

# Thérapie photodynamique en cancérologie cervico-faciale

## *Photodynamic therapy in head and neck oncology*

**D. Dequanter<sup>1</sup>, P. Lothaire<sup>1</sup>, A.-P. Meert<sup>2</sup> et G. Andry<sup>3</sup>**

<sup>1</sup>Département de Chirurgie, C.H.U. de Charleroi, Site André Vésale, <sup>2</sup>Département des Soins Intensifs, <sup>3</sup>Département de Chirurgie, Institut Jules Bordet

### RESUME

*La thérapie photodynamique (PDT) est une nouvelle technique thérapeutique dont le principe est axé sur l'utilisation combinée d'un agent photosensibilisateur et d'une irradiation photonique. Elle apparaît particulièrement intéressante en oncologie cervico-faciale. Sur bases des études publiées, les auteurs présentent le domaine d'application clinique et les indications actuelles.*

*Les résultats du traitement permettent de considérer la PDT comme une alternative de traitement chez les patients dont la maladie cervico-faciale atteint un stade avancé et qui ont déjà suivi un traitement comportant chirurgie et/ou radiothérapie ainsi que de la chimiothérapie.*

*Rev Med Brux 2008 ; 29 : 23-5*

### ABSTRACT

*Photodynamic therapy (PDT) is a new therapeutic two-step procedure consisting in the administration of a photosensitizer followed by light irradiation. PDT is specially interesting in head and neck oncology. The authors presented the results of the trials to consider this promising procedure as a new effective approach for the management of advanced head and neck tumors resistant to surgery, chemotherapy and radiotherapy.*

*Rev Med Brux 2008 ; 29 : 23-5*

*Key words : photodynamic therapy, head and neck cancer, palliative treatment*

### INTRODUCTION

La photothérapie dynamique est indiquée dans le traitement palliatif des carcinomes épidermoïdes de la tête et du cou chez les patients pour lesquels les traitements antérieurs ont échoué et qui ne peuvent pas suivre un traitement curatif par chirurgie, radiothérapie ou chimiothérapie. La PDT<sup>1</sup> est une technique de destruction sélective des tissus indésirables. Pour que la PDT ait des résultats, il faut un agent photosensibilisateur concentré préférentiellement dans les tissus cibles, une source lumineuse non thermique d'une longueur d'onde spécifique pour activer l'agent photosensibilisant et une irrigation adéquate des tissus cibles<sup>2</sup>. La témoprophine<sup>3</sup> est actuellement le dernier et seul agent photosensibilisant utilisé dans le traitement photodynamique du cancer. L'activation du photosensibilisant génère des dérivés oxygénés réactifs et les dommages cellulaires qui en résultent provoquent la nécrose des tissus cibles. Les tissus morts sont éliminés au cours des semaines qui suivent et un nouvel épithélium se forme sur le tissu

sain non endommagé sous-jacent.

Le témoprophine est injectée par voie intraveineuse et après un intervalle médicament-lumière (temps écoulé entre l'administration du médicament et l'illumination) de 96 heures, la zone cible est illuminée par une lumière laser non thermique de 652 nm de longueur d'onde<sup>4</sup>. Avec ce schéma, l'activation du Foscan® et la pénétration tissulaire sont maximales. L'effet destructeur de la PDT<sup>5-7</sup> démarre dès l'illumination du photosensibilisant.

L'interaction entre la lumière et l'agent photosensibilisant en présence d'oxygène entraîne la création de dérivés oxygénés réactifs suivie d'une destruction tissulaire.

### OBJECTIFS ET RESULTATS DU TRAITEMENT

Les cancers de la tête et du cou peuvent être extrêmement agressifs et ils s'accompagnent d'un pronostic défavorable. Chez les patients dont la maladie

a atteint un stade avancé et qui ont déjà suivi un traitement comportant de la chirurgie ou de la radiothérapie, les possibilités de traitement sont souvent épuisées. La témoporfine est une solution de traitement photodynamique novatrice qui joue un rôle important dans la gestion du cancer avancé de la tête et du cou et dont les objectifs sont de préserver le fonctionnement des organes, de procéder à la destruction locale de la tumeur, de soulager les symptômes et d'éviter les complications liées à la maladie.

Dans une étude de phase I-II publiée par Lou *et al.*<sup>8</sup>, 45 patients présentant une tumeur avancée récidivante et résistante aux traitements ont bénéficié d'un traitement par photothérapie dynamique ; 9 patients ont présenté une réponse complète ; 5 patients sont en vie sans récurrence (suivi 10-60 mois). Chez 24 patients complémentaires, un amendement de la symptomatologie (douleur, saignement) a été noté. La durée de vie médiane était de 16 mois chez les patients répondeurs ; seulement de 2 mois chez les patients non répondeurs.

D'Cruz a publié un taux de réponse complet de 30 % auprès de 168 patients traités<sup>9</sup>. De même, la survie était meilleure chez les patients répondeurs au traitement.

Tan<sup>10</sup> a obtenu, dans sa série de 96 patients traités, un taux de réponse complet de 58 % et de réponse globale de 67 % avec une durée moyenne de 11 mois. Ces patients présentaient une tumeur de la cavité buccale en récurrence.

Wenig *et al.*<sup>11</sup> ont également démontré que la PDT permettait de traiter des tumeurs larges par différentes applications de l'agent photosensibilisateur et de la lumière permettant un *debulking* tumoral (Tableau). Depuis, la PDT n'est pas limitée aux lésions superficielles : la lumière peut être délivrée directement dans la tumeur par des fibres laser placées dans la tumeur par CT ou IRM.

Dans une étude coût/bénéfice, Hooper *et al.*<sup>12</sup> ont pu démontrer le coût moindre d'un traitement par photothérapie par rapport à 4 cycles de chimiothérapie palliative ou encore à un traitement chirurgical extensif à visée palliative.

### Sélection des patients

La sélection des patients auxquels le traitement

PDT convient le mieux dépendra toujours de l'expérience clinique et de la décision du tour multidisciplinaire. Il est impératif de sélectionner correctement les patients pour optimiser les résultats. Il faut pouvoir illuminer correctement toute la tumeur. Les patients doivent être en mesure de comprendre et de se conformer aux directives d'exposition à la lumière pour parer à toute phototoxicité cutanée.

### Effets secondaires

Suite à l'illumination, un œdème local est présent. Après 2 à 4 jours, un exsudat inflammatoire et une escarre nécrosée apparaissent sur le site de traitement. L'escarre tumorale nécrosée se résorbe progressivement au cours des 4 semaines suivantes. Un support nutritif est nécessaire généralement par sonde de gastrostomie.

Au moment de l'injection du médicament, il se peut que le patient se plaigne de douleurs. Cet effet se manifeste le long du trajet veineux et peut être atténué en injectant le produit lentement. Des douleurs sur le site d'injection ont été constatées chez 13 %. En cas d'extravasation du produit pendant ou après l'administration du médicament, le site d'extravasation est extrêmement photosensible et doit être protégé de la lumière pendant une période pouvant atteindre 3 mois.

Après l'administration du Foscan®, le patient deviendra extrêmement sensible à la lumière avec des réactions allant du léger érythème cutané à une brûlure si les directives d'exposition ne sont pas suivies. Le patient doit éviter toute exposition à la lumière directe ou à une lumière artificielle interne pendant 15 jours avec réexposition progressive.

### Contre-indications

Les affections suivantes sont actuellement retenues comme contre indications : la porphyrie ou autres maladies exacerbées par la lumière, l'hypersensibilité à la témoporfine ou à l'un des excipients, une allergie connue aux porphyrines, des tumeurs évolutives proches de gros vaisseaux, une intervention chirurgicale programmée dans les 30 jours, une pathologie ophthalmique atteignant notamment la cornée (uvéïte, etc.) nécessitant un examen à la lampe à fente. Par ailleurs, la PDT n'est pas accompagnée d'une toxicité des organes, importante ou prolongée.

<b>Tableau : Résultats des principales études phase I-II utilisant la photothérapie dans le traitement de tumeurs cervicofaciales avancées et/ou récidivantes.</b>			
Auteurs	Photosensibilisant	Nombre de patients	Suivi
Lou <i>et al.</i> , 2004	Temoporfine	45	Réponse complète 20 % ; partielle 54 %
Tan <i>et al.</i> , 2000	Temoporfine	96	Réponse globale 67 % ; durée 11 mois
Wenig <i>et al.</i> , 2000	Temoporfine	64	Réponse globale 53 %

## Second traitement

La PDT peut être administrée une seconde fois sur le même site si le premier traitement n'a pas suffi à faire disparaître complètement la tumeur. Un intervalle de 4 semaines est cependant nécessaire.

## CONCLUSION

Le développement récent d'un agent photosensibilisateur et du système de délivrance de la source lumineuse a permis de réduire le temps de traitement et la photosensibilité résiduelle tout en augmentant la profondeur de nécrose tumorale. Comparée à d'autres approches conventionnelles, la PDT permet une efficacité en réduisant la morbidité. La technique est simple et acceptable pour les patients et n'est plus limitée aux tumeurs superficielles. La PDT est actuellement considérée dans le traitement palliatif des tumeurs cervico-faciales localement avancées.

## Remerciements

Les auteurs remercient Mme S. Devaux pour son aide dans la préparation de cet article.

## BIBLIOGRAPHIE

1. Ansell JK, De Jode ML, Grahn MF : Characterization of a murine model for the rapid assessment of acute photodynamic response in tumour and muscle. *Laser Med Sci* 1997 ; 12 : 336-41
2. Blant SA, Woodtli A, Wagnières G : *In vivo* fluence rate effect in photodynamic therapy of early cancers with tetra(m-hydroxyphenyl)chlorin. *Photochem Photobiol* 1996 ; 64 : 963-8
3. Ma L, Moan J, Berg K : Evaluation of a new photosensitizer, meso tetra hydroxyphenylchlorin for use in photodynamic therapy : a comparison of its photobiological properties with those of two other photosensitizers. *Int J Cancer* 1994 ; 57 : 883-8
4. Andrejevic-Blant SA, Hadjur CH, Ballini J-P : Photodynamic therapy of early squamous cell carcinoma with tetra(m-hydroxyphenyl)chlorin : optimal drug-light interval *Br J Cancer* 1997 ; 76 : 1021-8
5. Lofgren LA, Ronn AM, Abramson AL : Photodynamic therapy using m-tetra(hydroxyphenyl)chlorin. An animal model. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1994 ; 120 : 1355-62
6. Ris H-B, Li Q, Krueger T : Photosensitizing effects of m-tetrahydroxyphenylchlorin on human tumor xenografts : correlation with sensitizer uptake, tumor doubling time and tumor histology. *Int J Cancer* 1998 ; 76 : 872-4
7. Biel MA : Photodynamic therapy using Photofrin and Foscan and the treatment of malignancies of the head and neck. *Proc SPIE-Int Soc opt Eng* 1998 ; 3247 : 25-30
8. Lou PJ, Jäger HR, Jones L, Theodossy T, Bown SG, Hopper C : Interstitial photodynamic therapy as salvage treatment for recurrent head and neck cancer. *Br J Cancer* 2004 ; 91 : 441-6
9. D'Cruz A, Robinson MH, Biel MA : mTHPC-mediated photodynamic therapy in patients with advanced incurable head and neck cancer : a multicenter study of 128 patients. *Head Neck* 2004 ; 26 : 232-40
10. Tan IB : Foscan-mediated photodynamic therapy in recurrent and second primary oral cavity cancers. *Laryngo-Rhino-Otology* 2000 ; 79 : 318
11. Wenig BL, D'Cruz A, Iqbal A, Bryce RP : Foscan mediated photodynamic therapy in the palliative treatment of advanced head and neck cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2000 ; 19 : abstract 1652
12. Hopper C, Niziol C, Sidhu M : The cost-effectiveness of Foscan mediated photodynamic therapy compared with extensive palliative surgery and palliative chemotherapy for patients with advanced head and neck cancer in the UK. *Oral Oncology* 2004 ; 40 : 372-82

### Correspondance et tirés à part :

D. DEQUANTER  
C.H.U. de Charleroi, Site André Vésale  
Département de Chirurgie  
Rue de Gozée 706  
6110 Montigny-le-Tilleul  
E-mail : didier.dequantier@chu-charleroi.be

Travail reçu le 15 février 2007 ; accepté dans sa version définitive le 9 juillet 2007.