

Notre Expérience du 5-Fluoro-2-Desoxyuridine

G. Brulé, S. Hane

Le problème qui se pose pour nous est de savoir si dans le traitement des tumeurs solides, le FUDR amène un progrès qui justifie son coût élevé et la difficulté de s'en procurer en Europe.

Des nombreuses publications sur les essais cliniques de ce produit on peut tirer déjà les conclusions suivantes.

Il ne présente aucun intérêt pratique dans le traitement des hémopathies malignes comme d'ailleurs le 5FU.

Sur 34 enfants atteints de leucémie aiguë et ayant reçu des doses correctes de FUDR, un seul a présenté une rémission d'ailleurs incomplète (Murphy *et al.*, 1959).

Aucune action n'a non plus été observée chez des malades porteurs de leucémie myéloïde chronique (Murphy *et al.*, 1959), et ceci n'est pas pour nous surprendre si l'on étudie de près le magnifique travail de Muckherjee (1963) et de l'École de l'Université de Wisconsin sur le métabolisme et la fixation tissulaire du FUDR marqué chez des malades atteints de tumeurs malignes. La fixation élective de cette drogue se fait au niveau des épithéliums digestifs et en particulier intestinaux. Si l'on étudie son incorporation dans l'ADN des cellules tumorales en cas de cancer du colon, on s'aperçoit que celle-ci est nettement supérieure à celle des cellules de la muqueuse intestinale saine entourant la tumeur.

On peut donc parler d'une certaine sélectivité. Enfin, il est également démontré que le premier point de dégradation des antipyrimidines et du FUDR en particulier se situe au niveau du foie et ceci a des conséquences pratiques très importantes. Les essais cliniques ont montré que ce produit était dégradé plus rapidement lorsqu'il était administré par voie orale (Muckherjee, 1963), ce qui explique sa plus grande efficacité lorsqu'il est utilisé par voie veineuse.

Il est une autre propriété tout à fait particulière au FUDR, c'est l'énorme différence de toxicité générale qu'il présente selon sa vitesse d'administration: par injections intra-veineuses rapides, la dose thérapeutique est de l'ordre de 30 mg/Kg/24h, pendant 5 jours ou 7, suivies de cures d'entretien de 15 mg/Kg/tous les 2 jours, alors que par perfusions continues elle tombe à 1 mg/Kg/24h pendant 8 jours environ.

C'est dans ces conditions que nous avons été amené à essayer le FUDR en fonction des petites quantités qui nous furent attribuées.

Matériel et méthode

Dans cette première série nous avons traité 13 malades tous atteints de tumeurs malignes histologiquement confirmées.

a) 11 de ces malades ont été traités selon la méthode de perfusion continue, par l'intermédiaire d'une micropompe à galets type Watkins (1963).

Ce petit appareil très pratique est léger et portable. Il permet au malade de vaquer à ses occupations sans être bloqué dans son lit; il se recharge tous les 4 ou 5 jours et distribue une quantité fixe et très limitée de solution médicamenteuse: 5 cc par 24 heures. Un mouvement d'horlogerie à remonter toutes les dix heures est la seule sujétion qu'il donne au patient.

b) 2 malades ont été traités par injections intraveineuses seulement.

c) 4 des 11 malades qui avaient été perfusés en début de traitement ont reçu ensuite des cures d'entretien par voie intraveineuse à la dose de 15 mg/kg 1 ou 2 fois par semaine.

DOSES UTILISÉES

Au cours des perfusions continues, la dose retenue fut de 1 mg/kg/24h jusqu'à apparition de la toxicité. Celle-ci s'est manifestée au plus tard le douzième jour, au plus tôt le 6ème, la moyenne de durée étant 8 jours, soit donc des doses totales par malade, au cours de ces traitements d'attaque, de 6 à 12 mg/kg.

Pour les deux malades traités d'emblée par voie intra-veineuse, la cachexie et le mauvais état général nous amenèrent à n'essayer que 15 mg/kg/24h pendant 6 jours chez l'un et 12 chez l'autre.

TOXICITÉ

Tous nos malades, sauf un, ont présenté des signes de toxicité soit digestifs, soit hématologiques. Ces signes sont consignés dans le Tab. 1.

Néanmoins tous ces symptômes, parfois alarmants ont spontanément régressé.

Appréciation des résultats

Celle-ci est particulièrement difficile chez des malades atteints de tumeurs solides intra-abdominales plus ou moins profondes et dont la palpation varie d'un jour à l'autre. Nous pensons que c'est méconnaître les problèmes de clinique pratique que de croire qu'une telle évaluation puisse être facile. De même celle des images radiologiques ou des épreuves biologiques en cas de tumeurs digestives. Aussi faut-il for-

Tab. 1. Traitement par F.U.D.R.

N. cas	Nom	Age	Sexe	N. dossier	Date début trait.	Diagnostic	Traitement antérieur	F.U.D.R.				Toxicité digestive		Toxicité hématol.		Toxicité générale	Résultats objectifs	Résultats subjectifs	Durée survie	Remarques
								Voie	Dose quot.	N. jours	Dose totale	Vomt	Diarh	G.B.	Plaq.					
1	Jou...	50	♂	4.65.4645	5.8.65	Néo du colon ascendant	Chirurgie	PC IV	75 mg 1 g	8 8	525 mg 8 g	o	o	+	o	o	++	+++	9 mois (en vie)	Repris ensuite par 5FU
2	Gal...	44	♀	4.64.4417	2.9.65	Epi mucco sécrétant rectum	Chirurgie	PC	75 mg	11	825 mg	o	++	o	o	++	o	o	3 mois ½ (D.C.D.)	A été repris ensuite par 5FU 19 g. 750 en juil. aout 65
3	Gui...	55	♂	4.65.0310	10.5.65	Carcinome gastrique	Chirurgie	PC	75 mg	12	925 mg	o	++	o	o	o	+	+	4 mois (D.C.D.)	
4	Ros...	39	♂	4.65.2753	17.9.65	Epi. cylindrique sigmoïde	Chirurgie	PC	70 mg	7	490 mg	++	++	++	++	+++	non appréciables	+	7 mois (en vie)	
5	Leb...	34	♂	4.65.0772	23.9.65	Adénocarc. Lüberkuhien rectal	Rx. + Chir.	PC	60 mg	7	400 mg	++	o	o	o	o	non appréciables	o	6 mois (D.C.D.)	
6	Bat...	63	♂	4.65.4576	1.7.65	Néo gastrique	Chirurgie	PC	50 mg	6	300 mg	+++	o	+	++	++	o	o	1 mois (D.C.D.)	
7	Bros...	45	♂	4.73.5006	14.1.65	Epi rectal	Rx. + Chir.	PC	75 mg	8	600 mg	++	+	++	o	++	o	o	12 mois (D.C.D.)	Repris ensuite par 5FU
8	Mic...	59	♂	4.65.6679	20.10.65	Néo du sigmoïde	Chirurgie	PC IV	75 mg 1 g	6 14	450 mg 14 g	++	o	o	o	+	o	o	6 mois (en vie)	Repris ensuite par 5FU
9	Cho...	51	♂	4.65.7869	7.12.65	Adénocarc. Lüberkuhien recto sigmoïde	Chirurgie	PC IV	75 mg 1 g	8	600 mg	+	+	o	o	o	+	++	5 mois (en vie)	
10	Cha...	44	♂	65.8061	28.12.65	Métab. osseuses & ganglion. d'un épi glandulaire (originel)	Corticoïdes	PC	60 mg	8	480 mg	+	++	o	o	+	+	++	4 mois (vivant probable)	
11	Jan...	44	♀	4.65.4640	10.12.65	Epi vésicule biliaire	Chir + 5 FU	IV	500 mg	6	3 g	+	o	o	o	o	o	o	1 mois ½ (D.C.D.)	
12	Lan...	58	♀	4.65.1275	22.12.65	Linéite plastique estomac Méta- stases hépatiques ++	Chirurgie	IV	500 mg	12	6 g	o	o	o	o	o	o	++	2 mois ½ (D.C.D.)	
13	Len...	74	♀	4.65.6188	24.11.65	K de l'estomac		PC IV	50 mg 800 mg 500 mg	6 9	300 mg 6 g 950	+++	+++	o	o	+++	o	o	2 mois (D.C.D.)	

REMARQUES

— Non appréciables: Malades pour lesquels aucun signe clinique ou radiologique ne peut être pris en considération

— Résultats Objectifs: +++ = spectaculaires (régression = 50%)
++ = manifestes (régressions = 50%)
+ = appréciables (régressions = 50%)

— Résultats Subjectifs: +++ = disparition des symptômes cliniques. Le malade reprend une activité normale
++ = amélioration générale. Reprise pondérale. Malade rentré chez lui, non alité
+ = disparition des douleurs. Malade capable de se déplacer sous surveillance médicale

cément se fier à des impressions avec toute l'imprécision que cela comporte lorsqu'il s'agit de cliniciens différents plus ou moins optimistes. Pour notre part nous préférons, lorsque cela est possible, nous référer à la survie depuis le début du traitement, préférant et de beaucoup une longue survie avec des résultats objectifs médiocres à des résultats objectifs spectaculaires ne durant même pas un mois et qu'il est relativement facile d'obtenir au prix d'une très grosse toxicité générale empêchant ensuite la poursuite d'un traitement d'entretien.

Nous n'avons pas encore grand recul chez nos malades puisque nos premières tentatives datent d'il y a 1 an. Certains d'entre eux après leur traitement d'attaque par le FUDR ont reçu des traitements d'entretien par le 5FU, car notre pénurie de FUDR ne nous permettait pas de continuer avec le même produit. Pour d'autres, c'est l'échec du FUDR qui nous a fait reprendre le 5FU.

Tout ce que l'on peut dire à l'heure actuelle c'est que sur nos 13 malades 5 sont encore vivants: 1 bien stabilisé après 9 mois, 2 en rechute, l'un après 7 mois et l'autre 5 mois $\frac{1}{2}$, 2 avec un délai inférieur à 5 mois.

Notre plus longue survie fut de 1 an, mais chez ce malade ce fut la reprise après échec du FUDR, d'un traitement par le 5FU poussé à des doses très importantes qui a transformé la situation.

Ce malade reçut en effet 70 grammes du 5FU pendant les 8 mois de traitement par cette drogue.

Les résultats objectifs ne purent être appréciés valablement que chez 11 de nos malades, 7 échecs, 4 améliorations, mais peu importantes, sauf chez un malade. Aucune disparition complète de masses tumorales ni de normalisation d'images radiologiques très pathologiques.

En somme ce premier bilan peut paraître assez décevant mais il est riche en enseignements.

Il nous a permis de maîtriser les problèmes techniques concernant les micropompes, type Watkins; ce qui nous permettra dans une seconde étude d'utiliser le FUDR par voie intra-artérielle:

— soit comme seule thérapeutique par l'artère hépatique selon la technique Sullivan (1964) pour les tumeurs du foie primitives ou secondaires,

— soit en association avec les radiations pour les tumeurs du petit bassin par exemple.

Cette première étude nous incite, si nous arrivons à obtenir une quantité suffisante de produit, à essayer la méthode de Heidelberger et Ansfield (1963), par voie intraveineuse directe, pour voir si comme l'affirment ces auteurs cette méthode donne de meilleurs résultats que les perfusions continues.

Celle-ci a en outre l'avantage de permettre des traitements à titre ambulatoire au prix d'une moindre toxicité générale.

Il nous paraît enfin intéressant de signaler que dans un cas nous avons constaté après l'échec d'un traitement au FUDR, une amélioration très nette avec survie de un an grâce au 5FU utilisé selon notre technique de perfusions.

Résumé

Les auteurs rapportent 13 observations de tumeurs solides traitées par 5-fluoro-2-desoxyuridine.

Onze de ces malades ont reçu des perfusions continues à la dose de 1 mg/kg/24h pendant une durée moyenne de 8 jours.

Deux malades ont reçu la drogue par voie intraveineuse directe à la dose de 15 mg/kg/24h pendant 6 jours chez l'un et 12 chez l'autre. Les résultats et la toxicité sont discutés en fonction de ces deux techniques.

Bibliographie

- HELDERBERGER C., ANSFIELD F. J. (1963). Experimental and clinical use of fluorinated pyrimidines in cancer chemotherapy. *Cancer Res.*, **23**: 1226-1243.
- MUCKHERJEE K. L. *et al.* (1963). Studies on fluorinated pyrimidines. DVI - Metabolism of 5-fluorouracil-2-C₁₄ and 5-fluoro-2-deoxyuridine-2-C₁₄ in cancer patients. *Cancer Res.*, **23**: 49-66.
- (1963). Studies on fluorinated pyrimidines. XVII - Tissue distribution of 5-fluorouracil-2-C₁₄ and 5-fluoro-2-deoxyuridine-2-C₁₄ in cancer patients. *Cancer Res.*, **23**: 67-77.
- MURPHY M. L. *et al.* (1959). Preliminary clinical studies with 5-FRDR in acute leukemia. *Cancer Chemother. Rep.*, **2**: 12-13.
- (1959). Clinical toxicity and preliminary trials of 5-FUDR in acute leukemia. *Proc. Amer. Ass. Cancer Res.*, **3**: 46.
- SULLIVAN R. D. *et al.* (1964). Chemotherapy of metastatic liver cancer by prolonged hepatic artery infusion. *New Eng. J. Med.*, **270**: 321-327.
- WATKINS E. (1963). Chronometric infusor - an apparatus for protracted ambulatory infusion therapy. *New Eng. J. Med.*, **269**: 850-851.

RIASSUNTO

Gli AA. riportano 13 osservazioni di tumori solidi trattati con 5-fluoro-2-desossuridina. Undici pazienti hanno ricevuto infusioni continue al tasso di 1 mg/kg/24h per una settimana circa. Due pazienti hanno ricevuto il medicamento per via endovenosa al tasso di 15 mg/kg/24h per sei giorni l'uno e 12 giorni l'altro. Questi due metodi vengono discussi sulla base dei rispettivi risultati e della tossicità.

SUMMARY

The authors report 13 observations concerning solid tumors treated with 5-fluoro-2-deoxyuridine.

11 of the patients have received protracted infusions at the rate of 1 mg/kg/24h during about a week.

2 patients have received the drug by direct intravenous injection at the rate of 15 mg/kg/24h during 6 days for one of them and during 12 days for the other one. These two methods are discussed according to the results and toxicity of both of them.

ZUSAMMENFASSUNG

Die Autoren referieren über 13 Patienten mit soliden Tumoren, die mit 5-fluoro-2-desoxyuridin behandelt werden.

11 Patienten haben kontinuierliche intravenöse Infusionen einer Dosis von 1 mg/kg 24h bekommen, wobei die mittlere Behandlungsdauer 8 Tage betrug.

2 Patienten erhielten durch direkte intravenöse Injektion eine Dosis von 15 mg/kg 24h, der eine während 6 Tagen und der andere während 12 Tagen. Unter Berücksichtigung dieser beiden Methoden werden Resultate und Toxizität diskutiert.