

Le 5-FU oral

Objectifs pédagogiques

- Connaître les indications validées;
- Connaître les modalités de surveillance;
- Quelle est la réglementation.

Introduction

Utilisé depuis les années cinquante, le 5-fluorouracil (5-FU) est le plus ancien médicament prescrit dans le traitement des cancers digestifs et, actuellement encore, un des médicaments les plus prescrits en oncologie. Le 5-FU appartient à la classe des anti-métabolites de type anti-pyrimidique dont le mécanisme d'action principal est de bloquer la méthylation de l'uracile en thymine aboutissant à une inhibition de la synthèse de l'ADN [1, 2]. Il s'agit d'un dérivé fluoré de l'uracile, synthétisé en 1957 par Heidelberger et Duschinsky [3]. L'activité pharmacologique du 5-FU nécessite au préalable un métabolisme intracellulaire. Le 5-FU n'étant pas utilisable par voie orale pour des raisons de mauvaise biodisponibilité liée à la présence de dihydropyrimidine déshydrogénase (DPD) intestinale (enzyme du catabolisme du 5-FU), des précurseurs oraux du 5-FU ont été développés. Les progrès initiaux observés dans le domaine de la chimiothérapie du cancer colorectal sont le résultat de l'optimisation de cet ancien médicament (schémas de perfusion continue de 5-FU) associée à la prescription concomitante d'un modulateur de son mécanisme d'action (l'acide folinique) [4, 5]. Plus récemment, l'utilisation de précurseurs oraux du 5-FU a modifié et enrichi les options thérapeutiques de la prise en charge du cancer colorectal, et plus récemment, du cancer gastrique. Deux précurseurs oraux du 5-FU sont actuel-

lement disponibles et utilisés en oncologie digestive : le Xeloda® (capécitabine) et l'UFT® (association tégaflur-uracile). La place de ces médicaments en oncologie est actuellement croissante et d'autres dérivés sont en cours de développement, tels que le composé S1 associant le tégaflur, le 5-chloro-2,4 dihydropyridine (un inhibiteur de la DPD) et l'oxanate de potassium (inhibiteur de la phosphorylation du 5-FU en 5-FUMP).

Pharmacologie de la capécitabine et de l'association tégaflur-uracile

L'activité pharmacologique du 5-FU nécessite au préalable un métabolisme intracellulaire et trois voies intra-



Th. LECOMTE
(Tours)

cellulaires anaboliques d'importance inégale rendent compte de la cytotoxicité du 5-FU (Fig. 1). La capécitabine et le tégaflur sont des pro-drogues du 5-FU qui sont bio-transformées en 5-FU par différentes voies métaboliques. Tel qu'ils sont administrés, leur profil pharmacodynamique s'apparente à celui d'une perfusion continue de 5-FU. La capécitabine est un carbamate de fluoropyrimidine qui traverse la barrière intestinale sans y subir de dégradation puis est métabolisée au niveau hépatique en 5'-déoxy-5-fluorocytidine (5'-DFCR) par une carboxylestérase, puis en 5'-déoxy-5-fluorouridine (5'-DFUR, doxifluridine) par

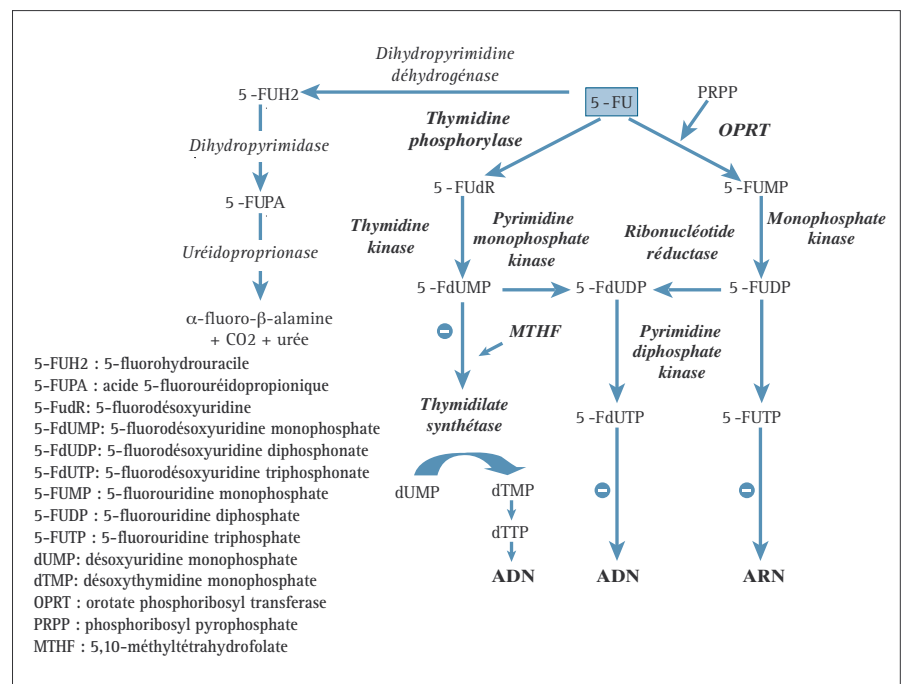


Figure 1. - Métabolisme du 5-FU.

Tirés à part: Thierry Lecomte, Service d'Hépatogastroentérologie, CHU de Tours, 37044 Tours cedex 9.

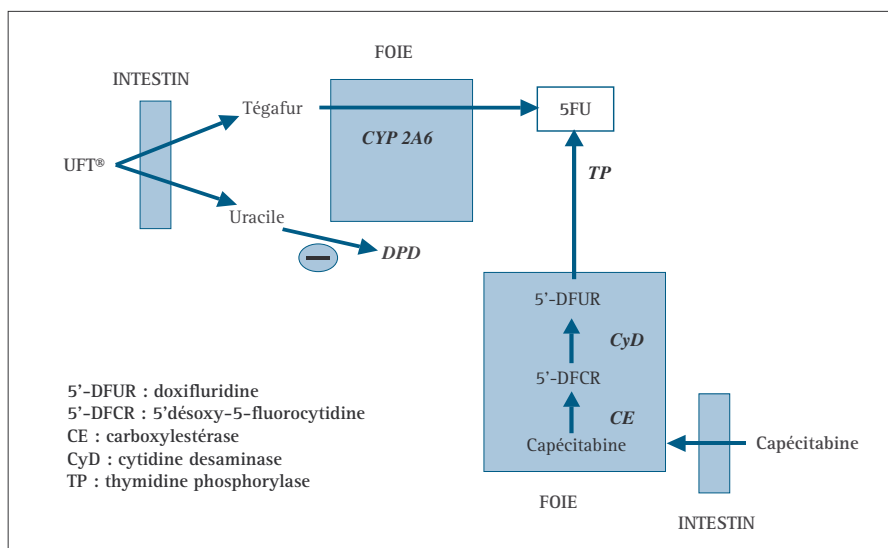


Figure 2. - Biotransformations de la capécitabine et de l'UFT en 5-FU.

la cytidine désaminase dans le foie et les tissus tumoraux (Fig. 2) [6]. L'étape finale qui aboutit à la formation de 5-FU se fait préférentiellement au niveau tumoral car elle est médiée par la thymidine phosphorylase qui est surexprimée dans les cellules tumorales [7, 8]. La capécitabine et ses métabolites sont principalement éliminés dans l'urine (95 % de la dose administrée). Les principales interactions médicamenteuses importantes en pratique clinique concernent des substrats du cytochrome P450 CYP 2C9, principalement la coumarine et ses dérivés, ainsi que la phénytoïne.

La seconde fluoropyrimidine orale disponible en France est composée d'un précurseur du 5-FU, le tégaflur, et d'un substrat naturel de la DPD, l'uracile. L'absorption digestive du tégaflur et de l'uracile est rapide et complète. Le tégaflur est ensuite rapidement métabolisé en 5-FU au niveau hépatique par le cytochrome P450 CYP2A6 (Fig. 2) [9]. L'uracile permet une inhibition compétitive de la dégradation du 5-FU par la DPD, favorisant ainsi la voie anabolique du 5-FU, ce qui augmente la quantité de 5-FU intracellulaire disponible. L'adjonction d'acide folinique (AF) potentialise l'inhibition compétitive de la thymidylate synthase (TS) par le tégaflur. En raison d'un métabolisme essentiellement hépatique, l'insuffisance hépatique sévère est une contre-indication à l'UFT®.

Précurseurs oraux du 5FU et traitement du cancer colorectal

Traitement palliatif du cancer colorectal

L'association UFT®/AF et le Xeloda® en monothérapie ont montré une activité équivalente à l'association 5-FU bolus-AF (schéma FUFOL faible Mayo Clinic) dans le traitement de 1^{re} ligne du cancer colorectal métastatique [10-13]. Toutefois, ces médicaments n'ont pas été comparés aux schémas optimisés de 5-FU tel que le LV5FU2, qui est la référence en France. Pour ces deux médicaments, la comparaison avec le schéma FUFOL a été rapportée dans deux études de phase III de grande envergure, randomisées et multicentriques, avec des résultats globalement similaires en terme d'efficacité (Tableau I). Les survies globales étaient équivalentes dans les deux bras. En ce qui concerne les survies sans progression, une seule étude évaluant l'association UFT®/AF a mis en évidence une différence significative en faveur du bras FUFOL [11]. Dans une étude évaluant la capécitabine, une différence significative de taux de réponses a été rapportée en faveur du bras capécitabine (24,8 % dans le bras capécitabine *versus* 15,5 % dans le bras FUFOL faible) [12]. Dans l'ensemble de ces études, les résultats de tolérance

étaient en faveur des fluoropyrimides orales (Tableau II). Comparé au bras capécitabine, la survenue d'une neutropénie de grade 3-4 était significativement plus fréquente dans le bras FUFOL (21 % *versus* 2 %), de même que la survenue d'une stomatite de grade 3-4 (15 % *versus* 2 %) et d'une diarrhée de grade 3-4 (58 % *versus* 48 %) [14]. Le syndrome main-pied était par contre plus fréquent dans le bras capécitabine (17 % de grade 3 *versus* 0,5 %). Le profil de tolérance de l'UFT® était également meilleur que celui du schéma FUFOL avec significativement moins de diarrhée, de mucite et de neutropénie de grade 3-4. En revanche, aucun syndrome main-pied de grade 3 n'était rapporté avec l'UFT®. La survenue d'une hyperbilirubinémie liée à une hémolyse est fréquente chez les patients traités par capécitabine ou UFT®. Suite aux résultats de ces essais, le Xeloda® et l'UFT® ont obtenu l'AMM en France dans le traitement du cancer colorectal métastatique.

Peu de données ont été rapportées chez les sujets âgés. Deux études de phase II évaluant respectivement l'UFT® et la capécitabine chez des patients âgés de plus de 70 ans suggèrent une efficacité et des profils de tolérance comparables à ceux rapportés chez les patients plus jeunes dans les études de phase III [15,16].

Hormis le classique LV5FU2, les autres schémas de référence du traitement du cancer colorectal métastatique sont des associations de 5-FU optimisé (selon le schéma LV5FU2 le plus souvent) et d'oxaliplatine (FOLFOX) et d'irinotécan (FOLFIRI). Les résultats des premières études de phase III évaluant une fluoropyrimidine orale associée à l'irinotécan ou à l'oxaliplatine viennent d'être publiés. La majorité des études de phase III actuellement rapportées concerne l'association capécitabine-oxaliplatine. Des équivalences d'efficacité entre plusieurs schémas optimisés de 5-FU associés à l'oxaliplatine et l'association capécitabine-oxaliplatine en 1^{re} ligne de traitement ont été rapportées dans trois études de phase III (Tableau III) [17-19]. Ces trois études vont dans le sens d'une efficacité comparable entre les différents bras,

● ● ● ● ● ● ● ●

TABLEAU I
**EFFICACITÉ DES PRÉCURSEURS ORAUX DU 5-FU EN MONOTHÉRAPIE DANS LE CANCER COLORECTAL MÉTASTATIQUE :
RÉSULTATS DES ÉTUDES DE PHASE III**

Auteur	Schéma	Nombre de patients	Taux de réponse objective (%)	Temps jusqu'à progression (médiane)	Survie globale (médiane)
Hoff [10]	Capécitabine*	302	24,8	4,3 mois	12,5 mois
	FUFOL**	303	15,5	4,7 mois	13,3 mois
Van Cutsem [12]	Capécitabine*	301	26,6	5,2 mois	13,2 mois
	FUFOL**	301	17,9 (1)	4,7 mois	12,1 mois
Douillard [11]	UFT®/AF***	409	11,7	3,5 mois	12,4 mois
	FUFOL**	407	14,5	3,8 mois (2)	13,4 mois
Carmichael [13]	UFT®/AF***	190	10,5	3,4 mois	12,2 mois
	FUFOL	190	9	3,3 mois	10,3 mois

* Capécitabine : 1 250 mg/m² deux fois par jour pendant 14 jours suivis par une période de repos de 7 jours, J1 = J21 ; ** FUFOL faible (*Mayo Clinic*) : 20 mg/m² de folinate de calcium suivis par 425 mg/m² de 5-FU en IV bolus aux jours 1-5 tous les 28 jours ; *** UFT®/AF : UFT® 300 mg/m²/j en trois prises, associé à 90 mg/jour d'AF pendant 4 semaines, suivies d'une semaine de repos ; (1) : p = 0,013 ; (2) : p = 0,01.

TABLEAU II
**TOLÉRANCE DES PRÉCURSEURS ORAUX DU 5-FU EN MONOTHÉRAPIE DANS LE CANCER COLORECTAL MÉTASTATIQUE :
RÉSULTATS DES ÉTUDES DE PHASE III (TOXICITÉS GRADE 3-4)**

	Hoff [10]		Van Cutsem [12]		Douillard [11]		Carmichael [13]	
	Capécitabine	FUFOL	Capécitabine	FUFOL	UFT®/AF	FUFOL	UFT®/AF	FUFOL
Neutropénie	2,6 %	25,9 %	2 %	19,8 %	1 %	56 %	3 %	31 %
Diarrhée	15,4 %	13,9 %	10,7 %	10,4 %	21 %	16 %	18 %	11 %
Mucite	3 %	16 %	1,3 %	13,3 %	1 %	19 %	2 %	16 %
Syndrome main-pied *	18,1 %	0,7 %	16,2 %	0,3 %	0	0	0	2 %

* : grade 3.

de même que les profils de tolérance (Tableau IV). Par contre l'association capécitabine-irinotécan semble moins prometteuse. Les résultats d'une étude de phase III qui comparait les schémas FOLFIRI, mIFL et CAPERI sont en défaveur du schéma CAPERI par rapport au schéma FOLFIRI en termes de survie sans progression et de tolérance [20]. Une autre étude de phase III qui comparait le schéma FOLFIRI au schéma CAPERI a été interrompue prématurément en raison d'un taux élevé de décès dans le bras CAPERI [21]. A noter que dans ces deux études, les patients étaient également randomisés entre placebo et celecoxib.

Une étude randomisée de stratégie qui comparait deux séquences de traitements à base de capécitabine a été publiée cette année (séquence A : capécitabine puis irinotécan puis capécitabine-oxaliplatine ; séquence B : capécitabine-irinotécan puis capécitabine-oxaliplatine) [22]. Le critère de

jugement principal était la survie globale et 820 patients ont été inclus dans cette étude. Comme on pouvait s'y attendre, il existait un avantage en termes de taux de réponse objective et de survie sans progression avec la séquence bithérapie d'emblée (taux de réponse objective : 20 % *versus* 41 %, p < 0,0001 ; survie sans progression de la 1^{re} ligne de traitement : 5,8 mois *versus* 7,8 mois, p < 0,0002), mais les médianes de survie globale n'étaient pas significativement différentes entre les 2 bras (16,3 mois dans le bras séquentiel A *versus* 17,4 mois dans le bras séquentiel B).

Aucune étude de phase III évaluant une association à base d'UFT® n'a été rapportée à ce jour, mais des études concordantes de phase II ont montré l'intérêt potentiel des associations UFT®/oxaliplatine et UFT®/irinotécan [23, 24].

Compte tenu de ces résultats, le meilleur schéma à base d'irinotécan

dans le traitement du cancer colorectal métastatique reste le FOLFIRI alors que le schéma XELOX peut être une alternative à un schéma de type FOLFOX.

Une étude plus récente qui a inclus 2 034 patients a évalué, d'une part la non infériorité du schéma XELOX par rapport au schéma FOLFOX4 et, d'autre part, la supériorité de l'adjonction de bévacizumab à une chimiothérapie à base d'oxaliplatine (XELOX+bévacizumab 7,5 mg/kg/3 semaines ou placebo *versus* FOLFOX+bévacizumab 5 mg/kg/2 semaines ou placebo) [25, 26]. L'objectif principal était la survie sans progression. Dans cette étude, la non-infériorité du schéma XELOX par rapport au schéma FOLFOX a été démontrée en termes de survie sans progression et de survie globale, et l'adjonction du bévacizumab amène un allongement significatif (1,4 mois) de la survie sans progression. La plupart des essais de phase III actuelle-

● ● ● ● ● ● ● ●

TABLEAU III
EFFICACITÉ DE LA CAPÉCITABINE ASSOCIÉE À L'OXALIPLATINE OU À L'IRINOTÉCAN DANS LE TRAITEMENT DU CANCER COLORECTAL MÉTASTATIQUE : RÉSULTATS DES ÉTUDES DE PHASE III

Auteur	Schéma	Nombre de patients	Taux de réponse objective (%)	Temps jusqu'à progression (médiane)	Survie globale (médiane)
Diaz-Rubio [17]	XELOX*	171	37	8,9 mois	18,1 mois
	FUOX**	171	48	9,5 mois	20,8 mois
Porschen [18]	CAPOX***	239	48	7,1 mois	16,8 mois
	FUFOX****	231	54	8 mois	18,8 mois
Ducreux [19]	FOLFOX6*****	150	42	8,8 mois	19,9 mois
	XELOX*	156	46	9,3 mois	20,5 mois
Cassidy [26]	XELOX +/- bévacizumab	1 017	-	8 mois	19,8 mois
	FOLFOX4 +/- bévacizumab	1 017	-	8,5 mois	19,6 mois
Fuschs [20]	FOLFIRI §	144	47,2	7,6 mois	23,1 mois
	mIFL §§	141	43,3	5,9 mois	17,6 mois
	CapeRI §§§	145	38,6	5,8 mois	18,9 mois

* : XELOX : capécitabine 1 000 mg/m² 2 fois par jour pendant 14 jours et oxaliplatine 130 mg/m² à J1, J1 = J21.
 ** : FUOX : 5-FU 2 250 mg/m² en perfusion continue de 48 heures à J1, J8, J15, J22, J29 et J36 et oxaliplatine 85 mg/m² à J1, J15 et J29 toutes les 6 semaines.
 *** : CAPOX : capécitabine 1 000 mg/m² 2 fois par jour de J1 à J14 et oxaliplatine 70 mg/m² à J1 et J8, J1 = J21.
 **** : FUFOX : oxaliplatine 50 mg/m², AF 500 mg/m², 5-FU 2000 mg/m² en perfusion continue de 22 heures à J1, J8, J15 et J22, J1 = J36.
 ***** : FOLFOX6: LV5FU2 simplifié et oxaliplatine 100 mg/m², J1= J14.
 § : FOLFIRI : irinotécan 180 mg/m², AF 400 mg/m², 5-FU 400 mg/m² en bolus, 5-FU 2400 mg/m² en perfusion continue de 46 heures (J1=J14).
 §§ : mIFL : irinotécan 125 mg/m², AF 20 mg/m² et 5-FU bolus 500 mg/m² à J1 et J8 (J1 = J21).
 §§§ : CAPERI : irinotécan 250 mg/m² à J1, capécitabine 1000 mg/m² deux fois par jours de J1 à J14 (J1=J21).

TABLEAU IV
TOLÉRANCE DE LA CAPÉCITABINE ASSOCIÉE À L'OXALIPLATINE OU À L'IRINOTÉCAN DANS LE TRAITEMENT DU CANCER COLORECTAL MÉTASTATIQUE : RÉSULTATS DES ÉTUDES DE PHASE III (TOXICITÉS GRADE 3-4)

	Diaz-Rubio [17]		Porschen [18]		Ducreux [19]		Cassidy [26]		Fuschs [20]		
	XELOX	FUOX	CAPOX	FUFOX	XELOX	FOLFOX6	XELOX	FOLFOX4	CapeRI	mIFL	FOLFIRI
Neutropénie	7 %	11 %	7 %	7 %	5 %	47 %	6 %	43 %	32 %	41 %	43 %
Diarrhée	14 %	24 %	15 %	14 %	13 %	7 %	20 %	11 %	47 %	19 %	14 %
Mucite	2 %	4 %	1 %	3 %	-	-	1 %	2 %	-	-	-
Neuropathie	18 %	16 %	25 %	30 %	11 %	25 %	4 %	4 %	-	-	-
Syndrome main-pied	2 %	1 %	10 %*	4 %*	3 %	1 %	14 %*	3 %*	10 %	0	0

* : grade 2-3.

ment en cours dans lesquels sont évaluées des thérapies ciblées associées aux chimiothérapies « classiques », comprennent des bras de traitement avec des associations à base de fluoropyrimidines orales.

Traitement adjuvant du cancer du côlon

Les résultats de l'évaluation de la capécitabine dans le traitement du cancer colorectal métastatique ont justifié sa

comparaison au schéma FUFOL dans le cancer du côlon de stade III. L'objectif principal de l'étude randomisée X-act, qui a comparé la capécitabine au schéma FUFOL *Mayo Clinic* pendant 24 semaines, était de montrer « au moins » une équivalence en terme de survie sans évènement entre ces 2 schémas de traitement [27]. Avec un suivi médian de 3,8 ans, l'objectif principal de l'étude qui a inclus 1 987 patients a été atteint et la survie sans rechute était même significativement supérieure dans le bras capécitabine (p = 0,04).

De même, la tolérance au traitement était significativement meilleure dans le bras capécitabine. Ce traitement oral est une option recommandée chez les patients justiciables d'une chimiothérapie adjuvante par l'association 5-FU/AF.

Un autre essai adjuvant d'équivalence qui a comparé le schéma FUFOL faible à l'association UFT®/AF chez des patients traités pour un cancer du côlon de stade II ou III a montré que les survies sans progression et globale

étaient équivalentes dans les deux bras, avec des profils de tolérance comparables [28].

Les résultats de tolérance d'une étude qui a comparé le schéma XELOX au schéma FUFOL à titre adjuvant chez des patients opérés d'un cancer du côlon de stade III, montrent que le schéma XELOX induit moins de toxicité digestive et hématologique de grade 3-4 que le schéma FUFOL [29]. Par contre, le schéma XELOX est associé à plus de toxicité sévère neurologique et de syndrome main-pied. Il est probable que les résultats des études en cours, qui évaluent le schéma XELOX en adjuvant, montrent une équivalence entre ce schéma et le schéma FOLFOX4 dans cette indication, et que ce schéma devienne une option recommandée chez les patients justiciables d'une chimiothérapie adjuvante par FOLFOX4.

Radio-chimiothérapie et cancer rectum

La chirurgie précédée d'une radiochimiothérapie pré-opératoire est le traitement standard des cancers du rectum T3/T4 et/ou N+ [30]. La chimiothérapie concomitante recommandée est le schéma FUFOL bolus (une cure aux semaines 1 et 5). Les alternatives les plus souvent utilisées de ce schéma sont le LV5FU2, le 5-FU continu et, plus récemment, les fluoropyrimidines orales. Les études de phase II rapportées sont en faveur d'une tolérance et d'une efficacité acceptables d'une association de radiochimiothérapie à base de capécitabine ou d'UFT® dans le traitement néo-adjuvant du cancer du rectum. La plupart des essais de radiochimiothérapie néo-adjuvante actuellement en cours dans le cancer du rectum, évaluent des schémas de traitement à base de fluoropyrimidine orale. La première étude de phase III de radiochimiothérapie néo-adjuvante dans le cancer du rectum vient d'être publiée [31]. Elle a comparé le schéma FUFOL à l'association UFT®/AF (UFT® : 300 mg/m² matin et soir pendant 4 semaines). Les critères de jugement étaient le taux de réponse complète et la résecabilité qui étaient comparables

dans les deux bras. Le taux de réponse complète anatomopathologique était de 13,4 % dans les deux bras et le taux de résecabilité de 92 % dans le bras UFT®/AF *versus* 93 % dans le bras FUFOL (différence non significative). Le taux de *down staging* (objectif secondaire) était significativement plus élevé dans le bras UFT®/AF (59,2 % *versus* 43,3 %; *p* = 0,04). Des toxicités hématologiques de grade 3-5 étaient seulement observées dans le bras FUFOL (taux de leucopénie de grade 3-5 : 9 %; *p* = 0,02). Des études qui évaluent la radiothérapie associée de façon concomitante à des bi-ou trithérapies à base de fluoropyrimidine orale (plus oxaliplatine ou irinotécan, voire également plus cétuximab ou bévacizumab) sont actuellement en cours dans cette indication avec la perspective d'améliorer les taux de réponse [32, 33].

Précurseurs oraux du 5-FU et traitement des cancers oeso-gastriques

Les fluoropyrimidines orales occupent également une place importante dans le traitement du cancer gastrique avec des résultats récents qui vont encore accroître leur place dans la prise en charge de ce type de cancer. Un grand essai de non infériorité qui comparait par paires des patients traités par une association à base de 5-FU ou de capécitabine et des patients traités par une association de cisplatine ou d'oxaliplatine a été récemment publié [34]. Les schémas évalués étaient : ECF (épirubicine, cisplatine, 5-FU), EOF (épirubicine, oxaliplatine, 5-FU), ECX (épirubicine, cisplatine, capécitabine), EOX (épirubicine, oxaliplatine, capécitabine). Les doses étaient les suivantes : épirubicine 50 mg/m² toutes les 3 semaines, cisplatine 60 mg/m² toutes les 3 semaines ; oxaliplatine 130 mg/m² toutes les 3 semaines ; 5-FU 200 mg/m² IV par jour en continu et capécitabine 625 mg/m² deux fois par jour par voie orale en continu. Cette étude a inclus 1 002 patients atteints majoritairement d'un adénocarcinome gastrique ou de l'œsophage (90 % des patients).

L'objectif de l'étude était de comparer les patients traités par une fluoropyrimidine (ECF + EOF *versus* ECX + EOX) et les patients traités par un sel de platine (ECF + ECX *versus* EOF + EOX). Le critère d'évaluation principal était la survie globale. Les médianes de survie globale dans les bras ECF, ECX, EOF et EOX étaient respectivement de 9,9 mois, 9,9 mois, 9,3 mois et 11,2 mois. Les résultats de l'analyse principale montrent que la capécitabine n'est pas inférieure au 5-FU et que l'oxaliplatine n'est pas inférieur au cisplatine. La médiane de survie globale des patients traités par EOX était significativement supérieure à celle des patients traités par ECF (*p* = 0,02). Les taux de réponses dans les bras ECF, ECX, EOF et EOX étaient comparables, respectivement de 41 %, 46 %, 42 % et 48 %. Une autre étude dans le cancer gastrique avancé a montré que l'association capécitabine/cisplatine était équivalente à la classique association 5-FU/cisplatine (schéma mensuel FUP) [35]. Toutefois, le schéma FUP n'est plus considéré comme un standard en France contrairement au schéma LV5FU2-platine dont la tolérance est meilleure. Les résultats de ces études ont permis à la capécitabine d'obtenir l'AMM en 1^{re} ligne dans le traitement du cancer gastrique avancé, en association à une chimiothérapie à base de sel de platine. Le remplacement du 5-FU continu par la capécitabine dans le classique schéma de référence anglo-saxon ECF va permettre une diffusion plus large de ce type de schéma, qui est également une référence dans le traitement néo-adjuvant du cancer gastrique localisé [36]. L'association docétaxel/capécitabine a été évaluée dans plusieurs études de phase II en 1^{re} ligne de traitement du cancer gastrique avancé avec des taux de réponse supérieurs à 40 % dans la plupart des études, avec cependant une toxicité hématologique importante et un taux élevé de syndrome main-pied de grade 3 [37, 38]. Enfin, dans les pays asiatique, le S1 connaît un développement important dans le cancer gastrique avec notamment une étude récente en faveur de son efficacité dans le traitement adjuvant du cancer gastrique comparé à la chirurgie seule [39].

Précurseurs oraux du 5FU et traitement des autres cancers digestifs

Dans le cancer du pancréas avancé, l'association gemcitabine/capécitabine versus gemcitabine en monothérapie a été évaluée dans deux études randomisées. Une étude publiée n'est pas en faveur de l'association [40]. La deuxième présentée en 2005, et qui n'est toujours pas publiée, est par contre positive [41]. Avant de recommander cette association dans le cancer du pancréas avancé, il faut attendre la publication de cette dernière. Dans le traitement de 1^{re} ligne des cancers des voies biliaires, les associations capécitabine/gemcitabine et capécitabine/cisplatine évaluées dans des études de phase II permettent des taux de réponse compris entre 30 % et 60 % [42, 43]. Dans les tumeurs endocrines avancées, le 5-FU continu, parfois utilisé dans cette indication, peut être remplacé par une fluoropyrimidine orale.

La chimiothérapie orale a-t-elle la préférence des patients et améliore-t-elle la qualité de vie des patients ?

Trois études randomisées de *cross over* ont évalué la préférence des patients pour la chimiothérapie orale dans le traitement du cancer colorectal [44-46]. Les patients recevaient la séquence « forme orale puis forme parentérale de 5-FU » ou la séquence inverse. L'administration de 5-FU IV était réalisée selon les schémas FUFOL *Mayo Clinic*, LV5FU2 ou LV5FU2 simplifié. A l'issue de la séquence, les patients avaient le choix entre la forme orale ou la forme parentérale de 5-FU. Dans l'étude rapportée par Twelves, 95 % des patients avaient une préférence pour la forme orale avant le début du traitement et 64 % à l'issue de l'une

ou l'autre de ces deux séquences [45]. Par contre, les résultats de l'analyse de la qualité de vie étaient en faveur du schéma LV5FU2 simplifié. Dans une autre étude, une majorité de patients avait une préférence pour la forme IV [46]. Dans l'essai thérapeutique qui a évalué l'UFT® dans le traitement adjuvant du cancer colorectal, les résultats de l'analyse de la qualité de vie dans les deux bras de traitement (UFT® versus FUFOL) sont globalement équivalents [47].

Les précurseurs oraux du 5-FU en pratique

Quels sont les schémas d'administration des précurseurs oraux du 5-FU ? Quelles sont leurs indications ?

Les principaux schémas à utiliser actuellement en pratique courante sont répertoriés dans le thésaurus national de cancérologie digestive disponible sur le site de la SNFGE et qui est actualisé chaque année (<http://www.snfge.asso.fr/01-Bibliotheque/OG-Thesaurus-cancerologie/publication5/sommaire-thesaurus.asp>). La plupart des schémas cités sont à base de capécitabine en raison de son développement plus avancé que l'UFT®. Pour la pratique, il faut retenir actuellement les schémas suivants :

Capécitabine : 2 500 mg/m²/j (1 250 mg/m² matin et soir), 2 semaines sur 3 ;

Tégafur-uracile (UFT®) : 300 mg/m²/j de tégafer et 672 mg/m²/j d'uracile + 90 mg/j d'AF en 3 prises toutes les 8 heures, 4 semaines sur 5 ;

XELOX : oxaliplatine IV 130 mg/m² toutes les 3 semaines et capécitabine 2 000 mg/m²/j (1 000 mg/m² matin et soir) 2 semaines sur 3 (J2 à J15) ;

XELIRI = irinotécan IV 240 mg/m² (toutes les 3 semaines) et capécitabine 2 000 mg/m²/j (1 000 mg/m² matin et soir), 2 semaines sur 3 (J2 à J15) ;

Capécitabine + mitomycine C = mitomycine C IV 7mg/m² à J1 toutes les 6 semaines et capécitabine 2 000 mg/m²/j (1 000 mg/m² matin

et soir), 2 semaines sur 3 (J2 à J15 puis J23 à J36) ;

XELOX + bévécizumab 7,5 mg/kg toutes les 3 semaines ;

ECC : Epirubicine IV 50 mg/m² et Cisplatine 60 mg/m² toutes les 3 semaines, capécitabine 1 250 mg/m²/j (625 mg/m² matin et soir) ;

EOX : Epirubicine IV 50 mg/m² et Oxaliplatine IV 130 mg/m² toutes les 3 semaines, Capécitabine 2 000 mg/m²/j (1 000 mg/m² matin et soir) 2 semaines sur 3.

Les indications respectives de ces différents schémas avec leur niveau de recommandation sont résumées dans le Tableau V. A signaler que dans le référentiel de bon usage des médicaments de l'INCA, la capécitabine et l'UFT® ne sont pas inscrits sur la liste hors GHS et les protocoles à base de fluoropyrimidine orale sont absents de ce référentiel.

Hormis l'efficacité et la tolérance, quels sont les critères de choix d'un précurseur oral du 5-FU en cancérologie digestive ?

Le 5-FU IV est préférable en cas d'insuffisance rénale sévère, de vomissements, de syndrome sub-occlusif, de syndrome de malabsorption et d'état général très altéré associé à un risque de médicalisation important. Le choix d'une chimiothérapie orale se fera également en fonction de critères socioprofessionnels et familiaux. La chimiothérapie orale s'adresse principalement aux patients volontaires, informés, compliants et bénéficiant d'un entourage adapté. Le recours moins important à l'hôpital pour ce type de traitement, que ce soit en monothérapie ou en association, constitue un avantage pour les patients avec une vie professionnelle, sociale ou de loisir active. A ce titre, la chimiothérapie orale est une alternative à l'hospitalisation permettant une continuité de l'activité des patients. Le niveau de compréhension et la capacité d'intégration de l'information inhérente à l'usage de ces médicaments interviendront dans la décision, ainsi que l'aide que pourra apporter l'en-

● ● ● ● ● ● ● ●

TABLEAU V
PRINCIPAUX SCHÉMAS À BASE DE CAPÉCITABINE OU D'UFT ET LEURS INDICATIONS RESPECTIVES ASSOCIÉES
AU NIVEAU DE RECOMMANDATION (D'APRÈS LE THÉSAURUS NATIONAL DE CANCÉROLOGIE DIGESTIVE)

	Capécitabine	UFT/AF	XELOX	XELERI	Capécitabine/ mitomycine C	ECC	EOX	Gemcitabine/ capécitabine
Cancer du côlon (traitement adjuvant)	X (B)	X (B)						
Cancer colorectal métastatique	X (A)	X (A)	X (A)	X (C)	X (C)			
Cancer du rectum (radiochimiothérapie néoadjuvante)	X*	X*						
Cancer gastrique (traitement néoadjuvant)						X (C)	X (C)	
Cancer gastrique localement avancé et métastatique						X (B)	X (B)	
Adénocarcinome de l'œsophage avancé						X (B)	X (B)	
Tumeur endocrine du tube digestif	X	X						
Cancer des voies biliaires avancé								X*
Cancer du pancréas avancé								X (B)

* : avis d'experts.

tourage du patient. Lorsque le profil psychosocial du patient fait craindre une mauvaise observance ou un manque de vigilance vis-à-vis de la tolérance, il est préférable de ne pas prescrire de chimiothérapie orale. La chimiothérapie orale est également une alternative à la voie IV en cas d'impossibilité ou de refus d'utilisation de cette voie, et aussi une alternative à l'hospitalisation qui permet le maintien à domicile des patients âgés. Elle ne doit pas être imposée et elle nécessite un choix éclairé du patient voire, dans certains cas, de son entourage, notamment chez les patients âgés avec un objectif de maintien à domicile.

Modalités de prescription et de surveillance

Les profils de tolérance de la capécitabine et de l'UFT® sont meilleurs que celui du classique FUFOL, mais leurs index thérapeutiques sont encore étroits. D'une façon générale, les conditions de prescription d'une chimiothérapie orale doivent être les mêmes que celles d'une chimiothérapie par voie veineuse (vérifier l'absence de syndrome infectieux, paramètres clinico-biologiques compatibles avec

l'administration d'une chimiothérapie...). De même, les critères d'évaluation de la tolérance et de l'efficacité d'une chimiothérapie orale seront les mêmes que celles des médicaments administrés par voie veineuse.

La capécitabine et l'UFT® sont des médicaments de la liste I, soumis à prescription hospitalière réservée aux spécialistes en oncologie et aux médecins compétents en cancérologie. Ces médicaments sont dispensés en officine de ville. Compte tenu des modalités de prescription d'une fluoropyrimide orale en monothérapie et des bons profils de tolérance des fluoropyrimides orales, le suivi des patients est le plus souvent réalisé en consultation et les patients passent moins de temps à l'hôpital. Toutefois, la crainte d'une toxicité grave à domicile doit rester constante et il faut éviter une banalisation de ce type de chimiothérapie. En cas de prescription de ces médicaments en association, il faudra bien sûr tenir compte des modalités spécifiques de surveillance liées aux médicaments associés. Un livret de liaison, d'information et de suivi, a été imposé par l'Affsaps pour ces nouvelles chimiothérapies orales, mais l'encadrement de la prise au domicile

passera avant tout par la coopération entre les différents professionnels par l'intermédiaire de réseaux, et la formation de tous les intervenants. Le conseil pharmaceutique a toute sa place et doit accompagner la remise du livret de liaison. La surveillance du traitement devra se faire en parfaite collaboration avec le médecin traitant et avec l'entourage du patient quand celui-ci pose des problèmes d'autonomie ou de compréhension et, *a fortiori*, quand le patient n'est pas à proximité du centre de soins qui lui a prescrit la chimiothérapie orale. Il faudra également s'assurer du respect de l'observance du traitement au moyen de visites régulières. Ces visites régulières permettent également d'ajuster les doses en cas de problème de tolérance. Il faudra tenir compte du risque plus élevé d'interaction médicamenteuse qu'avec le 5-FU IV, notamment chez les patients âgés qui sont souvent polymédiqués.

Conclusions

Les fluoropyrimides orales vont progressivement remplacer le 5-FU dans le traitement du cancer colorectal et

du cancer gastrique car elles offrent la perspective d'une meilleure qualité de vie avec une efficacité et une tolérance au moins comparables au 5-FU. Leur utilisation nécessite cependant le recours à des moyens supplémentaires d'éducation et d'information des patients dans le but de garantir une bonne observance du traitement et la sécurité des patients. En conséquence, le recours à la chimiothérapie orale implique un renforcement des collaborations entre le médecin prescripteur de la chimiothérapie orale et les autres acteurs de la santé du patient (médecin traitant, pharmacien, infirmière libérale, entourage familial, ...).

RÉFÉRENCES

- Pinedo HM, Peters GF. Fluorouracil: biochemistry and pharmacology. *J Clin Oncol* 1988;6:1653-1664.
- Diasio RB, Harris BE. Clinical pharmacology of 5-fluorouracil. *Clin Pharmacokinet* 1989;16:215-237.
- Duschinsky R, Plevin E, Heidelberg C. The synthesis of 5-fluoropyrimidines. *J Am Chem Soc* 1957;79:4559-60.
- Lokich JJ, Ahlgren JD, Gullo JJ, Philips JA, Fryer JG. A prospective randomized comparison of continuous infusion fluorouracil with a conventional bolus schedule in metastatic colorectal carcinoma: a Mid-Atlantic Oncology Program Study. *J Clin Oncol.* 1989; 7:425-432;
- Poon MA, O'Connell MJ, Moertel CG, Wieand HS, Cullinan SA, Everson LK, Krook JE, Mailliard JA, Laurie JA, Tschetter LK, et al. Biochemical modulation of fluorouracil: evidence of significant improvement of survival and quality of life in patients with advanced colorectal carcinoma. *J Clin Oncol* 1989;7:1407-1418.
- Desmoulin F, Gilard V, Malet-Martino M, Martino R. Metabolism of capecitabine, an oral fluorouracil prodrug: (19)F NMR studies in animal models and human urine. *Drug Metab Dispos* 2002;30:1221-1229.
- Bajetta E, Carnaghi C, Somma L, Stampino CG. A pilot safety study of capecitabine, a new oral fluoropyrimidine, in patients with advanced neoplastic disease. *Tumori* 1996;82:450-452.
- Schüller J, Cassidy J, Dumont E, Roos B, Durston S, Banken L, Utoh M, Mori K, Weidekamm E, Reigner B. Preferential activation of capecitabine in tumor following oral administration to colorectal cancer patients. *Cancer Chemother Pharmacol* 2000;45:291-7.
- Hoff PM. The tegafur-based dihydropyrimidine dehydrogenase inhibitory fluoropyrimidines, UFT/leucovorin (ORZEL) and S-1: a review of their clinical development and therapeutic potential. *Invest New Drugs* 2000; 18:331-342.
- Hoff PM, Ansari R, Batist G, Cox J, Kocha W, Kuperminc M, Maroun J, Walde D, Weaver C, Harrison E, Burger HU, Osterwalder B, Wong AO, Wong R. 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 Apr 15;19(8):2282-92.
- Douillard JY, Hoff PM, Skillings JR, Eisenberg P, Davidson N, Harper P, Vincent MD, Lembersky BC, Thompson S, Maniero A, Benner SE. Multicenter phase III study of uracil/tegafur and oral leucovorin versus fluorouracil and leucovorin in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2002;20:3605-16.
- Van Cutsem E, Twelves C, Cassidy J, Allman D, Bajetta E, Boyer M, Bugat R, Findlay M, Frings S, Jahn M, McKendrick J, Osterwalder B, Perez-Manga G, Rosso R, Rougier P, Schmiegel WH, Seitz JF, Thompson P, Vieitez JM, Weitzel C, Harper P; Xeloda Colorectal Cancer Study Group. 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;19:4097-106.
- Carmichael J, Popiela T, Radstone D, Falk S, Borner M, Oza A, Skovsgaard T, Munier S, Martin C. Randomized comparative study of tegafur/uracil and oral leucovorin versus parenteral fluorouracil and leucovorin in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2002; 20:3617-27.
- Van Cutsem E, Hoff PM, Harper P, Bukowski RM, Cunningham D, Dufour P, Graeven U, Lokich J, Madajewicz S, Maroun JA, Marshall JL, Mitchell EP, Perez-Manga G, Rougier P, Schmiegel W, Schoelmerich J, Sobrero A, Schilsky RL. Oral capecitabine vs intravenous 5-fluorouracil and leucovorin: integrated efficacy data and novel analyses from two large, randomised, phase III trials. *Br J Cancer* 2004; 90:1190-7.
- Hochster HS, Luo W, Popa EC, Lyman BT, Mulcahy M, Beatty PA, Benson AB. Phase II study of uracil-tegafur with leucovorin in elderly (> or = 75 years old) patients with colorectal cancer: ECOG 1299. *J Clin Oncol* 2007; 25:5397-402.
- Feliu J, Escudero P, Llosa F, Bolaños M, Vicent JM, Yubero A, Sanz-Lacalle JJ, Lopez R, Lopez-Gómez L, Casado E, Gómez-Reina MJ, González-Baron M. Capecitabine as first-line treatment for patients older than 70 years with metastatic colorectal cancer: an oncopaz cooperative group study. *J Clin Oncol.* 2005;23:3104-11.
- Díaz-Rubio E, Tabernero J, Gómez-España A, Massutí B, Sastre J, Chaves M, Abad A, Carrato A, Queralt B, Reina JJ, Maurel J, González-Flores E, Aparicio J, Rivera F, Losa F, Aranda E; Spanish Cooperative Group for the Treatment of Digestive Tumors Trial. Phase III study of capecitabine plus oxaliplatin compared with continuous-infusion fluorouracil plus oxaliplatin as first-line therapy in metastatic colorectal cancer: final report of the Spanish Cooperative Group for the Treatment of Digestive Tumors Trial. *J Clin Oncol.* 2007;25:4224-30.
- Porschen R, Arkenau HT, Kubicka S, Greil R, Seufferlein T, Freier W, Kretschmar A, Graeven U, Grothey A, Hinke A, Schmiegel W, Schmoll HJ, AIO Colorectal Study Group. Phase III study of capecitabine plus oxaliplatin compared with fluorouracil and leucovorin plus oxaliplatin in metastatic colorectal cancer: a final report of the AIO Colorectal Study Group. *J Clin Oncol* 2007;25:4217-23.
- Ducreux M, Bennouna J, Hebbbar M, Ychou M, Lledo G, Conroy T, Adenis A, Faroux R, Rebischung C, Douillard J-Y. Efficacy and safety findings from a randomized phase III study of capecitabine (X) + oxaliplatin (O) (XELOX) vs. infusional 5- FU/LV + O (FOLFOX-6) for metastatic colorectal cancer (MCRC). Abstract No: 4029 *Journal of Clinical Oncology, 2007 ASCO Annual Meeting Proceedings Part I. Vol 25, No. 18S (June 20 Supplement), 2007: 4029.*

20. Fuchs CS, Marshall J, Mitchell E, Wierzbicki R, Ganju V, Jeffery M, Schulz J, Richards D, Soufi-Mahjoubi R, Wang B, Barrueco J. Randomized, controlled trial of irinotecan plus infusional, bolus, or oral fluoropyrimidines in first-line treatment of metastatic colorectal cancer: results from the BICC-C Study. *J Clin Oncol* 2007; 25:4779-86.
21. Köhne CH, De Greve J, Hartmann JT, Lang I, Vergauwe P, Becker K, Braumann D, Joosens E, Müller L, Janssens J, Bokemeyer C, Reimer P, Link H, Späth-Schwalbe E, Wilke HJ, Bleiberg H, Van Den Brande J, Debois M, Bethe U, Van Cutsem E. Irinotecan combined with infusional 5-fluorouracil/folinic acid or capecitabine plus celecoxib or placebo in the first-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer. EORTC study 40015. *Ann Oncol* 2007 Dec 6 [Epub ahead of print].
22. Koopman M, Antonini NF, Douma J, Wals J, Honkoop AH, Erdkamp FL, de Jong RS, Rodenburg CJ, Vreugdenhil G, Loosveldt OJ, van Bochove A, Sinnige HA, Creemers GJ, Tesselar ME, Slee PH, Werter MJ, Mol L, Dalesio O, Punt CJ. Sequential versus combination chemotherapy with capecitabine, irinotecan, and oxaliplatin in advanced colorectal cancer (CAIRO): a phase III randomised controlled trial. *Lancet* 2007;370:135-42.
23. Bajetta E, Di Bartolomeo M, Buzzoni R, Mariani L, Zilembo N, Ferrario E, Lo Vullo S, Aitini E, Isa L, Barone C, Jacobelli S, Recalini E, Pinotti G, Iop A. Uracil/ftorafur/leucovorin combined with irinotecan (TEGAFIRI) or oxaliplatin (TEGAFOX) as first-line treatment for metastatic colorectal cancer patients: results of randomised phase II study. *Br J Cancer* 2007;96:439-44.
24. Delord JP, Bennouna J, Artru P, Perrier H, Hussein F, Desseigne F, François E, Faroux R, Smith D, Piedbois P, Naman H, Douillard JY, Bugat R. Phase II study of UFT with leucovorin and irinotecan (TEGAFIRI): first-line therapy for metastatic colorectal cancer. *Br J Cancer* 2007;97:297-301.
25. Saltz L, Clarke S, Diaz-Rubio E, Scheithauer W, Figer A, Wong R, Koski S, Lichinitser M, Yang T, Cassidy J. Bevacizumab (Bev) in combination with XELOX or FOLFOX4: Updated efficacy results from XELOX-1/NO16966, a randomized phase III trial in first-line metastatic colorectal cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 2007 ASCO Annual Meeting Proceedings Part I. Vol 25, No. 18S (June 20 Supplement), 2007: 4028.
26. Cassidy J, Clarke S, Diaz-Rubio E, Scheithauer W, Figer A, Wong R, Koski S, Lichinitser M, Yang T, Saltz L. XELOX compared to FOLFOX4: Survival and response results from XELOX-1/NO16966, a randomized phase III trial of first-line treatment for patients with metastatic colorectal cancer (MCRC). *Journal of Clinical Oncology* 2007 ASCO Annual Meeting Proceedings Part I. Vol 25, No. 18S (June 20 Supplement), 2007: 4030.
27. Twelves C, Wong A, Nowacki MP, Abt M, Burris H 3rd, Carrato A, Cassidy J, Cervantes A, Fagerberg J, Georgoulis V, Hussein F, Jodrell D, Koralewski P, Kroning H, Maroun J, Marschner N, McKendrick J, Pawlicki M, Rosso R, Schuller J, Seitz JF, Stabuc B, Tujakowski J, Van Hazel G, Zaluski J, Scheithauer W. Capecitabine as adjuvant treatment for stage III colon cancer. *N Engl J Med* 2005;352:696-704.
28. Lembersky BC, Wieand HS, Petrelli NJ, O'Connell MJ, Colangelo LH, Smith RE, Seay TE, Giguere JK, Marshall ME, Jacobs AD, Colman LK, Soran A, Yothers G, Wolmark N. Oral uracil and tegafur plus leucovorin compared with intravenous fluorouracil and leucovorin in stage II and III carcinoma of the colon: results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol C-06. *J Clin Oncol* 2006;24:2059-64.
29. Schmoll HJ, Cartwright T, Taberero J, Nowacki MP, Figer A, Maroun J, Price T, Lim R, Van Cutsem E, Park YS, McKendrick J, Topham C, Soler-Gonzalez G, de Braud F, Hill M, Sirzén F, Haller DG. Phase III trial of capecitabine plus oxaliplatin as adjuvant therapy for stage III colon cancer: a planned safety analysis in 1,864 patients. *J Clin Oncol* 2007;25:102-9.
30. Bosset JF, Collette L, Calais G, Mineur L, Maingon P, Radosevich Jelic L, Daban A, Bardet E, Beny A, Ollier JC; EORTC Radiotherapy Group Trial 22921. Chemotherapy with preoperative radiotherapy in rectal cancer. *N Engl J Med* 2006 Sep 14;355(11):1114-23. Erratum in: *N Engl J Med*. 2007;357:728.
31. de la Torre A, García-Berrolcal MI, Arias F, Mariño A, Valcárcel F, Magallón R, Regueiro CA, Romero J, Zapata I, de la Fuente C, Fernández-Lizarbe E, Vergara G, Belinchón B, Veiras M, Molerón R, Millán I. Preoperative chemoradiotherapy for rectal cancer: randomized trial comparing oral uracil and tegafur and oral leucovorin vs. Intravenous 5-Fluorouracil and leucovorin. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;70(1):102-10.
32. Chau I, Brown G, Cunningham D, Tait D, Wotherspoon A, Norman AR, Tebbutt N, Hill M, Ross PJ, Massey A, Oates J. Neoadjuvant capecitabine and oxaliplatin followed by synchronous chemoradiation and total mesorectal excision in magnetic resonance imaging-defined poor-risk rectal cancer. *J Clin Oncol* 2006;24:668-74.
33. Willeke F, Horisberger K, Kraus-Tiefenbacher U, Wenz F, Leitner A, Hochhaus A, Grobholz R, Willer A, Kähler G, Post S, Hofheinz RD. A phase II study of capecitabine and irinotecan in combination with concurrent pelvic radiotherapy (CapIri-RT) as neoadjuvant treatment of locally advanced rectal cancer. *Br J Cancer* 2007;96:912-7.
34. Cunningham D, Starling N, Rao S, Iveson T, Nicolson M, Coxon F, Middleton G, Daniel F, Oates J, Norman AR; Upper Gastrointestinal Clinical Studies Group of the National Cancer Research Institute of the United Kingdom. Capecitabine and oxaliplatin for advanced esophagogastric cancer. *N Engl J Med* 2008;358:36-46.
35. Kang Y, Kang WK, Shin DB, Chen J, Xiong J, Wang J, Lichinitser M, Salas MP, Suarez T, Santamaria J. Randomized phase III trial of capecitabine/cisplatin (XP) vs. continuous infusion of 5-FU/cisplatin (FP) as first-line therapy in patients (pts) with advanced gastric cancer (AGC): efficacy and safety results. *Journal of Clinical Oncology*, 2006 ASCO Annual Meeting Proceedings Part I. Vol 24, No. 18S (June 20 Supplement), 2006: LBA4018.
36. Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, Thompson JN, Van de Velde CJ, Nicolson M, Scarffe JH, Lofts FJ, Falk SJ, Iveson TJ, Smith DB, Langley RE, Verma M, Weeden S, Chua YJ, MAGIC Trial Participants. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N Engl J Med* 2006 6;355:11-20.
37. Park YH, Ryoo BY, Choi SJ, Kim HT. A phase II study of capecitabine and docetaxel combination chemotherapy in patients with advanced gastric cancer. *Br J Cancer* 2004;90:1329-33.
38. Lorenzen S, Duyster J, Lersch C, von Delius S, Hennig M, Bredenkamp R,



- Peschel C, Lordick F. Capecitabine plus docetaxel every 3 weeks in first- and second-line metastatic oesophageal cancer: final results of a phase II trial. *Br J Cancer* 2005;92:2129-33.
39. Sakuramoto S, Sasako M, Yamaguchi T, Kinoshita T, Fujii M, Nashimoto A, Furukawa H, Nakajima T, Ohashi Y, Imamura H, Higashino M, Yamamura Y, Kurita A, Arai K; ACTS-GC Group. Adjuvant chemotherapy for gastric cancer with S-1, an oral fluoropyrimidine. *N Engl J Med* 2007;357:1810-20.
40. Herrmann R, Bodoky G, Ruhstaller T, Glimelius B, Bajetta E, Schüller J, Saletti P, Bauer J, Figer A, Pestalozzi B, Köhne CH, Mingrone W, Stemmer SM, Tamas K, Kornek GV, Koeberle D, Cina S, Bernhard J, Dietrich D, Scheithauer W; Swiss Group for Clinical Cancer Research; Central European Cooperative Oncology Group. Gemcitabine plus capecitabine compared with gemcitabine alone in advanced pancreatic cancer: a randomized, multicenter, phase III trial of the Swiss Group for Clinical Cancer Research and the Central European Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol* 2007;25:2212-7.
41. Cunningham D, Chau I, Stocken D, et al: Phase III randomised comparison of gemcitabine (GEM) versus gemcitabine plus capecitabine (GEMCAP) in patients with advanced pancreatic cancer. *Eur J Cancer* 2005;2:4 (suppl 3, abstr PS11).
42. Knox JJ, Hedley D, Oza A, Feld R, Siu LL, Chen E, Nematollahi M, Pond GR, Zhang J, Moore MJ. Combining gemcitabine and capecitabine in patients with advanced biliary cancer: a phase II trial. *J Clin Oncol* 2005;23:2332-8.
43. Hong YS, Lee J, Lee SC, Hwang IG, Choi SH, Heo JS, Park JO, Park YS, Lim HY, Kang WK. Phase II study of capecitabine and cisplatin in previously untreated advanced biliary tract cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 2007;60:321-8.
44. Borner MM, Schoffski P, de Wit R, Caponigro F, Comella G, Sulkes A, Greim G, Peters GJ, van der Born K, Wanders J, de Boer RF, Martin C, Fumoleau P. Patient preference and pharmacokinetics of oral modulated UFT versus intravenous fluorouracil and leucovorin: a randomised crossover trial in advanced colorectal cancer. *Eur J Cancer*. 2002;38:349-58.
45. Twelves C, Gollins S, Grieve R, Samuel L. A randomised cross-over trial comparing patient preference for oral capecitabine and 5-fluorouracil/leucovorin regimens in patients with advanced colorectal cancer. *Ann Oncol* 2006; 17:239-45.
46. Pfeiffer P, Mortensen JP, Bjerregaard B, Eckhoff L, Schønnemann K, Sandberg E, Aabo K, Jakobsen A. Patient preference for oral or intravenous chemotherapy: a randomised cross-over trial comparing capecitabine and Nordic fluorouracil/leucovorin in patients with colorectal cancer. *Eur J Cancer* 2006;42:2738-43.
47. Kopec JA, Yothers G, Ganz PA, Land SR, Cecchini RS, Wieand HS, Lembersky BC, Wolmark N. Quality of life in operable colon cancer patients receiving oral compared with intravenous chemotherapy: results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Trial C-06. *J Clin Oncol* 2007; 25:424-30.

Les fluoropyrimidines orales en oncologie digestive : résumé

- Deux médicaments sont actuellement disponibles en France : la capécitabine et l'UFT
- Leurs effets pharmacodynamiques s'apparentent à ceux du 5-FU administré en perfusion continue
- La capécitabine et l'association UFT/acide folinique sont équivalents au schéma FUFOL dans le traitement de 1^{ère} ligne du cancer colorectal métastatique et dans le traitement adjuvant du cancer du côlon de stade III
- Le 5-FU peut être remplacé par une fluoropyrimidine orale dans la radiochimiothérapie néo-adjuvante du cancer du rectum
- Les fluoropyrimidines orales peuvent être associées à l'oxaliplatine ou à l'irinotécan dans le traitement du cancer colorectal métastatique et, probablement dans un avenir proche, aux traitements ciblés
- Dans le traitement du cancer gastrique avancé, le schéma classique ECF (association épirubicine-cisplatine-5FU en perfusion continue) peut être remplacé par le schéma ECC (association épirubicine-cisplatine-capécitabine)
- La capécitabine et l'UFT sont prescrits uniquement à l'hôpital par un médecin spécialiste