

Avis sur l'utilisation de la capécitabine (Xeloda®) dans le traitement du cancer de l'ovaire

INTRODUCTION

Le cancer de l'ovaire est un des plus fréquents types de cancers chez la femme. En 2003, au Québec, selon l'Institut national du cancer du Canada, 720 nouveaux cas seront diagnostiqués et 380 décès y seront attribués (1). Le traitement standard du cancer de l'ovaire repose généralement, en première intention, sur les platines et taxanes (2).

La capécitabine (Xeloda®) est un agent de la classe des carbamates de fluoropyrimidine administré par voie orale. À la suite de l'absorption 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 fluorouracil (5-FU) par la thymidine phosphorylase qui est retrouvée en concentration plus élevée dans les tumeurs que dans les tissus sains (3-6). 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 avis fait partie d'une série réalisée avec l'objectif d'identifier le potentiel de la capécitabine dans les indications émergentes.

MÉTHODE

Une revue de la documentation scientifique publiée de janvier 1996 jusqu'en novembre 2003, a été effectuée en utilisant les outils de recherche *MEDLINE PubMed* et *CancerLit* et les combinaisons de mots clés *capecitabine* et *ovarian cancer* ainsi que *Xeloda* et *ovarian cancer*. Les revues d'évaluation de technologies, les guides de 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)*, la *Cochrane Library*, le *National Institute for Clinical Excellence*, *Cancer Care 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'ASCO de 2000 à 2003 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 patients ont été traités avec de la capécitabine, les rapports de cas, les lettres ouvertes et les éditoriaux n'ont pas été considérés. 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.

RÉSULTATS

Résultats de la revue de la documentation scientifique

La revue de la documentation scientifique a permis d'identifier deux articles présentant respectivement les résultats d'études de phase II (7) et de phase I-II (8) et un abrégé d'une étude de phase II (9) portant sur l'utilisation de la capécitabine dans le traitement du cancer de l'ovaire. Aucune étude de phase III, ni guide de pratique clinique, ni résumé de données probantes n'a été recensé.

Résultats de la revue de données probantes

Capécitabine seule

Vasey *et al.* ont réalisé une étude de phase II portant sur l'utilisation de la capécitabine en monothérapie chez 29 patientes ayant un cancer de l'ovaire réfractaire à un traitement à base de platine (7). Parmi les 28 patientes évaluables, un taux de réponse de 29 %, évalué par la diminution des taux sériques de CA125, a été rapporté. La survie médiane sans progression de la maladie et la survie globale ont été respectivement de 3,7 et de 8,0 mois. La capécitabine a aussi été utilisée en troisième, quatrième et cinquième intentions de traitement du cancer de l'ovaire récidivant ou réfractaire au platine et au paclitaxel dans une étude de phase I-II réalisée chez 14 patientes par Boehmer *et al.* (8). La réponse était évaluable chez 12 patientes puisque deux d'entre elles ont dû être retirées de l'étude en raison des toxicités associées au traitement. Une réponse complète et une réponse partielle ont été observées respectivement chez 8 et 17 % des patientes alors que la maladie est demeurée stable chez 25 % d'entre elles.

Capécitabine en combinaison

Une étude de phase II a été réalisée par Lira-Puerto *et al.* en troisième intention chez 16 patientes ayant un carcinome ovarien épithélial avancé afin d'évaluer l'efficacité et l'innocuité de la combinaison de gemcitabine et de capécitabine (9). Une patiente a dû être retirée de l'étude en raison d'effets indésirables sévères. Après un suivi médian de neuf mois, la survie médiane n'était pas atteinte, 60% de réponses partielles ont été rapportées et la maladie est demeurée stable dans 20% des cas.

DISCUSSION

Au cours des dernières années, plusieurs médicaments, dont le topotécan, la doxorubicine liposomale, l'étoposide oral, pour ne nommer que ceux-ci, ont démontré une certaine efficacité dans le traitement du cancer de l'ovaire récidivant ou en progression et réfractaire à la combinaison platines – taxanes (10-13).

Les études disponibles, soit des séries de cas, sont des données probantes de niveau IV (voir annexe II). Deux études ont utilisé la capécitabine en monothérapie dans le traitement du cancer de l'ovaire (7,8). Elles ont rapporté des résultats décevants, le taux de réponse global étant de 29 et 25 %, respectivement (7,8). De plus, le taux de réponse de l'étude de Vasey *et al.* a été évalué en utilisant le taux sérique de CA125, ce qui constitue un critère d'évaluation sous-optimal (7). Dans l'étude de Boehmer *et al.*, le niveau d'exposition à l'agent de chimiothérapie (14 jours sur

28) est inférieur à celui que l'on retrouve dans l'étude de Vasey *et al.* (7) et pour d'autres types de cancer (en général 14 jours sur 21 pour le côlon et le sein) (14-17).

La combinaison de la gemcitabine et de la capécitabine en troisième intention de traitement a démontré un profil de toxicité acceptable et induit un taux de réponse partielle de 60 % (9). Toutefois, l'étude en était une de phase II portant sur une petite cohorte et les résultats n'ont pas été publiés. De plus, l'étude ne permet pas d'identifier la contribution réelle de la capécitabine en combinaison avec la gemcitabine.

CONCLUSION

La place de la capécitabine dans le traitement du cancer de l'ovaire reste à démontrer. En l'absence de données probantes et compte tenu de la disponibilité d'options thérapeutiques reconnues, l'utilisation de la capécitabine seule ou en combinaison doit être réservée au contexte de la recherche clinique.

RECOMMANDATIONS

Considérant la quasi absence d'études portant sur la capécitabine dans le traitement du cancer de l'ovaire et donc de données probantes, le Conseil québécois de lutte contre le cancer recommande :

- 1) que ne soit pas reconnue comme pertinente l'utilisation de la capécitabine dans le traitement du cancer de l'ovaire;
- 2) que soit réévaluée la valeur thérapeutique de la capécitabine dans le traitement du cancer de l'ovaire lorsque les résultats de nouvelles études seront publiés.

RÉFÉRENCES

1. Institut national du cancer du Canada. Statistiques canadiennes sur le cancer 2003. Toronto, Canada: 2003.
2. Stuart GC. First-line treatment regimens and the role of consolidation therapy in advanced ovarian cancer. *Gynecol.Oncol.* 2003;90(3 Pt 2):S8-15.
3. 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.
4. 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.
5. 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.
6. 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.
7. Vasey PA, McMahon L, Paul J, Reed N, Kaye SB. A phase II trial of capecitabine (Xeloda((R))) in recurrent ovarian cancer. *Br.J.Cancer* 2003;89(10):1843-8.
8. Boehmer C, Jaeger W. Capecitabine in treatment of platinum-resistant recurrent ovarian cancer. *Anticancer Res.* 2002;22(1A):439-43.
9. Lira-Puerto VM, Rivera S. Gemcitabine / capecitabine combination in patients with advanced epithelial ovarian carcinoma. *Proc.Am.Soc.Clin.Oncol.* 2003;22:abstract 1976.
10. Gordon AN, Fleagle JT, Guthrie D, Parkin DE, Gore ME, Lacave AJ. Recurrent epithelial ovarian carcinoma: a randomized phase III study of pegylated liposomal doxorubicin versus topotecan. *J.Clin.Oncol.* 2001;19(14):3312-22.
11. Rose PG, Blessing JA, Mayer AR, Homesley HD. Prolonged oral etoposide as second-line therapy for platinum-resistant and platinum-sensitive ovarian carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *J.Clin.Oncol.* 1998;16(2):405-10.
12. Fung Kee Fung M, Elit L, Hirte H, Rosen B, and members of the Gynecology Disease Site Group. Chemotherapy for recurrent epithelial ovarian cancer previously treated with

- platinum. Cancer Care Ontario Program in Evidence-based Care 2003: Evidence summary report # 4-3.
13. Muggia F, Lu MJ. Emerging treatments for ovarian cancer. *Expert Opin. Emerg. Drugs* 2003;8(1):203-16.
 14. Van Cutsem E, Twelves C, Cassidy J, Allman D, Bajetta E, Boyer M et al. Oral capecitabine compared with intravenous fluorouracil plus leucovorin in patients with metastatic colorectal cancer: results of a large phase III study. *J. Clin. Oncol.* 2001;19(21):4097-106.
 15. Hoff PM, Ansari R, Batist G, Cox J, Kocha W, Kuperminc M et al. Comparison of oral capecitabine versus intravenous fluorouracil plus leucovorin as first-line treatment in 605 patients with metastatic colorectal cancer: results of a randomized phase III study. *J. Clin. Oncol.* 2001;19(8):2282-92.
 16. 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.
 17. 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.

ANNEXE I

Auteurs	Étude	Dosage	Nombre de patients	Réponse tumorale	Survie médiane	Effets indésirables
Vasey <i>et al.</i> (7)	Phase II Cancer récidivant, réfractaire au platine	Capécitabine : 1250 mg/m ² , b.i.d., jrs 1 à 14, cycle de 21 jrs	29 (28)*	RG = 29% ⁺ MS = nd	8 mois	Grade 4 leucopénie (3%) Grade 3 : EPP (14%) vomissements (10%) diarrhée (7%) anémie (3%) nausées (3%) fatigue (3%) neutropénie (3%) anorexie (3%)
Boehmer <i>et al.</i> (8)	Phase I-II Cancer récidivant, réfractaire au platine et au paclitaxel	Capécitabine : 2500 mg/m ² , jrs 1 à 14, cycle de 28 jrs	14 (12)*	RC = 8% RP = 17% MS = 25%	5 mois	Grade 4 : aucun Grade 3 : diarrhée (14%) EPP (7%) nausées et vomissements (7%) mucosité (7%)
Lira-Puerto <i>et al.</i> (9)	Phase II Carcinome épithélial avancé	Capécitabine : 1500 mg/m ² , jrs 1 à 14, cycle de 21 jrs Gemcitabine : 1000 mg/m ² , jrs 1 et 8, cycle de 21 jrs	16 (15)*	RC = 0% RP = 60% MS = 20%	nd	Grade 4 : thrombocytopénie (6%) Grade 3 : neutropénie (33%) thrombocytopénie (25%) neutropénie fébrile (6%)

* Nombre de patientes chez qui la réponse était évaluable.

⁺ Réponse évaluée en utilisant le taux sérique de CA125.

Légende :

RG = réponse globale ; RC = réponse complète ; RP = réponse partielle ; MS = maladie stable ;
nd = non disponible ; EPP = érythrodysesthésie palmo-plantaire ; b.i.d. = deux fois par jour

ANNEXE II : Niveaux de données probantes et échelle de recommandations traduits de l'ASCO

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 III

Rédaction

Alain Bureau, pharmacien
Martin Coulombe, M.Sc.
D^r Félix Couture, hémato-oncologue

Révision interne et adoption

Comité de l'évolution de la pratique médicale

D^r Robert Arcand, pathologiste
M^{me} Nicole Beauchesne, infirmière
M. Alain Bureau, pharmacien
D^{re} Linda Côté-Brisson, pédiatre et hémato-oncologue, Centre de coordination de lutte contre le cancer du Québec
M. Martin Coulombe, secrétaire
D^r Félix Couture, hémato-oncologue, président
D^r André Jacques, directeur de l'amélioration de l'exercice – Collège des médecins du Québec
M. Jean-Marie Lance, conseiller scientifique principal – Agence d'évaluation des technologies et modes d'intervention en santé
D^r Réal Lapointe, chirurgien
D^r Jean Latreille, hémato-oncologue
D^r Bernard Lespérance, hémato-oncologue
M^{me} Marie-Paule Martel, représentante de la population
M. Stéphane Roux, pharmacien – Conseil du médicament
D^r Luis Souhami, radio-oncologue

Conseil québécois de lutte contre le cancer

D^r Pierre Audet-Lapointe, gynéco-oncologue
M^{me} Nicole Beauchesne, infirmière
D^r Mark Bernstein, pédiatre oncologue
M^{me} Marlène Côté, représentante des bénévoles
M^{me} Marie de Serres, infirmière
D^{re} Marie-Josée Drolet, médecin spécialiste en santé communautaire
D^{re} Josée Dubuc-Lissoir, gynéco-oncologue
M^{me} Danielle Ferron, pharmacienne
D^{re} Carolyn Freeman, radio-oncologue
D^r Pierre Gfeller, omnipraticien
D^r Jean Latreille, hémato-oncologue, président
D^r Sylvain Leduc, médecin spécialiste en santé communautaire
M^{me} Ellen Paré, représentante de la population
D^r Arnaud Samson, omnipraticien, vice-président
D^{re} Linda Côté-Brisson, pédiatre et hémato-oncologue, représentante du Centre de coordination de la lutte contre le cancer au Québec

ANNEXE IV

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 Conseil québécois de lutte contre le cancer ne donne aucune garantie et se dégage de toute responsabilité concernant le contenu et son utilisation.

Cet avis s'adresse à :

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