

Le Thésaurus est un travail collaboratif sous égide de 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 de Radiothérapie Oncologique (SFRO), de la Société Française d'Endoscopie Digestive (SFED) et de la Société Nationale Française de Gastroentérologie (SNFGE).

Chapitre : 2

Cancer de l'estomac

Date de cette version :
10/10/2017

Date de dernière mise à jour à vérifier sur www.snfge.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.



GROUPE DE TRAVAIL : P. MICHEL coordonnateur (Rouen), B. BUECHER (Paris), N. CHAPELLE (Nantes), O. DUBREUIL (Paris), J. MEILLEROUX (Toulouse), V. GRANGER (Grenoble), N. FARES (Toulouse), A. BAUMANN (Nancy), L. BENHAIM (Villejuif), C. LEFORT (Lyon), D. PEZET (Clermont-Ferrand), V. VENDRELY (Bordeaux), A. ZAANAN (Paris)

RELECTURE : A. ADENIS (Montpellier), T. APARICIO (Paris), O. BOUCHE (Reims), C. CAPELLE (Boulogne-sur-Mer), M. CHARLET du RIEU (Toulouse), M. CHAUVENET (Lyon), F. EL HAJBI (Lille), C. de la FOUCHARDIERE (Lyon), O. FAVRE (Saint-Denis de la Réunion), N. HESS (Montauban), M.-H. LAVERRIERE (Grenoble), J.-Y. MABRUT (Lyon), P. MAINGON (Paris), S. MANFREDI (Dijon), P. MARIANI (Paris), W. MINA (Troyes), L. MOSSER (Rodez), G. PIESEN (Lille), Y. RANCHOUP (Grenoble), A. RAYNAUD-CRAYSSAC (Biarritz), C. SENDEL (Grenoble), E. SOBKENG (Château-Thierry)

Comment citer ce chapitre ? P. Michel, B. Buecher, N. Chapelle, O. Dubreuil, J. Meilleroux, V. Granger, N. Fares, A. Baumann, L. Benhaim, C. Lefort, D. Pezet, V. Vendrely, A. Zaanani « Cancer de l'estomac » *Thésaurus National de Cancérologie Digestive*, octobre 2017, en ligne [<http://www.tncd.org>]

2.1. INTRODUCTION

Au niveau mondial, le cancer gastrique est le 4^e cancer le plus fréquent chez l'homme, le 5^e chez la femme, et la 3^e cause de mortalité par cancer chez l'homme, la 5^e chez la femme. En France, la diminution de l'incidence des cancers gastrique est possiblement parvenue à un plateau puisque le nombre de nouveaux cas était de 6550 en 2012 et de 6585 en 2015 (Données FRANCIM, Chapelle 2016). La moitié des cas est diagnostiquée après 75 ans (Binder-Foucard 2013). L'incidence du cancer gastrique hors jonction œso-gastrique diminue régulièrement d'environ 1,5%/an (Chapelle 2016). Cette diminution est liée à un meilleur contrôle des facteurs de risque, au premier rang desquels l'éradication d'*Helicobacter Pylori* qui diminue de moitié le risque de cancer gastrique (Rokkas 2017). Les autres facteurs de risque de l'adénocarcinome gastrique sont la gastrite atrophique auto-immune (maladie de Biermer, OR 2,18 (IC95% 1,94-2,45)) et à un moindre degré l'hérédité, l'origine ethnique, la consommation d'alcool et de tabac, et l'infection à EBV (Talley, 2008, Murphy 2015, Lui 2014). L'antécédent de gastrectomie partielle ancienne (plus de 10 ans) représente un risque de cancer.

Le cancer gastrique est classiquement divisé en cancer du cardia (ou de la jonction œso-gastrique) et non-cardia (cancers dits « distaux »). Bien que classés dans le même groupe pour la Classification Internationale des Maladies (CIM-10), ces deux entités se distinguent par des facteurs de risque, des caractéristiques histopathologiques, des tendances épidémiologiques, des modalités thérapeutiques et un pronostic bien distincts (Anderson 2015, Bass 2014). Dans ce chapitre, ne seront traités que les adénocarcinomes gastriques, hors jonction œso-gastrique (non cardia/distaux), qui représentent environ 75% des adénocarcinomes

gastriques.(Colquhoun 2015) Les cancers de la jonction œso-gastrique seront traités plus spécifiquement dans le chapitre Œsophage du TNCD.

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. Les autres types histologiques (tumeur stromale, lymphome, tumeur endocrine) sont traités dans des chapitres spécifiques.

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 Juillet 2017 par le moteur de recherche PubMed en utilisant les mots-clés « *gastric cancer* », « *gastric cancer incidence* », « *early gastric cancer* », « *gastric cancer chemotherapy* », « *gastric cancer surgical treatment* ». Ont été intégrés 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* ».

2.1.1. Classification UICC 2016 (8^{ème} édition)

Modifications de la classification par rapport à la dernière version

Modifications	Détails des modifications	Niveau de preuve
Anatomie-Site primitif	Frontière anatomique œsophage/estomac : - les tumeurs de la jonction œso-gastrique (JOG) avec un épicode centré situé à moins de 2 cm de la limite proximale gastrique sont à traiter comme un cancer de l'œsophage, - les tumeurs de la JOG dont l'épicentre est à plus de 2 cm de la limite proximale gastrique sont à traiter comme un cancer gastrique, -de même pour les tumeurs du cardia n'envahissant pas la JOG	III
Définition du statut N	Subdivision du statut N3 en N3a et N3b	II
Stade pronostique selon l'AJCC	Stades pTNM : T4aN2 et T4bN0 sont classés en stade IIIA	II

T : Tis : Tumeur intra-épithéliale sans invasion de la *lamina propria*, dysplasie de haut grade

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 envahissant la séreuse ou les organes adjacents

T4a : Tumeur envahissant la séreuse (péritoine viscéral)

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

L'envahissement de l'œsophage ou du duodénum n'est pas considéré comme l'envahissement d'un organe adjacent.

N : Nx : ganglions non évaluables

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

N1 : 1 à 2 ganglions régionaux métastatiques

N2 : 3 à 6 ganglions régionaux métastatiques

N3 : 7 ou plus ganglions régionaux métastatiques

N3 a : 7 à 15 ganglions régionaux métastatiques

N3b : 16 ou plus ganglions régionaux métastatiques

M : M0 : pas de métastase

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

Stades pTNM

Stade 0	Tis	N0	M0
Stade IA	T1	N0	M0
Stade IB	T1	N1	M0
	T2	N0	M0
Stade IIA	T1	N2	M0
	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
Stade IIB	T1	N3a	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1	M0
	T4a	N0	M0
Stade IIIA	T2	N3a	M0
	T3	N2	M0
	T4a	N1, N2	M0
	T4b	N0	M0
Stade IIIB	T1	N3b	M0
	T2	N3b	M0
	T3	N3a	M0
	T4a	N3a	M0
	T4b	N1, N2	M0
Stade IIIC	T3	N3b	M0
	T4a	N3b	M0
	T4b	N3a, N3b	M0
Stade IV	Tout T	Tout N	M1

2.1.2. Classifications histologiques

Classification de Lauren

- Intestinal
- Diffus (incluant les carcinomes à cellules isolées)
- Mixte (approximativement 50% de chaque type)

Classification OMS 2010

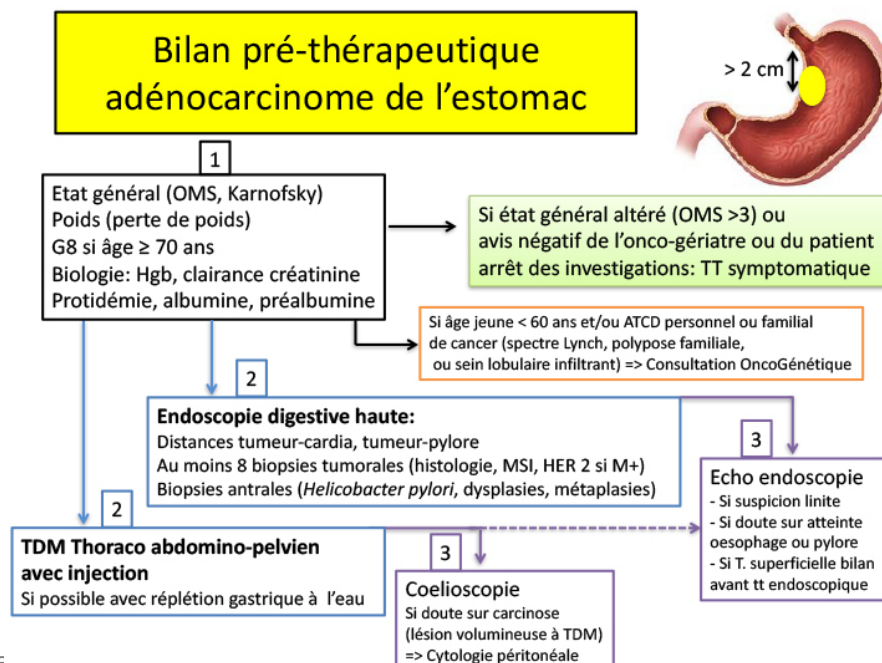
- Adénocarcinome
 - Adénocarcinome tubuleux
 - Adénocarcinome papillaire
 - Adénocarcinome mucineux (>50 % colloïde muqueux)
 - Adénocarcinome à cellules indépendantes (>50 % de cellules en bague à chaton ou isolées)
- Carcinome adéno-squameux
- Carcinome avec stroma lymphoïde (médullaire)
- Carcinome hépatoïde
- Carcinome épidermoïde
- Carcinome indifférencié
- Carcinome neuroendocrine

Degré de différenciation

- G1 : Bien différencié
- G2 : Moyennement différencié
- G3 : Peu différencié
- Gx : pas évaluable
- Non applicable

2.2. EXPLORATIONS PRE-THERAPEUTIQUES (Algorithme 1)

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



2.2.1. Bilan d'extension

Références

- Endoscopie œsogastrique : il est nécessaire de réaliser
 - o 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, mais également pour la recherche d'une surexpression de HER2 en immunohistochimie (IHC). Les données récentes incitent à demander systématiquement le statut MSI (instabilité microsatellite) en raison de l'impact possible sur le traitement péri opératoire (**accord d'experts**) (Smyth 2017).
 - o Dans la forme linitique les biopsies endoscopiques ont une sensibilité de seulement 50% (Andriulli 1990). En cas de suspicion de linite avec biopsies standard négatives, des biopsies en puits pour atteindre la sous muqueuse, une macrobiopsie à l'anse ou une ponction sous écho-endoscopie peuvent être proposées. 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.
 - o 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.
 - o Les mesures de distance de la tumeur par rapport au cardia et au pylore (**accord d'experts**).
- Scanner thoraco-abdomino-pelvien avec injection de produit de contraste : 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 :
 - o en cas de suspicion de linite avec hypertrophie des plis gastriques sans histologie positive (**recommandation : grade C**) ;
 - o pour évaluer l'extension des lésions sur l'œsophage, le pylore et le duodénum en cas de linite ;
 - o pour évaluer les tumeurs superficielles afin de déterminer les indications de traitement endoscopique par mucosectomie ou dissection sous muqueuse ;
 - o pour déterminer l'infiltration pariétale et ganglionnaire d'une tumeur toutes les fois que le malade est un candidat à un traitement néoadjuvant (**accord d'experts**). Elle permet la réalisation de ponction ganglionnaire ou d'ascite lorsque celle-ci est susceptible de modifier la stratégie thérapeutique. Cette échoendoscopie ne doit pas retarder la prise en charge, dans le cas

contraire une chimiothérapie pré-opératoire 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 résécabilité est douteuse sur le scanner, ou de type diffus, pour diagnostiquer une carcinose péritonéale limitée ou de petites métastases hépatiques périphériques (**recommandation : grade C**). Une cytologie péritonéale positive est un facteur de mauvais pronostic avec une diminution de la survie globale (HR 3,46 IC 95% 2,77-4,31, $p < 0,0001$) (Jamel 2017)
- Échographie abdominale : Elle n'est pas 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 mais peut aider au diagnostic de lésions non caractéristiques au scanner, en particulier hépatiques (**recommandation : grade C**)
- 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

Evaluation

- 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, albuminémie et préalbuminémie)
- cardiologique (ECG, échocardiographie ou scintigraphie cardiaque), 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

Les deux principales formes héréditaires de cancers gastriques connues

correspondent au syndrome de Lynch (type intestinal le plus souvent) et aux formes héréditaires des cancers gastriques de type diffus associées aux mutations du gène *CDH1*.

- Le syndrome de Lynch doit être évoqué en cas de diagnostic à un âge jeune, inférieur à 60 ans, et/ou en cas d'antécédent personnel ou familial (≥ 1 apparenté au 1^{er} degré) de cancer du spectre du syndrome de Lynch : côlon/rectum ; endomètre ; ovaire ; bassinet/uretère ; voies biliaires ; pancréas. Dans ces situations, une étude tumorale est indiquée chaque fois qu'elle est possible. En effet, la mise en évidence d'une instabilité des microsatellites et/ou d'une perte d'expression des protéines MMR témoigne d'une défaillance d'un système de réparation des mésappariements de l'ADN (on parle de phénotype dMMR, déficient MMR) qui renforce la présomption clinique de syndrome de Lynch et constitue une indication théorique formelle de consultation de génétique oncologique et d'étude moléculaire à la recherche d'une mutation constitutionnelle des gènes MMR (MLH1, MSH2, MSH6, PMS2).
- Les formes héréditaires des cancers gastriques de type diffus (CGD) ont été définies arbitrairement par un consortium international (International Gastric Cancer Linkage Consortium, IGCLC) de la façon suivante :
 - ≥ 2 cas de CGD chez des apparentés au 1^{er} ou au 2nd degré dont au moins 1 cas est diagnostiqué à un âge < 50 ans, ou
 - ≥ 3 cas de CGD chez des apparentés au 1^{er} ou au 2nd degré quels que soient les âges au diagnostic. Environ 40% des cas validant ces critères de définition s'expliquent par une mutation constitutionnelle du gène *CDH1* qui code pour la molécule d'adhésion E-Cadhérine. Les mutations constitutionnelles de ce gène sont également associées à une augmentation significative du risque de carcinome mammaire de type lobulaire infiltrant (CLI) chez les femmes et à un faible risque de fentes labio-palatines de telle sorte que les indications d'étude du gène *CDH1*, récemment actualisées, sont les suivantes (Van der Post 2016):
 - ≥ 2 cas de cancers gastriques chez des apparentés au 1^{er} ou au 2nd degré, dont au moins 1 correspond à un type diffus prouvé histologiquement, quels que soient les âges au diagnostic.
 - ≥ 1 cas de CGD diagnostiqué à un âge < 40 ans
 - Association chez 1 individu ou chez 2 apparentés d'un CGD et d'un CLI, dont au moins 1 cas est diagnostiqué à un âge < 50 ans.
 - CGD diagnostiqué dans un contexte d'antécédent personnel et/ou familial de fente labiale ou palatine.
 - Lésions diffuses d'adénocarcinome intra-épithélial à type de foyers ou d'extensions pagétoïdes de cellules en bague à chaton (signet ring cells).
 - L'étude du gène *CDH1* est également proposée actuellement aux femmes atteintes d'un CLI bilatéral ou en présence d'au moins de 2 cas de CLI diagnostiqués à des âges < 50 ans.
- Des mutations d'autres gènes ont été identifiées dans le cadre de formes héréditaires de CGD non expliquées par une mutation du gène *CDH1*. En,

particulier, une mutation du gène CTNNA1 qui code pour l'alpha-caténine est en cause dans de rares familles (Hansford 2015).

- Le cancer gastrique fait également partie du spectre d'autres syndromes de prédisposition héréditaires aux cancers qui doivent être systématiquement évoqués lorsque le diagnostic n'est pas déjà établi : polyposes adénomateuses colorectales (liées à APC ou à MUTYH) ; polypose juvénile (liée à SMAD4 ou à BMPR1A) ; syndrome de Peutz-Jeghers (gène STK11/LKB1) ; maladie de Cowden (gène PTEN) ; syndrome de Li-Fraumeni (gène TP53). La forme héréditaire d'adénocarcinomes gastriques de type intestinal avec polypose fundique glandulokystique dysplasique (Gastric adenocarcinoma and Proximal polyposis of the stomach, GAPPS syndrome) est une entité rare, à transmission autosomique dominante, récemment mise sur le compte d'une mutation de l'exon 1B du gène APC (Worthley 2012; Li 2016).

Il est important de noter que la reconnaissance de ces différentes formes génétiques est essentielle en raison des enjeux à la fois pour les « cas index » (modalités de prise en charge et de dépistage spécifiques) et pour leurs apparentés (possibilité de réaliser des tests moléculaires ciblés afin d'identifier les personnes à risque).

La recherche d'une infection à *Helicobacter pylori* suivie, le cas échéant, d'un traitement d'éradication dont l'efficacité doit être systématiquement contrôlée, est recommandée chez tous les sujets avec forme héréditaire de cancer gastrique.

La recherche d'une infection à *Helicobacter pylori* est également recommandée, en dehors des formes héréditaires, chez les apparentés au 1er degré des patients atteints de formes « sporadiques » chez lesquels il existe une augmentation démontrée du risque de cancer gastrique (Brenner 2000). Cette recherche doit être proposée le plus tôt possible. Les modalités dépendent de l'âge des intéressés :

Références

L'INCa et la HAS recommandent :

- Pour les sujets asymptomatiques de moins de 45 une sérologie *Helicobacter pylori*.
- Pour les sujets de plus de 45 ans une endoscopie digestive haute avec biopsies. (https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2775406/fr/infection-par-helicobacter-pylori-chez-l-adulte-la-has-precise-les-actes-de-diagnostic-et-les-modalites-de-traitement)

Option

- La recherche d'une infection à *Hp* par test respiratoire pour les patients de moins de 45 ans asymptomatiques.

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. Etendue de l'exérèse

Références

- Pour les cancers de l'antré non linitiques 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). C'est la seule indication potentielle de splénectomie
- 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 les 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 (adénocarcinome à cellules indépendantes)
- Pour les cancers localement évolués, lorsque la résection est 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. Les résultats de l'étude

FLOT3, suggèrent un intérêt à la résection des métastases non progressives sous chimiothérapie (recommandation, grade C) (al Batran 2017). Si le malade est laparotomisé (ou en cas de laparoscopie diagnostique) un prélèvement anatomopathologique est indispensable pour les métastases non résécables. Les métastases ovariennes doivent être réséquées si une gastrectomie est réalisée (accord d'experts).

- La résection d'une carcinose péritonéale associée à une chimiothérapie hyperthermique intra péritonéale (CHIP) est indiquée en cas d'adénocarcinome de type intestinal avec un index péritonéal inférieur à 7 (Coccolini 2015)
- 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. Etendue du curage

Références

Le curage D2 sans splénectomie (D1+ curage coélique, 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 (Harting 2004, Songun 2010).

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

- L'analyse extemporanée des marges chirurgicales impose des prélèvements sur la totalité de la circonférence gastrique, duodénale ou œsophagienne et doivent être orientés par le chirurgien.
- Études des marges proximales, distales et radiaires : la méthode de mesure des marges, proximale et distale, doit être homogène pour un même centre et précisée dans le compte rendu (mm ou cm). Les marges radiaires intéressent surtout la distance entre tumeur et tissu adipeux non péritonisé (ligament gastro-splénique, gastro-hépatique ou gastro-colique), elles sont analysées microscopiquement après repérage à l'encre de Chine de la limite de résection. Elles doivent être indiquées par le chirurgien.
- Étude du curage ganglionnaire : au moins 15 ganglions doivent être analysés dans un curage qu'il soit de type D1 ou D2.

- 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 (type de résection, localisation et taille tumorale)
- Le type histologique selon la classification de Lauren et/ou OMS
- Le grade de différenciation
- L'extension pariétale et ganglionnaire (nombre de ganglions envahis/nombre de ganglions analysés), la classification T et N
- La mesure des marges de résection proximale, distale et radiaire permettant de qualifier l'exérèse de R0, R1 ou R2 avec l'aide du compte rendu opératoire
- L'existence d'embolies vasculaires, lymphatiques ou veineux, ou d'engainements périnerveux
- La réponse à un éventuel traitement néo-adjuvant

Items complémentaires indispensables à la prise en charge thérapeutique

- Phénotype MMR : MSI ou MSS détecté par IHC et/ou biologie moléculaire (en situation de maladie localisée comme métastatique)
- La recherche d'une surexpression de HER2 par IHC +/- hybridation in situ systématique en cas de situation métastatique. 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.
-

2.3.2. Traitements endoscopiques

2.3.2.1. Traitement endoscopique du cancer superficiel de l'estomac

- La méta analyse des études rétrospectives asiatiques montre sur 2070 patients une absence de différence significative de survie globale entre les patients opérés et les patients traités par endoscopie (OR 1,18 IC95% 0,76-1,82). En faveur de la résection endoscopique une durée d'hospitalisation plus courte et un taux de complication plus faible avec un risque relatif (RR) de 0,41 (IC 95% 0,22-0,76). En défaveur de la résection endoscopique par rapport à la chirurgie un risque de récurrence et de cancer métachrone plus important avec un RR de 5,23 (IC95% 2,43-11,27) et 5,22 (IC95% 2,40-11,34) respectivement (Meng

2016). Le niveau de preuve reste faible en raison de l'absence d'étude randomisée.

- En France, moins de 7% des cancers gastriques sont diagnostiqués au stade de cancer superficiel. Malgré l'amélioration des matériels d'endoscopie, la proportion de cancers gastriques diagnostiqués au stade superficiel n'augmente pas au cours du temps. En population, moins de 5% des cancers superficiels sont réséqués par voie endoscopique. (Chapelle 2016b) Ces patients doivent être adressés dans un centre de référence (niveau 3) pour la réalisation de ces examens par un endoscopiste expert, formé préalablement sur modèle animal.
- Deux techniques peuvent être proposées en alternative à la chirurgie : la mucosectomie endoscopique et la dissection sous muqueuse. Comparativement à la mucosectomie, la dissection sous muqueuse est associée à : un meilleur taux de résection en bloc (92% versus 52% [OR] 9,69, (95%CI 7,74–12,13), un meilleur taux de résection R0 : (91 % versus. 54 %, P < 0,001), une diminution du taux de récurrence (4% vs. 15%; p=0,02), au détriment d'un temps de procédure augmenté et d'un léger sur-risque de perforation, sans recours à la chirurgie (Facciorusso 2014, Pimentel-Nunes 2014).
- Le traitement endoscopique s'applique préférentiellement aux adénocarcinomes de type intestinal ; il comporte une évaluation macroscopique de la tumeur (classification de Paris), de son extension en surface (chromoendoscopie avec coloration à l'indigo carmin avec zoom et/ou chromoendoscopie virtuelle avec ou sans zoom) et en profondeur (échoendoscopie). La résection doit être réalisée en monobloc avec des marges de sécurité (marges latérales et en profondeur saines au minimum 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 (Japanese Gastric Cancer Association 2017), 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 ou de type diffus, si le cancer est limité à la muqueuse, non ulcéré et ≤ 2 cm la résection est curative dans la majorité des cas, mais la gastrectomie doit être discutée en RCP.
 - 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. La non infériorité du traitement endoscopique par rapport au traitement chirurgical est démontrée par une large étude comparative rétrospective et une méta-analyse des études rétrospectives (**recommandation : grade C**) (Pyo 2016, Meng 2016).

Après traitement endoscopique d'un cancer superficiel, la première endoscopie de surveillance doit être programmée 3 à 6 mois après la résection, puis l'endoscopie est renouvelée annuellement en raison du risque de cancer métachrone. Ces endoscopies sont réalisées en chromoendoscopie avec coloration à l'indigo ou en chromoendoscopie virtuelle avec ou sans zoom. 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 résécables est une **RÉFÉRENCE (recommandation : grade A)**. L'efficacité de cette stratégie est démontrée par deux études randomisées de chimiothérapie péri-opératoires versus chirurgie seule (Cunningham 2006, Ychou 2011). Les chimiothérapies utilisées étaient, l'association épirubicine-cisplatine-5FluoroUracile (5FU) dans le protocole ECF et l'association 5FU-cisplatine. La survie sans maladie et la survie globale étaient significativement allongées par la chimiothérapie péri-opératoire (survie globale à 5 ans de 23% et 24% dans le bras chirurgie versus 36% et 38 % dans le bras chimiothérapie). Le bénéfice semble s'appliquer à toutes les tranches d'âge et d'état général, aux 2 sexes, et à toutes les localisations. La majorité des patients inclus dans ces deux études avait des stades avancés (T3-T4 57 %, N+ 66 à 71 %). Une étude rétrospective de l'AGEO suggère que le remplacement du 5FU-cisplatine par le FOLFOX est une alternative (Mary 2016). L'étude récente comparant l'ECF selon les modalités publiées dans l'étude initiale à l'association 5 FU, Oxaliplatine, Docétaxel (FLOT, 4 cures) pré et postopératoire montre une supériorité du schéma FLOT sur la réponse histologique complète (16% versus 6%), la survie sans récurrence (30 versus 18 mois) et la survie globale (50 versus 35 mois soit 45% versus 36% de survie à 5 ans, dans une population de patients avec tumeur avancée (81% de T 3/T4, 80% N+) et dont 25% avait plus de 70 ans (Al Batran 2017). L'analyse des sous-groupes suggère le bénéfice pour les petites tumeurs, les tumeurs sans envahissement ganglionnaire et les tumeurs à cellules indépendantes (Al Batran 2017). Dans l'étude FLOT, la chirurgie était réalisée selon les standards de qualité actuelle (curage D2). L'ajout d'un anti-angiogénique n'améliore pas les performances de la chimiothérapie par ECF (Cunningham 2017).
- 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 chimiothérapie postopératoire pour les patients non traités en préopératoire a démontré son efficacité. 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'irinotécan puis le docétaxel 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). Un essai randomisé comparant XELOX contre surveillance a montré 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, Al Batran 2017).
- La chimio-hyperthermie intra-péritonéale (CHIP) per-opératoire 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 seule sans chimiothérapie en 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 (TOPGEAR, ICORG 10-14).
- La radiochimiothérapie postopératoire, pour les patients non prétraités en pré-opératoire, a montré son efficacité 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 de sous-groupes de l'étude de MacDonald suggère que la radiochimiothérapie postopératoire n'est pas efficace chez les femmes et les sujets avec une 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). Dans l'étude CRITICS, les patients étaient randomisés après la chimiothérapie préopératoire par ECX ou EOX et chirurgie entre un groupe chimiothérapie postopératoire ou radiochimiothérapie postopératoire. Cette étude internationale, montrait une absence de différence entre les deux groupes (Verheij 2016). 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 SFRO a publié des recommandations sur la technique de radiothérapie (Créange 2016).

2.3.4. Chimiothérapies palliatives : principaux protocoles

2.3.4.1. si la tumeur a une surexpression de HER 2

- L'étude de phase III ToGA a montré que l'association 5FU (ou capécitabine) - cisplatine-trastuzumab, (Herceptin®, inhibiteur de HER2) augmentait la survie globale par rapport à la chimiothérapie seule (5FU (ou capécitabine) -cisplatine) avec 13,8 contre 11,1 mois (HR 0,74 ; IC 95 % : 0,60-0,91 ; p=0,0046) (Bang 2010) (**recommandation : grade B**). Le bénéfice est plus important quand la tumeur exprime fortement HER2 en IHC (IHC 3+) ou en hybridation in situ (FISH+ et IHC 2+). Trois études rétrospectives de faibles effectifs ont évalué le remplacement du cisplatine par l'oxaliplatine. Les résultats ne semblent pas altérer l'efficacité (Ryu 2015, Soularue 2015, Gong 2016) (**recommandation : niveau C**). Le trastuzumab est cardiotoxique, la surveillance de la fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) par une échographie ou une scintigraphie tous les 3 mois est recommandée par l'ANSM (**accord d'experts**). (http://ansm.sante.fr/content/download/103487/1311363/version/1/file/DHPC_Herceptin_28-03-2017.pdf)
- Le pertuzumab associé au trastuzumab et à la chimiothérapie n'a pas montré d'efficacité supérieure au traitement trastuzumab plus chimiothérapie dans une étude de phase III (Tabernero 2017).
- Le lapatinib, un inhibiteur tyrosine kinase anti HER1 et HER2, n'a pas montré en phase III son efficacité en association avec la chimiothérapie en première ou deuxième ligne de traitement (Hecht 2016)

2.3.4.2. si la tumeur n'a pas de surexpression de HER 2

- L'ECF, associant épirubicine, cisplatine et 5FU continu est un schéma de référence (Webb 1997, Waters 1999). Le bénéfice en survie médiane est de 3 mois par rapport à l'association 5-FU-adriamycine-methotrexate (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 capécitabine. 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 capécitabine 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). Attention si la capécitabine est utilisée il faut contre indiquer l'utilisation des inhibiteurs de la pompe à protons qui semblent diminuer l'efficacité de la chimiothérapie orale (Chu 2017).
- L'association docétaxel-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 docétaxel permet de diminuer la toxicité hématologique (Shah 2015, Wang 2015). Une phase II randomisée plaide plus en faveur de l'association docétaxel-oxaliplatine-5FU (TFOX ou TEF) que de l'association docétaxel-oxaliplatine ou docétaxel-oxaliplatine-capécitabine (van Cutsem 2015).

- 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 capécitabine peut remplacer le 5 FU en association avec le cisplatine (Kang 2009). La méta-analyse des données individuelles de deux essais randomisés montre une différence significative en faveur de la capécitabine par rapport au 5 FU (Okines 2009).
- L'oxaliplatine en association au 5-FU continu sur 24 heures (FLO) n'a pas montré d'efficacité supérieure au cisplatine-5FU dans une étude de phase III. Le profil de toxicité était en faveur de l'oxaliplatine (vomissements, fonction rénale, asthénie) sauf pour la neurotoxicité. L'analyse du sous-groupe des patients de plus de 65 ans montrait une supériorité du bras contenant l'oxaliplatine, en termes de taux de réponse, de temps jusqu'à échec du traitement (TTF) et de survie sans progression (Al-Batran 2008).
- Le FOLFIRI testé dans l'essai de phase II randomisée FFCD 9803 (FOLFIRI versus LV5FU2-cisplatine versus 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'irinotécan (Boku 2009, Dank 2008). La qualité de vie pendant la chimiothérapie est significativement moins détériorée avec l'irinotécan 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'irinotécan n'a pas l'AMM dans cette indication. En seconde ligne, l'irinotécan 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/m² 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 survie globale à 5,2 versus 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 : Le ramucirumab a montré une efficacité dans deux études de phase III en deuxième ligne thérapeutique. En monothérapie versus placebo, il a démontré son efficacité sur la survie globale avec une survie globale médiane de 5,2 contre 3,8 mois (HR 0,77 ; IC 95% 0,603-0,998 ; p=0,047) (Fuchs 2014). Le ramucirumab a également montré son efficacité en association au paclitaxel versus paclitaxel monothérapie avec une survie globale médiane de 9,6 contre 7,4 mois, p=0,017 (Wilke 2014). Cependant, le service médical rendu (SMR) évalué par la Haute autorité de santé (HAS) a été considéré comme insuffisant pour envisager un remboursement en sus de la valeur du Groupe Homogène de Séjour (GHS) de chimiothérapie. Le

bevacizumab associé 5FU-cisplatine n'a pas montré de bénéfice sur la survie globale en première ligne métastatique (Ohtsu 2011). Une étude asiatique a montré l'efficacité d'un inhibiteur de tyrosine kinase anti VEGFr (Apatinib) en phase III (Li 2016).

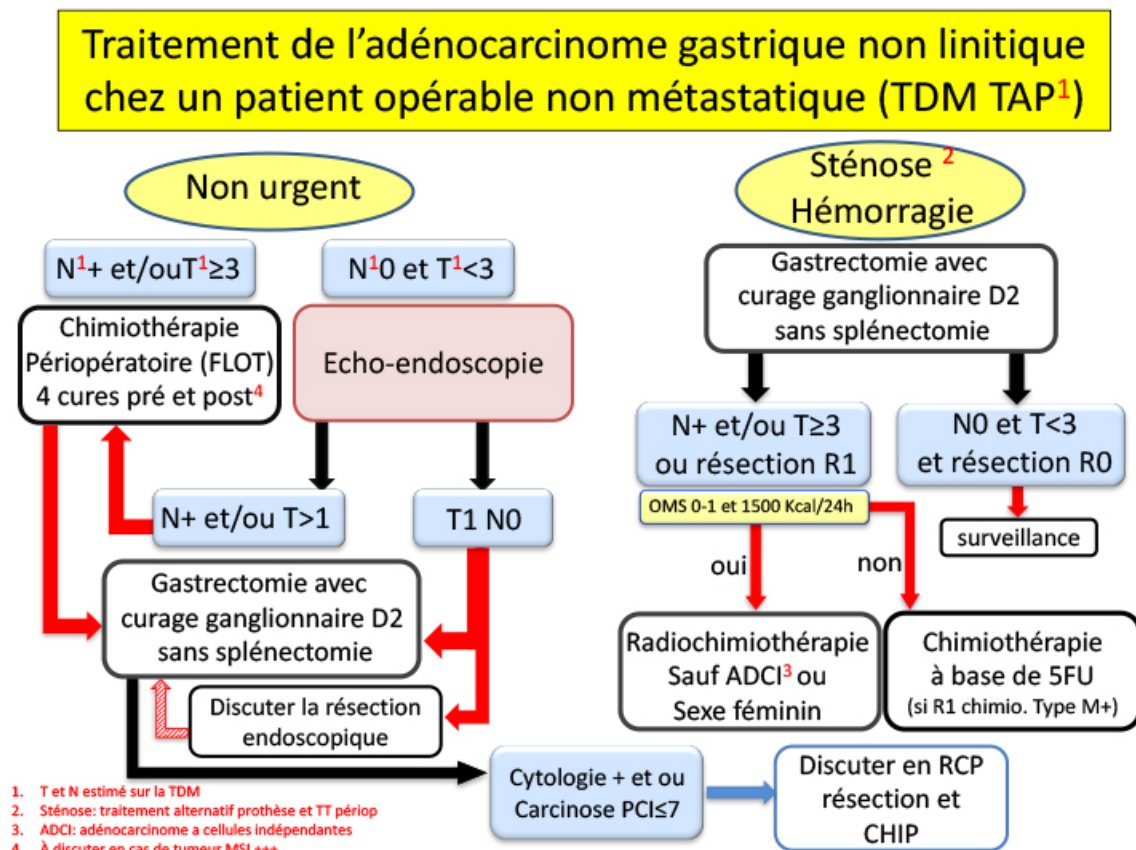
- Anti EGFr : après 3 études randomisées négatives, l'utilisation des anti EGFr n'est pas indiquée (Lordick 2013, Wadell 2013). Dans ces études les mutations de RAS n'ont pas été recherchées dans l'adénocarcinome de l'estomac.
- Inhibiteur de c-MET : les études ne montrent pas de bénéfice en faveur d'un traitement par inhibiteur de c-MET (Cunningham 2015, Shah 2017, Malka 2015).

2.3.4.3. immunothérapie

- Le nivolumab (anti PD1) a été évalué dans l'étude asiatique ATTRACTION 02. Chez des patients progressant après deux lignes de chimiothérapie, le traitement était randomisé entre nivolumab et placebo. La durée médiane de survie globale était respectivement de 5,32 et 4,14 mois (HR 0,61 IC95% 0,50-0,75) démontrant une différence statistiquement significative en faveur de l'anti PD1 (Boku 2017).
- Le pembrolizumab (anti PD1) a été évalué dans 3 cohortes non randomisées. Les résultats montrent des résultats encourageant en première ligne (Wainberg 2017).

2.4. INDICATIONS THERAPEUTIQUES

2.4.1. Traitement des formes localisées (Algorithme 2)



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** ou sans limite de taille si la lésion est non ulcérée, bien différenciée et intramuqueuse.
- 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**). Le caractère curatif doit être validé en RCP. Si le caractère curatif ne peut être affirmé, la chirurgie doit être discutée au cas par cas, la société européenne d'endoscopie (ESGE) ayant recommandé un retraitement ou une surveillance pour les lésions purement intra muqueuses sans critères péjoratifs (bien différenciées non ulcérées), en cas de marges latérales positives ou de résection en piece meal.
- 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 seule exception à discuter est le cas des tumeurs MSI+ (cf options) (**accord d'experts**).
- La chimiothérapie de référence est 4 cures de FLOT pré et postopératoire (Docétaxel, Oxaliplatine, Ac folinique et 5FU continu sur 24h) (**recommandation : grade A**).
- 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. Elle n'est pas recommandée chez les femmes et les sujets avec cancer à cellules indépendantes.

Options

- En cas de contre-indication au docétaxel, la chimiothérapie périopératoire peut être ECF (3 cures pré et postopératoire) ou 5FU- cisplatine (2 cures pré et post opératoire) (**recommandation, grade B**). Les protocoles ECX ou LV5FU2- cisplatine peuvent remplacer les schémas originaux (**accord professionnel**). Si le LV5FU2-cisplatine remplace le 5FU-cisplatine, le nombre de cures est modifié : deux cures de 5FU-cispatine correspondent à 4 cures de LV5FU2- cisplatine. La chimiothérapie peut associer LV5FU2 et oxaliplatine (FOLFOX) (Mary 2016) (**accord d'experts**).
- Une radiochimiothérapie postopératoire doit être discutée au cas par cas pour les malades non traités en préopératoire, 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 et chez les sujets avec un cancer à cellules indépendantes. La chimiothérapie par FUFOL du protocole MacDonald (McDonald 2001) peut être remplacée par LV5FU2 (Dahan 2005) (**accord professionnel**)

- Une chimiothérapie post-opératoire à base 5FU (LV5FU2) chez les patients non traités en pré-opératoire (**recommandation : grade B**). La durée proposée est de 6 mois (accord d'experts). La chimiothérapie peut associer LV5FU2 (ou capécitabine) et oxaliplatine (FOLFOX, XELOX) (accord d'experts).
- Le cas des adénocarcinomes avec instabilité microsatellitaire (MSI) doit être discuté. En effet, l'étude a posteriori de ce sous-groupe de patient de l'étude MAGIC montre que les patients avec instabilité microsatellitaire (MSI+) non traités par chimiothérapie ont un excellent pronostic (médiane de survie globale non atteinte) alors que les patients MSI+ traités par chimiothérapie péri opératoire ont une survie particulièrement limitée (9 mois de médiane). Ce résultat est confirmé par les données asiatiques de l'étude du XELOX en adjuvant montrant l'absence d'efficacité de la chimiothérapie dans le sous-groupe des patients dont la tumeur présente une instabilité microsatellitaire. Ces résultats incitent à la prudence pour décider d'un traitement péri opératoire en cas de statut MSI+ (Smyth 2017, Choi 2017) (**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)

PRODIGE 36 GASTRICHIP : essai randomisé chirurgie + 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 le plus souvent 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 (Agnes 2017).

Il faut les distinguer des adénocarcinomes non linitiques à cellules indépendantes (ADCI).

Références

- 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**).

Essai clinique

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)

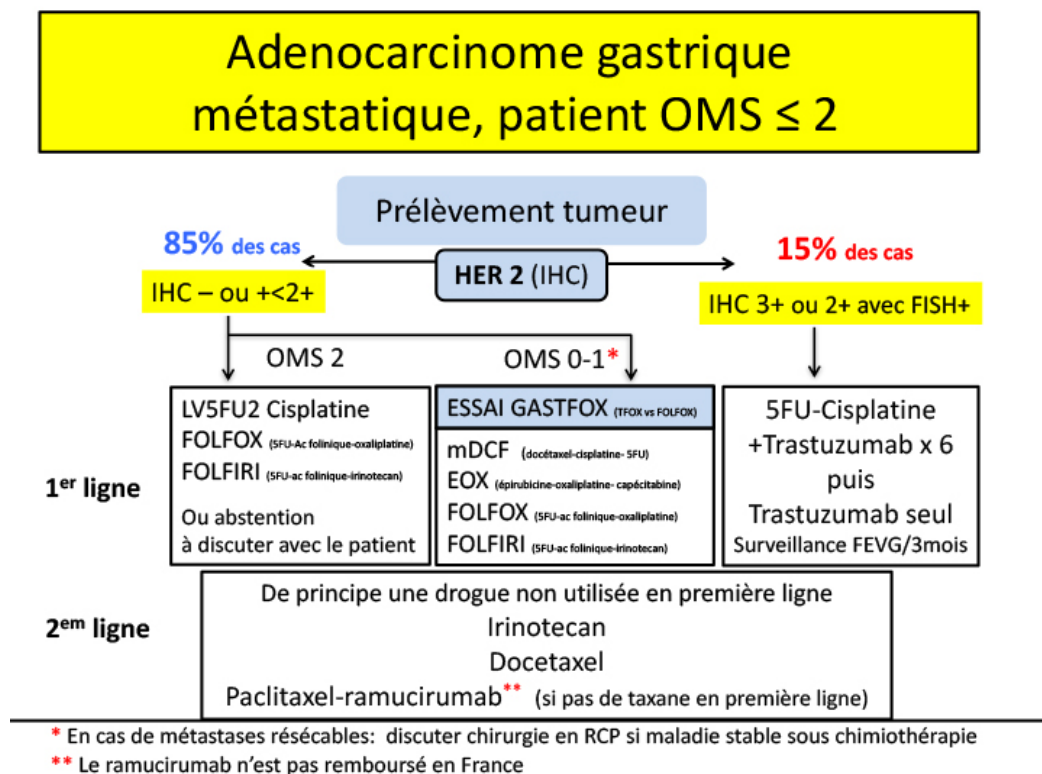
2.4.1.1.2. L'adénocarcinome non linitique à cellules indépendantes (ADCI)

Ce diagnostic est difficile à porter sur les biopsies endoscopiques (définition : plus de 50% de cellules isolées ou en bague à chaton). Ce type histologique ne justifie pas d'un traitement préopératoire différent des autres formes histologiques. Les ADCI ne bénéficient pas de la radiochimiothérapie postopératoire (Mac Donald 2001).

2.4.1.1.3. L'adénocarcinome avec surexpression de HER2

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 (Algorithme 3)



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 :

Tumeurs avec surexpression de HER2 :

Références

- 5FU-cisplatine-trastuzumab (ou capécitabine-cisplatine-trastuzumab) si surexpression de HER2 (IHC 3+ / IHC 2+ et FISH+ ou SISH+),
- surveillance de la FEVG par échographie ou scintigraphie tous les 3 mois (Bang 2010)

Option

- le cisplatine peut être remplacé par l'oxaliplatine dans les associations avec le trastuzumab sans preuve formelle d'une efficacité identique (**accord d'experts**) (Ryu 2015, Gong 2016, Soularue 2015).

Tumeurs sans hyperexpression de HER2 :

Références

- ECF (**recommandation : grade A**). La capécitabine (Xéloba®) 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 leur 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 docétaxel permet de diminuer la toxicité hématologique (**accord professionnel**)
- Docétaxel-capécitabine (**accord professionnel**)
- Docétaxel-oxaliplatine-5FU (**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
 - o 1) incomplète de la tumeur gastrique en l'absence métastase,
 - o 2) de métastase(s) d'un organe plein sans carcinose péritonéale,
 - o 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)

PRODIGE 36 GASTRICHIP : essai randomisé CHIP+ chirurgie 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.

PRODIGE 51 / GASTFOX : essai de phase III comparant en première ligne une chimiothérapie par FOLFOX seul ou associé au docétaxel (TFOX). Coordonnateur : A Zaanan (Paris)

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^e look en cas de réponse objective (accord d'experts).

En cas de carcinose péritonéale, la péritonectomie avec CHIP est à réserver aux centres experts. (**accord d'experts**). La résection d'une carcinose péritonéale associée à une chimiothérapie hyperthermique intra péritonéale est indiquée en cas d'adénocarcinome de type intestinal avec un index péritonéal inférieur à 7 chez des patients en bon état général (Glehen 2010, Coccolini 2015).

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-abdomino-pelvien. 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) (Al Batran 2017) (**recommandation grade C**).

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**).

2.4.2.2. 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 FFCD 0307 a montré la faisabilité d'une chimiothérapie de deuxième ligne par FOLFIRI ou ECX (épirubicine, cisplatine, Xeloda®) (Guimbaud 2014). En cas de surexpression de HER2, l'étude GATSBY ne montre pas de supériorité du trastuzumab emtansine (anticorps anti HER2 lié à une molécule proche des taxanes) par rapport à une seconde ligne par taxane. Il n'y a pas d'étude randomisée publiée en faveur de la poursuite du traitement ciblé anti HER 2 au-delà de la première ligne (Thuss Patience 2017). Des séries rétrospectives suggèrent que le maintien du blocage de HER2 est faisable (Al Shamsi 2016)

Références

- Docetaxel monothérapie (75 mg/m²/3 semaines) (**recommandation : grade B**) (Ford 2014)
- Irinotecan monothérapie (350 mg/m²/3sem) (**recommandation : grade B**) (ThussPatience 2011)
- Ramucirumab 8mg/Kg/2sem-paclitaxel 80 mg/m² J1,8, et 15 (**recommandation : grade B**) (Wilke 2014). Cependant le service médical rendu a été évalué trop faible par la HAS pour envisager un remboursement en sus du GHS, en France.

Options

- Le choix de la chimiothérapie se fera en fonction de l'âge et de l'état général du patient. Le principe est de choisir un traitement ne comportant pas les molécules utilisées en première ligne. Les schémas ci-dessous peuvent être proposés (**accord d'experts**) :
 - FOLFIRI,
 - FOLFOX,
 - 5FU-mitomycine C,
 - Paclitaxel monothérapie (80 mg/m² ; 3 semaines sur 4)

- 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 sus du GHS, en France.

Essai clinique

AcSé nivolumab : cohorte 4 des cancers avec MSI autre que colorectal résistants aux traitements standards. Coordonnateur : JC Soria (Villejuif).

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 en cas de récurrence (chirurgie, radiothérapie et/ou chimiothérapie).

2.5.1. Surveillance post-thérapeutique après traitement curatif

Références (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 :
 - o Vaccination anti-pneumococcique
 - o Vaccin pneumococcique polysidique conjugué (VPC13) de 13 sérotypes (Prévenar 13®) puis vaccin pneumococcique polysidique non conjugué (VPP23) de 23 sérotypes (Pneumovax®, Pneumo 23®).
 - o Si chirurgie réglée : 15 jours avant le geste, vaccination par une dose de VPC13, suivie après un délai d'au moins 8 semaines d'une dose de vaccin VPP23.
 - o En cas de splénectomie en urgence, même schéma vaccinal à partir de 15 jours après la chirurgie c'est-à-dire vaccination par une dose de VPC13, suivie après un délai d'au moins 8 semaines d'une dose de vaccin VPP23.
 - o Rappel : Revaccination par VPP23 avec un délai d'au moins 5 ans après le dernier VPP23.
 - o Vaccination anti-méningocoque (vaccin conjugué tétravalent ACYW135 Nimenrix®) : une dose 15 jours avant la chirurgie réglée ou 15 jours après, si chirurgie en urgence. Rappel à 5 ans.

- o Vaccination anti-Haemophilus (Act-Hib®): une dose 15 jours avant la chirurgie réglée ou 15 jours après, si chirurgie en urgence. Rappel à 10 ans
- o Antibiotrophylaxie par Oracilline® 1 comprimé à 1M UI matin et soir le plus longtemps possible et au moins 2 ans. Pas d'antibiotrophylaxie recommandée pour les malades allergiques aux bêta-lactamines. Conseils classiques aux splénectomisés (antibiotrophylaxie avant soins dentaires, consultation rapide en cas de fièvre, carte de splénectomisé ...).

Options (accord d'experts)

- Examen clinique tous les 6 mois pendant au moins 5 ans comportant la recherche de signes de récurrence potentielle et de signes de dénutrition qui peuvent imposer un avis spécialisé.
- Si splénectomie vaccination 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. PROTOCOLES THERAPEUTIQUES (chimiothérapie - radiothérapie)

5FU-cisplatine-trastuzumab

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

5FU 800 mg/m² en perfusion continue de J1 à J5 sur diffuseur portable.

Cisplatine 80 mg/m² 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.

Capécitabine-cisplatine-trastuzumab

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

Capécitabine : 1000 mg/m² per os 2 fois par jour du soir de J1 au matin de J15

Cisplatine : 80 mg/m² en 1h à J2

Hydratation obligatoire avant et après le cisplatine, les volumes et l'apport ionique en NaCl, KCl et sulfate de magnésium est variable selon les équipes.

Traitement reproduit tous les 21 jours

mFOLFOX6-trastuzumab

Oxaliplatine 85 mg/m² en 2 h dans 250 ml de G 5 % en Y de l'acide folinique 400 mg/m² à puis bolus 5FU 400mg/m² puis 5FU 2400 mg/m² sur 46h

Trastuzumab 6 mg/kg à la première cure puis 4 mg/kg)

Traitement reproduit tous les 14 jours.

Capecitabine-oxaliplatine-trastuzumab

Capécitabine 1000 mg/m² per os 2 fois par jour pendant 14 jours puis 1 semaine de repos

Oxaliplatine 130 mg/m² IV à J1

Trastuzumab 8 mg/kg à la première cure puis 6 mg/kg

J1-J1 21j

ECF

Épirubicine 50 mg/m² J1 en 15 minutes dans 45 ml de chlorure de sodium à 0,9 %.

Cisplatine 60 mg/m² J1 en 30 minutes dans 250 ml de chlorure de sodium à 0,9 %.

Hydratation obligatoire avant et après le cisplatine, les volumes et l'apport ionique en NaCl, KCl et sulfate de magnésium est variable selon les équipes.

5FU 200 mg/m²/j en IV continu sur diffuseur portable pendant 20 jours

Traitement reproduit tous les 21 jours.

ECC (ou ECX)

Épirubicine 50 mg/m² J1 en 15 minutes dans 45 ml de chlorure de sodium à 0,9 %.

Cisplatine 60 mg/m² J1 en 30 minutes dans 250 ml de chlorure de sodium à 0,9 %.

Hydratation obligatoire avant et après le cisplatine, les volumes et l'apport ionique en NaCl, KCl et sulfate de magnésium est variable selon les équipes.

Capécitabine 625 mg/m² x 2 par jour per os de **J2 à J21**

Traitement reproduit tous les 21 jours.

EOX

Épirubicine 50 mg/m² J1 en 15 minutes dans 45 ml de chlorure de sodium à 0,9 %.

Oxaliplatine 130 mg/m² J1 en 2 heures dans 500 ml de glucosé à 5 %

Capécitabine 625 mg/m² x 2 par jour per os **de J2 à J21**

Traitement reproduit tous les 21 jours.

EOF

Épirubicine 50 mg/m² J1 en 15 minutes dans 45 ml de chlorure de sodium à 0,9 %.

Oxaliplatine 130 mg/m² J1 en 2 heures dans 500 ml de glucosé à 5 %

5FU 200 mg/m²/j en IV continu sur diffuseur portable pendant 20 jours

Traitement reproduit tous les 21 jours.

DCF

Docétaxel 75 mg/m² à J1 en 1 heure dans 20 ml de chlorure de sodium 0,9 %

Cisplatine 75 mg/m² à J1 en 30 minutes dans 250 ml de chlorure de sodium à 0,9 %.

Hydratation obligatoire avant et après le cisplatine, les volumes et l'apport ionique en NaCl, KCl et sulfate de magnésium est variable selon les équipes.

5FU 750 mg/m²/j en IV continu sur diffuseur portable de J1 à J5

Traitement reproduit tous les 21 jours.

DCF modifié (J1-J1=21J)

Docétaxel 30 mg/m² à J1 et J8 en 1 heure dans 20 ml de chlorure de sodium 0,9 %

Cisplatine 60 mg/m² à J1 en 30 minutes dans 250 ml de chlorure de sodium à 0,9 %

Hydratation obligatoire avant et après le cisplatine, les volumes et l'apport ionique en NaCl, KCl et sulfate de magnésium est variable selon les équipes.

5FU 200 mg/m²/j en IV continu sur de J1 à J 21

Traitement reproduit tous les 21 jours.

DCF modifié (J1-J1=14 jours)

À J1 :

Docétaxel 40 mg/m² à J1 en 1 heure dans 20 ml de chlorure de sodium 0,9 %

Acide folinique 400 mg/m² en 2 heures dans 250 ml de G5 %.

Rincer puis 5FU 400 mg/m² en 10 minutes dans 100 ml de G5 % .

5FU 1000 mg/m² en perfusion continue sur 21h.

À J2 : 5FU 1000 mg/m² en perfusion continue sur 24h

À J3

Cisplatine 40 mg/m² à J1 en 30 minutes dans 250 ml de chlorure de sodium à 0,9 %

Hydratation obligatoire avant et après le cisplatine, les volumes et l'apport ionique en NaCl, KCl et sulfate de magnésium est variable selon les équipes.

Traitement tous les 14 jours

DX

Docétaxel 30 mg/m² à J1 et J8 en 1 heure dans 20 ml de chlorure de sodium 0,9 %

Capecitabine (Xeloda®) 800 mg/m² 2 fois par jour (soit 1600 mg/m²/24h) pendant 14 jours

Traitement reproduit tous les 21 jours.

Docétaxel, Oxaliplatine, Capecitabine (TEX)

Docétaxel 35 mg/m² à J1

Oxaliplatine 70 mg/m² à J1

Capécitabine 800 mg/m² 2 fois par jour de J1 à J 14

Traitement reproduit tous les 21 jours

Docétaxel, Oxaliplatine, 5FU (TFOX ou TEF, van Cutsem 2015)

Docétaxel 50 mg/m² J1

Oxaliplatine 85 mg/m² J1

5 Fluorouracile 2400 mg/m² sur 46h

Ac Folinique 400 mg/m² J1

J1-J1 14 jours

FLOT

Docétaxel 50 mg/m² J1

Oxaliplatine 85 mg/m² J1

5 Fluorouracile 2600 mg/m² sur 24h

Ac Folinique 200 mg/m² J1

J1-J1=14 jours

Docétaxel monothérapie

Docétaxel 75 mg/m² à J1

Traitement reproduit tous les 21 jours.

Paclitaxel

Paclitaxel 80 mg/m² à J1, J8, J15

Traitement reproduit tous les 28 jours.

LV5FU2

Acide folinique 200 mg/m² (ou acide l-folinique 100 mg/m²) en 2 heures dans 250 ml de G5 % à J1.

Rincer puis 5FU 400 mg/m² en 10 minutes dans 100 ml de G5 % à J1.

5FU 1200 mg/m² 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/m² (ou l-folinique 200 mg/m²) en 2 h dans 250 ml G 5 %.

Rincer puis 5 FU 400 mg/m² en 10 min dans 100 ml de G 5 %

puis 5 FU 2400 mg/m² en perfusion continue de 46 h dans G 5 % sur diffuseur portable.

Traitement reproduit tous les 14 jours.

LV5FU2-cisplatine

Cisplatine 50 mg/m² à J1 en 30 minutes dans 250 ml de chlorure de sodium à 0,9 %

Hydratation obligatoire avant et après le cisplatine, les volumes et l'apport ionique en NaCl, KCl et sulfate de magnésium est variable selon les équipes.

Acide folinique 200 mg/m² (ou acide l-folinique 100 mg/m²) en 2 h dans 250 ml de G 5 % à J1.

Rincer puis 5FU 400 mg/m² en 10 minutes dans 100 ml de G 5 % à J1.

5FU 1200 mg/m² 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/m²/j en perfusion continue de J1 à J5 sur diffuseur portable.

Cisplatine 100 mg/m² 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/m² 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/m² en perfusion de 90 min dans 250 ml de G5 % en Y de l'acide folinique à J1

+ LV5FU2 simplifié :

acide folinique 400 mg/m² (ou l-folinique 200 mg/m²) en 2 h dans 250 ml G 5 %.

Rincer puis 5FU 400 mg/m² en 10 min dans 100 ml de G 5 %

puis 5FU 2 400 mg/m² 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/m² 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/m² + acide folinique 20 mg/m²/j de J1 à J5

Puis 45 Gy (1,8 Gy/j) associés à 2 cycles de FUFOL faible modifié (5FU 400 mg/m²/j

et acide folinique 20 mg/m²/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.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Agnes A, Estrella JS, Badgwell B. The significance of a nineteenth century definition in the era of genomics: linitis plastica. *World J Surg Oncol* 2017;15:123, doi: 10.1186/s12957-017-1187-3
2. 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
3. Al Batran SE, Homann N, Schmalenberg H, Kopp HG, Haag GM, Luley KB, Schmiegel WH, Folprecht G, Probst S, Prasnikar N, Thuss-Patience PC, Fischbach W, Trojan J, Koenigsmann M, Pauligk C, Goetze TO, Jaeger E, Meiler J, Schuler MH, Hofheinz R. Perioperative chemotherapy with docetaxel, oxaliplatin, and fluorouracil/leucovorin (FLOT) versus epirubicin, cisplatin, and fluorouracil or capecitabine (ECF/ECX) for resectable gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma (FLOT-AIO): a multicenter, randomized phase 3 trial. *J Clin Oncol* 2017;35 (15_suppl): pp 4004
4. Al Batran SE, Homann N, Pauligk C, Illerhaus G, Martens UM, Stoecklacher J, et al. Effect of neoadjuvant chemotherapy followed by surgical resection on survival in patients with limited metastatic gastric or gastroesophageal junction cancer. The AIO-FLOT3 Trial. *JAMA Oncol* 2017. doi:10.1001/jamaoncol.2017.0515
5. Al-Shamsi HO, Fahmawi Y, Dahbour I, Tabash A, Rogers JE, Mares JE, Blum MA, Estrella J, Matamoros A Jr, Sagebiel T, Devine CE, Badgwell BD, Lin QD, Das P, Ajani JA. Continuation of trastuzumab beyond disease progression in HER2-positive metastatic gastric cancer: the MD Anderson experience. *J Gastrointest Oncol* 2016;7:499-505
6. Anderson LA, Tavilla A, Brenner H, Luttmann S, Navarro C, Gavin AT, et al. Survival for oesophageal, stomach and small intestine cancers in Europe 1999–2007: Results from EUROCARE-5. *Eur J Cancer* 2015 ;51:2144–57
7. 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
8. 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* 2016;19:15-20
9. 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
10. 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
11. 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

12. 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
13. Bass AJ, Thorsson V, Shmulevich I, Reynolds SM, Miller M, Bernard B, et al. Comprehensive molecular characterization of gastric adenocarcinoma. *Nature* 2014 23;513:202–9
14. 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>
15. 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
16. Boku N, Kang Y, Satoh T, Chao Y, Kato K, Chung HC, Chen J, Muro K, Kang WK, Yoshikawa T, Oh SC, Tamura T, Lee K, Chen L. A phase 3 study of nivolumab in previously treated advanced gastric or gastroesophageal junction cancer : Updated results and subset analysis by PD1-L1 expression. *ESMO* 2017 abs 6170
17. 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
18. 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
19. Chapelle N, Manfredi S, Lepage C, Faivre J, Bouvier A-M, Jooste V. Erratum to: Trends in gastric cancer incidence: a period and birth cohort analysis in a well-defined French population. *Gastric Cancer* 2016 Apr;19(2):682–682.
20. Chapelle N, Bouvier A-M, Manfredi S, Drouillard A, Lepage C, Faivre J, et al. Early Gastric Cancer: Trends in Incidence, Management, and Survival in a Well-Defined French Population. *Ann Surg Oncol* 2016 Oct;23(11):3677–83
21. 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
22. Choi Y, Kim H, Yang H, Kim W, Kim Y, Kook M, Park Y, Lee H, Gu M, Choi S, Hong S, Kim J, Noh S, Cheong J. Clinical impact of microsatellite instability in patients with stage II and III gastric cancer: results from CLASSIC trial. *J Clin Oncol* 2017;35 (15_suppl) : pp4022
23. Chu MP, Hecht JR, Slamon D, Wainberg A, Bang YJ, Hoff PM, et al. Association of proton pump inhibitors and capecitabine efficacy in advanced gastroesophageal cancer. Secondary analysis of the TRIO-13/LOGIC randomized clinical trial. *JAMA Oncol* doi:10.1001/jamaoncol.2016.3358

24. Cocolini F, Catena F, Glehen O, Yonemura Y, Sugarbaker PH, Piso P, Montori G, Ansaloni L. Complete versus incomplete cytoreduction in peritoneal carcinosis from gastric cancer, with consideration to PCI cut-off. Systematic review and meta-analysis. *Eur J Surg Oncol* 2015;41:911-9
25. Colquhoun A, Arnold M, Ferlay J, Goodman KJ, Forman D, Soerjomataram I. Global patterns of cardia and non-cardia gastric cancer incidence in 2012. *Gut* 2015 Dec;64:1881-8.
26. Créhange G, Huguet F, Quero L, N'Guyen TV, Mirabel X, Lacornerie T. Radiotherapy in cancers of the oesophagus, the gastric cardia and the stomach. *Cancer Radiother* 2016;20 Suppl:S161-8.
27. 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
28. 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
29. 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)
30. Cunningham D, Stenning SP, Smyth EC, Okines AF, Allum WH, Rowley S, et al. Peri-operative chemotherapy with or without bevacizumab in operable oesophagogastric adenocarcinoma (UK Medical Research Council ST03): primary analysis results of a multicenter, open-label, randomized phase 2-3 trial. *Lancet Oncol* 2017; 18:357-70
31. 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
32. 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
33. 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
34. Facciorusso A. Endoscopic submucosal dissection vs endoscopic mucosal resection for early gastric cancer: A meta-analysis. *World J Gastrointest Endosc* 2014;6:555.
35. 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

36. 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
37. The GASTRIC Group. Benefit of adjuvant chemotherapy for resectable gastric cancer. A meta-analysis. *JAMA* 2010;303: 1729-37.
38. 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
39. Gong J, Liu T, Fan Q, Bai L, Bi F, Qin S, Wang J, Xu N, Cheng Y, Bai Y, Liu W, Wang L, Shen L. Optimal regimen of trastuzumab in combination with oxaliplatin/capecitabine in first-line treatment of HER2-positive advanced gastric cancer (CGOG 1001) : a multicenter, phase II trial. *BMC Cancer* 2016 ;16 :68
40. 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
41. 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.
42. 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. A randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 2016;34:443-51
43. 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
44. [http:// www.e-cancer.fr/soins/recommandations/cancers-digestifs](http://www.e-cancer.fr/soins/recommandations/cancers-digestifs)
45. <http://www.invs.sante.fr/applicationsd/cancers/projections2010>
46. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-08/oral_impact-13_juillet_2010_2642_avis.pdf
47. Jamel S, Markar SR, Malietzis G, Acharya A, Athanasiou T, Hanna GB. Prognostic significance of peritoneal lavage cytology in staging gastric cancer: systematic review and meta-analysis. *Gastric cancer* 2017 doi: 10.1007/s10120-017-0749-y
48. Japanese Gastric Cancer Association. Japanese gastric cancer treatment guidelines 2014? *Gastric Cancer* 2017; 20:1-19

49. 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.
50. 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.
51. 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
52. 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
53. Lordick F, Kang YK, Salman P, Oh SC, Bdokky 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
54. 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
55. 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
56. 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)
57. 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
58. Mary F, Zaanani A, Boige V, Artru P, Samalin E, Coriat R et al; AGEO (Association des Gastro-Entérologues Oncologues). Perioperative chemotherapy with FOLFOX in resectable gastroesophageal adenocarcinoma in real life practice: An AGEO multicenter retrospective study. *Dig Liver Dis* 2016;48:1498-1502
59. Meng F-S, Zhang Z-H, Wang Y-M, Lu L, Zhu J-Z, Ji F. Comparison of endoscopic resection and gastrectomy for the treatment of early gastric cancer: a meta-analysis. *Surg Endosc* 2016;30:3673–83.
60. 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
61. 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.

62. 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
63. Pimentel-Nunes P, Mourão F, Veloso N, Afonso L, Jácome M, Moreira-Dias L, et al. Long-term follow-up after endoscopic resection of gastric superficial neoplastic lesions in Portugal. *Endoscopy* 2014 14;46(:933–40
64. Pyo JH, Lee H, Min BH, Lee JH, Choi MG, Lee JH et al. Long-term outcome of endoscopic resection vs. surgery for early gastric cancer: a non inferiority-matched cohort study. *Am J Gastroenterol* 2016;111:240-49
65. Rokkas T. A systematic review and meta analysis of the role of *Helicobacter pylori* eradication in preventing gastric cancer. *Ann Gastroenterol* 2017;30:414-23
66. 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
67. Rougier Ph, Ducreux M, Majhoubi M, Pignon JP, Belleqih S, Olivier 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
68. 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
69. Ryu MH, Yoo C, Kim JG, Ryoo BY, Park YS, Park SR, Han HS, Chung IJ, Song EK, Lee KH, Kang SY, Kang YK. Multicenter phase II study of trastuzumab in combination with capecitabine and oxaliplatin for advanced gastric cancer. *Eur J Cancer* 2015 ;51:482-8
70. Shah MA, Janjigian YY, Stoller RG, Shibata S, Kemeny M, Krishnamurthi SS, Su YB et al. Randomized multicenter phase II of modified docetaxel, cisplatin, fluorouracil (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: 3874-9
71. Shah MA, Bang YJ, Lordick F, Alsina M, Chen M, Hack SP et al. Effect of fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin with or without onartuzumab in HER2 negative, MET positive Gastroesophageal adenocarcinoma. *JAMA Oncol* 2017;5:620-7
72. 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
73. 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

74. Smyth EC, Wotherspoon A, Peckitt C, Gonzalez D, Hulkki-Wilson S, Eltahir Z, et al. Mismatch repair deficiency, microsatellite instability, and survival. An exploratory analysis of the medical research council adjuvant gastric infusion chemotherapy (MAGIC) trial. *JAMA Oncol* doi:10.1001/jamaoncol.2016.6762
75. 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 D1D2 trial. *Lancet Oncology* 2010 ;11 :439-49
76. Soularue É, Cohen R, Tournigand C, Zaanan A, Louvet C, Bachet JB, Hentic O, Samalin E, Chibaudel B, de Gramont A, André T. Efficacy and safety of trastuzumab in combination with oxaliplatin and fluorouracil-based chemotherapy for patients with HER2-positive metastatic gastric and gastro-oesophageal junction adenocarcinoma patients: a retrospective study. *Bull Cancer* 2015;102:324-31
77. 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 oesophagogastric junction. *J Clin Oncol* 2009;27:851-6
78. 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
79. 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.
80. Tabernero J, Hoff PM, Shen L, Ohtsu A, Shah MA, Cheng K, Song C, Wu H, Eng-Wong J, Kang Y. Pertuzumab + trastuzumab + chemotherapy for HER2-positive metastatic gastric or gastro-oesophageal junction cancer: Final analysis of a Phase III study (JACOB). *ESMO* 2017; abs 6160
81. Talley NJ. Is time to screen and treat H Pylori to prevent gastric cancer? *Lancet* 2008; 372 :350-1
82. 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
83. Thuss-Patience PC, Kretzschmar 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
84. Thuss-Patience PC, Kretzschmar 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
85. Thuss-Patience PC, Shah MA, Ohtsu A, van Cutsem E, Ajani JA, Castro H et al. Trastuzumab emtansine versus taxane use for previously treated HER2-positive locally advanced or metastatic gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (GATSBY): an international randomized, open-label,

adaptative, phase 2/3 study. *Lancet Oncol* 2017;18:640-53

86. 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
87. 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
88. 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
89. 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.
90. Verheij M, Jansen EPM, Cats A, van Grieken NCT, Aaronson NK, Boot H, Lind PA, Meershoek E, Kranenbarg K, Nordsmark M, Putter H, Trip AK, van Sandck J, Sikorska K, van Tinteren H, Van De Velde CJH. A multicenter randomized phase III trial of neo-adjuvant chemotherapy followed by surgery and chemotherapy or by surgery and chemoradiotherapy in resectable gastric cancer: First results from the CRITICS study. *J Clin Oncol* 2016; 34 (15_suppl): pp 4000
91. 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
92. Wainberg ZA, Jalai S, Muro K, Yoon HH, Garrido M, Golan T, Doi T, Catenacci DV, Geva R, Ku G, Bleeker J, Bang Y, Hara H, Chung HC, Savage M, Wang J, Koshiji M, Dalal R, Fuchs CS. KEYNOTE-059 update : efficacy and safety of pembrolizumab alone or in combination with chemotherapy in patients with advanced gastric or gastroesophageal cancer. *ESMO 2017 abstr LBA 28*.
93. 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* 2016;19:234-44
94. 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
95. 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
96. 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

97. 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
98. Yoo CH, Noh SH, Shin DW, Choi SH, Min JS. Recurrence following curative resection for gastric carcinoma. Br J Surg 2000 ;87 :236-42