

**UNIVERSITE DE REIMS CHAMPAGNE-ARDENNE
ECOLE DOCTORALE SCIENCES, TECHNOLOGIES, SANTE
U.F.R. DE MEDECINE**

**DOCTORAT DE L'UNIVERSITE DE REIMS CHAMPAGNE-ARDENNE
Médecine**

BOUCHE Olivier

**EVALUATION DE NOUVELLES ASSOCIATIONS D'AGENTS
ANTI-NEOPLASIQUES DANS LE TRAITEMENT
DES CANCERS GASTRIQUES**

Thèse dirigée par Gérard THIEFIN

Soutenue le 25 mai 2005

Jury :

M. Jean FAIVRE	Professeur Université de Bourgogne	Président et rapporteur
M. Mohamed HEBBAR	Professeur Université de Lille	Rapporteur
M. Gérard THIEFIN	Professeur Université de Reims	Directeur de thèse
M. Guillaume CADIOT	Professeur Université de Reims	Examinateur
M. Tan Dat NGUYEN	Professeur Université de Reims	Examinateur

A notre maître et Président de Thèse,

Monsieur le Professeur J Faivre

Qui en dépit de ses charges de travail nous a fait l'honneur d'accepter la Présidence de cette thèse,

Qu'il reçoive à travers ce travail le témoignage de notre admiration pour les avancées majeures de la cancérologie française dont il a été à l'origine, et pour la grande indépendance d'esprit scientifique qui le caractérise,

Qu'il trouve ici l'expression de notre respectueuse gratitude pour nous avoir toujours dirigé et soutenu avec bienveillance et amitié dans notre démarche universitaire.

A notre maître et Directeur de Thèse,

Monsieur le Professeur G. Thiefin

Qui nous fait le grand honneur d'accepter de diriger et de juger cette Thèse,
 Qu'il soit vivement remercié de nous avoir toujours guidé avec soin et disponibilité,
 Qu'il trouve ici le témoignage de notre respect, de notre admiration pour sa grande
 rigueur et sa curiosité scientifiques, et de notre amitié.

A nos juges,

Monsieur le Professeur M. Hebbar

Qu'il reçoive l'expression de notre profonde reconnaissance pour avoir accepté de juger
 cette Thèse, et pour l'intérêt qu'il a porté à nos travaux,

Qu'il soit assuré de notre amitié et remercié de sa gentillesse, son dynamisme et de son
 aide apportée à travers l'étendue de ses compétences.

Monsieur le Professeur G. Cadiot

Qui nous a fait l'amitié de juger cette Thèse,

Qu'il trouve ici l'expression de notre respectueuse gratitude pour sa rigueur, sa
 disponibilité et son soutien à tous égards tout au long de notre projet universitaire.

Monsieur le Professeur T.D. Nguyen

Qu'il soit vivement remercié d'avoir accepté de juger cette Thèse,

Qu'il reçoive ici le témoignage de notre amitié et de notre profonde gratitude pour son
 soutien dans nos travaux de recherche pluridisciplinaire.

A mon maître,

Monsieur le Professeur P. Zeitoun

Qu'il reçoive à travers ce travail l'expression de notre profonde reconnaissance et de notre affection pour nous avoir guidé avec bienveillance tout au long de notre formation professionnelle, et pour nous avoir transmis son souci d'être à l'écoute des malades,

Qu'il soit remercié d'être à l'origine de notre bonheur d'exercer la cancérologie.

Aux amis qui ont contribué à l'aboutissement de nos travaux de recherche

Laurent Bedenne, Franck Bonnetain, Thierry Conroy, Jean François Delattre, Marie-Danièle Diébold, Michel Ducreux, Cécile Girault, Claude Marcus, Chantal Milan, Marie Moreau, Jean-Pierre Palot, Philippe Rougier, Jean François Seitz, Marc Ychou, Pascal, Fidy, Bruno, Thierry, Xavier, Hédia, et tous les internes.

A tout le personnel du Service d'Hépato-gastroentérologie

Qu'ils soient remerciés à travers cette thèse.

A la mémoire de ma grand-mère, de mes grands-pères, de mon père.***A ma femme***

Qu'elle soit à travers ce travail affectueusement remerciée de son soutien précieux et de son amour infini.

TABLES DES MATIERES

TABLES DES MATIERES

TITRE	p. 1
REMERCIEMENTS	p. 3
TABLES DES MATIERES	p. 6
INDEX DES FIGURES ET TABLEAUX	p. 10
1. INTRODUCTION GENERALE	p. 12
2. GENERALITES SUR LE CANCER GASTRIQUE	p. 14
2.1. Epidémiologie	p. 15
2.1. Pronostic	p. 15
2.2. Facteurs de risque : dépistage et prévention	p. 16
2.3.1. Helicobacter pylori et lésions précancéreuses	p. 16
2.3.2. Facteurs environnementaux	p. 18
2.3.3. Facteurs génétiques	p. 19
2.4. Diagnostic	p. 21
2.5. Surveillance	p. 22
2.6. Entité à part : limite gastrique	p. 22
3. TRAITEMENTS DU CANCER GASTRIQUE	p. 23
3.1. Traitement chirurgical	p. 24
3.3.1. Etendue de l'exérèse	p. 24
3.1.2. Etendue du curage	p. 24
3.1.3. Chirurgie palliative	p. 25
3.2. Traitement endoscopique	p. 25
3.3. Traitements adjuvants	p. 25
3.3.1. Chimiothérapie post-opératoire	p. 25
3.3.2. Radio-chimiothérapie post-opératoire	p. 25
3.3.3. Chimiothérapie pré-opératoire (néo-adjuvante)	p. 26
3.3.3.1. Cancers non résécables	p. 26
3.3.3.2. Cancers localement avancés	p. 26
3.3.3.3. Cancers du cardia	p. 27
3.4. Chimiothérapies palliatives	p. 27
3.4.1. Monochimiothérapies	p. 27
3.4.2. Polychimiothérapies	p. 27
3.5. Recommandations thérapeutiques	p. 28
4. ETUDES THERAPEUTIQUES	p. 30
4.1. Introduction	p. 31
4.2. Rationnel du choix des agents néoplasiques étudiés	p. 33

4.2.1. Nouveaux modes d'administration du 5FU	p. 33
4.2.2. Association du LV5FU2 au cisplatine à dose modifiée	p. 34
4.2.3. Association du LV5FU2 à une nouvelle molécule : irinotécan	p. 34
4.3.Traitements adjuvants	p. 36
4.3.1. Association 5FU et cisplatine	p. 36
4.3.1.1. Introduction	p. 36
4.3.1.2. Article 1	p. 37
4.3.1.3.Discussion de l'article 1	p. 65
4.3.2. Association LV5FU2 et radiothérapie	p. 67
4.3.2.1.Introduction	p. 67
4.3.2.2.Article 2	p. 68
4.3.2.3.Discussion de l'article 2	p. 73
4.4.Traitements palliatifs	p. 74
4.4.1. Association acide folinique et 5FU bolus au cisplatine	p. 74
4.4.1.1.Introduction	p. 74
4.4.1.2.Article 3	p. 75
4.4.1.3.Discussion de l'article 3	p. 99
4.4.2. 5FU selon une nouvelle cinétique \pm cisplatine ou irinotécan	p. 100
4.4.2.1.Introduction	p. 100
4.4.2.2.Article 4	p. 101
4.4.2.3.Discussion de l'article 4	p. 111
4.4.3. Analyse longitudinale de la QdV dans essai randomisé de phase II	p. 113
4.4.3.1.Introduction	p. 113
4.4.3.2.Article 5	p. 114
4.4.3.3.Discussion de l'article 5	p. 141
5. CONCLUSIONS ET PERSPECTIVES	p. 142
5.1. Données épidémiologiques récentes	p. 143
5.2. Thérapies adjUVantes pré et/ou post-opératoires	p. 143
5.3. Nouvelles poly-chimiothérapies palliatives	p. 146
5.4. La biologie moléculaire au secours des thérapeutes	p. 149
5.4.1. Nouvelles cibles et biothérapies ciblées	p. 149
5.4.2. Facteurs pronostiques et prédictifs d'efficacité thérapeutique	p. 151
5.4.2.1. Imagerie fonctionnelle	p. 151
5.4.2.2. Immunohistochimie et tissue-array	p. 152
5.4.2.3. Polymorphisme génétique et pharmacogénomique	p. 153
5.4.2.4. Séquençage, génomique, transcriptomique et protéomique	p. 154

5.4.3. Projets d'étude biologique	p. 155
5.5. Conclusions	p. 156
6. BIBLIOGRAPHIE	p. 157
7. ANNEXES	p. 176
7.1. Liste des publications issues de cette thèse	p. 177
7.2. Recommandations de bonne pratique FNLCC et FFCD	p. 180
7.3. Protocole de polychimiothérapie des études thérapeutiques	p. 182
7.4. Liste des abréviations	p. 183
8. RESUME ET ABSTRACT	p. 185
RESUME, MOTS CLES, ABSTRACT et KEY WORDS	p. couverture

INDEX DES FIGURES ET TABLEAUX

INDEX DES FIGURES ET TABLEAUX

Tableau 1. Classification pronostique TNM 2002

Tableau 2. Stades UICC et pronostic dans le registre français de la Côte-d'Or [5]

Tableau 3. Facteurs de risque du cancer gastrique

Figure 1. Genèse des cancers gastriques sporadiques dans les formes intestinales et diffuses (d'après [8]).

Tableau 4. Etudes randomisées récentes évaluant les traitements adjuvants

Tableau 5. Essais randomisés de phase III et II de chimiothérapies palliatives

1. INTRODUCTION GENERALE

1. INTRODUCTION GENERALE

Notre activité de recherche est centrée depuis 1992 sur la cancérologie digestive sur le versant clinique (conception, mise en place et analyse de protocoles thérapeutiques) et fondamental (épidémiologie, études de facteurs pronostiques). Nos travaux ont été réalisés au niveau local au CHU de Reims dans le Service d'Hépato-gastroentérologie en collaboration avec les services de Chirurgie, de Radiologie et le Laboratoire d'Anatomopathologie dans le cadre du Réseau Champardennais d'Oncologie Digestive (RES.C.O.D). Au niveau national, les études ont été réalisées sous l'égide de la Fédération Francophone de Cancérologie Digestive (FFCD) en collaboration avec des CHU, des Centres de Lutte contre le Cancer, des CHG et des établissements privés dans le cadre de protocoles nationaux multicentriques et inter-groupes.

Parmi les cancers digestifs, nous avons orienté notre thématique de recherche vers l'évaluation de nouveaux traitements médicaux des cancers gastriques. Le choix de cette thématique a été guidé par la fréquence et le pronostic de ce type de tumeur, et par les résultats médiocres des thérapies médicales. Le cancer de l'estomac représente la deuxième cause de mortalité par cancer dans le monde. En France, il se situe au deuxième rang des cancers digestifs après le cancer colo-rectal. Le nombre de nouveaux cas est estimé à 7 000 par an, avec un nombre de décès annuels de 5 000. Malgré une augmentation du taux de résection à visée curative (environ 45%), le pronostic du cancer de l'estomac reste péjoratif avec un taux de survie d'environ 15% à 5 ans. Ce mauvais pronostic a justifié le développement de traitements médicaux dans les indications adjuvantes et palliatives. Il n'y a pas d'indication « standard » de chimiothérapie avant ou après résection à visée curative d'un cancer gastrique. En situation palliative, il est acquis que les poly-chimiothérapies par 5-fluorouracile (5FU) plus ou moins cisplatine ou épirubicine majorent la durée de survie d'environ 6 mois par rapport aux soins palliatifs, mais la médiane de survie ne dépasse pas 9 mois.

L'objectif de notre thèse est de présenter et d'analyser les résultats des travaux scientifiques que nous avons réalisés sur de nouvelles associations de chimiothérapies cytotoxiques dans des indications adjuvantes et palliatives.

2. GENERALITES SUR LES CANCERS GASTRIQUES

Le cancer de l'estomac est défini par une tumeur dont le centre est à plus de 2 cm en dessous de la jonction oesogastrique selon la classification de Siewert. On doit le distinguer des cancers du cardia, qui sont parfois difficiles à différencier des adénocarcinomes du bas oesophage. Histologiquement, on distingue dans la classification de Lauren les formes intestinales à prédominance glandulaire et les formes diffuses avec prédominance de cellules isolées incluant les limites.

2.1. Epidémiologie

Bien que son incidence diminue spontanément et régulièrement depuis plus de 50 ans dans la plupart des pays, le cancer de l'estomac reste fréquent, représentant la deuxième cause de mortalité par cancer dans le monde [1, 2]. La baisse est moins accentuée depuis quelques années (environ 2% par an) [3]. La fréquence évolue différemment en fonction des types de cancer : l'incidence des formes proximales (cancer du cardia) et des formes diffuses est en augmentation par rapport aux formes distales et intestinales [2]. L'âge moyen de survenue est d'environ 75 ans.

En France, où il se situe encore au deuxième rang des cancers digestifs après le cancer colorectal, le nombre de nouveaux cas est estimé à 7 126 par an, avec un nombre annuel de décès de 5 000 et un *sex ratio* hommes/femmes de 2,5 [3]. Les disparités d'incidence sont peu marquées entre les différentes régions françaises [3]. En revanche, elles le sont nettement d'un pays à l'autre [1, 2]. Les zones les plus touchées restent l'Asie et l'Amérique du Sud et Centrale avec une incidence 10 fois supérieure à celle de l'Europe de l'Ouest ; ce cancer est rare en Afrique [1, 2].

2.2. Pronostic

Le pronostic est dépendant de l'extension tumorale pariétale et ganglionnaire qui sont à la base de la classification de l'Union Internationale Contre le Cancer (UICC) (tableaux 1 et 2). D'autres facteurs ont une valeur pronostique péjorative : forme diffuse limitique [1, 2] et ratio nombre de ganglions envahis/nombre total prélevés supérieur à 20% [4]. Malgré une augmentation du taux de résection à visée curative (environ 45%) et une diminution de la mortalité opératoire, le pronostic du cancer de l'estomac reste péjoratif avec un taux de survie d'environ 15% à 5 ans et d'environ 8% à 10 ans ; pour les patients opérés, le taux de survie relative est de l'ordre de 35% à 5 ans et de 20% à 10 ans (tableau 2) [5].

Tableau 1. Classification pronostique TNM 2002

T : envahissement tumoral	Tis : tumeur intra épithéliale, in situ T1 : tumeur limitée à la muqueuse ou sous muqueuse T2a : tumeur étendue à la muscleuse T2b : tumeur étendue à la sous-séreuse T3 : tumeur envahissant la séreuse T4 : tumeur envahissant un organe de voisinage
N : envahissement ganglionnaire	N0 : pas d'envahissement ganglionnaire Nx : ganglions non évalués N1 : 1 à 6 ganglions régionaux métastatiques N2 : 7 à 15 ganglions régionaux métastatiques N3 : plus de 15 ganglions régionaux métastatiques
M : dissémination métastatique	M0 : pas de métastase M1 : métastase à distance (dont ganglions sus claviculaires, mésentériques, para aortiques)

Tableau 2. Stades UICC et pronostic dans le registre français de la Côte-d'Or [5]

Stades UICC	Stade TNM	Survie globale (%) à 5 ans à 10 ans	
Stade I A	T1N0MO		
Stade I B	T1N1M0 ; T2N0M0	60,0	35,3
Stade II	T1N2M0 ; T2a/bN1M0 ; T3N0M0	31,1	20,5
Stade III A	T2a/bN2M0 ; T3N1M0 ; T4N0M0	15,1	12,3
Stade III B	T3N2M0	3,6	0
Stade IV	T4N1-3M0 ; T1-3N3M0 ; Tout T, tout N, M1	2,3	0

2.3. Facteurs de risque : dépistage et prévention

Les facteurs prédisposant au cancer de l'estomac sont de 3 types : lésions précancéreuses, facteurs environnementaux et facteurs génétiques (tableau 3).

2.3.1. *Helicobacter pylori* et lésions précancéreuses

Helicobacter pylori (*H. pylori*) a été reconnu par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) comme carcinogène gastrique certain en 1994 [6]. *H. pylori* est une bactérie à transmission orofécale, comme le virus de l'hépatite A. La gastrite superficielle, induite par *H. pylori*, peut évoluer progressivement vers la gastrite chronique atrophique, la métaplasie puis la dysplasie et enfin le cancer (figure 1) [7-9]. Cependant, dans certains pays où

l'incidence du cancer gastrique est faible, on note des taux d'infection par *H. pylori* élevés (30% en France) [8, 9]. On estime que la cascade d'événements histologiques de la cancérogenèse initiée par *H. pylori* [7] n'aboutit à un cancer que chez 1% des patients infectés. L'infection par *H. pylori* ne serait donc pas suffisante à elle seule pour induire un cancer gastrique, mais elle interviendrait à un stade précoce de la cancérogenèse, associée à d'autres facteurs de risque. Certaines souches, comme CagA et VacA, sont plus virulentes avec une réaction inflammatoire plus sévère de la muqueuse gastrique. D'autre part, il existe un polymorphisme génétique de la réponse des malades à l'infection associé à un risque augmenté de cancer par synthèse de cytokines pro-inflammatoires telles que l'interleukine 1- β ou le TNF- α . L'infection par une souche de *H. pylori* virulente associée à un génotype « pro-inflammatoire » de l'hôte pourraient donc définir des populations à haut risque de cancer gastrique [10].

La sélection en routine des patients à haut risque de cancer par recherche des facteurs pro-inflammatoires [7, 10], de *H. pylori* (virulence de la souche) et de l'hôte (polymorphisme génétique des cytokines), relève quant à elle encore du domaine de l'utopie [8]. Bien que des tests diagnostiques non invasifs de *H. pylori* (test respiratoire à l'urée) soient maintenant disponibles, il persiste de multiples arguments économiques et médicaux contre un dépistage de masse et une éradication systématique de l'infection par *H. pylori* en France [8] : rapport coût-efficacité inconnu, complications et résistances aux antibiotiques. Dans deux essais randomisés menés en Chine, l'incidence des cancers n'était pas significativement différente entre les groupes placebo et thérapie d'éradication après un recul de 5 ans [11, 12]. Les cas de cancers gastriques constatés après éradication de *H. pylori* soulignent les limites de la stratégie d'éradication qui ne dispense pas d'une surveillance clinique et endoscopique [7]. Afin d'obtenir de meilleurs résultats, l'éradication doit vraisemblablement concerner des sujets plus jeunes, à un stade plus précoce de la cancérogenèse [7].

Dans l'attente d'un vaccin anti-*H. pylori* efficace et à défaut d'un dépistage de masse crédible, il est donc indiqué de cibler le dépistage puis l'éradication de *H. pylori* dans des populations à risque : après une gastrectomie partielle, après résection endoscopique d'un cancer superficiel, chez les apparentés du premier degré de malades ayant un cancer de l'estomac, ainsi que chez les patients ayant un syndrome de Lynch (HNPCC), une polyposis recto-colique familiale ou toute autre lésion pré-néoplasique (gastrite atrophique ou métaplasie) [8, 9].

Les relations entre infection par *H. pylori* et reflux gastro-oesophagien (RGO) restent complexes et controversées. Le rôle protecteur de *H. pylori* contre le développement de la muqueuse de Barrett et de l'adénocarcinome oesophagien étant purement théorique, le RGO n'est pas une contre-indication à l'éradication de *H. pylori*.

La maladie de Biermer (gastrite atrophique auto-immune) augmente de 2 à 3 fois le risque de cancer de l'estomac [13] ; ce risque justifie une surveillance endoscopique avec biopsies systématiques tous les 3 à 5 ans chez les sujets jeunes ou en bon état général. Actuellement, il n'a pas été démontré d'effet carcinogène des anti-sécrétaires sur l'estomac. Les antécédents de gastrectomie partielle pour une pathologie bénigne multiplient le risque de survenue de cancer du moignon par 2 ou 3 après 15 à 20 ans de recul [14]. Cependant l'intérêt d'une surveillance endoscopique systématique du moignon n'est pas démontré. Le sur-risque de cancer en cas d'antécédent d'ulcère gastrique a été surévalué compte tenu d'un biais par retard de diagnostic des cancers de type ulcéritiforme. Cette notion justifie la réalisation d'une endoscopie de contrôle à l'issue de tout traitement pour ulcère gastrique, afin de réaliser de nouvelles biopsies sur la cicatrice ou les berges pour ne pas méconnaître un cancer. Le risque de dégénérescence d'un ulcère bénin, estimé inférieur à 1%, peut en fait être lié au terrain de gastrite associé à l'ulcère. Quant à l'ulcère duodénal, il n'est pas à risque de dégénérescence et ne nécessite donc pas de contrôle endoscopique. Les autres lésions pré-néoplasiques sont les polypes adénomateux de l'estomac et la maladie de Ménétrier (gastropathie à gros plis), qui sont des pathologies rares.

Contrairement à celle d'Asie ou d'Amérique du Sud, la fréquence du cancer en France n'est pas assez élevée pour justifier un dépistage de masse, d'autant que l'on ne dispose pas d'un test de dépistage remplissant les critères de simplicité et de faible coût définis par l'OMS. En dehors de l'ulcère gastrique, les modalités de surveillance endoscopique des autres lésions pré-néoplasiques restent non validées et controversées [1, 7, 9].

2.3.2. Facteurs environnementaux

Le tabac, la consommation élevée de sel, le niveau socio-économique bas et une faible consommation de fruits et légumes sont les facteurs exposant au risque de cancer gastrique les mieux établis [1, 2]. L'interaction entre ces facteurs et l'infection par *H. pylori* est probable. La généralisation des techniques de réfrigération, favorisant entre autres la consommation de fruits et légumes, a contribué au déclin des cancers gastriques. Cependant, les études d'intervention n'ont pu démontrer le bénéfice d'une supplémentation en anti-

oxydants [2]. Au contraire, une méta-analyse [15] et des données expérimentales [16] suggèrent même un possible effet délétère; de fortes doses de bêta-carotène pourraient être néfastes chez les fumeurs [16].

Tableau 3. Facteurs de risque du cancer gastrique

Lésions précancéreuses
Infection à <i>Helicobacter pylori</i>
Gastrite chronique atrophique et métaplasie intestinale
Maladie de Biermer
Gastrectomie partielle pour pathologie bénigne
Maladie de Ménétrier
Polype gastrique adénomateux
Facteurs génétiques
Polymorphisme génétique de cytokines
Cancer gastrique diffus héréditaire (mutation germinale anti-oncogène <i>CDH1</i>)
Syndrome HNPCC (Lynch)
Polypose adénomateuse rectocolique familiale
Syndrome de Peutz-Jeghers
Polypose juvénile
Facteurs environnementaux
Faible niveau socio-économique
Faible consommation de fruits et légumes
Forte consommation de nitrites
Forte consommation de sel
Forte consommation de tabac

2.3.3. Facteurs génétiques

De nombreux facteurs contribuent à la carcinogenèse gastrique : instabilité des microsatellites, altérations génétiques ou épigénétiques des oncogènes et gènes suppresseurs de tumeurs [1]. Les altérations moléculaires somatiques impliquées dans la genèse des cancers gastriques sporadiques sont différentes dans les formes intestinales et diffuses (figure 1) [8].

Des mutations somatiques du gène de la E-cadhéchine (*CDH1*) ou une hyperméthylation du promoteur de ce gène sont caractéristiques des adénocarcinomes de type diffus, tandis que, parmi les nombreuses mutations décrites au cours des cancers de type intestinal, les plus fréquentes concernent *p53*. Les mutations des gènes *APC* et de la β -caténine sont plus rares. Un déséquilibre allélique (LOH) est également observé pendant la carcinogenèse gastrique, plus fréquemment dans les cancers invasifs que superficiels, et à stade égal dans les adénocarcinomes de type intestinal que diffus [8], ce qui témoigne du rôle joué par les gènes suppresseurs de tumeurs. Parmi ces gènes, *runt-related gene 3*

(*RUNX3*) et ceux de la voie TGF-β ont un rôle important. Des anomalies des facteurs de croissance ont aussi été identifiées avec notamment surexpression d'EGFR et HER2.

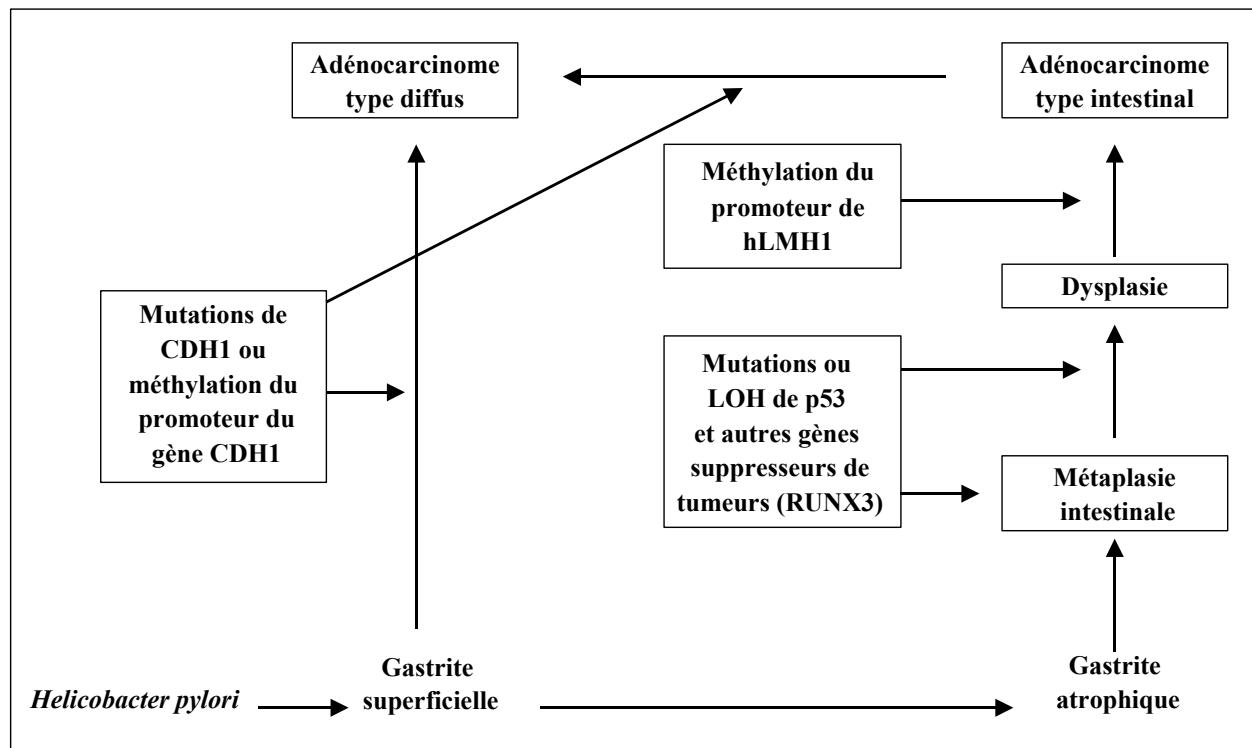


Figure 1. Genèse des cancers gastriques sporadiques dans les formes intestinales et diffuses (d'après [8]).

La plupart des formes familiales de cancer gastrique résultent probablement de l'interaction de facteurs d'environnement et de facteurs génétiques, notamment le polymorphisme génétique de cytokines impliquées dans la réponse inflammatoire secondaire à l'infection par *H. pylori*. Parmi les formes familiales de cancer gastrique, les cancers héréditaires, c'est-à-dire secondaires à la mutation constitutionnelle d'un gène, sont rares. Parmi eux, on distingue les syndromes héréditaires dominés par le risque de cancer intestinal, pour lesquels le cancer gastrique fait aussi partie du phénotype, et les « cancers gastriques diffus héréditaires », entité de description récente (tableau 3). Cette entité, identifiée et définie en 1999, est liée à une mutation germinale de l'anti-oncogène *CDH1* avec perte de fonction de la protéine cadhéchine E [17]. Le diagnostic doit être évoqué lorsqu'il existe dans une famille au moins deux cas de cancer gastrique de type diffus chez des apparentés au premier ou au deuxième degré, dont un cas diagnostiqué avant 50 ans, ou bien trois cas chez des apparentés de premier ou deuxième degré quel que soit l'âge [17]. Le

mode de transmission est autosomique dominant. Bien qu'exceptionnelle, cette entité doit être connue afin de pouvoir adresser les familles vers une consultation d'onco-génétique.

Le bien-fondé de la gastrectomie totale prophylactique chez les porteurs « sains » de la mutation est basé sur les difficultés du diagnostic précoce endoscopique : estomac macroscopiquement normal avec micro-foyers multifocaux intra-muqueux de carcinome en bague à chaton. Si la chirurgie est refusée, une chromo-endoscopie pourrait être proposée annuellement dès l'âge de 20 ans. Le risque élevé de cancer du sein justifie aussi une surveillance par mammographie.

2.4. Diagnostic

Les signes fonctionnels révélant un cancer gastrique sont tardifs et aspécifiques, témoignant le plus souvent d'une maladie déjà localement avancée ou métastatique. Dans deux tiers des cas, il existe un amaigrissement, et dans la moitié des cas des douleurs abdominales atypiques [1]. Pour les tumeurs du cardia, une dysphagie sera plus fréquemment présente, alors que pour les tumeurs touchant le pylore, il s'agira de vomissements. Les hémorragies digestives (hématémèse ou méléna) représentent 20% des modes de révélation [1]. Il ne faut donc pas négliger des douleurs épigastriques persistantes qui doivent conduire à la réalisation d'une endoscopie gastro-duodénale.

L'examen clinique est le plus souvent pauvre, mais on s'attachera à rechercher une masse épigastrique, une hépatomégalie, un ganglion de Troisier et des signes d'hémorragie digestive ou de carcinose péritonéale par le toucher rectal. L'extension péritonéale peut aussi se manifester par une ascite, une masse péri-ombilicale (nodule de sœur Marie Joseph) ou ovarienne (tumeur de Krukenberg). Il faut également interroger les malades à la recherche d'antécédents familiaux de cancer

Tous les symptômes restent aspécifiques et doivent motiver la réalisation d'une endoscopie gastro-duodénale avec biopsies multiples de la tumeur le plus souvent ulcéro-végétante. En effet, le diagnostic de cancer repose sur l'anatomo-pathologie qui met en évidence un adénocarcinome dans 90% des cas, les autres types histologiques se répartissant entre les lymphomes, les tumeurs stromales, les tumeurs endocrines et les métastases. Les fréquences des localisations sont respectivement de 37% pour le tiers supérieur, 20% pour le corps et de 30% pour la région antro-pylorique [1].

Aucun bilan biologique n'est nécessaire, en dehors d'une numération formule sanguine afin de rechercher une anémie. Le dosage de marqueurs tumoraux est inutile.

Une fois le diagnostic posé, un bilan d'extension doit être réalisé afin d'orienter la prise en charge thérapeutique ultérieure. Le bilan d'extension doit inclure au minimum un scanner abdomino-pelvien et une radiographie du thorax [1, 18, 19]. Un transit oesogastroduodénal (TOGD) peut être utile pour repérer la lésion avant chirurgie ou radiothérapie. Une écho endoscopie peut être indiquée en cas d'hypertrophie des plis sans histologie maligne (suspicion de linite), de cancer superficiel avec traitement endoscopique envisagé ou en cas de traitement pré-chirurgical par chimiothérapie [18, 19]. L'utilité de la laparoscopie et de la tomographie par émission de positons (TEP-scan) n'est pas démontrée.

2.5. Surveillance

Après un traitement curatif, aucune étude n'a prouvé l'utilité d'une surveillance [18]. Chez les patients susceptibles de supporter une ré-intervention ou une chimiothérapie, on propose de façon empirique une surveillance clinique tous les 3 à 6 mois, associée à une échographie abdominale tous les 6 mois et à une radiographie thoracique annuelle pendant 5 ans [19]. Il faut s'attacher à ne pas oublier, en cas de gastrectomie totale, la supplémentation en vitamine B12 (1 mg en IM tous les 3 mois), et en cas de splénectomie l'antibioprophylaxie par pénicilline G (1 MUI 2 fois par jour pendant au moins 2 ans) et les vaccinations contre le pneumocoque, l'*haemophilus influenzae b*, le méningocoque et la grippe [19].

2.6. Une entités à part : la linite gastrique

La linite gastrique est un adénocarcinome peu différencié, constitué le plus souvent de cellules en bague à chaton au sein d'un stroma fibreux [20]. Cette forme infiltrante se traduit macroscopiquement par une prise en masse de l'estomac avec une microgastrie par rétraction et, endoscopiquement, par des gros plis rigides avec des biopsies souvent négatives. Le diagnostic est facilité par le TOGD et surtout l'écho-endoscopie qui met en évidence un épaississement de la paroi gastrique aux dépens de la sous-muqueuse. La cancérogenèse est différente des formes intestinales mais fait également intervenir *H. pylori* à une phase précoce (figure 1) [8]. La linite représente 5 à 10% des cancers gastriques et survient chez des sujets plus jeunes avec une prédominance féminine. Sa fréquence augmente et il existe des formes familiales. Elle est caractérisée par une extension essentiellement lymphatique et péritonéale, une moindre chimio-sensibilité et un pronostic plus péjoratif. La résection chirurgicale complète est rarement possible [20].

3. TRAITEMENTS DU CANCER GASTRIQUE

3.TRAITEMENTS DU CANCER GASTRIQUE

3.1. Traitement chirurgical

Le seul traitement curatif demeure la chirurgie, comprenant l'exérèse complète de la tumeur associée à un curage ganglionnaire.

3.1.1. Etendue de l'exérèse

L'étendue de cette exérèse dépend de la localisation initiale de la tumeur. Pour les cancers de l'antrum, les résultats à long terme d'une étude contrôlée ont confirmé l'absence de bénéfice d'une gastrectomie totale en cas de cancer de l'antrum [21]. Pour les cancers du cardia, le choix entre oeso-gastrectomie polaire supérieure et gastrectomie totale dépend de la localisation tumorale. En l'absence de résultats à long terme, la réalisation de gastrectomie par laparoscopie n'est pas recommandée.

3.1.2. Etendue du curage

La valeur thérapeutique de l'étendue du curage reste controversée. Les résultats à long terme de deux essais randomisés [22, 23] et d'une méta-analyse [24] n'ont pas confirmé le bénéfice du curage D2 suggéré par des études non randomisées ; la sur-mortalité opératoire était probablement liée à la spléno-pancréatectomie. Seuls les patients N2 tirent peut-être bénéfice d'un curage D2 [23]. L'opération standard minimale est le curage D1 des ganglions périgastriques (soit plus de 15 ganglions). Certains experts recommandent un curage D2 intermédiaire (D1 plus ganglions pédiculaires soit plus de 25 ganglions sans spléno-pancréatectomie) [18, 19]. Cette option sera peut-être validée par un essai randomisé italien, qui a évalué ce type de curage D2 sans surcroît de morbidité et de mortalité opératoire [25]. Une splénectomie n'est recommandée qu'en cas d'adénopathies de l'artère splénique ou de cancer de la grosse tubérosité gastrique avec séreuse atteinte [18, 19].

Nous sommes encore loin de l'application de ces recommandations en pratique, avec un écart important entre la chirurgie recommandée et celle pratiquée. Le curage D1 avec franchissement du seuil des 15 ganglions restait minoritaire dans les registre [5], et plus grave encore, dans les essai randomisés. Le contrôle de qualité de la chirurgie reposant entre autres sur le nombre de ganglions réséqués, des progrès en anatomopathologie sont également nécessaires : dans l'enquête de l'AFC réalisée entre 1979 et 1997, 40% des compte-rendus ne mentionnaient pas le nombre de ganglions examinés.

3.1.3. Chirurgie palliative

Une étude a confirmé que la gastrectomie palliative donnait de meilleurs résultats que la dérivation sauf chez les patients de plus de 70 ans ou ayant plus d'un motif de non curabilité [26].

3.2. Traitements endoscopiques

Des traitements endoscopiques alternatifs à la chirurgie ont récemment été développés [27]. La mucosectomie endoscopique peut être proposée pour les patients à risque opératoire, porteurs d'une lésion limitée à la muqueuse en écho-endoscopie (usT1N0) et non ulcérée [18]. Si la place des prothèses est reconnue pour les cancers sténosants du cardia, l'amélioration apportée pour les sténoses distales est souvent incomplète et transitoire.

3.3.Traitements adjutants

3.3.1. Chimiothérapie post-opératoire

Les traitements adjutants n'ont pas fait la preuve de leur efficacité au XXème siècle [28, 29]. En 25 ans, plus de 100 essais randomisés ont testé des chimiothérapies peu actives et toxiques. Quelques essais, critiquables ou non confirmés, de chimiothérapie par mitomycine C et tegafur [30], d'immunothérapie, de chimio-hyperthermie intra-péritonéale [31] ou de radiothérapie per- ou post-op étaient positifs.

Les résultats d'une première méta-analyse de 14 essais randomisés étaient négatifs [32]. D'autres méta-analyses ont montré un impact faible mais significatif de la chimiothérapie, avec un gain de survie de 5 % à 5 ans [33-36]. Ces résultats sont à tempérer, compte-tenu de la méthodologie imparfaite de ces méta-analyses, ne prenant en compte que les données publiées sans retour aux données individuelles, de l'omission d'études négatives non publiées, et de la variabilité des résultats entre études occidentales et asiatiques.

3.3.2. Radio-chimiothérapie post-opératoire

Une étude multicentrique randomisée intergroupes américaine a comparé la chirurgie seule à une chirurgie suivie d'une radiochimiothérapie (acide folinique et 5FU bolus 5 jours mensuel (FUFOL type Mayo Clinic) et radiothérapie 45 Grays) [37]. En 7 ans, 603 patients de stade Ib à IV M0 R0 ont été randomisés. Les survies médianes sans progression (48% *versus* 31%, p=0,001) et globales (50% *versus* 41%, p=0,005) à 3 ans

étaient meilleures dans le groupe radio-chimiothérapie au prix d'une toxicité non négligeable.

Même si cette étude amène des données nouvelles et positives, des critiques, notamment sur l'absence d'assurance qualité de la chirurgie, rendent réticents certains experts à considérer ce traitement comme standard [37]. Seuls 10 % des patients ont eu un curage de type D2, 36 % un curage D1 et la majorité (54 %) un curage D0. L'analyse multivariée réalisée par Hundahl *et al* [38] n'a pas retrouvé d'interaction entre l'effet favorable du traitement adjuvant et le type de curage ganglionnaire. Cependant, la puissance statistique était faible, notamment en raison du petit effectif de curages D2. La survie du groupe contrôle était inférieure à celle des études européennes récentes mais assimilable à celle des registres reflet d'une pratique chirurgicale encore médiocre en routine [5]. De façon pragmatique, cela ne remet pas en cause l'intérêt de la radio-chimiothérapie sur cette population, même si elle ne fait que « rattraper » une chirurgie non optimale.

3.3.3. Chimiothérapie pré-opératoire (néo-adjuvante)

Ces traitements peuvent intéresser deux situations très différentes : inextirpabilité prouvée par laparotomie ; aspect localement avancé en imagerie, mais potentielle résécabilité.

3.3.3.1. Cancers non résécables

De nombreux essais de phase II ont démontré l'intérêt d'une chimiothérapie, avec une résection possible après *second look* dans près de la moitié des cas initialement non extirpables [29]. Les biais de sélection étaient toutefois importants dans ces études.

3.3.3.2. Cancers localement avancés

Si plusieurs essais de phase II ont démontré la faisabilité des chimiothérapies pré-opératoires, avec des taux de résection R0 importants, les essais de phase III n'ont pas montré de différence de survie significative [39-41] avec même un effet péjoratif pour le protocole FAMTX [41]. Les résultats de deux essais randomisés comparant chimiothérapie pré-opératoire par 5FU et cisplatine *versus* chirurgie première sont en attente (FFCD 9703-FNCLCC 94012 et EORTC 40954).

3.3.3.3. Cancers du cardia

Pour les cancers du cardia, un essai de chimiothérapie (deux cures de 5FU et cisplatine) [42] et un autre de radio-chimiothérapie étaient favorables au traitement pré-opératoire [43]. Cependant, l'essai de Walsh *et al* [43] était très critiquable : survie du groupe chirurgie inexplicablement très basse, malades non pris en compte dans l'analyse finale. Celui du MRC [42] avait inclus une majorité de carcinomes oesophagiens (seulement 10% de cancer du cardia).

3.4. Chimiothérapies palliatives

Il est acquis que les poly-chimiothérapies prolongent la durée et la qualité de survie d'environ 6 mois par rapport aux soins palliatifs, chez des patients sélectionnés en bon état général [44-47]. En revanche, la chimiothérapie palliative standard reste un mythe avec des taux de survie médiane ne dépassant pas 12 mois [29, 48]. Aucun traitement de deuxième ligne n'est scientifiquement validé.

3.4.1. Monochimiothérapies

Un grand nombre de cytotoxiques possèdent une activité antitumorale vis-à-vis des cancers gastriques évolués avec des taux de réponse en monothérapie variant de 10 à 30 % mais des durées médianes de réponse n'excédant pas 6 mois. Les molécules les plus actives sont : 5FU, mitomycine C, adriamycine cisplatine, capécitabine, UFT, taxanes et irinotécan [29, 48]. Les taux de réponse de plus de 20 % attribués au 5FU, à la mitomycine C ou à l'adriamycine sont surévalués, tant les contraintes des études cliniques (critères OMS de mesure des cibles, confirmation des réponses, précision de l'imagerie médicale) ont évolué.

Au Japon, le 5FU ou une de ses prodrogues orales, reste un des standards. Des taux de réponse objective de 25% et/ou des survies de 7 mois ont été constatés avec du 5FU seul [55, 56] ou associé à l'acide folinique [55]. Le 5FU reste souvent la seule chimiothérapie applicable (sujets âgés, état général altéré, contre-indication au cisplatine et/ou à l'épirubicine).

3.4.2. Polychimiothérapies

Les années 1980 ont vu apparaître un nombre croissant de nouvelles associations cytotoxiques dites de deuxième puis de troisième génération avec l'introduction du cisplatine.

3.4.2.1. FAMTX

La première avancée dans ce domaine fut sans doute la publication de l'essai de l'EORTC montrant la supériorité en termes de survie du protocole FAMTX (5FU, adriamycine, méthotrexate à forte dose) par rapport au protocole « historique » FAM, lequel associait le 5FU, à l'adriamycine et à la mitomycine C [49]. Le FAMTX a longtemps été considéré comme la référence en Europe, mais deux essais récents lui ont été beaucoup moins favorables [50, 51]. Ce schéma, efficace dans des centres expérimentés, n'est pas applicable en routine, du fait de son maniement difficile et de sa toxicité limitante.

3.4.2.2. ECF

L'avancée la plus probante en matière de chimiothérapie des cancers gastriques avancés est certainement due à l'association épi-adriamycine, cisplatine et 5FU en perfusion intraveineuse continue prolongée (protocole ECF) qui a été comparée au FAMTX dans un essai comprenant 274 patients [50]. Le protocole ECF s'est révélé supérieur au FAMTX en termes de taux de réponse, de survie sans progression et de survie globale. Malgré les résultats de l'essai de Waters *et al.* [50] établissant la supériorité de l'ECF sur le FAMTX et récemment reproduits dans un essai *versus* MCF [52], ce schéma n'est devenu un standard que chez une minorité d'Européens. La perfusion continue de 5FU au long cours est souvent jugée trop astreignante en situation palliative compte tenu d'une médiane de survie restant inférieure à 9 mois.

3.4.2.3. Association 5FU-cisplatine (FUP)

Malgré des résultats positifs en phase II d'évaluation [53, 54], l'utilité du cisplatine en terme de rapport efficacité-tolérance reste controversée avec 2 essais récents confirmant une augmentation significative des taux de réponse objective, mais sans amélioration de la survie globale, par rapport au 5FU seul [55, 56]. Dans l'essai de l'EORTC [51], l'efficacité du FUP, était modeste avec 7 mois de survie globale. Cette efficacité moindre en phase III était vraisemblablement expliquée par des toxicités limitantes digestive et hématologique.

3.5. Conclusions et recommandations thérapeutiques actuelles

En dépit de 40 ans de recherche avec plus de 100 essais de phase II ou III, l'arsenal thérapeutique limité à trois molécules ne permet d'atteindre qu'une médiane de survie de 9 mois en situation palliative [48]. La chimiothérapie néoadjuvante ou adjuvante n'est pas indiquée dans le traitement des cancers de l'estomac résécables en dehors d'essais thérapeutiques. On peut donc se poser encore la question de la place d'une chimiothérapie

peu毒ique à base de 5FU et acide folinique par rapport à des protocoles plus contraignants à base de 5FU continu et de cisplatine. Enfin, il reste à découvrir d'autres schémas utilisant de nouveaux médicaments anticancéreux et permettant des alternatives efficaces en deuxième ligne de chimiothérapie. L'efficacité de nouveaux agents (irinotécan [57], oxaliplatine [59, 60], docétaxel [58], prodrogues orales du 5FU [60]) fait ainsi espérer un allongement de la durée et de la qualité de survie.

Les recommandations actuelles de bonne pratique concernant les thérapies adjuvantes et palliatives de la FFCD et de la Fédération Nationale des Centres de Lutte contre le Cancer édération (FNCLCC) sont présentées en annexe 7.3.

4. ETUDES THERAPEUTIQUES

4. ETUDES THERAPEUTIQUES

4.1. Introduction

Il n'y a pas d'indication « standard » de chimiothérapie adjuvante avant ou après résection à visée curative d'un cancer gastrique [18, 19, 28, 29]. En situation palliative, il est acquis que les poly-chimiothérapies par 5FU plus ou moins cisplatine ou épirubicine majorent la durée de survie d'environ 6 mois par rapport aux soins palliatifs, chez des patients porteurs de cancers gastriques métastatiques en bon état général. Cependant, l'arsenal thérapeutique limité à trois molécules ne permet d'atteindre qu'une médiane de survie de 9 mois. En pratique, l'association mensuelle du cisplatine 100 mg/m² à J2 au 5FU 1g/m²/j continu sur 5 jours (FUP) est plus souvent prescrite que le contraignant ECF (épirubicine et cisplatine au J1 puis 5FU continu pendant 21 jours). De plus, ces poly-chimiothérapies toxiques sont rarement applicables chez des patients plus âgés et fragiles que chez ceux atteints de cancers coliques.

Dans ce contexte scientifique, il y avait la place pour des études évaluant des thérapies ayant un meilleur rapport efficacité/toxicité. Nous avons eu comme objectif l'évaluation de nouvelles associations d'agents anti-néoplasiques dans le traitement des cancers gastriques dans deux indications : post-opératoire et palliative.

Dans une première partie de notre travail, nous présenterons les résultats de nos études ayant évalué des thérapies post-opératoires chez des patients à haut risque de récidive : d'une part l'association FUP, considérée comme un des schémas de polychimiothérapie le plus actif (**article 1**), et d'autre part l'association du LV5FU2 à la radiothérapie (**article 2**). En 2001, suite aux résultats favorables d'un essai de phase III américain [37], la radiothérapie associée à 5 cures de chimiothérapie post-opératoire mensuelle par 5 Fluorouracile (5FU) et acide folinique en bolus (FUFOL) est devenue le traitement standard américain, controversé en Europe du fait de l'insuffisance du curage ganglionnaire chirurgical [18, 38] mais aussi des toxicités sévères hématologiques et digestives [19]. Suite à ces résultats, nous avons participé à la conception, à la réalisation et à l'analyse des données d'une étude rétrospective qui avait pour objectif d'évaluer la tolérance de l'association d'une radiothérapie avec une chimiothérapie par LV5FU2 simplifié (**article 2**).

Dans une deuxième partie, nous présenterons nos travaux évaluant de nouvelles thérapies chez des patients atteints de cancers gastriques métastatiques. Compte tenu de la toxicité de l'association FUP, nous avons participé à la conception, à la rédaction, à la

réalisation et à l'analyse des données de l'essai FFCD 9404 de phase II randomisé comparant l'association 5FU bolus, acide-L-folinique et cisplatine (FUFOL-P) *versus* 5FU continu et cisplatine (FUP) dans les carcinomes métastatiques gastriques mais aussi œsophagiens et pancréatiques (**article 3**).

Nous avons ensuite évalué trois nouvelles associations chimiothérapeutiques. En tant qu'investigateur principal, nous avons mis en place et coordonné l'essai FFCD 9803 phase II randomisé de sélection évaluant les chimiothérapie palliatives par LV5FU2, LV5FU2-platine ou LV5FU2-irinotécan dans les cancers métastatiques gastriques (**article 4**). Le promoteur de cet essai était le CHU de Reims. L'un des objectifs secondaires de cette étude était l'évaluation de la qualité de vie. La méthodologie et les résultats de l'analyse de la qualité de vie ont fait l'objet d'un article spécifique (**article 5**).

4.2. Rationnel du choix des agents néoplasiques étudiés

4.2.1. Nouveaux modes d'administration du 5FU

Le 5FU est une fluoropyrimidine métabolisée par les différentes enzymes de la synthèse des pyrimidines [61]. Après pénétration dans la cellule, le 5-FU se lie aux sucres ribose et déoxyribose pour former un pseudo-nucléotide, phosphorylé sous forme de 5-FUTP ou 5-FdUMP. Le 5-FUTP est incorporé dans l'ARN messager, dont l'action est inhibée par la présence de fluor. Cette action est indépendante du cycle cellulaire. D'autre part le 5-FdUMP (seule voie de la 5-FdUrd) inhibe de façon irréversible la thymidylate synthase (TS), aboutissant à une déplétion en déoxythymidine monophosphate (dTMP) indispensable à la synthèse de l'ADN. Cette seconde action est cycle dépendante (plus importante dans la phase S) et aboutit à l'inhibition de la réPLICATION dans les cellules tumorales. Par ailleurs cette activité inhibitrice est modulée par l'acide folinique qui améliore ainsi la réponse tumorale. Le 5-FU est métabolisé à plus de 80 % par la dihydropyrimidine déhydrogénase (DPD). Cette enzyme intervient dans la première étape du catabolisme des bases pyrimidiques, en catalysant la réduction des thymines et des uraciles respectivement en 5,6-dihydrothymine et 5,6-dihydouracile. Le 5-FU est finalement éliminé sous forme de β -alanine fluorée.

En résumé, le 5FU a une activité antimétabolique par déviation de la synthèse protéique [62] après avoir été incorporé dans l'ARN. Il inhibe la TS et donc la synthèse de précurseur de nucléotide constituant de l'ADN. Cette inhibition est favorisée par l'apport d'acide folinique [61]. Le 5FU est catabolisé par la DPD.

Le mode d'administration du 5FU est important. On peut considérer que le 5FU bolus et le 5FU continu se comportent comme deux molécules différentes [63]. L'inhibition de la TS qui est phase S dépendante, est le mécanisme d'action principal du 5FU continu. En effet, cette inhibition est aléatoire pour le 5FU bolus du fait d'une demi-vie très courte de quelques minutes. En revanche, le fort taux plasmatique atteint avec le seul 5FU bolus est nécessaire pour son incorporation dans l'ARN. Il n'y a pas de résistance croisée entre les deux modes d'administration : les cellules résistantes au 5FU bolus peuvent être sensibles au 5FU continu. Des études pré-cliniques ont montré une synergie entre le 5FU bolus et le 5FU continu [64]. Les effets secondaires sont également différents : mucite, diarrhée et neutropénie pour le 5FU bolus, et toxicité cutanée pour le 5FU continu.

Après avoir comparé l'administration mensuelle sur 5 jours d'acide folinique plus 5FU en bolus (FUFOL) en association au cisplatine *versus* l'administration du 5FU en

continu associé à la même dose de cisplatine (**article 3**), nous avons évalué une administration bimensuelle séquentielle du 5FU en bolus puis en continu sur 48h (**article 2 et 4**). Ce dernier schéma, dénommé LV5FU2, a pour avantage théorique, outre l'association bolus et continu, l'augmentation de la dose-intensité du 5FU. Cette association LV5FU2 a été évaluée en phase III dans les cancers recto-coliques avec un meilleur contrôle tumoral et une moindre toxicité que le FUOL bolus [65]. Concernant les cancers gastriques, les résultats d'un seul essai de phase II monocentrique avaient été rapportés [66].

4.2.2. Association du LV5FU2 au cisplatine à dose modifiée:

Compte tenu de sa toxicité digestive, nous avons évalué une modification de la polychimiothérapie FUP en remplaçant le cisplatine 100mg/m² mensuel par du cisplatine administré à mi-dose (50 mg/m²) tous les 14 jours (**article 4**). A l'inverse du schéma initial, l'hyperhydratation encadrant l'administration du cisplatine est réalisable en hôpital de jour. Dans une étude rétrospective, ce schéma LV5FU2-cisplatine mi-dose était apparu aussi efficace que le schéma FUP, avec une toxicité digestive moindre [67].

4.2.3. Association du LV5FU2 à une nouvelle molécule : irinotécan

Parmi les nouvelles molécules anti-néoplasiques, l'irinotécan ou CPT-11 est le chef de file d'une nouvelle classe d'agents anti-cancéreux, les inhibiteurs de la topoisomérase I. Historiquement, la camptothécine (substance active extraite d'un arbre chinois) avait été identifiée mais son développement a été interrompu en raison de sa toxicité. L'irinotécan (7-éthyl-10-[4-(1-piperidino)-1-piperidino]carbonyloxycamptothecin) est un alcaloïde dérivé semi-synthétique de la camptothécine plus hydrosoluble et moins毒 que celle-ci [68].

Les topoisomérases contrôlent les variations de la structure topologique de l'ADN pendant la réPLICATION et la transcription, en régulant ses enchevêtrements par « décompactation » sélective et réversible [69]. En effet, la structure compacte de l'ADN (superenroulée) masque la plupart des gènes dont l'expression, la réPLICATION ou la transcription ne sont possibles qu'après relaxation de l'ADN, permettant leur accessibilité. Trois étapes sont nécessaires pour passer du stade d'ADN superenroulé au stade de gènes accessibles à la transcription ou à la réPLICATION. La topoisomérase I relaxe l'ADN superenroulé en induisant une coupure transitoire de l'un des deux brins de l'ADN, tandis que la topoisomérase II induit des coupures bicaténaires [69].

Le métabolite actif de l'irinotécan est le SN-38, obtenu après action de carboxylestérases sériques et tissulaires. Le métabolite SN-38 (7-éthyl-10-

hydroxycamptothécline) a une activité anti-tumorale 100 à 1000 fois plus élevée que l’irinotécan. Ce dérivé peut être expulsé de la cellule par les transporteurs de la famille MRP (multidrug resistance protein). SN-38 est ensuite éliminé par voie biliaire et dans les urines sous forme glucuroconjuguée. L’enzyme responsable de la formation du SN-38G inactif est l’UDP-glucuronosyltransférase (UGT) (isoformes 1A1/1A7). SN-38G peut être déconjugué par les glucuronidases entéro-hépatiques. Il existe une autre voie d’élimination de l’irinotécan par les cytochromes P450 (famille 3A, CYP 3A4/5) qui aboutit à la formation d’un métabolite peu actif, le composé APC. Enfin, l’absorption intestinale de l’irinotécan semble dépendre de l’activité de la P-glycoprotéine (Pgp), produite par le gène *MDR-1*.

Le SN-38 se fixe sur le complexe ADN-topoisomérase I et le stabilise. Ainsi, le SN-38 induit des coupures monocaténaires de l’ADN. Le processus de réPLICATION cellulaire se bloque en arrivant sur un complexe de clivage ADN-topoisomérase stabilisé. Ce blocage induit une cassure qui devient double brin, et donc un arrêt du cycle cellulaire puis l’apoptose [68]. Cet effet cytotoxique de l’irinotecan et de son principal métabolite actif le SN-38 est spécifique de la phase S du cycle cellulaire. Cependant, la présence de topoisomérase I en grande quantité aussi bien dans les cellules en division, que celles quiescentes, laisserait supposer que son action serait en partie indépendante du taux de croissance cellulaire. Par conséquent, l’irinotécan pourrait être actif aussi bien sur les tumeurs à croissance rapide que celle à prolifération lente.

L’association irinotécan-FU a été initialement développée et validée cliniquement dans les cancers colo-rectaux [70-72]. Des travaux pré-cliniques ont démontré une cytotoxicité de l’irinotécan sur des modèles tumoraux gastriques chez la souris [73]. Compte tenu des résultats prometteurs en monothérapie ou en association au cisplatine, au 5FU ou à la mitomycine C dans des essais de phase II [57], nous avons proposé d’évaluer l’association de l’irinotécan au 5FU dans les cancers gastriques métastatiques (**article 4 et 5**).

4.3. Traitements adjuvants

4.3.1. Association 5FU et cisplatine

4.3.1.1. Introduction

Lorsque cet essai a été initié en 1989, la majorité des études évaluant des monochimiothérapies ou des polychimiothérapie de deuxième génération étaient négatives et de puissance insuffisante [28, 29]. Un seul essai méthodologiquement critiquable était favorable à une chimiothérapie post-opératoire par mitomycine C [30]. Une méta-analyse incluant 11 essais randomisés et comparant la chimiothérapie adjuvante à la chirurgie seule s'était révélée négative ; le traitement post-opératoire n'améliorait pas la survie des patients réséqués à visée curative [32].

Les années 1980 ont vu apparaître de nouvelles associations comportant du cisplatine. Des taux de réponses de 40% ont été obtenus par l'association 5FU et cisplatine développée en France par le Pr. Philippe Rougier [53, 54]. Par ailleurs des données pré-cliniques suggéraient l'intérêt d'une initiation très précoce de la chimiothérapie en post-opératoire [74, 75]. Le traumatisme de la résection chirurgicale favoriserait l'implantation de cellules tumorales libres par le biais de la libération de facteurs de croissance pro-angiogenèse en période de cicatrisation.

En 1989, la FFCD initiait une étude multicentrique randomisée de phase III comparant la chirurgie seule à la chirurgie suivie d'une cure précoce de 5FU puis de quatre cures mensuelles de l'association FUP chez des patients avec cancer gastrique réséqué à visée curative (R0) et de stade II, III ou IV-M0. Un curage ganglionnaire de type D2 était recommandé. L'objectif principal était de mettre en évidence une différence de 15% en survie globale à 5 ans pour passer de 40% dans le bras chirurgie seule à 55% dans le bras chirurgie seule. Avec les risques d'erreur α bilatéral = 0,05 et $\beta=0,20$, un effectif de 200 patients par bras était requis pour mettre en évidence une différence statistiquement significative de cet ordre (hazard ratio= 0,65).

Nous avons participé à la réalisation et à l'analyse des données de cet essai.

4.3.1.2. Article 1

Nous avons été le rédacteur principal de l'article qui a été accepté en avril 2005 pour publication dans *Annals of Oncology* (sous presse).

Original article

Adjuvant chemotherapy with 5-fluorouracil and cisplatin compared with surgery alone for gastric cancer : 7-year results of the FFCD randomized phase III trial (8801)

O. Bouché^{1*}, M. Ychou², P. Burtin³, L. Bedenne^{4,5}, M. Ducreux^{6,7}, G. Lebreton⁸, J. Baulieux⁹, B. Nordlinger^{10, 11}, C. Martin¹², J. F. Seitz^{13,14}, J. M. Tigaud¹⁵, E. Echinard¹⁶, N. Stremdsdoerfer¹⁷, C. Milan⁵ & P. Rougier¹¹

On behalf of the Fédération Francophone de Cancérologie Digestive Group

¹University Hospital, Reims; ²Centre Val d'Aurelle, Montpellier; ³University Hospital, Angers; ⁴University Hospital, Dijon; ⁵Fédération Francophone de Cancérologie Digestive, Faculté Médecine, Equipe Mixte Inserm 106, Dijon; ⁶Institut Gustave Roussy, Villejuif; ⁷University Hospital Bicêtre AP-HP, Paris; ⁸University Hospital, Caen; ⁹University Hospital Croix Rousse, Lyon; ¹⁰University Hospital Saint Antoine AP-HP, Paris; ¹¹University Hospital Ambroise Paré AP-HP, Boulogne; ¹²University Hospital, Annecy; ¹³Institut Paoli Calmettes, Marseille; ¹⁴University Hospital La Timone, Marseille; ¹⁵General Hospital, Villeneuve Saint Georges; ¹⁶Clinique Saint Etienne, Bayonne; ¹⁷General Hospital, Bourgoin Jallieu; France

*Correspondence to : Dr O. Bouché, Service d'Hépato-Gastroentérologie, CHU Robert Debré, Avenue du Général Koenig, F-51092 Reims Cedex, France.

Tel: +33-3267-87170; Fax: +33-3267-84061;

E-mail: obouche@chu-reims.fr

SUMMARY

Background: To evaluate the efficacy of adjuvant chemotherapy after resection for gastric cancer in a randomized controlled trial.

Patients and methods: After curative resection, stage II-III-IVM0 gastric cancer patients were randomly assigned to postoperative chemotherapy or surgery alone. Fluorouracil (FU) 800 mg/m² daily (5-day continuous infusion) was initiated before day 14 after resection. One month later, four 5-day cycles of FU (1 g/m² per day) plus cisplatin (100 mg/m² on day 2) were administered every 4 weeks.

Results: The study was closed prematurely after enrollment of 260 patients (79.7% N+), due to poor accrual. At 97.8 months median follow-up, 5-year and 7-year overall survival (OS) were 41.9% and 34.9% in the control group v 46.6% and 44.6% in the chemotherapy group ($P=.22$). Cox model hazard ratios were 0.74 [95% CI, 0.54 to 1.02; $P = .063$] for death, and 0.70 [95% CI, 0.51 to 0.97; $P = .032$] for recurrence. The invaded/removed lymph nodes ratio > 0.3 was the main independent poor prognostic factor identified by multivariate analysis ($P =.0001$). Because of toxicity, only 48.8% of patients received more than 80% of planned dose.

Conclusion: There was no statistically significant survival benefit with this toxic cisplatin-based adjuvant chemotherapy but a risk reduction in recurrence was observed.

Keys words: adjuvant chemotherapy, cisplatin, gastric cancer, lymph nodes ratio, prognostic factor, randomized controlled trial

Introduction

Although the incidence of gastric cancer has decreased in Western countries [1], it still remains a significant problem in global health terms. In the U.S. and French population-based studies its prognosis after curative resection remains poor [2-4]. Even if a significant improvement has been recently achieved by using an adjuvant combination of chemotherapy and radiotherapy [5], the 5-year overall survival rates remain lower than 30% to 40% [2-5].

Surgery is the sole potentially curative treatment for localized gastric cancer and during past twenty years a worldwide effort has been made to develop effective adjuvant therapies to reduce the risk of recurrence. Nevertheless, chemotherapy for metastatic gastric cancer has made some progress, but the efficacy of adjuvant chemotherapy still remains under discussion despite more than 30 years of investigation. When this study was initiated, the majority of Western trials using monochemotherapy, and then second generation chemotherapy combinations were disappointing [6, 7]. A first meta-analysis published in 1993 showed no conclusive value for adjuvant chemotherapy [8].

In the late 1980s, a third generation of chemotherapy (cisplatin-based regimens) was investigated for advanced gastric cancer [9, 10]. We reported a 40% response rate and an acceptable level of toxicity with the use of cisplatin combined with a 5-day infusion of FU (FUP) in a phase II trial [10]. On the other hand, pre-clinical studies have suggested that an early initiation of chemotherapy, at a time when the tumor burden is smallest, was more effective [11].

This was the rationale to evaluate the efficacy of early FU followed by FUP in the adjuvant setting. In 1989, the Fédération Francophone de Cancérologie Digestive (FFCD) therefore initiated a multicenter randomized phase III study to compare surgery followed by chemotherapy or surgery alone in patients with gastric or cardial adenocarcinoma after curative resection (R0) and stage II, III or IV-M0.

Patients and methods

Patients

The study was conducted according to the principles of the Helsinki Declaration and Good Clinical Practice guidelines. All the patients provided informed consent prior to inclusion in the trial approved by the Bicêtre University Ethics Committee. The eligibility criteria included histologically confirmed adenocarcinoma of the stomach or gastro-esophageal junction; complete resection of the neoplasm defined as resection of all tumor with the margins of the resection testing negative for carcinoma (R0); LN metastases (pN+) and/or serosal invasion (pT3 or pT4) with no distant metastases (stage II through IVM0 according to the 2002 staging criteria of the Union International against Cancer (UICC)) [12]; a World Health Organization (WHO) performance status < 2; adequate hematologic (neutrophils $\geq 2 \times 10^9/L$; platelets $\geq 150 \times 10^9/L$), hepatic (bilirubin $\leq 25 \mu\text{mol}/L$; AST and ALAT $\leq 5 \times$ the upper normal limit), renal (creatinine $\leq 130 \mu\text{mol}/L$), and cardiac function; no post-operative complications and early registration with treatment beginning before 14 days after surgery. The exclusion criteria were *linitis plastica* and concurrent active malignancy.

Study design and randomization

The study was a multicenter, prospective, randomized, controlled phase III trial with two treatment arms. After undergoing gastrectomy, patients were randomly assigned to the control (surgery alone) or treatment (postoperative chemotherapy) arm. Eligible patients were all registered at the Fédération Francophone de Cancérologie Digestive (FFCD) center and randomized with stratification according to the institution and tumor site (stomach *v* gastro-esophageal junction).

Surgical procedures

The surgical procedures suggested in the protocol were total or sub-total gastrectomy with curative intent and en bloc resection of the tumor with negative margins. A D2

lymphadenectomy according to the rules of the Japanese Research Society for the study of Gastric Cancer [13], was recommended. This procedure entails the resection of all perigastric LN and some celiac, splenic or splenic-hilar, hepatic-artery, and cardial LN, depending on the location of the tumor in the stomach. The operating surgeon completed an assessment form defining the extent of lymphadenectomy which was sent to the pathologist along with the surgery report but no quality control on surgery and pathology was performed.

Chemotherapy administration and dose adjustments

The patients assigned to the treatment group received a two stage post-operative chemotherapy. The first stage consisted of intravenous (IV) FU 800 mg/m² per day in continuous infusion for 5 days initiated not later than 14 days after surgery. The second stage began 4 weeks later in absence of WHO grade 4 toxicity was the administration of 4 cycles of the FUP regimen, consisting of a 5-day continuous infusion of FU 1 g/m² per day combined to cisplatin 100 mg/m² IV over 1 hour on day 2. On day 2, prophylactic medication consisted of IV antiemetics and hydration (2 L over 3 hours before and after cisplatin). The cycles of FUP were repeated every 4 weeks (one cycle = 28 days). Routine blood analyses were carried out before each cycle of treatment.

In the event of toxicity (WHO), the following dose reductions and treatment delays were planned. In cases of insufficient hematologic function (neutrophil count <1.5 x 10⁹/L or platelet count < 100 x 10⁹/L) on day 28 of any cycle, treatment was delayed. For grade 3 to 4 gastrointestinal toxicities, thrombocytopenia and neutropenia, there were 25% FU and cisplatin dose reductions. For grade 2 or greater cardiotoxicity, FU treatment was discontinued. Cisplatin administration was discontinued in cases of grade 2 or greater neurological toxicity or if creatinine levels were > 130 µmol/L.

Follow-up of patients

The post-operative baseline and follow-up investigations were standardized. The baseline assessments included a complete medical history and physical examination, a hemogram, and renal and hepatic function tests. An abdominal ultrasound or computed tomography (CT) scan and a chest X-ray were required before or after surgery. Before each chemotherapy cycle, the hemogram and the renal tests were repeated. All adverse events were graded using the WHO Toxicity Criteria.

Follow-up of both groups occurred at three-month intervals for two years, then at six-month intervals for three years, and yearly thereafter. This consisted of physical examination, complete blood count, liver-function tests, determination of CEA and CA19-9, and abdominal ultrasonography or CT scan. The patients also underwent chest X-ray every 12 months and upper endoscopy as clinically indicated. The site and date of the first recurrence and the date of death, if the patient died, were recorded. Disease recurrence was ascertained by means of clinical, radiological and (whenever feasible) histological examinations.

Statistical analysis

The primary end-point was overall survival (OS). Secondary end-points were disease-free survival (DFS) and safety. DFS was measured from the date of randomization to the date of the first occurrence of a neoplastic event (relapse or second malignancy) or the date of death from any cause. If no progression was reported and if no death occurred, data on DFS were censored as from the date when the absence of relapse was confirmed. OS was measured from the date of randomization to the date of death from any cause or the date of the last follow-up.

The planned sample size was 400 patients, with 200 patients in each arm. The planned duration of accrual was 5 years and the planned follow-up time was 2 years. This sample size was designed to provide the study with 80% power to detect a difference between 5-year OS

of 40% in the surgery-alone arm and 55% in the chemotherapy arm (hazard ratio (HR) for death of 0.65) with two-sided type I error of 0.05.

At inclusion, the clinical variables were described as means or frequencies. Comparison of two groups based on patient characteristics was performed using the Student t test and the Chi-square test. DFS and OS curves were estimated using the Kaplan-Meier method and compared by the log-rank test (unadjusted analysis) for all the eligible patients on intention-to-treat basis.

An uni- and multivariate prognostic analysis was also prospectively planned. The two study arms were compared using Cox's proportional hazards model with results reported as relative HR of death and relapse with corresponding 95 % CI and *P* value. The following covariates were included in a multivariate analysis : age, gender, and all clinical variables significant at *P* < .15 in the univariate analysis. Adjustment was routinely performed on the investigator centers, the tumor site and the type of treatment attributed. At the end of the study, centers were defined according to the number of patients included by institution : large if 20 or greater patients, medium if 6 to 19 patients and small if 5 or less patients. For each considered endpoint, a joint test of the interaction terms in the final Cox's model was carried out. The main prognostic factors were categorized as follows: pT 1 or pT 2 v pT3 or pT4; LN ratio ≤ 0.3 v LN ratio > 0.3 ; gastro-esophageal junction v whole stomach; centers: large v small and large v medium. N0 cases were too limited to be considered as a separate category, and were therefore grouped with LN ratio ≤ 0.3 cases.

Due to low recruitment 7 years after beginning the study, the data monitoring committee recommended to stop enrollment and to perform the final analysis, after a median follow-up of at least 7-years, in order to increase statistical power. The power of the final analysis performed with the reduced accrual was 47%.

Results

Patient characteristics

Between April 1989 and December 1997, 278 patients were randomized by 64 centers in France. Eighteen patients (6.5%) were considered ineligible: three had limitis plastica, two had pT2-N0 staged tumor, two had a positive surgical margin, five had metastatic disease and six because data were missing (Figure 1). Therefore, the analyses were carried out on an intent-to-treat (ITT) basis with the remaining 260 enrolled eligible patients (133 in the control arm and 127 in the chemotherapy arm).

The patient and tumor characteristics, summarized in Table 1, were similar between the two arms except for the extent of the cancer; the proportion of advanced tumors was higher in the chemotherapy arm than in the surgery-alone arm with a different distribution between stages IIIA, IIIB and IV ($P = .01$).

Most tumors were in the distal stomach. The tumor was located at the gastroesophageal junction in 15.8% of the patients. The patients were at high risk for recurrence ; 77.3% had stage pT3 or pT4 tumors, 79.7% had LN metastases and more than one third had invaded/removed LN ratio > 0.3 .

Surgical procedures

Distribution of the surgical procedures across the two groups was well balanced (Table 1). Among 260 patients, only 70 (26.9%) underwent a formal D2 lymphadenectomy. A D0 lymphadenectomy was performed in 105 patients (40.4%), and at least D1 lymphadenectomy in the remaining patients (55.8%) (more than 15 LN removed). The median number of removed LN per patient was 18. The frequency of postoperative mortality was low : one death by pulmonary emboli occurred in each arm.

Chemotherapy

Among the 127 patients allocated to the chemotherapy group, 79 (62.2%) completed treatment as planned and 38 (29.9%) stopped chemotherapy because of toxicity (24 patients

after three or four cycles and 14 patients after one or two cycles); data were incomplete in one patient (0.8%). Patients received a median of 4 cycles (range 1 to 5 cycles) of treatment. Nine patients (7.1%) did not receive chemotherapy for the following reasons: one decline, five had postoperative complications, and three developed intercurrent diseases (Figure 1).

Chemotherapy was initiated, as required, before day 14 after resection in 95 patients (80.5%) and before day 7 in 16 patients (13.6%).

Considering the planned dose/intensity only half the patients (62 patients: 48.8%) received more than 80% of the cumulative planned dose of chemotherapy and the main reason for dose reduction was toxicity.

Toxicity

Toxicities experienced during treatment are listed in Table 2. Gastrointestinal and hematologic toxicities predominated. Grade 3-4 nausea/vomiting was experienced by 32.5% of the patients. The most common hematologic toxic effect was neutropenia (27.4% of patients). Overall one severe toxic episode (grade 3-4) was reported at least once in 55.6% of the patients.

One death occurred that was considered likely to be related to chemotherapy (sepsis complicating neutropenia).

Overall and Relapse-Free Survival

The median follow-up time was 97.8 months (SE: 3.0). One hundred and sixty-one patients (61.9%) were dead at the end point date of December 31, 2002. Figures 2 and 3 show the OS and DFS curves according to treatment arm. The 5- and 7-year OS rates were 41.9% (SE: 4.3) and 34.9% (SE: 4.4) in the control group *v* 46.6% (SE: 4.5) and 44.6% (SE: 4.5) in the chemotherapy group ($P = .22$) (figure 2). The median OS duration was respectively 42.1 months (SE: 16.7 months) *v* 44.8 months (SE: 7.8 months). The 5- and 7-year DFS rates were 39.8% (SE: 4.5) and 37.2% (SE: 4.5) in the control group *v* 47.6% (SE: 4.6) and 43.2% (SE:

4.8) in the chemotherapy group ($P = .19$) (figure 3). The median DFS duration was respectively 28.5 months (SE: 16.3 months) ν 36.4 months (SE: 7.8 months). Neither of these differences was statistically significant.

The site of first recurrence and the cause of death during the follow-up are shown in Table 3. In the relapsed patients, metastases were the most frequent (63.6%), whereas a locoregional recurrence occurred in 18.3% and both occurred in 18.3%. There was no difference in the pattern of recurrence among the two groups. Death was tumor related in 75.6% of the patients in the surgery alone group and in 73.3% in the chemotherapy group.

Univariate analysis showed an association of OS with size of center ($P = .003$), histological differentiation ($P = .03$), tumor size ($P = .007$), type of gastrectomy ($P = .0001$), splenectomy ($P = .0001$), location of tumor ($P = .005$), tumor UICC stage ($P = .0001$), depth of invasion ($P = .0001$), number of invaded LN ($P = .0001$), invaded/removed LN ratio ($P = .0001$). In contrast sex, age, WHO performance status, number of LN removed and period of inclusion (1989-1993 ν 1994-1997) did not significantly influence the OS.

The results of the Cox model are shown in Table 4. After adjustment, the Cox HR estimates for the treated patients compared with controls were 0.74 (95% CI 0.54 to 1.02; $P = .063$) for OS, and 0.70 (95% CI 0.51 to 0.97; $P = .032$) for DFS. These figures indicate a relative risk reduction in the patients receiving adjuvant therapy of 26% for OS and 30% for DFS.

Of all subgroups analyzed, only patient categories that seemed to benefit more from adjuvant treatment were those characterized by invaded/removed LN ratio > 0.3 . In the patients with invaded/removed LN ratio ≤ 0.3 , the 5-year OS rate was 61.1% in the treatment group and 59.0% in the control group; the corresponding figures for the patients with invaded/removed LN ratio > 0.3 were 25.4% and 14.0%. The Kaplan-Meier OS rate by LN

ratio and treatment group are shown in Figure 4. However, the interaction test failed to yield significant results for either OS ($P = .43$) or DFS ($P = .35$).

Discussion

This study indicates a relative risk reduction of 26% for death ($P = .063$) and 30% for recurrence ($P = .032$) in the patients receiving adjuvant therapy. In designing the present trial, we set an absolute 15% difference (40% v 55%) in 5-year OS (relative risk reduction of 35%) between the arms as clinically significant. The number of patients finally enrolled was not sufficient to detect the planned difference; however the long follow-up (median 8 years) and the longer duration of the recruitment than planned gave us the opportunity to perform an analysis with more mature data and higher power than when the results were reported in 2000 [14]. Fewer patients had to be enrolled to obtain the same number of events [7]. However, as the observed survival difference was smaller than that planned, the fact that the results of our study did not reach statistical significance for OS is therefore not surprising. An absolute 15% improvement in survival due to chemotherapy was clearly too ambitious.

Two other studies have also failed to demonstrate a significant efficacy of cisplatin-based adjuvant chemotherapy [15, 16]. The 5-year OS was 48% in the surgery-alone arm v 52% in the chemotherapy arm in an Italian study [15], and 39% in both arms in an other French study [16]. One result of our study was to demonstrate the feasibility of early post-operative systemic FU, but required early registration could be an explanation for the insufficient recruitment.

The limited benefit may be related to an insufficient efficacy of FUP regimen as was suggested by the low response rate reported in metastatic patients in a phase III trial [17] despite excellent results of earlier phase II studies [9, 10]. Another reason for the lack of efficacy may be the poor compliance due to the digestive toxicity of cisplatin. Indeed, a meta-analysis indicated a larger advantage of adjuvant chemotherapy for some subgroups of

patients, when effective chemotherapeutic regimens with sufficient dose-intensity were used [18]. In our study only half of the patients received more than 80% of the cumulative planned dose of chemotherapy. The association of postoperative and chemotherapy side effects was probably the main reason for this low compliance of treatment in gastrectomized patients [16].

This study suggests a small difference of at least 5% in OS and a role for chemotherapy in the prevention of recurrence. One early meta-analysis concluded that postoperative chemotherapy did not improve survival [8], whereas, four more recent meta-analyses provided a marginal, but statistically significant, overall absolute risk reduction in 5-year OS between 3% and 5% (HR of death in the treated group ranging from 0.72 and 0.84) [18-21]. The results, however, should be considered with caution, as meta-analyses of published literature tend to overestimate treatment effects. However, several studies published recently, and therefore not included in meta-analyses, also suggested a moderate improvement of approximately 5% in patients receiving different post-operative chemotherapy [15, 22, 23], although only one showed a significant effect [22]. Nevertheless, the positive effect of this study could be debatable given that median OS duration in the surgery alone group was 18 months [22].

The present trial was not designed specifically to consider subgroups, however a multivariate prognostic analysis was carried out in order to assess whether patients might receive different benefits from adjuvant therapy. As in previously reported series [24-29], our multivariate analysis confirmed that main independent poor prognostic factor was the high invaded/removed LN ratio ($P = .0001$). This factor was of greater prognostic value than the TNM/UICC staging system [12], as it avoided the stage migration phenomenon. It should be incorporated in stratification factors of future trials. Our study suggested that the LN ratio cut-offs was ≤ 0.3 and > 0.3 , with significant differences in the prognosis of these two classes of

patients. By comparison, other studies selected different cut-offs for the LN ratio: 0.1 [24, 25], 0.2 [26-27], 0.25 [24, 25, 28, 29], 0.5 [28], or/and 0.6 [25]. However, this result must be interpreted with caution, given the fact that 40% of patients had less than 15 LN removed, the chance of missing invaded LN increased. The influence of size of centers in term of recruitment also appeared important, reflecting, at least in part, the favorable impact of experienced surgical teams.

Analysis of interaction between prognostic covariates and adjuvant treatment showed no significant difference. In an exploratory analysis, the only subgroup with a trend to benefit from chemotherapy was the LN ratio > 0.3 group: the 5-year OS of the patients treated with chemotherapy was comparatively better than that of the control patients (25% v 14%). This result must be interpreted with caution, because it is based on an *a posteriori* analysis of a subgroup of approximately one third of patients. Bajetta et al. [15], also indicated a favorable trend in the LN invaded > 6 subgroup. These results in fact provide a rationale for testing chemotherapy in these subgroups in future studies or meta-analyses.

The interest of many different approaches has been recently suggested. The first has been the demonstration of the efficacy of postoperative chemotherapy with FU and leucovorin combined with radiotherapy reported by a large US Intergroup study [5]. This trial has been the subject of debate because surgical undertreatment may have possibly undermined survival results [30]. The proportion of patients with more than 15 LN removed was slightly greater in our study than in US Intergroup [5] (56% v 46%); in population-based studies, this rate was only approximately 20%.^{2,3} In US trial, the 3-year OS was 41% for the control group [5], which is inferior compared to 53% reported in our study. The second approach was the pre- and post-operative use of active chemotherapy. The preliminary results of a phase III perioperative chemotherapy clinical trial using epirubicin, cisplatin, and FU (ECF) demonstrated a statistically significant improvement in DFS and a potential improvement in

OS [31]. Considering the promising results of phase II studies [32-34], preoperative radiochemotherapy also seems an attractive option. Otherwise, the promising efficacy of several newer drug-based combination such as docetaxel-cisplatin-FU [35, 36], docetaxel-FU [37], irinotecan-FU [38, 39], or oxaliplatin-capecitabine-epirubicine [40] supports their evaluation in the adjuvant setting.

In conclusion, although an improvement of 5% in 5-year survival was shown in our study, this result failed to reach statistical significance. Therefore, our highly toxic regimen of adjuvant chemotherapy cannot be recommended as adjuvant treatment for patients with resected gastric cancer. These limited survival advantages are considered to be of clinically relevance in other cancers i.e. breast or colorectal cancers but should be balanced against the toxicities [7]. Future trials should investigate more effective and less toxic strategies with new drugs or targeted biotherapies, combined with radiotherapy, in different settings, including neoadjuvant and adjuvant. Furthermore, ongoing research in the field of molecular markers could permit more tailored treatment and the identification of patients who are more likely to benefit from treatment [41].

Acknowledgements

FFCD was partly supported by grants from the Ligue Nationale Contre le Cancer and the Association pour la Recherche Contre le Cancer for this trial.

We thank the following physicians for their participation to this study: B Bacle (Grenoble), C Baldit (Libourne), JC Barbare (Compiègne), D Baudet-Klepping (Chalon sur Saône), G Bommelaer (Clermont-Ferrand), A Ben Bouali (Angers), A Bental (Abbeville), P Bergerault (Vannes), H Bertrand (Cherbourg), A Blanchi (Le Mans), M Blasquez (Bry sur Marne), C Bognel (Bry sur Marne), JF Bosset (Besançon), G Brossard (Villeneuve sur Lot), A Calazel-Benque (Toulouse), F Caroli-Bosc (Nice), M Charbit (Levallois), A Charlier (Bry sur Marne), J Charneau (Boulogne sur Mer), MC Clavero-Fabri (Briis sous Forges), CE Comte (Privas), T Conroy (Nancy), Y Courouble (Beauvais), N Delas (Montfermeil), P Delasalle (Grasse), JF Delattre (Reims), R De Montgolfier (Chambéry), E Dorval (Tours), P Dubois (Angers), C Ducerf (Lyon), JP Etienne (Paris), E François (Nice), JM Fabre (Montpellier), JP Fauchart (Charleville Mézières), E Gamelin (Angers), P Geoffroy (Epernay), M Gignoux (Caen), D Goldfain (Dreux), P Goudet (Dijon), H Gouerou (Brest), J Kammerer (Sens), H Lacroix (Nantes), J Lagrange (Nice), D Larregain (Bayonne), P Lasser (Villejuif), JL Legoux (Orléans), PA Lehur (Nantes), R Mackiewicz (Valence), G Mantion (Besançon), E Maringe (Beaune), S Mathieu (Clermont-Ferrand), C Maurel (Vannes), L Morand (Levallois), P Novello (Saint Denis), H Orfeuvre (Bourg en Bresse), P Orsoni (Marseille), B Paillot (Rouen), JP Palot (Reims), R Parc (Paris), A Phan Quang (Tonnerre), P Pienkowski

(Montauban), P Rat (Dijon), JP Ramain (Blois), M Reville (Metz), F Riot (Dijon), JP Sales (Paris), D Schmitz (Forbach), C Stampfli (Laval), R Terme (Bordeaux), P Tenière (Rouen), B Tissot (Agen), J Toumieux-Padrines (Châteauroux).

We also thank R Medeiros (Rouen) (editorial assistance), F Masskouri and C Girault (monitoring).

References

1. Parkin DM, Whelan SL, Ferlay J et al. Cancer incidence in five continents. Volume VIII, Lyon : IARC, 2002.
2. Hundahl S, Phillips J, Menck H. The National Cancer Data Base Report on poor survival of U.S. gastric carcinoma patients treated with gastrectomy: Fifth Edition American Joint Committee on Cancer staging, proximal disease, and the “different disease” hypothesis. *Cancer* 2000;88:921-932.
3. Msika S, Benhamiche AM, Jouve JL et al. Prognostic factors after curative resection for gastric cancer. A population-based study. *Eur J Cancer* 2000;36:390-396.
4. Fayçal J, Bessaguet C, Nousbaum JB et al. Epidemiology and long term survival of gastric carcinoma in the French area of Finistere between 1984 and 1995. *Gastroenterol Clin Biol* 2005;29:23-32.
5. Macdonald JS, Smalley SR, Benedetti J et al. Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction. *N Engl J Med* 2001;345:725-730.
6. Shimada K, Ajani JA. Adjuvant therapy for gastric carcinoma patients in the past 15 years. *Cancer* 86:1657-1668, 1999
7. Roth AD. Curative treatment of gastric cancer: towards a multidisciplinary approach? *Crit Rev Oncol Hematol* 2003;46:59-100.
8. Hermans J, Bonenkamp JJ, Boon MC et al. Adjuvant therapy after curative resection for gastric cancer: meta-analysis of randomized trials. *J Clin Oncol* 1993;11:1441-1447.
9. Lacave AJ, Baron FJ, Anton LM et al. Combination chemotherapy with cisplatin and 5-fluorouracil 5-day infusion in the therapy of advanced gastric cancer: a phase II trial. *Ann Oncol* 1991;2:751-754.
10. Rougier P, Ducreux M, Mahjoubi M et al. Efficacy of combined 5-fluorouracil and cisplatin in advanced gastric carcinomas. A phase II trial with prognostic factor analysis. *Eur J Cancer* 1994;30A: 1263-1269.

11. Fisher B, Gunduz N, Saffer EA. Influence of the interval between primary tumor removal and chemotherapy on kinetics and growth of metastases. *Cancer Res* 1983;43:1488-1492.
12. International Union Against Cancer. TNM Classification of Malignant Tumors (ed 6), New York: Wiley-Liss, 2002.
13. Kajitani T. Japanese Research Society for the Study of Gastric Cancer. The general rules for gastric cancer study in Surgery and Pathology. *Jpn J Surg* 1981;11:127-145.
14. Ducreux M, Nordlinger B, Ychou M et al. Resected gastric adenocarcinoma : randomized trial of adjuvant chemotherapy with 5FU-cisplatin. Final results of the FFCD 8801 trial. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2000;19:241a.
15. Bajetta E, Buzzoni R, Mariani L et al. Adjuvant chemotherapy in gastric cancer: 5-year results of a randomised study by the Italian Trials in Medical Oncology (ITMO) Group. *Ann Oncol* 2002;13:299-307.
16. Chipponi J, Huguier M, Pezet D et al. Randomized trial of adjuvant chemotherapy after curative resection for gastric cancer. *Am J Surg* 2004;187:440-445.
17. Vanhoefer U, Rougier P, Wilke H et al. Final results of a randomized phase III trial of sequential high-dose methotrexate, fluorouracil, and doxorubicin versus etoposide, leucovorin, and fluorouracil versus infusional fluorouracil and cisplatin in advanced gastric cancer: A trial of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Gastrointestinal Tract Cancer Cooperative Group. *J Clin Oncol* 2000;18:2648-2657.
18. Mari E, Floriani I, Tinazzi A et al. Efficacy of adjuvant chemotherapy after curative resection for gastric cancer: a meta-analysis of published randomised trials. A study of the GISCAD (Gruppo Italiano per lo Studio dei Carcinomi dell'Apparato Digerente). *Ann Oncol* 2000;11:837-843.
19. Earle CC, Maroun JA. Adjuvant chemotherapy after curative resection for gastric cancer in non-Asian patients: revisiting a meta-analysis of randomised trials. *Eur J Cancer* 1999;35:1059-1064.
20. Janunger KG, Hafstrom L, Nygren P et al. A systematic overview of chemotherapy effects in gastric cancer. *Acta Oncol* 2001;40:309-326.
21. Panzini I, Gianni L, Fattori PP et al. Adjuvant chemotherapy in gastric cancer: a meta-analysis of randomized trials and a comparison with previous meta-analyses. *Tumori* 2002;88:21-27.

22. Neri B, Cini G, Andreoli F et al. Randomized trial of adjuvant chemo-therapy versus control after curative resection for gastric cancer: 5-year follow-up. *Br J Cancer* 2001;84: 878-880.
23. Nashimoto A, Nakajima T, Furukawa H et al. Randomized Trial of Adjuvant Chemotherapy With Mitomycin, Fluorouracil, and Cytosine Arabinoside Followed by Oral Fluorouracil in Serosa-Negative Gastric Cancer: Japan Clinical Oncology Group 9206-1. *J Clin Oncol* 2003;21:2282-2287.
24. Nitti D, Marchet A, Olivieri M et al. Ratio between metastatic and examined lymph nodes is an independent prognostic factor after D2 resection for gastric cancer: analysis of a large European monoinstitutional experience. *Ann Surg Oncol* 2003;10:1077-1085.
25. Bando E, Yonemura Y, Taniguchi K et al. Outcome of ratio of lymph node metastasis in gastric carcinoma. *Ann Surg Oncol* 2002;9:775-784.
26. Siewert JR, Bottcher K, Stein HJ et al. Relevant prognostic factors in gastric cancer: ten-year results of the German Gastric Cancer Study. *Ann Surg* 1998;228:449-461.
27. Kodera Y, Yamamura Y, Shimizu Y et al. Lymph node status assessment for gastric carcinoma: is the number of metastatic lymph nodes really practical as a parameter for N categories in the TNM Classification? *Tumor Node Metastasis*. *J Surg Oncol* 1998;69:15-20.
28. Inoue K, Nakane Y, Iiyama H et al. The superiority of ratio-based lymph node staging in gastric carcinoma. *Ann Surg Oncol* 2002;9:27-34.
29. Yu W, Choi GS, Whang I et al. Comparison of five systems for staging lymph node metastasis in gastric cancer. *Br J Surg* 1997;84:1305-1309.
30. Hundahl SA, Macdonald JS, Benedetti J et al. Surgical treatment variation in prospective, randomized trial of chemoradiotherapy in gastric cancer: the effect of undertreatment. *Ann Surg Oncol* 2002;9: 278-286.
31. Allum W, Cunningham D, Weeden S et al. Perioperative chemotherapy in operable gastric and lower oesophageal cancer: A randomised, controlled trial (the MAGIC trial, ISRCTN 93793971). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003;22:249a.
32. Roth AD, Allal AS, Brundler MA et al. Neoadjuvant radiochemotherapy for locally advanced gastric cancer: a phase I-II study. *Ann Oncol* 2003;14:110-115.
33. Ajani JA, Mansfield PF, Janjan N et al. Multi-institutional trial of preoperative chemoradiotherapy in patients with potentially resectable gastric carcinoma. *J Clin Oncol* 2004;22:2774-2780.

34. Ajani JA, Mansfield PF, Crane CH et al. Paclitaxel-based chemoradiotherapy in localized gastric carcinoma: degree of pathologic response and not clinical parameters dictated patient outcome. *J Clin Oncol* 2005;23:1237-1244.
35. Ajani JA, Van Cutsem E, Moiseyenko V et al. Docetaxel (D), cisplatin, 5-fluorouracil compare to cisplatin (C) and 5-fluorouracil (F) for chemotherapy-naïve patients with metastatic or locally recurrent, unresectable gastric carcinoma (MGC): Interim results of a randomized phase III trial (V325). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003;22:249a.
36. Roth AD, Maibach R, Falk S et al. Docetaxel-cisplatin-5FU (TCF) versus docetaxel-cisplatin (TC) versus epirubicin-cisplatin-5FU (ECF) as systemic treatment for advanced gastric carcinoma (AGC): A randomized phase II trial of the Swiss Group for Clinical Cancer Research (SAKK). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2004;23:317a.
37. Thuss-Patience PC, Kretzschmar A, Repp M et al. Phase II study of continuous infusion Docetaxel and Fluorouracil compared to Epirubicin, Cisplatin and Fluorouracil for advanced gastric adenocarcinoma. *J Clin Oncol* 2005;23:494-501.
38. Bouché O, Raoul JL, Bonnemain F et al. Randomized multicenter phase II trial of a biweekly regimen of Fluorouracil and leucovorin (LV5FU2), LV5FU2 plus cisplatin, or LV5FU2 plus irinotecan in patients with previously untreated metastatic gastric cancer : A Fédération Francophone de Cancérologie Digestive Group Study-FFCD 9803. *J Clin Oncol* 2004;22:4319-4328.
39. Pozzo C, Barone C, Szanto J et al. Irinotecan in combination with 5-fluorouracil and folinic acid or with cisplatin in patients with advanced gastric or esophageal-gastric junction adenocarcinoma: results of a randomized phase II study. *Ann Oncol* 2004;15:1773-1781.
40. Sumpter KA, Harper-Wynne C, Cunningham D et al. Randomized, multicenter phase III study comparing capecitabine with fluorouracil and oxaliplatin with cisplatin in patients with advanced oesophagogastric cancer: confirmation and dose escalation. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003;22: 257a.
41. Weiss MM, Kuipers EJ, Postma C et al. Genomic profiling of gastric cancer predicts lymph node status and survival. *Oncogene* 2003;22:1872-1879.

Table 1. Characteristics of the patients and the tumors

Characteristics	Total (n = 260) No. of patients (%)	Surgery alone (n = 133) No. of patients (%)	Chemotherapy (n = 127) No. of patients (%)	P
Sex				
Male	186 (71.5)	93 (69.9)	93 (73.2)	.55
Female	74 (28.5)	40 (30.1)	34 (26.8)	
Age, years				
Median (SE)	61.0 (0.9)	62.0 (1.2)	60.0 (1.4)	.38
Range	31-83	31-83	32-82	
WHO Performance Status				
Grade 0	155 (59.6)	79 (59.4)	76 (59.8)	.46
Grade 1	95 (36.5)	47 (35.3)	48 (37.8)	
Grade 2	10 (3.9)	7 (5.3)	3 (2.4)	
Center (pts / center)				
Large (≥ 20)	96 (36.9)	48 (36.1)	48 (37.8)	.83
Medium (6-19)	65 (25.0)	32 (24.1)	33 (26.0)	
Small (≤ 5)	99 (38.1)	53 (39.8)	46 (36.2)	
Location of tumor				
Cardia	41 (15.8)	22 (16.5)	19 (15.0)	.73
Stomach	219 (84.2)	111 (83.5)	108 (85.0)	
Surgical procedures				
Partial gastrectomy	93 (35.8)	49 (36.8)	44 (34.6)	.71
Total gastrectomy	167 (64.2)	84 (63.2)	83 (65.4)	
Splenectomy	45 (17.3)	25 (18.8)	20 (15.7)	.52
Pancreatectomy	24 (9.2)	12 (9.0)	12 (9.4)	.91
Macroscopic type				
Infiltrative	111 (42.7)	59 (44.4)	52 (40.9)	.31
Exophytic	147 (56.5)	72 (54.1)	75 (59.1)	
Unknown	2 (0.8)	2 (1.5)	0 (0.0)	
Histology differentiation				
Well differentiated	124 (47.7)	62 (46.6)	62 (48.8)	.95
Poorly differentiated	62 (23.9)	33 (24.8)	29 (22.8)	
Signet-ring cell	63 (24.2)	33 (24.8)	30 (23.6)	
Other	11 (4.2)	5 (3.8)	6 (4.7)	
Depth of invasion				
pT1 or pT2	59 (22.7)	31 (23.3)	28 (22.1)	.97
pT3	191 (73.4)	97 (72.9)	94 (74.0)	
pT4	10 (3.9)	5 (3.8)	5 (3.9)	
Extent of LN dissection				
≤ 15 LN removed	105 (40.4)	54 (40.6)	51 (40.2)	.99
16-25 LN removed	75 (28.9)	38 (28.6)	37 (29.1)	
≥ 26 LN removed	70 (26.9)	36 (27.1)	34 (26.8)	
Unknown	10 (3.8)	5 (3.8)	5 (3.9)	
Median (SE)	18 (0.9)	17.5 (1.2)	18 (1.2)	
No. of invaded LN (stage)				
0 (pN0)	43 (16.5)	23 (17.3)	20 (15.8)	.14
1-6 (pN1)	138 (53.1)	69 (51.9)	69 (54.3)	
7-15 (pN2)	48 (18.5)	30 (22.6)	18 (14.2)	

>15 (pN3)	21 (8.1)	6 (4.5)	15 (11.8)	
Unknown	10 (3.8)	5 (3.8)	5 (3.9)	
Invaded/removed LN ratio				.84
0 (pN0)	43 (16.5)	23 (17.3)	20 (15.7)	
1-20%	87 (33.5)	43 (32.3)	44 (34.7)	
21-30%	28 (10.8)	17 (12.8)	11 (8.7)	
> 30%	92 (35.4)	45 (33.8)	47 (37.0)	
Unknown	10 (3.8)	5 (3.8)	5 (3.9)	
UICC Stage ^a				
II	91 (35.0)	48 (36.1)	43 (33.9)	.01
III A	104 (40.0)	48 (36.1)	56 (44.1)	
III B	33 (12.7)	24 (18.0)	9 (7.1)	
IV	29 (11.1)	10 (7.5)	19 (15.0)	
Unknown	3 (1.2)	3 (2.3)	0 (0.0)	

^aStages according to the sixth edition of the TNM classification manual (2002).

WHO, World Health Organization ; LN, lymph nodes ; UICC, Union International against Cancer.

Table 2 . Toxicity of chemotherapy (infusional FU Cycle 1 and FU-cisplatin Cycle 2-5) by patient according to WHO grade.

Toxicity	% of Patients					
	Cycle 1 (n=117)	Cycle 2 (n=112)	Cycle 3 (n=103)	Cycle 4 (n=91)	Cycle 5 (n=79)	Overall (n=117)
Hematologic						
Grade 1 or 2	15.4	27.7	26.2	31.9	25.0	35.0
Grade 3 or 4	2.6	13.4	17.5	12.1	5.0	27.4
Nausea or vomiting						
Grade 1 or 2	30.8	44.6	43.7	42.9	32.5	47.9
Grade 3 or 4	6.8	20.5	15.5	7.7	3.8	32.5
Stomatitis						
Grade 1 or 2	10.3	14.3	17.5	6.6	2.5	17.1
Grade 3 or 4	4.3	9.8	7.8	4.4	1.3	18.8
Cardiovascular						
Grade 1	0.0	0.9	1.0	0.0	1.3	1.7
Grade 2	0.0	2.7	1.9	1.1	0.0	5.1
Maximal toxicity						
Grade 1 or 2	38.5	47.3	43.7	46.2	50.0	35.9
Grade 3 or 4	13.7	32.1	31.1	22.0	7.5	55.6
Toxic Deaths						
No			1 ^a			1
%			1.0			0.9

^aone patient died from sepsis complicating neutropenia.

Table 3. Status at last follow-up and sites of recurrence

Characteristics	Total (n = 260)	Surgery alone (n = 133)	Chemotherapy (n = 127)
	No. of patients (%)	No. of patients (%)	No. of patients (%)
Death	161 (61.9)	86 (64.7)	75 (59.1)
Tumor related ^a	120 (74.5)	65 (75.6)	55 (73.3)
Surgery related ^a	2 (1.2)	1 (1.2)	1 (1.3)
Chemotherapy related ^a	1 (0.6)	-	1 (1.3)
Intercurrent disease ^a	30 (18.6)	15 (17.4)	15 (20.0)
Second malignancy ^a	7 (4.4)	4 (4.7)	3 (4.0)
Unknown cause ^a	1 (0.6)	1 (1.2)	0 (0.0)
Site of first recurrence			
Locoregional ^b	22 (18.3)	15 (23.1)	7 (12.7)
Distant ^b	76 (63.3)	39 (60.0)	37 (67.3)
Both ^b	22 (18.3)	11 (16.9)	11 (20.0)

^a% related to number of death.^b% related to number of tumor related death.

Table 4. Multivariate Cox proportional hazard ratio analysis

Factors	Reference Categories	Hazard ratio	95% CI	P
Overall survival				
Center size	Medium / Large Small / Large	1.49 1.79	0.98-2.26 1.23-2.59	.06 .002
Location of tumor	Cardia / Stomach	1.42	0.95-2.13	.10
Depth of invasion	pT3-T4 / pT1-T2	2.25	1.41-3.58	.0002
Invaded/removed LN ratio	>0.3 / ≤ 0.3	2.98	2.16-4.10	.0001
Treatment arm	Chemotherapy / Control	0.74	0.54-1.02	.063
Disease-free survival				
Center size	Medium / Large Small / Large	1.60 1.89	1.04-2.46 1.29-2.79	.03 .001
Location of tumor	Cardia / Stomach	1.61	1.06-2.44	.03
Depth of invasion	pT3-T4 / pT1-T2	2.46	1.51-4.00	.0001
Invaded/removed LN ratio	>0.3 / ≤ 0.3	3.04	2.17-4.24	.0001
Treatment arm	Chemotherapy / Control	0.70	0.51-0.97	.032

LN, lymph node; CI, Confidence intervals.

Figure legends

Figure 1. Study flow chart.

Figure 2. Overall survival according to treatment arm. The median overall survival times, Log-rank test *P* value and hazard ratio in multivariate analysis are shown.

Figure 3. Disease-free survival according to treatment arm. The disease-free median survival times, Log-rank test *P* value and hazard ratio in multivariate analysis are shown.

Figure 4. Overall survival by invaded/removed lymph node ratio (>0.3 and ≤ 0.3) according to treatment arm. The median overall survival times and interaction test *P* value are shown. LN, lymph nodes.

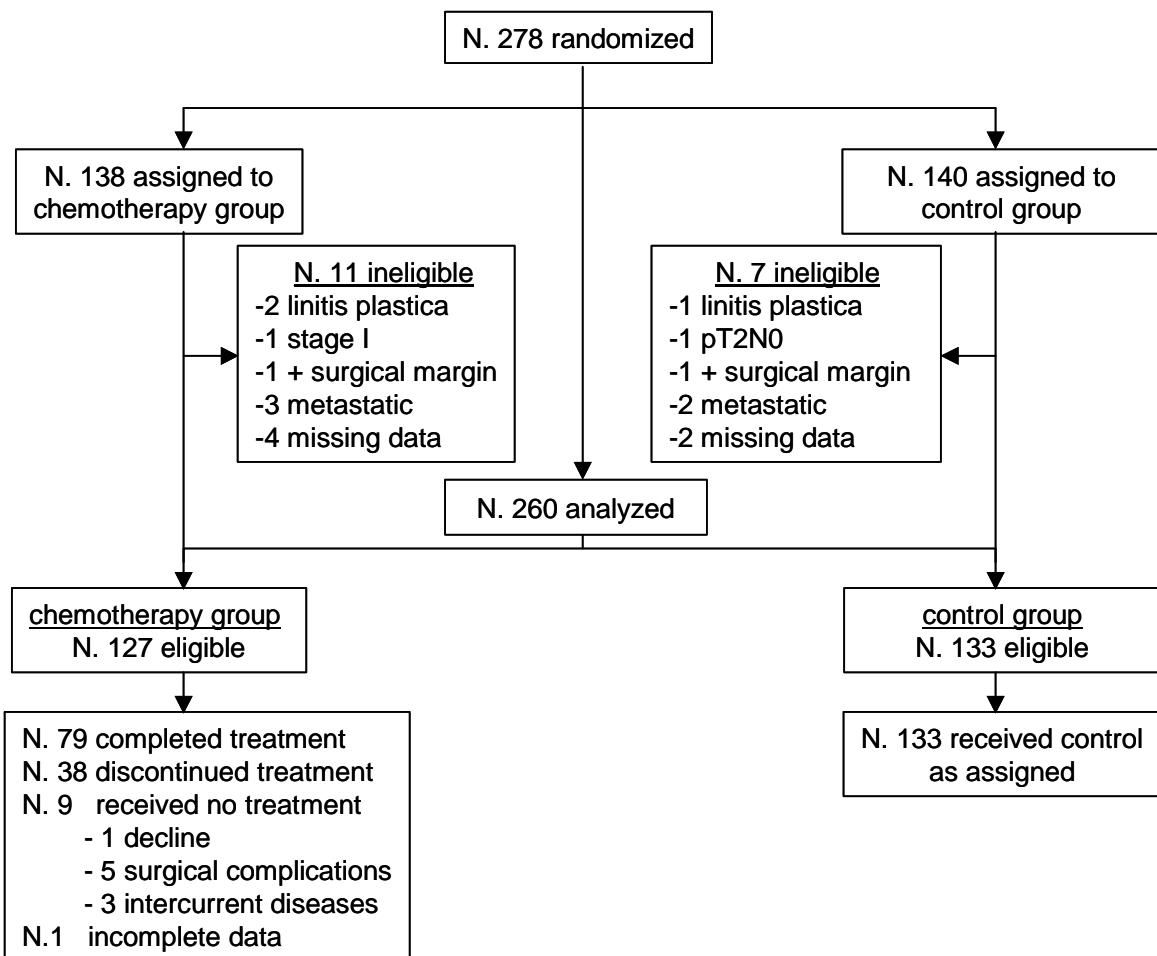


Figure 1. Study flow chart.

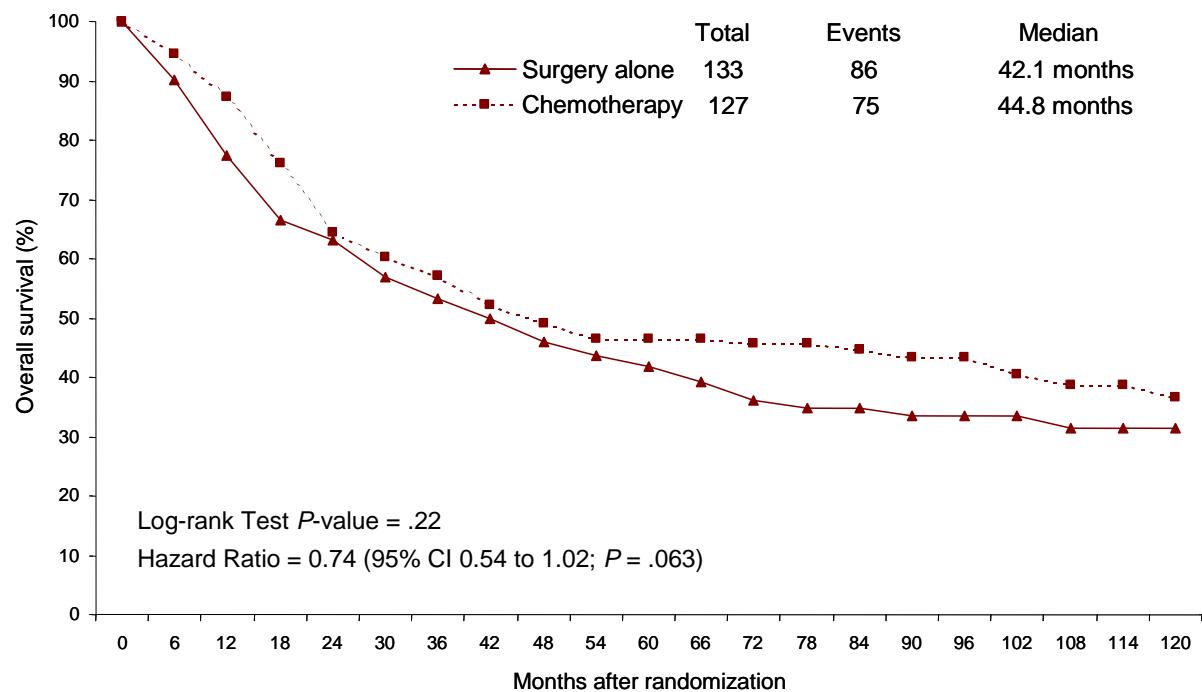


Figure 2. Overall survival according to treatment arm. The median overall survival times, Log-rank test P value and hazard ratio in multivariate analysis are shown.

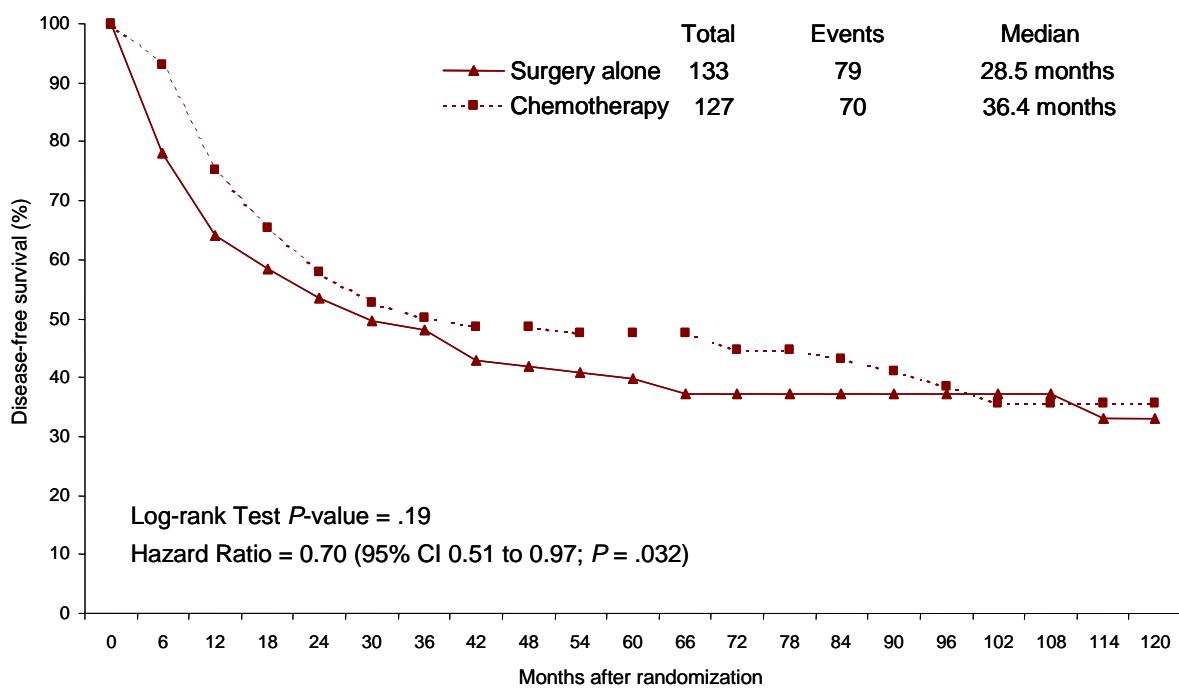


Figure 3. Disease-free survival according to treatment arm. The disease-free median survival times, Log-rank test P value and hazard ratio in multivariate analysis are shown.

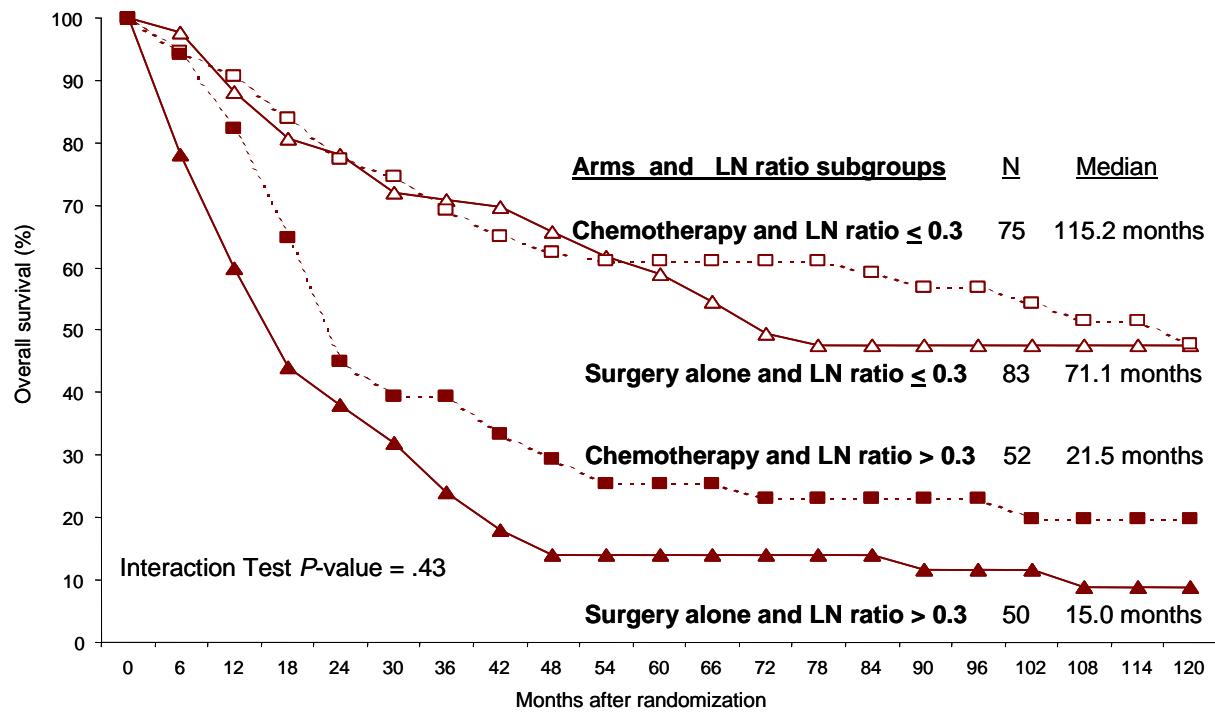


Figure 4. Overall survival by invaded/removed lymph node ratio (>0.3 and ≤ 0.3) according to treatment arm. The median overall survival times and interaction test P value are shown. LN, lymph nodes.

4.3.1.3. Discussion de l'article 1

Notre étude a montré une réduction du risque relatif de 26% pour les décès ($p= 0,06$) et de 30% pour les récidives ($p= 0,03$) chez les patients recevant la chimiothérapie adjuvante. Ces résultats cliniquement significatifs ont été obtenus après un suivi médian de 8 ans, alors que la première analyse des résultats était considérée comme négative. Cette discordance entre résultats préliminaires et définitifs souligne l'importance d'attendre un suivi suffisant pour interpréter les données. Ce recul permet d'augmenter la puissance statistique.

L'essai a démontré aussi la faisabilité d'une chimiothérapie systémique précoce. Cependant compte tenu du design de l'essai, aucune conclusion ne pouvait être émise sur l'apport de cette première cure de 5FU en terme d'efficacité. La nécessité d'une inclusion post-opératoire précoce était une explication vraisemblable du faible rythme d'inclusion.

Un autre point intéressant de notre étude est l'étude multivariée pronostique. Nous confirmons la valeur pronostique du *ratio* ganglions envahis sur ganglions examinés. Une nouvelle étude concordante a été publiée depuis la rédaction de notre article [76]. Ce facteur prend en compte non seulement le nombre de ganglions envahis, mais aussi l'extension du curage et la qualité de l'examen anatomo-pathologique. Ce *ratio* pourrait faire partie des facteurs de stratification des futures études voire être pris en compte dans les futures classifications UICC.

L'influence pronostique de la taille du centre en terme d'inclusion est le reflet probable de l'impact favorable de l'expérience de l'équipe chirurgicale. La proportion de patients ayant eu un curage permettant l'examen de plus de 15 ganglions était légèrement plus élevée que dans l'essai américain ayant établi la radio-chimiothérapie comme standard (56% *versus* 46%). Cette différence expliquait peut-être le taux de survie globale plus important à 3 ans dans le groupe contrôle (53% *versus* 41%). Une étude de sous-groupe, à interpréter avec prudence, suggérait un impact plus important de la chimiothérapie chez les patients avec un ratio ganglions envahis sur ganglions examinés de plus de 30%. Il est alors possible qu'un avantage plus significatif aurait été obtenu si les patients avaient eu un curage moins extensif.

Le gain de survie de 5% est concordant avec les résultats de la littérature, notamment avec les méta-analyses récentes [33-36]. Ce faible avantage, qui serait considéré

comme cliniquement significatif dans d'autres cancers, doit cependant être mis en balance avec la toxicité. La mauvaise tolérance du cisplatine en post-gastrectomie est manifestement un facteur limitant en terme de compliance et de qualité de vie.

Après cette étude, nos recherches vont s'orienter vers l'évaluation de la radiothérapie associée à des cytotoxiques actifs mais moins toxiques.

4.3.2. Association LV5FU2 et radiothérapie

4.3.1.1. Introduction

L'étude intergroupe américaine publiée en 2001 par Mac Donald *et al* (4) a montré une amélioration significative de la survie globale et de la survie sans récidive chez les patients traités par une radiochimiothérapie post opératoire par rapport à la chirurgie seule.

Ces résultats positifs ont été discutés du fait de l'insuffisance du curage ganglionnaire et de la fréquence des toxicités observées (54% de toxicité hématologique grade 3 et 4, et 33% de toxicité digestive grade 3 et 4). Le protocole de chimiothérapie utilisé dans cette étude (association mensuelle de 5 jours de 5FU bolus et acide folinique mensuelle (FUFOL Mayo Clinic)) a été peu à peu abandonné en Europe, en particulier au profit de protocoles utilisant l'association 5FU en bolus et en perfusion continu, comme le schéma LV5FU2 qui a démontré sa moindre toxicité et sa plus grande efficacité antitumorale dans le cancer colorectal métastatique [65]. Ce schéma a lui même été simplifié avec suppression du 5FU bolus du deuxième jour pour en diminuer la toxicité hématologique : acide folinique 200 mg/m² à J1, en perfusion de 2 heures, puis 5FU 400mg/m² en bolus à J1, puis 5FU 2400 mg/m² en perfusion continue de 46 heures [77].

Nous avons participé à la conception, à la réalisation et à l'analyse des données d'une étude rétrospective multicentrique (Marseille, Paris, Reims, Lyon) incluant 23 patients consécutifs porteurs d'adénocarcinomes gastriques ou du cardia, prouvés histologiquement, résécables, et non métastatiques traités par l'association LV5FU2 simplifié et radiothérapie de 45 grays en post-opératoire.

Notre but était d'évaluer la tolérance et la faisabilité de cette radiochimiothérapie adjuvante modifiée.

4.3.1.2. Article 2

Nous avons participé à la rédaction de l'article qui a été publié en janvier 2005 dans *Gastroentérologie Clinique et Biologique*.

ORIGINAL ARTICLE

Postoperative chemoradiotherapy after surgical resection of gastric adenocarcinoma: can LV5FU2 reduce the toxic effects of the MacDonald regimen?

A report on 23 patients

Laëtitia DAHAN (1), Dan ATLAN (2), Olivier BOUCHÉ (3), Emmanuel MITRY (4), Pauline RIES (1), Pascal ARTRU (5), Karine RICHARD (1), Gérard LLEDO (5), Tandat NGUYEN (6), Philippe ROUGIER (4), Jean-François SEITZ (1)

(1) Service d'Hépatogastroentérologie, Unité d'Oncologie Digestive, CHU Timone, Marseille ; (2) Service d'Oncologie-radiothérapie, Hôpital Européen Georges Pompidou, Paris ; (3) Service d'Hépatogastroentérologie, CHU Robert Debré, Reims ; (4) Service d'Hépatogastroentérologie, CHU Ambroise Paré, AP-HP, Boulogne ; (5) Groupe d'Hépatogastroentérologie, Clinique Saint Jean, Lyon ; (6) Service de Radiothérapie, Institut Jean Godinot, CHU Robert Debré, Reims.

SUMMARY

Aim of the study — A North American phase III trial has recently shown that postoperative chemoradiotherapy using the FUOL Mayo Clinic regimen improves overall survival and relapse-free survival after surgical resection of gastric cancer. However, severe grade 3-4, hematologic and gastrointestinal toxicities were frequent. The aim of this retrospective and multicentric study was to determine the tolerance of a postoperative chemoradiotherapy regimen using LV5FU2 instead of the Mayo Clinic regimen.

Patients and methods — Twenty-three patients with resected adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction at high risk of recurrence were treated with LV5FU2 chemotherapy and radiotherapy (45 Gy in 25 fractions and 5 weeks) delivered to the tumor bed and regional nodes. Nineteen patients were treated with two to four cycles before radiotherapy, then three cycles during radiotherapy, and finally four cycles after radiotherapy; four patients were only given three cycles during radiotherapy.

Results — Of the 23 patients assigned to this protocol, 20 completed treatment (87%). There was only one interruption of treatment because of hematologic or gastrointestinal toxicity. Tolerance of LV5FU2 regimen associated with radiotherapy was excellent: one grade 3 or 4 gastrointestinal toxicity (4.3%), no toxic death, and only one grade 3 neutropenia (4.3%) were reported.

Conclusion — Radiotherapy combined with LV5FU2 appears to be better tolerated than the Mayo Clinic regimen used in the North American study. These results have to be considered when elaborating future postoperative chemoradiotherapy trials for gastric cancer.

RÉSUMÉ

Radiochimiothérapie postopératoire après gastrectomie pour cancer de l'estomac : peut-on réduire la toxicité du schéma de Mac Donald en utilisant le protocole LV5FU2 simplifié ? Résultats chez 23 malades

Laëtitia DAHAN, Dan ATLAN, Olivier BOUCHÉ, Emmanuel MITRY, Pauline RIES, Pascal ARTRU, Karine RICHARD, Gérard LLEDO, Tandat NGUYEN, Philippe ROUGIER, Jean-François SEITZ

[Gastroenterol Clin Biol 2005;29:11-15]

But de l'étude — Un essai de phase III nord-américain a récemment montré une amélioration significative de la survie globale et de la survie sans rechute après gastrectomie pour cancer avec une radiochimiothérapie utilisant le protocole FUOL Mayo Clinic ; les toxicités hématologiques et digestives grade 3 et 4 étaient cependant fréquentes. L'objectif de cette étude rétrospective multicentrique était d'évaluer la tolérance d'une radiochimiothérapie postopératoire en remplaçant le protocole FUOL par le protocole LV5FU2 simplifié.

Malades et méthodes — Vingt-trois malades opérés d'un adénocarcinome gastrique ou du cardia à haut risque de rechute ont reçu une chimiothérapie de type LV5FU2 simplifié et une radiothérapie de 45 grays en 25 fractions et 5 semaines dans le lit opératoire et les adénopathies régionales. Dix-neuf malades ont reçu 2 à 4 cures de chimiothérapie avant la radiothérapie, puis 3 cures concomitantes, puis 4 cures après la radiothérapie ; quatre malades ont reçu seulement 3 cures concomitantes de la radiothérapie.

Résultats — Le traitement a pu être achevé chez 20 des 23 malades (87%). Il n'y a eu qu'un seul arrêt de traitement pour toxicité digestive et aucun pour toxicité hématologique. La tolérance du schéma LV5FU2 associé à une radiothérapie a été excellente : une toxicité digestive grade 3 ou 4, une neutropénie grade 3 (4,3 %) et aucun décès pour cause de toxicité.

Conclusion — La tolérance de l'association LV5FU2-radiothérapie paraît meilleure que celle du schéma nord-américain utilisant le FUOL Mayo Clinic. Ces résultats méritent d'être pris en compte dans l'élaboration des futurs essais de radiothérapie chimio adjuvante dans les cancers gastriques.

Introduction

Poor prognosis is still the rule for patients with adenocarcinoma of the stomach or the gastroesophageal junction. Five-year survival rates are in the 5% to 20% range [1]. After curative

resection, 40% to 65% of patients have locoregional recurrence involving the tumor bed, the anastomosis or lymph nodes. Postoperative treatments have been shown to be ineffective [2, 3].

A multicenter study conducted in North America and reported by MacDonald et al. [4] in 2001 showed significant improvement in overall and relapse-free survival in patients given postoperative chemoradiotherapy in comparison with patients treated by surgery alone. While encouraging, these results must be balanced against the insufficient nodal dissection and the high rate of toxic effects (54% grade 3 and 4 hematologic toxicity and 33% grade 3 and 4 gastrointestinal toxicity) in

Reprints : J.F. SEITZ, Service d'Hépatogastroentérologie, Unité d'Oncologie Digestive, CHU Timone, 264 Rue Saint Pierre, 13385 Marseille Cedex 5.
E-mail : jseitz@mail.ap-hm.fr

patients treated with the Mayo Clinic FU5OL chemotherapy regimen. This regimen has been progressively abandoned in Europe, particularly for patients with metastatic colorectal cancer. Regimens using continuous infusion of 5FU, for example the LV5FU2 regimen, are preferred because of the lesser toxicity for an equivalent antitumor effect [5]. The regimen has been subsequently simplified to limit hematologic toxicity [6].

The purpose of this retrospective study was to evaluate tolerance to adjuvant chemoradiotherapy after resection for gastric adenocarcinoma in patients given the simplified LV5FU2 regimen instead of the FU5OL Mayo Clinic regimen.

Patients and method

Inclusion criteria

This was a retrospective study conducted in four French centers (Marseille, Paris, Reims, Lyon). Patients treated between January 2000 and August 2002 for histologically proven resectable non-metastatic stage II or III adenocarcinoma of the stomach or the gastroesophageal junction were included.

There were 23 patients (19 men and 4 women) in the study group. Demographic and clinical features are summarized in table I. Mean age was 63 years (range: 38-79). General health status was satisfactory (WHO = 2) in 21 of the 23 patients.

Subtotal gastrectomy was performed in nine patients and extended total gastrectomy in 14. An exclusive abdominal approach was used for all patients. Macroscopically and microscopically complete resection (R0) was achieved in 16 patients, macroscopically complete resection but with invaded surgical margins (R1) in three patients, and macroscopically incomplete resection (R2) in four patients. We retained the R1

and R2 patients as well as the R0 patients for analysis since the aim of the study was to evaluate treatment tolerance and not its efficacy. Nodal dissection was performed: D0 (N = 8 patients), D1 (N = 12 patients), D2 (N = 2 patients).

The UICC TNM classification, as revised in 1997 [7], was also applied: 21 patients had T3 or T4 tumors and nodal invasion (generally N1) was found in 22.

Postoperative treatment

All patients were given postoperative chemotherapy using the simplified LV5FU2 regimen: 2-hr infusion of leucovorin 200 mg/m² on day 1 followed by a 400 mg/m² bolus of 5FU on day 1, then a continuous infusion of 5FU 2400 mg/m² over 46 hr. Cycles were repeated every 14 days.

Nineteen patients (group 1) were given a chemotherapy regimen similar to the one used by MacDonald et al. [4]: chemotherapy before radiotherapy (2 to 4 cycles of simplified LV5FU2), then three cycles during radiotherapy (weeks 1, 3 and 5), and finally four cycles after radiotherapy.

Four patients treated in one center (group 2) were given radiotherapy and chemotherapy concomitantly (3 simplified LV5FU2 cycles during the radiation protocol in weeks 1, 3 and 5) but were not given chemotherapy before or after radiotherapy. Since the objective was to evaluate tolerance to the chemoradiotherapy combination, we retained for analysis all 23 patients, also reporting separately results for the 19 patients in group 1.

Radiation dose was 45 Gy per week delivered to the tumor bed and regional nodes in five 1.8 Gy fractions (19 patients in group 1). For patients with R1 or R2 resection, the radiotherapist determined whether a complementary dose of 5 or 10 Gy was delivered to the macroscopically or microscopically suspect area. The preradiotherapy work-up included a simulation scan to identify the operative bed, the residual gastric tissue and the anastomosis, as well as neighboring organs at risk (kidney, liver, spinal cord). Dosimetry was established with 3D dedicated software. The nodal areas to be included were selected individually depending on the localization of the gastric tumor. The celiac region was included in all cases. Beam parameters were determined by virtual simulation using scan slices taken in the treatment position. 25 MeV beams were delivered by a particle accelerator using the routine 3-door anterior, right and left lateral entry configuration. Protection was fashioned individually or using a multilaminar collimator.

Clinical data (weight, WHO status, gastrointestinal tolerance), and laboratory results (mainly hematologic tolerance) were noted every 15 days.

Results

Treatment

Among the 23 patients given chemoradiotherapy, 20 (87%) completed the scheduled treatment cycles. Time from surgery to onset of the chemotherapy protocol was 43 days on average (range: 21-71); time from surgery to onset of radiotherapy was 79 days on average (range: 40-180).

Treatment was interrupted in three patients, due to worsening general status and asthenia in one, tumor progression in one, and grade 3 gastrointestinal toxicity in one. The radiotherapy protocol had not been completed in the first two patients. The third had received the entire radiation dose. Only one interruption was definitely treatment-related.

There were no deaths during treatment.

Toxicity

Tolerance to the LV5FU2 regimen combined with postoperative radiotherapy in the 23 patients (summarized in table II) was good.

Grade 3 or 4 gastrointestinal toxicity was observed in one patient (4.3%). Other toxic events were grade 1 or 2 nausea (56.5%), grade 1 or 2 diarrhea (21.7%), and grade 1 or 2 mucositis (13%).

Table I. Patient and tumor characteristics.
Caractéristiques des malades et de la tumeur.

Number of patients = 23	N (%)
Mean age (years)	63.3
Age range (years)	38-79
Male gender	19 (82.6)
WHO = 1	14 (60.8)
Tumor class (T of TNM)	
- T2	2 (8.7)
- T3	17 (73.9)
- T4	4 (17.4)
Number of invaded nodes	
0 (N0)	1 (4.3)
1-3 (N1)	4 (17.4)
4-6 (N1)	5 (21.7)
7-15 (N2)	8 (34.7)
> 15 (N3)	5 (21.7)
Localization of the primary tumor	
- antrum	13 (56.5)
- body	5 (21.7)
- gastroesophageal junction	5 (21.7)
- pangastric	2 (8.7)

Table II. – Hematologic and gastrointestinal toxicity of chemoradiotherapy (maximal toxicity per patient).
Toxicité digestive et hématologique de l'association LV5FU2-radiothérapie, évaluée en toxicité maximum par patient.

Gastrointestinal toxicity	Grade 1-2 (%)	Grade 3-4 (%)
- Nausea	13 (56.5)	0 (0)
- Vomiting	3 (13)	0 (0)
- Diarrhea	5 (21.7)	1 (4.3)
- Mucositis	3 (13)	0 (0)
Hematologic toxicity	Grade 1-2 (%)	Grade 3-4 (%)
- Neutropenia	4 (17.4)	1 (4.3)
- Anemia	9 (39.1)	0 (0)
- Thrombopenia	0 (0)	0 (0)
- Neutropenia + fever	1 (4.3)	0 (0)

Hematologic toxicity included grade 3 or 4 event (fever with neutropenia) in one patient (4.3%), grade 1 or 2 neutropenia (17.4%), and grade 1 or 2 anemia (39%).

The WHO performance score remained stable during the postoperative treatment in 20 patients and worsened by one point in three patients (table I). Weight loss was noted in 18 patients (3-20% body weight) and was greater than 10% of body weight in six of them. Body weight remained unchanged in two patients and three patients gained weight.

There were no toxicity-related deaths.

Among the 19 patients in group 1 (who received the entire intended chemoradiotherapy sequence), treatment was interrupted early in two patients (10.5%); for tumor progression in one and for grade 3 gastrointestinal toxicity in one. We also noted fever and neutropenia in one patient (5.2%), and other toxic events included grade 1 or 2 nausea (58%), grade 1 or 2 diarrhea (26%), grade 1 or 2 mucositis (15%), grade 1 or 2 neutropenia (15%), and grade 1 or 2 anemia (4%).

Discussion

The overall prognosis of adenocarcinoma of the stomach or the gastroesophageal junction has not improved over the last decade. Locoregional relapse is frequent in operated patients despite use of different adjuvant treatments. Postoperative chemotherapy trials have not demonstrated efficacy in improving survival [8]. Although the clinical impression is that postoperative treatment does provide some benefit, several meta-analyses on adjuvant chemotherapy have not been able to demonstrate its efficacy [9, 10]. One phase III radiotherapy trial has shown a significant improvement in survival after preoperative radiation in patients with cancer of the gastroesophageal junction [11]. However, a British study which included a large number of patients was unable to demonstrate any benefit from postoperative radiotherapy [12].

Overall, the low 5-year survival rate, the high rate of relapse, and the results of these different therapeutic trials do not allow the conclusion that adjuvant treatment can be beneficial for patients with gastric cancer.

The study published by MacDonald et al. in the *New England Journal of Medicine*, was the first multicentre prospective randomized trial conducted in a large number of patients demonstrating a large significant beneficial effect of adjuvant treatment [4].

Between August 1991 and July 1998, the authors included 603 patients with non-metastatic adenocarcinoma of the stomach or the gastroesophageal junction who had undergone macroscopically and microscopically complete resection (R0). Among these patients, 556 with satisfactory general health (WHO ≤ 2), no major organ failure, and sufficient oral or enteral caloric intake ($> 1500 \text{ kcal/d}$) were randomized to two treatment arms: surgery alone ($N = 275$) and surgery with postoperative chemoradiotherapy ($N = 281$). The two groups were comparable: 100% of patients had a high risk of relapse (T3/T4 and/or N+) and 85% were N+; 20% had a tumor of the gastroesophageal junction. Adjuvant treatment, initiated between the 27th and 48th post-operative day, used the Mayo Clinic FUOL regimen: five cycles delivered every 28 days. The first cycle began 5 days before radiotherapy (d1-d5) with 425 mg/m²/d 5FU and 20 mg/m²/d leucovorin. The following two cycles, given during radiotherapy, used a lower dose: 4-day cycle (400 mg/m²/d 5FU) during the first four days of radiotherapy and 3-day cycle during the last three days of radiotherapy; finally, 28 days after the end of the radiotherapy, two complete 5-day cycles were delivered 28 days apart. Radiotherapy began on day 29 of the first chemotherapy cycle and delivered 45 Gy in 25 fractions over five weeks. Radiation was delivered to the operative bed and regional nodes. The entire chemoradiotherapy regimen was completed by 64% of patients and was the cause of grade 3 or 4 toxicity due to hematologic or gastrointestinal events in 54% and 33% of patients, respectively. Treatment had to be interrupted because of toxicity in 17% of patients. Finally, three patients (1%) died from the toxic effects of the treatment (pulmonary fibrosis, heart failure, sepsis). Surgically, D2 dissection was recommended, however considering the number of reported node resections reported this was achieved in only 10% of patients. D1 dissection was performed in 36% of the patients and less extensive dissection, termed D0, was performed in the majority (54%). The type of nodal dissection was not found to have any influence on the beneficial effect of postoperative treatment. The authors thus generalized their conclusions. At a median of 5 years follow-up, the 3-year survival was significantly better in the chemoradiotherapy arm (50%) compared with the surgery alone arm (41%, $P = 0.05$). Median survival was 36 months versus 27 months, respectively. Relapse-free survival was 30 months in the chemoradiotherapy arm versus 19 months in the surgery alone arm ($P < 0.001$). Globally, the reduction in the relative risk of relapse was 33%. The risk of death was reduced by 26%. In terms of the favorable effect of treatment, there was no difference in treatment arms for gender, ethnic origin, tumor localization or type of nodal dissection.

Table III. – Comparison of results between the original MacDonald regimen and as modified in the present study.
Comparaison des résultats entre Mac Donald + original + et + modifié +.

	MacDonald [4]	modified MacDonald
Number of patients	273	23
Time from surgery to chemotherapy in days (range)	NA * (27-48)	42.8 (21-71)
Time from surgery to radiotherapy in days (range)	NA (50-76)	79.6 (40-180)
% treatment interruption	34	13.04 (3/23)
% interruption for toxicity	17	8.6 (2/23)
Grade 3-4 gastrointestinal toxicity (%)	89 (33)	1 (4.3)
Grade 3-4 hematologic toxicity (PMN ^b) (%)	149 (54)	1 (4.3)

* NA: data not available

^b polymorphonuclear neutrophils

The authors concluded that the chemoradiotherapy combination after curative resection of adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction significantly improves overall and relapse-free survival, irrespective of the type of nodal dissection.

Two criticisms could be formulated concerning this trial. First, the insufficiency of the nodal dissection, which was less than D1 in the majority of patients (54%), might explain the positive results, as if the chemoradiotherapy simply palliated insufficient surgery. Multivariate analysis did not however show any difference in outcome as a function of nodal dissection. The second criticism concerns the high rate of toxicity reported with this combination. Despite this risk, the MacDonald regimen is the option proposed for postoperative chemoradiotherapy in many centers. In their recommendations for therapeutic management of gastrointestinal cancer, the FFCD (Federation of French-speaking Gastrointestinal Cancer Specialists) proposed this adjuvant treatment whenever nodal dissection is insufficient (less than 15 nodes examined) or for T3 or N+ tumors in young well-informed subjects, irrespective of the quality of the nodal dissection [13].

The question is whether the use of another chemotherapy regimen would be able to reduce the high rate of grade 3-4 hematologic or gastrointestinal toxic events and improve compliance. In Europe, the Mayo Clinic FUFOL protocol has been progressively replaced by protocols using less toxic continuous 5FU infusion protocols which appear to be more effective for the treatment of metastatic colorectal cancer [5, 6]. It was demonstrated in a French trial including 448 patients with metastatic colorectal cancer, that the LV5FU2 regimen is superior to the Mayo Clinic low-dose 5FU/leucovorin protocol, in terms of objective response (33% versus 14%, P = 0.0004) and in terms of progression-free survival (median 28 weeks versus 22 weeks, P = 0.012). Furthermore, this regimen appears to be less toxic [5]. The better tolerance to LV5FU2 regimen was demonstrated when it was used as an adjuvant in a trial including 905 patients [14]. The regimen was later modified to further improve tolerance [6].

This better tolerance to the simplified LV5FU2 protocol led our four groups to use it instead of the Mayo Clinic protocol in an adjuvant setting in the treatment of gastric cancer. We thus compared retrospectively tolerance in our patients with gastric adenocarcinoma given adjuvant chemoradiotherapy with that reported by MacDonald in similar patients given the Mayo Clinic FUFOL regimen.

Our results demonstrate that tolerance was excellent in patients given the simplified LV5FU2 regimen in association with radiotherapy: 20/23 patients (87%) were able to complete the treatment protocol, compared with 66% in the study by MacDonald et al. [4]. We only had one patient who developed grade 3 or 4 gastrointestinal toxicity compared with 33% of the patients in the MacDonald trial. We also had only one patient with a grade 3 or 4 hematologic toxic event (4.3%), compared with 54% of the patients in the North American trial. Three patients (13%) did not terminate their treatment in our study versus 34% in the study by MacDonald et al. [4]. We had two treatment interruptions related to toxicity (8.7%), one for asthenia and one for severe gastrointestinal toxicity, versus 17% in the previous trial (table III). Nevertheless, one must remain prudent when comparing these results because the time to administration of chemotherapy after surgery was long in some of our patients and because of the lack of standard inclusion criteria in this retrospective analysis.

In conclusion, after gastrectomy, patients tolerate well the simplified LV5FU2 plus radiotherapy combination. If postoperative chemoradiotherapy improves overall and progression-free survival of patients with cancer of the stomach or gastroesophageal junction, the chemotherapy protocol must be optimized to improve tolerance, particularly with the simplified LV5FU2 regimen which may replace the Mayo Clinic FUFOL regimen. These results should be taken into consideration when elaborating future therapeutic trials for adjuvant chemoradiotherapy in gastric cancer patients.

REFERENCES

- Kelsen DP. Adjuvant and neoadjuvant therapy for gastric cancer. *Semin Oncol* 1996;23:379-89.
- Hermans J, Bonenkamp JJ, Boon MC, Bunt AM, Ohyama S, Sasako M, et al. Adjuvant therapy after curative resection for gastric cancer: meta-analysis of randomized trials. *J Clin Oncol* 1993;11:1441-7.
- Earle CC, Marin JA. Adjuvant chemotherapy after curative resection for gastric cancer in non-Asian patients: revisiting a meta-analysis of randomised trials. *Eur J Cancer* 1999;35:1059-64.
- Macdonald JS, Smalley SR, Benedetti J, Hundahl SA, Estes NC, Stemmermann GN, et al. Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction. *N Engl J Med* 2001;345:725-30.
- de Gramont A, Bosset JP, Milan C, Rougier P, Bouche O, Etienne PL, et al. Randomized trial comparing monthly low-dose leucovorin and fluorouracil bolus with bimonthly high-dose leucovorin and fluorour-

Postoperative chemoradiotherapy for gastric cancer

- acil bolus plus continuous infusion for advanced colorectal cancer: a French intergroup study. *J Clin Oncol* 1997;15:808-15.
6. Tournigand C, de Gramont A, Louvet C, André T, Carola E, Gilles-Amar V, et al. A simplified bi-monthly regimen with leucovorin (LV) and 5-fluorouracil (5FU) for metastatic colorectal cancer (MCRC) (abstract). *Proc Am Soc Clin Oncol* 1998;17:274.
 7. Sobin LH, Wittekind CH. International Union Against Cancer (UICC). TNM classification of malignant tumors. 5th ed. New York: John Wiley & Sons, 1997.
 8. Serlin O, Wolkoff JS, Amadeo JM, Keehn RJ. Use of 5-fluorodeoxyuridine (FUDR) as an adjuvant to the surgical management of carcinoma of the stomach. *Cancer* 1969;24:223-8.
 9. Pignon JP, Ducreux M, Rougier P. Meta-analysis of adjuvant chemotherapy in gastric cancer: a critical reappraisal. *J Clin Oncol* 1994; 12:877-8.
 10. Mari E, Floriani I, Tinazzi A, Buda A, Belfiglio M, Valentini M, et al. Efficacy of adjuvant chemotherapy after curative resection for gastric cancer: a meta-analysis of published randomised trials. A study of the GISCAD (Gruppo Italiano per lo Studio dei Carcinomi dell'Apparato Digerente). *Ann Oncol* 2000;11:837-43.
 11. Zhang ZX, Gu XZ, Yin WB, Huang GJ, Zhang DW, Zhang RG. Randomized clinical trial on the combination of preoperative irradiation and surgery in the treatment of adenocarcinoma of gastric cardia (AGC)—report on 370 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;42:929-34.
 12. Alum WH, Hallissey MT, Ward LC, Hockey MS. A controlled, prospective, randomised trial of adjuvant chemotherapy or radiotherapy in resectable gastric cancer: interim report. British Stomach Cancer Group. *Br J Cancer* 1989;60:739-44.
 13. Recommandations de la Fédération Francophone de Cancérologie Digestive (FFCD). Que faire devant un cancer digestif en 2003? *Gastrenterol Clin Biol* 2002;26:1140-64.
 14. André T, Colin P, Louvet C, et al. Toxicity report of a phase III trial (GERCOR C 96.1) comparing bimonthly LV5FU2 to monthly 5FU-leucovorin high dose (LV HD) in malades with Dukes B and C colon cancer (abstract). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2000;19:256.

4.3.1.3. Discussion de l'article 2

Nos résultats ont montré, sur cette série de 23 patients, l'excellente tolérance et la faisabilité du schéma LV5FU2 simplifié associé à une radiothérapie de 45 grays chez des patients *a priori* non particulièrement sélectionnés.

La tolérance et la faisabilité de l'association LV5FU2 simplifiée et radiothérapie paraissait meilleure que celle du schéma nord-américain utilisant le FU5FU Mayo Clinic. Vingt patients sur 23 (soit 87%) ont terminé leur traitement, contre 66% dans l'essai de Mac Donald et al. Nous n'avons observé qu'une seule toxicité digestive grade 3 ou 4, contre 33% dans l'essai de Mac Donald *et al*, ainsi qu'une seule toxicité hématologique de grade 3 ou 4 (soit 4,3%) contre 54% dans l'essai américain. Aucun décès toxique n'était à déplorer. Trois patients (soit 13%) ont interrompu leur traitement contre 34% dans l'essai de Mac Donald *et al*. Par ailleurs, le seuil minimum recommandé des 15 ganglions était atteint chez 65% des patients et le nombre moyen de ganglions examinés était de 17.

Cependant, l'absence de standardisation des patients inclus et le caractère rétrospectif de notre étude nous incite à rester prudents quant aux résultats. Bien que le niveau de preuve soit faible, il ne nous paraît pas réaliste de confirmer ces résultats dans un essai randomisé de phase III qui demanderait l'inclusion de trop nombreux patients.

Même s'il ne s'agit que d'une série rétrospective, cette étude a le mérite de confirmer l'excellente tolérance de l'association LV5FU2-radiothérapie, validant ainsi l'option déjà proposée dans les recommandations de la FFCD en 2002 [27]. Ces résultats méritent aussi d'être pris en compte dans l'élaboration des futurs essais de chimio-radiothérapie en indication pré-opératoire (néo-adjuvante) ou post-opératoire (adjuvante) dans les cancers gastriques.

4.4. Traitements palliatifs

4.4.1. Association acide folinique et 5FU bolus au cisplatine

4.4.1.1. Introduction

Dans les années 1990, l’association synergique du 5FU et du cisplatine était largement utilisée selon le schéma FUP dans les cancers gastriques, mais aussi oesophagiens et pancréatiques. L’activité de cette association était bien documentée en phase II avec des taux de réponse objective d’environ 40%, mais des médianes de survie globale de moins de 10 mois et une tolérance médiocre [53, 54]. L’intérêt de la modulation du 5FU bolus par l’acide folinique avait été largement rapporté par Machover *et al.* dans les cancers coliques mais aussi dans les cancers gastriques [78]. Il était attrayant de substituer le 5FU continu du schéma FUP par du 5FU bolus modulé par de l’acide folinique. Chez 27 patients, l’association FUFOOL et cisplatine était bien tolérée avec un taux de réponse objective de 52%. Ces résultats justifiaient une évaluation dans un essai multicentrique [79].

En 1995, la FFCD initiait une étude multicentrique randomisée de phase II comparant 5FU, acide-L-folinique et cisplatine (FUFOOL-P) *versus* 5FU continu-cisplatine (FUP) dans les carcinomes métastatiques de l’œsophage, de l’estomac et du pancréas. L’objectif principal était de détecter une diminution d’au moins 15% des taux de toxicité grade 3-4 dans le bras FUFOOL-P avec une différence de moins de 15% des taux de réponse objective entre les deux bras. Avec les risques d’erreur α unilatéral = 0,05 et β =0,20, un effectif de 116 patients par bras était requis. Une stratification était prévue notamment sur la localisation du cancer primitif.

Nous avons participé à la conception, à la rédaction, à la réalisation et à l’analyse des données de cet essai.

4.4.1.2. Article 3

Nous avons contribué à la rédaction de l’article qui a été soumis en février 2005 à *Cancer*.

Final Results of a Randomised Trial Comparing 5-Fluorouracil in Continuous Infusion and Cisplatin versus Leucovorin, Bolus 5-Fluorouracil and Cisplatin in Metastatic Gastric, Pancreatic and Oesophageal Cancer (FFCD 9404 trial)

J. Duffour¹, O. Bouché², Ph . Rougier³, C. Milan⁴, L. Bedenne⁵, J.F. Seitz⁶, H. Lacroix⁷, J.L. Legoux⁸, M. Ducreux³, D. Vetter⁹, J.L. Raoul¹⁰, E. François¹¹, R. Mackiewicz¹², M. Ychou.¹

¹CRLC Val d'Aurelle-Paul Lamarque, 34298 Montpellier

²CHU Robert Debré, Reims

³Institut Gustave Roussy, Villejuif

⁴FFCD Dijon

⁵Hôpital Bocage, Dijon

⁶Institut Paoli-Calmettes, Marseille

⁷Hôpital Hôtel-Dieu Nantes

⁸CHU Pessac

⁹CHU Hôpital Civil, Strasbourg

¹⁰Centre Eugène Marquis Rennes

¹¹Centre Antoine Lacassagne Nice

¹²Centre Hépato-Gastroentérologie Valence

ABSTRACT

Background: The objective of the present study is to compare the safety and efficacy of FP (5-Fluorouracil (5-FU) combined with cisplatin), an effective regimen in advanced oesophageal, gastric and pancreatic cancers, with FLP (modulation of 5-FU by folinic acid or leucovorin (LV) and cisplatin), tested successfully in a previous phase II study with a good tolerance in advanced gastric cancers, as a first line chemotherapy in patients with advanced oesophageal cancers, gastric, and pancreatic carcinomas.

Patients and methods: 232 patients with measurable lesions were randomised to receive in the first cycle either FP (arm A: 5-FU 800 mg/m²/d in continuous infusion 5 days and cisplatin 100 mg/m² on day 1 or 2), or FLP (arm B: LV, 100 mg/m²/d in bolus 5 days, followed by 5-FU 350 mg/m²/d in 1 h infusion 5 days and cisplatin 100 mg/m² on day 1 or 2). In case of no grade 3-4 haematological and diarrhoea toxicity, the dose of 5-FU was increased to 1000 mg/m²/d and 400 mg/m²/d in the two arms respectively, for the following cycles until disease progression.

Results: Tolerance remained acceptable and comparable in the two arms (maximum toxicity of 78.4% in arm A vs 69.6% in arm B, p = 0.17) except for the severe grade 3-4 mucositis, which was lower in arm B (4.5 vs 16.4% p< 0.009). Efficacy in terms of tumor response (p=0.59 adjusted on the tumor) and survival, was similar in the two arms, showing an objective response rate (ORR) (after external review) of 18.6% (95% confidence interval (CI) 11.4-25.8%) in the arm A vs 15% (95% CI 8.5-21.6%) in the arm B, an overall median survival of 24 weeks in the arm A vs 24.7 in the arm B (p=0.83) and a progression-free median survival of 12.4 weeks vs 12.1 in arms A and B respectively, (p=0.91). ORR observed in oesophageal location (36.8%) was promising.

Conclusions: Considering the comparable efficacy of the two regimens, and both the better tolerance and convenience of the FLP regimen, this latter combination could replace FP when appropriate (especially in oesophageal location).

Key words: gastric, oesophageal, pancreatic carcinoma, cisplatin, fluorouracil

INTRODUCTION

Oesophageal, gastric and pancreatic cancers remain frequent digestive carcinomas, and are among the main causes of cancer death worldwide.

At the metastatic stage, the prognosis is very poor in most studies. In term of response rate the situation seems better in oesophageal carcinoma than in pancreatic cancer. Previous studies showed that the response rate is often around 50 % in phase II studies ^{1, 2, 3} for the former whereas the best response rate are no more than 10 to 20 % for the latter. The combination of 5-fluorouracil (5-FU) in continuous infusion with cisplatin (FP) is widely used in these three locations, in metastatic cases as well as in locally advanced cancers, sometimes with external radiation.

The synergistic activity of this combination has been demonstrated in both experimental models ⁴ and clinical studies ⁵

In metastatic gastric adenocarcinoma, the FP regimen has been well documented in three large phase II trials ^{6 7 8} and yielded overall response rate of 41%, 43% and 43%, with median survival times of 10.6, 9 and 7 months respectively.

In advanced pancreatic carcinoma, the same FP regimen has been explored in a monocentric phase II study. The response rate was 26.5 % with a median survival of 7 months ⁹. At the time when our study was started, this FP schedule was evaluated in two phase III trials, one in advanced gastric cancer and another in advanced pancreatic cancer. ^{10, 11}

On the other hand, the modulation of 5-FU with folinic acid has been widely documented in various gastro-intestinal clinical studies ^{12 13}; moreover two studies have tested with encouraging results the combination of leucovorin, 5-FU and cisplatin in head and neck cancers ^{14 15}.

We had previously described the results of the association of leucovorin and 5-FU (Mayo Clinic regimen) combined with cisplatin (FLP) in 27 evaluable patients with metastatic gastric cancer; this FLP regimen using leucovorin 200 mg/m²/d (given as a short infusion of 15 minutes) followed by 5-FU 400 mg/m²/d for 5 days (given as a 1 hour infusion) with Cisplatin 100 mg/m² on day 2, obtained a response rate of 51,8 % (CI 95 %, 33-70,6 %) and a median survival of 11 months with a very low overall toxicity (Ychou M 1996)¹⁶. These results seemed very comparable in terms of efficacy to those reported above with FP regimen using 5-FU 800 to 1000 mg/m²/d for 5 days with cisplatin 100 mg/m²/d on day 2 in the same metastatic gastric cancer patients⁶⁻⁸, with a better tolerance profile.

Based on this background, the Fédération Francophone de Cancérologie Digestive (FFCD) conducted a randomised phase II trial, to compare the safety (primary objective) and clinical efficacy and quality of life (secondary objectives) of FLP vs FP as a first line chemotherapy in patients with metastatic oesophageal, gastric and pancreatic carcinoma – three cancers prone to show a positive response to these molecules.

PATIENTS AND METHODS

Patient selection

The eligibility criteria were as follows : histologically proven carcinoma of the oesophagus, the stomach or the pancreas, with a measurable metastatic disease ($\geq 15\text{mm}$) and without indication of radiotherapy and/or surgery ; no prior chemotherapy for metastatic disease and, in case of adjuvant chemotherapy, no regimen containing cisplatin ; age ≤ 75 years and World Health Organization (WHO) performance status < 2 ; adequate baseline organ function, defined as

neutrophile count $\geq 1500/\text{mm}^3$, platelet count $\geq 100.000/\text{mm}^3$ and creatinine level $< 1,25$ normal level ; in case of patient older than 70 years and/or creatinine level between 1 and 1,25 normal limit, creatinine clearance had to be more than 60 ml/mm ; no severe uncontrolled co-morbidities, no brain metastases and written informed consent approved by the local Ethical Committee was given by all the participants before they entered the study.

STRATIFICATION AND RANDOMISATION

Patients were stratified according to institution, performance status (WHO 0 versus 1), type of primary tumor (oesophageal adenocarcinoma, versus oesophageal squamous cell carcinoma, versus gastric adenocarcinoma, versus pancreatic adenocarcinoma) and prior adjuvant chemotherapy. They were then randomly assigned to receive either FP regimen (arm A) or FLP regimen (arm B), by the FFCD data centre Dijon, France, using the minimization technique.

Treatment

- *Treatment A* : FP regimen consisted of 5-FU at a dose of $800 \text{ mg/m}^2/\text{d}$ in continuous infusion for 5 consecutive days and cisplatin at 100 mg/m^2 in a one hour perfusion, given on day 1 or day 2. .

- *Treatment B* : FLP regimen consisted of leucovorin at a dose of $100 \text{ mg/m}^2/\text{d}$ in bolus for 5 consecutive days, followed by 5-FU at $350 \text{ mg/m}^2/\text{d}$ in a one hour infusion from day 1 to day 5 and cisplatin at 100 mg/m^2 given on day 1 or day 2. The cycles were repeated every 28 days whatever the treatment.

In case of no grade 3-4 (WHO grading) haematological and diarrhoea toxicity at the first cycle, the dose of 5-FU was increased for the following cycles at $1000 \text{ mg/m}^2/\text{d}$ in arm A and 400 mg/m^2 in arm B.

Treatment was continued until the disease progression in all patients and doses were adapted to the toxicity: a reduction of 25% was planned in case of haematological and/or digestive toxicity greater or equal to grade 3.during the interval between two cycles. Cycles were delayed until toxicity levels normalized. In the FLP arm, cisplatin could be stopped if renal, neurological or otological toxicity precluded further administration. The protocol treatment was stopped for tumor progression, unacceptable toxicity or at patient request.

Pretreatment evaluation, follow-up and response evaluation

Baseline evaluation included a complete medical history and physical examination, the usual biological tests, ECG, chest x-ray and computed tomographic (CT) scan of the measurable metastatic lesions. The patients were monitored before each cycle of chemotherapy, including assessment of clinical toxicities, blood cell count, serum chemistry, physical examinations and quality of life (QOL) assessment according to Spitzer's index (1981). Hospitalization durations were noted during and after the treatment. Between the first and the second cycle, blood cell count was performed every week, so as to increase the dose of 5-FU at the second cycle.

Toxicities were evaluated and graded according to WHO criteria. Tumor response was assessed by CT scan every two cycles of chemotherapy (every two months) in both arms and at the end of the treatment. After completion of the treatment, the patients with tumor response or stable disease were evaluated every two months until documented disease progression. WHO criteria were used to define the response and the response duration. CT Scans were performed four weeks later to confirm the response. All the CT Scans of tumor responses had to be available so that they could be centrally reviewed by an external panel of radiologists.

STATISTICAL CONSIDERATIONS

The aim of this study was to detect a difference of at least 15% (20 to 5%) in grade 3-4 toxicity (better tolerance expected in the FLP group) while observing a difference of less than 15% in the objective response rate (ORR) between the two regimens.

The study was designed so as to require 116 patients per arm to provide at least 80% power in a one-sided test (with a α risk of 5%). After one year of recruitment, an independent committee was able to stop the trial in case of too severe toxicity.

The Mantel-Haenszel test was used to compare toxicity and responses between arms, using stratification on tumor location. Progression free survival and overall survival were calculated using the Kaplan-Meier method.

The log-rank test was used to identify the prognostic factors and the Cox proportional hazard model was used for all multivariate analyses. All analyses were based on the intent-to-treat principle.

RESULTS

From April 1995 to April 1998, 232 patients with metastatic oesophageal, gastric or pancreatic carcinoma from 28 institutions (classified in three classes according to their size) were randomized. Six patients were ineligible (3 %), four because of incorrect histology, one was not metastatic (liver angioma) and one had previously been treated with cisplatin.

The patient characteristics are listed in Table 1. The two arms (113 patients per arm) were well balanced for the main characteristics: age, sex, prior adjuvant chemotherapy, performance status, location of primary tumor, number of

metastatic sites and chronology of metastases. The repartition of primary tumor was as follow: 19 squamous cell carcinoma of the oesophagus, 19 oesophageal adenocarcinoma, 91 gastric and 97 pancreatic adenocarcinomas. Most of the patients (98%) had never received prior adjuvant chemotherapy.

Toxicity and dose-intensity

There were ten protocol violations: four patients received FP treatment in place of FLP, one patient (allocated in the arm B) started FP regimen and then continued FLP regimen and five patients were treated with additional radiotherapy (a tongue cancer, discovered 10 days after the inclusion, received radiotherapy). Two hundred twenty-three patients were assessable for treatment description and toxicity. The median number of cycles before progression was 3 (SE=0.3) in the arm A (range 1-12) and 3 (SE=0.2) in the arm B (range 1-11) and a total of 387 and 412 cycles were administered in the arm A and B respectively.

Toxicities were assessed for the first cycle and then for the whole range of cycles before progression: overall grade 3-4 toxic events are listed in Table 2. Overall, 78.4 % and 69.6% of the patients respectively treated by FP and FLP regimen experienced WHO grade 3-4 toxic reactions ($p=0.17$). Haematological toxicity was very similar in the two groups. The major toxicity was neutropenia (FP = 35.1 % and FLP = 33.0 %). Although severe anaemia was more marked in the arm B (24.1% vs 15.3%), there was no significant difference between the two groups, especially in the first cycle (6.3% in the two arms). The occurrence of Nausea/Vomiting was common with the use of high dose cisplatin and was not statistically different between the two groups (arm A = 25.2 %, arm B = 33.0 %). The only significantly different toxicity between the two arms was mucositis, with 16.2 % of the patients with grade 3-4 in the arm A versus 4.5 % in the arm

B ($p = 0,009$). In spite of the use of cisplatin, nephrotoxicity and hearing loss were very mild whatever the arm and serious ototoxicity showed minor differences (not statistically significant) between the two arms (0.9% in arm B vs 1.8% in arm A).

The toxicity profile was assessed according to the type of primary tumor: compared with the other sites (oesophageal adenocarcinoma, squamous cell carcinoma or pancreatic adenocarcinoma), patients with gastric cancer developed the greatest grade 3-4 toxicities (81.4% vs respectively 57.9%, 72.2% and 70.5% $p = 0.04$). Severe haematological toxicity (60.4% whose 53.8% of neutropenia) was very high in this location, compared with the other sites (31.6% and 26.3% in oesophageal adenocarcinoma, 33.3% and 11.1% in squamous cell carcinoma and 36.8% and 21.1% in pancreatic location respectively $p=0.0003$ and $p=0.0001$). Severe digestive toxicity occurred for 41.1% of the patients with pancreatic cancers, 21.1% with oesophageal adenocarcinoma, 22.2% with squamous cell carcinoma and 34.1% with gastric cancer ($p=0.10$).

These adverse effects were responsible for treatment interruptions in 11.5% of the cycles in arm A and 15.9% of the cycles in arm B. The occurrence of treatment interruption due to toxicity was very similar in the three sites (10.5%, 11.1% and 11.5% of cycles in oesophageal adenocarcinoma, squamous cell carcinomas and pancreatic cancer respectively); patients with gastric cancer stopped their chemotherapy because of toxicity in 17.6% of cycles.

There were six toxic deaths: two in the arm A and four in the arm B. Two were due to neutropenic sepsis (arm B), two due to renal failure (one in the arm A and one in the arm B), one due to severe diarrhoea (arm B) and one due to ischemic attack (arm A, in a patient with predisposing factors).

Administration delays were necessary in 22.5% of the cycles (arm A) and 25% of the cycles (arm B). The duration of the delay was similar in the two arms: less than or equal to 3 days in 9.6% of the cycles in the arm A vs 10.1% in the arm B, between 4 and 7 days in 9.0% of the cycles in the arm A vs 11.2% in the arm B, greater or equal to 15 days in 1.6% and 1.2% of the cycles in arms A and B respectively. Delays greater than 15 days were only reported in patients with oesophageal adenocarcinoma and gastric cancer (3.9% and 3.1% of the cycles respectively).

The median doses of 5-FU and cisplatin received before progression, were respectively 831 and 95.7 mg/m²/d in the arm A which represent a dose intensity of 89% and 95.7% and 361.5 and 96.8 mg/m²/d in the arm B i.e a dose intensity of 94.3% and 96.8% respectively.

RESPONSE RATE

The overall responses to treatment for all 226 eligible patients (after expert review) are presented in Table 3 (per arm) and 4 (per location). The objective response rate, initially assessed by investigators, was identical in the two groups (20.4%). It remained quite similar after external review 18.6% (95% confidence interval (CI) 11.4-25.8) in the arm A, not significantly different from 15% (95% CI 8.5-21.6) in the arm B, (p= 0.59).

The objective responses observed in patients were 7/19 (36.8%) with oesophageal adenocarcinoma, 4/19 (21%) with oesophageal squamous cell carcinoma, 18/91 (19.8%) with gastric cancer and 9/97 (9.3%) with pancreatic cancer.

The median duration of objective response was 23.9 weeks (SE =9.3) in the arm A, not significantly different from 24 weeks (SE = 4.3) in the arm B (p = 0.51).

Median duration of response was similar ($p = 0.22$) in the different sites of primary tumor: 27.7 weeks (SE = 32.3) in oesophageal adenocarcinoma, 16.4 weeks (SE = 11.5) in oesophageal squamous cell carcinoma, 24.0 weeks (SE = 6.2) in gastric cancer and 22.8 weeks (SE = 6.2) in pancreatic carcinoma.

SURVIVAL

Median overall survivals were 24 (SE = 3.6) weeks with FP and 24.7 (SE = 3.6) weeks with FLP and were not statistically different ($p = 0.83$). The one and two year survival rates were 21.5 % (SE = 3.9) and 6.7 % (SE = 2.5) respectively in the arm A and 17.3 % (SE = 3.6) and 2.8 % (SE = 1.9) in the arm B.

Considering the survival according to the location of the primary tumor, median overall survival was worst (16.6 weeks, SE = 2.1) for pancreatic carcinoma than for oesophageal adenocarcinoma (31.3 weeks, SE = 1.9), oesophageal squamous cell carcinoma (20.6 weeks, SE = 1.1) and gastric cancer (39.7 weeks, SE = 4.1).

Univariate analysis is shown in Table 5. The only statistically significant predictors of survival were tumor location ($p < 10^{-4}$) and performance status ($p = 0.0013$). The number of metastatic sites was not a statistically significant factor, but there was a trend towards better survival ($p = 0.062$) when the disease was not very extensive. Survival in the treatment groups was compared after adjustment for these prognostic factors: the FLP regimen was not superior to the FP regimen in terms of survival ($p = 0.28$) and the main factors correlated with poor survival were the location of primary tumor in pancreas ($p = 0.0002$) and the age of the patients ($p = 0.045$) (Table 6).

Considering the median progression free survival, the two regimens did not differ significantly, 12.4 (SE=2.6) and 12.1 (SE=2.6) weeks respectively with FP and FLP ($p=0.91$). The one and two year survival rates were 9.4% (SE=2.8) and

3.5% (SE=1.8) respectively in the FP arm and 5.3% (SE=2.1) and 1.2 % (SE=1.1) in the FLP arm. As observed above, the progression free survival was worst ($p=0.002$) for the pancreatic carcinoma (median survival time of 8.6 weeks (SE=4.2), than for the other locations: 16 weeks (SE = 4.3) for oesophageal adenocarcinoma, 13.4 weeks, (SE = 3.4) for oesophageal squamous cell carcinoma and 20 weeks, (SE 3.6) for gastric cancer.

QUALITY OF LIFE AND HOSPITAL STAY

Quality of life (QOL) has been fairly well assessed until the sixth cycle (48 weeks) as questionnaire filling rates during the first six cycles were by increasing order: 97.9%, 100%, 86.7%, 90.0%, 80.9% and 78.4%. During this period, there was no difference in Spitzer's scores between the two arms (Table 7). From the seventh cycle, global QOL data were available for only 34.3% of the patients; therefore they could not be analysed due to insufficient numbers.

The mean duration of hospital stay (during or after treatment) was not statistically different between the two arms: 38.3 days SE=2.8 in the arm A compared to 35.2 days (SE=0.6) in the arm B, ($p=0.24$). When converted to days per month of life, the mean duration remained similar: 8.1 days (SE= 0.7) for arm A and 7.4 days (SE = 0.6) for arm B, ($p= 0.42$). The total duration of hospital stay was shorter in pancreas location (29.8 days, SE= 2.3) than in oesophageal adenocarcinoma (42.5 days, SE= 7.5), oesophageal squamous cell carcinoma (36.2 days, SE=5.0) and gastric cancer (43.0 days, SE=3.1), but this difference was no longer observed when duration of hospital stay was converted to days per month of life (7.3 days, SE=1.6) in oesophageal adenocarcinoma, (7.5 days, SE=1.5) in oesophageal squamous cell carcinoma, (7.3 days, SE=0.7) in gastric cancer and (8.3 days, SE=0.7) in pancreatic location.

DISCUSSION

The primary objective of this phase II randomized study was to compare the tolerance between FLP and FP regimen in metastatic oesophageal, gastric and pancreatic carcinoma. The overall safety of these chemotherapies is very similar to most previous studies, (grade 3-4 neutropenia and digestive toxicity occurred in respectively and approximately 30% and 20% of the patients with gastric and pancreatic cancers^{7, 9-11, 17}. Toxicity observed in oesophageal neoplasms was mainly mucositis and myelosuppression in respectively 30 and 40% of the patients.

Even if maximum severe toxicity was comparable in the two arms, mild and particularly severe mucositis was statistically lower with FLP regimen; this could be explained by the duration of the injection (one hour infusion instead of classical five minute 5-FU injection) in this arm. Other worst toxicities (particularly neutropenia and digestive toxicities) are in the range reported by Vanhoefer *et al.* with FUP regimen in gastric cancer (respectively 35% and 32%).¹⁰

Toxic deaths were more frequent in the arm B, but concerned a few patients (4 vs 2), therefore they cannot be taken into account in interpreting the data. Gastric cancers were associated with the highest toxicity, which is common in this location.

Regarding the efficacy in terms of response, survival, quality of life and hospital stays (which represent secondary objectives), no significant differences were found between the FP and FLP regimens. Our study confirms the activity of the combination Cisplatin-5-FU in the oesophageal adenocarcinoma location, in terms of response rate (37%), which is slightly better than the 33% observed by

Ilson's phase II study ³. This efficacy, albeit real, is less significant in metastatic squamous cell oesophageal cancer ¹⁸.

Concerning gastric location, the efficacy in terms of response rate observed in this trial (19.8%) is lower than those reported in previous phase II non randomized studies using the same regimens; these showed response rates ranging from 41% to 52% ^{6-8, 16}. This can be due to a more selected population included in these phase II non-randomized trials. By contrast, the response rate reported in our trial concerns a non-selected population, coming from a great number of centers (including non-specialized ones). However, this response rate is far from the one reported by Kim in a phase III trial (51%) ⁵ (non confirmed by external review) but equivalent to the one (20%) recently reported by Vanhoefer ¹⁰ using FUP compared with FAMTX and ELF regimens. Recently, a slightly better response rate (27%) was obtained by Bouché ¹⁹ in this condition with a combination LV5FU2-cisplatinum. In terms of survival, the overall median survival of 40 weeks in our trial is in the same range as that obtained by previous studies (9-11 months) and it is better than the 7.2 months reported by Vanhoefer.

As for pancreatic location, efficacy of FP or/and FLP (with an overall response rate of 9.3% and a median overall survival of 116 days) is rather disappointing but similar to that reported in a trial conducted by the French anticancer center ¹¹ testing continuous 5-FU (1000 mg/m²/day for 5 days) plus cisplatin (100 mg/m²) (FUP) one day vs 5-FU (500 mg/m²/day for 5 days): this study showed a slight advantage for the FUP protocol compared with FU, with a response rate of 12% and 112 days of median survival.

The quality of life data showed no differences between the study arms during the first six cycles; this is consistent with the similar duration of hospital stays reported in the two arms.

More recent combinations of 5-FU plus leucovorin plus cisplatin using a bimonthly schedule (LV5FU2 original or simplified combined with cisplatin) in unresectable pancreatic cancers have been carried out. They have yielded more encouraging results both in terms of toxicity (9% of patients with grade 4 and 31% of patients with grade 3) and in terms of efficacy (response rate of 29% and overall survival of 9 months)²⁰ for this type of cancer considered to be among the most chemoresistant. However these good results concerned a phase II study (including only 35 patients), which probably overestimates the efficacy of the treatment.

In pancreatic cancers gemcitabine is now widely used but has never been compared to a combination of 5-FU CDDP in a randomised trial, even if tolerance to gemcitabine was shown to be more favourable in two reports^{21, 22}.

In conclusion, FLP and FP regimens have comparable antitumour efficacy in terms of tumor response, progression-free survival and overall survival, with limited clinical activity in advanced pancreatic and gastric cancers and relative efficacy in oesophageal adenocarcinoma and squamous cell carcinoma. This regimen could be tested in phase III with new drug combinations in patients with metastatic oesophageal or gastric cancers. The slight advantage of FLP regimen concerning tolerance especially regarding the lower incidence of mucositis toxicity, combined with shorter administration of the 5-FU (1 hour/d for 5 days instead of 5 days of continuous infusion) is fairly good; this suggests that FLP could favourably replace FP regimen every time the combination with radiotherapy is not indicated.

Table 1 : Patient characteristics

	Arm A (FP) n	(%)	Arm B (FLP) n	(%)	p
Overall	113	(100)	113	(100)	
Sex					
• Male	90	(79.6)	83	(73.5)	0.27
• Female	23	(20.4)	30	(26.5)	
Age (Years)					
• Mean (SE)	59.8 (0.9)		60.6 (0.9)		0.51
• Median (SE)	61.0 (0.9)		62.0 (1.1)		
• Range	38-75		41-76		
Prior adjuvant					
• No	111	(98.2)	111	(98.2)	1.00
• Yes	2	(1.8)	2	(1.8)	
WHO performance status					
• 0	32	(28.3)	34	(30.1)	0.57
• 1	81	(71.7)	78	(69.0)	
• 2	0	(0.0)	1	(0.9)	
Primary Tumor					
• Oesophageal adenocarcinoma	10	(8.8)	9	(8.0)	0.99
• Oesophageal SCC*	9	(8.0)	10	(8.8)	
• Gastric carcinoma	45	(39.8)	46	(40.7)	
• Pancreatic carcinoma	49	(43.4)	48	(42.5)	
Site of Metastases					
• Liver	89	(78.8)	90	(79.6)	0.87
• Adenopathy	62	(54.9)	50	(44.2)	0.11
• Lung	24	(21.2)	13	(11.5)	0.05
• Peritoneal	12	(10.6)	15	(13.3)	0.54
• Other	23	(20.3)	16	(14.2)	0.81
Nb of sites of metastases					
• 1	47	(41.6)	54	(47.8)	0.28
• 2 and > 2	66	(58.4)	59	(52.2)	
Chronology of metastases					
• Synchrones	84	(74.3)	90	(79.6)	0.34
• Metachrones	29	(25.7)	23	(20.4)	
Size of institution **					
• Big	55	48.7	54	47.8	0.95
• Medium	32	28.3	31	27.4	
• Small	26	23.0	28	24.8	

*SCC : squamous cell carcinoma

**Size of institution: Big: \geq 16 inclusions; Medium: 7-15 inclusions; Small: \leq 6 inclusions

Table 2 : Worst toxicities WHO grade 3-4 by patient according to the arm

Toxicity	Arm A (FP) (n = 111)		Arm B (FLP) (n = 112)		P*
	grade 3 (%)	grade 4 (%)	grade 3 (%)	grade 4 (%)	
Leukopenia	10.8	2.7	12.5	3.6	0.067
Neutropenia	19.8	15.3	18.8	14.3	0.93
Thrombocytopenia	6.3	0.9	6.3	3.6	0.59
Anemia	11.7	3.6	21.4	2.7	0.13
Infection	3.6	0.9	5.4	1.8	0.56
Mucositis	12.6	3.6	3.6	0.9	0.009
Nausea/Vomiting	22.5	2.7	30.4	2.7	0.26
Diarrhoea	7.2	0.9	8.9	2.7	0.48
Renal	0.9	0.0	0.0	0.0	0.99
Cardiac	0.9	0.0	2.7	0.0	0.61
Neurologic	4.5	2.7	3.6	4.5	0.99
Alopecia	1.8	0.0	0.0	0.0	0.48
Ototoxicity	1.8	0.0	0.9	0.0	0.99
Maximum toxicity	45.0	33.3	37.5	32.1	0.17

* Mantel-Haenszel test comparing grade 3-4 toxicities between arms with stratification on the primary tumor location

Table 3 : overall objective responses rates (after expert review) according to the arm

Response	Arm A (FP) (n = 113)		Arm B (FLP) (n = 113)	
	No of patients	%	No of patients	%
Complete responses	2	1.8	2	1.8
Partial responses	19	16.8	15	13.3
Overall response	21	18.6	17	15.0
95% CI		[11.4-25.8]		[8.5-21.6]
Stable disease	29	25.7	28	24.8
Progressive disease	63	55.8	68	60.2

Table 4 : overall response rate according to location of the primary tumor

	Oesophageal adenocarcinoma (n = 19)		Oesophageal SCC (n = 19)		Gastric carcinoma (n = 91)		Pancreatic carcinoma (n = 97)	
Response	No of patients	%	No of patients	%	No of patients	%	No of patients	%
Complete response	1	5.3	0	0	2	2.2	1	1.0
Partial response	6	31.6	4	21.0	16	17.6	8	8.2
Overall response	7	36.8	4	21.0	18	19.8	9	9,3
95% CI	[15.2-58.5]		[2.7-39.4]		[11.6-28.0]		[3.5-15.1]	
Stable disease	4	21.1	4	21.1	28	30.8	21	21.6
Progressive disease	8	42.1	11	57.9	45	49.4	67	69.1

SCC: Squamous cell carcinoma

Table 5 : Survival according to patient characteristics : univariate analysis

Characteristic	No of patients	Percentage alive at 1 year (SE)	Median Survival (weeks) (SE)	P value
Number of sites of metastases				
• 1	101	22.3 (4.2)	22.9 (3.6)	0.062
• 2	87	20.8 (4.4)	27.6 (4.0)	
• > 2	38	8.2 (4.5)	21.7 (5.2)	
WHO performance status				
• 0	66	23.5 (5.3)	35.1 (5.6)	0.0013
• 1-2	160	17.7 (3.1)	20.1 (2.1)	
Age				
• < 55 years	62	28.6 (5.8)	24.0 (4.5)	0.35
• 55-64 years	80	16.9 (4.3)	25.6 (4.8)	
• > 64 years	84	14.9 (3.9)	22.9 (3.3)	
Sex				
• Male	173	18.4 (3.0)	24.0 (2.7)	0.29
• Female	53	22.8 (5.9)	27.4 (6.8)	
Chemotherapy				
• FP	113	21.5 (3.9)	24.0 (3.6)	0.83
• FLP	113	17.3 (3.6)	24.7 (3.6)	
Location of Primary Tumor				
• Oesophageal adenocarcinoma	19	22.3 (9.8)	31.3 (1.9)	< 10 ⁻⁴
• Oesophageal SCC	19	10.5 (7.0)	20.6 (1.1)	
• gastric carcinoma	91	31.5 (5.0)	39.7 (4.1)	
• Pancreatic carcinoma	97	9.3 (3.0)	16.6 (2.1)	
Lymph nodes				
• No	114	16.1(3.5)	20.1(1.9)	0.014
• Yes	112	22.7(4.0)	27.9(3.7)	

SCC : Squamous cell carcinoma

Table 6 :Survival data : Multivariate analysis

Variable	Relative risk of death	95 % CI	P Value
Chemotherapy			
• FP	1		0.28
• FLP	1.17	0.88 – 1.54	
Primary tumor			
• Gastric carcinoma	1		
• Oesophageal adenocarcinoma	0.97	0.55 – 1.68	0.0002
• Oesophageal SCC	1.67	0.98 – 2.83	
• Pancreatic carcinoma	2.07	1.46 – 2.95	
Age			
• < 55 years	1		0.045
• 55-64 years	1.35	0.94-1.93	
• > 64 years	1.56	1.09-2.24	
WHO Performance status			
• 0	1		0.072
• 1-2	1.32	0.97 – 1.80	

SCC: squamous cell

Table 7 : Quality of life analysis

Cycle range	Arm	No of patients	Mean Spitzer's score	SE	p value
1	Arm A	95	7.64	0.18	0.71
	Arm B	91	7.74	0.18	
2	Arm A	78	7.86	0.18	0.81
	Arm B	77	7.79	0.23	
3	Arm A	53	8.26	0.23	0.69
	Arm B	45	8.40	0.24	
4	Arm A	39	8.64	0.28	0.37
	Arm B	42	8.31	0.24	
5	Arm A	28	8.71	0.23	0.34
	Arm B	27	8.33	0.32	
6	Arm A	22	8.59	0.27	0.28
	Arm B	18	7.94	0.53	

1. De Besi P, Sileni VC, Salvagno L, Tremolada C, Cartei G, Fosser V, et al. Phase II study of cisplatin, 5-FU, and allopurinol in advanced esophageal cancer. *Cancer Treat Rep* 1986;70(7):909-10.
2. Stahl M, Wilke H, Meyer HJ, Preusser P, Berns T, Fink U, et al. 5-Fluorouracil, folinic acid, etoposide and cisplatin chemotherapy for locally advanced or metastatic carcinoma of the oesophagus. *Eur J Cancer* 1994;30A(3):325-8.
3. Ilson DH, Sirott M, Saltz L, Heelan R, Huang Y, Keresztes R, et al. A phase II trial of interferon alpha-2A, 5-fluorouracil, and cisplatin in patients with advanced esophageal carcinoma. *Cancer* 1995;75(9):2197-202.
4. Etienne MC, Bernard S, Fischel JL, Formento P, Gioanni J, Santini J, et al. Dose reduction without loss of efficacy for 5-fluorouracil and cisplatin combined with folinic acid. In vitro study on human head and neck carcinoma cell lines. *Br J Cancer* 1991;63(3):372-7.
5. Kim NK, Park YS, Heo DS, Suh C, Kim SY, Park KC, et al. A phase III randomized study of 5-fluorouracil and cisplatin versus 5-fluorouracil, doxorubicin, and mitomycin C versus 5-fluorouracil alone in the treatment of advanced gastric cancer. *Cancer* 1993;71(12):3813-8.
6. Lacave AJ, Baron FJ, Anton LM, Estrada E, De Sande LM, Palacio I, et al. Combination chemotherapy with cisplatin and 5-fluorouracil 5-day infusion in the therapy of advanced gastric cancer: a phase II trial. *Ann Oncol* 1991;2(10):751-4.
7. Rougier P, Ducreux M, Mahjoubi M, Pignon JP, Bellefqih S, Oliveira J, et al. Efficacy of combined 5-fluorouracil and cisplatin in advanced gastric carcinomas. A phase II trial with prognostic factor analysis. *Eur J Cancer* 1994;30A(9):1263-9.
8. Ohtsu A, Shimada Y, Yoshida S, Saito H, Seki S, Morise K, et al. Phase II study of protracted infusional 5-fluorouracil combined with cisplatin for advanced gastric cancer: report from the Japan Clinical Oncology Group (JCOG). *Eur J Cancer* 1994;30A(14):2091-3.
9. Rougier P, Zarba JJ, Ducreux M, Basile M, Pignon JP, Mahjoubi M, et al. Phase II study of cisplatin and 120-hour continuous infusion of 5-fluorouracil in patients with advanced pancreatic adenocarcinoma. *Ann Oncol* 1993;4(4):333-6.
10. Vanhoefer U, Rougier P, Wilke H, Ducreux MP, Lacave AJ, Van Cutsem E, et al. Final results of a randomized phase III trial of sequential high-dose methotrexate, fluorouracil, and doxorubicin versus etoposide, leucovorin, and fluorouracil versus infusional fluorouracil and cisplatin in advanced gastric cancer: A trial of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Gastrointestinal Tract Cancer Cooperative Group. *J Clin Oncol* 2000;18(14):2648-57.
11. Ducreux M, Rougier P, Pignon JP, Douillard JY, Seitz JF, Bugat R, et al. A randomised trial comparing 5-FU with 5-FU plus cisplatin in advanced pancreatic carcinoma. *Ann Oncol* 2002;13(8):1185-91.
12. Machover D, Goldschmidt E, Chollet P, Metzger G, Zittoun J, Marquet J, et al. Treatment of advanced colorectal and gastric adenocarcinomas with 5-fluorouracil and high-dose folinic acid. *J Clin Oncol* 1986;4(5):685-96.
13. Poon MA, O'Connell MJ, Wieand HS, Krook JE, Gerstner JB, Tscherter LK, et al. Biochemical modulation of fluorouracil with leucovorin: confirmatory evidence of improved therapeutic efficacy in advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol* 1991;9(11):1967-72.
14. Dreyfuss AI, Clark JR, Wright JE, Norris CM, Jr., Busse PM, Lucarini JW, et al. Continuous infusion high-dose leucovorin with 5-fluorouracil and cisplatin for

- untreated stage IV carcinoma of the head and neck. *Ann Intern Med* 1990;112(3):167-72.
15. Loeffler TM, Lindemann J, Luckhaupt H, Rose KG, Hausamen TU. Chemotherapy of advanced and relapsed squamous cell cancer of the head and neck with split-dose cisplatin (DDP), 5-fluorouracil (Fura) and leucovorin (CF). *Adv Exp Med Biol* 1988;244:267-73.
 16. Ychou M, Astre C, Rouanet P, Fabre JM, Saint-Aubert B, Domergue J, et al. A phase II study of 5-fluorouracil, leucovorin and cisplatin (FLP) for metastatic gastric cancer. *Eur J Cancer* 1996;32A(11):1933-7.
 17. Andre T, Lotz JP, Bouleuc C, Azzouzi K, Houry S, Hannoun L, et al. Phase II trial of 5-fluorouracil, leucovorin and cisplatin for treatment of advanced pancreatic adenocarcinoma. *Ann Oncol* 1996;7(2):173-8.
 18. Bleiberg H, Conroy T, Paillot B, Lacave AJ, Blijham G, Jacob JH, et al. Randomised phase II study of cisplatin and 5-fluorouracil (5-FU) versus cisplatin alone in advanced squamous cell oesophageal cancer. *Eur J Cancer* 1997;33(8):1216-20.
 19. Bouche O, Raoul JL, Bonnetain F, Giovannini M, Etienne PL, Lledo G, et al. Randomized multicenter phase II trial of a biweekly regimen of fluorouracil and leucovorin (LV5FU2), LV5FU2 plus cisplatin, or LV5FU2 plus irinotecan in patients with previously untreated metastatic gastric cancer: a Federation Francophone de Cancerologie Digestive Group Study--FFCD 9803. *J Clin Oncol* 2004;22(21):4319-28.
 20. Taieb J, Lecomte T, Ezenfis J, Artru P, Mitry E, Boige V, et al. [5-FU, folinic acid and cisplatin (LV5FU2-P) for unresectable pancreatic cancer]. *Gastroenterol Clin Biol* 2002;26(6-7):605-9.
 21. Philip PA, Zalupska MM, Vaitkevicius VK, Arlauskas P, Chaplen R, Heilbrun LK, et al. Phase II study of gemcitabine and cisplatin in the treatment of patients with advanced pancreatic carcinoma. *Cancer* 2001;92(3):569-77.
 22. Colucci G, Giuliani F, Gebbia V, Biglietto M, Rabitti P, Uomo G, et al. Gemcitabine alone or with cisplatin for the treatment of patients with locally advanced and/or metastatic pancreatic carcinoma: a prospective, randomized phase III study of the Gruppo Oncologia dell'Italia Meridionale. *Cancer* 2002;94(4):902-10.

4.4.1.3. Discussion de l'article 3

Même si le taux global de toxicité sévère était similaire dans les deux bras, notre étude montrait une fréquence moindre des mucites de grade 3 ou 4 avec le schéma FUFOL-P (*4,5 versus 16,4% ; p< 0,009*). Ce résultat était surprenant car dans la littérature la mucite était une toxicité plus fréquemment observée lors d'administration bolus que continue [65]. Cette donnée inattendue pourrait être expliquée par la durée d'administration du 5FU en bolus qui était d'1 heure et non de 5 minutes comme dans le protocole classique.

Parmi les 232 patients inclus, 91 étaient porteurs d'une tumeur gastrique métastatique. Les toxicités étaient plus fréquentes dans les cancers gastriques par rapport aux cancers oesophagiens ou pancréatiques. Comme pour l'effectif global, les résultats du sous-groupe gastrique étaient comparables entre les 2 bras en termes de taux de réponse objective, de survie globale et sans progression, de qualité de vie et de durée d'hospitalisation. Dans cet essai de phase II randomisé multicentrique l'efficacité en terme de taux de réponse (20%) était similaire à celle rapportée en phase III [51], mais décevante par rapport aux essais de phase II non randomisés [53, 54, 79]. Cette différence pourrait être expliquée par le biais de sélection spécifique des essais de phase II pauci-centriques. La survie médiane de 10 mois était conforme aux résultats des autres études de phase II de la littérature.

Compte tenu de l'efficacité comparable, de la meilleure tolérance et surtout de la plus grande simplicité du schéma FUFOL-P, il était logique de proposer de substituer le 5FU continu par le FUFOL bolus. Cette conclusion est devenue discutable compte tenu de modifications récentes des pratiques. D'une part, le schéma FUP a été simplifié grâce à l'utilisation d'infuseur ou de pompe portable autorisant une administration ambulatoire du 5FU continu. D'autre part, le FUFOL a été peu à peu abandonné en Europe au profit de protocoles utilisant l'association 5FU en bolus et en perfusion continu ; le schéma LV5FU2 a démontré sa moindre toxicité et sa plus grande efficacité antitumorale dans le cancer colorectal métastatique [65].

C'est pourquoi nous avons proposé d'évaluer cette séquence thérapeutique dénommée LV5FU2. Les résultats de cette étude sont l'objet de l'article suivant (**article 4**).

4.4.2. Administration du 5FU selon une nouvelle cinétique plus ou moins associée à cisplatine ou irinotécan

4.4.2.1.Introduction

Suite aux résultats de l'essai précédent (**article 3**), en l'absence de standard thérapeutique incontesté et compte tenu du nouveau schéma d'administration du 5FU ayant en pratique supplanté le FUFOL ou le FU continu sur 5 jours, il nous est apparu souhaitable de passer par un essai phase II multibras de sélection avant d'activer un essai phase III nécessitant des centaines de patients.

L'utilité du cisplatine en terme de rapport efficacité-tolérance restant controversée, il y avait donc la place pour un essai de phase II multicentrique appréciant l'apport réel de l'association du cisplatine au meilleur schéma de 5FU-acide folinique (LV5FU2). L'activité de l'irinotécan étant prometteuse en monothérapie et son association au 5FU active et peu毒ique dans d'autres cancers, il était logique d'évaluer LV5FU2-irinotécan (IRIFU2) dans les cancers gastriques.

Nous avons choisi d'évaluer ces trois associations chimiothérapeutiques en première ligne dans les adénocarcinomes gastriques ou du cardia métastatiques dans un essai randomisé multicentrique de phase II pour sélectionner le meilleur bras pour un essai de phase III. Avec un risque $\alpha= 0,05$ et un risque $\beta= 0,10$, l'étude était planifiée en trois étapes à 9, 25, et 45 patients par bras avec arrêt si réponse objective < 20% ou > 40% (méthodologie de Ensign Minimax). L'objectif principal était de sélectionner le traitement le plus actif en terme de taux de réponse objective (évaluation en phase III si plus de 30%). Les objectifs secondaires étaient l'évaluation des durées de survie sans progression et globale, de la tolérance, de la durée d'hospitalisation et de la qualité de vie.

En tant qu'investigateur principal, nous avons mis en place et coordonné l'essai FFCD 9803 de phase II qui a été activé en 1999. Le promoteur de cet essai était le CHU de Reims.

4.4.2.2.Article 4

Nous avons été le rédacteur principal de l'article qui a été publié en novembre 2004 dans *Journal of Clinical Oncology*.

Randomized Multicenter Phase II Trial of a Biweekly Regimen of Fluorouracil and Leucovorin (LV5FU2), LV5FU2 Plus Cisplatin, or LV5FU2 Plus Irinotecan in Patients With Previously Untreated Metastatic Gastric Cancer: A Fédération Francophone de Cancérologie Digestive Group Study—FFCD 9803

From the Centre Hospitalier Universitaire de Reims, Reims; Centre Eugène Marquis, Renne; Equipe M204 Inserm 106; Centre Hospitalier Universitaire de Dijon; and Fédération Francophone de Cancérologie Digestive, Faculté de Médecine, Dijon; Institut Paoli Calmette, and Hôpital La Timone Assistance Publique Hôpitaux de Marseille, Marseille, Clinique Radiologique Américaine, Saint Brieuc; Clinique Saint Jean, Lyon; Centre Hospitalier Universitaire de Caen, Caen; Centre Hospitalier de La Rochelle, La Rochelle; Centre Paul Papin, Angers; Centre Hospitalier Universitaire Ambroise Paré Assistance Publique Hôpitaux de Paris, Boulogne; Centre Hospitalier Universitaire de Nantes, Nantes; and Centre Alexis Vautrin, Nancy, France.

Submitted January 22, 2004; accepted August 1, 2004.

Supported by grants from Aventis, Baxter, and the Association pour la Recherche Contre le Cancer.

Presented in part at the 39th Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology, Chicago, IL, May 31-June 3, 2003.

Authors' disclosures of potential conflicts of interest are found at the end of this article.

Address reprint requests to Olivier Bouché, MD, Service d'Hépato-Gastroentérologie, Centre Hospitalier Universitaire Robert Debré, Avenue du Général Koenig, F-93092 Reims Cedex, France; e-mail: obouche@chu-reims.fr.

© 2004 by American Society of Clinical Oncology

0732-183X/04/2221-4319\$20.00
DOI: 10.1200/JCO.2004.01.140

ABSTRACT

Purpose

To determine the efficacy and safety of a biweekly regimen of leucovorin (LV) plus fluorouracil (FU) alone or in combination with cisplatin or irinotecan in patients with previously untreated metastatic gastric adenocarcinoma and to select the best arm for a phase III study.

Patients and Methods

One hundred thirty-six patients (two were ineligible) were enrolled onto the randomized multicenter phase II trial. Patients received LV 200 mg/m² (2-hour infusion) followed by FU 400 mg/m² (bolus) and FU 600 mg/m² (22-hour continuous infusion) on days 1 and 2 every 14 days (LV5FU2; arm A); LV5FU2 plus cisplatin 50 mg/m² (1-hour infusion) on day 1 or 2 (arm B); or LV5FU2 plus irinotecan 180 mg/m² (2-hour infusion) on day 1 (arm C).

Results

The overall response rates, which were confirmed by an independent expert panel, were 13% (95% CI, 3.4% to 23.3%), 27% (95% CI, 14.1% to 40.4%), and 40% (95% CI, 25.7% to 54.3%) for arms A, B, and C, respectively. Median progression-free survival and overall survival times were 3.2 months (95% CI, 1.8 to 4.6 months) and 6.8 months (95% CI, 2.6 to 11.1 months) with LV5FU2, respectively; 4.9 months (95% CI, 3.5 to 6.3 months) and 9.5 months (95% CI, 6.9 to 12.2 months) with LV5FU2-cisplatin, respectively; and 6.9 months (95% CI, 5.5 to 8.3 months) and 11.3 months (95% CI, 9.3 to 13.3 months) with LV5FU2-irinotecan, respectively.

Conclusion

Of the three regimens tested, the combination of LV5FU2-irinotecan is the most promising and will be assessed in a phase III trial.

J Clin Oncol 22:4319-4328. © 2004 by American Society of Clinical Oncology

INTRODUCTION

Although the incidence of gastric cancer has decreased in most western countries, it remains a significant problem in global health terms and is the second most common cause of cancer mortality worldwide.¹ Surgery is

the only potentially curative treatment for localized gastric cancer, but most cases present at an advanced stage. The prognosis for the disease is extremely poor, with overall 5-year survival rates ranging from 10% to 15% in the United States and most developed countries.²

The efficacy of chemotherapy with palliative intent compared with supportive care alone is now widely accepted.³ Studies showed the benefit of combination regimens, such as fluorouracil (FU), doxorubicin, and methotrexate (FAMTX)^{4,5} or etoposide, leucovorin (LV), and FU (ELF),⁶ over best supportive care.^{7,9} Other combination regimens investigated include epirubicin, cisplatin, and infusional FU (ECF) and 5-day infusional FU plus cisplatin (FUP).^{4,6} The survival advantage is small, however, and no internationally accepted standard regimen has emerged.¹⁰

ECF is one standard regimen and is associated with median survival times of around 9 months.^{11,12} Infusional FU plus cisplatin is another standard treatment that is active, but it failed to demonstrate its superiority over FU monotherapy or other combination regimens in three randomized studies.^{6,13-15} Although the current regimens yield overall response rates (ORR) of up to 51%,¹⁵ the median survival time in patients with advanced disease remains consistently below 10 months.^{6,11,12}

An important issue in patients with gastric cancer is toxicity. The elderly patient population cannot tolerate aggressive combination chemotherapy. The anthracycline-containing regimens can be particularly toxic.¹⁶

FU is one of the most effective and widely used drugs in the treatment of advanced gastric cancer, and it forms part of all the current reference regimens. FU monotherapy, a standard treatment in Japan, is associated with a response rate of approximately 20%, manageable toxicity,¹⁷ and overall survival (OS) times of between 5 and approximately 7 months in phase III randomized studies.^{14,15,18} The modulation of FU by LV has generally enhanced antitumor efficacy (ORR, 22% to 48%) and produced some complete responses (5% to 9%).¹⁹⁻²² The biweekly FU and LV regimen (LV5FU2), which is popular in Europe,^{20,23} combined with low-dose cisplatin was less toxic than FUP in a retrospective study,²⁴ and therefore, LV5FU2 was chosen as the reference FU regimen in this study.

There is a clear need for more convenient and active new agents and regimens. Irinotecan is a new cytotoxic agent with promising activity in combination with FU in gastrointestinal cancers.²⁵⁻²⁷ Irinotecan monotherapy is active in patients with gastric cancer, with response rates in phase II trials of 14% to 23%.²⁸⁻³¹ The drug is also active when administered with FU-LV, a combination that yields response rates of 21% to 29% and OS times of 6.4 to 7.6 months.^{27,32,33} Irinotecan plus cisplatin is another active combination with response rates of 27% to 58% and an OS time of 9.0 months.³⁴⁻³⁶

Therefore, a multicenter randomized phase II study was conducted to compare LV5FU2 administered alone or in combination with cisplatin or irinotecan in patients with previously untreated metastatic gastric or cardia adenocarcinoma. The aim of the study was to select the best regimen for comparison with a reference treatment in a future phase

III trial. The end points were ORR, progression-free survival (PFS), OS, safety, duration of hospital stay, and quality of life (QOL).

PATIENTS AND METHODS

Patients

The study conformed to the principles of the Declaration of Helsinki and Good Clinical Practice guidelines. The protocol was reviewed and approved by the Ethics Review Committee of Champagne Ardennes (Reims, France). All patients provided written informed consent before inclusion in the trial. Eligible patients had histologically proven metastatic gastric or cardia adenocarcinoma without limitis, at least one measurable metastatic lesion located outside a previously irradiated area and measuring more than 15 mm in diameter, no symptomatic brain metastases, an age between 18 and 75 years, and a WHO performance status ≤ 2 with a life expectancy of more than 2 months. Adjuvant chemotherapy without cisplatin or irinotecan was allowed if completed at least 6 months before randomization. Prior radiotherapy was allowed if completed more than 4 weeks before randomization. All patients had adequate hematologic (neutrophils $\geq 1.5 \times 10^9/L$ and platelets $\geq 100 \times 10^9/L$), hepatic (bilirubin $\leq 25 \mu\text{mol}/L$ and AST and ALT $\leq 5 \times$ the upper normal limit), renal (creatinine $\leq 135 \mu\text{mol}/L$ and no contraindication to hyperhydration), and cardiac function. The main exclusion criteria were chronic diarrhea, prior enteropathy, or extensive intestinal resection.

Study Design and Randomization

The study was an open-label, multicenter, phase II, randomized trial with three treatment arms. After obtaining informed consent, eligible patients were registered at the Fédération Francophone de Cancérologie-Digestive center and randomized with stratification by institution, tumor site (cardia v other localization), prior adjuvant chemotherapy (yes v no), and WHO performance status (0-1 v 2).

Chemotherapy Administration and Dose Adjustments

Patients assigned to the LV5FU2 arm (arm A) received LV 200 mg/m² intravenous (IV) over 2 hours followed by FU 400 mg/m² IV bolus then FU 600 mg/m² continuous infusion over 22 hours on days 1 and 2, repeated every 14 days (one cycle = 15 days). No systematic prophylactic premedication was administered. Patients assigned to the LV5FU2-cisplatin arm (arm B) received cisplatin 50 mg/m² IV over 1 hour on day 1 or 2 with LV5FU2 (one cycle = 15 days). Prophylactic medication consisted of IV antiemetics (setrons) and methylprednisolone 120 mg 10 minutes before cisplatin administration, hydration (1 L over 3 hours before and after cisplatin), oral antiemetics, and corticosteroids from days 2 to 5. Patients assigned to the LV5FU2-irinotecan arm (arm C) received irinotecan 180 mg/m² IV over 90 minutes on day 1 with LV5FU2 and no systematic prophylactic premedication (one cycle = 15 days).

Treatment was continued for at least four cycles or until disease progression, unacceptable toxicity, patient refusal, or physician decision. In the event of toxicity (WHO), the following dose reductions and treatment delays were planned. In cases of insufficient hematologic function (neutrophil count $< 1.5 \times 10^9/L$ and platelet count $< 100 \times 10^9/L$) on day 14 of any cycle, treatment was delayed for up to 14 days. If recovery did not occur at this point, the treatment was discontinued. Any FU dose

LVSFU2 Regimens in Metastatic Gastric Cancer

reductions were only applied to the continuous infusion. For grade 3 to 4 gastrointestinal toxicities, thrombocytopenia, and neutropenia, there were 25% FU, cisplatin, and irinotecan dose reductions. For grade 2 or greater cardiotoxicity, FU treatment was discontinued. Cisplatin administration was delayed if creatinine levels were more than 135 $\mu\text{mol/L}$, and irinotecan administration was delayed if bilirubin levels were more than 25 $\mu\text{mol/L}$. Patients showing a complete response received treatment for up to 1 year.

Study Evaluations

In the 4 weeks preceding treatment, patients underwent a chest x-ray and a computed tomography scan of the abdomen and of all measurable and assessable sites. In the week preceding treatment, patients underwent a complete medical history evaluation, a physical examination, a QOL evaluation, and an ECG. Baseline biologic analyses (blood cell count, serum creatinine, bilirubin, AST, ALT, lactate dehydrogenase, and alkaline phosphatase) were measured at baseline and before each cycle of chemotherapy. QOL evaluations were carried out every 2 months.

All adverse events were graded using the WHO toxicity criteria.³⁷ Planned tumor evaluations were carried out every four cycles during therapy with the appropriate clinical and radiologic examinations and confirmation of responses by further radiologic examinations within 4 weeks. All objective tumor responses and cases of disease stabilization were reviewed retrospectively by an external expert committee. PFS was calculated from the date of randomization to either the date of first progression, the date of the last assessment in the absence of progression if the patient was alive, the date of death from any cause, or the date of last contact. In patients with subsequent complete surgical resection, PFS was measured from the time of randomization to the date of documentation of progression after surgery. OS was measured from the date of randomization until death from any cause.

QOL

Patients were requested to complete the European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire C30 (QLQ-C30) before randomization and every 2 months thereafter.³⁸ Completed questionnaires were scored according to guidelines provided by the European Organization for Research and Treatment of Cancer.³⁹ The questionnaire comprises a global QOL scale, five functional scales (physical, role, cognitive, emotional, and social), and nine symptom scales (fatigue, pain, nausea and vomiting, constipation, diarrhea, sleep, dyspnea, appetite, and financial). The functional and global scores range from 0 (worst) to 100 (best), and the symptom scores range from 0 (best) to 100 (worst). The reliability and validity of this measure has been reported elsewhere.^{40,41}

Statistical Analysis

The primary end point was ORR. Secondary end points were PFS, OS, safety, duration of hospitalization, and QOL. The expected number of patients for this study was calculated according to an Ensign-Minimax optimal three-stage design.⁴² The ORR according to WHO criteria was used with the following hypotheses and estimations for the stopping rules in each arm: stop if ORR is less than 20% or more than 40% with alpha and beta levels of 0.05 and 0.10, respectively. An interim analysis was carried out after the first nine assessable patients had been recruited in each arm. If at least one objective response was observed, 16 additional patients were included in the second stage (total = 25 patients). For the second interim analysis, if more than five objective responses and less than 14 objective responses were observed, 20 additional pa-

tients were included in the third and last stage (total = 45 patients). If at least 14 responses were observed in a treatment arm, a phase III study was to be considered against the reference treatment (ECF or simplified ECF regimen yet to be determined). A sample of 135 patients was necessary with 45 patients per arm. PFS and OS were updated until October 1, 2002. Statistical comparisons were not planned in this selection study, with small numbers of patients in each arm. The criterion for choosing the best arm for a phase III study was at least 14 objective responses according to the external expert committee.

The QLQ-C30 scores were described as a mean, standard deviation, median, and range at the start of the study and at each 2-month follow-up visit; the mean of available global health scores was graphically reported at each follow-up. The missing data were described as a percentage of the calculated score among patients with follow-up. Prestudy scores were compared between treatment arms using analysis of variance and a Bonferroni test to adjust for multiple comparisons. During the first three follow-ups, the longitudinal change of QLQ-C30 scores was analyzed using a mixed model analysis of variance for repeated measurements⁴³ to study a global time effect whatever the treatment and to calculate differences in mean QOL scores between treatment arms whatever the follow-up (contrast analysis).

RESULTS

Patient Characteristics

One hundred thirty-six patients were enrolled between January 1999 and October 2001 in 41 centers in France. Two patients were considered ineligible; one had a lymphoma and the other had no metastatic disease. No arm was closed after the two interim analyses. Thus, the analyses were carried out on an intent-to-treat (ITT) basis with the remaining 134 enrolled patients. All eligible patients received treatment allocated by randomization. The patient characteristics, which are listed in Table 1, were similar between the three arms except for the number of patients with weight loss more than 10%; this was higher in arm C than in the other two treatment arms ($P = .05$). The median age of all patients was 65 years (range, 37 to 76 years). The most frequent metastatic site was the liver (79% of all patients), and half of the patients had undergone prior curative or palliative surgery for their primary tumor.

Response Rate

All of the 134 eligible patients were assessed for response. The response rate data per independent review on ITT basis are listed in Table 2. Ten patients (7%) were not evaluated for response review by the external expert committee because of the loss of computed tomography images. Three additional patients (2%) received insufficient treatment (fewer than four cycles) because of early toxicity ($n = 2$) or toxic death ($n = 1$). Early deaths (6%) related to disease progression occurred in three, two, and three patients in arms A, B, and C, respectively. The expert-assessed per protocol ORRs (eligible patients receiving at least four

Table 1. Patient Characteristics

Characteristic	% of Patients		
	LV5FU2 (n = 45)	LV5FU2-Cisplatin (n = 44)	LV5FU2-Irinotecan (n = 45)
Sex			
Male	82	80	84
Female	18	20	16
Age, years			
Median	64	64	65
Range	45-75	43-76	37-76
WHO performance status			
0 or 1	73	75	78
2	27	25	22
Primary tumor location			
Cardia	29	30	33
Gastric	71	70	67
Prior surgery			
Curative	25	34	27
Palliative	25	16	22
Unknown	2	0	2
Prior radiotherapy	0	0	2
Prior chemotherapy	0	2	0
Histology of adenocarcinoma			
Well differentiated	69	61	69
Poorly differentiated	22	32	27
Signet-ring cell	2	2	0
Unknown	7	5	4
Metastatic sites			
Liver	78	94	76
Lymph nodes	58	52	62
Peritoneum	22	14	20
Lung	18	11	16
Bone	4	5	5
Others	9	14	9
No. of organs			
1	33	46	36
2	47	39	47
> 2	20	16	18
Symptom			
Weight loss			
No	20	27	29
≤ 10%	49	34	18
> 10%	27	32	51*
Anorexia			
No	53	50	67
Yes	47	50	33
Dysphagia			
No	78	82	84
Yes	24	18	16
Pain			
No	49	57	62
Yes	51	43	38

Abbreviation: LV5FU2, biweekly regimen of leucovorin plus fluorouracil.

*The number of patients with weight loss greater than 10% was higher in the LV5FU2-irinotecan arm compared with the other two arms ($P = .05$).

cycles of chemotherapy) were 14% (95% CI, 3.6% to 24.3%; six of 43 patients), 30% (95% CI, 15.8% to 44.2%; 12 of 40 patients), and 47% (95% CI, 31.5% to 63.2%; 18 of 38

patients) for arms A, B, and C, respectively. The investigator-assessed ITT ORRs were 24% (95% CI, 11.9% to 37.0%), 30% (95% CI, 16.1% to 43.0%), and 40% (95% CI, 25.7% to 54.3%), of which 0%, 2%, and 4% were complete responses, for arms A, B, and C, respectively. The rate of agreement between investigator and expert evaluation was 83%. Three patients in arm C underwent subsequent complementary locoregional treatment (one had a resection of liver metastases, one had a resection of pulmonary metastases, and one had radiofrequency ablation of liver metastases). The primary tumor was also resected in one patient.

Survival

The median follow-up time was 26 months (95% CI, 20 to 33 months). One hundred sixteen patients (87%) were dead at the cutoff date of October 1, 2002. The numbers of patients still alive were four, eight, and six for arms A, B, and C, respectively. Table 3 lists the survival data, and Figures 1 and 2 show the OS and PFS of the patients in the study. The median PFS times were 3.2 months (95% CI, 1.8 to 4.6 months), 4.9 months (95% CI, 3.5 to 6.3 months), and 6.9 months (95% CI, 5.5 to 8.3 months) for arms A, B, and C, respectively. The median OS times were 6.8 months (95% CI, 2.6 to 11.1 months), 9.5 months (95% CI, 6.9 to 12.2 months), and 11.3 months (95% CI, 9.3 to 13.3 months) for arms A, B, and C, respectively. Patients receiving LV5FU2-irinotecan seemed to have a longer PFS and OS.

Safety

The median number of cycles administered per patient, the number of cycles delayed, and the median relative dose-intensities for the three treatment arms are listed in Table 4. Patients received a median of seven cycles (range, one to 20 cycles), seven cycles (range, one to 18 cycles), and 10 cycles (range, one to 25 cycles) of treatment in arms A, B, and C, respectively. The main reason for stopping treatment in all arms was disease progression (37 patients, 82%; 24 patients, 55%; and 27 patients, 60% in arms A, B, and C, respectively). Treatment was discontinued as a result of toxicity in 4%, 16%, and 11% of patients in arms A, B, and C, respectively (Table 5).

The grade 3 and 4 toxicities experienced during treatment are listed in Table 5. The main toxicity was hematologic (neutropenia, febrile neutropenia, and anemia), which was highest in the arm B and lowest in arm A. Gastrointestinal toxicity was also common, with nausea and vomiting experienced by more patients in arm B and diarrhea experienced by more patients in arm C. Stomatitis was uncommon with any treatment. Two deaths occurred that were considered likely to be related to treatment (one each in arms A and B, neutropenic infections). The overall mean duration of hospitalization for toxicity was 1.2 days (range, 0 to 14 days).

LV5FU2 Regimens in Metastatic Gastric Cancer

Table 2. Response Rates for ITT Population Per Independent Review and Further Therapy

Response	LV5FU2 (n = 45)		LV5FU2-Cisplatin (n = 44)		LV5FU2-Irinotecan (n = 45)	
	No. of Patients	%	No. of Patients	%	No. of Patients	%
Complete response	0	0	0	0	0	0
Partial response	6	13	12	27	18	40
Overall response	6	13	12	27	18	40
95% CI, %	3.4 to 23.3		14.1 to 40.4		25.7 to 54.3	
Stable disease	16	36	17	39	9	20
PD	21	47	11	25	11	24
Early death caused by PD	3	7	2	5	3	7
Not evaluated	2	4	4	9	7	16
Images not available	2	4	2	5	6	13
Early toxicity	0	0	1	2	1	2
Toxic death	0	0	1	2	0	0
Further therapy	32	71	33	75	32	71
Surgical resection	0	0	0	0	3	7
Second-line chemotherapy	24	53	23	52	23	51
Third-line chemotherapy	8	18	10	23	6	13

Abbreviations: ITT, intent to treat; LV5FU2, biweekly regimen of leucovorin plus fluorouracil; PD, progressive disease.

Hospital Stay

The median duration of hospital stay was 53 days (range, 7 to 300 days), 59 days (range, 3 to 124 days), and 56 days (range, 13 to 139 days) for arms A, B, and C, respectively. When converted to days per month of life, the median duration was 8.2 days per months (range, 2.1 to 30.5 days), 6.3 days per month (range, 0.7 to 19.9 days), and 5.7 days per month (range, 1.1 to 30.5 days) for arms A, B, and C, respectively. The two main reasons for hospitalization were chemotherapy administration, with a median of 30 days (range, 3 to 148 days) or 4 days per month of life (range, 1 to 15 days), and palliative care, with a median of 12 days (range, 0 to 103 days) or 1.1 days per month of life (range, 0 to 30.4 days).

QOL

Global QOL data were available for 82%, 75%, and 84% of patients at the time of inclusion compared with 41%

(n = 22 patients with follow-up), 38% (n = 21), and 48% (n = 29) of patients at the third evaluation in arms A, B, and C, respectively. Thereafter, the number of patients with follow-up was small (fewer than 10 patients in each arm), whereas the rate of missing scores was maintained. A similar pattern was observed for the other 14 QOL scales. There was no difference in pretreatment global QOL scores between the study arms. However, patients in arms B and C had less constipation than patients in arm A ($P < .01$), and patients in arm C slept better than patients in arm A ($P < .05$). The trend in global health score was graphically equivalent between arms (Fig 3); compared with pretreatment scores, there was an increase in the global health score at all three evaluations, although the third evaluation revealed a slightly lower value than the second evaluation. However,

Table 3. Survival Data

Survival	LV5FU2 (n = 45)	LV5FU2-Cisplatin (n = 44)	LV5FU2-Irinotecan (n = 45)
OS, months			
Median	6.8	9.5	11.3
95% CI	2.6 to 11.1	6.9 to 12.2	9.3 to 13.3
1-Year OS, %	31	43	43
PFS, months			
Median	3.2	4.9	6.9
95% CI	1.8 to 4.6	3.5 to 6.3	5.5 to 8.3
3-Month PFS, %	7	18	24

Abbreviations: LV5FU2, biweekly regimen of leucovorin plus fluorouracil; OS, overall survival; PFS, progression-free survival.

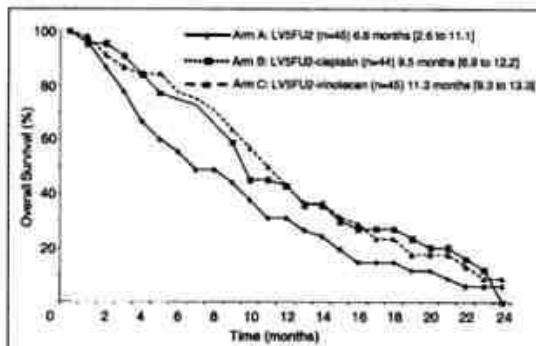


Fig 1. Overall survival according to treatment arm. The median survival times with 95% CIs are shown. LV5FU2, biweekly regimen of leucovorin plus fluorouracil.

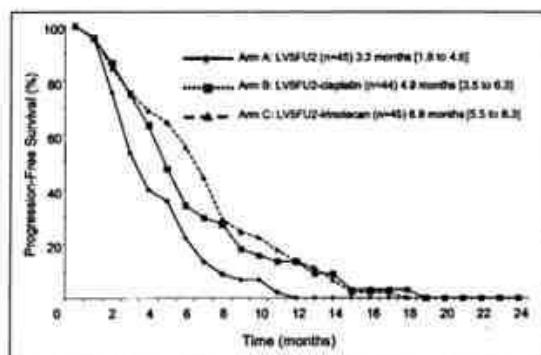


Fig 2. Progression-free survival according to treatment arm. The median progression-free survival times with 95% CIs are shown. LV5FU2, biweekly regimen of leucovorin plus fluorouracil.

longitudinal analysis showed that 14 mean scores were respectively higher in arm C than in arms A and B, regardless of the first three follow-ups (Table 6). The patients in all three arms had a significant improvement in QOL scores compared with pretreatment values (global QOL, $P < .0001$; role, $P < .01$; emotional, $P < .0001$; social, $P < .01$; pain, $P < .0001$; sleep, $P < .0001$; and appetite loss, $P < .01$; Table 6).

Comparison between arms during the third QOL assessment showed that six functional scores were higher in arm C compared with arm A (mean difference in scores:

Table 5. Grade 3/4 Toxicity by Patient According to WHO Grade

Toxicity	% of Patients		
	LV5FU2 (n = 45)	LV5FU2- Cisplatin (n = 44)	LV5FU2- Irinotecan (n = 45)
Hematologic toxicity	22	71	44
Neutropenia	11	61	40
Febrile neutropenia ± infection	9	18	11
Anemia	16	30	16
Thrombocytopenia	2	2	0
Gastrointestinal toxicity	19	25	33
Nausea and vomiting	11	23	9
Diarrhea	2	2	22
Stomatitis	4	0	7
Other toxicity			
Alopecia	0	0	13
Cutaneous	2	5	0
Neurosensory	0	5	0
Cardiac	0	0	2
Toxic deaths			
No.	1	1	0
%	2*	2*	0
Treatment stopped for toxicity	4	16	11

Abbreviation: LV5FU2, biweekly regimen of leucovorin plus fluorouracil.

*Neutropenic infection.

global, 2.2; physical, 2.4; role, 4.6; emotional, 4.1; cognitive, 8.3; and social, 4.7). In addition, with the exception of a worse financial score (2.1), all the symptom scores were improved (range, -1.1 for pain to -11.9 for constipation). Comparison of arms B and C showed that the irinotecan-based therapy was associated with higher global QOL (mean difference in score, 0.8) and functional scores (mean difference in scores ranging from 2.5 for social to 6.7 for emotional) and lower symptom scores (mean difference in scores ranging from -0.3 for constipation to -8.2 for sleep). The only exception was an improvement in dyspnea

Table 4. Treatment Delivery

Treatment	LV5FU2: (n = 45)	LV5FU2- Cisplatin (n = 44)	LV5FU2- Irinotecan (n = 45)
No. of cycles			
Median	7	7	10
Range	1-20	1-18	1-25
Cycles delayed for toxicity			
No.	12	45	28
%	3	13	6
RDI			
FU bolus			
Median	0.99	0.96	0.98
Range	0.82-1.07	0.24-1.18	0.63-1.17
FU CI			
Median	0.99	0.97	0.98
Range	0.84-2.00	0.72-1.92	0.73-1.18
Cisplatin			
Median	—	0.97	—
Range	—	0.73-1.04	—
Irinotecan			
Median	—	—	0.97
Range	—	—	0.89-1.01

Abbreviations: LV5FU2, biweekly regimen of leucovorin plus fluorouracil; RDI, relative dose-intensity; CI, continuous infusion; FU, fluorouracil.

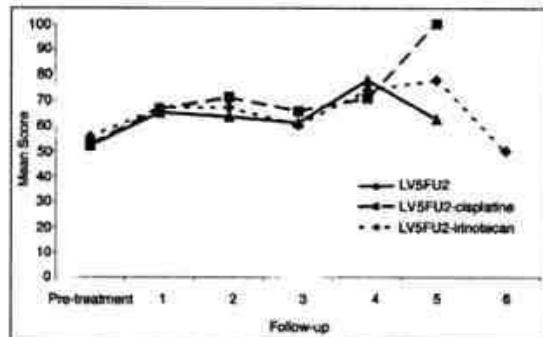


Fig 3. Quality of life global health score according to treatment arm. LV5FU2, biweekly regimen of leucovorin plus fluorouracil.

LV5FU2 Regimens in Metastatic Gastric Cancer

Table 6. Main Results of the Logitudinal QLQ-C30 Analysis Using a Mixed Model Analysis of Variance for Repeated Measurement: Baseline and the First Three Follow-Ups

QLQ-C30 Scores	Time Effect, <i>P</i>	Treatment Effect, <i>P</i>	Arm C v Arm A, Mean Difference in Scores	Arm C v Arm B, Mean Difference in Scores
Global health	<.0001	.89	+2.2	+0.8
Functional scales				
Physical	.45	.41	+2.4	+4.9
Role	<.01	.88	+4.6	+3.7
Emotional	<.0001	.29	+4.1	+6.7
Cognitive	.79	.15	+8.3	+2.6
Social	<.01	.71	+4.7	+2.5
Symptom scales				
Fatigue	.16	.12	-10.2	-4.4
Nausea	.99	.85	-2.8	-4.7
Pain	<.0001	.72	-1.1	-3.9
Dyspnea	.36	.17	-3.5	+5.2
Insomnia	<.0001	.13	-10.1	-8.2
Appetite loss	<.01	.31	-8.8	-8.1
Constipation	.41	<.05	-11.9	-0.3
Diarrhea	.97	.27	-4.7	-5.9
Financial	.36	.72	+2.1	-0.5

NOTE. *P* < .05 is significant.

Abbreviation: QLQ-C30, Quality of Life Questionnaire C30.

*Global change during the first three follow-ups. Scores vary from 0 (worst) to 100 (best) for functional and global health scales and from 0 (best) to 100 (worst) for symptom scales.

in patients receiving cisplatin-based therapy (mean difference in score for arm C v arm B, 5.2).

DISCUSSION

The externally reviewed ORRs reported here for the various regimens studied fall within the range (6% to 56%)^{6,12-14,44-46} reported in phase II and III studies using FU, FU plus cisplatin, FAMTX, ELF, EAP (epirubicin, doxorubicin, cisplatin), and ECF and more recently in studies using taxane- or oxaliplatin-based regimens. For example, in the recent interim analysis of a randomized phase III trial, a response rate of 39% was reported for a docetaxel, cisplatin, and FU combination.⁴⁷ The 13% ORR (14% per protocol) obtained with the LV5FU2 regimen is similar to the 6% to 15% ORR found in two phase II studies using another infusional FU regimen.^{13,48} The 27% ORR (30% as per protocol) for the LV5FU2-cisplatin regimen is similar to the response rates found in studies with other FU-cisplatin combination regimens (20%,⁶ 23%,⁴⁷ 34%,¹⁴ and 37%).¹³ It is possible that the two patients considered inassessable may have achieved partial responses, and if this were the case, the number of responses would have been 14, and the ORR would have been 32%. The externally reviewed ORR of 40% (47% per protocol) for the LV5FU2-irinotecan regimen is similar to the 42% ORR reported in abstract form only for another randomized phase II study.⁴⁴ In that study, irinotecan 80 mg/m², LV 500 mg/m², and FU

2 g/m² over 22 hours were administered weekly for 6 weeks followed by a 1-week rest.⁴⁴ In both cases, the ORRs for irinotecan combined with infusional FU-LV were higher than the 22% ORR reported for irinotecan combined with bolus FU-LV.²⁷

The median PFS and OS (6.9 and 11.3 months, respectively) for the LV5FU2-irinotecan combination were promising when compared with the PFS and OS reported in previously published randomized studies, and this suggests that this combination is one of the most active to date. The results are even more noteworthy in view of greater pre-treatment weight loss in this group, indicating a potentially worse prognostic group, and the fact that all the patients had metastatic disease, in contrast with other studies that included patients with locally advanced gastric cancer. OS times of 8.7 and 6.1 months have been reported for ECF and FAMTX, respectively,^{4,12} and OS times of 6.7, 7.2, and 7.2 months have been reported for FAMTX, ELF, and FUP, respectively.⁶ The results have recently been published from a phase II study of oxaliplatin 100 mg/m², LV 400 mg/m² (2-hour infusion), and FU 400 mg/m² (bolus) followed by 3 g/m² (46-hour continuous infusion) every 14 days. Although a higher dose of FU was used, the combination resulted in a median time to progression and OS of only 6.2 months and 8.6 months, respectively.⁴⁹ Also, the interim analysis of a randomized phase III trial involving docetaxel 75 mg/m² and cisplatin 75 mg/m² on day 1, then FU 750

mg/m²/d repeated every 3 weeks showed a time to progression of 5.2 months and OS of 10.2 months.⁴⁷

The LV5FU2-irinotecan regimen was not only active but also well tolerated. Indeed, treatment compliance for all the regimens studied was very good, with the median relative dose-intensity profile favoring the LV5FU2-irinotecan combination and with no study deaths in this arm. As expected, the LV5FU2 regimen was less toxic when delivered alone than when combined with cisplatin or irinotecan. The LV5FU2-cisplatin regimen was associated with the highest rate of nausea and vomiting and hematologic toxicity. As known from studies in patients with colorectal cancer, the LV5FU2-irinotecan regimen was associated with diarrhea.²⁶ Stomatitis was uncommon with any treatment, and the duration of hospital stay was similar for the three regimens. The irinotecan-containing regimen seemed to be less toxic than the regimens used in other studies involving patients with gastric carcinoma. In particular, severe nausea and vomiting occurred less frequently compared with cisplatin-based regimens.

Compared with pretreatment scores, chemotherapy seemed to improve social, emotional, and global QOL in the early first three follow-ups. The global QOL increased after the treatment induction and was maintained for 6 months. This finding is consistent with the QOL benefits reported with the ECF regimen.⁷ The finding also suggests an advantage of the LV5FU2-irinotecan combination over the ECF regimen, which was associated with a maintained but not improved global QOL.^{11,12} The reduction in the availability of QOL data during follow-up, together with the small number of patients, prevented an analysis of QOL after the third follow-up. This lack of data could have biased the longitudinal QOL analyses; patients with a shorter survival time and/or progression had a poor compliance in completing the QLQ-C30 assessment and probably a poor QOL. Therefore, it is likely that there is an overestimation in the mean scores, especially in the later follow-ups.

To further increase survival of patients with gastric cancer, future studies should investigate new strategies with novel drugs in different settings, including neoadjuvant, adjuvant, first line, and second line. Recent preliminary data have shown that neoadjuvant ECF significantly increases the curative resection rate from 69% to 79%.⁵⁰ Our observation that three patients in the LV5FU2-irinotecan arm were able to undergo surgery or radiofrequency ablation after their chemotherapy supports the evaluation of this regimen in the neoadjuvant setting. Although the role of chemotherapy in the adjuvant treatment of gastric cancer remains controversial, recent literature-based meta-analyses have suggested a small but statistically significant benefit.⁵¹⁻⁵⁵ Postoperative bolus FU-LV chemoradiotherapy is emerging as an internationally accepted stan-

dard,⁵⁶ but it is recognized that there is a need for large well-designed randomized trials in this area. The efficacy and tolerability of the LV5FU2-irinotecan regimen reported here support the evaluation of this combination in the adjuvant setting.

On the basis of ORR alone, the LV5FU2-cisplatin regimen might have warranted consideration for the phase III study. However, the decision regarding the phase III trial was based on the benefit to risk ratio and the high activity and better safety profile of the LV5FU2-irinotecan regimen makes it a more attractive treatment option. We are awaiting the results of a randomized phase III trial comparing irinotecan plus infusional FU-LV with FUP. A planned randomized French intergroup phase III study aims to compare first-line simplified LV5FU2 plus irinotecan (FOLFIRI) followed by second-line epirubicin, cisplatin, and capecitabine (ECC)⁴⁶ with ECC followed by FOLFIRI.

Acknowledgment

We thank the following physicians for their participation in this study: T. Aparicio (Paris), D. Auby (Libourne), F. Audemar (Strasbourg), R. Barriera (Angers), C. Bories (Beauvais), E. Boucher (Rennes), O. Boulat (Avignon), A.C. Braud (Marseille), P. Burtin (Angers), G. Capodano (Marseille), F.X. Caro-Bosc (Nice), C. Cazalbou (Valence), J. Charneau (Boulogne sur Mer), M.C. Clavero-Fabri (Briis sous Forges), T. Conroy (Nancy), M.A. Coulon (Le Mans), X.R. David (St Jean de Luz), N. Delva (Angers), E. Echinard (Bayonne), P. Feydy (Saint Quentin), M.P. Filippetto (Briey), P. Lefelliatre (Cherbourg), E. Fleck (La Rochelle), M.P. Galais (Caen), E. Gamelin (Angers), B. Garcia (Reims), P. Geoffroy (Epernay), J. Haem (Lannion), M. Hebbar (Lille), J.L. Jouve (Dijon), H. Lacroix (Nantes), J.P. Lagasse (Orléans), J.R. Lavignasse (Lannion), C. Le Foll (Briis sous Forges), J.L. Legoux (Bordeaux), F. Locatelli (Strasbourg), M. Mabro (Suresnes), R. Mackiewicz (Valence), P. Maillard (Angers), L. Mignot (Suresnes), M. Pelletier (Bourgoin-Jallieu), D. Pezet (Clermont-Ferrand), J.M. Phély (Dijon), D. Pillon (Bourg en Bresse), E. Rassiat (Dijon), K. Richard (Marseille), J.F. Roche (Verdun), D. Smith (Bordeaux), N. Stremsoeder (Bourgoin-Jallieu), E. Suc (Montauban), H. Tossou (Beauvais), A.M. Touchais (Avignon), F. Varlet (Béthune), D. Vetter (Strasbourg), F. Viret (Marseille), and S. Walter (Metz). We also thank M. Ebmeier-Egg (editorial assistance), P. Arveux (QOL study), F. Giuliani and C. Girault (monitoring), and S. Lecouturier and D. Mery-Mignard (study initiation).

Authors' Disclosures of Potential Conflicts of Interest

The authors indicated no potential conflicts of interest.

LV5FU2 Regimens in Metastatic Gastric Cancer

REFERENCES

- Parkin DM, Whelan SL, Ferlay J, et al: Cancer Incidence in Five Continents (Volume VIII). Lyon, France, International Agency for Research on Cancer, 2002.
- Karpel MS, Kelsen DP, Tepper JE: Cancer of the stomach, in DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA (eds): *Cancer: Principles and Practice of Oncology* (ed 6). Philadelphia, PA, Lippincott, Williams & Wilkins, 2001, pp 1092-1126.
- Kohne CH, Wils JA, Wilke HJ: Developments in the treatment of gastric cancer in Europe. *Oncology* 14:22-25, 2000.
- Watson JS, Norman A, Cunningham D, et al: Long-term survival after epirubicin, cisplatin and fluorouracil for gastric cancer: Results of a randomized trial. *Br J Cancer* 80:269-272, 1999.
- Wils JA, Klein HO, Wagener DJ, et al: Sequential high-dose methotrexate and fluorouracil combined with doxorubicin: A step ahead in the treatment of advanced gastric cancer—A trial of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Gastrointestinal Tract Cooperative Group. *J Clin Oncol* 9:827-831, 1991.
- Vanhoefer U, Rougier P, Wilke H, et al: Final results of a randomized phase III trial of sequential high-dose methotrexate, fluorouracil, and doxorubicin versus etoposide, leucovorin, and fluorouracil versus infusional fluorouracil and cisplatin in advanced gastric cancer: A trial of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Gastrointestinal Tract Cancer Cooperative Group. *J Clin Oncol* 18:2648-2657, 2000.
- Girmelius B, Ekstrom K, Hoffman K, et al: Randomized comparison between chemotherapy plus best supportive care with best supportive care in advanced gastric cancer. *Ann Oncol* 9:163-168, 1997.
- Pyronnen S, Kuitunen T, Nyandoto P, et al: Randomised comparison of fluorouracil, epirubicin and methotrexate (FEMTX) plus supportive care with supportive care alone in patients with non-resectable gastric cancer. *Br J Cancer* 71:587-591, 1995.
- Murad AM, Santiago FF, Petruzzelli A, et al: Modified therapy with 5-fluorouracil, doxorubicin, and methotrexate in advanced gastric cancer. *Cancer* 72:37-41, 1993.
- Ajani JA: Standard chemotherapy for gastric carcinoma: Is it a myth? *J Clin Oncol* 18:4001-4003, 2000.
- Ross P, Nicolson M, Cunningham D, et al: Prospective randomized trial comparing mitomycin, cisplatin, and protracted venous-infusion fluorouracil (PVI 5-FU) with epirubicin, cisplatin, and PVI 5-FU in advanced esophagogastric cancer. *J Clin Oncol* 20:1996-2004, 2002.
- Webb A, Cunningham D, Scarffe JH, et al: Randomized trial comparing epirubicin, cisplatin, and fluorouracil versus fluorouracil, doxorubicin, and methotrexate in advanced esophagogastric cancer. *J Clin Oncol* 15:261-267, 1997.
- Vanhoefer U, Wagner T, Lutz M, et al: Randomized phase II study of weekly 24 h infusion of high dose 5-FU ± folinic acid (HD-FU ± FA) versus HD-FU/FU+biweekly cisplatin in advanced gastric cancer. EORTC trial 40953. *Eur J Cancer* 37:S27, 2001 (suppl 6, abstr 88).
- Ohtsu A, Shimada Y, Shirao K, et al: Randomized phase III trial of fluorouracil alone versus fluorouracil plus cisplatin versus uracil and tegafur plus mitomycin in patients with unresectable, advanced gastric cancer: The Japan Clinical Oncology Group Study JCOG9205. *J Clin Oncol* 21:54-59, 2003.
- Kim NK, Park YS, Heo DS, et al: A phase III randomized study of 5-fluorouracil and cisplatin versus 5-fluorouracil, doxorubicin, and mitomycin C versus 5-fluorouracil alone in the treatment of advanced gastric cancer. *Cancer* 71:3813-3818, 1993.
- Kelsen D, Atiq OT, Saltz L, et al: FAMTX versus etoposide, doxorubicin, and cisplatin: A random assignment trial in gastric cancer. *J Clin Oncol* 10:541-548, 1992.
- Findley M, Cunningham D: Chemotherapy of carcinomas of the stomach. *Cancer Treat Rev* 19:29-44, 1993.
- Coombes RC, Chilvers CE, Armand D, et al: Randomized trial of epirubicin versus fluorouracil in advanced gastric cancer: An International Collaborative Cancer Group (ICCG) study. *Ann Oncol* 5:33-36, 1994.
- Johnson PW, Thompson PI, Seymour MT, et al: A less toxic regimen of 5-fluorouracil and high-dose folic acid for advanced gastrointestinal adenocarcinomas. *Br J Cancer* 64:603-605, 1991.
- Louvet C, de Gramont A, Demuyck B, et al: High-dose folic acid, 5-fluorouracil bolus and continuous infusion in poor-prognosis patients with advanced measurable gastric cancer. *Ann Oncol* 2:229-230, 1991.
- Rubin J, Gallagher JG, Schroeder G, et al: Phase II trials of 5-fluorouracil and leucovorin in patients with metastatic gastric or pancreatic carcinoma. *Cancer* 78:1888-1891, 1996.
- Machover D, Goldschmidt E, Chollet P, et al: Treatment of advanced colorectal and gastric adenocarcinomas with 5-fluorouracil and high-dose folic acid. *J Clin Oncol* 4:685-696, 1986.
- de Gramont A, Bosset JF, Milan C, et al: Randomized trial comparing monthly low-dose leucovorin and fluorouracil bolus with bimonthly high-dose leucovorin and fluorouracil bolus plus continuous infusion for advanced colorectal cancer: A French intergroup study. *J Clin Oncol* 15:808-815, 1997.
- Lecomte TL, Mitry E, Taib J, et al: Combination of 5-FU and cisplatin for metastatic pancreatic (P) and gastric (G) cancers: A nonrandomized comparison of two regimens (LV5FU2-P vs FUP). *Gut* 49, 2001 (suppl III, abstr 2777).
- Salz LB, Cox JV, Blanke C, et al: Irinotecan plus fluorouracil and leucovorin for metastatic colorectal cancer: Irinotecan Study Group. *N Engl J Med* 343:905-914, 2000.
- Douillard JY, Cunningham D, Roth AD, et al: Irinotecan combined with fluorouracil compared with fluorouracil alone as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: A multicentre randomised trial. *Lancet* 355:1041-1047, 2000.
- Blanke CD, Haller DG, Benson AB, et al: A phase II study of irinotecan with 5-fluorouracil and leucovorin in patients with previously untreated gastric adenocarcinoma. *Ann Oncol* 12:1575-1580, 2001.
- Kohne CH, Catane R, Klein B, et al: Irinotecan is active in chemorefractory patients with metastatic gastric cancer: A phase II multicentric trial. *Br J Cancer* 89:997-1001, 2003.
- Lin-Shin L, Hecht J: A phase II trial of irinotecan in patients with advanced adenocarcinoma of the gastroesophageal junction. *Proc Am Soc Clin Oncol* 19:289a, 2000 (abstr 1130).
- Hecht J, Parson M, Lee R: A phase II trial of irinotecan (CPT-11) in patients with adenocarcinoma of the esophagus and gastric cardia. *Proc Am Soc Clin Oncol* 18:287a, 1999 (abstr 1100).
- Futatsuki K, Wakui A, Nakao I, et al: Late phase II study of irinotecan hydrochloride (CPT-11) in advanced gastric cancer: CPT-11 Gastrointestinal Cancer Study Group. *Gan To Kagaku Ryoho* 21:1033-1038, 1994.
- Assersohn L, Brown G, Cunningham D, et al: Phase II study of irinotecan and 5-fluorouracil/leucovorin in patients with primary refractory or relapsed advanced oesophageal and gastric carcinomas. *Ann Oncol* 15:64-69, 2004.
- Findlay MPN, Ackland S, Gebski V, et al: Phase II study of irinotecan, leucovorin and 5FU (ILF) in advanced gastric cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 20:165a, 2001 (abstr 655).
- Ajani JA, Baker J, Pisters PW, et al: CPT-11 plus cisplatin in patients with advanced, untreated gastric or gastroesophageal junction carcinoma: Results of a phase II study. *Cancer* 94:641-646, 2002.
- Er O, Coskun HS, Solak Y, et al: Irinotecan plus cisplatin combination against metastatic gastric adenocarcinoma: Preliminary results of phase II study. *Proc Am Soc Clin Oncol* 21:2310, 2002 (abstr 2310).
- Takuchi H, Kurihara M, Koizumi W, et al: Phase II/III study of CPT-11 plus CDDP in patients with advanced gastric carcinoma. *Proc Am Soc Clin Oncol* 19:275a, 2000 (abstr 1074).
- Miller AB, Hoogstraten B, Staquet M, et al: Reporting results of cancer treatment. *Cancer* 47:207-214, 1981.
- Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, et al: The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: A quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *J Natl Cancer Inst* 85:365-376, 1993.
- Fayers PM, Aaronson NK, Bjordal K, et al: The EORTC QLC-C30 Scoring Manual (ed 3). Brussels, Belgium: European Organization for Research and Treatment of Cancer, 2001.
- Hjermstad MJ, Fossa SD, Bjordal K, et al: Test/retest study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Core Quality-of-Life Questionnaire. *J Clin Oncol* 13:1249-1254, 1995.
- Ringdahl GI, Ringdahl K: Testing the EORTC Quality of Life Questionnaire on cancer patients with heterogeneous diagnoses. *Qual Life Res* 2:129-140, 1993.
- Ensign LG, Gehan EA, Kamen DS, et al: An optimal three-stage design for phase II clinical trials. *Stat Med* 13:1727-1736, 1994.
- Cnaan A, Laird NM, Slasor P: Using the general linear mixed model to analyse unbalanced repeated measures and longitudinal data. *Stat Med* 16:2349-2360, 1997.
- Pozzo C, Bugat R, Peschel C, et al: Irinotecan in combination with CDDP or 5-FU and

- folinic acid is active in patients with advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma: Final results of a randomised phase II study. Proc Am Soc Clin Oncol 20:134a, 2001 (abstr 531).
- 45.** Van Cutsem E, Ajani JA, Tjulandin S, et al: Docetaxel (T) in combination with cisplatin (C) with or without 5-fluorouracil (F) in patients (pts) with advanced gastric or GE junction adenocarcinoma (AGC): Preliminary results. Ann Oncol 11:2860a, 2000 (suppl 4, abstr 2860).
- 46.** Sumpter KA, Harper-Wynne C, Cunningham D, et al: Randomised, multicenter phase III study comparing capecitabine with fluorouracil and oxaliplatin with cisplatin in patients with advanced oesophagogastric cancer: Confirmation and dose escalation. Proc Am Soc Clin Oncol 22:257a, 2003 (abstr 1031).
- 47.** Ajani JA, Van Cutsem E, Moiseyenko V, et al: Docetaxel (D), cisplatin, 5-fluorouracil compare to cisplatin (C) and 5-fluorouracil (F) for chemotherapy-naïve patients with metastatic or locally recurrent, unresectable gastric carcinoma (MGCI): Interim results of a randomized phase III trial (V325). Proc Am Soc Clin Oncol 22:249, 2003 (abstr 999).
- 48.** Berenberg JL, Tangen C, Macdonald JS, et al: Phase II study of 5-fluorouracil and folinic acid in the treatment of patients with advanced gastric cancer: A Southwest Oncology Group study. Cancer 76:715-719, 1995.
- 49.** Louvet C, Andre T, Tigaud JM, et al: Phase II study of capecitabine, fluorouracil, and folinic acid in locally advanced or metastatic gastric cancer patients. J Clin Oncol 20:4543-4548, 2002.
- 50.** Allum W, Cunningham D, Weedon S, et al: Perioperative chemotherapy in operable gastric and lower oesophageal cancer: A randomised, controlled trial (the MAGIC trial, ISRCTN 93793971). Proc Am Soc Clin Oncol 22:249, 2003 (abstr 998).
- 51.** Hu JK, Chen ZX, Zhou ZG, et al: Intravenous chemotherapy for resected gastric cancer: Meta-analysis of randomized controlled trials. J Gastroenterol 8:1023-1028, 2002.
- 52.** Herrmans J, Bonenkamp JJ, Boon MC, et al: Adjuvant therapy after curative resection for gastric cancer: Meta-analysis of randomized trials of surgery alone versus surgery plus chemotherapy. Eur J Cancer 35:1059-1064, 1999.
- 53.** Mari E, Fioroni I, Tinazzi A, et al: Efficacy of adjuvant chemotherapy after curative resection for gastric cancer: A meta-analysis of published randomized trials—A study of the GISCAD (Gruppo Italiano per lo Studio dei Carcinomi dell'Apparato Digerente). Ann Oncol 11:837-843, 2000.
- 54.** Panzica I, Gianni L, Fattori PP, et al: Adjuvant chemotherapy in gastric cancer: A meta-analysis of randomized trials and a comparison with previous meta-analyses. Tumori 88:21-27, 2002.
- 55.** Macdonald JS, Smalley SR, Benedetti J, et al: Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction. N Engl J Med 345:725-730, 2001.
- gastric cancer: Meta-analysis of randomized trials. J Clin Oncol 11:1441-1447, 1993.

Attention Authors: You Asked For It - You Got It!

Online Manuscript System Launches November 1st

On November 1st, JCO formally introduced its online Manuscript Processing System that will improve all aspects of the submission and peer-review process. Authors should notice a quicker turnaround time from submission to decision through this new system.

Based on the well known Bench-Press system by HighWire Press, the JCO Manuscript Processing System promises to further JCO's reputation of providing excellent author service, which includes an already fast turnaround time of 7 weeks from submission to decision, no submission fees, no page charges, and allowing authors to freely use their work that has appeared in the journal.

JCO's Manuscript Processing System will benefit authors by

- eliminating the time and expense of copying and sending papers through the mail
- allowing authors to complete required submission forms quickly and easily online
- receiving nearly immediate acknowledgement of receipt of manuscripts
- tracking the status of manuscripts at any time online and
- accessing all reviews and decisions online.

Authors are encouraged to register at submit.jco.org.

For more details on JCO's new online Manuscript Processing System, go online to <http://www.jco.org/misc/announcements.shtml>. Also, watch upcoming issues of JCO for updates like this one.

4.4.2.3. Discussion de l'article 4

Les taux de réponse objective confirmée par un panel d'experts indépendants, étaient de 40% pour le LV5FU2-irinotécan, 27% pour le LV5FU2-cisplatine et de 13% pour le LV5FU2, pour des survies médianes respectives de 11,3 mois, 9,5 mois et 6,8 mois. Il faut noter que contrairement à d'autres articles [59, 80], ces résultats étaient présentés en intention de traiter et non en per protocole.

Il s'agissait d'un essai de phase II randomisé de sélection sans comparaison statistique planifiée d'un bras à l'autre. L'efficacité du schéma LV5FU2 était à considérer comme insuffisante pour être testée en phase III. Seul le traitement par LV5FU2-irinotécan dépassait le seuil des 30% ou des 14 réponses, même si l'efficacité du LV5FU2-cisplatine ne pouvait être définitivement écartée en cas d'hypothétique réponse des deux patients non évaluables. La survie médiane de 11 mois était parmi les plus prolongées jamais obtenues. Le biais de sélection possible en phase II doit rendre prudent, mais compte tenu du nombre important de centres investigateurs et de la randomisation, on peut espérer que ce chiffre soit réaliste et reproduit dans les essais de phase III. Outre l'efficacité, le profil de tolérance était également favorable dans le bras LV5FU2-irinotécan par rapport au bras LV5FU2-cisplatine sans détérioration de la qualité de vie, qui a fait l'objet d'un deuxième article (**article 5**).

Depuis la publication de notre article et de notre mise au point [57], les résultats de deux autres essais de phase II dont l'un de sélection comparant irinotécan-cisplatine *versus* irinotécan-5FU continu-acide folinique (schéma hebdomadaire de l'AIO dénommé ILF) ont été rapportés. [80, 81]. Le profil de toxicité et d'efficacité a fait choisir le bras ILF pour un essai de phase III *versus* FUP. Les résultats de cette phase III ne sont disponibles qu'en résumé ; la différence en termes de survie sans progression et de survie globale n'était pas significative, mais le profil de tolérance était favorable à l'association 5FU-irinotécan [82]. Une demande d'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) de l'irinotécan va être déposée. Suite aux résultats des phases II, l'irinotécan est déjà proposé en option dans les recommandations de la FFCD [27]. En pratique, notre schéma bimensuel apparaît moins contraignant pour les malades que le protocole hebdomadaire ILF [80-82], et moins toxique que l'association 5FU bolus-irinotécan dénommée IFL [83].

Une autre information de notre étude était notable : la moitié des patients inclus ont pu recevoir un traitement de deuxième ligne. C'est pourquoi nous avons proposé d'évaluer l'association LV5FU2 simplifiée-irinotécan (FOLFIRI) en première et deuxième ligne dans un essai inter-groupes de phase III stratégique *versus* l'association épirubicine-cisplatine-

capécitabine avec cross-over. Nous sommes le coordonnateur pour la FFCD de cet essai qui va débuter en mai 2005. L'association LV5FU2-irinotécan méritera aussi d'être pris en compte dans l'élaboration des futurs essais en indication adjuvante.

4.4.3. Analyse longitudinale de la qualité de vie dans un essai randomisé de phase II

4.4.3.1. Introduction

Les essais thérapeutiques de phase II ont pour objectif principal l'évaluation en terme de taux de réponse ou de toxicité. Lorsque que les traitements sont prescrits à visée palliative, les objectifs directement liés aux patients, survie et qualité de vie (QdV), devraient être prioritaires [84].

Le concept de QdV lié à la santé peut être défini comme le reflet des perceptions par les malades de leurs capacités fonctionnelles dans quatre des principaux domaines de santé : bien-être physique et psychologique, relations sociales et symptômes. La QdV ne peut donc être assimilée aux seules capacités physiques que les médecins évaluent par l'indice de Karnofsky ou par l'échelle OMS. De plus, la QdV ne peut être appréciée que par le patient lui-même, et non par son médecin ou ses proches. Parmi les questionnaires spécifiques de cancer, le QLQ-C30 est le plus utilisé.

Les scores de QdV ont un intérêt descriptif, d'aide aux choix thérapeutiques [82] mais aussi pronostique comme récemment rapporté pour les cancers gastriques [83]. Les questionnaires, souvent appréciés par les malades, pourraient même apporter un bénéfice individuel. Malgré tous ces avantages, les données de QdV restent parcellaires dans les cancers gastriques traités par chimiothérapie [47, 52, 86].

Notre but a été double : d'une part analyser longitudinalement la QdV de patients ayant un carcinome gastrique métastatique dans un essai randomisé de phase II de sélection évaluant trois chimiothérapies et ayant fait l'objet d'un premier article n'ayant pu rapporté *in extenso* les résultats de QdV (**article 4**) ; d'autre part explorer et discuter l'intérêt et les modalités d'analyse de la QdV dans un essai randomisé de phase II. En effet, si l'analyse de la QdV est bien standardisée dans les essais de phase III, son utilisation dans les essais de phase II restait controversée.

Les scores devaient être recueillis toutes les 4 cures chez les patients éligibles. La fréquence des patients ayant une amélioration de leur QdV à 6 mois et la survie jusqu'à détérioration définitive du score de santé globale ont été estimées. L'étude longitudinale des scores de QdV du QLQ-C30 pour chaque traitement était complétée par une analyse de sensibilité en remplaçant les scores non renseignés par le score minimal, maximal puis moyen.

4.4.3.2. Article 5

Nous avons rédigé, en collaboration avec F. Bonnetain de l'unité INSERM EMI 106, l'article qui a été accepté en avril 2005 pour publication dans *Gastroentérologie Clinique et Biologique* (sous presse).

Longitudinal Quality of Life study in Patients with Metastatic Gastric Cancer: which value and which way measuring and reporting QoL in a digestive chemotherapy randomized phase II trial?

Analyse longitudinale de la qualité de vie auprès de patients ayant un cancer métastatique de l'estomac: Intérêts et modalités d'analyse de la qualité de vie dans essai randomisé de phase II en oncologie digestive?

Franck Bonnetain^{1,4}, Olivier Bouché², Thierry Conroy³, Patrick Arveux⁴, Jean-Luc Raoul⁵, Marc Giovannini⁶, Pierre Luc Etienne⁷, Emmanuel Mity⁸, Jean-François Seitz⁹, Philippe Rougier⁸, Cécile Girault¹, Laurent Bedenne^{1,10}, for the FFCD (Fédération Francophone de Cancérologie Digestive)

From the (1) INSERM EMI 106/ FFCD; (2)Centre Hospitalier Universitaire Robert Debré, Reims; (3) Centre Alexis Vautrin, Vandoeuvre-les –Nancy ; (4) Centre Georges François Leclerc, Dijon; (5) Centre Eugène Marquis, Rennes; (6) Institut Paoli Calmettes, Marseille; (7) Clinique Armoracaine, Saint Brieux; (8) Centre hospitalier universitaire Ambroise Paré Assistance Publique Hôpitaux de Paris, Boulogne. (9) Centre Hospitalier Universitaire, La Timone, Marseille; (10) Centre Hospitalier Universitaire le Bocage ; Dijon and FFCD, Faculté de Médecine, 21079 Dijon Cedex, France.

Supported by grants from Aventis, Baxter, and the Association pour la Recherche Contre le Cancer.

Correspondance: Franck Bonnetain, INSERM EMI 106 and Federation Francophone de Cancérologie Digestive, Faculty of Medicine, 7 bvd Jeanne d'Arc BP 879000 21079 Dijon Cedex FRANCE; Phone: +33 (0)3 80 73 77 84; Fax: +33 (0)3 80 73 77 34

Email: FBonnetain@dijon.fnclcc.fr

ABSTRACT

The aim of this study was to compare the longitudinal quality of life (QoL) between LV5FU2-irinotecan and LV5FU2 alone or LV5FU2-cisplatin in a randomized Phase II trial in patients with metastatic gastric adenocarcinoma. **Methods:** Among 134 eligible patients, QLQ-C30 scores were collected and described at each 2 monthly follow-up visit during 6 months. The frequencies of QLQ-C30 score improvement were calculated and mixed models for repeated measurements were applied with or without extreme poorest imputation for missing scores. The “survival” until definitive global health score (GHS) deterioration was estimated. **Results :** At the 3rd follow-up, patients with a maintained or improved global health ranged from 11% in the LV5FU2-cisplatin arm to 18% in the LV5FU2-irinotecan arm. The Irinotecan-based-therapy presented 14 to 15 scores with a better QoL. The time until definitive GHS deterioration was globally similar between arms. **Conclusion :** This study highlights a better impact of LV5FU2-irinotecan and the interest of QoL assessment in phase II trials to complement the risk-benefit judgement.

Keys words: Quality of life, Phase II, Palliative chemotherapy, Cisplatin, Irinotecan, Metastatic gastric cancer, Methodology.

RESUME

Objectifs : Analyser longitudinalement la qualité de vie (QdV) de patients ayant un adénocarcinome gastrique métastatique (AGM) dans un essai randomisé de phase II comparant LV5FU2-irinotecan, LV5FU2 et LV5FU2-cisplatin. **Méthodes :** Les scores de QdV du QLQ-C30 ont été recueillis à chaque fin de cycle durant 6 mois auprès des 134 patients éligibles. La fréquence des patients présentant une amélioration de leur QdV à 6 mois a été calculée pour chacun des scores du QLQ-C30. Des modèles mixtes d'analyse de variance pour mesures répétées ont été réalisés et la « survie » jusqu'à détérioration définitive du score de santé globale (GHS) a été estimée. **Résultats:** Après 3 suivis, les patients présentant une amélioration du GHS varient de 11% dans le bras LV5FU2-cisplatin à 18% dans le bras LV5FU2-irinotecan. Comparativement aux autres traitements, les moyennes de 14 à 15 scores du QLQ-C30 sont plus élevées dans le bras Irinotecan. Le temps jusqu'à détérioration définitive du GHS est globalement semblable selon les chimiothérapies. **Conclusion:** Cette étude suggère un meilleur impact de l'association LV5FU2-irinotecan et souligne l'intérêt d'une analyse adaptée de la QdV dans un essai de phase II en oncologie digestive.

INTRODUCTION

Gastric cancer represents the second most common cause of cancer mortality worldwide with overall 5-year survival rates ranging from 10% to 15% [1]. Surgery is potentially the only curative treatment for localized gastric cancer, but most cases present at an advanced stage. Irinotecan is a cytotoxic agent with promising activity in combination with 5-FU in gastrointestinal cancers [2-6]. The Federation Francophone de Cancérologie Digestive (FFCD) phase II trial was designed to compare LV5FU2 alone or in combination with Cisplatin or Irinotecan in patients with an untreated metastatic gastric cancer [7]. The results have showed that Irinotecan is the most promising regimen for a future phase III trial with a better overall response rate [7].

In palliative settings, treatment selection should also be based on perceived health-related quality of life (QoL) describing the impact of disease and treatment on patient's ability to lead a fulfilling life [8-16].

While the aims of QoL assessment and their analyses have been well standardized in phase III cancer clinical trials, its place remains controversial in phase II trials [17-19]. Some authors have stated that QoL measurement is unnecessary or unlikely to be relevant to most phase II trials [11], [14], [20], [21]. However, QoL could be incorporated in the following settings [12], [13], [21], [22] : - Trials where the treatments are not likely to influence long-term survival but might improve palliation ; - Phase II trials assessing the activity of new agents in poorly responsive malignant lesions ; information about QoL can complement data to selected agents for testing in phase III trials. It may still be useful to pilot QoL instrument before being used in a Phase III. Investigators can ensure that the instrument covers all the relevant issues and test the infrastructure for future data collection [21], [22]. Interventions may then be required in a phase III study to minimize symptoms and to optimize data collection [22].

Due to sample size limitation, QoL analyses should be performed in a different way than in a phase III trial. However, we didn't find any specific guidelines related to QoL study in phase II trial. In our point of view, it seemed interesting to explore the interest of QoL assessment in a phase II study by investigating analysis modalities and their meaningful. The main objective of this study was to compare the longitudinal QoL of metastatic gastric cancer patient according to Irinotecan based –therapy and other treatments.

PATIENTS AND METHODS

Patients

The study was performed according to the Declaration of Helsinki and the Good Clinical Practice guidelines. It has been approved by an Ethics Review Committee. All patients provided written informed consent before inclusion. Eligible patients had an histological-proven metastatic adenocarcinoma, a measurable metastatic disease, no symptomatic brain metastases, an age between 18 and 75 years, and a World Health Organization performance status (WHO PS) ≤ 2 with life expectancy of more than 2 months. The main exclusion criteria were chronic diarrhoea, prior enteropathy or extensive intestinal resection.

Study Design and Randomization

The study was an open-label multicenter phase II randomized trial. Eligible patients were randomized between 3 arms: -LV5FU2; - LV5FU2 + Cisplatin; LV5FU2 + Irinotecan. A stratification was done by institution, tumor site (cardia/other localization), prior adjuvant chemotherapy (yes/no) and WHO PS (0 vs 1/2). In the week preceding treatment, patients underwent a complete medical history, a physical examination and a QoL evaluation.

Chemotherapy Administration and Dose Adjustments

Patients assigned to the LV5FU2 arm received LV 200 mg/m² over 2 hours followed by 5-FU 400 mg/m² bolus then a 600 mg/m² continuous infusion of 5-FU over 22 hours on days 1 and 2, repeated every 14 days. No prophylactic premedication was given. Patients assigned to the LV5FU2-cisplatin arm received: cisplatin 50 mg/m² over 1 hour on day 1 or day 2 with LV5FU2. Prophylactic medication consisted of antiemetics and 120 mg methylprednisolone 10 minutes before cisplatin, hydration (1 l over 3 hours before and after cisplatin), oral antiemetics and corticosteroids from day 2 to day 5. Patients assigned to the LV5FU2-irinotecan arm received Irinotecan 180 mg/m² IV over 90 minutes on day 1 with LV5FU2.

The treatment was continued for at least 4 cycles or until disease progression, unacceptable toxicity, patient refusal or physician decision. Patients showing a complete response received treatment for up to one year. All adverse events were graded using the WHO Toxicity Criteria

Quality of Life

Patients were requested to complete the EORTC Quality-of-Life Core Questionnaire (QLQ-C30) before randomization and every 2 months (after each cycle ending) until treatment stopping [23]. It was proposed and collected in the waiting room before the medical consultation. The QLQ-C30 was developed to assess the QoL of cancer patients in clinical trials [24], [25] [26]. It consists of 30 items, among which 24 are aggregated into 9 dimensions: 5 functional dimensions (physical, role, cognitive, social, and emotional), 3 symptom dimensions (nausea, pain, fatigue) and a global health dimension. The 6 other single items scale evaluated symptoms: dyspnea, difficulty in sleeping, anorexia, constipation, diarrhoea and perceived financial difficulties [23]. After checking data validity, the scoring of the questionnaire was performed according to EORTC guidelines [27]. The functional and global scores range from 0 (worse) to 100 (best) and symptom scores from 0 (best) to 100 (worse).

Statistical analysis

The expected number of patients for this study was initially calculated according to an Ensign-MiniMax optimal three-stage design with 0.05 alpha and 0.1 beta levels [28]. A sample of 45 patients per arm was necessary [7]. Analyses were realized in intend to treat principle with BMDP and Stata 8 statistical softwares.

- Descriptive analysis :

The main clinical variables were compared at the inclusion. The frequencies of treatment stopping were described at each follow-up. The missing QoL data were analyzed by calculating: - the rate of QLQ-C30 completion in patients with follow-up (observed/expected); - and as example the rate of Global health scores completion. In order to investigate non random missing QoL, the rate of QLQ-C30 completion was also calculated according to treatment stopping and progression [29], [30]. Finally, we have decided to focus on QoL study until the 3rd follow-up where the questionnaires completion rates were about of 50%. The available QoL scores and delays in QLQ-C30 assessment were described as a mean, standard deviation (SD) at baseline and at each 2 monthly follow-up visit during 6 months. Pre-study scores were compared between treatments arms using the analysis of variance (Bonferroni adjustment for multiple comparisons). We have reported graphically the mean of available Global health and diarrhea scores at each follow-up [31]. According to tumor progression, the mean (SD) of global health score was also described.

At baseline and the 3rd follow-up the main components associated with the perceived global health were explored by calculating a Spearman coefficient correlation between the global health score and: - the other 14 QLQ-C30 scores [32]; - the number and maximal toxicities grade reported during cycle (diarrhea, nausea/vomiting, neutropenia, anemia, infection and alopecia) [22]. A relevant association was retained when the correlation coefficient was greater or equal to +/- 0.5.

- Longitudinal analysis:

Firstly, in each arm we have reported the rate of patients having a QLQ-C30 score improved (any positive change) or maintained between inclusion and the 3rd follow-up among all baseline eligible patients and among patients with available scores. Secondly, during a 6-month follow-up, a mixed model analysis of variance for repeated measurements was performed [33-35] : - to analyze the longitudinal change whatever the treatment arm ; - to estimate the adjusted mean differences in QoL scores between Irinotecan and the other treatments whatever the follow-up. In order to perform sensitivity analyses about missing scores, the same mixed models were performed imputing the poorest QoL score in patients with follow-up [36], [37] : 0 for the functional and global health scales and 100 for the symptom scales. Finally, using a Kaplan Meier estimate we have calculated the probability of “survival” until definitive global health score deterioration during treatment representing the time between baseline and the time of the first score deterioration without any QoL improvement or any available QoL data then after.

RESULTS

Patient characteristics

One hundred and thirty-six patients were enrolled between January 1999 and October 2001 in 41 French centers. One patient with a lymphoma and another without metastatic disease were ineligible. The 134 eligible patients had received treatment allocated by randomization. The main clinical characteristics were similar (Table 1). The major toxicity was hematological, which was highest in the cisplatin regimen and lowest for LV5FU2. Gastrointestinal toxicity was common with nausea/vomiting experienced by more patients in the LV5FU2-cisplatin arm, and with diarrhea experienced by more patients in the LV5FU2-irinotecan arm (Table 1).

Quality of Life

- *Follow-up, treatment stopping and missing data*

According to baseline, the rate of patients performing the 3rd follow-up ranged from 48% in LV5FU2-cisplatin arm to 64% in the Irinotecan arm (Table 2). The major reason for stopping treatment was disease progression: 37 (82%) in LV5FU2, 24 (54.5%) in Cisplatin and 27 (60%) in Irinotecan arm. The QLQ-C30 completion rate was of about 90% at baseline (Table 2). At the 3rd follow-up the completion rates were 55% (N= 12) in LV5FU2, 38% (N=8) in Cisplatin and 59% (N=17) in Irinotecan arm. They were systematically superior among patients who did not stop treatment at follow-up (Table 2). Excepted in the LV5FU2 and Cisplatin arm, the global health score was globally better among patients with no tumor progression (Table 2).

- *Description of QLQ-C30 scores during follow-up.*

At baseline, insomnia and constipation symptoms scores were significantly lower in the Irinotecan arm than in the other arms ($p < 0.05$) (Table 3). Global health scores were globally similar between arms during follow-up: increasing until the first follow-up and then decreasing until the 3rd follow-up though superior to baseline scores (Figure 1). During the follow-up, the diarrhea score was globally lower in the Irinotecan regimen (Figure 2).

- *Correlation between global health score and the other QLQ-C30 scores*

At baseline, the main QLQ-C30 scales associated with global health were role, social emotional and physical functioning (Table 4). While nausea, constipation and diarrhea affected QoL, the major symptoms affecting global QoL were: fatigue, pain, insomnia and appetite loss. At the third follow-up, excepted the emotional scale in the LV5FU2 and Cisplatin arm, and physical functioning in Irinotecan arm all the others functional scales influenced global health scores (Table 4). Fatigue and pain remained the major symptoms influencing global QoL in each arm. Appetite loss and insomnia affected global QoL respectively in LV5FU2 and LV5FU2-cisplatin arms (Table 4).

- *Correlation between reported clinical toxicities and Global health scores*

At the 1st follow-up, the number and the maximal grade of diarrhea were correlated : - positively in the LV5FU2 regimen ($r = 0.37/ r = 0.35; p < 0.05$), - negatively in the Irinotecan regimen ($r = -0.42/ r = -0.39; p < 0.05$). At the 2nd follow-up, the number of nausea, of total reported toxicities and maximal grade of diarrhea were respectively correlated with LV5FU2 ($r = -0.46; p < 0.05$), Cisplatin ($r = -0.54; p < 0.05$) and Irinotecan regimen ($r = -0.48; p < 0.05$). At the 3rd follow-up, the number and the maximal grade of alopecia ($r = -0.79/ r = -0.78; p < 0.05$) were negatively associated with global health score in Cisplatin arm. The anemia toxicity grade was correlated with global health score in the Irinotecan regimen ($r = -0.54; p < 0.05$).

- *Frequencies of patients with QLQ-C30 scores improved or maintained between baseline and the 3rd follow-up.*

Patients presenting an improved or a maintained global health score at the 3rd follow-up were more frequent in the Irinotecan arm: 13% in LV5FU2 arm, 11% in LV5FU2-cisplatin arm and 18% in LV5FU2-irinotecan arm (Table 5). Emotional, Pain and Insomnia excepted, the other QLQ-C30 scores improvements were by decreasing order more frequent in the Irinotecan, LV5FU2 and Cisplatin arms (Table 5). Among patients with available QoL scores, the functional scores improvement was less frequent in the Irinotecan regimen.

- *Mixed model analysis of variance for repeated measurements.*

The global health, role, emotional, social, pain, sleep and appetite scores were significantly improved after 6 months of chemotherapy (Table 6). Whatever the follow-up, the Global health and the 5 functional scores were higher in Irinotecan compared to the LV5FU2 arm. There was also an apparent difference in the symptom scores: 8 symptom scores were lower in the Irinotecan arm (Table 6). According to the cisplatin arm, the

Irinotecan-based therapy was associated with a higher global QoL, 5 functional scores (Table 6) and 8 lower symptom scores. The only exception was for lower dyspnea in patients receiving cisplatin.

Poorest score imputation:

While QLQ-C30 scores significantly decreased during follow-ups, the QLQ-C30 missing scores imputation confirmed that during 6 months, the Irinotecan-based therapy was associated respectively with 15 and 14 scales having a better QoL level than Cisplatin and LV5FU2 (Table 6).

- *Kaplan-Meier Methods to analyse Longitudinal Quality of Life.*

The survival until global health score deterioration was better in the LV5FU2-cisplatin arm until 6 months. Then after, patients presenting a global health score deterioration at 6 months were respectively 63% [38 – 87], 56% [30 – 85] and 53% [34 – 73] in LV5FU2, LV5FU2-cisplatin and LV5FU2-irinotecan arms (figure 3). The median of time until definitive global health score deterioration was respectively: 5.5 months in the LV5FU2 and LV5FU2-cisplatin arms and 5.8 in the LV5FU2-irinotecan arm.

DISCUSSION

From the patient's point of view, the QoL results highlight the best toxicity/efficacy ratio in the LV5FU2-Irinotecan based-therapy regimen. As compared to LV5FU2, the best overall response rate, the longest survival did not adversely affect QoL in the Irinotecan regimen but did more in the Cisplatin arm [7]. While survival until definitive global health deterioration was globally similar between arms, the longitudinal analyses showed that Irinotecan-based-therapy presented 14 to 15 scores with a better QoL level. The relative impact of treatment-related toxicity and progressive metastatic disease are difficult to separate [22]. However, our results suggest that Irinotecan was the best compromise between clinical efficacy and toxicity. If the gastrointestinal and haematological toxicities were more frequent

and correlated to global health in the Irinotecan regimen, the better efficacy seemed to positively counterbalance their impacts about perceived diarrhoea, fatigue and therefore global health [7]. To preserve the functional ability and to improve QoL until progression or death, specific supportive care and prophylactic treatments should be preconised to reduce toxicity impact in future palliative trials using Irinotecan. The most important subsets of QoL like diarrhoea, fatigue or pain should be specifically assessed and improved in the future phase III trial. If these data complement safety and efficacy from the patient's point of view, we recognize that in a phase II setting, it is difficult to state definitive conclusions regarding the effect of chemotherapy on QoL [22]. The differential treatment impacts could have changed the relative importance of domains constituting their perceived global QoL; this "Response shift" component could have biased the QoL results [32]. The fact that some of the observed differences or correlation in this study did not reach statistical significance may also be due to sample size limitations.

If this study supported the interest of assessing and using QoL in phase II trials, the completion rate limited its feasibility. In palliative settings, many studies have already reported a failure in completion [20]. In assessable patients, chemotherapies appeared to preserve QoL in the 6 month follow-up. This finding is consistent with the QoL benefits reported with the ELF regimen [38] but differs from the maintained without improvement global QoL found with the ECF regimen [39], [40]. The missing data could explain these differences. The main causes for drop-outs were tumor progression: some patients were still alive but have no submitted assessment or an assessment without QoL completion [29], [41]. These non random missing data could have biased the differential treatment impact on QoL [29]: the QoL level was overestimated and more specifically related to the progression-free period and healthy patients [11], [31], [41]. We have restrained analyses until the 3rd follow-up in order to reduce these biases. The poorest score imputation was performed to test the

robustness of our results in a pessimistic point of view [31]. These conservative estimates are not optimal: the QoL score variability has been reduced and the lacks of information after treatment stopping are not resolved [37]. Using pattern mixture models or sub-group analyses would have been alternatives but were not relevant with few patients [29], [41]. In future trials, FFCD should introduce specific procedures to improve QoL data completion [11], [42], [22]. Protocol should state clearly that QoL completion is required independently to the patient health status. The need for help in completing questionnaires should be proposed. Furthermore using interview should be feasible in phase II study to ensure compliance [43], [44]. It would be useful and more efficient to reduce the number of assessments during the treatment. Their choices should be planned in a clinical meaningful time framing [45].

Firstly we have reported the rate of patients presenting a maintained or improved Global health between baseline and the 3rd follow-up. Reporting these percentage changes from baseline gives the results in clinically relevant terms [46]. Furthermore, it would offer QoL hypothesis in order to design another phase II or phase III trial [22]. However, this presentation is biased by the fact that only patients answering at these both time points contribute data to the analysis and QoL level was not investigated [31] [46]. Secondly we have performed a mixed model analysis of variance, results have been summarized in terms of number of scales for which Irinotecan-regimens QoL mean is better than in the other treatments. These presentations could help to judge globally the best impact during follow-up and were retained to complement the main clinical results [7]. Due to missing data and the lack of statistical power, it was difficult to interpret the clinical meaning of these estimated mean differences and longitudinal changes [30], [41]. However, these informative results about QoL level seem consistent with the percentage changes from baseline analyses. The last analysis performed was an estimate of the time until the first observation of Global health score deterioration without any return to a better state during the study. This definition could

be used stating that most of the missing data after an observed deterioration is assumed to be related to a continuous deterioration of QoL. This assumption is supported by the design and the drop-out mechanism. While differential QoL level is not explored, this presentation dealing with phase II design could clearly help to estimate the QoL process in a timing point of view and to formulate an hypothesis for future trials. A multiple event survival analysis should be tested in a future study to jointly study progression, death and QoL deterioration.

According to our study and binding phase II designs, we are convinced that these QoL analyses would be relevant to complement the benefit-risk judgement from the patient's point of view. Furthermore they would be useful to generate hypotheses and to improve logistic [21], [22]. As an example, the new validated gastric cancer module EORTC STO 22 should be preconised in the future phase III trial to increase responsiveness to change and QoL data collection should be optimized [47]. FFCD plans to include a QoL endpoint in future palliative phase II trials on advanced digestive cancer. The way of analysing and presenting QoL data influences the amount of information [31]: future research should be addressed in order to precise more accurately the standard of reporting and analysing QoL data in a phase II trial.

ACKNOWLEDGMENTS

We thank the following physicians for their participation to this study: T Aparicio (Paris), D Auby (Libourne), F Audemar (Strasbourg), R Baraya (Angers), C Bories (Beauvais), E Boucher (Rennes), O Boulat (Avignon), AC Braud (Marseille), P Burtin (Angers), G Capodano (Marseille), FX Caroli-Bosc (Nice), C Cazalbou (Valence), J Charneau (Boulogne sur Mer), MC Clavero-Fabri (Briis sous Forges), MA Coulon (Le Mans), XR David (St Jean de Luz), N Delva (Angers), E Echinard (Bayonne), P Feydy (Saint Quentin), MP Filipetto (Briey), P Lefelliatre, (Cherbourg), E Fleck (La Rochelle), MP Galais (Caen), E Gamelin (Angers), B Garcia (Reims), P Geoffroy (Epernay), J Haem (Lannion), M Hebbar (Lille), JL Jouve (Dijon), H Lacroix (Nantes), JP Lagasse (Orléans), JR Lavignasse (Lannion), C Le Foll (Bris sous Forges), JL Legoux (Pessac), F Locatelli (Strasbourg), M Mabro (Suresnes), R Mackiewicz (Valence), P Maillard (Angers), L Mignot (Suresnes), M Pelletier (Bourgoin-Jallieu), D Pezet (Clermont-Ferrand), JM Phélip (Dijon), D Pillon (Bourg en Bresse), E Rassiat (Dijon), K Richard (Marseille), JF Roche (Verdun), D Smith (Pessac), N Stremsdoerfer (Bourgoin-Jallieu), E Suc (Montauban), H Tossou (Beauvais), AM Touchais (Avignon), F Varlet (Béthune), D Vetter (Strasbourg), F Viret (Marseille), S Walter (Metz). We also thank F Giuliani, L Awad (Statistics) and D Mery-Mignard (study initiation).

REFERENCES

- [1] Parkin DM, Whelan SL, Ferlay J, et al. Cancer incidence in five continents. Lyon: IARC, 2002.
- [2] Saltz LB, Cox JV, Blanke C, et al. Irinotecan plus fluorouracil and leucovorin for metastatic colorectal cancer. Irinotecan Study Group. *N Engl J Med* 2000; 343: 905-14.
- [3] Douillard JY, Cunningham D, Roth AD, et al. Irinotecan combined with fluorouracil compared with fluorouracil alone as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: a multicenter randomised trial. *Lancet* 2000; 355: 1041-7.
- [4] Blanke CD, Haller DG, Benson AB, et al. A phase II study of irinotecan with 5-fluorouracil and leucovorin in patients with previously untreated gastric adenocarcinoma. *Ann Oncol* 2001; 12: 1575-80.
- [5] Kohne CH, Catane R, Klein B, et al. Irinotecan is active in chemonaive patients with metastatic gastric cancer: a phase II multicentric trial. *Br J Cancer* 2003; 89: 997-1001.
- [6] Lin-Shin L, Hecht J: A Phase II Trial of Irinotecan in Patients with Advanced Adenocarcinoma of the Gastroesophageal (GE) Junction (Abstract 1130). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2000; 19.
- [7] Bouché O, Raoul JL, Bonnetaud F, et al. Randomized multicenter Randomized Multicenter Phase II Trial of a Biweekly Regimen of Fluorouracil and Leucovorin (LV5FU2), LV5FU2 Plus Cisplatin, or LV5FU2 Plus Irinotecan in Patients With Previously Untreated Metastatic Gastric Cancer: A Fédération Francophone de Cancérologie Digestive Group Study (FFCD 9803). *J Clin Oncol* 2004; 22: 4319-28.
- [8] Allison J C, Gibson B, Robinson PG. Measuring quality of life. Is quality of life determined by expectations or experience? *BMJ* 2001; 322:1240-3.
- [9] Wood-Dauphinee S. Assessing quality of life in clinical research: from where have we come and where are we going? *J.Clin.Epidemiol* 1999; 52: 355-63.
- [10] Addington-Hall J, Kalra L. Measuring quality of life. Who should measure quality of life? *BMJ* 2001; 322: 1417-20.
- [11] Moinpour CM, Feigl P, Metch B, Hayden KA, Meyskens FL Jr, Crowley J. Quality of life end points in cancer clinical trials: review and recommendations. *J Natl Cancer Inst* 1989; 81: 485-95.
- [12] Sloan JA, Loprinzi CL, Kuross SA, et al. Randomized comparison of four tools measuring overall quality of life in patients with advanced cancer. *J Clin Oncol* 1998; 16: 3662-73.
- [13] Michael M, Tannock IF. Measuring health-related quality of life in clinical trials that evaluate the role of chemotherapy in cancer treatment. *CMAJ* 1998; 158: 1727-34.
- [14] Gotay CC, Korn EL, McCabe MS, Moore TD, Cheson BD. Quality-of-life assessment in cancer treatment protocols: research issues in protocol development. *J Natl Cancer Inst* 1992; 84: 575-9.
- [15] Bottomley A. The cancer patient and quality of life. *The oncologist* 2002; 7: 120-5.
- [16] Cohen RS, Mount BM. Living with cancer: "good" days and "bad" days- what produces them? Can the McGill quality of life questionnaire distinguish between them? *Cancer* 2000; 89: 1854-65.
- [17] Machin D, Weeden S. Suggestions for the presentation of quality of life data from clinical trials. *Stat Med* 1998; 17: 711-24.
- [18] Fairclough DL. Summary measures and statistics for comparison of quality of life in a clinical trial of cancer therapy. *Stat Med* 1997; 16: 1197-1209.
- [19] Testa MA, Nackley JF. Methods for quality of life studies. *Ann Rev Public Health* 1994; 15: 535-59.

- [20] Fayers PM, Hopwood P, Harvey A, Girling DJ, Machin D, Stephens R. Quality of life assessment in clinical trials--guidelines and a checklist for protocol writers: the U.K. Medical Research Council experience. MRC Cancer Trials Office. *Eur J Cancer* 1997; 33: 20-8.
- [21] Young T, de Haes H, Curran D, et al. Guidelines for assessing quality of life in EORTC clinical trials. Brussel: EORTC Quality of life group 2004.
- [22] Hobday TJ, Kugler JW, Mahoney MR, et al. Efficacy and quality-of-life data are related in a phase II trial of oral chemotherapy in previously untreated patients with metastatic colorectal carcinoma. *J Clin Oncol* 2002; 20: 4574-80.
- [23] Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *J Natl Cancer Inst* 1993; 85: 365-76.
- [24] Ringdal GI, Ringdal K. Testing the EORTC Quality of Life Questionnaire on cancer patients with heterogeneous diagnoses. *Qual Life Res* 1993; 2: 129-40.
- [25] Anderson RT, Aaronson NK, Wilkin D. Critical review of the international assessments of health-related quality of life. *Qual Life Res* 1993; 2: 369-95.
- [26] Hjermstad MJ, Fossa SD, Bjordal K, Kaasa S. Test/retest study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Core Quality-of-Life Questionnaire. *J Clin Oncol* 2004; 13: 1249-54.
- [27] Fayers PM, Aaronson NK, Bjordal K, Blazeby J. The EORTC QLC-C30 Scoring Manual (ed 3rd). Brussels: EORTC 2001.
- [28] Ensign LG, Gehan EA, Kamen DS, Thall PF. An optimal three-stage design for phase II clinical trials. *Stat Med* 1994; 13: 1727-36.
- [29] Pauler DK, McCoy S, Moinpour C. Pattern mixture models for longitudinal quality of life studies in advanced stage disease. *Stat Med* 2003; 22: 795-809.
- [30] Fairclough DL, Gagnon DD, Zagari MJ, Marschner N, Dicato M, Epoetin Alfa Study Group. Evaluation of quality of life in a clinical trial with non random dropout: the effect of epoetin alfa in anemic cancer patients. *Qual Life Res* 2003; 12: 1013-27.
- [31] Klee M, Groenvold M, Machin D. Using data from studies of health-related quality of life to describe clinical issues examples from a longitudinal study of patients with advanced stages of cervical cancer. *Qual Life Res* 1999; 8: 733-42.
- [32] Schwartz CE, Sprangers MAG. Methodological approaches for assessing response shift in longitudinal health-related quality of life research. *Soc Sci Med* 1999; 48: 1531-48.
- [33] Cnaan A, Laird NM, Slasor P. Tutorial in biostatistics. Using the general linear mixed model to analyse unbalanced repeated measures and longitudinal data. *Stat Med* 1997; 16: 2349-80.
- [34] Diggle PJ. An approach to the analysis of repeated measurements. *Biometrics* 1988; 44: 959-71.
- [35] Dixon WJ, Mardia K. ANOVA and regression with BMDP 5V. Los Angeles 1992.
- [36] Simes RJ, Greatorex V, Gebski VJ. Practical approaches to minimize problems with missing quality of life data. *Stat Med* 1998; 17:725-37.
- [37] Fairclough DL. Design and analysis of quality of life studies in clinical trials. Boca Raton: Chapman & Hall/CRC 2002.
- [38] Glimelius B, Ekstrom K, Hoffman K, et al. Randomized comparison between chemotherapy plus best supportive care with best supportive care in advanced gastric cancer. *Ann Oncol* 1997; 8: 163-8.
- [39] Ross P, Nicolson M, Cunningham D, et al. Prospective randomized trial comparing mitomycin, cisplatin, and protracted venous-infusion fluorouracil (PVI 5-FU) With epirubicin, cisplatin, and PVI 5-FU in advanced esophagogastric cancer. *J Clin Oncol* 2002; 20: 1996-2004.

- [40] Webb A, Cunningham D, Scarffe JH, et al. Randomized trial comparing epirubicin, cisplatin, and fluorouracil versus fluorouracil, doxorubicin, and methotrexate in advanced esophagogastric cancer. *J Clin Oncol* 1997; 15: 261-7.
- [41] Fairclough DL, Peterson HF, Cella D, Bonomi P. Comparison of several model-based methods for analysing incomplete quality of life data in cancer clinical trials. *Stat Med* 2004; 17: 781-96.
- [42] Bernhard J, Cella DF, Coates AS, Fallowfield L, Ganz PA, Moinpour CM et al. Missing quality of life data in cancer clinical trials: serious problems and challenges. *Stat Med* 1998; 17: 517-32.
- [43] Cox K. Assessing the quality of life of patients in phase I and II anti-cancer drug trials: interviews versus questionnaires. *Soc Sci Med* 2003; 56: 921-34.
- [44] Moinpour CM, Lyons B, Schmidt SP, Chansky K, Patchell RA. Substituting proxy rating for patient ratings in cancer clinical trials: an analysis based on a southwest oncology group trial in patients with brain metastases. *Qual Life Res* 2000; 9: 219-31.
- [45] Pater J, Osoba D, Zee B, et al. Effects of altering the time of administration and the time frame of quality of life assessments in clinical trials: an example using the EORTC QLQ-C30 in a large anti-emetic trial. *Qual Life Res* 1998; 7: 273-8.
- [46] Vickers AJ. The use of percentage change from baseline as an outcome in a controlled trial is statistically inefficient: a simulation study. *BMC Med Res Methodol* 2001, 1.
- [47] Blazeby JM, Conroy T, Bottomley A, et al. Clinical and psychometric validation of a questionnaire module, the EORTC QLQ-STO 22, to assess quality of life in patients with gastric cancer. *Eur J Cancer* 2004; 40:2260-8.

Table 1: Patients Characteristics

	LV5FU2	LV5FU2-Cisplatin	LV5FU2-Irinotecan
No. of patients	45	44	45
Sex :			
Male (%)	82	80	84
Age, years			
Median (range)	64 (45-75)	64 (43-76)	65 (37-76)
WHO performance status (%)			
0 or 1	76	75	78
2	24	25	22
Primary tumor location (%)			
Cardia	29	30	33
Gastric	71	70	67
Symptom (%)			
Weight loss No/<10%/>10%	20 / 49 / 27	27 / 34 / 32	29 / 18 / 51*
Anorexia : Yes	47	50	33
Dysphagia : Yes	24	18	16
Pain : Yes	51	43	38
Main clinical outcomes			
Overall response [95% CI]	6 (13%) [3.4-23.3]	12 (27%) [14.1-40.4]	18 (40%) [25.7-54.3]
Median OS [95% CI], months	6.8 [2.6-11.1]	9.5 [6.9-12.2]	11.3 [9.3-13.3]
Median PFS [95% CI], months	3.2 [1.8-4.6]	4.9 [3.5-6.3]	6.9 [5.5-8.3]
Median no. of cycles (range)	7 (1-20)	7 (1-18)	10 (1-25)
No. of cycles delayed for toxicity (%)	12 (3%)	45 (13%)	28 (6%)
Grade %/toxicity according to WHO grade			
Hematologic toxicity			
▪ Neutropenia	22%	71%	44%
▪ Febrile neutropenia±infection	11%	61%	40%
▪ Anemia	9%	18%	11%
▪ Thrombocytopenia	16%	30%	16%
▪	2%	2%	0%
Gastrointestinal toxicity			
▪ Nausea/vomiting	18%	25%	33%
▪ Diarrhea	11%	23%	9%
▪ Stomatitis	2%	2%	22%
▪	4%	0%	7%
Other toxicity			
▪ Alopecia	0%	0%	13%
▪ Cutaneous	2%	5%	0%
▪ Neurosensory	0%	5%	0%
▪ Cardiac	0%	0%	2%

Abbreviations: WHO, World Health Organization.

*The number of patients with weight loss >10% was higher in the LV5FU2-irinotecan arm compared with the other two arms ($p=0.05$). OS: Overall survival. PFS: Progression Free Survival

Table 2: Follow-ups and patterns of QLQ-C30 completion at each follow-up according to treatment stopping and arms.

	LV5FU2			LV5FU2-Cisplatin			LV5FU2-Irinotecan		
	N	QLQ-C30 completion N (%)	Timing of QoL assessment Mean (SD)	N	QLQ-C30 completion N (%)	Timing of QoL assessment Mean (SD)	N	QLQ-C30 completion N (%)	Timing of QoL assessment Mean (SD)
N° follow-up:									
Baseline	45	40 (89%)		44	40 (91%)		45	41 (91%)	
- 1 (\approx 2 months)	43	32 (74%)	1.9 (0.2)	42	31 (74%)	2.5 (1.2)	43	32 (72%)	2.1 (0.5)
- 2 (\approx 4 months)	26	16 (62%)	3.6 (0.6)	35	15 (43%)	3.7 (0.7)	35	21 (60%)	4.0 (0.8)
- 3 (\approx 6 months)	22	12 (55%)	5.3 (0.4)	21	8 (38%)	6.3 (2.2)	29	17 (59%)	5.9 (1.0)
- 4 (\approx 8 months)	8	3 (38%)	8.5 (0.4)	10	4 (40%)	7.4 (2.2)	16	8 (50%)	7.7 (2.2)
- 5 (\approx 10 months)	6	2 (33%)	9.7 (2.5)	1	1 (100%)	--	7	3 (43%)	8.3 (2.1)
- 6 (\approx 12 months)	1	0 (0%)	--	0	--	--	5	1 (20%)	--
1ST FOLLOW-UP:									
Treatment stopping :									
- Yes	15	8 (53%)	50.0 (20.4)	5	1 (20%)	83.3(-)	9	6 (67%)	61.7 (20.1)
- No	28	24 (86%)	69.9 (18.9)	37	30 (81%)	66.0 (25.8)	34	25 (74%)	68.3 (21.8)
Tumor progression:									
- Yes	14	8 (57%)	50.0 (24.1)	7	3 (43%)	69.4 (17.3)	10	5 (50%)	50.0 (16.7)
- No	26	22 (84%)	70.6 (18.6)	31	25 (81%)	65.5 (27.7)	31	25 (81%)	70.8 (20.0)
2ND FOLLOW-UP:									
Treatment stopping :									
- Yes	4	2 (50%)	54.2 (5.9)	13	4 (31%)	75.0 (8.3)	6	0 (0%)	41.2 (-)
- No	22	14 (64%)	65.1 (25.2)	22	11 (50%)	70.0 (25.5)	29	21 (72%)	68.4 (22.5)
Tumor progression:									
- Yes	6	4 (67%)	54.2 (17.3)	10	5 (50%)	64.6 (21.9)	7	1 (14%)	41.7 (-)
- No	18	11 (61%)	65.6 (26.5)	20	9 (45%)	74.1 (23.4)	27	20 (74%)	68.1 (23.1)
3RD FOLLOW-UP:									
Treatment stopping :									
- Yes	14	7 (50%)	72.2 (19.5)	13	3 (23%)	55.6 (50.9)	12	6 (50%)	40.0 (10.9)
- No	8	5 (63%)	38.9 (9.6)	8	5 (63%)	71.7 (27.4)	17	11 (65%)	71.3 (20.0)
Tumor progression:									
- Yes	15	8 (53%)	66.7 (23.1)	10	2 (20%)	100 (0.0)	9	4 (44%)	54.2 (17.7)
- No	6	4 (67%)	41.7 (11.8)	8	6 (75%)	54.2 (33.2)	19	13 (68%)	61.2 (24.2)

SD: Standard Deviation

Table 3: Mean and number of available QLQ-C30 scores at baseline and the 3rd follow-up.

	LV5FU2				LV5FU2-Cisplatin				LV5FU2-Irinotecan				
	<i>QLQ-C30 Scores</i>		Mean (SD)	N	Mean (SD)	N	Mean (SD)	N	Mean (SD)	N	Mean (SD)	N	
	<i>Baseline</i>	<i>3rd follow-up</i>	<i>Baseline</i>	<i>3rd follow-up</i>	<i>Baseline</i>	<i>3rd follow-up</i>	<i>Baseline</i>	<i>3rd follow-up</i>	<i>Baseline</i>	<i>3rd follow-up</i>	<i>Baseline</i>	<i>3rd follow-up</i>	
Functional scales:	Global Health	52.3 (26)	37	61.1 (23)	9	52.8 (27)	33	65.6 (35)	8	55.7 (25)	38	60.1 (23)	14
	Physical	77.8 (22)	38	69.7 (14)	11	74.4 (25)	35	86.7 (10)	8	79.0 (16)	40	80.5 (13)	14
	Role	58.3 (34)	38	66.7 (33)	11	64.7 (35)	34	75.0 (28)	8	63.8 (33)	40	78.6 (18)	14
	Emotional	59.4 (29)	37	75.0 (20)	10	63.7 (28)	34	83.3 (20)	8	72.4 (23)	38	76.2 (19)	14
	Cognitive	73.4 (25)	37	70.0 (31)	10	82.4 (22)	34	81.3 (23)	8	85.1 (19)	37	82.1 (19)	14
Symptom scales:	Social	57.9 (33)	36	65.0 (34)	10	66.7 (34)	33	75.0 (28)	8	61.1 (33)	36	78.6 (18)	14
	Fatigue	55.1 (28)	38	45.5 (24)	11	45.4 (32)	34	29.2 (21)	8	40.2 (28)	39	38.1 (20)	14
	Nausea	28.9 (29)	38	9.1 (14)	11	17.2 (28)	34	25.0 (22)	8	10.7 (24)	39	13.1 (18)	14
	Pain	39.9 (34)	38	13.6 (18)	11	41.4 (34)	35	20.8 (25)	8	29.2 (30)	40	20.2 (23)	14
	Dyspnoea	24.6 (27)	38	33.3 (30)	11	15.2 (24)	33	29.2 (33)	8	21.9 (28)	38	21.4 (21)	14
	Insomnia	46.5 (38)☆	38	9.1 (16)	11	36.3 (32)☆	34	12.5 (17)	8	23.9 (32)☆	39	16.7 (17)	14
	Appetite loss	50.9 (42)	38	30.3 (32)	11	41.9 (40)	35	16.7 (25)	8	36.8 (40)	39	16.7 (29)	14
	Constipation	39.5 (38)●	38	18.2 (35)	11	17.7 (25)●	34	16.7 (18)	8	17.1 (25)●	39	16.7 (29)	14
	Diarrhoea	19.3 (29)	38	12.1 (23)	11	17.7 (22)	34	16.7 (25)	8	8.6 (21)	39	11.9 (17)	14
	Financial	10.8 (25)	37	0.0 (0.0)	10	9.1 (15)	33	14.3 (26)	7	6.3 (13)	37	11.9 (21)	14

Scores vary from 0 (worse) to 100 (best) for functional and global health scale and from 0 (best) to 100 (worse) for symptoms scales. ☆: p Bonferroni< 0.05. ●: p Bonferroni< 0.01. SD: standard deviation

Table 4: Spearman Correlation coefficient between QLQ-C30 scores and Global Health score according to treatment arm at baseline and the 3rd follow-up.

		LV5FU2	LV5FU2-Cisplatin	LV5FU2-Irinotecan				
<i>QLQ-C30 Scores :</i>								
BASELINE	Functional scales:	- Physical - Role - Emotional - Cognitive - Social	r 0.4 0.6 0.4 0.1 0.6	p < 0.01 < 0.001 < 0.05 - < 0.001	r 0.6 0.7 0.5 0.3 0.7	p < 0.001 < 0.001 < 0.01 - < 0.001	r 0.6 0.6 0.4 0.2 0.6	p < 0.001 < 0.001 < 0.01 - < 0.001
	Symptom scales:	- Fatigue - Nausea - Pain - Dyspnoea - Insomnia - Appetite loss - Constipation - Diarrhoea - Financial	r - 0.6 - 0.2 - 0.6 - 0.2 - 0.4 - 0.6 - 0.4 - 0.2 - 0.2	p < 0.001 - < 0.001 - - < 0.05 < 0.001 < 0.01 - -	r - 0.7 - 0.5 - 0.6 - 0.1 - 0.5 - 0.6 - 0.4 - 0.5 - 0.1	p < 0.001 < 0.01 < 0.001 - < 0.01 - 0.7 - 0.6 - 0.5 - 0.1	r - 0.7 - 0.4 - 0.6 - 0.5 - 0.6 - 0.7 - 0.3 - 0.4 0.1	p < 0.001 < 0.05 < 0.001 < 0.01 < 0.001 < 0.001 < 0.05 < 0.05 -
3 RD FOLLOW-UP	Functional scales:	- Physical - Role - Emotional - Cognitive - Social	r 0.7 0.6 0.4 0.6 0.6	p < 0.05 - - - -	r 0.6 0.8 - 0.4 0.6 0.8	p - < 0.05 - - < 0.05	r 0.0 0.7 0.7 0.5 0.7	p - < 0.01 < 0.01 - < 0.05 - 0.7 - 0.3 - 0.6 - 0.4 - 0.1
	Symptom scales:	- Fatigue - Nausea - Pain - Dyspnoea - Insomnia - Appetite loss - Constipation - Diarrhoea - Financial	r - 0.7 - 0.1 - 0.6 0.2 - 0.1 - 0.6 - 0.4 0.3 0.0	p < 0.05 - - - - - - - - -	r - 0.5 - 0.3 - 0.7 0.2 0.6 0.0 - 0.4 - 0.1 0.1	p - - - - - - - - -	r - 0.7 - 0.3 - 0.6 - 0.2 - 0.4 - 0.3 - 0.1 - 0.1 - 0.1	p - 0.01 - 0.3 - 0.6 - 0.2 - 0.1 - 0.3 - 0.1 - 0.1 - 0.1

Scores vary from 0 (worse) to 100 (best) for functional and global health scale and from 0 (best) to 100 (worse) for symptoms scales. r, spearman correlation coefficient, significant if p ≤ 0.05.

Figure 1: Means of Global health score and rates of available scores during follow-up according to treatment arms

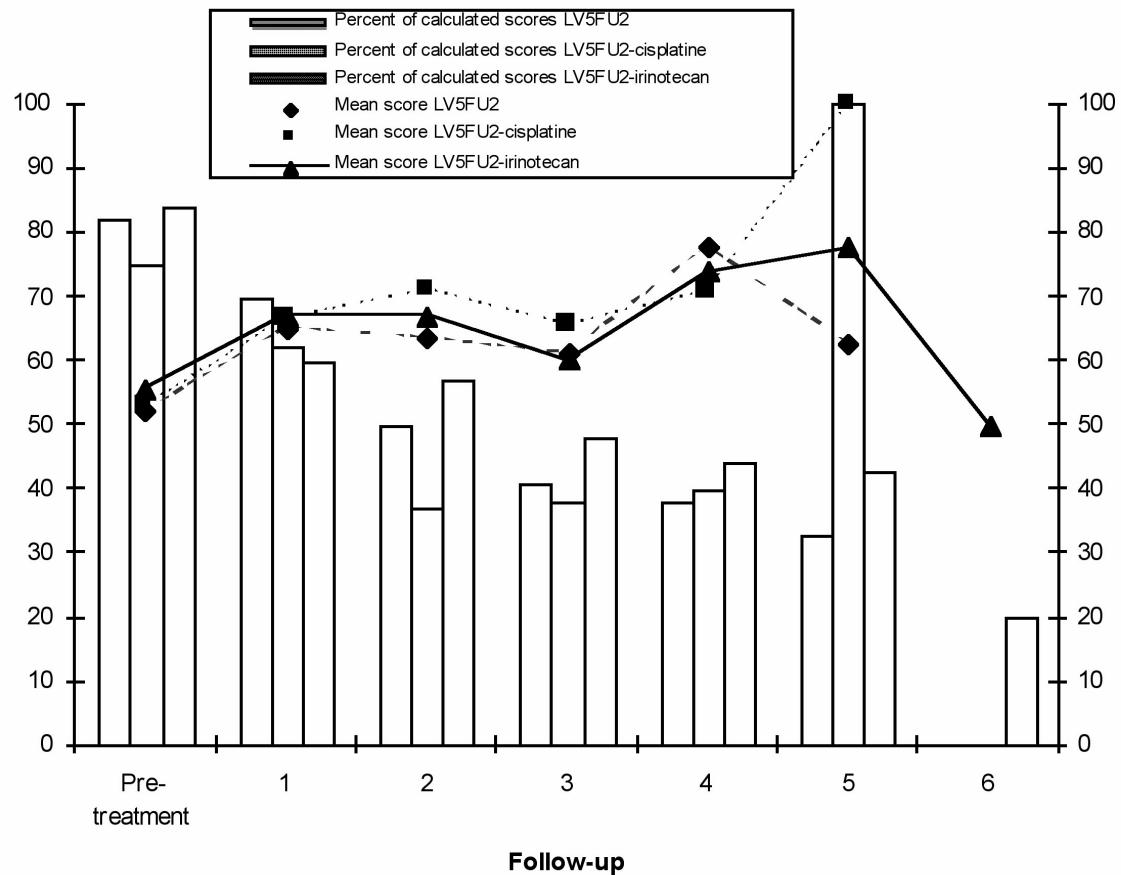
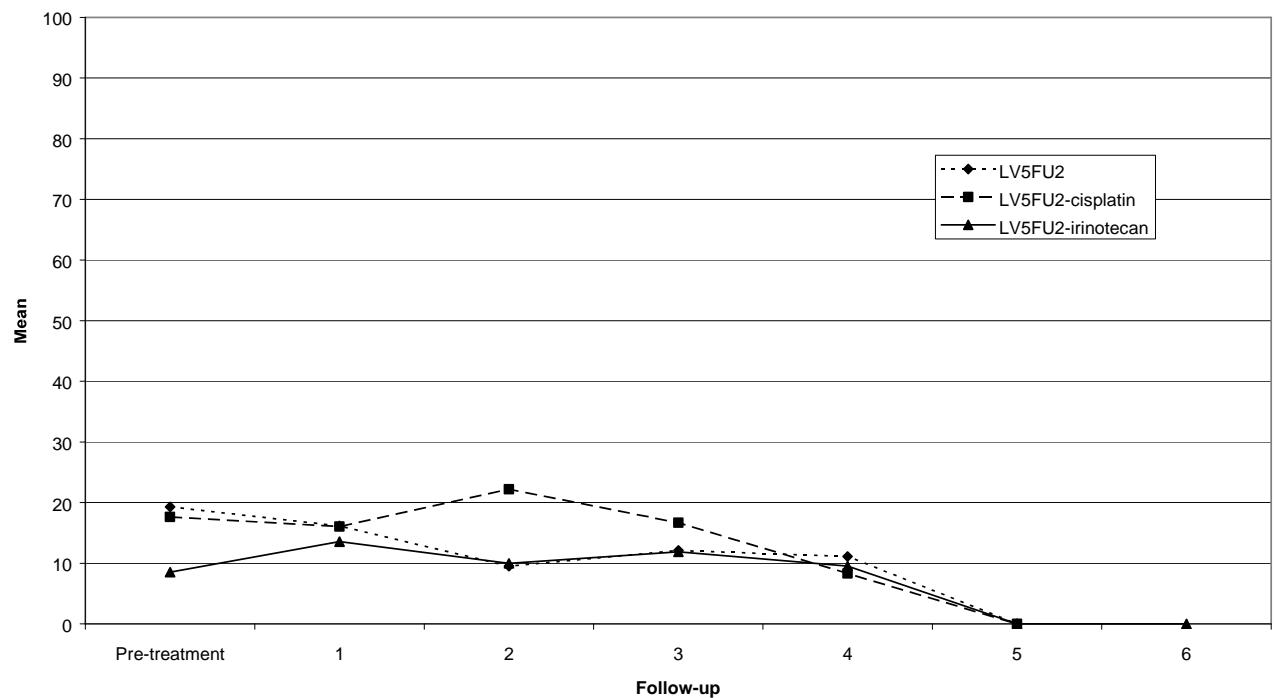


Figure 2: Means of Diarrhea score during follow-up according to treatment arms



Scores vary from 100 (worse) to 0 (best)

Table 5: Description of the QLQ-C30 scores maintained or improved at the third follow-up according to treatment arm.

		LV5FU2 N = 45			LV5FU2- Cisplatin N= 44			LV5FU2- Irinotecan N=45		
		N	%	%*	N	%	%*	N	%	%*
		QLQ-C30 Scores at the third follow-up ≥ Baseline (N total†):								
Functional scales:	- Global health (8/6/13)	6	13.0	75.0	5	11.0	83.0	8	18.0	62.0
	- Physical (10/6/14)	6	13.0	60.0	4	9.0	67.0	7	16.0	50.0
	- Role (10/6/14)	5	11.0	50.0	3	7.0	50.0	11	24.0	79.0
	- Emotional (9/6/13)	8	18.0	89.0	6	14.0	100.0	7	16.0	54.0
	- Cognitive (9/6/13)	6	13.0	67.0	4	9.0	67.0	7	16.0	54.0
	- Social (8/6/13)	4	9.0	50.0	3	7.0	50.0	10	22.0	77.0
Symptom scales:	- Fatigue (10/6/14)	4	9.0	40.0	3	7.0	50.0	8	18.0	57.0
	- Nausea (10/6/14)	7	16.0	70.0	1	2.0	17.0	8	18.0	57.0
	- Pain (10/6/14)	7	16.0	70.0	4	9.0	67.0	7	16.0	50.0
	- Dyspnoea (10/6/13)	7	16.0	70.0	3	7.0	50.0	9	20.0	70.0
	- Insomnia (10/6/14)	10	22.0	100.0	6	14.0	100.0	10	22.0	71.0
	- Appetite loss (10/6/13)	9	20.0	90.0	5	11.0	83.0	11	24.0	85.0
	- Constipation (10/6/14)	8	18.0	80.0	4	9.0	67.0	12	27.0	86.0
	- Diarrhoea (10/6/14)	9	20.0	90.0	4	9.0	67.0	10	22.0	71.0
	- Financial (10/6/13)	9	20.0	100.0	4	9.0	67.0	10	22.0	77.0

%*: Rate of QLQ-C30 score maintained or improved between baseline and the 3rd follow-up among available scores at these 2 time points. †: Number of patients with available scores at baseline and the 3rd follow-up. Scores vary from 0 (worse) to 100 (best) for functional and global health scale and from 0 (best) to 100 (worse) for symptoms scales.

Table 6: Longitudinal QoL analysis according to treatment arm using mixed model analysis of variance for repeated measurement

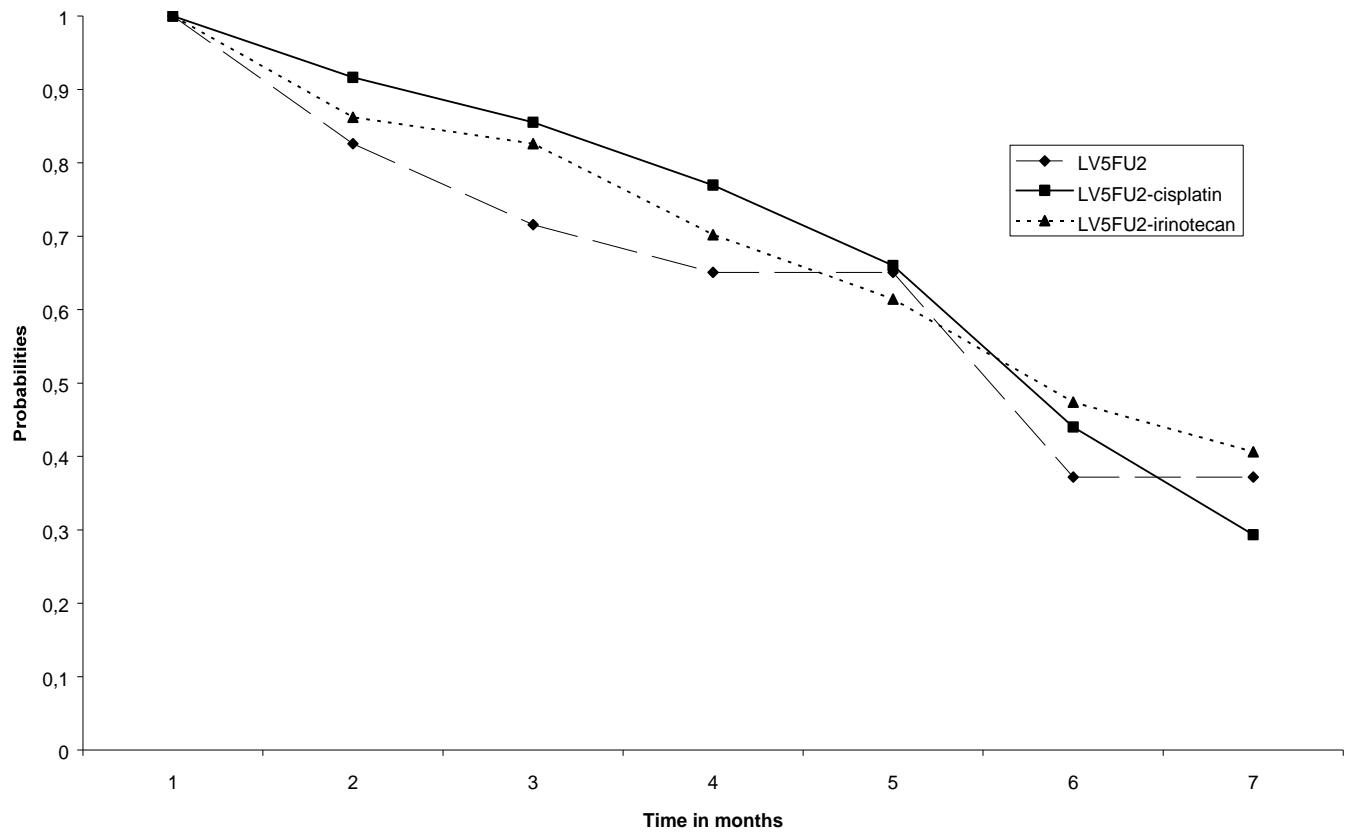
		Time effect*	Treatment Effect	LV5FU2-Irinotecan vs LV5FU2	LV5FU2-Irinotecan vs LV5FU2-Cisplatin
	QLQ-C30 Scores :	p	p	Mean differences	Mean differences
Functional scales:	- Global health	< 0.0001	0,89	+ 2,2	+ 0,8
	- Physical	0,45	0,41	+ 2,4	+ 4,9
	- Role	< 0,01	0,68	+ 4,6	+ 3,7
	- Emotional	< 0.0001	0,29	+ 4,1	+ 6,7
	- Cognitive	0,79	0,15	+ 8,3	+ 2,6
	- Social	< 0,01	0,71	+ 4,7	+ 2,5
Symptom scales:	- Fatigue	0,16	0,12	- 10,2	- 4,4
	- Nausea	0,99	0,55	- 2,6	- 4,7
	- Pain	< 0.0001	0,72	- 1,1	- 3,9
	- Dyspnoea	0,36	0,17	- 3,5	+ 5,2
	- Insomnia	< 0.0001	0,13	- 10,1	- 8,2
	- Appetite loss	< 0,01	0,31	- 8,8	- 8,1
	- Constipation	0,41	< 0,05	- 11,9	- 0,3
	- Diarrhoea	0,97	0,27	- 4,7	- 5,9
	- Financial	0,36	0,72	+ 2,1	- 0,5

Poorest QLQ-C30 allocation for missing scores

		Time effect*	Treatment Effect	LV5FU2-Irinotecan vs LV5FU2	LV5FU2-Irinotecan vs LV5FU2-Cisplatin
	QLQ-C30 Scores :	p	p	Mean differences	Mean differences
Functional scales:	- Global health	< 0.001	0,48	+2,6	+5,8
	- Physical	< 0.0001	0,18	+2,1	+9,5
	- Role	< 0.001	0,24	+3,2	+9,1
	- Emotional	< 0.001	0,18	+2,2	+9,4
	- Cognitive	< 0.0001	0,33	+5,9	+8,2
	- Social	< 0,01	0,43	+3,6	+7,3
Symptom scales:	- Fatigue	< 0.001	0,26	-6,2	-7,4
	- Nausea	< 0.0001	0,16	-1,2	-10,2
	- Pain	< 0.001	0,27	-0,3	-8,0
	- Dyspnoea	< 0.0001	0,83	-1,7	-3,4
	- Insomnia	< 0.001	0,19	-4,0	-10,4
	- Appetite loss	< 0,05	0,18	-5,6	-10,9
	- Constipation	< 0.0001	0,33	-7,9	-7,1
	- Diarrhoea	< 0.0001	0,06	-2,6	-12,5
	- Financial	< 0.0001	0,18	+1,3	-9,1

*Results of the longitudinal QLQ-C30 analysis using a mixed model analysis of variance for repeated measurement (Baseline and the first three follow-ups). Significant if $p < 0.05$. * Global linear change during the first three follow-ups. Scores vary from 0 (worse) to 100 (best) for functional and global health scale and from 0 (best) to 100 (worse) for symptoms scales.*

Figure 3: Time until definitive Global health score deterioration (Kaplan Meier estimate)



4.4.3.3. Discussion de l'article 5

Cette étude descriptive et longitudinale confirmait que l'efficacité du traitement par LV5FU2-irinotecan était obtenue sans détérioration de la QdV. La survie sans détérioration du score de santé globale n'était pas statistiquement différente (médiane entre 5,5 et 5,8 mois) entre les trois groupes. Cependant, sur les 15 scores des sous-échelles du QLQ-C30, 14 étaient meilleurs chez les patients traités par LV5FU2-irinotecan. Les trois chimiothérapies avaient un impact favorable sur la QdV au premier suivi, avec stabilisation des scores à 4 mois puis détérioration à 6 mois. La chimiothérapie de type ELF améliorait aussi la QdV [47], alors que dans deux études randomisées favorables au schéma ECF en terme d'efficacité, le traitement ne faisait que maintenir le niveau de QdV [47, 52, 86].

L'observance au questionnaire, c'est-à-dire le nombre de questionnaires remplis par rapport au nombre de questionnaires théoriquement attendus, était bonne à l'inclusion (90%) mais médiocre au cours du suivi ; au sixième mois, la compliance variait de 38% à 59% selon les groupes. Ainsi, pour éviter les biais et l'analyse de trop petits effectifs, l'analyse des scores de QdV n'a été réalisée que jusqu'au troisième suivi. Ce problème de compliance avait déjà été constaté dans les autres études [47, 52, 86]. Plusieurs items seront à déployer dans nos futures essais afin d'améliorer la compliance aux questionnaires : logistique de récupération du questionnaire, motivation des patients à travers le consentement éclairé, premier questionnaire de QdV comme critère d'éligibilité, formation du personnel de recherche clinique.

En phase II, la valeur d'une étude sur la QdV est encore plus dépendante qu'en phase III de la pertinence des hypothèses initiales, de l'observance et de la rigueur de l'interprétation. L'utilisation de questionnaires spécifiques avec une meilleure sensibilité aux changements devrait permettre d'améliorer les connaissances et la prise en charge des patients [84]. Le questionnaire QLQ-C30 « STO-22 » spécifique du cancer gastrique et proposé par l'EORTC a récemment été validé. Il comporte, en complément du QLQ-C30, trois questions isolées et 19 questions sur 5 domaines (dysphagie, douleur, problèmes gastriques, restrictions alimentaires, problèmes psychologiques spécifiques) [87].

La version française du QLQ-C30 STO-22 a été introduite dans l'essai inter-groupes de phase III stratégique qui vient de débuter.

5. PERSPECTIVES ET CONCLUSIONS

5. PERSPECTIVES ET CONCLUSIONS

Compte tenu des données épidémiologiques récentes, nous concluons cette thèse sur une réflexion à propos des perspectives thérapeutiques médicales qui pourraient améliorer le pronostic du cancer gastrique [88] et sur la présentation de nos projets de recherche.

5.1. Données épidémiologiques récentes

L'incidence du cancer de l'estomac diminue spontanément depuis plus de 50 ans ; cependant, cette baisse est moins accentuée depuis quelques années et ce cancer reste fréquent, représentant la 2ème cause mondiale de mortalité par cancer [2]. En France, pour l'année 2000, le nombre estimé de nouveaux cas était de 7000 (2ème rang des cancers digestifs), avec environ 5000 décès [3].

Les données de la population du Finistère, département connu pour avoir l'incidence de cancer gastrique la plus élevée en France, ont récemment été publiées ; elles confirment la baisse de l'incidence [89]. Malgré le développement de l'endoscopie et l'augmentation des résections chirurgicales à visée curative, aucun progrès n'était constaté entre 1984 et 1995, tant en terme de fréquence des cancers superficiels (seulement 12%) qu'en terme pronostique avec une probabilité de survie à 5 ans de moins de 20% [89].

L'augmentation des formes macroscopiques infiltrantes et linitiques à prédominance de cellules indépendantes en bague à chaton [89], qui survenaient chez des patients plus jeunes, confirmait les données récentes, notamment celles d'un registre nord-américain [90]. Souvent exclue des essais de phase II et réputée peu chimiosensible [20], cette entité particulière est mal connue. C'est pourquoi nous allons initier une enquête prospective à visée descriptive sur les limites dans le cadre de la FFCD.

Par ailleurs, le pic maximum d'incidence standardisée concernait les patients octogénaires [89], d'où l'importance d'évaluer des traitements peu agressifs. Trois de nos études allaient dans ce sens, en évaluant une radio-chimiothérapie post-opératoire (**article 2**) [91], ou des chimiothérapies palliatives (**article 3, 4 et 5**) [92], a priori moins toxiques que les associations standards [37, 51, 54, 86].

5.2. Thérapies adjuvantes pré et/ou post-opératoires (tableau 4)

La radiothérapie associée à une chimiothérapie par 5FU et acide folinique est actuellement le traitement adjuvant standard chez les patients opérés à haut risque de récidive (pT3-T4 et/ou pN+). Même s'il ne s'agit que d'une série rétrospective, notre étude (**article 2**)

[91] a eu le mérite de confirmer l'excellente tolérance de l'association LV5FU2-radiothérapie, validant ainsi la possibilité de remplacer le FU5OL par le LV5FU2.

Après plus de 25 essais randomisés et 5 méta-analyses, les traitements adjuvants par chimiothérapie n'ont pas fait la preuve de leur efficacité [18, 19, 28, 29, 32-36]. Cependant, les méta-analyses récentes montraient un impact faible mais significatif de la chimiothérapie adjuvante avec un gain de survie de 3 à 5 % à 5 ans [33-36]. Cet avantage était concordant avec les résultats de notre étude (**article 1**) et de deux autres essais randomisés récents [93-95] bien qu'un seul montrait un avantage significatif [94]. Le résultat négatif de deux autres essais était vraisemblablement en rapport avec la faible compliance à la chimiothérapie due à des toxicités sévères [96, 97]. Ce faible avantage, qui serait considéré comme cliniquement significatif dans d'autres cancers, doit cependant être mis en balance avec la toxicité. La mauvaise tolérance du cisplatine en post-gastrectomie, que nous avions confirmée dans l'une de nos étude (**article 3**), est manifestement un facteur limitant en terme de compliance et de qualité de vie.

Un autre concept attrayant est le traitement pré-opératoire (néo-adjuvant) voire péri-opératoire. En tant que coordinateur pour la FFCD, nous avons participé à la conception et à la réalisation de l'essai inter-groupe FNCLCC 94012-FFCD 9703 phase III comparant la chimiothérapie par FUP pré-opératoire *versus* la chirurgie première des adénocarcinomes du bas œsophage, du cardia et de l'estomac. Les données de cet essai clos en 2003 sont en cours d'analyse. L'étude MAGIC a comparé chez 503 patients l'administration pré- et post-opératoire de 3 cures d' ECF (Epirubicine, Cisplatine, 5FU) à la chirurgie seule [98]. L'analyse préliminaire montrait un avantage significatif en terme de survie sans rechute (médiane de 18 mois *versus* 12 mois; $p = 0,02$), mais sans différence significative de la survie globale (24 mois *versus* 19 mois; $p = 0,063$). La survie du groupe chirurgie était cependant inférieure à celle des autres essais. Il est nécessaire d'attendre la publication des résultats définitifs. Compte tenu des résultats prometteurs des études de phase II, la radio-chimiothérapie est également une approche attractive [99-101].

En attendant les résultats définitifs des essais évaluant la chimiothérapie pré- ou péri-opératoire, nos recherches vont s'orienter vers l'évaluation de la radiothérapie associée à des cytotoxiques actifs mais moins toxiques. Nous participons au groupe de réflexion à propos du projet de recherche français sur cette thématique de thérapie adjuvante. Suite aux résultats de notre étude de chimiothérapie palliative (**article 4 et 5**) [92], nous avons deux projets d'essai de phase II, l'un en pré-opératoire et l'autre en post-opératoire. L'objectif principal sera

d'évaluer la faisabilité de la séquence thérapeutique suivante : chimiothérapie par LV5FU2 simplifiée-irinotécan (FOLFIRI) puis radiothérapie associée à du 5FU en pré- ou post-opératoire.

Tableau 4. Etudes randomisées récentes évaluant les traitements adjuvants

Auteurs (référence)	Protocoles	Nb patients	Survie (à 5ans)	Survie médiane
Bouché (*)	5FUcontinu + FUPx4	127	47%	45
	Chirurgie seule	133	42%	42
Chipponi (96)	FUFOLPx9	93	39%	36
	Chirurgie seule	103	39%	34
Bajetta (93)	EAPx2 + FUFOX2	137	52%	52
	Chirurgie seule	137	48%	50
Neri (94)	5FU-Epiadria	48	30%	18
	Chirurgie seule	55	13%	31
Nashimoto (95)	5FU-MMC-Ara-C	127	91%	-
	Chirurgie seule	123	86%	-
Wils (97)	FAMTX ou FEMTXx6	198	- NS	
	Chirurgie seule	198	-	
Mac Donald (37)	Radio-chimio post-op	281	41%***	36
	Chirurgie seule	275	30%	27
Allum (98)	ECFx3 pré et post-op	250	32%	24
	Chirurgie seule	253	24%	19

* article 1 ** : p=0,003. *** : p=0,003.

5.3. Nouvelles poly-chimiothérapies palliatives

Entre 1990 et 1995, seuls 13% des patients métastatiques du Finistère avaient accès à la chimiothérapie palliative [89] alors que son intérêt était déjà démontré en terme de durée de survie [44]. Les cancers gastriques sont certes chimio-sensibles, mais les réponses, rarement complètes, sont de courte durée et les traitements de rattrapage de 2^{ième} ligne peu évalués [29, 48]. Les polychimiothérapies étant rarement applicables chez des patients plus âgés et fragiles que ceux atteints de cancers coliques, il y a la place pour des thérapies ayant un meilleur rapport efficacité/toxicité [88].

En pratique, le schéma LV5FU2-cisplatine [67, 92, 102] qui a supplanté le FUP [51, 53, 54] et que nous avons évalué dans l'une de nos études (**article 4**) [92] est plus souvent prescrit que le contraignant ECF [50, 86]. La chimiothérapie par 5FU type LV5FU2 reste souvent la seule possible chez la majorité des patients qui ont des contre-indications au cisplatine et à l'épirubicine. En dépit de 40 ans de recherche, l'arsenal thérapeutique limité à trois molécules (5FU, cisplatine, épirubicine) ne permet d'atteindre qu'une médiane de survie de 9 mois [29, 48]. Dans ce contexte, il est regrettable de constater que parmi les nombreuses combinaisons testées seuls les schémas ECF [86] et LV5FU2-cisplatine (**article 5**) [92] ont été évalués en terme de QdV.

Outre l'irinotécan [57, 80-83, 92, 103, 104] que nous avons étudié, l'évaluation de nouveaux agents anti-néoplasiques (taxanes [58, 105-108], oxaliplatine [59] et prodrogues orales du 5FU [60]) fait espérer une majoration de l'allongement de la durée de survie qui était déjà constatée dans le registre du Finistère [89].

Le schéma Docetaxel-Cisplatine-5FU (DCF) a été évalué en phase III par rapport au FUP. Les résultats intermédiaires sont en faveur du bras DCF pour le taux de réponse et la survie globale [106]. Cependant, cette chimiothérapie est grevée de fréquentes toxicités sévères. Il est prématuré de considérer l'association DCF comme nouveau standard en attente des résultats définitifs, notamment en terme de qualité de vie. La modification du mode d'administration du 5FU [107] du DCF ou la suppression du cisplatine dans la bithérapie Docetaxel-5FU (DF) [108] fait espérer une amélioration de la tolérance.

L'association 5FU-oxaliplatine est active en phase II [59]. Un essai randomisé est en cours comparant cisplatine *versus* oxaliplatine en association à épirubicine-5FU (EOF) ou épirubicine-capécitabine (EOX) ; des résultats intermédiaires sont encourageants [60].

Des prodrogues orales du 5FU (capécitabine, UFT, S1), utilisées au Japon depuis plusieurs années, n'ont pas d'AMM en Europe. Leur maniabilité a cependant conduit certaines équipes à simplifier le protocole ECF en remplaçant le 5FU continu par l'uracile/tegarur (schéma ECU) [109] ou la capécitabine (ECX) [60, 110, 111]. Les taux de réponse obtenus en phase III avec ce schéma d'administration (ECX) sont équivalents à ceux observés avec le 5FU en perfusion continue (ECF) [60].

C'est pourquoi, bien que le schéma ECF soit considéré comme le standard « scientifique », nous avons choisi son alternative moins astreignante ECX comme bras de référence du futur essai phase III. Suite aux résultats de notre essai de phase II de sélection (**article 4**) [92] et de l'activité démontrée en deuxième ligne [104], le choix du bras expérimental s'est porté sur l'association 5FU, acide folinique et irinotécan. L'intérêt d'un traitement de deuxième ligne n'étant pas clairement établi, l'essai français inter-groupes de phase III dit « stratégique » aura pour objectif de comparer l'efficacité de deux séquences de polychimiothérapie différentes (ECX puis FOLFIRI en 2^{ème} ligne *versus* FOLFIRI puis ECX en 2^{ème} ligne). L'association LV5FU2 simplifiée-irinotécan dénommée FOLFIRI [72, 104] a été choisie car jugée moins contraignante que les protocoles hebdomadaires ILF et IFL [80-83, 103] et probablement encore moins毒ique et plus actif que l'IRIFU2 (LV5FU2 standard-irinotécan) [112]. L'objectif principal sera le temps jusqu'à l'échec thérapeutique (TET ou TTF : « *Time to Treatment Failure* »), défini comme le délai entre la date d'inclusion et la date de progression, ou la date de l'arrêt thérapeutique prématuré, ou de la date de rechute après une réponse ou la date de décès. L'objectif principal est de faire passer le TET de 15 semaines avec ECX en première ligne à 20 semaines avec FOLFIRI en première ligne. L'un des objectifs secondaires sera la QdV qui sera évaluée par l'auto-questionnaire EORTC QLQ C30 et son module spécifique STO 22 [87]. En effet, en l'absence de différence en terme de survie, les différences en terme de QdV peuvent être déterminantes pour le choix entre deux traitements. Les limites, souvent exclues des essais de phase II car non mesurables, sont incluables dans cet essai.

Tableau 5. Essais randomisés de phase III et II de chimiothérapies palliatives

Auteur (référence)	Protocole	Nombre de patients	Réponses objectives	Survie médiane (mois)
Waters (50)	FAMTX	130	21%	6,1
	ECF	126	45%*	8,7*
Ross (52)	ECF	289	42%	9,4
	MCF	285	44%	8,7
Vanhoefer (51)	ELF	132	9%	7,2
	FUP	134	20%	7,2
	FAMTX	133	12%	6,7
Vanhoefer (55)	FU 24h hebdo	38	6%	7
	FUFOL 24h hebdo	54	15%	9
	Idem + P	54	37%*	9,7
Ohtsu (56)	FU	105	11%	7,1
	FUP	105	34%	7,3
	UFTM	70	9%	6
Bouché (92)	LV5FU2	45	13%	6,8
	LV5FU2-P	44	27%	9,5
	LV5FU2-I	45	40%	11,3
Pozzo (81)	Irinotécan-P	56	32%	6,9
	Irinotécan-FU	59	42%	10,7
Dank (82)	Irinotécan-FU	170	- %	9
	FUP	163	- %	8,7
Ajani (106)	Docetaxel-C-FU	111	39%*	10,2*
	FUP	112	23%	8,5
Roth (107)	ECF	40	25%	8
	Docetaxel-P	38	18%	11
	Docetaxel-C-FU	41	37%	10,4
Thuss-Patience (108)	ECF	45	36%	9,7
	Docetaxel-FU	45	38%	9,5
Sumpter (42)	ECF	38	31%	-
	ECX	40	35%	-
	EOF	35	33%	-
	EOX	43	52%	-

5.4. La biologie moléculaire au secours des thérapeutes

Le demi-siècle écoulé a vu naître la chimiothérapie conventionnelle. Après l'ère du 5FU et du cisplatine, puis celle des « bithérapies » associant 5FU et oxaliplatine (FOLFOX) ou irinotécan (FOLFIRI), les concepts de chimiothérapies s'épuisent [113]. Les progrès récents de la biologie moléculaire ont permis de préciser les voies de la cancérogenèse, tant sur le plan génétique que cellulaire, avec identification de marqueurs pronostiques et/ou prédictifs d'une part, et de cibles thérapeutiques moléculaires surexprimées et/ou suractivées d'autre part [114, 115].

5.4.1. Nouvelles cibles et biothérapies ciblées

Les limites des chimiothérapies cytotoxiques ont réorienté les recherches vers des biothérapies dites "cytostatiques ciblées", visant des événements cellulaires ayant un rôle majeur dans la cancérogenèse : prolifération, invasion, angiogenèse [113].

Beaucoup de ces événements sont médiés par des voies de transduction initiées et régulées par des facteurs de croissance. Des facteurs, appelés ligands, se fixent spécifiquement au niveau de leur récepteur trans-membranaire à activité tyrosine kinase (RTK). Ces complexes ligands-RTK sont de véritables systèmes « clé-serrure » ouvrant l'activation en cascade de multiples enzymes cytoplasmiques pour transmettre un signal vers le noyau [113]. Deux stratégies sont possibles afin d'inhiber la transmission du signal de prolifération initié par les RTK : 1) extracellulaire par blocage du ligand ou du domaine extra-membranaire du RTK par un anticorps monoclonal par voie intra-veineuse (DCI se terminant par « *mab* »); 2) intracellulaire par blocage compétitif du site kinase ATP-dépendant par une petite molécule inhibitrice enzymatique par voie orale (DCI se terminant par « *tinib* »).

Compte tenu des données pré-cliniques, plusieurs cibles sont potentiellement intéressantes dans le traitement des cancers gastriques : famille des récepteurs de facteurs de croissance épidermiques (EGFR [116-120], HER2 [118-125]), RAF, invasion cellulaire, angiogenèse et cyclooxygénase-2 [120, 126, 127]. Plusieurs biothérapies sont en cours de développement : gefitinib inhibiteur d'EGFR [128-130], trastuzumab anticorps anti-HER2 [131-134], anti-COX2 [135, 136], anti-RAF [137], ZD6474 inhibiteur multi-cibles de VEGFR et EGFR [138].

Même si des données pré-cliniques permettent de sélectionner des agents potentiellement efficaces, la réalité clinique est autrement plus complexe qu'il était supposé il y a peu. L'interprétation des bases biologiques de l'effet antitumoral est parfois prise en défaut, pour prouver l'échec d'agents ciblant la voie de transduction RAS ou l'invasion cellulaire. Les métalloprotéinases matricielles et leurs inhibiteurs, impliqués dans la Cancérogenèse gastrique, sont des cibles potentiellement intéressantes [139]. Toutefois, un essai de phase III évaluant un inhibiteur des métalloprotéinases, le marimastat, était globalement négatif même si une étude de sous groupe suggérait un faible bénéfice pour les patients pré-traités par chimiothérapie [140].

Comme dans d'autres tumeurs, l'hyperméthylation de l'ADN est fréquemment impliquée dans la genèse des cancers gastriques [141]. Elle peut expliquer la perte d'expression du *RUNX3* qui a récemment été identifiée [142-145]. Le gène suppresseur *RUNX3* a un rôle clé dans la voie de signalisation TGF-β anti-proliférative et pro-apoptotique. La réactivation de l'anti-oncogène *RUNX3* par des molécules inhibitrices des histones déacétylasées est une voie de recherche prometteuse.

Il est estimé que 15% de protéines issues du génome sont des cibles potentielles [146]. Nous disposons déjà de molécules capables de bloquer chaque étape de la transduction du signal. De nombreux inhibiteurs d'EGFR, d'angiogenèse, d'autres cibles intra-cellulaires (mTor, RAF kinase, Src kinase), voire de plusieurs cibles (inhibiteurs « multi-target ») sont en cours de développement [113]. D'autres voies thérapeutiques paraissent prometteuses : anti-sens, anti-protéasome, vaccination, thérapie cellulaire, thérapie génique. Parmi ces autres voies, un vaccin anti-gastrine a déjà été évalué [147].

Le rôle des inhibiteurs de pompes à protons reste très controversé. Longtemps suspectés de favoriser la Cancérogenèse [148], ces inhibiteurs pourraient *in vitro* favoriser l'apoptose des cellules cancéreuses gastriques [149].

De nombreuses molécules sont en cours de développement, mais le concept d'inhibition ciblée n'est pas encore validé par des essais de phase III pour les cancers gastriques. Nous serons l'investigateur principal pour la France d'un essai international qui va tester l'association d'un anticorps anti-HER2, le trastuzumab (Herceptin®), à une chimiothérapie.

5.4.2. Facteurs pronostiques et marqueurs prédictifs d'efficacité thérapeutique

La résistance thérapeutique expose les patients à des thérapies inutiles voire délétères avec une morbidité accrue et un surcoût financier. La connaissance de facteurs pronostiques de récidives et de marqueurs prédictifs de la sensibilité et de tolérance à la chimiothérapie pourrait permettre de sélectionner les patients susceptibles de bénéficier du traitement.

Après résection à visée curative, l'indication des traitements adjuvants est portée sur l'extension tumorale pariétale et ganglionnaire qui sont à la base de la classification de l'UICC [150]. Nous avons confirmé dans une analyse multi-variée (**article 1**) la valeur pronostique du ratio nombre de ganglions envahis/nombre total prélevés qui avait déjà été rapportée par d'autres auteurs [4, 76, 151-155]. Le seuil le plus discriminant reste cependant à déterminer. Un outil prédictif de type nomogramme est disponible sur internet à partir de URL : www.nomograms.org [156]. Une étude de validation a récemment confirmé que ce score pronostique était plus discriminant que la classification de l'UICC [157]. En situation palliative, on ne dispose actuellement que de marqueurs bio-cliniques grossiers. Une analyse pronostique multivariée [85], chez plus de 1000 patients traités par une polychimiothérapie, a retrouvé quatre facteurs péjoratifs indépendants : état général OMS 2 ou 3, métastases hépatiques, carcinose péritonéale, phosphatases alcalines ≥ 100 UI. La survie médiane variait de 11,8 à 4 mois en fonction du nombre de facteurs pronostiques présents [85].

Dans ce contexte, il serait primordial de disposer d'un diagnostic moléculaire incluant des marqueurs de prédiction du pronostic, de la sensibilité et de la tolérance thérapeutique pour améliorer la sélection les patients. Les marqueurs potentiels sont des variantes génétiques constitutionnelles analysables sur prélèvements sanguins ou des altérations génétiques acquises (mutations, hyperméthylation, pertes d'hétérozygotie) acquises détectables sur tissu tumoral.

5.4.2.1. Imagerie fonctionnelle

En matière de biothérapie ciblée, un bénéfice de survie peut être obtenu en l'absence de réponse objective morphologique. L'évaluation précoce de l'efficacité par imagerie anatomique morphologique pourra bientôt être complétée par l'imagerie fonctionnelle métabolique, vasculaire ou moléculaire. La tomographie par émission de positons peut mesurer l'intensité de captation de traceur métabolique (SUV-max). Elle

pourrait aider à prédire et à évaluer la réponse à la chimiothérapie pré-opératoire [158]. L'échographie-doppler avec injection de produit de contraste est un examen peu coûteux et accessible en routine qui permet l'analyse précoce de la micro- et macro-perfusion tumorale [159]. Domaine jusque-là réservé à la médecine nucléaire, l'imagerie moléculaire fait l'objet de recherche en radiologie classique IRM et scannographique.

Des méthodes d'imagerie moléculaire innovantes sont en cours de développement, telles que les spectroscopies optiques Raman ou infra-rouge qui sont devenues des outils de recherche et de diagnostic performants dans l'étude d'une large gamme de problèmes biomédicaux [160]. Ces techniques sont non destructives, non-invasives, et très sensibles aux changements morphologiques et de la composition moléculaire qui se produisent dans les tissus durant la carcinogenèse.

5.4.2.2. Immunohistochimie et tissue-array

La sélection des patients traités par anti-EGFR reste empirique. L'efficacité n'est pas corrélée au niveau d'expression immuno-histochimique d'EGFR [161]. Ainsi, une proportion importante de patients considérés EGFR négatifs sont répondeurs [162] et inversement. Des données préliminaires font évoquer plusieurs mécanismes de résistance : altérations des voies de signalisation d'aval (PI3K/AKT), recrutement de voies alternatives (IGFR, VEGFR), protéasome, hétérodimérisation des HER, polymorphisme génétique et/ou mutation [161, 163, 164].

Dans un essai de phase II évaluant un inhibiteur d'EGFR (gefitinib) dans des cancers gastriques chimio-résistants, une réduction de Ki67 (marqueur de prolifération cellulaire) était observée seulement dans les tumeurs ayant un bas niveau d'Akt phosphorylée (pAkt) pré-thérapeutique [165]. Compte tenu de ces résultats, certains auteurs ont suggéré de sélectionner les patients en fonction de leur niveau d'expression immuno-histochimique de pAkt. Déjà impliqué dans les mécanismes de résistance à la chimiothérapie [166] et à la radiothérapie, pAkt pourrait être un des futurs bio-marqueurs de sélection des biothérapies multi-cibles. Paradoxalement, pour Nam *et al.*, l'activation de Akt évaluée par la méthode de tissue array n'avait pas de valeur pronostique péjorative dans les cancers gastriques [167]. Cependant, cette étude demande confirmation car discordante par rapport aux résultats observés dans d'autres cancers.

Par ailleurs, l'identification récente de mutations somatiques activatrices du gène *EGFR*, présentes dans des adénocarcinomes pulmonaires chez des patients répondeurs au

gefitinib, est très prometteuse dans la perspective d'une meilleure sélection pré-thérapeutique [168-170]. Cependant, ces mutations exceptionnelles dans les cancers recto-coliques et les gliomes [171] n'ont pas encore été recherchées dans les cancers gastriques.

5.4.2.3. Polymorphisme génétique et pharmacogénomique

Une proportion importante de la toxicité et de l'efficacité des différents traitements est liée à des variations individuelles dans le métabolisme des médicaments. Une part de cette variance est génétique et peut dans certains cas être reliée à la présence de polymorphismes génétiques sur les séquences codantes ou régulatrices des gènes de ces enzymes. La plupart des médicaments sont métabolisés par un groupe d'enzymes principalement localisées dans le foie et regroupées sous le nom d'enzymes du métabolisme des xénobiotiques (EMX). C'est un système multi-enzymatique complexe qui va transformer ces composés en substances hydrophiles afin de les rendre plus facilement éliminables [172]. Les enzymes qui participent à l'élimination des médicaments sont schématiquement divisées en trois groupes :

- les enzymes de phase I qui catalysent des réactions d'oxydation majoritairement représentées par des cytochromes P450 ou encore des hydrolases et les réductases ;
- les enzymes de phase II (ou de conjugaison) qui rendent les produits de phase I encore plus hydrophiles en ajoutant un groupement (sulfate, glucuronate) et qui seront donc éliminées plus facilement dans la bile ou les urines ;
- les enzymes de phase III (ou transporteurs membranaires, comme la P-glycoprotéine codée par le gène *MDR-1* ou *ABCB1* dans la nouvelle nomenclature) permettant l'expulsion de la cellule des composés non métabolisés ou de leurs métabolites conjugués et qui pourraient être associées dans certains cas à des variations d'absorption ou de résistance aux médicaments.

Il existe un grand nombre d'isoformes d'EMX qui ont un rôle capital dans le métabolisme des médicaments. L'expression de ces EMX est caractérisée par une grande variabilité inter-individuelle. Les variations d'activité des EMX sont parfois corrélées à la réponse et à la survenue de toxicités médicamenteuses. Ces variations sont dues à des facteurs environnementaux (phénomène d'induction et d'inhibition), physio-pathologiques et génétiques. Les polymorphismes génétiques peuvent modifier l'activité des EMX : augmentation (duplication de gènes), diminution (mutation ponctuelle) ou absence totale

d'activité (délétion du gène); ils modulent ainsi l'efficacité et la toxicité des médicaments [173-176].

Le rôle du polymorphisme constitutionnel de gènes qui codent pour des enzymes, intervenant dans le métabolisme des molécules actives sur les cancers gastriques est déjà établi : TS, DPD et MTHFR pour le 5FU [177-183], UGT1A1 pour l'irinotécan [184-188], Pgp (MDR) et UDP-2B7 pour l'épirubicine [189-191], Glutathion S-transferase (GST) et ERCC pour les sels de platine [192, 193].

Par ailleurs, des polymorphismes de TS [194] ou de *nitric oxide synthase* (NOS) [195] sont impliqués dans la Cancérogenèse gastrique.

5.4.2.4. Séquençage, génomique, transcriptomique et protéomique

Le potentiel des nouveaux outils de recherche clinique est important : séquençage, étude du transcriptome par la technologie des puces à ADN (microarrays) permettant l'analyse simultanée du profil d'expression de milliers de gènes et recherche de profils protéiques prédictifs par analyse protéomique. De nouvelles techniques de protéomique permettent d'identifier des profils anormaux de protéines au niveau du plasma.

Une étude a montré le rôle de l'instabilité chromosomique sur la réponse à la chimiothérapie néo-adjuvante [196]. L'instabilité chromosomique a été évaluée à partir de l'étude des microsatellites (répétition de quelques nucléotides sur l'ADN). La totalité de la région codante du gène *p53* a été analysée à la recherche de mutations. La majorité des patients ont reçu l'association 5FU et cisplatine, les autres patients étant traités par l'association ECF. La réponse n'était pas corrélée aux mutations de *p53* retrouvée sur 36% des tumeurs. En revanche, l'instabilité chromosomique est corrélée de façon significative à la réponse à la chimiothérapie, en particulier pour les tumeurs hautement instables. Ce marqueur mérirait d'être évalué dans les futurs essais de chimiothérapie comportant du cisplatine.

Des techniques d'analyse génomique ont permis de comparer les gènes exprimés dans les tumeurs gastriques et dans l'estomac normal [197]. A partir de 10866 gènes différents, 29480 transcrits ont été identifiés ; 1% de ces gènes étaient spécifiquement exprimés dans le tissu tumoral. Ces résultats devraient permettre de mieux comprendre les mécanismes de la carcinogénèse gastrique et peut-être d'améliorer la prise en charge des patients par mise en évidence de nouvelles cibles ou de nouveaux marqueurs.

Des profils d'expression génique [198-200] ou protéique [201, 202] définis par analyse génomique ou protéomique pourraient avoir une valeur prédictive de chimiosensibilité, pronostique voire diagnostique. Le challenge sera d'utiliser ces marqueurs dans la sélection des patients avant ou après la chirurgie en indication adjuvante [203].

Même si de nombreux marqueurs sont identifiés par ces technologies nouvelles, leur validation est étonnamment plus difficile que leur découverte [204]. La validité méthodologique des études ayant identifié des profils d'expression génique avec les puces à ADN vient d'être remise en question [205]. Les indispensables étapes de validations cliniques rétrospectives et prospectives sont en cours, et il n'existe pas encore d'essai randomisé qui prouve que la survie est améliorée quand la prise en charge est guidée par ces marqueurs [206-208]. Si le ratio bénéfice/coût des marqueurs validés est favorable, leur utilisation en routine pour le bénéfice direct des patients nécessitera une informatisation des méthodes et le développement de contrôle de qualité entre les laboratoires [113].

5.4.3. Projets d'étude biologique

L'essai thérapeutique inter-groupe de phase III qui a débuté en 2005 est l'occasion unique de recueillir des prélèvements biologiques (culot lymphocytaire, plasma et si possible fragment tumoral congelé) d'une série homogène de malades atteints par un cancer de l'estomac métastatique. Ces prélèvements tissulaires et sanguins seront centralisés dans un Centre de Ressource Biologique. L'étude biologique pharmacogénomique et protéomique, coordonnée par le Pr P. Laurent Puig (APHP, UMRS INSERM 434 et 490), associée aux données cliniques de ce protocole nous permettra de répondre à un large spectre de questions sur les facteurs prédictifs de réponse et de tolérance à la chimiothérapie, et sur les facteurs pronostiques de la maladie.

Nous coordonnons un projet de recherche de marqueurs pronostiques dans les cancers coliques avec examens spectroscopiques raman et infra-rouge, et avec analyse de l'expression de phospho-Akt par immunohistochimie. Si les résultats sont concluants, cette recherche pourra être étendue à l'analyse d'une série de cancers gastriques.

5.5. Conclusions

Malgré le déclin global du cancer gastrique, l'augmentation préoccupante des formes diffuses de pronostic péjoratif doit nous motiver à poursuivre les recherches tant sur le plan fondamental, que sur le plan thérapeutique avec inclusion des patients dans des essais cliniques. Les progrès proviendront d'essais thérapeutiques menés de pair avec des études biologiques sur prélèvements tissulaires et sanguins centralisés dans un Centre de Ressource Biologique.

A l'heure où le cap des 12 mois de médiane de survie n'est pas franchi en situation palliative, et où aucune chimiothérapie n'est validée en situation adjuvante, l'élargissement du panel de molécules de chimiothérapie et de biothérapie ciblée, plus efficaces et moins toxiques, serait déjà un grand pas. Beaucoup d'espoir sont fondés sur les progrès de l'ingénierie de synthèse moléculaire et sur les marqueurs de sélection issus d'analyse génomique ou protéomique. Le challenge est de transformer les cancers métastatiques en maladie chronique grâce à des « bio-chimiothérapies multi-cibles » à la carte, adaptées à chaque patient.

6. BIBLIOGRAPHIE

1. Fuchs CS, Mayer RJ. Gastric carcinoma. *New Engl J Med* 1995;333: 32-41.
2. Crew KD, Neugut AI. Epidemiology of upper gastrointestinal malignancies. *Semin Oncol* 2004;31:450-464.
3. Bouvier AM, Remontet L, Jouglard E, et al. Incidence of gastrointestinal cancers in France. *Gastroenterol Clin Biol* 2004;28:877-881.
4. Siewert JR, Bottcher K, Stein HJ, et al. Relevant prognostic factors in gastric cancer: ten-year results of the German Gastric Cancer Study. *Ann Surg* 1998;228:449-461.
5. Msika S, Benamiche AM, Rat P, et al. Pronostic à long terme du cancer gastrique dans la population de Côte-d'Or. *Gastroenterol Clin Biol* 2000;24:649-655.
6. World Health Organization. Infection with Helicobacter pylori: Shistosomes, liver flukes, and Helicobacter pylori. In: *IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to the Humans*. 61^e vol. Lyon : IARC scientific publications, 1994, p. 177-240.
7. Correa P. Is gastric cancer preventable? *Gut* 2004;53:1217-1219.
8. Bretagne JF. Faut-il éradiquer Helicobacter pylori pour prévenir le cancer gastrique ? *Gastroenterol Clin Biol* 2003;27:440-452.
9. Delchier JC. Les lésions pré-cancéreuses gastriques : quelle prévention? *Gastroenterol Clin Biol* 2004 ; 28(5 Suppl):D172-177.
10. Figueiredo C, Machado JC, Pharoah P, et al. Helicobacter pylori and interleukin 1 genotyping: An opportunity to identify high-risk individuals for gastric carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 2002;94:1680-1687.
11. Wong BC, Lam SK, Wong WM, et al. Helicobacter pylori eradication to prevent gastric cancer in a high-risk region of China: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004;291:187-194.
12. Leung WK, Lin SR, Ching JY, et al. Factors predicting progression of gastric intestinal metaplasia: results of a randomised trial on Helicobacter pylori eradication. *Gut* 2004;53:1244-1249.
13. Ye W, Nyren O. Risk of cancers of the oesophagus and stomach by histology or sub site in patients hospitalised for pernicious anaemia. *Gut* 2003;52:938-941
14. Tersmette AC, Offerhaus GJA, Tersmette KWF, et al. Meta-analysis of the risk of gastric stump cancer : detection of high risk patient subsets for stomach cancer after remote partial gastrectomy for benign conditions. *Cancer Res* 1990;50: 6486-6489.

15. Bjelakovic G, Nikolova D, Simonetti RG, *et al.* Antioxidant supplements for prevention of gastrointestinal cancers: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2004;364:1219-1228.
16. Palozza P, Serini S, Di Nicuolo F, *et al.* beta-Carotene exacerbates DNA oxidative damage and modifies p53-related pathways of cell proliferation and apoptosis in cultured cells exposed to tobacco smoke condensate. *Carcinogenesis* 2004;25:1315-1325.
17. Caldas C, Carneiro F, Lynch HT, *et al.* Familial gastric cancer overview and guidelines for management. *J Med Genet* 1999;36:873-880
18. Ychou M, Gory-Delabaere G, Blanc P, *et al.* Recommandations pour la pratique clinique : Standards, Options et Recommandations 2003 pour la prise en charge des patients atteints d'adénocarcinomes de l'estomac (cancer du cardia, autres types histologiques exclus) (rapport intégral) [en ligne]. Janvier 2004. [consulté le 2 février 2005]. Disponible à partir de URL :
http://www.fnclcc.fr/fr/sor/pdf/rapport_integral/APC_DIG_Estomac_int.pdf.
19. Fédération Francophone de Cancérologie Digestive. Que faire devant un cancer digestif en 2003? Recommandations de la Fédération Francophone de Cancérologie Digestive (FFCD). 1^{ère} partie. *Gastroenterol Clin Biol* 2002;26:1140-1164.
20. Ducreux M, Boige V, Taieb J, *et al.* La limite : une forme particulière de cancer gastrique. *Hépato Gastro* 2000;7:263-267.
21. Bozzetti F, Marubini E, Bonfanti G, *et al.* Subtotal vs total gastrectomy for gastric cancer. Five year-survival rates in a multicenter randomized italian trial. *Ann Surg* 1999;230:170-178.
22. Cushieri A, Weeden S, Fielding J, *et al.* Patient survival after D1 and D2 resection for gastric cancer: long term results of the Medical Research Council (MRC) randomized surgical trial. *Br J Cancer* 1999; 79:1522-1530.
23. Hartgrink HH, van de Velde CJH, Putter H, *et al.* Extended lymph node dissection for gastric cancer: who may benefit? final results of the randomized Dutch Gastric Cancer Group Trial. *J Clin Oncol* 2004;22:2069-2077.
24. McCulloch P, Niita ME, Kazi H, *et al.* Gastrectomy with extended lymphadenectomy for primary treatment of gastric cancer. *Br J Surg* 2005;92:5-13.
25. Degiuli M, Sasako M, Calgaro M, *et al.* Morbidity and mortality after D1 and D2 gastrectomy for cancer: interim analysis of the Italian Gastric Cancer Study Group (IGCSG) randomised surgical trial. *Eur J Surg Oncol* 2004;30:303-308.

26. Hartgrink HH, Putter H, Klein Kranenbarg E, *et al.* Value of palliative resection in gastric cancer. *Br J Surg* 2002;89:1438-1443.
27. Tada M, Tokiyama H, Nakamura H, *et al.* Résection endoscopique dans le cancer gastrique précoce. *Acta Endoscopica* 1998;28:87-95.
28. Shimada K, Ajani JA. Adjuvant therapy for gastric carcinoma patients in the past 15 years. *Cancer* 1999;86:1657-1668.
29. Roth AD. Curative treatment of gastric cancer: towards a multidisciplinary approach? *Crit Rev Oncol Hematol* 2003;46:59-100.
30. Grau JJ, Estape J, Alcobendas F, *et al.* Positive results of adjuvant MMC in resected gastric cancer: a randomized trial on 134 patients. *Eur J Cancer* 1993;29A:340-342.
31. Xu DZ, Zhan YQ, Sun XW, . Meta-analysis of intraperitoneal chemotherapy for gastric cancer. *World J Gastroenterol* 2004;10:2727-2730.
32. Hermans J, Bonenkamp JJ, Boon MC, *et al.* Adjuvant therapy after curative resection for gastric cancer: meta-analysis of randomized trials. *J Clin Oncol* 1993;11:1441-1447.
33. Earle CC, Maroun JA. Adjuvant chemotherapy after curative resection for gastric cancer in non-asian patients : revisiting a meta-analysis of randomised trials. *Eur J Cancer* 1999;35:1059-1064.
34. Mari E, Floriani I, Tinazzi A, *et al.* Efficacy of adjuvant chemotherapy after curative resection for gastric cancer : a meta-analysis of published randomised trials. A study of the GISCAID (Gruppo Italiano per lo Studio dei Carcinomi dell'Apparato Digerente). *Ann Oncol* 2000;11:837-843.
35. Janunger KG, Hafstrom L, Nygren P, *et al.* A systematic overview of chemotherapy effects in gastric cancer. *Acta Oncol* 2001;40:309-326.
36. Panzini I, Gianni L, Fattori PP, *et al.* Adjuvant chemotherapy in gastric cancer: a meta-analysis of randomized trials and a comparison with previous meta-analyses. *Tumori* 2002;88:21-27.
37. Macdonald JS, Smalley SR, Benedetti J, *et al.* Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction. *N Engl J Med* 2001;345:725-730.
38. Hundahl SA, Macdonald JS, Benedetti J, *et al.* Surgical treatment variation in prospective, randomized trial of chemoradiotherapy in gastric cancer: the effect of undertreatment. *Ann Surg Oncol* 2002;9:278-286.

39. Kang YK, Choi DW, Im YH. A phase III randomised comparison of neoadjuvant chemotherapy followed by surgery versus surgery for locally advanced stomach cancer (abstract). *Proc Am Soc Clin Oncol* 1996;15:215a.
40. Fujii M, Kosaki G, Tsuchiya S, et al. Randomized trial of preoperative adjuvant chemotherapy using oral 5-FU in operable gastric cancer (abstract). *Proc Am Soc Clin Oncol* 1999;18:272a.
41. Songun I, Keizer HJ, Hermans J, et al. Chemotherapy for operable gastric cancer : results of the Dutch randomized FAMTX trial. The Dutch Gastric Cancer Group (DGCG). *Eur J Cancer* 1999;35:558-562.
42. Medical Research Council Oesophageal Cancer Working Party. Surgical resection with or without preoperative chemotherapy in oesophageal cancer: a randomised controlled trial. *Lancet* 2002;359:1727-1733.
43. Walsh TN, Nooman N, Holywood D, et al. A comparison of multimodal therapy and surgery of esophageal adenocarcinoma. *N Engl J Med* 1996;335:462-467.
44. Murad A, Santiago F, Petroianu A, et al. Modified therapy with 5-fluorouracil, doxorubicin and methotrexate in advanced gastric cancer. *Cancer* 1993;72:37-41.
45. Pyrhönen S, Kuitunen T, Nyandoto P, et al. Randomised comparison of fluorouracil, epidoxorubicin and methotrexate (FEMTX) plus supportive care with supportive care alone in patients with non-resectable gastric cancer. *Br J Cancer* 1995;71:587-591.
46. Scheithauer W, Kornek G, Zek B, et al. Palliative chemotherapy versus supportive care in patients with metastatic gastric cancer : a randomized trial (abstract). *Proc Second International Conference on Biology, Prevention and Treatment of Gastrointestinal Malignancy* (2:1995:Köln) 1995;2:68a.
47. Glimelius B, Ekström K, Hoffman K, et al. Randomized comparison between chemotherapy plus best supportive care with best supportive care in advanced gastric cancer. *Ann Oncol* 1997;8:163-168.
48. Wohrer SS, Raderer M, Hejna1 M. Palliative chemotherapy for advanced gastric cancer. *Ann Oncol* 2004;15:1585-1595.
49. Wils J, Klein H, Wagener DJT, et al. Sequential high-dose of methotrexate and fluorouracil combined with doxorubicin. A step ahead in the treatment of advanced gastric cancer : a trial of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Gastrointestinal Tract Cooperative Group. *J Clin Oncol* 1991;9:827-831.

50. Waters JS, Norman A, Cunningham D, *et al.* Long-term survival after epirubicin, cisplatin and fluorouracil for gastric cancer: results of a randomized trial. *Br J Cancer* 1999;80:269-272.
51. Vanhoefer U, Rougier P, Wilke H, *et al.* Final results of a randomised phase III trial of sequential high-dose methotrexate, fluorouracil, and doxorubicin versus etoposide, leucovorin, and fluorouracil versus infusional fluorouracil and cisplatin in advanced gastric cancer: a trial of the EORTC of CGTCCG. *J Clin Oncol* 2000;18:2648-2657.
52. Ross P, Nicolson M, Cunningham D, *et al.* Prospective randomized trial comparing mitomycin, cisplatin and protracted venous-infusion fluorouracil (PVI 5 FU) with epirubicin, cisplatin and PVI 5-FU in advanced esophagogastric cancer. *J Clin Oncol* 2002;20:1996-2004.
53. Lacave AJ, Baron FJ, Anton LM, *et al.* Combination chemotherapy with cisplatin and 5-fluorouracil 5-day infusion in the therapy of advanced gastric cancer: a phase II trial. *Ann Oncol* 1991; 2:751-754.
54. Rougier P, Ducreux M, Majoubi M, *et al.* Efficacy of combined 5-fluorouracil and cisplatin in advanced gastric carcinomas. A phase II trial with prognostic factor analysis. *Eur J Cancer* 1994;30A:1263-1269.
55. Vanhoefer U, Wagner T, Lutz M, *et al.* Randomized phase II study of weekly 24h infusion of high dose 5-FU+folinic acid (HD-FU+FA) versus HD-FU/FA/biweekly cisplatin in advanced gastric cancer. EORTC-trial 40953 (abstract). *Eur J Cancer* 2001;37(Suppl. 6):S27.
56. Ohtsu A, Shimada Y, Shirao K, *et al.* Randomized phase III trial of 5FU alone vs 5FU plus cisplatine vs Uracil and Tegafur plus Mitomycine in patients with unresectable, advanced gastric cancer (JCOG9205). *J Clin Oncol* 2003;21:54-59.
57. Wilke H, Bouché O, Rougier P, *et al.* Irinotecan for the treatment of gastric cancer. *Eur J Cancer* 2004;2(Suppl. 7):48-51.
58. Ducreux M, Boige V, Roth A. Docetaxel et cancer gastrique. *Bull Cancer* 2004;91: 257-61.
59. Louvet C, Andre T, Tigaud JM, *et al.* Phase II study of oxaliplatin, fluorouracil, and folinic acid in locally advanced or metastatic gastric cancer patients. *J Clin Oncol* 2002;20:4543-4548.

60. Sumpter KA, Harper-Wynne C, Cunningham D, *et al.* Randomised, multicenter phase III study comparing capecitabine with fluorouracil and oxaliplatin with cisplatin in patients with advanced oesophagogastric cancer: confirmation and dose escalation trial (abstract). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003;22:257a.
61. Pinedo HM, Peters GF. Fluorouracil: biochemistry and pharmacology. *J Clin Oncol* 1988;6:1653-1664.
62. Matsuoka H, Ueo H, Sugimachi K, *et al.* Preliminary evidence that incorporation of 5-fluorouracil into RNA correlates with antitumor response. *Cancer Invest* 1992;10:265-269.
63. Sobrero AF, Aschele C, Bertino JR. Fluorouracil in colorectal cancer--a tale of two drugs: implications for biochemical modulation. *J Clin Oncol* 1997;15:368-381.
64. Sobrero AF, Aschele C, Guglielmi AP, *et al.* Synergism and lack of cross-resistance between short-term and continuous exposure to fluorouracil in human colon adenocarcinoma cells. *J Natl Cancer Inst* 1993;85:1937-1944.
65. de Gramont A, Bosset JF, Milan C, *et al.* Randomized trial comparing monthly low-dose leucovorin and fluorouracil bolus with bimonthly high-dose leucovorin and fluorouracil bolus plus continuous infusion for advanced colorectal cancer: A French intergroup study. *J Clin Oncol* 1997;15:808-815.
66. Louvet C, de Gramont A, Demuynck B, *et al.* High-dose folinic acid, 5-fluorouracil bolus and continuous infusion in poor-prognosis patients advanced measurable gastric cancer. *Ann Oncol* 1991;2:229-230.
67. Lecomte T, Mitry E, Taïeb J, *et al.* Chimiothérapie des cancers de l'estomac et du pancréas métastatiques : comparaison non randomisée de 2 schémas d'association 5FU-CDDP (FUP et LV5FU2-P) (abstract). *Gastroenterol Clin Biol* 2001;25:105a.
68. Wang JC. Recent studies of DNA topoisomerases. *Biochim Biophys Acta* 1997;909:1-9.
69. Burris HA 3rd, Fields SM. Topoisomerase I inhibitors. An overview of the camptothecin analogs. *Hematol Oncol Clin North Am* 1994;8:333-355.
70. Saltz LB, Cox JV, Blanke C, *et al.* Irinotecan plus fluorouracil and leucovorin for metastatic colorectal cancer. Irinotecan study group. *N Engl J Med* 2000;343:905-914.
71. Douillard JY, Cunningham D, Roth AD, *et al.* Irinotecan combined with fluorouracil compared with fluorouracil alone as first-line treatment for metastatic colorectal cancer : a multicentre randomised trial. *Lancet* 2000;355:1041-1047.

72. Tournigand C, André T, Achille E, *et al.* FOLFIRI followed by FOLFOX6 or the reverse sequence in advanced colorectal cancer : a randomized GERCOR study. *J Clin Oncol* 2004;22:229-237.
73. Matsuzaki T, Yokokura T, Mutai M, *et al.* Inhibition of spontaneous and experimental metastasis by a new derivative of camptothecin, CPT-11, in mice. *Cancer Chemother Pharmacol* 1988;21:308-312.
74. Murthy SM, Goldschmidt RA, Rao LN, *et al.* The influence of surgical trauma on experimental metastasis. *Cancer* 1989;64:2035-2044.
75. Fisher B, Gunduz N, Saffer EA. Influence of the interval between primary tumor removal and chemotherapy on kinetics and growth of metastases. *Cancer Res* 1983;43:1488-1492.
76. Rodriguez Santiago JM, Munoz E, Marti M, *et al.* Metastatic lymph node ratio as a prognostic factor in gastric cancer. *Eur J Surg Oncol* 2005;31:59-66.
77. Tournigand C, De Gramont A, Louvet C, *et al.* A simplified bi-monthly regimen with leucovorin (LV) and 5-fluorouracil (5FU) for metastatic colorectal cancer (abstract). *Proc Am Soc Clin Oncol* 1998;17:274a.
78. Machover D, Goldschmidt E, Chollet P, *et al.* Treatment of advanced colorectal and gastric adenocarcinomas with 5-fluorouracil and high-dose folinic acid. *J Clin Oncol* 1986;4:685-696.
79. Ychou M, Astre C, Rouanet P, *et al.* A phase II study of 5-fluorouracil, leucovorin and cisplatin (FLP) for metastatic gastric cancer. *Eur J Cancer* 1996;32A:1933-1937.
80. Moehler MH, Siebler J, Hoehler T, *et al.* CPT11/FA/5-FU versus ELF in chemonaive patients with advanced or metastatic adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction : A randomized phase II study (abstract). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2004;23:4064a.
81. Pozzo C, Barone C, Szanto J, *et al.* Irinotecan in combination with 5-fluorouracil and folinic acid or with cisplatin in patients with advanced gastric or esophageal-gastric junction adenocarcinoma: results of a randomized phase II study. *Ann Oncol* 2004;15:1773-1781.
82. Dank M, Zaluski J, Barone C, *et al.* Randomized phase 3 trial of irinotecan (CPT-11) + 5FU/folinic acid (FA) vs CDDP + 5FU in 1st-line advanced gastric cancer patients (abstract). *Proc Gastrointestinal Cancers Symposium* 2005:61a. [en ligne]. 2005. [consulté le 18 avril 2005]. Disponible à partir de URL : <http://www.asco.org>

83. Blanke CD, Haller DG, Benson AB, *et al.* A phase II study of irinotecan with 5-fluorouracil and leucovorin in patients with previously untreated gastric adenocarcinoma. *Ann Oncol* 2001;12:1575-1580.
84. Conroy T, Rauch P, Marchal F. Qualité de vie et cancer de l'oesophage ou de l'estomac. *Oncologie* 2003;5:92-95.
85. Chau I, Norman AR, Cunningham D, *et al.* Multivariate prognostic factor analysis in locally advanced and metastatic esophago-gastric cancer--pooled analysis from three multicenter, randomized, controlled trials using individual patient data. *J Clin Oncol* 2004;22:2395-2403.
86. Webb A, Cunningham D, Scarffe JH, *et al.* Randomized trial comparing epirubicin, cisplatin, and fluorouracil versus fluorouracil, doxorubicin, and methotrexate in advanced esophagogastric cancer. *J Clin Oncol* 1997;15:261-267.
87. Blazeby JM, Conroy T, Bottomley A, *et al.* Clinical and psychometric validation of a questionnaire module, the EORTC QLQ-STO 22, to assess quality of life in patients with gastric cancer. *Eur J Cancer* 2004; 40:2260-2268.
88. Bouché O. Comment améliorer le pronostic du cancer gastrique en France ? *Gastroenterol Clin Biol* 2005;29:7-10.
89. Fayçal J, Bessaguet C, Nousbaum JB, *et al.* Epidemiology and long term survival of gastric carcinoma in the French area of Finistere between 1984 and 1995. *Gastroenterol Clin Biol* 2005;29:23-32.
90. Henson DE, Dittus C, Younes M, *et al.* Differential trends in the intestinal and diffuse types of gastric carcinoma in the United States, 1973-2000: increase in the signet ring cell type. *Arch Pathol Lab Med* 2004;128:765-770.
91. Dahan L, Atlan D, Bouché O, *et al.* Postoperative radiochemotherapy after surgical resection of gastric adenocarcinoma : can LV5FU2 reduce the toxic effects of the Mac Donald regimen ? A report on 23 patients. *Gastroenterol Clin Biol* 2005;29:11-15.
92. Bouché O, Raoul JL, Bonnetain F, *et al.* Randomized multicenter phase II trial of a biweekly regimen of Fluorouracil and leucovorin (LV5FU2), LV5FU2 plus cisplatin, or LV5FU2 plus irinotecan in patients with previously untreated metastatic gastric cancer : A Fédération Francophone de Cancérologie Digestive Group Study-FFCD 9803. *J Clin Oncol* 2004;22:4319-4328.

93. Bajetta E, Buzzoni R, Mariani L, et al. Adjuvant chemotherapy in gastric cancer : 5-year results of a randomised study by the Italian Trials in Medical Oncology (ITMO) Group. *Ann Oncol* 2002;13:299-307.
94. Neri B, Cini G, Andreoli F, et al. Randomized trial of adjuvant chemo-therapy versus control after curative resection for gastric cancer: 5-year follow-up. *Br J Cancer* 2001;84: 878-880.
95. Nashimoto A, Nakajima T, Furukawa H, et al. Randomized Trial of Adjuvant Chemotherapy With Mitomycin, Fluorouracil, and Cytosine Arabinoside Followed by Oral Fluorouracil in Serosa-Negative Gastric Cancer: Japan Clinical Oncology Group 9206-1. *J Clin Oncol* 2003 ;21:2282-2287.
96. Chipponi J, Huguier M, Pezet D, et al. Randomized trial of adjuvant chemotherapy after curative resection for gastric cancer. *Am J Surg* 2004;187:440-445.
97. Wils J, Nitti D, Guimarães-Dos Santos J, et al. Randomized phase III studies of adjuvant chemotherapy with FAMTX or FEMTX in resected gastric cancer. Pooled results of studies from the EORTC GI-Group and the ICCG. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002;21:131a.
98. Allum W, Cunningham D, Weeden S, et al. Perioperative chemotherapy in operable gastric and lower oesophageal cancer: A randomised, controlled trial (the MAGIC trial, ISRCTN 93793971) (abstract). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003;22:249a.
99. Roth AD, Allal AS, Brundler MA, et al. Neoadjuvant radiochemotherapy for locally advanced gastric cancer: a phase I-II study. *Ann Oncol* 2003;14:110-115.
100. Ajani JA, Mansfield PF, Janjan N, et al. Multi-institutional trial of preoperative chemoradiotherapy in patients with potentially resectable gastric carcinoma. *J Clin Oncol* 2004;22:2774-2780.
101. Ajani JA, Mansfield PF, Crane CH, et al. Paclitaxel-based chemoradiotherapy in localized gastric carcinoma: degree of pathologic response and not clinical parameters dictated patient outcome. *J Clin Oncol* 2005 ;23 :1237-1244.
102. Mitry E, Taieb J, Artru P, et al. Combination of folinic acid, 5-fluorouracil bolus and infusion, and cisplatin (LV5FU2-P regimen) in patients with advanced gastric or gastroesophageal junction carcinoma. *Ann Oncol* 2004;15:765-769.
103. Moehler M, Haas U, Siebler J, et al. Weekly treatment with irinotecan, folinic acid and infusional 5-fluorouracil (ILF) in patients with advanced gastric cancer. *Anticancer Drugs* 2003;14:645-650.

104. Fazio N, G. Zampino G, Nole F, *et al.* Irinotecan combined with infusional 5-fluorouracil and folinic acid (folfiri) in patients with metastatic gastric cancer resistant to cisplatin-containing chemotherapy (abstract). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2004;23:4146a.
105. Haller DG, Misset JL. Docetaxel in advanced gastric cancer. *Anticancer Drugs* 2002;13:451-60.
106. Ajani J A, Van Cutsem E, Moiseyenko V, *et al.* Docetaxel, Cisplatin, 5-Fluorouracil compare to Cisplatin and 5-Fluorouracil for chemotherapy naive patients with metastatic or locally recurrent, unresectable gastric carcinoma : interim results of a randomised phase III trial (abstract). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003;22:249a.
107. Roth AD, Maibach R, Falk S, *et al.* Docetaxel-cisplatin-5FU (TCF) versus docetaxel-cisplatin (TC) versus epirubicin-cisplatin-5FU (ECF) as systemic treatment for advanced gastric carcinoma (AGC): A randomized phase II trial of the Swiss Group for Clinical Cancer Research (SAKK) (abstract). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2004;23:4020a.
108. Thuss-Patience PC, Kretzschmar A, Repp M, *et al.* Docetaxel and Continuous-Infusion Fluorouracil Versus Epirubicin, Cisplatin, and Fluorouracil for Advanced Gastric Adenocarcinoma: A Randomized Phase II Study. *J Clin Oncol* 2005;23:494-501.
109. Fuentes J, Reina JJ, Bernabe R, *et al.* A phase II study using Epirubicin, Cisplatin and oral Uracil-Tegafur (ECU) in patients with advanced gastric cancer (abstract). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003; 22:14a.
110. Evans TRJ, Pentheroudakis G, Paul J, *et al.* A phase I and pharmacokinetic study of Capecitabine in combinaison with epirubicin and Cisplatin in patients with inoperable oesophago-gastric adenocarcinoma. *Ann Oncol* 2002;13;1469-1478.
111. Shin D, Cho E, Lee WK, *et al.* A phase II trial of Epirubicin, Cisplatin and Capecitabine combinaison chemotherapy for previously untreated advanced gastric cancer (abstract). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003;22:1318a.
112. Mitry E, Tournigand C, André T, *et al.* Comparison of the tolerance and efficacy of LV5FU2-CPT11 and FOLFIRI regimens in front-line treatment of advanced colorectal cancer – A pooled analysis of 254 patients included in 2 randomised trials (abstract). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2004;23:3576a.
113. Bouché O. Les biothérapies ciblées en cancérologie digestive : une nouvelle ère dans la stratégie thérapeutique ? *Gastroenterol Clin Biol* 2005 (sous presse)
114. Lin J, Beerm DG. Molecular biology of upper gastrointestinal malignancies. *Semin Oncol* 2004 ;31:476-486.

115. Sutter AP, Zeitz M, Scherubl H. Recent results in understanding molecular pathways in the medical treatment of esophageal and gastric cancer. *Onkologie* 2004;27:17-21.
116. Takehana T, Kunitomo K, Suzuki S, *et al.* Expression of epidermal growth factor receptor in gastric carcinomas. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2003;1:438-445.
117. Moon WS, Tarnawski AS, Chai J, *et al.* Reduced expression of epidermal growth factor receptor related protein in gastric cancer. *Gut* 2005;54:201-206.
118. Garcia I, Vizoso F, Martin A, *et al.* Clinical significance of the epidermal growth factor receptor and HER2 receptor in resectable gastric cancer. *Ann Surg Oncol* 2003;10:234-241.
119. Garcia I, del Casar JM, Corte MD, *et al.* Epidermal growth factor receptor and c-erbB-2 contents in unresectable (UICC R1 or R2) gastric cancer. *Int J Biol Markers* 2003;18:200-206.
120. Sanz-Ortega J, Steinberg SM, Moro E, *et al.* Comparative study of tumor angiogenesis and immunohistochemistry for p53, c-ErbB2, c.myc and EGFr as prognostic factors in gastric cancer. *Histol Histopathol* 2000;15:455-462.
121. Allgayer H, Babic R, Gruetzner KU, *et al.* c-erbB-2 is of independent prognostic relevance in gastric cancer and is associated with the expression of tumor-associated protease systems. *J Clin Oncol* 2000;18:2201-2209.
122. Kuraoka K, Matsumura S, Hamai Y, *et al.* A single nucleotide polymorphism in the transmembrane domain coding region of HER-2 is associated with development and malignant phenotype of gastric cancer. *Int J Cancer* 2003;107:593-596.
123. Risio M, De Rosa G, Sarotto I, *et al.* HER2 testing in gastric cancer: molecular morphology and storage time-related changes in archival samples. *Int J Oncol* 2003;23:1381-1387.
124. Kimura M, Tsuda H, Morita D, *et al.* A proposal for diagnostically meaningful criteria to classify increased epidermal growth factor receptor and c-erbB-2 gene copy numbers in gastric carcinoma, based on correlation of fluorescence in situ hybridization and immunohistochemical measurements. *Virchows Arch* 2004;445:255-262.
125. Yano T, Ochiai A, Doi T, *et al.* Expression of HER2 in gastric cancer: Comparison between protein expression and gene amplification using a new commercial kit (abstract). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2004;23:4053a.

126. Koga T, Shibahara K, Kabashima A, et al. Overexpression of cyclooxygenase-2 and tumor angiogenesis in human gastric cancer. *Hepatogastroenterology* 2004;51:1626-1630.
127. Honjo S, Kase S, Osaki M, et al. Cyclooxygenase-2 expression in human gastric tubular adenomas and carcinomas; correlation with intratumoral microvessel density and apoptotic index. *Anticancer Res* 2004;24:1439-1444.
128. Kishida O, Miyazaki Y, Murayama Y, et al. Gefitinib ("Iressa", ZD1839) inhibits SN38-triggered EGF signals and IL-8 production in gastric cancer cells. *Cancer Chemother Pharmacol* 2005;55:584-594.
129. Park JK, Lee SH, Kang JH, et al. Synergistic interaction between gefitinib (Iressa, ZD1839) and paclitaxel against human gastric carcinoma cells. *Anticancer Drugs* 2004;15:809-818.
130. Doi T, Koizumi W, Siena S, et al. Efficacy, tolerability and pharmacokinetics of gefinitib (ZD1839) in pretreated patients with metastatic gastric cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003;22:1036a.
131. Gong SJ, Jin CJ, Rha SY, Chung HC. Growth inhibitory effects of trastuzumab and chemotherapeutic drugs in gastric cancer cell lines. *Cancer Lett* 2004;214:215-224.
132. Kono K, Takahashi A, Ichihara F, et al. Impaired antibody-dependent cellular cytotoxicity mediated by herceptin in patients with gastric cancer. *Cancer Res* 2002;62:5813-5817.
133. Ouchi KF, Sekiguchi F, Tanaka Y, et al. Antitumor models of trastuzumab (Herceptin) in human gastric cancer models (abstract). *Proc Am Assoc Cancer Res Annual Meeting* 2003;44:204a.
134. Tanner M, Hollmen M, Junntila TT, et al. Amplification of HER-2 in gastric carcinoma: association with Topoisomerase II α gene amplification, intestinal type, poor prognosis and sensitivity to trastuzumab. *Ann Oncol* 2005;16:273-278.
135. Hu PJ, Yu J, Zeng ZR, et al. Chemoprevention of gastric cancer by celecoxib in rats. *Gut* 2004;53: 195-200.
136. Fu SL, Wu YL, Zhang YP, et al. Anti-cancer effects of COX-2 inhibitors and their correlation with angiogenesis and invasion in gastric cancer. *World J Gastroenterol* 2004;10:1971-1974.
137. Meng F, Ding J, Liu N, et al. Inhibition of gastric cancer angiogenesis by vector-based RNA interference for Raf-1. *Cancer Biol Ther* 2005;4:113-117.

138. McCarty MF, Wey J, Stoeltzing O, *et al.* ZD6474, a vascular endothelial growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor with additional activity against epidermal growth factor receptor tyrosine kinase, inhibits orthotopic growth and angiogenesis of gastric cancer. *Mol Cancer Ther* 2004;3:1041-1048.
139. Murray GI, Duncan ME, Arbuckle E, *et al.* Matrix metalloproteinases and their inhibitors in gastric cancer. *Gut* 1998;43:791-797.
140. Bramhall SR, Hallissey MT, Whiting J, *et al.* Marimastat as maintenance therapy for patients with advanced gastric cancer : a randomised trial. *Br J Cancer* 2002;86:1864-1870.
141. Kim TY, Jong HS, Jung Y, *et al.* DNA hypermethylation in gastric cancer. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;20 (Suppl. 1):131-142.
142. Li QL, Ito K, Sakakura C, *et al.* Causal relationship between the loss of RUNX3 expression and gastric cancer. *Cell* 2002;109:113-124.
143. Sakakura C, Hagiwara A, Miyagawa K, *et al.* Frequent downregulation of the runt domain transcription factors RUNX1, RUNX3 and their cofactor CBFB in gastric cancer. *Int J Cancer* 2005;113:221-228.
144. Nakase Y, Sakakura C, Miyagawa K, *et al.* Frequent loss of RUNX3 gene expression in remnant stomach cancer and adjacent mucosa with special reference to topography. *Br J Cancer* 2005; 92:562-569.
145. Sakakura C, Hagiwara A, Miyagawa K, *et al.* Frequent downregulation of the runt domain transcription factors RUNX1, RUNX3 and their cofactor CBFB in gastric cancer. *Int J Cancer* 2005;113:221-228.
146. Hopkins AL, Groom CR. The druggable genome. *Nat Rev Drug Discov* 2002;1:727-30.
147. Gilliam AD, Watson SA, Henwood M, *et al.* A phase II study of G17DT in gastric carcinoma. *Eur J Surg Oncol* 2004;30:536-543.
148. Viste A, Ovrebo K, Maartmann-Moe H, *et al.* Lanzoprazole promotes gastric carcinogenesis in rats with duodenogastric reflux. *Gastric Cancer* 2004;7:31-35.
149. Yeo M, Kim DK, Kim YB, *et al.* Selective induction of apoptosis with proton pump inhibitor in gastric cancer cells. *Clin Cancer Res* 2004;10:8687-8696.
150. Union International Contre Cancer (UICC). *TNM Classification of Malignant Tumours*. 6^e ed. New York: Wiley, 2002.

151. Nitti D, Marchet A, Olivieri M, *et al.* Ratio between metastatic and examined lymph nodes is an independent prognostic factor after D2 resection for gastric cancer: analysis of a large european monoinstitutional experience. *Ann Surg Oncol* 2003;10:1077-85.
152. Bando E, Yonemura Y, Taniguchi K, *et al.* Outcome of ratio of lymph node metastasis in gastric carcinoma. *Ann Surg Oncol* 2002;9:775-784.
153. Kodera Y, Yamamura Y, Shimizu Y, *et al.* Lymph node status assessment for gastric carcinoma: is the number of metastatic lymph nodes really practical as a parameter for N categories in the TNM Classification? Tumor Node Metastasis. *J Surg Oncol* 1998;69:15-20.
154. Inoue K, Nakane Y, Iiyama H, *et al.* The superiority of ratio-based lymph node staging in gastric carcinoma. *Ann Surg Oncol* 2002;9:27-34.
155. Yu W, Choi GS, Whang I, *et al.* Comparison of five systems for staging lymph node metastasis in gastric cancer. *Br J Surg* 1997;84:1305-1309.
156. Kattan MW, Karpeh MS, Mazumdar M, *et al.* Postoperative nomogram for disease-specific survival after an R0 resection for gastric carcinoma. *J Clin Oncol* 2003;21:3647-3550.
157. Peeters KC, Kattan MW, Hartgrink HH, *et al.* Validation of a nomogram for predicting disease-specific survival after an R0 resection for gastric carcinoma. *Cancer* 2005;103:702-707.
158. Ott K, Fink U, Becker K, *et al.* Prediction of response to preoperative chemotherapy in gastric carcinoma by metabolic imaging: results of a prospective trial. *J Clin Oncol* 2003;21:4604-4610.
159. Lassau N, Lamuraglia M, Leclere J, *et al.* Evaluation fonctionnelle et précoce des traitements en cancérologie : intérêt des produits de contraste ultrasonores. *J Radiol* 2004;85:704-712.
160. Mahadevan-Jansen A, Richards-Kortum R. Raman spectroscopy for the detection of cancer and precancers. *J Biomed Opt* 1996;1:31-70.
161. Arteaga CL. EGF receptor as a therapeutic target: patient selection and mechanisms of resistance to receptor-targeted drugs. *J Clin Oncol* 2003;21(Suppl. 23):289s-291s.
162. Chung KY, Shia J, Kemeny NE, *et al.* Cetuximab shows activity in colorectal cancer patients with tumors that do not express the Epidermal Growth Factor Receptor by immunohistochemistry. *J Clin Oncol* 2005 ;23 :1803-1810.

163. Monnier L, Milano G, Penault-Llorca F, *et al.* Ciblage des récepteurs tyrosine kinase membranaires : y a-t-il de la résistance dans l'HER ? *Bull Cancer* 2004;91:685-694.
164. Camp ER, Summy J, Bauer TW, *et al.* Molecular mechanisms of resistance to therapies targeting the epidermal growth factor receptor. *Clin Cancer Res* 2005;11:397-405.
165. Rojo F, Tabernero J, Van Cutsem E, *et al.* Pharmacodynamic studies of tumor biopsy specimens from patients with advanced gastric carcinoma undergoing treatment with gefitinib (ZD1839) (abstract). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003;22:764a.
166. Oki E, Tokunaga E, Naoto U, *et al.* AKT phosphorylation associates with LOH of PTEN and leads to chemoresistance for gastric cancer (abstract). *Proc Gastrointestinal Cancers Symposium* 2005:9a. [en ligne]. [en ligne]. 2005. [consulté le 18 avril 2005]. Disponible à partir de URL : <http://www.asco.org>
167. Nam SY, Lee HS, Jung GA, *et al.* Akt/PKB activation in gastric carcinomas correlates with clinicopathologic variables and prognosis. *APMIS* 2003;111:1105-1113.
168. Paez JG, Janne PA, Lee JC, *et al.* EGFR mutations in lung cancer: correlation with clinical response to gefitinib therapy. *Science* 2004;304:1497-1500.
169. Lynch TJ, Bell DW, Sordella R, *et al.* Activating mutations in the epidermal growth factor receptor underlying responsiveness of non-small-cell lung cancer to gefitinib. *N Engl J Med* 2004;350:2129-2139.
170. Marchetti A, Martella C, Felicioni L, *et al.* Epidermal Growth Factor receptor mutations in non-small-cell lung cancer: Analysis of cases and development of a rapid and sensitive method for diagnostic screening with potential implications on pharmacological treatment. *J Clin Oncol* 2005;23:857-865.
171. Barber TD, Vogelstein B, Kinzler KW, *et al.* Somatic mutations of EGFR in colorectal cancers and glioblastomas. *N Engl J Med* 2004;351:2883.
172. Beaune PH , Loriot MA. Bases moléculaires de la susceptibilité aux xénobiotiques: aspects métaboliques. *Med Sci* 2000;16:1051-1056.
173. Evans WE, Relling MV. Pharmacogenomics: translating functional genomics into rational therapeutics. *Science* 1999;286:487-491.
174. Nebert DW, Vesell ES. Advances in pharmacogenomics and individualized drug therapy: exciting challenges that lie ahead. *Eur J Pharmacol* 2004;500:267-280.
175. Iqbal S, Stoehlmacher J, Lenz HJ. Tailored chemotherapy for colorectal cancer: a new approach to therapy. *Cancer Invest* 2004;22:762-773.

176. Michael M, Doherty MM. Tumoral drug metabolism: overview and its implications for cancer therapy. *J Clin Oncol* 2005;23:205-229.
177. Wei X, McLeod H, McMurrough J, et al. Molecular basis of the human dihydropyrimidine dehydrogenase deficiency and 5-fluorouracil toxicity. *J Clin Invest* 1996;98:610-615.
178. Milano G, Etienne MC. Potential importance of dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD) in cancer patients. *Pharmacogenetics* 1994;4:301-306.
179. Van Kuilenburg ABP, Haasjes J, Richel DJ, et al. Clinical implications of dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD) deficiency in patients with severe 5-fluorouracil-associated toxicity: identification of new mutations in the DPD gene. *Clin Cancer Res* 2000;6:4705-4712.
180. Zhu AX, Puchalski TA, Stanton VP Jr, et al. Dihydropyrimidine dehydrogenase and thymidylate synthase polymorphisms and their association with 5-fluorouracil/leucovorin chemotherapy in colorectal cancer. *Clin Colorectal Cancer* 2004;3:225-234.
181. Lecomte T, Ferraz JM, Zinzindohoue F, et al. Thymidylate synthase gene polymorphism predicts toxicity in colorectal cancer patients receiving 5-fluorouracil-based chemotherapy. *Clin Cancer Res* 2004;10:5880-5888.
182. Etienne MC, Ilc K, Formento JL, et al. Thymidylate synthase and methylenetetrahydrofolate reductase gene polymorphisms: relationships with 5-fluorouracil sensitivity. *Br J Cancer* 2004;90:526-534.
183. Jakobsen A, Nielsen JN, Gyldenkerne N, et al. Thymidylate synthase and methylenetetrahydrofolate reductase gene polymorphism in normal tissue as predictors of fluorouracil sensitivity. *J Clin Oncol* 2005;23:1365-1369.
184. Ando Y, Saka H, Ando M, et al. Polymorphisms of UDP-glucuronosyltransferase gene and irinotecan toxicity: a pharmacogenetic analysis. *Cancer Res* 2000;60:6921-6926.
185. Rouits E, Boisdron-Celle M, Dumont A, et al. Relevance of different UGT1A1 polymorphisms in irinotecan-induced toxicity: a molecular and clinical study of 75 patients. *Clin Cancer Res* 2004;10:5151-5159.
186. Marcuello E, Altes A, Menoyo A, et al. UGT1A1 gene variations and irinotecan treatment in patients with metastatic colorectal cancer. *Br J Cancer* 2004;91:678-682.
187. Innocenti F, Ratain MJ. "Irinogenetics" and UGT1A: from genotypes to haplotypes. *Clin Pharmacol Ther* 2004;75:495-500.

188. Carlini LE, Meropol NJ, Bever J, *et al.* UGT1A7 and UGT1A9 polymorphisms predict response and toxicity in colorectal cancer patients treated with capecitabine/irinotecan. *Clin Cancer Res* 2005;11:1226-1236.
189. Tanabe M, Ieiri I, Nagata N, *et al.* Expression of P-glycoprotein in human placenta: relation to genetic polymorphism of the multidrug resistance (MDR-1) gene. *J Pharmacol Exp Ther* 2001;297:1137-1143.
190. Hoffmeyer S, Burk O, Von Richter O, *et al.* Functional polymorphisms of the human multidrug -resistance gene: multiple sequence variations and correlation of one allele with P-glycoprotein expression and activity *in vivo*. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000;97:3473-3478.
191. Innocenti F, Iyer L, Ramirez J, *et al.* Epirubicin glucuronidation is catalyzed by human UDP-glucuronosyltransferase 2B7. *Drug Metabol Disp* 2001;29:686-692.
192. Peters U, Preisler-Adams S, Hebeisen A *et al.* Glutathione S-transferase genetic polymorphisms and individual sensitivity to the ototoxic effect of cisplatin. *Anticancer Drugs* 2000;11:639-643.
193. Stoehlmacher J, Park DJ, Zhang W, *et al.* A multivariate analysis of genomic polymorphisms: prediction of clinical outcome to 5-FU/oxaliplatin combination chemotherapy in refractory colorectal cancer. *Br J Cancer* 2004;91:344-354.
194. Graziano F, Kawakami K, Watanabe G, *et al.* Association of thymidylate synthase polymorphisms with gastric cancer susceptibility. *Int J Cancer* 2004;112:1010-1014.
195. Shen J, Wang RT, Wang LW, *et al.* A novel genetic polymorphism of inducible nitric oxide synthase is associated with an increased risk of gastric cancer. *World J Gastroenterol* 2004;10:3278-3283.
196. Ott K, Vogelsang H, Mueller J, *et al.* Chromosomal instability rather than p53 mutation is associated with response to neoadjuvant cisplatin-based chemotherapy in gastric carcinoma. *Clin Cancer Res* 2003;9:2307-2315.
197. Oien KA, Vass JK, Downie I, *et al.* Profiling, comparison and validation of gene expression in gastric carcinoma and normal stomach. *Oncogene* 2003;22:4287-4300.
198. Weiss MM, Kuipers EJ, Postma C, *et al.* Genomic profiling of gastric cancer predicts lymph node status and survival. *Oncogene* 2003;22:1872-1879.
199. Weiss MM, Kuipers EJ, Postma C, *et al.* Genomic alterations in primary gastric adenocarcinomas correlate with clinicopathological characteristics and survival. *Cell Oncol* 2004;26:307-317.

200. Gorringe KL, Boussioutas A, Bowtell DD. Novel regions of chromosomal amplification at 6p21, 5p13, and 12q14 in gastric cancer identified by array comparative genomic hybridization. *Genes Chromosomes Cancer* 2005;42:247-259.
201. Ebert MP, Meuer J, Wiemer JC, et al. Identification of gastric cancer patients by serum protein profiling. *J Proteome Res* 2004;3:1261-1266.
202. He QY, Cheung YH, Leung SY, et al. Diverse proteomic alterations in gastric adenocarcinoma. *Proteomics* 2004;4:3276-3287.
203. Macdonald JS. Treatment of localized gastric cancer. *Semin Oncol* 2004;31:566-573.
204. Benowitz S. Biomarker boom slowed by validation concerns. *J Natl Cancer Inst* 2004;96:1356-1357.
205. Michiels S, Koscielny S, Hill C. Prediction of cancer outcome with microarrays: a multiple random validation strategy. *Lancet* 2005;365:488-492.
206. Schrag D, Garewal HS, Burstein HJ, et al. American Society of Clinical Oncology Technology Assessment: chemotherapy sensitivity and resistance assays. *J Clin Oncol* 2004;22:3631-3638.
207. Pusztai L, Hess KR. Clinical trial design for microarray predictive marker discovery and assessment. *Ann Oncol* 2004;15:1731-7.
208. Simon R, Maitournam A. Evaluating the efficiency of targeted designs for randomized clinical trials. *Clin Cancer Res* 2004;10:6759-63.
209. Fédération Nationale des Centres de Lutte contre le Cancer. Recommandations pour la pratique clinique : Standards, Options et Recommandations 2003 pour la prise en charge des patients atteints d'adénocarcinomes de l'estomac (cancer du cardia, autres types histologiques exclus) (rapport abbrégé). *Gastroenterol Clin Biol* 2005;29:41-55.
210. Fédération Francophone de Cancérologie Digestive. Que faire devant un cancer digestif en 2005? Recommandations de la Fédération Francophone de Cancérologie Digestive (FFCD).) [en ligne]. mai 2005. [consulté le 30 avril 2005]. Disponible à partir de URL : <http://www.ffcd.fr>

7. ANNEXES

7.1. Liste des publications issues de cette thèse

Publications des travaux de recherche

- BOUCHE O, RAOUL JL, BONNETAIN F, GIOVANNINI M, ETIENNE PL, LLEDO G, ARSENE D, PAITEL JF, GUERIN-MEYER V, MITRY E, BUECHER B, KAMINSKY MC, SEITZ JF, ROUGIER P, BEDENNE L, MILAN C. Randomized multicenter phase II trial of a biweekly regimen of Fluorouracil and Leucovorin (LV5FU2), LV5FU2 plus Cisplatin, or LV5FU2 plus Irinotecan in patients with previously untreated metastatic gastric cancer: A Fédération Francophone de Cancérologie Digestive group study—FFCD 9803. *J Clin Oncol* 2004;22:4319-4328.
- DAHAN L, ATLAN D, BOUCHE O, MITRY E, RIES P, ARTRU P, RICHARD K, LLEDO G, NGUYEN TD, ROUGIER P, SEITZ JF. Postoperative radiochemotherapy after surgical resection of gastric adenocarcinoma : can LV5FU2 reduce the toxic effects of the Mac Donald regimen ? A report on 23 patients. *Gastroenterol Clin Biol* 2005;29:11-15.
- BOUCHÉ O, YCHOU M, BURTIN P, BEDENNE L, DUCREUX M, LEBRETON G, BAULIEUX J, NORDLINGER B, MARTIN C, SEITZ JF, TIGAUD JM, ECHINARD E, STREMSDOERFER N, MILAN C, ROUGIER P. Adjuvant chemotherapy with 5-fluorouracil and cisplatin compared with surgery alone for gastric cancer : 7-year results of the FFCD randomized phase III trial (8801). *Ann Oncol* (sous presse)
- DUFFOUR J, BOUCHE O, ROUGIER P, MILAN C, BEDENNE L, SEITZ JF, LACROIX H, LEGOUX JL, DUCREUX M, VETTER D, RAOUL JL, FRANCOIS E, MACKIEWICZ R, YCHOU M. Final results of a randomised trial of fluorouracil in continuous infusion and cisplatin versus leucovorin, bolus fluorouracil and cisplatin in metastatic gastric, pancreatic and oesophageal carcinoma. (FFCD 9404 trial). (soumis à *Cancer* en février 2005)
- BONNETAIN F, BOUCHE O, CONROY T, ARVEUX P, RAOUL JL, GIOVANNINI M, ETIENNE PL, MITRY E, SEITZ JF, ROUGIER P, GIRAUT C, BEDENNE L for the FFCD. Longitudinal Quality of Life study in patients with metastatic gastric cancer: which interest and which way measuring and reporting longitudinal QoL in a chemotherapy randomized phase II trial ? *Gastroenterol Clin Biol* (sous presse)

Publications des revues générales, mises aux points et éditoriaux

- BOUCHE O. Cancer de l'estomac. *Impact Internat* 1994; 6: 233-248.
- BOUCHE O. Faut-il éradiquer Helicobacter pylori chez un patient présentant une gastrite chronique? *Gastroenterol Clin Biol* 1996; 20;S143-153.
- BARRAYA R, RAMAHOLIMIHASO F, BOUCHE O. Le cancer de l'estomac n'a pas disparu. *Rev Prat* 2000;14:490-492.
- SOUSSI F, NGUYEN-BOUCHE T, BOUCHE O. La chimiothérapie dans les cancers de l'estomac. *Lettre Cancérologue* 2001;10 ;4:159-168.
- BOUCHE O, SOUSSI F. La chimiothérapie dans les cancers de l'estomac. *Lettre Hépatogastroentérologie* 2002 ;1 ;5 :39-44.
- BOUCHE O, MONCOUCY X. Adénocarcinome de l'estomac : peut-on proposer une chimiothérapie palliative ? *Gastroenterol Pratique* 2002;13(139):3-4.
- WILKE H, BOUCHE O, ROUGIER P. Irinotecan for the treatment of gastric cancer. *Eur J Cancer* 2004;2 (Suppl 7):48-51.
- BOUCHE O, LAGARDE S. Les biothérapies ciblées : une nouvelle ère dans le traitement des cancers digestifs ? *Hepato-Gastro* 2004;11:249-251.
- YCHOU M, GORY-DELABAERE G, BLANC P, BOSQUET L, DUFFOUR J, GIOVANNINI M, GUILLEMIN F, LEMANSKI C, MARCHAL F, MASSON B, MERROUCHE Y, MONGES G, ADENIS A, BOSSET JF, BOUCHE O, CONROY T, PEZET D. Recommandations pour la pratique clinique : Standards, Options et Recommandations 2003 pour la prise en charge des patients atteints d'adénocarcinomes de l'estomac. *Cancer Radiother* 2004;8:322-335.
- BOUCHE O. Comment améliorer le pronostic du cancer gastrique en France ? *Gastroenterol Clin Biol* 2005;29:7-10.
- BOUCHE O, LAGARDE S. Cancer de l'estomac. *Rev Prat* 2005;55:123-130
- YCHOU M, BLANC P, BOSQUET L, DUFFOUR J, GIOVANNINI M, GORY-DELABAERE G, GUILLEMIN F, LEMANSKI C, MARCHAL F, MASSON B, MERROUCHE Y, MONGES G, ADENIS A, BOSSET JF, BOUCHE O, CONROY T, PEZET D. Recommandations pour la pratique clinique : Standards, Options et Recommandations 2003 pour la prise en charge des patients atteints d'adénocarcinomes de l'estomac (rapport abrégé). *Gastroenterol Clin Biol* 2005;29:41-55.

- BOUCHE O, CONROY T , ELIAS D, LEGOUX JL, MICHEL P, TRIBOULET JP. Que faire devant un cancer digestif en 2005 (adénocarcinome gastrique) ? Recommandations de la Fédération Francophone de Cancérologie Digestive (FFCD). [en ligne]. mai 2005. [consulté le 30 avril 2005]. Disponible à partir de URL : <http://www.ffcd.fr>
- BOUCHE O, LAGARDE S. Progrès dans la prise en charge thérapeutique des cancers de l'estomac. In: JL Dupas eds. Progrès en cancérologie digestive. Paris: Doin, 2005 (sous presse)
- BOUCHE O. Les biothérapies ciblées en cancérologie digestive : une nouvelle ère dans la stratégie thérapeutique ? *Gastroenterol Clin Biol* 2005 (sous presse)

7.2. Recommandations pour la pratique clinique FNLCC et FFCD

Standards, Options et Recommandations 2003 de la FNCLCC [209]

Traitements adjuvants

Standards

Chez tous les patients opérés d'un cancer de l'estomac R0 avec un curage D1 ou D2 et de stade II ou III, la radiochimiothérapie adjuvante n'est pas considérée comme un traitement standard.

En cas de curage < D1 (moins de 15 ganglions examinés) et chez des patients T3 et/ou N+, la radio-chimiothérapie peut être proposée chez les patients non dénutris selon les modalités de l'essai de Macdonald (niveau de preuve B1).

La chimiothérapie néoadjuvante ou adjuvante n'est pas indiquée dans le traitement des cancers de l'estomac résécables en dehors d'essais thérapeutiques (niveau de preuve B1).

Option

En cas de chirurgie avec curage D1 ou D2 et avec un envahissement ganglionnaire majeur (N2 ou N3), une radiochimiothérapie adjuvante peut être proposée dans l'attente d'autres résultats, chez des patients non dénutris.

Recommandations

Il est recommandé de réaliser des essais thérapeutiques évaluant la place de la radiochimiothérapie adjuvante dans le traitement des cancers de l'estomac (accord d'experts). Le choix entre ces différentes options thérapeutiques doit prendre en compte l'avis ou le souhait des patients.

Cancers métastatiques

Standard

La chimiothérapie doit être proposée aux patients en bon état général dans le but d'améliorer leur survie (niveau de preuve B1).

Il n'y a pas de modalités standard.

Options

monochimiothérapie par 5FU-acide folinique,
polychimiothérapie par des combinaisons à base de 5FU et de cisplatine.

Recommandations

Il est recommandé de poursuivre les essais thérapeutiques pour préciser l'intérêt de nouveaux médicaments en première ligne et en seconde ligne. Le choix de la chimiothérapie doit être fait en fonction de l'état général et de l'âge. Une polychimiothérapie est recommandée pour les patients en bon état général. Le choix entre ces différentes options thérapeutiques doit prendre en compte l'avis ou le souhait des patients

Recommendations 2005 de la FFCD [210]

Résécables avec adénopathies ou atteinte de la séreuse (u ou pT3 et/ou N+ M0)

Recommandation hors essai

- Résection chirurgicale avec éventuelle jéjunostomie d'alimentation en cas d'amaigrissement récent.
- Radio-chimiothérapie post-opératoire avec surveillance nutritionnelle (niveau de preuve B1).:
 - lorsque le curage ganglionnaire a été insuffisant (moins de 15 ganglions examinés),
 - ou chez un malade sans co-morbidité, informé, T3 ou N+ quelle que soit la qualité du curage.

Le radiothérapeute doit être conscient de la toxicité potentielle du schéma Mac Donald. L'association FU5FU classique peut être remplacée, chez le patient informé, par le LV5FU2 simplifié (avis d'experts).

Cancers métastatiques

Le choix de la chimiothérapie par 5FU associé ou non au cisplatine sera conditionné par l'âge, le terrain, l'état général, l'espoir de résécabilité mais aussi le souhait du patient informé

- a) ECF : nécessite une perfusion continue de 5FU (niveau B1)
- b) LV5FU2 : chez les sujets âgés avec contre-indication aux anthracyclines ou cisplatine (niveau B2).
- c) LV5FU2-platine : plus maniable mais non encore validée par un essai de phase III (niveau B2).
- d) LV5FU2-irinotécan : si contre-indication aux anthracyclines ou cisplatine (niveau B2).

si progression sous première ligne de chimiothérapie :

Aucune publication ne permet d'affirmer qu'un traitement de seconde ligne est efficace sur la survie et/ou sur la qualité de vie, en attendant les résultats de l'essai stratégique de phase III FFCD 0307. Les propositions ci-dessous sont des avis d'experts. Certains schémas employés sont issus de la chimiothérapie des cancers du côlon métastatiques.

Recommandations hors essai (accord d'experts)

Traitements symptomatiques ou CT à discuter en fonction de l'état général (OMS ≤ 2).

- a) si progression sous LV5FU2-platine :
 - irinotécan ($180\text{mg}/\text{m}^2$) + LV5FU2 = IRIFU2 ou LV5FU2 simplifié = FOLFIRI
 - ou épirubicine-docétaxel (EPITAX)
 - ou 5FU continu-mitomycine C
 - ou LV5FU2-mitomycine C
- b) si progression sous ECF :
 - irinotécan + LV5FU2 = IRIFU2 (ou si LV5FU2 simplifié = FOLFIRI)
 - ou 5FU continu-mitomycine C
 - ou LV5FU2-mitomycine C

Essais

FFCD-GERCOR-FNCLCC-AERO 0307 : ECX puis FOLFIRI vs FOLFIRI puis ECX.

7.3. Protocole de polychimiothérapie des études thérapeutiques

FUP

5FU 1000 mg/m²/j en perfusion continue IV de J1 à J5 ;

Cisplatine 100 mg/m² IV en 1 h à J1 ou J2.

Traitements reproduits tous les 28 jours

Radiochimiothérapie post-opératoire LV5FU2 simplifié

acide folinique 400 mg/m² (ou l-folinique 200 mg/m²) en 2 h dans 250 ml G 5% rincer puis 5 FU 400 mg/m² en 10 min dans 100 ml de G 5% puis 5 FU 2400 mg/m² en perfusion continue de 46 h dans G 5% dans infuseur portable (QSP 230 ml, 5 ml / h (réf. LV5)), pompe ou pousse seringue portable.

tous les 14 jours

radiothérapie 45 Gy (1,8 Gy/j)

FUFOL-P

acide L-folinique 100 mg/m²/j en IV bolus puis 5-FU 350 mg/m²/j en 1 heure, pendant 5 j.

(en l'absence de toxicité 5-FU 400 mg/m²/j à partir de la cure 2)

Cisplatine 100 mg/m² IV en 1 h à J2.

Traitements reproduits tous les 28 jours

LV5FU2

acide folinique 200 mg/m² (ou acide l-folinique 100 mg/m²) en 2 h dans 250 ml de sérum glucosé 5 %. Rincer puis 5FU 400 mg/m² en 10 min dans 100 ml de G 5 %. Puis 5FU 1 200 mg/m² en perfusion continue de 44 h dans G 5 % : infuseur portable (QSP 220 ml, 5 ml/h (réf. LV5), pompe ou pousse-seringue portable

Traitements reproduits tous les 14 jours avec évaluation après 4 cures (2 mois)

LV5FU2-CDDP

Cisplatine 50 mg/m² en perfusion de 60 mn dans 250 ml de sérum physiologique au J1 du LV5FU2, puis acide folinique 200 mg/m² (ou acide l-folinique 100 mg/m²) en 2 h dans 250 ml de sérum glucosé 5 %. Rincer puis 5FU 400 mg/m² en 10 min dans 100 ml de G 5 %. Puis 5FU 1 200 mg/m² en perfusion continue de 44 h dans G 5 % : infuseur portable (QSP 220 ml, 5 ml/h (réf. LV5), pompe ou pousse-seringue portable [26])

A J2, clamer l'infuseur de H24 à H26 pour passer l'acide folinique en 2H et le 5FU bolus comme à J1

Traitements reproduits tous les 14 jours avec évaluation après 4 cures (2 mois)

IRIFU2 = LV5FU2 + Irinotécan

irinotécan 180 mg/m² en perfusion de 90 min dans 250 ml de G5% au J1 du LV5FU2 toutes

Traitements reproduits tous les 14 jours avec évaluation après 4 cures (2 mois)

7.4. Liste des abréviations

FFCD : Fédération Francophone de Cancérologie Digestive

5FU : 5-fluorouracile

UICC : Union Internationale Contre le Cancer

TNM : envahissement tumoral et ganglionnaire, dissémination métastatique

H. pylori : *Helicobacter pylori*

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

HNPPCC : syndrome de Lynch

RGO : reflux gastro-oesophagien

LOH : déséquilibre allélique

RUNX3 : *runt-related gene 3*

TOGD : transit oesogastroduodénal

TEP-scan : tomographie par émission de positons

FUFOL : acide folinique et 5FU bolus 5 jours mensuel

ECF : épirubicine et cisplatine au J1 puis 5FU continu pendant 21 jours

FUP : cisplatine 100 mg/m² à J2 et 5FU 1g/m²/j continu sur 5 jours

FNCLCC : Fédération Nationale des Centres de Lutte contre le Cancer

FUFOL-P : 5FU bolus, acide-L-folinique et cisplatine

TS : thymidylate synthase

DPD : dihydropyrimidine dehydrogénase

LV5FU2 : administration d'acide folinique, de 5FU bolus puis continu 48h tous les 14 jours

UGT : UDP-glucuronosyltransférase

Pgp : P-glycoprotéine

IRIFU2 : LV5FU2-irinotécan

AIO : Arbeitsgemeinschaft für Innere Onkologie

ILF : 5FU continu-acide folinique-irinotécan

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

IFL : 5FU bolus- acide folinique-irinotécan

FOLFIRI : LV5FU2 simplifié-irinotécan

QdV : qualité de vie

DCF : Docetaxel-Cisplatine-5FU

ECX : épirubicine-cisplatine-capécitabine

TET : temps jusqu'à l'échec thérapeutique

COX2 : cyclooxygénase-2

pAkt : Akt phosphorylée

EMX : enzymes du métabolisme des xénobiotiques

RESUME**EVALUATION DE NOUVELLES ASSOCIATIONS D'AGENTS ANTI-NEOPLASIQUES DANS LE TRAITEMENT DES CANCERS GASTRIQUES**

L'objectif de notre thèse était de présenter les résultats de nos travaux qui avaient pour but l'évaluation de nouvelles associations d'agents anti-néoplasiques dans le traitement adjuvant et palliatif des cancers gastriques. Après résection à visée curative de cancers gastriques à haut risque de récidive, un essai contrôlé randomisé multicentrique de phase III a montré une réduction du risque relatif de 26% pour les décès ($p = 0,06$) et de 30% pour les récidives ($p = 0,03$) chez les patients recevant la chimiothérapie adjuvante par 5FU continu et cisplatine (FUP). Un *ratio* ganglions envahis sur ganglions examinés de plus de 30% était le principal facteur pronostique péjoratif en analyse multivariée ($p=0,0001$). Une analyse rétrospective a montré l'excellente tolérance du schéma post-opératoire de chimiothérapie acide folinique et 5FU bolus puis continu (LV5FU2) associé à une radiothérapie de 45 Gy. Dans une étude multicentrique randomisée de phase II incluant des cancers métastatiques, la chimiothérapie par 5FU bolus, acide-L-folinique et cisplatine (FUFOL-P) était aussi active que l'association FUP avec réduction du risque de mucite sévère. Dans un second essai randomisé multicentrique de phase II, les taux de réponse objective étaient 40% pour LV5FU2-irinotécan, 27% pour LV5FU2-cisplatine et 13% pour LV5FU2, pour des survies médianes respectives de 11,3 mois, 9,5 mois et 6,8 mois. Le profil de tolérance était favorable au LV5FU2-irinotécan par rapport au LV5FU2-cisplatine sans détérioration des scores de qualité de vie dans l'analyse longitudinale. Suite à ces résultats, l'association LV5FU2-irinotécan va être évaluée en phase III en indication adjuvante et palliative.

ABSTRACT**ASSESSMENT OF NEW COMBINATIONS OF ANTINEOPLASIC THERAPEUTIC AGENTS FOR GASTRIC CANCER**

The objective of our thesis was to report the results of our studies aimed to assess new combinations of antineoplastic agents in adjuvant and palliative treatment in patients with gastric cancer. After curative resection in relapse-high risk gastric cancer patients, our multicenter randomized controlled phase III study indicated a relative risk reduction of 26% for death ($p = .063$) and 30% for recurrence ($p= .032$) in the patients receiving adjuvant chemotherapy with 5FU continuous and cisplatin (FUP). The invaded/removed lymph nodes ratio $> 30\%$ was the main independent poor prognostic factor identified by multivariate analysis ($p =.0001$). A retrospective study showed excellent tolerance of post-operative biweekly regimen of leucovorin plus 5FU bolus then continuous (simplified LV5FU2) associated with radiotherapy delivering 45 Gy. In a randomized multicenter phase II trial involving metastatic carcinoma, leucovorin, 5FU bolus plus cisplatin (FUFOL-P) and FUP regimens have comparable antitumour efficacy but severe mucositis was statistically lower with FUFOL-P regimen. In a second randomized multicenter phase II trial, the overall response rates were 40% with LV5FU2-irinotecan, 27% with LV5FU2-cisplatin and 13% with LV5FU2; median overall survival times were 11.3 months, 9.5 months and 6.8 months respectively. Irinotecan-based therapy was associated with better safety profile compared with LV5FU2-cisplatin, without quality of life scores deterioration in a longitudinal analysis. On the basis of these results, the LV5FU2-irinotecan regimen could be tested in phase III studies in the adjuvant and palliative settings.

RESUME

L'objectif de notre thèse était de présenter les résultats de nos travaux qui avaient pour but l'évaluation de nouvelles associations d'agents anti-néoplasiques dans le traitement adjuvant et palliatif des cancers gastriques. Après résection à visée curative de cancers gastriques à haut risque de récidive, un essai contrôlé randomisé multicentrique de phase III a montré une réduction du risque relatif de 26% pour les décès ($p = 0,06$) et de 30% pour les récidives ($p = 0,03$) chez les patients recevant la chimiothérapie adjuvante par 5FU continu et cisplatin (FUP). Un *ratio* ganglions envahis sur ganglions examinés de plus de 30% était le principal facteur pronostique péjoratif en analyse multivariée ($p=0,0001$). Une analyse rétrospective a montré l'excellente tolérance du schéma post-opératoire de chimiothérapie acide folinique et 5FU bolus puis continu (LV5FU2) associé à une radiothérapie de 45 Gy. Dans une étude multicentrique randomisée de phase II incluant des cancers métastatiques, la chimiothérapie par 5FU bolus, acide-L-folinique et cisplatin (FUFOL-P) était aussi active que l'association FUP avec réduction du risque de mucite sévère. Dans un second essai randomisé multicentrique de phase II, les taux de réponse objective étaient 40% pour LV5FU2-irinotécan, 27% pour LV5FU2-cisplatin et 13% pour LV5FU2, pour des survies médianes respectives de 11,3 mois, 9,5 mois et 6,8 mois. Le profil de tolérance était favorable au LV5FU2-irinotécan par rapport au LV5FU2-cisplatin sans détérioration des scores de qualité de vie dans l'analyse longitudinale. Suite à ces résultats, l'association LV5FU2-irinotécan va être évaluée en phase III en indication adjuvante et palliative.

MOTS CLES

Tumeur estomac
Essai clinique contrôlé
Polychimiothérapie
Radiothérapie adjuvante
Qualité : vie
Fluorouracile
Cisplatin
Camptothécine

ABSTRACT

The objective of our thesis was to report the results of our studies aimed to assess new combinations of antineoplastic agents in adjuvant and palliative treatment in patients with gastric cancer. After curative resection in relapse-high risk gastric cancer patients, our multicenter randomized controlled phase III study indicated a relative risk reduction of 26% for death ($p = .063$) and 30% for recurrence ($p= .032$) in the patients receiving adjuvant chemotherapy with 5FU continuous and cisplatin (FUP). The invaded/removed lymph nodes ratio > 30% was the main independent poor prognostic factor identified by multivariate analysis ($p =.0001$). A retrospective study showed excellent tolerance of post-operative biweekly regimen of leucovorin plus 5FU bolus then continuous (simplified LV5FU2) associated with radiotherapy delivering 45 Gy. In a randomized multicenter phase II trial involving metastatic carcinoma, leucovorin, 5FU bolus plus cisplatin (FUFOL-P) and FUP regimens have comparable antitumour efficacy but severe mucositis was statistically lower with FUFOL-P regimen. In a second randomized multicenter phase II trial, the overall response rates were 40% with LV5FU2-irinotecan, 27% with LV5FU2-cisplatin and 13% with LV5FU2; median overall survival times were 11.3 months, 9.5 months and 6.8 months respectively. Irinotecan-based therapy was associated with better safety profile compared with LV5FU2-cisplatin, without quality of life scores deterioration in a longitudinal analysis. On the basis of these results, the LV5FU2-irinotecan regimen could be tested in phase III studies in the adjuvant and palliative settings.

KEY WORDS

Stomach neoplasms
Controlled clinical trials
Polychemotherapy
Adjuvant radiotherapy
Quality of life
Fluorouracil
Cisplatin
Camptothecin
