

Avis sur l'utilisation de la capécitabine (Xeloda®) dans le traitement des cancers de la tête et du cou

INTRODUCTION

Les cancers de la tête et du cou forment un groupe diversifié de cancers relativement rares, incluant ceux des lèvres, de la langue, des gencives, des glandes salivaires, du larynx, du pharynx, de la cavité buccale, des fosses nasales, de l'oreille et des sinus. Les cancers oculaires et ceux de l'encéphale sont considérés dans des groupes spécifiques. Le tableau suivant présente le nombre de cas déclarés au Québec en 1998 pour les sièges tumoraux concernés.

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

Siège	Nombre de cas	Siège	Nombre de cas
Lèvres	69	Oropharynx	117
Langue	157	Rhinopharynx	37
Glandes salivaires principales	87	Hypopharynx	58
Gencives	25	Larynx	413
Bouche (plancher et autres parties non précisées)	145	Fosses nasales, oreille moyenne, sinus annexes	47
Lèvres, pharynx, cavité buccale (siège autre, non précisé)	37		

La cavité buccale est le principal siège des cancers de la tête et du cou. En 2003, l'Institut national du cancer du Canada estime que 730 nouveaux cas seront diagnostiqués au Québec et que 295 décès y seront attribués (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 *head cancer*, *capecitabine* et *neck cancer* ainsi que *Xeloda* et *head cancer* et *Xeloda* et *neck 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* (ESMO) 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 un article (7) et trois abrégés portant sur l'utilisation de la capécitabine dans le traitement des cancers de la tête et du cou (8-10). Parmi ces études, une seule était de phase II (9). Aucune étude de phase III ni résumé de données probantes n'a été recensé. Un guide de pratique de l'ESMO sur le diagnostic, le traitement et le suivi du carcinome épidermoïde de la tête et du cou a été considéré (11).

Résultats de la revue de données probantes

Capécitabine en monothérapie

Une étude de phase II a été conduite chez 14 patients ayant un carcinome épidermoïde de la tête et du cou avancé et incurable après qu'ils aient été traités par radiothérapie (100 %) et chirurgie (61 %) (9). Aucune réponse n'a été observée et la maladie est demeurée stable dans 8 % des cas. Un patient est mort d'une pneumonie non neutropénique et les effets indésirables de grade 3 ont été relativement rares.

Capécitabine en combinaison

Diverses combinaisons de dosages de capécitabine et de cisplatine ont fait l'objet d'études de phase I dans le traitement de carcinomes de la tête et du cou (7,8). Dans ces études de phase I, le taux de réponse représentait un objectif secondaire. Des réponses complètes et partielles ont été observées chez 18 et 17 % et chez 24 et 75 % des patients, respectivement. Des effets indésirables de grade 3 ont été rapportés, dont de la neurotoxicité (8), de la neutropénie, de la thrombocytopenie, de la diarrhée, des nausées et des vomissements (7,8).

Dans une autre étude de phase I dont les résultats préliminaires ont été présentés à la réunion annuelle de l'ASCO en 2002, la capécitabine a été combinée avec la radiothérapie radicale comme traitement du carcinome épidermoïde avancé (stade III/IV) de la tête et du cou (10). Les 15 patients ayant complété l'étude ont tous présenté une réponse clinique complète. Des effets indésirables de grade 4 ont nécessité l'arrêt du traitement chez trois patients et ceux de grade 3 étaient communs.

DISCUSSION

Les patients ayant un carcinome épidermoïde de la tête et du cou récidivant sont généralement considérés incurables (11,12). Pour la plupart d'entre eux, la chimiothérapie palliative (methotrexate en monothérapie ou la combinaison du 5-FU et du cisplatine) demeure l'option standard (12-14). La chimiothérapie d'induction permettant la préservation de l'organe dans les cas de cancer du larynx ou de l'hypopharynx avancé nécessitant une laryngectomie totale consiste en une combinaison de cisplatine et de 5-FU (11). La capécitabine a donc fait l'objet d'études visant à préciser son potentiel dans le traitement du carcinome épidermoïde de la tête et du cou.

La seule étude de phase II portant sur l'utilisation de la capécitabine dans le traitement du carcinome épidermoïde de la tête et du cou et dont les résultats préliminaires sont disponibles a démontré que, en monothérapie, la capécitabine était inefficace (9). Dans le cadre d'études de phase I, la capécitabine a été combinée avec le cisplatine (7,8) et la radiothérapie (10). Les taux de réponse globaux de 42 et 92 % rapportés dans les études portant sur la combinaison avec le cisplatine (7,8) et celui de 100 % obtenu en combinant la capécitabine et la radiothérapie suggèrent un potentiel pour ces traitements. Toutefois, le taux de réponse était un objectif secondaire et les études ne permettaient pas d'identifier la contribution réelle de la capécitabine dans la combinaison thérapeutique. Les quelques rares études disponibles, réalisées sur de petites cohortes, constituent des données probantes de niveau IV (voir annexe II).

CONCLUSION

En l'absence de données probantes justifiant l'utilisation de la capécitabine seule ou en combinaison dans le traitement des cancers de la tête et du cou, ce traitement ne constitue pas une option thérapeutique valable. Une attention particulière devra être portée aux résultats d'études de phase II portant sur la capécitabine utilisée en combinaison avec le cisplatine ou la radiothérapie dans le traitement du carcinome épidermoïde de la tête et du cou.

RECOMMANDATIONS

Considérant le peu d'études publiées portant sur l'utilisation de la capécitabine dans le traitement des cancers de la tête et du cou 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 de la tête et du cou;
- 2) que soit réévaluée la valeur thérapeutique de la capécitabine dans le traitement des cancers de la tête et du cou lorsque les résultats de nouvelles études seront publiés.

RÉFÉRENCES

1. 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.
2. Institut national du cancer du Canada. Statistiques canadiennes sur le cancer 2003. Toronto, Canada: 2003.
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. Pivot X, Chamorey E, Guardiola E, Magné N, Thyss A, Otto J et al. Phase I accelerated dose escalation and pharmacokinetic (PK) study of capecitabine and cisplatin (CP) in head and neck cancer patients. *Ann.Oncol.* 2003;14:1578-86.
8. Porta R, Carbonell X, Campo JM, Carulla J, Galtés S, Baselga J et al. Phase I study of capecitabine in combination with cisplatin in patients (pts) with advanced and/or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (SCCHN). *Proc.Am.Soc.Clin.Oncol.* 2002;21:abstract 953.
9. Wong SJ, Ritch PS, Delzer N, Kidder TM, Campbell B. Phase II trial of capecitabine in patients with advanced incurable head and neck cancer. *Proc.Am.Soc.Clin.Oncol.* 2003;22:abstract 2092.
10. Sykes A, Slevin N. A phase I study to determine the maximum tolerated dose (MTD) of capecitabine when given concurrently with radical radiotherapy in the treatment of squamous cell carcinoma of the head and neck. *Proc.Am.Soc.Clin.Oncol.* 2002;21:abstract 936.
11. Pivot X. ESMO Minimum Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up of squamous cell carcinoma of the head and neck. *Ann.Oncol.* 2003;14(7):1014-5.

12. Kim ES, Glisson BS. Treatment of metastatic head and neck cancer: chemotherapy and novel agents. *Cancer Treat.Res.* 2003;114:295-314.
13. Forastiere AA, Metch B, Schuller DE, Ensley JF, Hutchins LF, Triozzi P et al. Randomized comparison of cisplatin plus fluorouracil and carboplatin plus fluorouracil versus methotrexate in advanced squamous-cell carcinoma of the head and neck: a Southwest Oncology Group study. *J.Clin.Oncol.* 1992;10(8):1245-51.
14. Jacobs C, Lyman G, Velez-Garcia E, Sridhar KS, Knight W, Hochster H et al. A phase III randomized study comparing cisplatin and fluorouracil as single agents and in combination for advanced squamous cell carcinoma of the head and neck. *J.Clin.Oncol.* 1992;10(2):257-63.

ANNEXE I

Auteurs	Étude	Dosage	Nombre de patients	Réponse tumorale	Survie médiane	Effets indésirables
Pivot <i>et al.</i> (7)	Phase I CETC loco-régional ou métastatique récidivant	Capécitabine : 1000 ou 1125 mg/m ² , b.i.d., jrs 2 à 15, cycle de 21 jrs ou 28 jrs Cisplatine : 80 ou 100 mg/m ² , jr 1, cycle de 21 jrs ou 28 jrs	21 (17)*	RC = 18% RP = 24% MS = 41%	7,3 mois	Grade 4⁺ neutropénie (10%) thrombocytopénie (5%) diarrhée (5%) insuffisance rénale (5%) Grade 3⁺ anémie (30%) vomissements (30%) neutropénie (25%) nausées (20%) thrombocytopénie (10%) EPP (10%) diarrhée (10%) mucosite (5%)
Porta <i>et al.</i> (8)	Phase I CETC métastatique ou avancé	Capécitabine : 825, 1000 ou 1250 mg/m ² , b.i.d., jrs 1 à 14, cycle de 21 Cisplatine : 100 mg/m ² , jr 1, cycle de 21 jrs	17 (12)*	RC = 17% RP = 75% MS = nd	nd	Grade 3⁺ (sur 14 pts) diarrhée (7%) neurotoxicité (7%) stomatite (7%)
Wong <i>et al.</i> (9)	Phase II CETC récidivant, après radiothérapie et chirurgie	Capécitabine : 1250 mg/m ² , b.i.d., jrs 1 à 14, cycle de 21 jrs	14 (12)*	RC = 0% RP = 0% MS = 8%	nd	Grade 3 EPP (15%) diarrhée (15%) infection (15%) mucosite (8%)
Sykes <i>et al.</i> (10)	Phase I CETC avancé	Capécitabine : 350 à 750 mg/m ² , b.i.d. Radiothérapie : 55 Gy, 20 fractions en 4 sem.	15	RC = 100%	nd	Grade 4 (20%) Grade 3 (communs)

* Nombre de patients chez qui la réponse était évaluable ; ⁺ Toutes doses confondues.

Légende : RC = réponse complète ; RP = réponse partielle ; MS = maladie stable ; nd = non disponible ; EPP = érythrodysesthésie palmo-plantaire ; CETC = carcinome épidermoïde de la tête et du cou ; b.i.d. = deux fois par jour ; Gy = gray

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 des cancers de la tête et du cou.