

Thérapie photodynamique et carcinomes urothéliaux

Photodynamic therapy and urothelial carcinoma

Pierre Colin^{1,2}, Juan Pablo Estevez¹, Nacim Betrouni¹, Pierre Nevoux^{1,2}, Philippe Puech^{1,3}, Xavier Leroy⁴, Jacques Biserte², Arnaud Villers^{1,2}, Serge Mordon¹

¹ Université Nord de France, unité U703, Inserm, 152, rue du Docteur-Yersin, 59120 Loos, France

² CHRU de Lille, hôpital Claude-Huriez, service d'urologie, rue Michel-Polonovski, 59037 Lille, France

³ CHRU de Lille, hôpital Claude-Huriez, service de radiologie urogénitale et ORL, rue Michel-Polonovski, 59037 Lille, France

⁴ CHRU de Lille, centre de biologie pathologie, service d'anatomopathologie, rue du Professeur-Leclercq, 59037 Lille, France

Article reçu le 20 avril 2010,

accepté le 16 novembre 2010

Tirés à part : P. Colin

Pour citer cet article : Colin P, Estevez JP, Betrouni N, Nevoux P, Puech P, Leroy X, Biserte J, Villers A, Mordon S.

Thérapie photodynamique et carcinomes urothéliaux. *Bull Cancer* 2011 ; 98 : 769-778.

doi : 10.1684/bdc.2011.1389.

Résumé. **Introduction.** La photothérapie dynamique (PDT) est une modalité thérapeutique innovante en cancérologie urologique. **Matériel et méthode.** Une revue exhaustive de la littérature concernant les principes et modalités d'utilisation de la PDT en cancérologie urothéliale. **Résultats.** La PDT a été utilisée pour le traitement des tumeurs vésicales superficielles récidivantes et le carcinome *in situ*. Une efficacité carcinologique a été observée avec les photosensibilisants de première génération. Leur manque de sélectivité pour les cellules tumorales était responsable d'effets indésirables graves. Le développement de photosensibilisants plus sélectifs a permis de réduire l'importance des effets secondaires. Les données concernant le traitement par PDT des lésions du haut appareil urinaire et de l'urètre sont limitées. **Conclusion.** Les premières applications cliniques de la PDT en cancérologie urothéliale ont montré une efficacité carcinologique au prix d'une morbidité importante. Le développement de photosensibilisants plus sélectifs doit permettre de limiter la toxicité. ▲

Mots clés : thérapie photodynamique, carcinome urothélial, vessie, haut appareil urinaire, urètre

Abstract. **Purpose.** Photodynamic therapy (PDT) is an innovative therapeutic modality in urologic oncology. **Material and methods.** We reviewed the current literature on principles and modalities of PDT in urothelial and penile oncology. **Results.** PDT has been tested for the treatment recurrent superficial bladder tumors and *in situ* carcinoma. Carcinologic efficacy has been observed with first generation photosensitizer. The lack of selectivity for tumoral cells was responsible of serious adverse events. Development of selective photosensitizers has reduced the importance of side effects. Data concerning PDT for upper urinary tract and urethra carcinoma are still limited. **Conclusion.** First PDT clinical applications in urothelial oncology have shown some effectiveness at the cost of significant morbidity. The development of selective photosensitizers should help to reduce side effects. ▲

Key words: photodynamic therapy, urothelial carcinoma, bladder, upper urinary tract, urethra

Introduction

En France, les carcinomes urothéliaux (vessie, voies excrétrices urinaires supérieures et urètre) représentent 6 à 8 % des cancers chez l'homme et 2 % chez la femme. Ils occupent le cinquième rang des cancers les plus fréquents et sont responsables de 3 % des décès par cancer [1]. La plupart des tumeurs urothéliales appa-

raissent après l'âge de 60 ans. Lors du diagnostic initial, 70 % des tumeurs urothéliales sont superficielles (stade Ta, T1 et CIS). Parmi celles-ci 60 à 70 % vont récidiver et 10 à 20 % vont progresser vers des tumeurs infiltrant le muscle vésical.

De nombreux travaux effectués ces dernières années indiquent que la thérapie photodynamique (PDT)

pourrait être un outil intéressant pour le traitement conservateur de certaines tumeurs vésicales n'infiltrant pas le muscle (TVNIM).

Cette revue expose les principes généraux de cette technique et décrit ses applications possibles en cancérologie urothéliale.

Matériel et méthode

Une recherche bibliographique exhaustive sur PubMed® (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/>) a été réalisée entre janvier 1975 et mars 2009 en utilisant les mots clés suivants (MeSH) : *photodynamic therapy, bladder, upper urinary tract, urethra, urothelial carcinoma*. Les articles ont été sélectionnés en fonction de leur pertinence scientifique. Au total, 30 articles sur le sujet en anglais ou en français ont été retenus.

Principes physiques de la photothérapie dynamique

La PDT consiste en l'activation, par la lumière, d'un photosensibilisant (PS) délivré par voie locale ou générale. De cette activation découle une cascade d'événements engendrant la cytotoxicité du PS.

Le développement de la PDT en cancérologie repose sur deux principes :

– affinité tumorale :

administrés par voie générale, les PS se localisent préférentiellement au niveau des cellules tumorales. Différentes hypothèses sont aujourd'hui avancées pour expliquer ce phénomène : R1 :

- certains PS utilisés étant hydrophobes, leur transport dans la circulation sanguine est assuré par des lipoprotéines dont les LDL. Les cellules cancéreuses surexprimant les récepteurs aux LDL capteraient plus de PS que les cellules saines adjacentes,
- au pH physiologique, de nombreux PS sont sous forme anionique. Au contact des cellules tumorales à pH plus acide, ces PS deviendraient neutres et lipophiles facilitant leur absorption membranaire,
- en cas d'administration de dérivés porphyriniques, un défaut de synthèse de l'hème (activité ferrochélatase diminuée) au sein des cellules cancéreuses serait responsable de l'accumulation de protoporphyrine IX (PPIX) photoactivable ;

– photoactivation du PS :

En l'absence d'activation lumineuse, les PS sont des molécules biologiquement stables, non toxiques et présentant idéalement une sélectivité pour les tissus cibles. La plupart des PS utilisés sont des dérivés des porphyrines ou de la chlorophylle.

Chaque PS est photoactivé par une ou plusieurs longueurs d'onde qui lui sont propres et correspondant à son spectre d'absorption. Afin d'obtenir la longueur d'onde propre à l'activation du PS, l'utilisation des lasers est requise en PDT. Ceux-ci permettent d'obtenir une illumination continue à une longueur d'onde donnée. L'énergie délivrée aux tissus peut être calculée en fonction de la surface de diffusion qu'offre la fibre optique à son extrémité ; il s'agit de la fluence lumineuse exprimée en Joules par centimètre carré.

Un PS idéal possède des pics d'absorption de longueur d'onde éloignés de ceux des différentes molécules présentes dans le milieu biologique et en particulier l'hémoglobine [2]

À son état de base S₀, le PS est stable et inerte. Lors d'une stimulation lumineuse à une longueur d'onde donnée, cette molécule passe à un état excité instable (S₁) (diagramme de Jablonski, *figure 1*). La longueur d'onde d'activation est propre à chaque type de PS [2]. L'excès d'énergie en S₁ est restitué par le PS selon trois mécanismes possibles :

- dégagement de chaleur ;
- émission de photons de fluorescence (utilisée pour le photodiagnostic) ;
- passage à un état intermédiaire, dit « état triplet ».

C'est sous l'état triplet que l'action cytotoxique du PS apparaît : il existe à la fois des réactions d'oxydoréduction conduisant à la formation de radicaux libres toxiques (réaction de type 1) et des réactions de transfert d'énergie à l'oxygène du milieu conduisant celui-ci en un état singulet (réaction de type 2). L'oxygène singulet est alors responsable de l'oxydation d'acides aminés, de certaines bases nucléiques et des chaînes lipidiques membranaires. Cette réaction de type 2 est généralement prépondérante et conduit aux phénomènes de nécrose et d'apoptose.

Les molécules de PS sont ensuite détruites par les espèces réactives de l'oxygène et les radicaux libres induits. Cette diminution d'efficacité dans le temps se traduit par la diminution de la fluorescence induite appelée « photoblanchiment ». Celle-ci serait le témoin de l'efficacité du traitement, la destruction cellulaire entraînant la diminution de la fluorescence [3].

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/3978985>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/3978985>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)