

**Guide d'utilisation de la capécitabine
dans le traitement du cancer du sein avancé ou
métastatique**

Comité de l'évolution des pratiques en oncologie

(CEPO)

Juin 2005

Tables des matières

1. INTRODUCTION	5
2. MÉTHODE	8
3. RÉSULTATS	9
3.1 Résultats de la recherche de la documentation scientifique	9
3.2 Résultats de la revue des données probantes	9
3.2.1 Recommandations pour la pratique clinique	9
3.2.1.1 <i>National Institute for Clinical Excellence</i>	9
3.2.1.2 <i>Natinal Cancer Institute</i>	10
3.2.1.3 <i>National Comprehensive Cancer Network</i>	10
3.2.1.4 <i>Cancer Care Ontario</i>	10
3.2.2 Capécitabine en monothérapie	10
3.2.2.1 Traitement de première intention	10
3.2.2.2 Traitement du cancer réfractaire	11
3.2.2.3 Capécitabine après une chimiothérapie à haute dose et une greffe autologue de cellules souches hématopoïétiques	15
3.2.3 Capécitabine en combinaison	16
3.2.3.1 Capécitabine et docétaxel	16
3.2.3.2 Capécitabine et bevacizumab	18
3.2.3.3 Capécitabine, docétaxel et épirubicine	18
3.2.3.4 Capécitabine et paclitaxel	18
3.2.3.5 Capécitabine et vinorelbine	19
3.2.3.6 Capécitabine, vinorelbine et docétaxel	20
3.2.3.7 Capécitabine, vinorelbine et carboplatine	21
3.2.3.8 Capécitabine et oxaliplatine	21
3.2.3.9 Capécitabine et gemcitabine	21
3.2.3.10 Capécitabine et trastuzumab	21
3.3 Qualité de vie	21
4. DISCUSSION	23
5. RECOMMANDATIONS	27
6. RÉFÉRENCES	28
ANNEXE I : Niveaux de données probantes et échelle de recommandations	36
ANNEXE II : Capécitabine en monothérapie dans le traitement du cancer du sein métastatique	37
ANNEXE III : Capécitabine en combinaison dans le traitement du cancer du sein métastatique	42
ANNEXE IV : Guides d'administration et fiches conseils aux patients	46
ANNEXE V : Liste des auteurs et réviseurs	89
ANNEXE VI : Informations complémentaires	91

GUIDE D'UTILISATION DE LA CAPÉCITABINE DANS LE TRAITEMENT DU CANCER DU SEIN AVANCÉ OU MÉTASTATIQUE

1. INTRODUCTION

Alors que l'incidence du cancer du sein augmente en Amérique du Nord, le taux de mortalité a diminué légèrement depuis la dernière décennie (1,2). Le dépistage et le diagnostic précoces, rendus possibles par la mammographie de dépistage, et l'utilisation plus fréquente de la thérapie systémique adjuvante (hormonothérapie et chimiothérapie) expliquent principalement ce phénomène (3-5). Le cancer du sein demeure néanmoins la tumeur maligne la plus fréquemment diagnostiquée chez la femme et la deuxième cause de mortalité par cancer chez les Québécoises (2). En effet, l'Institut national du cancer du Canada estime que, en 2005, 5800 nouveaux cas de cancer du sein seront diagnostiqués au Québec et que 1400 décès y auront été attribués (2).

Dans 80 à 90 % des cas, les interventions thérapeutiques permettent un contrôle local de la tumeur (5,6). Une rechute et le développement de métastases surviennent chez près de 40 % des femmes chez qui un cancer du sein primaire est diagnostiqué (5,7,8). Malgré les avancées technologiques, le taux de récurrence demeure de 40 % après une polychimiothérapie adjuvante (9). Aussi, chez 10 % des patientes, le cancer est déjà métastatique au moment du diagnostic (4,5,10). Dès lors, la survie médiane est approximativement de 18 à 36 mois (7,9,11). Le cancer du sein métastatique est habituellement considéré incurable et la majorité des femmes qui en sont atteintes en décéderont (1,5,9). Des agents cytotoxiques ou hormonaux sont administrés comme traitement à visée palliative, afin de préserver une bonne qualité de vie et de prolonger la survie (1,11). La chimiothérapie a un rôle indéniable chez les patientes qui nécessitent un contrôle tumoral rapide ainsi que chez celles qui présentent un cancer du sein non hormonodépendant (1).

Les agents cytotoxiques les plus actifs incluent les alkylants (cyclophosphamide), les antimétabolites (méthotrexate), les alcaloïdes de la pervenche (vinorelbine, vinblastine, vincristine), les anthracyclines (doxorubicine, doxorubicine liposomale, épirubicine, mitoxantrone) et les taxanes (paclitaxel, docétaxel) (1,6,9,12-19). D'autres agents ont démontré une activité antitumorale, dont le trastuzumab, les sels de platine (carboplatine, cisplatine), l'étoposide, la mitomycine C et la gemcitabine (17,19). La chimiothérapie conventionnelle de première intention de traitement du cancer du sein métastatique ou avancé repose principalement sur l'utilisation d'anthracyclines (doxorubicine, épirubicine) ou de la combinaison de cyclophosphamide, de méthotrexate et de fluorouracile (5-FU) (CMF) (1,12,18). L'échec de la chimiothérapie de première intention chez bon nombre de patientes a entraîné la nécessité de rechercher des traitements de deuxième intention ou plus capables d'induire une rémission. Les taxanes, seules ou en combinaison avec d'autres agents, sont de plus en plus utilisées comme traitement de première ou de deuxième intention (13,16).

L'utilisation de ces agents en monothérapie ou en polychimiothérapie chez les patientes ayant un cancer du sein métastatique entraîne un taux de réponse tumorale variant de 20 à 80 % (1,6,9,12-18). Il est toutefois rare d'obtenir une réponse complète et cette réponse est maintenue pendant plus de cinq ans dans moins de 20 % des cas (1,20). Les taux de réponse rapportés après le traitement de deuxième intention sont plus faibles que ceux obtenus avec les thérapies de première intention et la durée de réponse et la survie sont plus courtes (1).

Friedrich *et al.* ont publié une revue portant sur l'utilisation des taxanes comme chimiothérapie de première intention du cancer du sein métastatique (9). Le tableau suivant, adapté de cet article, présente les taux de réponse tumorale et les principaux résultats cliniques obtenus avec différents agents chez des patientes ayant un cancer du sein métastatique.

TABLEAU A : Synthèse du taux global de réponse, du délai jusqu'à la progression et de la survie globale obtenus avec différents agents de chimiothérapie utilisés dans les cas de cancer du sein métastatique

Agent	Réponse tumorale (%)	Délai jusqu'à la progression de la maladie (semaines)	Survie globale (mois)
Agents alkylants	50-60	27-41	15-18
Anthracyclines			
<i>Monothérapie</i>	35-50		
<i>Polychimiothérapie</i>	50-80	36-68	17-25
Taxanes			
<i>Docétaxel</i>			
1 ^{re} intention	40-68	31	7
Résistance aux anthracyclines	30-57	19	11
<i>Paclitaxel</i>			
1 ^{re} intention	32-62	27	16,5
Résistance aux anthracyclines	6-48	19	11,7 (2 ^e intention)
Vinorelbine			
1 ^{re} intention	35-53		
2 ^e intention	15-47	12	8

Adapté de Friedrich et al. (2004)(9)

Biganzoli *et al.* estiment, après avoir révisé les données probantes publiées entre août 2002 et août 2003, qu'il devient évident que les traitements devront être élaborés en tenant compte des caractéristiques des patientes et de leurs tumeurs (11). En ce sens, le statut tumoral HER-2 (*human epidermal growth factor receptor-2*, aussi nommé HER-2/*neu* et c-erbB-2) doit être déterminé par immunohistochimie ou par hybridation *in situ* (FISH, *fluorescence in situ hybridization*) pour pouvoir élaborer une approche thérapeutique individualisée (10,21). Le trastuzumab, en association avec la

chimiothérapie, permettait d'améliorer la survie chez les patientes ayant une tumeur chez laquelle le HER-2 était surexprimé ou amplifié (22).

Les données probantes suggérant que la chimiothérapie utilisant un seul agent puisse être une alternative acceptable à la polychimiothérapie s'accumulent. Les auteurs précisent toutefois que ce concept ne peut être généralisé et qu'une évaluation précise du statut de performance de la patiente, du fardeau et de l'agressivité de la tumeur devra faire partie intégrante du processus décisionnel menant au choix du traitement optimal pour une patiente donnée (11).

La capécitabine (Xeloda[®]) est un agent de la classe des carbamates de fluoropyrimidine administré par voie orale (23). À la suite de l'administration orale, la capécitabine est transformée dans le foie en 5'-deoxy-5-fluorocytidine (5'-DFCR) par la carboxylesterase. La 5'-deoxy-5-fluorocytidine est métabolisée en 5'-deoxy-5-fluorouridine (doxifluridine, 5'-DFUR) par l'activité de la cytidine deaminase, une enzyme présente en concentration plus élevée dans le foie et dans les tumeurs que dans les tissus sains. La doxifluridine est transformée en fluorouracile (5-FU) par la thymidine phosphorylase (TP) qui est retrouvée en concentration plus élevée dans les tumeurs que dans les tissus sains (23-27). Une concentration plus élevée de la molécule active, soit le 5-FU, pourrait alors être obtenue dans les tumeurs, augmentant ainsi son index thérapeutique. Le présent guide fait partie d'une série réalisée avec l'objectif d'identifier le potentiel de la capécitabine.

2. MÉTHODE

Une revue de la documentation scientifique publiée de janvier 1996 jusqu'en avril 2005 a été effectuée en utilisant l'outil de recherche *MEDLINE PubMed* et les combinaisons de mots clés *capecitabine* et *breast cancer* ainsi que *Xeloda* et *breast cancer*. Les revues d'évaluation de technologies, les recommandations pour la pratique clinique et les résumés de données probantes produits par certains organismes internationaux et agences de cancer, notamment l'*American Society of Clinical Oncology* (ASCO), le *National Cancer Institute*, le *National Comprehensive Cancer Network*, la *Cochrane Library*, le *National Institute for Clinical Excellence*, *Cancer Care9 Ontario*, la *British Columbia Cancer Agency* et la Fédération nationale des centres de lutte contre le cancer (France), ont été consultés. Les abrégés des réunions annuelles de l'*American Society of Clinical Oncology* (ASCO) de 2003 et 2004 sur le sujet ont été pris en considération. Seules les communications scientifiques rédigées en français ou en anglais ont été retenues.

Dans ce contexte, toutes les publications disponibles ont été examinées. Parmi les articles et les abrégés publiés, ceux pour lesquels les données étaient insuffisantes, fragmentaires ou ne permettaient pas une analyse appropriée de l'utilisation de la capécitabine dans chaque type de cancer pris individuellement ont été rejetés. Les études dans le cadre desquelles moins de dix patientes ont été traitées avec de la capécitabine, les rapports de cas, les lettres ouvertes et les éditoriaux n'ont pas été considérés. Les références citées dans les articles consultés ont servi à compléter la revue de la documentation scientifique. Seulement les articles portant sur le cancer du sein avancé ou métastatiques ont été retenus. Les niveaux de données probantes et grades de recommandations utilisés par l'ASCO et l'*European Society for Medical Oncology* ont servi de référence pour rédiger les recommandations (voir annexe I).

3. RÉSULTATS

3.1 Résultats de la recherche de la documentation scientifique

La revue de la documentation scientifique a permis d'identifier dix articles (28-37) et cinq abrégés (38-42) traitant de l'utilisation de la capécitabine en monothérapie chez les femmes ayant un cancer du sein avancé ou métastatique (voir annexe II). Un article (33) et deux abrégés traitaient de la qualité de vie (43,44). L'abrégé de Lago *et al.* présenté à l'ASCO de 2003 (43) a par la suite été rejeté puisque celui de Segalla *et al.* (44), présenté en 2004, en était une mise à jour. Sept articles (37,45-50) et onze abrégés (51-60) traitant de son utilisation à l'intérieur d'une polychimiothérapie ont été considérés (voir annexe III). L'abrégé de Ahn *et al.* (ASCO 2003) (61) a été rejeté parce que les résultats de cette étude ont été publiés ultérieurement (50). Deux articles (62,63) et 15 abrégés (64-78) ont été rejetés parce qu'ils ne répondaient pas à l'ensemble des critères d'inclusion. Seulement deux études de phase III randomisées ont été répertoriées, soit celle de O'Shaughnessy *et al.* (45), mise à jour en 2004 par Miles *et al.* (46), comparant l'association de capécitabine et de docétaxel au docétaxel seul et celle de Miller *et al.* (37), comparant l'association de bevacizumab et de capécitabine à la capécitabine seule.

Une revue systématique de l'efficacité clinique et du rapport coût-efficacité de la capécitabine pour le traitement du cancer du sein localement avancé ou métastatique produite pour le *National Health Service* a été consultée (5), de même que les recommandations pour la pratique clinique du *National Institute for Clinical Excellence* qui y sont associées (79). Aussi, les recommandations du *National Cancer Institute* (17), du *National Comprehensive Cancer Network* (19) et de *Cancer Care Ontario* (CCO) (13,80) ont été considérées. Le résumé de données probantes publié en 2001 par CCO (81) a été rejeté en raison de la publication en 2003 d'une mise à jour sous forme de guide de pratique (80).

3.2 Résultats de la revue des données probantes

3.2.1 Recommandations pour la pratique clinique

3.2.1.1 *National Institute for Clinical Excellence*

Pour le traitement du cancer du sein localement avancé ou métastatique, le *National Institute for Clinical Excellence* recommande :

1. de privilégier la combinaison de capécitabine et de docétaxel par rapport au docétaxel seul chez les patientes ayant connu un échec à un traitement à base d'anthracyclines ou chez qui les anthracyclines sont contre-indiquées ;
2. de considérer l'administration de capécitabine en monothérapie comme étant une option acceptable chez les patientes n'ayant pas été traitées préalablement avec une combinaison d'agents thérapeutiques incluant la capécitabine, chez celles dont les traitements avec des anthracyclines et des taxanes ont échoué et chez celles chez qui les anthracyclines sont contre-indiquées (79).

Dans le cadre de la revue systématique sur laquelle se basent les recommandations pour la pratique clinique du *National Institute for Clinical Excellence*, Jones *et al.* ont également démontré que la combinaison de la capécitabine et du docétaxel présentait un rapport coût-efficacité profitable par rapport au docétaxel seul (5).

3.2.1.2 *National Cancer Institute*

Les principales conclusions du *National Cancer Institute* à considérer dans le contexte de ce guide sont que :

1. l'utilisation de la capécitabine en monothérapie et en combinaison avec le docétaxel sont des options acceptables pour le traitement du cancer du sein avancé ou métastatique ;
2. les données probantes disponibles à ce jour ne permettent pas de déterminer le traitement de chimiothérapie optimal de première intention ni d'établir s'il est préférable qu'il soit une monothérapie ou une polychimiothérapie (17).

3.2.1.3 *National Comprehensive Cancer Network*

Les principales conclusions du *National Comprehensive Cancer Network* pertinentes dans le contexte de ce guide sont que :

1. l'utilisation de la capécitabine en monothérapie et en combinaison avec le docétaxel sont des options acceptables pour le traitement du cancer du sein avancé ou métastatique ;
2. les données probantes disponibles ne permettent pas de déterminer si des combinaisons d'agents chimiothérapeutiques sont préférables à leur administration séquentielle (19).

3.2.1.4 *Cancer Care Ontario*

Le *Breast Cancer Disease Site Group* de *Cancer Care Ontario* considère que :

1. la combinaison de capécitabine et de docétaxel est une option thérapeutique chez les patientes ayant un cancer du sein résistant aux anthracyclines et chez celles ayant reçu préalablement un traitement adjuvant contenant des anthracyclines et ce, chez les patientes ayant un bon état général, de moins de 70 ans et aucune comorbidité majeure (13,80) ;
2. l'administration de capécitabine en monothérapie est une option thérapeutique acceptable chez les patientes ayant déjà été traitées avec des anthracycline ou des taxanes (80) ;
3. les données probantes disponibles ne justifient pas l'utilisation de capécitabine en première intention de traitement du cancer du sein avancé ou métastatique (80).

3.2.2 **Capécitabine en monothérapie**¹

3.2.2.1 *Traitement de première intention*

Dans le cadre d'une étude randomisée de phase II, O'Shaughnessy *et al.* ont comparé la capécitabine (n = 62) au CMF (n = 33) en première intention de traitement du cancer du sein avancé ou métastatique (données probantes de niveau III)(28). La majorité des patientes avaient reçu préalablement de l'hormonothérapie (80 % et 91 %, respectivement) et un traitement adjuvant (68 % et 87 %, respectivement). Le taux global de réponse a été de 30 % dans le groupe traité avec la capécitabine, incluant 5 % de RC², et de 16 % dans le groupe traité avec le CMF, sans RC (valeur p non précisée). La maladie est demeurée stable chez 51 % et 44 % des patients, respectivement. Le délai médian jusqu'à la progression de la maladie a été de 4,1 mois chez les patientes traitées avec la capécitabine et de 3,0 mois chez celles traitées avec le CMF. La survie médiane a été comparable entre les deux groupes (19,6 *versus* 17,2 mois, respectivement). Les effets indésirables de grades 3 et 4 ont été plus fréquents chez les patientes traitées avec la capécitabine et ont été principalement l'érythrodysesthésie palmo-plantaire (EPP), ou syndrome main-pied, (15 % *versus* 0 %), la diarrhée (8 % *versus* 3 %), la stomatite (8 % *versus* 3 %) et les nausées (7 % *versus* 6 %). Les toxicités hématologiques de grades 3

¹ Pour de plus amples détails concernant les études citées dans cette section, voir l'annexe II.

² RC = réponses complètes ; RP = réponses partielles

et 4 ont toutefois été plus fréquentes chez les patientes traitées avec le CMF. Il s'agissait de neutropénie (8 % *versus* 41 %), incluant de la neutropénie de grade 4 (2 % *versus* 22 %). Deux décès possiblement et un probablement dus au traitement ont été rapportés parmi les patientes traitées avec la capécitabine et aucune avec le CMF.

Minea *et al.* ont rapporté à la réunion de l'ASCO de 2004 les résultats d'une étude de phase II réalisée afin d'évaluer l'efficacité et l'innocuité de la capécitabine utilisée en monothérapie de première intention chez des patientes âgées ayant un cancer du sein métastatique (âge médian = 70 ans) (données probantes de niveau IV)(38). L'innocuité était évaluable chez les 63 patientes de l'étude et l'efficacité, chez 58 d'entre elles. Le suivi médian a été de 16,3 mois. Le taux de réponse parmi ces 58 patientes a été de 27 %. Il s'agissait uniquement de réponses partielles. La maladie est demeurée stable chez 47 % d'entre elles. Le temps médian jusqu'à la progression a été de 3,5 mois. De la diarrhée de grades 3 et 4 a été rapportée chez 10 % des patientes, de l'asthénie de grade 3, chez 13 % et des vomissements de grade 3, chez 6 %.

À la réunion de l'ASCO de 2004, Longo *et al.* ont présenté les résultats d'une étude portant sur l'utilisation de la capécitabine chez des patientes âgées (âge médian = 70 ans) ayant un cancer du sein métastatique hormono-réfractaire (données probantes de niveau IV)(41). Les 18 patientes avaient toutes reçu préalablement de la chimiothérapie adjuvante et au moins une hormonothérapie pour la maladie avancée. Une réponse partielle a été observée chez 28 % des patientes. De plus, la maladie est demeurée stable chez 44 % des patientes et une réponse mineure a été observée chez 6 % d'entre elles, pour un taux de contrôle de la maladie de 78 %. Une réponse biochimique (réduction du CEA et du CA 15.3) a été rapportée chez 56 % des patientes. Les effets indésirables de grade 3 les plus fréquents ont été la mucosite (7 %) et l'EPP (7 %).

Tableau B : Capécitabine en monothérapie de première intention dans le traitement du cancer du sein métastatique

Auteurs	Nombre de patientes	Réponse tumorale globale	Survie globale médiane
O'Shaughnessy <i>et al.</i> (2001) (28)	capécitabine : 62 CMF : 33	30 % 16 %	19,6 mois 17,2 mois
Minea <i>et al.</i> (2004) (38)	63 (58)*	27 %	nd
Longo <i>et al.</i> (2004) (41)	18	28 %	nd

* Nombre de patientes chez qui la réponse était évaluable.

Légende : nd = non disponible

3.2.2.2 Traitement du cancer réfractaire

Miller *et al.* ont publié en 2005 les résultats d'une étude de phase III comparant l'efficacité et l'innocuité de la capécitabine avec ou sans le bevacizumab chez 462 patientes ayant un cancer du sein métastatique et ayant été traitées préalablement avec une anthracycline et un taxane (données probantes de niveau II)(37). Les résultats du bras combiné seront présentés à la section 3.2.3.2. Chez les patientes

traitées avec la capécitabine en monothérapie (n = 230³), le taux de réponses a été de 9 %, la survie jusqu'à la progression de la maladie, de 4,17 mois, la durée de la réponse, de 7,6 mois et la survie globale, de 14,5 mois. Une réduction de dose a été nécessaire chez 65 % des patientes ayant reçu la capécitabine en monothérapie, soit 140 sur 215. La toxicité a nécessité un arrêt du traitement chez 13 % des patientes. L'EPP (24 %) et la diarrhée (11 %), de grade 3, ont été les principaux effets indésirables observés.

Dans le cadre d'une étude dont les résultats ont été publiés en 1999, Blum *et al.* ont traité avec de la capécitabine 162 patientes ayant un cancer du sein métastatique réfractaire au paclitaxel et ce, dans le cadre d'une étude de phase II (données probantes de niveau IV)(29). La réponse au traitement a été évaluée chez les 135 patientes chez qui la maladie était mesurable. Le taux global de réponse a été de 20 % (RC = 2 % ; RP = 18 %) et la maladie est demeurée stable chez 40 % des patientes. La durée moyenne de la réponse a été de 241 jours et le temps médian jusqu'à la progression, de 93 jours. En considérant toutes les patientes de l'étude, la survie médiane a été de 384 jours. Des effets indésirables de grades 3 et 4, soit de la diarrhée (14 %) et de l'hyperbilirubinémie (11 %), et de grade 3, soit de l'EPP (10 %) et de la fatigue (7 %), ont été rapportés.

Dans le cadre d'une autre étude de phase II, publiée en 2001, Blum *et al.* ont évalué l'efficacité et l'innocuité de la capécitabine en monothérapie chez 74 patientes ayant un cancer du sein métastatique, après l'échec d'un traitement à base de taxanes, soit le paclitaxel (n = 47) et le docétaxel (n = 27) (données probantes de niveau IV)(30). Les patientes avaient été lourdement traitées avant leur entrée dans l'étude : 96 % avaient reçu des anthracyclines, 67 %, trois régimes de chimiothérapie, 85 %, au moins quatre agents de chimiothérapie différents, 70 %, de l'hormonothérapie, 82 %, de la radiothérapie et elles avaient toutes été opérées. Dans la majorité des cas, les métastases étaient largement disséminées et 50 % des patientes avaient au moins trois sites métastatiques, le plus souvent les os, le foie, les ganglions lymphatiques et les poumons. Le taux global de réponse a été de 26 % et la maladie est demeurée stable chez 31 % des patientes. La réponse était mesurable chez 69 % des patientes. L'analyse de sous-groupes a révélé un taux de réponse de 27 % chez les patientes ayant été traitées préalablement avec le paclitaxel (n = 44) et de 20 % chez celles traitées avec le docétaxel (n = 25). Des effets indésirables de grade 3 et 4 ont été rapportés chez 23 % et 2 % des patientes, respectivement. Les plus fréquents ont été l'EPP, la diarrhée, la stomatite et les nausées.

Reichardt *et al.* ont réalisé une étude de phase II chez 136 patientes ayant un cancer du sein métastatique et ayant fait une rechute après un traitement à base de taxanes (données probantes de niveau IV)(31). Plusieurs patientes avaient également été traitées préalablement avec des anthracyclines (93 %) et du 5-FU (52 %). Le taux global de réponse a été de 15 %, soit 1 % de RC et 14 % RP. La maladie est demeurée stable chez 46 % des patientes. Le délai médian jusqu'à la progression de la maladie a été de 3,5 mois, la durée médiane de la réponse, de 7,5 mois et la survie globale, de 10,1 mois. La survie médiane des patientes ayant connu une réponse complète ou partielle a été de 21,6 mois alors qu'elle a été de 10,6 mois chez celles dont la maladie est demeurée stable et de 5,5 mois chez celles dont la maladie a progressé. La capécitabine a été généralement bien tolérée. Les effets indésirables de grades 3 et 4 les plus fréquents ont été l'EPP (13 %) et la diarrhée (8 %).

³ 20 % des 462 patientes recrutées pour l'étude ont échoué un ou plusieurs critères d'inclusion. Les résultats par rapport aux résultats cliniques sont présentés pour l'ensemble des patientes recrutées.

L'étude randomisée de phase II menée par Talbot *et al.* a comparé la capécitabine au paclitaxel chez 41 patientes ayant un cancer du sein métastatique prétraitées avec des anthracyclines mais dont la tumeur n'avait pas répondu au traitement ou y était résistante (données probantes de niveau III)(32). La majorité des patientes avaient également été traitées avec du 5-FU (67 % des 22 patientes traitées avec la capécitabine et 58 % des 19 patientes traitées avec le paclitaxel). Chez les patientes traitées avec la capécitabine, 14 % de RC et 23 % de RP ont été rapportées alors que, chez celles traitées avec le paclitaxel, il y a eu 26 % de RP (RC = 0 %) (différence statistiquement non significative). La maladie est demeurée stable chez 23 % et 4 % des patientes, respectivement. La différence entre les deux groupes n'était pas statistiquement significative en ce qui concerne le délai médian jusqu'à la progression (3,0 *versus* 3,1 mois, respectivement) et la survie globale (7,6 *versus* 9,4 mois, respectivement). Les toxicités hématologiques ont été plus fréquentes dans le groupe recevant le paclitaxel. En effet, de la neutropénie de grades 3 et 4 a été rapportée chez 9 % des patientes traitées avec la capécitabine et 53 % de celles traitées avec le paclitaxel, incluant de la neutropénie de grade 4 (0 % et 26 %, respectivement). Des cas de leucocytopenie et de thrombocytopenie de grade 3 ont été rapportés chez 21 % et 5 % des patientes traitées avec le paclitaxel, respectivement alors qu'aucune patiente traitée avec la capécitabine n'a expérimenté ces effets indésirables.

Fumoleau *et al.* ont publié les résultats d'une étude de phase II évaluant l'efficacité, l'innocuité et l'impact de la capécitabine sur la qualité de vie chez 126 patientes ayant un cancer du sein métastatique et ayant été prétraitées avec des anthracyclines et des taxanes (données probantes de niveau IV)(33). Le taux global de réponse a été de 28 %, soit 4 % de RC et 24 % de RP. La maladie est demeurée stable chez 35 % des patientes de l'étude. Le délai médian jusqu'à la progression de la maladie a été de 4,9 mois et la survie globale, de 15,2 mois. Les effets indésirables de grades 3 et 4 les plus fréquents ont été l'EPP (21 %), les nausées (14 %) et la diarrhée (10 %). Les toxicités hématologiques de grades 3 et 4 les plus fréquentes ont été la lymphocytopenie (59 %) et l'hyperbilirubinémie (15 %). Une amélioration de la qualité de vie, évaluée selon le *Global Health Score* des 119 patientes ayant répondu aux questionnaires de qualité de vie, a été démontrée.

Wist *et al.* ont publié les résultats observés chez 48 patients ayant un cancer du sein avancé ou métastatique ayant été traitées avec de la capécitabine en monothérapie de troisième intention (après des traitements avec des anthracyclines et des taxanes) (données probantes de niveau IV) (34). Une réponse partielle a été rapportée chez 29 % des patientes alors que la maladie est demeurée stable chez 33 % d'entre elles. Le temps médian jusqu'à la progression a été de 107 jours alors que la survie globale médiane a été de 281 jours. Des toxicités hématologiques de grade 3 ont été rapportées chez 6 % des patientes.

En 2004, Pierga *et al.* ont publié les résultats d'une étude rétrospective portant sur 197 patientes (1 % étaient des hommes) ayant un cancer du sein métastatique et ayant été traitées avec la capécitabine en monothérapie dans le cadre d'un programme spécial d'utilisation (*compassionate use program*) en France (données probantes de niveau IV)(35). La plupart des patientes avaient préalablement été lourdement traitées, 61 % ayant reçu de la chimiothérapie adjuvante et 96 %, palliative. Les patientes avaient été traitées avec une médiane de trois protocoles différents (entre 0 et 12) de chimiothérapie palliative, les principaux contenant des taxanes (81 %), des anthracyclines (62 %) ou de la vinorelbine (57 %). Des RC et des RP ont été rapportées chez 1 % et 15 % des patientes, respectivement. La maladie est demeurée stable chez 34 % des patientes. La durée médiane de la réponse a été de 8,9 mois, le temps médian jusqu'à la progression de la maladie, de 4,8 mois et la survie globale médiane, de

14,7 mois. Les principaux effets indésirables de grades 3 et 4 observés ont été l'EPP (16 %), l'asthénie (9 %), la neutropénie (8 %), la diarrhée (7 %), la leucopénie (6 %) et la mucosité (6 %). Une analyse multivariée a notamment démontré une corrélation significative entre une survie globale supérieure et l'état général des patientes (PS 0-1, $p < 0,0001$), le nombre d'organes impliqués (1-2, $p = 0,0066$), le nombre de traitements palliatifs antérieurs (0-2, $p = 0,011$), l'absence de traitement antérieur avec des taxanes ($p = 0,047$), une dose initiale élevée de capécitabine ($> 2250 \text{ mg/m}^2/\text{jour}$, $p = 0,0095$) et une réponse au traitement avec la capécitabine ($p < 0,0001$).

Chu *et al.* ont utilisé la capécitabine en monothérapie chez 70 patientes ayant un cancer du sein métastatique et ayant été prétraitées avec une ou deux autres chimiothérapies incluant CAF et des taxanes (données probantes de niveau IV)(40). La réponse était évaluable chez 32 de ces patientes au moment de la rédaction de l'abrégé. Aucune réponse complète n'a été rapportée. Une réponse partielle a été observée chez 25 % des patientes et la maladie est demeurée stable chez 34 % d'entre elles.

Dans le cadre d'étude rétrospective, Clemons *et al.* ont revu les dossiers de 82 patientes ayant un cancer du sein métastatique réfractaire aux anthracyclines et aux taxanes (abrégé ; données probantes de niveau IV)(42). Les patientes avaient été traitées soit avec de la vinorelbine seule ($n = 44$), de la capécitabine seule ($n = 22$) ou les deux agents de façon séquentielle ($n = 16$). La durée moyenne du traitement avec la vinorelbine a été de 63,5 jours et avec la capécitabine, de 138 jours. La survie médiane a été supérieure avec la capécitabine (185 *versus* 102 jours). Chez les patientes ayant reçu les deux agents, la vinorelbine a été administrée pendant 104 jours (durée moyenne) et la capécitabine, pendant 91,5 jours. La survie médiane a été de 309 jours. La survie à un an a été de 16 % avec la vinorelbine, de 23 % avec la capécitabine et de 44 % avec les deux agents.

Sezgin *et al.* ont rapporté un taux de réponse de 17 %, une durée médiane de la réponse de 9,4 mois et un délai médian jusqu'à la progression de cinq mois chez 58 patientes ayant un cancer du sein métastatique (abrégé ; données probantes de niveau IV)(39). La presque totalité des patientes (56 patientes) avaient préalablement été traitées avec des anthracyclines et des taxanes dans un contexte adjuvant ou métastatique. Des effets indésirables de grades 3 et 4 ont été rapportés chez 29 % des patientes. Les principaux ont été l'EPP (7 %) et la fatigue (5 %).

3.2.2.3 Capécitabine après une chimiothérapie à haute dose et une greffe autologue de cellules souches hématopoïétiques

Jakob *et al.* ont traité avec de la capécitabine 14 patientes relativement jeunes (âge médian = 45,5 ans) ayant un cancer du sein métastatique et ayant fait une rechute après une chimiothérapie à haute dose et une greffe autologue de cellules souches hématopoïétiques (données probantes de niveau IV)(36). Les patientes avaient été lourdement traitées avant leur entrée dans l'étude. Elles avaient notamment toutes reçu de la chimiothérapie et de l'hormonothérapie, avaient été opérées et 13 d'entre elles (93%) avaient également été traitées en radiothérapie. Une réponse complète et cinq partielles ont été obtenues, ce qui correspond à un taux de réponse de 43 %. Le délai médian jusqu'à la progression a été de 2,8 mois et la durée médiane de la réponse, de 7,2 mois. Au moment de la publication des résultats, la survie médiane n'avait pas été atteinte, huit des 14 patientes étant toujours vivantes. La plus courte période d'observation chez ces huit patientes était alors de 14,4 mois, suggérant que la survie médiane devrait être égale ou supérieure à 14,4 mois. Les effets indésirables de grade 3 ont été relativement nombreux et consistaient en de l'EPP (36 %), de la granulocytopenie (14 %) et de la leucopénie (14 %). Aussi, une combinaison de nausées, fièvre et diarrhée de grade 3 a été observée chez une patiente.

Tableau C : Capécitabine en monothérapie dans le traitement du cancer du sein métastatique réfractaire

Auteurs	Nombre de patientes	Réponse tumorale globale	Survie globale médiane
Miller <i>et al.</i> (2005) (37)	230	9 %	14,5 mois
Blum <i>et al.</i> (1999) (29)	162 (135)*	20 %	12,8 mois
Blum <i>et al.</i> (2001) (30)	74	26 %	12,2 mois
Reichardt <i>et al.</i> (2003) (31)	136	15 %	10,1 mois
Talbot <i>et al.</i> (2002) (32)	capécitabine : 22 paclitaxel : 20 (19)*	37 % 26 %	7,6 mois 9,4 mois
Fumoleau <i>et al.</i> (2004) (33)	126	28 %	15,2 mois
Wist <i>et al.</i> (2004) (34)	48	29 %	281 jrs
Pierga <i>et al.</i> (2004) (35)	197	16 %	14,7 mois
Chu <i>et al.</i> (2003) (40)	70 (32)*	25 %	nd
Clemons <i>et al.</i> (2004) (42)	82 vinorelbine : 44 capécitabine : 22 vinorelbine puis capécitabine : 16	nd	102 jrs 185 jrs 309 jrs
Sezgin <i>et al.</i> (2004) (39)	58	17 %	nd
Jakob <i>et al.</i> (2002) (36)	14	43 %	≥ 14,4 mois

* Nombre de patientes chez qui la réponse était évaluable.

Légende : nd = non disponible

3.2.3 Capécitabine en combinaison⁴

3.2.3.1 Capécitabine et docétaxel

O'Shaughnessy *et al.* ont conduit une étude internationale randomisée de phase III comparant la combinaison de la capécitabine et du docétaxel au docétaxel seul (données probantes de niveau II)(45). Les traitements ont été administrés à 255 et 256 patientes, respectivement. Les patientes avaient toutes déjà été exposées à une anthracycline comme traitement adjuvant ou néoadjuvant (51 %) ou une première intention de traitement de la maladie métastatique (49 %). Le taux de réponse a été significativement plus élevé chez les patientes traitées avec la capécitabine et le docétaxel (42 %) par rapport à celles traitées avec le docétaxel en monothérapie (30 %) ($p = 0,006$). La durée de la réponse a été similaire chez les deux groupes (7,3 mois et 7,0 mois, respectivement). Le délai médian jusqu'à la progression de la maladie a été significativement plus élevé chez les patientes recevant la capécitabine et le docétaxel (6,1 mois) par rapport à celles recevant seulement le docétaxel (4,2 mois) (HR, 0,652, $p = 0,0001$). La survie médiane a également été plus élevée, soit 14,5 *versus* 11,5 mois, respectivement (HR, 0,775, $p = 0,0126$). Les auteurs ont rapporté une diminution du risque de progression de la maladie et de décès de 35 % et de 23 % chez les patientes recevant la combinaison plutôt que le docétaxel en agent seul. Après six mois, 41 % des patientes recevant le traitement combiné ne présentaient pas de progression de la maladie comparativement à 29 % des patientes traitées avec le docétaxel. Le taux de survie à un an était de 57 % et 47 %, respectivement. Aucune différence de qualité de vie entre les deux groupes n'a été rapportée. Des effets indésirables de grades 3 et 4 ont été rapportés respectivement chez 71 % et 25 % des patientes du groupe traité avec la combinaison et respectivement chez 49 % et 31 % de celles traitées avec le docétaxel. À l'exception de la fièvre neutropénique, les effets indésirables de grade 4 ont été rares chez les deux groupes de femmes. Les principaux effets indésirables de grade 3 observés chez les patientes recevant la capécitabine et le docétaxel ont été l'EPP (24 %), la stomatite (17 %) et la diarrhée (14 %). La fièvre neutropénique et la neutropénie nécessitant une intervention médicale ont été chacune observées chez 16 % des patientes traitées avec la combinaison et respectivement chez 21 % et 15 % des patientes traitées avec le docétaxel seul. La durée médiane du traitement a été de 3,8 mois pour les patientes recevant le traitement combiné et de 2,8 mois pour celles recevant le docétaxel seul. L'administration de docétaxel a été interrompue chez 18 % des patientes du premier groupe, lesquelles ont reçu de la capécitabine seule pour une période médiane de 3,2 mois. La dose administrée par rapport à la dose planifiée a été de 77 % pour la capécitabine et de 87 % pour le docétaxel dans le bras combiné et de 100 % pour le docétaxel administré seul. O'Shaughnessy *et al.* précisent que, étant donné la plus faible tolérance à la combinaison chez les patientes de 60 ans et plus, démontrée principalement par le taux plus élevé d'interruption du premier et du second cycles, une diminution de la dose de départ de capécitabine de 25 % (950 mg/m², b.i.d.) devrait être envisagée. Les auteurs considèrent qu'une diminution de dose équivalente serait appropriée chez les patientes ayant un moins bon statut de performance ou des comorbidités.

Une mise à jour rétrospective de cette étude a été publiée par Miles *et al.* (46). Les auteurs ont confirmé, après un suivi d'au moins 27 mois, le maintien de l'avantage significatif de survie pour les patientes du bras combiné par rapport à celles du bras docétaxel (HR, 0,777, $p < 0,01$, survie médiane = 14,5 *versus* 11,5 mois, respectivement). Après l'échec du traitement au docétaxel, 35 % des patientes du bras docétaxel n'ont pas eu d'autre chimiothérapie. Parmi celles ayant été traitées avec d'autres agents après la fin de l'étude, seules celles ayant reçu de la capécitabine en monothérapie ont connu une amélioration significative de survie par rapport à celles ayant reçu un autre type de

⁴ Pour de plus amples détails concernant les études citées dans cette section, voir l'annexe III.

chimiothérapie (HR, 0,500, $p = 0,0046$, survie médiane = 21,0 *versus* 12,3 mois, respectivement). Chez les patientes du bras combiné, l'arrêt de l'un ou l'autre des deux agents après la fin de l'étude n'a pas eu d'effet significatif sur la survie (HR, 0,720, $p = 0,20$, survie médiane = 15,8 mois lorsque l'administration de capécitabine était interrompue *versus* 18,3 mois lorsque l'administration de docétaxel était interrompue).

L'étude de phase II de Llorca *et al.* a évalué l'efficacité et l'innocuité de la combinaison de capécitabine et de docétaxel en première intention de traitement du cancer du sein métastatique (abrégé ; données probantes de niveau IV)(51). Des 37 patientes de l'étude, 65 % avaient préalablement reçu une chimiothérapie adjuvante, principalement avec des anthracyclines (59 % des patientes). La réponse était évaluable chez 26 patientes. Le taux de RC a été de 15 % et une réponse partielle a été rapportée dans 46 % des cas. La maladie est demeurée stable chez 15 % des patientes. Au moment de la publication de l'abrégé, le temps médian jusqu'à la progression de la maladie et la survie médiane n'avaient pas été atteints. Les principaux effets indésirables de grades 3 et 4 ont été des problèmes unguéaux (13 %), de la neutropénie (8 %), de la stomatite (8 %), de la thrombocytopenie (5 %) et de l'EPP (5 %).

Chun *et al.* ont également mené une étude de phase II portant sur la combinaison de capécitabine et de docétaxel utilisée dans le traitement du cancer du sein métastatique (abrégé ; données probantes de niveau IV)(52). La majorité des 36 patientes avaient déjà reçu une chimiothérapie adjuvante, soit des anthracyclines (26 %) ou du CMF (70 %). Des réponses complètes (8 %) et partielles (47 %) ont été rapportées. Les trois réponses complètes et 15 des 17 réponses partielles sont survenues chez des patientes qui n'avaient jamais été traitées avec des anthracyclines. Le taux global de réponse a été significativement plus faible chez les patientes qui avaient reçu une chimiothérapie adjuvante (44 %) par rapport à celles qui n'en avaient jamais reçu (79 %) ($p = 0,04$). La durée médiane de la réponse a été globalement de 31 semaines et le temps médian jusqu'à la progression, de 35 semaines. Après un suivi médian de 34 semaines, la survie médiane n'avait pas été atteinte.

Tableau D : Capécitabine en combinaison avec le docétaxel dans le traitement du cancer du sein métastatique

Auteurs	Nombre de patientes	Réponse tumorale globale	Survie globale médiane
O'Shaughnessy <i>et al.</i> (2002) (45)	capécitabine + docétaxel : 255 docétaxel : 256	42 %‡ 30 %	14,5 mois 11,5 mois
Llorca <i>et al.</i> (2004) (51)	37 (26)*	61 %	nd
Chun <i>et al.</i> (2004) (52)	36	55 %	nd

* Nombre de patientes chez qui la réponse était évaluable.

‡ Le taux global de réponse est significativement plus élevé chez les patientes recevant la combinaison de capécitabine et de docétaxel (42 % (IC 95 % : 36-48 %) par rapport à celles recevant uniquement le docétaxel (30 % (IC 95 % : 24-36 %)) ($p = 0,006$).

Légende : nd = non disponible

3.2.3.2 Capécitabine et bevacizumab

Dans le cadre de l'étude de phase III de Miller *et al.*, le bevacizumab a été ajouté à la capécitabine chez des patientes ayant un cancer du sein métastatique (n = 232) et ayant été traitées préalablement avec une anthracycline et un taxane (données probantes de niveau II)(37). Chez ces patientes, le taux de réponses a été de 20 %, la survie jusqu'à la progression de la maladie, de 4,86 mois, la durée de la réponse, de 5,0 mois et la survie globale, de 15,1 mois. Seul le taux de réponse a été significativement supérieur avec le traitement combiné (20 % *versus* 9 %, p = 0,001). Les autres résultats cliniques observés ont été comparables entre les deux groupes. Une réduction de dose a été nécessaire chez 79 % des patientes ayant reçu la combinaison, soit 181 sur 229. La toxicité a nécessité un arrêt du traitement chez 12 % des patientes. L'EPP (28 %), l'hypertension (18 %) et la diarrhée (12 %), de grade 3, ont été les principaux effets indésirables observés.

3.2.3.3 Capécitabine, docétaxel et épirubicine

Dans une étude de phase II réalisée chez 67 patientes ayant un cancer du sein localement avancé ou métastatique, Venturini *et al.* ont évalué l'efficacité et la toxicité de la capécitabine administrée en combinaison avec le docétaxel et l'épirubicine (données probantes de niveau IV)(47). Trente-quatre patientes présentaient une maladie de stade III et 33, de stade IV. Le taux de réponse a été de 82 %, incluant des réponses complètes chez 21 % des patientes. Une réponse tumorale a été observée chez plus de patientes dont le cancer était de stade III (97 %) que de stade IV (67 %) au moment de l'entrée dans l'étude. La neutropénie fébrile est le seul effet indésirable de grade 3 ou 4 observé chez plus de 10 % des patientes (16 %).

3.2.3.4 Capécitabine et paclitaxel

Dans l'étude de phase II de Gradishar *et al.*, la capécitabine a été combinée au paclitaxel comme traitement du cancer du sein métastatique, principalement en première intention (94 % des 47 patientes) (données probantes de niveau IV)(48). La majorité des patientes avaient déjà reçu de la chimiothérapie comme traitement adjuvant ou néoadjuvant, soit des anthracyclines (68 %), du 5-FU (49 %), des taxanes (9 %) ou du méthotrexate (17 %). Le taux global de réponse a été de 51 % (15 % de RC et 36 % de RP). La maladie est demeurée stable chez 30 % des patientes (19 % pendant six mois et plus et 11 % pendant moins de six mois). Le temps médian avant la réponse a été de 3,9 mois, le temps médian jusqu'à la progression, de 10,6 mois, la durée médiane de la réponse a été de 12,6 mois et la survie médiane, de 29,9 mois. Des effets indésirables de grades 3 et 4 ont été observés chez 57 % des patientes. Les principaux ont été la neutropénie (15 %), l'alopécie (13 %) et l'EPP (11 %).

Batista *et al.* ont également réalisé une étude de phase II portant sur l'efficacité et l'innocuité de la combinaison de capécitabine et de paclitaxel (données probantes de niveau IV) (49). Les patientes (n = 73) avaient un cancer du sein avancé ou métastatique et avaient préalablement été traitées avec des anthracyclines. Le taux global de réponse a été de 52 %, soit 11 % de RC et 41 % de RP. La maladie est demeurée stable chez 29 % des patientes. Le temps médian jusqu'à la progression de la maladie a été de 8,1 mois et la survie globale médiane, de 16,5 mois. Les principaux effets indésirables de grades 3 et 4 rapportés ont été l'alopécie (22 %), l'EPP (11 %), la lymphocytopénie (14 %) et la neutropénie (12 %).

Tableau E : Capécitabine en combinaison avec le paclitaxel dans le traitement du cancer du sein métastatique

Auteurs	Nombre de patientes	Réponse tumorale globale	Survie globale médiane
Gradishar <i>et al.</i> (2004) (48)	47	51 %	29,9 mois
Batista <i>et al.</i> (2004) (49)	73	52 %	16,5 mois

* Nombre de patientes chez qui la réponse était évaluable.

Légende : nd = non disponible

3.2.3.5 Capécitabine et vinorelbine

Ahn *et al.* ont publié les résultats d'une étude de phase II dans le cadre de laquelle 44 patientes ayant un cancer du sein métastatique et ayant été prétraitées avec des anthracyclines et des taxanes étaient traitées avec une combinaison de capécitabine et de vinorelbine (données probantes de niveau IV)(50). Le taux global de réponse a été de 50 %, dont 2 % de RC, la durée médiane de la réponse, de 6,0 mois, la survie médiane jusqu'à la progression, de 5,3 mois et la survie globale médiane, de 17 mois. De la neutropénie de grade 3 et 4 et de l'EPP de grade 3 ont respectivement été observées dans 27 %, 2 % et 2 % des 235 cycles de chimiothérapie administrés.

Ghosn *et al.* ont évalué, dans une étude de phase II, la combinaison de la capécitabine et de la vinorelbine comme traitement de première intention du cancer du sein métastatique (abrégé ; données probantes de niveau IV)(53). La majorité des 30 patientes (67 %) avaient reçu de la chimiothérapie administrée dans un contexte adjuvant ou néo-adjuvant soit des anthracyclines (57 %) et des taxanes (23 %). Aussi, 57 % d'entre elles avaient reçu de l'hormonothérapie. Deux réponses complètes (7 %) et 19 partielles (63 %) ont été rapportées. De plus, la maladie est demeurée stable chez six patientes (20 %). Le réponse tumorale n'a pas été affectée par le fait que certaines patientes avaient reçu préalablement une chimiothérapie adjuvante. La survie médiane sans progression a été de 9,3 mois. Après un suivi de 18 mois, la survie médiane n'avait pas été atteinte. Le principal effet indésirable de grade 3 ou 4 a été de la neutropénie (13 % des patientes).

Dans le cadre d'une étude de phase II, Xu *et al.* ont évalué l'efficacité et l'innocuité de la combinaison de capécitabine et de vinorelbine chez 50 Chinoises ayant un cancer du sein métastatique et ayant été traitées préalablement avec des anthracyclines (67 % des patientes) ou des taxanes (paclitaxel (36 %) ou docétaxel (28 %)) (abrégé ; données probantes de niveau IV)(54). Une réponse partielle a été observée chez 44 % des patientes et la maladie est demeurée stable chez 26 % d'entre elles. La survie médiane sans progression et la survie médiane globale n'était pas connues au moment de la publication de l'abrégé. Le principal effet indésirable rapporté a été la leucopénie de grade 3 (14 %) et 4 (8 %), qui était bien contrôlée avec du G-CSF (*granulocyte-colony stimulating factor*).

Estevez *et al.* ont également réalisé une étude portant sur la combinaison de capécitabine et de vinorelbine utilisée en première (20 % des patientes) ou deuxième intention (80 %) de traitement du cancer du sein métastatique (abrégé ; données probantes de niveau IV)(55). Les 15 patientes avaient préalablement connu un échec aux anthracyclines et aux taxanes. La réponse était évaluable chez dix

patientes. Le taux global de réponse a été de 50 % (20 % de RC et 30 % de RP). La maladie est demeurée stable chez 20 % des patientes. Les effets indésirables de grades 3 et 4 les plus fréquents ont été la neutropénie (53 %), les nausées et vomissements (33 %), la leucopénie (13 %), l'EPP (13 %) et la thrombocytopénie (7 %).

En 2003, à la réunion de l'ASCO, Stuart *et al.* ont présenté les résultats d'une étude de phase II réalisée chez 80 patientes ayant un cancer du sein localement avancé ou métastatique (données probantes de niveau IV)(56). Les résultats préliminaires rapportés concernaient 52 patientes ayant été prétraitées avec une anthracycline (46 patientes) ou avec de l'antracenedione (6 patientes). De plus, 21 % de ces patientes avaient reçu un taxane. La réponse et la toxicité n'étaient évaluables que chez 28 patientes ayant reçu un total de 142 cycles d'une combinaison de capécitabine et de vinorelbine. Le taux de réponse a été de 40 %. La maladie est demeurée stable pendant 12 semaines ou plus chez 7 % des patientes. Au total, des effets indésirables de grades 3 ou 4 ont été rapportés dans moins de 5 % des cycles.

Tableau F : Capécitabine en combinaison avec la vinorelbine dans le traitement du cancer du sein métastatique

Auteurs	Nombre de patientes	Réponse tumorale globale	Survie globale médiane
Ahn <i>et al.</i> (2004) (50)	44	50 %	17 mois
Ghosn <i>et al.</i> (2003) (53)	30	70 %	nd
Xu <i>et al.</i> (2004) (54)	50 (23)*	44 %	nd
Estevez <i>et al.</i> (2004) (55)	15 (10)*	50 %	nd
Stuart <i>et al.</i> (2003) (56)	52† (28)*	40 %	nd

* Nombre de patientes chez qui la réponse était évaluable.

† 80 patientes ont été recrutées dans l'étude de Stuart *et al.* mais les données préliminaires présentées à l'ASCO 2003 ne réfèrent qu'à 52 d'entre elles.

Légende : nd = non disponible

3.2.3.6 Capécitabine, vinorelbine et docétaxel

Dans l'étude de phase II de Ghosn *et al.*, la combinaison de capécitabine et de vinorelbine a été administrée en première intention à 42 patientes ayant un cancer du sein avancé (abrége ; données probantes de niveau IV)(57). Du docétaxel a par la suite été administré pendant 12 semaines consécutives chez les patientes chez qui la maladie n'avait pas progressé après avoir reçu la combinaison de capécitabine et de vinorelbine pendant quatre cycles de 21 jours. La majorité des patientes (67 %) avaient reçu une chimiothérapie adjuvante, soit des anthracyclines seules (57 %) ou avec des taxanes (10 %) et de l'hormonothérapie (62 %). L'efficacité et l'innocuité étaient évaluables respectivement chez 30 et 36 patientes. Le taux global de réponse a été de 80 %, incluant une réponse complète (3 %). Dans 10 % des cas, la maladie est demeurée stable. Les effets indésirables de grades 3 et 4 les plus fréquents ont été la neutropénie (14 %) et la neutropénie fébrile (8 %).

3.2.3.7 Capécitabine, vinorelbine et carboplatine

La capécitabine a été utilisée en association avec la vinorelbine et le carboplatine dans une étude de phase I et II réalisée par Rabinowitz *et al.* chez 25 patientes ayant un cancer du sein métastatique traité préalablement avec une chimiothérapie à base d'anthracyclines et de taxanes (abrégé ; données probantes de niveau IV)(58). Le taux global de réponse a été de 64 % (16 % de RC et 48 % de RP). La maladie est demeurée stable chez 20 % des patientes. La survie moyenne sans progression a été de 7,1 mois. La survie estimée à un an était de 60 % et la survie moyenne, de 16,3 mois. La neutropénie (22 %), la leucopénie (20 %) et l'anémie (5 %) ont été les effets indésirables de grades 3 et 4 les plus souvent observés. Une patiente est décédée des suites d'un arrêt respiratoire possiblement relié au traitement. Une thérapie de support avec du G-CSF a été nécessaire pour 56 % des cycles.

3.2.3.8 Capécitabine et oxaliplatine

La combinaison de capécitabine et d'oxaliplatine (XELOX) comme traitement du cancer du sein métastatique prétraité avec des anthracyclines et des taxanes a fait l'objet d'une étude de phase II menée par Gebbia *et al.* (abrégé; données probantes de niveau IV)(59). Dix-huit patientes ont été traitées et la réponse était évaluable chez 15 d'entre elles. Une réponse complète a été observée chez 7 % des patientes et une réponse partielle, chez 27 %. La maladie est demeurée stable dans 27 % des cas. Le temps médian jusqu'à la progression de la maladie a été de 5,5 mois et la survie médiane, de 11,5 mois. Les principaux effets indésirables de grade 3 ont été la neutropénie (13 %), la neuropathie périphérique (13 %) et la thrombocytopenie (7 %).

3.2.3.9 Capécitabine et gemcitabine

Andres *et al.* ont évalué l'efficacité et l'innocuité (étude de phase II) de la combinaison de capécitabine et de gemcitabine chez 23 patientes ayant un cancer du sein métastatique progressant après un traitement avec des anthracyclines (83 %) et des taxanes (83 %) (abrégé ; données probantes de niveau IV)(60). Huit patientes (35 %) avaient déjà reçu une chimiothérapie à haute dose avec support de cellules souches hématopoïétiques. De la pyridoxine était également administrée à toutes les patientes en prophylaxie de l'EPP. Le taux de réponse a été de 52 %. Il s'agissait exclusivement de réponses partielles. Le délai médian jusqu'à la progression a été de 315 jours et la survie médiane, de 361 jours. De l'EPP (13 %) et de l'anémie (9 %) de grades 3 et 4 ont été observées.

3.2.3.10 Capécitabine et trastuzumab

En date de la dernière recherche de documentation scientifique, en janvier 2005, aucune étude publiée n'a été répertoriée concernant la combinaison de capécitabine et de trastuzumab.

3.3 Qualité de vie

Une étude de qualité de vie (n = 529) a été menée par Segalla *et al.* chez des patientes ayant un cancer du sein métastatique et ayant été traitées avec de la capécitabine (abrégé ; données probantes de niveau IV)(44). Des améliorations significatives ont été rapportées en termes d'état général, de rôle, de fonctionnement émotif, de douleur, de perte d'appétit, de constipation, de perspectives d'avenir, de thérapie systémique, de symptômes mammaires, de perte de cheveux, d'image corporelle, de fatigue, d'insomnie, de nausées et vomissements, de symptômes liés aux bras, de diarrhée et de problèmes financiers. Selon la plupart des échelles utilisées, plus de 70 % des patientes ont déclaré avoir une qualité de vie stable ou améliorée.

Dans l'étude de Fumoleau *et al.*, présentée précédemment, une amélioration de la qualité de vie, évaluée selon le *Global Health Score* des 119 patientes ayant répondu aux questionnaires de qualité de vie, a été démontrée (données probantes de niveau IV)(33). Dans le cadre de l'étude de phase III de Miller *et al.*, 176 patientes traitées avec la capécitabine et 194 traitées avec une combinaison de capécitabine et de bevacizumab ont participé à une étude de qualité de vie. Le délai avant une détérioration de la qualité de vie a été comparable (2,86 mois *versus* 2.92 mois, $p = 0,633$) (37).

4. DISCUSSION

Malgré les avancées importantes des dernières années dans le traitement du cancer du sein, la maladie demeure le plus souvent incurable lorsqu'elle est de stade métastatique. Le pronostic varie beaucoup en fonction de certaines variables telles que l'hormonodépendance, les sites métastatiques et l'intervalle entre le diagnostic et la récurrence. La philosophie prépondérante de traitement des patientes atteintes de cancer du sein métastatique est de traiter pour obtenir le plus de bénéfices avec le moins de toxicité possible. Ainsi, l'utilisation d'hormonothérapie en première intention est souvent le choix privilégié (17). Chez les patientes non hormonodépendantes ou chez celles chez qui la maladie est très agressive, la chimiothérapie est utilisée en première intention. Plusieurs médicaments utilisés comme agents seuls ou en combinaison ont démontré une bonne efficacité dans ce contexte (1,6,9,12-19). Le choix du meilleur traitement dépend alors de la gravité de l'atteinte métastatique, de la nécessité d'obtenir une réponse rapide, des traitements déjà reçus par la patiente, du profil de toxicité des traitements en fonction de l'état clinique de la patiente, de sa capacité à supporter ces toxicités et de ses attentes face au traitement (11,17). La pluralité des traitements est un atout pour mieux servir les patientes. Peu d'études ont démontré un avantage de survie avec l'utilisation d'un protocole quelconque dans le traitement du cancer du sein métastatique (22,45). Les données probantes ne démontrent pas que les combinaisons d'agents sont supérieures à leur administration séquentielle (19).

Les anthracyclines constituent le traitement de première intention métastatique le plus fréquemment utilisé et font partie des médicaments les plus actifs dans le traitement du cancer du sein métastatique (12,17,82,83). Le taux de réponse varie entre 28 et 56 % selon que l'agent (épirubicine (E) ou doxorubicine (A)) est utilisé seul ou en combinaison avec le cyclophosphamide (EC et AC) ou avec le cyclophosphamide et le 5-FU (FEC et FAC) (12,82,83). Les meilleurs résultats ont été rapportés avec les protocoles FEC et FAC (12).

Généralement, les taxanes sont utilisées en deuxième intention, après les anthracyclines, ou en première intention chez les patientes pour lesquelles les anthracyclines sont contre-indiquées, celles dont la tumeur y est résistante et celles en ayant reçu dans un contexte adjuvant (13,17,19). Le docétaxel seul ou en combinaison avec la doxorubicine et la combinaison de paclitaxel et de doxorubicine sont également des options raisonnables en première intention métastatique (13,17,19).

Malgré la diversité de molécules ayant démontré une activité, il y a peu d'options thérapeutiques reconnues pour le traitement des femmes atteintes d'un cancer du sein avancé ou métastatique ayant échoué aux anthracyclines et aux taxanes. Plusieurs études ont évalué l'efficacité et l'innocuité de la capécitabine seule ou en combinaison avec d'autres agents, dont les taxanes. Sur la base de ces données probantes, des organismes internationaux de renom ont convenu de l'intérêt de la capécitabine dans le traitement du cancer du sein localement avancé ou métastatique et un consensus international apparaît donc clairement quant à la pertinence d'utiliser la capécitabine en monothérapie après les anthracyclines et les taxanes ou en combinaison avec le docétaxel après exposition aux anthracyclines (5,13,17,19,79,80). Conformément à cela, au Québec, la capécitabine est actuellement reconnue dans la section des médicaments d'exception du Régime général d'assurance médicament «pour le traitement du cancer du sein avancé ou métastatique qui n'a pas répondu à une chimiothérapie de première intention administrée en métastatique» (84).

Les principales données probantes (niveau II) sur lesquelles s'appuient ces organismes sont tirées de l'étude de phase III de O'Shaughnessy *et al.* (45). Les auteurs ont démontré la supériorité de la combinaison de capécitabine et de docétaxel par rapport à l'utilisation du docétaxel seul chez des patientes ayant déjà été exposées aux anthracyclines. L'amélioration du taux de réponse, du temps avant la progression de la maladie et de la survie ne laissent pas de doute sur la supériorité de ce régime. La toxicité de la combinaison est plus grande pour ce qui est des effets gastro-intestinaux et de l'EPP, mais cette toxicité est contrôlable. Des données probantes concordantes, de niveau IV, ont également été publiées (51,52). La mise à jour des données de survie de l'étude de O'Shaughnessy *et al.*, publiée par Miles *et al.*, a démontré que l'avantage procuré par la capécitabine demeurait significatif après un suivi d'au moins 27 mois (46). Bien qu'une certaine supériorité de la combinaison de capécitabine et de docétaxel par rapport au docétaxel seul ait été démontrée, les réductions de doses importantes qui ont été nécessaires dans l'étude de O'Shaughnessy *et al.* suggèrent que la dose optimale de capécitabine demeure incertaine. Néanmoins, CCO recommande une dose de départ de 950 mg/m², b.i.d. (dose réduite de 25 %) lorsque la capécitabine est administrée avec le docétaxel et de 1250 mg/m², b.i.d. lorsqu'elle est administrée en monothérapie (80).

À part l'étude randomisée de phase III de O'Shaughnessy *et al.* comparant la combinaison de capécitabine et de docétaxel au docétaxel en monothérapie (45), aucune étude randomisée de phase III n'a comparé la capécitabine aux protocoles standard de chimiothérapie du cancer du sein avancé ou métastatique. Cependant, l'étude de Miller *et al.* a évalué l'efficacité de l'ajoute de bevacizumab à la capécitabine par rapport à la capécitabine seule et n'a pu démontrer qu'une modeste supériorité quant au de taux de réponses (20 % *versus* 9 %). Les seules autres études randomisées répertoriées sont celles de phase II de O'Shaughnessy *et al.* comparant la capécitabine au protocole CMF en première intention et de Talbot *et al.* comparant la capécitabine au paclitaxel après un traitement avec des anthracyclines (données probantes de niveau III)(28,32).

Dans l'étude de phase II de O'Shaughnessy *et al.*, le taux de réponse a été supérieur chez les patientes traitées avec la capécitabine par rapport à celles traitées avec le CMF (30 % *versus* 16 %)(28). Minea *et al.* et Longo *et al.* ont rapporté des taux de réponse comparables (29 % et 28 %, respectivement) chez des patientes traitées en première intention avec la capécitabine (données probantes de niveau IV)(38,41). La réponse tumorale observée chez les patientes traitées avec la capécitabine est inférieure à celle rapportée dans le cadre d'études randomisées de phase III par Ejlertsen *et al.* avec la combinaison de vinorelbine et d'épirubicine (50 %) et avec l'épirubicine seule (42 %) et par Paridaens *et al.* avec la doxorubicine (41 %) (82,85). Elle est également inférieure aux résultats synthétisés par Friedrich *et al.* avec les agents alkylants, les anthracyclines, les taxanes et la vinorelbine (voir le tableau A) (9). Dans l'étude de phase II de O'Shaughnessy *et al.*, la survie médiane a été de 19,6 mois avec la capécitabine et de 17,2 mois avec le CMF (28). Ces observations sont comparables à celles de Ejlertsen *et al.* avec la combinaison de vinorelbine et d'épirubicine (19,1 mois) et avec l'épirubicine seule (18,0 mois) et à celles rapportées par Friedrich *et al.* avec les agents alkylants, le paclitaxel et les combinaisons impliquant des anthracyclines (9,85). En monothérapie de première intention, CCO considère que les données probantes sont insuffisantes pour appuyer l'utilisation de la capécitabine (80). Toutefois, le guide de pratique ontarien a été publié avant les abrégés de Minea *et al.* et de Longo *et al.* (38,41). Ces données confirment les observations de l'étude randomisée de O'Shaughnessy *et al.*, même si elles ont été publiées sous forme d'abrégés (données probantes de niveau IV)(28). Sur la base des données probantes disponibles, il apparaît donc que la capécitabine administrée en monothérapie de première

intention ne soit pas supérieure aux protocoles de chimiothérapie conventionnels et ce, en termes de réponse tumorale et de survie. Cependant, la commodité d'un régime oral et le profil avantageux d'effets indésirables en font une option thérapeutique intéressante, surtout chez une minorité de patientes ne pouvant pas tolérer les autres régimes de chimiothérapie à cause de leur état général, de leur âge ou d'une condition cardiaque précaire.

Talbot *et al.* ont démontré que l'efficacité de la capécitabine était comparable à celle du paclitaxel pour le traitement du cancer du sein métastatique chez des femmes traitées antérieurement avec des anthracyclines (données probantes de niveau III)(32). Un certain nombre d'études ont porté sur l'efficacité de la capécitabine après l'utilisation d'anthracyclines et de taxanes (données probantes de niveau IV) (29-31,33,39,40). Le taux de réponse a été de 15 à 47 %.

La combinaison de capécitabine et de vinorelbine a fait l'objet de plusieurs études de phase II dont les résultats ont été publiés (50) ou présentés aux réunions de l'ASCO en 2003 et 2004 (53-56). Le taux de réponse a été de 40 à 70 %. Le contexte d'administration était variable d'une étude à l'autre de sorte que les données demeurent limitées pour chacun d'eux.

L'utilisation de la capécitabine ne peut pas être envisagée chez les patientes ayant un cancer du sein métastatique et ayant fait une rechute après une chimiothérapie à haute dose et une greffe autologue de cellules souches hématopoïétiques (36). En effet, deux seules études ont été répertoriées sur le sujet, soit celle de Jakob *et al.*, portant sur une petite cohorte (n = 14), et l'étude rétrospective de Bashey *et al.*, qui a été exclue en raison du trop faible nombre de patientes (n = 10) (36,62). Farquhar *et al.*, dans le cadre d'une revue systématique publiée par *Cochrane Database of Systematic Reviews*, ont conclu que, bien que des données probantes suggèrent qu'une chimiothérapie à haute dose et la greffe de cellules souches amélioreraient la survie sans progression à un an et deux ans comparativement à la chimiothérapie conventionnelle, elles ne démontrent pas de bénéfices en termes de survie globale (86).

Les données de qualité de vie disponibles actuellement sont limitées. L'utilisation de la capécitabine semble entraîner des améliorations, mais il faudra attendre la publication des études en cours pour statuer (44,73).

Les seules données pharmacoéconomiques publiées à ce jour sont celles présentées et discutées par Jones *et al.* dans le cadre de la revue systématique ayant conduit aux recommandations pour la pratique clinique du *National Institute for Clinical Excellence* (5,79). Les auteurs ont conclu que la combinaison de la capécitabine et du docétaxel présentait un rapport coût-efficacité profitable par rapport à l'administration de docétaxel en monothérapie.

En terminant, il importe de mentionner que la publication des résultats des études de phase III en cours devra être surveillée (voir tableau G).

TABLEAU G : Études randomisées de phase II/III ou III en cours portant sur l'utilisation de la capécitabine dans le traitement du cancer du sein avancé ou métastatique

Protocole	Plan des études	Particularités
ML17771 NCT00087620	capécitabine et docétaxel <i>versus</i> capécitabine suivie de docétaxel	traitement de première intention
RPR109881	capécitabine <i>versus</i> RPR109881	après un traitement par un taxane et une anthracycline
EORTC-10001 , EORTC-16001O, IDBBC-EORTC-10001	capécitabine <i>versus</i> vinorelbine	après traitement avec des anthracyclines et des taxanes
DO03-21-022 , NCT00082095	capécitabine <i>versus</i> doxorubicine liposomale pégylée	femmes de 65 ans et plus
CA163-048 , NCT00082433	capécitabine <i>versus</i> capécitabine et épothilone (BMS-247550, ixabepilone)	après traitement avec des anthracyclines et des taxanes
GSK-EGF100151	capécitabine <i>versus</i> capécitabine et GW572016	cancer du sein réfractaire aux anthracyclines, aux taxanes et au trastuzumab
CA163-046 , NCT00080301	capécitabine <i>versus</i> capécitabine et épothilone	après traitement avec des anthracyclines et des taxanes
XRP9881B/3001 , NCT00081796	capécitabine <i>versus</i> médicament à l'étude (non précisé)	hommes ou femmes

Tiré de *Physician Data Query* (www.cancer.gov), 6 janvier 2005
et du Groupe d'étude en oncologie du Québec (www.geog.info), le 6 janvier 2005

5. RECOMMANDATIONS

- L'utilisation de la capécitabine en monothérapie est recommandée chez les patientes ayant un cancer du sein avancé ou métastatique et ayant reçu antérieurement des anthracyclines et des taxanes dans un contexte adjuvant ou comme traitement de la maladie métastatique (recommandation de grade A).
- Bien que la place usuelle de la capécitabine dans l'arsenal thérapeutique soit après l'usage de taxanes, la combinaison de capécitabine et de docétaxel est une option thérapeutique valable chez les patientes ayant déjà été exposées aux anthracyclines dans un contexte adjuvant ou métastatique et chez celles pour lesquelles les anthracyclines sont contre-indiquées, si elles sont prêtes à faire face à une toxicité plus importante (recommandation de grade A).
- Bien que les données probantes disponibles soient insuffisantes pour recommander l'utilisation routinière de la capécitabine en monothérapie de première intention, son utilisation serait néanmoins une pratique acceptable, surtout chez une minorité de patientes ne pouvant pas tolérer les autres régimes de chimiothérapie à cause de leur état général, de leur âge ou d'une condition cardiaque précaire, et compte tenu de la commodité d'un régime oral et du profil avantageux d'effets indésirables de la capécitabine (recommandation de grade B).

6. RÉFÉRENCES

1. Esteva FJ, Valero V, Pusztai L, Boehnke-Michaud L, Buzdar AU, Hortobagyi GN. Chemotherapy of metastatic breast cancer: what to expect in 2001 and beyond. *Oncologist*. 2001 ;6(2):133-46.
2. Institut national du cancer du Canada. Statistiques canadiennes sur le cancer 2005. Toronto, Canada: 2005.
3. Esteva FJ, Hortobagyi GN. Adjuvant systemic therapy for primary breast cancer. *Surg.Clin.North Am.* 1999 ;79(5):1075-90.
4. Marty M, Espie M, Cottu PH, Cuvier C, Lerebours F. Optimizing chemotherapy for patients with advanced breast cancer. *Oncology* 1999 ; 57 Suppl 1:21-6.
5. Jones L, Hawkins N, Westwood M, Wright K, Richardson G, Riemsma R. Systematic review of the clinical effectiveness and cost-effectiveness of capecitabine (Xeloda) for locally advanced and/or metastatic breast cancer. *Health Technol.Assess.* 2004 ; 8(5):iii, xiii-143.
6. Hortobagyi GN. Treatment of breast cancer. *N.Engl.J.Med.* 1998 ; 339(14):974-84.
7. Perez EA. Current management of metastatic breast cancer. *Semin.Oncol.* 1999 ; 26(4 Suppl 12):1-10.
8. Blum JL. The role of capecitabine, an oral, enzymatically activated fluoropyrimidine, in the treatment of metastatic breast cancer. *Oncologist*. 2001 ; 6(1):56-64.
9. Friedrich M, Diesing D, Villena-Heinsen C, Felberbaum R, Kolberg HC, Diedrich K. Taxanes in the first-line chemotherapy of metastatic breast cancer: review. *Eur.J.Gynaecol.Oncol.* 2004 ; 25(1):66-70.
10. Bernard-Marty C, Cardoso F, Piccart MJ. Facts and controversies in systemic treatment of metastatic breast cancer. *Oncologist*. 2004 ; 9(6):617-32.
11. Biganzoli L, Minisini A, Aapro M, Di Leo A. Chemotherapy for metastatic breast cancer. *Curr.Opin.Obstet.Gynecol.* 2004 ; 16(1):37-41.
12. Findlay BP, Walker-Dilks C, Pritchard K, the Breast Cancer Disease Site Group and the Systemic Treatment Disease Site Group. Epirubicine, as a single agent or in combination, for metastatic breast cancer. Practice guideline report # 1-6. Cancer Care Ontario Program in Evidence-based Care 2003:15 p.
13. Verma S, Trudeau M, Pritchard K, Olivier T, and the Breast Cancer Disease Site Group. The role of the taxanes in the management of metastatic breast cancer. Practice guideline # 1-3. Cancer Care Ontario Program in Evidence-based Care 2003:31 p.

14. Breast Cancer Disease Site Group. Use of Trastuzumab (Herceptin) in Metastatic Breast Cancer. Evidence Summary Report # 1-15. Cancer Care Ontario Program in Evidence-based Care 2002:23 p.
15. Breast Cancer Disease Site Group. Vinorelbine in Stage IV Breast Cancer. Evidence Summary # 1-4. Cancer Care Ontario Program in Evidence-based Care 2003:10 p.
16. Leonard RC. Oral fluoropyrimidines among the new drugs for patients with metastatic breast cancer. *Br.J.Cancer* 2001 ; 84(11):1437-42.
17. National Cancer Institute. Breast cancer (PDQ) : Treatment. www.cancer.gov, consulté en ligne le 28 juillet 2004.
18. Rivera E. Liposomal anthracyclines in metastatic breast cancer: clinical update. *Oncologist*. 2003 ; 8 Suppl 2:3-9.
19. National Comprehensive Cancer Network. Breast cancer. Clinical practice guidelines in oncology, v.1.2004. www.nccn.org, consulté en ligne le 4 août 2004.
20. Greenberg PA, Hortobagyi GN, Smith TL, Ziegler LD, Frye DK, Buzdar AU. Long-term follow-up of patients with complete remission following combination chemotherapy for metastatic breast cancer. *J.Clin.Oncol.* 1996 ; 14(8):2197-205.
21. Carney WP, Neumann R, Lipton A, Leitzel K, Ali S, Price CP. Potential clinical utility of serum HER-2/neu oncoprotein concentrations in patients with breast cancer. *Clin.Chem.* 2003 ; 49(10):1579-98.
22. Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, Fuchs H, Paton V, Bajamonde A et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N.Engl.J.Med.* 2001 ; 344(11):783-92.
23. Schilsky RL. Pharmacology and clinical status of capecitabine. *Oncology (Huntingt)* 2000 ; 14(9):1297-306.
24. Ishikawa T, Utoh M, Sawada N, Nishida M, Fukase Y, Sekiguchi F et al. Tumor selective delivery of 5-fluorouracil by capecitabine, a new oral fluoropyrimidine carbamate, in human cancer xenografts. *Biochem.Pharmacol.* 1998 ; 55(7):1091-7.
25. Mackean M, Planting A, Twelves C, Schellens J, Allman D, Osterwalder B et al. Phase I and pharmacologic study of intermittent twice-daily oral therapy with capecitabine in patients with advanced and/or metastatic cancer. *J.Clin.Oncol.* 1998 ; 16(9):2977-85.
26. Miwa M, Ura M, Nishida M, Sawada N, Ishikawa T, Mori K et al. Design of a novel oral fluoropyrimidine carbamate, capecitabine, which generates 5-fluorouracil selectively in tumours by enzymes concentrated in human liver and cancer tissue. *Eur.J.Cancer* 1998 ; 34(8):1274-81.

27. Schuller J, Cassidy J, Dumont E, Roos B, Durston S, Banken L et al. Preferential activation of capecitabine in tumor following oral administration to colorectal cancer patients. *Cancer Chemother.Pharmacol.* 2000 ; 45(4):291-7.
28. O'Shaughnessy JA, Blum J, Moiseyenko V, Jones SE, Miles D, Bell D et al. Randomized, open-label, phase II trial of oral capecitabine (Xeloda) vs. a reference arm of intravenous CMF (cyclophosphamide, methotrexate and 5-fluorouracil) as first-line therapy for advanced/metastatic breast cancer. *Ann.Oncol.* 2001 ; 12(9):1247-54.
29. Blum JL, Jones SE, Buzdar AU, LoRusso PM, Kuter I, Vogel C et al. Multicenter phase II study of capecitabine in paclitaxel-refractory metastatic breast cancer. *J.Clin.Oncol.* 1999 ; 17(2):485-93.
30. Blum JL, Dieras V, Lo Russo PM, Horton J, Rutman O, Buzdar A et al. Multicenter, Phase II study of capecitabine in taxane-pretreated metastatic breast carcinoma patients. *Cancer* 2001 ; 92(7):1759-68.
31. Reichardt P, von Minckwitz G, Thuss-Patience PC, Jonat W, Kolbl H, Janicke F et al. Multicenter phase II study of oral capecitabine (Xeloda(")) in patients with metastatic breast cancer relapsing after treatment with a taxane-containing therapy. *Ann.Oncol.* 2003 ; 14(8):1227-33.
32. Talbot DC, Moiseyenko V, Van Belle S, O'Reilly SM, Alba CE, Ackland S et al. Randomised, phase II trial comparing oral capecitabine (Xeloda) with paclitaxel in patients with metastatic/advanced breast cancer pretreated with anthracyclines. *Br.J.Cancer* 2002 ; 86(9):1367-72.
33. Fumoleau P, Largillier R, Clippe C, Dieras V, Orfeuvre H, Lesimple T et al. Multicentre, phase II study evaluating capecitabine monotherapy in patients with anthracycline- and taxane-pretreated metastatic breast cancer. *Eur.J.Cancer* 2004 ; 40(4):536-42.
34. Wist EA, Sommer HH, Ostenstad B, Risberg T, Bremnes Y, Mjaaland I. Oral capecitabine in anthracycline- and taxane-pretreated advanced/metastatic breast cancer. *Acta Oncol.* 2004 ; 43(2):186-9.
35. Pierga JY, Fumoleau P, Brewer Y, Zelek L, Martin D, Turpin FL et al. Efficacy and safety of single agent capecitabine in pretreated metastatic breast cancer patients from the French compassionate use program. *Breast Cancer Res.Treat.* 2004 ; 88(2):117-29.
36. Jakob A, Bokemeyer C, Knop S, Schupp M, Mayer F, Kanz L. Capecitabine in patients with breast cancer relapsing after high-dose chemotherapy plus autologous peripheral stem cell transplantation--a phase II study. *Anticancer Drugs* 2002 ; 13(4):405-10.
37. Miller KD, Chap LI, Holmes FA, Cobleigh MA, Marcom PK, Fehrenbacher L et al. Randomized phase III trial of capecitabine compared with bevacizumab plus capecitabine in patients with previously treated metastatic breast cancer. *J.Clin.Oncol.* 2005 ; 23(4):792-9.

38. Minea LN, Stanculeanu DL, Cringeanu A, Anghel RM. Capecitabine monotherapy for elderly patients with metastatic breast cancer. *Proc.Am.Soc.Clin.Oncol.* 2004 ; 23:abstract 797.
39. Sezgin VC, Sanli UA, Karabulut B, Uslu R, Muezzinoglu GG, Ozdemir N et al. Capecitabine (X) monotherapy in patients (pts) with pretreated metastatic breast cancer (MBC) : Is response correlated to cerbB-2 expression ? *Proc.Am.Soc.Clin.Oncol.* 2004 ; 23:abstract 760.
40. Chu D, Li W, Liu J. Capecitabine is effective and very well tolerated in Chinese patients with pretreated advanced or relapsed breast carcinoma. *Proc.Am.Soc.Clin.Oncol.* 2003 ; 22:abstract 238.
41. Longo F, Magnolfi E, Borgomastro A, Gemma D, Salerno M, Alida Ciorra A et al. Capecitabine (X) in elderly patients (pts) with hormone-refractory metastatic breast cancer (MBC). *Proc.Am.Soc.Clin.Oncol.* 2004;23:abstract 839.
42. Clemons MJ, Verma S, Leung V, Dranitsaris G, Shalaby I, Oldfield S et al. Palliative chemotherapy with vinorelbine or capecitabine in women with anthracycline and taxane refractory metastatic breast cancer. *Proc.Am.Soc.Clin.Oncol.* 2004 ; 23:abstract 773.
43. Lago S, Ribeiro R, Cabral S, Guimaraes R, Letchakoski G, Perdicaris M et al. Quality of life (QoL) in metastatic breast cancer patients (MBC) taking capecitabine. *Proc.Am.Soc.Clin.Oncol.* 2003 ; 22:abstract 2994.
44. Segalla JGM, Oliveira CT, Lago S, Cabral S, Ribeiro R, Perdicaris M et al. Effect of capecitabine (X) on quality of life (QoL) in patients (pts) with metastatic breast cancer (MBC). *Proc.Am.Soc.Clin.Oncol.* 2004 ; 23:abstract 8130.
45. O'Shaughnessy J, Miles D, Vukelja S, Moiseyenko V, Ayoub JP, Cervantes G et al. Superior survival with capecitabine plus docetaxel combination therapy in anthracycline-pretreated patients with advanced breast cancer: phase III trial results. *J.Clin.Oncol.* 2002 ; 20(12):2812-23.
46. Miles D, Vukelja S, Moiseyenko V, Cervantes G, Mauriac L, Van Hazel G et al. Survival benefit with capecitabine/docetaxel versus docetaxel alone: analysis of therapy in a randomized phase III trial. *Clin.Breast Cancer* 2004 ; 5(4):273-8.
47. Venturini M, Durando A, Garrone O, Colozza MA, Contu A, Stevani I et al. Capecitabine in combination with docetaxel and epirubicin in patients with previously untreated, advanced breast carcinoma. *Cancer* 2003 ; 97(5):1174-80.
48. Gradishar WJ, Meza LA, Amin B, Samid D, Hill T, Chen YM et al. Capecitabine plus paclitaxel as front-line combination therapy for metastatic breast cancer: a multicenter phase II study. *J.Clin.Oncol.* 2004 ; 22(12):2321-7.
49. Batista N, Perez-Manga G, Constenla M, Ruiz A, Carabantes F, Castellanos J et al. Phase II study of capecitabine in combination with paclitaxel in patients with anthracycline-pretreated advanced/metastatic breast cancer. *Br.J.Cancer* 2004 ; 90(9):1740-6.

50. Ahn JH, Kim SB, Kim TW, Ahn SH, Kim SM, Park JM et al. Capecitabine and vinorelbine in patients with metastatic breast cancer previously treated with anthracycline and taxane. *J.Korean Med.Sci.* 2004 ; 19(4):547-53.
51. Llorca C, Mayordomo J, Adrover E, Alvarez I, Madronal C, Burillo M et al. Activity and safety of biweekly docetaxel plus capecitabine as first-line treatment for patients with metastatic breast cancer. *Proc.Am.Soc.Clin.Oncol.* 2004 ; 23:abstract 788.
52. Chun JH, Lee HG, Lee ES, Kim E, Oh JH, Ro J. Frontline docetaxel (T) / capecitabine (X) combination therapy in patients (pts) with metastatic breast cancer (MBC) : a phase II study. *Proc.Am.Soc.Clin.Oncol.* 2004;23:abstract 778.
53. Ghosn M, Farhat F, Kattan J, His P, Gasmi J. Final results of a phase II study of vinorelbine in combination with capecitabine as first line chemotherapy for metastatic breast cancer (MBC). *Proc.Am.Soc.Clin.Oncol.* 2003 ; 22:abstract 270.
54. Xu B, Tian L, Wu Q, Zhou M, Wang H, Tong Z et al. Capecitabine (X) combined with vinorelbine (V) in Chinese patients (pts) with metastatic breast cancer (MBC). *Proc.Am.Soc.Clin.Oncol.* 2004 ; 23:abstract 741.
55. Estevez LG, Batista N, Sanchez-Rovira P, Velasco A, Domine M, Lobo F et al. Phase II study with the combination of capecitabine (C) and vinorelbine (V) in metastatic breast cancer (MBC) previously treated with anthracyclines and taxanes. *Proc.Am.Soc.Clin.Oncol.* 2004 ; 23:abstract 748.
56. Stuart N, Bishop JL, Johnson SRD, Smith IE, O'Brien M, Whipp EC et al. Vinorelbine and capecitabine (VX) for advanced breast cancer - a phase II study showing good activity and potential for further development. *Proc.Am.Soc.Clin.Oncol.* 2003 ; 22:abstract 183.
57. Ghosn M, Chahine G, Kattan J, Farhat F, Nasr F, Moukaddem W et al. Phase II study of sequential administration of vinorelbine - capecitabine combination followed by weekly docetaxel as first line chemotherapy for advanced breast cancer. *Proc.Am.Soc.Clin.Oncol.* 2004 ; 23:abstract 817.
58. Rabinowitz MJ, Mangalik A, Lee FC, Cathcart C, Verschraegen C, Rabinowitz I. Phase I/II study of carboplatin, vinorelbine and capecitabine in metastatic breast cancer. *Proc.Am.Soc.Clin.Oncol.* 2004 ; 23:abstract 722.
59. Gebbia N, Fulfaro F, Badalamenti G, Arcara C, Cicero G, Rinaldi G et al. A phase 2 study of oxaliplatin (O) - capecitabine (C) chemotherapy in metastatic breast cancer (MBC) patients pretreated with anthracyclines and taxanes. *Proc.Am.Soc.Clin.Oncol.* 2004;23:abstract 705.
60. Andres R, Mayordomo JI, Isla D, Yubero A, Saenz A, Alvarez I et al. Capecitabine plus gemcitabine is an active combination for patients with metastatic breast cancer refractory to anthracyclines and taxanes. *Proc.Am.Soc.Clin.Oncol.* 2003 ; 22:abstract 356.

61. Ahn JH, Kim SB, Ahn SH, Kim SM, Park JM, Lee JS et al. Phase II study of capecitabine and vinorelbine in anthracycline and taxane pretreated breast cancer patients : final results. *Proc.Am.Soc.Clin.Oncol.* 2003 ; 22:abstract 216.
62. Bashey A, Sundaram S, Corringham S, Jones V, Lancaster D, Silva-Gietzen J et al. Use of capecitabine as first-line therapy in patients with metastatic breast cancer relapsing after high-dose chemotherapy and autologous stem cell support. *Clin.Oncol.(R.Coll.Radiol.)* 2001 ; 13(6):434-7.
63. Mackey JR, Tonkin KS, Koski SL, Scarfe AG, Smylie MG, Joy AA et al. Final results of a phase II clinical trial of weekly docetaxel in combination with capecitabine in anthracycline-pretreated metastatic breast cancer. *Clin.Breast Cancer* 2004;5(4):287-92.
64. Hillan KJ, Koeppen HKW, Tobin P, Pham T, Landon TH, Miller KD et al. The role of VEGF expression in response to bevacizumab plus capecitabine in metastatic breast cancer (MBC). *Proc.Am.Soc.Clin.Oncol.* 2003 ; 22:abstract 766.
65. Bauer-Kosinska B, Glogowska I, Lemanska I, Pienkowski T. Capecitabine monotherapy in the treatment of patients with chemotherapy pre-treated metastatic breast cancer. *Proc.Am.Soc.Clin.Oncol.* 2003 ; 22:abstract 320.
66. Ahlgren J, Lidbrink E, Lind B, Malmberg L, Soderberg M, Carlsson L et al. Phase II study of epirubicin, cisplatin and capecitabine as neo-adjuvant chemotherapy in women with locally advanced or inflammatory breast cancer. *Proc.Am.Soc.Clin.Oncol.* 2003;22:abstract 107.
67. Jones RJ, Trigo J, Derosa F, Brennscheidt U, Rakhit A, Wright T et al. A phase IB study of erlotinib plus capecitabine and docetaxel in metastatic breast cancer (MBC). *Proc.Am.Soc.Clin.Oncol.* 2003 ; 22:abstract 180.
68. Largillier R, Etienne MC, Morlot P, Renee N, Ferrero JM, Foa C et al. Prospective analysis of dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD) activity for predicting capecitabine-related toxicities in metastatic breast cancer patients. *Proc.Am.Soc.Clin.Oncol.* 2003;22:abstract 538.
69. Gligorov J, Beerblock K, Selle F, Avenin D, Estes A, Saavedra A et al. Capecitabine and oral vinorelbine in metastatic breast cancer : preliminary experience. *Proc.Am.Soc.Clin.Oncol.* 2003 ; 22:abstract 351.
70. Toi M, Ohno S. The role of thymidine phosphorylase (TP) in choosing FU/capecitabine chemotherapy. *Proc.Am.Soc.Clin.Oncol.* 2003 ; 22:abstract 137.
71. Karvellas CJ, Sawyer M, Hamilton M, Mackey JR. The effect of capecitabine on mean corpuscular volume in patients with metastatic breast cancer. *Proc.Am.Soc.Clin.Oncol.* 2003 ; 22:abstract 192.
72. von Minckwitz G, Raab G, Blohmer JU, Gerber B, Loehr A, Costa SD et al. Primary chemotherapy adapted on in-vivo-chemosensitivity in patients with primary breast cancer. The pilot GEPARTRIO-study. *Proc.Am.Soc.Clin.Oncol.* 2003 ; 22:85.

73. Torrecillas L, Cortes P, Tokunaga J, Aguilar C, Palomo A, Martignon L et al. Capecitabine monotherapy or combined with taxanes : early results in quality of life in patients with metastatic breast cancer. *Proc.Am.Soc.Clin.Oncol.* 2003 ; 22:abstract 3011.
74. Aggarwal S. Capecitabine : efficacy in advanced breast cancer. *Proc.Am.Soc.Clin.Oncol.* 2004 ; 23:abstract 827.
75. Vaid AK, Sachin G, Doval DC, Talwar V, Shrestha S, Pavithran K et al. Capecitabine : single institution experience from North India in metastatic breast cancer. *Proc.Am.Soc.Clin.Oncol.* 2004 ; 23:abstract 815.
76. Venturini M, Catzeddu T, Del Mastro L, Bighin C, Maggi E, Clavarezza M et al. Erlotinib given sequentially to capecitabine and vinorelbine as first-second line chemotherapy in metastatic breast cancer patients. A dose finding study. *Proc.Am.Soc.Clin.Oncol.* 2004 ; 23:abstract 834.
77. Lara R, Mayordomo JI, Modolell A, Burillo M, Sanz J, Murillo L et al. Feasibility of adjuvant chemotherapy with doxorubicin plus docetaxel followed by sequential capecitabine in patients with node positive breast cancer. *Proc.Am.Soc.Clin.Oncol.* 2004 ; 23:abstract 782.
78. Lee HG, Lee JJ, Jung KH, Kwon Y, Shin EH, Chung KW et al. Phase III randomized trial of primary chemotherapy with doxorubicin/cyclophosphamide (AC) vs docetaxel/capecitabine (TX) for stage II/III breast cancer (BC) : interim analysis. *Proc.Am.Soc.Clin.Oncol.* 2004 ; 23:abstract 607.
79. National Institute for Clinical Excellence. Guidance on the use of capecitabine for the treatment of locally advanced or metastatic breast cancer. *Technology Appraisal* 62. 2003.
80. Tomiak E, Verma S, Trudeau M, Robinson P, and the Breast Cancer Disease Site Group. Capecitabine in stage IV breast cancer. Practice guideline report # 1-16. *Cancer Care Ontario Program in Evidence-based Care* 2003:17 p.
81. Tomiak E, Verma S, Levine M, Pritchard K, Sawka C, the Breast Cancer Disease Site Group. Use of capecitabine in stage IV breast cancer. Evidence summary report No. 1-16. *Cancer Care Ontario Program in Evidence-based Care* 2001:10 p.
82. Paridaens R, Biganzoli L, Bruning P, Klijn JG, Gamucci T, Houston S et al. Paclitaxel versus doxorubicin as first-line single-agent chemotherapy for metastatic breast cancer: a European Organization for Research and Treatment of Cancer Randomized Study with cross-over. *J.Clin.Oncol.* 2000 ; 18(4):724-33.
83. Chan S, Friedrichs K, Noel D, Pinter T, Van Belle S, Vorobiof D et al. Prospective randomized trial of docetaxel versus doxorubicin in patients with metastatic breast cancer. *J.Clin.Oncol.* 1999;17(8):2341-54.
84. Régie de l'assurance maladie du Québec. Liste des médicaments d'exception et des indications reconnues pour le paiement. www.ramq.gouv.qc.ca, consulté en ligne le 13 août 2004.

85. Ejlertsen B, Mouridsen HT, Langkjer ST, Andersen J, Sjostrom J, Kjaer M. Phase III study of intravenous vinorelbine in combination with epirubicin versus epirubicin alone in patients with advanced breast cancer: a Scandinavian Breast Group Trial (SBG9403). *J.Clin.Oncol.* 2004 ; 22(12):2313-20.
86. Farquhar C, Bassler R, Hetrick S, Lethaby A, Marjoribanks J. High dose chemotherapy and autologous bone marrow or stem cell transplantation versus conventional chemotherapy for women with metastatic breast cancer. *Cochrane.Database.Syst.Rev.* 2003(1):CD003142.

ANNEXE I : Niveaux de données probantes et échelle de recommandations

Niveaux de données probantes*

Niveau	Type de preuve
I	Preuve obtenue par méta-analyse de multiples essais cliniques, contrôlés et bien conçus. Essais avec répartition aléatoire (randomisés) présentant un faible taux de résultats faussement positifs et faussement négatifs (puissance élevée).
II	Preuve obtenue au moyen d'au moins un essai expérimental bien conçu. Essai avec répartition aléatoire présentant un taux élevé de résultats faussement positifs ou négatifs (faible puissance).
III	Preuve obtenue au moyen d'essais quasi-expérimentaux bien conçus tels, essais sans répartition aléatoire (non-randomisés), avec simple témoin, avant-après, de cohortes, chronologiques, ou encore essais cas-témoins appariés.
IV	Preuve obtenue au moyen d'essais observationnels bien conçus tels essais comparatifs et descriptifs corrélatifs ainsi qu'études de cas.
V	Preuve issue de rapport de cas et d'exemples cliniques.

Échelle de recommandations*

Grade	Recommandation
A	Preuves de type I ou observations concordantes provenant de multiples essais de types II, III ou IV.
B	Preuves de types II, III ou IV et observations généralement concordantes.
C	Preuves de types II, III ou IV mais observations non concordantes.
D	Peu, sinon aucune preuve empirique systématique.

*Adapté de : Cook DJ, Guyatt GH, Laupacis A et Sackett DL. Rules of evidence and clinical recommendations on the use of antithrombotic agents. Chest 1992; 102 (4 Suppl): 305S-311S.

ANNEXE II : Capécitabine en monothérapie dans le traitement du cancer du sein métastatique

Auteurs	Étude	Dosage	Nombre de patientes	Réponse tumorale	Résultats cliniques	Effets indésirables de grades 3 et 4 (>5% des cas)
O'Shaughnessy <i>et al.</i> (2001) (28)	Phase II étude randomisée 1 ^{re} intention capécitabine <i>versus</i> CMF	Capécitabine 1255 mg/m ² , b.i.d., jrs 1 à 14, cycle de 21 jrs CMF cycle de 21 jrs cyclophosphamide 600 mg/m ² , 1 fois méthotrexate 40 mg/m ² , 1 fois 5-FU 600 mg/m ² , 1 fois	62 33	RC : 5 % RP : 25 % MS : 51 % RC : 0 % RP : 16 % MS : 44 %	DR : 9,2 mois SG : 19,6 mois TTP : 4,1 mois TTF : 4,0 mois DR : nd SG : 17,2 mois TTP : 3,0 mois TTF : 3,0 mois	Grades 3 et 4 EPP (15 %) diarrhée (8 %) stomatite (8 %) nausées (7 %) Grades 3 et 4 nausées (6 %)
Minea <i>et al.</i> (2004) (38) <i>Abrégé</i>	Phase II 1 ^{re} intention femmes âgées (65 à 78 ans, médiane=70 ans)	Capécitabine 1250 mg/m ² , b.i.d., jrs 1 à 14, cycle de 21 jrs	63 (58)*	RC : 0 % RP : 27 % MS : 43 %	TTP : 3,5 mois	(n=63) Grades 3 et 4 diarrhée (10 %) Grade 3 asthénie (13 %) vomissements (6 %)
Miller <i>et al.</i> (2005) (37)	Phase III après traitement avec une anthracycline et un taxane capécitabine <i>versus</i> capécitabine + bevacizumab	Capécitabine 1250 mg/m ² , b.i.d., jrs 1 à 14, cycle de 21 jrs	230	RC + RP : 9 % MS : nd	DR : 7,6 mois SG : 14,5 mois TTP : 4,17 mois	Grade 4 aucun Grade 3 EPP (24 %) diarrhée (11 %)
Longo <i>et al.</i> (2004) (41) <i>Abrégé</i>	Phase II cancer hormono- résistant, femmes âgées (68 à 73 ans, médiane=70ans)	Capécitabine 1000 mg/m ² , b.i.d., jrs 1 à 14, cycle de 21 jrs	18	RC : 0 % RP : 28 % MS : 44 % ↓ CEA et/ou CA 15.3 : 56 %	nd	Grade 3 mucosite (7 %) EPP (7 %)
Blum <i>et al.</i> (1999) (29)	Phase II cancer résistant au paclitaxel	Capécitabine 1255 mg/m ² , b.i.d., jrs 1 à 14, cycle de 21 jrs	162 (135)*	RC : 2 % RP : 18 % MS : 40 %	SG : 12,8 mois DR : 8,1 mois TTP : 93 jours	Grades 3 et 4 diarrhée (14 %) élévation de la bilirubine totale (12 %) EPP (10 %) fatigue (7 %)

Auteurs	Étude	Dosage	Nombre de patientes	Réponse tumorale	Résultats cliniques	Effets indésirables de grades 3 et 4 (>5% des cas)
Blum <i>et al.</i> (2001) (30)	Phase II cancer du sein réfractaire aux taxanes (paclitaxel ou docétaxel)	Capécitabine 1255 mg/m ² , b.i.d., jrs 1 à 14, cycle de 21 jrs	74 paclitaxel : 47 docétaxel : 27	<u>Total</u> RC+RP : 26 % MS : 31 % <u>paclitaxel</u> RC+RP : 27 % MS : 32 % <u>docétaxel</u> RC+RP : 20 % MS : 28 %	SG: 12,2 mois DR: 8,3 mois TTP: 3,2 mois TTF: 3,2 mois	Grades 3 EPP (22 %) diarrhée (16 %) stomatite (12 %) nausées (10 %) fatigue (8 %) déshydratation (7 %)
Reichardt <i>et al.</i> (2003) (31)	Phase II rechute après traitement avec des taxanes (93 % avaient aussi été traité avec des anthracyclines)	Capécitabine 1250 mg/m ² , b.i.d., jrs 1 à 14, cycle de 21 jrs	136	RC : 1 % RP : 14 % MS : 46 %	SG : 10,1 mois DR : 7,5 mois TTP : 3,5 mois	Grades 3 et 4 EPP (13 %) diarrhée (8 %)
Talbot <i>et al.</i> (2002) (32)	Phase II étude randomisée, traitement antérieur avec anthracyclines capécitabine <i>versus</i> paclitaxel	Capécitabine 1255 mg/m ² , b.i.d., jrs 1 à 14, cycle de 21 jrs <i>versus</i> Paclitaxel 175 mg/m ² , jr 1, cycle de 21 jrs	22 20 (19)*	RC : 14 % RP : 23 % MS : 23 % RC : 0 % RP : 26 % MS : 43 %	SG : 7,6 mois TTP : 3,0 mois SG : 9,4 mois TTP : 3,1 mois	Grade 3 nausées (9 %) vomissements (9 %) EPP (9 %) Toxicités hématologiques Grade 3 et 4 neutropénie (9 %) Grade 3 alopécie (26 %) Toxicités hématologiques Grade 4 neutropénie (26 %) Grades 3 et 4 neutropénie (53 %) Grade 3 (58 %) leucocytopenie (21 %)

Auteurs	Étude	Dosage	Nombre de patientes	Réponse tumorale	Résultats cliniques	Effets indésirables de grades 3 et 4 (>5% des cas)
Fumoleau <i>et al.</i> (2004) (33)	Phase II traitement antérieur avec anthracyclines et taxanes	Capécitabine 1250 mg/m ² , b.i.d., jrs 1 à 14, cycle de 21 jrs	126	RC : 4 % RP : 24 % MS : 35 %	SG : 15,2 mois DR : 5,9 mois TTP : 4,9 mois	Grade 4 lymphocytopénie (10 %) Grades 3 et 4 neutropénie (14 %) diarrhée (10 %) Grade 3 lymphocytopénie (48 %) EPP (21 %) hyperbilirubinémie (13 %) élévation de la phosphatase (8 %)
Wist <i>et al.</i> (2004) (34)	Phase II 3 ^e intention, après anthracyclines et taxanes	Capécitabine 1250 mg/m ² , b.i.d., jrs 1 à 14, cycle de 21 jrs	48	RC : 0 % RP : 29 % MS : 33 %	SG : 281 jrs TTP : 107 jrs	Grades 2 et 3⁵ EPP (35 %) toxicités gastro-intestinales (23 %) Toxicités hématologiques de grade 3 (6 %)
Pierga <i>et al.</i> (2004) (35)	Étude rétrospective 4 ^e intention (médiane), après taxanes, anthracyclines et vinorelbine	Capécitabine < 900 mg/m ² (11 %) 900-1125 mg/m ² (18 %) 1130-1375 mg/m ² (69 %) > 1350 mg/m ² (2 %), b.i.d., jrs 1 à 14, cycle de 21 jrs	197 (dont 2 hommes)	RC : 1 % RP : 15 % MS : 34 %	SG : 14,7 mois DR : 8,9 mois TTP : 4,8 mois	Grades 3 et 4 EPP (16 %) asthénie (9 %) neutropénie (8 %) diarrhée (7 %) leucopénie (6 %) mucosite (6 %)
Chu <i>et al.</i> (2003) (40) <i>Abrégé</i>	Phase II 2 ^e ou 3 ^e intention, après CAF et taxanes	Capécitabine 1250 mg/m ² , b.i.d., jrs 1 à 14, cycle de 21 jrs	70 (32)*	RC : 0 % RP : 25 % MS : 34 %	nd	Grades 3 et 4 Aucun

⁵ Les effets indésirables de grades 2 et 3 ont été regroupés dans l'article rapportant les résultats de l'étude.

Auteurs	Étude	Dosage	Nombre de patientes	Réponse tumorale	Résultats cliniques	Effets indésirables de grades 3 et 4 (>5% des cas)
Clemons <i>et al.</i> (2004) (42) <i>Abrégé</i>	Étude rétrospective cancer résistant aux anthracyclines et aux taxanes, vinorelbine <i>versus</i> capécitabine <i>versus</i> administration séquentielle de vinorelbine et de capécitabine	nd	82 <u>vinorelbine</u> 44 <u>capécitabine</u> 22 <u>vinorelbine puis capécitabine</u> 16	nd	SG : 102 jrs <i>versus</i> 185 jrs (p=0,054) <i>versus</i> SG : 309 jrs survie à 1 an : 16 % <i>versus</i> 23 % <i>versus</i> 44 % (p=0,078)	nd
Sezgin <i>et al.</i> (2004) (39) <i>Abrégé</i>	Phase II traitement antérieur avec anthracyclines et taxanes en adjuvant ou en métastatique	Capécitabine 1000 mg/m ² , b.i.d., jrs 1 à 14, cycle de 21 jrs	58	<u>Total</u> RC + RP : 17 % MS : nd <u>cerbB-2 ≥2+ (n=31)</u> RC + RP : 10 % MS : 45 % <u>cerbB-2 0 ou 1+ (n=22)</u> RC + RP : 32 % MS : 55 %	DR : 9,4 mois PFS : <u>Total</u> 5,0 mois <u>cerbB-2 ≥2+ (n=31)</u> 3,7 mois <u>cerbB-2 0 ou 1+ (n=22)</u> 7,4 mois (p=0,012)	Grades 3 et 4 (29 %) dont EPP (7 %)
Jakob <i>et al.</i> (2002) (36)	Phase II rechute après chimiothérapie à haute-dose et greffe autologue de cellules souches hématopoïétiques	Capécitabine 1250 mg/m ² , b.i.d., jrs 1 à 14, cycle de 21 jrs	14	RC : 7 % RP : 36 % MS :	SG : ≥ 14,4 mois DR : 7,2 mois TTP : 2,8 mois	Grade 3 (13 %) <u>Toxicités hématologiques</u> Grade 3 leucopénie (14 %)

Auteurs	Étude	Dosage	Nombre de patientes	Réponse tumorale	Résultats cliniques	Effets indésirables de grades 3 et 4 (>5% des cas)
Segalla <i>et al.</i> (2004) (44) <i>Abrégé</i>	Étude de qualité de vie traitement antérieur avec anthracyclines et taxanes	nd	529	nd	nd	nd

* Nombre de patientes chez qui la réponse était évaluable.

Légende :

RC = réponse complète ; RP = réponse partielle ; MS = maladie stable ; nd = non disponible ;

EPP = érythrodysesthésie palmo-plantaire ; b.i.d. = deux fois par jour (*bis in die*) ;

DR = durée médiane de la réponse ; SG = survie globale (médiane) ; TTP = temps médian jusqu'à la progression (*time to progression*) ; TTF = temps médian jusqu'à l'échec du traitement (*time to failure*) ; PFS : survie médiane sans progression (*progression free survival*)

ANNEXE III : Capécitabine en combinaison dans le traitement du cancer du sein métastatique

Auteurs	Étude	Dosage	Nombre de patientes	Réponse tumorale	Résultats cliniques	Effets indésirables de grades 3 et 4 (>5 % des cas)
O'Shaughnessy <i>et al.</i> (2002) (45)	Phase III Étude randomisée, combinaison de capécitabine et de docétaxel <i>versus</i> docétaxel seul après traitement avec anthracyclines	Capécitabine 1250 mg/m ² , b.i.d., jrs 1 à 14, cycle de 21 jrs Docétaxel 75 mg/m ² , jr 1, cycle de 21 jrs <i>versus</i> Docétaxel 100 mg/m ² , jr 1, cycle de 21 jrs	255 256	RC : 5 % [‡] RP : 37 % MS : 38 % RC : 4 % RP : 26 % MS : 44 %	SG : 14,5 mois <i>versus</i> 11,5 mois (HR=0,775, p=0,0126) DR : 7,3 mois <i>versus</i> 7,0 mois TTP : 6,1 mois <i>versus</i> 4,2 mois (HR=0,652, p=0,0001) TTF : 4,0 mois <i>versus</i> 2,8 mois (p=0,0002)	(n=251) Grade 4 neutropénie fébrile (13 %) neutropénie (11 %) Grade 3 EPP (24 %) stomatite (17 %) diarrhée (14 %) fatigue/asthénie (8 %) alopécie (6 %) nausées (6 %) (n=255) Grade 4 neutropénie fébrile (16 %) neutropénie (12 %) Grade 3 fatigue/asthénie (11 %) alopécie (7 %)
Llorca <i>et al.</i> (2004) (51) <i>Abrégé</i>	Phase II Combinaison de capécitabine et de docétaxel, 1 ^{re} intention	Capécitabine 750 mg/m ² , b.i.d., jrs 1 à 10, cycle de 14 jrs Docétaxel 50 mg/m ² , jr 1, cycle de 14 jrs	37 (26)*	RC : 15 % RP : 46 % MS : 15 %	nd	Grades 3 et 4 désordres unguéaux (13 %) neutropénie (8 %) stomatite (8 %)
Chun <i>et al.</i> (2004) (52) <i>Abrégé</i>	Phase II Combinaison de capécitabine et de docétaxel, traitement antérieur avec anthracyclines (26 %) ou CMF (70 %)	Capécitabine 1000 mg/m ² , b.i.d., jrs 1 à 14, cycle de 21 jrs Docétaxel 75 mg/m ² , jr 1, cycle de 21 jrs	36	RC : 8 % RP : 47 % MS : nd	DR : 31 semaines TTP : 35 semaines	Grades 3 et 4 neutropénie (78 %) Grade 3 EPP (11 %)

Auteurs	Étude	Dosage	Nombre de patientes	Réponse tumorale	Résultats cliniques	Effets indésirables de grades 3 et 4 (>5 % des cas)
Miller <i>et al.</i> (2005) (37)	Phase III après traitement avec une anthracycline et un taxane capécitabine <i>versus</i> capécitabine + bevacizumab	Capécitabine 1250 mg/m ² , b.i.d., jrs 1 à 14, cycle de 21 jrs Bevacizumab 15 mg/kg, jr 1, cycle de 21 jrs	232	RC + RP : 20 % MS : nd	DR : 5,0 mois SG : 15,1 mois TTP : 4,86 mois	Grade 4 aucun Grade 3 EPP (28 %) hypertension (18 %) diarrhée (12 %)
Venturini <i>et al.</i> (2003) (47)	Phase II Combinaison de capécitabine, de docétaxel et d'épirubicine en 1 ^{re} intention	Capécitabine 1000 mg/m ² , b.i.d., jrs 1 à 14, cycle de 21 jrs Docétaxel 75 mg/m ² (perfusion 1h), jr 1, cycle de 21 jrs Épirubicine 75 mg/m ² (i.v. bolus), jr 1, cycle de 21 jrs	67 stade III 34 (33)* stade IV 33	Total RC : 21 % RP : 61 % MS : 12 % <u>stade III</u> RC : 29 % RP : 68 % MS : 0 % <u>stade IV</u> RC : 12 % RP : 55 % MS : 24 %	nd	Grades 3 et 4 neutropénie (51 %) leucopénie (37 %) lymphocytopénie (21 %) neutropénie fébrile (16 %)
Gradishar <i>et al.</i> (2004) (48)	Phase II Combinaison de capécitabine et de paclitaxel, 1 ^{re} intention	Capécitabine 825 mg/m ² , b.i.d., jrs 1 à 14, cycle de 21 jrs Paclitaxel 175 mg/m ² , jr 1, cycle de 21 jrs	47	RC : 15 % RP : 36 % MS : ≥ 180 jrs 19 % < 180 jrs 11 %	SG : 29,9 mois DR : 12,6 mois TTP : 10,6 mois	Grades 3 et 4 neutropénie (15 %) alopécie (13 %) EPP (11 %) fatigue (9 %) dyspnée (9 %) paresthésie (6 %) neuropathie périphérique (6 %) Paramètres de laboratoire (>10 % des patients) Grades 3 et 4 (68 %) hyperglycémie (28 %) lymphopénie (23 %)
Batista <i>et al.</i> (2004) (49)	Phase II Combinaison de capécitabine et de paclitaxel, après traitements aux anthracyclines	Capécitabine 1000 mg/m ² , b.i.d., jrs 1 à 14, cycle de 21 jrs Paclitaxel 175 mg/m ² , jr 1, cycle de 21 jrs	73	RC : 11 % RP : 41 % MS : 29 %	SG : 16,5 mois TTP : 8,1 mois	Grades 3 et 4 alopécie (22 %) lymphocytopénie (14 %) neutropénie (12 %) EPP (11 %)

Auteurs	Étude	Dosage	Nombre de patientes	Réponse tumorale	Résultats cliniques	Effets indésirables de grades 3 et 4 (>5 % des cas)
Ahn <i>et al.</i> (2004) (50)	Phase II Combinaison de capécitabine et de vinorelbine après traitements aux anthracyclines et aux taxanes	Capécitabine 1250 mg/m ² , b.i.d., jrs 1 à 14, cycle de 21 jrs Vinorelbine 25 mg/m ² , jrs 1 et 8, cycle de 21 jrs	44	RC : 2 % RP : 48 % MS : 20 %	SG : 17 mois DR : 6,0 mois PFS : 5,3 mois	Grade 3 neutropénie (27 % des cycles)
Ghosn <i>et al.</i> (2003) (53) <i>Abrégé</i>	Phase II Combinaison de capécitabine et de vinorelbine, 1 ^{re} intention	Capécitabine 825 mg/m ² , b.i.d., jrs 1 à 14, cycle de 21 jrs Vinorelbine 25 mg/m ² , jrs 1 et 8, cycle de 21 jrs	30	RC : 7 % RP : 63 % MS : 20 %	PFS : 9,3 mois	Grades 3 et 4 neutropénie (13 %)
Xu <i>et al.</i> (2004) (54) <i>Abrégé</i>	Phase II Combinaison de capécitabine et de vinorelbine après traitements aux anthracyclines (67 %) ou aux taxanes (paclitaxel (36 %) ou docétaxel (28 %)), cohorte de Chinoises	Capécitabine 1000 mg/m ² , b.i.d., jrs 1 à 14, cycle de 21 jrs Vinorelbine 25 mg/m ² , jrs 1 et 8, cycle de 21 jrs	50 (23)*	RC : 0 % RP : 44 % MS : 26 %	nd	(n=36) Grade 4 leucopénie (8 %) Grade 3 leucopénie (14 %)
Estevez <i>et al.</i> (2004) (55) <i>Abrégé</i>	Phase II Combinaison de capécitabine et de vinorelbine, traitement antérieur avec anthracyclines et taxanes, 1 ^{re} (20%) ou 2 ^e (80%) intention	Capécitabine 1000 mg/m ² , b.i.d., jrs 1 à 14, cycle de 21 jrs Vinorelbine 25 mg/m ² , jrs 1 et 8, cycle de 21 jrs	15 (10)*	RC : 20 % RP : 30 % MS : 20 %	nd	(n=15) Grades 3 et 4 neutropénie (53 %) nausées et vomissements (33 %) leucopénie (13 %) EPP (13 %) thrombocytopénie (7 %)
Stuart <i>et al.</i> (2003) (56) <i>Abrégé</i>	Phase II Combinaison de capécitabine et de vinorelbine après anthracycline (88%) ou antracenedione (12%) et taxanes (21%)	Capécitabine 1000 mg/m ² , b.i.d., jrs 1 à 14, cycle de 21 jrs Vinorelbine 25 mg/m ² , jrs 1 et 8, cycle de 21 jrs	52† (28)*	RC + RP : 40 % MS : 7 %	nd	Grades 3 et 4 diarrhée (11 %) nausées et vomissements (7 %)

Auteurs	Étude	Dosage	Nombre de patientes	Réponse tumorale	Résultats cliniques	Effets indésirables de grades 3 et 4 (>5 % des cas)
Ghosn <i>et al.</i> (2004) (57) <i>Abrégé</i>	Phase II Combinaison de vinorelbine et de capécitabine suivie (administration séquentielle) de docétaxel, 1 ^{re} intention	Capécitabine 825 mg/m ² , b.i.d., jrs 1 à 14, cycle de 21 jrs Vinorelbine 25 mg/m ² , jrs 1 et 8, cycle de 21 jrs Docétaxel 25 mg/m ² , 1 fois par sem. pendant 12 sem.	42 (30)*	RC : 3 % RP : 77 % MS : 10 %	nd	(n=36) Grades 3 et 4 neutropénie (14 %) neutropénie fébrile (8 %)
Rabinowitz <i>et al.</i> (2004) (58) <i>Abrégé</i>	Phase I/II Combinaison de capécitabine, carboplatine et vinorelbine, traitement antérieur avec anthracyclines et taxanes	Capécitabine 750 mg/m ² , b.i.d., jrs 1 à 14, cycle de 21 jrs Vinorelbine 25 mg/m ² , jrs 1 et 8, cycle de 21 jrs Carboplatine 300 mg/m ² , jr 1, cycle de 21 jrs	25	RC : 16 % RP : 48 % MS : 20 %	survie moyenne : 16,3 mois survie à 1 an : 60 % PFS : 7,1 mois	1 décès (4%) Grades 3 et 4 neutropénie fébrile (16 %) mucosite (8 %)
Gebbia <i>et al.</i> (2004) (59) <i>Abrégé</i>	Phase II Combinaison de capécitabine et d'oxaliplatine, traitement antérieur avec anthracyclines et taxanes	Capécitabine 1000 mg/m ² , b.i.d., jrs 1 à 14, cycle de 21 jrs Oxaliplatine 130 mg/m ² (perfusion 2h), jr 1, cycle de 21 jrs	18 (15)*	RC : 7 % RP : 27 % MS : 27 %	SG : 11,5 mois TTP : 5,5 mois	Grade 3 neutropénie (13 %) neuropathie périphérique (13 %) thrombocytopénie (7 %)
Andres <i>et al.</i> (2003) (60) <i>Abrégé</i>	Phase II Combinaison de capécitabine et de gemcitabine, cancer résistant aux anthracyclines (83 %) ou aux taxanes (83%)	Capécitabine 1250 mg/m ² , b.i.d., jrs 1 à 14, cycle de 21 jrs Gemcitabine 2000 mg/m ² , jr 1, cycle de 21 jrs	23	RC : 0 % RP : 52 % MS : 17 %	SG : 361 jrs TTP : 315 jrs	Grades 3 et 4 EPP (13 %) anémie (9 %)

* Nombre de patientes chez qui la réponse était évaluable.

‡ Le taux global de réponse est significativement plus élevé chez les patientes recevant la combinaison de capécitabine et de docétaxel (42 % (IC 95 % : 36-48 %) par rapport à celles recevant uniquement le docétaxel (30 % (IC 95 % : 24-36 %)) (p = 0,006).

† 80 patientes ont été recrutées dans l'étude de Stuart *et al.* mais les données préliminaires présentées à l'ASCO 2003 ne réfèrent qu'à 52 d'entre elles.

Légende :

RC = réponse complète ; RP = réponse partielle ; MS = maladie stable ; nd = non disponible ;

EPP = érythrodysesthésie palmo-plantaire ; b.i.d. = deux fois par jour (*bis in die*) ;

DR = durée médiane de la réponse ; SG = survie globale (médiane) ; TTP = temps médian jusqu'à la progression (*time to progression*) ; TTF = temps médian jusqu'à l'échec du traitement (*time to failure*) ; PFS : survie médiane sans progression (*progression free survival*)

ANNEXE IV : Guides d'administration et fiches de conseils aux patients

La présente section comprend le guide d'administration de la capécitabine en monothérapie et en combinaison avec le docétaxel ainsi que des feuillets d'information en français et en anglais destinés aux patients traités avec ces agents. Ces outils, préparés à l'intention des pharmaciens, sont le fruit d'une collaboration avec le Groupe d'étude en oncologie du Québec (GÉOQ) et du Regroupement des pharmaciens en oncologie de l'Association des pharmaciens d'établissements de santé (APES). Ils sont disponibles sur le site Internet du GÉOQ (www.geoq.info).



Protocole CAPÉCITABINE (Xeloda)

Regroupement des pharmaciens en oncologie

Avril 2003

Dernière mise à jour : Janvier 2005

- 1) Application thérapeutique
- 2) Guide d'administration
- 3) Guide d'ajustement posologique
- 4) Monitoring
- 5) Références

1) Applications thérapeutiques :

- Traitement du cancer du sein avancé ou métastatique après échec à un traitement comprenant une anthracycline ou un taxane ou en présence de contre-indication à ces agents.
- Visée palliative

2) Guide d'administration :

2.1 – Description du protocole :

- La capécitabine s'administre par voie orale, en 2 prises, au déjeuner et au souper, pendant 14 jours consécutifs suivis d'une période de repos de 7 jours. Cela correspond à un cycle de 21 jours.
- Nombre total de cycles : jusqu'à progression de la maladie ou toxicités importantes.



2.2 - Schéma d'administration :

Médicament	Dose	Description
Capécitabine*	2500 mg/m ² /jour (Jours 1 à 14)	<ul style="list-style-type: none"> • Par voie orale • En 2 prises • Administrer la dose dans les 30 minutes qui suivent un repas (au déjeuner et au souper) à un intervalle d'environ 12 heures. • Voir tableau #1 pour posologie
Répéter aux 21 jours		
* Protéger les comprimés de la lumière ; ne pas couper ni écraser		

Tableau I

Calcul de la dose de capécitabine en fonction de la surface corporelle ¹			
Posologie à 2500 mg/m ² /jour		Nombre de comprimés par dose (matin et soir)	
Surface corporelle (m ²)	Dose quotidienne (mg/jour)	150 mg	500 mg
1,25	3000	0	3
1,26 - 1,37	3300	1	3
1,38 - 1,51	3600	2	3
1,52 - 1,65	4000	0	4
1,66 - 1,77	4300	1	4
1,78 - 1,91	4600	2	4
1,92 - 2,05	5000	0	5
2,06 - 2,17	5300	1	5
≥ 2,18	5600	2	5

2.3 – Thérapie de support :

- **Hydratation** : aucune hydratation au préalable
- **Anti-émétiques** : Potentiel émétique faible (< 30 %)
 - *Pré-chimiothérapie* : Aucune au préalable
 - *Post-chimiothérapie* : Prochlorpérazine ou métoclopramide au besoin si nausées ou vomissements. Si nécessaire, l'administration d'un anti-émétique 30 minutes avant la prise de la capécitabine peut aider à contrôler les nausées.
- **Surveillance des mucosites** :
 - Bonne hygiène buccale (prioritaire)
 - Utilisation des gargarismes au besoin

- **Surveillance des diarrhées :**
 - Le lopéramide peut être utilisé pour contrôler la diarrhée.
- **Surveillance du syndrome palmo-plantaire :**
 - Il faut éviter de porter des chaussures ajustées et éviter les activités appliquant une pression et une friction répétitive sur les mains.
 - Dès l'apparition de symptômes, on peut administrer la pyridoxine (vitamine B6) 150 à 200 mg PO par jour.⁷
 - Une crème à base de lanoline peut aussi être appliquée sur la région affectée.⁴
- **Photosensibilité :** écran solaire (FPS > 30)

3) Guide d'ajustement posologique : ¹

L'incidence des effets secondaires de grade 3 ou 4 étant plus élevée chez les personnes âgées, il serait prudent de débiter à une dose plus faible.

Fonction rénale	<ul style="list-style-type: none"> • Cl cr 30 – 50 ml/min = 75 % de la dose • Cl cr < 30 ml/min = éviter
Fonction hépatique	<ul style="list-style-type: none"> • Aucun ajustement requis en présence d'insuffisance hépatique légère à modérée associée à des métastases hépatiques. • Il n'existe aucune donnée dans les cas d'insuffisance hépatique grave.

Toxicités hématologiques

Grade [*]	Neutrophiles (x 10 ⁹ /L)	Plaquettes (x 10 ⁹ /L)	1 ^{er} épisode (dose)†	2 ^e épisode (dose) †	3 ^e épisode (dose) †	4 ^e épisode (dose)
1	≥ 1,5	≥ 75	100 %	100 %	100 %	100 %
2	1,0 - 1,49	50 - 74,9	Retarder ¶ puis 100 %	Retarder¶ puis 75 %	Retarder¶ puis 50 %	Cesser
3	0,5 - 0,99	25 – 49,9	Retarder¶ puis 75 %	Retarder¶ puis 50 %	Cesser	Cesser
4	< 0,5	< 25	Cesser ou retarder¶ puis 50 %	Cesser	Cesser	Cesser

† : % de la dose initiale de capécitabine
 ¶: Retarder le traitement jusqu'à neutrophiles ≥ 1,5 x 10⁹/L et plaquettes ≥ 75 x 10⁹/L.

*NCI : National Cancer Institute Common Toxicity Criteria

Diarrhées

Grade*	Symptômes	1 ^{er} épisode (dose) †	2 ^e épisode (dose) †	3 ^e épisode (dose) †	4 ^e épisode (dose)
1	Augmentation de 2-3 selles/jour	100 %	100 %	100 %	100 %
2	Augmentation de 4-6 selles/jour ou selles nocturnes	Retarder [¶] puis 100 %	Retarder [¶] puis 75 %	Retarder [¶] puis 50 %	Cesser
3	Augmentation de 7-9 selles/jour ou incontinence et malabsorption	Retarder [¶] puis 75 %	Retarder [¶] puis 50 %	Cesser	Cesser
4	Augmentation de ≥ 10 selles/jour, diarrhée grossièrement sanguinolente ou besoin de soutien parentéral	Cesser ou retarder [¶] puis 50 %	Cesser	Cesser	Cesser

† : % de la dose initiale de capécitabine
 ¶: Retarder le traitement jusqu'à régression au stade 0 ou 1

*NCI : National Cancer Institute Common Toxicity Criteria

Stomatites

Grade*	Symptômes	1 ^{er} épisode (dose) †	2 ^e épisode (dose) †	3 ^e épisode (dose) †	4 ^e épisode (dose)
1	Érythème indolore	100 %	100 %	100 %	100 %
2	Érythème douloureux, œdème ou ulcères, mais capable de manger	Retarder [¶] puis 100 %	Retarder [¶] puis 75 %	Retarder [¶] puis 50 %	Cesser
3	Érythème douloureux limitant la capacité de manger	Retarder [¶] puis 75 %	Retarder [¶] puis 50 %	Cesser	Cesser
4	Déshydratation, nécrose des muqueuses ou besoin de soutien parentéral ou entéral	Cesser ou retarder [¶] puis 50 %	Cesser	Cesser	Cesser

† : % de la dose initiale de capécitabine
 ¶: Retarder le traitement jusqu'à régression au stade 0 ou 1

*NCI : National Cancer Institute Common Toxicity Criteria

**Syndrome d'érythème des mains et des pieds
(Érythème palmo-plantaire)**

Grade*	Symptômes	1 ^{er} épisode (dose) †	2 ^e épisode (dose) †	3 ^e épisode (dose) †	4 ^e épisode (dose)
1	Engourdissement, fourmillement, érythème indolore et enflure. Incommodité qui ne perturbe pas les activités normales.	100 %	100 %	100 %	100 %
2	Érythème douloureux et enflure. Incommodité qui ne perturbe pas les activités quotidiennes.	Retarder [¶] puis 100 %	Retarder [¶] puis 75 %	Retarder [¶] puis 50 %	Cesser
3	Desquamation humide, ulcération, bulles cutanées, douleur intense. Gêne importante qui empêche de travailler ou de vaquer à ses activités quotidiennes.	Retarder [¶] puis 75 %	Retarder [¶] puis 50 %	Cesser	Cesser

†: % de la dose initiale de capécitabine
¶: Retarder le traitement jusqu'à régression au stade 0 ou 1

* Critères établis selon le protocole de Roche S0114999

4) Monitoring :

4.1 - Effets indésirables :

- Compte tenu qu'il s'agit d'un traitement ambulatoire, les patients à qui l'on prescrit la capécitabine doivent être suffisamment informés pour savoir reconnaître les effets indésirables graves et savoir à quel moment il est nécessaire d'interrompre le traitement.
- **L'érythème palmo-plantaire, la diarrhée et la stomatite** sont les effets indésirables qui nécessitent le plus fréquemment l'interruption temporaire du traitement (voir guide d'ajustement posologique).
- Les **nausées** sont communes, généralement de grade 1 ou 2 et bien contrôlées avec les anti-émétiques. En cas de nausées/vomissements persistant malgré l'utilisation optimale des anti-émétiques, voir la monographie pour l'ajustement des doses.
- La **myélosuppression** est rarement associée à la capécitabine.
- Les sujets âgés (> 65 ans) sont plus sensibles aux effets indésirables du 5-FU (métabolite de la capécitabine). Une surveillance plus étroite chez ce groupe de patient est nécessaire.

- Description des principaux effets indésirables, voir tableau ³

Effets indésirables	Incidence globale %	Grade 3 et plus %*
Diarrhées	54,3	11,1
Syndrome d'érythème palmo-plantaire	56,2	9,9
Nausées	51,9	4,3
Vomissements	37,0	3,7
Stomatites	18,6	6,8

*NCI : National Cancer Institute Common Toxicity Criteria

4.2 – Interactions cliniques significatives :

- **Avec la warfarine :** augmentation de l'effet de cette dernière ; sévérité modérée (contrôle des INR plus fréquent).
- **Avec la phénytoïne :** augmentation des concentrations sériques de phénytoïne ; surveillance étroite des taux sériques de phénytoïne et des signes et symptômes de toxicité.

4.3 – Suivi de laboratoires :

- **Bilan de base initial :** FSC, AST, ALT, bilirubine totale, phosphatase alcaline, BUN, créatinine sérique.
- **Hématologique :** suivi strict avant chacun des cycles (FSC)
- **Fonction hépatique et rénale :** suivi selon l'évolution clinique

5) Références :

1. Hoffmann - La Roche Limitée. Monographie de la capécitabine (Xeloda^{MD}). Mississauga, Ontario. 2002
2. Brisson MC, Poirier M. La capécitabine (Xeloda^{MD}). Québec Pharmacie 1999; 46 (7) : 679-84.
3. Blum JL, Jones SE, Buzdar AU, et al. Multicenter phase II study of capecitabine in paclitaxel-refractory metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 1999; 17(2) : 485-93.
4. BC Cancer Agency, site web: www.bccancer.bc.ca
5. Vukelja SJ, Lombardo FA, James WD, et al. Pyridoxine for the palmar-plantar erythrodysesthesia syndrome. *Ann Intern Med* 1989; 111 (8) : 688-9. Erratum publié dans *Ann Intern Med*. 1990;112(2):151.
6. Hutchison TA & Shahan DR (Eds): DRUGDEX® System. MICROMEDEX, Greenwood Village, Colorado (Edition expires [3/2003]).
7. Lauman MK, Mortimer J. Effect of pyridoxine on the incidence of palmar plantar erythroderma (PPE) in patients receiving capecitabine. *Proc ASCO* 2001;21: Abstract # 1565.

Feuillelet d'information destiné au patient

Protocole : CAPECITABINE (XELODA^{MD})

MÉDICAMENT	HORAIRE D'ADMINISTRATION
Capécitabine	En comprimés, 2 fois par jour avec un verre d'eau dans les 30 minutes suivant le déjeuner et le souper pendant 14 jours. _____ comprimés de 500 mg 2 fois par jour _____ comprimés de 150 mg 2 fois par jour
Le cycle, qui inclue une période de repos de 7 jours, est répété aux 21 jours.	

Généralités associées à votre traitement :

- ❑ Ce médicament est utilisé pour empêcher la multiplication des cellules anormales et les détruire.
- ❑ Une **prise de sang** sera faite avant chaque cycle de traitement. La dose du médicament pourra être ajustée ou le traitement retardé si nécessaire selon le résultat et/ou selon les effets indésirables survenus lors du traitement précédent.
- ❑ De la **fatigue** peut survenir durant vos traitements. Ceci est habituellement temporaire et peut être relié à plusieurs facteurs (médication, stress, maladie,..). Gardez un bon niveau d'activité mais reposez-vous lorsque vous en sentez le besoin.
- ❑ **Chez l'homme**, le sperme peut être affecté. En effet la production de spermatozoïdes peut être réduite ou complètement absente durant les traitements. Cette diminution de la **fécondité** n'entrave aucunement l'érection et l'activité sexuelle. Chez certains patients, cette baisse de fertilité peut être permanente, s'améliorer ou se normaliser à l'arrêt des traitements.
- ❑ **Chez la femme** non ménopausée, la chimiothérapie peut causer une irrégularité ou un arrêt du **cycle menstruel** pendant les traitements. Les menstruations peuvent se régulariser ou recommencer après l'arrêt des traitements. Elles peuvent également être cessées de façon permanente. Cependant une grossesse est toujours possible et la prise d'un moyen de **contraception** pendant le traitement est donc fortement recommandée. Des effets nocifs au niveau de l'embryon pourraient survenir si le médicament est administré pendant la grossesse. L'allaitement est contre-indiqué pendant toute la durée de la chimiothérapie.
- ❑ Une **vie sexuelle** active n'est pas interdite durant vos traitements. Cependant, une diminution du désir peut survenir de façon temporaire durant cette période. Cela peut être influencé par plusieurs facteurs : fatigue, stress, etc.
- ❑ Une **diminution de l'appétit** peut survenir. Mangez plus souvent mais en petites quantités à la fois.
- ❑ Une **altération du goût** peut se manifester. Rehaussez le goût des aliments avec des fines herbes ou du jus de citron. Masquez le goût amer métallique à l'aide de fruits, gomme à mâcher sans sucre, etc.
- ❑ La consommation d'**alcool** (en petite quantité) est considérée sécuritaire et n'affectera pas l'efficacité du traitement.
- ❑ Consultez votre médecin ou votre pharmacien si vous avez l'intention de consommer d'autres médicaments (même ceux ne nécessitant pas de prescription) ou des produits naturels. Certains pourraient provoquer une interaction avec votre traitement et en diminuer son efficacité.

Effets indésirables et mesures à prendre :

EFFETS INDÉSIRABLES	MESURES A PRENDRE
Des maux de cœur habituellement légers à modérés peuvent survenir surtout les jours de traitement avec la capécitabine.	<ul style="list-style-type: none"> • A la maison, vous aurez des médicaments à prendre au besoin, si des maux de cœur se présentent. • Communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien si vous avez des maux de cœur qui ne sont pas soulagés par vos médicaments.
Habituellement, aucune perte de cheveux ne se produit avec ce traitement.	<ul style="list-style-type: none"> • Utilisez un shampooin doux. • Évitez de brosser les cheveux vigoureusement. • Utilisez les fixatifs, teintures et permanentes avec précaution.
Une diminution des globules blancs peut survenir pendant votre traitement. Vous pourriez être plus à risque de contracter des infections durant cette période.	<ul style="list-style-type: none"> • Lavez-vous les mains souvent. • Durant cette période, évitez d'entrer en contact avec des gens qui ont des maladies contagieuses. • Signalez-nous rapidement tous signes d'infection (fièvre, frisson, toux, maux de gorge, douleur lorsque vous urinez,...). • Consultez votre médecin ou présentez- vous immédiatement à l'urgence si vous faites de la fièvre (_____°C ou _____° F).
Une diminution des plaquettes peut survenir pendant votre traitement. Vous pourriez faire des bleus ou avoir tendance à saigner plus facilement qu'à l'habitude.	<ul style="list-style-type: none"> • Utilisez une brosse à dents à poils souples. • Vérifiez auprès de votre pharmacien avant de consommer des médicaments contenant de l'Aspirine®, de l'ibuprofène ou d'autres anti-inflammatoires. • Consultez-nous si des ecchymoses (bleus) se manifestent de façon inhabituelle ou si vous avez tendance à saigner facilement du nez ou des gencives.

EFFETS INDÉSIRABLES	MESURES A PRENDRE
<p>Un syndrome palmo-plantaire peut survenir durant votre traitement. Vous pourriez avoir des engourdissements, des picotements, de l'enflure, de la rougeur, au niveau de la paume de vos mains et/ou de la plante de vos pieds. Ces symptômes peuvent être parfois accompagnés de desquamation de la peau, de douleur et de formation d'ampoules.</p>	<p>Afin de prévenir cet effet :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Évitez de porter des vêtements et des chaussures trop serrés ou trop petits. • Épongez vos mains et vos pieds plutôt que frotter la peau pour la sécher. • Gardez la peau à l'air libre afin de transpirer le moins possible. • Portez des gants de caoutchouc pour laver la vaisselle. • Évitez l'eau chaude ; lavez vos mains et vos pieds à l'eau tiède. • Votre médecin ou votre pharmacien peut également vous suggérer des crèmes qui peuvent être appliquées sur les mains et les pieds. <p>Si des symptômes apparaissent :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Si ces effets surviennent et nuisent à vos activités quotidiennes, cessez la prise du médicament et avisez votre pharmacien ou votre médecin dès que possible.
<p>De la diarrhée peut parfois survenir durant votre traitement.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Assurez-vous de boire beaucoup de liquide (à moins d'avis contraire de votre médecin). • Si vous présentez une diarrhée importante (plus de 4 à 6 selles molles par jour) ou une diarrhée durant la nuit, cessez la prise du médicament et avisez votre pharmacien ou votre médecin dès que possible.
<p>Votre peau pourrait devenir plus sensible au soleil.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Évitez l'exposition au soleil. • Utilisez un écran solaire avec facteur de protection (FPS) égal ou supérieur à 30. • Portez un chapeau.

EFFETS INDÉSIRABLES	MESURES A PRENDRE
Des ulcères, de la rougeur, de la douleur ou de l'enflure dans la bouche peuvent apparaître durant votre traitement.	<ul style="list-style-type: none"> • Brossez-vous les dents régulièrement. • Utilisez un rince-bouche à base d'eau et de sel avec ou sans soda. Gargarisez-vous 4 fois par jour après les repas et au coucher. Ne buvez pas et ne mangez pas dans l'heure qui suit votre gargarisme. • Évitez les rince-bouche commerciaux contenant de l'alcool. Amosan et Oral-B sans alcool peuvent être utilisés. • Si des ulcères, de la sensibilité ou des rougeurs à l'intérieur de la bouche apparaissent, cessez la prise du médicament et avisez votre pharmacien ou votre médecin dès que possible.

Considération spéciale liée à votre traitement

- Prenez vos comprimés de capécitabine tel que prescrit 2 fois par jour avec un verre d'eau **dans les 30 minutes suivant le déjeuner et le souper**. Si vous oubliez une dose, vous pouvez la reprendre dès que vous y pensez, mais ne doublez pas votre prochaine dose. Essayez de les prendre à la même heure à chaque jour et espacez les prises de 10 à 12 heures si possible.
- Conservez vos comprimés loin de la portée des enfants, à la température de la pièce, à l'abri de la chaleur, de la lumière et de l'humidité.
- Les comprimés doivent être avalés entiers. Ne pas croquer, couper ou écraser les comprimés.
- Lavez- vous immédiatement les mains, après avoir manipulé vos comprimés.

Pharmacien : _____

Téléphone : _____

entre ____ h ____ et ____ h ____ (du lundi au vendredi)

Protocole CAPECITABINE/DOCÉTAXEL (Xeloda - Taxotere)

Regroupement des pharmaciens en oncologie
Septembre 2004
Dernière mise à jour : Janvier 2005

- 1) Application thérapeutique
- 2) Guide d'administration
- 3) Guide d'ajustement posologique
- 4) Monitoring
- 5) Références

1) Applications thérapeutiques :

- Traitement du cancer du sein localement avancé non résectuable ou métastatique lorsque des anthracyclines ont été utilisées en adjuvant ou en présence de contre-indications aux anthracyclines ou après échec aux anthracyclines.¹
- Visée palliative

2) Guide d'administration :

2.1 – Description du protocole :¹

- La capécitabine s'administre par voie orale, en 2 prises, au déjeuner et au dîner, pendant 14 jours consécutifs suivis d'une période de repos de 7 jours. Correspond à un cycle de 21 jours.
- Le docétaxel s'administre le jour 1 d'un cycle de 21 jours.
- Nombre total de cycles : jusqu'à progression de la maladie ou toxicités importantes.

2.2 – Schéma d'administration :^{1,2,3,6}

Médicament	Dose	Description
Capécitabine *	2500 mg/m ² /jour ** (Jours 1 à 14)	<ul style="list-style-type: none"> • Par voie orale • En 2 prises (au déjeuner et au souper) • Administrer la dose dans les 30 minutes qui suivent un repas à un intervalle d'environ 12 heures. • Voir tableau I pour posologie
Docétaxel***	75 mg/m ² /jour (jour 1)	<ul style="list-style-type: none"> • I.V. soluté ; dans 250 ml de dextrose 5 % ou de NaCL 0,9 % à passer en 1 heure (concentration finale visée : entre 0,3 – 0,74 mg/ml)
<i>Répéter aux 21 jours</i>		
Prémédication obligatoire :		
Dexaméthasone 8 mg PO bid (déjeuner et souper) pour 6 doses ; débutant le matin de la journée précédant chaque traitement de docétaxel (minimum de 3 doses avant la perfusion).		
Alternative :		
Si la prémédication de dexaméthasone n'a pas été administrée pré-docétaxel (3 doses), on peut : retarder la thérapie d'une journée ou si non possible, donner diphenhydramine 50 mg IV + ranitidine 50 mg IV (ou équivalent) + dexaméthasone 10 mg IV 30 minutes pré-docétaxel puis poursuivre avec les 3 doses post de dexaméthasone orale. Ce régime n'a pas été démontré efficace pour réduire l'incidence et la sévérité de la rétention liquidienne mais réduit seulement l'incidence des réactions d'hypersensibilité.		
*	Protéger les comprimés de la lumière ; ne pas couper ni écraser.	
**	Tel que suggéré par les auteurs, il peut être préférable, pour les patients de 60 ans et plus, de débiter à une dose de 950 mg/m ² /2 fois par jour.	
***	Les sacs et les tubulures utilisés pour l'administration ne doivent pas contenir de Chlorure de Polyvinyle (PVC) afin d'éviter toute exposition au DEHP. La stabilité de la solution reconstituée est de 8 heures et celle de la solution pour perfusion est de 4 heures (incluant l'administration) ⁽³⁾ .	

Tableau I

Calcul de la dose de capécitabine en fonction de la surface corporelle			
<i>Posologie à 2500 mg/m²/jour</i>		<i>Nombre de comprimés par dose (matin et soir)</i>	
Surface corporelle (m ²)	Dose quotidienne (mg/jour)	150 mg	500 mg
≤ 1,25	3000	0	3
1,26 - 1,37	3300	1	3
1,38 - 1,51	3600	2	3
1,52 - 1,65	4000	0	4
1,66 - 1,77	4300	1	4
1,78 - 1,91	4600	2	4
1,92 - 2,05	5000	0	5
2,06 - 2,17	5300	1	5
≥ 2,18	5600	2	5

2.3 – Thérapie de support :

- **Hydratation** : aucune hydratation au préalable
- **Antiémétiques** : potentiel émétique modéré (30 – 60 %)
 - *Pré-docétaxel* : aucun antiémétique autre que la dexaméthasone
 - *Post-docétaxel et pendant la durée de la prise de la capécitabine* : prochlorpérazine ou métoclopramide au besoin si nausées ou vomissements. L'administration d'un comprimé de prochlorpérazine ou métoclopramide 30 minutes avant la prise de la capécitabine peut aider à contrôler les nausées.

Pour la capécitabine :

- **Surveillance des mucosites** :
 - Bonne hygiène buccale (prioritaire)
 - Utilisation des gargarismes au besoin
- **Surveillance des diarrhées** :
 - Le lopéramide peut être utilisé pour contrôler les symptômes de diarrhées. En présence de diarrhées de grade 2 ou plus, la capécitabine doit être interrompue (**voir tableau II**).

- **Surveillance du syndrome palmo-plantaire :**

- Il faut éviter de porter des chaussures ajustées et éviter les activités appliquant une pression et une friction répétitive sur les mains.
- Dès l'apparition de symptômes, on peut débuter la pyridoxine (vitamine B6) à 150 à 200 mg PO par jour.⁸
- Une crème à base de lanoline peut aussi être appliquée sur la région affectée.⁶
- En présence du syndrome palmo-plantaire de grade 2 ou plus le traitement doit être interrompu (**voir tableau II**)¹.

- **Photosensibilité :** écran solaire (FPS > 30)

Pour le docétaxel :

- **Surveillance des réactions d'hypersensibilité :**

- Surveillance des signes vitaux pendant les 10 à 15 premières minutes de la perfusion est essentielle
- Médication pour choc anaphylactique au chevet : épinéphrine, corticostéroïde, bronchodilatateur et diphenhydramine
- En présence d'une **réaction bénigne** (4.1 – [effets indésirables](#)), on cesse la perfusion jusqu'à la résolution des symptômes⁶. Reprendre la perfusion à un débit plus lent et on pourra administrer un traitement symptomatique au besoin.
- On peut suggérer une pré-médication incluant la diphenhydramine 50 mg I.V. + ranitidine 50 mg I.V (ou équivalent) 30 minutes avant le docétaxel pour les cycles suivants (en association avec la dexaméthasone orale).
- En présence d'une **réaction sévère** (4.1 – [effets indésirables](#)), on arrête immédiatement la perfusion et on administrera un traitement symptomatique ; acétaminophène, diphenhydramine, corticostéroïdes, bronchodilatateurs. Évaluer la pertinence de continuer la thérapie.

- **Altérations unguéales (ongles) :**

- Tremper les doigts dans la glace pendant la perfusion de docétaxel peut permettre de réduire les altérations unguéales.

- **Surveillance des myalgies/arthralgies :**

- L'acétaminophène, un anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS) ou un opiacé peuvent aider à soulager les symptômes.

3) Guide d'ajustement posologique :

	Capécitabine	Docétaxel		
Fonction rénale	Clairance à la créatinine ⁽²⁾ : > 50 ml/min = 100 % 30 – 50 ml/min = 75 % < 30 ml/min = éviter	Aucun ajustement requis ⁽⁶⁾		
Fonction hépatique ⁽⁶⁾	Pas d'ajustement requis en insuffisance hépatique légère à modérée. Aucune donnée disponible en insuffisance hépatique sévère ⁽⁶⁾ .	PA	ALT ou AST	Dose
		< 2,5 x LSN et	< 1.5 x LSN	100 %
		2,5-5 x LSN et	1.5-5 x LSN	75 %
		> 5 x LSN ou	> 5 x LSN	Éviter
		Bilirubine > LSN = Éviter ⁽³⁾		
Toxicité hématologique ⁽¹⁾	<ul style="list-style-type: none"> • Si neutrophiles < 1,5 x 10⁹/L : retarder le jour 1 ad neutrophiles ≥ 1,5 x 10⁹/L (docétaxel et capécitabine). • Suivant un épisode de neutropénie fébrile ou de neutropénie grade 4 (neutrophiles < 0.5 x 10⁹/L) pendant plus de 7 jours : réduire docétaxel à 55 mg/m² pour les cycles subséquents. • Second épisode de neutropénie fébrile ou neutropénie grade 4 à 55 mg/m² : cesser docétaxel définitivement. • Continuer capécitabine malgré neutropénie grade 3-4 sauf si autre toxicité de grade 2 concomitante. 			

PA : Phosphatase alcaline

LSN : Limite supérieure normale

Modifications des doses selon la toxicité de grade 2 et plus (excluant l'alopecie et la neutropénie isolée). Pour les grades de toxicités du syndrome palmo-plantaire, voir le **tableau III**

Tableau II

Protocole général de modification des doses ⁽¹⁾			
	Grade 2	Grade 3	Grade 4
1^{er} épisode	Cesser traitement ad toxicité de grade 0-1 puis reprendre le traitement à 100 % de la dose de départ.	Cesser traitement ad toxicité de grade 0-1, puis reprendre la capécitabine à 75 % dose et le docétaxel à 55 mg/m ² .	Cesser traitement ad toxicité grade 0-1, puis reprendre la capécitabine à 50 % dose et cesser docétaxel définitivement.
2^e épisode	Cesser traitement ad toxicité de grade 0-1, puis reprendre la capécitabine à 75 % dose et le docétaxel à 55 mg/m ² .	Cesser traitement ad toxicité grade 0-1, puis reprendre la capécitabine à 50 % dose et cesser docétaxel définitivement.	Cesser la capécitabine
3^e épisode	Cesser traitement ad toxicité grade 0-1, puis reprendre la capécitabine à 50 % dose et cesser docétaxel définitivement.	Cesser la capécitabine.	
4^e épisode	Cesser la capécitabine		
<ul style="list-style-type: none"> • Attendre résolution des toxicités de grade 2-4 avant de débiter le prochain cycle (jour 1). • Au début d'un nouveau cycle, si le docétaxel ou la capécitabine doivent être retardés pour des raisons de toxicité, le jour 1 complet doit être retardé (i.e le docétaxel et la capécitabine). • La dose de docétaxel, une fois réduite ne doit pas être augmentée à l'exception d'un ajustement basé sur une altération du bilan hépatique lorsqu'il y a amélioration des valeurs de laboratoire. • Cesser le docétaxel définitivement si une toxicité ne s'est pas résolue à grade 0-1 après un arrêt de 2 semaines ou plus. On peut cependant reprendre la capécitabine seule à 75 % de la dose de départ lorsque la toxicité atteint le grade 0-1. • Si on arrête définitivement le docétaxel et qu'aucune toxicité de grade 2-4 survient avec la capécitabine seule, alors on peut augmenter la dose de capécitabine par palier de 25 %/cycle ad 100 % de la dose de départ. • En présence de plusieurs toxicités de différents grades, la modification pour la toxicité la plus sévère s'applique. 			

NCI : National Cancer Institute Common Toxicity Criteria

Tableau III

Syndrome d'érythème des mains et des pieds selon le grade	
Grade*	Symptômes
1	Engourdissement, fourmillement, érythème indolore et enflure. Inconfort qui ne perturbe pas les activités normales.
2	Érythème douloureux et enflure. Inconfort qui ne perturbe pas les activités quotidiennes.
3	Desquamation humide, ulcération, bulles cutanées, douleur intense. Gêne importante qui empêche de travailler ou de vaquer à ses activités quotidiennes.

* Critères établis selon le protocole de Roche S0114999

4) Monitoring :

4.1 - Effets indésirables :

Pour la capécitabine :

- Compte tenu qu'il s'agit d'un traitement ambulatoire, les patients à qui l'on prescrit la capécitabine doivent être suffisamment informés pour savoir reconnaître les effets indésirables graves et savoir à quel moment il est nécessaire d'interrompre le traitement.
- **L'érythème palmo-plantaire, la diarrhée et la stomatite** sont les effets indésirables qui nécessitent le plus fréquemment l'interruption temporaire du traitement (section 3 : guide d'ajustement posologique).
- Les **nausées** sont communes, généralement de grade 1 ou 2 et bien contrôlées avec les anti-émétiques. En cas de nausées/vomissements persistant malgré l'utilisation optimale des antiémétiques, voir la monographie pour l'ajustement des doses (2.3 – thérapie de support).
- La **myélosuppression** est rarement associée à la capécitabine.
- Les sujets âgés (> 65 ans) sont plus sensibles aux effets indésirables du 5-FU (métabolite de la capécitabine). Une surveillance plus étroite chez ce groupe de patient est nécessaire.

Pour le docétaxel :

- La **neutropénie** est fréquente et peut être dose-limitante.
- Les **réactions d'hypersensibilité** sont plus susceptibles de se produire lors des deux premiers cycles et se manifestent généralement au cours des premières minutes de la perfusion. La prémédication avec la dexaméthasone (2.2 - schéma d'administration) permet de réduire la sévérité de cette réaction.

Description des réactions :

- **Réactions bénignes** : bouffées congestives, réactions cutanées localisées, oppression thoracique, dyspnée, lombalgie, fièvre, frisson : **ne nécessite pas l'arrêt du traitement.**
- **Réactions sévères** : hypotension, bronchospasme, éruption cutanée ou érythème généralisé : arrêt de la perfusion et traitement de support. En présence d'une réaction sévère, **cesser définitivement le docétaxel.**

Prévention ou traitements des réactions : (2.3 - thérapie de support)

- La **rétenction liquidienne** est fréquente et dépendante de la dose cumulative. Elle se manifeste habituellement après une dose cumulative de 400 mg/m². Elle peut se présenter sous forme d'œdème périphérique ou plus rarement, d'épanchement pleural, d'ascite, d'épanchement péricardique et de gain de poids. La prémédication avec la dexaméthasone (2.2 ; schéma d'administration) permet de réduire l'incidence et la sévérité de cette réaction. De plus, elle permet de retarder le début d'apparition de la rétention liquidienne. Surveiller les signes et symptômes de rétention liquidienne et l'utilisation de diurétiques pourraient aider.
- La **neurotoxicité** est fréquente et peut nécessiter l'arrêt du traitement. En présence de neuropathies périphériques sévères, il est nécessaire de réduire la dose de docétaxel.
- Les **réactions cutanées** peuvent se manifester sous différentes formes (rash/éruptions cutanées touchant surtout les pieds et les mains, parfois les bras, le visage ou le thorax); elles s'accompagnent parfois de prurit; elles ne requièrent pas l'arrêt du traitement. Elles sont graves dans 5 % des cas (desquamation de la peau). L'utilisation de la dexaméthasone permettrait de réduire la sévérité des toxicités cutanées⁶ (2.2- Schéma d'administration).
- La **fatigue** est fréquente et peut être dose-limitante.
- Les **myalgies/arthralgies** sont souvent présentes et peuvent être très inconfortables (2.3 - thérapie de support).
- **Altérations unguéales (ongles)** : On observe une hypo ou hyperpigmentation et plus rarement, un onycholyse avec douleur (2.3 - thérapie de support).
- Le docétaxel est **irritant** pour les veines (extravasation).
- Description des principaux effets indésirables de l'association capécitabine (Xeloda^{MD}) - docétaxel (Taxotere^{MD}) :

Effets indésirables ¹	Incidence globale %	Grade 3 et plus %*
Diarrhées	65	14
Syndrome d'érythème palmo-plantaire	65	24
Stomatites	68	18
Nausées	42	6
Asthénie	40	8
Alopécie	40	6
Vomissements	32	-
Neutropénie fébrile	15	16

*NCI : National Cancer Institute Common Toxicity Criteria

4.2 – Interactions cliniques significatives : ^{6,7}

Pour la capécitabine :

- **Avec la warfarine** : augmentation de l'effet de cette dernière ; sévérité modérée (contrôle des INR plus fréquent).
- **Avec la phénytoïne** : augmentation des concentrations sériques de phénytoïne ; surveillance étroite des taux sériques de phénytoïne et des signes et symptômes de toxicité.

Pour le docétaxel :

Aucune étude clinique n'a porté sur les interactions médicamenteuses avec le docétaxel. Des études *in vitro* ont démontré que le docétaxel est métabolisé par les isoenzymes 3A du cytochrome P450. L'administration simultanée de docétaxel et de médicaments qui inhibent ou induisent le CYP-450 3A4 de même que les médicaments qui sont métabolisés par l'intermédiaire de ce système peut donner lieu à des interactions importantes.

- **Inhibiteurs ou substrats du CYP-450 3A4** :
(ex : cimetidine, clarythromycine, cyclosporine, diltiazem, erythromycine, itraconazole, ketoconazole, jus de pamplemousse).
 - Diminution possible du métabolisme du docétaxel pouvant donner lieu à une augmentation de la toxicité.
- **Inducteurs du CYP-450 3A4** :
(ex : carbamazépine, phénobarbital, phénytoïne, rifampicine).
 - Augmentation possible du métabolisme du docétaxel, pouvant donner lieu à une diminution de l'efficacité.

4.3 – Suivi de laboratoires :

- **Bilan de base initial** : FSC, AST, ALT, bilirubine totale, phosphatase alcaline, BUN, créatinine sérique.
- **Hématologique** : suivi strict avant chacun des cycles (FSC).
- **Fonction hépatique** : suivi strict avant chacun des cycles.
- **Fonction rénale** : suivi selon l'évolution clinique.

5) Références :

1. O'Shaughnessy J, Miles D, Vukelja S, et al. Superior survival with capecitabine plus docetaxel combination therapy in anthracycline-pretreated patients with advanced breast cancer: Phase III trial results. *J clin oncol* 2002 ; 20(12): 2812-23.
2. Hoffmann-La Roche Limitée. Monographie de la capécitabine (Xeloda^{MD}). Mississauga. Août 1998.
3. Aventis Pharma. Monographie du docataxel (Taxotère^{MD}). Laval 1999.
4. Brisson MC, Poirier M. La capecitabine (Xeloda^{MD}). *Québec Pharmacie* 1999 ; 46(7) : 678-84.
5. Vukelja SJ, Lombardo FA, James WD et coll. Pyridoxine for the palmar-plantar erythrodysesthesia syndrome. *Ann Intern Med* 1989 ; 111(8) : 688-9.
6. BC Cancer Agency, site web: www.bccancer.bc.ca
7. Hutchison TA & Shahan DR (Eds): DRUGDEX® System. MICROMEDEX, Greenwood Village, Colorado (Edition expires [3/2003]).
8. Lauman MK, Mortimer J. Effect of pyridoxine on the incidence of palmar plantar erythroderma (PPE) in patients receiving capecitabine. *Proc ASCO* 2001 ;21: Abstract 1565.

Feuille d'information destiné au patient

Protocole : CAPECITABINE (XELODA^{MD}) – DOCETAXEL (TAXOTÈRE^{MD})

MÉDICAMENT	HORAIRE D'ADMINISTRATION
Capécitabine (Xéloda ^{md})	<p>En comprimés, 2 fois par jour avec un verre d'eau dans les 30 minutes suivant le déjeuner et le souper pendant 14 jours.</p> <p>___ comprimés de 500 mg 2 fois par jour.</p> <p>___ comprimés de 150 mg 2 fois par jour.</p>
Docétaxel (Taxotère ^{md})	Par perfusion intraveineuse en une heure au jour 1 du cycle.
<i>Le traitement est répété aux 21 jours.</i>	

Généralités associées à votre traitement :

- ❑ Ces médicaments sont utilisés, en association, pour empêcher la multiplication des cellules anormales et les détruire.
- ❑ Une **prise de sang** sera faite avant chaque traitement. La dose des médicaments pourra être ajustée ou le traitement retardé si nécessaire selon le résultat et/ou selon les effets indésirables survenus lors du traitement précédent.
- ❑ La consommation d'**alcool** (en petite quantité) est considérée sécuritaire et n'affectera pas l'efficacité du traitement.
- ❑ Une **altération du goût** peut se manifester. Rehaussez le goût des aliments avec des fines herbes ou du jus de citron. Masquez le goût amer métallique à l'aide de fruits, gomme à mâcher sans sucre, etc.
- ❑ De la **fatigue** peut survenir durant vos traitements. Ceci est habituellement temporaire et peut être relié à plusieurs facteurs (médication, stress, maladie,..). Gardez un bon niveau d'activité mais reposez-vous lorsque vous en sentez le besoin.
- ❑ **Chez l'homme**, le sperme peut être affecté. En effet la production de spermatozoïdes peut être réduite ou complètement absente durant les traitements. Cette diminution de la **fécondité** n'entrave aucunement l'érection et l'activité sexuelle. Chez certains patients, cette baisse de fertilité peut être permanente, s'améliorer ou se normaliser à l'arrêt des traitements.
- ❑ **Chez la femme** non ménopausée, la chimiothérapie peut causer une irrégularité ou un arrêt du **cycle menstruel** pendant les traitements. Les menstruations peuvent se régulariser ou recommencer après l'arrêt des traitements. Elles peuvent également être cessées de façon permanente. Cependant une grossesse est toujours possible et la prise d'un moyen de **contraception** pendant le traitement est donc fortement recommandée. Des effets nocifs au niveau de l'embryon pourraient survenir si le médicament est administré pendant la grossesse. L'allaitement est contre-indiqué pendant toute la durée de la chimiothérapie.
- ❑ Une **vie sexuelle** active n'est pas interdite durant vos traitements. La chimiothérapie ne présente aucun danger pour votre partenaire. Vos activités sexuelles ne l'exposeront pas aux effets de la chimiothérapie. Cependant, une diminution du désir peut survenir de façon temporaire durant cette période. Cela peut être influencé par plusieurs facteurs : fatigue, stress, etc.
- ❑ Consultez votre médecin ou votre pharmacien si vous avez l'intention de consommer d'autres médicaments (même ceux ne nécessitant pas de prescription) ou des produits naturels. Certains pourraient provoquer une interaction avec votre traitement et en diminuer son efficacité.

Effets indésirables et mesures à prendre :

EFFETS INDÉSIRABLES	MESURES À PRENDRE
Des maux de cœur habituellement légers à modérés peuvent survenir après votre traitement intraveineux avec le docétaxel et les jours de traitement avec la capécitabine par voie orale.	<ul style="list-style-type: none"> • A la maison, vous aurez des médicaments à prendre au besoin, selon le cas. • Communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien si vous avez des maux de cœur qui ne sont pas soulagés par vos médicaments.
Une perte complète des cheveux et des poils se produira en général 2 à 4 semaines après le traitement. Cependant, rassurez-vous, les cheveux repousseront à la fin des traitements.	<ul style="list-style-type: none"> • Utilisez un shampoing doux. • Afin de ne pas accélérer la perte des cheveux, évitez de les brosser vigoureusement.
Une diminution des globules blancs surviendra environ une semaine après l'administration du docétaxel. Vous pourriez être plus à risque de contracter des infections durant cette période.	<ul style="list-style-type: none"> • Lavez-vous les mains souvent. • Durant cette période, évitez d'entrer en contact avec des gens qui ont des maladies contagieuses. • Signalez-nous rapidement tous signes d'infection (fièvre, frisson, toux, maux de gorge, douleur lorsque vous urinez,...). • Consultez votre médecin ou présentez- vous immédiatement à l'urgence si vous faites de la fièvre (_____°C ou _____° F).
Une diminution des plaquettes peut survenir durant votre traitement. Vous pourriez faire des bleus ou avoir tendance à saigner plus facilement qu'à l'habitude.	<ul style="list-style-type: none"> • Utilisez une brosse à dents à poils souples. • Vérifiez auprès de votre pharmacien avant de consommer des médicaments contenant de l'Aspirine®, de l'ibuprofène ou d'autres anti-inflammatoires. • Consultez-nous si des ecchymoses (bleus) se manifestent de façon inhabituelle ou si vous avez tendance à saigner facilement du nez ou des gencives.

EFFETS INDÉSIRABLES	MESURES À PRENDRE
<p>Un syndrome palmo-plantaire peut survenir durant votre traitement. Vous pourriez avoir des engourdissements, des picotements, de l'enflure, de la rougeur, au niveau de la paume de vos mains et/ou de la plante de vos pieds. Ces symptômes peuvent être parfois accompagnés de desquamation de la peau, de douleur et de formation d'ampoules.</p>	<p>Afin de prévenir cet effet :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Évitez de porter des vêtements et des chaussures trop serrés ou trop petits. • Épongez vos mains et vos pieds plutôt que frotter la peau pour la sécher. • Gardez la peau à l'air libre afin de transpirer le moins possible. • Portez des gants de caoutchouc pour laver la vaisselle. • Évitez l'eau chaude ; lavez vos mains et vos pieds à l'eau tiède. • Votre médecin ou votre pharmacien peut également vous suggérer des crèmes qui peuvent être appliquées sur les mains et les pieds. <p>Si des symptômes apparaissent :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Si ces effets surviennent et nuisent à vos activités quotidiennes, cessez la prise du médicament et avisez votre pharmacien ou votre médecin dès que possible.
<p>De la diarrhée peut parfois survenir durant votre traitement.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Assurez-vous de boire beaucoup de liquide (à moins d'avis contraire de votre médecin). • Si vous présentez une diarrhée importante (plus de 4 à 6 selles molles par jour) ou une diarrhée durant la nuit, cessez la prise du médicament et avisez votre pharmacien ou votre médecin dès que possible.

EFFETS INDÉSIRABLES	MESURES À PRENDRE
<p>Des ulcères, de la rougeur, de la douleur ou de l'enflure dans la bouche peuvent apparaître suite au traitement.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Brossez-vous les dents régulièrement. • Utilisez un rince-bouche à base d'eau et de sel avec ou sans soda. Gargarisez-vous 4 fois par jour après les repas et au coucher. Ne buvez pas et ne mangez pas dans l'heure qui suit votre gargarisme. • Évitez les rince-bouche commerciaux contenant de l'alcool. Amosan et Oral-B sans alcool peuvent être utilisés. • Si des ulcères, de la sensibilité ou des rougeurs à l'intérieur de la bouche apparaissent, contactez-nous sans délai.
<p>Des réactions allergiques peuvent survenir lors du traitement. Ces réactions se manifestent habituellement par des éruptions cutanées, des rougeurs, de la démangeaison, de l'enflure ou de la difficulté à respirer et sont plus fréquentes au cours des 2 premières perfusions.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • La dexaméthasone vous sera prescrite afin de prévenir cet effet. • Avertissez immédiatement l'infirmière si vous avez de la difficulté à respirer ou si vous avez de l'enflure au niveau de la langue ou de la gorge pendant votre traitement.
<p>Une rétenction d'eau progressive peut survenir au fil des traitements et peut se manifester par de l'enflure aux pieds, aux mains, de la difficulté à respirer ou un gain de poids rapide.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • La dexaméthasone vous sera prescrite afin de prévenir cet effet. • Avertissez votre médecin si vous prenez du poids rapidement et que vous êtes facilement essoufflé ou que vous êtes enflé.
<p>Une fatigue importante accompagnée de faiblesse peut survenir durant vos traitements. Ceci est habituellement temporaire et peut être relié à plusieurs facteurs (médication, stress, maladie,...).</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Gardez un bon niveau d'activité mais reposez-vous lorsque vous en sentez le besoin.

EFFETS INDÉSIRABLES	MESURES À PRENDRE
Des douleurs aux muscles et aux os peuvent survenir quelques jours après le traitement. Ces symptômes peuvent persister habituellement pendant 4 à 7 jours.	<ul style="list-style-type: none"> • Si cela se produit, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien qui pourront alors vous conseiller un analgésique approprié.
Des engourdissements ou des picotements aux mains ou aux pieds peuvent survenir. Ce phénomène augmente habituellement avec le nombre de traitements reçus.	<ul style="list-style-type: none"> • Si cet effet survient et nuit à vos activités quotidiennes, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien lors de votre prochain traitement.
Un changement de l'aspect de vos ongles pourrait survenir.	<ul style="list-style-type: none"> • Afin de réduire les altérations au niveau de vos ongles, trempez les doigts dans de la glace pendant la perfusion intraveineuse de docétaxel. • Si une altération au niveau de vos ongles se produit, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien lors de votre prochain traitement.
Votre peau pourrait devenir plus sensible au soleil .	<ul style="list-style-type: none"> • Évitez l'exposition au soleil. • Utilisez un écran solaire avec facteur de protection (FPS) égal ou supérieur à 30. • Portez un chapeau.

Considération spéciale reliée à votre traitement

- Prenez vos comprimés de capécitabine tel que prescrit 2 fois par jour avec un verre d'eau **dans les 30 minutes suivant le déjeuner et le souper**. Si vous oubliez une dose, vous pouvez la reprendre dès que vous y pensez, mais ne doublez pas votre prochaine dose. Essayez de les prendre à la même heure à chaque jour et espacez les prises de 10 à 12 heures si possible.
- Conservez vos comprimés loin de la portée des enfants, à la température de la pièce, à l'abri de la chaleur, de la lumière et de l'humidité.
- Les comprimés doivent être avalés entiers. Ne pas croquer, couper ou écraser les comprimés.
- Lavez- vous immédiatement les mains, après avoir manipulé vos comprimés.

Pharmacien : _____

Téléphone : _____

entre ____ h ____ et ____ h ____ (du lundi au vendredi)

ANNEXE V

Rédaction

Comité du cancer du sein

M. Martin Coulombe, M.Sc., M.A.P., méthodologiste

D^{re} Isabelle Germain, radio-oncologue

D^{re} Ginette Martin, chirurgienne, présidente

D^r Lawrence Panasci, oncologue médical

L'annexe IV (Guides d'administration et feuillets de conseils destinés aux patients) a été rédigée par :

Comité des pharmaciens (CÉPO-GÉOQ)

Alain Beuparlant, pharmacien

Caroline Charest, pharmacienne

Nathalie Demers, pharmacienne

Andrée Ducharme, pharmacienne

Annick Dufour, pharmacienne

Danielle Ferron, pharmacienne

Suzanne Frenette, pharmacienne

Suzanne Goyette, pharmacienne

Nathalie Letarte, pharmacienne

Jean Morin, pharmacien, président

Yves Rousseau, pharmacien

France St-Pierre, pharmacienne

Lucie Surprenant, pharmacienne, vice-présidente

Marc-Alexandre Vincent, pharmacien

Révision interne et adoption

Comité de l'évolution des pratiques en oncologie

D^r Normand Blais, hématologue-oncologue

M. Alain Bureau, pharmacien

M. Martin Coulombe, M.Sc., M.A.P., méthodologiste, coordonnateur

D^r Félix Couture, hématologue-oncologue, président

D^r Normand Gervais, chirurgien

M. Jean-Marie Lance, conseiller scientifique principal, Agence d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé

D^r Réal Lapointe, chirurgien, vice-président (jusqu'en juin 2005)

D^r Bernard Lespérance, hématologue-oncologue

M^{me} Nathalie Letarte, pharmacienne, Programme de gestion thérapeutique des médicaments

M. Jean Morin, pharmacien

D^r Jean-François Ouellet, chirurgien

M^{me} Mireille Poirier, pharmacienne

D^r Raghu Rajan, hématologue-oncologue

M. Stéphane Roux, pharmacien, Conseil du médicament (jusqu'en juin 2005)

D^{re} Isabelle Roy, radio-oncologue

D^r Benoît Samson, hématologue-oncologue

M^{me} Lucie Surprenant, pharmacienne

D^r François Vincent, radio-oncologue

ANNEXE VI

Dégagement de responsabilité

Ce document a été préparé avec soin. Cependant, toute personne désirant le consulter ou utiliser l'information fournie doit faire preuve de jugement dans l'application clinique des données ou recourir à une personne qualifiée au besoin. Le présent rapport ne constitue pas les orientations du ministère de la Santé et des Services sociaux. Il représente l'opinion des membres du Comité de l'évolution des pratiques en oncologie et de ses collaborateurs. Son contenu n'engage que ses auteurs.

Cet avis s'adresse à :

Tous les médecins, pharmaciens et autres professionnels de la santé intéressés par le traitement du cancer du sein.

Conflits d'intérêts

Aucun conflit d'intérêts a été déclaré.

Financement

La production de cet avis a été rendue possible grâce au soutien financier de la Direction de la lutte contre le cancer du ministère de la Santé et des Services sociaux.