

## Le traitement du cancer colorectal métastatique - Partie 1

Audrey Bernier, Mélanie Simard

### Résumé

**Objectif :** Revoir brièvement les caractéristiques, les causes et les facteurs de risque du cancer colorectal. Discuter des principales études et des choix de traitement du cancer colorectal métastatique.

**Source des données et sélection des études :** Nous avons fait une revue de la littérature scientifique en consultant PubMed. Nous avons revu les études cliniques, les revues systématiques, les méta-analyses portant sur le traitement du cancer colorectal métastatique, et nous avons consulté des références tertiaires.

**Analyse des données :** Le cancer colorectal métastatique est l'un des cancers les plus fréquents et mortels. Divers facteurs de risque ont été identifiés, mais il est difficile d'établir un lien clair de cause à effet pour plusieurs d'entre eux. Au début des années 2000, des études impliquant l'irinotécan et l'oxaliplatine ont révolutionné la thérapie du cancer colorectal métastatique. Ces nouveaux régimes ont permis d'atteindre une efficacité clinique nettement supérieure à celle obtenue avec les traitements à base de 5-fluorouracil et d'acide folinique.

**Conclusion :** Les régimes combinant l'irinotécan ou l'oxaliplatine au 5-fluorouracil et à l'acide folinique sont devenus les normes de traitement pour le cancer colorectal métastatique. Il semble important d'exposer les patients aux principaux agents de choix en cours de thérapie afin que leur vie soit prolongée. De ce fait, des études récentes ont évalué des régimes combinant irinotécan, oxaliplatine, 5-fluorouracil et acide folinique en première intention de traitement, qui pourraient apporter un réel avantage clinique.

**Mots clés :** cancer colorectal métastatique, 5-fluorouracil, acide folinique, raltitrexed, irinotécan, oxaliplatine.

### Introduction

Depuis plusieurs années, le cancer colorectal constitue l'un des cancers les plus fréquents, donc les plus traités dans les cliniques de chimiothérapie. Des traitements de plus en plus efficaces du cancer colorectal métastatique sont maintenant disponibles. Les traitements à base de 5-fluorouracil (5-FU) et d'acide folinique (LV) caractérisaient les premières combinaisons de traitement efficace du cancer colorectal métastatique. Ces agents sont toujours utilisés, mais en association avec d'autres molécules

plus efficaces. L'arrivée de l'irinotécan et de l'oxaliplatine au cours des années quatre-vingt-dix est considérée comme une grande étape dans le traitement de cette maladie. La capécitabine apporte également une valeur ajoutée à l'arsenal thérapeutique, puisqu'elle permet le traitement de certains patients à l'extérieur du système hospitalier et le traitement de patients plus frêles. De plus, on est en train d'étudier son efficacité en combinaison avec l'irinotécan et l'oxaliplatine, où elle remplace le 5-FU en perfusion et le LV. Plus récemment encore, des thérapies ciblées ont fait leur apparition dans un effort visant des effets thérapeutiques toujours plus efficaces et moins toxiques. L'apparition de ces thérapies marque non seulement une nouvelle ère dans le domaine de l'oncologie, mais est également à l'origine d'une grande problématique liée à la pharmaco-économie dans un monde où les médicaments sont de plus en plus coûteux et les ressources financières limitées. L'article qui suit est un résumé des principales études portant sur les molécules actuellement utilisées dans le traitement du cancer colorectal métastatique. L'article sera divisé en deux parties. La première partie portera essentiellement sur les notions générales du cancer colorectal et les traitements à base de 5-FU/LV, d'irinotécan et d'oxaliplatine. La deuxième partie traitera particulièrement de la capécitabine et des thérapies ciblées.

### Généralités

Au Canada, selon les estimations pour l'année 2006 de l'Institut national du cancer du Canada, le cancer colorectal est le quatrième cancer le plus diagnostiqué et le deuxième plus mortel dans la population en général<sup>1</sup>. En fait, en 2006 au Canada, on a estimé qu'il y a eu 20 000 nouveaux cas et 8 500 décès, ce qui représente environ le 13 % de tous les cancers, nouveaux cas et décès confondus<sup>1</sup>. Par ailleurs, il vient au troisième rang des causes de décès par cancer chez les femmes (après les cancers du poumon et du sein) et au deuxième rang chez les hommes (après le cancer du poumon)<sup>1</sup>. Au Canada, en 2006, on a estimé que la fréquence des cancers colorectaux était similaire chez

---

*Audrey Bernier, B. Pharm., M. Sc., est pharmacienne au Centre de santé et de services sociaux de la Haute-Yamaska*

*Mélanie Simard, B. Pharm., M.Sc., est pharmacienne à l'Hôtel-Dieu de Québec du Centre hospitalier universitaire de Québec*

les femmes et les hommes, quoiqu'elle ait été un peu plus élevée chez les hommes<sup>1</sup>. Une femme sur 16 sera atteinte du cancer colorectal au cours de sa vie et une sur 31 en mourra, tandis qu'un homme sur 14 en sera atteint au cours de sa vie et un homme sur 29 en mourra<sup>1</sup>. Les taux de nouveaux cas et de mortalité ont diminué depuis les 30 dernières années, bien que le nombre de cas chez les hommes semble rester stable<sup>1</sup>.

Le dépistage du cancer colorectal reste inférieur aux recommandations, selon les normes de l'Institut national du cancer du Canada. Le dépistage de base recommandé consiste en une recherche tous les deux ans de sang occulte dans les selles chez les femmes et les hommes dès l'âge de 50 ans<sup>1</sup>. Cette forme de dépistage entraîne moins de risques que la colonoscopie ou la sigmoïdoscopie, qui peuvent entraîner des perforations d'intestin et des hémorragies importantes<sup>1</sup>. La recherche de sang occulte dans les selles, si elle est pratiquée régulièrement, peut réduire le taux de mortalité de 15 à 33 %<sup>1</sup>. Pour les personnes à risque, on peut recommander un dépistage plus précoce à l'aide de méthodes différentes (ex : colonoscopie).

Le cancer du côlon est plus de 2,4 fois plus fréquent que le cancer du rectum<sup>2</sup>. On constate, avec les années, une augmentation du nombre de cas de cancer du côlon droit ou proximal<sup>3,4</sup>. L'adénocarcinome est le type de cancer colorectal le plus fréquent (90 à 95 % des cas)<sup>2</sup>.

Environ 25 % des patients présentent une maladie métastatique au moment du diagnostic<sup>4</sup>. Les patients ayant un cancer à un stade peu avancé sont souvent asymptomatiques, d'où le diagnostic tardif de la maladie<sup>5</sup>. Par ailleurs, lorsqu'ils sont présents, les symptômes sont souvent vagues et non spécifiques. Les symptômes cliniques les plus rapportés sont la fatigue, des rectorragies ou un méléna, des douleurs abdominales ou un changement quant aux habitudes intestinales (les symptômes peuvent varier selon le site de la tumeur)<sup>2,3,5</sup>. Les sites des métastases sont diversifiés (poumons, os, etc.), mais étant donné le drainage veineux du côlon et du premier tiers supérieur du rectum par la circulation portale, le foie est le site privilégié pour la dissémination de la maladie<sup>2,3</sup>. Les deux derniers tiers du rectum se drainent dans la veine cave inférieure en plus de la circulation portale, ce qui explique le risque de métastases systémiques (aux poumons, par exemple)<sup>3</sup>. Quelques patients ayant des métastases localisées peuvent subir une résection chirurgicale à visée curative de leurs métastases. Toutefois, pour la plupart des patients métastatiques, la maladie n'est pas opérable, le traitement est palliatif et la chimiothérapie demeure la principale modalité thérapeutique. Dans environ 8 % des cas, la maladie métastatique a un développement qui peut s'étendre sur cinq ans<sup>3</sup>. Les options de traitement sont les mêmes pour le cancer métastatique du côlon et du rectum<sup>6,7</sup>. Il y a controverse quant à savoir s'il faut ou non entreprendre d'emblée les traitements chez un patient ayant reçu un diagnostic de cancer colorectal métastatique asymptomatique.

Le cancer colorectal métastatique correspond au stade IV de la classification TNM de l'American Joint Committee for Cancer ou au Dukes D selon l'échelle modifiée d'Astler-Coller<sup>6</sup>.

## Causes et facteurs de risque

La cause du cancer colorectal est complexe et n'a pas encore été complètement élucidée. Elle implique probablement l'environnement, le style de vie et la génétique. On décrit ce cancer comme un processus de transformation de la muqueuse intestinale normale en un état précancéreux et ensuite cancéreux, s'étalant sur plusieurs années. De plus, différentes mutations de gènes (ex : APC, p53, RAS) ont été identifiées et seraient impliquées dans le développement du cancer colorectal<sup>6</sup>.

On a également énoncé plusieurs facteurs de risque du cancer colorectal :

**Âge et race** : La maladie survient majoritairement chez les gens plus âgés, dans 90 % des cas chez les personnes de plus de 50 ans<sup>1,8</sup>. Elle est aussi plus fréquente chez les personnes de race noire comparativement aux Caucasiens<sup>2</sup>.

**Polypes adénomateux** : Les polypes adénomateux (excroissances de la muqueuse intestinale) sont précurseurs du cancer du côlon dans 95 % des cas<sup>2,4,5,8</sup>. Le risque que l'adénome se transforme en carcinome, donc en état cancéreux, dépend de la grosseur du polype et de ses caractéristiques histologiques<sup>2,4,5,8</sup>. Cette transformation peut prendre des années et survient dans une probabilité de 5 %<sup>2,4,8</sup>. L'excision de polypes est recommandée et contribue à prévenir le cancer colorectal. Une histoire personnelle de polypes adénomateux accentue le risque de développer la maladie<sup>9</sup>.

La prise d'acide acétylsalicylique, d'anti-inflammatoires non stéroïdiens et d'inhibiteurs de l'enzyme cyclooxygénase 2 (COX-2) s'est révélée bénéfique pour prévenir le cancer colorectal<sup>5,9</sup>. La surexpression de la COX-2 a été rapportée dans les adénomes et carcinomes et serait un promoteur de la carcinogenèse<sup>5,9</sup>. Ces médicaments sont utilisés afin de prévenir ou de réduire les polypes adénomateux, surtout chez les gens atteints de polypose adénomateuse familiale (voir ci-dessous)<sup>5,9</sup>.

**Hérédité/génétique** : L'hérédité serait en cause dans le développement du cancer colorectal dans plus de 20 % des cas<sup>5,6,9</sup>. Une histoire familiale positive de cancer colorectal augmente le risque de développer la maladie. Ce risque est deux à trois fois plus grand s'il y a présence d'antécédents familiaux de premier degré de cancer colorectal (aussi augmenté, mais à un plus faible niveau, dans les cas d'antécédents familiaux de deuxième degré)<sup>4,8</sup>. Ce risque est d'autant plus important si le parent a eu un diagnostic avant l'âge de 45 ans<sup>8</sup>.

Certaines maladies héréditaires rares sont également associées à une importante augmentation de la fréquence du cancer colorectal. Les deux formes les plus communes sont la polypose adénomateuse familiale et le cancer colorectal héréditaire sans polypose (aussi appelé syndrome de Lynch)<sup>6,9</sup>. La polypose adénomateuse familiale est à l'origine de 1 % de tous les cas de cancer colorectal<sup>9</sup>. Elle est associée à un grand nombre de polypes (100 à 1000 polypes) apparaissant souvent à l'adolescence ou dans les premières années de l'âge adulte<sup>9</sup>. Ces polypes se transforment un jour ou l'autre en cancer colorectal dans 100 %

des cas s'ils ne sont pas réséqués (la colectomie totale est à privilégier)<sup>2,4,5,6,9</sup>. Le cancer colorectal héréditaire sans polypose compte pour environ 3 % de tous les cancers colorectaux, il est précédé d'une quantité plus faible de polypes (jusqu'à 100 polypes) et peut être associé, selon le type, à d'autres adénocarcinomes (ovaire, endomètre)<sup>9</sup>. Les cancers attribuables à ces deux contextes surviennent généralement plus tôt, soit autour de 40 ans<sup>2,4,6</sup>.

**Environnement/régime alimentaire :** Le nombre de cas de cancer colorectal est plus élevé dans les pays indus-

**Tableau I : Résultats des principales études évaluant les régimes de chimiothérapie utilisés dans le traitement du cancer colorectal métastatique.**

Médicaments utilisés et études	n	Régimes	Taux de réponse (%)	Survie médiane sans progression (mois)	Survie totale médiane (mois)
<b>5FU + LV</b>					
Poon et coll. (1991) <sup>30</sup>	208	<b>A : 5FU bolus + LV haute dose</b> <b>B : 5FU bolus + LV petite dose (Régime Mayo)</b> <b>C : 5FU bolus</b>	A = 26 B = 43 C = 10 *A vs B = N/D	A = N/D B = N/D C = N/D *A et B vs C = Significatif *A vs B = N/D	A = 12,2 B = 12 C = 7,7 *A vs B = NS
De Gramont et coll. (1997) <sup>15</sup>	433	<b>5FU/LV infusion</b> <b>vs</b> <b>5FU/LV bolus (Régime Mayo)</b>	32,6 vs 14,5	6,9 vs 5,5	15,5 vs 14,2 p=0,067 (NS)
<b>Irinotécan</b>					
Douillard et coll. (2000) <sup>24</sup>	385	<b>CPT-11 + 5FU/LV infusion</b> <b>vs</b> <b>5FU/LV infusion</b>	49 vs 31	6,7 vs 4,4	17,4 vs 14,1
Saltz et coll. (2000) <sup>23</sup>	683	<b>A : CPT-11 + 5FU/LV bolus</b> <b>B : 5FU/LV bolus (Régime Mayo)</b> <b>C : CPT-11</b>	A = 39 B = 21 C = 18 *B vs C = NS	A = 7 B = 4,3 C = 4,2 *B vs C = NS	A = 14,8 B = 12,6 C = 12 *B vs C = NS
Köhne et coll. (2005) <sup>35</sup>	430	<b>CPT-11 + 5FU/LV infusion</b> <b>vs</b> <b>5FU/LV infusion</b>	62,2 vs 34,4	8,5 vs 6,4	20,1 vs 16,9 p=0,2779 (NS)
<b>Oxaliplatine</b>					
De Gramont et coll. (2000) <sup>27</sup>	420	<b>Oxaliplatine + 5FU/LV infusion (FOLFOX-4)</b> <b>vs</b> <b>5FU/LV infusion (Régime de Gramont)</b>	50,7 vs 22,3	9,0 vs 6,2	16,2 vs 14,7 p=0,12 (NS)
Grothey et coll. (2002) <sup>38</sup>	242	<b>Oxaliplatine + 5FU/LV infusion</b> <b>vs</b> <b>5FU/LV bolus (Régime Mayo)</b>	48,3 vs 22,6	7,9 vs 5,3	20,4 vs 16,1 (NS)
Goldberg et coll. (2004) <sup>20</sup>	795	<b>A : Oxaliplatine + 5FU/LV infusion (FOLFOX-4)</b> <b>vs</b> <b>B : CPT-11 + 5FU/LV bolus (Régime Saltz)</b> <b>vs</b> <b>C : CPT-11 + Oxaliplatine (IROX)</b>	A = 45 B = 31 C = 35 *B vs C = p=0,34 (NS)	A = 8,7 B = 6,9 C = 6,5 *B vs C = p>0,50 (NS)	A = 19,5 B = 15,0 C = 17,4 *A vs C = p=0,09 (NS)
Goldberg et coll. (2006) <sup>30</sup>	305	<b>Oxaliplatine + 5FU/LV infusion (FOLFOX-4)</b> <b>vs</b> <b>CPT-11 + 5FU/LV bolus (Régime Saltz-Doses réduites)</b>	48 vs 32	9,7 vs 5,5	19,0 vs 16,3

**Note :** Toutes ces études sont randomisées, sont de phase III et évaluent les régimes en première ligne de traitement. Tous les résultats présentés sont statistiquement significatifs, sauf ceux spécifiés.

**Légende :** 5FU : 5-fluorouracil ; LV : acide folinique ; CPT-11 : irinotécan ; NS : statistiquement non-significatif ; N/D : non disponible

trialisés, soit en Amérique du Nord, en Europe et en Australie<sup>2,8</sup>. La fréquence du cancer colorectal est de 30 à 40 fois supérieure dans les régions à plus fort risque que dans celles à plus bas risque<sup>9</sup>. D'ailleurs, les gens de régions à faible risque (Asie, Afrique, Amérique du Sud) immigrant dans des régions à risque élevé voient la probabilité de développer la maladie augmenter, pour rejoindre celle du pays hôte, après une ou deux générations<sup>6,9</sup>. Cette observation laisse donc entendre qu'une composante environnementale, dont un régime alimentaire différent, serait une cause importante de ce cancer<sup>2,8</sup>. Les données actuelles sont toutefois controversées ou peu convaincantes, et un lien direct reste difficile à établir. Malgré tout, un régime alimentaire riche en gras (gras saturé animal en particulier), en viande rouge, en apport calorique élevé de même qu'une alimentation faible en fibres seraient des éléments précurseurs à l'apparition ou à un développement du cancer colorectal<sup>4,5,9</sup>. Certains suppléments auraient des propriétés préventives du cancer colorectal, bien que leurs effets soient aussi controversés. Les vitamines C et E, le  $\beta$ -carotène et le sélénium sont ceux ayant été étudiés<sup>2,8</sup>. L'acide folique et le calcium auraient également des effets protecteurs possibles<sup>4,5,8</sup>. L'alcool, à raison de plus d'une à deux consommations par jour, serait associé à un risque augmenté de cancer colorectal, peut-être en raison d'une carence en folates<sup>2,4,6</sup>.

**Maladies inflammatoires de l'intestin** : Les personnes souffrant de colite ulcéreuse ou de maladie de Crohn courent davantage le risque de développer un cancer colorectal, et 1 à 2 % des cas seraient attribuables à ces deux maladies<sup>6</sup>. Le risque serait plus grand pour la colite ulcéreuse<sup>6</sup>. Le nombre de cas serait surtout en augmentation chez les gens qui ont une maladie inflammatoire de l'intestin de longue date (plus de 7 à 10 ans) et selon la gravité de leur état physique et la durée des symptômes<sup>2,8</sup>.

**Antécédents personnels de cancer** : Le risque d'un deuxième cancer colorectal est supérieur chez les personnes ayant déjà eu un premier cancer dans cette région. Les femmes ayant un antécédent de cancer du sein, de l'ovaire ou de l'endomètre sont également plus à risque de développer un cancer colorectal<sup>2</sup>.

**Autres** : D'autres facteurs, tels le tabagisme, le manque d'exercice, l'obésité et le diabète (état d'hyperinsulinémie) pourraient favoriser le développement du cancer colorectal<sup>4,8</sup>. Quelques données laissent entendre une diminution du cancer colorectal chez les femmes utilisant des oestrogènes, soit sous forme de thérapie hormonale de remplacement ou de contraceptifs oraux (particulièrement ceux à fortes doses d'oestrogènes)<sup>4,5,8</sup>.

**Tableau II:** Protocoles de chimiothérapie d'importance dans le traitement du cancer colorectal métastatique.

Protocoles	Régimes posologiques	Fréquence
<b>5FU + LV</b>		
Mayo <sup>40</sup>	LV 20 mg/m <sup>2</sup> IV bolus j 1 à 5 5-FU 425 mg/m <sup>2</sup> IV bolus j 1 à 5	Toutes les 4-5 semaines
De Gramont <sup>15</sup>	LV 200 mg/m <sup>2</sup> IV en 2 h j 1-2 5-FU 400 mg/m <sup>2</sup> IV bolus j 1-2 5-FU 600 mg/m <sup>2</sup> PIV en 22 h j 1-2	Toutes les 2 semaines
<b>Irinotécan</b>		
Douillard <sup>24</sup>	Irinotécan 180 mg/m <sup>2</sup> IV en 1 h 1/2 j 1 LV 200 mg/m <sup>2</sup> IV en 2 h j 1-2 5-FU 400 mg/m <sup>2</sup> IV bolus j 1-2 5-FU 600 mg/m <sup>2</sup> PIV en 22 h j 1-2	Toutes les 2 semaines
Saltz <sup>23</sup>	Irinotécan 125 mg/m <sup>2</sup> IV en 1 h 1/2 j 1-8-15-22 LV 20 mg/m <sup>2</sup> IV bolus j 1-8-15-22 5-FU 500 mg/m <sup>2</sup> IV bolus j 1-8-15-22	Toutes les 6 semaines
FOLFIRI <sup>35,41</sup>	Irinotécan 180 mg/m <sup>2</sup> IV en 1 h 1/2 j 1 LV 400 mg/m <sup>2</sup> IV en 2 h j 1 5-FU 400 mg/m <sup>2</sup> IV bolus j 1 5-FU 2,4 g/m <sup>2</sup> PIV en 46 h à partir du 1/2 1 (augmenter à 3,0 g/m <sup>2</sup> après 2 cycles si bien toléré)	Toutes les 2 semaines
<b>Oxaliplatine</b>		
FOLFOX-4 <sup>27</sup>	Oxaliplatine 85 mg/m <sup>2</sup> IV en 2 h j 1 LV 200 mg/m <sup>2</sup> IV en 2 h j 1-2 5-FU 400 mg/m <sup>2</sup> IV bolus j 1-2 5-FU 600 mg/m <sup>2</sup> PIV en 22 h j 1-2	Toutes les 2 semaines
FOLFOX-6 <sup>35,42</sup>	Oxaliplatine 100 mg/m <sup>2</sup> IV en 2 h j 1 LV 400 mg/m <sup>2</sup> IV en 2 h j 1 5-FU 400 mg/m <sup>2</sup> IV bolus j 1 5-FU 2,4 g/m <sup>2</sup> PIV en 46 h à partir du j 1 (augmenter à 3,0 g/m <sup>2</sup> après 2 cycles si bien toléré)	Toutes les 2 semaines

Légende : 5FU : 5-fluorouracil ; LV : acide folinique ; PIV : perfusion continue

## Traitements

Le tableau I résume les résultats des principales études réalisées pour le traitement du cancer colorectal métastatique et citées dans le présent texte, tandis que le tableau II illustre les principaux protocoles de chimiothérapie utilisés pour traiter cette maladie.

### 5-Flurouracil/acide folinique

Depuis la fin des années 1950, le 5-FU est la pierre angulaire du traitement du cancer colorectal métastatique. Le 5-FU se transforme en deux métabolites. L'un s'incorpore dans l'acide ribonucléique (ARN) en se substituant à la base uracile, ce qui en altère la fonction et empêche la synthèse des protéines cellulaires<sup>6,10</sup>. L'autre inhibe la thymidilate synthétase, une enzyme essentielle à la synthèse de l'acide désoxyribonucléique (ADN), plus précisément à la synthèse de la base thymine de l'ADN<sup>6,10</sup>. Ce dernier mécanisme serait le plus important pour expliquer l'activité antitumorale du 5-FU.

Un taux de réponse de 10 à 15 % et une survie totale d'environ 10 mois ont été atteints avec l'utilisation du 5-FU seul. Cette médication constituait, à l'origine, une amélioration des soins de soutien qui apportaient une survie d'environ six mois<sup>6,11</sup>. À la fin des années 1980 jusqu'à récemment, le LV a été combiné au 5-FU pour devenir le traitement privilégié du cancer colorectal métastatique. Le LV stabilise le lien entre le métabolite du 5-FU et la thymidilate synthétase, ce qui intensifie le pouvoir cytotoxique du 5-FU<sup>6,9</sup>. Une méta-analyse, publiée en 2004 et incorporant une mise à jour de la méta-analyse publiée en 1992 par le même groupe, montre que l'association du 5-FU et du LV double le taux de réponse par rapport à l'utilisation du 5-FU seul, mais procure un faible gain quant à la survie totale<sup>12</sup>.

Deux modes d'administration de la combinaison 5-FU/LV ont été utilisés, soit en bolus soit en perfusion continue. L'option d'administrer le 5-FU en perfusion continue vise à augmenter la dose tolérable délivrée au patient et à accroître l'exposition des cellules cancéreuses à cette molécule de courte demi-vie<sup>6</sup>. Les doses cumulatives maximales de 5-FU pouvant être administrées durant une période de 28 jours sont d'environ de 2400 à 2500 mg/m<sup>2</sup> en bolus et de 4000 à 7400 mg/m<sup>2</sup> en infusion<sup>6</sup>. De plus, certains effets secondaires diminuent avec l'administration du 5-FU en perfusion continue, telles la myélosuppression et les mucosites. Par contre, le syndrome d'érythème palmoplantaire (aussi appelé érythrodysesthésie palmoplantaire) est plus fréquent avec la perfusion continue.

Une méta-analyse de six études de phase III comprenant plus de 1 200 patients a comparé ces deux modalités de traitement pour le cancer colorectal métastatique<sup>13</sup>. Le taux de réponse a été supérieur dans le groupe ayant été traité avec du 5-FU en perfusion (22 % vs 14 % ; p=0,0002), et on a constaté une légère augmentation de la survie totale,

bien que la différence soit inférieure à un mois (12,1 vs 11,3 mois ; p=0,04)<sup>13</sup>. Il faut noter qu'en ce qui concerne ce dernier résultat, aucune étude prise isolément n'a montré de différence significative. Le groupe ayant été traité avec du 5-FU en bolus a montré plus de toxicités hématologiques de grades 3 ou 4 (31 vs 4 % ; p<10-16), tandis que le syndrome d'érythème palmoplantaire a été plus fréquent dans le groupe 5-FU en perfusion (34 vs 13 % ; p<10-7)<sup>13</sup>. Aucune autre différence de toxicité n'a été décelée entre les deux groupes. Des données similaires ont été rapportées dans une étude randomisée de phase III, publiée en 2003, qui a évalué une perfusion hebdomadaire de 5-FU en 24 heures avec ou sans LV par rapport au 5-FU/LV en bolus<sup>14</sup>. La survie sans progression a été supérieure pour le groupe traité avec du 5-FU/LV en perfusion par rapport à une administration en bolus (5,6 vs 4 mois ; p=0,029), de même que le taux de réponse (17 vs 12 %) et la survie totale (13,7 vs 11,1 mois), bien que pour ces deux derniers paramètres, la différence n'était pas statistiquement significative<sup>14</sup>. La diarrhée était plus fréquente dans le groupe ayant reçu des doses de 5-FU/LV administrées en perfusion, mais les mucosites et les toxicités hématologiques de ce groupe étaient inférieures à celles du groupe traité avec du 5-FU/LV en bolus<sup>14</sup>.

Les régimes Mayo (5-FU/LV donnés en bolus) et de Gramont (5-FU/LV donnés en perfusion continue) étaient les combinaisons les plus largement employées. Une étude randomisée a d'ailleurs comparé les deux protocoles en première ligne du traitement du cancer colorectal métastatique<sup>15</sup>. Elle a démontré un net avantage du taux de réponse des patients soumis au régime de Gramont, de même qu'une survie sans progression plus longue et moins de toxicités de grades 3 et 4 (incluant la neutropénie, la diarrhée et les mucosites ; 11,1 vs 23,9 % ; p=0,0004), sans toutefois montrer de différence pour la survie totale<sup>15</sup>. Le régime de Gramont est alors devenu le traitement standard en Europe. Toutefois, malgré les résultats supérieurs obtenus par le protocole de Gramont dans cette étude, le régime Mayo est demeuré le traitement privilégié en Amérique du Nord en raison du coût plus élevé et de la plus grande complexité d'administration par pompe portative du 5-FU en perfusion<sup>16</sup>.

Certains patients ont une déficience en enzymes dihydropyrimidines déshydrogénases (DPD), ce qui empêche l'inactivation du 5-FU et augmente considérablement les toxicités<sup>11</sup>. Le raltitrexed (TomudexMD), un inhibiteur sélectif de la thymidilate synthétase n'impliquant pas les DPD, constitue alors une solution de remplacement du 5-FU/LV<sup>11</sup>. Le raltitrexed a montré une efficacité similaire lorsqu'il a été comparé au 5-FU/LV dans diverses études<sup>17,18,19,20</sup>.

### Irinotécan

L'apparition de l'irinotécan a marqué une percée majeure dans la thérapie du cancer colorectal métastatique. Cet antinéoplasique, lorsqu'il est converti en son métabolite

actif, le SN-38, est un inhibiteur de la topoisomérase I<sup>21</sup>. La topoisomérase I est une enzyme active dans l'ouverture et la fermeture d'un simple brin d'ADN par des cassures et des réparations, ce qui permet le processus normal de la réplication de l'ADN<sup>21</sup>. Le SN-38 stabilise le lien topoisomérase I-ADN et empêche la fermeture ou la réparation de l'ADN, elle inhibe donc la réplication cellulaire<sup>21,22</sup>.

### **Études de Douillard et coll. et de Saltz et coll.**

Deux études clés, publiées en 2000, ont évalué l'irinotécan associé à la combinaison 5-FU/LV et ont apporté une nouvelle avenue dans le traitement de première ligne du cancer colorectal métastatique. La première étude, réalisée par Saltz et coll., a évalué l'irinotécan en combinaison au 5-FU/LV administrés en bolus et l'irinotécan donné seul par rapport au régime Mayo<sup>23</sup>. La deuxième étude, effectuée par Douillard et coll., a étudié l'irinotécan ajouté au régime de Gramont par rapport au régime de Gramont seul<sup>24</sup>. Ces deux études ont montré des différences significatives dans les taux de réponse, la survie sans progression et la survie totale en faveur du groupe traité avec de l'irinotécan par rapport au groupe contrôle traité sans irinotécan<sup>23,24</sup>. Des différences significatives quant à la survie globale ont été observées malgré le fait que bon nombre de patients du groupe contrôle aient eu droit à un traitement de deuxième intention avec l'irinotécan. En effet, 56 % et 31 % des patients du groupe traité avec la combinaison 5-FU/LV seule dans les études Saltz et coll. et Douillard et coll. respectivement ont reçu de l'irinotécan en deuxième ligne de traitement<sup>23,24</sup>. Le groupe traité avec de l'irinotécan seul dans l'étude de Saltz et coll. a montré des résultats similaires au régime Mayo<sup>23</sup>.

Bien qu'il soit difficile de comparer entre eux les bras irinotécan/5-FU/LV de ces deux études, les toxicités sont présentées ici de façon concomitante en vue d'éviter les répétitions. La fréquence de neutropénies (afébriles et fébriles), de diarrhées et de vomissements de grades 3 et 4 a été plus élevée chez les patients soumis au régime Saltz que chez ceux soumis à celui de Douillard, des résultats inverses ont été notés quant aux mucosites<sup>25</sup>. Les réductions de doses d'irinotécan et de 5-FU en cours de traitement ont été plus importantes pour les patients ayant suivi le protocole Saltz que pour le régime Douillard. Dans le groupe traité avec une combinaison d'irinotécan/5-FU/LV dans l'étude de Saltz et coll., une diminution des doses a été observée particulièrement aux semaines trois et quatre du premier cycle, pour atteindre un plateau par la suite<sup>25</sup>. Au cours du premier cycle, 45 % des patients ont nécessité une réduction permanente des doses et 66 % ont présenté une toxicité de grade 2 ou plus élevée (gastrointestinale et/ou hématologique)<sup>25</sup>. Au début du cycle 2, plus de 50 % des patients avaient des doses diminuées<sup>25</sup>. Par comparaison, environ 85 % des patients dans l'étude de Douillard et coll. ont reçu une dose complète d'irinotécan et de 5-FU au deuxième cycle et environ 80 % pendant le troisième cycle<sup>25</sup>. Cependant, les patients pla-

cés sous le régime Saltz avaient en général un moins bon statut de performance au début de l'étude que celui de Douillard, ce qui a pu contribuer à la différence de toxicités entre les deux régimes. En dépit des diminutions de doses apportées, le régime Saltz a tout de même démontré une efficacité significativement supérieure au groupe traité avec le 5-FU/LV. Par ailleurs, le taux d'abandon dû à des effets indésirables de toutes sortes a été similaire dans les deux protocoles, soit 3,1 % et 2,8 % au premier cycle et 7,6 % et 6,2 % pour toute la durée de l'étude pour les régimes Saltz et Douillard respectivement<sup>25</sup>.

Ainsi, bien qu'aucune étude n'ait mis en parallèle les deux protocoles, il semble que le protocole Douillard engendre un profil de toxicités plus acceptable que le régime Saltz. Le protocole Saltz a d'ailleurs suscité beaucoup de discussions en raison de la forte présence de toxicités de grades 3 et 4 et de décès liés au traitement. Deux autres études portant sur le régime Saltz ont été, pour l'une, suspendue (étude en métastatique : étude N9741 présentée plus loin) et pour l'autre, terminée prématurément (étude en adjuvant) pour cause de mortalité élevée associée au traitement dans le groupe traité avec l'irinotécan<sup>25</sup>. Bien qu'il ne soit pas statistiquement significatif, le pourcentage de décès, toutes causes confondues, 60 jours après le début des traitements a été plus du double pour le groupe Saltz par rapport aux groupes contrôles dans les deux études<sup>25</sup>. Les décès étaient, en majeure partie, secondaires à une toxicité gastro-intestinale ou vasculaire<sup>25</sup>. Ces cas de mortalité élevée n'ont cependant pas été observés dans l'étude originale de Saltz et coll.<sup>25</sup>.

### **Étude de Köhne et coll.**

Une troisième étude de phase III faite par Köhne et ses collaborateurs, dont les résultats finals ont été publiés en 2005, a également évalué l'irinotécan en traitement de première intention en ajout au 5-FU/LV en perfusion continue<sup>26</sup>. Les médicaments ont été administrés toutes les semaines (irinotécan 80 mg/m<sup>2</sup> + LV 500 mg/m<sup>2</sup> + 5-FU 2,0 à 2,3 g/m<sup>2</sup> en 24 h vs LV 500 mg/m<sup>2</sup> + 5-FU 2,6 g/m<sup>2</sup> en 24 h), contrairement à toutes les deux semaines comme le préconisait le régime Douillard<sup>26</sup>. Le taux de réponse et la survie sans progression ont été supérieurs au groupe contrôle, mais la survie globale n'a pas montré de différence statistiquement significative<sup>26</sup>. Cette étude ne peut pas être directement comparée à celle de Saltz et coll. et à celle de Douillard et coll., mais il est intéressant de constater que la survie totale du groupe traité à l'irinotécan (20,1 mois) est supérieure aux groupes dont le traitement comprenait de l'irinotécan dans les études Saltz et Douillard. Ceci peut s'expliquer par le fait que 52 % des patients du groupe prenant de l'irinotécan dans l'étude de Köhne et coll. ont reçu de l'oxaliplatine en deuxième ligne de traitement, ce qui était aussi le cas pour 15,7 % des patients dans l'étude de Douillard et coll. et pour moins de 5 % des patients dans l'étude de Saltz et coll.<sup>23,24,26</sup>. Le régime de Köhne n'est cependant pas utilisé aujourd'hui dans la pratique médicale.

## **Protocole FOLFIRI**

Sur la base de ces données, le régime Douillard est devenu le protocole standard contenant l'irinotécan. Une version simplifiée est maintenant employée, soit le protocole FOLFIRI, qui permet l'administration de l'irinotécan, du LV et du 5-FU en bolus en une seule journée (au lieu de deux), ce qui réduit le nombre de visites du patient à l'hôpital et allège le traitement.

La diarrhée est un effet secondaire important à surveiller avec la prise d'irinotécan. L'irinotécan peut provoquer une diarrhée aiguë et retardée<sup>21</sup>. La diarrhée aiguë, d'origine cholinergique, survient pendant ou peu après l'administration de l'irinotécan et peut être prévenue par la prise d'atropine<sup>21</sup>. La diarrhée retardée se présente plus de 24 heures après l'administration de l'irinotécan et peut être contrôlée par l'utilisation de hautes doses de loperamide (ImodiumMD), d'octréotide (SandostatineMD) et d'antibiotiques de la classe des quinolones<sup>21</sup>.

## **Oxaliplatine**

Tout comme l'irinotécan, l'oxaliplatine occupe une place importante dans l'arsenal thérapeutique du traitement du cancer colorectal métastatique. L'oxaliplatine est un agent alkylant, dérivé du platine, qui crée des liens anormaux entre les bases adénines et guanines d'un simple brin d'ADN ou entre deux brins d'ADN<sup>6,22</sup>. Ces liens produisent des torsions qui empêchent alors la séquence normale de synthèse et de réplication de l'ADN<sup>6,22</sup>. Ce médicament n'est pas commercialisé au Canada, mais peut être obtenu par l'intermédiaire du programme d'accès spécial de Santé Canada (DGPS).

### **Étude de De Gramont et coll.**

Une première étude comparative, publiée en 2000, a évalué l'oxaliplatine combinée au 5-FU/LV en perfusion continue (selon le régime de Gramont) en première ligne de traitement du cancer colorectal métastatique<sup>27</sup>. Le régime d'oxaliplatine employé dans cette étude est communément appelé FOLFOX-4, et le taux de réponse et la survie sans progression ont été supérieurs par rapport à l'administration de la combinaison 5-FU/LV seule<sup>27</sup>. La survie totale n'a cependant pas été statistiquement différente<sup>27</sup>. Une puissance statistique insuffisante de l'étude et l'inégalité des traitements offerts en deuxième intention sont des hypothèses pouvant expliquer le manque de différence quant à la survie. L'irinotécan a été donné en deuxième ligne de traitement à 29,5 % des patients du groupe prenant l'oxaliplatine/5-FU/LV, tandis que 61 % des patients du groupe prenant le 5-FU/LV ont reçu l'oxaliplatine et/ou l'irinotécan<sup>27</sup>.

### **Étude de Grothey et coll.**

Une seconde étude, plus restreinte, n'a pas non plus établi un prolongement statistiquement significatif de la survie globale pour les patients prenant de l'oxaliplatine combinée au 5-FU/LV en première intention de traitement.

Cette étude, réalisée par Grothey et ses collaborateurs et présentée sous forme de résumé à l'American Society of Clinical Oncology (ASCO) en 2002, a comparé le régime Mayo avec l'administration d'oxaliplatine 50 mg/m<sup>2</sup> + LV 500 mg/m<sup>2</sup> + 5-FU 2 g/m<sup>2</sup> en 24 h, toutes les semaines<sup>28</sup>. Le taux de réponse et la survie sans progression ont été supérieurs pour le groupe prenant de l'oxaliplatine<sup>28</sup>. La survie totale a tout de même atteint 20,4 mois dans le groupe traité avec l'oxaliplatine<sup>28</sup>.

### **Étude de Goldberg et coll.**

Une troisième étude, nommée N9741 du « North Central Cancer Treatment Group » et énoncée un peu plus haut dans le texte, a évalué trois groupes de traitement de première ligne, soit les régimes Saltz, FOLFOX-4 et IROX (oxaliplatine 85 mg/m<sup>2</sup> + irinotécan 200 mg/m<sup>2</sup> toutes les trois semaines)<sup>29</sup>. Étant donné la toxicité liée au régime Saltz discutée précédemment, un amendement a été fait dans cette étude et les doses d'irinotécan et de 5-FU ont été diminuées, ce qui a donné lieu à deux publications, l'une en 2004 et l'autre en 2006<sup>29,30</sup>. Les résultats d'efficacité, y compris la survie globale, ont tous été statistiquement supérieurs pour le groupe ayant pris le FOLFOX-4 par rapport aux régimes Saltz et IROX<sup>29</sup>. Les résultats étaient similaires lorsque les doses avaient été réduites ou ne l'avaient pas été dans le régime Saltz, mais avec une meilleure innocuité pour le groupe avec les doses réduites<sup>30</sup>. Les résultats du groupe IROX dans l'étude ont été intermédiaires<sup>29</sup>. Dans l'analyse de l'étude du protocole Saltz comportant des doses réduites, le pourcentage de patients ayant reçu une deuxième ligne de traitement a été similaire à celui soumis au régime FOLFOX-4 (deuxième ligne avec l'irinotécan pour le groupe prenant le FOLFOX-4 et avec l'oxaliplatine pour le groupe Saltz)<sup>30</sup>. À la suite des résultats de l'étude de Goldberg et coll., l'oxaliplatine a obtenu l'approbation en première ligne de traitement du cancer colorectal métastatique par la Food and Drug Administration (FDA). Cette étude est un élément important dans la décision de plusieurs centres d'abandonner complètement le régime Saltz.

### **Protocole FOLFOX**

Au Canada, le régime FOLFOX-4 peut maintenant être utilisé comme première ligne de traitement du cancer colorectal métastatique. Tel que nous l'avons vu avec le protocole Douillard, en pratique, le régime FOLFOX-4 a été remplacé par le FOLFOX-6 afin de faciliter l'administration du traitement en une journée plutôt qu'en deux.

Les neuropathies périphériques sont un effet indésirable important à prendre en considération avec l'usage d'oxaliplatine. Les neuropathies aiguës, qui se résolvent dans les deux semaines suivant l'administration d'oxaliplatine, sont perçues par 56 % des patients<sup>31</sup>. Les neuropathies peuvent toutefois être persistantes et devenir permanentes ; celles-ci sont cumulatives et se développent progressivement chez 48 % des patients, particulièrement après une dose

totale d'oxaliplatine de 780 à 850 mg/m<sup>2</sup>, jusqu'à devenir des doses limitantes dans plusieurs cas<sup>31,32</sup>. L'étude OPTIMOX-1, de Tournigand et coll. et parue en 2006, a même exploré l'idée d'un régime intermittent d'oxaliplatine (FOLFOX-7) afin de réduire les toxicités, ce qui ne semble pas altérer l'efficacité de la thérapie<sup>33</sup>. L'oxaliplatine cause également des réactions allergiques chez 2 à 3 % des patients<sup>7</sup>.

## Irinotécan vs Oxaliplatine

### *Étude de Colucci et coll.*

Le protocole FOLFOX-4 s'est montré supérieur à celui de Saltz, tel que nous l'avons présenté ci-dessus. Cette fois, une récente étude de phase III randomisée a comparé les régimes Douillard et FOLFOX-4 appliqués à 360 patients en première ligne du traitement du cancer colorectal métastatique<sup>34</sup>. Les conclusions quant à l'efficacité ont montré des résultats similaires. En effet, le taux de réponse des deux groupes de traitement n'a pas révélé de différence significative (31 vs 34 % pour le régime Douillard et FOLFOX-4 respectivement ; p=0,60), de même que la survie sans progression (7 mois pour les deux groupes) et la survie totale (14 vs 15 mois ; p=0,28)<sup>34</sup>. Dans cette étude, le profil des effets indésirables a été en général acceptable dans les deux groupes de traitement. L'alopécie, la diarrhée, les nausées et les vomissements ont été plus fréquents dans le groupe Douillard tandis que la neuropathie et la thrombocytopenie ont été supérieures dans le groupe FOLFOX-4<sup>34</sup>. Les toxicités de grades 3 et 4 n'ont pas montré de différences significatives, malgré deux décès survenus à la suite d'une neutropénie fébrile dans le groupe Douillard<sup>34</sup>. Selon les résultats de cette étude, les régimes Douillard et FOLFOX-4 seraient équivalents, et les deux protocoles pourraient être utilisés en première intention de traitement du cancer colorectal métastatique.

### *Étude de Tournigand et coll.*

Une autre étude, réalisée par Tournigand et ses collaborateurs, a évalué la séquence d'administration des régimes FOLFIRI et FOLFOX-6<sup>35</sup>. Les auteurs ont utilisé un devis de type chassé-croisé, c'est-à-dire que le FOLFIRI a été donné en première ligne de traitement suivi du FOLFOX-6 lorsqu'il y a eu progression ou arrêt de traitement pour des raisons de toxicité (Bras A), et vice-versa (Bras B). L'étude comportait 220 patients, et l'objectif primaire consistait à mesurer l'intervalle de temps entre le moment de la randomisation et la progression à la suite d'une deuxième ligne de traitement, ce qui n'a pas montré de différence significative (14,2 mois (Bras A) vs 10,9 mois (Bras B) ; p=0,64)<sup>35</sup>. La survie totale n'a également pas été différente entre les deux bras (21,5 mois (Bras A) vs 20,6 mois (Bras B) ; p=0,99)<sup>35</sup>. Suivant les résultats de cette étude, en terme d'efficacité, il n'y aurait donc pas d'avantages à utiliser l'un ou l'autre des deux régimes en première ligne. L'analyse montre cependant que, lorsqu'il est

utilisé en deuxième ligne de traitement, le régime FOLFIRI engendre un taux de réponse et un temps sans progression inférieurs au régime FOLFOX-6 (4 vs 15 % ; p=0,05 et 2,5 vs 4,2 mois ; p=0,003 respectivement)<sup>35</sup>. Ce résultat porte à croire que le régime FOLFIRI en deuxième intention de traitement est peu efficace. De plus, davantage de patients ayant reçu le FOLFOX-6 en première ligne ont pu subir subséquemment une résection des métastases (22 vs 9 % ; p=0,02)<sup>35</sup>. Le degré de toxicité dans les deux bras de l'étude de Tournigand et coll. a été en général similaire, quoique le nombre de cas de toxicité de grades 3-4 ait été supérieure avec le FOLFOX-6 en première ligne de traitement<sup>35</sup>. Par ailleurs, la survie totale de plus de 20 mois observée dans cette étude s'avère supérieure à la plupart des études qui ont évalué l'irinotécan ou l'oxaliplatine en combinaison avec le 5-FU/LV en première ligne de traitement du cancer colorectal métastatique. Le fait qu'une forte proportion de patients dans l'étude (plus de 60 %) aient reçu les trois agents de choix (5-FU/LV, irinotécan, oxaliplatine) à un moment donné de leur maladie pourrait être une explication de ce bon résultat<sup>35</sup>.

En ce sens, une méta-analyse de 2004, incluant sept études de phase III, a montré une forte corrélation entre la durée de survie totale et le pourcentage de patients ayant reçu le 5-FU/LV, l'irinotécan et l'oxaliplatine en cours de thérapie (p=0,0008)<sup>36</sup>. De plus, il a été démontré que les patients traités par une combinaison d'agents en première ligne de traitement avaient un avantage de survie de 3,5 mois par rapport à ceux recevant un agent simple<sup>36</sup>.

## Irinotécan + Oxaliplatine

L'association de l'irinotécan et de l'oxaliplatine en première ligne est donc un traitement intéressant permettant d'exposer le patient aux agents les plus efficaces. L'étude N9741 de Goldberg et coll., discutée précédemment, a montré que le régime IROX n'était pas supérieur aux protocoles Saltz et FOLFOX-4<sup>29</sup>. Une autre étude, présentée à l'ASCO en 2005, a évalué les régimes irinotécan/oxaliplatine et irinotécan/5-FU/LV en infusion (étude FIRE de Schalhorn et coll.)<sup>37</sup>. Les résultats ont été similaires dans les deux groupes<sup>37</sup>.

Récemment, une étude grecque de phase III randomisée a été publiée et a évalué un régime associant l'irinotécan, l'oxaliplatine et le 5-FU/LV en première ligne de traitement du cancer colorectal métastatique (FOLFOXIRI : irinotécan 150 mg/m<sup>2</sup> J1, oxaliplatine 65 mg/m<sup>2</sup> J2, LV 200 mg/m<sup>2</sup> J2+3, 5-FU 400 mg/m<sup>2</sup> bolus + 600 mg/m<sup>2</sup> en 22 h J2+3 toutes les deux semaines)<sup>38</sup>. Ce protocole était comparé au régime Douillard appliqué à 283 patients. Le FOLFOXIRI n'a pu montrer de supériorité quant au taux de réponse (43 % FOLFOXIRI vs 33,6 % Douillard ; p=0,337), la survie sans progression (8,4 vs 6,9 mois ; p=0,17) et la survie totale (21,5 vs 19,5 mois ; p=0,168), et a engendré plus de toxicité que le protocole Douillard<sup>38</sup>. Dans le groupe Douillard, plus de la moitié des patients ont reçu de l'oxaliplatine en deuxième intention de traite-

ment, ce qui peut expliquer le manque de différence de survie globale entre les deux groupes de l'étude<sup>38</sup>. Une autre étude de phase III, présentée à l'ASCO en 2006 et réalisée par Falcone et coll., a aussi comparé le régime Douillard au régime FOLFOXIRI (irinotécan 165 mg/m<sup>2</sup> J1, oxaliplatine 85 mg/m<sup>2</sup> J1, LV 400 mg/m<sup>2</sup> J1, 5-FU 3 200 mg/m<sup>2</sup> en 48 h J1 toutes les deux semaines)<sup>39</sup>. Les résultats ont été, cette fois-ci, bénéfiques pour le régime FOLFOXIRI avec un taux de réponse (60 vs 34 % ; p<0.0001), une survie sans progression (9,8 vs 6,9 mois ; p=0,0006) et une survie totale (22,6 vs 16,7 mois ; p=0,032) supérieurs et statistiquement significatifs<sup>39</sup>. Le pourcentage de patients ayant bénéficié d'une résection des métastases après les traitements était plus élevé dans le groupe FOLFOXIRI (14 vs 6 % ; p=0,05)<sup>39</sup>. Dans cette étude, les toxicités ont été aussi plus fréquentes dans le groupe FOLFOXIRI que dans le régime Douillard<sup>39</sup>. Les survies globales atteintes par les groupes FOLFOXIRI dans les deux études ci-dessus ont été de 21,5 et de 22,6 mois, ce qui semble appuyer l'hypothèse d'une survie prolongée chez les patients ayant reçu les trois antinéoplasiques de choix durant le traitement de leur maladie<sup>38,39</sup>.

## Conclusion

À la lumière des résultats de ces études, plusieurs solutions, dont principalement le FOLFIRI et le FOLFOX-6, peuvent être utilisées en première intention dans le traitement du cancer colorectal métastatique. L'étude de Tournigand et coll. a montré qu'environ 30 % des patients traités par une combinaison d'agents en première intention ne pourront pas recevoir une deuxième ligne de traitement, d'où l'importance de bien choisir le premier régime de chimiothérapie offert au patient<sup>35</sup>. Le profil différent d'effets indésirables avec l'utilisation du FOLFIRI (diarrhée, nausée, vomissement, alopecie, fatigue, neutropénie fébrile) et le FOLFOX-6 (neutropénie, thrombocytopénie, neuropathies périphériques, réaction d'hypersensibilité) doit être pris en considération dans le choix du traitement. La plus grande efficacité des divers protocoles accroît le nombre de traitements donnés au patient, ce qui intensifie les effets secondaires, particulièrement ceux cumulatifs, tels que la neurotoxicité associée à l'oxaliplatine. L'âge, le statut de performance du patient et la possibilité de résection des métastases hépatiques sont des facteurs à prendre en considération lors du choix de la thérapie. Le coût plus élevé de l'oxaliplatine et son accessibilité plus difficile comparativement à l'irinotécan sont d'autres facteurs à prendre en compte. De plus, avec l'approbation et l'utilisation du régime FOLFOX-4 en traitement adjuvant des stades III du cancer du côlon, il sera intéressant d'évaluer l'efficacité d'une réutilisation de l'oxaliplatine lors d'une rechute chez les patients ayant été traités antérieurement avec le FOLFOX-4.

Remerciements pour la révision du texte :  
Mireille Poirier, B.Pharm., M.Sc., BCOP, Hôtel-Dieu de Québec du Centre hospitalier universitaire de Québec  
Félix Couture, md, hémato-oncologue, Hôtel-Dieu de Québec du Centre hospitalier universitaire de Québec

Pour toute correspondance :  
Audrey Bernier  
Département de pharmacie  
Centre de santé et de services sociaux  
de la Haute-Yamaska  
205, boulevard Leclerc Ouest  
Granby (Québec) J2G 1T7  
Téléphone : 450 375-8000, poste 2047  
Télécopieur : 450 375-8035  
Courriel : audrey.bernier@rrsss16.gouv.qc.ca

## Abstract

**Purpose:** To briefly review the characteristics, causes and risk factors for colorectal cancer. To discuss the key studies and treatment options in metastatic colorectal cancer.

**Data source and study selection:** A review of the scientific literature was done by means of PubMed. Clinical studies, systematic reviews and meta-analyses dealing with the treatment of metastatic colorectal cancer were reviewed. Tertiary references were also consulted.

**Data Analysis:** Metastatic colorectal cancer is one of the more common cancers and is often fatal. Although a variety of risk factors have been identified, it is hard to establish causality for some of these risk factors. In early 2000, the treatment of metastatic colorectal cancer was revolutionized with the results of studies using irinotecan and oxaliplatin. These new treatment regimens demonstrated clinical efficacy superior to that obtained with 5-fluorouracil and folinic acid-based treatments.

**Conclusion:** Treatment regimens combining the use of irinotecan and oxaliplatin with 5-fluorouracil and folinic acid have become the standard of care for metastatic colorectal cancer. It seems that for prolonged survival, it is important that patients be treated with these agents of choice. Recent studies have evaluated treatment regimens combining irinotecan, oxaliplatin, 5-fluorouracil and folinic acid in the first line setting, treatment options that may result in an important clinical benefit.

**Key Words:** metastatic colorectal cancer, 5-fluorouracil, folinic acid, raltitrexed, irinotecan, oxaliplatin.

## Références

1. Société canadienne du cancer / Institut national du cancer du Canada. (page consultée le 21 septembre 2006). Statistiques canadiennes sur le cancer 2006. [En ligne]. Adresse URL : <http://www.cancer.ca>
2. Pazdur R, Coia LR, Hoskins WJ, Wagman LD. Colorectal and anal cancers. Dans: Ellenhorn, DJ, Cullinane CA, Coia LR, Alberts SR, rédacteurs. Healthcare Media Cancer management: a multidisciplinary approach: medical, surgical and radiation oncology. 8e éd. New York: CMP Healthcare Media; 2004. p.323-55.
3. Lawrence SP, Ahnen DJ. (Page consultée le 19 septembre 2006). Clinical manifestations, diagnosis, and staging of colorectal cancer. [En ligne]. Adresse URL : [www.upToDate.com](http://www.upToDate.com)
4. Rodriguez-Bigas MA, Lin EH, Crane CH. Adenocarcinoma of the colon and rectum. Dans: Kufe DW, Pollock RE, Weichselbaum RR, Bast RC, Gansler TS, Holland JF, Frei III E, rédacteurs. Holland-Frei Cancer Medicine. 6e éd. Hamilton: BC Decker; 2003. p.1635-66.
5. Dillon C. Preventing colorectal, educate patients on potential steps to reduce their risk. Pharmacy Practice 2003;19(2):38-41.
6. Medina PJ, Davis LE. Colorectal cancer. Dans: Dipiro JT, rédacteurs. Pharmacotherapy : a pathophysiologic approach. 6e éd. New York : McGraw-Hill; 2005. p.2383-2419.
7. Saad ED, Hoff PM. Chemotherapy of metastatic colorectal cancer. Curr Treat Options Gastroenterol 2005;8:239-47.
8. Bresalier RS. Diseases of the colon & rectum: Malignant & premalignant lesions of the colon. Dans: Friedman SL, McQuaid KR, Grendell JH, rédacteurs. Current diagnosis & treatment in gastroenterology. 2e éd. New York : McGraw-Hill Companies; 2003. p.407-35.
9. Libutti SK, Saltz LB, Rustgi AK, Tepper JE. Cancers of the gastrointestinal tract : Cancer of the colon. Dans: DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA, rédacteurs. Cancer : principles & practice of oncology. 7e éd. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005. p.1061-1109.
10. Kummur S, Noronha V, Chu E. Pharmacology of cancer chemotherapy: Antimetabolites. Dans: DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA, rédacteurs. Cancer : principles & practice of oncology. 7e éd. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005. p.358-74.
11. Clark JW. (Page consultée le 1er août 2006). Systemic chemotherapy for metastatic colorectal cancer. [En ligne]. Adresse URL : [www.upToDate.com](http://www.upToDate.com)
12. The Meta-analysis group in cancer. Modulation of fluorouracil by leucovorin in patients with advanced colorectal cancer:an updated meta-analysis. J Clin Oncol 2004;22:3766-75.
13. Meta-analysis Group in Cancer. Efficacy of intravenous continuous infusion of fluorouracil compared with bolus administration in advanced colorectal cancer. J Clin Oncol 1998;16:301-8.
14. Köhne CH, Wils J, Lorenz M, Schöffski P, Voigtman R, Bokemeyer C et coll. Randomized phase III study of high-dose fluorouracil given as a weekly 24-hour infusion with or without leucovorin versus bolus fluorouracil plus leucovorin in advanced colorectal cancer:European organization of research and treatment of cancer gastrointestinal group study 40952. J Clin Oncol 2003;21:3721-8.
15. De Gramont A, Bosset JF, Milan C, Rougier P, Bouché O, Etienne PL, et coll. Randomized trial comparing monthly low-dose leucovorin and fluorouracil bolus with bimonthly high-dose leucovorin and fluorouracil bolus plus continuous infusion for advanced colorectal cancer : A French Intergroup Study. J Clin Oncol 1997;15:808-15.
16. Venook A. Critical evaluation of current treatments in metastatic colorectal cancer. The Oncologist 2005;10:250-61.
17. Cunningham D, Zalberg JR, Rath U, Oliver I, Van Cutsem E, Svensson C et coll. Final results of a randomised trial comparing Tomudex (raltitrexed) with 5-fluorouracil plus leucovorin in advanced colorectal cancer. Ann Oncol 1996;7:961-5.
18. Pazdur R, Vincent M. Raltitrexed (Tomudex) versus 5-fluorouracil and leucovorin (5-FU + LV) in patients with advanced colorectal cancer (ACC):results of a randomized, multicenter, North American trial (Meeting abstract). Proc Am Soc Clin Oncol 1997;16:801.
19. Cocconi G, Cunningham D, Van Cutsem E, Francois E, Gustavsson B, Van Hazel G et coll. Open, randomized, multicenter trial of raltitrexed versus fluorouracil plus high-dose leucovorin in patients with advanced colorectal cancer. Tomudex Colorectal Cancer Study Group. J Clin Oncol 1998;16:2943-52.
20. Maughan TS, James RD, Kerr DJ, Ledermann JA, McArdle C, Seymour MT et coll. Comparison of survival, palliation, and quality of life with three chemotherapy regimens in metastatic colorectal cancer:a multicentre randomised trial. Lancet 2002;359:1555-63.
21. Association des pharmaciens du Canada. Compendium des produits et spécialités pharmaceutiques. Ottawa : Association des pharmaciens du Canada ; 2006. Monographie du CamptosarMD (irinotécan) : p. 409-19.
22. Johnson SW, O'Dwyer, PJ. Pharmacology of cancer chemotherapy: Cisplatin and its analogues. Dans: DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA, rédacteurs. Cancer : principles & practice of oncology. 7e éd. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005. p. 344-58.
23. Saltz LB, Cox JV, Blanke C, Rosen LS, Fehrenbacher L, Moore MJ, et coll. Irinotecan plus fluorouracil and leucovorin for metastatic colorectal cancer. N Engl J Med 2000; 43:905-14.
24. Douillard JY, Cunningham D, Roth AD, Navarro M, James RD, Karasek P, et coll. Irinotecan combined with fluorouracil compared with fluorouracil alone as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: a multicentre randomised trial. Lancet 2000;355:1041-7.
25. Chico IM. (Page consultée le 12 septembre 2006). Camptosar + 5-FU/LV for first-line treatment of metastatic colorectal cancer: a post-marketing reevaluation of safety. [En ligne]. Adresse URL : [http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/01/briefing/3815b2\\_03\\_SaltzReptfinal.pdf](http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/01/briefing/3815b2_03_SaltzReptfinal.pdf)
26. Köhne CH, van Cutsem E, Wils J, Bokemeyer C, El-Serafi M, Lutz MP, et coll. Phase III study of weekly high-dose infusional fluorouracil plus folinic acid with or without irinotecan in patients with metastatic colorectal cancer: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Gastrointestinal Group Study 40986. J Clin Oncol 2005;23:4856-65.
27. De Gramont A, Figuer A, Seymour M, Homerin M, Hmissi A, Cassidy J, et coll. Leucovorin and fluorouracil with or without oxaliplatin as first-line treatment in advanced colorectal cancer. J Clin Oncol 2000;18:2938-47.
28. Grothey A, Deschler B, Kroening H, Ridwelski K, Reichardt P, Kretzschmar A et coll. Phase III study of bolus 5-fluorouracil (5-FU)/folinic acid (FA) (Mayo) vs weekly high-dose 24h 5-FU infusion/FA + oxaliplatin (OXA) (FUFOX) in advanced colorectal cancer (Abstract). Proc Am Soc Clin Oncol 2002;21:129a.
29. Goldberg RM, Sargent DJ, Morton RF, Fuchs CS, Ramanathan RK, Williamson SK, et coll. A randomized controlled trial of fluorouracil plus leucovorin, irinotecan, and oxaliplatin combinations in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer. J Clin Oncol 2004;22:23-30.
30. Goldberg RM, Sargent DJ, Morton RF, Fuchs CS, Ramanathan RK, Williamson SK, et coll. Randomized controlled trial of reduced-dose bolus fluorouracil plus leucovorin and irinotecan or infused fluorouracil plus leucovorin and oxaliplatin in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer: A North American Intergroup Trial. J Clin Oncol 2006;24:3347-53.
31. Monographie Oxaliplatine (EloxatinMD), 2002. Sanofi-Synthelabo.
32. Gamelin E, Gamelin L, Bossi L, Quasthoff S. Clinical aspects and molecular basis of oxaliplatin neurotoxicity: current management and development of preventive measures. Semin Oncol 2002;29(suppl.15):21-33.
33. Tourignand C, Cervantes A, Figuer A, Lledo G, Flesch M, Buyse M et coll. OPTIMOXI: A randomized study of FOLFOX4 or FOLFOX7 with oxaliplatin in a stop-and-go fashion in advanced colorectal cancer – a GERCOR study. J Clin Oncol 2006;24:394-400.
34. Colucci G, Gebbia V, Paoletti G, Giuliani F, Caruso M, Gebbia N et coll. Phase III randomized trial of FOLFIRI versus FOLFOX4 in the treatment of advanced colorectal cancer:a multicenter study of the Gruppo Oncologico Dell'Italia Meridionale. J Clin Oncol 2005;23:4866-75.
35. Tourignand C, André T, Achille E, Lledo G, Flesch M, Mery-Mignard D, et coll. FOLFIRI followed by FOLFOX6 or the reverse sequence in advanced colorectal cancer : a randomized GERCOR study. J Clin Oncol 2004;22:229-37.
36. Grothey A, Sargent D, Goldberg RM, Schmol HJ. Survival of patients with advanced colorectal cancer improves with the availability of fluorouracil-leucovorin, irinotecan, and oxaliplatin in the course of treatment. J Clin Oncol 2004;22:1209-14.
37. Schalhorn A, Ludwig FW, Quietzsch D, Maubach PA, Schlimok G, Lambertz H et coll. Phase III trial of irinotecan plus oxaliplatin (IROX) versus irinotecan plus 5-FU/folinic acid (FOLFIRI) as first-line treatment of metastatic colorectal cancer (CRC): The FIRE-Trial. Proc Am Soc Clin Oncol 2005;23:250s.
38. Souglakos J, Androulakis N, Syrigos K, Polyzos A, Ziras N, Athanasiadis A et coll. FOLFOXIRI (folinic acid, 5-fluorouracil, oxaliplatin and irinotecan) vs FOLFIRI (folinic acid, 5-fluorouracil and irinotecan) as first-line treatment in metastatic colorectal cancer (MCC): a multicentre randomised phase III trial from the Hellenic oncology research group (HORG). Br J Cancer 2006;94:798-805.
39. Falcone A, Masi G, Brunetti I, Benedetti G, Bertetto O, Picone V et coll. The triplet combination of irinotecan, oxaliplatin and 5FU/LV (FOLFOXIRI) vs the doublet of irinotecan and 5FU/LV (FOLFIRI) as first-line treatment of metastatic colorectal cancer (MCR): results of a randomized phase III trial by the Gruppo Oncologico Nord Ovest (G.O.N.O). Proc Am Soc Clin Oncol 2006;24:3513.
40. Poon MA, O'Connell MJ, Moertel CG, Wieand HS, Cullinan SA, Everson LK et coll. Biochemical modulation of fluorouracil : evidence of significant improvement of survival and quality of life in patients with advanced colorectal carcinoma. J Clin Oncol 1989;7:1407-17.
41. André T, Louvet C, Maindrault-Goebel F, Coureau C, Mabro M, Lotz J.P et coll. CPT-11 (Irinotecan) addition to bimonthly, high-dose leucovorin and bolus and continuous-infusion 5-fluorouracil (FOLFIRI) for pretreated metastatic colorectal cancer. Eur J Cancer 1999;35:1343-7.
42. Maindrault-Goebel F, Louvet C, André T, Carola E, Lotz J.P, Molitor J.L et coll. Oxaliplatin added to the simplified bimonthly leucovorin and 5-fluorouracil regimen as second-line therapy for metastatic colorectal cancer (FOLFOX-6). Eur J Cancer 1999; 35:1338-42.