

Avis sur l'utilisation de la capécitabine (Xeloda®) dans le traitement des cancers hépatobiliaires et pancréatiques

INTRODUCTION

Le principal siège des cancers de l'appareil digestif haut est le pancréas. Selon l'Institut national du cancer du Canada, 920 cas de ce cancer seront diagnostiqués au Québec en 2003 et 840 décès y seront attribués (1). Les cas de cancer du foie et des voies biliaires sont moins nombreux que ceux du pancréas (voir tableau 1) (2).

Tableau 1: Nouveaux cas de cancer déclarés selon le siège au Québec en 1998 (2)

Siège tumoral	Nouveaux cas
Pancréas	863
Foie	367
Vésicule et voies biliaires	237

Les traitements les plus étudiés jusqu'à présent en monothérapie pour les cancers hépatobiliaires et pancréatiques avancés ont été le fluorouracile (5-FU) et la gemcitabine (3). La gemcitabine est considérée comme le traitement standard du cancer du pancréas avancé (4). 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 5-FU par la thymidine phosphorylase qui est retrouvée en concentration plus élevée dans les tumeurs que dans les tissus sains (5-8). 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 décembre 2003, a été effectuée en utilisant les outils de recherche *MEDLINE PubMed* et *CancerLit* et les combinaisons de mots clés *capecitabine* et *liver*, *capecitabine* et *pancreas*, *capecitabine* et *biliary tract* ainsi que *Xeloda* et *liver*, *Xeloda* et *pancreas*, *Xeloda* et *biliary tract*. 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.

RÉSULTATS

Résultats de la revue de la documentation scientifique

La capécitabine a fait l'objet de plusieurs études portant sur le traitement du cancer du pancréas (9-15), du foie et des voies biliaires (16-21). Les données probantes disponibles sont de niveau IV. Plusieurs articles et abrégés ont été rejetés parce que les données étaient insuffisantes, fragmentaires ou ne permettaient pas une analyse appropriée de l'utilisation de la capécitabine dans le traitement du cancer du pancréas, du foie et des voies biliaires (22-32).

Résultats de la revue de données probantes

A. Pancréas

Capécitabine en monothérapie

Cartwright *et al.* ont utilisé la capécitabine en monothérapie dans le traitement de première intention du cancer du pancréas localement avancé, métastatique ou inopérable (voir annexe I) (9). Sept pour cent (7 %) des 41 patients évaluable ont présenté une réponse partielle au traitement alors que la maladie est demeurée stable chez 41 % d'entre eux. La survie médiane a été de 182 jours et le traitement a été généralement bien toléré.

Capécitabine en combinaison

L'utilisation de la capécitabine en combinaison avec la gemcitabine comme traitement du cancer du pancréas avancé ou métastatique a fait l'objet de trois études de phase II (10-12), d'une étude de phase I-II (13) et d'une étude de phase I (14) (voir annexe II). Le taux de réponse globale obtenu variait de 17 à 33 % et la survie médiane, de 9,5 à 10 mois (10-12). L'étude de Scheithauer *et al.*, avec répartition aléatoire, a comparé la gemcitabine seule à la combinaison de gemcitabine et de capécitabine chez 83 patients et n'a pu identifier aucun avantage significatif de la combinaison par rapport à la gemcitabine en agent seul (10). Une réponse partielle a été observée chez 17 % des patients traités avec la combinaison et 14 % de ceux traités avec la gemcitabine seule alors que la maladie est demeurée stable chez 56 % et 43 % de ces patients, respectivement. La survie médiane a été de 9,5 et 8,2 mois, respectivement. L'étude de phase I-II de Hess *et al.* a rapporté une réponse chez 41 % des 27 patients évaluable, une stabilisation de la maladie chez 19 % d'entre eux et une survie médiane de 191 jours (13). Dans l'étude de phase I de Herrmann *et al.*, une réponse partielle a été observée chez six des 18 patients chez qui la réponse était évaluable (14). Hess *et al.* et Melnyk *et al.* ont rapporté une diminution significative du marqueur tumoral CA 19-9 chez

58 et 42 % des patients évaluable, respectivement (11,13). Herrmann *et al.* ont également rapporté une diminution significative de ce marqueur tumoral chez plusieurs patients de l'étude de phase I qu'ils ont réalisée, sans toutefois préciser le pourcentage de patients chez qui cette observation a été faite (14).

Une étude rétrospective de Wang *et al.* a comparé la capécitabine au 5-FU chez 66 patients ayant été traités par chimioradiothérapie (15). La survie médiane a été de 316 jours avec la capécitabine et de 302 jours avec le 5-FU. Des effets indésirables de grades 3 et 4 ont été rapportés seulement chez les patients recevant le 5-FU (10 %).

La combinaison de la capécitabine et de la gemcitabine ou de la radiothérapie comme traitement du cancer du pancréas avancé a été généralement bien tolérée (10-15). Aucun décès dû au traitement n'a été rapporté. Les effets indésirables de grade 3 et 4 ont été rares (voir annexe II).

B. Foie et voies biliaires

Capécitabine en monothérapie

Lozano *et al.* ont réalisé une étude de phase II évaluant l'efficacité et l'innocuité de la capécitabine dans le traitement de cancers hépatobiliaires chez 63 patients (voir annexe III) (16). Le taux de réponse globale a été de 16 % pour l'ensemble des cancers hépatobiliaires, soit 13% des cas de carcinome hépatocellulaire, 6 % des cas de cholangiocarcinome et 50 % des cas de cancer de la vésicule biliaire. La survie médiane n'était pas atteinte lorsque les données préliminaires de l'étude ont été présentées à la réunion annuelle de l'ASCO en 2000, mais la survie globale à un an était de 70 % (67 % parmi les carcinomes hépatocellulaires, 60 % parmi les cholangiocarcinomes et 100 % parmi les cancers de la vésicule biliaire). Le traitement a été bien toléré. Seule de la thrombocytopénie, chez 8 % des patients (grade 3), et de l'érythrodysesthésie palmo-plantaire, chez 37 % des patients (grades 1 à 4), ont été rapportées.

Capécitabine en combinaison

Dans le cadre d'études de phase II, la capécitabine a été utilisée en combinaison avec la thalidomide (17), la gemcitabine (18), la mitomycine (19), l'oxaliplatine (20) et le cisplatine (21) pour le traitement de cancers hépatobiliaires (voir annexe IV). Pour la combinaison de capécitabine et de thalidomide dans le traitement de carcinomes hépatocellulaires, Chun *et al.* ont rapporté 9 % de réponses complètes et 9 % de réponses partielles chez 11 patients évaluable (17). De plus, la maladie est demeurée stable dans 45% des cas. Chez 15 patients évaluable traités avec une combinaison de gemcitabine et de capécitabine, Knox *et al.* ont rapporté 33 % de réponses partielles et cinq cas chez lesquels la maladie est demeurée stable (18). Scheithauer *et al.* ont comparé la capécitabine à la gemcitabine en combinaison avec la mitomycine dans le traitement des cancers des voies biliaires (19). Un taux de réponse globale de 31 % et une survie médiane de 9,25 mois ont été rapportés chez les 26 patients traités avec la combinaison de capécitabine et mitomycine alors qu'ils étaient respectivement

de 20 % et de 6,7 mois chez les 25 patients traités avec la mitomycine et la gemcitabine. Dans une étude réalisée chez 29 patients, Nehls *et al.* ont observé une réponse partielle chez 23 % des 22 patients traités avec une combinaison de capécitabine et d'oxaliplatine chez qui la réponse était évaluable (20). La maladie est demeurée stable chez 59 % d'entre eux. Parmi les 38 patients évaluables de l'étude de Kim *et al.* portant sur la combinaison de capécitabine et du cisplatine dans le traitement du cancer des voies biliaires avancé, 2 % ont présenté une réponse complète et 19 %, une réponse partielle (21). Dans deux de ces cinq études, la survie médiane a été atteinte, soit celles de Scheithauer *et al.* et de Kim *et al.* (19,21).

Les diverses combinaisons impliquant la capécitabine ont été plutôt bien tolérées (voir annexe IV). Les principaux effets indésirables rapportés ont été des toxicités hématologiques (17-21).

DISCUSSION

Dans les cas de cancer avancé du pancréas, le traitement standard de chimiothérapie est la gemcitabine utilisée seule, comme le démontre l'étude de phase III de Burris *et al.* (33). Colucci *et al.*, dans le cadre d'une étude randomisée de phase III, ont démontré la supériorité de la combinaison de gemcitabine et de cisplatine par rapport à la gemcitabine seule en termes de taux de réponse et de délai avant la progression de la maladie (34). Toutefois, la différence observée au niveau de la survie n'était pas statistiquement significative. Plusieurs autres options chimiothérapeutiques combinant ou non la gemcitabine à d'autres agents ont fait l'objet d'études randomisées de phase III, mais aucune d'elles n'a eu de meilleurs résultats que la gemcitabine seule. De plus, les effets indésirables rapportés étaient le plus souvent non négligeables. Parmi ces options, mentionnons la capécitabine (9), un inhibiteur de métalloprotéinases, le BAY 12-9566 (35), le 5-FU seul (36,37), le 5-FU et le cisplatine (36), le 5-FU, la doxorubicine et la mitomycine (37), la gemcitabine et le 5-FU (38), le 5-FU, le leucovorin et l'étoposide ainsi que le 5-FU et le leucovorin (39). Des études de phases I et II ont été réalisées pour évaluer la combinaison de capécitabine et de gemcitabine dans le traitement du cancer du pancréas (10-14). Celle de Scheithauer *et al.*, qui en était une de phase II avec répartition aléatoire, est particulièrement intéressante puisqu'elle comparait la combinaison de capécitabine et de gemcitabine à la gemcitabine utilisée seule (10). Aucun avantage significatif de l'ajout de la capécitabine à la gemcitabine n'a pu être démontré. Ainsi, pour cette tumeur, la gemcitabine en agent seul demeure le traitement de choix.

Dans les cas de cancer du foie et des voies biliaires, il n'existe actuellement aucun agent chimiothérapeutique utilisé seul ou en combinaison qui ait une efficacité reconnue sur le taux de réponse tumorale et sur la survie associée à un taux acceptable d'effets indésirables. Seule l'étude randomisée de phase III de Takada *et al.*, qui portait spécifiquement sur les cancers de la vésicule biliaire, a démontré un avantage significatif, bien que modeste, d'une combinaison de 5-FU et de mitomycine administrée en adjuvant en phase post-opératoire par rapport à la chirurgie seule et ce, en termes de taux de survie à cinq ans et de taux de survie à cinq ans sans maladie (40). Dans l'étude de Lozano *et al.*, le taux de réponse de 50 % rapporté chez les huit

patients ayant un cancer des voies biliaires traités avec la capécitabine seule soulève des questions quant au potentiel de la capécitabine dans cette indication (16). Les combinaisons de la capécitabine avec la gemcitabine et avec la mitomycine semblent également prometteuses (18,19).

CONCLUSION

À ce jour, dans le cas des cancers hépatobiliaires et pancréatiques, les données probantes disponibles ne justifient pas l'utilisation de la capécitabine, seule ou en combinaison, dans un contexte autre que celui de la recherche clinique.

RECOMMANDATIONS

Considérant le peu d'études publiées portant sur l'utilisation de la capécitabine dans le traitement des cancers hépatobiliaires et pancréatiques et la rareté des 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 des cancers hépatobiliaires et pancréatiques;
- 2) que soit réévaluée la valeur thérapeutique de la capécitabine dans le traitement des cancers hépatobiliaires et pancréatiques 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. Ministère de la Santé et des Services sociaux. Surveillance du cancer au Québec : nouveaux cas déclarés au fichier des tumeurs et mortalité par cancer de 1992 à 1998. Gouvernement du Québec 2002.
3. Raraty MG, Magee CJ, Ghaneh P, Neoptolemos JP. New techniques and agents in the adjuvant therapy of pancreatic cancer. *Acta Oncol.* 2002;41(7-8):582-95.
4. Heinemann V. Gemcitabine in the treatment of advanced pancreatic cancer: a comparative analysis of randomized trials. *Semin.Oncol.* 2002;29(6 Suppl 20):9-16.
5. 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.
6. 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.
7. 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.
8. 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.
9. Cartwright TH, Cohn A, Varkey JA, Chen YM, Szatrowski TP, Cox JV et al. Phase II study of oral capecitabine in patients with advanced or metastatic pancreatic cancer. *J.Clin.Oncol.* 2002;20(1):160-4.
10. Scheithauer W, Schull B, Ulrich-Pur H, Schmid K, Raderer M, Haider K et al. Biweekly high-dose gemcitabine alone or in combination with capecitabine in patients with metastatic pancreatic adenocarcinoma: a randomized phase II trial. *Ann.Oncol.* 2003;14(1):97-104.
11. Melnyk M, Yallamanchalli R, Driscoll D, Kuvshinoff B, Fakih M, Nava H et al. Metastatic pancreatic cancer : a single institution experience with gemcitabine in combination with capecitabine. *Proc.Am.Soc.Clin.Oncol.* 2003;22:abstract 1412.

12. Campos LT, Alvarez RH, Sanford DB, Miro-Quesada M, Holoye PY, Manner CE et al. Gemcitabine (GEM) and capecitabine (CPC) : an active regimen in patients (pts) with advanced pancreatic cancer (APC). Proc.Am.Soc.Clin.Oncol. 2003;22:abstract 1496.
13. Hess V, Salzberg M, Borner M, Morant R, Roth AD, Ludwig C et al. Combining capecitabine and gemcitabine in patients with advanced pancreatic carcinoma: a phase I/II trial. J.Clin.Oncol. 2003;21(1):66-8.
14. Herrmann R, Borner M, Morant R, Roth A, Ludwig C, Bedoucha V. Combining gemcitabine (GEM) and capecitabine (CAP) in advanced pancreatic cancer. Results of a phase I trial. Proc.Am.Soc.Clin.Oncol. 2000;19:abstract 1038.
15. Wang D, Wollner I, Ajlouni M. Use of capecitabine versus 5-fluorouracil (5-FU) for concurrent chemoradiotherapy in locally advanced pancreatic carcinoma. Proc.Am.Soc.Clin.Oncol. 2003;22:abstract 1520A.
16. Lozano D, Patt YZ, Hassan MM, Frome A, Vauthey JN, Ellis LM et al. Oral capecitabine (Xeloda) for the treatment of hepatobiliary cancers (hepatocellular carcinoma, cholangiocarcinoma, and gallbladder cancer). Proc.Am.Soc.Clin.Oncol. 2000;19:abstract 1025.
17. Chun HG, Waheed F, Iqbal A, Wolf DC, Li Z, Kempin SJ. A combination of capecitabine and thalidomide in patients with unresectable, recurrent or metastatic hepatocellular carcinoma. Proc.Am.Soc.Clin.Oncol. 2003;22:abstract 1407.
18. Knox JJ, Hedley D, Oza A, Siu L, Chen E, Feld R et al. Phase II trial of gemcitabine plus capecitabine (GemCap) in patients with advanced or metastatic adenocarcinoma of the biliary tract. Proc.Am.Soc.Clin.Oncol. 2003;22:abstract 1275.
19. Scheithauer W, Schull B, Dworan N, Laengle F, Gruenberger T, Penz M et al. Mitomycin C in combination with capecitabine or biweekly high dose gemcitabine in patients with advanced biliary tract cancer (ABC). Proc.Am.Soc.Clin.Oncol. 2003;22:abstract 1059.
20. Nehls O, Oettle H, Hartmann JT, Hofheinz R, Weisser A, Makowski M et al. Oxaliplatin plus capecitabine in advanced biliary system adenocarcinomas : a multicenter phase II trial. Proc.Am.Soc.Clin.Oncol. 2003;22:abstract 1126.
21. Kim TW, Chang HM, Kang HJ, Lee JR, Ryu MH, Ahn JH et al. Phase II study of capecitabine plus cisplatin as first-line chemotherapy in advanced biliary cancer. Ann.Oncol. 2003;14(7):1115-20.
22. Ahlgren JD, Siegel RS, Bishop C, Simmens S. Mitomycin-C (MMC), doxorubicin (DOX), and cisplatin (CDDP)+ protracted infusional 5FU (PIF) (C-MAF) or

- capecitabine (XEL) (C-MAX) : active in gastric cancer. *Proc.Am.Soc.Clin.Oncol.* 2002;21:abstract 2296.
23. Merin JM, Lee FC. Palliative benefit for salvage treatment with capecitabine and thalidomide for gastric and/or esophageal adenocarcinoma : a retrospective case series. *Proc.Am.Soc.Clin.Oncol.* 2002;21:abstract 2391.
 24. Hofheinz R, Hartmann J, Hartung G, Weisser A, Willer A, Bokemeyer C et al. Increasing doses of capecitabine in combination with mitomycin C : a phase I study in patients with pretreated gastrointestinal cancer. *Proc.Am.Soc.Clin.Oncol.* 2003;22:abstract 1326.
 25. Vaishampayan UN, Ben Josef E, Philip PA, Vaitkevicius VK, Du W, Levin KJ et al. A single-institution experience with concurrent capecitabine and radiation therapy in gastrointestinal malignancies. *Int.J.Radiat.Oncol.Biol.Phys.* 2002;53(3):675-9.
 26. Stemmler J, Heinemann V, Schalhorn A. Capecitabine as second-line treatment for metastatic cholangiocarcinoma: a report of two cases. *Onkologie.* 2002;25(2):182-4.
 27. Anthony LB, Matthews E, Cronin M, Woltering E. Continuous low-dose capecitabine produces significant biochemical responses in patients with progressive gastroenteropancreatic (GEP) neoplasms. *Proc.Am.Soc.Clin.Oncol.* 2001;20:abstract 2167.
 28. Wang ML, Yung WK, Royce ME, Schomer DF, Theriault RL. Capecitabine for 5-fluorouracil-resistant brain metastases from breast cancer. *Am.J.Clin.Oncol.* 2001;24(4):421-4.
 29. Karim AB, Haleem F, Sayeed FS, Tabassum L. Combination chemotherapy for advanced GI-adenocarcinoma combining with CPT-11 and capecitabine : a pilot study in Bangladesh. *Proc.Am.Soc.Clin.Oncol.* 2002;21:abstract 2371.
 30. Kennedy AS, Van Echo DA, Volpe C, Moesinger R, Shibata D, Darwin P et al. Phase I studies using capecitabine combined with conformal radiation therapy (RT), paclitaxel, CPT-11 and celecoxib in gastrointestinal malignancies. *Proc.Am.Soc.Clin.Oncol.* 2002;21:abstract 3021.
 31. Delord JP, Pierga JY, Dieras V, Bertheault-Cvitkovic F, Turpin FL, Lokiec F et al. Dose escalation and pharmacokinetic study of capecitabine (Xeloda) and irinotecan (CPT-11) in gastro-intestinal tumors : preliminary results. *Proc.Am.Soc.Clin.Oncol.* 2002;21:abstract 397.
 32. Campos LT, Alvarez RH, Sanford DB, Miro-Quesada M, Holoye PY, Manner CE. Gemcitabine (GEM) and capecitabine (CPC) in advanced pancreatic cancer (APC) and

- solid tumors : a single institution experience. *Proc.Am.Soc.Clin.Oncol.* 2001;20:abstract 2315.
33. Burris HA, III, Moore MJ, Andersen J, Green MR, Rothenberg ML, Modiano MR et al. Improvements in survival and clinical benefit with gemcitabine as first-line therapy for patients with advanced pancreas cancer: a randomized trial. *J.Clin.Oncol.* 1997;15(6):2403-13.
 34. Colucci G, Giuliani F, Gebbia V, Biglietto M, Rabitti P, Uomo G et al. Gemcitabine alone or with cisplatin for the treatment of patients with locally advanced and/or metastatic pancreatic carcinoma: a prospective, randomized phase III study of the Gruppo Oncologia dell'Italia Meridionale. *Cancer* 2002;94(4):902-10.
 35. Moore MJ, Hamm J, Dancy J, Eisenberg PD, Dagenais M, Fields A et al. Comparison of gemcitabine versus the matrix metalloproteinase inhibitor BAY 12-9566 in patients with advanced or metastatic adenocarcinoma of the pancreas: a phase III trial of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *J.Clin.Oncol.* 2003;21(17):3296-302.
 36. Ducreux M, Rougier P, Pignon JP, Douillard JY, Seitz JF, Bugat R et al. A randomised trial comparing 5-FU with 5-FU plus cisplatin in advanced pancreatic carcinoma. *Ann.Oncol.* 2002;13(8):1185-91.
 37. Takada T, Kato H, Matsushiro T, Nimura Y, Nagakawa T, Nakayama T. Comparison of 5-fluorouracil, doxorubicin and mitomycin C with 5-fluorouracil alone in the treatment of pancreatic-biliary carcinomas. *Oncology* 1994;51(5):396-400.
 38. Berlin JD, Catalano P, Thomas JP, Kugler JW, Haller DG, Benson AB, III. Phase III study of gemcitabine in combination with fluorouracil versus gemcitabine alone in patients with advanced pancreatic carcinoma: Eastern Cooperative Oncology Group Trial E2297. *J.Clin.Oncol.* 2002;20(15):3270-5.
 39. Glimelius B, Hoffman K, Sjoden PO, Jacobsson G, Sellstrom H, Enander LK et al. Chemotherapy improves survival and quality of life in advanced pancreatic and biliary cancer. *Ann.Oncol.* 1996;7(6):593-600.
 40. Takada T, Amano H, Yasuda H, Nimura Y, Matsushiro T, Kato H et al. Is postoperative adjuvant chemotherapy useful for gallbladder carcinoma? A phase III multicenter prospective randomized controlled trial in patients with resected pancreaticobiliary carcinoma. *Cancer* 2002;95(8):1685-95.

ANNEXE I : Capécitabine en monothérapie dans le traitement du cancer du pancréas

Auteurs	Étude	Dosage	Nombre de patients	Réponse tumorale	Survie médiane	Effets indésirables
Cartwright <i>et al.</i> (9)	Phase II Cancer du pancréas métastatique, avancé ou inopérable	Capécitabine : 1250 mg/m ² , b.i.d., jrs 1 à 14, cycle de 21 jrs	42 (41)*	RC = 0% RP = 7% MS = 41%	182 jrs	Grade 4 diarrhée (5%) Grade 3 EPP (17%) diarrhée (12%) nausées (10%) vomissements (5%) déshydratation (5%) fatigue (2%) anorexie (2%) inflammation des muqueuses (2%) douleur abdominale (2%)

* Nombre de patients chez qui la réponse était évaluable.

Légende :

RC = réponse complète ; RP = réponse partielle ; RM = réponse mineure ; MS = maladie stable ;
nd = non disponible ; EPP = érythrodysesthésie palmo-plantaire ; b.i.d. = deux fois par jour (*bis in die*)

ANNEXE II : Capécitabine en combinaison dans le traitement du cancer du pancréas

Auteurs	Étude	Dosage	Nombre de patients	Réponse tumorale	Survie médiane	Effets indésirables
Scheithauer <i>et al.</i> (10)	Phase II Adénocarcinome pancréatique avancé Gemcitabine vs. gemcitabine + capécitabine	Capécitabine (C) : 2500 mg/m ² , jrs 1 à 7, cycle de 14 jrs Gemcitabine (G): 2200 mg/m ² , jr 1, cycle de 14 jrs	<u>G</u> = 42 <u>GC</u> = 41	<u>G</u> RC = 0% RP = 14% MS = 43% <u>GC</u> RC = 0% RP = 17% MS = 56%	<u>G</u> 8,2 mois <u>GC</u> 9,5 mois	<u>G</u> Grade 4 aucun Grade 3 leucocytopénie (8%) neutropénie (8%) thrombocytopénie (3%) éruption cutanée (3%) <u>GC</u> Grade 4 aucun Grade 3 leucocytopénie (10%) neutropénie (10%) anémie (5%) diarrhée (5%) stomatite (3%) EPP (3%)
Melnyk <i>et al.</i> (11) <i>Abrégé</i>	Phase II Cancer du pancréas avancé	Capécitabine : 1) 1600 mg/m ² , jrs 1 à 21, cycle de 28 jrs 2) 1300 mg/m ² , jrs 1 à 14, cycle de 21 jrs Gemcitabine : 1) 1000 mg/m ² , jrs 1, 8 et 15, cycle de 28 jrs 2) 1000 mg/m ² , jrs 1 et 8, cycle de 21 jrs	12	RC = 0% RP = 33% MS = 58%	10 mois	Grade 4 aucun Grade 3 neutropénie (33%) diarrhée (17%)

Auteurs	Étude	Dosage	Nombre de patients	Réponse tumorale	Survie médiane	Effets indésirables
Campos <i>et al.</i> (12) <i>Abrégé</i>	Phase II Cancer du pancréas avancé	Capécitabine : 750 mg/m ² , b.i.d., jrs 1 à 14, cycle de 21 jrs Gemcitabine : 1000 mg/m ² , jrs 1 et 8, cycle de 21 jrs	28 (26)*	RC = 4% RP = 15% MS = 35%	9,6 mois	Grades 4 nd Grade 3 EPP (1%) diarrhée (1%) vomissements (1%) neutropénie (0,5%) anémie (0,5%) thrombocytopénie (0,5%)
Hess <i>et al.</i> (13)	Phase I-II Cancer du pancréas avancé	Capécitabine ⁺ : 500, 650 et 800 mg/m ² , b.i.d., jrs 1 à 14, cycle de 21 jrs Gemcitabine : 1000 mg/m ² , jrs 1 et 8, cycle de 21 jrs	36 (27)*	RC = 4% RP = 15% RM = 22% MS = 19%	191 jrs	Grade 4 neutropénie (5 cas) Grade 3 mucosites (2 cas) neutropénie (1 cas) un cas de saignement associé à un ulcère duodénal (association incertaine avec le traitement)
Herrmann <i>et al.</i> (14) <i>Abrégé</i>	Phase I Cancer pancréatique avancé	Capécitabine : 1000, 1300 et 1600 mg/m ² , jrs 1 à 14, cycle de 21 jrs Gemcitabine : 1000 mg/m ² , jrs 1 et 8, cycle de 21 jrs	26 (18)*	RC = 0% RP = 33% MS = nd	nd	Toxicités limitant le dosage (15%) myélotoxicité ou stomatite
Wang <i>et al.</i> (15) <i>Abrégé</i>	Étude rétrospective Cancer du pancréas localement avancé, chimio-radiothérapie concomitante	Capécitabine (C) : nd Fluorouracile (5-FU) : nd Radiothérapie (RT) : nd	66	nd	C/RT 316 jrs 5-FU/RT 302 jrs	C/RT Grades 3 et 4 (aucun) 5-FU/RT Grades 3 et 4 (10%)

* Nombre de patients chez qui la réponse était évaluable.

⁺ Vingt-et-un patients ont reçu 650 mg/m², b.i.d. de capécitabine, la dose maximale tolérée.

Légende :

RC = réponse complète ; RP = réponse partielle ; RM = réponse mineure ; MS = maladie stable ;
nd = non disponible ; EPP = érythrodysesthésie palmo-plantaire ; b.i.d. = deux fois par jour (*bis in die*)

ANNEXE III : Capécitabine en monothérapie dans le traitement des cancers du foie et des voies biliaires

Auteurs	Étude	Dosage	Nombre de patients	Réponse tumorale	Survie médiane	Effets indésirables
Lozano <i>et al.</i> (16) <i>Abrégé</i>	Phase II Cancers hépatobiliaires (carcinome hépatocellulaire (CHC) (37 pts), cholangiocarcinome (CGC) (18 pts) et cancer de la vésicule biliaire (CVB) (8 pts))	Capécitabine : 1000 mg/m ² , b.i.d., jrs 1 à 14, cycle de 21 jrs	63 (55)*	RG = 16% MS = nd <u>CHC</u> RG = 13% MS = nd <u>CGC</u> RG = 6% MS = nd <u>CVB</u> RG = 50% MS = nd	nd	Grade 4 nd Grade 3 <u>CHC</u> thrombocytopénie (8%) Grade 1 à 4 EPP (37%)

* Nombre de patients chez qui la réponse était évaluable.

Légende :

RG = réponse globale ; MS = maladie stable ; nd = non disponible ;

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

ANNEXE IV : Capécitabine en combinaison dans le traitement des cancers du foie et des voies biliaires

Auteurs	Étude	Dosage	Nombre de patients	Réponse tumorale	Survie médiane	Effets indésirables
Chun <i>et al.</i> (17) <i>Abrégé</i>	Phase II Carcinome hépatocellulaire métastatique, récidivant ou inopérable	Capécitabine : 750 mg/m ² , b.i.d., jrs 1 à 14, cycle de 21 jrs Thalidomide : 400 mg/jr	13 (11)*	RC = 9% RP = 9% MS = 45%	nd	Grade 3 et 4 hyperbilirubinémie (45%) diarrhée (9%) vomissements (9%) sommolence (9%) EPP (9%)
Knox <i>et al.</i> (18) <i>Abrégé</i>	Phase II Adénocarcinome des voies biliaires avancé ou métastatique	Capécitabine : 650 mg/m ² , b.i.d., jrs 1 à 14, cycle de 21 jrs Gemcitabine : 1000 mg/m ² , jrs 1 et 8, cycle de 21 jrs	17 (15)*	RC = 0% RP = 33% MS = 33%	nd	Grade 4 aucun Grade 3 neutropénie (29% des patients, < 5% des cycles) thrombocytopénie (18%) EPP (12%) fatigue (6%)
Scheithauer <i>et al.</i> (19) <i>Abrégé</i>	Phase II Cancer des voies biliaires avancé	Capécitabine (C) : 2000 mg/m ² , jrs 1 à 14, cycle de 21 jrs Mitomycine C (MMC) : 8 mg/m ² , jr 1, cycle de 21 ou 28 jrs Gemcitabine (G) : 2000 mg/m ² , jrs 1 et 15, cycle de 28 jrs	<u>MMC+C</u> 26 <u>MMC+G</u> 25	<u>MMC+C</u> RG = 31% MS = nd <u>MMC+G</u> RG = 20% MS = nd	<u>MMC+C</u> 9,25 mois <u>MMC+G</u> 6,7 mois	<u>MMC+C</u> Grades 3 et 4 leucocytopénie (15%) thrombocytopénie (15%) <u>MMC+G</u> Grades 3 et 4 leucocytopénie (16%) thrombocytopénie (12%)

Auteurs	Étude	Dosage	Nombre de patients	Réponse tumorale	Survie médiane	Effets indésirables
Nehls <i>et al.</i> (20) <i>Abrégé</i>	Phase II Adénocarcinome des voies biliaires avancé	Capécitabine : 1000 mg/m ² , b.i.d., jrs 1 à 14, cycle de 21 jrs Oxaliplatine : 130 mg/m ² , jr 1, cycle de 21 jrs	29 (22)*	RC = 0% RP = 23% MS = 59%	nd	Grade 4 diarrhée (1% des cycles) Grade 3 neuropathie sensorielle périphérique (6% des cycles) diarrhée (2% des cycles) thrombocytopénie (1% des cycles)
Kim <i>et al.</i> (21)	Phase II Cancer des voies biliaires avancé, 1 ^{ère} intention	Capécitabine : 1250 mg/m ² , b.i.d., jrs 1 à 14, cycle de 21 jrs Cisplatine : 60 mg/m ² , jr 1, cycle de 21 jrs	42 (38)*	RC = 2% RP = 19% MS = nd	9,1 mois	Grades 4 anémie (2%) Grade 3 neutropénie (20%) vomissements (12%) diarrhée (7%) nausées (7%) anémie (5%) stomatite (5%) thrombocytopénie (2%) EPP (2%)

* Nombre de patients chez qui la réponse était évaluable.

Légende :

RG = réponse globale ; RC = réponse complète ; RP = réponse partielle ; RM = réponse mineure ;
MS = maladie stable ; nd = non disponible ; EPP = érythrodysesthésie palmo-plantaire ;
b.i.d. = deux fois par jour (*bis in die*)

ANNEXE V : 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 VI

Rédaction

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

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 VII

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 du pancréas, du foie et des voies biliaires.