

Le Thésaurus est un travail collaboratif sous égide de la Société Nationale Française de Gastroentérologie (SNFGE), la Fédération Francophone de Cancérologie Digestive (FFCD), de la Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer (Unicancer), du Groupe Coopérateur multidisciplinaire en Oncologie (GERCOR), de la Société Française de Chirurgie Digestive (SFCD), de la Société Française d'Endoscopie Digestive (SFED) et de la Société Française de Radiothérapie Oncologique (SFRO).

## Chapitre : 2

### Cancer de l'estomac

Date de cette version :

**27/10/2015**

Date de dernière mise à jour à vérifier sur [www.snfge.org](http://www.snfge.org)

#### Comment citer ce chapitre du TNCD ?

Michel P, Carrère N, Lefort C, Pezet D, Rebischung C, Vendrely V, Ychou M. «Cancer de l'estomac». *Thésaurus National de Cancérologie Digestive*, octobre 2015, en ligne [<http://www.tncd.org>]

#### Mise en garde

Du fait de l'actualisation fréquente du TNCD, l'utilisation de ce document imprimé impose de **vérifier qu'une version plus récente** n'a pas été mise à disposition sur le site.

Si la date ci-dessus remonte à plus d'un an, ce document n'est certainement plus à jour et doit être remplacé par un nouveau.

**Responsable du chapitre : Pr Pierre MICHEL**  
**Service d'Hépto-Gastroentérologie, hôpital Charles Nicolle CHU de Rouen, 1 rue de**  
**Germont 76031 Rouen cedex. pierre.michel@chu-rouen.fr**

### **Groupe de travail**

**Pr Nicolas CARRERE** : Hôpital Purpan, Service de Chirurgie Digestive, pavillon Dieulafoy, 1 Place du Dr Baylac – 31059 Toulouse Cedex 09 [Carrere.n@chu-toulouse.fr](mailto:Carrere.n@chu-toulouse.fr)

**Dr Christine LEFORT** Gastroentérologue Hôpital Privé Jean Mermoz, 55 avenue Jean Mermoz, 69008 LYON [christine.lefort@me.com](mailto:christine.lefort@me.com)

**Pr Denis PEZET** : Centre Hospitalier, Hôtel Dieu, Service de Chirurgie, BP 69 – 63003 Clermont Ferrand. [dpezet@chu-clermontferrand.fr](mailto:dpezet@chu-clermontferrand.fr)

**Dr Christine REBISCHUNG** : CHU A Michallon, Département de Cancérologie, BP 217 – 38043 Grenoble Cedex 9. [crebischung@chu-grenoble.fr](mailto:crebischung@chu-grenoble.fr)

**Dr Véronique VENDRELY** : Hôpital Haut-Lévêque, Service de Radiothérapie, avenue Magellan, 33604 Pessac cedex, [veronique.vendrely@chu-bordeaux.fr](mailto:veronique.vendrely@chu-bordeaux.fr)

**Pr Marc YCHOU** : ICM Val d'Aurelle, 208 rue des Apothicaires - 34298 Montpellier Cedex cedex 05. [Marc.Ychou@icm.unicancer.fr](mailto:Marc.Ychou@icm.unicancer.fr)

**Relecteurs : Laurent Bedenne, Olivier Bouché, Michel Ducreux, Pascale Mariani**

### **2.1. Introduction**

Méthodologie de la recherche bibliographique : ce travail est fondé sur les versions précédentes du thésaurus, les recommandations de l'Institut national du cancer, la recherche des données récentes à partir de la base Medline interrogée en octobre 2015 par le moteur de recherche PubMed en utilisant les mots-clés « *gastric cancer* », « *gastric cancer chemotherapy* », « *gastric cancer surgical treatment* ». Ont été intégrées les résultats des études non encore publiées mais présentées en communication orale à l'« *American Society of Clinical Oncology, Annual Meeting* », l'« *American Society of Clinical Oncology, GI symposium* », ou l'« *European Society of Medical Oncology* ». En raison des différences multiples et importantes entre l'Asie et l'Occident les résultats des études cliniques asiatiques sont difficilement transposables à la population française. L'analyse de la littérature a été limitée le plus souvent aux études ayant inclus des patients non asiatiques.

Dans ce chapitre il ne sera traité que de l'adénocarcinome de l'estomac (tumeur stromale, lymphome, tumeur endocrine sont traités dans des chapitres spécifiques). La classification UICC 2009 considère comme cancer de l'estomac toutes les tumeurs de l'estomac sans extension œsophagienne (sans critère de distance par rapport au cardia). Les facteurs de risque de l'adénocarcinome gastrique sont la gastrite chronique atrophique secondaire à l'infection par *Helicobacter pylori*, la gastrite atrophique auto-immune ou maladie de Biermer et à un moindre degré l'hérédité, la consommation d'alcool et de tabac, et l'infection à EBV (Talley, 2008). L'antécédent de gastrectomie partielle ancienne (plus de 10 ans) représente un risque de cancer.

L'incidence du cancer de l'estomac est en diminution ; FRANCIM (France Cancer Incidence et Mortalité) a estimé pour 2012 l'incidence du cancer gastrique à 6 550 (7/100 000 chez l'homme et 2,6/100 000 chez la femme), avec une baisse annuelle moyenne sur 2005-2012 de 2,2 %. Le nombre de décès en 2012 était de 4 410 (taux annuel moyen d'évolution 2005-

2012 : - 2,8 %). La moitié des cas étaient diagnostiqués après 75 ans (Binder-Foucard 2013).

#### Classification UICC 2009 (7<sup>ème</sup> édition)

**T** : Tis : Tumeur intra-épithéliale sans invasion de la *lamina propria*

T1 : Tumeur limitée à la muqueuse ou à la sous-muqueuse (cancer superficiel)

T1a : Tumeur envahissant la *lamina propria* ou la musculaire muqueuse

T1b : Tumeur envahissant la sous muqueuse

T2 : Tumeur étendue à la musculuse

T3 : Tumeur envahissant la sous séreuse (y compris ligament gastro-colique ou gastro-hépatique ou grand épiploon)

T4 : Tumeur perforant la séreuse ou envahissant les organes de voisinage

T4a : Tumeur perforant la séreuse

T4b : Tumeur envahissant un organe de voisinage (rate, côlon transverse, foie, diaphragme, pancréas, paroi abdominale, surrénale, rein, intestin grêle, rétropéritoine)

**N** : N0 : pas d'envahissement ganglionnaire (noter combien de ganglions ont été examinés)

Nx : ganglions non évalués ou moins de 15 ganglions examinés

N1 : 1 à 2 ganglions régionaux métastatiques

N2 : 3 à 6 ganglions régionaux métastatiques

N3 : plus de 6 ganglions régionaux métastatiques

N3 a : 7 à 15 ganglions métastatiques

N3b : plus de 15 ganglions métastatiques

**M** : M0 : pas de métastase

M1 : métastase à distance (dont ganglions rétro-pancréatiques, mésentériques, para-aortiques, sus-claviculaires)

#### Stades :

Stade 0 : Tis N0 M0

Stade IA : T1N0M0

Stade IB : T1N1M0

T2 N0M0

Stade IIA : T1N2M0

T2 N1M0

T3N0M0

Stade IIB : T1 N3 M0

T2N2M0

T3N1M0

T4a N0M0

Stade IIIA : T2N3M0

T3N2M0

T4aN1M0

Stade IIIB : T3N3M0

T4a N2M0

T4b N0,N1 M0

Stade IIIC : T4a N3M0

T4b N2, N3 M0

Stade IV : Tous T, tous N, M1

## 2.2. Explorations pré-thérapeutiques

Le bilan pré-thérapeutique doit être adapté à l'état général.

### 2.2.1. Bilan d'extension

#### RÉFÉRENCE

- Endoscopie œsogastrique : il est nécessaire de réaliser
  - Au moins 8 biopsies sur les anomalies de relief muqueux et atteindre autant que possible la sous-muqueuse. Les biopsies sont utilisées pour la définition du type histologique, de la différenciation et la classification de Lauren (Annexes - tableau 1), mais également pour la recherche d'une hyperexpression de HER2 en immunohistochimie. Dans la forme linitique les biopsies endoscopiques ont une sensibilité de seulement 50% (Andriulli 1990). En cas de tumeur superficielle suspectée, le nombre de biopsies sera limité pour diminuer le risque de fibrose qui pourrait compromettre le traitement endoscopique et l'exploration de la cavité gastrique doit être faite en chromoendoscopie avec zoom (magnification) ou NBI.
  - Des biopsies antrales à la recherche d'une infection à *Helicobacter pylori*. En cas de tumeur superficielle, des biopsies multiples de l'antra et du fundus sont utiles pour juger d'une éventuelle métaplasie avec dysplasie qui pourrait justifier la chirurgie première.
  - Les mesures de distance de la tumeur par rapport au cardia et au pylore (**accord d'experts**).
- Scanner thoraco-abdomino-pelvien : nécessaire pour le bilan de résécabilité et la recherche de métastases hépatiques et pulmonaires (**recommandation : grade C**). Ses performances pour préciser l'extension ganglionnaire et pariétale sont inférieures à celles de l'échoendoscopie. La dilatation gastrique à l'eau sensibilise l'examen pour évaluer l'infiltration tumorale pariétale et détecter des adénopathies périgastriques (Kumano 2005, Chen 2007).
- L'échoendoscopie est utile :
  - en cas de suspicion de linite avec hypertrophie des plis gastriques sans histologie positive (**recommandation : grade C**),
  - pour évaluer l'extension des lésions sur l'œsophage, le pylore et le duodénum en cas de linite,
  - pour évaluer les tumeurs superficielles afin de déterminer les indications de mucosectomie,
  - pour déterminer l'infiltration pariétale d'une tumeur toutes les fois que le malade est un candidat à un traitement néoadjuvant (**accord d'experts**). Cette

échoendoscopie doit être réalisable dans un délai de moins de 2 semaines, dans le cas contraire une chimiothérapie préopératoire peut être proposée sur les données du scanner. Elle n'est pas utile pour les tumeurs T3 ou T4 à la TDM.

## OPTIONS

- Laparoscopie exploratrice avec lavage péritonéale pour cytologie: utile en cas de tumeur volumineuse dont la résecabilité est douteuse sur le scanner, pour diagnostiquer une carcinose péritonéale limitée ou de petites métastases hépatiques périphériques (**recommandation : grade C**).
- Échographie abdominale : non systématique. Elle peut aider à caractériser des images hépatiques dépistées au scanner (**accord d'experts**). Elle peut mettre en évidence des signes directs (nodules) ou indirects (minimes épanchements péritonéaux) de carcinose péritonéale.
- IRM : elle n'est pas indiquée dans le bilan d'extension loco régionale (**recommandation : grade C**) mais peut aider au diagnostic de lésions non caractéristiques au scanner.
- Tomographie par émission de positons (TEP) : sa place dans la prise en charge des adénocarcinomes gastrique n'est pas définie et sa prescription doit être discutée au cas par cas (**accord d'experts**).
- Marqueurs tumoraux : aucune étude méthodologiquement correcte n'a été réalisée sur l'utilité du dosage des marqueurs tumoraux. Leur dosage est optionnel lorsqu'ils peuvent être utiles à l'évaluation d'une thérapeutique (**accord d'experts**).

### 2.2.2. Bilan pré-thérapeutique

#### Évaluation

- état général (échelle OMS ou Karnofsky),
- Score G8 si plus de 70 ans
- onco-gériatrique (si âge > 70 ans et score G8 < 14/17)
- nutritionnelle (pourcentage d'amaigrissement, bilan biologique comportant protidémie et albuminémie)
- cardiologique (ECG, échocardiographie), si une chimiothérapie cardiotoxique est envisagée
- pulmonaire (EFR) en fonction du terrain si une chirurgie avec thoracotomie est envisagée
- rénale (clairance de la créatinine)

### 2.2.3. Recherche d'une prédisposition familiale

Une consultation d'oncogénétique est requise devant

- La survenue d'un adénocarcinome gastrique avant 40 ans. L'adénocarcinome gastrique appartient au spectre des cancers du syndrome HNPCC, mais également au phénotype de la polypose adénomateuse familiale, du syndrome de Peutz-Jeghers et de la polypose juvénile.
- Les « cancers gastriques diffus héréditaires » sont liés à une mutation germinale de l'anti-oncogène CDH1 avec perte de fonction de la protéine E-cadhérine. Le mode de

transmission est autosomique dominant. En cas de « cancers gastriques diffus héréditaires » avec mutation confirmée de l'anti-oncogène CDH1, une gastrectomie totale prophylactique doit être discutée dès l'âge de 20 ans chez les porteurs sains de la mutation (Lewis 2001). Si la chirurgie est refusée ou dans l'attente de la gastrectomie, une chromo-endoscopie sera proposée annuellement dès le diagnostic, ou 5 ans avant l'âge de détection du plus jeune cas de la famille. Le risque élevé de cancer du sein associé justifie également une surveillance annuelle par mammographie à partir de 35 ans. L'indication d'une recherche de mutation de CDH1 est (van der Post 2015) :

- au moins 2 cas de cancer gastrique quel que soit l'âge dont l'un au moins est de type diffus chez des apparentés au premier ou au deuxième degré ;
- un antécédent personnel ou familial de cancer diffus de l'estomac à moins de 40 ans ;
- un antécédent personnel ou familial au premier ou au second degré de cancer gastrique diffus et de cancer lobulaire du sein, dont l'un avant 50 ans ;
- un antécédent familial au premier ou au second degré de cancer lobulaire du sein bilatéral avant 50 ans
- au moins deux cas de cancer du sein lobulaire avant l'âge de 50 ans chez des apparentés au premier ou au deuxième degré ;
- un antécédent personnel ou familial au premier ou au second degré de fente palatine chez un sujet avec un cancer gastrique diffus ;
- à discuter en cas de cancer à cellules indépendantes *in situ*.

En dehors des syndromes de prédisposition génétique

Chez les apparentés au premier degré d'un patient porteur d'un adénocarcinome de l'estomac, la recherche et l'éradication d' *Helicobacter pylori* sont recommandées en raison du sur-risque représenté par les deux facteurs : antécédent au premier degré et infection à *Helicobacter pylori* (Brenner 2000). L'éradication doit être proposée le plus tôt possible chez l'adulte.

L'INCa recommande :

- Pour les sujets de moins de 45 ans un test respiratoire à l'urée <sup>13</sup>C ou une sérologie *Helicobacter pylori*
- Pour les sujets de plus de 45 ans une endoscopie digestive haute avec biopsies.

## 2.3. Traitements

### 2.3.1. Résection chirurgicale (e-cancer.fr)

L' HAS recommande l'administration pendant les 7 jours préopératoires d'ORAL IMPACT® (3 briquettes par jour) avant toute chirurgie digestive majeure quel que soit l'état nutritionnel du patient (has.sante.fr 2010).

Les exérèses par voie laparoscopique ne peuvent s'envisager que dans le cadre d'études prospectives (**accord d'experts**).

### 2.3.1.1. Étendue de l'exérèse

- Pour les cancers de l'antra non limitiques une gastrectomie des 4/5 est la référence (**recommandation : grade A**). La ligne de section va du bord droit de la jonction œsogastrique sur la petite courbure à la terminaison de l'arcade gastro-épiploïque sur la grande courbure. La marge de sécurité macroscopique *in situ* doit être au moins de 5 centimètres.
- Pour les limites antrales la gastrectomie totale est le traitement de référence. La marge de résection duodénale doit être de 1 centimètre sur pièce fraîche.
- Pour les cancers proximaux la gastrectomie totale est préférable à la gastrectomie polaire supérieure (**accord d'experts**).
- Pour les cancers du corps gastrique la gastrectomie totale est l'intervention de référence.
- Pour le curage ganglionnaire des cancers de la grosse tubérosité suspects d'être T3 ou T4 une splénectomie doit être discutée (**accord d'experts**).
- Pour les cancers envahissant les organes de voisinage l'exérèse doit être monobloc sans dissection ni rupture de la pièce.
- La chirurgie palliative de l'estomac doit s'envisager, en réunion de concertation pluridisciplinaire, pour les tumeurs symptomatiques (dysphagie, saignement, perforations) chez des malades en bon état général (espérance de vie supérieure à 6 mois). La gastrectomie est préférable à la dérivation toutes les fois qu'elle est techniquement possible. Une étude rétrospective (Mariette 2013) suggère que lorsqu'une résection curative est impossible les gastrectomies palliatives semblent une bonne indication par rapport à l'abstention chirurgicale pour les tumeurs localement évoluées de résection R1, les métastases hépatiques sans carcinose, la résection d'une carcinose localisée pour une forme histologique intestinale non ADCI
- Pour les cancers localement évolués, de résection macroscopiquement incomplète, les résidus macroscopiques doivent être repérés par des clips pour faciliter une éventuelle irradiation postopératoire.
- La résection des métastases hépatiques doit être discutée au cas par cas selon les possibilités techniques, le bilan des lésions, l'état général du malade et uniquement si toutes les métastases sont résécables. Si le malade est laparotomisé (ou en cas de laparoscopie diagnostique) un contrôle anatomopathologique est indispensable pour les métastases non résécables. Les métastases ovariennes doivent être réséquées si une gastrectomie est réalisée (**accord d'experts**).
- Rétablissement de la continuité : quelle que soit la gastrectomie il n'y a aucun standard de rétablissement de continuité. Celui-ci est laissé au choix du chirurgien.
- Le statut nutritionnel des malades traités pour cancer gastrique doit être amélioré ou préservé pendant toute la prise en charge. Une alimentation entérale par sonde ou jéjunostomie est préférable à la nutrition parentérale, qui n'est envisageable que dans la période péri-opératoire.

### 2.3.1.2. Étendue du curage (Cuschieri 1999, Harting 2004, Songun 2010)

**RÉFÉRENCE.** Le curage D2 sans splénectomie (D1+ curage coeliaque, gastrique gauche,

hépatique commune et en cas de gastrectomie proximale, splénique sans splénectomie) est recommandé. Il doit emporter au moins 25 ganglions (**accord d'experts**). Un curage plus étendu au delà de D2 ne doit pas être réalisé en dehors d'études cliniques.

Un curage D1 est recommandé pour les cancers de stade I et pour les patients à risque opératoire élevé. Le curage D1 doit emporter au moins 15 ganglions (**accord d'experts**). La valeur thérapeutique de l'étendue du curage reste controversée. L'allongement de la survie par le curage D2 par rapport au curage D1, suggéré par des études non randomisées, n'est pas démontré.

### **2.3.1.3. Anatomopathologie**

#### **2.3.1.3.1. Assurance qualité de l'exérèse chirurgicale**

- Les gastrectomies pour cancer font partie des interventions soumises au principe des quotas de l'INCa régissant les actes de chirurgie oncologique digestive.
- Études des marges proximales, radiales et distales : la méthode de mesure des marges proximale et distale doit être homogène pour un même centre et précisée dans le compte rendu. Les marges radiales intéressent surtout la distance entre tumeur et tissu adipeux non péritonisé (ligament gastro-splénique, gastro-hépatique ou gastro-colique), elles sont au mieux mesurées microscopiquement après repérage à l'encre de Chine de la limite de résection. L'analyse extemporanée d'une coupe chirurgicale impose des prélèvements sur la totalité de la circonférence gastrique, duodénale ou œsophagienne.
- Étude du curage ganglionnaire : au moins 15 ganglions doivent être analysés dans un curage D1 et 25 ganglions dans un curage D2 (Cuschieri 1999). Figure 2 L'analyse du ganglion sentinelle et la recherche de micrométastases n'ont pas actuellement de validation autorisant leur utilisation systématique ou leur prise en compte en pratique courante.

#### **2.3.1.3.2. Compte rendu anatomopathologique**

Il doit comporter au moins :

- Les données macroscopiques avec la technique de mesure des marges
- La classification de Lauren et/ou OMS (Annexes - [tableau 1](#))
- L'existence d'emboles lymphatiques, vasculaires ou périnerveux
- L'extension pariétale et ganglionnaire (nombre de ganglions envahis/nombre de ganglions analysés), la classification T et N
- Le stroma tumoral : fibreux, lymphoïde ou inflammatoire à polynucléaires
- Les marges de résection permettant de qualifier l'exérèse de R0, R1 ou R2 avec l'aide du compte rendu opératoire
- L'analyse des biopsies de sites métastatiques suspectés pour la classification M
- La recherche en immunohistochimie d'une hyperexpression de HER2.

### **2.3.2. Traitements endoscopiques**

#### **2.3.2.1. Traitement endoscopique du cancer superficiel de l'estomac**

- Deux techniques peuvent être proposées en alternative à la chirurgie : la mucosectomie endoscopique et la dissection sous muqueuse ; ces gestes doivent être réalisés dans des centres de référence (niveau 3) par des endoscopistes experts formés sur des modèles animaux.
- Le traitement endoscopique ne s'applique qu'aux adénocarcinomes de type intestinal ; il comporte une évaluation macroscopique de la tumeur (classification de Paris), de son extension en surface (coloration à l'indigo carmin et/ou chromoendoscopie virtuelle) et en profondeur (échoendoscopie). La résection doit être réalisée en monobloc avec des marges de sécurité (marges latérales et en profondeur saines avec marges de 1 mm). Si la mucosectomie est impossible en raison d'une taille supérieure à un centimètre, on a recours à la dissection sous muqueuse. Les résections sont limitées à une taille définie par les recommandations japonaises, qui tiennent compte de facteurs influençant le risque d'extension ganglionnaire (caractère bien ou peu différencié, extension en profondeur, et caractère ulcéré) :
  - o En cas de tumeur peu différenciée, si le cancer est limité à la muqueuse, non ulcéré et  $\leq 2$  cm.
  - o Pour les tumeurs bien différenciées, la résection endoscopique sera suffisante pour les lésions au stade sm1 ( $< 500 \mu\text{m}$ ) au maximum, éventuellement ulcérée, de moins de 3 cm.
  - o Enfin, les tumeurs bien différenciées, non ulcérées, limitées à la muqueuse peuvent être traitées par dissection sous-muqueuse sans limite de taille.
- Le caractère complet de l'exérèse est vérifié par l'examen anatomopathologique et le dossier est ensuite discuté en RCP. Si on ne peut pas garantir le caractère complet de la résection, la RCP doit discuter d'une résection chirurgicale et d'un curage ganglionnaire complémentaire en comparant le risque ganglionnaire à la morbi-mortalité de la chirurgie.
- Après traitement endoscopique d'un cancer superficiel, l'estomac doit être surveillé par endoscopie à 3 mois puis annuellement ; une éventuelle infection à *Helicobacter pylori*, doit être éradiquée, ce qui réduit le risque de cancer métachrone avec un HR à 0,47 (IC 95% 0,36-0,60,  $p < 0,001$ ) (Bang 2015).

#### 2.3.2.2. Traitement endoscopique palliatif du cancer de l'estomac

Les traitements endoscopiques palliatifs sont possibles sur des formes non opérables (**accord d'experts**). Les tumeurs sténosantes envahissant le cardia ou l'orifice antro-pylorique peuvent être traitées par prothèse métallique expansive ; les tumeurs hémorragiques par sclérose, plasma argon ou application d'une poudre hémostatique, avec toutefois un risque élevé de persistance ou de récurrence du saignement.

#### 2.3.3. Traitements néo-adjuvants et adjuvants

- La chimiothérapie péri opératoire des formes résecables est une **RÉFÉRENCE**

**(recommandation : grade A).** L'efficacité de cette stratégie est démontrée par deux études randomisées (Cunningham 2006, Ychou 2011). Les chimiothérapies utilisées sont l'association épirubicine-cisplatine-5FU (ECF) dans l'étude anglaise et 5FU-cisplatine dans l'étude française. La survie sans maladie et la survie globale sont significativement allongées par la chimiothérapie péri-opératoire. Le bénéfice semble s'appliquer à toutes les tranches d'âge et d'état général, aux 2 sexes, et à toutes les localisations. Aucune étude de sous-groupes concernant le stade, le type histologique ou le nombre de cures réalisées n'est disponible. La majorité des patients inclus dans ces deux études avait des stades avancés (T3-T4 57 %, N+ 66 à 71 %). Ces publications justifient la recommandation de présenter les malades en réunion de concertation pluridisciplinaire dans la période préopératoire.

- La chimiothérapie néo-adjuvante des formes localement évoluées non résécables n'est pas validée par la littérature mais les études de phase II dans ce domaine et les résultats dans les formes localisées autorisent un accord d'experts pour la proposer.
- La méta-analyse des données individuelles de 3 838 patients dans 17 essais montre un bénéfice de la chimiothérapie postopératoire à base de 5FU (HR 0,82 IC 95% : 0,76-0,90, p<0,001) (Gastric Group 2010). Pour les études européennes le bénéfice est significatif (HR 0,83 IC 95% : 0,74-0,94). L'intensification de la chimiothérapie postopératoire par l'irinotecan puis le docetaxel associé au cisplatine n'a pas démontré de bénéfice par rapport au 5FU seul dans une étude italienne de phase III ayant randomisé 1100 patients (Bajetta 2014). L'essai randomisé xelox contre surveillance montre un bénéfice en survie globale significatif dans la population asiatique. Dans cette étude, la chimiothérapie postopératoire a été administrée chez 90 % des patients du groupe traitement (Bang Y 2011). En occident la faisabilité d'une chimiothérapie post-opératoire est de l'ordre de 50% (Cunningham 2006, Ychou 2011).
- La chimiothérapie intra-péritonéale per-opératoire ou post-opératoire immédiate n'est pas validée pour les formes résécables et fait l'objet d'une étude clinique internationale (étude en cours GASTRICHIP PRODIGE 36).
- La radiothérapie pré, per ou post-opératoire a été peu évaluée. Une méta-analyse suggère un bénéfice modeste mais statistiquement significatif de la radiothérapie en complément de la chirurgie (Valentini 2009).
- Les immunothérapies adjuvantes testées jusqu'à présent ne sont pas validées **(recommandation : grade C)**.
- La radiochimiothérapie préopératoire n'a été évaluée en phase III que pour les tumeurs de la jonction œsogastrique. Elle n'a pas montré d'efficacité significative (p=0,07) dans une étude randomisée interrompue prématurément (puissance faible, erreur bêta 60%) (Stahl 2009). Elle ne doit pas être réalisée hors essai. D'autres essais coopératifs sont en cours.
- La radiochimiothérapie adjuvante s'est montrée efficace dans une étude de phase III (MacDonald 2001) **(recommandation : grade B)**. Les critiques principales de cet essai portent sur 1) le curage ganglionnaire qui était D0 dans 54 % des cas, 2) la toxicité d'un schéma de chimiothérapie obsolète, le FUFOL (5FU injecté en bolus), 3) la technique de radiothérapie en 2D. Une actualisation des résultats, publiée en 2012 après un suivi médian de plus de 10 ans, a confirmé le bénéfice de la radiochimiothérapie par rapport à la chirurgie seule (Smalley 2012). L'analyse multivariée réalisée secondairement sur la population de l'essai (Hundahl 2002) n'a pas retrouvé d'interaction entre l'effet favorable du traitement adjuvant et le type de curage ganglionnaire. Une étude comparative non randomisée coréenne après chirurgie R0 a inclus 990 patients dont 85 % avaient eu un curage D2. Dans le bras

traitement postopératoire la radiochimiothérapie était réalisée selon les mêmes modalités que dans l'étude américaine. Le bénéfice sur la survie a été du même ordre de grandeur que dans l'étude de MacDonald (Kim 2005). L'analyse de sous-groupes de l'étude de MacDonald suggère que la radiochimiothérapie postopératoire n'est pas efficace chez les femmes avec tumeur à cellules indépendantes (Smalley 2012). Une étude comparative rétrospective hollandaise suggère un bénéfice de la radiochimiothérapie postopératoire en cas de résection R1 (Stiekema 2014). Une étude rétrospective suggère que le remplacement du FUFOL par le LV5FU2 simplifié réduirait la toxicité (Dahan 2005). Une méta-analyse des études asiatiques comparant la radiochimiothérapie postopératoire à la chimiothérapie postopératoire montre un avantage significatif en faveur de la radiochimiothérapie sur la survie sans récurrence (HR 0,72, IC 95 % 0,59-0,89 ; p=0,002) sans différence significative sur la survie globale (HR 0,79, IC 95 % 0,61-1,03 ; P=0,008) (Huang 2013). Le statut nutritionnel du malade est d'importance majeure pour la tolérance de la radiochimiothérapie adjuvante. Ce traitement ne doit être proposé que chez des malades non dénutris, ayant un apport quotidien d'au moins 1 500 Kcal (Smalley 2002). La technique de radiothérapie a évolué depuis la technique 2D de l'essai de Mc Donald et consiste au minimum en une radiothérapie conformationnelle en 3D, associant 5 à 7 faisceaux, voire une technique en modulation d'intensité. La radiochimiothérapie postopératoire peut être considérée comme une **OPTION**.

- Plusieurs essais coopératifs sont en cours pour comparer la chimiothérapie péri-opératoire à une radiochimiothérapie plus chimiothérapie (essais CRITICS, TOPGEAR, ICORG 10-14).

#### 2.3.4. Chimiothérapies palliatives : principaux protocoles

- Chez les patients dont la tumeur surexprime le récepteur HER2 (famille des récepteurs de l'EGF) l'étude de phase III ToGA a montré que l'association 5FU (ou capecitabine) -cisplatine-trastuzumab, (Herceptin®, inhibiteur de HER2) augmentait la survie par rapport à la chimiothérapie seule (5FU (ou capecitabine) -cisplatine) 13,8 contre 11,1 mois (HR 0,74 ; IC 95 % : 0,60-0,91 ; p=0,0046) (Bang 2010). Cet effet est important quand la tumeur exprime fortement HER2 en immunohistochimie (IHC 3+) ou en hybridation *in situ* (FISH+ et IHC 2+). Moins de 20 % des cancers de l'estomac surexpriment HER2, plus souvent pour les cancers du cardia et les formes intestinales de Lauren. Le trastuzumab est cardiotoxique ; on recommande une surveillance de la fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) en échographie tous les 3 mois (**accord d'experts**). Cette efficacité d'un traitement ciblé justifie la recherche systématique d'une surexpression d'HER2 en immunohistochimie avant de décider d'une chimiothérapie.
- Les modalités de standardisation de l'IHC ont été publiées (Rüschoff 2010). Le matériel biopsique doit être riche en cellules tumorales, et l'immunomarquage doit distinguer la fixation membranaire sur au moins 5 cellules tumorales pour une biopsie et 10 % des cellules pour une pièce opératoire. Le marquage cytoplasmique n'a pas de valeur. Au grossissement 40, l'absence de fixation membranaire est cotée 0, la fixation rare est cotée 1, modérée 2 (visible dès un grossissement 10-20) et intense 3 (visible dès un grossissement 2,5-5). Les deux anticorps (Hercep Test et 4B5) sont utilisables, cependant il semble que le 4B5 donne des fixations plus reproductibles.
- L'ECF, associant épiburicine, cisplatine et 5FU continu est un schéma de référence (Webb 1997, Waters 1999). Le bénéfice en survie médiane est de 3 mois par rapport

au FAMTX (9 contre 6 mois) (Ross 2002). Les données de tolérance et d'efficacité de l'étude REAL (Cunningham 2008) montrent une équivalence entre le cisplatine et l'oxaliplatine, et entre le 5FU et la capecitabine. Les protocoles ECX, EOF et EOX peuvent remplacer le schéma ECF, même si l'oxaliplatine n'a pas l'autorisation de mise sur le marché (AMM) dans cette indication. La capecitabine a l'AMM dans l'adénocarcinome gastrique, ce qui permet de simplifier le protocole ECF en l'utilisant pour remplacer le 5FU continu (Sumpter 2005).

- L'association docetaxel-cisplatine-5FU (DCF) a l'AMM en Europe en première ligne métastatique. Cette association a été comparée en phase III au 5FU-cisplatine. Les résultats sont en faveur du DCF pour le taux de réponse, la survie sans récurrence et la survie globale (9,2 contre 8,6 mois ;  $p=0,02$ ), au prix d'une toxicité hématologique plus importante (van Cutsem 2006). Une administration fractionnée du docetaxel permet de diminuer la toxicité hématologique (Shah 2015, Wang 2015). Une phase II randomisée plaide plus en faveur de l'association docetaxel-oxaliplatine-5FU que de l'association docetaxel-oxaliplatine (TO) ou TOX (TO-capecitabine) (van Cutsem 2015). L'association docetaxel et 5FU ou capecitabine semble aussi efficace que la trithérapie (Thuss-Patience 2005, Tebutt 2010).
- L'association 5FU-cisplatine sur 5 jours ou sous forme de LV5FU2-cisplatine est largement utilisée. Une étude française suggère une équivalence d'efficacité et une meilleure tolérance du LV5FU2-cisplatine (Rougier 1994, Mitry 2004). La capecitabine peut remplacer le 5FU avec le cisplatine (Kang 2009). La méta-analyse des données individuelles de deux essais randomisés montre une différence significative en faveur de la capecitabine par rapport au 5FU (Okines 2009).
- Le FOLFOX dans une étude de phase III a montré une efficacité équivalente à celle du 5FU-AF-cisplatine, avec une supériorité du bras contenant l'oxaliplatine, significative en termes de taux de réponse, de temps jusqu'à échec du traitement (TTF) et de survie sans progression chez les sujets de plus de 65 ans (Al-Batran 2008). L'oxaliplatine n'a pas l'AMM dans cette indication.
- Le FOLFIRI testé dans l'essai de phase II randomisée FFCD 9803 (FOLFIRI vs LV5FU2-cisplatine vs LV5FU2) est mieux toléré que le LV5FU2-cisplatine ; les résultats en termes de taux de réponse, de survie sans progression et de survie globale étaient en faveur du FOLFIRI (Bouché 2004). D'autres études randomisées n'ont pas montré de différence en faveur de l'irinotecan (Boku 2009, Dank 2008). La qualité de vie pendant la chimiothérapie est significativement moins détériorée avec l'irinotecan qu'avec le 5FU-cisplatine (Curran 2009). L'étude FFCD 0307 comparant les séquences de première et deuxième ligne FOLFIRI-ECX et ECX-FOLFIRI a montré que le temps jusqu'à échec du traitement était supérieur avec le FOLFIRI en première intention (Guimbaud 2014). Ce critère de jugement prenait en compte l'échec par progression mais aussi par arrêt pour toxicité. L'irinotecan n'a pas l'AMM dans cette indication. En seconde ligne, l'irinotecan en monothérapie améliore significativement la durée de vie par rapport aux soins de support seul, dans une étude de phase III (Thuss Patience 2011).
- Le docétaxel en monothérapie à 75 mg/m<sup>2</sup> a été évalué en **seconde ligne** dans une étude de phase III contre soins de support (Ford 2014). Avec 36 % des patients qui ont réalisé les 6 cycles de docétaxel, il existait une différence significative en survie globale pour le bras chimiothérapie avec une médiane de 5,2 contre 3,6 mois (HR 0,67 ;  $p=0,01$ ). Le paclitaxel hebdomadaire en monothérapie est utilisé au Japon en raison de son bon rapport efficacité-toxicité (Hironaka 2013).
- Antiangiogéniques : l'ajout du bevacizumab, en première ligne métastatique, à l'association 5FU-cisplatine n'a pas montré de bénéfice sur la survie globale (Ohtsu

2011). Le ramucirumab monothérapie a démontré son efficacité sur la survie globale dans une étude internationale randomisée contre placebo en seconde ligne métastatique : survie médiane 5,2 (IQR 2,3-9,9) contre 3,8 mois (IQR 1,7-7,1) (HR 0,77 ; IC 95% 0,603-0,998 ; p=0,047) (Fuchs 2014). Cependant, le service médical rendu (SMR) est évalué par la Haute autorité de santé (HAS) comme insuffisant pour envisager un remboursement. Le ramucirumab a également montré en seconde ligne son efficacité en association au paclitaxel dans une étude randomisée de phase 3 versus paclitaxel monothérapie : survie médiane 9,6 contre 7,4 mois, p=0,017 (Wilke 2014). La HAS a donné un avis de SMR modéré (ASMR IV).

- Anti EGFr : après 3 études randomisées négatives, l'utilisation des anti EGFr n'est pas indiquée
  - L'étude EXPAND a évalué le cetuximab associé au 5FU-cisplatine (HR 1,00 ; IC 95% 0,87-1,17) (Lordick 2013). L'étude REAL 3 a évalué le panitumumab associé à l'EOX (épirubicine, oxaliplatine, xeloda) ; la survie globale avec l'anti EGFr était significativement inférieure à celle du groupe témoin (HR 1,4 ; IC 95% 1,1-1,8) (Wadell 2013). Dans ces études les mutations de RAS (K et N) n'ont pas été recherchées dans l'adénocarcinome de l'estomac.
  - Le lapatinib, inhibiteur de tyrosine kinase ciblant EGFr (HER1) et HER2, a été associé au XELOX en première ligne pour des tumeurs surexprimant HER2. La survie globale n'était pas différente dans les deux groupes (HR 0,9 ; IC 95% 0,7-1,1) (Hecht 2013).
- Inhibiteur de c-MET : les études non encore publiées présentées à l'ASCO en 2015 ne montrent pas de bénéfice en faveur d'un traitement par inhibiteur de c-MET (Cunningham 2015, Shah 2015, Malka 2015).

## 2.4. Indications thérapeutiques

### 2.4.1. Traitement des formes localisées

#### RÉFÉRENCES :

- Le dossier du malade doit être discuté en RCP avant tout traitement.
- Le traitement endoscopique (mucosectomie ou dissection sous muqueuse) peut être proposé en première intention lorsque le bilan initial montre un adénocarcinome intestinal bien ou moyennement différencié de stade I ou II de la classification de Paris **de moins de 3 cm de grand axe**. Le patient doit être pris en charge dans un centre endoscopique de référence (niveau 3). L'analyse de la pièce de résection permet de vérifier que le traitement endoscopique est curatif sur le plan carcinologique (**accord professionnel**). Il doit s'associer à l'éradication d'*Helicobacter pylori*.
- La chimiothérapie péri-opératoire doit être proposée à tous les malades de stade supérieur à IA quel que soit le type histologique (**recommandation : grade A**).
- La chimiothérapie peut être un schéma ECF (3 cures avant et 3 cures après la chirurgie) (**recommandation : grade B**) ou 5FU-cisplatine (2 à 3 cures avant et après la chirurgie) (**recommandation : grade B**).
- La résection chirurgicale (**recommandation : grade A**) et le curage ganglionnaire (**recommandation : grade B**) doivent être proposés selon les modalités décrites au § 2.4.1.
- Une radiochimiothérapie postopératoire doit être proposée (**recommandation :**

**grade B**) aux malades n'ayant pas eu, quelle qu'en soit la raison, de chimiothérapie préopératoire si la tumeur est de stade II ou III et que l'état général et nutritionnel le permet. Le cas des tumeurs T3N0 (stade IIA) doit être discuté car le risque de récurrence est plus faible que pour les tumeurs avec envahissement ganglionnaire.

## OPTIONS :

- La chimiothérapie périopératoire peut être ECX ou LV5FU2-cisplatine (**accord professionnel**). Si le LV5FU2-cisplatine remplace le 5FU-cisplatine, le nombre de cures est modifié : deux cures de 5FU-cisplatine correspondent à 4 cures de LV5FU2-cisplatine. La chimiothérapie peut associer LV5FU2 et oxaliplatine (FOLFOX) (**accord d'experts**).
- Une radiochimiothérapie doit être discutée au cas par cas pour les malades présentant un envahissement ganglionnaire N1 après un curage ganglionnaire D1 ou D2, selon l'état général et nutritionnel du malade, en prenant en compte son avis après information (**accord d'experts**). La radiochimiothérapie n'est pas recommandée chez les femmes avec un cancer à cellules indépendantes.
- La chimiothérapie par Fufol du protocole MacDonald (McDonald 2001) peut être remplacée par LV5FU2 (**accord professionnel**).
- Une chimiothérapie post-opératoire à base 5FU (LV5FU2) chez les patients non traités en pré-opératoire et présentant un envahissement ganglionnaire (**recommandation : grade B**). La durée proposée est de 6 mois (**accord d'experts**). La chimiothérapie peut associer LV5FU2 et oxaliplatine (FOLFOX) (**accord d'experts**).

## ESSAIS CLINIQUES :

FREGAT : une base de données nationale sur les cancers de l'estomac est ouverte aux inclusions avec pour objectif de collecter les informations de 15 000 patients ([www.fregat-database.org](http://www.fregat-database.org))

PRODIGE 36 GASTRICHIP : essai randomisé CHIP vs chirurgie seule dans les T3-4 et/ou N+ et/ou cyto péritonéale + ayant eu une CT péri-opératoire. Coordonnateur : O Glehen (Lyon)

### 2.4.1.1 Cas particuliers

#### 2.4.1.1.1 La linite

Le diagnostic de linite est macroscopique (paroi rigide épaisse blanchâtre) avec histologiquement des cellules indépendantes en bague à chaton au sein d'un stroma fibreux. L'extension est volontiers sous muqueuse dans la paroi gastrique, lymphophile et péritonéale mais rarement métastatique à distance. Il faut les distinguer des adénocarcinomes non linéaires à cellules indépendantes.

## RÉFÉRENCE

- Chirurgie : la gastrectomie doit être totale avec analyse extemporanée des tranches de section œsophagienne et duodénale (**accord d'experts**).
- Les indications de la chimiothérapie péri-opératoire adjuvante sont les mêmes, à stade égal, que pour les autres histologies.

## OPTION

Bilan pré-opératoire : réaliser une échoendoscopie pour préciser l'extension en surface ainsi que vers l'œsophage et le duodénum (**accord d'experts**).

## ESSAIS CLINIQUES

Observatoire FFCD d'une cohorte prospective de malades qui auraient un traitement palliatif ou adjuvant standardisé. Coordonnateur : M. Ducreux

FREGAT : une base de données nationale sur les cancers de l'estomac est ouverte aux inclusions avec pour objectif de collecter les informations de 15 000 patients ([www.fregat-database.org](http://www.fregat-database.org))

PRODIGE 19 : pour les adénocarcinomes à cellules indépendantes, randomisation entre chimiothérapie péri-opératoire ou chirurgie première. Le traitement de référence est la chimiothérapie péri-opératoire, la chirurgie première est le traitement expérimental. Coordonnateur : C Mariette (CHU Lille).

### 2.4.1.1.2 L'adénocarcinome avec surexpression de HER2

La surexpression de HER2 est un facteur de bon pronostic. Aucune étude randomisée de traitement péri-opératoire n'a validé l'utilisation d'une thérapie ciblée (trastuzumab) dans cette indication.

## 2.4.2. Traitement des formes localement évoluées et métastatiques

### 2.4.2.1 En première intention

## RÉFÉRENCES

Le choix de la chimiothérapie est fonction de l'âge, de l'état général et du statut HER de la tumeur. L'administration des schémas ayant l'AMM ou validés par des études de phase III doit être privilégiée. Peuvent donc être proposés en première intention :

- Cas des tumeurs avec surexpression de HER2 :
  - 5FU-cisplatine-trastuzumab (ou capecitabine-cisplatine-trastuzumab) si surexpression de HER2 (IHC 3+ / IHC 2+ et FISH+ ou SISH+), surveillance de la FEVG par échographie tous les 3 mois (Bang 2010) (**recommandation**)

**: grade B).**

- Tumeurs sans hyperexpression de HER2 :
  - ECF (**recommandation : grade A**). La capécitabine (Xéroda®) peut remplacer le 5FU en perfusion continue (Sumpter 2005) : protocole ECX (**recommandation : grade B**). L'oxaliplatine (protocole EOX) peut remplacer le cisplatine (**recommandation : grade B**).
  - DCF : la prescription de G-CSF est recommandée en raison de son hématotoxicité ; à réserver aux patients en bon état général (**recommandation : grade B**).
  - 5FU-cisplatine (**recommandation : grade B**)
  - Le FOLFIRI ou le FOLFOX peuvent être proposés hors essai après validation de l'indication en RCP (**recommandation : grade B**).

### OPTIONS :

- LV5FU2 (standard ou simplifié) chez les sujets âgés avec contre-indication aux autres schémas (**accord professionnel**)
- LV5FU2-cisplatine standard ou simplifié, à la place du 5FU-cisplatine sur 5 jours (**accord professionnel**)
- Le DCF modifié par fractionnement du docetaxel permet de diminuer la toxicité hématologique (**accord professionnel**)
- Docetaxel-capecitabine (**accord professionnel**)
- Docetaxel-oxaliplatine-5FU (DOF) (**accord professionnel**)
- Chimiothérapie associée à une résection chirurgicale: les meilleures indications seraient chez les patients en bon état général (classés ASA 1 ou 2), la résection
  - 1) incomplète de la tumeur gastrique en l'absence métastase,
  - 2) de métastase(s) d'un organe plein sans carcinose péritonéale,
  - 3) de carcinose localisée d'un adénocarcinome de type intestinal (non ADCI) (**accord professionnel**).

### ESSAIS CLINIQUES

FREGAT : une base de données nationale sur les cancers de l'estomac est ouverte aux inclusions avec pour objectif de collecter les informations de 15 000 patients ([www.fregat-database.org](http://www.fregat-database.org))

PRODIGE 36 GASTRICHIP : essai randomisé CHIP vs chirurgie seule dans les T3-4 et/ou N+ et/ou cyto péritonéale + ayant eu une CT péri-opératoire. Coordonnateur : O Glehen (Lyon)

SURGIGAST : essai randomisé de phase III CT contre CT + chirurgie dans le cancer gastrique métastatique. Coordonnateur : C Mariette (Lille)

### CAS PARTICULIERS

**L'adénocarcinome gastrique localement avancé non résécable.** Le diagnostic de non résécabilité doit être fait soit après une première laparotomie soit après bilan pré thérapeutique complet ou laparoscopie : chimiothérapie palliative de première ligne (ci-dessus) avec 2<sup>e</sup> look en cas de réponse objective (**accord d'experts**).

**En cas de carcinose péritonéale**, la péritonectomie avec chimio-hyperthermie intra péritonéale (CHIP) est à réserver aux centres experts. Cette procédure lourde et non encore standardisée est réservée à des malades sélectionnés en bon état général, chez qui la carcinose est macroscopiquement résécable (Glehen 2010) (**accord d'experts**).

**La résection des métastases hépatiques** et de la tumeur primitive si elle est en place doit être discutée au cas par cas en fonction de l'état général et de l'imagerie, qui doit comporter un scanner spiralé thoraco-abdominal. Elle ne doit être proposée que si 1) les arguments radiologiques permettent d'espérer qu'elle sera complète, 2) la maladie métastatique est contrôlée par la chimiothérapie (réponse ou stabilité) (**accord d'experts**).

**En cas de tumeur primitive symptomatique**, le traitement le plus efficace est la gastrectomie. En cas de contre-indication opératoire on peut proposer la radiothérapie ou le plasma argon pour les hémorragies et les prothèses pour les obstructions (**accord d'experts**).

**Cancers incomplètement réséqués non métastatiques (R1 ou R2)**. Discuter une radiothérapie ou une radiochimiothérapie si l'état général le permet (OMS < 3) sur des résidus macroscopiques clippés ou visibles sur le scanner postopératoire ou en fonction du compte rendu anatomopathologique pour les résidus microscopiques. L'étude rétrospective hollandaise suggère le bénéfice de la radiochimiothérapie postopératoire dans cette situation (Stiekema 2014) (**accord d'experts**)

#### 2.4.2.1 En deuxième ligne

Chez les patients en bon état général progressant après une première ligne de chimiothérapie un traitement de seconde ligne peut être discuté en RCP. Une méta-analyse récente montre qu'un traitement carcinologique en seconde ligne améliore la survie des patients (Lacovelli 2014). L'étude FFC0307 a montré la faisabilité d'une chimiothérapie de deuxième ligne par FOLFIRI ou ECX (épirubicine, cisplatine, Xeloda®) (Guimbaud 2014).

#### RÉFÉRENCES

- Docetaxel monothérapie (75 mg/m<sup>2</sup>/3 semaines) (**recommandation : grade B**) (Ford 2014)
- Irinotecan monothérapie (350 mg/m<sup>2</sup>/3sem) (**recommandation : grade B**) (ThussPatience 2011)
- Ramucirumab 8mg/Kg/2sem-paclitaxel 80 mg/m<sup>2</sup> J1,8,15 (**recommandation : grade B**) (Wilke 2014).

#### OPTIONS

- Le choix de la chimiothérapie se fera en fonction de l'âge et de l'état général du patient. Les schémas FOLFIRI, FOLFOX, l'association 5FU-mitomycine C, paclitaxel monothérapie peuvent être proposés (**accord d'experts**). Le principe est de choisir un traitement ne comportant pas les molécules utilisées en première ligne.
- Ramucirumab 8mg/kg/2sem (**recommandation : grade B**) (Fuchs 2014), cependant le service médical rendu a été évalué trop faible par la HAS pour envisager un remboursement en France.

## 2.5. Surveillance

Après chirurgie curative, dans deux grandes séries (Yoo 2000, Maehara 2000), le site de récurrence après résection R0 était locorégional dans 20 % des cas, péritonéal dans 34 % des cas, à distance dans 26 % des cas et multiple dans 20 % des cas. Peu de travaux ont été publiés sur la surveillance clinique, biologique et radiologique des patients traités pour un cancer de l'estomac. Aucune étude n'a démontré l'impact sur la survie d'un protocole de surveillance (études non randomisées). Ne doivent être surveillés que les malades éligibles à un traitement efficace de la récurrence (chirurgie, radiothérapie et/ou chimiothérapie).

### 2.5.1. Surveillance post-thérapeutique après traitement curatif

#### RÉFÉRENCE (accord d'experts) (Barocci 2015)

- Surveillance par un examen d'imagerie en coupe (sans précision de rythme) pendant une durée de 5 ans
- Si gastrectomie totale : vitamine B12 1mg IM/3 à 12 mois +/- folates
- Si splénectomie :
  - Vaccination par Prevenar 13 puis Pneumo 23 (si pas réalisée en préopératoire) avec rappel tous les 5 ans, Méningococcique A +C avec rappel tous les 3 ans.
  - Antibioprophylaxie par Oracilline® 1 comprimé à 1M UI matin et soir le plus longtemps possible et au moins 2 ans. Pas d'antibioprophylaxie recommandée pour les malades allergiques aux bêta-lactamines. Conseils classiques aux splénectomisés (antibioprophylaxie avant soins dentaires, consultation rapide en cas de fièvre, carte de splénectomisé ...)

#### OPTIONS (accord d'experts)

- Examen clinique tous les 6 mois pendant 5 ans puis une fois par an comportant la recherche de signes de récurrence potentielle et de signes de dénutrition qui peuvent imposer un avis spécialisé.
- Si splénectomie vaccination contre *Haemophilus influenzae* (si pas réalisée en préopératoire) avec rappel tous les 3 ans et contre la grippe tous les ans.
- Bilan biologique : la possibilité d'anémie post-gastrectomie totale justifie la surveillance de la numération formule une fois par an.
- Une échographie abdominale tous les 6 mois pendant 3 ans puis tous les ans et un cliché thoracique de face tous les ans pendant 3 ans. Ces 2 dernières propositions peuvent être remplacées par un scanner spiralé thoraco-abdominal tous les 6 mois pendant 3 ans puis surveillance clinique et échographie abdominale comme décrit ci-dessus.
- En cas de gastrectomie partielle la surveillance du moignon gastrique doit débuter 10 ans après la chirurgie et comporter une endoscopie digestive haute tous les 2 ans avec biopsies systématiques (**accord professionnel**)
- Surveillance des récurrences péri-anastomotiques (après gastrectomie totale) par échoendoscopie chez des malades sélectionnés à haut risque de récurrence

anastomotique (ex : marge envahie et traitée par radiothérapie).

### 2.5.2. Après traitement palliatif

Pas de recommandations de surveillance. Le suivi doit s'adapter aux signes cliniques.

## 2.6. Annexes

Modifié le : 27/10/2015

### 2.6.1. Tableau 1 : Classifications histologiques des adénocarcinomes gastriques

#### Classification OMS 2000 :

##### Type Histologique

- Adénocarcinome tubuleux
- Adénocarcinome papillaire
- Adénocarcinome mucineux (colloïde muqueux)
- Adénocarcinome à cellules indépendantes (cellules en bague à chaton)
- Carcinome adéno-squameux
- Carcinome épidermoïde
- Carcinome à petites cellules
- Carcinome indifférencié

##### Degré de différenciation

- Bien différencié
- Moyennement différencié
- Peu différencié

#### Classification de Lauren :

- Intestinal
- Diffus
- Mixte ou inclassable

### 2.6.2. Protocoles thérapeutiques (chimiothérapie - radiothérapie)

#### **5FU-cisplatine -trastuzumab**

Herceptin® (trastuzumab) 8mg/kg puis 6 mg/kg

5FU 800 mg/m<sup>2</sup> en perfusion continue de J1 à J5 sur diffuseur portable.

Cisplatine \_80 mg/m<sup>2</sup> en 1h à J2

Hydratation obligatoire avant et après le cisplatine

-pré-hydratation : 2 litres de glucosé à 5% + 4g NaCl/litre + 2g KCL/litre + 1g sulfate de magnésium/litre à passer en 4 heures

-post-hydratation : 2 litres de glucosé à 5% + 4g NaCl/litre + 2g KCL/litre+ 1 amp gluconate de calcium/litre à passer en 4 heures

Traitement reproduit tous les 21 jours.

### **Capecitabine-cisplatine-trastuzumab**

Herceptin® (trastuzumab) 8mg/kg puis 6 mg/kg

Capecitabine : 1000 mg/m<sup>2</sup> per os 2 fois par jour du soir de J1 au matin de J15

Cisplatine \_80 mg/m<sup>2</sup> en 1h à J2

Hydratation obligatoire avant et après le cisplatine

-pré-hydratation : 2 litres de glucosé à 5 % + 4g NaCl/L + 2g KCl/L + 1g sulfate de magnésium/L à passer en 4 heures

-post-hydratation : 2 litres de glucosé à 5 % + 4g NaCl/L + 2g KCl/L + 1 amp gluconate de calcium/L à passer en 4 heures

Traitement reproduit tous les 21 jours

### **ECF**

Épirubicine 50 mg/m<sup>2</sup> J1 en 15 minutes dans 45 ml de chlorure de sodium à 0,9 %.

Cisplatine 60 mg/m<sup>2</sup> J1 en 30 minutes dans 250 ml de chlorure de sodium à 0,9 %.

Hydratation obligatoire avant et après le cisplatine

-pré-hydratation : 1 litre de glucosé à 5 % + 4g NaCl + 2g KCl + 1g sulfate de

magnésium à passer en 3 heures

-post-hydratation : 1 litre de glucosé à 5 % + 4g NaCl + 2g KCl + 1 amp gluconate de calcium à passer en 3 heures

5FU 200 mg/m<sup>2</sup>/j en IV continu sur diffuseur portable pendant 20 semaines

Traitement reproduit tous les 21 jours.

### **ECC (ou ECX)**

Épirubicine 50 mg/m<sup>2</sup> J1 en 15 minutes dans 45 ml de chlorure de sodium à 0,9 %.

Cisplatine 60 mg/m<sup>2</sup> J1 en 30 minutes dans 250 ml de chlorure de sodium à 0,9 %.

Hydratation obligatoire avant et après le cisplatine

-pré-hydratation : 1 litre de glucosé à 5 % + 4g NaCl + 2g KCl + 1g sulfate de magnésium à passer en 3 heures

-post-hydratation : 1 litre de glucosé à 5 % + 4g NaCl + 2g KCl + 1 amp gluconate de calcium à passer en 3 heures

Capécitabine 625 mg/m<sup>2</sup> x 2 par jour per os de J2 à J21

Traitement reproduit tous les 21 jours.

### **EOX**

Épirubicine 50 mg/m<sup>2</sup> J1 en 15 minutes dans 45 ml de chlorure de sodium à 0,9 %.

Oxaliplatine 130 mg/m<sup>2</sup> J1 en 2 heures dans 500 ml de glucosé à 5 %

Capécitabine 625 mg/m<sup>2</sup> x 2 par jour per os de J2 à J15

Traitement reproduit tous les 21 jours.

### **EOF**

Épirubicine 50 mg/m<sup>2</sup> J1 en 15 minutes dans 45 ml de chlorure de sodium à 0,9 %.

Oxaliplatine 130 mg/m<sup>2</sup> J1 en 2 heures dans 500 ml de glucosé à 5 %

5FU 200 mg/m<sup>2</sup>/j en IV continu sur diffuseur portable pendant 20 semaines

Traitement reproduit tous les 21 jours.

### **DCF**

Docétaxel 75 mg/m<sup>2</sup> à J1 en 1 heure dans 20 ml de chlorure de sodium 0,9 %

Cisplatine 75 mg/m<sup>2</sup> à J1 en 30 minutes dans 250 ml de chlorure de sodium à 0,9 %.

Hydratation obligatoire avant et après le cisplatine

-pré-hydratation : 1 litre de glucosé à 5 % + 4g NaCl + 2g KCl + 1g sulfate de magnésium à passer en 3 heures

-post-hydratation : 1 litre de glucosé à 5 % + 4g NaCl + 2g KCl + 1 amp gluconate de calcium à passer en 3 heures

5FU 750 mg/m<sup>2</sup>/j en IV continu sur diffuseur portable de J1 à J5

Traitement reproduit tous les 21 jours.

### **DCF modifié**

Docétaxel 30 mg/m<sup>2</sup> à J1 et J8 en 1 heure dans 20 ml de chlorure de sodium 0,9 %

Cisplatine 60 mg/m<sup>2</sup> à J1 en 30 minutes dans 250 ml de chlorure de sodium à 0,9 %

Hydratation obligatoire avant et après le cisplatine

-pré-hydratation : 1 litre de glucosé à 5 % + 4g NaCl + 2g KCl + 1g sulfate de magnésium à passer en 3 heures

-post-hydratation : 1 litre de glucosé à 5 % + 4g NaCl + 2g KCl + 1 amp gluconate de calcium à passer en 3 heures

5FU 200 mg/m<sup>2</sup>/j en IV continu sur de J1 à J 21

Traitement reproduit tous les 21 jours.

### **DCF modifié J1-J1 14jours**

À J1 :

Docétaxel 40 mg/m<sup>2</sup> à J1 en 1 heure dans 20 ml de chlorure de sodium 0,9 %

Acide folinique 400 mg/m<sup>2</sup> en 2 heures dans 250 ml de G5 %.

Rincer puis 5FU 400 mg/m<sup>2</sup> en 10 minutes dans 100 ml de G5 % .

5FU 1000 mg/m<sup>2</sup> en perfusion continue sur 21h.

À J2 : 5FU 1000 mg/m<sup>2</sup> en perfusion continue sur 24h

À J3

Cisplatine 40 mg/m<sup>2</sup> à J1 en 30 minutes dans 250 ml de chlorure de sodium à 0,9 %

Hydratation obligatoire avant et après le cisplatine

-pré-hydratation : 1 litre de glucosé à 5 % + 4g NaCl + 2g KCl + 1g sulfate de magnésium à passer en 3 heures

-post-hydratation : 1 litre de glucosé à 5 % + 4g NaCl + 2g KCl + 1 amp gluconate de calcium à passer en 3 heures

Traitement tous les 14 jours

## **DX**

Docétaxel 30 mg/m<sup>2</sup> à J1 et J8 en 1 heure dans 20 ml de chlorure de sodium 0,9 %

Capecitabine (Xeloda®) 800 mg/m<sup>2</sup> 2 fois par jour (soit 1600 mg/m<sup>2</sup>/24h) pendant 14 jours

Traitement reproduit tous les 21 jours.

## **Docetaxel, Oxaliplatine, Capecitabine (TEX)**

Docetaxel 35 mg/m<sup>2</sup> à J1

Oxaliplatine 70 mg/m<sup>2</sup> à J1

Capecitabine 800 mg/m<sup>2</sup> 2 fois par jour de J1 à J 14

Traitement reproduit tous les 21 jours

## **Docetaxel, Oxaliplatine, 5FU (TEF, van Cutsem 2015)**

Docetaxel 50 mg/m<sup>2</sup> J1

Oxaliplatine 85 mg/m<sup>2</sup> J1

5 Fluorouracile 2400 mg/m<sup>2</sup> sur 46h

Ac Folinique 400 mg/m<sup>2</sup> J1

J1-J1 14 jours

### **Docetaxel monothérapie**

Docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> à J1

Traitement reproduit tous les 21 jours.

### **Paclitaxel**

Paclitaxel 80 mg/m<sup>2</sup> à J1, J8, J15

Traitement reproduit tous les 28 jours.

### **LV5FU2**

Acide folinique 200 mg/m<sup>2</sup> (ou acide l-folinique 100 mg/m<sup>2</sup>) en 2 heures dans 250 ml de G5 % à J1.

Rincer puis 5FU 400 mg/m<sup>2</sup> en 10 minutes dans 100 ml de G5 % à J1.

5FU 1200 mg/m<sup>2</sup> en perfusion continue de 44 heures sur diffuseur portable.

A J2, clamber le diffuseur de H24 à H26 pour passer l'acide folinique et le 5FU comme à J1.

Traitement reproduit tous les 14 jours.

### **LV5FU2 simplifié :**

Acide folinique 400 mg/m<sup>2</sup> (ou l-folinique 200 mg/m<sup>2</sup>) en 2 h dans 250 ml G 5 %.

Rincer puis 5 FU 400 mg/m<sup>2</sup> en 10 min dans 100 ml de G 5 %

puis 5 FU 2400 mg/m<sup>2</sup> en perfusion continue de 46 h dans G 5 % sur diffuseur portable.

Traitement reproduit tous les 14 jours.

### **LV5FU2-cisplatine**

Cisplatine 50 mg/m<sup>2</sup> à J1 en 30 minutes dans 250 ml de chlorure de sodium à 0,9 %

Hydratation obligatoire avant et après le cisplatine

-pré-hydratation : 1 litre de glucosé à 5 % + 4g NaCl + 2g KCl + 1g sulfate de magnésium à passer en 3 heures

-post-hydratation : 1 litre de glucosé à 5 % + 4g NaCl + 2g KCl + 1 amp gluconate de calcium à passer en 3 heures

Acide folinique 200 mg/m<sup>2</sup> (ou acide l-folinique 100 mg/m<sup>2</sup>) en 2 h dans 250 ml de G 5 % à J1.

Rincer puis 5FU 400 mg/m<sup>2</sup> en 10 minutes dans 100 ml de G 5 % à J1.

5FU 1200 mg/m<sup>2</sup> en perfusion continue de 44 heures sur diffuseur portable.

A J2, clamber le diffuseur de H24 à H26 pour passer l'acide folinique et le 5FU comme à J1.

Traitement reproduit tous les 14 jours.

### **5FU-cisplatine**

5FU 800 mg/m<sup>2</sup>/j en perfusion continue de J1 à J5 sur diffuseur portable.

Cisplatine 100 mg/m<sup>2</sup> en 1h à J2

Hydratation obligatoire avant et après le cisplatine

-pré-hydratation : 2 litres de glucosé à 5 % + 4g NaCl/L + 2g KCl/L + 1g sulfate de magnésium/litre à passer en 4 heures

-post-hydratation : 2 litres de glucosé à 5 % + 4g NaCl/L + 2g KCl/L + 1 amp gluconate de calcium/litre à passer en 4 heures

Traitement reproduit tous les 28 jours.

### **FOLFOX 4**

Oxaliplatine 85 mg/m<sup>2</sup> en 2 h dans 250 ml de G 5 % en Y de l'acide folinique à J1 +

LV5FU2

Traitement reproduit tous les 14 jours.

### **FOLFIRI**

Irinotécan 180 mg/m<sup>2</sup> en perfusion de 90 min dans 250 ml de G5 % en Y de l'acide folinique à J1

+ LV5FU2 simplifié :

acide folinique 400 mg/m<sup>2</sup> (ou l-folinique 200 mg/m<sup>2</sup>) en 2 h dans 250 ml G 5 %.

Rincer puis 5FU 400 mg/m<sup>2</sup> en 10 min dans 100 ml de G 5 %

puis 5FU 2 400 mg/m<sup>2</sup> en perfusion continue de 46 h dans G 5 % sur diffuseur portable.

Traitement reproduit tous les 14 jours.

### **LV5FU2 simplifié + mitomycine C**

Mitomycine C 7 mg/m<sup>2</sup> en 15 min en 15 minutes à J1 + LV5FU2 simplifié

Traitement reproduit tous les 28 jours pour la mitomycine C, tous les 14 jours pour le LV5FU2 simplifié.

### **Radiochimiothérapie post-opératoire**

FUFOL faible : 5FU 425 mg/m<sup>2</sup> + acide folinique 20 mg/m<sup>2</sup>/j de J1 à J5

Puis 45 Gy (1,8 Gy/j) associés à 2 cycles de FUFOL faible modifié (5FU 400 mg/m<sup>2</sup>/j

et acide folinique 20 mg/m<sup>2</sup>/j) pendant les 4 premiers et les 3 derniers jours de la radiothérapie.

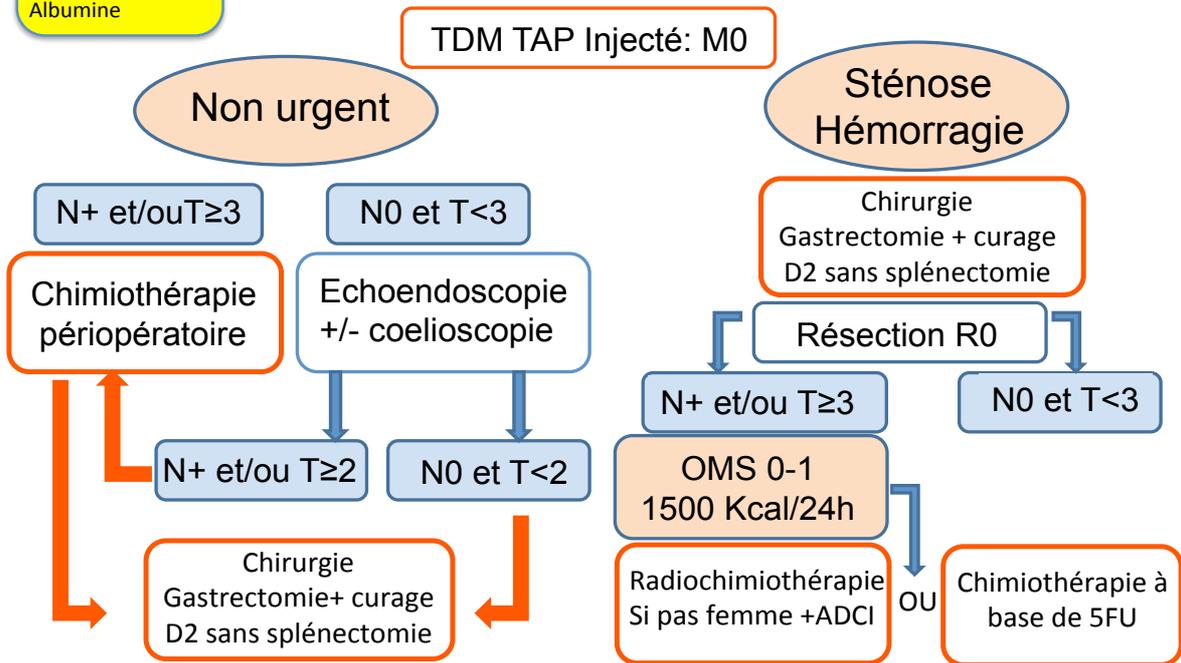
Un mois après la fin de la radiochimiothérapie : 2 cycles de FUFOL faible standard espacés d'un mois.

Les 5 cycles de FUFOL peuvent être remplacés par 9 cures de LV5FU2.



**OMS**  
 Perte de poids  
 ECG +/- Echo cœur  
 NFS, TP, TCA  
 Albumine

## Adénocarcinome gastrique non linitique Chez un patient patient opérable



La valeur du T sur le TDM est une estimation qui en cas de doute justifie la réalisation d'une echoendoscopie pour préciser le stade du bilan pré-thérapeutique

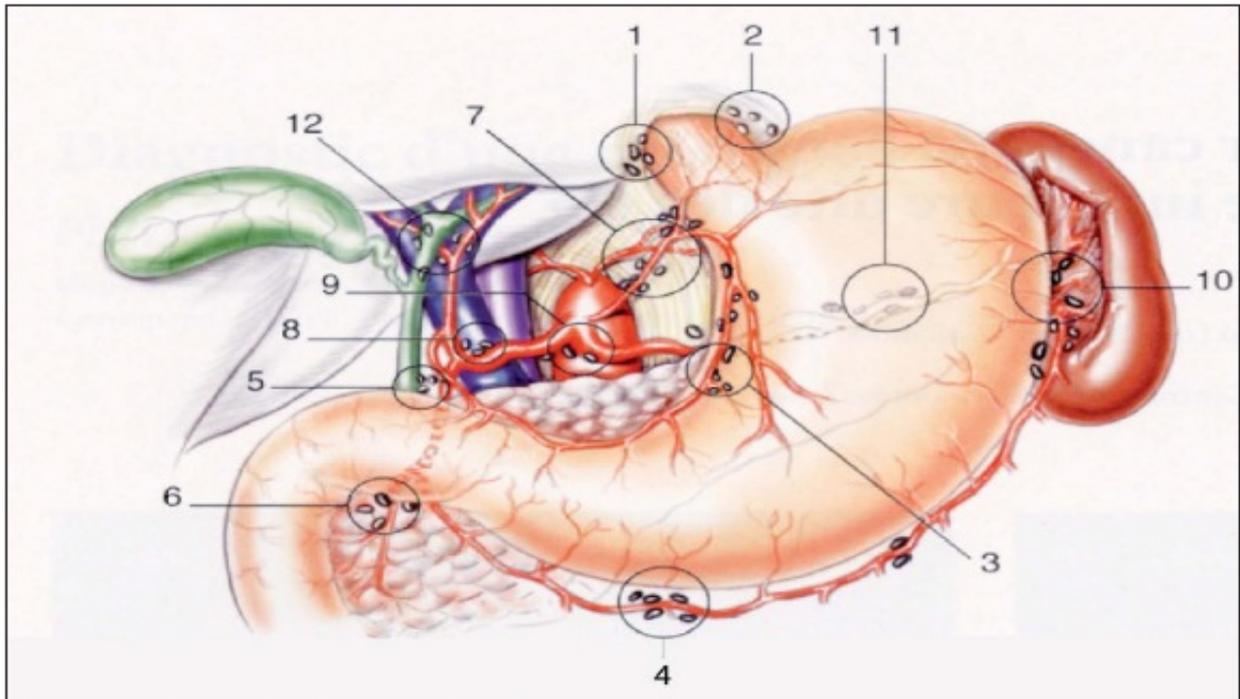


Figure 2. Schéma du drainage lymphatique de l'estomac

Première région : groupe 1 : para-cardial droit - groupe 2 : para-cardial gauche - groupe 3 : groupe petite courbure gastrique - groupe 4 : grande courbure gastrique- groupe 5 : artère pylorique - groupe 6 : artère gastro-épipléique droite  
 Deuxième région : groupe 7 : artère coronaire stomacique - groupe 8 : artère hépatique commune - groupe 9 : tronc coeliaque droit et gauche - groupe 10 : hile splénique - groupe 11 : artère splénique.  
 Troisième région : groupe 12 : pédicule hépatique - groupe 13 : pré et rétro-pancréatique - groupe 14 : artère mésentérique supérieure - groupe 15 : artère colicamédia - groupe 16 : latéro-aortiques droit et gauche.

Type de gastrectomie	D1*	D2*	D3*
Proximale	Groupes 1 à 4	Groupes 1 à 4 et 7 à 11	Groupes 1 à 4 et 7 à 16**
Distale subtotal	Groupes 3 à 6	Groupes 3 à 9	Groupes 1 à 16
Totale	Groupes 1 à 6	Groupes 1 à 11	Groupes 1 à 16

\* Groupes ganglionnaires à réséquer \*\* incluant les ganglions médiastinaux inférieurs.

## BIBLIOGRAPHIE

Al-Batran SE, Hartmann JT, Probst S, Schmalenberg H, Hollerbach S, Hofheinz R et al. Phase III trial in metastatic gastroesophageal adenocarcinoma with fluorouracil, leucovorin plus either oxaliplatin or cisplatin: a study of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie. *J Clin Oncol*. 2008;26:1435-42

Andriulli A, Recchia S, De Angelis C, Mazzucco D, Berti E, Arrigoni A et al. Endoscopic evaluation of patients with biopsy negative gastric linitis plastica. *Gastrointest Endosc* 1990; 36: 611-4

Baiocchi GL, D'Ugo D, Coit D, Hardwick R, Kassab P, Nashimoto A et al. Follow-up after gastrectomy for cancer: the Charter Scaligero consensus conference. *Gastric Cancer* 2015. DOI 10.1007/s10120-015-0513-0

Bajetta E, Floriani I, Di Bartolomeo M, Labianca R, Falcone A, Di Costanzo F et al. Randomized trial on adjuvant treatment with FOLFIRI followed by docetaxel and cisplatin versus 5 fluorouracil and folonic acid for radically resected gastric cancer. *Ann Oncol* 2014;25:1373-8

Bang CS, Baik GT, Shin IS, Kim JB, Suk KT, Yoon JH et al. *Helicobacter pylori* eradication for prevention of metachronous recurrence after endoscopic resection of early gastric cancer. *J Korean Med Sci* 2015;30:749-56

Bang Y-J, Van Cutsem E, Feyereislova A, Chung HC, Shen L, Sawaki A et al. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA) : a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2010;376:687-97

Bang Y, Kim YW, Yang H, Chung HC, Park Y, Lee K et al. Adjuvant capecitabine and oxaliplatin for gastric cancer after D2 gastrectomy (CLASSIC): a phase 3 open-label, randomized controlled trial. *Lancet* 2012;379:315-21

Binder-Foucard F, Rasamimanana Cerf N, Belot A, Bossard N. Estimation nationale de l'incidence et de la mortalité par cancer en France entre 1980 et 2012. Etude à partir des registres des cancers du réseau Francim. Partie 1- Tumeurs solides. Synthèse. Saint Maurice (Fra) : Institut de veille sanitaire ; 2013. 6 p. URL : <http://www.invs.sante.fr>

Boku N, Yamamoto S, Fukuda H, Shirao K, Doi T, Sawaki A et al. Gastrointestinal Oncology Study Group of the Japan Clinical Oncology Group. Fluorouracil versus combination of irinotecan plus cisplatin versus S-1 in metastatic gastric cancer: a randomised phase 3 study. *Lancet Oncol*. 2009 ;10:1063-9.

Bouché O, Raoul JF, 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;22:4319-28

Brenner H, Arndt V, Stürmer T, Stegmaier C, Ziegler H, Dhom G. Individual and joint contribution of family history and Helicobacter pylori infection to the risk of gastric carcinoma. *Cancer* 2000;88:274-9

Chen CY, Hsu JS, Wu DC, Kang WY, Hsieh JS, Jaw TS et al. Gastric cancer: preoperative local staging with 3D multi-detector row CT--correlation with surgical and histopathologic results. *Radiology*. 2007;242:472-82

Cunningham D, Allum W, Stenning S, Thompson J, Van de Velde C, Nicholson M et al. Perioperative Chemotherapy versus Surgery Alone for Resectable Gastroesophageal Cancer *N Engl J Med* 2006; 355:11-20

Cunningham D, Starling N, Rao S, Iveson T, Nicolson M, Coxon F et al. Upper Gastrointestinal Clinical Studies Group of the National Cancer Research Institute of the United Kingdom. Capecitabine and oxaliplatin for advanced esophagogastric cancer. *N Engl J Med*. 2008;358:36-46

Cunningham D, Tebbutt NC, Davidenko I, Murad AM, Al Batran SE, Ilson DH et al. Phase III, randomized, double-blind, multicenter, placebo controlled trial of rilotumumab plus epirubicin, cisplatin and capecitabine (ECX) as first-line therapy in patients with advanced MET-positive gastric or gastroesophageal junction cancer: RILOMET-1 study. *J Clin Oncol* 2015;33 (suppl; abstr 4000)

Curran D, Pozzo C, Zaluski J, Dank M, Barone C, Valvere V et al. Quality of life of palliative chemotherapy naive patients with advanced adenocarcinoma of the stomach or esophagogastric junction treated with irinotecan combined with 5-fluorouracil and folinic acid: results of a randomised phase III trial. *Qual Life Res*. 2009 ;18:853-61

Cuschieri A, Weeden S, Fielding J, Bancewicz J, Craven J, Joypaul V 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: 1522-30

Dahan L, Atlan D, Bouche O, Mitry E, Ries P, Artru P et al. Postoperative radiochemotherapy after surgical resection of adenocarcinoma of the stomach: can we reduce the toxic effects of Mac Donald regimen by using LV5FU2 ? *Gastroenterol Clin Biol* 2005; 29:11-5

Dank M, Zaluski J, Barone C, Valvere V, Yalcin S, Peschel C et al. Randomized phase III study comparing irinotecan combined with 5-fluorouracil and folinic acid to cisplatin combined with 5-fluorouracil in chemotherapy naive patients with advanced adenocarcinoma of the stomach or esophagogastric junction. *Ann Oncol*. 2008;19:1450-7

Ford HE, Marshall A, Bridgewater JA, Janowitz T, Coxon FY et al. Docetaxel versus active symptom control for refractory oesophagogastric adenocarcinoma (COUGAR-02): an open-label, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2014;15:78-86

Fuchs CS, Tomasek J, Yang CJ, Dumitru F, Passalacqua R, Goswami C et al. Ramucirumab monotherapy for previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (REGARD): an international, randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2014;383:31-9

The GASTRIC Group. Benefit of adjuvant chemotherapy for resectable gastric cancer. A meta-analysis. *JAMA* 2010;303: 1729-37.

Glehen O, Gilly FN, Arvieux C, Corte E, Boutitie F, Mansvelt B, et al. Peritoneal carcinomatosis from gastric cancer: a multi-institutional study of 159 patients treated by cytoreductive surgery combined with perioperative intraperitoneal chemotherapy. *Ann Surg Oncol* 2010;17:2370-7

Guimbaud R, Louvet C, Ries P, Ychou M, Maillard E, André T et al. Prospective, randomized, multicenter, phase III study of fluorouracil, leucovorin, and irinotecan versus epirubicin, cisplatin, and capecitabine in advanced gastric adenocarcinoma: a French intergroup (Fédération Francophone de Cancérologie Digestive, Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer and Groupe Coopérateur Multidisciplinaire en Oncologie) study. *J Clin Oncol* 2014;32:3520-6

Hartgrink HH, Van de Velde CJH, Putter H, Bonenkamp JJ, Klein Kranenbarg E, Songun I 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: 2069-77.

Hecht JR, Bang YJ, Qin S, Chung HC, Xu JM, Park JO, et al. Lapatinib in combination with capecitabine plus oxaliplatin (CapeOx) in HER2-positive advanced or metastatic gastric, esophageal, or gastroesophageal adenocarcinoma (AC): the TRIO-013/LOGIC Trial. *J Clin Oncol* 2013;31: suppl;abstr LBA4001

Hironaka S, Ueda S, Yasui H, Nishina T, Tsuda M, Tsumura T et al. Randomized, open-label, phase III study comparing irinotecan with paclitaxel in patients with advanced gastric cancer without severe peritoneal metastasis after failure of prior combination chemotherapy using fluoropyrimidine plus platinum: WJOG 4007 trial. *J Clin Oncol* 2013;31:4438-44

[http:// www.e-cancer.fr/soins/recommandations/cancers-digestifs](http://www.e-cancer.fr/soins/recommandations/cancers-digestifs)

<http://www.invs.sante.fr/applicationsd/cancers/projections2010>

[http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-08/oral\\_impact-13\\_juillet\\_2010\\_2642\\_avis.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-08/oral_impact-13_juillet_2010_2642_avis.pdf)

Huang YY, Yang Q, Zhou SW, Wei Y, Chen YX, Xie DR et al. Postoperative chemoradiotherapy versus postoperative chemotherapy for completely resected gastric cancer with D2 lymphadenectomy : A meta-analysis. *PLoS ONE* 2013 ;8 :e68939

Hundahl SA, Macdonald JS, Benedetti J, Fitzsimmons T; Southwest Oncology Group and the Gastric Intergroup. Surgical treatment variation in prospective, randomized trial of chemoradiotherapy in gastric cancer: the effect of under treatment. *Ann Surg Oncol* 2002;9: 278-86.

Kang YK, Kang WK, Shin DB, Chen J, Xiong J, Wang J et al. Capecitabine/cisplatin versus 5-fluorouracil/cisplatin as first-line therapy in patients with advanced gastric cancer: a randomised phase III noninferiority trial. *Ann Oncol.* 2009;20:666-73.

Kim S, Lim DH, Lee J, Ki Kang W, MacDonald JS, Park CH, et al. An observational study suggesting clinical benefit for adjuvant postoperative chemoradiation in a population of over 500 cases after gastric resection with D2 nodal dissection for adenocarcinoma of the stomach. In *J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 63: 1279-85.

Kumano S, Murakami T, Kim T, Hori M, Iannaccone R, Nakata S et al. T staging of gastric cancer: role of multi-detector row CT. *Radiology*. 2005;237: 961-6.

Lacovelli R, Pietrantonio F, Farcomeni A, Maggi C, Palazzo A, Ricchini F, de Braud F, Di Bartolomeo. Chemotherapy or targeted therapy as second line treatment of advanced gastric cancer. A systematic review and meta-analysis of published studies. *PLoS ONE* 2014 ;9(9) :e108940.doi :10.1371/journal.pone.0108940

Lewis FR, Mellinger JD, Hayashi A, Lorelli D, Monaghan KG, Carneiro F et al. Prophylactic total gastrectomy for familial gastric cancer. *Surgery* 2001;130:612-7

Lordick F, Kang YK, Salman P, Oh SC, Bdoky G, Kurteva G, et al. Capecitabine and cisplatin with or without cetuximab for patients with previously untreated advanced gastric cancer (EXPAND): a randomized, open-label phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013;14:490-99

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: 725-33

Maehara Y, Hasuda S, Koga T, Tokunaga E, Kakeji Y, Sugimachi K. Postoperative outcome and sites of recurrence in patients following curative resection of gastric cancer. *Br J Surg* 2000 ;87 :353-7

Malka D, Castan F, Francois E, Bouche O, Bennouna J, Ghiringhelli F et al. FOLFOX alone or combined to rilotumumab or panitumumab as first-line treatment in patients with advanced gastroesophageal adenocarcinoma: an open-label, randomized phase II trial (PRODIGE 17 ACCORD 20 MEGA). *J Clin Oncol* 2015;33(suppl;abstr 4013)

Mariette C, Bruyere E, Messenger M, Pichot-Delahaye V, Paye F, Dumont F et al. Palliative resection for advanced gastric and junctional adenocarcinoma : which patients will benefit from surgery ? *Ann Surg Oncol* 2013 ;20 :1240-9

Mitry E, Taieb J, Artru P, Boige V, Vaillant JN, Clavero-Fabri MC 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: 765-9

Okines AF, Norman AR, McCloud P, Kang YK, Cunningham D. Meta-analysis of the REAL-2 and ML17032 trials: evaluating capecitabine-based combination chemotherapy and infused 5-fluorouracil-based combination chemotherapy for the treatment of advanced oesophago-gastric cancer. *Ann Oncol*. 2009;20:1529-34.

Ohtsu A, Shah MA, Van Cutsem E, Rha SY, Sawaki A, Park SR, et al. Bevacizumab in combination with chemotherapy as first-line therapy in advanced gastric cancer: a randomized, double-blind, placebo controlled phase III study. *J Clin Oncol* 2011;29:3968-76

Ross P, Nicholson M, Cunningham D, Valle J, Seymour M, Harper P 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

Rougier Ph, Ducreux M, Majhoubi M, Pignon JP, Belleqih S, Oliviera 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; 30: 1263-9

Rüschoff J, Dietel M, Baretton G, Arbogast S, Walch A, Monges G et al. HER2 diagnostics in gastric cancer- guideline validation and development of standardized immunohistochemical testing. *Virchows Arch* 2010; 457:299-307

Shah MA, Janjigian YY, Stoller RG, Shibata S, Kemeny M, Krishnamurthi SS, Su YB et al. Randomized multicenter phase II of modified docetaxel, cisplatin, fluoroucil (mDCF) versus DCF plus growth factor support in patients with metastatic gastric adenocarcinoma: a study of the US gastric cancer consortium. *J Clin Oncol* 2015;33 doi/10.1200/JCO.2015.60.7465

Shah MA, Bang YJ, Lordick F, Tabernero J, Chen M, Hack SP et al. MET gastric: a phase III study of onartuzumab plus mFOLFOX6 in patients with metastatic HER2-negative and MET-positive adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction. *J Clin Oncol* 2015;33 (suppl; abstr 4012)

Smalley SR, Gunderson L, Tepper J, Martenson JA, Minsky B, Willet C et al. Gastric surgical adjuvant radiotherapy consensus report: rationale and treatment implantation. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 2002; 52:283-93

Smalley SR, Benedetti JK, Haller DG, Hundahl SA, Estes NC, Ajani JA, et al. Updated analysis of SWOG-directed Intergroup 0116: A phase III trial of adjuvant radiochemotherapy versus observation after curative gastric cancer resection. *J Clin Oncol* 2012;30:2327-33

Songun I, Putter H, Kranenberg EM, Sasako M, van de Velde CJ. Surgical treatment of gastric cancer : 15-year follow-up results of the randomised nationwide Dutch DID2 trial. *Lancet Oncology* 2010 ;11 :439-49

Stahl M, Walz MK, Stuschke M, Lehmann N, Meyer HJ, Riera-Knorrenschild J et al. Phase III comparison of preoperative chemotherapy compared with chemoradiotherapy in patients with locally advanced adenocarcinoma of the esophagogastric junction. *J Clin Oncol* 2009;27:851-6

Stiekema J, Trip AK, Jansen EPM, Boot H, Cats A, Pons OB et al. The prognostic significance of an R1 resection in gastric cancer patients treated with adjuvant chemoradiotherapy. *Ann Surg Oncol* 2014;21:1107-14

Sumpter K, Harper-Wynne C, Cunningham D et al. Report of two protocol planned interim analyses in a randomised multicentre phase III study comparing capecitabine with fluorouracil and oxaliplatin with cisplatin in patients with advanced oesophagogastric cancer receiving ECF. *Br J Cancer*. 2005;92:1976-83.

Talley NJ. Is time to screen and treat H Pylori to prevent gastric cancer? Lancet 2008; 372 :350-1

Tebutt NC, Cummins MM, Sourjina T, Strickland A, Van Hazel G, Ganju V et al. Randomised, non comparative phase II study of weekly docetaxel with cisplatin and 5 fluorouracil or with capecitabine in oesophagogastric cancer : the AGITG ATTAX trial. Br J Cancer 2010;102: 475-81

Thuss-Patience PC, Kretschmar A, Repp M, Kingreen D, Henneser D, Micheel S 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

Thuss-Patience PC, Kretschmar A, Bichev D, Deist T, Hinke A, Breithaupt K et al. Survival advantage for irinotecan versus best supportive care as second-line chemotherapy in gastric cancer- A randomised phase III study of the Arbeitsgemeinschaft internistische onkologie (AIO). Eur J Cancer 2011;47:2306-14

Valentini V, Cellini F, Minsky BD, Mattiucci GC, Balducci M, D'Agostino G et al. Survival after radiotherapy in gastric cancer: systematic review and meta-analysis. Radiother Oncol. 2009;92:176-83

van Cutsem E, Moiseyenko VM, Tjulandin S 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;24:4991-7

van Cutsem E, Boni C, Tabernero J, Massuti B, Middleton G, Dane F et al. Docetaxel plus oxaliplatin with or without fluorouracil or capecitabine in metastatic or locally recurrent gastric cancer: a randomized phase II study. Ann Oncol 2015;26:149-56

van der Post RS, Vogelaar IP, Carneiro F, Guilford P, Huntsman D, Hoogerbrugge N, et al. Hereditary diffuse gastric cancer: updated clinical guidelines with an emphasis on germline CDH1 mutation carriers. J Med Genet. 2015;52:361-74.

Waddell T, Chau I, Cunningham D, Gonzalez D, kines AFC, Wotherspoon A, et al. Epirubicin, oxaliplatin, and capecitabine with or without panitumumab for patients with previously untreated advanced oesophagogastric cancer (REAL3): a randomized, open label phase 3 trial. Lancet Oncol 2013;14:481-89

Wang J, Xu R, Li J, Bai Y, Liu T, Jiao S et al. Randomized multicenter phase III study of a modified docetaxel and cisplatin plus fluorouracil regimen compared with cisplatin and fluorouracil as first-line therapy for advanced or locally recurrent gastric cancer. Gastric cancer 2015, jan 21 Epub ahead of print

Waters JS, Norman A, Cunningham D, Scarffe JH, Webb A, Harper P et al. Long-term survival after Epirubicin, Cisplatin and Fluorouracil for gastric cancer: results of a randomized trial. Br J Cancer 1999; 80: 269-72

Webb A, Cunningham D, Scarffe JH, Harper P, Norman A, Joffe JK 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

Wilke H, K Muro, Van Cutsem E, Oh SC, Bodoky G, Shimada Y, et al. Ramucirumab plus paclitaxel versus placebo plus paclitaxel in patients with previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (RAINBOW): a double-blind, randomized phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2014;15:1224-35

Ychou M, Boige V, Pignon JP., Conroy T., Bouché O., Lebreton G et al. Perioperative chemotherapy compared with surgery alone for resectable gastroesophageal adenocarcinoma: An FNCLCC and FFCD multicenter phase III trial. *J Clin Oncol* 2011;29:1715-21

Yoo CH, Noh SH, Shin DW, Choi SH, Min JS. Recurrence following curative resection for gastric carcinoma. *Br J Surg* 2000 ;87 :236-42