

Le traitement du cancer colorectal métastatique - partie 2

Audrey Bernier, Mélanie Simard

Résumé

Objectif : Discuter des principales études et des choix de traitement du cancer colorectal métastatique, plus particulièrement des études traitant de la place de la capécitabine et des thérapies ciblées.

Source des données et sélection des études : Une revue de la littérature médicale a été effectuée par la consultation de PubMed et celle du site Internet de l'American Society of Clinical Oncology (ASCO). Les études cliniques, les revues systématiques et les méta-analyses portant sur le traitement du cancer colorectal métastatique ont été revues. Des références tertiaires ont également été consultées.

Analyse des données : Le cancer colorectal métastatique est l'un des cancers les plus fréquents et mortels. La capécitabine, un prodrogue du 5-fluouracile, constitue une solution de remplacement intéressante à la chimiothérapie intraveineuse, plus particulièrement pour les patients plus frêles. En monothérapie, la molécule est au moins équivalente à la combinaison de 5-fluorouracil et d'acide folinique, et lorsqu'elle est combinée à l'oxaliplatine, elle procure des résultats comparables au régime de type FOLFOX. Le bévacizumab, le cétuximab ainsi que le panitumumab sont des thérapies ciblées actives, dont la place est en évolution dans le traitement du cancer colorectal.

Conclusion : La capécitabine a fait ses preuves en monothérapie ainsi qu'en combinaison avec une molécule clé dans le traitement du cancer colorectal métastatique, soit l'oxaliplatine. L'avenir du traitement du cancer colorectal métastatique se trouve certainement dans l'ajout de traitements ciblés aux chimiothérapies conventionnelles.

Mots-clés : cancer colorectal métastatique, capécitabine, bévacizumab, cétuximab, panitumumab

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 traitements efficaces 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 a été considérée comme une grande percée 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 hors du système hospitalier, diminuant ainsi le nombre de déplacements. Elle est à l'étude 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, résultats d'une quête de thérapie toujours plus efficace et moins toxique. La venue de ces thérapies marque non seulement une nouvelle ère dans le domaine de l'oncologie, mais également une grande problématique de pharmacéconomie dans un monde où les médicaments sont de plus en plus coûteux et les ressources financières limitées. L'article qui suit se veut un résumé des principales études portant sur les molécules actuellement utilisées dans le traitement du cancer colorectal métastatique. Ceci constitue la deuxième et dernière portion de cet article relevant les différentes études ayant façonné le traitement du cancer colorectal métastatique d'hier à aujourd'hui. Cette deuxième partie traite particulièrement de la capécitabine, du bévacizumab, du cétuximab et du panitumumab.

Modalités thérapeutiques

Les lignes qui suivent traitent des différentes modalités thérapeutiques et sont résumées sous forme de tableaux. Le tableau I présente les résultats des principales études comparatives alors que le tableau II présente les différents régimes de chimiothérapie dont il est question tout au cours de l'article. Le tableau III présente les résultats des principales études non comparatives relatifs à la capécitabine utilisée en combinaison.

Audrey Bernier, B.Pharm., M.Sc., est pharmacienne au Centre hospitalier de Granby du CSSS de la Haute-Yamaska

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

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

Médicaments utilisés et références	n	Régimes	Taux de réponse (%)	Survie médiane sans progression (mois)	Survie globale médiane (mois)
Capécitabine					
Hoff et coll. ³ 1 ^e ligne	605	A : Capécitabine 2500 mg/m ² PO 14/21 j B : 5-FU/LV (Mayo) toutes les 4 semaines	A : 26 % B : 12 %	A : 4,3 mois B : 4,7 mois (p=NS)	A : 12,5 mois B : 13,3 mois (p=NS)
Van Custem et coll. ⁴ 1 ^e ligne	602	A : Capécitabine 2500 mg/m ² PO 14/21 j B : 5-FU/LV (Mayo) toutes les 4 semaines	A : 18,9 % B : 15 % (p=NS)	A : 5,2 mois B : 4,7 mois (p=NS)	A : 13,2 mois B : 12,1 mois (p=NS)
Bévacizumab					
Hurwitz ²²⁻²³ 1 ^e ligne	900	A : 5FU/LV (Roswell Park) + bev B : IFL + bev C : IFL	A : 40 % * B : 44,8 % C : 34,8 %	A : 8,8 mois* B : 10,6 mois C : 6,2 mois	A : 18,3 mois * B : 20,3 mois C : 15,6 mois
Kabbinavar ²⁴ 1 ^e ligne	104	A : 5FU/LV (Roswell Park) B : 5FU/LV (Roswell Park) + bev C : 5FU/LV (Roswell Park) + bev ^{hd}	A : 17 % B : 40 % (p=0,029) C : 24 % (p=NS)	A : 5,2 mois B : 9 mois (p=0,005) C : 7,2 mois (p=NS)	A : 13,8 mois B : 21,5 mois C : 16,1 mois (p=NS)
Kabbinavar ²⁵ 1 ^e ligne	209	A : 5FU/LV (Roswell Park) B : 5FU/LV (Roswell Park) + bev	A : 15,2 % B : 26 % (p=NS)	A : 5,5 mois B : 9,2 mois	A : 12,9 mois B : 16,6 mois (p=NS)
Cétuximab					
Cunningham ³⁰ Pts réfractaires à l'irinotécan	329	A : Iritnotecan + kétuximab B : Cétuximab seul	A : 29,1 % B : 10,8 % (p=NS)	A : 4,1 mois B : 1,5 mois	A : 8,6 mois B : 6,9 mois (p=NS)
Saltz ³¹ Pts réfractaires à l'irinotécan	57	Cétuximab en monothérapie	8,8 %	1,4 mois	6,4 mois

Note : Tous les résultats présentés sont statistiquement significatifs, sauf ceux spécifiés.

* Ces résultats sont ceux publiés en 2005, ils avaient comme bras comparateur le régime IFL seul et ne sont pas statistiquement significatifs.

Légende : 5-fluorouracil ; LV : acide folinique ; bev : bévacizumab 5 mg/kg toutes les deux semaines ; bev^{hd} : bévacizumab 10 mg/kg toutes les deux semaines ; IFL : irinotécan/5FU/LV ; NS : statistiquement non significatif ; N/A : non disponible.

La capécitabine

La capécitabine, un prodrogue du 5-FU, est une molécule qui a été développée dans le but d'améliorer la tolérance tout en augmentant les concentrations de 5-FU sur la tumeur¹. La capécitabine est administrée par voie orale et présente une biodisponibilité de 100 %^{1,2}. Au Canada, la capécitabine est indiquée dans le traitement du cancer colorectal métastatique ainsi que dans le traitement du cancer du sein métastatique². Un avis de conformité conditionnel a été délivré par Santé Canada pour l'utilisation de la capécitabine en traitement adjuvant du cancer du colon de stade III². Les doses recommandées sont de 1250 mg/m² par voie orale deux fois par jour pendant quatorze jours suivies de sept jours de repos^{1,2}. La molécule est éliminée par voie rénale et une diminution de la dose de 25 % est recommandée pour les patients qui présentent une clairance à la créatinine entre 30 et 50 ml/min¹. La capécitabine est contre-indiquée pour les patients présentant une clairance à la créatinine inférieure à 30 ml/min^{1,2}. La nourriture augmente la biodisponibilité de la capécitabine, il est donc recommandé d'administrer cette dernière trente minutes après les repas¹. Il est important de mentionner que la capécitabine inhibe l'enzyme 2C9 du cytochrome

P450, engendrant ainsi des interactions médicamenteuses significatives, notamment avec la warfarine^{1,2}. L'administration concomitante des deux molécules augmente le risque de saignements^{1,2}. Les principales toxicités de la capécitabine sont l'érythrodysesthésie palmo-plantaire, la diarrhée ainsi que la fatigue².

La capécitabine est transformée en 5-FU en trois étapes, qui sont présentées à la figure 1¹. L'étape ultime implique l'enzyme thymidine phosphorylase, enzyme qui est présente en plus grande quantité au foie et dans certains tissus tumoraux que dans les tissus normaux, minimisant ainsi la toxicité de la molécule tout en maximisant son efficacité¹.

La capécitabine a été comparée à la combinaison de 5-FU et LV dans deux études à répartition aléatoire de phase III en première ligne du traitement du cancer colorectal métastatique^{3,4}. Plusieurs études non comparatives de phase II ont évalué la capécitabine en combinaison avec l'oxaliplatine ou l'irinotécan. Finalement, la capécitabine a été comparée à un traitement standard de première ligne du cancer colorectal métastatique, soit le régime FOLFOX dans le cadre d'une étude de phase III, dont les résultats ont été présentés au congrès annuel de l'*European Society*

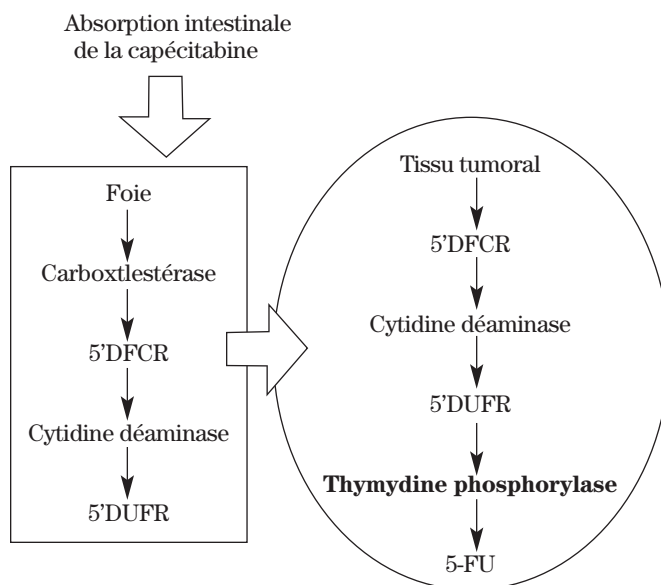
Tableau II : Protocoles de chimiothérapie d'importance dans le traitement du cancer colorectal métastatique

Protocoles	Régimes posologiques	Fréquence
5FU + LV		
Mayo ⁴¹	LV 20 mg/m ² IV bolus j 1 à 5 5-FU 425 mg/m ² IV bolus j 1 à 5	ttes les 4- 5 semaines
Roswell Park ⁴²	LV 500 mg/m ² IV en 2 h 5-FU 500 mg/m ² IV bolus au milieu de la perfusion de LV	6 semaines sur 8
Capécitabine		
Seule ²	1250 mg/m ² PO BID 14 jours sur 21	ttes les 3 semaines
Irinotécan		
IFL ⁴³	Irinotécan 125 mg/m ² IV en 1½ h j 1-8-15-22 LV 20 mg/m ² IV bolus j 1-8-15-22 5-FU 500 mg/m ² IV bolus j 1-8-15-22	ttes les 6 semaines
FOLFIRI ⁴⁵	Irinotécan 180 mg/m ² IV en 1½ h j 1 LV 400 mg/m ² IV en 2 h j 1 5-FU 400 mg/m ² IV bolus j 1 5-FU 2,4 g/m ² PIV en 46 h à partir du j 1 (augmenter à 3 g/m ² après 2 cycles si bien toléré)	ttes les 2 semaines
Oxaliplatine		
FOLFOX-4 ⁴⁵	Oxaliplatine 85 mg/m ² IV en 2 h j 1 LV 200 mg/m ² IV en 2 h j 1-2 5-FU 400 mg/m ² IV bolus j 1-2 5-FU 600 mg/m ² PIV en 22 h j 1-2	ttes les 2 semaines
FOLFOX-6 ⁴⁶	Oxaliplatine 100 mg/m ² IV en 2 h j 1 LV 400 mg/m ² IV en 2 h j 1 5-FU 400 mg/m ² IV bolus j 1 5-FU 2,4 g/m ² PIV en 46 h à partir du J 1 (augmenter à 3 g/m ² après 2 cycles si bien toléré)	ttes les 2 semaines
b-FOL ²⁹	Oxaliplatine 85 mg/m ² IV en 2 h j 1 et 15 LV 20 mg/m ² IV bolus j 1, 8, 15 5-FU 500 mg/m ² IV bolus j 1, 8, 15	ttes les 4 semaines
XELOX ²⁹	Oxaliplatine 130 mg/m ² IV en 2 h j 1 Capecitabine 1000 mg/m ² PO BID 14 j sur 21	ttes les 3 semaines

Légende : j = jour

for Medical Oncology (ESMO) à l'automne 2006 ainsi qu'au congrès annuel de l'American Society of Clinical Oncology (ASCO) au printemps 2007. Cependant, puisqu'un amendement est venu modifier les objectifs de l'étude et que le bévacizumab y a été ajouté, cette étude est présentée dans la portion de cet article traitant plus particulièrement du bévacizumab.

Figure 1 : Biotransformation de la capécitabine



Étude de Hoff et coll.³

Cette étude de phase III comptait 605 patients répartis aléatoirement pour recevoir l'un des deux régimes suivants en première ligne de traitement pour leur cancer colorectal métastatique : (1) capécitabine à raison de 1250 mg/m² par voie orale deux fois par jour, quatorze jours sur vingt et un ou (2) 5-FU/LV administrés selon le protocole Mayo, toutes les quatre semaines. Les objectifs de l'étude visaient à comparer l'efficacité des deux régimes ainsi que le taux de réponse et le degré de tolérance des participants. Le taux de réponse des patients recevant le régime comprenant la capécitabine a été supérieur à ceux recevant le protocole Mayo selon les investigateurs : 24,8 % versus 15,5 %, p = 0,0001 ainsi que selon le comité de révision indépendant : 26 % versus 12 %, p = 0,005. Le laps de temps médian avant la progression de la maladie était de 4,3 mois et de 4,7 mois pour les régimes de capécitabine et de 5-FU/LV respectivement (p = NS). Aucune différence statistiquement significative n'a été démontrée sur le plan de la survie médiane pour les deux groupes (12,5 versus 13,3 mois respectivement). La capécitabine était moins toxique que le régime de 5-FU/LV. Le détail des résultats de cette étude est présenté au tableau I.

Étude de Van Custem et coll.⁴

Cette étude de phase III avait pour but de comparer l'efficacité et l'innocuité d'un traitement de première ligne composé de capécitabine orale à raison de 1250 mg/m² deux fois par jour, quatorze jours sur vingt et un par rapport à un régime de 5-FU/LV administrés selon le protocole Mayo, toutes les quatre semaines. Les médicaments étaient administrés jusqu'à ce que la maladie progresse ou jusqu'à ce qu'une toxicité inacceptable se manifeste. L'objectif principal visait à démontrer que la capécitabine

entraînait un taux de réponse au moins équivalent à celui du régime Mayo. Six cent deux (602) patients présentant des caractéristiques démographiques semblables ont été répartis aléatoirement (301 patients dans chaque groupe). Le taux de réponse global évalué par les investigateurs de l'étude a été de 26,6 % [21,7 - 32,0 %] IC 95 % pour la capécitabine par rapport à 17,9 % [13,8-22,8 %] IC 95 % pour le régime Mayo. Un comité de révision indépendant n'a pas obtenu le même taux de réponse avec un taux de 18,9 % [14,7-23,8 %] IC 95 % pour la capécitabine par rapport à 15 % [11,1 - 19,5 %] IC 95 % pour le régime Mayo. Les deux évaluations démontrent tout de même une équivalence entre les deux régimes.

La durée médiane de la réponse était de 7,2 mois pour la capécitabine et de 9,4 mois dans le groupe recevant la combinaison de 5-FU/LV ($p = 0,17$). Le laps de temps médian qui précédait la progression de la maladie pour les patients recevant la capécitabine était de 5,2 mois et pour le groupe recevant le régime Mayo, de 4,7 mois, sans différence statistiquement significative ($p = 0,65$). La survie globale médiane était de 13,2 mois pour le groupe capécitabine par rapport à 12,1 mois pour le groupe 5-FU/LV ($p = 0,33$).

Sur le plan de l'innocuité, la capécitabine a entraîné une plus faible incidence de stomatite et d'alopécie ($p < 0,00001$), mais plus d'érythrodysesthésie palmo-plantaire ($p < 0,0001$) par rapport au groupe recevant le 5-FU/LV. Le détail des résultats de cette étude est présenté au tableau I.

Capécitabine en combinaison

Plusieurs études de phase II ont évalué l'utilisation de la capécitabine en combinaison avec l'oxaliplatine ou l'irinotécan. Puisque ce sont des études non comparatives de première ligne du traitement du cancer colorectal métastatique, le détail de ces études est présenté au tableau III⁵⁻¹³. Une étude non publiée, mais présentée au congrès annuel de l'ASCO en 2006, a comparé l'utilisation, en première ligne de traitement, d'un régime combiné de capécitabine à raison de 1000 mg/m² PO BID des jours un à quatorze administré avec de l'irinotécan à raison de 250 mg/m² par voie intraveineuse le jour un (CAPIRI), au régime FOLFIRI¹⁴. Cette étude prévoyait également la répartition aléatoire des patients des deux groupes afin d'administrer du célecoxib à une proportion de patients. L'étude a été interrompue prématurément pour des rai-

Tableau III : Études portant sur la capécitabine en combinaison

Références	Médicaments utilisés	n	Taux de réponse global %	Temps median avant la progression (mois)	Survie médiane (mois)
Cassidy et coll. ⁵	Capécitabine 2000 mg/m ² /jour (j 1-14) Oxaliplatine 130 mg/m ² IV jour 1	96	55	7,7	19,5
Zeuli et coll. ⁶	Capécitabine 2500 mg/m ² /jour (j 1-14) Oxaliplatine 120 mg/m ² IV jour 1	43	44	-	20
Borner et coll. ⁷	Capécitabine 2500 mg/m ² /jour (j 1-14) Oxaliplatine 130 mg/m ² IV jour 1	43	49	5,9	17,1
Shields et coll. ⁸	Capécitabine 1500 mg/m ² /jour (j 1-14) Oxaliplatine 130 mg/m ² IV jour 1	35	37,1	-	Non atteint
Bajetta et coll. ⁹	Capécitabine 2500 mg/m ² /jour (j 2-15) Irinotécan 300 mg/m ² IV jour 1	68	47	8,3	-
Bajetta et coll. ⁹	Capécitabine 2500 mg/m ² /jour (j 2-15) Irinotécan 150 mg/m ² IV jours 1 et 8	66	44	7,6	-
Patt et coll. ¹⁰	Capécitabine 2000 mg/m ² /jour (j 2-15) Irinotécan 250 mg/m ² IV jour 1	52	46	7,1	15,8
Cartwright et coll. ¹¹	Capécitabine 2000 mg/m ² /jour (j 2-15) Irinotécan 240 mg/m ² IV jour 1	49	45	5,7	13,4
Kim et coll. ¹²	Capécitabine 2000 mg/m ² /jour (j 2-15) Irinotécan 100 mg/m ² IV jours 1 et 8	43	46,6	Non atteint	Non atteint
Borner et coll. ¹³	Capécitabine 2000 mg/m ² /jour (j 1-14 et 22-35) Irinotécan 70 mg/m ² IV jours 1, 8, 15, 22, 29 <i>versus</i> Capécitabine 2000 mg/m ² /jour (j 1-14 et 22-35) Irinotécan 300/240 mg/m ² * IV jours 1 et 22	38 37	18 % (p=NS) 35 % (p=NS)	6,9 (p=NS) 9,2 (p=NS)	17,4 (p=NS) 24,7 (p=NS)

* La dose d'irinotécan a été diminuée de 300 mg/m² à 240 mg/m² pour des raisons de toxicités rapportées dans l'étude de Bajetta et coll. après la répartition aléatoire de 18 patients.

NS : non significatif

sons de décès. La conclusion des investigateurs était à l'effet que le régime CAPIRI ne s'est pas montré inférieur par rapport au régime FOLFIRI¹⁴. Toujours selon les investigateurs, le célecoxib pourrait réduire la réponse tumorale à la chimiothérapie¹⁴. Notons également que les toxicités, particulièrement la diarrhée, étaient plus fréquentes dans le groupe CAPIRI¹⁴.

Les thérapies ciblées

Le bévacicumab

Le facteur de croissance vasculaire endothélial (*vascular endothelial growth factor*, *VEGF*) est un facteur angiogénique puissant et très spécifique¹⁵. Ce facteur est un joueur clé dans la régulation de l'angiogénèse normale et pathologique¹⁵. Le *VEGF* est, en fait, une glycoprotéine produite par les cellules normales et également par les cellules tumorales de toutes sortes mais de manière dérégulée¹⁵. Ce facteur, lors de sa liaison à son récepteur (*VEGFR*), active une cascade biologique responsable de la migration et de la prolifération des cellules endothéliales, de l'induction de protéinases qui entraînent un remodelage de la matrice extracellulaire, de l'augmentation de la perméabilité vasculaire et enfin du maintien des vaisseaux sanguins nouvellement formés qui permettent à la tumeur de croître¹⁵. Une corrélation a été observée entre l'expression du *VEGF* et l'agressivité de la maladie chez les patients atteints de cancer colorectal¹⁵. Il y a plus de vingt ans, les recherches ont démontré que les masses tumorales ne pouvaient croître plus de 1 à 2 mm sans vascularisation¹⁶. L'angiogénèse est donc essentielle à la croissance tumorale, elle permet l'absorption de nutriments par la tumeur et son oxygénation¹⁶. Ces nouveaux vaisseaux permettent par ailleurs la création de métastases, les cellules tumorales ayant alors un accès direct à la circulation systémique¹⁶.

Plusieurs stratégies ayant comme cible le *VEGF* ont été développées, mais les anticorps monoclonaux sont les plus étudiés¹⁶. Le bévacicumab est un anticorps monoclonal humanisé qui est dirigé contre le *VEGF*^{15,17}. Sa liaison au *VEGF* empêche la liaison de ce dernier avec son récepteur et, par le fait même, inhibe la cascade biologique qui en découle^{15,17}. La tumeur, non vascularisée, ne peut croître davantage. Les doses recommandées dans le traitement du cancer colorectal métastatique sont de 5 mg/kg IV toutes les deux semaines ou de 7,5 mg/kg IV toutes les trois semaines, bien que certaines études utilisent 10 mg/kg toutes les deux semaines^{16,18}. Les effets indésirables à craindre sont les réactions liées à la perfusion, l'hypertension artérielle, les thromboses ainsi que les saignements¹⁶. Le bévacicumab a reçu l'approbation de Santé Canada en septembre 2005¹⁹. Notons cependant qu'au moment d'écrire ces lignes, le bévacicumab est inscrit sur la liste de médicaments des établissements de la Régie de l'assurance maladie du Québec depuis octobre 2007²⁰, mais que l'organisme anglais chargé d'évaluer la pertinence de différentes

modalités thérapeutiques (*National Institute for Clinical Excellence*, NICE) recommande de ne pas utiliser le bévacicumab, faute de bienfaits suffisants par rapport à son coût²¹. Plusieurs études ont évalué l'utilisation du bévacicumab en première et deuxième ligne de traitement en combinaison ou non avec de la chimiothérapie.

Étude de Hurwitz et coll.²²

Cette étude est la première et la seule étude publiée de phase III, qui a évalué l'efficacité et l'innocuité du bévacicumab en première ligne du traitement du cancer colorectal métastatique en combinaison avec la chimiothérapie. L'objectif principal de l'étude était d'évaluer la survie globale alors que les objectifs secondaires de l'étude étaient d'évaluer la survie sans progression, le taux de réponse, la durée de la réponse, l'innocuité ainsi que la qualité de vie des patients. Les 900 patients inclus dans l'étude pouvaient avoir reçu une chimiothérapie adjuvante pour leur cancer dans la mesure où plus de douze mois s'étaient écoulés depuis ce traitement et le début de l'étude. Les patients étaient répartis aléatoirement dans l'un des trois groupes suivants : (1) 5-FU/LV (régime Roswell-Park) et bévacicumab (n = 402) ou (2) irinotécan, 5-FU/LV et bévacicumab (IFL-b) (n = 110) ou (3) irinotécan, 5-FU/LV (IFL) (n = 411) en groupe comparateur. Le bras sans irinotécan a été inclus au départ, puisqu'aucune autre étude n'avait étudié la combinaison du bévacicumab avec l'irinotécan. Ce bras sans irinotécan a été plus tard fermé précocement au moment de la présentation des données préliminaires démontrant l'innocuité de l'association bévacicumab/irinotécan. Le bévacicumab était administré à raison de 5 mg/kg toutes les deux semaines. Les résultats des patients ayant reçu ce bras ont été publiés après ceux de l'étude principale, et les résultats sont présentés dans le tableau I²³. Les patients étaient traités jusqu'au moment où la maladie se mettait à progresser, jusqu'à l'apparition de toxicités inacceptables ou pendant 96 semaines. Les patients dont la maladie progressait pendant le traitement pouvaient ensuite recevoir une chimiothérapie de deuxième ligne et, s'ils recevaient du bévacicumab au départ, ils pouvaient en recevoir en deuxième ligne. L'ajout du bévacicumab à la combinaison de type IFL a permis d'obtenir un gain d'environ cinq mois de survie globale par rapport à l'IFL seul (20,3 mois versus 15,6 mois, p < 0,001). L'ajout du bévacicumab a également permis d'améliorer le taux de réponse, d'allonger la durée de la réponse et du laps de temps précédant la progression de la maladie. Le taux de réponse global pour le groupe placebo a été de 34,8 % par rapport à 44,8 % pour le groupe traité avec le bévacicumab (p = 0,0036). Sur le plan de la durée de la réponse, celle du groupe recevant le placebo a été de 7,1 mois par rapport à 10,4 mois pour le groupe recevant le bévacicumab (p = 0,00014). Les avantages étaient indépendants de l'administration ou non d'une deuxième ligne, puisque pour les patients ayant reçu une deuxième ligne de traitement comprenant de l'oxaliplatine, la survie globale était de l'ordre de 25,1 mois pour le groupe avec

bévacizumab par rapport à 22,2 mois pour le groupe sans bévacizumab. Les effets indésirables étaient comparables à ceux remarqués dans d'autres études : saignements, thromboses, protéinurie et hypertension. Il est cependant important de noter que 1,5 % des patients du groupe bévacizumab ont subi des effets indésirables gastro-intestinaux, notamment des perforations du tractus gastro-intestinal. Le détail des résultats de l'étude principale des groupes comprenant l'irinotécan est présenté au tableau I.

Étude de Kabbinavar et coll. (2003)²⁴

Une première étude de phase II a été réalisée par Kabbinavar et ses collaborateurs sur des patients atteints de cancer colorectal métastatique, n'ayant pas reçu de traitement pour leur cancer métastatique, bien qu'un traitement adjuvant antérieur était permis dans la mesure où il aurait été administré plus de douze mois avant la participation à l'étude. L'objectif principal de l'étude était d'évaluer le délai qui s'était écoulé avant la progression de la maladie ainsi que le taux de réponse au traitement. Les objectifs secondaires de l'étude étaient d'évaluer la survie globale et la durée de la réponse. Les 104 patients inclus dans l'étude ont été répartis aléatoirement dans trois bras, deux comprenant du bévacizumab et un bras comparateur avec chimiothérapie seule. La chimiothérapie était la même pour les trois groupes : 5-FU/LV administrés selon le régime de Roswell Park (six semaines sur huit). Un groupe (n = 36) n'avait que de la chimiothérapie traditionnelle, un groupe recevait la chimiothérapie avec du bévacizumab à raison de 5 mg/kg toutes les deux semaines (n = 35) et enfin, un groupe recevait la chimiothérapie avec du bévacizumab à 10 mg/kg toutes les deux semaines (n = 33). La chimiothérapie était administrée jusqu'au moment où la maladie progressait ou jusqu'à la fin de six cycles de traitement. Les patients dont la maladie progressait pouvaient ensuite recevoir une monothérapie de bévacizumab à raison de 10 mg/kg toutes les deux semaines. Les patients appartenant au groupe bévacizumab et dont la maladie avait répondu complètement ou partiellement, ou dont la maladie s'était stabilisée pendant l'étude, étaient admis à poursuivre le traitement au bévacizumab en monothérapie si leur maladie avait progressé dans les six mois suivant leur dernière dose de bévacizumab reçue dans le cadre de l'étude.

Le laps de temps précédant la progression de la maladie était de 5,2 mois dans le groupe de chimiothérapie seule, de 9 mois dans le groupe avec bévacizumab à raison de 5 mg/kg (p = 0,005) et de 7,2 mois dans le groupe recevant du bévacizumab à raison de 10 mg/kg (p = 0,217 par rapport au groupe témoin). Pour ce qui est du taux de réponse, il était de 17 % pour le groupe témoin, de 40 % pour le groupe comprenant du bévacizumab à raison de 5 mg/kg (p = 0,029) et de 24 % pour le groupe avec bévacizumab à raison de 10 mg/kg (p = 0,434). Une analyse combinant les résultats relatifs aux deux bras recevant du bévacizumab

a démontré un laps de temps précédant la progression de la maladie de 7,4 mois (p = 0,013) et un taux de réponse de 32 % (p = 0,086). La survie médiane des trois groupes était la suivante : 13,8 mois, 21,5 mois, et 16,1 mois pour les groupes de chimiothérapie seule, pour la combinaison chimiothérapie et bévacizumab à dose standard et pour la combinaison chimiothérapie et bévacizumab à haute dose. Les principaux effets indésirables étaient de la diarrhée et de l'hypertension. Le détail des résultats de cette étude est présenté au tableau I.

Étude de Kabbinavar et coll. (2005)²⁵

Une deuxième étude de phase II de Kabbinavar, publiée en 2005, a étudié la combinaison de 5-FU/LV avec ou sans bévacizumab à raison de 5 mg/kg toutes les deux semaines. Tout comme dans l'étude du même auteur publiée en 2003, les patients ciblés pour cette étude randomisée et à double insu, étaient atteints d'un cancer colorectal métastatique, n'avaient jamais été traités dans un contexte métastatique et, dans ce cas-ci, n'étaient pas admissibles à recevoir un traitement à base d'irinotécan. Pour être admissibles à l'étude, les patients devaient présenter au moins une des caractéristiques suivantes : statut de performance de l'*Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) de un ou deux, être âgé d'au moins 65 ans, avoir un taux d'albumine sérique inférieur ou égal à 35 g/l ou avoir eu de la radiothérapie pelvienne ou abdominale dans le passé. La chimiothérapie était encore une fois administrée selon le protocole de Roswell-Park pendant un maximum de 96 semaines ou jusqu'à ce que la maladie se mette à progresser. Cette fois-ci, l'objectif principal de l'étude était la mesure de la survie globale alors que les objectifs secondaires concernaient la survie sans progression de la maladie, le taux de réponse aux traitements, la durée de la réponse ainsi que la qualité de vie du patient. L'innocuité a également été évaluée.

La survie globale médiane a été de 16,6 mois pour le groupe recevant du bévacizumab et de 12,9 mois pour le groupe ne recevant que de la chimiothérapie (HR = 0,79, p = 0,16). L'ajout de bévacizumab a entraîné une amélioration de la survie sans progression de la maladie (9,2 mois versus 5,5 mois respectivement pour le groupe bévacizumab par rapport au groupe sans cette thérapie ciblée, (p = 0,0002)). Le taux de réponse était également meilleur pour le groupe recevant le bévacizumab (26 % versus 15,2 %, p = 0,055) ainsi que la durée de la réponse (9,2 versus 6,8 mois, p = 0,088). L'ajout de bévacizumab n'a pas eu d'effet néfaste sur la qualité de vie des patients. L'incidence d'effets indésirables de grade trois ou quatre était de 16 % plus élevée dans le groupe recevant le bévacizumab, la diarrhée étant un effet indésirable rapporté fréquemment dans les deux groupes. Fait intéressant à noter, les événements thrombotiques n'étaient pas plus fréquents dans le groupe bévacizumab. Le détail des résultats de cette étude est présenté au tableau I.

Étude de Cassidy et coll.^{18,26,27}

Cette étude de phase III non publiée a été présentée au congrès annuel de l'ESMO en 2006 ainsi qu'à la rencontre annuelle de l'ASCO de 2007. Cette étude multicentrique, randomisée et ouverte avait comme objectif de départ la démonstration de la non-infériorité du régime XELOX, comprenant de la capécitabine à raison de 2000 mg/m² par jour en deux prises, quatorze jours sur vingt et un et de l'oxaliplatine 130 mg/m² par voie intraveineuse au jour un de chaque cycle de vingt et un jours par rapport au régime FOLFOX-4. L'étude avait recruté 634 patients lorsque des données positives concernant le bévacizumab ont été disponibles en 2003. Un amendement majeur a alors été adopté afin de modifier les protocoles à l'étude pour y inclure cette nouvelle thérapie ciblée. L'étude avait donc quatre bras soit : (1) XELOX + placebo, (2) XELOX + bévacizumab 7,5 mg/kg intraveineux toutes les trois semaines, (3) FOLFOX-4 + placebo et (4) FOLFOX-4 + bévacizumab 5 mg/kg intraveineux toutes les deux semaines. Ouverte au départ, l'étude est devenue partiellement à double aveugle, du moins pour la portion concernant le bévacizumab. Un objectif a également été ajouté au moment de l'addition du bévacizumab, soit celui d'évaluer si l'adjonction du bévacizumab à la chimiothérapie contribuait à améliorer les résultats présentés par les patients à l'étude quant à la survie globale, aux taux de réponse globaux, au laps de temps avant la réponse, à la durée de la réponse ainsi qu'au profil d'innocuité. Les résultats préliminaires de cette étude démontrent que le régime XELOX est au moins aussi efficace que le régime FOLFOX-4 et que sur le plan de la survie sans progression, le bévacizumab entraîne une amélioration significative par rapport aux régimes de chimiothérapie administrés seuls (9,4 mois par rapport à 8 mois) ($p = 0,0023$). Les données concernant la survie ne sont pas disponibles dans le résumé d'étude. À titre informatif, XELOX et FOLFOX-6 ont été comparés en première ligne de traitement dans une étude de phase III non publiée et présentée au congrès annuel de l'ASCO en 2007. Les résultats de cette étude démontrent que les deux régimes sont équivalents, ce qui confirme les résultats de l'étude de Cassidy²⁷.

*Étude de Giantonio (2005)*²⁸

Cette étude non publiée mais présentée dans le cadre du congrès annuel de l'ASCO en 2005 visait une population de patients atteints d'un cancer colorectal métastatique déjà traité avec une fluoropyrimidine ainsi que de l'irinotécan. Cependant, les patients ne devaient pas avoir été exposés à l'oxaliplatine ni au bévacizumab dans le passé. Les patients étaient répartis aléatoirement dans trois groupes de traitement : (1) FOLFOX-4 et bévacizumab à raison de 10 mg/kg IV toutes les deux semaines ($n = 289$), (2) FOLFOX-4 seul ($n = 290$) et (3) bévacizumab seul à la même dose que celle reçue par le groupe combinaison FOLFOX-4 et bévacizumab ($n = 243$). Une bonne proportion de patients répartis aléatoirement avait reçu une chimiothé-

rapie antérieure visant à traiter le cancer colorectal métastatique. La survie globale médiane des trois groupes a été de 12,9 mois, 10,8 mois et 10,2 mois respectivement. Seule la différence entre les régimes FOLFOX-4 + bévacizumab et FOLFOX-4 seul était significative statistiquement ($p = 0,0018$). Quant aux taux de réponse, les résultats étaient les suivants : 21,8 %, 9,2 % et 3 % respectivement pour les trois groupes. Encore une fois, la différence entre le groupe FOLFOX-4 + bévacizumab et FOLFOX-4 seul était significative statistiquement ($p < 0,0001$). Les toxicités inhérentes au bévacizumab, qui étaient statistiquement plus élevées dans le groupe combiné, étaient les suivantes : hypertension et saignements. Les deux groupes ont présenté des neuropathies de grade trois et quatre. À la lumière de cette étude, on a conclu que le bévacizumab seul est inefficace pour cette population de patients déjà traitée.

*Étude TREE1-2*²⁹

L'étude TREE s'est réalisée en deux temps. TREE-1 a réparti aléatoirement des patients atteints de cancer colorectal métastatique à trois régimes de première ligne de traitement : FOLFOX, bFOL et XELOX. TREE-2, pour sa part, a traité la même population de patients avec les mêmes régimes, mais en y ajoutant du bévacizumab à raison de 5 mg/kg toutes les deux semaines ou 7,5 mg/kg toutes les trois semaines selon le régime de chimiothérapie reçu par les patients. Les résultats obtenus par les patients de TREE-1 ($n = 147$) ont été comparés à ceux de TREE-2 ($n = 213$) même s'il s'agissait de deux études distinctes. Les objectifs secondaires visaient à comparer l'efficacité, la tolérabilité ainsi que l'innocuité des régimes thérapeutiques. L'objectif principal de l'étude étant de comparer la sécurité des deux régimes, il a été démontré que l'ajout de bévacizumab entraînait plus d'hypertension, de retard dans la guérison de plaies et de perforations intestinales, peu importe le régime de chimiothérapie appliqué. Le taux de réponse pour l'intention de traiter était le suivant (TREE-1 versus TREE-2) : FOLFOX : 41 % versus 52 %, bFOL : 20 % versus 39 % et XELOX : 27 % versus 46 %. Le laps de temps médian précédant la progression de la maladie avait également été amélioré par l'ajout de bévacizumab. Les données concernant le degré de signification statistique n'étaient pas disponibles.

Le cétuximab

Le récepteur du facteur de croissance épidermoïde (Epidermal Growth Factor Receptor, HER-1, Erb1 ou EGFR) est une protéine transmembranaire qui fait partie de la famille des récepteurs associés aux tyrosines kinases et qui est présente sur plusieurs types de cellules tumorales, dont les cellules du cancer colorectal¹⁵. L'activation de ce récepteur par un ligand entraîne sa dimérisation, qui active ensuite les voies responsables de la prolifération et de la survie cellulaire¹⁵. Les cellules du cancer colorectal surexpriment ce récepteur dans 60 à 82 % des cas^{30,31}. Il y a deux façons différentes d'inhiber ce récepteur : soit par un

blocage direct du récepteur par un anticorps dirigé contre le récepteur, soit par une inhibition de la tyrosine kinase à laquelle est associé le récepteur en question. Dans le cas qui nous intéresse aujourd'hui, nous discuterons de l'inhibition du récepteur médiée par l'administration d'un anticorps dirigé contre le récepteur, ce qui empêchera ses ligands naturels de l'activer.

Le cétuximab est un anticorps monoclonal chimérique qui se lie à l'EGFR avec une grande affinité et bloque la phosphorylation du récepteur^{15,32}. Le cétuximab, un anticorps de type IgG1, a été homologué en septembre 2005 par Santé Canada dans le traitement du cancer colorectal métastatique exprimant l'EGFR en combinaison avec une chimiothérapie à base d'irinotécan pour les patients résistants à l'irinotécan et en monothérapie pour les patients intolérants à l'irinotécan¹⁹. Il est intéressant de noter que, au moment d'écrire ces lignes, malgré l'obtention d'un avis de conformité, le cétuximab n'est pas actuellement commercialisé par la compagnie¹⁹. Tout comme pour le bévacizumab, l'organisme anglais NICE ne recommande pas l'utilisation du cétuximab pour les mêmes raisons que celles évoquées pour la non-utilisation du bévacizumab²¹. Les doses utilisées dans le traitement du cancer colorectal métastatique sont de 400 mg/m² en dose de charge puis 250 de mg/m² IV hebdomadairement³².

Il existe actuellement deux études publiées portant sur l'utilisation du cétuximab dans le traitement du cancer colorectal métastatique. Trois études d'intérêt ont également été présentées au congrès annuel de l'ASCO en 2005, 2006 et 2007.

Étude BOND I (Bowel Oncology with Cetuximab Antibody trial)³²

Cunningham et coll. ont publié les résultats d'une étude multicentrique de phase II, ouverte et aléatoire, qui comparait une monothérapie de cétuximab à une combinaison de cétuximab et d'irinotécan sur 329 patients atteints d'un cancer colorectal métastatique et réfractaires à l'irinotécan. Les patients devaient également présenter l'EGFR sur leur tumeur ou une métastase pour être admissibles à l'étude. Les patients étaient considérés comme étant réfractaires à l'irinotécan lorsqu'ils avaient été traités pendant au moins six semaines avant leur inclusion dans l'étude à l'aide d'un régime reconnu à base d'irinotécan et qu'une progression de la maladie avait été dûment constatée pendant la période de traitement ou pendant les trois mois suivant la fin du traitement. Le cétuximab était administré à raison d'une dose de départ de 400 mg/m² qui était suivie d'une dose hebdomadaire de 250 mg/m². Dans le groupe qui recevait également de l'irinotécan, ce dernier était administré selon le plus récent régime posologique reçu avant leur inclusion dans l'étude. Les patients devaient être traités jusqu'à ce que la maladie se mette à progresser ou que des effets toxiques inacceptables apparaissent. L'objectif principal de l'étude visait le taux de

réponse aux traitements alors que les objectifs secondaires comportaient le laps de temps précédant la progression de la maladie, la durée de la réponse aux traitements, la survie globale ainsi que l'incidence d'effets indésirables. La répartition aléatoire des patients était de 2 : 1 en faveur du groupe combiné. Les patients participant à l'étude étaient lourdement traités avec 42,9 % des patients ayant été exposés à plus de deux lignes de traitement antérieures pour leur cancer et plus de 60 % des patients participant à l'étude ayant été exposés à l'oxaliplatine. Le taux de réponse du groupe combiné a été de 29,1 % par rapport à 10,8 % pour le groupe monothérapie sans que les résultats soient significatifs d'un point de vue statistique. Le laps de temps médian précédant la progression de la maladie était de 4,1 mois pour le groupe combiné et de 1,5 mois pour le groupe monothérapie ($p < 0,001$). Les résultats portant sur la survie globale n'étaient pas significatifs statistiquement, mais illustraient une tendance en faveur du groupe combiné (8,6 mois par rapport à 6,9 mois). Les résultats de cette étude sont présentés au tableau I. Fait intéressant à noter, 56 patients du groupe monothérapie au cétuximab ont également reçu de l'irinotécan pour cause de progression de la maladie, comme le permettait d'ailleurs le protocole de l'étude. Les patients recevant la combinaison ont été plus nombreux à présenter des toxicités par rapport au groupe subissant une monothérapie. Les principales toxicités étant de la diarrhée (21,2 % versus 1,7 %, $p < 0,001$), de l'asthénie (13,7 % versus 10,4 %, $p = \text{NS}$), de la neutropénie (9,4 % versus 0 %, $p < 0,001$), des éruptions cutanées (9,4 % versus 5,2 %, $p = \text{NS}$) et des nausées et vomissements (7,1 % versus 4,3 %, $p = \text{NS}$). Dans cette étude, les analyses de régression n'ont pas démontré de corrélation entre le niveau d'expression de l'EGFR et la réponse clinique. Il est également intéressant de noter qu'une analyse de sous-groupes a illustré que la survie médiane des patients ayant présenté une éruption cutanée était supérieure à celle des patients n'ayant pas présenté une telle réaction. Cette étude a permis au cétuximab d'acquiescer des avis de conformité aux États-Unis et au Canada, malgré une méthodologie douteuse, puisqu'il n'y avait pas de groupe comparateur avec uniquement une chimiothérapie à base d'irinotécan et que les résultats de survie n'étaient pas significatifs sur le plan statistique.

Étude sans répartition aléatoire de Saltz³³

Saltz et coll. ont publié une étude ouverte, multicentrique et de phase II en 2004, qui visait à évaluer l'activité du cétuximab en monothérapie dans le traitement de patients atteints de cancer colorectal métastatique réfractaire à l'irinotécan et dont la tumeur exprimait l'EGFR. Les 57 patients inclus dans l'étude recevaient du cétuximab à raison de 400 mg/m² comme dose initiale, puis des doses hebdomadaires de 250 mg/m². L'objectif principal de l'étude était le taux de réponse alors que les objectifs secondaires de l'étude visaient à évaluer la durée de la

réponse, le laps de temps précédant la progression de la maladie, la survie ainsi que la toxicité. Le taux de réponse obtenu par des évaluateurs indépendants était de 8,8 %, le délai précédant la progression de la maladie, de 1,4 mois et la durée médiane de la réponse aux traitements, de 4,2 mois. La survie médiane était de 6,4 mois. Une corrélation entre la présence de réaction cutanée et la survie médiane a également été mise en évidence, tout comme dans l'étude de Cunningham et coll³⁰. Les résultats de cette étude sont présentés au tableau I.

Étude BOND-II³⁴

Les résultats préliminaires de l'étude BOND II, une étude de phase II, présentés à l'ASCO en 2005, portent sur la combinaison de deux traitements ciblés, soit le cétuximab ainsi que le bévécizumab à l'irinotécan. Cette étude est la première à évaluer une telle combinaison qui, à première vue, semble logique, mais onéreuse. Deux groupes de patients réfractaires au traitement ont été répartis aléatoirement pour recevoir une combinaison de cétuximab/ bévécizumab (n = 35) ou la même combinaison jumelée à l'irinotécan (n = 40). Les patients recevant la triple thérapie ont obtenu un taux de réponse partiel de 35 % par rapport à 23 % pour le groupe ne recevant que les thérapies ciblées. Le laps de temps avant la progression de la maladie a été de 5,8 mois pour le groupe triple thérapie par rapport à 4 mois pour le groupe ne recevant que les thérapies ciblées. Il est donc intéressant de noter que les thérapies ciblées administrées sans chimiothérapie obtiennent tout de même des résultats favorables malgré l'absence d'agents de chimiothérapie conventionnels. Les données concernant le degré de signification statistique ne sont pas disponibles.

Étude EXPLORE³⁵

Peu d'études ont évalué l'administration de cétuximab avec des régimes comprenant de l'oxaliplatine. L'étude EXPLORE, une étude de phase III présentée au congrès de l'ASCO en 2005, a évalué la combinaison FOLFOX-4/cétuximab (n = 43) au FOLFOX-4 seul (n = 47) dans une population de patients ayant reçu de l'irinotécan en première ligne de traitement. Les doses de cétuximab étaient habituelles. L'étude a été interrompue prématurément à la suite de difficultés de recrutement. Les données ne sont pas statistiquement significatives, mais elles démontrent une activité du cétuximab en combinaison au FOLFOX-4.

Études de Venook³⁶ et Van Custem³⁷

Des données préliminaires présentées au congrès annuel de l'ASCO en 2006 sont favorables à la combinaison de régimes de type FOLFOX ou FOLFIRI avec le cétuximab à doses standards en première ligne de traitement³⁶. Les taux de réponses actuels respectifs étaient de 55 % (FOLFOX-C) et de 42 % (FOLFIRI-C) pour les régimes comprenant le cétuximab par rapport à 34 % (FOLFOX) et 32 % (FOLFIRI) pour les régimes de chimiothérapie traditionnels. Les

données concernant la survie sans progression de la maladie, la durée de la réponse aux traitements et la survie globale n'étant que préliminaires, un suivi supplémentaire est donc requis. Les données de taux de réponse globale combinant les deux groupes de patients recevant le cétuximab sont de 49 % comparativement à 33 % (p = 0,014) pour les régimes de chimiothérapie traditionnelle. Une seconde étude de combinaison du cétuximab au régime FOLFIRI a été présentée au congrès annuel de l'ASCO de 2007³⁷. Le cétuximab était utilisé à dose standard, et le régime FOLFIRI également. Comparée au régime de chimiothérapie standard, la combinaison a amélioré le taux de réponse (46,9 % par rapport à 38,7 %, p = 0,005) ainsi que la survie sans progression médiane de la maladie (8,9 mois par rapport à 8 mois, p = 0,036).

Le panitumumab

Le panitumumab est un anticorps monoclonal complètement humain dirigé contre l'EGFR³⁸. Un résumé d'étude présenté au congrès annuel de 2006 de l'American Association for Cancer Research a comparé l'administration de panitumumab à raison de 6 mg/kg intraveineux toutes les deux semaines en association aux soins de réconfort maximaux par rapport aux soins de réconfort maximaux seuls³⁹. Les objectifs de l'étude étaient d'évaluer l'efficacité et la sécurité de la molécule. Les patients devaient avoir reçu tous les traitements possibles pour leur maladie ; 100 % des patients avaient été exposés à deux lignes de traitement et 37 %, à trois lignes de traitement. L'étude comportait 463 patients répartis comme suit : 231 patients dans le groupe panitumumab et 232 dans le groupe de soins de réconfort seul. La survie sans progression de la maladie était améliorée dans le groupe expérimental de manière statistiquement significative. Les toxicités principales de la molécule sont d'ordre cutané avec 90 % des patients sous traitement qui en ont présenté contre seulement 9 % des patients ne recevant que les soins de réconfort maximaux. De tels résultats obtenus en troisième et quatrième ligne font du panitumumab une molécule prometteuse qui mérite d'être étudiée davantage. Pour l'instant, la molécule n'est pas approuvée au Canada, mais elle est disponible aux États-Unis depuis l'automne 2006 pour des patients atteints de cancer colorectal métastatique pour qui la seule option thérapeutique est les soins de réconfort⁴⁰.

Conclusion

Le cancer colorectal métastatique est une maladie pour laquelle les progrès thérapeutiques réalisés au cours des cinquante dernières années sont phénoménaux. Il y a plus de cinquante ans, la survie globale d'un patient atteint de cette maladie était de quatre mois alors qu'elle est maintenant de plus de vingt-deux mois. Ce gain en survie se traduit cependant par une augmentation importante des coûts associés au traitement de ce cancer. Le dilemme auquel la population et les professionnels de la santé feront face au

cours des prochaines années sera certainement de déterminer si les bienfaits valent les coûts engendrés par les nouvelles thérapies.

Pour toute correspondance :

Mélanie Simard

Pharmacienne

Hôtel-Dieu de Québec du Centre hospitalier universitaire de Québec

11, Côte du Palais

Québec (Québec) GIR 2J6

Téléphone : 418 525-4444, poste 15026

Courriel : melanie.simard@chuq.qc.ca

Abstract

Objectives: Discuss the key clinical studies that modulated current treatments of metastatic colorectal cancer and the ensuing treatment protocols, particularly those pertaining to the use of capecitabine and targeted therapies.

Data sources: The scientific literature was reviewed through a PubMed search as well as a search on the website of the American Society of Clinical Oncology (ASCO). Clinical studies, meta-analyses and systematic reviews of the literature concerning the treatment of metastatic colorectal cancer were examined and relevant data were included. Tertiary references were also consulted.

Data analysis: Colorectal cancer is a prevalent and deadly disease. Capecitabine, a prodrug of 5-fluorouracil, is an interesting alternative to intravenous chemotherapy, especially for the elderly. When used alone, capecitabine is at least as effective as the combination of 5-fluorouracil and folinic acid, and when combined with oxaliplatin, it is as good as the FOLFOX regimen. Targeted therapies such as bevacizumab, cetuximab and panitumumab enhance the clinical response obtained with traditional chemotherapy regimens.

Conclusion: Capecitabine monotherapy is an appropriate alternative to the combination of 5-fluorouracil and folinic acid, and the combination of capecitabine and oxaliplatin is also a valid alternative to the FOLFOX regimen. The future of metastatic colorectal cancer certainly lies in the use of targeted therapies in combination with conventional chemotherapy agents.

Key words: metastatic colorectal cancer, capecitabine, bevacizumab, cetuximab, panitumumab.

Références

1. Walko CM, Lindley C. Capecitabine: a review. *Clin Ther* 2005;27:23-44.
2. Association des pharmaciens du Canada. Monographie du XelodaMD (capecitabine). Dans : Compendium des produits et spécialités pharmaceutiques. Ottawa : Association des pharmaciens du Canada. 2006:2731-9.
3. Hoff PM, Ansari R, Batist G, Cox J, Kocha W, Kuperminc M et coll. Comparison of oral capecitabine versus intravenous 5-fluorouracil plus leucovorin (Mayo Clinic regimen) as first-line treatment in 605 patients with metastatic colorectal cancer : results of a randomized phase III study. *J Clin Oncol* 2001;19:2282-92.
4. Van Custem E, Twelves C, Cassidy J, Allman D, Bajetta E, Boyer M et coll. Oral capecitabine compared with intravenous fluorouracil plus leucovorin in patients with metastatic colorectal cancer: results of a large phase III study. *J Clin Oncol* 2001;19:4097-106.
5. Cassidy J, Tabernero J, Twelves C, Brunet R, Butts C, Conroy T et coll. XELOX (capecitabine plus oxaliplatin) : active first-line therapy for patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2004;22:2084-91.
6. Zeuli M, Nardoni C, Pino MS, Gamucci T, Gabriele A, Ferraresi V et coll. Phase II study of capecitabine and oxaliplatin as first-line treatment in advanced colorectal cancer. *Ann Oncol* 2003;14:1378-82.
7. Borner MM, Dietrich, Stupp R, Morant R, Honegger H, Wernli M, et coll. Phase II study of capecitabine and oxaliplatin in first and second line of advanced or metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2002;20:1759-66.
8. Shields AF, Zalupski MM, Marshall JL, Meropol NJ. Treatment of advanced colorectal carcinoma with oxaliplatin and capecitabine: a phase II trial. *Cancer* 2004;100:531-7.
9. Bajetta E, Di Bartolomeo M, Mariani L, Cassata A, Artale S, Frustaci S et coll. Randomized, multicenter phase II trial of two different schedules of irinotecan combined with oxaliplatin as first-line treatment of metastatic colorectal carcinoma. *Cancer* 2004;100:279-87.
10. Patt YZ, Lin E, Liebman J, Miller W, Lee F, Keiser W et coll. Capecitabine plus irinotecan: a highly active first-line treatment for metastatic colorectal cancer (Abstract). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2004;23:228.
11. Cartwright TH, Encarnacion C, Vukeljia, Boehm K, Asmar L. A phase II open-label study of capecitabine in combination with irinotecan as first-line treatment for metastatic colorectal cancer (Abstract). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2004; 23:271.
12. Kim TW, Kang WK, Park JO, Chang HM, Zang DY, Ryoo BY et coll. A phase II study of irinotecan plus capecitabine as first-line chemotherapy in advanced colorectal cancer (Abstract). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003;22:1278.
13. Borner MM, Bernhard J, Dietrich D, Popescu R, Wernli M, Saletti P et coll. A randomized phase II trial of capecitabine and two different schedules of irinotecan in first-line treatment of metastatic colorectal cancer: efficacy, quality of life and toxicity. *Ann Oncol* 2005;16:282-8.
14. De Grève J, Koehne C, Hartmann J, Lang I, Vergauwe P, Becker K et coll. Capecitabine plus irinotecan versus 5-FU/FA/irinotecan ± celecoxib in first line treatment of metastatic colorectal cancer (CRC). Long-term results of the prospective multicenter EORTC phase III study 40015 (Abstract). *J Clin Oncol* 2006;24(suppl 18):3577.
15. Tournigand C, Louvet C, André T, de Gramont A. Quelles nouvelles stratégies dans le traitement du cancer colorectal métastatique avec les biothérapies? *Oncologie* 2005;7:603-9.
16. Venook A. Critical evaluation of current treatments in metastatic colorectal cancer. *The Oncologist* 2005;10:250-61.
17. Association des pharmaciens du Canada. Monographie de l'AvastinMD (bévacizumab). Dans : Compendium des produits et spécialités pharmaceutiques. Ottawa : Association des pharmaciens du Canada. 2006:278-8.
18. Cassidy J, Clarke S, Diaz Rubio E, Scheithauer W, Figier A, Wong R et coll. XELOX compared to FOLFOX4 : survival and response results from XELOX-1/NO16966, a randomized phase III trial of first-line treatment for patients with metastatic colorectal cancer (MCR) (Abstract). *J Clin Oncol* 2007;25(suppl 18):4030.
19. Santé Canada. Site de Santé Canada, [En ligne]. <http://www.hc-sc.gc.ca/> (Page consultée le 2 octobre 2006)
20. Régie de l'Assurance Maladie du Québec. Site de la Régie de l'assurance maladie du Québec, [En ligne]. <http://www.ramq.gouv.qc.ca/> (site visité le 2 octobre 2006)
21. National Institute of Clinical Excellence. Site du National Institute of Clinical Excellence, [En ligne]. <http://www.nice.org.uk/> (site visité le 3 février 2007)
22. Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, Cartwright T, Hainsworth J, Heim W et coll. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004; 350:2335-42.
23. Hurwitz H, Fehrenbacher L, Hainsworth J, Heim W, Berlin J, Holmgren E et coll. Bevacizumab in combination with fluorouracil and leucovorin: an active regimen for first-line metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2005;23:3502-8.
24. Kabbinnavar F, Hurwitz H, Fehrenbacher L, Meropol NJ, Novotny W, Lieberman G et coll. Phase II, randomized trial comparing bevacizumab plus fluorouracil (FU)/leucovorin (LV) with FU/LV alone in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2003;21:60-5.
25. Kabbinnavar F, Schulz J, McCleod M, Patel T, Hamm JT, Hecht JR et coll. Addition of bevacizumab to bolus fluorouracil and leucovorin in first-line metastatic colorectal cancer: results of a randomized phase II trial. *J Clin Oncol* 2005;23:3697-705.

26. Saltz L, Clarke S, Diaz Rubio E, Scheithauer W, Figuer A, Wong R et coll. Bevacizumab in combination with XELOX or FOLFOX4 : updated efficacy results from XELOX-1/NO 16966, a randomized phase III trial in first-line metastatic colorectal cancer (Abstract). J Clin Oncol 2007;25(suppl 18):4028.
27. Ducreux M, Bennouna J, Hebbar M, Ychou, Liedo G, Conroy T et coll. Efficacy and safety findings from a randomized phase III study of capecitabine + oxaliplatin (XELOX) vs infusional FU/LV + oxaliplatin (FOLFOX-6) for metastatic colorectal cancer (Abstract). J Clin Oncol 2007;25(suppl 18):4029.
28. Giantonio BJ, Catalano PJ, Meropol NJ, O'Dwyer PJ, Mitchell EP, Alberts SR et coll. High-dose bevacizumab improves survival when combined with FOLFOX-4 in previously treated advanced colorectal cancer : results from the Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) study E2300 (Abstract). J Clin Oncol 2005;23(suppl 16):2.
29. Hochster HS, Hart LL, Ramanathan RK, Hainsworth JD, Hedrick EE, Childs BB et coll. Safety and efficacy of oxaliplatin/fluoropyrimidine regimens with or without bevacizumab as first-line treatment of metastatic colorectal cancer (mCRC): final analysis of the TREE-Study (Abstract). J Clin Oncol 2006;24(suppl 18):3510.
30. Gullick WJ. Prevalence of aberrant expression of the epidermal growth factor receptor in human cancers. Br Med Bull 1991;47:87-98.
31. Chung KY, Shia J, Kemeny NE, Shah M, Schwartz GK, Tse A et coll. Cetuximab shows activity in colorectal cancer patients with tumors that do not express the epidermal growth factor receptor by immunohistochemistry. J Clin Oncol 2005;23:1803-10.
32. Cunningham D, Humblet Y, Siena S, Khayat D, Bleiner H, Santoro A et coll. Cetuximab monotherapy and cetuximab plus irinotecan in irinotecan-refractory metastatic colorectal cancer. N Engl J Med 2004;351:337-45.
33. Saltz LB, Meropol NJ, Loehrer PJ, Needle MN, Kopit J, Mayer RJ. Phase II trial of cetuximab in patients with refractory colorectal cancer that expresses the epidermal growth factor receptor. J Clin Oncol 2004;22:1201-8.
34. Saltz LB, Lenz H, Hochster H, Wadler S, Hoff P, Kemeny N. Randomized, phase II trial of cetuximab/bevacizumab/irinotecan vs cetuximab/bevacizumab in irinotecan-refractory colorectal cancer (Abstract). J Clin Oncol 2005;23(suppl 16):3508.
35. Jennis A, Polikoff J, Mitchell E, Badarath S, Graham C, Chen T et coll. Erbitux (Cetuximab) plus FOLFOX for colorectal cancer (EXPLORE): preliminary efficacy analysis of a randomized phase III trial (Abstract). J Clin Oncol 2005;23(suppl 26):3574.
36. Veenok A, Niedzwiecki D, Hollis D, Sutherland R, Goldberg R, Alberts S et coll. Phase III study of irinotecan/5-FU/LV (FOLFIRI) or oxaliplatin/5-FU/LV (FOLFOX) ± cetuximab for patients with untreated metastatic carcinoma of the colon or the rectum (MCR) : CALGB 80203 preliminary results (Abstract). J Clin Oncol 2006;24(suppl 18): 3509.
37. Van Custem E, Nowacki M, Lang I, Cascinu S, Schepotin I, Maurel J et coll. Randomized phase III study of irinotecan and 5-FU/LV with or without cetuximab in the first line treatment of patients with metastatic colorectal cancer (mCRC) : the Crystal trial (Abstract). J Clin Oncol 2007;25(suppl 18):4000.
38. Amgen. Site de la monographie pour panitumumab/Vectibix™. [En ligne]. http://www.amgen.com/pdfs/products/vectibix_pi.pdf/ (site visité le 17 février 2007)
39. Peeters M, Van Custem E, Siena S, Humblet Y, Hendlisz A, Neyns B et coll. Open-label phase III trial of panitumumab plus best supportive care compared with best supportive care alone in patients with chemotherapy-refractory metastatic colorectal cancer. J Clin Oncol 2007;25:1658-64.
40. Food and Drug Administration. Site de la Food and Drug Administration. [En ligne] <http://www.fda.gov/> (site visité le 1^{er} octobre 2006)
41. 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.
42. Wolmark N, Rockette H, Mamounas E, Jones J, Wieand S, Wickerham D. Clinical trial to assess the relative efficacy of fluorouracil and leucovorin, fluorouracil and levamisole, and fluorouracil, leucovorin, and levamisole in patients with Dukes' B and C carcinoma of the colon: results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project C-04. J Clin Oncol 1999;17:3553-9.
43. 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;343:905-14.
44. 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.
45. 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.
46. Maindrault-Goebel F, Louvet C, André T, Carola E, Lotz JP, Molitor JL 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.

FORMATION CONTINUE



15 février 2008 — Journée de formation en NÉPHROLOGIE

- Lieu : Montréal
- Renseignements : A.P.E.S., tél. : 514 286-0776 ou www.apesquebec.org



11 et 18 mars 2008 — Soirées de formation MALADIES THROMBOEMBOLIQUES

- Lieu : 11 mars, Montréal – 18 mars, Québec
- Renseignements : A.P.E.S., tél. : 514 286-0776 ou www.apesquebec.org



6 au 8 avril 2008 — Rendez-vous 2008, Tendances et influences, congrès annuel de l'A.P.E.S.

- Lieu : Centre des congrès Tremblant, Mont-Tremblant
- Renseignements : A.P.E.S., tél. : 514 286-0776 ou www.apesquebec.org



1^{er} et 2 mai 2008 — Journées de formation USI – MÉDECINE D'URGENCE

- Lieu : Drummondville
- Renseignements : A.P.E.S., tél. : 514 286-0776 ou www.apesquebec.org



6 juin 2008 — Journée de formation en INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

- Lieu : Montréal
- Renseignements : A.P.E.S., tél. : 514 286-0776 ou www.apesquebec.org



26 septembre 2008 — Journée de formation GASTROLOGIE-HÉPATOLOGIE

- Lieu : Montréal
- Renseignements : A.P.E.S., tél. : 514 286-0776 ou www.apesquebec.org



2 et 7 octobre 2008 — Soirées de formation en ONCOLOGIE

- Lieu : 2 octobre, Montréal – 7 octobre, Québec
- Renseignements : A.P.E.S., tél. : 514 286-0776 ou www.apesquebec.org



26 octobre 2008 — Journée de formation MYTHES OU RÉALITÉS

- Lieu : Québec
- Renseignements : A.P.E.S., tél. : 514 286-0776 ou www.apesquebec.org



12 au 14 novembre 2008 — Séminaire administratif

- Lieu : Grand Lodge, Mont-Tremblant
- Renseignements : A.P.E.S., tél. : 514 286-0776 ou www.apesquebec.org