

Jean BOYER

La photothérapie dynamique

- connaître les principes et les nécessités techniques de la méthode
- savoir quelles sont les indications validées et celles en cours d'évaluation
- connaître les précautions de réalisation et les complications

Thérapie Photodynamique (PDT)

Jean Boyer

(CHU Angers)

PDT

- Principes du traitement
- Modalités pratiques
- Prévention des complications
- Indications et résultats

Principes de la PDT

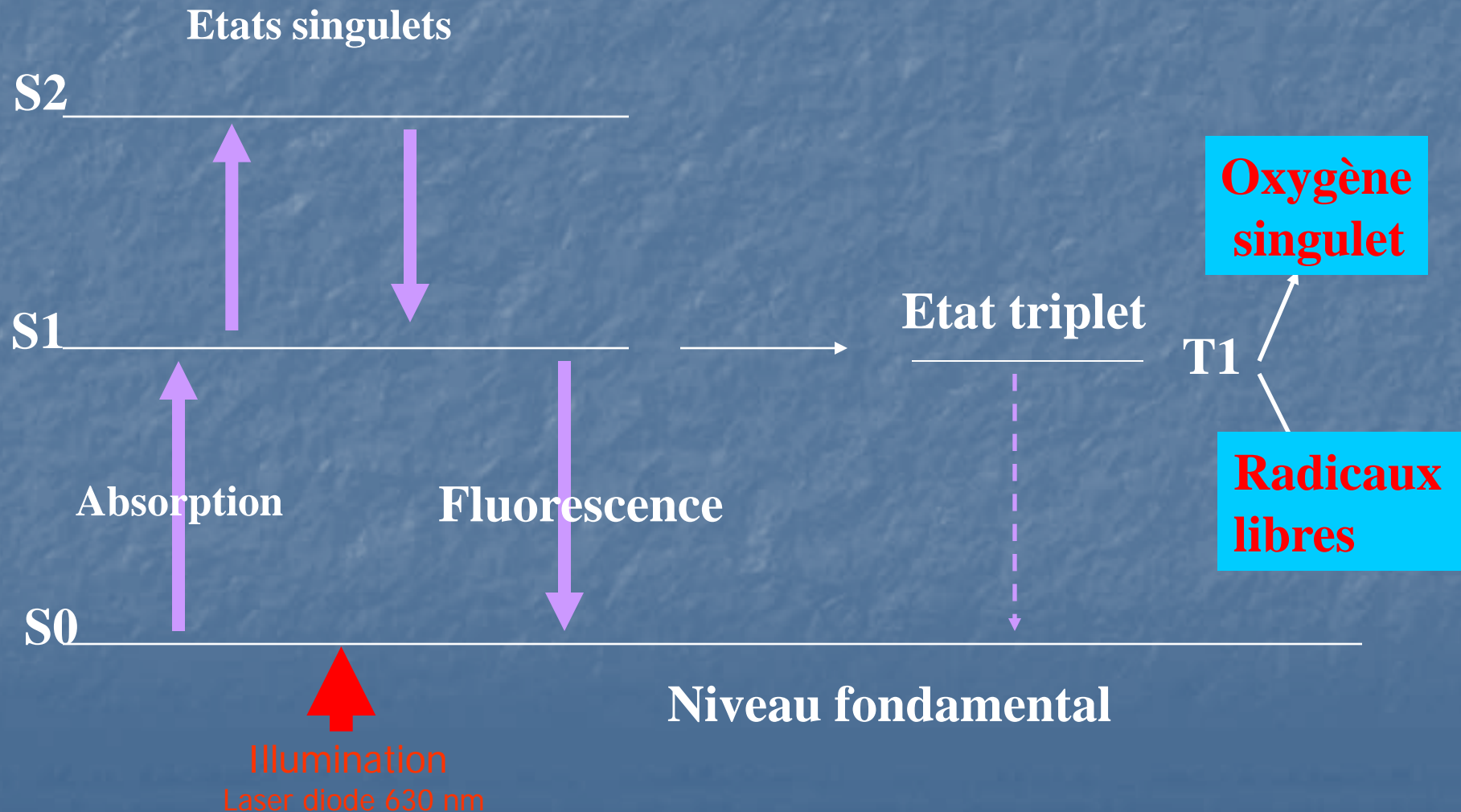
- Utilisation d'un photosensibilisant concentré plus ou moins électivement dans le tissu tumoral
- Illumination de la tumeur par une lumière monochromatique de longueur d'onde spécifique pour le photosensibilisant
- Oxygène et microcirculation

Les photosensibilisants

- Actuellement, seulement cinq produits ont été agréés (EMA ou FDA), pour des applications de thérapie photodynamique :
 - Porfimère sodique : **Photofrin® et PhotoBarr® (Axcan Pharma)**
 - 5-ALA : **Levulan® (DUSA) et Metvix® (Galderma)**
 - Macugen® (Pfizer)
 - Visudyne® (Novartis)
 - Meta-tetra hydroxyphenyl chlorin (mTHPC) **Foscan® (biolitec Pharma)**

D'autres produits sont en cours d'homologation.

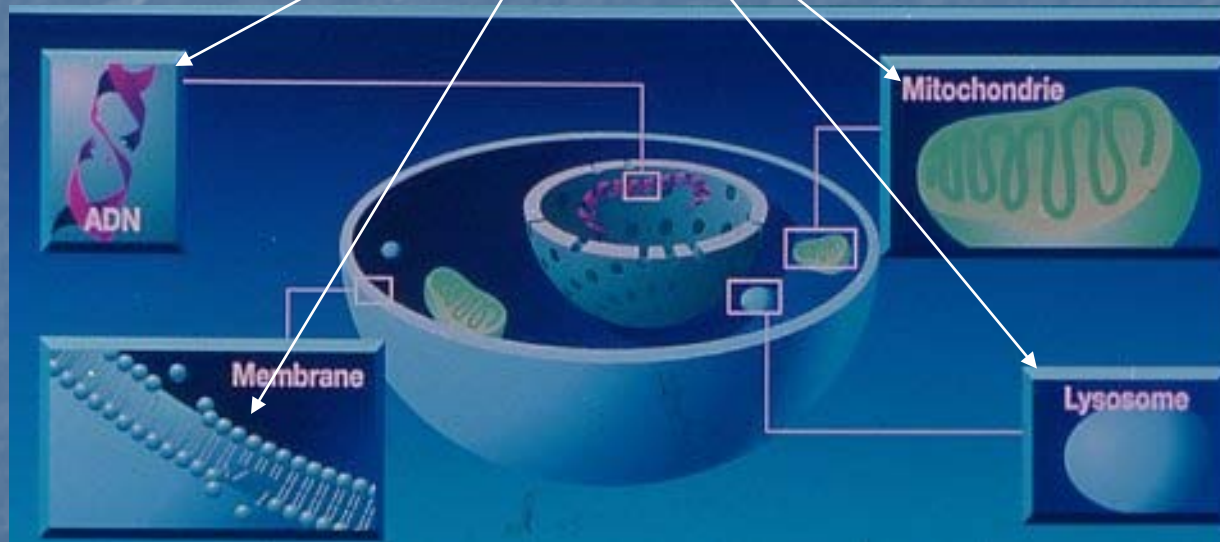
Mécanismes d'action anticancéreuse



Mécanismes de destruction cellulaire au cours de la PDT

Oxygène singulet et radicaux libres

Oxydo-réduction



Modalités pratiques

contre-indications

- Les limites d'utilisation des photosensibilisants et du Photofrin® :

Générales

porphyrie aiguë
allergie porphyrines

tumeurs infiltrant
gros vaisseaux

Spécifiques

fistule œsophago-trachéale
ou broncho-œsophagienne
varices œsophagiennes
ulcère > 1cm (cancer œsophage)

Photofrin®



IV lente de 2 mg/kg de Photofrin® 48H avant la PDT

PDT : Informations au patient

- Principes du traitement
- Modalités pratiques
- Contraintes : prévention des accidents de photosensibilisation cutanéomuqueuse
- Risques de complications immédiates et secondaires liées à l'efficacité du traitement

→ Vous allez bénéficier d'un traitement photodynamique

→ « Guide du patient »



Prévention de la phototoxicité

être à l'abri de la lumière du jour et lumière artificielle forte entre 4 et 6 semaines

-Dehors :

port de gants, cagoule ou chapeau à larges bords ,
lunettes de teinte 4 ; crème solaire inefficace

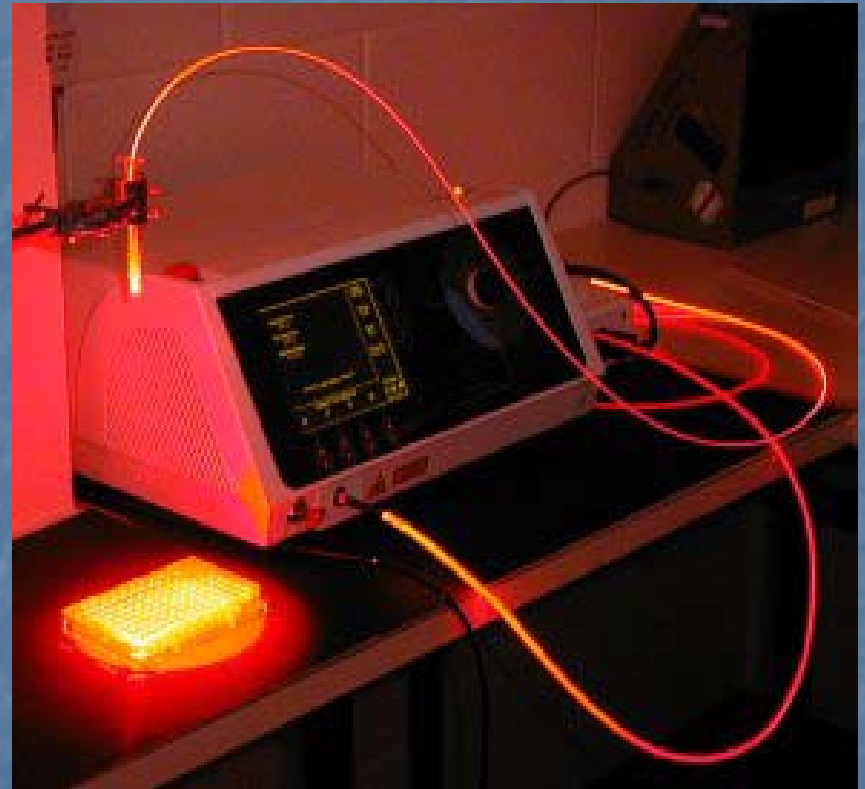
-Dedans :

pénombre (≤ 200 lux) ; éviter néon, halogène ,
éclairage direct ; feu de cheminée; sont autorisés
ordinateur et TV

PDT: Laser Diode 630 nm

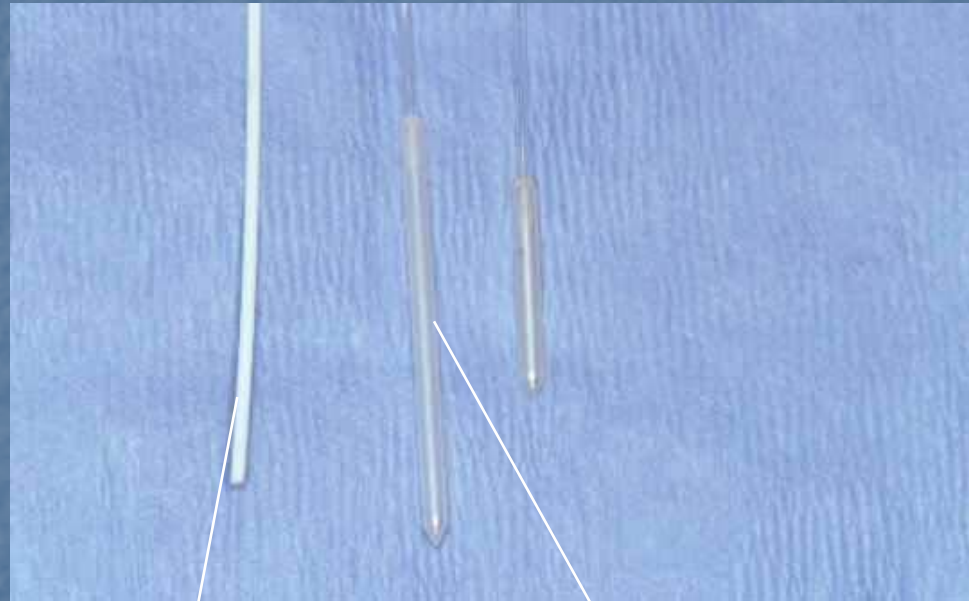
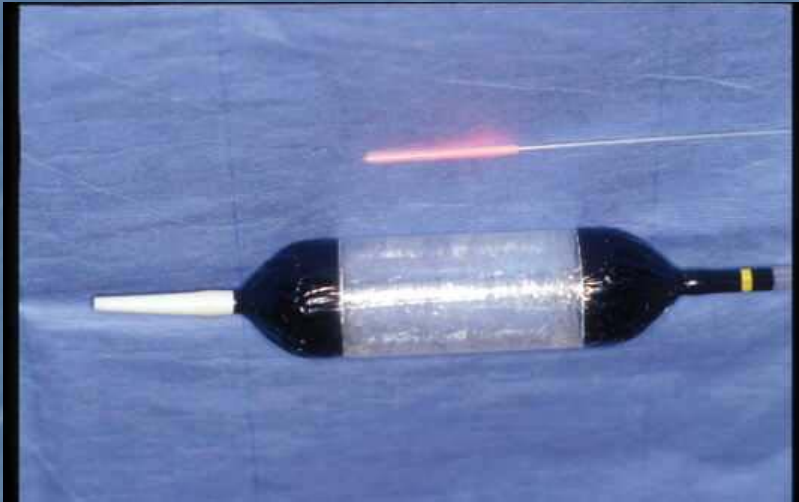


Diomed™



Biolitec™

Diffuseurs de lumière



Plastique

Silice



Dosimétrie

$$\text{Dose lumière(J/cm)} = \frac{\text{Débit puissance totale du diffuseur(W)} \times \text{Durée traitement (Sec)}}{\text{Longueur du diffuseur (cm)}}$$

Ex : K œsophage 2 cm de haut ; diffuseur de 2,5 cm (400mW/cm)

$$300 \text{ J/cm}^2 = \frac{1000 \text{ mW} \times 12 \text{mn} 30 \text{s} (750 \text{ Sec })}{2,5 \text{ cm}}$$

PDT

- Indications et résultats

PDT et pathologies digestives

Indications validées

DHG sur EBO (AMM)

Cancer épidermoïde
oesophage obstructif (AMM)

Récidive ou échec après
radio-chimiothérapie cancer
oesophage

Evaluation en cours

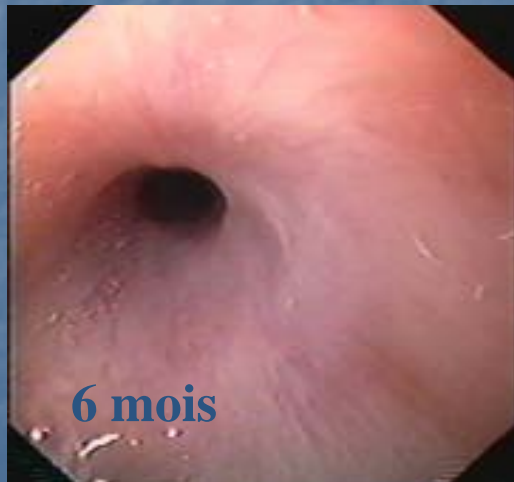
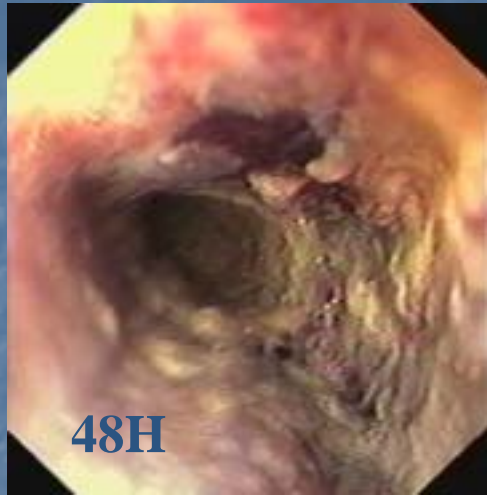
Cholangiocarcinome

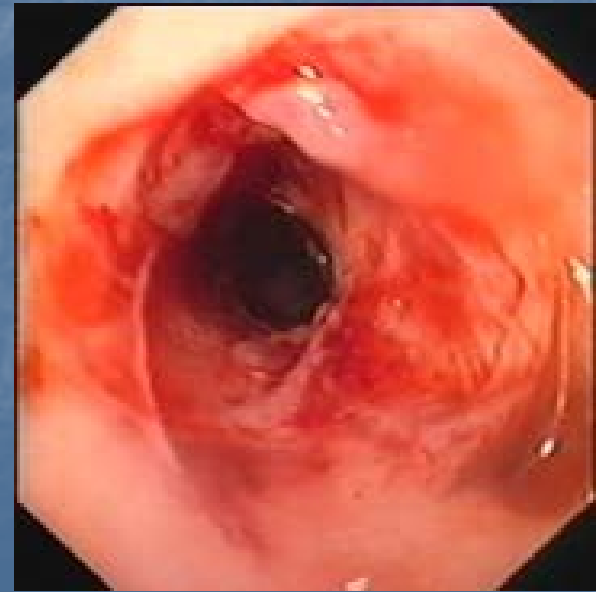
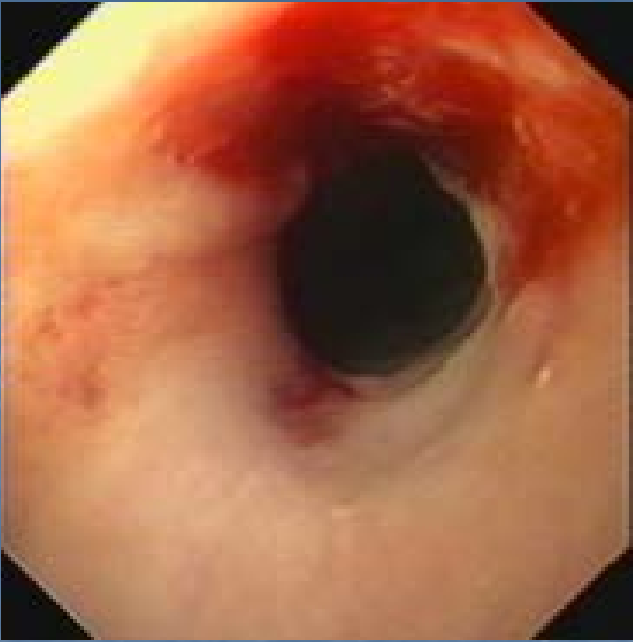
Cancer pancréas

Hépatocarcinome

PDT et cancer épidermoïde de l'œsophage

- Récidive ou échec après traitement premier par radio-chimiothérapie ou mucosectomie





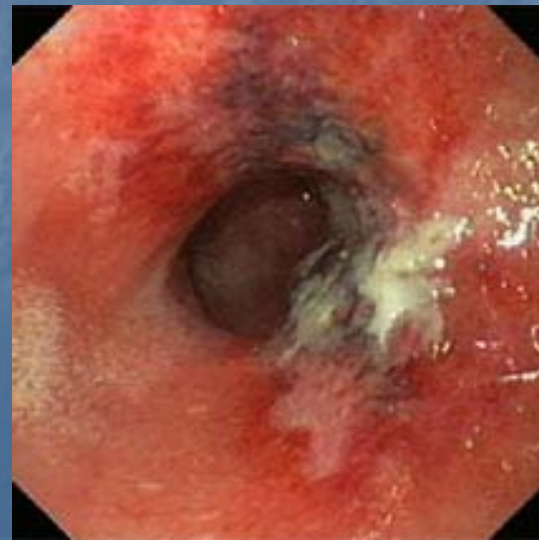
PDT et carcinomes épidermoïdes œsophage

Auteurs	PDT	patients stade tumeur	Résultats
Sibille 1995	HpD *	n = 88 T1: 61, T2: 27	RC 6 mois:82%, survie 5 ans:25%, spécifique: 74%; sténose: n = 41
Spinelli 1995	Photofrin	n = 20 T1: 1, T2: 19 T3: 2	RC 3 mois: 16/22 (73%) rémission: 12/20((60%) suivi médian : 30 mois (5-75)
Savary 1999	HpD : 9 Photofrin: 8 mTHPC: 14	n = 24 (Tis et T1a: 31)	rémission : 84%, suivi médian : 24 mois sténoses: 2; fistules : 2
Corti 2000	HpD	n = 62 (Tis: 18,T1: 30,T2: 7) récidive anast.: 7	RC : 37%, suivi médian: 32 mois

* ± Radiothérapie

PDT et Endobrachyoesophage

- Dysplasie de Haut Grade et adénocarcinome superficiel sur endobrachyoesophage
 - soit en monothérapie
 - soit en rattrapage après mucosectomie(s)



Résultats de la PDT sur la DHG/cancer intra-muqueux sur EBO

Patients (n)	PDT*	Éradication			complications (sténoses)
		DHG	Cancer	EBO	
375	Photofrin 5-ALA HpD mTPHC	78-100%	77-100%	35-43%	0-34%

* + Laser Nd-Yag ou APC

Gossner et al, 1998
 Wang et al, 1999
 Overholt et al, 1999
 Panjehpour et al, 2000
 Overholt et al, 2003

Etude internationale multicentrique (30 centres)
208 DHG randomisés 2:1
PDT + OME *versus* OME

	PDT+OME* n = 138	OME n = 70	<i>p</i>
Eradication DHG	106 (77%)	27 (39%)	< 0.0001
Apparition cancer	18 (13%)	20 (28%)	< 0.006
Eradication MI	72 (52%)	5 (0,7%)	< 0.0001
Eradication dysplasie	81 (59%)	10 (14%)	< 0.0001

* Sténoses : 49 (36%)

Overholt BF, Gastrointest Endosc 2005;62: 488-98

Evolution actuelle (long segment d'EBO)



Traitements combinés

- 1) Mucosectomie(s)
- 2) PDT
- 3) APC



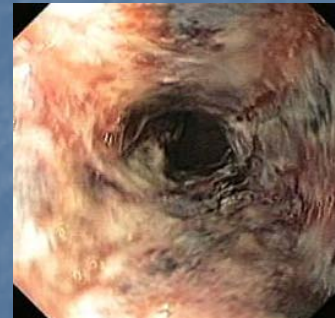
adénoK +
DHG diffuse
EBO 6 cms



Mucosectomie
T1m3



Contrôle après
3 mucosectomies
complémentaires

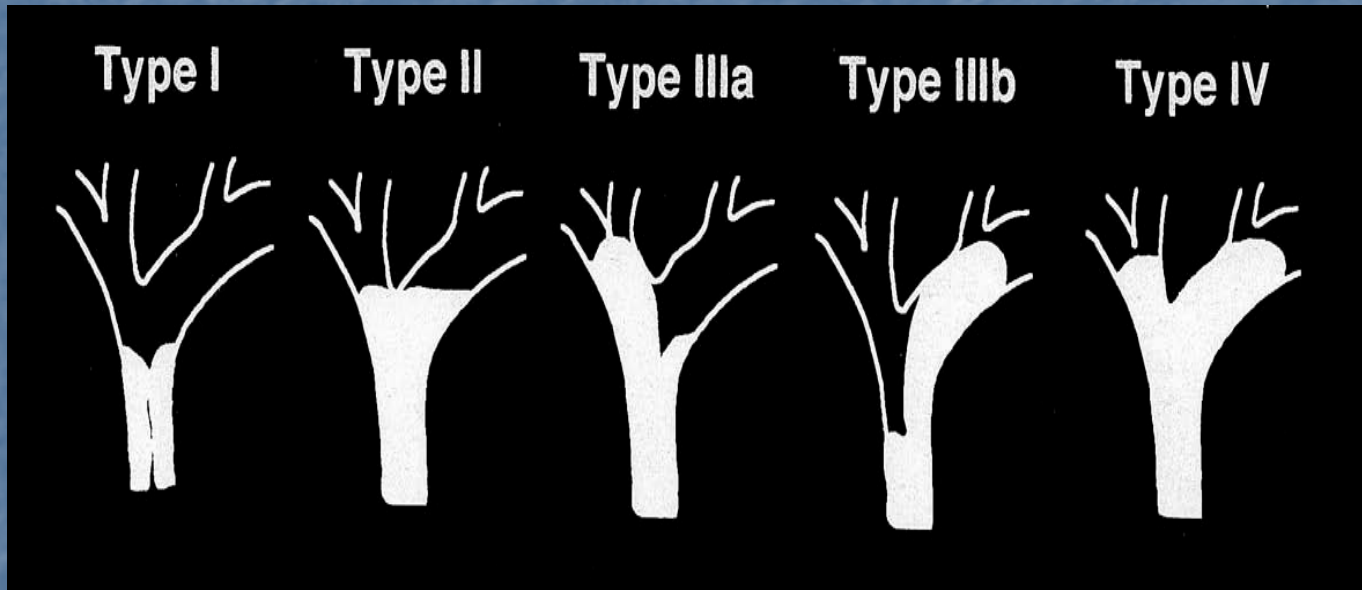


contrôle 48h
après PDT



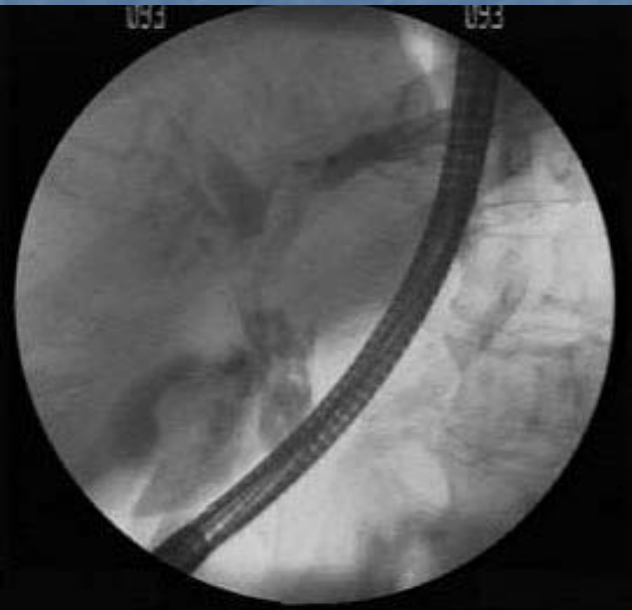
2 mois plus tard

PDT et Cholangiocarcinome



Classification de Bismuth et Corlette

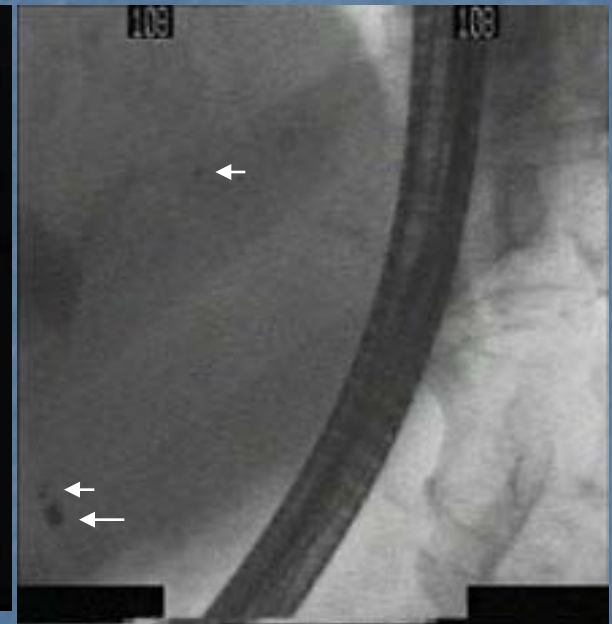
Technique PDT/cholangiocarcinome



1



2



3

PDT et cholangiocarcinome (7 études publiées *)

150 patients (1 à 4 séances de PDT/patient)

survie : X 2 à 4

Gain significatif sur : le drainage biliaire
la qualité de vie

Faible morbidité

* 1 seule étude randomisée

PDT et cholangiocarcinomes non résécables

Drainage endoscopique versus drainage + PDT

	groupe A* n = 20	groupe B n = 19	
médiane			
Survie	493j	98j	p < 0,0001

* Drainage + PDT(Photofrin®)

Résultats chirurgie et traitement palliatif (PDT+prothèses ou prothèses) Série de 184 patients

	résécables*		non résécables**	
	R0	R1/R2	PDT+P	P
patients	42	18	68	56
Survie mois	33,1	12,2	12	6,4

$p < 0.001$, R0 vs PDT+P et P
 $P = ns$, R1/R2 vs PDT + P

* Type III-IV = 39 (65%)

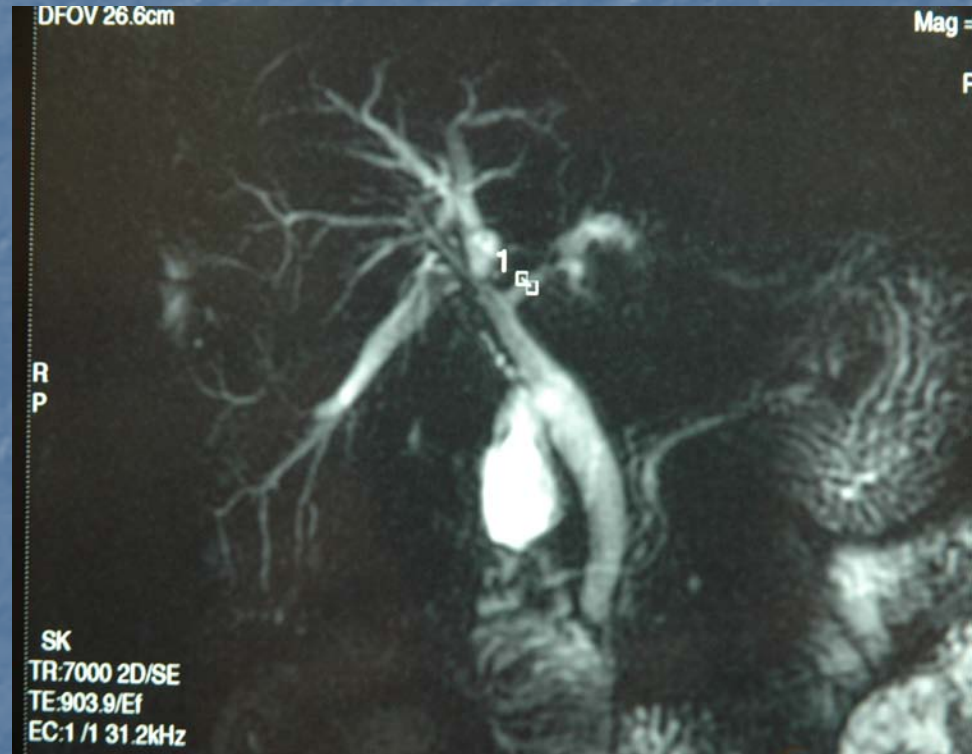
** Type III-IV = 108 (87%)

** Stade UICC IIA-IV , $p < 0,05$

19/07/04 avant PDT



02/07/05 après 2 séances PDT



Conclusions

- La PDT est actuellement accessible aux gastroentérologues
- Seul actuellement le Photofrin® est utilisable en France (risque élevé de sténose et de photosensibilisation cutanée)
- Les indications validées sont les DHG sur endobrachyoesophage et les cancers superficiels de l'œsophage après échec des traitements non chirurgicaux (radio-chimiothérapie, mucosectomies)
- les résultats initiaux dans les cholangiocarcinomes avancés sont prometteurs mais nécessitent confirmation
- Des progrès sont à attendre de la venue de nouveaux sensibilisants



CLUB FRANCOPHONE DE THERAPIE PHOTODYNAMIQUE



Avec le soutien d'Axcan Pharma

La Thérapie Photodynamique (PDT)

- 1) Est accessible aux gastroentérologues, mais nécessite une formation spécifique et une formation du personnel soignant
- 2) Les indications actuelles validées du Photofrin® sont la dysplasie de haut grade sur EBO et les échecs et récurrences après traitement loco-regional d'un cancer superficiel de l'oesophage
- 3) 2 autres indications en cours d'évaluation: les cholangiocarcinomes avancés (stade III-IV) et les cancers du pancréas non opérables/non résécables
- 4) Les complications du Photofrin® sont dominées par les réactions de photosensibilité et les sténoses



FMC
HGE