
Indication de la photothérapie dynamique (PDT) dans le traitement du cholangiocarcinome

DAVID KARSENTI
Hôpital Henri Mondor - Créteil

Le cholangiocarcinome (CK) est une pathologie de moins en moins rare dont le pronostic est mauvais. La survie médiane des patients ayant un CK est inférieure à 1 an [1,2]. Le seul traitement curatif est la résection chirurgicale, mais ne peut être envisagée que dans 20% des cas [3]. La survie à 5 ans des patients opérés dans un but curatif n'est malheureusement que de 20% en raison d'un taux de récidive élevé de 60 à 80% [4-6]. La survie des patients est essentiellement corrélée au stade de la tumeur, c'est à dire à l'extension dans les voies biliaires du CK (survie médiane à 2 ans de 15% pour les stades II et de moins de 5% pour les stades III/IV). La survie médiane des patients à tumeur jugée comme non résécable est inférieure à 1 an [7].

Dans la grande majorité des cas, la résection chirurgicale ne peut être envisagée et dans ce cas, la prise en charge thérapeutique des patients est double. D'une part elle consiste à assurer un drainage satisfaisant des voies biliaires, et d'autre part à limiter la progression tumorale.

DRAINAGE BILIAIRE :

Le bénéfice de la décompression biliaire est bien établi, en terme de survie et également de qualité de vie [8]. Le bénéfice d'une technique de drainage (unilatéral vs bilatéral ou prothèse plastique vs métallique) n'est pas clair bien qu'un drainage bilatéral sera réalisé si celui-ci est possible sans prendre de risque technique majeur.

TRAITEMENT ANTI-TUMORAL :

Chimiothérapie

Les traitements à visée anti tumoral du CK se sont révélés décevants.

La chimiothérapie utilisant longtemps du 5FU a de mauvais résultats (taux de réponse de l'ordre de 10-20%) [9] bien qu'elle ait montré un bénéfice en terme de qualité de vie [10]. Les associations de CT (5FU platine, ECF, Doxo Mitomicine C) n'ont pas apporté un bénéfice majeur au prix d'une plus grande toxicité (réponse objective de 15-45%, et survie médiane presque toujours inférieure à 1 an). Récemment l'association Capécitabine Gemcitabine (CapGem) a montré une survie médiane de 14 mois et un contrôle de l'évolution tumorale de 73% (régression 31%+ stabilité 42%) [7]. L'évolution préférentiellement locale (intra-hépatique) du CK a poussé certains auteurs à évaluer la CT intra artérielle, dont les résultats montraient une survie médiane à 13 mois et un contrôle local de 80% [11].

Radiothérapie

La radiothérapie ne s'est pas montrée d'une grande efficacité, avec une survie médiane de 10 mois, qu'il s'agisse d'un RT externe ou d'une brachithérapie interne [12-14]. Ce type de traitement alourdit également le nombre d'actes endoscopiques et la durée d'hospitalisation [14,15]. Pour cela et malgré la positivité de rares essais, la RT n'est pas pour l'instant retenue comme traitement anti tumoral de routine du CK.

PHOTOTHERAPIE DYNAMIQUE (PDT)

La thérapie photodynamique (PDT) repose sur l'administration d'un agent photosensibilisant par voie intraveineuse, qui inactif dans l'obscurité devient cytotoxique (toxicité membranaire) à la lumière pour le tissus cible (càd le tissus tumoral) dans lequel il est accumulé. Cet effet cytotoxique est du à une libération de radicaux de l'oxygène [16]. Le photosensibilisateur le plus utilisé dans le PDT du cholangiocarcinome est le Photofrin® (dérivé de l'hématoporphirine) [17]. L'exposition lumineuse se fait par voie endoscopique, au cours d'une CPRE pour changement de prothèse biliaire. La profondeur de la nécrose obtenue est de 4-6 mm. L'effet secondaire principal de ce traitement est la photosensibilisation qui persiste jusqu'à 4 à 6 semaines de l'injection. La tolérance de la PDT est pour cela bien supérieure à celle d'une RT et/ou CT. La PDT est un traitement local inactif sur les lésions envahissant en profondeur les tissus ou sur des adénopathies locales ou à distance, et n'est active que sur des tissus suffisamment vascularisés (nécessité d'une oxygénéation suffisante) [18].

En raison de ses caractéristiques d'action, la PDT a été proposée dans le traitement des tumeurs superficielles (ADK superficiel sur endobrachy-oesophage) et aux tumeurs à envahissement local par contiguïté et non en profondeur ou à distance, comme c'est le cas pour le CK. Les autres facteurs photosensibilisants comme l'acide delta amino levulinique ont rapporté des résultats moins intéressants en raison d'une trop faible pénétration tissulaire (<2mm) [19].

Après des premiers résultats prometteurs chez la souris, le premier cas fut publié chez l'homme en 1991 [20]. Puis des études non contrôlées portant sur la PDT dans le CK ont été publiées chez l'homme (Cf Tableau) [17, 21-28]. Les patients inclus dans ces études avaient des tumeurs étendues et non résécables (stade IV de Bismuth en général). Alors que la survie moyenne de ces patients est de 3 mois sans traitement complémentaire [29], ces études rapportaient pour la plupart d'entre elles des survies de 9 à 18 mois [17, 21-28]. La

PDT améliore de façon significative la qualité de vie des patients [17, 22, 30-31], et a également montré un bénéfice en terme de réduction de taille des sténoses biliaires [24].

La seule étude randomisée publiée comparant drainage endoscopique seul à drainage endoscopique associé à la PDT a confirmé l'amélioration très significative de la survie des patients bénéficiant de la PDT, différence tellement significative que l'étude a dû être interrompue précocement, sa poursuite étant jugée comme non éthique [31]. Cette étude impose la PDT comme traitement de première intention des CK localement étendus et non résécables.

Concernant les modalités de la PDT, le nombre de séances nécessaires n'est pas clairement établi (de 1 à 6 dans les différentes études publiées) (Cf tableau). La séance de PDT se fait au cours d'une CPRE pour changement de prothèse biliaire plastique. Le drainage par mise en place de prothèse métallique 1 mois après la PDT est faisable la plupart du temps si l'on décide de ne plus envisager de nouvelle séance de PDT [25].

De tels résultats ont même rapidement fait discuter par certains auteurs, l'indication de la PDT dans le traitement néoadjuvant du CK résécable chirurgicalement, avec pour ces auteurs un intérêt en terme de récidive locale post opératoire [32].

L'absence de dossier d'AMM limite en France l'utilisation de la PDT dans le cholangiocarcinome. La création d'un club français de PDT aura pour but d'accélérer l'accès à ce traitement et d'harmoniser la pratique de la PDT partout en France. En attendant que l'AMM soit obtenue dans cette indication, nous ne pouvons malheureusement avoir accès à ce traitement qu'après discussion et accord avec nos pharmaciens et administratifs.

TABLEAUX

ETUDES NON RANDOMISEES EVALUANT LA PDT DANS LE TRAITEMENT DU CK

	Photosensibilisant	Dose lumineuse	n	S médiane (mois)	Nombre de sessions
Ortner 1998	Photofrin®	180 J/cm	9	14,7	
Berr 2000	Photofrin®	242 J/cm	23	9,3	1 à 6
Ortner 2000	Photofrin®	180 J/cm	21	16,6	
Zoepf 2001	Photosan®	200 J/cm	8	4	
Rumalla 2001	Photofrin®	180 J/cm	6	-	2 env
Dumoulin 2003	Photofrin®	200 J/cm	24	9,9	1
Harewood 2005	Photofrin®	180 J/cm	8	9,2	2 env
Shim 2005	Photofrin®	160-240 J/cm	24	18,6	1 à 4

ETUDE RANDOMISEE EVALUANT LA PDT DANS LE TRAITEMENT DU CK

	Photosensibilisant	Dose lumineuse	n	S médiane
Ortner 2003	Photofrin®	180J/cm2	39	16,4 vs 3 mois

REFERENCES

1. Klempnauer J, Ridder GJ, Werner M,. What constitutes longterm survival after surgery for hilar cholangiocarcinoma? *Cancer* 1997;79:26-34.
2. Nakeeb A, Pitt HA, Sohn TA. Cholangiocarcinoma. A spectrum of intrahepatic, perihilar, and distal tumors. *Ann Surg* 1996;224:463-75.
3. Jonas S, Kling N, Guckelberger O, et al. Orthotopic liver transplantation after extended bile duct resection as treatment of hilar cholangiocarcinoma: first long-term results. *Transplant Int* 1998;206-8.
4. Yamamoto M, Takasaki K, Otsubo T, et al. Recurrence after surgical resection of intrahepatic cholangiocarcinoma. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2001;8:154-7.
5. Weber SM, Jarnagin WR, Klimstra D, et al. Intrahepatic cholangiocarcinoma: resectability, recurrence pattern and outcomes. *J Am Coll Surg* 2001;193:384-91.
6. De Groen PC, Gores GJ, La Russo NF, et al. Biliary tract cancers. *N Engl J Med* 1999;341:1368-78.
7. Knox JJ, Hedley D, Oza A, et al. Combining gemcitabine and capecitabine in patients with advanced biliary cancer: a phase II trial. *J Clin Oncol* 2005;23:2332-8.
8. Luman W, Cull A, Palmer KR. Quality of life in patients stented for malignant biliary obstructions. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1997;9:481-4.
9. Oberfield RA, Rossi RL. The role of chemotherapy in the treatment of bile duct cancer. *World Surg* 1988;12:105-8.
10. Glimelius B, Hoffman K, Sjoden PO. Chemotherapy improves survival and quality of life in advanced pancreatic and biliary cancer. *Ann Oncol* 1996;7:593-600.

11. Cantore M, Mambrini A, Fiorentini G, et al. Phase II study of hepatic intraarterial epirubicin and cisplatin, with systemic 5-Fluorouracil in patients with unresectable biliary tract tumors. *Cancer* 2005;103:1402-7.
12. KuvshinoffBW, Armstrong JG, Fong Y, et al. Palliation of irresectable hilar cholangiocarcinoma with biliary drainage and radiotherapy. *Br J Surg* 1995;82:1522-5.
13. Gonzalez D, Gouma DJ, Rauws EA, et al. Role of radiotherapy, in particular intraluminal brachytherapy, in treatment of proximal bile duct carcinoma. *Ann Oncol* 1999;4:215-20.
14. Bowling TE, Galbraith SM, Hatfield AR, et al. A retrospective comparison of endoscopic stenting alone with stenting and radiotherapy in non-resectable cholangiocarcinoma. *Gut* 1996;39:852-5.
15. Shinchi H, Takao S, Nishida H, et al. Length and quality of survival following external beam radiotherapy combined with expandable metallic stent for unresectable hilar cholangiocarcinoma. *J Surg Oncol* 2000;75:89-94.
16. Fingar VH, Wiemann TJ. Studies on the mechanism of photodynamic therapy induced tumour destruction. *Proc SPIE: Photodynamic Therapy Mechanism* 1990;1203:168-77.
17. Ortner MA, liebetruthJ, Schreibr S, et al. Photodynamic therapy of nonresectable cholangiocarcinoma. *Gastroenterology* 1998;114:536-42.
18. Nishioka NS. Drug, light, and oxygen: a dynamic combination in the clinic. *Gastroenterology* 1998;114:604-6.
19. Ortner MA, Dorta G. Photodynamic therapy in cholangiocarcinoma. *Acta Endoscopica* 2003;33:539-46.
20. McCaughey JS, Mertens BF, Cho CH, et al. PDT to treat tumors of the extrahepatic biliary ducts. *Arch Surg* 1991;126:111-3.

21. Berr F, Wiedmann M, Tannapfel A, et al. Photodynamic therapy for advanced bile duct cancer: evidenced for improved palliation and extended survival. *Hepatology* 2000;31:291-8.
22. Ortner MA. Photodynamic therapy of nonresectable cholangiocellular carcinoma. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2000;10:481-6.
23. Zoepf T, Jakobs R, Arnold JC, et al. Photodynamic therapy for palliation of nonresectable bile duct cancer – Preliminary results with a new diode laser system. *Am J Gastroenterol* 2001;96:2093-7.
24. Rumalla A, Baron T, Wang K, et al. Endoscopic application of photodynamic therapy for cholangiocarcinoma. *Gastrointest Endosc* 2001;53:500-4.
25. Dumoulin F, Gerhardt T, Fuchs S, et al. Phase II study of photodynamic therapy and metal stent as palliative treatment for non resectable hilar cholangiocarcinoma. *Gastrointest Endosc* 2003;57:860-7.
26. Wiedmann M, Berr F, Schiefka I, et al. Photodynamic therapy in patients with non-resectable hilar cholangiocarcinoma: 5-year follow-up of a prospective phase II study. *Gastrointest Endosc* 2004;60:68-75.
27. Harewood GC, Baron TH, Rumalla A, et al. Pilot study to assess patient outcomes following endoscopic application of photodynamic therapy for advanced cholangiocarcinoma. *J Gastroenterol Hepatol* 2005;20:415-20.
28. Shim CS, Cheon YK, Cha SW, et al. Prospective study of the effectiveness of percutaneous transhepatic photodynamic therapy for advanced bile duct cancer and the role of intraductal ultasonography in response assessment. *Endoscopy* 2005;37:425-433.
29. Prat F, Chapat O, Ducot B, et al. Predictive factors of survival of patients with inoperable malignant distal biliary strictures: a practical management guideline. *Gut* 1998;42:76-80.

30. Ortner M. Photodynamic therapy for cholangiocarcinoma. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2001;8:137-9.
31. Ortner MEJ, Caca K, Berr F, et al. Successful photodynamic therapy for non resectable cholangiocarcinoma: a randomised prospective study. *Gastroenterology* 2003;125:1355-63.
32. Wiedmann M, Caca K, Schiefke I, et al. Neoadjuvant photodynamic therapy as a new approach to treating hilar cholangiocarcinoma. A phase II pilot study. *Cancer* 2003;97:2783-90.