

MS1632021

Mémoire de fin d'études  
Pour l'obtention du Diplôme National de Spécialité  
en  
**ONCOLOGIE MEDICALE**

**Place du cyclophosphamide  
métronomique oral dans les cancers  
gynécologiques localement avancés et  
métastatiques : efficacité et tolérance**

**Présenté par :**

**Dr RAZINE Sawssane**

**Sous la direction du :**

**Professeur ERRIHANI Hassan**

**Session septembre 2021**

## Liste des Figures

Figure 1 :Effets secondaires du Cyclophosphamide dans notre série..... 13

## Liste des Tableaux

Tableau 1 :caractéristiques des patientes .....	9
Tableau 2 :Tableau comparatif entre les principales caractéristiques .....	15
Tableau 3 :ensemble des études ayant démontrées l'efficacité .....	21

# Sommaire

I. INTRODUCTION.....	5
II. MATERIELS ET METHODES .....	6
III. RESULTATS.....	8
1. Caractéristiques cliniques des patients.....	8
2. Efficacité et tolérance du Cyclophosphamide métronomique per os: .....	10
IV. DISCUSSION .....	14
1. Définition de la chimiothérapie métronomique : .....	14
2. Bases expérimentales d'une chimiothérapie métronomique.....	15
3. PRÉSENTATION DU CYCLOPHOSPHAMIDE .....	17
4. EFFET ANTI ANGIOGÉNIQUE DU CYCLOPHOSPHAMIDE MÉTRONOMIQUE: .....	18
5. PROPRIÉTÉS IMMUNOMODULATRICES DU CYCLOPHOSPHAMIDE MÉTRONOMIQUE : .....	18
5.1. LES LYMPHOCYTES T REGULATEURS INHIBENT LES REPOSES IMMUNITAIRES ANTI-TUMORALES .....	18
5.2. LE CYCLOPHOSPHAMIDE METRONOMIQUE PERMET LA DEPLETION DES LTREG : .....	19
6. LES ESSAIS CLINIQUES DE LA CHIMIOETHERAPIE MÉTRONOMIQUE DANS LES CANCERS GYNECOLOGIQUES .....	19
6.1. DANS LE CANCER DE L'OVAIRE.....	20
6.2. CANCER DE L'UTERUS .....	22
6.3. CANCER DE L'ENDOMETRE.....	22
6.4. NOTRE SERIE .....	22
V. CONCLUSION.....	24
VI. Résumés.....	25
VII. REFERENCES.....	28

# I. INTRODUCTION

L'angiogenèse est un processus complexe qui aboutit à la néovascularisation normale (formation de nouveaux vaisseaux à partir des vaisseaux préexistants). Il s'agit d'un phénomène indispensable à la croissance, au développement ainsi qu'à la cicatrisation tissulaire normale, mais aussi à la croissance locale des cancers et leur dissémination métastatique. Les mécanismes de cette angiogenèse sont sujets de plusieurs études permettant de conceptualiser de nouvelles stratégies thérapeutiques qui ont but de cibler non seulement les cellules tumorales, mais aussi le compartiment vasculaire tumoral [1].

Plusieurs agents cytotoxique classiques peuvent être utilisés pour inhiber la prolifération cellulaire endothéliale et donc l'angiogenèse tumorale. Néanmoins, les doses usuelles de cette chimiothérapie requièrent une administration intermittente de trois à quatre semaines. En cours de cette période de récupération, la prolifération cellulaire et la néovascularisation tumorale reprennent.

La chimiothérapie métronomique, en revanche, se réfère à l'utilisation d'agents de faibles doses avec une administration plus fréquente (souvent tous les jours) et des pauses rythmiques ciblant les cellules endothéliales plutôt que la prolifération des cellules tumorales [2].

La prise en charge des cancers gynécologiques a connu des progrès considérables au cours de la dernière décennie, avec utilisation d'un certain nombre de médicaments cytotoxiques conventionnels .

Les cancers gynécologiques comprennent le cancer de l'ovaire ,le cancer de l'endomètre et le cancer col utérin.

Ainsi, dans ce manuscrit, nous proposons une description des connaissances relatives à la chimiothérapie métronomique. Dans la première partie, nous rapportons les résultats de notre étude qui évaluait de façon rétrospective, l'efficacité et la tolérance du cyclophosphamide métronomique per os dans les cancers gynécologiques.

Dans la deuxième partie, nous décrivons l'intérêt potentiel de cette stratégie en comparant les résultats de notre étude de cohorte monocentrique avec les données de la littérature.

## II. MATERIELS ET METHODES

Nous avons mené une étude rétrospective durant la période de Juillet 2012 à mars 2021 au vingt et un cas ont été colligés.

Cette étude avait pour but d'évaluer l'efficacité et la tolérance du Cyclophosphamide métronomique oral dans les cancers gynécologiques dans lesquelles l'objectif primaire était de voir le taux de bénéfice clinique et ce dernier était défini par soit une réponse (partielle ou totale) soit une stabilité à 6 mois.

Nos objectifs secondaires consistaient à évaluer la survie sans progression (SSP), la survie globale (SG) ainsi que la tolérance du traitement selon les critères de toxicité NCI-CTC version 4.0.

- Les critères d'inclusion étaient :

- Age supérieur à 18 ans.
- Les patients ayant une preuve histologique de cancer gynécologique
- Au moins une lésion mesurable selon les critères RECIST .
- Index de performans status ECOG  $\leq 3$ .
- Espérance de vie  $\geq 12$  semaines.
- Consentement éclairé écrit et signé.

- Les critères d'exclusion étaient :

- Tumeurs non gynécologiques
- Antécédents de toxicité hématologique significative persistante de grade  $\geq 2$
- Antécédents d'un autre cancer au cours des cinq dernières années en dehors d'un cancer basocellulaire cutané.
- Maladie concomitante non contrôlée qui pourrait contre-indiquer l'utilisation du cyclophosphamide : insuffisance médullaire sévère, cystite hémorragique préexistante.
- Grossesse et allaitement.
- Anomalies biologiques suivantes :

- Nombre absolu de neutrophiles  $\leq 1500/\text{mm}^3$
- Nombre de plaquettes  $\leq 100.000/\text{mm}^3$
- Hémoglobine  $\leq 8 \text{ g/dl}$ .
- Clairance de la créatinine (la formule de MDRD)  $\leq 10\text{ml/min}$ .
- Bilirubine totale  $\geq 2x$  la valeur normale.
- Taux sérique des transaminases  $\geq 2,5x$  la valeur normale.

Les patients recevaient 150 mg par jour de cyclophosphamide par voie orale pendant 20 jours puis arrêt de 10 jours. La cure pouvait être reportée par l'investigateur si anomalie clinique ou biologique.

Une évaluation clinique et biologique par numération formule sanguine était prévue tous les mois avant chaque cure de chimiothérapie. Un scanner thoraco-abdomino-pelvien avec une étude comparative et un bilan biologique complet étaient demandés en principe après chaque trois cures de chimiothérapie.

Le traitement a été poursuivi jusqu'à la progression de la maladie ou l'apparition d'une toxicité intolérable.

Les paramètres suivants ont été étudiés : l'identité des patients, l'âge au moment du diagnostic, l'état général évalué selon l'index de performans status ECOG, la localisation tumorale, le type histologique, le(s) site(s) métastatique(s), les renseignements concernant les lignes de chimiothérapie antérieure, la réponse initiale aux sels de platines, le traitement par radiothérapie, la date du début du traitement par cyclophosphamide, le nombre de cycles reçus, le type et la durée de la réponse au traitement, la tolérance sur le plan hématologique et non hématologique ainsi que l'évolution après le traitement par cyclophosphamide et les éventuelles lignes ultérieures.

Notre étude a été approuvée par le chef de service d'oncologie médicale et le directeur de l'institut national d'oncologie.

L'analyse statistique a été réalisée à l'aide du logiciel SPSS 10.0. Les variables qualitatives sont exprimées en nombre et pourcentage, les variables quantitatives à répartition

gaussienne en moyenne et écart type et celles à répartition non Gaussienne en médiane et quartiles. L'analyse des médians de survie sans progression et de survie globale était effectuée en utilisant les courbes de Kaplan-Meier.

### **III. RESULTATS**

#### **1. Caractéristiques cliniques des patients**

Au total, 24 patientes ont été examinées dans cette étude.

L'âge médian était de 52 +/- 10,3 ans.

Quinze patientes avaient un cancer de l'ovaire ( 62,5%), six avaient un cancer du col utérin (25%) et trois avaient un cancer de l'endomètre(12.5%).

La plupart des patientes ont présenté un stade initial de FIGOIIIIC.

Le type histologique le plus fréquent était l'adénocarcinome 75 %,5 avaient un carcinome épidermoïde avec 20%des cas et une seule patiente avait un leiomyosarcome utérin.

L'index de performans status ECOG variait de 1 à 2 dans 80% de nos patientes.

Les patientes ont été classées comme étant initialement réfractaires ou résistants aux sels de platine, et 11 étaient sensibles aux sels de platine (45%).

Ces caractéristiques sus-décrites sont représentées dans le tableau 1

**Tableau 1 :caractéristiques des patientes**

<b>Caractéristiques</b>	<b>N / %</b>
<b>Nombre de patientes (n)</b>	<b>24</b>
<b>Age médian (ans)</b>	<b>52 ± 10</b>
<b>Index performans status ECOG :</b>	
- 0 :	1 / 4,1
- 1 :	11/ 45,8
- 2 :	8 / 33,3
- 3 :	4/ 16,6
<b>Répartition selon la localisation tumorale :</b>	
- Ovaire	15 / 62,5
- Col utérin:	6 / 20
- Endomètre:	3/ 12,5
<b>Répartition selon le type histologique:</b>	
- Adk sereux:	16 / 66,6%
- Adk endometriode	2 / 8,3%
- CCC :	0/ 0%
- CE	5/ 20,8 %
- Leiomyosarcome	1/ 4,1 %
<b>Répartition selon le stade :</b>	
- Formes localement avancées :	6 / 25%
- Récidive :	1 / 4,1%

---

- <b>Métastatique :</b>	<b>17/70,8 / %</b>
<b>Selon le site des Métastases :</b>	
- <b>poumon</b>	<b>09 / 37%</b>
- <b>foie</b>	<b>14/ 58.3%</b>
- <b>gg</b>	<b>6 / 25 %</b>
- <b>os</b>	<b>4 / 16.6.%</b>
- <b>autres</b>	<b>2 / 8.3%</b>
<b>Nb de lignes antérieures de la chimiothérapie :</b>	
- <b>1</b>	<b>3/ 12.5%</b>
- <b>2 :</b>	<b>9 / 37.5%</b>
- <b>3 :</b>	<b>11 / 45.8%</b>
- <b>4 :</b>	<b>1 / 4,1%</b>
- <b>5 :</b>	<b>0/ 0</b>

---

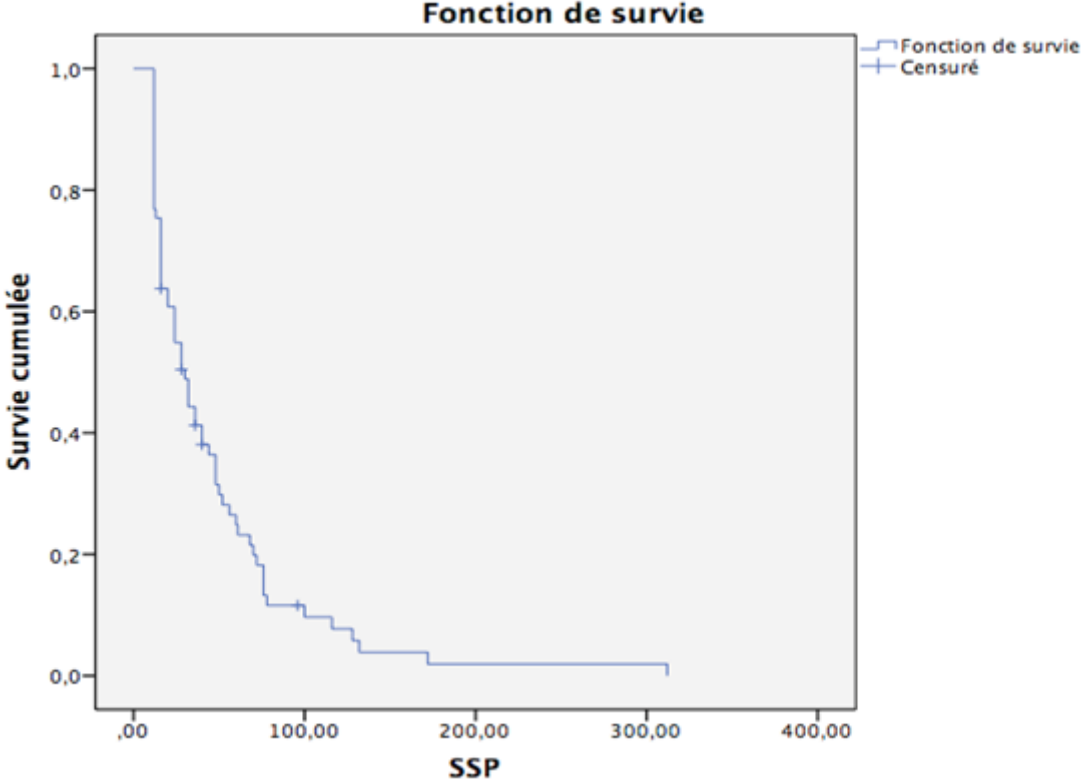
## **2. Efficacité et tolérance du Cyclophosphamide métronomique per os:**

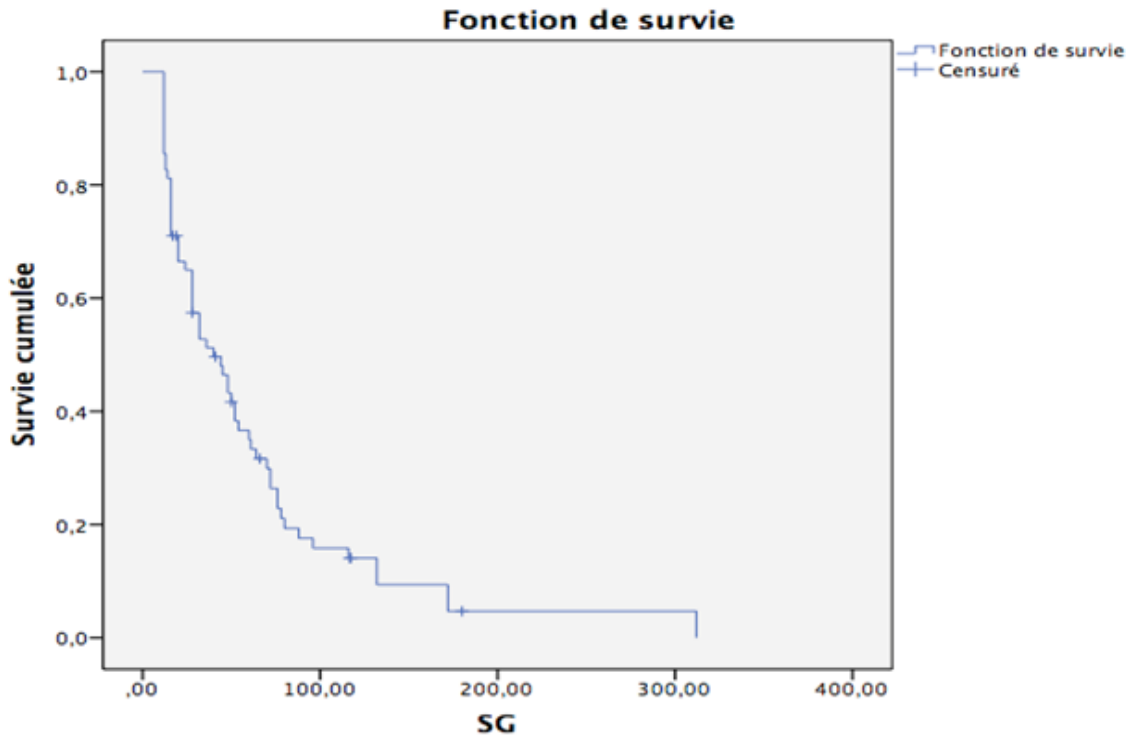
Après un suivi médian de 36 mois ,aucune réponse complète ou partielle, n'a été observée chez nos patientes. La stabilité de la maladie à 6 mois était de 56% avec des réponses à un an de 26% et 18% après 18 mois de suivi.

La durée médiane de la réponse était de 26semaines .La médiane de nombre de cures reçues était de 6 cures.

La meilleure réponse a été observée chez une patiente âgée de 59ans, suivie depuis 1999 pour un adk de l'ovaire opérée avec rechute métastatique en 2012 traitée par 3 lignes de chimiothérapie palliative (réfractaire aux platines) puis mise sous Cyclophosphamide métronomique per os en 4eme ligne depuis 2017(68 mois )avec une tolérance acceptable.

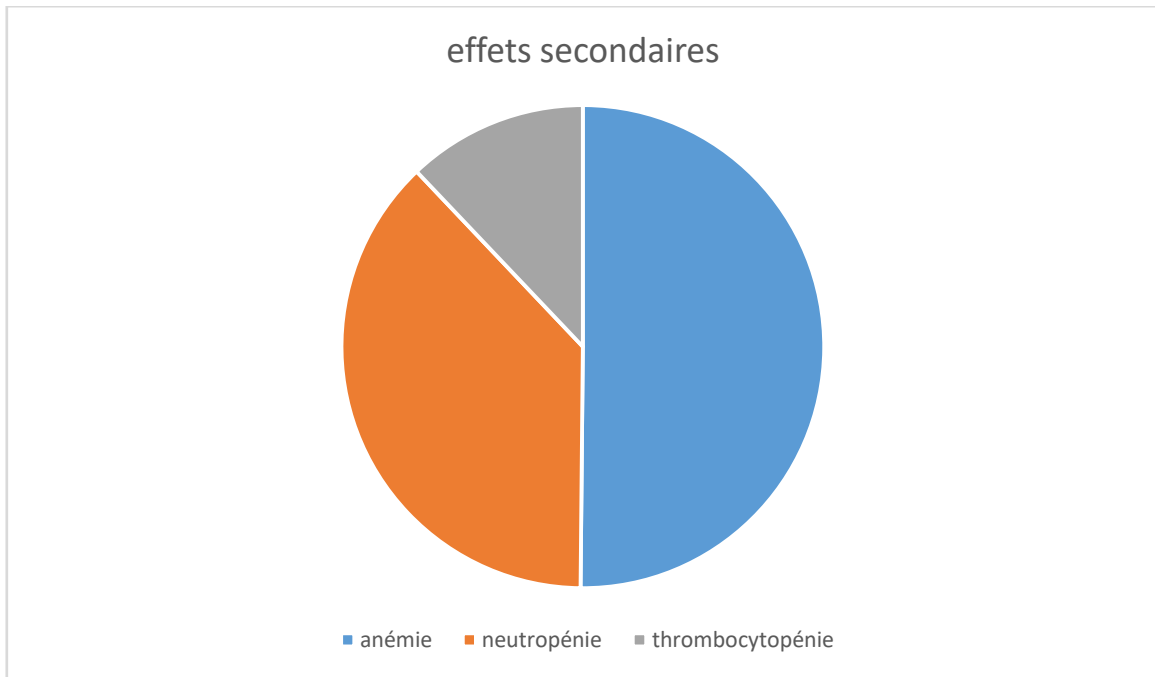
La médiane de PFS (SSP) était de 30 semaines (IC 95% = 14 à 64 semaines). La médiane de survie globale (SG) était de 40 semaines. La médiane de survie globale à 6 mois était de 62.3 %, 39.1% à un an et 21.7% à 18 mois.





Le cyclophosphamide oral était globalement bien toléré avec une bonne tolérance chez 17 patientes soit 70,8%. Les effets secondaires hématologiques étaient les plus fréquents. Une anémie de grade  $\geq 2$  a été observée chez 4 patientes soit 16,6%. La neutropénie de grade  $\geq 2$  a été retrouvée chez 3 patientes (12,5%). Aucun patient n'avait présenté une neutropénie fébrile. La thrombocytopenie était moins fréquente (une patiente 4%). Les différents effets secondaires ont été rapportés dans la figure 3.

Aucune réduction des doses pour toxicité n'a été indiquée. Par contre un arrêt du traitement a été observé chez une patiente pour une bicytopenie persistante (neutropénie G3 et thrombopénie G3).



**Figure 1 :Effets secondaires du Cyclophosphamide dans notre série**

## **IV. DISCUSSION**

### **1. Définition de la chimiothérapie métronomique :**

La chimiothérapie métronomique est l'administration des agents de chimiothérapie conventionnels de façon fréquente à des doses inférieures à la dose maximale tolérée sans interruptions prolongées et cela dans le but d'obtenir un effet anti-angiogénique avec toxicité modérée [3]. Ce concept permet de traiter des tumeurs résistantes aux cytotoxiques en utilisant les drogues de chimiothérapie conventionnels [4]. En effet, cette résistance tumorale acquise à la chimiothérapie conventionnelle est considérée comme liée à l'instabilité génétique des cellules cancéreuses, ce qui génère une sélection de souches résistantes. La chimiothérapie métronomique et effet antiangiogénique peut contourner cette résistance car elle cible des cellules génétiquement stables et notamment les cellules endothéliales nouvellement formées [5] (tableau 2). En outre, cette administration métronomique de la chimiothérapie entraîne une diminution du nombre de cellules T régulateurs, une diminution de leur fonction inhibitrice de l'activité de lymphocytes T et NK ainsi qu'une maturation des cellules dendritiques, stimulant ainsi la réponse immune antitumorale. En fin, l'induction de la dormance tumorale par quiescence cellulaire ou dormance angiogénique constitue un autre mécanisme pouvant contribuer au contrôle de la maladie cancéreuse.

**Tableau 2 :Tableau comparatif entre les principales caractéristiques de la chimiothérapie conventionnelle et la chimiothérapie métronomique**

	Chimiothérapie conventionnelle	Chimiothérapie métronomique
Mécanisme d'action	Direct par induction de mort de cellules tumorales	Indirect par blocage de l'angiogenèse tumorale Restauration de la réponse immune antitumorale Induction de la dormance tumorale
Cible	Cellules tumorales en division	Cellules endothéliales, TPS-1, HIF, Treg, cellules dendritiques
Protocole	Périodique : souvent toutes les 3 semaines	Continu : quotidien ou hebdomadaire
Dose	Dose maximale tolérée (DMT)	Petites doses (souvent 1/3 à 1/10 de DMT)
Effets secondaires	Recours aux traitements de support plus fréquent	Recours aux traitements de support moins fréquent
Évaluation	Critères d'évaluation bien établis	Critères d'évaluation en cours d'études : taux des cellules endothéliales périphériques, de TSP1, VEGF, cytokines, ADN tumoral et imagerie fonctionnelle

## 2. Bases expérimentales d'une chimiothérapie métronomique

Plusieurs modèles précliniques ont permis de montrer l'intérêt d'une chimiothérapie métronomique seule ou en association avec d'autres molécules.

Browder et al. ont démontré que le cyclophosphamide administré selon un protocole de 170 mg/kg tous les six jours était trois fois plus efficace que le protocole classique dans le traitement de souris immunocompétentes greffées de lignées de carcinomes pulmonaires de Lewis ou de cancers du sein [EMT-6] sensibles à résistantes aux cyclophosphamides [5].

Selon Man et al., le cyclophosphamide métronomique (10-40 mg/kg par jour) a permis de retarder la croissance tumorale et de prolonger la survie sans métastases des souris xéno greffées de cancer du sein, du côlon ou de mélanomes [7].

D'autres études publiées par l'équipe de Klements et al. ont montré l'intérêt de faibles doses de vinblastine par rapport à celles recommandées pour inhiber les lignées tumorales de neuroblastome et bloquer la croissance vasculaire du stroma tumoral [11].

Plusieurs autres drogues de chimiothérapie ont bénéficié d'essais précliniques pour le développement de stratégies de chimiothérapie métronomique. En effet, les analogues de la camptothécine (359 nmol/kg administrée sur six jours) ainsi que la gemcitabine métronomique (1 mg/kg par jour pendant un mois) ont fait preuve d'une efficacité dans la prévention de la croissance des cellules tumorales ainsi que des cellules endothéliales de leur stroma [9].

Dans le but d'augmenter l'efficacité thérapeutique, des combinaisons de la chimiothérapie métronomique et d'autres thérapies anti-angiogéniques ont été évaluées. Ainsi, le cyclophosphamide en association avec un autre anti-angiogénique (TNP-470) a permis de traiter 32 parmi 39 cas de tumeurs à potentiel agressif chez des souris xénotransplantées [6].

Soffer et al. ont rapporté que l'association d'un anticorps anti-VEGF au topotecan administré cinq jours sur sept augmente la survie sans métastases chez les souris greffées avec des tumeurs de Wilms contrairement à l'utilisation de ces traitements en monothérapie qui ne faisait que limiter la croissance tumorale locale et cela d'une façon moins prolongée [10].

Klements et al. ont démontré, par ailleurs, que l'association de la vinblastine avec un anticorps monoclonal anti-VEGF (DC 101) permet l'obtention de réponses plus prolongées dans le traitement des xénotransplants de neuroblastomes chez la souris nude [11].

La contribution de ces études cliniques prometteuses a permis le passage de chimiothérapie métronomique à une phase d'essai clinique permettant de confirmer le bénéfice de ce nouveau concept.

### **3. PRÉSENTATION DU CYCLOPHOSPHAMIDE**

Le cyclophosphamide est un agent alkylant qui appartient à la famille des moutardes azotées. Il possède un groupement alkyl qui se lie de façon covalente à un nucléotide adjacent. L'alkylation intervient essentiellement en phase S, au moment de la réplication de l'ADN. Les deux brins sont séparés, exposant ainsi les sites d'intérêt à l'alkylation. La cellule doit alors passer à une étape de réparation de l'ADN qui est moins efficace dans les cellules tumorales.

En l'absence de réparation, la réplication et la transcription sont interrompues permettant la mort de la cellule.

Le Cyclophosphamide fut développé en 1950 par Nobert Brock et testé pour la première fois en tant que cytotoxique en 1958. Soixante et un ans plus tard, le cyclophosphamide est devenu un acteur majeur des protocoles de chimiothérapie en oncologie [12]. A forte dose, il est utilisé pour le traitement des lymphomes hodgkiniens et non hodgkiniens, des leucémies aiguës lymphoblastiques mais aussi dans le traitement des cancers du sein métastatiques, des cancers bronchiques à petites cellules, les séminomes, les sarcomes, et autres.

Il est administré par voie intraveineuse et il est responsable d'une toxicité digestive importante, de cystites hémorragiques et surtout d'une toxicité médullaire avec prédominance de l'atteinte leucocytaires.

En 1989 par Robert North, puis en 2000 par Judah Folkman que le concept d'administration métronomique du cyclophosphamide à des doses de 50 mg/jour per os ou 250mg/m<sup>2</sup> IV chez l'homme correspondant à des doses de 10 à 40 mg/kg pour les modèles murins a été proposé. Avec ces doses une meilleure efficacité anti-angiogénique et immunomodulatrice a été montré dans plusieurs études cliniques que nous allons détailler dans la section suivante [13-14].

## **4. EFFET ANTI ANGIOGÉNIQUE DU CYCLOPHOSPHAMIDE MÉTRONOMIQUE:**

A faible dose, le cyclophosphamide a montré un effet anti angiogénique [14-15]. In vitro, des études ont montré que les cellules endothéliales et leurs progéniteurs sont très sensibles à de petites doses de Cyclophosphamide. Le mécanisme anti-angiogénique repose sur une diminution de la densité des micro-vaisseaux avec une apoptose des cellules endothéliales en différenciation ainsi que sur une diminution de la capacité des cellules endothéliales à former des tubes [16]. La Thrombospondin-1 (TSP-1) a un rôle important dans ce mécanisme, les souris déficientes pour ce facteur perdent l'effet anti-angiogénique du Cyclophosphamide [15-17]. Cet effet du Cyclophosphamide est très important pour l'effet anti-tumoral contre les tumeurs solides et moins important dans les hémopathies.

## **5. PROPRIÉTÉS IMMUNOMODULATRICES DU CYCLOPHOSPHAMIDE MÉTRONOMIQUE :**

En plus de l'effet anti-angiogénique, l'efficacité de la chimiothérapie métronomique repose sur d'autres mécanismes d'action potentiels tels que la restauration de la réponse immunitaire anticancéreuse et l'induction de dormance tumorale [12]. Ces données ouvrent des perspectives pour de nouvelles associations thérapeutiques soit avec des inhibiteurs de l'angiogénèse, soit avec l'immunothérapie.

### **5.1. LES LYMPHOCYTES T REGULATEURS INHIBENT LES REponses IMMUNITAIRES ANTI-TUMORALES**

De nombreux travaux ont montré le rôle clé du système immunitaire dans le développement et le contrôle des cancers. L'échappement des tumeurs à l'immuno-surveillance est considéré comme l'une des principales caractéristiques des cellules tumorales [18]. Les processus tumoraux sont fréquemment associés à la génération des cellules T dits régulateurs (LTreg). Ils représentent 1 à 5% des lymphocytes T CD4+ circulants et participent

au maintien et la tolérance du système immunitaire. Les LTreg produisent des molécules inhibitrices telles que TGF- $\beta$ , IL-10 et CTLA4 qui ont un effet suppresseur sur les effecteurs antitumoraux [19]. Une augmentation de LTreg a été souvent rapportée chez des patients atteints de cancers et leur présence est souvent associée à un mauvais pronostic [20]. Dans le cancer du rein, une augmentation de LTreg a été observée et l'importance de l'infiltrat LTreg était corrélée à un pronostic péjoratif [21; 22]. De plus, des études ont démontré que la déplétion des LTreg ou la suppression de leur fonction permettait de restaurer des réponses immunitaires antitumorales [23-24]. Les LTreg constituent de ce fait un mécanisme d'échappement de la tumorale au système immunitaire.

## **5.2. LE CYCLOPHOSPHAMIDE METRONOMIQUE PERMET LA DEPLETION DES LTREG :**

Plusieurs études chez la souris ont montré que le Cyclophosphamide permettait la déplétion des LTreg et favorisait les réponses immunitaires anti-tumorales [25].

Chez l'homme, Ghiringhelli et al, ont montré chez des patients porteurs de cancers métastatiques, la capacité du Cyclophosphamide métronomique à user spécifiquement les LTreg et à bloquer leur fonction immunosuppressive [26].

Des résultats similaires ont été rapportés dans une cohorte de patientes porteuses de cancer du sein [27]. L'ensemble de ces données indique que la déplétion des LTreg permet de restaurer une immunité anti-tumorale qui participe à l'efficacité de la chimiothérapie métronomique.

## **6. LES ESSAIS CLINIQUES DE LA CHIMIOETHERAPIE MÉTRONOMIQUE DANS LES CANCERS GYNECOLOGIQUES**

La chimiothérapie métronomique a été évaluée au début dans le cancer du sein métastatique par l'étude italienne de phase II de Colleoni. Cette étude a porté sur 64 patientes présentant un cancer mammaire métastatique. Le traitement comprenait du méthotrexate et du cyclophosphamide. Des résultats intéressants ont été rapportés, avec deux réponses complètes

et 12 partielles, pour un taux de réponse de 20 %, un taux de bénéfice clinique de 30 % et absence de toxicité importante [28].

Cet essai a été suivi par d'autres études montrant le potentiel de la chimiothérapie métronomique lors de l'utilisation clinique de nombreux agents, dans notre chapitre on s'intéresse au cyclophosphamide dans les cancers gynécologiques.

Plusieurs schémas de chimiothérapie métronomique ont été utilisés pour le traitement des patientes atteintes de cancers gynécologiques avancés ou réfractaires et principalement dans le cancer ovarien, cependant, les fractions élevées de la radiothérapie avec bas débit de dose pour le cancer avancé du col a été considérée comme une radiothérapie métronomique.

## **6.1. DANS LE CANCER DE L'OVAIRE**

L'action antiangiogénique du cyclophosphamide métronomique a été mise en évidence pour la première fois dans un modèle murin de tumeurs résistantes au cyclophosphamide conçues pour traiter des souris en induisant l'apoptose endothéliale [29]. Dosage métronomique de CTX oral (20 mg/kg/jour), associé à l'irinotécan injecté (10 mg/kg, deux fois par semaine), cisplatine (1 mg/kg, deux fois par semaine) ou paclitaxel (1 mg/kg, trois fois par semaine) avec bon résultats [30].

Cependant, l'utilisation du Cyclophosphamide par voie orale à faible dose a été recommandée chez les patientes en progression tumorale après une chimiothérapie standard à base de platine + platines résistantes avec un indice de performance status médiocre [31].

La chimiothérapie métronomique utilisant le Cyclophosphamide à faible dose pourrait être associée au 5-FU oral [32] ou à un médicament antiangiogénique bevacizumab (10 mg/kg par voie intraveineuse, toutes les 2 semaines), chez les patientes avec un cancer de l'ovaire récurrent [33]. Même chez les patientes après échec de la chimiothérapie à base de cisplatine, chimiothérapie par gemcitabine, topotécan et doxorubicine liposomale. [34-35]

**Tableau 3 :ensemble des études ayant démontrées l'efficacité du cyclophosphamide métronomique orale dans le cancer de l'ovaire.**

Author (reference)	Year	n	Agents used	Response rates (%)	Survival	Adverse events (%)
Beck and Boyes <sup>24</sup>	1968	78	CTx (50-150 mg per day)	48	Responders: 20 months Non-responders: 13 months	Leucopenia (19) Alopecia (10)
Markman <i>et al</i> <sup>25</sup>	1992	18	VP-16: 50 mg/day q20 days	4/18 patients	NA	Neutropenia (11) Nausea (6)
Friedlander <i>et al</i> <sup>26</sup>	2010	36	Pazopanib 800 mg/day	31	Six-month PFS: 17% (95% CI: 6-33)	Liver enzymes elevation: Grade 3 (8) Peripheral oedema grade 4 (2.8)
Eichbaum <i>et al</i> <sup>23</sup>	2011	16	Pazopanib 600 mg CTx 50 mg	-	Median PFS: 6.7 months OS: 15.2 months	Hypertension, sepsis, vomiting, ileus and fatigue
Ferrandina <i>et al</i> <sup>27</sup>	2014	54	CTx 50 mg daily	20.4	Median PFS: Four months Median OS: 13 months	1 patient experienced grade 3 anaemia
Pignata <i>et al</i> <sup>28</sup>	2015	74	Weekly paclitaxel 80 mg/m <sup>2</sup> with or without pazopanib 800 mg daily	25 (95% CI: 12-42) patients in the paclitaxel only group versus 56 (95% CI: 38-72) in the paclitaxel and pazopanib group (P=0.008)	Median PFS: 6.4 months in the pazopanib group (95% CI: 5-36-11-02) versus 3-49 months in the paclitaxel group (2.01-5.66)	Neutropenia: 30 in the pazopanib group versus 3 in the paclitaxel group Leucopenia: 11 versus 3 Fatigue: 11 versus 6 Hypertension: 8 versus 0
Handolias <i>et al</i> <sup>26</sup>	2016	23	CTx 150 mg/day for 14 days	44	PFS: Four months Six-month PFS: 35 (17-54 CI) OS: Eight months Six-month OS: 65 (42-81 CI)	No grade 3 or 4 haematological or non-haematological toxicity
Wong <i>et al</i> <sup>27</sup>	2017	20	CTx 50 mg daily	25	Median PFS: 15 wk (range, 5-60 wk)	Grade 2-3 myelosuppression
Lan <i>et al</i> <sup>28</sup>	2018	35	Apatinib 500 mg daily VP-16: 50 mg day 1-14	54 (95% CI: 36.6-71.2)	PFS: 8.1 months (95% CI: 2.8-13.4)	Neutropenia: 50 Fatigue: 32 Anaemia: 29 Mucositis: 24
Present study	2019	36	Pazopanib 200 mg/400 mg CTx 50 mg Etoposide 50 mg	50	PFS: 8.2 months (95% CI: 5.03-10.33)	Mucositis (13.9, n=5), nausea (8.3, n=3), vomiting (8.3, n=3), liver functions derangement (8.3, n=3)

NA, not available

## **6.2. CANCER DE L'UTERUS**

Contrairement au cancer de l'ovaire, les données de la littérature sur les agents métronomiques utilisés dans les tumeurs utérines sont rares.

La thalidomide était auparavant utilisée, mais aucune activité chez les patientes atteintes de léiomyosarcome utérin n'a été démontrée [36].

Le vandétanib a montré un effet antitumoral dans un modèle de souris de sarcome utérin humain mais plusieurs effets indésirables ont été démontrés [37]. Cependant, seul un modeste taux de réponse partielle a été observé lorsque le bevacizumab a été utilisé comme seul agent dans les cancers utérins récidivants [38].

## **6.3. CANCER DE L'ENDOMETRE**

Le contrôle locorégional demeure l'objectif principal dans le traitement du cancer du cervical localement avancé [39]. Par conséquent, les agents métronomiques semblent jouer le rôle de radio-sensibilisateur.

L'utilisation du célecoxib a retenu le plus l'attention. Célecoxib à 400 mg deux fois par jour avec du cisplatine en concomitant la chimiothérapie et la radiothérapie pelvienne ont augmenté l'efficacité avec une incidence élevée de toxicités aiguës [40] et complications tardives [41], ce qui a entravé son utilisation dans le cancer du col de l'utérus et a ouvert la voie à l'association de thérapies ciblées et de la chimiothérapie métronomique.

L'utilisation du bevacizumab en monothérapie [42] ou en combinaison avec des médicaments cytotoxiques s'est avérée efficace mais aussi moins toxique dans le traitement des récurrences de cancer du col de l'utérus [43]

## **6.4. NOTRE SERIE**

Le taux de bénéfice clinique à 6 mois est de 56% correspondant à des stabilités selon les critères RECIST. L'absence de réponse objective, partielle ou totale, est probablement liée :

- Au nombre de lignes de chimiothérapie reçues sachant que 52% des patients ont eu plus de 2 lignes de chimiothérapie.
- A la masse tumorale assez importante dans notre série : 52% des patients avaient des métastases viscérales avec plus d'un site métastatique.

La médiane de la PFS et de la SG étaient respectivement de 30 semaines et de 40 semaines.

Dans notre étude, le profil de tolérance reste acceptable avec une toxicité hématologique modérée sans une seule interruption prolongée ou arrêt du traitement pour toxicité et sans retentissement sur la qualité de vie de nos patients (en comparaison avec la chimiothérapie conventionnelle) sachant que la préservation reste l'un des principaux objectifs du traitement dans les stades avancés.

## V. CONCLUSION

Le concept de la chimiothérapie métronomique a été validé par plusieurs travaux précliniques et cliniques.

Il a fait preuve de résultats prometteurs dans la stabilisation, voire même la régression tumorale, la réduction du risque de chimiorésistance et la possibilité d'association aux autres anti-angiogéniques ainsi qu'à la radiothérapie.

Il reste à définir les molécules optimales de chimiothérapie métronomique, les doses, les durées ainsi que les modalités de l'arrêt en fonction du type tumoral.

Dans notre travail, il s'agit des résultats globaux de la première étude rétrospective au Maroc évaluant la place de la chimiothérapie métronomique dans la prise en charge des cancers gynécologiques localement avancées ou métastatiques.

Cette étude évalue l'efficacité et la tolérance du cyclophosphamide métronomique.

Malgré le nombre assez modeste des inclusions et l'hétérogénéité de la population, les résultats sont intéressants. Le taux de bénéfice clinique à 6 mois est de 56% avec une bonne tolérance essentiellement hématologique.

## VI. Résumés

### Résumé

**Titre :** place du cyclophosphamide métronomique dans les cancers gynécologiques localement avancés et métastatiques : efficacité et tolérance

**Mots clés :** chimiothérapie métronomique, Cyclophosphamide, anti-angiogénique, cancers gynécologiques.

**Auteur :**RAZINE Sawssane

La chimiothérapie métronomique consiste à administrer de faibles doses de chimiothérapie sans interruption prolongée. Elle permet d'empêcher la croissance tumorale en minimisant les toxicités qui lui sont habituellement associées.

Le Cyclophosphamide est un agent alkylant actif dans de nombreuses tumeurs solides. L'administration selon un schéma métronomique est associée à une meilleure efficacité anti-angiogénique et immunomodulatrice dans plusieurs essais cliniques.

Notre étude est rétrospective portant sur 24 patientes colligées au service d'oncologie médicale à l'institut national d'oncologie entre Juillet 2012 et mars 2021, évaluant la toxicité et la tolérance du Cyclophosphamide dans les cancers gynécologiques. Il s'agit de cancer de l'ovaire dans 15 cas (62.5%), cancer du col utérin dans 6 cas (25%) et le cancer de l'endomètre dans 3cas (12,5%)

Le taux de bénéfice clinique à 6 mois qui constituait l'objectif primaire de l'étude, était de 56%. Ce taux paraît intéressant, malgré l'absence de réponse objective, partielle ou totale, chez des patients présentant une masse tumorale importante et qui étaient lourdement prétraités . La tolérance du Cyclophosphamide métronomique était acceptable, une seule interruption prolongée ou arrêt du traitement pour toxicité avait été notée.

En conclusion, la chimiothérapie métronomique par Cyclophosphamide pourrait être considérée comme une alternative moins coûteuse, moins toxique, facile à administrer et assez efficace dans de nombreuses localisations tumorales. Ces résultats doivent nous pousser à explorer d'avantage son potentiel en particulier dans notre contexte socio-économique mais aussi en oncogériatrie.

## Summary

**Title:** Place of metronomic cyclophosphamide in locally advanced and metastatic gynecologic cancers: Efficacy and safety

**Keywords:** Metronomic chemotherapy, Cyclophosphamide, anti-angiogenic, gynecologic cancers.

**Author:** RAZINE Sawssane

Metronomic chemotherapy consists on giving patients chemotherapeutic agents over the long term at relatively low doses, and with no drug-free breaks. It helps to prevent tumor growth and the doses are low enough that side effects usually associated with chemotherapy are not a major problem.

Cyclophosphamide is an active alkylating agent in many solid tumors. Administration according to a metronomic regimen is associated with better anti-angiogenic and immunomodulatory efficacy in several clinical trials.

Our study is retrospective carried on 24 patients in the Department of Medical Oncology at the National Institute of Oncology between July 2012 and march 2021 evaluating the toxicity and tolerability of Cyclophosphamide in gynecologic cancers. These were ovarian cancer in 15 cases (62.5%), cervical cancers in 6 cases (25%) and endometrial cancer in 3 cases (12.5%)

The rate of clinical benefit at 6 months which was the primary objective of the study, was 56%. This rate seems interesting, despite the absence of an objective, partial or total response, in patients heavily pretreated with a large tumor mass. The tolerance of metronomic cyclophosphamide is acceptable, a single prolonged interruption or cessation of treatment for toxicity was noted.

In conclusion, metronomic chemotherapy with Cyclophosphamide appears to be an inexpensive, low toxic alternative, easy to administer, and effective in many tumors localizations. These results should encourage us to explore its potential particularly in our socio-economic context but also in oncogeriatry.

## ملخص

**العنوان:** مكان السيكلوفوسفاميد المترونومي في السرطانات النسائية المتقدمة محليًا والنقائل: الفعالية والتحمل

**الكلمات المفتاحية:** العلاج الكيميائي المترونومي ، سيكلوفوسفاميد ، مضاد لتكوّن الأوعية الدموية ، السرطانات النسائية.

**المؤلف:** رزين سوسن

يتضمن العلاج الكيميائي القياسي إعطاء جرعات منخفضة من العلاج الكيميائي دون انقطاع طويل. يساعد في منع نمو الورم عن طريق تقليل السمية المرتبطة به.

سيكلوفوسفاميد هو عامل مؤكل نشط في العديد من الأورام الصلبة. ترتبط الإدارة وفقًا لجدول الميترونوم بتحسين الفعالية المضادة لتولد الأوعية والمناعة في العديد من التجارب السريرية. تمت دراستنا بأثر رجعي على 24 مريضًا مسجلين في قسم الأورام الطبية في المعهد الوطني للأورام بين يوليو 2012 ومارس 2021 ، لتقييم سمية وتحمل سيكلوفوسفاميد في السرطانات النسائية. وهو سرطان المبيض في 15 حالة (62.5%) وسرطان عنق الرحم في 6 حالات (25%) وسرطان بطانة الرحم في 3 حالات (12.5%).

كان معدل الفائدة السريرية لمدة 6 أشهر ، والذي كان الهدف الأساسي للدراسة ، 56%. يبدو هذا المعدل مثيرًا للاهتمام ، على الرغم من عدم وجود استجابة موضوعية ، جزئية أو كلية ، في المرضى الذين يعانون من كتلة الورم الكبيرة والذين تم علاجهم مسبقًا بشكل كبير. كان تحمل السيكلوفوسفاميد المترونومي مقبولاً ، ولم يُلاحظ سوى انقطاع طويل أو توقف للمعالجة من أجل السمية.

في الختام ، يمكن اعتبار العلاج الكيميائي القياسي باستخدام السيكلوفوسفاميد كبديل أرخص ، وأقل سمية ، وسهل الإدارة ، وفعال للغاية في العديد من مواقع الأورام. يجب أن تدفعنا هذه النتائج إلى استكشاف إمكاناتها بشكل أكبر ، لا سيما في سياقنا الاجتماعي والاقتصادي ولكن أيضًا في طب الشيخوخة.

## VII. REFERENCES

- [1]. Kerbel RS. Tumor angiogenesis. *NewEngl J Med* 2008 ; 358 : 2039-49.
- [2]. Kerbel RS, Kamen BA. et al: The antiangiogenic basis of metronomic chemotherapy. *Nat Rev Cancer* 2004 ; 4 : 423-36.
- [3]. Ferrara N, Kerbel RS. et al: Angiogenesis as a therapeutic target. *Nature* 2005 ; 438 : 967-74.
- [4]. Hanahan D, Bergers G, Bergsland E. Less is more, regularly: metronomic dosing of cytotoxic drugs can target tumor angiogenesis in mice. *J Clin Invest* 2000 ; 105 : 1045-7.
- [5]. Browder T, Butterfield C, Kraling B, et al. Antiangiogenic scheduling of chemotherapy improves efficacy against experimental drug-resistant cancer. *Cancer Res* 2000 ; 7 : 1878-86.
- [6]. Tonini G, Schiavon G, Silletta M, Vincenzi B, Santini D. Antiangiogenic properties of metronomic chemotherapy in breast cancer. *Future Oncol* 2007 ; 2 : 183-90.
- [7]. Man S, Bocci G, Francia G, et al. Antitumor effects in mice of low dose (metronomic) cyclophosphamide administered continuously through the drinking water. *Cancer Res* 2002 ; 10 : 2731-5.
- [8]. Andre N, Pasquier E, Verschuur A, Sterba J, Gentet JC, Rossler J. Chimiothérapie métronomique en oncologie pédiatrique : effet de mode ou espoir réel. *Arch Pediatr* 2009 ; 16 : 1158-65.
- [9]. Gasparino G. et al Metronomic scheduling: the future of chemotherapy? *Lancet Oncol* 2001 ; 2 : 733-40.
- [10]. Soffer SZ, Kim E, Moore JT, Huang J, Yokoi A, Manley C. Novel use of an established agent: topotecan is antiangiogenic in experimental

Wilms tumors. *J Pediatr Surg* 2001 ; 36 : 1781-4.

- [11]. Klements G, Baruchel S, Rak J, et al. Continuous low-dose therapy with vinblastine and VEGF receptor-2 antibody induces sustained tumor regression without toxicity. *J Clin Invest* 2000 ; 105 : R15-24.
- [12]. Sistigu A, Viaud S, Chaput N, Bracci L, et al. Immunomodulatory effects of cyclophosphamide and implementations for vaccine design. *Semin Immunopathol.* 2011;33(4):369-383.
- [13]. Gnoni A, Silvestris N, Licchetta A, et al. Metronomic chemotherapy from rationale to clinical studies: A dream or reality? *Crit Rev Oncol Hematol.* 2015.
- [14]. Hamano Y, Sugimoto H, et al. Thrombospondin-1 associated with tumor microenvironment contributes to low-dose cyclophosphamide-mediated endothelial cell apoptosis and tumor growth suppression. *Cancer Res.* 2004;64(5):1570-1574.
- [15]. Shaked Y, Emmenegger U, et al. Low-dose metronomic combined with intermittent bolus-dose cyclophosphamide long-term chemotherapy treatment strategy. *Cancer Res.* 2005;65(16):7045-7051.
- [16]. Blansfield JA, Caragacianu D, et al. Combining agents that target the tumor microenvironment improves the efficacy of anticancer therapy. 2008;14(1):270-280.
- [17]. Bocci G, Francia G, et al. Thrombospondin 1, a mediator of the antiangiogenic effects of low-dose metronomic chemotherapy. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2003;12917-12922.

- [18]. Nguyen BD. Epithelioid hemangioendothelioma of the liver with F-18 FDG PET imaging. *Clin Nucl Med*. 2005 Dec;29(12):828-30.
- [19]. Langrehr JM, Petersen I, et al. [Malignant epithelioid hemangioendothelioma of the liver. Results of surgical treatment strategies]. *Chirurg*. 2005 Dec;76(12):1161-7.47.
- [20]. Mosoia L, Mabrut JY, Adham M, Boillot O, Ducerf C, Partensky C, et al. Hepatic epithelioid hemangioendothelioma: long-term results of surgical management. *J Surg Oncol*. 2008 Nov 1;98(6):432-7.
- [21]. Oshima N, Terajima H, Hosotani R. Surgery for a Solitary Form of Hepatic Epithelioid Hemangioendothelioma: A Long-Term Survival Case. *Case Rep Gastroenterol*. 2009;3(2):214-21.
- [22]. Penn I. Hepatic transplantation for cancers of the liver. *Surgery*. 1991 Oct;110(4):726-34; discussion 34-5.
- [23]. Madariaga JR, Marino IR, et al. Long-term results after liver transplantation for primary hepatic epithelioid hemangioendothelioma. *Ann Surg Oncol*. 1995 Nov;2(6):483-7.
- [24]. Nudo CG, Yoshida EM, Bain VG, et al. Liver transplantation for hepatic epithelioid hemangioendothelioma: the Canadian experience. *Can J Gastroenterol*. 2008 Oct;22(10):821-4.
- [25]. Mehrabi A, Kashfi A, Schemmer P, Sauer P, et al. Surgical treatment of primary hepatic epithelioid hemangioendothelioma. *Transplantation*. 2005 Sep 27;80(1 Suppl):S109-12.
- [26]. Park MS, Ravi V, Araujo DM. Inhibitor of VEGF-VEGFR pathway in angiosarcoma, epithelioid hemangioendothelioma, and

hemangiopericytoma/solitary fibrous tumor. *Curr Opin Oncol*. 2010 Jul;22(4):351-5.

- [27]. Mascarenhas RC, Sanghvi AN, Friedlander L, Geyer SJ, Beasley HS, Van Thiel DH. Thalidomide inhibits the growth and progression of hepatic epithelioid hemangioendothelioma. *Oncology*. 2004;67(5-6):471-5.
- [28]. Colleoni M, Rocca A, Sandri MT, et al. Lowdose oral methotrexate and cyclophosphamide in metastatic breast cancer: antitumor activity and correlation with vascular endothelial growth factor. *Ann Oncol* 2002 ; 13 : 73-80.
- [29]. Browder T, Butterfield CE, Kraling BM, Shi B, Marshall B, O'Reilly MS, et al. Antiangiogenic scheduling of chemotherapy improves efficacy against experimental drug-resistant cancer. *Cancer Res* 2000;60:1878e.
- [30]. Hashimoto K, Man S, Xu P, et al. Potent preclinical impact of metronomic low-dose oral topotecan combined with the antiangiogenic drug pazopanib for the treatment of ovarian cancer. *Mol Cancer Ther* 2010.
- [31]. Samaritani R, Corrado G, Vizza E, Sbiroli C. Cyclophosphamide "metronomic" chemotherapy for palliative treatment of a young patient with advanced ovarian cancer. *BMC Cancer* 2007;7:65.
- [32]. Kerbel RS. Improving conventional or lowdose metronomic chemotherapy with targeted antiangiogenic drugs. *Cancer Res Treat* 2007;39:150e9.
- [33]. Sanchez-Munoz A, Mendiola C, et al. Bevacizumab plus low-dose metronomic oral cyclophosphamide in heavily pretreated patients with recurrent ovarian cancer. *Oncology* 2010;79:98e104.

- [34]. Garcia AA, Hirte H, Fleming G, Yang D, Tsao-Wei DD, Roman L, et al. Phase II clinical trial of low dose of bevacizumab and metronomic oral cyclophosphamide in recurrent ovarian cancer: a trial of the California Chicago and Princess Margaret Hospital phase II consortia. *J Clin Oncol* 2008;26:76e82.
- [35]. Jurado JM, Sanchez A, Pajares B, Perez E, et al :oral cyclophosphamide and bevacizumab in heavily pretreated ovarian cancer. *Clin Transl Oncol* 2008;10:583e6.
- [36]. McMeekin DS, Sill MW, et al. phase II trial of thalidomide in patients with Advanced leiomyosarcoma of the uterus and correlation with biomarkers of angiogenesis: a gynecologic oncology group study. *Gynecol Oncol* 2007;106:596e603.
- [37]. Ren W, Korchin B, Lahat G, Wei C, Bolshakov S, Nguyen T, et al. Combined vascular endothelial growth factor receptor/epidermal growth factor receptor blockade with chemotherapy for treatment of local uterine and metastatic soft tissue sarcoma. *Clin Cancer Res* 2008;14:5466e75.
- [38]. Wright JD, Powell MA, Rader JS, Mutch DG, Gibb RK. Bevacizumab therapy in patients with recurrent uterine neoplasms. *Anticancer Res* 2007;27:3525e8.
- [39]. Gaffney DK, Winter K, Dicker AP, Miller B, Eifel PJ, Ryu J, et al. Efficacy and patterns of failure for locally advanced cancer of the cervix treated with celebrex celecoxib and chemoradiotherapy in RTOG 0128. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;69:111e7.

- [40]. Gaffney DK, Winter K, Dicker AP, Miller B, Eifel PJ, Ryu J, et al. A Phase II study of acute toxicity for Celebrex celecoxib and chemoradiation in patients with locally advanced cervical cancer: primary endpoint analysis of RTOG 0128. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;67:104e9.
- [41]. Herrera FG, Chan P, Doll C, Milosevic M, Oza A, Syed A, et al. A prospective phase I-II trial of the cyclooxygenase-2 inhibitor celecoxib in patients with cervical carcinoma with biomarker assessment of the tumor microenvironment. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;67:97e103.
- [42]. Monk BJ, Sill MW, Burger RA, Gray HJ, Buekers TE, Roman LD. Phase II trial of bevacizumab in the treatment of recurrent cervical squamous cell carcinoma of: a gynecologic oncology group study. *J Clin Oncol* 2009;27:1069e74.
- [43]. Monk BJ et al. Anti-angiogenesis agents in metastatic or recurrent cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2010;116:181e6.