



6ème Journée Paris – Ile-de-France
XXIème Journée du Trocadéro :
état de l'Art en Endoscopie Digestive
7 octobre 2006, Pavillon Dauphine, Paris

THERAPIE PHOTO-DYNAMIQUE DANS LE CANCER DE L'ŒSOPHAGE ET DANS LE CHOLANGIOCARCINOME. INDICATIONS ET PREMIERS RESULTATS.

Docteurs Jacques Etienne et Jean-Marc Canard,
Clinique du Trocadéro, Paris

PRINCIPE DE LA THERAPIE PHOTODYNAMIQUE (PDT)

PHOTOSENSIBILISATEURS

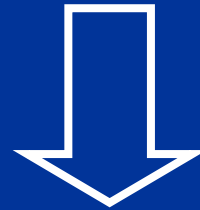
FOSCAN – PHOTOFRIN - ALA



DELAI

ILLUMINATION LASER

Diodes laser - Laser à colorant



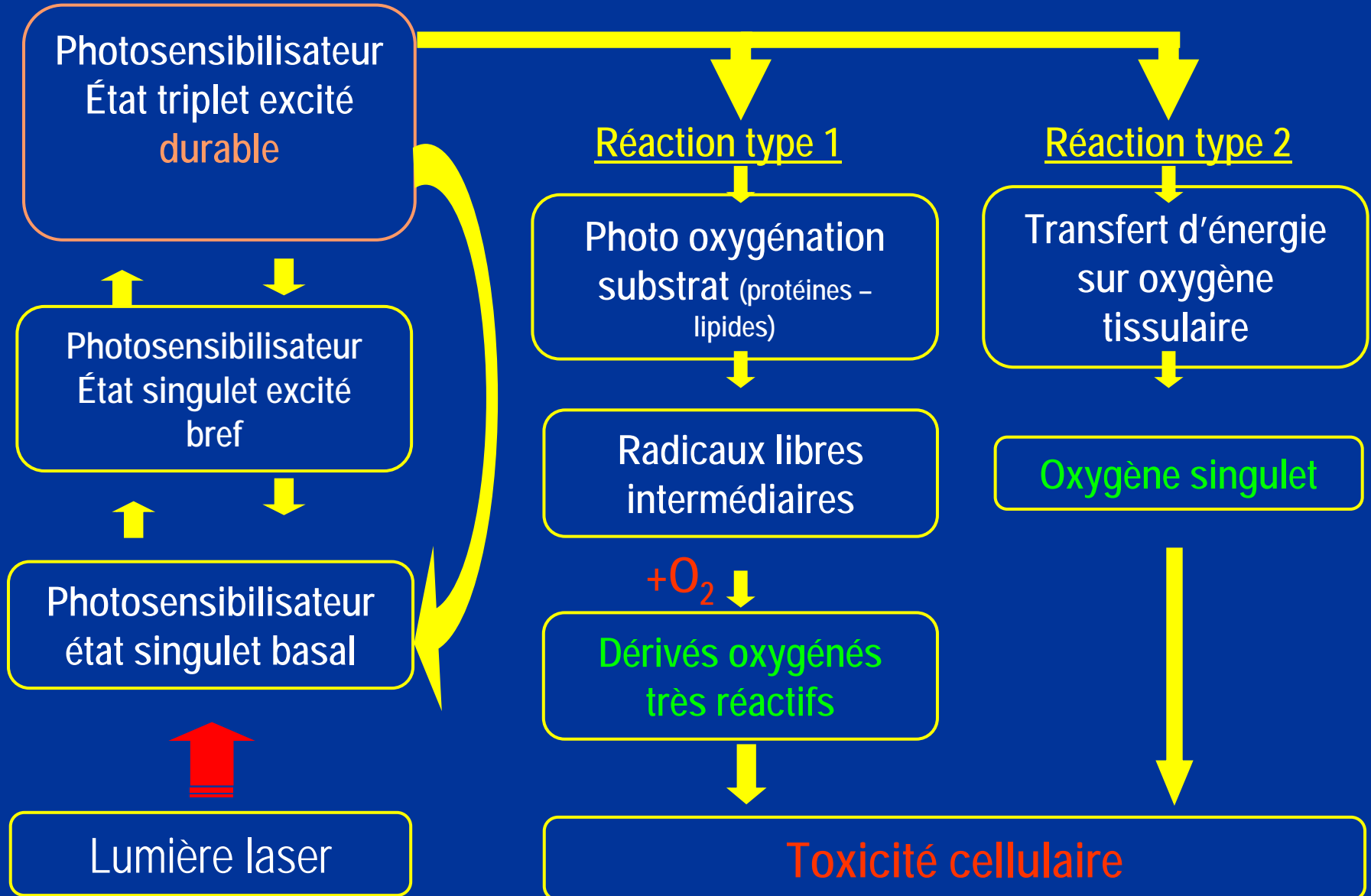
Effet photochimique



Nécrose cellulaire

EFFET PHOTOCHIMIQUE – MECANISMES

DOMMAGES CELLULAIRES DIRECTS → NECROSE CELLULAIRE - APOPTOSE



EFFET PHOTOCHIMIQUE – MECANISMES (suite)

DOMMAGES VASCULAIRES

Lésions de l'endothélium vasculaire
Phénomènes inflammatoires
Vasoconstriction



Nécrose tissulaire
par hypoxie

ACTIVATION DU SYSTEME IMMUNITAIRE

Libération de médiateurs
Endommagement de la microcirculation



Nécrose cellulaire
par anoxie

Thérapie photodynamique avec le Foscan ou le Photofrin
des dysplasies de haut-grade (DHG) et /ou
des cancers intra-muqueux (CIM) de l'œsophage
chez 38 malades

50 zones lésionnelles

Muqueuse de Barrett's n = 26

Muqueuse malpighienne n = 24

PROTOCOLE

Photosensibilisateur
FOSCAN

J - 4 FOSCAN IV

J - 0 IRRADIATION 514 nm

+

diffuseurs sectoriels fenêtrés

Photosensibilisateur
PHOTOFRIN

J - 2 PHOTOFRIN IV

J - 0 IRRADIATION 630 nm

+

diffuseurs sectoriels fenêtrés

SUIVI

Endoscopie avec biopsies

J7 - 2 - 3 - 6 - 12 - 18 - 24 mois et annuellement

Critères d'efficacité

disparition complète des lésions sur les biopsies

REPARTITION SELON LE PHOTOSENSIBILISATEUR

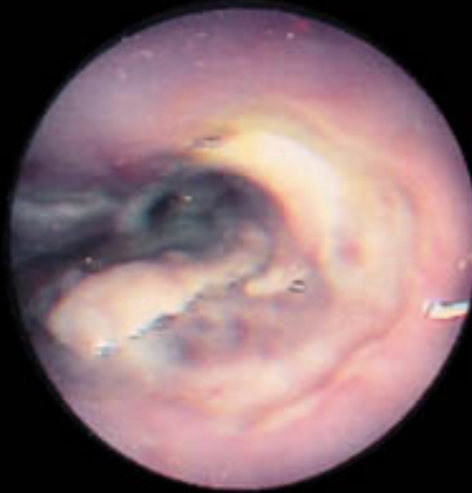
| | | FOSCAN | PHOTOFRIN | TOTAL |
|---|---------------------|--------|-----------|-----------|
| DHG / CIM sur muqueuse de Barrett's | Malades | 17 | 6 | 23 |
| | Zones lésionnelles* | 20 | 6 | 26 |
| DHG /CIM sur muqueuse malphigienne | Malades | 13 | 2 | 15 |
| | Zones lésionnelles* | 22 | 2 | 24 |

*Lésions visibles ou invisibles de type DHG et/ou CIM ne dépassant pas la musculaire muqueuse

Avant traitement

J : 7

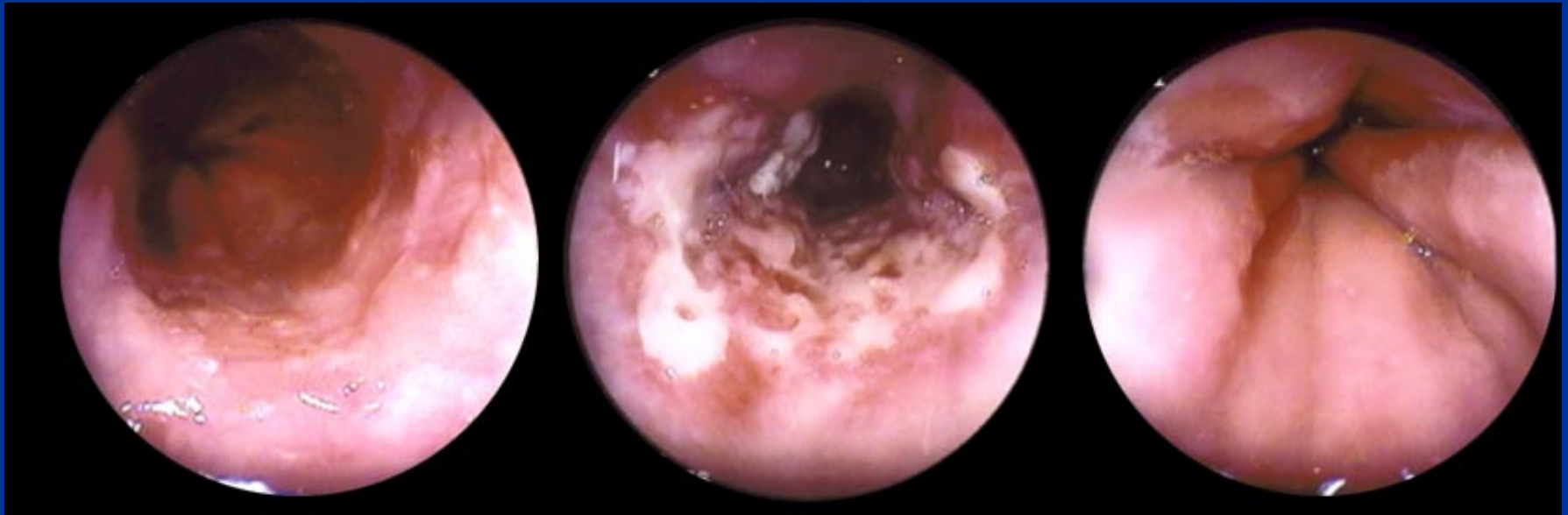
24 Mois après



Avant traitement

J : 7

40 mois après



TOLERANCE DE LA PDT AVEC LE FOSCAN ET LE PHOTOFRIN

DHG / CIM sur
muqueuse de Barrett's

DHG / CIM sur
muqueuse malpighienne

Photofrin
6 malades

Foscan
17 malades

Foscan
13 malades

Photofrin
2 malades

| | | | | |
|---|----|------------------------------------|---|---|
| 4 | 9 | ----- Douleur rétro-sternale ----- | 7 | 2 |
| 5 | 12 | ----- Odynophagie ----- | 9 | 2 |
| 2 | 2 | ----- Dysphagie ----- | 1 | |
| | 3 | ----- Crise de hoquet ----- | 2 | |
| | 1 | ----- Épanchement pleural ----- | 1 | |
| 2 | 3 | ----- Perte de poids ----- | 1 | |
| | 2 | -- Photosensibilisation cutanée -- | 4 | |
| ① | | ----- Sténose ----- | ④ | |

EFFICACITE

Adénocarcinomes sur muqueuse de Barrett's

| | FOSCAN | PHOTOFRIN | GLOBAL |
|---------|---------|-----------|---------------|
| Malades | 17 | 6 | 23 |
| Lésions | 20 | 6 | 26 |
| Succès | 16 / 20 | 6 / 6 | 23/26 88 % |

Ré-épithelialisation de la muqueuse de Barrett's traitée 95 %

EFFICACITE

Carcinomes epidermoïdes
sur muqueuse malpighienne

| | FOSCAN | PHOTOFRIN | TOTAL |
|---------|---------|-----------|-----------------|
| Malades | 13 | 2 | 15 |
| Lésions | 22 | 2 | 24 |
| Succès | 14 / 22 | 2 / 2 | 16 / 24 67 % |

Evolution liée au terrain

Groupe muq-Barrett

Malades : 23

Age moyen à l'inclusion: 68

Groupe muq-malphigienne

Malades : 15

Age moyen à l'inclusion : 61

Co-morbidité

17 %

-----Cancéreuse-----

53 %

35 %

-----Cardiovasculaire-----

33 %

17 %

-----Métabolique-----

20 %

30 %

Mortalité

53 %

89

----Age moyen au décès ----

64

SUIVI

```
graph TD; SUIVI --> Barrett[Groupe muq – Barrett's]; SUIVI --> Malphigienne[Groupe muq – malphigienne];
```

Groupe muq – Barrett's

Malades : 23 (12 /23 inopérables)

Recul moyen : 55 mois

Recul maximum : 109 mois

Groupe muq – malphigienne

Malades : 15 (12 /15 inopérables)

Recul moyen : 36 mois

Recul maximum : 132 mois

CONCLUSIONS

Comparaison des résultats à long terme

Groupe muq – Barrett
Recul max : 109 mois

Les succès ont été de **88%**
La disparition de la muqueuse de Barrett's a été de 95 %

Les lésions **non visibles** ont représenté la meilleure indication thérapeutique

La surveillance annuelle est essentielle

Groupe muq – malphigienne
Recul max : 132 mois

Les succès ont été de **67 %**
La comorbidité cancéreuse a été de 53% avec une mortalité prématurée de 53%

Les lésions planes visibles ou révélées par le lugol représentent la meilleure indication thérapeutique

Le risque de nouvelle localisation nécessite une surveillance annuelle de l'œsophage avec lugol et bi-annuelle pour les muqueuses ORL et bronchiques

Dans les deux groupes de cancers précoces
Le nombre limité de sténose est du à l'utilisation des diffuseurs sectoriels fenêtrés semi-circulaires.

INDICATIONS THERAPEUTIQUES DES DHG ET CIM DE L'OESOPHAGE

- La PDT représente l'indication principale :
 - pour les zones lésionnelles non-visibles en endoscopie standard détectées : - par les biopsies étagées sur l'œsophage de Barrett's
 - par lugol pour la muqueuse malpighienne
 - les DHG résiduelles non visibles détectées après mucosectomie
- la mucosectomie concerne :
 - toutes les zones lésionnelles visibles, planes, surélevées ou nodulaires d'un diamètre inférieure à 2 cm
 - elle permet de juger de l'extension en surface et en profondeur à l'examen histologique
- L'œsophagectomie est discutée:
 - si les lésions franchissent nettement la musculaire muqueuse
 - en cas de CIM multifocales très étendues sur œsophage de Barrett's long
 - en cas de lésions malpighiennes très étendues ou multifocales
 - en cas d'échec des thérapeutiques locales

APPLICATIONS DE LA THERAPIE PHOTODYNAMIQUE (PDT) AVEC LE PHOTOFRIN COMME TRAITEMENT ADJUVANT DES CHOLANGIOMES INOPERABLES

La PDT provoque par voie endoscopique une nécrose cellulaire susceptible de ralentir la progression tumorale

OBJECTIFS

Prolongation de la survie
Amélioration de l'indice de Karnofsky
Amélioration de la qualité de vie

Jean-Marc CANARD et Jacques ETIENNE

Clinique du Trocadéro. Paris

ETUDE PILOTE DU TRAITEMENT PALLIATIF PAR THERAPIE PHOTODYNAMIQUE (PDT) AVEC LE PHOTOFRIN DES CHOLANGIOMES INOPERABLES

8 malades

PDT + prothèses plastiques

Bismuth type II = 1 ; III = 5 ; IV = 2

PROTOCOLE

J0 : Photofrin IV 2mg/kg et maintien en lumière tamisée

J+2 : Retrait prothèses + illumination laser à 630 nm + remise prothèses

Changement des prothèses + traitement PDT tous les 3 mois

Changement de prothèses sans délai si obstruction ou cholangite

RESULTATS

Médiane de survie après la première PDT : 276 jours

Valeurs de la médiane de survie pour les prothèses seules dans la littérature : 47 à 127 jours

Nombre total de PDT : 19 Nombre moyen de PDT par malade : 2,4

ETUDE PROSPECTIVE RANDOMISEE OUVERTE MULTICENTRIQUE DU TRAITEMENT ADJUVANT PAR THERAPIE PHOTODYNAMIQUE (PDT) AVEC LE PHOTOFRIN DES CHOLANGIOMES NON RESECABLES

39 malades répartis en 2 groupes randomisés

PDT + prothèses plastiques doubles =
20
Bismuth type II = 0 ; III = 4 ; IV = 16

Prothèses plastiques doubles seules =
19
Bismuth type II = 2 ; III = 2 ; IV = 15

PROTOCOLE

J0 : Photofrin IV 2mg/kg
et maintien en lumière tamisée
J+2 : Retrait prothèses
+ Illumination laser à 630 nm
+ Remise prothèses

Changement des prothèses tous les 3 mois

Changement de prothèses plastiques sans délai si obstruction ou cholangite

ETUDE PROSPECTIVE RANDOMISEE OUVERTE MULTICENTRIQUE DU TRAITEMENT ADJUVANT PAR THERAPIE PHOTODYNAMIQUE (PDT) AVEC LE PHOTOFRIN DES CHOLANGIOMES NON RESECABLES

RESULTATS

PDT + prothèses plastiques doubles =
20

Prothèses plastiques doubles seules =
19

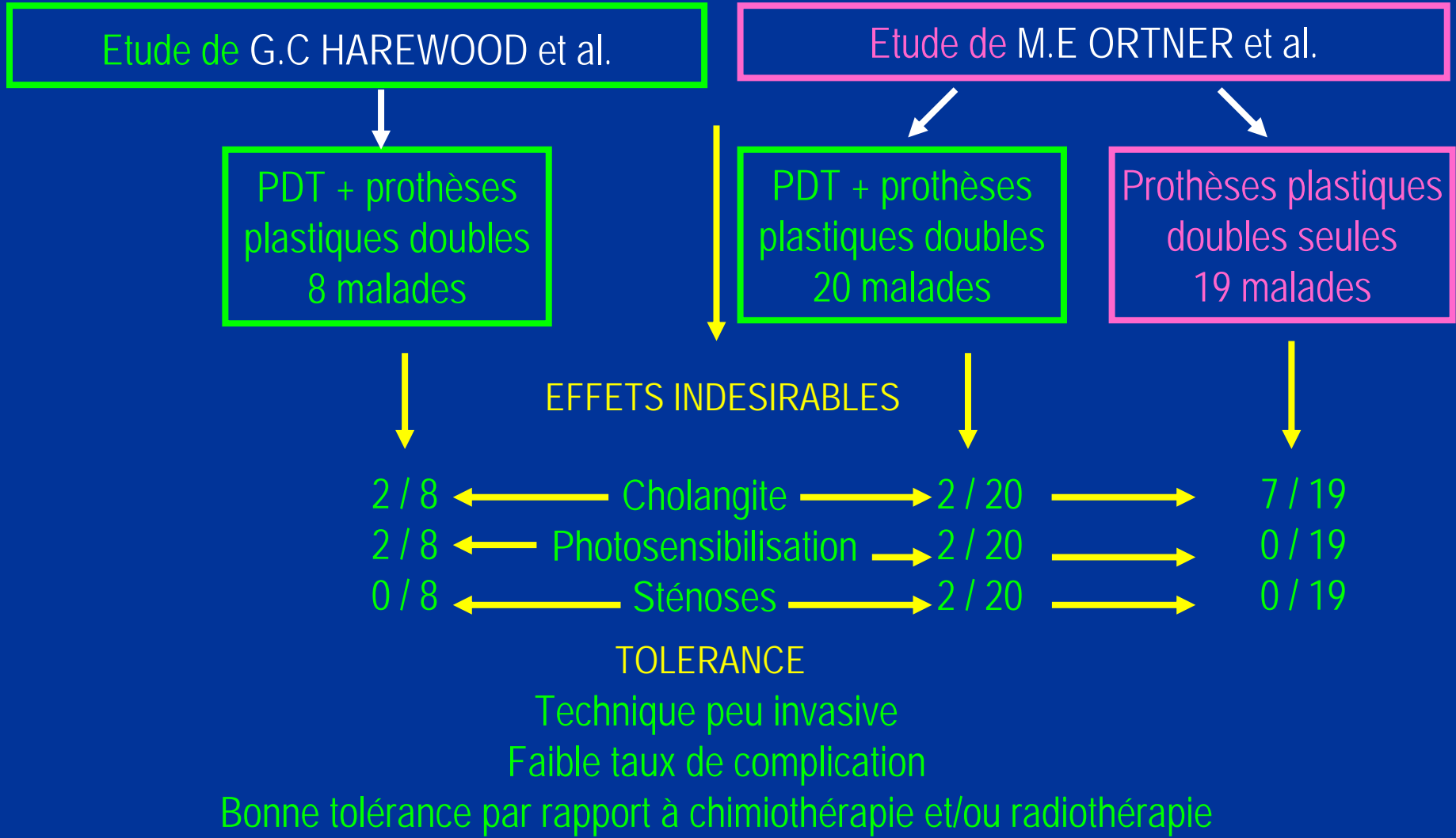
Médiane 493 jours (S) ← Espérance de vie → Médiane 98 jours

Amélioration (S) ← Qualité de vie → Peu d'amélioration

Amélioration (S) ← Karnofsky → Pas d'amélioration

Amélioration (S) ← Drainage biliaire → Peu d'amélioration

ETUDE PROSPECTIVE RANDOMISEE OUVERTE MULTICENTRIQUE DU TRAITEMENT ADJUVANT PAR THERAPIE PHOTODYNAMIQUE (PDT) AVEC LE PHOTOFRIN DES CHOLANGIOMES NON RESECABLES



CONCLUSION

- D'après les résultats des 2 études récentes présentées dans les cholangiocarcinomes inopérables l'adjonction à la pose de prothèses de séances de thérapie photodynamique avec le photofrin a apporté une amélioration notable de la durée et de la qualité de la survie
- L'étude limitée de Harewood et al sur 8 malades avec prothèses et PDT a montré des résultats en faveur d'une prolongation de la durée de survie
- L'étude randomisés plus complète de Ortnier et al sur 39 malades Prothèses doubles \pm PDT versus Prothèses doubles seules à démontré :
 - une augmentation significative de la médiane de survie et une amélioration de l'indice de Karnofsky et de la qualité de vie
- une diminution significative de la bilirubine dans le groupe prothèses + PDT

CONCLUSION

Les effets indésirables de la méthode sont modérés

La tolérance est bonne et supérieure à celle des autres traitements adjuvants comme la chimiothérapie ou la radiothérapie

La PDT avec le photofrin peut donc être présentée comme un adjuvant positif dans le traitement des cholangiocarcinomes inopérables