Les progrès de la thérapie des cancers colorectaux

M. M. Borner

Introduction

Le cancer colorectal est après le carcinome bronchique la deuxième étiologie la plus fréquente pour les décès oncologiques en Suisse. Plus de mille patients décèdent annuellement de cette maladie. Le cancer colorectal est devenu, grâce aux progrès dans les domaines de la pathophysiologie moléculaire, le screening, la prévention et le traitement un des meilleurs exemples des rapides progrès de l'oncologie. Le nihilisme thérapeutique prédominant dans le passé était bien fondé en l'absence de thérapie médicamenteuse efficace. Mais entre-temps le traitement adjuvant ainsi que les différents traitements palliatifs ont obtenu une dignité d'évidence de type I (étude randomisée avec nombre adéquat de patients). Le terme de «chimiothérapie» est évité dans cet article, car d'une part tous les médicaments employés en médecine sont chimiques et d'autre part ce terme émotionnellement négativement chargé a beaucoup contribué au manque d'acceptation des traitements oncologiques. Comme les cancers du côlon et du rectum ne se distinguent guère du point de vue biologique ils seront traités ensemble sous le terme de tumeurs colorectales. Cependant pour des raisons anatomiques le cancer rectal prend une place particulière dans les traitements adjuvants.

Thérapies adjuvantes

30–60% des patients avec atteinte des ganglions régionaux présentent des métastases au cours de l'évolution de la maladie. Ces métastases apparaissent habituellement dans les deux premières années après l'opération de la tumeur primaire et ils ne peuvent que rarement être traités par intention curative. C'est pourquoi une thérapie médicamenteuse (adjuvante) postopératoire devrait être instaurée chez chaque patient atteint de tumeur colorectale avec atteinte de ganglions régionaux. Ce traitement adjuvant diminue le risque de décéder de cette tumeur d'environ 30% et de nouvelles modalités thérapeutiques (voir ci-dessous) permettent d'espérer une amélioration de ce pronostic. Des complications vitales et une toxicité à long terme sont extrêmement rares lors de ces thérapies adjuvantes. La venue de nombreuses nouvelles modalités thérapeutiques nécessitera une continuelle adaptation du traitement standard en fonction du résultat des études. La combinaison fluorouracil-leucovorine est actuellement la combinaison la mieux étudiée par des études randomisées. A l'avenir différents régimes thérapeutiques employés en leur forme orale de fluoropyrimidine, oxaliplatine, irinotecan, d'anticorps monoclonaux 17-1A seront employés sous diverses combinaisons. Les récidives locales sont un problème important en plus des métastases à distance pour le carcinome rectal car ces complications locales péjorent grandement la qualité et l'espérance de vie. Le risque d'une récidive locale peut être bien diminué par la combinaison d'une autre thérapie médicamenteuse avec une radiothérapie; les techniques opératoires et l'expérience du chirurgien ont également une influence non négligeable sur la fréquence des récidives locales et sur la survie des patients [1]. Des études sont en cours pour déterminer si une technique opératoire optimée pourrait rendre une radiothérapie superflue. Le rôle d'une radiothérapie préopératoire pour diminuer la taille de la tumeur reste essentielle pour permettre de conserver le sphincter dans les tumeurs proches de celui-ci. La radiothérapie est le plus efficace quand elle peut être appliquée durant plusieurs semaines en combinaison avec une perfusion continue de fluorouracil radiosensibilisante [2].

Suivi après résection de la tumeur primaire

Le but du suivi postopératoire serait de détecter les récidives locales et les métastases à distance à un moment où les chances d'un traitement curatif sont encore conservées. Il s'agit le plus souvent de métastases hépatiques résectables, plus rarement pour des métastases dans d'autres organes ou des récidives loco-régionales. Ces dernières sont souvent extraluminales et ne peuvent être décelées par colonoscopie. Un suivi n'a de sens que chez les patients motivés et sans hypothèque de santé pour

Institut d'oncologie clinique
Hôpital de l'Isle, Berne

Correspondance:
PD Dr Markus M. Borner
Institut d'oncologie clinique
Hôpital de l'Isle
CH-3010 Berne

mborner@insel.unibe.ch

un éventuel traitement. Aucune étude randomisée n'a pu démontrer à ce jour l'utilité de contrôles endoscopiques et radiologiques réguliers sur le pronostic vital. Cependant toutes ces études avaient des limitations qualitatives. Le contrôle régulier par des dosages de CEA demeure le suivi le plus fiable avec un niveau d'évidence II [3].
Un autre objectif d'un suivi est de déceler également les récidives inopérables pour pouvoir débuter un traitement aussi précocement que possible. Des études randomisées ont démontré que la survie peut être prolongée quand les traitements palliatifs sont instaurés avant que les métastases deviennent symptomatiques. La détection précoce de récidives deviendra encore plus importante avec l'avènement de nouveaux médicaments à profil d'effets secondaires plus favorable que les médicaments actuels. Les candidats possibles sont les médicaments spécifiques contre la croissance ou la vascularisation des tumeurs ou stimulant les défenses immunitaires.

Résection des métastases hépatiques

Le carcinome du côlon métastase le plus souvent dans le foie. Dans un tiers des cas les métastases semblent limitées au foie et dans 20–45% des cas ces métastases hépatiques peuvent être réséqués avec une visée curative. La majorité des métastases hépatiques est cependant inopérable et pratiquement aucun patient avec des métastases inopérables survit au-delà de cinq ans. L'avènement de traitements médicamenteux plus efficaces (voir ci-dessous) ouvre la possibilité de soumettre ces métastases inopérables à une thérapie néo-adjuvante diminuant la taille des métastases au point de les rendre à nouveau opérable. Une grande étude française a pu montrer que 45% des métastases hépatiques initialement inopérables le sont devenues après un traitement combinant fluorouracil, leucovorine et oxaliplatine et ont pu être réséquées avec une marge de tissu sain. Plus de la moitié de ces patients survécurent plus de cinq ans. Récemment une étude intéressante a montré que ce pronostic pouvait être encore amélioré par l'adjonction adjuvante d'un traitement intra-artérielle (voir ci-dessous) de fluoropyrimidine [4].

Traitement médicamenteux des métastases du carcinome du côlon

Le traitement médicamenteux des métastases du carcinome du côlon est palliatif, c'est-à-dire qu'il prolonge la vie et améliore la qualité de vie. Un traitement curatif reste l'exception. Les questions fondamentales suivantes ont pu être résolues dans des études randomisées: (1) Un traitement cytotoxique prolonge la survie et améliore la qualité de vie par rapport à un traitement purement symptomatique; (2) il est avantageux de débuter le traitement précocement plutôt que d'attendre le moment où la tumeur devient symptomatique [5]. Cependant ces affirmations ne sont valables que pour des patients pouvant participer à des études, c'est-à-dire des patients dans un état général conservé sans grande comorbidité et avec une fonction hépatique et rénale conservée.
L'arsenal médicamenteux pour le traitement du carcinome du côlon a pu être sensiblement élargi ces dernières années. D'une part une meilleure compréhension de la pharmacologie moléculaire du fluorouracil employé depuis 4 décennies a permis d'améliorer sensiblement son efficacité par la simple modification de sa posologie. UFT et capecitabine sont des prodrogues du fluorouracil pouvant être administrées par voie orale améliorant ainsi beaucoup son acceptation par les patients. On dispose avec l'oxiplatine et l'irinotecan pour la première fois de médicaments efficaces avec un mode d'action différent de la fluorouracil. Des résultats d'études récentes montrent une activité synergétique avec le fluorouracil améliorant sensiblement son activité. La perfusion intra-artérielle hépatique du fluorouracil est également une option intéressante permettant d'intensifier la thérapie localement tout en minimisant les effets secondaires.

Fluorouracil. Le fluorouracil est une prodroque («prodrug») transformée intracellulairement en un pseudonucléotide perturbant la synthèse des acides nucléiques à différents niveaux. Ce médicament est donc principalement actif dans la phase de synthèse du cycle cellulaire. Comme la demi-vie du fluorouracil est très courte avec une durée d'environ 20 minutes, une injection en bolus n'atteint qu'une faible fraction des cellules tumorales se divisant de manière asynchrone dans la phase sensible de synthèse. C'est pourquoi des manipulations pharmacologiques prolongeant la demi-vie du fluorouracil dans les cellules tumorales augmentent sensiblement son efficacité. La biomodulation avec la leucovorine prolonge la liaison du fluorouracil activé à la thymidylatsynthétase par la formation d'un complexe covalent. La thymidylatsynthétase agissant dans la phase préliminaire de la synthèse de l'ADN est bloquée par le fluorouracil. La leucovorine (acide folinique) renforce l'activité du fluorouracil plus particulièrement dans les cellules tumorales qui ont la caractéristique d'avoir un taux d'acide folique inférieur à celui des cellules nor-

males. Deux grandes études randomisées ont démontré une survie prolongée grâce à la **biomodulation par la leucovorine** en comparaison à une thérapie avec fluorouracil seul dans le cancer du côlon métastasé. Les effets secondaires tels que diarrhée et stomatite sont également certes augmentés par l'adjonction de leucovorine mais peuvent être néanmoins souvent évités par une réduction de dose lors des cycles ultérieurs [6].
Une autre possibilité d'augmenter l'efficacité du fluorouracil est de l'appliquer en **perfusion continue**. Comme le produit «concentration sérique × temps» est une constante importante pour l'action de ce médicament. Il peut donc être appliqué par petites doses de 200 à 300 mg/m² par jour sur plusieurs semaines ou par dose de 2,6 g/m² sur 24 heures une fois par semaine. Cette thérapie pulsée par haute dose intermittente est étonnement bien tolérée hormis une diarrhée apparaissant dans le quart des cas. Les régimes d'infusion continue ont été comparés avec des injections bolus de fluorouracil dans des études contrôlées. L'application continue de fluorouracil était plus efficace et mieux tolérée que les applications par bolus. Ceci reste vrai quand les deux modes d'application étaient combinés avec la leucovorine [7].

Fluoropyrimidines oraux. L'inconvénient de l'application continue de fluorouracil est la nécessité d'un accès veineux par lequel le médicament peut être infusé au moyen d'une pompe portable. L'application orale permet d'éviter ce problème. La résorption du fluorouracil lui-même est très aléatoire car il est partiellement inactivé par la dihydropyrimidine-dehydrogénase présent sur les muqueuses intestinales. Tant **UFT** (Tegafur + Uracil) que **capecitabine** sont des précurseurs du fluorouracil pouvant passer la barrière intestinale sans être métabolisé. Les deux médicaments sont transformés dans le foie et capecitabine également dans la tumeur en fluorouracil actif. La capecitabine a donc une certaine sélectivité tumorale. Tant le fait est que UFT et capecitabine se sont avérés moins toxiques que l'application intraveineuse de fluorouracil + leucovorine dans des études randomisées. Les deux médicaments peuvent provoquer des diarrhées et les patients doivent être instruits d'interrompre le traitement dans ce cas. Une lésion sévère des muqueuses intestinales risque sinon d'entraîner un choc septique par infection au gram-négatif. L'efficacité anti-tumorale de l'UFT et de la capecitabine semble comparable à la combinaison intraveineuse fluorouracil/leucovorine, il semblerait même que la capecitabine obtienne un taux de réponse supérieur [8]. Des études sont actuellement en cours en Suisse dans le cadre du groupe de travail de recherche d'oncologie clinique pour évaluer la combinaison de la capecitabine avec de nouveaux médicaments tel l'oxaliplatine et l'irinotecan (voir ci-dessous). Il est souhaitable que les patients puissent être traités dans le cadre de ces études pour accélérer l'avènement de nouveaux standards. Un aspect également important de ces études est l'analyse pharmaco-économique pour pouvoir mieux quantifier les coûts de ces différentes modalités thérapeutiques.

Oxaliplatine. L'oxaliplatine est le seul médicament à base de platine ayant montré une activité pour le traitement du cancer colorectal. L'oxaliplatine crée des liaisons d'ADN transversales qui ne peuvent être que difficilement réparées par les cellules tumorales. Contrairement à la cisplatine, un autre composé de platine très important pour d'autres types de tumeur, l'oxaliplatine n'est ni néphro- ou autotoxique et provoque moins de nausées. L'effet secondaire principal de l'oxaliplatine est une neuro-toxicité cumulative qui est le plus souvent réversible à l'arrêt du traitement. Des sensations neuropathiques ont la particularité de pouvoir être déclenchées par le froid. Bien que l'oxaliplatine a une efficacité dans les tumeurs colorectales par elles-mêmes, son efficacité optimale se situe dans la combinaison avec la fluorouracil et la leucovorine. La synergie de cette combinaison demeure même dans des tumeurs devenues insensibles à la combinaison fluorouracil-leucovorine. Des études randomisées ont montré que l'adjonction d'oxaliplatine à cette combinaison augmente de manière significative aussi bien le taux de réponse que la durée jusqu'à la progression de la croissance de la tumeur. Mais une influence sur l'espérance de vie n'a pu être démontrée avec certitude pour l'adjonction d'oxaliplatine. Cette discrépance pourrait être expliquée par le fait que la plupart des patients attribués au bras de l'étude sans oxaliplatine finissaient cependant par recevoir ce médicament après l'échec du traitement de première ligne [9].

Irinotecan. L'irinotecan provoque des lésions de la réplication de l'ADN par l'inhibition de la topoisomérase I et provoque des ruptures d'ADN. L'irinotecan est le seul des médicaments mentionnés provoquant une alopécie chez la plupart des patients. Les autres effets secondaires sont une neutropénie et une diarrhée qui doivent être traitées aggressivement avec du loperamid. L'irinotecan est le premier médicament qui a pu démontrer une augmentation de l'espérance de vie significative et une amélioration de la qualité de vie après l'échec du traitement de première ligne de fluorouracil et leucovorine [10]. L'irinotecan est aussi le premier médicament qui, en combinaison avec le fluorouracil et la leucovorine comme traitement de première ligne supérieur quant à l'espé-

rance de vie et à la qualité de vie comparé à la fluorouracil et leucovorine seul [11]. Cependant l'alopécie associée à ce traitement a dû être trop peu prise en compte dans la mesure de la qualité de vie car cet effet secondaire est d'une grande importance pour la plupart des patients. Il reste à déterminer si la place de l'irinotecan se situera dans les chimiothérapies de première ligne pour augmenter la durée de vie ou si ce médicament gardera la même efficacité comme traitement de deuxième ligne après l'échec d'autres thérapies.

Thérapie intra-artérielle hépatique. Les métastases ont une vascularisation presque exclusivement artérielle contrairement au tissu hépatique normal également dépendant de la veine porte. C'est pourquoi un médicament appliqué par voie intra-artérielle est d'une toxicité plus sélective pour les métastases que pour les tissus hépatiques simples. Il existe un avantage supplémentaire si le médicament est métabolisé par le foie. La quantité de médicament atteignant la circulation systémique par les veines hépatiques est diminuée et l'incidence d'effets secondaires extra-hépatiques s'en trouvent réduite. Bien que toutes les études comparant l'application intra-artérielle à intraveineuse aient démontré un taux de réponse nettement supérieur sous traitement local, un prolongement de l'espérance de vie n'a pu être démontré. Cela s'explique également par la trop petite taille des études et par le fait que de nombreux patients de ces études traités différemment par voies intraveineuses le sont ensuite parfois intra-artérielles après l'échec des traitements intraveineux. Cette interprétation est corroborée par des études récentes qui montrent une survie améliorée dans le traitement intra-artériel adjuvant après résection de métastases hépatiques [5, 12]. Le gros handicap des thérapies intra-artérielles sont les complications de cathéters comme fuites, infections et avant tout thromboses, complications qui peuvent être le plus souvent évitées si le traitement est appliqué par une équipe expérimentée. Nous favorisons actuellement le régime d'infusion au fluorouracil hautement dosé sur 48 heures toutes les 2 semaines permettant également une concentration thérapeutique du médicament dans la circulation systémique [13]. Il ne reste à évaluer si des traitements intraveineux plus efficaces rendront l'application intra-artérielle superflue.

Perspectives futures

En raison du grand nombre de nouvelles modalités thérapeutiques pour le carcinome colorectal, il est maintenant urgent de comparer la valeur relative des différentes options thérapeutiques. Il faut tenir compte que la séquence dans laquelle ces différentes options sont employées puisse également jouer un rôle. Ces questions ne peuvent être éclaircies que dans le cadre d'études randomisées. Il faut absolument encourager les patients à participer à ces études pour pouvoir éclaircir ces questions le plus rapidement possible. Les arguments suivants devraient contribuer à motiver les patients à participer à des études cliniques: (1) Les participants à des études protocolisées contrôlées vivent en moyenne plus longtemps que les patients traités selon l'appréciation de leur médecin hors de ces études. (2) La participation à des études cliniques est le seul moyen permettant des progrès en médecine dont profiteront les patients futurs. (3) La participation à des études permet de réduire les coûts de la santé.

Quintessence

- La valeur des thérapies médicamenteuses pour les cancers colorectaux est maintenant bien établie grâce à des résultats obtenus par des études randomisées (évidence type 1) et ceci tant pour les thérapies adjuvantes lors de carcinomes avec atteinte des ganglions loco-régionaux que pour les thérapies palliatives. Les thérapies néoadjuvantes avant résection et adjuvantes après résection de métastases limitées au foie sont également des domaines d'application encourageants.
- Il n'est plus possible de définir actuellement une thérapie standard en raison des progrès rapides actuellement en cours dans le traitement médicamenteux des tumeurs colorectales. Des nouveaux médicaments tels l'irinotecan et l'oxaliplatine sont maintenant disponibles alors que durant des décennies la fluorouracil était le seul médicament efficace disponible. Ce médicament et d'autres avec de nouveaux modes d'action trouveront progressivement leur place dans les thérapies standards des tumeurs colorectales.

Références

1 Martling AL, Holm T, Rutqvist LE, Moran BJ, Heald RJ, Cedemark B. Effect of a surgical training programme on outcome of rectal cancer in the County of Stockholm. Stockholm Colorectal Cancer Study Group, Basingstoke Bowel Cancer Research Project. Lancet 2000;356:93-6.
2 Borner M, Maurer C. Adjuvant therapy of colorectal carcinoma-Stand 1998. Schweiz Med Wochenschr 1998; 128:763-9.
3 Desch CE, Benson AB, 3rd, Smith TJ, Flynn PJ, Krause C, Loprinzi CL, et al. Recommended colorectal cancer surveillance guidelines by the American Society of Clinical Oncology. J Clin Oncol 1999;17:1312.
4 Borner MM. Neoadjuvant chemotherapy for unresectable liver metastases of colorectal cancer—too good to be true? Ann Oncol 1999;10:623-6.
5 Midgley R, Kerr D. Colorectal cancer. Lancet 1999;353: 391-9.
6 Borner MM, Castiglione M, Bacchi M, Weber W, Herrmann R, Fey MF, et al. The impact of adding low-dose leucovorin to monthly 5-fluorouracil in advanced colorectal carcinoma: results of a phase III trial. Swiss Group for Clinical Cancer Research (SAKK). Ann Oncol 1998;9:535-41.
7 Schmoll HJ, Buchele T, Grothey A, Dempke W. Where do we stand with 5-fluorouracil? Semin Oncol 1999;26: 589-605.
8 Hoff PM, Royce M, Medgyesy D, Brito R, Pazdur R. Oral fluoropoyrimidines. Semin Oncol 1999;26:640-6.
9 Cvitkovic E, Bekradda M. Oxaliplatin: a new therapeutic option in colorectal cancer. Semin Oncol 1999;26:647-62.
10 Wilke HJ. Comparing irinotecan with best supportive care and infusional 5-fluorouracil: a critical evaluation of the results of two randomized phase III trials. Semin Oncol 1999;26:21-3.
11 Mayer RJ. Moving beyond fluorouracil for colorectal cancer. N Engl J Med 2000;343:963-4.
12 Kemeny N, Huang Y, Cohen AM, Shi W, Conti JA, Brennan MF, et al. Hepatic arterial infusion of chemotherapy after resection of hepatic metastases from colorectal cancer. N Engl J Med 1999;341:2039-48.
13 Kerr DJ, Ledermann JA, McArdle CS, Buckels J, Neoptolemos J, Seymour M, et al. Phase I clinical and pharmacokinetic study of leucovorin and infusional hepatic arterial fluorouracil. J Clin Oncol 1995;13:2968-72.