

Avis sur l'utilisation de la capécitabine (Xeloda®) dans le traitement des cancers de l'estomac et des cancers œsophago-gastriques

INTRODUCTION

L'estomac est le deuxième organe de l'appareil digestif haut le plus fréquemment atteint par le cancer (1). Selon l'Institut national du cancer du Canada, les médecins diagnostiqueront 740 nouveaux cas en 2003 et 600 décès y seront attribués (1). Le cancer de l'œsophage est moins fréquent (voir tableau 1) (2). Le taux de survie à cinq ans des patients ayant un cancer de l'estomac est de 15 à 25 % (3). Il est inférieur à 25 % après une œsophagectomie chez les patients ayant un cancer de l'œsophage (4) et varie entre 25 et 35 % chez les patients traités par chimiothérapie et radiothérapie (5).

Tableau 1: Nouveaux cas de cancer déclarés selon le siège au Québec en 1998 (2)

Siège tumoral	Nouveaux cas
Œsophage	279
Estomac	777

Une étude randomisée de phase III réalisée chez 485 patients par Takiguchi *et al.* a démontré que la doxifluridine était plus efficace que le fluorouracile (5-FU) dans la réduction des récidives péritonéales suivant une résection curative d'un cancer de l'estomac (6). Les courbes de survie et de survie sans maladie étaient plus favorables pour les patients ayant un cancer de l'estomac de stade III ou IIIb traités avec de la 5'-DFUR que pour ceux traités avec du 5-FU. Les résultats de cette étude suggèrent un intérêt pour la capécitabine dans le traitement du cancer de l'estomac.

La capécitabine (Xeloda®) est un agent de la classe des carbamates de fluoropyrimidine administré par voie orale. À la suite de l'absorption orale, la capécitabine est transformée dans le foie en 5'-deoxy-5-fluorocytidine (5'-DFCR) par la carboxylesterase. La 5'-deoxy-5-fluorocytidine est métabolisée en 5'-deoxy-5-fluorouridine (doxifluridine, 5'-DFUR) par l'activité de la cytidine deaminase, une enzyme présente en concentration plus élevée dans le foie et dans les tumeurs que dans les tissus sains. La doxifluridine est transformée en 5-FU par la thymidine phosphorylase qui est retrouvée en concentration plus élevée dans les tumeurs que dans les tissus sains (7-10). Une concentration plus élevée de la molécule active, soit le 5-FU, pourrait alors être obtenue dans les tumeurs, augmentant ainsi son index thérapeutique.

Le présent avis fait partie d'une série réalisée avec l'objectif d'identifier le potentiel de la capécitabine dans les indications émergentes.

MÉTHODE

Une revue de la documentation scientifique publiée de janvier 1996 jusqu'en décembre 2003, a été effectuée en utilisant les outils de recherche *MEDLINE PubMed* et *CancerLit* et les combinaisons de mots clés *capecitabine* et *œsophagus*, *capecitabine* et *stomach*, *capecitabine* et *gastric cancer* ainsi que *Xeloda* et *œsophagus*, *Xeloda* et *stomach*, *Xeloda* et *gastric cancer*. Les revues d'évaluation de technologies, les guides de pratique clinique et les résumés de données probantes produits par certains organismes internationaux et agences de cancer, notamment l'*American Society of Clinical Oncology* (ASCO), la *Cochrane Library*, le *National Institute for Clinical Excellence*, *Cancer Care Ontario*, la *British Columbia Cancer Agency* et la Fédération nationale des centres de lutte contre le cancer (France), ont été consultés. Les abrégés des réunions annuelles de l'ASCO de 2000 à 2003 sur le sujet ont été pris en considération. Seules les communications scientifiques rédigées en français ou en anglais ont été retenues.

Dans ce contexte, toutes les publications disponibles ont été examinées. Parmi les articles et les abrégés publiés, ceux pour lesquels les données étaient insuffisantes, fragmentaires ou ne permettaient pas une analyse appropriée de l'utilisation de la capécitabine dans chaque type de cancer pris individuellement ont été rejetés. Les études dans le cadre desquelles moins de dix patients ont été traités avec de la capécitabine, les rapports de cas, les lettres ouvertes et les éditoriaux n'ont pas été considérés. Les niveaux de données probantes et grades de recommandations utilisés par l'ASCO et l'*European Society for Medical Oncology* ont servi de référence pour rédiger les recommandations (voir annexe IV).

RÉSULTATS

Résultats de la revue de la documentation scientifique

Neuf communications scientifiques ont rapporté les résultats d'études ayant utilisé la capécitabine dans le traitement du cancer de l'estomac (11-19) et deux, dans le traitement du cancer œsophago-gastrique (20,21). Aucune étude portant spécifiquement sur le cancer de l'œsophage n'a été répertoriée. Plusieurs articles et abrégés ont été rejetés parce que les données étaient insuffisantes, fragmentaires ou ne permettaient pas une analyse appropriée de l'utilisation de la capécitabine dans le traitement du cancer de l'œsophage ou de l'estomac (22-32). Un abrégé (33) a été rejeté puisqu'une mise à jour de l'étude a été présentée dans un congrès plus récent (20) et d'autres (34,35) parce que les études ont été publiées (17,21).

Résultats de la revue de données probantes

Capécitabine en monothérapie

Cancer de l'estomac

La capécitabine a été utilisée en monothérapie chez des patients ayant un cancer de l'estomac métastatique, avancé ou récidivant (voir annexe I) (11-13). Dans les études de Koizumi *et al.* et de Kondo *et al.*, la capécitabine a été administrée selon un cycle de 28 jours (11,12). Le taux de réponse globale a été de 19 et 25 %, respectivement, chez 31 et 55 patients évaluable. Kondo *et al.* ont également rapporté une stabilisation de la maladie dans 29 % des cas (12). Dans ces deux études, la survie médiane a été de 247,5 jours et de 8,8 semaines, respectivement (11,12). Dans l'étude de Hong *et al.*, la capécitabine a été administrée selon un cycle de 21 jours (13). Parmi les 39 patients évaluable, un taux de réponse partielle de 28 % a été rapporté et la maladie est demeurée stable dans 36 % des cas.

Les effets indésirables de grades 3 et 4 ont été rares (voir annexe I). À l'exception de toxicités hématologiques de grade 3 rapportées chez 24 % des patients de l'étude de Koizumi *et al.*, seule de l'érythrodysesthésie palmo-plantaire (EPP) a été rapportée et ce, chez 3 à 13 % des patients (11-13).

Capécitabine en combinaison

La capécitabine a aussi été utilisée pour le traitement du cancer de l'estomac en combinaison avec l'épirubicine et le cisplatine (14), l'oxaliplatine (15), le cisplatine (16,17), le docétaxel (18) et le docétaxel et le cisplatine (19) (voir annexe II). Dans le traitement du cancer œsophago-gastrique, la capécitabine a été utilisée avec une combinaison d'épirubicine et de cisplatine (20,21) de même que d'épirubicine et d'oxaliplatine (20) (voir annexe III).

Cancer de l'estomac

Shin *et al.* ont utilisé une combinaison de capécitabine, de cisplatine et d'épirubicine pour le traitement de première intention de 45 patients ayant un cancer de l'estomac avancé (14). Des taux de réponses complètes et partielles ont été rapportés chez 8 et 57 % des 44 patients évaluable, respectivement. La maladie est demeurée stable dans 19 % des cas et la survie médiane a été de 13 mois.

Petrovic *et al.* ont utilisé la capécitabine en combinaison avec l'oxaliplatine en deuxième intention de traitement du cancer de l'estomac avancé (15). Vingt-cinq pour cent (25 %) des 17 patients ont présenté une réponse partielle et la maladie est demeurée stable chez 35 % d'entre eux.

Jin *et al.* et Kim *et al.* ont utilisé la capécitabine en combinaison avec le cisplatine selon différents schémas posologiques dans le traitement du cancer de l'estomac avancé (16,17). Dans l'étude de Jin *et al.*, 74 patients ont été recrutés, mais les résultats préliminaires présentés à la réunion annuelle de l'ASCO en 2003 portaient sur seulement 30 d'entre eux (16). La croissance tumorale a été contrôlée chez 96 % d'entre eux, une réponse partielle et une stabilisation de la maladie ayant été observées chez 43 et 53 % des patients, respectivement. Dans l'étude de Kim *et al.*, 42 patients ont été recrutés et la réponse était évaluable chez 38 d'entre eux (17). Parmi les patients évaluables, des taux de réponses complètes et partielles de 3 % et de 58 %, respectivement, ont été rapportés.

Yeon Hee *et al.* ont traité 35 patients ayant un cancer de l'estomac avancé avec une combinaison de capécitabine et de docétaxel (18). Un taux de réponse globale de 67 % et une survie médiane de 17,2 mois ont été rapportés chez les 30 patients évaluables.

En première intention de traitement du cancer de l'estomac avancé, l'étude de phase I-II de Kang *et al.* a rapporté un taux de réponse complète et partielle de 9 et 46 %, respectivement, chez 35 patients évaluables (19). La survie médiane était de 11,9 mois. Ils ont utilisé une combinaison de capécitabine, de docétaxel et de cisplatine selon différents dosages.

Les traitements ont été généralement bien tolérés (voir annexe II) (14-21). Toutefois, un décès dû au traitement avec la combinaison de capécitabine, de docétaxel et de cisplatine a été rapporté par Kang *et al.* (19). Il a été causé par une septicémie. De plus, la combinaison de capécitabine et de docétaxel a provoqué de l'EPP de grade 3 chez 52 % des patients et nécessité, dans ces cas, l'arrêt des traitements (18). De façon générale, la neutropénie a été l'effet indésirable de grades 3 et 4 le plus fréquent.

Cancer œsophago-gastrique

Sumpter *et al.* ont présenté à la réunion annuelle de l'ASCO en 2003 une analyse intérimaire d'une étude de phase III randomisée qui devrait, à terme, porter sur 600 patients ayant un cancer œsophago-gastrique avancé (20). L'étude compare la capécitabine au 5-FU et l'oxaliplatine au cisplatine dans des combinaisons à base d'épirubicine. La combinaison de capécitabine, de cisplatine et d'épirubicine a induit un taux de réponse globale de 35 % chez 40 patients alors que la combinaison de capécitabine, d'oxaliplatine et d'épirubicine a induit un taux de réponse globale de 52 % chez 46 patients. Lorsque le 5-FU remplaçait la capécitabine dans ces deux combinaisons, les taux de réponses globales ont été de 31 et 33 % chez 44 et 46 patients, respectivement. Evans *et al.* ont réalisé une étude de phase I chez 32 patients ayant un adénocarcinome œsophago-gastrique inopérable, traités avec une combinaison de capécitabine,

d'épirubicine et de cisplatine (21). Il ont rapporté 3 % de réponses complètes et 21 % de réponses partielles chez les 29 patients chez qui la réponse était évaluable.

DISCUSSION

Cancer de l'estomac

Des études randomisées de phase III comparant un intermédiaire métabolique actif de la capécitabine, le 5'-DFUR, et la molécule active, le 5-FU, ont soulevé un intérêt pour l'évaluation de l'efficacité et de l'innocuité de la capécitabine dans le traitement du cancer de l'estomac (6,36). Le 5-FU demeure un des choix thérapeutiques principaux pour le cancer de l'estomac (37,38). Une étude randomisée de phase III réalisée chez 399 patients ayant un cancer de l'estomac avancé a comparé la combinaison d'étoposide, de leucovorin et de 5-FU, la combinaison de 5-FU et de cisplatine et la combinaison de 5-FU, doxorubicine et méthotrexate (39). Les trois combinaisons thérapeutiques ont présenté une efficacité clinique modeste. Les auteurs, Vanhoefer *et al.*, concluent que ces trois combinaisons ne peuvent être considérées comme un traitement standard du cancer de l'estomac avancé. Janunger *et al.* ont réalisé une méta-analyse portant sur la chimiothérapie du cancer de l'estomac (3). Ils ont conclu que certains patients ayant un cancer de l'estomac avancé peuvent retirer des effets bénéfiques de la chimiothérapie palliative. Le bénéfice de survie est de trois à neuf mois et une amélioration de la qualité de vie a été rapportée. Même si plusieurs combinaisons de chimiothérapie ont été évaluées, aucune d'entre elles ne s'est avérée supérieure aux autres.

Dans un contexte où aucun traitement du cancer de l'estomac avancé ne se démarque, les résultats des études portant sur l'efficacité et l'innocuité de la capécitabine présentent un intérêt particulier. Les données probantes disponibles sont toutefois de niveau IV (voir annexe III). En monothérapie dans le traitement du cancer de l'estomac, la capécitabine a induit un taux de réponse globale de 19 à 28 % (11-13). Toutefois, dans les études de Koizumi *et al.* (11) et de Kondo *et al.* (12), le niveau d'exposition à l'agent de chimiothérapie, soit 14 jours sur 28, a été inférieur à celui que l'on retrouve dans l'étude de Hong *et al.* (13) et pour d'autres types de cancer, dont ceux du côlon et du sein, pour lesquels le niveau d'exposition est le plus souvent de 14 jours sur 21 (40-43). Le traitement est bien toléré, mais les taux de réponse sont modestes. La survie médiane, soit entre huit et neuf mois, est de l'ordre de celle rapportée avec le 5-FU (7,3 mois) (37).

La capécitabine a été combinée à plusieurs autres molécules dans le cadre d'études de phase II portant sur le traitement du cancer de l'estomac avancé (14-19). Les taux de réponse ont varié de 25 à 67 % et la progression de la maladie a pu être contrôlée dans 55 à 96% des cas. La survie médiane n'était connue que dans quatre études, soit celles utilisant la capécitabine et le docétaxel (17,2 mois) (18), la capécitabine, le cisplatine et l'épirubicine (13 mois) (14), la capécitabine, le docétaxel et le cisplatine (11,9 mois) (19) et une de celles utilisant la capécitabine et le cisplatine (10,1 mois) (17). Pour ce qui est des autres études, plus de 50 % des patients étaient toujours vivants au moment de la publication. Les résultats obtenus avec la combinaison de capécitabine et de docétaxel (taux de réponse globale de 67 %) sont assombris par le fait que de l'EPP de grade 3 nécessitant l'arrêt des traitements a été rapportée chez 52 % des patients (18). De plus, la combinaison de capécitabine, de docétaxel et de cisplatine a provoqué un décès dans l'étude de Kang *et al.* (19). Les résultats préliminaires de ces quelques études présentent un certain intérêt, mais le plan de ces études ne permet pas d'identifier la contribution réelle de la capécitabine.

Cancer œsophago-gastrique

Une seule étude de phase III randomisée est conçue de sorte à identifier l'apport de la capécitabine en combinaison avec d'autres molécules dans le traitement du cancer œsophago-gastrique avancé (20). Du point de vue du taux de réponse, l'analyse intérimaire présentée par Sumpter *et al.* suggère que la combinaison de capécitabine, d'oxaliplatine et d'épirubicine serait supérieure à celles de capécitabine, de cisplatine et d'épirubicine, de 5-FU, d'oxaliplatine et d'épirubicine et de 5-FU, de cisplatine et d'épirubicine (52 % vs 35 % vs. 33 % vs. 31 %, respectivement). L'innocuité de ces combinaisons est comparable. Les résultats de cette étude, une fois qu'elle sera complétée et qu'ils seront publiés, devraient préciser l'intérêt de la capécitabine dans le traitement du cancer œsophago-gastrique avancé.

CONCLUSION

À ce jour, dans les cas de cancer œsophago-gastrique et de cancer de l'estomac, les données probantes disponibles ne justifient pas l'utilisation courante de la capécitabine, seule ou en combinaison, dans un contexte autre que celui de la recherche clinique. Une attention particulière devra être portée à l'étude de phase III comparant la capécitabine au 5-FU et l'oxaliplatine au cisplatine.

RECOMMANDATIONS

Considérant le peu d'études publiées portant sur l'utilisation de la capécitabine dans le traitement du cancer œsophago-gastrique et du cancer de l'estomac et l'absence de données probantes concordantes, le Conseil québécois de lutte contre le cancer recommande :

- 1) que ne soit pas reconnue comme pertinente l'utilisation courante de la capécitabine dans le traitement du cancer œsophago-gastrique et du cancer de l'estomac;
- 2) que soit réévaluée la valeur thérapeutique de la capécitabine dans le traitement du cancer œsophago-gastrique et du cancer de l'estomac lorsque les résultats de nouvelles études seront publiés.

RÉFÉRENCES

1. Institut national du cancer du Canada. Statistiques canadiennes sur le cancer 2003. Toronto, Canada: 2003.
2. Ministère de la Santé et des Services sociaux. Surveillance du cancer au Québec : nouveaux cas déclarés au fichier des tumeurs et mortalité par cancer de 1992 à 1998. Gouvernement du Québec 2002.
3. Janunger KG, Hafstrom L, Glimelius B. Chemotherapy in gastric cancer: a review and updated meta-analysis. *Eur.J.Surg.* 2002;168(11):597-608.
4. Wu PC, Posner MC. The role of surgery in the management of oesophageal cancer. *Lancet Oncol.* 2003;4(8):481-8.
5. Ilson DH. Oesophageal cancer: new developments in systemic therapy. *Cancer Treat.Rev.* 2003;29(6):525-32.
6. Takiguchi N, Nakajima N, Saitoh N, Fujimoto S, Nakazato H. A phase III randomized study comparing oral doxifluridine and oral 5-fluorouracil after curative resection of gastric cancer. *Int.J.Oncol.* 2000;16(5):1021-7.
7. Ishikawa T, Utoh M, Sawada N, Nishida M, Fukase Y, Sekiguchi F et al. Tumor selective delivery of 5-fluorouracil by capecitabine, a new oral fluoropyrimidine carbamate, in human cancer xenografts. *Biochem.Pharmacol.* 1998;55(7):1091-7.
8. Mackean M, Planting A, Twelves C, Schellens J, Allman D, Osterwalder B et al. Phase I and pharmacologic study of intermittent twice-daily oral therapy with capecitabine in patients with advanced and/or metastatic cancer. *J.Clin.Oncol.* 1998;16(9):2977-85.
9. Miwa M, Ura M, Nishida M, Sawada N, Ishikawa T, Mori K et al. Design of a novel oral fluoropyrimidine carbamate, capecitabine, which generates 5-fluorouracil selectively in tumours by enzymes concentrated in human liver and cancer tissue. *Eur.J.Cancer* 1998;34(8):1274-81.
10. Schuller J, Cassidy J, Dumont E, Roos B, Durston S, Banken L et al. Preferential activation of capecitabine in tumor following oral administration to colorectal cancer patients. *Cancer Chemother.Pharmacol.* 2000;45(4):291-7.
11. Koizumi W, Saigenji K, Ujiie S, Terashima M, Sakata Y, Taguchi T. A pilot phase II study of capecitabine in advanced or recurrent gastric cancer. *Oncology* 2003;64(3):232-6.
12. Kondo K, Chin K, Sakamoto J, Kojima H, Terashima M, Yamamura Y et al. A multicenter phase II trial using 4-week cycles of capecitabine in advanced/metastatic gastric cancer (AGC). *Proc.Am.Soc.Clin.Oncol.* 2003;22:abstract 1289.

13. Hong YS, Song SY, Cho JY, Lee SI, Chung HC, Choi SH et al. A phase II trial of capecitabine (Xeloda) in chemotherapy naive patients with advanced and/or metastatic gastric cancer. *Proc.Am.Soc.Clin.Oncol.* 2002;21:abstract 623.
14. Shin D, Cho E, Lee WK, Bang SM, Park D, Kim Y et al. A phase II trial of epirubicin (E), cisplatin (C) and capecitabine (X) combination chemotherapy for previously untreated advanced gastric cancer (AGC). *Proc.Am.Soc.Clin.Oncol.* 2003;22:abstract 1318.
15. Petrovic Z, Tarabar D, Doder R, Peric A. Oxaliplatin (L-OHP) and capecitabine (X) as second line chemotherapy in patients with advanced gastric cancer. *Proc.Am.Soc.Clin.Oncol.* 2003;22:abstract 1199.
16. Jin M, Shen L, Hu B. Capecitabine combined with cisplatin in patients with advanced gastric carcinoma (AGC) : a Chinese phase II study. *Proc.Am.Soc.Clin.Oncol.* 2003;22:abstract 1279.
17. Kim TW, Kang YK, Ahn JH, Chang HM, Yook JH, Oh ST et al. Phase II study of capecitabine plus cisplatin as first-line chemotherapy in advanced gastric cancer. *Ann.Oncol.* 2002;13(12):1893-8.
18. Yeon Hee P, Choi SJ, Ryoo BY, Kim HT. A prospective phase II study of capecitabine and docetaxel combination chemotherapy in patients with advanced gastric cancer. *Proc.Am.Soc.Clin.Oncol.* 2003;22:abstract 1232.
19. Kang YK, Kim TW, Chang HM, Yook JH, Oh ST, Kim BS et al. Phase I-II study of docetaxel, capecitabine and cisplatin as first-line chemotherapy in advanced gastric cancer. *Proc.Am.Soc.Clin.Oncol.* 2003;22: abstract 1319.
20. Sumpter KA, Harper-Wynne C, Cunningham D, Oates J, Tebbutt N, Iveson T et al. Randomised, multicenter phase III study comparing capecitabine with fluorouracil and oxaliplatin with cisplatin in patients with advanced oesophagogastric cancer : Confirmation of dose escalation. *Proc.Am.Soc.Clin.Oncol.* 2003;22:abstract 1031.
21. Evans TR, Pentheroudakis G, Paul J, McInnes A, Blackie R, Raby N et al. A phase I and pharmacokinetic study of capecitabine in combination with epirubicin and cisplatin in patients with inoperable oesophago-gastric adenocarcinoma. *Ann.Oncol.* 2002;13(9):1469-78.
22. Ahlgren JD, Siegel RS, Bishop C, Simmens S. Mitomycin-C (MMC), doxorubicin (DOX), and cisplatin (CDDP)+ protracted infusional 5FU (PIF) (C-MAF) or capecitabine (XEL) (C-MAX) : active in gastric cancer. *Proc.Am.Soc.Clin.Oncol.* 2002;21:abstract 2296.

23. Merin JM, Lee FC. Palliative benefit for salvage treatment with capecitabine and thalidomide for gastric and/or esophageal adenocarcinoma : a retrospective case series. *Proc.Am.Soc.Clin.Oncol.* 2002;21:abstract 2391.
24. Hofheinz R, Hartmann J, Hartung G, Weisser A, Willer A, Bokemeyer C et al. Increasing doses of capecitabine in combination with mitomycin C : a phase I study in patients with pretreated gastrointestinal cancer. *Proc.Am.Soc.Clin.Oncol.* 2003;22:abstract 1326.
25. Vaishampayan UN, Ben Josef E, Philip PA, Vaitkevicius VK, Du W, Levin KJ et al. A single-institution experience with concurrent capecitabine and radiation therapy in gastrointestinal malignancies. *Int.J.Radiat.Oncol.Biol.Phys.* 2002;53(3):675-9.
26. Stemmler J, Heinemann V, Schalhorn A. Capecitabine as second-line treatment for metastatic cholangiocarcinoma: a report of two cases. *Onkologie.* 2002;25(2):182-4.
27. Anthony LB, Matthews E, Cronin M, Woltering E. Continuous low-dose capecitabine produces significant biochemical responses in patients with progressive gastroenteropancreatic (GEP) neoplasms. *Proc.Am.Soc.Clin.Oncol.* 2001;20:abstract 2167.
28. Wang ML, Yung WK, Royce ME, Schomer DF, Theriault RL. Capecitabine for 5-fluorouracil-resistant brain metastases from breast cancer. *Am.J.Clin.Oncol.* 2001;24(4):421-4.
29. Karim AB, Haleem F, Sayeed FS, Tabassum L. Combination chemotherapy for advanced GI-adenocarcinoma combining with CPT-11 and capecitabine : a pilot study in Bangladesh. *Proc.Am.Soc.Clin.Oncol.* 2002;21:abstract 2371.
30. Kennedy AS, Van Echo DA, Volpe C, Moesinger R, Shibata D, Darwin P et al. Phase I studies using capecitabine combined with conformal radiation therapy (RT), paclitaxel, CPT-11 and celecoxib in gastrointestinal malignancies. *Proc.Am.Soc.Clin.Oncol.* 2002;21:abstract 3021.
31. Delord JP, Pierga JY, Dieras V, Bertheault-Cvitkovic F, Turpin FL, Lokiec F et al. Dose escalation and pharmacokinetic study of capecitabine (Xeloda) and irinotecan (CPT-11) in gastro-intestinal tumors : preliminary results. *Proc.Am.Soc.Clin.Oncol.* 2002;21:abstract 397.
32. Campos LT, Alvarez RH, Sanford DB, Miro-Quesada M, Holoye PY, Manner CE. Gemcitabine (GEM) and capecitabine (CPC) in advanced pancreatic cancer (APC) and solid tumors : a single institution experience. *Proc.Am.Soc.Clin.Oncol.* 2001;20:abstract 2315.
33. Tebbutt N, Norman A, Cunningham D, Iveson T, Nicholson M, Hickish T et al. Randomised, multicentre phase III study comparing capecitabine with fluorouracil and

- oxaliplatin with cisplatin in patients with advanced oesophago-gastric cancer, interim analysis. *Proc.Am.Soc.Clin.Oncol.* 2002;21:abstract 523.
34. Kim TW, Ahn JH, Lee JH, Lee JS, Kim M, Kim SH et al. A phase II trial of capecitabine (X) and cisplatin (P) in previously untreated advanced gastric cancer (AGC). *Proc.Am.Soc.Clin.Oncol.* 2001;20:abstract 662.
 35. Jeffry Evans TR, McInnes A, Raby N, Blackie R, Morrison R, Yule M et al. A phase I and PK study of capecitabine in combination with epirubicin (E) and cisplatin (C) (Ecc) in patients with advanced oesophagogastric (OG) adenocarcinoma. *Proc.Am.Soc.Clin.Oncol.* 2001;20:abstract 651.
 36. Kondo K, Sakamoto J, Nakazato H, Koike A, Kitoh T, Hachisuka K et al. A phase III randomized study comparing doxifluridine and 5-fluorouracil as supportive chemotherapy in advanced and recurrent gastric cancer. *Oncol.Rep.* 2000;7(3):485-90.
 37. Ohtsu A, Shimada Y, Shirao K, Boku N, Hyodo I, Saito H 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(1):54-9.
 38. Tebbutt NC, Norman A, Cunningham D, Iveson T, Seymour M, Hickish T et al. A multicentre, randomised phase III trial comparing protracted venous infusion (PVI) 5-fluorouracil (5-FU) with PVI 5-FU plus mitomycin C in patients with inoperable oesophago-gastric cancer. *Ann.Oncol.* 2002;13(10):1568-75.
 39. 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.
 40. Van Cutsem E, Twelves C, Cassidy J, Allman D, Bajetta E, Boyer M et al. Oral capecitabine compared with intravenous fluorouracil plus leucovorin in patients with metastatic colorectal cancer: results of a large phase III study. *J.Clin.Oncol.* 2001;19(21):4097-106.
 41. Hoff PM, Ansari R, Batist G, Cox J, Kocha W, Kuperminc M et al. Comparison of oral capecitabine versus intravenous fluorouracil plus leucovorin as first-line treatment in 605 patients with metastatic colorectal cancer: results of a randomized phase III study. *J.Clin.Oncol.* 2001;19(8):2282-92.
 42. O'Shaughnessy J, Miles D, Vukelja S, Moiseyenko V, Ayoub JP, Cervantes G et al. Superior survival with capecitabine plus docetaxel combination therapy in anthracycline-

pretreated patients with advanced breast cancer: phase III trial results. *J.Clin.Oncol.* 2002;20(12):2812-23.

43. Talbot DC, Moiseyenko V, Van Belle S, O'Reilly SM, Alba CE, Ackland S et al. Randomised, phase II trial comparing oral capecitabine (Xeloda) with paclitaxel in patients with metastatic/advanced breast cancer pretreated with anthracyclines. *Br.J.Cancer* 2002;86(9):1367-72.

ANNEXE I : Capécitabine en monothérapie dans le traitement des cancers de l'estomac

Auteurs	Étude	Dosage	Nombre de patients	Réponse tumorale	Survie médiane	Effets indésirables
Koizumi <i>et al.</i> (11)	Phase II Cancer de l'estomac avancé ou récidivant	Capécitabine : 828 mg/m ² , b.i.d., jrs 1 à 21, cycle de 28 jrs	32 (31)*	RG = 19% MS = nd	247,5 jrs	Grade 4 aucun Grade 3 toxicités hématologiques (24%) EPP (3%)
Kondo <i>et al.</i> (12) <i>Abrégé</i>	Phase II Cancer de l'estomac avancé ou métastatique, 1 ^{ère} intention	Capécitabine : 828 mg/m ² , b.i.d., jrs 1 à 21, cycle de 28 jrs	60 (55)*	RC = 7% RP = 18% MS = 29%	8,8 mois	Grade 4 aucun Grade 3 (> 10%) EPP (13%)
Hong <i>et al.</i> (13) <i>Abrégé</i>	Phase II Cancer de l'estomac avancé ou métastatique, 1 ^{ère} intention	Capécitabine : 1250 mg/m ² , b.i.d., jrs 1 à 14, cycle de 21 jrs	44 (39)*	RC = 0% RP = 28% MS = 36%	nd	Grades 3 et 4 EPP (7%)

* Nombre de patients chez qui la réponse était évaluable

Légende :

RG = réponse globale ; RC = réponse complète ; RP = réponse partielle ; MS = maladie stable ;
nd = non disponible ; EPP = érythrodysesthésie palmo-plantaire ; b.i.d. = deux fois par jour (*bis in die*)

ANNEXE II : Capécitabine en combinaison dans le traitement des cancers de l'estomac

Auteurs	Étude	Dosage	Nombre de patients	Réponse tumorale	Survie médiane	Effets indésirables
Shin <i>et al.</i> (14) <i>Abrégé</i>	Phase II Cancer de l'estomac avancé, 1 ^{ère} intention	Capécitabine : 2000 mg/m ² , jrs 1 à 14, cycle de 21 jrs Cisplatine : 60 mg/m ² , jr 1, cycle de 21 jrs Epirubicine : 50 mg/m ² , jr 1, cycle de 21 jrs	45 (44)*	RC = 8% RP = 57% MS = 19%	13 mois	Grades 3 et 4 neutropénie (30% des cycles) anémie (8% des cycles) fièvre neutropénique (3% des cycles) nausées (2% des cycles) vomissements (2% des cycles) mucosité (2% des cycles)
Petrovic <i>et al.</i> (15) <i>Abrégé</i>	Phase II Cancer de l'estomac avancé, 2 ^e intention	Capécitabine : 625 mg/m ² , jrs 1 à 14, cycle de 21 jrs Oxaliplatine : 85 mg/m ² , jr 1, cycle de 21 jrs	17	RC = 0% RP = 25% MS = 35%	nd	Grades 3 et 4 neutropénie (18%) thrombocytopénie (12%) diarrhée (12%) stomatite (5%)
Jin <i>et al.</i> (16) <i>Abrégé</i>	Phase II Cancer de l'estomac avancé	Capécitabine : 1000 mg/m ² , b.i.d., jrs 1 à 14, cycle de 21 jrs Cisplatine : 20 mg/m ² , jrs 1 à 5, cycle de 21 jrs	74 (30)*	RC = 0% RP = 43% MS = 53%	nd	Grade 4 aucun Grade 3 EPP (3%)
Kim <i>et al.</i> (17)	Phase II Cancer de l'estomac avancé, 1 ^{ère} intention	Capécitabine : 2500 mg/m ² , jrs 1 à 14, cycle de 21 jrs Cisplatine : 60 mg/m ² , jr 1, cycle de 21 jrs	42 (38)	RC = 3% RP = 58% MS = nd	10,1 mois	Grades 3 et 4 neutropénie (33%) thrombocytopénie (10%) diarrhée (5%) stomatite (3%)

Auteurs	Étude	Dosage	Nombre de patients	Réponse tumorale	Survie médiane	Effets indésirables
Yeon Hee <i>et al.</i> (18) <i>Abrégé</i>	Phase II Cancer de l'estomac avancé	Capécitabine : 1250 mg/m ² , b.i.d., jrs 1 à 14, cycle de 21 jrs Docétaxel : 75 mg/m ² , jr 1, cycle de 21 jrs	35 (30)*	RG = 67% MS = nd	17,2 mois	(évaluation de 35 pts) Grade 4 leucopénie (3%) Grade 3 EPP (52%) leucopénie (5%) NOTE : Neutropénie fébrile (grade nd) (9%)
Kang <i>et al.</i> (19) <i>Abrégé</i>	Phase I-II Cancer de l'estomac avancé, 1 ^{ère} intention	Phase I Capécitabine : 1875 à 2500 mg/m ² , jrs 1 à 14, cycle de 21 jrs Docétaxel : 60 et 75 mg/m ² , jr 1, cycle de 21 jrs Cisplatine : 60 mg/m ² , jr 1, cycle de 21 jrs Phase II Capécitabine : 1875 mg/m ² (4 pts) et 2250 mg/m ² (16pts), jrs 1 à 14, cycle de 21 jrs Docétaxel : 60 mg/m ² , jr 1, cycle de 21 jrs Cisplatine : 60 mg/m ² , jr 1, cycle de 21 jrs	Phase I 15 Phase II 20 (35)*	Phase II RC = 9% RP = 46% MS = nd	11,9 mois	Décès (1 pt, causé par une septicémie) Neutropénie fébrile (grade nd) (6%) Grade 4 neutropénie (17% des cycles) Grades 3 et 4 asthénie (8%)

* Nombre de patients chez qui la réponse était évaluable ;

Légende :

RG = réponse globale ; RC = réponse complète ; RP = réponse partielle ; MS = maladie stable ;
nd = non disponible ; EPP = érythrodysesthésie palmo-plantaire ; b.i.d. = deux fois par jour (*bis in die*)

ANNEXE III : Capécitabine en combinaison dans le traitement des cancers œsophago-gastriques

Auteurs	Étude	Dosage	Nombre de patients	Réponse tumorale	Survie médiane	Effets indésirables
Sumpter <i>et al.</i> (20) <i>Abrégé</i>	Phase III Cancer oesophago-gastrique avancé	Capécitabine (X) : 1000 à 1250 mg/m ² /jr, de façon continue Oxaliplatine (O) 130 mg/m ² , jr 1, cycle de 3 sem. Cisplatine (C) : 60 mg/m ² , jr 1, cycle de 3 sem. Epirubicine (E): 50 mg/m ² , jr 1, cycle de 3 sem. 5-FU (F) 200 mg/m ² /jr, de façon continue	<u>ECF</u> 44 <u>EOF</u> 46 <u>ECX</u> 40 <u>EOX</u> 46	<u>ECF</u> RG = 31% MS = nd <u>EOF</u> RG = 33% MS = nd <u>ECX</u> RG = 35% MS = nd <u>EOX</u> RG = 52% MS = nd	nd	Grades 3 et 4 <u>ECF</u> neutropénie (34%) neutropénie fébrile (9%) EPP (5%) diarrhée (2%) <u>EOF</u> neutropénie (22%) stomatite (9%) diarrhée (9%) neutropénie fébrile (7%) EPP (2%) <u>ECX</u> [#] neutropénie (39 et 33%) EPP (4 et 15%) neutropénie fébrile (10 et 0%) <u>EOX</u> [#] neutropénie (44 et 31%) diarrhée (6 et 7%) EPP (3 et 0%)

Auteurs	Étude	Dosage	Nombre de patients	Réponse tumorale	Survie médiane	Effets indésirables
Evans <i>et al.</i> (21)	Phase I Adénocarcinome œsophago- gastrique inopérable, métastatique ou avancé	Capécitabine : 500, 825, 1000 ou 1250 mg/m ² , b.i.d., jrs 1 à 14, cycle de 21 jrs Cisplatine : 60 mg/m ² , jr 1, cycle de 21 jrs Epirubicine : 50 mg/m ² , jr 1, cycle de 21 jrs	32 (29)*	RC = 3% RP = 21% MS = nd	34 sem.	Grade 4 neutropénie et infection (7 pts) œsophagite (1 pt) thrombocytopénie (1 pt) Grade 3 diarrhée (5 pts) neutropénie fébrile et diarrhée (1 pt)

* Nombre de patients chez qui la réponse était évaluable ;

Variations selon le dosage de capécitabine (1000 et 1250 mg/m², respectivement).

Légende :

RG = réponse globale ; RC = réponse complète ; RP = réponse partielle ; MS = maladie stable ;
nd = non disponible ; EPP = érythrodysesthésie palmo-plantaire ; b.i.d. = deux fois par jour (*bis in die*) ;
pt(s) = patient(s)

ANNEXE IV : Niveaux de données probantes et échelle de recommandations traduits de l'ASCO

Niveaux de données probantes*

Niveau	Type de preuve
I	Preuve obtenue par méta-analyse de multiples essais cliniques, contrôlés et bien conçus. Essais avec répartition aléatoire (randomisés) présentant un faible taux de résultats faussement positifs et faussement négatifs (puissance élevée).
II	Preuve obtenue au moyen d'au moins un essai expérimental bien conçu. Essai avec répartition aléatoire présentant un taux élevé de résultats faussement positifs ou négatifs (faible puissance).
III	Preuve obtenue au moyen d'essais quasi-expérimentaux bien conçus tels, essais sans répartition aléatoire (non-randomisés), avec simple témoin, avant-après, de cohortes, chronologiques, ou encore essais cas-témoins appariés.
IV	Preuve obtenue au moyen d'essais observationnels bien conçus tels essais comparatifs et descriptifs corrélatifs ainsi qu'études de cas.
V	Preuve issue de rapport de cas et d'exemples cliniques.

Échelle de recommandations*

Grade	Recommandation
A	Preuves de type I ou observations concordantes provenant de multiples essais de types II, III ou IV.
B	Preuves de types II, III ou IV et observations généralement concordantes.
C	Preuves de types II, III ou IV mais observations non concordantes.
D	Peu, sinon aucune preuve empirique systématique.

***Adapté de :** Cook DJ, Guyatt GH, Laupacis A et Sackett DL. Rules of evidence and clinical recommendations on the use of antithrombotic agents. Chest 1992; 102 (4 Suppl): 305S-311S.

ANNEXE V

Rédaction

M. Alain Bureau, pharmacien
M. Martin Coulombe, D.A.A., M.Sc.
D^r Félix Couture, hémato-oncologue

Révision interne et adoption

Comité de l'évolution de la pratique médicale

D^r Robert Arcand, pathologiste
M^{me} Nicole Beauchesne, infirmière
M. Alain Bureau, pharmacien
D^{re} Linda Côté-Brisson, pédiatre et hémato-oncologue, Centre de coordination de lutte contre le cancer du Québec
M. Martin Coulombe, secrétaire
D^r Félix Couture, hémato-oncologue, président
D^r André Jacques, directeur de l'amélioration de l'exercice – Collège des médecins du Québec
M. Jean-Marie Lance, conseiller scientifique principal – Agence d'évaluation des technologies et modes d'intervention en santé
D^r Réal Lapointe, chirurgien
D^r Jean Latreille, hémato-oncologue
D^r Bernard Lespérance, hémato-oncologue
M^{me} Marie-Paule Martel, représentante de la population
M. Stéphane Roux, pharmacien – Conseil du médicament
D^r Luis Souhami, radio-oncologue

Conseil québécois de lutte contre le cancer

D^r Pierre Audet-Lapointe, gynéco-oncologue
M^{me} Nicole Beauchesne, infirmière
D^r Mark Bernstein, pédiatre oncologue
M^{me} Marlène Côté, représentante des bénévoles
M^{me} Marie de Serres, infirmière
D^{re} Marie-Josée Drolet, médecin spécialiste en santé communautaire
D^{re} Josée Dubuc-Lissoir, gynéco-oncologue
M^{me} Danielle Ferron, pharmacienne
D^{re} Carolyn Freeman, radio-oncologue
D^r Pierre Gfeller, omnipraticien
D^r Jean Latreille, hémato-oncologue, président
D^r Sylvain Leduc, médecin spécialiste en santé communautaire
M^{me} Ellen Paré, représentante de la population
D^r Arnaud Samson, omnipraticien, vice-président
D^{re} Linda Côté-Brisson, pédiatre et hémato-oncologue, représentante du Centre de coordination de la lutte contre le cancer au Québec

ANNEXE VI

Dégagement de responsabilité

Ce document a été préparé avec soin. Cependant, toute personne désirant le consulter ou utiliser l'information fournie doit faire preuve de jugement dans l'application clinique des données ou recourir à une personne qualifiée au besoin. Le Conseil québécois de lutte contre le cancer ne donne aucune garantie et se dégage de toute responsabilité concernant le contenu et son utilisation.

Cet avis s'adresse à :

Tous les médecins, pharmaciens et autres professionnels de la santé intéressés par le traitement du cancer de l'œsophage et de l'estomac.