

# CHIMIOThERAPIE ENDOVESICALE DES TUMEURS SUPERFICIELLES DE LA VESSIE

## 1. PRINCIPES DE LA CHIMIOThERAPIE ENDOVESICALE

Le rationnel de l'utilisation de la chimiothérapie endovésicale, dans le traitement des tumeurs superficielles n'envahissant pas le muscle, est basé sur la connaissance de leur histoire naturelle, en particulier leur propension à la récurrence pour une grande part alors que seulement une petite proportion a un risque de progression. L'objectif de l'utilisation de la chimiothérapie endovésicale est de prévenir l'implantation tumorale au cours de la résection ainsi que d'éliminer la maladie résiduelle et plus rarement de traiter une maladie existante. Les drogues utilisées dans les instillations endovésicales ont d'abord été testées pour leur capacité à éliminer des tumeurs existantes, (chimiorésection), puis ensuite d'influer sur la récurrence tumorale (chimio prophylaxie). Il n'y a pas actuellement d'évidence [Kurt 1995] que la chimiothérapie ait un effet direct sur la progression. Il est possible qu'elle ait un effet indirect compte-tenu de son retentissement sur les récurrences. Dans le cadre de l'utilisation de la chimiothérapie endovésicale plusieurs aspects doivent être envisagés.

### *Quel type de tumeur doit être traité ?*

L'analyse des facteurs pronostiques tels qu'ils ont été définis dans le chapitre histoire naturelle est essentielle pour apprécier le risque de récurrence et de progression. Il est également important de préciser l'extension de la maladie en particulier l'envahissement du haut appareil ou de l'urètre prostatique. Schématiquement on peut considérer que les tumeurs de risque intermédiaire représentent la majorité des candidats, on peut résumer les facteurs influant la décision de la façon suivante (Tableau 1) :

<b>non</b>	<b>oui</b>
Tumeur unique	Tumeur multiple
Nouveaux cas	Tumeur récidivante
Stade Ta	Stade T1 ou Tis
Bas grade	Grade élevé
Pas de lésions à distance	Dysplasie associée à distance
Cytologie négative	Cytologie positive
Pas d'envahissement de l'urètre prostatique	Biopsie d'urètre prostatique positive
Tumeurs de petite taille	Taille élevée

Tableau 1 : Facteurs décisionnels dans l'indication de la chimiothérapie endovésicale.

### ***Quelle est la meilleure chimiothérapie endovésicale ?***

La chimiothérapie idéale devrait être active dans l'éradication des tumeurs et devrait pouvoir permettre la récurrence et la progression, son administration devrait être simple, la plus courte possible avec des effets secondaires locaux et généraux minimaux et avoir un coût acceptable. Il est clair qu'actuellement cette chimiothérapie idéale n'existe pas. L'impact de la chimiothérapie sur la récurrence des tumeurs superficielles de la vessie a été récemment évalué dans une méta-analyse –[HUNCHAREK ,2001, ]A partir d'une extraction de 1672 articles dans la littérature, 8 essais randomisés ont été utilisés représentant 1609 patients et 14 bras de traitement, dont 6 pour l'adriamycine ; 2 pour le thio-tépa, l'épirubine, et la mitomycine C, 1 pour l'éthoglucid et le VM-26. L'analyse globale de l'Odd Ratio (rapport des cotes) est de 0.62 (intervalle de confiance à 95 % IC 0,51 -0, 76;  $p < 0.0001$ ). La différence est hautement significative et représente une diminution de 38 % des récurrences à 1 an avec un bon coefficient d'homogénéité. L'évaluation à 2 et 3 ans est également significative – (OR = 0,45 et 0, 35 respectivement ). Par contre, à 2 et 3 ans, il existe une hétérogénéité entre les études. Cette hétérogénéité a été évaluée sur le plan statistique. Elle n'est pas due aux différents protocoles utilisés, (traitement d'induction 6/8 semaines, versus 1 an de traitement), par contre cette hétérogénéité est liée au type de drogue, l'Adriamycine apparaissant comme la drogue la moins efficace.

### ***Quelle est la préparation idéale ?***

De façon étonnante peu de travaux se sont attachés à définir les conditions exactes de réalisation des instillations de chimiothérapie et la pharmacocinétique de ces installations est mal connue. Il est clair que de nombreux facteurs sont capables de moduler le potentiel cytotoxique des drogues introduites dans la vessie comme le pH, l'osmolarité, la concentration de la drogue dans les urines. Une rationalisation des modalités d'injection accepte cette non rationalisation des modalités d'injection et les doses variables qui ont été utilisées dans la littérature expliquent en grande partie les résultats contradictoires de ces études.

### ***Quel est le protocole idéal ?***

Le nombre optimal d'instillations de chimiothérapie n'a pas été défini de façon précise et il est probable qu'il existe un effet dose. Les résultats contradictoires existent quant à l'utilisation de dose unique de protocole d'induction de durée variable et de l'utilisation de traitement d'entretien. Il est également possible qu'un patient ne réagissant pas à une drogue puisse réagir à une autre. L'immunothérapie par le BCG est également capable de rattraper un échec de chimiothérapie. (**Tableau 2**)

<b>Tableau 2- Thérapie endovésicales de seconde ligne : pourcentage de réponses</b>				
<b>CHIMIO APRES CHIMIOThERAPIE</b>				
<b>Etude</b>	<b>Agent</b>	<b>Patients (N)</b>	<b>Traitement</b>	<b>Réponses (%)</b>
<b>Prout [1982]</b>	<b>MMC après TTPA</b>	<b>23</b>	<b>Prophyl/thérapie</b>	<b>43</b>
<b>Issel [1984]</b>	<b>MMC après TTPA</b>	<b>57</b>	<b>Prophyl/thérapie</b>	<b>42</b>
<b>Zincke [1985]</b>	<b>TTPA après MMC</b>	<b>5</b>	<b>Prophylaxie</b>	<b>60</b>
<b>Milani [1992]</b>	<b>MMC après ADM</b>	<b>31</b>	<b>Prophylaxie</b>	<b>62</b>
<b>CHIMIO APRES BCG</b>				
<b>Pinon [1988]</b>	<b>MMC</b>	<b>4</b>	<b>Prophylaxie</b>	<b>100</b>
<b>Rintala [1991]</b>	<b>MMC</b>	<b>11</b>	<b>Prophyl/thérapie</b>	<b>82</b>

Abréviations : MMC = Mitomycine C ; TTPA = Tiotépa ; ADM = Adriamycine.

### ***Existe-t-il un risque de nouvelle tumeur après chimiothérapie endovésicale ?***

Bien que certaines chimiothérapies soient potentiellement carcinogènes, il n'y pas d'argument dans la littérature pour suggérer que l'utilisation de la chimiothérapie endovésicale soit responsable elle-même de la création de seconde tumeur.

### **2/BASES EXPERIMENTALES**

Le modèle animal de tumeur primitive transplantable chez la souris a été obtenu par l'utilisation d'un carcinogène le N-[4-(5-nitro-2-furyl)-2-thiazolyl] formamide, (FANT) ingéré dans l'eau de boisson à 0,1%.[Ertuk 1969,1970]. Dans ce modèle 98% des souris C3H/He développent des tumeurs vésicales papillaires ou solides dont les caractéristiques histologiques sont similaires aux tumeurs urothéliales chez l'homme.

Cette carcinogénèse expérimentale présente une restriction génétique. A partir de ce modèle plusieurs lignées cellulaires transplantables chez l'animal syngénique ont été établis dont les lignée MBT2 et MBT-683. Les lésions progressent de l'hyperplasie à la dysplasie et au carcinome in situ. Ces tumeurs sont immunogéniques [Laslow ].

Ce sont Mark Soloway et Jean de Kernion [soloway surgical forum 1973] qui ont mis au point un modèle pour tester l'hypothèse de l'implantation tumorale au cours de la résection comme facteur déterminant des récurrences. Cette hypothèse avait été soulevée par l'observation clinique de la localisation des récurrences à des sites privilégiés après résection (Col, fond vésical) [Franksson1950,Mc Donald 1956]. Le modèle est le suivant : grâce à une petite électrode, une cautérisation est faite sur la paroi postérieure de la vessie, mimant l'effet de la résection endoscopique, ensuite une suspension d'un million de cellules tumorales vésicales. Plus de 90% des animaux présentent une greffe tumorale des lignées syngéniques MBT2, MBT 683.. L'utilisation de la chimiothérapie endovésicale inhibe de façon spectaculaire l'apparition de tumeurs. Dans ce modèle les auteurs ont également démontré que la chimiothérapie limitait le risque de progression. Ces expériences démontrant la possibilité d'implantation des cellules tumorales après résection endoscopique sont à la base de la chimioprophylaxie immédiate. Elles ont également suggéré le caractère immunogénique des tumeurs vésicales ainsi que la prédisposition génétique.

**(Tableau 3)**

<b>Traitement</b>	<b>N. de Souris</b>	<b>N.de tumeurs</b>	<b>%</b>	<b>p</b>
<b>Control</b>	18	14	78	
<b>Thio-tépa</b>	14	5	36	0,02
<b>Mitomycine C</b>	15	5	33	0,01
<b>Cis-Platine</b>	12	0	0	0,001

**Tableau 3** : Effet de la chimiothérapie endovésicale sur la fréquence des greffes tumorales dans le modèle de la cautérisation vésicale chez la souris CH3 utilisant la lignée MBT-2 d'après Soloway[]

### **3/. REPONSE OBJECTIVE LA CHIMIORESECTION**

Historiquement le traitement local des tumeurs de vessie est attribué à Semple qui a traité " des papillomes de vessie" avec de la podophylline [Semple,British Medical Journal 1948]. Le thio-tépa a ensuite été utilisé par Bateman [Bateman New England of Medicine 1955] et Jones [Jones Lancet 1961] .

L'utilisation de la Mitomycine C revient aux auteurs japonais [Shida 1967, Nishiura 1968]. Les bases de la chimiorésection ont été établies par Teruo Mishina de l'université de Kyoto qui a montré sur une série de 50 patients à des doses de 20 mg 3 fois par semaine pour un total de 20 cycles.des taux de réponse complète de 44% avec des réponses partielles de 32%.

L'efficacité étant liée à la concentration de la drogue et inversement proportionnelle à la taille de la tumeur et à son Grade.

(Tableau 4)

<b>Taille</b>	<b>N</b>	<b>RC</b>	<b>PR</b>	<b>Pas d'effet</b>	<b>% réponse</b>
3 mm	7	7	0	0	100
5 mm	19	6	9	4	79
10 mm	12	7	4	1	92
15	3	1	1	1	67
>15	9	1	2	6	
<b>Nombre</b>	<b>N</b>	<b>RC</b>	<b>PR</b>	<b>Pas d'effet</b>	<b>% réponse</b>
Unique	21	10	4	7	67
Unique+satellite	14	6	6	2	
Multiple	15	6	6	3	
<b>Stade</b>	<b>N</b>	<b>RC</b>	<b>PR</b>	<b>Pas d'effet</b>	<b>% réponse</b>
< T2	33	20	9	4	88
> T2	17	2	7	8	
<b>Grade</b>	<b>N</b>	<b>RC</b>	<b>PR</b>	<b>Pas d'effet</b>	<b>% réponse</b>
Grade 1	0	0	0	0	0
Grade 2	18	10	6	2	89
Grade3	11	1	3	7	36
<b>Type de tumeur</b>	<b>N</b>	<b>RC</b>	<b>PR</b>	<b>Pas d'effet</b>	<b>% réponse</b>
papillaire	23	14	7	2	91
sessile	22	8	7	7	68
solide	5	0	2	3	40

**Tableau 5** : Effet de la mitomycine C sur les tumeurs en place en fonction des paramètres clinicopathologiques. C'est l'EORTC et les investigateurs du Benelux et du Royaume-Uni qui ont utilisé la tumeur résiduelle comme marqueur de la réponse objective à la chimiothérapie endovésicale dans le cadre de l'essai thérapeutique .

Malgré les difficultés du recrutement dans ces études randomisées, elles ont pu être réalisées avec un nombre significatif de patients. Dans ces études la progression est inférieure à 1%, Il est actuellement admis que le fait d'avoir laissé une lésion tumorale en place n'a pas été délétère dans ces différents protocoles.

Toutefois, les investigateurs ont souvent eu du mal à recruter des patients dans les délais prévus et certaines de ces études ont dû être interrompues prématurément. Le taux de réponse complète dans ces études varie de 40 à 50%. On considère que ce type de réponse doit être obtenu pour toute nouvelle drogue devant être utilisée comme instillation endovésicale.

<b>Tableau 5 – Protocoles EORTC 30864-30869 : Réponse du marqueur de lésion en cystoscopie à la 10<sup>ème</sup> semaine.</b>		
	<b>30 864 (MMC) (96 pts)</b>	<b>30869 (EPI) (36 pts)</b>
<b>Rémission complète</b>	<b>48 (50 %)</b>	<b>20 (56 %)</b>
<b>Aucun changement</b>	<b>29 (30 %)</b>	<b>9 (25 %)</b>
<b>Progression</b>	<b>19 (20 %)</b>	<b>7 (19 %)</b>

#### **4/CHIMIOThERAPIE ENDOVESICALE. LA CHIMIOPROPHYLAXIE**

La chimiothérapie a ensuite été utilisée après résection complète dans de nombreux essais randomisés. La plupart des drogues testées ont un effet sur la récurrence. Les études à long terme de l'EORTC indiquent que la chimiothérapie endovésicale a un effet sur le nombre de récurrence la première année et la fréquence des récurrences comparée à la résection seule, cependant aucun effet du traitement d'entretien n'a pu être mis en évidence [Bouffieux 1995], ni sur la progression tumorale [Kurth 1997]. Nous envisagerons dans cette revue de la littérature successivement la mitomycine C, les anthracyclines épirubicines, l'adriamycine, et mitoxanthrone, ainsi que le thio-tépa.

#### **5/LA MITOMICINE C (AMETYCIN,MUTAMICIN)**

##### ***Pharmacologie et mode d'action***

La mitomycine C, poids moléculaire 344, se présente sous une forme de poudre pourpre. Il s'agit d'un antibiotique isolé de *streptomyces caespitosus*. La mytomycine C est stable à la chaleur, soluble dans l'eau et dans les solvants organiques et a un pic d'absorption unique à 365 nanomètres. La mytomycine en solution est lentement inactivée par la lumière visible mais non les ultraviolets. La Mitomycine C est extrêmement instable à pH acide et à des pH très basiques. Ce composé est en lui-même inactif, il est activé par réduction de son noyau quinone re larguant un résidu méthanol, permettant l'exposition de sites électrophiles indispensable pour son alkylation.

Cette bio-activation fait intervenir une série d'enzymes dont le cytochrome P450 réductase (P450R) qui réduit la MMC à une semi-quinone et la NADPH quinone-oxydo reductase (DT-diaphorase) ou DTD qui réduit la MMC à une hydroquinone. Dans plusieurs modèles expérimentaux et d'autres tumeurs humaines le niveau de DTD est corrélé à la sensibilité à la MMC. Il existerait un polymorphisme de l'activité de cet enzyme qui pourrait intervenir dans la sensibilité à la mytomycine C. La DTD est inactivé à pH 7.8

L'ADN est la cible majeure de la mytomycine C mais elle pourrait également inhiber la synthèse de l'ARN. La mytomycine C pourrait également en produisant des radicaux libres d'oxygène entraîner des cassures directes de l'ADN. L'action de la mytomycine C ne dépend pas du cycle cellulaire mais ses effets sont maximaux lorsque les cellules sont traitées dans la partie tardive de la phase G1 et le début de la phase S. La mytomycine C est responsable d'altérations chromosomiques dans des systèmes expérimentaux ; il s'agit d'un puissant carcinogène et tératogène. La mytomycine C serait plus active dans les tumeurs hypoxiques. La résistance à la mytomycine C est associée à une augmentation d'activité des enzymes comme la glutathion transférase et à la résistance aux anthracyclines et à l'actinomycine D induisant le phénotype "multidrug résistance".

**Le mécanisme d'action principal de la drogue est donc l'inhibition de la synthèse de l'ADN par alkylation.**

*Disponibilité et stockage* : La mitomycine C est disponible sous forme de poudre en flacons de 5 et 20 mg. Ils peuvent être stockés à température ambiante. 10 ml d'eau stérile doivent être ajoutés par 5 mg de drogue, ce qui permet une reconstitution et une solubilisation correctes. Une fois reconstituée, la solution doit être protégée de la lumière si elle n'est pas utilisée dans les 24 heures, elle est stable pour 14 jours à 4° et à 7 jours à température ambiante. L'utilisation d'autres solvants diminue sa stabilité.

La mitomycine C peut également être congelée pendant 4 semaines et reconstituée dans un micro ondes. Une congélation au-dessous de 30° est recommandée afin de prévenir la cristallisation.

**Modalités d'utilisation.** La mitomycine C est utilisée par voie intraveineuse, par perfusion continue ou en bolus, et par injection endovésicale. Par injection intraveineuse, les doses recommandées sont de 20 mg par m<sup>2</sup> toutes les 6 à 8 semaines. Cette dose est souvent réduite à 10 mg par m<sup>2</sup> en cas d'association à d'autres drogues myélotoxiques. Des doses très élevées ont été administrées dans les artères hépatiques mais nécessitent l'utilisation de greffe de moelle autologue (40 à 50 mg par m<sup>2</sup>).

Dans les injections endovésicales des doses de 20 à 60 mg ont été utilisées dans la littérature et la dose habituellement recommandée par injection est de 40 mg. Il s'agit donc d'une forte dose quant à la manipulation de celle-ci ce qui peut avoir des effets collatéraux sur l'environnement (mutagenèse. Des études de pharmacocinétiques chez l'animal et chez l'homme ainsi que des essais cliniques ont clairement démontré pour les injections endovésicales de limiter le volume en reconstituant la mytomycine dans 20 ml, de mettre le patient en restriction hydrique et d'alcaliniser les urines (pH > 6.5).

**Les effets indésirables.** La toxicité de la mytomycine C par voie endovésicale est purement locale en dehors des manifestations allergiques, puisque son poids moléculaire supérieur à 200 n'autorise pas son passage dans le sang. Même au cours d'utilisation précoce post opératoire il n'a pas été noté (Lobel) de taux pouvant entraîner une myelosuppression. Les effets secondaires de la mitomycine C par voie intraveineuse sont la toxicité médullaire avec une myélosuppression avec en particulier une anémie. Cet effet est cumulatif, ce qui fait limiter les doses délivrées au patient de 50 à 60 mg par m<sup>2</sup>. Il existe également une toxicité digestive, et rénale. Des thromboses des veines hépatiques, une alopecie, des ulcères, des complications pulmonaires et cardiaques probables ont été également rapportées.

L'utilisation de la mytomycine C par voie endovésicale est par contre malgré les doses utilisées peu toxique et il n'y a pas de risque de myélosuppression comme cela a été observé avec le thio-tépa. Sur 613 patients représentant 11 séries Thrasher [Trasher UCNA 1992] retrouve 0,7% de cytopénies. Dans la littérature on relève un cas de décès lié au traitement au cours d'une instillation précoce de 80 mg [Zein J UROL 1986] Il existe par contre des effets locaux à type de cystite chimique (Tableau) et ainsi que des allergies cutanées.



<b>MMC Effets indésirables reportés pendant le traitement utilisant le WHO standard</b>							
	<b>Toxicité</b>					<b>Grade</b>	<b>Grade</b>
	<b>WHO grade</b>					<b>1-2</b>	<b>3-4</b>
	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>2</b>	<b>inconnu</b>	<b>%</b>	<b>%</b>
<b>Nausée/vomissement</b>	39	1	0	0	0	3.23	0
<b>Médicament fièvre</b>	29	2	0	0	0	6.45	0
<b>Allergie</b>	31	0	0	0	0	0	0
<b>Réaction locale</b>	15	11	3	2	0	15.61	6.45
<b>Réaction cutanée</b>	30	1	0	0	0	3.23	0
<b>Hémorragie</b>	29	2	0	0	0	6.45	0
<b>Syndrome Grippal</b>	30	1	0	0	0	3.23	0
<b>Autre toxicité</b>	30	0	1	0	0	3.23	0
a. cystite bactériologique ou chimique, dysurie, irritation vésicale							
b. hématurie microscopique							
c. cystite bactériologique dans deux cas							

Des réactions cutanées ont été observées au cours des instillations endovésicales avec une fréquence de 8,7% (126/1450 pts) Il s'agit de rash cutanés sur les mains ,les organes génitaux ou les pieds. Les lésions peuvent prendre l'aspect de desquamation voire de dermatites vésiculaires. Il peut s'agir de réactions plus étendues atteignant le tronc. Ces réactions surviennent en général après la 5eme a la 8 eme instillation. Elles peuvent être traitées par des corticoïdes locaux ,un avis dermatologique est souhaitable. Dans la littérature 30% des patients présentant une réaction cutanée ont du arrêter le traitement.

## Protocoles thérapeutiques

Dans la littérature des protocoles ont été utilisés de façon très variée mais le plus souvent, une fois par semaine pendant 8 semaines, le traitement d'entretien étant le plus souvent représenté par une injection mensuelle pendant environ un an. La mitomycine C est également utilisée en instillation opératoire précoce.

## Principaux résultats obtenus avec la mytomycine C

### *A Le Carcinome in Situ*

Les résultats sont très variables et parfois anecdotiques compte tenu du faible nombre de patients inclus dans certaines séries. Dans l'Hypothèse favorable le taux de réponse complète avoisine les 50%. C'est pour cette raison que le BCG reste l'instillation de première intention dans le CIS. L'échec de la MMC a la même signification péjorative que l'échec au BCG [Droller1985][Vegt]

<b>Tab. 7 – Réponse dans le carcinome in situ traité par Mitomycine C</b>		
<b>Etude</b>	<b>Mitomycine C</b>	<b>Réponse complète</b>
Fluchter	6	6 (100 %)
Harrison	6	4 (67 %)
Issel	14	4 (29 %)
Bouffioux	5	3 (60 %)
Powell	5	3 (60 %)
Soloway	12	5 (42 %)
Koontz	20	9 (45 %)
Jauhainen	11	9 (82 %)
Cant	12	5 (42 %)
Lucero	5	4 (80%)
Hetherinton	4	4 (100%)
Stricker	19	15 (79 %)
Stanisic	7	0 (0%)
Soloway	21	7 (33 %)
Mitomycine C sub-totaux	147	78 (53 %)
Chimiothérapie réponse totale	448	213 (48 %)

***b – effet de la mytomyicine c dans la chimioprophylaxie des tumeurs réséquées***

les études contrôlées : RTU + mytomyicine vs RTU seul ont été analysées en détail par D Lamm Dans la littérature sur 6 études analysées, deux montrent une différence en faveur nette de la mytomyicine ce qui représente un gain sur la récurrence évalué par D LAMM s à 15%.

MMC	N Pts	% redux contrôles	% redux MMC	Bénéfice %	%
Huland	58	40	7	33	0.01
Nijima	278	46	37	9	NS
Kim	43	68	67	1	NS
Tolley	397	65	42	23	0,001
Rubben	83	42	35	7	NS
Akaza	298	33	24	9	NS

**Je ne retrouve pas ce tableau pour mettre les dates qui correspondent**

***c - Instillation post opératoire précoce.***

Le rationnel des IPOP est de réduire le risque de récurrences précoces liées à la greffe de cellules tumorales libérées lors de la résection L'importance de réaliser cette instillation dans les 24 heures qui suivent la RTUV semble confirmée. En effet, après le premier jour post-opératoire, le risque de récurrence passe de 37 % à 64 % selon Kaasinen Eero. Le fait de réaliser l'instillation au-delà des 24 heures qui suivent la RTUV augmente de 2,2 fois le risque relatif de récurrence (3). Les IPOP de MMC s'accompagnent d'une réduction de 34 à 50 % des récurrences précoces. Les données de la littérature confirment un faible passage systémique de la MMC et une bonne tolérance, sous certaines conditions. Compte tenu d'une fréquence plus élevée de récurrence précoce pour des tumeurs multi-focales superficielles et/ou récidivantes , leur utilisation pourrait être privilégiée dans ces cas. En revanche, pour des tumeurs volumineuses accompagnées de résection profonde et/ou perforation vésicale, les IPOP doivent être envisagées avec prudence. En tout état de cause l'hémostase endoscopique doit être satisfaisante.

La première étude a été réalisée par l'EORTC et concernait l'Epirubicine. La première concernant la MMC est celle du MRC rapportée par Tolley et collaborateurs qui ont comparé l'efficacité d'une dose unique de mytomyicine C de 40 mg associée à 4 instillations à trois mois d'intervalle pendant un an. Lors de la dernière publication de cette étude avec un recul de 7 ans il existe un avantage aux instillations de mytomyicine C par rapport à la résection seule.

L'utilisation de plusieurs instillations est supérieure à une instillation unique mais de façon non significative. Cette étude a surtout eu pour impact de confirmer l'intérêt d'une instillation unique de chimiothérapie endovésicale sur le risque de récurrence qui a été confirmé dans une autre étude par Solsona [Solsona 1999].

### *C/Optimisation thérapeutique de la MMC*

#### **Les bonnes pratiques.**

La modélisation informatique des données pharmacologiques par Wientjes [Wientjes 1993] permet d'optimiser les modalités des instillations de MMC. Il propose notamment une dose de 40 mg de MMC dans un volume de 20 ml associés à une réduction de la diurèse (0.62 ml/min), une alcalinisation des urines (NaHCO<sub>3</sub> 1300 mg le soir avant le traitement), une durée d'instillation de 2 heures, et la vérification de l'absence de résidu post-mictionnel. Une étude récente (JNCI 2001) a souligné l'importance de la méthodologie dans l'efficacité de la mytomycine C. Dans cette étude les patients ont randomisé 130 patients un bras de traitement optimisé (n = 119) recevant 40 mg de mytomycine C avec des manipulations pharmacocinétiques ayant pour but d'augmenter la concentration de la drogue en diminuant le volume urinaire, en alcalinisant les urines. Un bras avec un traitement standard (n = 111) de patients recevant 20 mg sans manipulation pharmacocinétique et sans alcalinisation. Dans les deux bras les patients étaient traités pendant 6 semaines, les patients dans cette étude étaient comparables en ce qui concerne les données démographiques et les facteurs pronostiques. Il existe un avantage très net avec une médiane de temps sans récurrence de 29,1 mois dans le bras optimisé contre 11,8 mois dans le bras standard, et une plus grande proportion de patients sans récurrence dans le bras optimisé 41 % contre 24% dans le bras standard. Cette étude est essentielle car elle définit les conditions d'utilisation de la mytomycine C. Il est possible que les résultats discordants concernant la MMC dans la littérature puisse s'expliquer par des considérations pharmacologiques. A la lumière de ces données les effets respectifs des doses uniques, des traitements d'induction, des traitements d'entretien ainsi que de la comparaison avec le BCG doivent être "revisités".

## **Synergie MMC/Hyperthermie**

La thermopotentialisation de la cytotoxicité de la MITOMYCINE C a été étudiée par Mauroy et coll sur les lignées cellulaires tumorales urothéliales humaines T24 et HVT 176.[Mauroy 1999] Cette étude a permis de comparer les courbes de survie cellulaire obtenues pour différentes concentrations de MMC après des expositions thermiques de durée et d'intensité variables (de 37 à 45°C) La cytotoxicité a été mesurée par méthode colorimétrique (test MMT), L'hyperthermie seule entraîne une mortalité cellulaire progressivement croissante à partir de 43° C et jusqu'à 46° C. Elle passe le seuil des 20% à 42° C et atteint 90% à 44C v. La cytotoxicité de la mitomycine seule à 37° C est dépendante de la dose délivrée. La survie cellulaire est supérieure à 80% aux concentrations de 0,1 et 1 mg/ ml. A partir de 10mg/ml, elle tue plus de 90% des cellules la cytotoxicité du traitement combiné enfin augmente avec la température. On remarque que c'est le cas pour 1mg/ ml de mitomycine à 42 ° C, et pour 0,1 mg/ ml de mitomycine à 43°,44° et jusqu'à 46° C. En résumé, l'effet cytotoxique est beaucoup plus marqué lors d'un traitement combiné que lors d'un traitement cytotoxique seul. Exprimé en pourcentage de cytotoxicité par rapport à une lignée cellulaire témoin et pour une concentration de MMC de 1 microgramme par litre, l'élévation de température des milieux entre 37°C et 46°C s'accompagne d'un effet cytotoxique respectivement de 11,6% et 93,8%.

In vivo, l'étude de tolérance a été réalisée sur 18 chiens, chez lesquels une sonde endovésicale munie d'une antenne micro-onde est utilisée pour l'hyperthermie:

La toxicité aiguë est étudiée de la façon suivante: la température est contrôlée par deux thermocouples intra-vésicaux et 4 capteurs sur la paroi vésicale. 0, 40 ou 80 mg de mitomycine sont instillés dans 60 ml de sérum physiologique.

Après chaque séance d'une heure, les 8 chiens sont sacrifiés, les lésions histologiques intra-vésicales sont définies comme étant de type 0, 1 ou 2 ce qui correspond respectivement à l'absence de lésions, lésions inflammatoires ou existence de lésions urothéliales.

La toxicité cumulée a été étudiée chez 10 chiens dans les mêmes conditions, mais en réalisant une séance d'hyperthermie par semaine pendant six semaines.

In vivo, la tolérance de la méthode est acceptable pour une séance. Chez le chien, à 45°, on observe d'importantes lésions urothéliales avec destruction de l'urothélium mais respect constant de la paroi sous la lamina propria. En revanche à 43°, seules des lésions inflammatoires sont décrites quelque soit la concentration de mitomycine C.

Par contre, il existe un effet cumulatif des lésions urothéliales en fonction du nombre de séances, de la température délivrée, et de la concentration de Mitomycine, qui fait proposer le schéma thérapeutique suivant: trois séances d'hyperthermie peuvent être envisagées, à une concentration de 40 mg de Mitomycine / 60 ml de sérum, à une température de 42° C radiométriques. La température doit dans tous les cas être inférieure à 43° radiométriques.

Chez l'Homme l'hyperthermie associée à la MMC endovésicale a été utilisée grâce à un système micro-onde [C olombo 1995 1996 2001] . Il s'agit d'une expérience italienne qui a démontré la faisabilité de la méthode. Des réductions tumorales significatives ont été obtenues (66 % de réponses) permettant de rendre accessible à la résection transurétrale de volumineuses tumeurs superficielles. La place de cette nouvelle stratégie thérapeutique est en cours d'évaluation.

### **Etude de la sensibilité des Tumeurs de vessie à la MMC**

Récemment, Gan [Gan 2001] a démontré que l'activité enzymatique DT-Diaphorase et Cytochrome P450 Réductase étaient liés à la sensibilité à la MMC dans les tumeurs de vessie humaine. Cette activité est inversement proportionnelle au stade et au grade, ce qui confirme la plus grande sensibilité de la MMC des tumeurs de bas stade et de bas grade. Cette variation d'activité enzymatique est responsable d'une grande variabilité des taux de MMC (Index de Cytotoxicité IC50) activés dans les tumeurs qui varient de 1 à 100. Dans cette étude la mesure de cette activité intratumorale est le meilleur indicateur en analyse multivariée de la sensibilité à la MMC comparé au grade, au stade, et à l'index de prolifération .

**La Mitomycine C est la chimiothérapie endovésicale la plus employée en France actuellement. Elle a un impact sur les récurrences, son rôle sur la progression n'est pas démontré ; Elle n'est pas le traitement de première ligne dans les G3 et autres tumeurs à risque. Le traitement d'entretien n'a pas fait sa preuve. Le traitement classique est de 8 instillations de 40 mg dans 20cc. Une instillation précoce post opératoire réduit également les récurrences et doit être comparé de façon plus approfondie au traitement classique pour mieux préciser la part respective de ces deux chimioprophylaxie. Les conditions dans lesquelles sont réalisées les instillations sont essentielles car la MMC peut être facilement inactivé ou trop diluée. Le contrôle du pH urinaire et la restriction hydrique sont impératives. Dans un futur proche il sera possible de déterminer a priori la sensibilité d'une tumeur à la MMC par le dosage intratumoral des DTD et P450R. La potentialisation par l'hyperthermie est également en évaluation clinique.**