

Fotodynamisk terapi ved kolangiokarcinom

Thomas Ulstrup & Finn Møller Pedersen

Denne artikel omhandler fotodynamisk behandling af inoperable hilære kolangiokarcinomer (CC) og en gennemgang af de foreliggende data vedrørende denne behandling. CC er en malign kræftform, som udgår fra epitelet i galdevejene. Samlet udgør denne kræftform ca. 3% af alle tumorer i gastrointestinkanalen [1]. I Danmark er incidensen under en pr. 100.000 [2].

CC klassificeres efter lokalisation som intra- og ekstrahepatiske. Sidstnævnte underinddeles i perihilære eller distale tumorer. Intrahepatiske CC udgør 5-10%, mens den perihilære form udgør 60-70% af alle tilfælde. Perihilære CC benævnes også Klat-skintumorer og kan anatomisk klassificeres efter Bismuth-Corlottes klassifikation, hvor type I er tumorer, som er beliggende i ductus hepaticus communis, type II involverer bifurkaturen, type IIIa og IIIb involverer henholdsvis ductus hepaticus dexter og sinister, mens type IV involverer begge sider eller er multifokal (Figur 1) [1, 3]. Ca. 90% af CC er adenokarcinomer med høj differentieringsgrad [4]. Den intrahepatiske form er oftest den mest aggressive, der har hurtig vækst og fjernmetastaserer til bl.a. lymfeknuder, peritoneum og lunger. Den perihilære form er mere indolent og lokoregional med intraluminal og longitudinal vækst i submucosa samt spredning til kar og lokale lymfeknuder [4, 5].

RISIKOFAKTORER

De fleste tilfælde opstår spontant, men der findes en række kendte risikofaktorer som kronisk viral hepatitis, cirrhosis hepatis, hepatolitiase og primær skleroserende kolangitis. Sidstnævnte er ofte associeret med inflammatorisk tarmsygdom (IBD) [4].

For IBD er prævalensen af CC højest hos patienter med colitis ulcerosa, og hos unge patienter ses sygdommen oftere end tilfælde uden IBD [2].

KLINIK

For hilære CC er den hyppigste præsentationsform ikterus uden smerter. Hos disse patienter kan der ses forhøjede biokemiske leverparametre med kolestatisk mønster, ofte kitfarvet afføring, hyperpigmenteret urin og hudkløe. Patienterne er ofte generet af kvalme og madlede. Der kan ses vægttab. Tumørmarkører CA19.9 og karcinoembryonalt antigen kan understøtte diagnosen, men er uspecifikke og kan være forhøjede ved andre maligne sygdomme. Markører er ikke følsomme nok til screening [1]. Mag-

netisk resonans (MR)-kolangiopankreatikografi har en diagnostisk præcision for CC, der er sammenlignelig med præcisionen ved endoskopisk retrograd kolangiopankreatikografi (ERCP) og kan anvendes til at visualisere de lokoregionale anatomiske forhold mhp. vurdering af vaskulær invasion, nodulære tumorer og lymfeadenopati. Fordelen ved ERCP er muligheden for at sikre materiale til histologisk diagnose, som med denne metode kan stilles i 36-46% af tilfældene med øget succesrate ved gentagne procedurer og samtidig om nødvendigt skabe afløb fra galdevejene [6]. Computertomografi (CT) og positronemissionstomografi/CT kan anvendes til vurdering af fjernmetastaser. Endoskopisk ultralydskanning er anvendelig til lokoregional stadieinddeling, og der er mulighed for udhentning af finnålsaspirat [1].

BEHANDLING

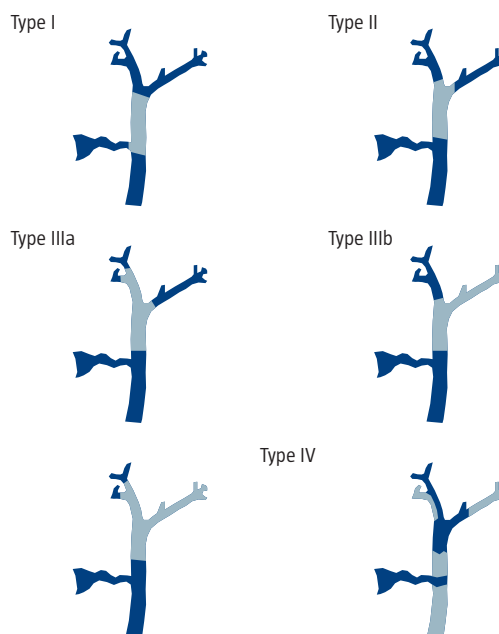
Komplet resektion med frie resektionsrande er den eneste kurative behandling for CC. Imidlertid er dette kun muligt hos under 30% af patienterne på diagnostidspunktet [7]. Femårsoverlevelsen hos disse patienter er ca. 40% [8]. Der findes ikke en standardprotokol for palliativ kemoterapi til CC, men i flere



STATUSARTIKEL

Afdeling for Medicinske
Mavetarmsygdomme,
Odense Universitets-
hospital

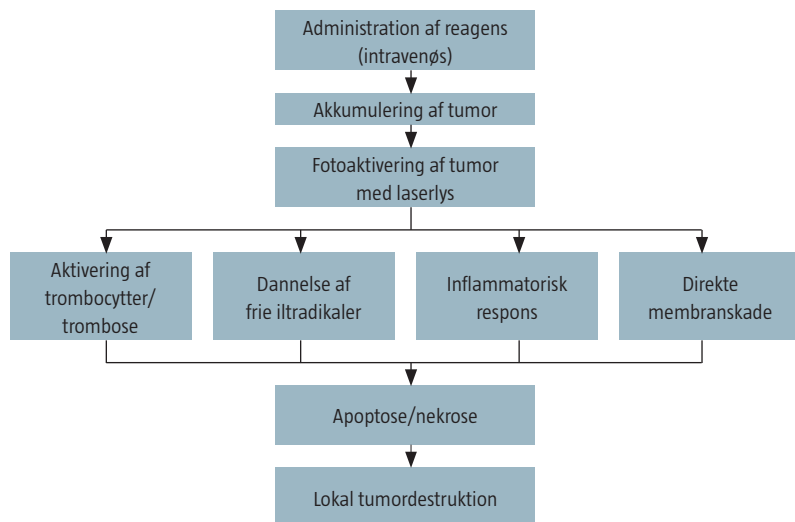
FIGUR 1



Bismuth-Corlottes klassifikation af perihilære kolangiokarcinomer. Lyseblå områder markerer tumorforandringer.


FIGUR 2

Flow chart over mekanismerne ved fotodynamisk terapi.



fase II-studier med kombinationsterapi har man fundet moderate responsrater medførende forbedring i livskvalitet og overlevelse. Kombinationen med gemcitabin og cisplatin synes at have højeste responsrate. I et retrospektivt studie ophørte 30% af patienterne med behandling med denne kombination pga. toksicitet eller bivirkninger [9].

Palliativ strålebehandling er undersøgt i små, ikke-randomiserede studier med heterogen patientsammensætning. I enkelte studier har man observeret effekt i form af livsforlængelse og bedring af galdeobstruktion. I andre studier fandt man ingen effekt [8].

Den vigtigste palliative terapi for patienter med bilære CC er aflastning af galdevejene med stentning, da galdevejsobstruktion er den vigtigste årsag til morbiditet og mortalitet. Medianoverlevelsen for disse patienter er 4-6 måneder [3].

FOTODYNAMISK TERAPI

Fotodynamisk terapi (PDT) er en metode, som kan anvendes til behandling af maligne sygdomme i pancreas, colon, rectum, ventrikel, øsofagus og lunger.

Hovedkomponenterne ved behandlingen er et kemisk reagens, som exciteres, når det udsættes for lys af en specifik bølgelængde. Der findes flere grupper af reagenser, som kan medføre fotosensibilitet. De mest anvendte reagenser er baseret på modifikationer af porfyrin. Stoffernes makromolekylære sammensætning medfører ophobet koncentration i og forsinket eliminering fra malignt væv, men der er også forsinket eliminering fra huden. Stofferne absorberer lys, som hermed medfører ændring fra grundtilstanden til et exciteret stadie, hvorved der dannes frie iltradikaler.

Det kaldes også fotoaktivering, og for flere af reagenserne opnås der excitation ved applicering af lys med en bølgelængde på 630 nm. Dannelsen af frie iltradikaler fører til apoptose, mikrovaskulær trombose og nekrose. Det fotoaktiverede stof kan også gøre direkte skade på cellemembranen, men denne mekanisme udgør kun en lille del af den samlede effekt [10, 11]. En tredje mekanisme menes at være tumorspecifik immunreaktion induceret af PDT (Figur 2) [12]. Dybden af vævsnekrosen er 4-6 mm.

Ved terapi i galdevejene indføres laserkateteret gennem endoskopets arbejdskanal og placeres i tumoren vurderet ved røntgengennemlysning. Mest anvendte lysdosis er 180 J/cm², og for at undgå direkte termisk skade af vævet anvendes en effektæthed på maksimalt 0,4 W/cm², hvilket medfører en lyseksponeringstid på 600-750 s [10]. En bivirkning af fotosensibiliseringen er lysfølsomhed pga. den forsinkede eliminering fra huden, og der er risiko for fototoksisk reaktion i 4-6 uger. Kontraindikation til PDT er porfyri. Der bør udvises forsigtighed, hvis patienten anvender andre fotosensibiliserende medikamina [12].

FOTODYNAMISK TERAPI OG KOLANGIOKARCINOMER

I Tabel 1 ses en oversigt over studierne.

I 1991 beskrev *McCaughan et al*, hvordan man hos en patient med CC succesfuldt havde gennemført flere serier med PDT af forandringen [13].

I et ikke-randomiseret studie, hvor man inkluderede 23 patienter med nonresektabel Bismuth-type III- og IV-CC, blev der observeret en øget median overlevelsestid på 11 måneder, og alle patienter undtagen en, der havde multiple levermetastaser, opnåede øget livskvalitet og bedring af kolestase. Der blev gennemført fem serier af behandlingen, og ved første og anden terapi var den lokale responsrate 74% [14].

I et randomiseret studie indgik der 39 patienter. Patienterne i gruppe A (n = 20) fik foretaget endoskopisk drænage med stentanlæggelse og efterfølgende PDT, og patienterne i gruppe B (n = 19) fik alene foretaget endoskopisk drænage med stentanlæggelse. Gruppe A bestod af fire patienter med Bismuth-type III og 16 med type IV, mens fordelingen i gruppe B var to med type II, to med type III og 15 med type IV. Der blev givet oral antibiotikaproylaxse i 14 dage. PDT-gruppen blev fotosensibiliseret med porfyrinderivatet photofrin 2 mg/kg og 48 timer senere fotoaktivering ved 630 nm med en lysdosis på 180 J/cm² og en eksponeringstid på 750 s. Patienterne opholdt sig herefter i mørklagt rum i 3-4 dage og blev gradvist reeksponeret for dagslys. I gruppe A blev der efter PDT observeret signifikant fald i S-bilirubin. Den mediane overlevelse var for gruppe A og B henholdsvis 493 og 98 dage (p < 0,0001).

Som følge af disse tal valgte man af etiske årsager at stoppe studiet [15]. I et ikke-randomiseret studie, hvor der var inkluderet 24 patienter med CC, blev der foretaget perkutan stentning med efterfølgende PDT. Effekten af terapien blev vurderet med intraduktal ultralydskanning foretaget før og på månedlig basis efter PDT. Den mediane overlevelse var 558 dage. Gennemsnitstykkelsen af forandringerne i galdevejene var $8,7 \pm 3,7$ mm før PDT, og der blev observeret aftagende tykkelse til $5,8 \pm 2,0$ mm. Efter fjerde måned var der igen tiltagende tykkelse [16].

I et retrospektivt studie med 184 patienter med hilære CC fik 68 patienter over en tiårsperiode PDT med stentning, 56 blev behandlet med stentning alene, og 42 blev opereret med kurativt sigte, mens der hos de resterende blev foretaget tumorresektion. Femårsoverlevelsen hos gruppen med kurativt tilsluttet operation var 31% korrigeret for postoperativ mortalitet. I PDT-gruppen versus gruppen, der fik stentning alene, var medianoverlevelsen henholdsvis 12,0 og 6,4 måneder [7].

I et studie, hvor man havde inkluderet 32 patienter med hilære CC, blev de randomiseret til PDT plus stentning eller stentning alene, og alle fik profylaktiske antibiotika. Medianoverlevelsen i PDT-gruppen versus i gruppen, der fik stentning alene, var henholdsvis 21 og syv måneder. I PDT-gruppen blev bilirubinniveauet normaliseret [17].

I et retrospektivt studie, hvor man havde inkluderet 48 patienter med CC over en femårsperiode, fik 19 PDT, og på opfølgningstidspunktet tilhørte 80% af de overlevende PDT-gruppen [18]. PDT er i øvrigt ikke tilstrækkeligt belyst som behandling til patienter med allerede anlagte permanente selvekspanderende metalstent. Hos disse patienter er refleksionen af lyset fra metallet ukendt, og det er derfor ikke muligt at afgøre den optimale dosis, der skal gives [19].

DISKUSSION

Eneste mulighed for helbredelse af CC er resektion, som kun kan foretages hos ca. en tredjedel af patienterne. For patienter med nonresektable CC er det derfor vigtigt at opnå effektiv palliation med bedret livskvalitet og livsforlængelse med færrest mulige bivirkninger. Ovenstående dokumenterer, at fotodynamisk terapi har disse egenskaber.

Den livsforlængende effekt kan være en følge af bedre aflastede galdeveje og dermed også færre tilfælde af kolangitis. Vedrørende sidstnævnte er undersøgelserne dog heterogene, da akut kolangitis kan være både en del af grundsygdommen og procedurerelateret. I studiet af *Ortner et al*, hvor alle inkluderede patienter havde okkluderede galdeveje uden mulighed for komplet aflastning ved stentning alene,

var der færre tilfælde af akut kolangitis i PDT-gruppen, hvor der efter proceduren var et signifikant fald i bilirubinniveauet [15]. Til gengæld var der i studiet af *Zoepf et al* flere tilfælde af kolangitis i PDT-gruppen trods antibiotikaproylaxe [17].

Fotosensibiliseringen er associeret med risiko for fototoksiske hudlæsioner, men i studierne beskrives ingen alvorlige reaktioner. Behandlingen kræver, at patienterne over en fireugersperiode gradvist udsættes for dagslys, og i begyndelsen bør lysintensiteten ikke overskride 300 Lux, hvilket svarer til et svagt oplyst rum. Ved ophold udendørs skal patienten være totalt tildækket. Der er derfor behov for stoffer, som er mere tumorspecifikke og dermed mindre fototoksiske. I de retrospektive studier har man ikke observeret nogen langtidsbivirkninger. I et opfølgende studie foretaget med de inkluderede i undersøgelsen af *Berr et al* [14] synes PDT at være uden langtidsbivirkninger, men terapien forhindrede ikke metastasering [20]. Derfor kunne ideel palliation være en kombination af PDT med stentning for at sikre aflastning af galdevejene suppleret med kombineret kemoterapi.

Der findes ikke randomiserede studier, hvor man belyser, om denne dobbeltbehandling giver yderligere effekt på overlevelsen. Der er ikke foretaget studier, hvor man sammenligner fotodynamisk terapi og



TABEL 1

Overblik over studierne af fotodynamisk terapi og kolangiokarcinomer.

	Patienter, n	Median overlevelse, dage	Livskvalitet	Komplikationer
<i>McCaughan et al</i> [13]	1 ^a	1.440	–	Ingen
<i>Berr et al</i> [14]	23	330	Øget efter Karnofskyindeks	13% med lette til moderate fototoksiske hudreaktioner 35% udviklede kolangitis
<i>Ortner et al</i> [15]	20	493	Signifikant øget efter Karnofskyindeks	10% med lette fototoksiske hudreaktioner
<i>Shim et al</i> [16]	24	558	Signifikant øget efter Karnofskyindeks	Absces ^b Galdevejslækage ^b
<i>Witzigmann et al</i> [7]	68	365	Signifikant øget efter Karnofskyindeks	12% med lette til moderate fototoksiske hudreaktioner
<i>Zoepf et al</i> [17]	16	630	Uændret	25% udviklede kolangitis
<i>Kahaleh et al</i> [18]	19	240	Ingen data	16% udviklede fototoksiske hudreaktioner

a) Samme patient blev behandlet syv gange; b) Der blev i studiet også udført intraduktal ultralyd-undersøgelse.



FAKTABOKS

Ca. 3% af alle tumorer i gastrointestinalkanalen er kolangiokarcinomer, og 70% af disse er af den perihilære form.

Af risikofaktorer er bl.a. primær skleroserende kolangitis, som ofte er associeret til inflammatorisk tarmsygdom.

Fotodynamisk terapi øger overlevelsen ved inoperable perihilære kolangiokarcinomer og bedrer følgesymptomerne, men forhindrer ikke metastasering.

Fotosensibiliseringen giver risiko for fototoksiske hudreaktioner, og behandlingen fordrer en fire-ugersperiode, hvor stærke lyskilder og dagslys skal undgås.

stentning med indsættelse af selvekspanderende metalstent. Endoskopisk fotodynamisk behandling ved hilære CC kan derfor overvejes hos nonresektable patienter og synes at være det for tiden bedste behandlingstilbud. Fordelen ved PDT er, at denne behandling kan gentages efter behov uden akkumulering af bivirkninger. Hos patienter med lokalavanceret og metastaseret sygdom samt udvalgte tilfælde kan dette kombineres med kemoterapi, afhængigt af performancestatus. Da bedring af kolestase er en del af behandlingen, er det muligt, at flere patienter efterfølgende kan tilbydes kemoterapi som følge af bedre performancestatus.

KORRESPONDANCE: Thomas Ulstrup, Overgade 12B, 2. th., 5000 Odense C.
E-mail: thuls99@yahoo.com

ANTAGET: 22. august 2012

FØRST PÅ NETTET: 5. november 2012

INTERESSEKONFLIKTER: Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

LITTERATUR

1. Aljiffry M, Walsh MJ, Molinari M. Advances in diagnosis, treatment and palliation of cholangiocarcinoma: 1990-2009. *World J Gastroenterol* 2009;15:4240-62.

2. Erichsen R, Jepsen P, Vilstrup H et al. Incidence and prognosis of cholangiocarcinoma in Danish patients with and without inflammatory bowel disease: a national cohort study, 1978-2003. *Eur J Epidemiol* 2009;24:513-20.
3. Kiesslich T, Wolkersdorfer G, Neureiter D et al. Photodynamic therapy for non-resectable perihilar cholangiocarcinoma. *Photochem Photobiol Sci* 2009;8:23-30.
4. Demols A, Maréchal R, Devière J et al. Biliary tract cancers: from pathogenesis to endoscopic treatment. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2007;21:1015-29.
5. Ito F, Cho CS, Rikkers LF et al. Hilar cholangiocarcinoma: current management. *Ann Surg* 2009;250:210-8.
6. Brugge WR. Endoscopic techniques to diagnose and manage biliary tumors. *J Clin Oncol* 2005;23:4561-5.
7. 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. *Ann Surg* 2006;244:230-9.
8. Seehofer D, Kamphues C, Neuhaus P. Management of bile duct tumors. *Expert Opin Pharmacother* 2008;9:2843-56.
9. Eckmann KR, Patel DK, Landgraf A et al. Chemotherapy outcomes for the treatment of unresectable intrahepatic and hilar cholangiocarcinoma: a retrospective analysis. *Gastrointest Cancer Res* 2011;4:155-60.
10. Wang JB, Liu LX. Use of photodynamic therapy in malignant lesions of stomach, bile duct, pancreas, colon and rectum. *Hepatogastroenterology* 2007;54:718-24.
11. Petersen BT, Chuttani R, Croffie J et al. Photodynamic therapy for gastrointestinal disease. *Gastrointest Endosc* 2006;63:927-32.
12. Ortner MA, Dorta G. Technology insight: photodynamic therapy for cholangiocarcinoma. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2006;3:459-67.
13. McCaughan JS Jr, Mertens BF, Cho C et al. Photodynamic therapy to treat tumors of the extrahepatic biliary ducts. *Arch Surg* 1991;126:111-3.
14. 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.
15. Ortner ME, Caca K, Berr F et al. Successful photodynamic therapy for nonresectable cholangiocarcinoma: a randomized prospective study. *Gastroenterology* 2003;125:1355-63.
16. 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 ultrasonography in response assessment. *Endoscopy* 2005;37:425-33.
17. 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.
18. 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.
19. Wang LW, Li LB, Li ZS et al. Self-expandable metal stents and trans-stent light delivery: are metal stents and photodynamic therapy compatible? *Lasers Surg Med* 2008;40:651-9.
20. Wiedmann M, Berr F, Schiefke 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.

AKADEMISKE AFHANDLINGER

Sophine B. Krintel:

Potential biomarkers of treatment response and adverse drug reactions to TNF α inhibitor therapy in patients with rheumatoid arthritis

Ph.d-afhandling

E-MAIL: krintel@sophine.dk

UDGÅR FRA: Videncenter for Reumatologi og Rygsygdomme VRR, Glostrup Hospital og Medicinsk afdeling O, Herlev Hospital.

FORSVARET FINDER STED: 26. februar 2013, kl. 14.00, Auditorium C, Glostrup Hospital, Nordre Ringvej 57, Glostrup.

BEDØMMERE: Søren Jacobsen, Niels Heegaard og Anne Barton.

VEJLEDERE: Merete Lund Hetland og Julia S. Johansen.



Martin Gottliebse:

Guided growth of long bones using the tension band plating technique

Experimental and clinical studies

Ph.d-afhandling

E-MAIL: martin.gottliebse@gmail.com

UDGÅR FRA: Børnesektoren, Ortopædkirurgisk Afdeling E, Aarhus Universitetshospital.

FORSVARET FANDT STED: den 22. februar 2013.

BEDØMMERE: Deborah Eastwood, London, Pierre Lascombes, Geneve, og Johnny Keller.

VEJLEDERE: Bjarne Møller-Madsen og Ole Rahbek.