

QU'ATTENDRE DE LA CHIMIOTHÉRAPIE DANS LE CANCER DE L'ESTOMAC EN 2008 ?

G. DEMOLIN, C. FOCAN, O. PLOMTEUX, F. KREUTZ, N. MOENECLAËY, D. FOCAN-HENRARD (1)

RÉSUMÉ : Les auteurs revoient les indications du traitement médical du cancer gastrique. La chimiothérapie d'abord étudiée en phase palliative de la maladie, a aussi été étudiée en indication adjuvante (voie systémique ou voie intra-péritonéale). Intégrée dans une approche pluridisciplinaire, elle est maintenant proposée avec bénéfice avant la chirurgie dans les tumeurs localement avancées.

De nouveaux espoirs d'améliorer le pronostic sont donc placés d'abord dans le traitement pré-opératoire (néo-adjuvant) et post-opératoire (adjuvant ; +/- radiothérapie ?) mais aussi en de nouveaux schémas thérapeutiques chronomodulés (mieux tolérés) ou non, incluant de nouvelles molécules cytostatiques (le docétaxel, l'oxaliplatine, l'irinotecan, le pemetrexed) et bientôt diverses thérapies ciblées (visant entre autres le récepteur EGF et l'angiogénèse).

MOTS-CLÉS : Cancer de l'estomac - Chimiothérapie - Revue

CHEMOTHERAPY FOR HUMAN GASTRIC CANCER : A REVIEW

SUMMARY : The authors review the actual position of medical treatment for human gastric cancer. Chemotherapy has been evaluated first in palliative situation, then as adjuvant post-surgical approach either through systemic or intraperitoneal route. Now chemotherapy may also be proposed as neo-adjuvant (before surgery) treatment as part of an integrated global pluridisciplinary approach.

New hopes to improve the prognosis come then from both neo-adjuvant and adjuvant chemotherapy (+/- radiotherapy) and further from less toxic infusional therapies (chronomodulation), new schedules with proved active molecules (docetaxel, oxaliplatin, irinotecan, pemetrexed) as well as from new targeted treatments (against ie, EGF-receptor and angiogenesis).

Keywords : Stomach cancer - Chemotherapy - Review

INTRODUCTION

Le cancer gastrique (CG) reste une des principales causes de décès par cancer dans nos pays (1). Nonobstant une incidence décroissante du cancer gastrique distal, les données épidémiologiques montrent une stabilité relative du cancer du cardia mais une nette augmentation de l'adénocarcinome du tiers inférieur de l'œsophage (1, 2). Plus fréquent chez les sujets âgés et chez les hommes, souvent diagnostiqué tardivement, sa survie à 5 ans reste limitée (23%) (2).

La chirurgie est le seul traitement potentiellement curatif du cancer gastrique.

La chimiothérapie d'abord proposée en indication palliative dans les cas avancés, récurrents ou métastatiques, peut maintenant aussi être proposée à titre adjuvant (systémique +/- radiothérapie et/ou intrapéritonéale) ou en préopératoire.

Nous reverrons ces différentes indications en insistant plus particulièrement sur les nouveaux développements conceptuels et les nouvelles associations médicamenteuses. Les recommandations pour la pratique quotidienne seront basées sur les études de phase III bien conduites ainsi que sur diverses méta-analyses.

CHIMIOTHÉRAPIE PALLIATIVE

ETUDES DE PHASE III RANDOMISÉES

Tout d'abord, plusieurs études ont prouvé l'intérêt d'une chimiothérapie en cas de cancer

gastrique métastatique : celle-ci, comparée à des soins supportifs seuls, améliore la qualité de vie et triple la médiane de survie (3-6).

Les tumeurs gastriques sont caractérisées par une relative chimiosensibilité (taux de réponse $\geq 35\%$) mais les réponses sont rarement durables (3 à 4 mois) et exceptionnellement complètes. De plus, l'usage de la plupart des chimiothérapies utilisées reste limité par leurs effets secondaires importants, tels que les troubles digestifs, l'alopécie, la toxicité hématologique et notamment les leucopénies fébriles (5).

Depuis plusieurs années, la chimiothérapie de référence du cancer gastrique avancé est à base de cisplatine et 5-fluorouracil (5-FU). L'association épiburicine, cisplatine toutes les 3 semaines et 5-FU en perfusion continue (ECF) s'est avérée supérieure à l'association de référence préalable FAMTX (5-FU, doxorubicine et méthotrexate à hautes doses) dans un essai randomisé de phase III (7). Ce protocole standard européen est cependant relativement toxique et astreignant, principalement en raison de la perfusion continue de 5-FU. Des améliorations sensibles de la tolérance ont été réalisées en administrant le 5-FU en perfusion continue de 5 jours associé au cisplatine toutes les 4 semaines, ou le 5-FU en bolus puis en perfusion continue de 22 heures pendant 2 jours (LV5-FU2) avec le cisplatine toutes les 2 semaines (8, 9).

De nouvelles drogues ont été testées plus récemment avec des résultats encourageants : parmi elles, citons le docétaxel, l'irinotecan (CPT11), l'oxaliplatine et le S1.

(1) Service d'Oncologie Médicale et Gastroentérologie, CHC Clinique Saint-Joseph, Liège.

Les taxanes ont, dans plusieurs études de phase II, fait preuve d'une activité significative dans les cancers oesogastriques (10, 11). Les résultats finaux de l'étude TAX 325, comparant le schéma DCF (docetaxel, cisplatine et 5-FU) au schéma de référence CF (cisplatine et 5-FU) chez 457 patients ayant un cancer gastrique avancé, ont confirmé que l'adjonction de docetaxel améliore le taux de réponse (37% *versus* 25%, $p=0,01$), le temps jusqu'à progression (5,6 *versus* 3,7 mois, $p=0,0004$), double la survie à 2 ans (18% *versus* 9%) et améliore la survie globale (9,2 *versus* 8,6 mois, $p=0,02$), au prix d'une toxicité substantielle. Les toxicités de grade 3-4 ont été observées dans 21-27% des cas pour la stomatite, 8-18% des cas pour la diarrhée, dans 57-82% des cas pour la neutropénie avec un risque de neutropénie fébrile dans 27-29% des cas ! (12). Dès lors, la moitié des patients ont dû arrêter le traitement suite aux effets secondaires. Les patients traités par le DCF jouissent néanmoins d'un bénéfice clinique supérieur (13) et d'une qualité de vie (14) maintenue plus longtemps. Cette triple association qui représente désormais le standard américain doit donc être considérée comme un des traitements de référence du CG métastatique, mais ne doit être proposée qu'à des patients dont l'état général est conservé. Cette association donne des résultats comparables à ceux obtenus par l'ECF mais aucune étude de phase III n'a évalué ces 2 standards. Cependant, Roth et al. ont récemment effectué une bonne étude de phase II randomisant les patients entre ECF, DCF ou DC (15) : peu de différence notée entre les 3 schémas tant en termes d'évolution tumorale (survie 8,3 – 10,4 mois) qu'en termes de substantielle toxicité avec des neutropénies de grades 3 et 4 dans 54-81% des cas avec jusqu'à 41% de neutropénie fébrile dans le bras DCF ! (15).

Dank et al. ont rapporté récemment les résultats d'une étude randomisée de phase III comparant (en première ligne) une association de 5-FU, acide folinique (AF), CPT 11 et une association «classique» de cisplatine et 5-FU (CF) : le temps jusqu'à progression était de 5 mois *versus* 4,2 mois, le temps jusqu'à échec de 4 mois *versus* 3,4 mois ($p=0,0018$), mais il n'y avait pas de différence en termes de survie globale (16). Ces données confirment les résultats d'une étude de phase II randomisée de la Fédération Française de Cancérologie Digestive (FFCD) ayant inclus 136 patients, dans laquelle le schéma CPT11 – LV5-FU2 avait prouvé sa supériorité face à l'association cisplatine – LV5-FU2 ou au LV5-FU2 seul en termes de taux de réponse (40% *vs* 27 et 13%), de survie sans progression (6,9 mois *vs*

4,9 et 2,3 mois) et de survie globale (11,3 mois *vs* 6,9 et 6,8 mois) (9).

L'oxaliplatine semble avoir également une efficacité intéressante, comme en témoignent les résultats de plusieurs études de phase II dans lesquelles, en combinaison avec le 5-FU, il permettrait des taux de réponse supérieurs à 50% (17-20). Ceci doit toutefois être confirmé dans des études de phase III. L'étude de phase II/III (REAL-2), tout récemment publiée (21), a comparé le traitement de référence européen actuel ECF aux schémas EOF, ECX et EOX dans lesquels le cisplatine et le 5-FU sont remplacés respectivement par l'oxaliplatine (O) et la capecitabine (X) : 1.002 patients ont été randomisés. Les analyses montrent une absence de différence significative en termes de taux de réponse entre les quatre bras (41-48%) au prix de toxicités de grade III/IV non hématologiques et hématologiques importantes (respectivement de 33% à 45% et 28 à 51%). Ces résultats suggèrent que la capecitabine pourrait remplacer le 5-FU et l'oxaliplatine, le cisplatine dans ce type de triple association.

Rappelons aussi une seconde étude de phase III (220 patients) présentée à l'ASCO 2006 (22). Elle comparait un schéma à base de leucovorin, 5-FU, cisplatine à un schéma identique dans lequel le cisplatine est remplacé par l'oxaliplatine, et montrait un avantage en faveur de cette combinaison en termes de moindre toxicité et d'efficacité optimisée (temps jusqu'à progression 5,7 *versus* 3,8 mois; temps jusqu'à échec 5,3 *versus* 3,1 mois; taux de réponse 34% *versus* 27%) (22).

Deux essais randomisés de phase III menés au Japon ont été rapportés durant l'ASCO 2007 et permettent de se faire une idée assez précise de l'apport d'un nouveau composé, appelé S1, dans le traitement des cancers gastriques avancés. Le composé S1 est à la base une fluoropyrimidine orale, une prodrogue du 5-FU associée à du gimeracil, un agent qui inhibe la dihydropyrimidine déhydrogénase (ce qui permet de prolonger et donc de renforcer l'action du 5-FU) et à de l'oteracil, un correcteur des effets gastro-intestinaux du 5-FU. Ce composé a donc l'avantage de s'administrer par voie orale.

Le premier essai, présenté par N. Boku (23) a concerné 704 patients atteints d'un adénocarcinome gastrique non résécable ou récidivant. Selon la randomisation, les patients ont reçu du 5-FU, une combinaison d'irinotécan et de cisplatine ou le composé S1. L'objectif de cet essai était d'évaluer d'une part la supériorité de la combinaison par rapport au 5-FU, d'autre part

la non-infériorité du composé S1 par rapport au 5-FU. Les résultats ont confirmé les hypothèses avec des survies globales de 10,8, 12,3 et 11,4 mois respectivement. Si la toxicité hématologique s'est révélée plus importante dans le groupe irinotécan-cisplatine, les toxicités hématologique et non hématologique étaient similaires dans les groupes 5-FU et composé S1 (23).

Le second essai multicentrique baptisé SPIRITS et rapporté par H. Narahara (24), a comparé chez des patients présentant un cancer gastrique avancé (non résecable ou récidivant), en première ligne, soit le composé S1 seul (40 mg/m² deux fois par jour pendant 28 jours suivis de 14 jours de repos), soit le composé S1 administré à la même dose mais seulement pendant 21 jours puis 14 jours de repos, avec une injection IV de cisplatine (60 mg/m²) au J8. Au total, 298 patients ont été inclus dans cet essai dont le critère principal était la survie globale; un bénéfice significatif pour l'association S1 cisplatine (11 mois vs 13 mois, p=0.037) a été observé (24).

ETUDES DE PHASE II

Le pemetrexed (Alimta®) est un antifolate inhibant de nombreux enzymes du métabolisme des folates : il semble avoir une activité intéressante dans le cancer gastrique avec des taux de réponse de l'ordre de 28% en monothérapie dans une étude de phase II et des effets secondaires tolérables (25). Son évaluation en combinaison avec d'autres agents est actuellement en cours d'évaluation.

Dans un essai de phase II visant à optimiser l'index thérapeutique par la réduction des toxicités tout en espérant une bonne efficacité antitumorale, nous avons traité 36 patients porteurs d'une tumeur gastrique de stade IV (26). Les patients ont reçu une chronothérapie associative (5 jours toutes les 3 semaines) comportant du 5-FU, de l'acide folinique et un dérivé de platine, le carboplatine (Fig. 1). La toxicité clinique s'est avérée parfaitement tolérable : % grades 3-4 par patient : anémie 9%; leuco- et thrombopénie 18%; mucite 11%; nausées-vomissements 2% et alopecie 4%. Les sujets ont été traités en ambulatoire grâce à des pompes chronoprogrammables (Intelliject® ou Mélodie®; laboratoire Aguetant, Lyon-France). Une réponse tumorale majeure a été observée dans 61% des cas (9 réponses complètes et 13 réponses partielles sur 36) (Fig. 2); le temps médian jusqu'à progression fut de 5,2 mois et la durée médiane de survie dépassa 1 an (12,7 mois) (26).

En conclusion (Tableau I), la chimiothérapie associative (notamment à base de 5-FU en infusion continue et dérivé de platine) peut modifier l'histoire naturelle du cancer gastrique avancé ou métastatique (27-29). L'apport des nouvelles drogues semble démontré et il reste à les intégrer dans la stratégie thérapeutique (quelle ligne ?). Dans la plupart des études cependant, la survie à un an reste inférieure à 50%. Dès lors, des schémas privilégiant l'index thérapeutique et tendant à préserver des toxicités seront préférés à d'autres associations plus toxiques.

En effet, les résultats obtenus par l'ajout d'une troisième drogue (anthracycline-EGF; taxane-DCF) au doublet de base, 5-FU en infusion et dérivé de platine) en termes de survie ou survie sans progression sont certes significatifs mais le gain en survie est rarement supérieur à 1 mois ! Par ailleurs, la toxicité clinique apparaît clairement majorée (avec parfois un taux de neutropénies fébriles > 30%). Ces protocoles ne peuvent donc être considérés que pour des sujets présentant un bon état général, un âge physiologique ≤ 70 ans et une motivation psychologique suffisante.

Dès lors, les développements nouveaux mettront l'accent sur l'optimisation de l'index thérapeutique permettant alors à un plus grand nombre de patients non sélectionnés de bénéficier de ces chimiothérapies associatives. C'est en partie ce qu'ont permis :

- 1) la substitution du cisplatine par le carboplatine ou l'oxaliplatine;
- 2) l'arrivée des pyrimidines orales (capecitabine, UFT, S1) en lieu et place du 5-FU en infusion continue qui imposait l'implantation d'un port-à-cath, l'utilisation de pompes ambulatoires et une fréquentation hospitalière assidue.

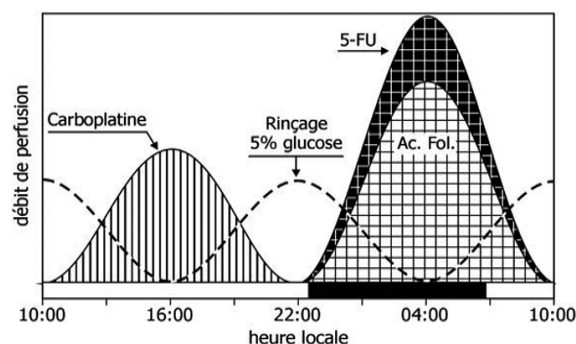


Figure 1. Programme de l'administration ambulatoire chronomodulée de 5-FU, acide folinique et carboplatine. En abscisse, le temps local en heures; en ordonnée, le débit de perfusion. Ce cycle est répété automatiquement pendant cinq jours consécutifs par une pompe chronoprogrammable. Le cycle est répété tous les 21 jours.

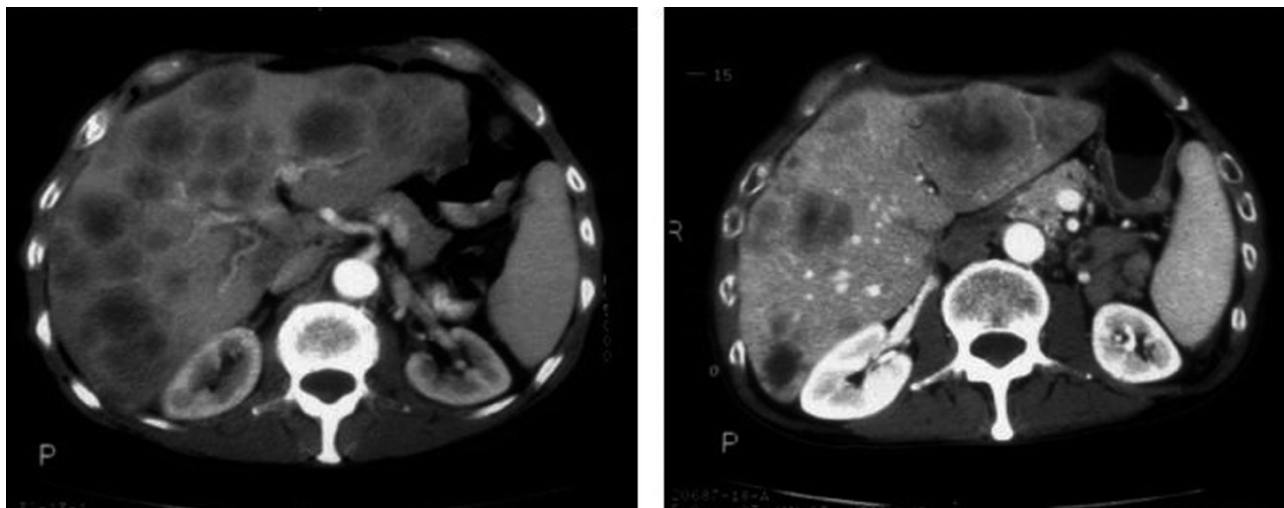


Figure 2. Réponse tumorale engendrée par la chronothérapie chez un patient porteur de métastases hépatiques majeures. A gauche : avant traitement. A droite : après 6 cures.

3) l'approche chronobiologique des traitements visant à réduire les toxicités cliniques tout en gardant une bonne activité tumorale et une autonomie du patient. La survie observée dans notre étude de chronothérapie associative comportant du FU, de l'acide folinique et du carboplatine n'est pas inférieure à celles rapportées avec les meilleures associations actuellement recommandées dans la littérature, et semble bien par rapport à ces mêmes associations, nettement moins toxique, proposant donc un index

thérapeutique intéressant (26). Ceci devrait nous encourager à proposer ce protocole pour une étude prospective randomisée.

(RADIO)CHIMIOTHÉRAPIE ADJUVANTE SYSTÉMIQUE

La survie à long terme des cancers gastriques opérés à visée curative reste limitée et les récidi- ves à distance et locorégionales (80% des récidi- ves (30, 31)) sont très nombreuses. La chirurgie seule est souvent incapable de permettre un

TABEAU I. CHIMIOTHÉRAPIE PALLIATIVE DANS LE CANCER GASTRIQUE

Etudes de phase III								
Auteur	Chimiothérapie	Patients	Taux de réponse	SSP (mois)	P	SG (mois)	P	Références
Webb (1997)	FAMTX	130	21 %	3,4	P<.0002	5,7	P<.0009	7
	ECF	126	45 %	7,4		8,9		
Vanhoefer (2000)	ELF	132	9 %	3,3	NS	7,2	NS	28
	FAMTX	133	12 %	3,3		6,9		
	CF	134	20 %	4,1		7,2		
Ohtsu (2003)	CF	105	34 %	3,4	P<.001	7,3	NS	29
	FU	105	11 %	1,9		7,1		
	MMC/UFT	70	9 %	2,4		6,0		
Dank (2005)	CPT-11/FU/FA	170		5,0	NS	-	-	16
	CDDP/FU	163		4,2				
Van Cutsem (2005)	CF	230	25 %	3,7	.0004	8,6	.02	12
	DCF	227	37 %	5,6		9,2		
Narahara (2007)	S1	150	31%	4	.0001	11	.037	24
	S1/CDDP	148	54%	6		13		
Boku (2007)	FU	234	9 %	2,9			10,8	23
	CPT-11/CDDP	236	38 %	4,8			12,3	.055°
	S1	234	28%	4,2			11,4	.001*

Légende : F et FU : 5-Fluorouracil; A : adriamycine; MTX : méthotrexate; C et CDDP : cisplatine; E : epirubicine; MMC : mitomycine; CPT11 : irinotécan; D : docetaxel; UFT : Tégafur-Uracile; NS : non significatif; SSP : survie sans progression; SG : survie globale; ° : supériorité; * : non infériorité.

TABLEAU II. CHIMIOTHÉRAPIE ADJUVANTE DANS LE CANCER GASTRIQUE

Etudes de phase III						
Auteur	Chimiothérapie	Patients	Survie à 5 ans (%)	P	Année	Références
Imanaga	MMC	242	68 %	.05	1977	32
	Chirurgie seule	283	54 %			
Nakajima	MMC	207	52 %	NS	1978	33
	Chirurgie seule	223	44 %			
Nakajima	MMC/FU/Ara C	81	68 %	NS	1984	34
	MMC/FU/Ara C + UFT	83	62 %			
	Chirurgie seule	79	51 %			
Maehara	MMC/FU/PSK	137	56 %	.03	1990	35
	Chirurgie seule	118	45 %			
Coombes	FAMTX	133	45 %	NS	1990	36
	Chirurgie seule	148	35 %			
Fuji	MMC/FU 6 mois	70	52 %	NS	1994	37
	MMC/FU 12 mois	72	72 %			
	Chirurgie seule	34	56 %			
Lise	FAM	155	43 %	NS	1995	38
	Chirurgie seule	159	40 %			
Macdonald	FAM	93	37 %	NS	1995	39
	Chirurgie seule	100	32 %			
Nakajima	MMC/FU + UFT	285	83 %	NS	1999	40
	Chirurgie seule	288	86 %			
Bajeeta	EAP	137	52 %	NS	2002	41
	Chirurgie seule	137	42 %			
Nashimoto	MMC/FU/Ara C et tegafur	127	91 %	NS	2003	42
	Chirurgie seule	123	86 %			
Sakuramoto	S1	529	80.1 % *	<.05	2007	47
	Chirurgie seule	530	70.1 % *			

Légende : FU : 5-Fluorouracil; A : adriamycine; MTX : méthotrexate; M et MMC : mitomycine C; E : etoposide; Ara C : cytarabine; PSK : immunomodulateur; UFT : Tégafur-Uracile; NS : non significatif; * : résultats à 3 ans

TABLEAU III. PRINCIPALES MÉTA-ANALYSES PORTANT SUR LA CHIMIOTHÉRAPIE ADJUVANTE DANS LE CANCER GASTRIQUE

Auteur	Nbre d'études	Nbre de patients	Odds ratio	95 % IC	Année	Conclusion	Références
Hermans	11	2096	0,88	0,78 à 1,01	1993	Pas de bénéfice	43
Earle	13	1990	0,80	0,66 à 1,0	1999	Discret bénéfique en survie en faveur de la CT, surtout si N+	44
Mari	20	3658	0,82	0,75 à 0,9	2000	Discret bénéfique en survie en faveur de la CT	45
Janunger	21	3962			2002	Groupe hétérogène	46
	Toutes		0,84	0,84 à 0,9		Discret bénéfique en survie	
	Occidentales		0,96	0,83 à 1,1		en faveur de la CT, important pour	
	Orientales		0,58	0,44 à 0,8		les études orientales, nul pour les études occidentales	

Légende : CT : chimiothérapie; IC : intervalle de confiance 95 %; N+ : ganglions envahis

contrôle tumoral locorégional optimal et il existe actuellement une controverse quant à la prise en charge chirurgicale optimale du CG (lymphadénectomie limitée de type D1 ou étendue au second relais ganglionnaire de type D2).

Diverses études ont évalué l'apport des chimiothérapies systémiques en situation adjuvante. Elles n'ont, pour la plupart, pas réussi à démontrer un bénéfice en survie en faveur du traitement adjuvant (Tableau II), en partie probablement en raison d'un manque d'effectif et de l'utilisation de schémas de chimiothérapie anciens et sub-optimaux (32-42).

Plusieurs méta-analyses à la méthodologie parfois critiquable (groupes hétérogènes, schémas de chimiothérapie anciens, absence de retour aux données individuelles,...) ont été publiées ces 10 dernières années (Tableau III) pour tenter de répondre à la question de l'apport de la chimiothérapie adjuvante (43-46). Les trois méta-analyses les plus récentes ont montré un bénéfice en faveur de la chimiothérapie adjuvante, avec une réduction du risque de décès de l'ordre de 15 à 20%. L'analyse des sous-groupes montre cependant que le bénéfice est principalement retrouvé dans les études asiatiques et est très faible dans les études occidentales.

L'administration d'une chimiothérapie adjuvante reste donc controversée et n'est pas recommandée par de nombreux experts; il est probable que l'apport des nouvelles drogues et l'utilisation des schémas qui semblent donner les meilleurs taux de réponse en situation métastatique permettront d'améliorer les performances de la chimiothérapie adjuvante.

Les résultats d'une large étude randomisée japonaise viennent précisément d'être publiés: pas moins de 1.059 patients opérés (lymphadénectomie D2) d'un CG de stade II ou III ont été randomisés entre un traitement adjuvant avec administration de S1 (un an de traitement, 80mg/m²/jour 4 semaines sur 6) ou surveillance seule: l'objectif principal était la survie globale (47). L'analyse intermédiaire a montré un taux de survie globale supérieur dans le bras S1 (P=0,002), avec une survie à 3 ans de 80,1% dans le groupe S1 et de 70,1% dans le groupe chirurgie seule (47). Ces résultats devront toutefois être confirmés dans des études occidentales.

L'étude INT 0116/SWOG a comparé, dans des stades IB à IV (M0) réséqués, l'observation à une chimiothérapie à base de 5-FU et d'acide folinique, avant, pendant, et après une radiothérapie de 45 grays (48). Clairement, le pronostic des patients traités a été amélioré tant en ce qui concerne la survie sans récurrence que la

survie globale (médiane de survie globale : 36 mois dans le groupe radiochimiothérapie *versus* 27 mois dans le groupe chirurgie seule). Ce schéma, cependant très difficilement toléré, a dès lors été retenu comme traitement standard aux Etats-Unis. Notons que cette étude a été assez largement critiquée sur le plan international, en raison du pourcentage élevé de patients ayant eu une chirurgie sub-optimale (plus de 50%) et de la survie dans le groupe traité par chirurgie seule, inférieure à celle des groupes contrôles d'essais multicentriques européens ou asiatiques. La radiochimiothérapie postopératoire semblerait donc montrer un bénéfice principalement pour les patients qui n'auraient bénéficié que d'un curage ganglionnaire limité lors de la chirurgie.

CHIMIOTHÉRAPIE INTRA-PÉRITONÉALE

En raison de la fréquence élevée des carcinomes péritonéaux, une chimiothérapie intrapéritonéale péri-opératoire pourrait optimiser la prise en charge thérapeutique en amenant des concentrations locales de drogues importantes tout en limitant la toxicité systémique. Le passage portal préférentiel d'un médicament administré en intrapéritonéal pourrait également avoir un effet sur la diminution du développement des métastases hépatiques (49).

L'hyperthermie locale qui potentie l'activité de nombreuses drogues actives dans le cancer gastrique, le couplage des molécules à certains vecteurs (mitomycine C couplée à des particules de charbon activé) ou le choix de solutions à haut poids moléculaire (par exemple 6% hydroxyéthyl sarch) permettraient de renforcer l'activité des chimiothérapies (50, 51).

La chimiothérapie intra-péritonéale +/- hyperthermie (CHIP), également testée en palliatif sur les carcinomes, pourrait donc bien être indiquée chez les patients opérés avec un gros risque de résidu microscopique soit notamment les stades T3, T4 et N2 : quelques études randomisées ont pu être menées après chirurgie avec des résultats contradictoires (52-58). Deux méta-analyses, l'une portant sur 1.161 cas inclus dans 11 études, l'autre très récente (ASCO 2007) portant sur 10 études ont néanmoins conclu, la première à une diminution du risque d'événements liés à la récurrence de l'ordre d'environ 50% (59), la seconde à une amélioration de la survie globale (p=0,002) (60). Une large étude randomisée reste cependant souhaitable en vue de permettre la conclusion définitive.

CHIMIOTHÉRAPIE NÉO-ADJUVANTE (ET PÉRIOPÉRAIRE)

La chimiothérapie néo-adjuvante a été utilisée avec succès soit pour rendre résecable des cancers gastriques qui initialement ne l'étaient pas, soit pour améliorer le pronostic de cancers gastriques résecables mais présentant des facteurs de mauvais pronostic. Dans le premier cas de figure, l'expérience princeps de Wilke a montré la possibilité de réduire de 60% par une chimiothérapie pré-opératoire (à base d'étoposide, doxorubicine et cisplatine) les masses tumorales autorisant dès lors la résecabilité ultérieure (47% de R0) (61). Depuis, plusieurs autres études ont confirmé ces données et rapporté des chiffres de résection secondaire chez en moyenne 45% des malades, certes sélectionnés, et une survie dans les deux plus grosses études de 12 et 18 mois, alors qu'elle est de 3 à 6 mois dans les séries de cancers gastriques non résecables (62-64).

Dès lors, plusieurs études randomisées visant à prouver l'amélioration de la résecabilité via le «down-staging» (fonte tumorale) et de la survie des patients atteints d'un cancer gastrique ont été récemment initiées en Europe. A ce jour, seuls les résultats de l'étude MAGIC ont été publiés : 503 patients ayant un cancer gastrique potentiellement opérable ont été randomisés entre un bras chirurgie seule et un bras de thérapie séquentielle, comportant une chimiothérapie ECF en pré- et post-opératoire (65). Sans majoration notable de la morbi-mortalité per- et post-opératoire, la chimiothérapie néo-adjuvante a permis un «down-staging» significatif autorisant la résection curative dans 79% des cas (vs 69% seulement dans le bras chirurgie seule). Avec une survie médiane de plus de 3 ans, le hazard ratio (HR) était de 0,75 en faveur du bras chimiothérapie ($p=0,009$), la survie à 5 ans étant de 36% pour les patients traités par chimiothérapie et de 23% en cas de chirurgie seule. La survie sans progression était également nettement prolongée avec un HR de 0,66 ($P=0,0001$). Cette étude tend à faire de la chimiothérapie néo-adjuvante un nouveau traitement de référence du cancer gastrique opérable.

Une seconde étude française de phase III (224 patients, chirurgie seule *versus* chirurgie plus chimiothérapie pré- et post- opératoire), présentée à l'ASCO 2006 semble confirmer l'intérêt d'un traitement péri-opératoire : deux à trois cycles d'une chimiothérapie néo-adjuvante à base de 5-FU-cisplatine ont permis une augmentation du taux de chirurgie complète (R0), une diminution du nombre d'extension ganglionnaire ou métastatique des tumeurs (66).

L'adjonction d'une radiothérapie pourrait peut-être encore réduire le risque de récurrence loco-régionale, celle-ci pouvant être proposée en post-opératoire voire en pré-opératoire. Dans une étude de phase II, 77% de résection chirurgicale R0 ont été obtenus après une chimiothérapie à base de 5-FU, AF, cisplatine, taxol et une radiothérapie (67). La toxicité d'un tel traitement demeure toutefois un facteur limitant.

IMMUNOCHIMIOTHÉRAPIE

La plupart des essais sont orientaux et se sont révélés négatifs (voire à la limite de la signification) (68). Dès lors, on peut estimer qu'il n'y a actuellement pas d'argument pour proposer une immunothérapie quelconque dans le traitement du cancer gastrique. Certains auteurs pensent néanmoins que ce principe pourrait être évalué en situation adjuvante.

APPORTS RÉCENTS ET ESPOIRS GÉNÉRÉS PAR LA BIOLOGIE MOLÉCULAIRE ET LES THÉRAPIES CIBLÉES

Comme dans la plupart des domaines en cancérologie, on espère que les traitements ciblés joueront un rôle de plus en plus important dans la prise en charge des cancers gastriques (69). Par rapport à d'autres localisations tumorales et notamment le cancer colique, les résultats sont cependant nettement moins avancés.

Un certain nombre d'anomalies génétiques favorisant la prolifération cellulaire, l'implantation et la dissémination tumorale locale dans les cancers gastriques ont été identifiées et sont des cibles potentielles pour des thérapies ciblées : elles incluent la surexpression de p53, de c-erb-2 et du récepteur de l'EGF (epidermal growth factor), la perte d'expression de l'E-cadherin, l'expression du VEGF (vascular endothelium growth factor), des gènes GAGE, FHIT et BAX, l'instabilité des microsatellites, les taux de thymidilate synthase, les télomérases, les cox-2, ...

Tous ces éléments sont également des marqueurs pronostiques et prédictifs potentiels, ceux-ci devant être confirmés dans des études à venir, leur usage dans la prise en charge thérapeutique n'étant actuellement nullement validé (70-72).

Les résultats de quelques études récentes sont à souligner. Un traitement combinant le bevacizumab au cisplatine et à l'irinotecan (étude de phase II, 47 patients présentant un CG métastatique, première ligne) a montré un taux de réponse intéressant de 66,7%, avec une survie médiane

de 12.6 mois et un temps jusqu'à progression de 9.9 mois, au prix d'une toxicité gérable (73).

Dans une autre étude de phase II, on note un taux de réponse de 56% (résultats préliminaires) chez 38 patients, présentant un CG non résectable ou métastatique EGFR positif, ayant bénéficié d'un traitement à base de cetuximab et 5-FU, acide folinique et irinotecan (74).

Une dernière étude de phase II incluant 56 malades non traités préalablement et présentant un CG métastatique a montré un taux de réponse de 65% avec un traitement associant cetuximab, oxaliplatine, FU et AF (75).

Nous citerons pour conclure l'ouverture prochaine de l'étude Magic-B comparant une chimiothérapie péri-opératoire de type ECX (épirubicine, cisplatine, Xeloda) associée dans un bras au bévacizumab (Avastin®) : l'ère des thérapies ciblées s'ouvre donc également dans le cancer gastrique...

CONCLUSION

Les études cliniques publiées ces dernières années ont permis de valider de nouveaux standards : l'administration d'une chimiothérapie péri-opératoire chez les patients présentant un cancer gastrique résectable d'une part, l'adjonction du taxotère aux schémas à base de cisplatine - 5-FU et l'arrivée de cytotoxiques oraux efficaces en situation métastatique d'autre part. Les thérapies ciblées semblent montrer également des résultats prometteurs, mais les données sont actuellement insuffisantes et de nouveaux essais cliniques sont nécessaires. Ces nouveaux concepts thérapeutiques devront recevoir confirmation sur une large échelle en situation adjuvante.

BIBLIOGRAPHIE

1. Parkin DM.— Global cancer statistics in the year 2000. *Lancet Oncol*, 2001, **2**, 533-543.
2. Hohenberger P, Gretschel S.— Gastric cancer, *Lancet*, 2003, **362**, 305-315.
3. Pyrhonen 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.
4. Murad AM, Santiago FF, Petroianu A, et al.— Modified therapy with 5-fluorouracil, doxorubicin, and methotrexate in advanced gastric cancer. *Cancer*, 1993, **72**, 37-41.
5. Schipper DL, Wagener DJ.— Chemotherapy of gastric cancer. *Anticancer Drugs*, 1996, **7**, 137-149.
6. Glimelius B, Ekstrom K, Hoffman K, et al.— Randomized comparison between chemotherapy plus best sup-

portive care with best supportive care in advanced gastric cancer. *Ann Oncol*, 1997, **8**, 163-168.

7. Webb A, Cunningham D, Scaffè J, et al.— Randomised trial comparing epirubicin, cisplatin and fluorouracil versus fluorouracil, doxorubicin and methotrexate in advanced esophageal cancer. *J Clin Oncol*, 1997, **15**, 261-267.
8. Mitry E, Artru P, Taïeb J, et al.— Combination of folinic acid, 5-fluorouracil bolus and infusion, and cisplatin (LV5-FU2-P regimen) in patients with advanced gastric or gastroesophageal junction carcinoma. *Ann Oncol*, 2004, **15**, 765-769.
9. Bouche O, Raoul JL, Bonnetain F, et al.— Randomized multicenter phase II trial of a biweekly regimen of fluorouracil and leucovorin (LV5-FU2), LV5-FU2 plus cisplatin or LV5-FU2 plus irinotecan in patients with previously untreated metastatic gastric cancer: a Federation Francophone de Cancerologie digestive Group Study - FFCO 9803. *J Clin Oncol*, 2004, **22**, 4319-4328.
10. Ridwelski K, Gebauer T, Fahlke J, et al.— Combination chemotherapy with docetaxel and cisplatin for locally advanced and metastatic gastric cancer. *Ann Oncol*, 2001, **12**, 47-51.
11. Roth AD, Ajani J.— Docetaxel-based chemotherapy in the treatment of gastric cancer. *Ann Oncol*, 2003, **14**, 1241-1244.
12. Van Cutsem E, Moiseyenko VM, Tjulandin SA, et al.— Phase III study of docetaxel and cisplatin plus fluorouracil compared with cisplatin and fluorouracil as first-line therapy for advanced gastric cancer: a report of the V325 study group. *J Clin Oncol*, 2006, **24**, 4991-4997.
13. Ajani JA, Moiseyenko VM, Tjulandin SA, et al.— Clinical benefit with docetaxel plus fluorouracil and cisplatin compared with cisplatin and fluorouracil in a Phase III trial of advanced gastric or gastroesophageal cancer adenocarcinoma: the V-325 study group. *J Clin Oncol* 2007, **25**, 3205-3209.
14. Ajani JA, Moiseyenko VM, Tjulandin SA, et al.— Quality of life with docetaxel plus cisplatin and fluorouracil compared with cisplatin and fluorouracil from a phase III trial for advanced gastric or gastroesophageal adenocarcinoma: the V-325 Study group. *J Clin Oncol*, 2007, **25**, 3210-3216.
15. Roth AD, Fazio N, Stupp R, et al.— Docetaxel, cisplatin, and fluorouracil; docetaxel and cisplatin; and epirubicin, cisplatin, and fluorouracil as systemic treatment for advanced gastric carcinoma: a randomized phase II trial of the Swiss Group for Clinical Cancer Research. *J Clin Oncol*, 2007, **25**, 3217-3223.
16. Dank M, Zaluski J, Barone C, et al.— Randomized phase 3 trial of irinotecan (CPT-11) + 5-FU/folinic acid (FA) vs CDDP + FU in 1st-line advanced gastric cancer patients. 2005 ASCO Annual Meeting: Abstract No: 4003.
17. Louvet C, André T, Tigaud JM, et al.— Phase II study of oxaliplatin, 5 fluorouracil and folinic, locally advanced or metastatic gastric cancer patients. *J Clin Oncol*, 2002, **20**, 4543-4548.
18. De Vita F, Orditura M, Matono E, et al.— A phase II study of biweekly oxaliplatin plus infusional 5-fluorouracil and folinic acid (FOLFOX-4) as first-line treatment of advanced gastric cancer patients. *Br J Cancer*, 2005, **92**, 1644-1649.
19. Lordick F, Lorenzen S, Stollfuss J, et al.— Phase II study of weekly oxaliplatin plus infusional fluorouracil and folinic acid (FUFOX regimen) as first-line treatment in metastatic gastric cancer. *Br J Cancer*, 2005, **93**, 190-194.

20. Al-Batran SE, Atmaca A, Hegewisch-Becker S, et al.— Phase II trial of biweekly infusional fluorouracil, folic acid, and oxaliplatin in patients with advanced gastric cancer. *J Clin Oncol*, 2004, **22**, 658-663.
21. Cunningham D, Starling N, Rao S, et al.— Capecitabine and oxaliplatin for advanced esophagogastric cancer. *NEJM*, 2008, **358**, 36-46.
22. Al-Batran S, Hartmann JT, Probst S, et al.— A randomized phase III trial in patients with advanced adenocarcinoma of the stomach receiving first-line chemotherapy with fluorouracil, leucovorin and oxaliplatin versus fluorouracil, leucovorin and cisplatin. *J Clin Oncol*, 2006, **24**, LBA4016.
23. Boku N.— Randomized phase III study of 5-fluorouracil (5-FU) alone versus combination of irinotecan and cisplatin (CP) versus S-1 alone in advanced gastric cancer (JCOG9912). 2007, ASCO Annual Meeting. Abstract - No. LBA4513.
24. Narahara H.— Randomized phase III study of S-1 alone versus S-1 + cisplatin in the treatment for advanced gastric cancer (The SPIRITS trial) SPIRITS : S-1 plus cisplatin vs S-1 in RCT in the treatment for stomach cancer. 2007, ASCO Annual Meeting. Abstract - No. LBA4514.
25. Bajetta E, Celio L, Buzzoni R, et al.— Efficacy and toxicity of pemetrexed disodium (Alimta) with oral folic acid in patients with advanced gastric cancer. *An Oncol*, 2003, **14**, 15438.
26. Focan C, Kreutz F, Longrée L, et al.— Interest of chronotherapy, in the multidisciplinary management of oesophageal and gastric cancer. *Pathol Bio*, 2007, **55**, 181-185.
27. 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.
28. Vanhoefler 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.
29. 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*, 2003, **21**, 54-59.
30. Gunderson LL.— Gastric cancer--patterns of relapse after surgical resection. *Semin Radiat Oncol*, 2002, **12**, 150-161.
31. Wisbeck WM, Becher EM, Russell AH.— Adenocarcinoma of the stomach: autopsy observations with therapeutic implications for the radiation oncologist. *Radiother Oncol*, 1986, **7**, 13-18.
32. Imanaga H, Nakazato H : Results of surgery for gastric cancer and effect of adjuvant mitomycin C on cancer recurrence. *World J Surg*, 1977, **2**, 213-221,
33. Nakajima T, Fukami A, Ohashi I, et al.— Long-term follow-up study of gastric cancer patients treated with surgery and adjuvant chemotherapy with mitomycin C. *Int J Clin Pharmacol Biopharm*, 1978, **16**, 209-216.
34. Nakajima T, Takahashi T, Takagi K, et al.— Comparison of 5-fluorouracil with torafur in adjuvant chemotherapies with combined inductive and maintenance therapies for gastric cancer. *J Clin Oncol*, 1984, **2**, 1366-1371.
35. Maehara Y, Moraguchi S, Sakaguchi Y, et al.— Adjuvant chemotherapy enhances long term survival of patients with advanced gastric cancer after curative resection. *J Surg Oncol*, 1990, **45**, 169-172.
36. Coombes R, Schein P, Chilvers C, et al.— A randomised trial comparing adjuvant fluorouracil, doxorubicin and mitomycin with no treatment in operable gastric cancer. *J Clin Oncol*, 1990, **8**, 1362-1369.
37. Fujii M, Sakabe T, Wakabayashi K, et al.— The optimal period for orally administered fluoropyrimidines as an adjuvant chemotherapy for gastric cancer : A pilot study using 5-FU tablets compared with surgical operation alone. *Gan To Kagaku Ryoho*, 1994, **21**, 1199-1208.
38. Lise M, Nitti D, Marchet A, et al.— Prognostic factors in resectable gastric cancer: Results of EORTC study no. 40813 on FAM adjuvant chemotherapy. *Ann Surg Oncol*, 1995, **2**, 495-501.
39. MacDonald JS, Fleming TR, Petercon R, et al.— Adjuvant chemotherapy with 5-FU, adriamycin, and mitomycin-C (FAM) versus surgery alone for patients with locally advanced gastric adenocarcinoma: A Southwest Oncology Group study. *Ann Surg Oncol*, 1995, **2**, 488-494.
40. Nakajima T, Nashimoto A, Kitamura M, et al.— Adjuvant mitomycin and fluorouracil followed by oral uracil plus tegafur in serosa-negative gastric cancer : A randomised trial—Gastric Cancer Surgical Study Group. *Lancet*, 1999, **354**, 273-277.
41. 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.
42. 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.
43. Hermans J, Bonenkamp Boon M, et al.— Adjuvant therapy after curative resection for gastric cancer : A meta-analysis of randomized trials. *J Clin Oncol*, 1993, **11**, 1441-1447.
44. Earle C, Maroun J.— 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.
45. 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. *Ann Oncol*, 2000, **11**, 837-843.
46. Janunger KG, Hafstrom L, Glimelius B.— Chemotherapy in gastric cancer: A review and updated meta-analysis. *Eur J Surg*, 2002, **168**, 597-608.
47. Sakuramoto S, Sasako M, Yamaguchi T, et al.— Adjuvant chemotherapy for gastric cancer with S-1, an oral fluoropyrimidine. *N Engl J Med*, 2007, **1**, 1810-1820.
48. Macdonald JS, Smaley 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.

49. Markman M.— Intraperitoneal chemotherapy for malignant diseases of the gastrointestinal tract. *Surg Gynecol Obstet*, 1987, **164**, 89-93.
50. Liang H, Wang P, Wang XN, et al.— Prospective randomized trial of prophylaxis of postoperative peritoneal carcinomatosis of advanced gastric cancer : intraperitoneal chemotherapy with mitomycin C bound to activated carbon particles. *Zhonghua Wai Ke Za Zhi*, 2003, **41**, 274-277.
51. Mohamed F, Marchettini P, Stuart OA, et al.— Thermal enhancement of new chemotherapeutic agents at moderate hyperthermia. *Ann Surg Oncol*, 2003, **10**, 463-468.
52. Crookes P, Leichman C, Leichman L, et al.— Systemic chemotherapy for gastric carcinoma followed by postoperative intraperitoneal therapy. *Cancer*, 1997, **79**, 1767-1775.
53. Fujimoto S, Takahashi M, Mutou T, et al.— Successful intraperitoneal hyperthermic chemoperfusion for the prevention of postoperative peritoneal recurrence in patients with advanced gastric carcinoma. *Cancer*, 1999, **85**, 529-534.
54. Hamazoe R, Maeta M, Kaibara N.— Intraperitoneal thermochemotherapy for prevention of peritoneal recurrence of gastric cancer. Final results of a randomized controlled study. *Cancer*, 1994, **73**, 2048-2052.
55. Rosen HR, Jatzko G, Repse S, et al.— Adjuvant intraperitoneal chemotherapy with carbon-absorbed mitomycin in patients with gastric cancer : results of a randomized multicenter trial of the Austrian Working group for Surgical Oncology. *J Clin Oncol*, 1998, **16**, 2733-2788.
56. Yu W, Whang I, Suh I, et al.— Prospective randomized trial of early postoperative intraperitoneal chemotherapy as an adjuvant to resectable gastric cancer. *Ann Surg*, 1998, **228**, 347-354.
57. Sugarbaker PH, Yu W, Yonemura Y.— Gastrectomy, peritonectomy, and perioperative intraperitoneal chemotherapy : the evolution of treatment strategies for advanced gastric cancer. *Semin Sur Oncol*, 2003, **21**, 233-248.
58. Yu W, Whang I, Chung HY, et al.— indications for early postoperative intraperitoneal chemotherapy of advanced gastric cancer : results of a prospective randomized trial. *World J Surg*, 2002, **26**, 1532.
59. Xu DZ, Zhan YQ, Sun XW, et al.— Meta-analysis of intraperitoneal chemotherapy for gastric cancer. *World J Gastroenterol*, 2004, **10**, 2727-2730.
60. Yan TD, Black D, Sugarbaker PH.— A systematic review and meta-analysis of the randomized controlled trials on adjuvant intraperitoneal chemotherapy for advanced gastric cancer. *J Clin Oncol*, 2007, **25**, 4614.
61. Wilke H, Preusser P, Fink U, et al.— Preoperative chemotherapy in locally advanced and nonresectable gastric cancer: a phase II study with etoposide, doxorubicin, and cisplatin. *J Clin Oncol*, 1989, **7**, 1318-1326.
62. Plukker J Th, Mulder NH, Sleijfer DTH, et al.— Chemotherapy and surgery for locally advanced cancer of the cardia and fundus: phase II study with methotrexate and 5-fluorouracil. *Br J Surg*, 1991, **78**, 955-958.
63. Rougier P, Mahjoubi M, Lasser P, et al.— Neoadjuvant chemotherapy in locally advanced gastric carcinoma--a phase II trial with combined continuous intravenous 5-fluorouracil and bolus cisplatin. *Eur J Cancer*, 1994, **30**, 1269-1275.
64. Yonemura Y, Sawa T, Kinoshita K, et al.— Neoadjuvant chemotherapy for high-grade advanced gastric cancer. *World J Surg*, 1993, **17**, 256-261.
65. Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, et al.— Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N Engl J Med*, 2006, **355**, 11-20.
66. Ychou M, Pignon JP, Lasser P, et al.— Phase III preliminary results of preoperative fluorouracil (F) and cisplatin (P) versus surgery alone in adenocarcinoma of stomach and lower esophagus (ASLE) : FNLCC 94012-FFCD 9703 trial. *J Clin Oncol*, 2006, **24**, 4026.
67. Ajani JA, Winter K, Okawara GS, et al.— Phase II trial of preoperative chemoradiation in patients with localized gastric adenocarcinoma (RTOG 9904): quality of combined modality therapy and pathologic response. *J Clin Oncol*, 2006, **24**, 3953-3958.
68. Hattori T, Nakajima T, Nakozato H, et al.— Postoperative adjuvant immunochemotherapy with mitomycin C, tegafur, PSK and/or OK-432 for gastric cancer, with special reference to the change in stimulation index after gastrectomy. *Jpn J Surg*, 1990, **20**, 127-136.
69. Diaz-Rubio E. New chemotherapeutic advances in pancreatic, colorectal, and gastric cancers. *Oncologist*, 2004, **9**, 282-294.
70. Kopp R, Rothbauer E, Ruge M, et al.— Clinical implications of the EGF receptor/ligand system for tumor progression and survival in gastrointestinal carcinomas: evidence for new therapeutic options. *Recent Results. Cancer Res*, 2003, **162**, 115-132.
71. Kim JG, Sohn SK, Chae YS, et al.— Vascular endothelial growth factor gene polymorphisms associated with prognosis for patients with gastric cancer. *Ann Oncol*, 2007, **18**, 1030-1036.
72. Pera M, Vidal O, Elizalde J, et al.— Tumor VEGF expression and serum VEGF levels are independent prognostic factors in curatively resected gastric cancer patients. *J Clin Oncol*, 2006, **24**, 4021.
73. Shah MA, Ramanathan RK, Ilson DH, et al.— Multicenter phase II study of irinotecan, cisplatin, and bevacizumab in patients with metastatic gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma. *J Clin Oncol*, 2006, **24**, 5201-5206.
74. Pinto C, Di Fabio F, Siena S, et al.— Phase II study of cetuximab in combination with FOLFIRI in patients with untreated advanced gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma (FOLCETUX study). *Ann Oncol*, 2007, **18**, 510-517.
75. Lordick F, Lorenzen S, Hegewisch-Becker S, et al.— Cetuximab plus weekly oxaliplatin/5-FU/FA (FUFOX) in 1st line metastatic gastric cancer. Final results from a multicenter phase II study of the AIO upper GI study group. *J Clin Oncol*, 2007, **25**, 4526.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Dr C. Focan, Service d'Oncologie Médicale, CHC Saint-Joseph, Rue de Hesbaye 75, 4000 Liège, Belgique.
E-mail : christian.focan@CHC.be