

Outils



Revue Médicale Suisse

Revue Médicale Suisse N° -735 publiée le 25/08/1999

Actualités thérapeutiques dans le traitement du cancer colorectal

Article de G. Jerusalem, V. Bours et G. Fillet

Des progrès importants ont été réalisés récemment dans le traitement médical du cancer colorectal particulièrement dans celui des patients atteints de cancer colorectal à risque élevé de rechute ou métastatique. L'irinotecan et l'oxaliplatine sont actuellement inclus dans les études de polychimiothérapie en première ligne thérapeutique des maladies avancées. Les fluoro-pyrimidines orales améliorent potentiellement la qualité de vie en permettant un traitement à domicile et en diminuant la toxicité. Enfin, l'administration chronomodulée des cytotoxiques a entraîné des résultats préliminaires prometteurs. Grâce à ces progrès récents, une amélioration significative du pronostic des patients atteints de cancer colorectal est probable dans les années à venir, mais les meilleures combinaisons de polychimiothérapie en fonction de différents facteurs pronostiques restent à définir.

Introduction

Le cancer colorectal reste l'un des cancers les plus fréquents dans les pays occidentaux et il est associé à une mortalité importante.¹⁻³ Le cancer colorectal constitue donc un problème de santé publique pour lequel de nouveaux moyens thérapeutiques devront être envisagés dans les années à venir. Dans cet article, nous allons passer en revue les possibilités thérapeutiques actuelles et les médicaments présentant une activité antitumorale significative qui seront probablement disponibles dans un avenir proche.

Traitements adjuvants

1. Chimiothérapie adjuvante¹⁻⁵

La chirurgie seule permet de guérir environ la moitié des patients. Certains patients opérés à visée curative vont rechuter ultérieurement, ce qui indique la présence de micrométastases non décelables au moment du diagnostic. Le but d'une chimiothérapie adjuvante est d'éradiquer ces micrométastases permettant ainsi de guérir un nombre plus important de patients. Une chimiothérapie adjuvante à base de 5-fluorouracil (5-Fu) associé à un biomodulateur qui sera, soit le lévamisole, soit l'acide folinique améliore la survie globale des patients opérés d'un cancer colorectal avec envahissement ganglionnaire (stade Astler-Coller : C). L'association 5-fluorouracil/acide folinique

(5Fu-FA) est actuellement considérée comme le traitement standard pour ce type de patients. La durée recommandée est de six mois (6 cures de 5 jours à 4 semaines d'intervalle). Le traitement est habituellement bien toléré et les effets secondaires sont minimes au niveau cosmétique (absence d'alopécie chez la grande majorité des patients), hématologique (leucopénie) et digestif (mucite, diarrhée). La dose d'acide folinique à utiliser reste discutée. Rien ne permet de conclure que des doses plus importantes que 20 mg/m²/j apportent un bénéfice plus important. La diminution relative de la mortalité par la chimiothérapie est de l'ordre de 20% et le bénéfice absolu est ainsi de l'ordre de 10% pour les patients avec atteinte ganglionnaire. L'administration d'une chimiothérapie à des patients qui présentent une atteinte de la séreuse sans infiltration ganglionnaire (stade Astler-Coller B2) est discutée. Aucune étude n'a, à ce jour, démontré un avantage dans la survie de ce groupe de patients, mais la majorité des auteurs s'accordent à penser que la réduction du risque est probablement équivalente en valeur relative. Toutefois le bénéfice absolu ne dépassera probablement pas 5%. L'analyse statistique des études n'a pas encore atteint la puissance nécessaire pour démontrer cet avantage.

2. Immunothérapie adjuvante

Une immunothérapie adjuvante utilisant un anticorps monoclonal reconnaissant un antigène exprimé par les cellules cancéreuses semble être une alternative à une chimiothérapie adjuvante comme démontré par une étude randomisée.⁶ Une confirmation de ces résultats est cependant nécessaire avant de considérer qu'il s'agit d'un traitement standard. Des études sont en cours visant à déterminer si l'adjonction de cet anticorps à une chimiothérapie par 5Fu/FA apporte un bénéfice supplémentaire.

3. Spécificité du cancer rectal^{1,7}

Le cancer rectal se caractérise par rapport au cancer colique par un risque élevé de récurrence locale. Dès lors, la radiothérapie occupe une place importante dans le traitement complémentaire du cancer rectal à partir du moment où l'extension de cette tumeur dépasse les couches musculaires viscérales (extension dans la graisse pérectale ou envahissement ganglionnaire). La radiothérapie postopératoire sans chimiothérapie associée a été abandonnée en raison d'une efficacité insuffisante et d'une toxicité significative. L'association radio-chimiothérapie postopératoire améliore le contrôle local et la survie sans récurrence par rapport à une chirurgie seule. Cependant, la toxicité est sévère avec risque de toxicité radique au niveau du nouveau réservoir rectal et d'atteinte à long terme. La tendance actuelle en Europe est dès lors d'évoluer vers des traitements radio- ou radio-chimiothérapeutiques préopératoires.

Cancer colorectal métastatique^{1,8,9}

Malgré tous les progrès de dépistage et d'approche curative, le nombre de patients qui présentent une dissémination métastatique reste malheureusement élevé. Dans le cas d'un nombre limité de lésions métastatiques (lésion pulmonaire unique, métastases hépatiques peu nombreuses), une approche multidisciplinaire est indispensable afin de déterminer si le patient peut ou non profiter d'une résection chirurgicale locale à visée curative. Une chimiothérapie postopératoire complémentaire

est systématiquement réalisée et son bénéfice sur la survie est démontré dans cette indication. Un bilan d'extension précis est requis avant un tel acte chirurgical afin de s'assurer de la possibilité d'une intervention à visée curative. Dans le cadre de ce bilan, la réalisation d'une tomographie à émission de positons au ¹⁸F-fluorodéoxyglucose peut utilement être réalisée en plus des examens radiologiques conventionnels.¹⁰

Pour les patients non opérables d'emblée, une chimiothérapie locale par l'artère hépatique associée à une chimiothérapie systémique peut permettre d'obtenir une réduction du volume et du nombre de métastases hépatiques rendant ainsi la maladie résequable. Le parenchyme hépatique est essentiellement vascularisé par la veine porte et les métastases hépatiques sont vascularisées par l'artère hépatique. La mise en place d'un cathéter de type Port-a-Cath dans l'artère hépatique ou une cathétérisation radiologique répétitive à partir de l'artère fémorale permet d'administrer cette chimiothérapie intra-artérielle. Une cytoréduction analogue autorisant secondairement une intervention chirurgicale peut également être obtenue grâce à une chimiothérapie systémique.

1. Chimiothérapie palliative^{1,8,9}

Le plus souvent, une approche curative de la maladie métastatique n'est pas possible et il faut s'orienter vers un traitement palliatif. On a longtemps considéré que les effets secondaires liés à la chimiothérapie étaient plus importants que le bénéfice potentiel. Une étude randomisée comparant un traitement purement «supportif» à une chimiothérapie palliative a démontré une nette amélioration de la survie globale (survie médiane 11 vs 5 mois) ainsi qu'une meilleure qualité de vie des patients sous chimiothérapie. Cette chimiothérapie palliative doit être débutée précocement, dès que l'on découvre la dissémination métastatique. Le début précoce permet d'améliorer la survie globale (+ 5 mois), la survie sans symptôme (+ 8 mois) et la survie sans progression de la maladie (+ 5 mois).

Le taux de réponse obtenu avec le 5-Fu seul peut être amélioré si l'on utilise une perfusion continue. Une modulation biochimique permet également d'améliorer le taux de réponse. L'acide folinique est le modulateur biochimique de choix même si le méthotrexate présente également une activité significative. Le bénéfice clinique des différents schémas de chimiothérapie ne dépend pas de la dose d'acide folinique et le coût économique doit donc nous orienter dans le choix thérapeutique. Une perfusion continue de 5Fu-FA pendant 48 heures permet d'obtenir un taux de réponse et une survie sans progression supérieurs par rapport à un traitement conventionnel 5Fu-FA en bolus et beaucoup de cliniciens européens considèrent actuellement ce schéma de de Gramont comme le nouveau traitement standard du cancer colorectal métastatique.

2. Nouveaux médicaments

a. Raltitrexed

Le raltitrexed est un inhibiteur spécifique de la thymidylate synthase. Le raltitrexed est administré en perfusion intraveineuse rapide (15 minutes) à une dose de 3 mg/m² toutes les trois semaines. Ce médicament est probablement équivalent en terme de réponse objective et en terme de qualité de vie au 5Fu-FA en bolus tout en

provoquant moins de diarrhée et de mucosité. Néanmoins, l'une des trois études randomisées montre un avantage dans la survie des patients suivant le traitement standard. Tout récemment, une étude comparative avec 5Fu-FA en perfusion continue selon le schéma de Gramont indique une infériorité du raltitrexed en terme de qualité de vie et en terme d'efficacité.^{8, 10}

b. Irinotecan (CPT11)

L'irinotecan est un inhibiteur de la topoisomérase 1, enzyme qui intervient dans la duplication de l'ADN. Les toxicités les plus sévères sont la neutropénie et les diarrhées tardives entraînant un risque important de surinfection en phase neutropénique. Des schémas précis pour le traitement de la diarrhée tardive (Iopéramide 2 mg toutes les 2 heures dès l'apparition de la première selle anormale, à poursuivre pendant encore 12 heures après l'arrêt des diarrhées en ne dépassant pas une durée de traitement de 48-72 heures) et l'administration d'une antibiothérapie à large spectre (fluoroquinolone si la diarrhée ne cède pas après 24 heures) ont permis de réduire la toxicité de l'irinotecan. L'activité de l'irinotecan a d'abord été démontrée en deuxième ligne après progression sous 5-Fu. L'irinotecan (350 mg/m² toutes les trois semaines) comparé au meilleur traitement «supportif» améliore la qualité de vie et la survie à un an.¹² Par rapport à une perfusion continue de 5-Fu, l'irinotecan améliore également la survie à un an avec une qualité de vie équivalente.¹³

Récemment, la place de l'irinotecan en première ligne du traitement du cancer métastatique a été démontrée. L'efficacité du traitement par 5Fu-FA en bolus¹⁴ ou en perfusion continue¹⁵ est améliorée si l'on inclut l'irinotecan dans ces schémas. Sur la base de ces données, l'irinotecan associé au 5Fu-FA va être maintenant étudié dans le traitement adjuvant du cancer colorectal.

c. Oxaliplatine^{16,17}

L'oxaliplatine, un platine de troisième génération, se distingue surtout du cisplatine par l'absence de néphrotoxicité. Sa toxicité hématologique est faible et il n'entraîne pas d'alopécie ni de toxicité auditive. La neuropathie périphérique en est la toxicité limitante : elle se manifeste surtout par des dysesthésies provoquées et aggravées par le froid, mais des troubles moteurs réversibles peuvent également survenir. L'oxaliplatine est administré à la dose de 130 mg/m² en perfusion intraveineuse de 2 heures toutes les trois semaines. En monothérapie, on observe une activité clinique significative après échec du 5-Fu (taux de réponse : 20% en première ligne, 10% en deuxième ligne). Des résultats plus encourageants sont observés lorsque l'on combine l'oxaliplatine à une perfusion continue de 5Fu-FA avec des taux de réponse de 50% et 28% et une survie médiane de 16 et 12 mois en première et deuxième lignes respectivement. L'efficacité d'un traitement par 5Fu-FA en perfusion continue est améliorée en terme de taux de réponse et en terme de survie sans récurrence si l'on inclut l'oxaliplatine dans le schéma thérapeutique. Des études de polychimiothérapie avec de l'oxaliplatine dans le traitement adjuvant du cancer colorectal sont en cours.

d. Fluoropyrimidines orales : capecitabine, UFT, eniluracil, et S₁¹⁶

Les nouvelles fluoropyrimidines actuellement étudiées présentent un double avantage : ces médicaments peuvent être administrés par voie orale et sont potentiellement moins toxiques que

les traitements conventionnels par 5Fu-FA.

L'UFT est une combinaison d'uracil et de tegafur. L'uracil est un modulateur biochimique qui inhibe la dihydropyrimidine déshydrogénase (DPD) entraînant ainsi une augmentation prolongée du taux sanguin de 5-Fu. Le tegafur est métabolisé en 5-Fu.

La capecitabine est métabolisée suivant trois étapes en 5-Fu. Cette métabolisation a préférentiellement lieu au niveau tumoral où la concentration en thymidine phosphorylase est plus élevée par rapport au tissu normal. Des études comparatives indiquent une activité équivalente ou légèrement améliorée par rapport au 5Fu-FA en bolus.¹⁸ Des études de chimiothérapie adjuvante avec la capecitabine sont en cours.

L'eniluracil est un inhibiteur irréversible de la DPD. Différentes études en cours combinent l'eniluracil au 5-Fu par voie orale.

Le S₁ est une combinaison de tegafur, de

5 chloro-2,4- dihydroxypyridine, un inhibiteur puissant de la DPD et d'oxonate de potassium, un inhibiteur de la phosphorylation du 5-Fu au niveau intestinal, réduisant ainsi la toxicité digestive.

e. Trimetrexate

Le trimetrexate est un antifolate qui inhibe la dihydrofolate reductase. Administré le jour précédant le traitement par 5Fu-FA, ce traitement améliore potentiellement l'efficacité thérapeutique. Une étude comparative chez des patients métastatiques indique à l'analyse préliminaire une amélioration de la survie de trois mois mais cette différence n'est pas encore statistiquement significative.¹⁹

3. La chronothérapie¹⁷

Le but de la chronothérapie est de profiter des variations circadiennes de la pharmacocinétique des cytotoxiques en recherchant les meilleurs résultats thérapeutiques tout en limitant la toxicité. Des pompes portables programmables permettent d'administrer l'ensemble du traitement en ambulatoire.

Des études de phase II avec 5Fu-FA et oxaliplatine ont montré des taux de réponse jusqu'à 66% avec une survie médiane de 19 mois pour des patients atteints de cancer colorectal métastatique non préalablement traités. Une étude de phase III indique une amélioration de la tolérance et de l'efficacité lorsque l'on compare la chronothérapie à une perfusion continue de ces mêmes médicaments. De plus, dans cette étude, une résection chirurgicale a pu être réalisée chez 24% des patients initialement inopérables. La survie médiane de ces patients opérés est de 48 mois.

Conclusion

Le traitement médical du cancer colorectal est en pleine évolution. Il faudra explorer toutes les

combinaisons de 5Fu-FA, irinotecan et oxaliplatine. Pour les patients métastatiques, les nouvelles combinaisons de polychimiothérapie ont pour but de rendre ces patients opérables et d'espérer ainsi obtenir une survie sans récurrence chez environ 30% des patients opérés. Le développement de fluoropyrimidines orales pourra participer à améliorer la qualité de vie des patients. La chronothérapie est une approche thérapeutique prometteuse dont le développement est limité par le coût des pompes programmables et la nécessité d'un accès veineux central. Une amélioration significative du pronostic des patients atteints de cancer colorectal est probable dans les quelques années à venir. Les meilleures combinaisons de polychimiothérapie en fonction de différents facteurs pronostiques restent à définir.

W

Auteur(s) : G. Jerusalem, V. Bours et G. Fillet

Contact de(s) l'auteur(s) : Adresse des auteurs : Drs Guy Jerusalem, Vincent Bours et Georges Fillet
Service d'oncologie médicale CHU Sart Tilman 4000 Liège Belgique

Bibliographie : BIBLIOGRAPHIE 1 Midgley R, Kerr D. Colorectal cancer. Lancet 1999 ; 353 : 391-9. 2 Slevin ML, Papamichael D, Rougier P, Schmol HJ. Current controversies in cancer : Is there a standard adjuvant treatment for colon cancer ? Eur J Cancer 1998 ; 34 : 1652-63. 3 Moertel CG. Chemotherapy for colorectal cancer. N Engl J Med 1994 ; 330 : 1136-42. 4 Bours V, Jerusalem G, Fillet G. Le cancer colorectal : prévention et traitement adjuvant. Rev Med Liège 1998 ; 53 : 167-70. 5 Jerusalem G, Bours V, Fillet G. Traitement du cancer colorectal : aspects pharmaco-économiques. Rev Med Liège 1998 ; 53 : 276-8. 6 Riethmüller G, Holz E, Schlimok G, et al. Monoclonal antibody therapy for resected Dukes' C colorectal cancer : Seven-year outcome of a multicenter randomized trial. J Clin Oncol 1998 ; 16 : 1788-94. 7 Willett CG, Haller D, Steele G. Controversies in the management of localized rectal cancer. ASCO Educational Book. Spring, 1999 ; 212-21. 8 Al Bowen Benson III. Therapy for advanced colorectal cancer. Seminars in Oncology 1998 ; 25 (Suppl. 11) : 2-11. 9 Jerusalem G, Bours V, Fillet G. Approche thérapeutique du cancer colorectal métastatique. Rev Med Liège 1998 ; 53 : 318-21. 10 Hustinx R, Paulus P, Jacquet N, Jerusalem G, Bury T, Rigo P. Clinical evaluation of whole-body 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the detection of liver metastases. Ann Oncol 1998 ; 9 : 397-401. 11 Maughan TS, James RD, Kerr D, et al. Preliminary results of a multicenter randomised trial comparing 3 chemotherapy regimens (de Gramont, Lokich and raltitrexed) in metastatic colorectal cancer. Proc Am Soc Clin Oncol 1999 ; 18 (abstract 1007) : 262a. 12 Cunningham D, Pyrhonen S, James RD, et al. Randomised trial of irinotecan plus supportive care versus supportive care alone after fluorouracil failure for patients with metastatic colorectal cancer. Lancet 1998 ; 352 : 1413-8. 13 Rougier P, Van Cutsem E, Bajetta E, et al. Randomised trial of irinotecan versus fluorouracil by continuous infusion after fluorouracil failure in patients with metastatic colorectal cancer. Lancet 1998 ; 352 : 1407-12. 14 Saltz LB, Locker PK, Pirotta N, Elfring GL, Miller LL. Weekly irinotecan (CPT11), leucovorin (LV) and fluorouracil (FU) is superior to daily x 5 LV/FU in patients (pts) with previously untreated metastatic colorectal cancer (CRC). Proc Am Soc Clin Oncol 1999 ; 18 (abstract 898) : 233a. 15 Douillard JY, Cunningham D, Roth AD, et al. A randomized phase III trial comparing irinotecan (IRI) + 5Fu/folinic acid (FA) to the same schedule of 5Fu-FA in patients (pts) with metastatic colorectal cancer (MCRC) as front line chemotherapy (CT). Proc Am Soc Clin Oncol 1999 ; 18 (abstract 899) : 233a. 16 Pazdur R. New agents for colorectal cancers : Oral fluorinated pyrimidines and oxaliplatin. ASCO Educational Book. Spring, 1998 ; 300-10. 17 Levi F, Zidani R, Misset JL. Randomised multicenter trial of chronotherapy with oxaliplatin, fluorouracil and folinic acid in metastatic colorectal cancer. Lancet 1997 ; 350 : 681-6. 18 Cox JV, Pazdur R, Thibault A, et al. A phase III trial of Xeloda® (capecitabine) in previously untreated advanced metastatic colorectal cancer. Proc Am Soc Clin Oncol 1999 ; 18 (abstract 1016) : 265a. 19 Punt CJA, Keizer HJ, Douma J, et al. Multicenter randomized trial of 5-fluorouracil (5Fu) and leucovorin (LV) with or without trimetrexate (TMTX) as first line treatment in patients (pts) with advanced colorectal cancer (ACC). Proc Am Soc Clin Oncol 1999 ; 18 (abstract 1006) : 262a.

Mots-clé : *Mots clés : cancer colorectal / 5-fluorouracil / oxaliplatine / irinotecan*

Numéro de revue : -735

Numéro d'article : 19978

>Retour en haut de page<