术是当前唯一可能治愈胆管癌的手段[1]。由于胆管癌早期无特异症状、缺乏标准有效的早筛手段，狭窄的胆道解剖空间和毗邻重要的肝血管结构，大部分胆管癌确诊时已丧失根治性手术机会，其中位生存期小于6个月[2]。不可切除胆管癌常用姑息治疗手段包括胆道支架、射频消融（radiofrequency ablation，RFA）、光动力治疗（photodynamic therapy，PDT）、放疗、化疗、分子靶向治疗和免疫治疗，在临床上显现出一定的疗

作者简介：聂云贵，硕士，副主任医师，主要从事肝胆胰相关疾病的临床研究，Email：nierengui@126.com

通信作者：王兵，Email：232088048@qq.com

效[3]。PDT是利用特定波长光照射激发沉积于肿瘤组织中的光敏剂，产生活性氧物质，引起细胞损伤，导致肿瘤细胞凋亡或坏死，并继发抗肿瘤免疫反应的一种局部治疗方法，具有创伤小、毒性低、组织选择性好、适用性广、可重复治疗等特点，可协同手术、放化疗、免疫治疗以提高疗效。PDT于20世纪80年代早期首次用于食管癌的治疗，于1994年、2005年先后被日本和韩国批准作为浅表食管癌的姑息性治疗，并分别于1995年、1998年被美国食品药品监督管理局批准用于晚期食管癌的姑息治疗、早期支气管癌和阻塞性支气管肺癌的治疗，并在国内得到了应用和推广，临床效果显著[4-5]。随着光敏剂的研发、内镜技术的发展和多学科综合治疗理念的应用，PDT在胆管癌的姑息治疗地位日渐显现，是胆道射频消融治疗外的另一重要局部治疗手段，在胆管癌的治疗中逐步形成共识[6]。由于肝内胆管癌与肝外胆管癌（肝门部胆管癌及远端胆管癌）有明显不同的临床表现、病理组织特点及治疗策略，且PDT主要应用于肝外胆管癌，现重点就PDT在不可切除肝外胆管癌中的应用和研究进展进行总结。

一、PDT治疗不可切除肝外胆管癌的研究现状

黄疸、皮肤瘙痒、食欲差和腹痛是不可切除胆管癌的主要临床表现，胆道引流减黄是减轻症状、改善生活质量的标准治疗手段，但单纯的胆道引流并未控制肿瘤的生长。PDT作为一种局部治疗手段，通过经皮肝穿刺（percutaneous transhepatic, PTC）、内镜逆行胰胆管造影（endoscopic retrograde cholangiopancreatography, ERCP）、T管等途径，选择性作用于肿瘤病灶使其坏死，达到局部病灶控制和延长胆道通畅的目的，进而延长生存期[7]。亚太肝胆肿瘤协作专家共识于2013年推荐PDT作为不可切除肝门部胆管癌的姑息治疗手段[8]，中国抗癌协会于2015年制定的肝门部胆管癌规范化诊治专家共识中推荐PDT作为辅助治疗手段[9]。但在新近的胆道肿瘤美国国立综合癌症网络（NCCN）指南和欧洲肿瘤内科学会（ESMO）实践指南中并未明确推荐[10-11]，这可能与有关PDT的研究较少、证据不足、地域间治疗方法的选择差异性有关。

（一）PDT联合胆道支架与单纯胆道支架的疗效对比

胆道引流是不可切除胆管癌的主要姑息治疗手段，单纯胆道引流并不能控制肿瘤生长，常因肿瘤进展或胆道支架堵塞需频繁更换。一项前瞻性开放标签的随机对照研究发现PDT联合胆道支架治疗不可切除肝门部胆管癌可以明显延长生存时间（中位生存时间为493 d），相比单纯胆道支架治疗组（中位生存时间为98 d）具有显著的生存获益（$P<0.000\ 1$），以至于研究提前中止[7]。张筱凤团队前瞻性研究对比PDT联合胆道支架与单纯胆道支架治疗不可切除胆管癌，其中位生存时间为分别为13.8个月、9.6个月，6个月、1年生存率分别为91.7%、74.1%和58.3%、3.7%（$P<0.001$）[12]。并且随着治疗时间延长，PDT联合胆道支架组的Karnofsky功能状态评分（KPS）显著改善（$P<0.001$）。龚彪团队通过Meta分析纳入7篇对照PDT联合胆道支架与单纯胆道支架治疗胆管癌的研究，结果显示PDT联合胆道支架可以显著改善总体生存率，胆道引流效果和生活质量均有明显改善[13]。该结论亦得到最近一项Meta研究的确认[14]。奥地利PDT协作组一项回顾性研究[15]分析88例胆道恶性肿瘤梗阻病人（其中肝门部胆管癌79例）150次PDT治疗的数据后认为PDT安全有效，金属支架组通畅时间显著长于塑料支架组（269 d比62 d，$P<0.01$），中位生存时间自首次PDT始达12.4个月，自首次诊断始达15.6个月，且PDT的治疗次数是延长生存的唯一独立预测因素（$P=0.048$）。韩国一项单中心研究纳入了143例进展期肝门部胆管癌，其中72例采取PDT联合支架治疗策略，另外71例采取单纯支架治疗，结果表明PDT联合支架比单纯胆道支架生存获益更明显（$P=0.029$）[16]。PDT治疗前较低的胆红素水平、多次PDT次数和尽早开始的治疗是生存获益的保护因素，这是目前为止样本量最大的一项单中心回顾性研究。尽管上述众多研究显示PDT有较好的疗效，但一项多中心开放标签的III期随机对照研究显示，PDT联合胆道支架比单纯支架治疗局部进展或远处转移胆管癌的总体生存时间和无疾病进展状态更短，建议仅在临床实验内开展[17]。因此，尚需更多研究对此进行阐述，明确PDT的治疗价值。

（二）PDT联合化疗与单一化疗或PDT的疗效对比

吉西他滨联合顺铂化疗是胆管癌的标准化疗方案之一，总体生存时间达11.7个月，无进展生存期8.0个月，肿瘤控制率81.4%[18]。与化疗相比，单纯PDT在不可切除肝外胆管癌病人中有着效果相当的疗效[19]。另一项研究多亚组分析[20]表明单纯PDT与单纯化疗相比，中位生存时间更长（15个月比10个月），1年和2年生存率更高（66.8%比34.2%、37.1%比17.5%），但无显著的总体生存差异（$P=0.054$）。与单纯化疗相比，PDT联合化疗具有更长的总体生存时间（$P=0.022$）[19-20]。Wentrup等[21]回顾性研究发现PDT联合化疗相比单纯PDT治疗不可切除肝门部胆管癌具有更长的中位生存时间（520 d比374 d，$P=0.021$），1年生存率分别为88%、58%（$P=0.001$）。一项前瞻性临床研究[22]亦证实PDT联合口服氟尿嘧啶、S-1比PDT的生存获益更明显（17个月比8个月，$P=0.005$）。以上结果表明PDT联合化疗治疗不可切除肝门部胆管癌具有协同效应，效果要优于PDT或化疗的单一治疗。一项系统回顾性研究对此予以证实[23]。然而与以上结论不一致的是，Gonzalez-Carmona等[20]研究结果显示PDT联合化疗与PDT比较，PDT联合化疗组的中位生存时间更长（20个月比15个月），但在总体生存与1年生存率方面无显著差异（$P=0.727$）。另有研究[24]发现PDT联合化疗/放疗与PDT相比，中位生存期亦无显著差异（257 d比183 d，$P=0.20$）。研究结论不一致的原因可能与不可切除胆管癌的内涵不清有关（如肿瘤转移情况、局部肿瘤进展情况、肝功能不全、病人体质）。Gonzalez-Carmona等研究[20]亚组分析证实，因转移因素导致不可切除的胆管癌，PDT联合化疗比单纯化疗具有更好的生存获益（$P=0.014$）；因非转移性因素导致不可切除的胆管癌，PDT组与PDT联合化疗组间无显著生存差异（$P=0.872$）。因此，当胆管癌出现转移时，

PDT 联合化疗效果更优；对于局部因素导致的不可切除胆管癌，PDT 联合化疗可能不能让病人有更多获益。由于化疗方案的异质性、PDT 所使用光敏剂的种类不同、病例数少、不可切除胆管癌的内涵模糊，且多为单中心、回顾性研究等因素影响，尚需更高级别证据证实 PDT 联合化疗的临床疗效。然而，最近的一项关于比较 PDT 联合化疗与化疗治疗进展期肝门部胆管癌的疗效和安全性的 III 期前瞻性多中心随机对照临床研究（NCT02082522）由于低收益提前中止了研究[25]。

（三）PDT 在肝外胆管癌治疗中新辅助和术后辅助治疗的应用

R0 切除是唯一可能治愈胆管癌的手段，但术后复发率为 50%～76%，特别易于胆肠吻合口或肝内复发[26-27]。胆管癌具有纵向和横向浸润生长的特点，即使无局灶外转移时，也常因横向浸润肝动脉、门静脉和纵向浸润肝内二级及以上胆管导致失去根治手术机会。尤其在肝门部胆管癌中，近端胆管黏膜下层浸润可达 20 mm，是肝门部胆管癌 R1/R2 切除以至于预后不良的主要影响因素[28-29]。有研究[30-31]表明胆管癌姑息性 PDT 与行 R1/R2 切除病人具有相似的生存时间，1 年生存率分别为 51%、55%（P=0.52）。胆管癌 R1/R2 切除后缺乏有效的再干预手段，PDT 用于胆管癌术后辅助治疗显示了前景可观的临床效果。一项纳入 39 例肝外胆管癌术后复发的回顾性研究[32]显示，18 例接受经皮肝穿刺胆道引流术（PTCD）联合 PDT 进行治疗，21 例接受单纯 PTCD 治疗，PTCD 联合 PDT 治疗的病人中位生存时间更长（23 个月比 10 个月，P=0.000 01），生活质量更高（P < 0.05），且不良事件发生率相当。胆管癌沿胆管二级及以上分支纵向浸润生长是导致 R1/R2 切除的主要原因，采用新辅助化疗或局部治疗手段缓解胆管癌的上皮内进展或许能提高 R0 切除率。Witzigmann 团队首次将 PDT 用于因胆管轴向浸润进展而无法达到 R0 切除的 7 例肝门部胆管癌的新辅助治疗（Bismuth II 型 1 例、IIIa 型 2 例、IIIb 型 1 例、IV 型 3 例）[33]，结果表明 PDT 用于肝门部胆管癌安全可行，术后病理证实 7 例病人均达到了 R0 切除，胆管癌表面 4 mm 的肿瘤均被选择性破坏。并通过长期随访观察发现[34]，1、3、5 年生存率分别为 86%、57%、43%，与初始即可根治性切除肝门部胆管癌组疗效相当。尽管 PDT 用于胆管癌围术期的辅助治疗显现出令人欣喜的结果，但多为小样本、单中心研究，当前仍缺乏高级别证据。后续在开展 PDT 围术期治疗研究时，可重点关注 PDT 应用于二级胆管及以上分支上皮内扩散或潜在癌浸润的进展期肝门部胆管癌的降期治疗，以及术后胆管切缘阳性、吻合口复发等情况的辅助治疗。

（四）PDT 与 RFA 的疗效对比

胆道内射频消融是不可切除肝外胆管癌的另一局部治疗方式，其肿瘤破坏机制不同于 PDT。有研究[35-36]比较 RFA 与 PDT 治疗不可切除肝门部胆管癌的疗效和不良反应率，结果显示 PDT 治疗 14 d 后胆红素水平下降幅度不如 RFA，胆道支架更换率更高，在不良事件方面两者相当，总体生存率亦无显著差异。PDT 与 RFA 的疗效孰优孰劣尚无结论，还需更多研究进一步证实。

二、PDT 治疗不可切除肝外胆管癌的局限性

PDT 利用特定波长激发光照射肿瘤组织中沉积的光敏剂产生活性氧物质（$^1O_2$、H_2O_2、O_2^-、HO^-等）导致肿瘤细胞坏死或凋亡，还可诱导机体抗肿瘤免疫效应，具有药物靶向性富集和光照靶向性激活的精准治疗特点[5]。光敏剂、激发光的和肿瘤组织氧浓度是关系 PDT 疗效的 3 个核心元素。当前主流应用的光敏剂成分复杂、药物代谢动力学机制尚不十分明确、静脉给药沉积于非病变组织产生的光毒性以及昂贵的药剂费用是临床应用 PDT 时关注的重要问题。胆管癌纤维结缔组织丰富，相对乏血供，可导致肿瘤组织氧浓度及光敏剂浓度较低，同时胆道内胆汁可能削弱激发光源的穿透性[16,37]，导致活性氧产出低下，使得 PDT 的治疗深度局限在 4.0～4.5 mm[33]。甚至有研究指出亚致死剂量的 PDT 能激活肝门部胆管癌细胞的多种信号通路（HIF-1-、NF-κB-、AP-1-、HSF-）转录调控细胞的生存、增殖、能量代谢、抗毒性、炎症反应和代谢，不利于肿瘤治疗[38-39]。当前各研究使用 PDT 时采用的光敏剂类型、能量密度、照射时间均不相同[7,15-16,40]，缺乏 PDT 治疗效应优化试验研究，尚需进一步研究治疗肝外胆管癌时 PDT 最佳能量输出参数、光敏剂类型、治疗次数等问题。肝外胆管癌的 PDT 投送方式主要有 ERCP、PTC 和 T 管途径，精准的将光纤送抵病灶位置需要高超的内镜技术，尤其是不可切除肝门部胆管癌需要更加精准的病变胆管超选技术[41]，将大大限制 PDT 治疗的开展。PDT 治疗具有延时及持续性组织损伤效应，治疗后 48 h 可见组织充血及凝固型坏死，2 个月后可见大量坏死组织，在此期间坏死脱落组织容易堵塞胆道支架，导致反复胆管炎，需要较频繁的内镜下胆道支架更换[35,40]，增加病人痛苦和经济费用。

三、PDT 治疗不可切除肝外胆管癌的展望

PDT 是一种微创的肿瘤局部治疗手段，但光毒性、不十分理想的疗效、高成本和 PDT 投送技术的难度导致其在胆管癌治疗中被关注度较少，但其药物靶向性富集和光照靶向性激活的精准治疗特点符合精准医学理念。如今，在 PDT 光源性改进、光敏剂研发和光敏剂投送方式方面在不断研究和优化，如将激光光源改为能产生更长波长的 LED 光源，能按照一定几何形状和尺寸进行组装，以便更有效传递光；将光敏剂与疾病特异性的生物标志物（抗体、抗体片段、多肽、纳米颗粒等）组装成具有探针性质的光敏剂，增强其组织靶向性富集功能；如通过物理或化学方法增强光敏剂组织的渗透性[4]。一项前瞻性 II 期临床研究表明[42]，在不可切除肝门部胆管癌中，第二代光敏剂替莫泊芬光动力治疗是第一代光敏剂光动力疗法杀瘤深度的两倍，有更好的局部肿瘤控制及更少的 PDT 治疗次数和更高的 6 个月生存率（P<0.01）。光敏剂载药自膨式金属支架应用于胆管中可维持光敏剂活性至少 2 个月，允许重复的 PDT 治疗，并降低全身应用光敏剂的不良反应，具有可观的应用前景[43]。胆管癌术前病理诊断率低，应用内镜荧光显像技术检测胆道肿瘤组织沉积的光

敏剂可以提高诊断率和治疗效果已得到初步证实[44]。根据不同光敏剂的药物代谢动力学，确定胆管癌组织与临近组织的最佳浓度差的时间、精准监测肿瘤组织中的光敏剂沉积浓度和氧浓度，选择最佳PDT时间窗，将有利于提高PDT疗效。同时，运用薄层CT、MRI和3D虚拟重建技术评估肿瘤局部负荷，制定个体化的功率密度和照射时间，可望优化PDT治疗效果。PDT可诱导肿瘤抗原的释放，联合免疫检查点抑制剂有助于协同增强疗效[45-46]，有可能成为治疗不可切除胆管癌的一种有前途的治疗方法。

四、总结

不可切除胆管癌人群比例高，除胆道支架改善症状外，缺乏有效的局部治疗手段，前期的PDT相关研究已经显现出一定的疗效。在后续的应用与研究中应选择合适的病例，甄选出受益人群，同时应始终强调多学科综合治疗策略以最大程度改善病人生活质量和生存预后。随着PDT技术的发展和不断完善，PDT有望成为不可切除肝外胆管癌的一种理想治疗选择。

利益冲突　所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

[1] Doherty B, Nambudiri VE, Palmer WC. Update on the diagnosis and treatment of cholangiocarcinoma [J]. Curr Gastroenterol Rep, 2017, 19(1): 2. DOI: 10.1007/s11894-017-0542-4.

[2] Prachayakul V, Chaisayan S, Aswakul P, et al. Clinical characteristics and treatment outcomes of patients with unresectable cholangiocarcinoma in Thailand: are there differences dependent on stent type? [J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2013, 14(1): 529-532. DOI: 10.7314/apjcp. 2013. 14. 1. 529.

[3] Rizvi S, Khan SA, Hallemeier CL, et al. Cholangiocarcinoma - evolving concepts and therapeutic strategies [J]. Nat Rev Clin Oncol, 2018, 15(2): 95-111. DOI: 10.1038/nrclinonc. 2017. 157.

[4] 石霞飞，陈茜茜，车伯琛，等. 光动力疗法在治疗消化道肿瘤中的应用与研究进展[J]. 激光生物学报，2021，30(1)：1-14. DOI：10.3969/j.issn.1007-7146.2021.01.001.

[5] 中国抗癌协会肿瘤光动力治疗专业委员会. 呼吸道肿瘤光动力治疗临床应用中国专家共识[J]. 中华肺部疾病杂志(电子版)，2020，13(1)：6-12. DOI：10.3877/cma.j.issn.1674-6902.2020.01.002.

[6] 中华医学会外科学分会外科手术学组，中华医学会外科学分会胆道外科学组，中国医师协会外科医师分会胆道外科医师委员会. 胆管癌光动力治疗临床应用技术规范专家共识[J]. 中华外科杂志，2023，61(4)：265-276. DOI：10.3760/cma.j.cn112139-20230115-00023.

[7] Ortner MEJ, Caca K, Berr F, et al. Successful photodynamic therapy for nonresectable cholangiocarcinoma: a randomized prospective study [J]. Gastroenterology, 2003, 125(5): 1355-1363. DOI: 10.1016/j.gastro.2003.07.015.

[8] Rerknimitr R, Angsuwatcharakon P, Ratanachu-ek T, et al. Asia-Pacific consensus recommendations for endoscopic and interventional management of hilar cholangiocarcinoma [J]. J Gastroenterol Hepatol, 2013, 28(4): 593-607. DOI: 10.1111/jgh.12128.

[9] 中国抗癌协会. 肝门部胆管癌规范化诊治专家共识(2015)[J]. 中华肝胆外科外科杂志，2015，21(8)：505-511. DOI：10.3760/cma.j.issn.1007-8118.2015.08.001.

[10] NCCN. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology -Biliary Tract Cancers (2023 Version 2) [DB/OL]. (2023-05-10) [2023-07-15]. https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1517

[11] Vogel A, Bridgewater J, Edeline J, et al. Biliary tract cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up [J]. Ann Oncol, 2023, 34(2): 127-140. DOI: 10.1016/j.annonc.2022.10.506.

[12] Yang JF, Shen HZ, Jin HB, et al. Treatment of unresectable extrahepatic cholangiocarcinoma using hematoporphyrin photodynamic therapy: a prospective study [J]. Photodiagnosis Photodyn Ther, 2016, 16: 110-118. DOI: 10.1016/j.pdpdt.2016.10.001.

[13] Lu Y, Liu L, Wu JC, et al. Efficacy and safety of photodynamic therapy for unresectable cholangiocarcinoma: a meta-analysis [J]. Clin Res Hepatol Gastroenterol, 2015, 39(6): 718-724. DOI: 10.1016/j.clinre.2014.10.015.

[14] Mohan BP, Chandan S, Khan SR, et al. Photodynamic therapy (PDT), radiofrequency ablation (RFA) with biliary stents in palliative treatment of unresectable extrahepatic cholangiocarcinoma: a systematic review and meta-analysis [J]. J Clin Gastroenterol, 2022, 56(2): e153-e160. DOI: 10.1097/MCG.0000000000001524.

[15] Dolak W, Schwaighofer H, Hellmich B, et al. Photodynamic therapy with polyhematoporphyrin for malignant biliary obstruction: a nationwide retrospective study of 150 consecutive applications [J]. United European Gastroenterol J, 2017, 5(1): 104-110. DOI: 10.1177/2050640616654037.

[16] Cheon YK, Lee TY, Lee SM, et al. Longterm outcome of photodynamic therapy compared with biliary stenting alone in patients with advanced hilar cholangiocarcinoma [J]. HPB, 2012, 14(3): 185-193. DOI: 10.1111/j.1477-2574.2011.00424.x.

[17] Pereira SP, Jitlal M, Duggan M, et al. PHOTOSTENT-02: porfimer sodium photodynamic therapy plus stenting versus stenting alone in patients with locally advanced or metastatic biliary tract cancer [J]. ESMO Open, 2018, 3(5): e000379. DOI: 10.1136/esmoopen-2018-000379.

[18] Valle J, Wasan H, Palmer DH, et al. Cisplatin plus gemcitabine versus gemcitabine for biliary tract cancer [J]. N Engl J Med, 2010, 362(14): 1273-1281. DOI: 10.1056/NEJMoa0908721.

[19] Wu L, Merath K, Farooq A, et al. Photodynamic therapy may provide a benefit over systemic chemotherapy among non-surgically managed patients with extrahepatic cholangiocarcinoma [J]. J Surg Oncol, 2020, 121(2): 286-293. DOI: 10.1002/jso.25773.

[20] Gonzalez-Carmona MA, Bolch M, Jansen C, et al. Combined photodynamic therapy with systemic chemotherapy for unresectable cholangiocarcinoma [J]. Aliment Pharmacol Ther, 2019, 49(4): 437-447. DOI: 10.1111/apt.15050.

[21] Wentrup R, Winkelmann N, Mitroshkin A, et al. Photodynamic therapy plus chemotherapy compared with photodynamic therapy alone in hilar nonresectable cholangiocarcinoma [J]. Gut Liver, 2016, 10(3): 470-475. DOI: 10.5009/gnl15175.

[22] Park DH, Lee SS, Park SE, et al. Randomised phase II trial of photodynamic therapy plus oral fluoropyrimidine, S-1, versus photodynamic therapy alone for unresectable hilar cholangiocarcinoma[J]. Eur J Cancer, 2014, 50(7): 1259-1268. DOI: 10.1016/j.ejca.2014.01.008.

[23] Yu Y, Wang N, Wang YY, et al. Photodynamic therapy combined with systemic chemotherapy for unresectable extrahepatic cholangiocarcinoma: a systematic review and meta-analysis[J]. Photodiagnosis Photodyn Ther, 2023, 41: 103318. DOI: 10.1016/j.pdpdt.2023.103318.

[24] Talreja JP, Degaetani M, Ellen K, et al. Photodynamic therapy in unresectable cholangiocarcinoma: not for the uncommitted [J]. Clin Endosc, 2013, 46(4): 390-394. DOI: 10.5946/ce.2013.46.4.390.

[25] ClinicalTrials.gov. Efficacy and safety study of PDT Using Photofrin in unresectable advanced perihilar cholangiocarcinoma (OPUS) [EB/OL]. (2019-08-28) [2023-07-10]. https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02082522. 2019-8-28.

[26] Kobayashi A, Miwa S, Nakata T, et al. Disease recurrence patterns after R0 resection of hilar cholangiocarcinoma[J]. Br J Surg, 2010, 97(1): 56-64. DOI: 10.1002/bjs.6788.

[27] Jarnagin WR, Ruo L, Little SA, et al. Patterns of initial disease recurrence after resection of gallbladder carcinoma and hilar cholangiocarcinoma: implications for adjuvant therapeutic strategies[J]. Cancer, 2003, 98(8): 1689-1700. DOI: 10.1002/cncr.11699.

[28] Sakamoto E, Nimura Y, Hayakawa N, et al. The pattern of infiltration at the proximal border of hilar bile duct carcinoma: a histologic analysis of 62 resected cases [J]. Ann Surg, 1998, 227(3): 405-411. DOI: 10.1097/00000658-199803000-00013.

[29] Kawano F, Ito H, Oba A, et al. Role of Intraoperative Assessment of Proximal Bile Duct Margin Status and Additional Resection of Perihilar Cholangiocarcinoma: Can Local Clearance Trump Tumor Biology? A Retrospective Cohort Study[J]. Ann Surg Oncol, 2023, 30(6): 3348-3359. DOI: 10.1245/s10434-023-13190-3.

[30] 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[J]. Liver Int, 2011, 31(1): 99-107. DOI: 10.1111/j.1478-3231.2010.02345.x.

[31] Witzigmann H, Berr F, Ringel U, et al. Surgical and palliative management and outcome in 184 patients with hilar cholangiocarcinoma: palliative photodynamic therapy plus stenting is comparable to r1/r2 resection[J]. Ann Surg, 2006, 244(2): 230-239. DOI: 10.1097/01.sla.0000217639.10331.47.

[32] Chen ZX, Jiang XF, Xue P, et al. Long-term efficacy of percutaneous transhepatic cholangioscopy-guided photodynamic therapy for postoperative recurrent extrahepatic cholangiocarcinoma[J]. Photodiagnosis Photodyn Ther, 2022, 40: 103122. DOI: 10.1016/j.pdpdt.2022.103122.

[33] Wiedmann M, Caca K, Berr F, et al. Neoadjuvant photodynamic therapy as a new approach to treating hilar cholangiocarcinoma: a phase II pilot study[J]. Cancer, 2003, 97(11): 2783-2790. DOI: 10.1002/cncr.11401.

[34] Wagner A, Wiedmann M, Tannapfel A, et al. Neoadjuvant down-sizing of hilar cholangiocarcinoma with photodynamic therapy: long-term outcome of a phase II pilot study[J]. Int J Mol Sci, 2015, 16(11): 26619-26628. DOI: 10.3390/ijms161125978.

[35] Schmidt A, Bloechinger M, Weber A, et al. Short-term effects and adverse events of endoscopically applied radiofrequency ablation appear to be comparable with photodynamic therapy in hilar cholangiocarcinoma[J]. United European Gastroenterol J, 2016, 4(4): 570-579. DOI: 10.1177/2050640615621235.

[36] Strand DS, Cosgrove ND, Patrie JT, et al. ERCP-directed radiofrequency ablation and photodynamic therapy are associated with comparable survival in the treatment of unresectable cholangiocarcinoma[J]. Gastrointest Endosc, 2014, 80(5): 794-804. DOI: 10.1016/j.gie.2014.02.1030.

[37] Nanashima A, Isomoto H, Abo T, et al. How to access photodynamic therapy for bile duct carcinoma[J]. Ann Transl Med, 2014, 2(3): 23. DOI: 10.3978/j.issn.2305-5839.2014.03.04.

[38] Weijer R, Broekgaarden M, van Golen RF, et al. Low-power photodynamic therapy induces survival signaling in perihilar cholangiocarcinoma cells [J]. BMC Cancer, 2015, 15: 1014. DOI: 10.1186/s12885-015-1994-2.

[39] Weijer R, Clavier S, Zaal EA, et al. Multi-OMIC profiling of survival and metabolic signaling networks in cells subjected to photodynamic therapy[J]. Cell Mol Life Sci, 2017, 74(6): 1133-1151. DOI: 10.1007/s00018-016-2401-0.

[40] Li ZY, Jiang XF, Xiao H, et al. Long-term results of ERCP- or PTCS-directed photodynamic therapy for unresectable hilar cholangiocarcinoma[J]. Surg Endosc, 2021, 35(10): 5655-5664. DOI: 10.1007/s00464-020-08095-1.

[41] Zhou JJ, Xiong L, Liu W, et al. SpyGlass-guided photodynamic therapy for unresectable cholangiocarcinoma: a case report and review of the literature[J]. Front Oncol, 2022, 12: 890735. DOI: 10.3389/fonc.2022.890735.

[42] Wagner A, Denzer UW, Neureiter D, et al. Temoporfin improves efficacy of photodynamic therapy in advanced biliary tract carcinoma: a multicenter prospective phase II study [J]. Hepatology, 2015, 62(5): 1456-1465. DOI: 10.1002/hep.27905.

[43] Bae BC, Yang SG, Jeong S, et al. Polymeric photosensitizer-embedded self-expanding metal stent for repeatable endoscopic photodynamic therapy of cholangiocarcinoma[J]. Biomaterials, 2014, 35(30): 8487-8495. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2014.07.001.

[44] Shiryaev AA, Musaev GK, Levkin VV, et al. Combined treatment of nonresectable cholangiocarcinoma complicated by obstructive jaundice[J]. Photodiagnosis Photodyn Ther, 2019, 26: 218-223. DOI: 10.1016/j.pdpdt.2019.04.006.

[45] Song W, Kuang J, Li CX, et al. Enhanced immunotherapy based on photodynamic therapy for both primary and lung metastasis tumor eradication [J]. ACS Nano, 2018, 12(2): 1978-1989. DOI: 10.1021/acsnano.7b09112.

[46] Wang BF, Wang YP, Zhang T, et al. Photodynamic therapy combined with bimetallic stent in the treatment of gastric cancer with malignant duodenobiliary obstruction: a case report and literature review[J]. Transl Cancer Res, 2022, 11(7): 2425-2432. DOI: 10.21037/tcr-21-2651.

（收稿日期：2023-08-24）