

LES NOUVEAUX PRODUITS ANTI-CANCEREUX DANS LE CANCER DU COLON AVANCE

NEWS DRUGS OF CHEMOTHERAPY IN ADVANCED COLON CANCER

المواد الكيميائية الجديدة في علاج سرطان القولون المتقدم

H. ERRIHANI, T. KEBDANI, N. ABARROU, B.K. ELGUEDDARI

ملخص : ما يفوق من 40 سنة، 5 فليورو أوراسيل يزال الدواء المضاد للسرطان المهم في علاج سرطان القولون. حاليا يوجد هناك استراتيجيات علاجية جديدة طورت وأعطت نتائج مقنعة وفعالة، أدوية الفلوروبريميدين التي تعطى عن طريق الفم أدخلت في نطاق العلاج وأثبتت فعاليتها بالنسبة لـ 5 فليورو أوراسيل الذي يعطى عن طريق الوريد. أهم من ذلك هناك دواءان جديدان الايرينوطكان والوكسالبلاتين اللذان يتميزان بميكانيزمات جديدة غير تلك التي تحد من فعالية التميكلات سانتتار. هذان الدواءان أعطيا نتائج جد مهمة في هذا النوع من السرطان.

الكلمات الأساسية : سرطان القولون – المواد الكيميائية – الفلوروبريميدين – الايرينوطكان – الاكسالبلاتين

Résumé : Depuis presque 40 ans, le 5 Fluorouracile (5FU) reste le médicament anti-cancéreux majeur dans le traitement du cancer colorectal avancé. Récemment des stratégies thérapeutiques alternatives ont été développées avec beaucoup de conviction et grande efficacité. Plusieurs formes orales des Fluoropyrimidines ont été introduites et ont démontré une efficacité comparable ou supérieure à la forme parentérale du 5 FU. Plus important l'irinotécan et l'oxaliplatine, deux nouvelles drogues agissant par un mécanisme autre que l'inhibition de la thymidylate synthétase ont démontré leur grande efficacité dans cette maladie.

Mots-clés : Chimiothérapie, cancer colorectal, Fluoropyrimidines oraux, Irinotécan, Oxaliplatine.

Abstract : Almost 40 years after it's development Fluoracile (5FU) remains the chemotherapeutic mainstay of management for patients with advanced colon cancer. Recently alternative treatment strategies have been developed witch offer the promise of greater convenience and enhanced efficacy.

Several forms of orales Fluoropyrimidines have been introduced and schow promise as an alternative to parenteral 5FU based treatment. More importantly, irinotecan and oxaliplatine, cytotoxics drugs that act through mecanismes other than inhibition of thymidylate synthetase have been shown to be effective in the treatment of this disease.

Key-words : Chemotherapy, colorectal cancer, fluoropyrimidines, irinotecan, oxaliplatine.

INTRODUCTION

Depuis presque 40 ans, le 5 fluoro-uracile (5 FU) reste le médicament anticancéreux majeur dans le traitement du cancer colo-rectal avancé. C'est le médicament le plus actif parmi les produits anticancéreux classiques. Il a donné le taux de réponse le plus élevé 20% de réponse objective. L'administration du 5FU en bolus ou en perfusion continue, est restée toujours sujet de controverse.

La perfusion continue est surtout utilisée en Europe et les américains sont toujours fidèles au bolus, malgré plusieurs études randomisées ainsi qu'une méta-analyse récente (1) qui est en faveur d'une supériorité de la perfusion continue sur le bolus en matière de réponses objectives sans avoir un impact sur la survie globale.

La modulation de 5FU par l'association de l'acide folinique (AF) a démontré son efficacité en matière de réponse objective et sur la survie globale (2). Cette association est devenue le traitement standard depuis 1990 dans le cancer du colon avancé.

Pendant les dernières années, plusieurs nouveaux agents anticancéreux ont été testés dans le cadre de la recherche clinique et les résultats sont très prometteurs, parmi ces médicaments nouveaux, il y a les nouvelles formes orales des fluoropyrimidines, l'irinotecan et l'oxaliplatine.

Le but est de passer en revue tous les nouveaux médicaments efficaces et très prometteurs en insistant sur les études randomisées les plus importantes, démontrant leur efficacité et leur supériorité par rapport au traitement considéré comme standard.

LES FLUOROPYRIMIDINES ORAUX

Quand le 5FU a été initialement développé, la forme orale du 5FU a été déjà présente, mais les études ont démontré la supériorité de l'administration parentale sur la voie orale. Vu l'absorption variable du 5FU par l'intestin et aussi la présence sur la muqueuse intestinale de la dihydropyrimidine dihydrogénase (DPD) l'enzyme qui catabolise le 5FU (3).

Des variations individuelles font que certains malades contiennent des concentrations importantes de DPD ce qui inactive le 5FU. Ainsi les concentrations plasmatiques de 5FU seront très faibles et l'efficacité anti-tumorale sera moindre, par conséquent de nouvelles stratégies ont été développées pour circonscrire cette barrière enzymatique pour les formes orales. La première est l'administration avec le 5FU d'un médicament qui inhibe la DPD, et la deuxième est l'administration des prodrogues de 5FU qui sont absorbées intactes au niveau de la muqueuse intestinale et vont être activées après absorption.

UFT

Est la combinaison de l'uracile et le tegafur (prodrogue de 5FU). L'uracile bloque compétitivement la DPD, ce qui permet au tegafur d'être absorbé normalement et d'avoir les concentrations plasmatiques efficaces du 5FU.

L'UFT est généralement administré en association avec l'acide folinique,

L'UFT combiné à l'acide folinique a été comparé à l'association classique 5FU (IV) + AF dans une étude randomisée de 380 patients ayant un adénocarcinome colo-rectale métastatique colique métastatique avec des cibles mesurables. (4).

Les résultats étaient comparables entre la forme orale et le 5FU intraveineuse en terme de réponse objective, de survie sans récurrence et de survie globale. Ce qui a poussé le National Surgical Adjuvant Breast Bowel Project (NSABP) à tester cette nouvelle association dans la situation adjuvante avec le traitement standard.

Eniluracil

Est un inhibiteur direct de la DPD (5). Ce produit est donné en association avec le 5FU per os avec ou sans l'association de l'AF dans plusieurs études phases I et II.

S1 :

Est la combinaison de tegafur + acide oxinique et le 5 chloro-2-4-dihydroxypyrimidine. Ce dernier est un inhibiteur puissant de la DPD, tandis que l'acide oxinique est un inhibiteur d'une enzyme phosphoribosyl transférase qui intervient dans le catabolisme de 5FU (6).

Le S1 et l'eniluracil sont 2 médicaments en cours d'investigations cliniques.

Capecitabine :

Le meilleur de développement d'une prodrogue de 5FU est la capecitabine. C'est une fluoropyrimidine carbamate qui est convertie en 5FU par 3 étapes enzymatiques. La capecitabine est absorbée intacte dans le tractus gastro-intestinal, et elle est initialement métabolisée dans le foie par la carboxylestérase en 5'-deoxy-5-fluorocytidine ; après elle est métabolisée en doxifluoridine par la cytidine déaminase, une enzyme exprimée en grandes concentrations dans le foie et la tumeur plus que les tissus normaux. La doxifluoridine est transformée en 5FU par la pyrimidine nucléoside phosphorylase qui, elle aussi se trouve en grandes concentrations dans les tissus tumoraux, plus que dans les tissus sains.

La capecitabine, a démontré dans une étude randomisée, incluant les cancers colo-rectaux métastatiques stade IV,

son équivalence avec 5FU+AF en terme de réponse objective et de survie avec en plus, moins de toxicité digestive (7).

L'UFT et la capecitabine sont deux médicaments utilisés par voie orale ayant la même efficacité que l'association standard AF + 5FU

Les résultats préliminaires sont très prometteurs et les études sont en cours pour confirmer leur utilité dans le colon métastatique et même en situation adjuvante.

L'IRINOTECAN (CPT11)

Est un nouveau médicament qui appartient à une nouvelle famille des camptothécines qui a un mécanisme d'action original qui consiste à inhiber une enzyme responsable de la configuration tertiaire de l'ADN, la topoisomérase I.

L'irinotécan a été utilisé en 2^{ème} ligne après résistance au 5FU et il a montré des résultats intéressants allant de 13 à 15% (8). Ces résultats très encourageants ont été confirmés par deux études randomisées (9,10) chez des malades ayant été prétraités par le 5FU. L'une comparant le CPT11 avec un traitement purement palliatif et l'autre comparant aussi le CPT11 avec le 5FU en perfusion continue. Les deux études ont montré la supériorité du bras CPT11 sur les autres bras avec une différence statistiquement significative en terme de survie globale. Très récemment le CPT11 a été testé avec succès en 1^{er} ligne par 2 larges études : une américaine : incluant 676 patients ayant un cancer colo-rectal métastatique avec lésions mesurables éliminant les malades avec un bilan hépatique perturbé (transaminases supérieures à 5 fois le normal et la bilirubine supérieur à 1,5 le normal) qui a randomisé 3 bras : CPT11 + AF + 5FU versus 5FU + AF versus CPT11 seul (11). Cette étude a démontré une supériorité de l'association CPT11 + AF + 5FU sur les autres bras en terme de réponse objective et de survie sans récurrence (tableau 1). La seconde étude est européenne

Tableau n°1

Produits	Nb patients	Réponse objective	Survie sans récurrence	Survie globale
CPT11 5FU/AF	225	40%	6,9%	41%
5FU/AF	219	21,9%	4,4%	34,5%
CPT11	223	17%	4,2%	32%

Etude phase III Saltz et al

incluant 385 patients comparant deux bras : 5FU + AF versus 5FU + AF + CPT11 (tableau 2). Cette dernière a montré aussi un avantage en terme de réponse objective et de survie sans récurrence en faveur de l'association 5FU + AF + CPT11 (12). En plus ces deux études ont prouvé que

Tableau n° 2

Produits	Nb patients	Réponse objective	Survie sans récurrence	Survie globale
CPT11 5FU/AF	198	41%	6,7%	16,8%
5FU/AF	187	23%	4,4%	14%

Etude phase III Douillard et al

ces associations sont bien tolérées, et concluent que le traitement standard actuel dans le cancer du colon métastatique est celui qui combine AF + 5FU avec le CPT11.

Ces résultats ont permis de tester cette combinaison dans une étude randomisée (intergroupe) en situation adjuvante après résection colique stade III.

L'OXALIPLATINE

Est un dérivé de sels de platine qui n'a pas de toxicité rénale comme le cisplatine par contre il a une toxicité neurologique limitante.

Contrairement au cisplatine, ce médicament est actif dans le colon et il est très synergique avec le 5FU in vitro.

Il donne des réponses objectives intéressantes en première ligne allant jusqu'à 24% et en deuxième ligne de 10% après traitement par le 5FU.

Deux études randomisées européennes conduites en France pour évaluer l'impact de CPT11 dans la stratégie thérapeutique dans le cancer colo-rectal localement avancé ou métastatique colon avancé : la première a randomisé 200 patients avec deux bras : AF + 5FU versus AF + 5FU + oxaliplatine administré de façon chronomodulée (13). Le bras oxaliplatine a démontré sa supériorité en terme de réponse objective et de survie sans récurrence (tableau 3).

Tableau n° 3

Produits	Nb patients	Réponse objective	Survie sans récurrence	Survie globale
Oxaliplatine 5FU/AF	100	53%	8,7%	19,9%
5FU/AF	100	16%	6,1%	19,9%

Etude phase III Giacchetti et al

Tableau n° 4

Produits	Nb patients	Réponse objective	Survie sans récurrence	Survie globale
Oxaliplatine 5FU/AF	210	50%	8,7%	16,2%
5FU/AF	210	22%	6,1%	14,7%

Etude phase IV Degremont et al

La deuxième étude a inclus 420 patients ayant une biologie hépatique et rénale normale, avec deux bras : 5FU + AF versus 5FU + AF + oxaliplatine (14). Les résultats préliminaires de cette étude ont démontré une autre fois la supériorité de l'association oxaliplatine + 5FU + AF. Ces résultats ont poussé aussi à tester cette association en situation adjuvante par NSABP aux Etats Unis protocole (C.07).

CONCLUSION

Les formes orales des fluoropyrimidines ont la même efficacité que le 5FU intraveineux, avec plus de qualité de vie pour les malades. L'oxaliplatine et le CPT11 sont des médicaments de mécanismes d'actions différents au 5FU. Ils ont ouvert une autre ère dans le traitement du cancer du colon métastatique et les associations sont en cours d'investigations en adjuvant.

REFERENCES

- 1. Metaanalysis Group In Cancer :** Efficacy of intravenous continuous infusion of fluorouracil compared with bolus administration in advanced colorectal cancer. J.Clin.Oncol, 1998 ; 16 : 301-308.
- 2. Advanced Colorectal Cancer Metaanalysis Project :** Modulation of fluorouracil by leucovorin in patients with advanced colorectal cancer : Evidence in terms of response rate. J.Clin.Oncol, 1992 ; 10 : 896-903.
- 3. RG Hahn , CG Moertel , AJ Schutt et al :** A double blind comparaison of intensive course 5 fluorouracil by oral versus intravenous route in the treatment of colorectal cancer. Cancer, 1975 ; 35 : 1031-1035.
- 4. NJ Meropol :** Oral fluoropyrimidines in treatment of colorectal cancer. Eur.J.Cancer, 1998 ; 34 : 1509-1513.
- 5. SD Baker, SP Khor, AA Adjei et al :** Pharmacokinetic and oral bioavailability and safety study of fluorouracil in patients treated with 776C85, an activator of dihydropyrimidines dehydrogenase. J.Clin.Oncol, 1996 ; 14 : 3085-3096.
- 6. GJ Peters , CJ Von Groeningen , JH Schomage et al :** Phase I clinical and pharmacokinetic study of S1, ou oral 5 fluorouracil (5FU) based anti-neoplastic agent. Proc.Am.Soc.Clin.Oncol, 1997 ; 16 : 227a (abst 800).
- 7. JVCox , R Pozdur , A Thibault et al :** A phase III trial of Xeloda (capecitabine) in previously untreated advanced/metastatic colorectal cancer. Proc.Am.Soc.Clin.Oncol, 1999 ; 18 : 265a (abst 1016)
- 8. H Bleibery :** CPT11 in gastrointestinal cancer. Eur.J.Cancer, 1999 ; 35 : 371-379.
- 9. D Cunningham , S Pyrhonew , RD James et al :** Randomized trial of irinotecan plus supportive care versus supportive care alone after fluorouracil failure for patients with metastatic colorectal cancer. Lancet, 1998 ; 352 : 1413-1418.
- 10. P Rougier, E Van Cutten, E Bojetta et al :** Randomized trial of irinotecan versus fluorouracil by continuous infusion after fluorouracil failure in patients with metastatic colorectal cancer. Lancet, 1998 ; 352 : 1407-1412.
- 11. LB Saltz , PK Locker , N Pirota et al :** weekly irinotecan (CPT11), Leucovorin (LV), and fluorouracil (5FU) is superior to daily * 5 LV/ FU in patients with previously untreated metastatic colorectal (CRC). Proc.Am.Soc.Clin.Oncol, 1999 ; 18 : 233a (abst 898).
- 12. JY Douillard, D Cunningham , AD Roth et al :** A randomized phase III trial comparing irinotecan 5FU, Folinic Acid to the same schedule of 5FU / AF in patients with metastatic colorectal cancer as from line chemotherapy. Proc.Am.Soc.Clin.Oncol, 1999 ; 18 : 233a (abst 899).
- 13. S Giacchetti , B Perpoint , R Zideni et al :** Phase III multicenter randomized trial of oxaliplatine added to chrono-modulated fluorouracil-leucovorin as first line treatment of metastatic colorectal cancer. J.Clin.Oncol, 2000 ; 18 : 136-147.
- 14. A Se Gramont, A Figer, M Seymour et al :** A randomized trial of leucovorin ou 5 fluorouracil with or without oxaliplatine in advanced colorectal cancer (CRC). Proc.Am.Clin.Oncol, 1998 ; 17 : 257a (abst 985)