

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

## Chapitre : 2

### Cancer de l'estomac

Date de cette version :

**06/03/2014**

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

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

### Groupe de travail

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

**Dr Christine LEFORT** Gastroentérologue 40 Cours Gambetta 69007 LYON  
[christine.lefort@me.com](mailto:christine.lefort@me.com)

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

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

**Dr Véronique VENDRELY** : Hôpital St André, Service de Radiothérapie, 1 Rue Jean  
Burguet – 33075 Bordeaux. [veronique.vendrely@chu-bordeaux.fr](mailto:veronique.vendrely@chu-bordeaux.fr)

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

### Comment citer ce chapitre du TNCD ?

Michel P, Carrère N, Lefort C, Pezet D, Rebischung C, Vendrely V, Ychou M. «Cancer de  
l'estomac». *Thésaurus National de Cancérologie Digestive*, février 2014, [<http://www.tncd.org>]

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

## 2.1. Introduction

Méthodologie de la recherche bibliographique : ce travail est fondé sur les versions précédentes du thésaurus, les recommandations de l'Institut National du Cancer, la recherche des données récentes à partir de la base Medline interrogée en novembre 2013 par le moteur de recherche PubMed en utilisant les mots-clés « *gastric cancer* », « *gastric cancer chemotherapy* », « *gastric cancer surgical treatment* ». Ont été intégrées les résultats des études non encore publiées mais présentées en communication orale à l'« *American Society of Clinical Oncology, Annual Meeting* », l'« *American Society of Clinical Oncology, GI symposium* », ou l'« *European Society of Medical Oncology* ». En raison des différences multiples et importantes entre l'Asie et l'Occident les résultats des études cliniques asiatiques sont difficilement transposables à la population française. L'analyse de la littérature a été limitée le plus souvent aux études ayant inclus des patients non asiatiques.

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

L'incidence du cancer de l'estomac est en diminution, la projection de l'institut de veille sanitaire (invs) pour 2010 estime l'incidence du cancer gastrique à 6 400 dont 50% des cas diagnostiqués après 75 ans (invs 2010). le nombre de décès attendu en 2010 est de 4400.

Classification UICC 2009 (7<sup>em</sup> Edition)

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

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

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

T1b : Tumeur envahissant la sous muqueuse

T2 : Tumeur étendue à la musculuse

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

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

T4a : Tumeur perforant la séreuse

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

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

Nx : ganglions non évalués ou moins de 15 ganglions examinés

N1 : 1 à 2 ganglions régionaux métastatiques

N2 : 3 à 6 ganglions régionaux métastatiques

N3 : plus de 6 ganglions régionaux métastatiques

N3 a : 7 à 15 ganglions métastatiques

N3b : plus de 15 ganglions métastatiques

**M** : M0 : pas de métastase

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

**Stades :**

Stade 0 : Tis N0 M0

Stade IA : T1N0M0

Stade IB : T1N1M0

T2 N0M0

Stade IIA : T1N2M0

T2 N1M0

T3N0M0

Stade IIB : T1 N3 M0

T2N2M0

T3N1M0

T4a N0M0

Stade IIIA : T2N3M0

T3N2M0

T4aN1M0

Stade IIIB : T3N3M0

T4a N2M0

T4b N0,N1 M0

Stade IIIC : T4a N3M0

T4b N2,N3 M0

Stade IV : Tous T, tous N, M1

## 2.2. Explorations pré-thérapeutiques

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

### 2.2.1. Bilan d'extension

#### REFERENCE

- Endoscopie œsogastrique : il est nécessaire de réaliser
  - Au moins 8 biopsies sur les anomalies de relief muqueux et atteindre autant que possible la sous-muqueuse. Les biopsies sont utilisées pour la définition du type histologique, de la différenciation et la classification de Lauren (Annexes - tableau 1), mais également pour la recherche d'une hyperexpression de HER2 en immunohistochimie. Dans la forme linitique les biopsies endoscopiques ont une sensibilité de seulement 50% (Andriulli 1990).
  - Des biopsies antrales à la recherche d'une infection à *Helicobacter pylori*.
  - Les mesures de distance de la tumeur par rapport au cardia et au pylore (**accord d'experts**).
- Scanner thoraco-abdomino-pelvien : nécessaire pour le bilan de résecabilité 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 péri-gastriques (Kumano 2005, Chen 2007).
- L'échoendoscopie est utile :
  - en cas de suspicion de linite avec hypertrophie des plis gastriques sans histologie positive (**recommandation : grade C**)
  - pour évaluer l'extension des lésions sur l'œsophage, le pylore et le duodénum en cas de linite,
  - pour évaluer les tumeurs superficielles afin de déterminer les indications de mucosectomie,
  - pour déterminer l'infiltration pariétale d'une tumeur toutes les fois que le malade est un candidat à un traitement néoadjuvant (**accord d'experts**). Cette échoendoscopie doit être réalisable dans des délais raisonnables (moins de 2 semaines), dans le cas contraire une chimiothérapie préopératoire peut être proposée sur les données du scanner.

#### OPTIONS

- Laparoscopie exploratrice : elle peut être utile en cas de tumeur volumineuse dont la résecabilité est douteuse sur le scanner, pour diagnostiquer une carcinose péritonéale limitée ou de petites métastases hépatiques périphériques (**recommandation : grade C**).
- TOGD : non systématique (**accord d'experts**). Sa valeur diagnostique s'efface derrière celle de l'écho endoscopie pour le diagnostic de linite.
- Echographie abdominale : non systématique. Elle peut aider à caractériser des images hépatiques dépistées au scanner (**accord d'experts**). Elle peut mettre en évidence des signes directs (nodules) ou indirects (minimes épanchements péritonéaux) de carcinose péritonéale.
- IRM : elle n'est pas indiquée dans le bilan d'extension loco régionale (**recommandation : grade C**) mais peut aider au diagnostic de lésions non caractéristiques au scanner.
- Tomographie par Emission de Positons (TEP) : sa place dans la prise en charge des adénocarcinomes gastrique n'est pas définie et sa prescription doit être discutée au cas par cas (**accord d'experts**).
- Marqueurs tumoraux : aucune étude méthodologiquement correcte n'a été réalisée sur

l'utilité du dosage des marqueurs tumoraux. Leur dosage est optionnel lorsqu'ils peuvent être utiles à l'évaluation d'une thérapeutique (**accord d'experts**).

### 2.2.2. Bilan pré-thérapeutique

#### Évaluation

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

### 2.2.3. Recherche d'une prédisposition familiale

Une consultation d'oncogénétique est requise devant

- La survenue d'un adénocarcinome gastrique avant 40 ans. L'adénocarcinome gastrique appartient au spectre des cancers du syndrome HNPCC, mais également au phénotype de la polypose adénomateuse familiale, du syndrome de Peutz-Jeghers et de la polypose juvénile.
- Au moins 2 cas de cancer gastrique de type diffus chez des apparentés au premier ou au deuxième degré, dont un cas diagnostiqué avant 50 ans, ou bien 3 cas chez des apparentés de premier ou deuxième degré quel que soit l'âge (Fitzgerald RC 2010). De même, un antécédent personnel ou familial de cancer lobulaire du sein doit faire évoquer la prédisposition héréditaire. Ces présentations cliniques font suspecter une forme familiale de cancer gastrique par mutation du gène de la E-Cadherine. Les « cancers gastriques diffus héréditaires » sont liés à une mutation germinale de l'anti-oncogène CDH1 avec perte de fonction de la protéine E-Cadherine. Le mode de transmission est autosomique dominant. En cas de « cancers gastriques diffus héréditaires » avec mutation confirmée de l'anti-oncogène CDH1, une gastrectomie totale prophylactique doit être discutée dès l'âge de 20 ans chez les porteurs sains de la mutation (Lewis 2001). Si la chirurgie est refusée ou dans l'attente de la gastrectomie, une chromo-endoscopie sera proposée annuellement dès le diagnostic, ou 5 ans avant l'âge de détection du plus jeune cas de la famille. Le risque élevé de cancer du sein associé justifie également une surveillance annuelle par mammographie à partir de 35 ans.

En dehors des syndromes de prédisposition génétique

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

L'INCa recommande :

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

## 2.3. Traitements

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

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

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

#### 2.3.1.1. Étendue de l'exérèse

- Pour les cancers de l'antrum non limités une gastrectomie des 4/5 est la référence (**recommandation : grade A**). La ligne de section va du bord droit de la jonction oesogastrique sur la petite courbure à la terminaison de l'arcade gastro-épiploïque sur la grande courbure. La marge de sécurité macroscopique *in situ* doit être au moins de 5 centimètres.
- Pour les limites antrales la gastrectomie totale est le traitement de référence. La marge de résection duodénale doit être de 1 centimètre sur pièce fraîche.
- Pour les cancers proximaux la gastrectomie totale est préférable à la gastrectomie polaire supérieure (**accord d'experts**).
- Pour les cancers du corps gastrique la gastrectomie totale est l'intervention de référence.
- Pour le curage ganglionnaire des cancers de la grosse tubérosité suspects d'être T3 ou T4 une splénectomie doit être discutée (**accord d'experts**).
- Pour les cancers envahissant les organes de voisinage l'exérèse doit être monobloc sans dissection ni rupture de la pièce.
- La chirurgie palliative de l'estomac doit s'envisager, en réunion de concertation pluridisciplinaire, pour les tumeurs symptomatiques (dysphagie, saignement, perforations) chez des malades en bon état général (espérance de vie supérieure à 6 mois). La gastrectomie est préférable à la dérivation toutes les fois qu'elle est techniquement possible. Une étude rétrospective suggère que les meilleures indications seraient chez les patients en bon état général (classés ASA 1 ou 2), la résection 1) macroscopiquement incomplète de la tumeur gastrique en l'absence de métastase, 2) de métastase(s) d'un organe plein sans carcinose péritonéale, ou 3) de carcinose localisée d'un adénocarcinome de type intestinal (non ADCl) (Mariette 2013).
- Pour les cancers localement évolués, de résection macroscopiquement incomplète, les résidus macroscopiques doivent être repérés par des clips pour faciliter une éventuelle irradiation postopératoire.
- La résection des métastases hépatiques doit être discutée au cas par cas selon les possibilités techniques, le bilan des lésions, l'état général du malade et uniquement si toutes les métastases sont résécables. Si le malade est laparotomisé (ou en cas de laparoscopie diagnostique) un contrôle anatomopathologique est indispensable pour les métastases non résécables. Les métastases ovariennes doivent être réséquées si une gastrectomie est réalisée (**accord d'experts**).
- Rétablissement de la continuité : quelle que soit la gastrectomie il n'y a aucun standard de rétablissement de continuité. Celui-ci est laissé au choix du chirurgien.
- Le statut nutritionnel des malades traités pour cancer gastrique doit être amélioré ou préservé pendant toute la prise en charge. Une alimentation entérale par sonde ou jéjunostomie est préférable à la nutrition parentérale, qui n'est envisageable que dans la période périopératoire.

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

**REFERENCE.** Le curage appelé « D1,5 » ou D2 sans splénectomie (D1+ curage coeliaque, gastrique gauche, hépatique commune et en cas de gastrectomie proximale splénique sans splénectomie) est recommandé. Il doit emporter au moins 25 ganglions (**accord d'experts**). Un curage plus étendu au delà de D2 ne doit pas être réalisé en dehors d'études cliniques.

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

### 2.3.1.3. Anatomopathologie

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

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

L'analyse du ganglion sentinelle et la recherche de micrométastases n'ont pas actuellement de validation autorisant leur utilisation systématique ou leur prise en compte en pratique courante.

#### 2.3.1.3.2. Compte rendu anatomopathologique

Il doit comporter au moins :

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

### 2.3.2. Traitements endoscopiques

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

- Deux techniques peuvent être proposées en alternative à la chirurgie: la mucosectomie endoscopique et la dissection sous muqueuse ; ces gestes doivent être réalisés dans des centres de référence (niveau 3) par des endoscopistes experts formés sur des modèles animaux.
- Le traitement endoscopique ne s'applique qu'aux adénocarcinomes de type intestinal ; il comporte une évaluation macroscopique de la tumeur (classification de Paris), de son extension en surface (coloration à l'indigo carmin et/ou chromoscopie virtuelle) et en profondeur (échoendoscopie). La résection doit être réalisée en monobloc avec des marges de sécurité (marges latérales et en profondeur saines avec marges de 1 mm). Si la mucosectomie est impossible en raison d'une taille supérieure à un centimètre, on a recours à la dissection sous muqueuse. Les résections sont limitées à une taille définie par les recommandations japonaises, qui tiennent compte de facteurs influençant le risque d'extension ganglionnaire (caractère bien ou peu différencié, extension en profondeur, et caractère ulcéré) :
  - En cas de tumeur peu différenciée, si le cancer est limité à la muqueuse, non ulcéré et  $\leq 2$  cm.
  - 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.
  - Enfin, les tumeurs bien différenciées, non ulcérées, limitées à la muqueuse peuvent être traitées par dissection sous-muqueuse sans limite de taille.
- Le caractère complet de l'exérèse est vérifié par l'examen anatomopathologique et le dossier est ensuite discuté en RCP. Si on ne peut pas garantir le caractère complet de la résection, la RCP doit discuter d'une résection chirurgicale et d'un curage ganglionnaire complémentaire en comparant le risque ganglionnaire à la morbi- mortalité de la chirurgie.
- Après traitement endoscopique d'un cancer superficiel, l'estomac doit être surveillé par endoscopie ; une éventuelle infection à *Helicobacter pylori*, doit être éradiquée, ce qui réduit le risque de cancer métachrone (Kukose 2008).

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

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

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

- La chimiothérapie péri opératoire des formes résecables est une **REFERENCE (recommandation : grade A)**. L'efficacité de cette stratégie est démontrée par deux études randomisées (Cunningham 2006, Ychou 2011). Les chimiothérapies utilisées sont l'association Épirubicine-Cisplatine-5FU (ECF) dans l'étude anglaise et 5FU-Cisplatine dans l'étude française. La survie sans maladie et la survie globale sont significativement allongées par la chimiothérapie péri-opératoire. Le bénéfice semble s'appliquer à toutes les tranches d'âge et d'état général, aux 2 sexes, et à toutes les localisations. Aucune étude de sous-groupes concernant le stade, le type histologique ou le nombre de cures réalisées n'est disponible. La majorité des patients inclus dans ces deux études ont des stades avancés (T3-T4 57%, N+ 66% à 71%). Ces publications justifient la recommandation de présenter les malades en réunion de concertation multidisciplinaire dans la période préopératoire.
- La chimiothérapie néo-adjuvante des formes localement évoluées non résecables n'est pas validée par la littérature mais les études de phase II dans ce domaine et les résultats dans les formes localisées autorisent un accord d'experts pour la proposer.



- La méta-analyse des données individuelles de 3 838 patients dans 17 essais montre un bénéfice de la chimiothérapie postopératoire à base de 5 Fluorouracile (Hazard Ratio 0,82 IC95% : 0,76-0,90,  $p < 0,001$ ) (Gastric Group 2010). Pour les études européennes le bénéfice est significatif (HR 0,83 IC95% : 0,74-0,94). L'essai randomisé xelox *versus* surveillance montre un bénéfice en survie globale significatif dans la population asiatique. Dans cette étude, la chimiothérapie postopératoire a été administrée chez 90% des patients du groupe traitement (Bang Y 2011). En occident la faisabilité d'une chimiothérapie post-opératoire est de l'ordre de 50% (Cunningham 2006, Ychou 2011).
- La chimiothérapie intra-péritonéale per-opératoire ou post-opératoire immédiate n'est pas validée pour les formes résecables et fait l'objet d'une étude clinique internationale (projet en cours de finalisation).
- La radiothérapie pré, per ou post-opératoire a été peu évaluée. Une méta-analyse suggère un bénéfice modeste mais statistiquement significatif de la radiothérapie en complément de la chirurgie (Valentini 2009).
- Les immunothérapies adjuvantes testées jusqu'à présent ne sont pas validées (**recommandation : grade C**).
- La radiochimiothérapie préopératoire n'a été évaluée en phase III que pour les tumeurs de la jonction oesogastrique. Elle n'a pas montré d'efficacité significative ( $p=0,07$ ) dans une étude randomisée interrompue prématurément (puissance faible, erreur bêta 60%) (Stahl M 2009). Elle ne doit pas être réalisée hors essai. D'autres essais coopératifs sont en cours.
- La radiochimiothérapie adjuvante s'est montrée efficace dans l'étude de phase III de MacDonald (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 (5 FU injecté en bolus). L'analyse multivariée réalisée secondairement sur la population de l'essai (Hundahl 2002) n'a pas retrouvé d'interaction entre l'effet favorable du traitement adjuvant et le type de curage ganglionnaire. Une étude comparative non randomisée coréenne après chirurgie R0 a inclus 990 patients dont 85% avaient eu un curage D2. Dans le bras traitement postopératoire la radiochimiothérapie était réalisée selon les mêmes modalités que dans l'étude américaine. Le bénéfice sur la survie a été du même ordre de grandeur que dans l'étude de MacDonald (Kim 2005). L'analyse de sous-groupes de l'étude de MacDonald suggère que la radiochimiothérapie postopératoire n'est pas efficace chez les femmes avec tumeur à cellules indépendantes (Smalley 2012). Une étude comparative rétrospective hollandaise suggère un bénéfice de la radiochimiothérapie postopératoire en cas de résection R1 (Stiekema 2014). Une étude rétrospective suggère que le remplacement du FUFOL par le LV5FU2 simplifié réduirait la toxicité (Dahan 2005). 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). L'article de Caudry et al (Caudry 2001) fait le point sur les volumes cibles de la radiothérapie. La radiochimiothérapie postopératoire peut être considérée comme une **OPTION**.

#### 2.3.4. Chimiothérapies palliatives : principaux protocoles

- Chez les patients dont la tumeur surexprime le récepteur HER2 (famille des récepteurs de l'EGF) l'étude de phase III ToGA a montré que l'association 5FU (ou capecitabine) - cisplatine-trastuzumab, (Herceptin ®, inhibiteur de HER2) augmentait la survie par rapport à la chimiothérapie seule (5FU (ou capecitabine) -cisplatine) 13,8 *versus* 11,1 mois (HR 0,74 ; IC95% : 0,60-0,91 ;  $p=0,0046$ ) (Bang YJ 2010). Cet effet est important quand la tumeur exprime fortement HER2 en immunohistochimie (IHC3+) ou en hybridation *in situ* (FISH+ et IHC2+). Moins de 20% des cancers de l'estomac surexpriment HER2, plus souvent pour les cancers du cardia et les formes intestinales de Lauren. Le trastuzumab est cardiotoxique ; on recommande une surveillance de la fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) en échographie tous les 3 mois (accord d'experts). Cette efficacité d'un traitement ciblé justifie la recherche systématique d'une surexpression d'HER2 en immunohistochimie avant de

- décider d'une chimiothérapie.
- Les modalités de standardisation de l'IHC ont été publiées (Rüschoff J2010). Le matériel biopsique doit être riche en cellules tumorales, et l'immunomarquage doit distinguer la fixation membranaire sur au moins 5 cellules tumorales pour une biopsie et 10% des cellules pour une pièce opératoire. Le marquage cytoplasmique n'a pas de valeur. Au grossissement 40, l'absence de fixation membranaire est cotée 0, la fixation rare est cotée 1, modérée 2 (visible dès un grossissement 10-20) et intense 3 (visible dès un grossissement 2,5-5). Les deux anticorps (Hercep Test et 4B5) sont utilisables, cependant il semble que le 4B5 donne des fixations plus reproductibles.
  - L'ECF, associant épirubicine, cisplatine et 5-FU continu est un schéma de référence (Webb 1997, Waters 1999). Le bénéfice en survie médiane est de 3 mois par rapport au FAMTX (9 *versus* 6 mois) (Ross 2002). Les données de tolérance et d'efficacité de l'étude REAL (Cunningham 2008) montrent une équivalence entre le cisplatine et l'oxaliplatine, et entre le 5FU et la capecitabine. Les protocoles ECX, EOF et EOX peuvent remplacer le schéma ECF, même si l'oxaliplatine n'a pas l'autorisation de mise sur le marché (AMM) dans cette indication. La capecitabine a l'AMM dans l'adénocarcinome gastrique, ce qui permet de simplifier le protocole ECF en l'utilisant pour remplacer le 5FU continu (Sumpter 2005).
  - L'association docetaxel-cisplatine-5-FU (DCF) a l'AMM en Europe en première ligne métastatique. Cette association a été comparée en phase III au 5-FU-cisplatine. Les résultats sont en faveur du DCF pour le taux de réponse, la survie sans récurrence et la survie globale (9,2 *versus* 8,6 mois ;  $p=0,02$ ), au prix d'une toxicité hématologique plus importante [35]. Une administration fractionnée du docetaxel permet de diminuer la toxicité hématologique (Shah 2010). Un schéma modifié remplaçant le cisplatine par l'oxaliplatine et le 5FU par la capecitabine (TEX) a été évalué en phase II avec des résultats prometteurs (Stein 2014). L'association docetaxel et 5 FU ou capecitabine semble aussi efficace que la trithérapie (Thuss-Patience 2005, Tebutt 2010).
  - L'association 5 FU et cisplatine sur 5 jours ou sous forme de LV5FU2-cisplatine est largement utilisée. Une étude française suggère une équivalence d'efficacité et une meilleure tolérance du LV5FU2-cisplatine (Rougier 1994, Mitry 2004). La capecitabine peut remplacer le 5 FU avec le cisplatine (Kang 2009). La méta-analyse des données individuelles de deux essais randomisés montre une différence significative en faveur de la capecitabine par rapport au 5 FU (Okines 2009).
  - Le FOLFOX dans une étude de phase III a montré une efficacité équivalente à celle du 5 FU-AF-cisplatine, avec une supériorité du bras contenant l'oxaliplatine, significative en termes de taux de réponse, de temps jusqu'à échec du traitement (TTF) et de survie sans progression chez les sujets de plus de 65 ans (Al-Batran 2008). L'oxaliplatine n'a pas l'AMM dans cette indication.
  - Le FOLFIRI testé dans l'essai de phase II randomisée FFCD 9803 (FOLFIRI *vs* LV5FU2-cisplatine *vs* LV5FU2) est mieux toléré que le LV5FU2-cisplatine ; les résultats en termes de taux de réponse, de survie sans progression et de survie globale étaient en faveur du FOLFIRI (Bouche 2004). D'autres études randomisées n'ont pas montré de différence en faveur de l'irinotecan (Boku 2009, Dank 2008). La qualité de vie pendant la chimiothérapie est significativement moins détériorée avec l'irinotecan qu'avec le 5FU-cisplatine (Curran 2009). L'étude FFCD 0307 comparant les séquences de première et deuxième ligne FOLFIRI-ECX et ECX-FOLFIRI a montré que le temps jusqu'à échec du traitement était supérieur avec le FOLFIRI en première intention (Guimbaud 2010). Ce critère de jugement prenait en compte l'échec par progression mais aussi par arrêt pour toxicité. L'irinotecan n'a pas l'AMM dans cette indication.
  - Le docétaxel en monothérapie à 75 mg/m<sup>2</sup> a été évalué en **seconde ligne** dans une étude de phase III contre soins de support (Ford 2014). Avec 36 % des patients qui ont réalisé les 6 cycles de docétaxel, il existe une différence significative en survie globale pour le bras chimiothérapie avec une médiane de 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 rapport efficacité – toxicité (Hironaka 2013).
  - Antiangiogéniques : l'ajout du bevacizumab, en première ligne métastatique, à l'association

5FU-cisplatine n'a pas montré de bénéfice sur la survie globale (Ohtsu 2011). Le ramucirumab monothérapie a démontré son efficacité sur la survie globale dans une étude internationale randomisée contre placebo en seconde ligne métastatique : survie médiane 5,2 (IQR 2,3-9,9) *versus* 3,8 mois (IQR 1,7-7,1) (HR 0,776 ; IC 95% 0,603-0,998 ; p=0,047) (Fuchs 2014). Le ramucirumab a également montré en seconde ligne son efficacité en association au paclitaxel dans une étude randomisée de phase 3 versus paclitaxel monothérapie : survie médiane 9,6 versus 7,4 mois, p=0,017 (Wilke 2014). Le ramucirumab n'est pas encore disponible.

- Anti EGFr : après 3 études randomisées négatives, l'utilisation des anti EGFr n'est pas indiquée
  - L'étude EXPAND a évalué le cetuximab en association au 5FU cisplatine (HR 1,00 ; IC 95% 0,87-1,17) (Lordick 2013). L'étude REAL3 a évalué le panitumumab en association à l'EOX (épirubicine, oxaliplatine, xeloda) ; la survie globale avec l'anti EGFr était significativement inférieure à celle du groupe témoin (HR 1,37 ; IC 95% 1,07-1,76) (Wadell 2013). Dans ces études les mutations de RAS (K et N) n'ont pas été recherchées dans l'adénocarcinome de l'estomac.
  - Le lapatinib, inhibiteur de tyrosine kinase ciblant EGFr (HER1) et HER2, a été associé au XELOX en première ligne pour des tumeurs surexprimant HER2. La survie globale n'était pas différente dans les deux groupes (HR 0,91 ; IC 95% 0,73-1,12) (Hecht 2013).

## 2.4. Indications thérapeutiques

### 2.4.1. Traitement des formes localisées

#### REFERENCES :

- Le dossier du malade doit être discuté en RCP avant tout traitement.
- Le traitement endoscopique (mucosectomie ou dissection sous muqueuse) peut être proposé en première intention lorsque le bilan initial montre un adénocarcinome intestinal bien ou moyennement différencié de stade I ou II de la classification de Paris **de moins de 3 cm de grand axe**. Le patient doit être pris en charge dans un centre endoscopique de référence (niveau 3). L'analyse de la pièce de résection permet de vérifier que le traitement endoscopique est curatif sur le plan carcinologique (**accord professionnel**). Il doit s'associer à l'éradication d'*Helicobacter pylori*.
- La chimiothérapie péri-opératoire doit être proposée à tous les malades de stade supérieur à IA. (**recommandation : grade A**).
- La chimiothérapie peut être un schéma ECF (3 cures avant et 3 cures après la chirurgie) (**recommandation : grade B**) ou 5FU-cisplatine (2 à 3 cures avant et après la chirurgie) (**recommandation : grade B**).
- La résection chirurgicale (**recommandation : grade A**) et le curage ganglionnaire (**recommandation : grade B**) doivent être proposés selon les modalités décrites au § 2.4.1.
- Une radiochimiothérapie postopératoire doit être proposée (**recommandation : grade B**) aux malades n'ayant pas eu, quelle qu'en soit la raison, de chimiothérapie préopératoire si la tumeur est de stade II ou III et que l'état général et nutritionnel le permet. Le cas des tumeurs T3N0 (stade IIA) doit être discuté car le risque de récurrence est plus faible que pour les tumeurs avec envahissement ganglionnaire.

#### OPTIONS :

- La chimiothérapie périopératoire peut être ECX ou LV5FU2-cisplatine (**accord professionnel**). Si le LV5FU2-cisplatine remplace le 5FU-cisplatine, le nombre de cures est modifié: deux cures de 5FU-cisplatine correspondent à 4 cures de LV5FU2 cisplatine. La

- chimiothérapie peut associer LV5FU2 et oxaliplatine (FOLFOX) (**accord d'experts**).
- Une radiochimiothérapie doit être discutée au cas par cas pour les malades présentant un envahissement ganglionnaire N1 après un curage ganglionnaire D1 ou D2, selon l'état général et nutritionnel du malade, en prenant en compte son avis après information (**accord d'experts**).
- La chimiothérapie par Fufol du protocole Mac Donald (Macdonald 2001) peut être remplacée par LV5FU2 (**accord professionnel**)
- Une chimiothérapie post-opératoire à base 5FU (LV5FU2) chez les patient non traités en pré-opératoire et présentant un envahissement ganglionnaire (**recommandation : grade B**). La durée proposée est de 6 mois (**accord d'experts**). La chimiothérapie peut associer LV5FU2 et oxaliplatine (FOLFOX) (**accord d'experts**).

## ESSAIS CLINIQUES :

PRODIGE 19 : pour les adénocarcinomes à cellules indépendantes, randomisation entre chimiothérapie ou chirurgie première. Des données rétrospectives remettent en cause l'intérêt de la chimiothérapie pré-opératoire dans cette situation. Coordonnateur : C Mariette (CHU Lille).

### 2.4.1.1 Cas particuliers

#### 2.4.1.1.1 La linite

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

## REFERENCE

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

## OPTION

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

## ESSAIS CLINIQUES

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

PRODIGE 19 : pour les adénocarcinomes à cellules indépendantes, randomisation entre chimiothérapie ou chirurgie première. En effet, des données rétrospectives remettent en cause l'intérêt de la chimiothérapie pré-opératoire dans cette situation. Coordonnateur : C Mariette (CHU Lille).

#### 2.4.1.1.2 L'adénocarcinome avec surexpression de HER2

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

### 2.4.2. Traitement des formes localement évoluées et métastatiques

#### 2.4.2.1 En première intention

#### REFERENCES

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

- Cas des tumeurs avec surexpression de HER2 :
  - 5FU-cisplatine-trastuzumab (ou capecitabine-cisplatine-trastuzumab) si surexpression de HER2 (IHC 3+ / IHC2+ et FISH+ ou SISH+), surveillance de la FEVG par échographie tous les 3 mois (Bang 2010) (**recommandation : grade B**).
- Tumeurs sans hyperexpression de HER2 :
  - ECF (**recommandation : grade A**). La capécitabine (Xéroda®) peut remplacer le 5FU en perfusion continue (Sumpter 2005) : protocole ECX (**recommandation : grade B**). L'oxaliplatine (protocole EOX) peut remplacer le cisplatine (**recommandation : grade B**).
  - DCF : la prescription de G-CSF est recommandée en raison de son hématotoxicité ; à réserver aux patients en bon état général (**recommandation : grade B**).
  - 5FU-cisplatine (**recommandation : grade B**)
  - Le FOLFIRI ou le FOLFOX peuvent être proposés hors essai après validation de l'indication en RCP (**recommandation : grade B**).

#### OPTIONS :

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

#### ESSAIS CLINIQUES

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

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

## CAS PARTICULIERS

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

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

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

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

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

### 2.4.2.1 En deuxième ligne

Chez les patients en bon état général progressant après une première ligne de chimiothérapie un traitement de seconde ligne peut être discuté en RCP. Plusieurs études randomisées montrent qu'un traitement carcinologique en seconde ligne améliore la survie des patients (Tabernero 2013, Cook 2013). L'étude FFC0307 a montré la faisabilité d'une chimiothérapie de deuxième ligne par FOLFIRI ou ECX (épirubicine, cisplatine, Xeloda®) (Guimbaud 2010).

## REFERENCE

- Docetaxel monothérapie (75 mg/m<sup>2</sup>/3 semaines) (**recommandation : grade B**) (Cook N 2013)
- Ramucirumab 8mg/Kg/2sem (**recommandation : grade B**) (Fuchs 2014), le bénéfice en survie est cependant modeste.
- Ramucirumab 8mg/Kg/2sem-paclitaxel 80 mg/m<sup>2</sup> J1,8,15 (*recommandation : non gradé, résumé de congrès*) (Wilke 2014).  
*Cependant le ramucirumab n'est pas disponible en France (mars 2014)*

## OPTIONS

Le choix de la chimiothérapie se fera en fonction de l'âge et de l'état général du patient. Les schémas

FOLFIRI, FOLFOX, l'association 5FU-mitomycine C, paclitaxel monothérapie peuvent être proposés (**accord d'experts**). Le principe est de choisir un traitement ne comportant pas les molécules utilisées en première ligne.

## 2.5. Surveillance

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

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

#### REFERENCE (accord d'experts)

- Pas de surveillance spécifique
- Si gastrectomie totale : vitamine B12 1mg IM/3 à 12 mois +/- folates
- Si splénectomie :
  - Vaccination Pneumo 23 (si pas réalisée en préopératoire) avec rappel tous les 5 ans, Méningococcique A +C avec rappel tous les 3 ans.
  - 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 5 ans puis une fois par an comportant la recherche de signes de récurrence potentielle et de signes de dénutrition qui peuvent imposer un avis spécialisé.
- Si splénectomie vaccination contre Haemophilus influenzae (si pas réalisée en préopératoire) avec rappel tous les 3 ans et contre la grippe tous les ans.
- Bilan biologique : la possibilité d'anémie post-gastrectomie totale justifie la surveillance de la numération formule une fois par an.
- Une échographie abdominale tous les 6 mois pendant 3 ans puis tous les ans et un cliché thoracique de face tous les ans pendant 3 ans. Ces 2 dernières propositions peuvent être remplacées par un scanner spiralé thoraco-abdominal tous les 6 mois pendant 3 ans puis surveillance clinique et échographie abdominale comme décrit ci-dessus.
- En cas de gastrectomie partielle la surveillance du moignon gastrique doit débuter 10 ans après la chirurgie et comporter une endoscopie digestive haute tous les 2 ans avec biopsies systématiques (**accord professionnel**)
- Surveillance des récurrences péri-anastomotiques (après gastrectomie totale) par échoendoscopie chez des malades sélectionnés à haut risque de récurrence anastomotique (ex : marge envahie et traitée par radiothérapie).

### 2.5.2. Après traitement palliatif

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

## 2.6. Annexes

Modifié le : 06/11/2008

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

#### Classification OMS 2000 :

##### Type Histologique

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

##### Degré de différenciation

- Bien différencié
- Moyennement différencié
- Peu différencié

#### Classification de Lauren :

- Intestinal
- Diffus
- Mixte ou inclassable



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

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

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

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

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

Hydratation obligatoire avant et après le cisplatine

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

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

Traitement reproduit tous les 21 jours.

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

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

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

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

Hydratation obligatoire avant et après le cisplatine

-pré-hydratation : 2 litres de glucosé à 5% + 4g Nacl/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

### **ECF**

Epirubicine 50 mg/m<sup>2</sup> J1 en 15 minutes dans 45 ml de chlorure de sodium à 0.9%.

Cisplatine 60 mg/m<sup>2</sup> J1 en 30 minutes dans 250 ml de chlorure de sodium à 0.9%.

Hydratation obligatoire avant et après le cisplatine

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

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

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

Traitement reproduit tous les 21 jours.

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

Epirubicine 50 mg/m<sup>2</sup> J1 en 15 minutes dans 45 ml de chlorure de sodium à 0.9%.

Cisplatine 60 mg/m<sup>2</sup> J1 en 30 minutes dans 250 ml de chlorure de sodium à 0.9%.

Hydratation obligatoire avant et après le cisplatine

-pré-hydratation : 1 litre de glucosé à 5% + 4g Nacl + 2g KCL + 1g sulfate de Magnésium à passer en 3 heures

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

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

Traitement reproduit tous les 21 jours.

### **EOX**

Epirubicine 50 mg/m<sup>2</sup> J1 en 15 minutes dans 45 ml de chlorure de sodium à 0.9%.

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

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

Traitement reproduit tous les 21 jours.

### **EOF**

Epirubicine 50 mg/m<sup>2</sup> J1 en 15 minutes dans 45 ml de chlorure de sodium à 0.9%.

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

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

Traitement reproduit tous les 21 jours.

## **DCF**

Docétaxel 75 mg/m<sup>2</sup> à J1 en 1 heure dans 20 ml de chlorure de sodium 0.9%

Cisplatine 75 mg/m<sup>2</sup> à J1 en 30 minutes dans 250 ml de chlorure de sodium à 0.9%.

Hydratation obligatoire avant et après le cisplatine

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

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

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

Traitement reproduit tous les 21 jours.

## **DCF modifié**

Docétaxel 30 mg/m<sup>2</sup> à J1 et J8 en 1 heure dans 20 ml de chlorure de sodium 0.9%

Cisplatine 60 mg/m<sup>2</sup> à J1 en 30 minutes dans 250 ml de chlorure de sodium à 0.9%.

Hydratation obligatoire avant et après le cisplatine

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

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

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

Traitement reproduit tous les 21 jours.

## **DCF modifié J1-J1 14jours**

A J1 :

Docétaxel 40 mg/m<sup>2</sup> à J1 en 1 heure dans 20 ml de chlorure de sodium 0.9%

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

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

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

AJ2 : 5FU 1000 mg/m<sup>2</sup> en perfusion continue sur 24h

A J3

Cisplatine 40 mg/m<sup>2</sup> à J1 en 30 minutes dans 250 ml de chlorure de sodium à 0.9%.

Hydratation obligatoire avant et après le cisplatine

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

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

Traitement tous les 14 jours

## **DX**

Docétaxel 30 mg/m<sup>2</sup> à J1 et J8 en 1 heure dans 20 ml de chlorure de sodium 0.9%

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

Traitement reproduit tous les 21 jours.

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

Docetaxel 35 mg/m<sup>2</sup> à J1

Oxaliplatine 70 mg/m<sup>2</sup> à J1

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

Traitement reproduit tous les 21 jours

## **Docetaxel monothérapie**

Docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> à J1

Traitement reproduit tous les 21 jours

## **Paclitaxel**

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

Traitement reproduit tous les 28 jours

## **LV5FU2**

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

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

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

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

Traitement reproduit tous les 14 jours.

## **LV5FU2 simplifié :**

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

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

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

Traitement reproduit tous les 14 jours.

## **LV5FU2-cisplatine**

Cisplatine 50 mg/m<sup>2</sup> à J1 en 30 minutes dans 250 ml de chlorure de sodium à 0.9%.

Hydratation obligatoire avant et après le cisplatine

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

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

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

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

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

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

Traitement reproduit tous les 14 jours.

### **5FU-Cisplatine**

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

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

Hydratation obligatoire avant et après le cisplatine

-pré-hydratation : 2 litres de glucosé à 5% + 4g NaCl/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 28 jours.

### **FOLFOX 4**

Oxaliplatine 85 mg/m<sup>2</sup> en 2 h dans 250 ml de G 5% en Y de l'acide folinique à J1 + LV5FU2

Traitement reproduit tous les 14 jours.

### **FOLFIRI**

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

+ **LV5FU2 simplifié** :

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

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

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

Traitement reproduit tous les 14 jours.

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

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

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

### **Radiochimiothérapie post-opératoire**

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

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

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

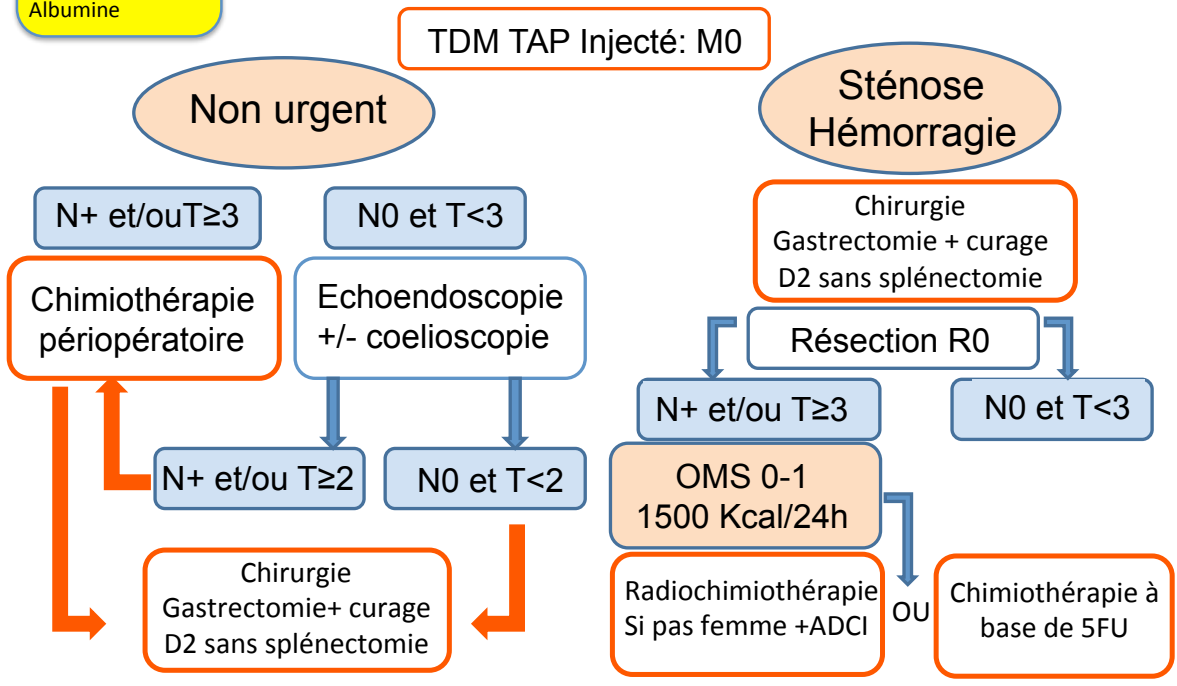
Un mois après la fin de la radiochimiothérapie : 2 cycles de FUFOL faible standard espacés d'un mois.

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



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

## Adénocarcinome gastrique non linitique Chez un patient patient opérable



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



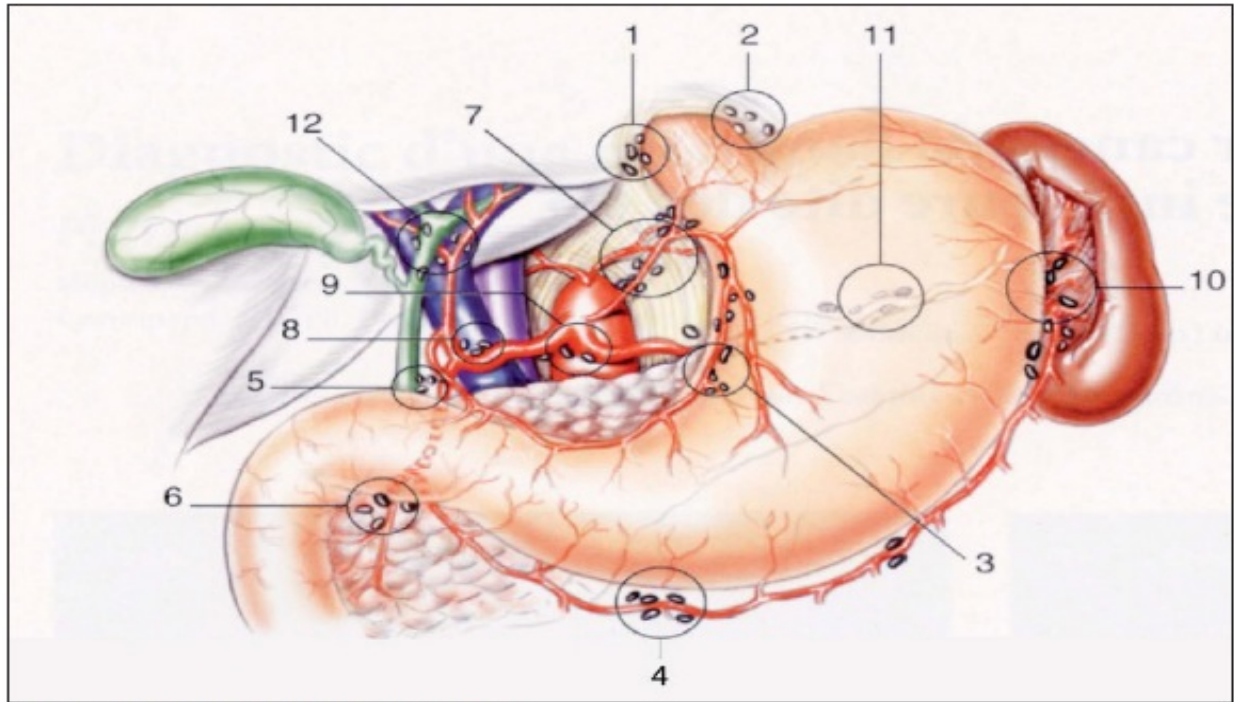


Figure 2. Schéma du drainage lymphatique de l'estomac

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

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

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

## BIBLIOGRAPHIE

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

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

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

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

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

Bouché O, Raoul JF, Bonnetain F, Giovannini M, Etienne PL, Lledo G et al. Randomized multicenter phase II trial of a biweekly regimen of fluorouracil and leucovorin (LV5FU2), LV5FU2 plus cisplatin, or LV5FU2 plus irinotecan in patients with previously untreated metastatic gastric cancer: a Federation Francophone de Cancerologie Digestive Group Study--FFCD 9803. *J Clin Oncol.* 2004;22:4319-28

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

Caudry M, Ratoanina JL, Escarmant P, Maire JP. Les volumes cibles de la radiothérapie des adénocarcinomes gastriques. *Cancer/radiother* 2001; 5 : 523-33

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

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

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

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

Cuschieri A, Weeden S, Fielding J, Bancewicz J, Craven J, Joypaul V et al. Patient survival after D1 and D2 resection for gastric cancer: long term results of the Medical Research Council (MRC) randomized surgical trial. *Br J Cancer* 1999; 79: 1522-30

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

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

Fitzgerald RC, Hardwick R, Huntsman D, Carneiro F, Guilford P, Blair V et al. Hereditary diffuse gastric cancer: updated consensus guidelines for clinical management and directions for future research. *J Med Genet* 2010;47:436-44.

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

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

Fukase K, Kato M, Kikuchi S, Inoue K, Uemura N, Okamoto S et al. Effect of eradication of helicobacter pylori on incidence of metachronous gastric carcinoma after endoscopic resection of early gastric cancer: an open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2008 ;372 :392-7

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

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

Guimbaud R, Louvet C, Bonnetain F, Viret F, Samalin E, Gornet J, et al. Final results of the intergroup FFCD-GERCOR-FNCLCC 03-07 phase III study comparing two sequences of chemotherapy in advanced gastric cancer. *Ann Oncol* 2010;21 (suppl 8) abstr 8010.

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: (11): 2069-77.

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

Hironaka S, Ueda S, Yasui H, Nishina T, Tsuda M, Tsumura T et al. Randomized, open-label, phase III study comparing irinotecan with paclitaxel in patients with advanced gastric cancer without severe

peritoneal metastasis after failure of prior combination chemotherapy using fluoropyrimidine plus platinum: WJOG 4007 trial. *J Clin Oncol* 2013;31:4438-44

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Macdonald JS, Smalley SR, Benedetti J, Hundahl SA, Estes NC, Stemmermann GN et al. Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction. *N Engl J Med* 2001; 345: 725-33

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

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

Mitry E, Taieb J, Artru P, Boige V, Vaillant JN, Clavero-Fabri MC et al. Combination of folinic acid, 5-fluorouracil bolus and infusion, and Cisplatin (LV5FU2-P regimen) in patients with advanced gastric or gastroesophageal junction carcinoma. *Ann Oncol* 2004 ; 15: 765-9

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

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

Ross P, Nicholson M, Cunningham D, Valle J, Seymour M, Harper P et al. Prospective randomized trial comparing mitomycin, cisplatin, and protracted venous-infusion fluorouracil (PVI 5-FU) with epirubicin, cisplatin, and PVI 5-FU in advanced esophagogastric cancer. *J Clin Oncol* 2002; 20:1996-2004

Rougier Ph, Ducreux M, Majhoubi M, Pignon JP, Belleqih S, Oliviera J et al. Efficacy of combined 5-fluorouracil and cisplatin in advanced gastric carcinomas. A phase II trial with prognostic factor analysis. *Eur J Cancer* 1994; 30: 1263-9

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

Shah M, Shibata S, Stoller RG, Kemeny M, Ritch PS, Krishnamurthi SS et al. Random assignment multicenter phase II study of modified docetaxel, cisplatin, fluorouracil (mDCF) versus DCF with growth factor support (GCSF) in metastatic gastroesophageal adenocarcinoma. *J Clin Oncol* 2010;28 (suppl) abstr 4014

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

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

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

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

Stein A, Arnold D, Thuss-Patience PC, Moehler M, Grothe W, Seufferlein T et al. Docetaxel , oxaliplatin and capecitabine (TEX regimen) in patients with metastatic gastric or gastro-esophageal cancer: Results of a multicenter phase I/II study. *Acta Oncol* 2014;53:392-8

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

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

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

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

Thuss-Patience PC, Kretzschmar A, Repp M, Kingreen D, Hennesser 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.

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

Van Cutsem E, Moiseyenko VM, Tjulandin S et al. Phase III study of docetaxel and cisplatin plus fluorouracil compared with cisplatin and fluorouracil as first-line therapy for advanced gastric cancer: a report of the V325 Study Group. *J Clin Oncol.* 2006;24:4991-7

Waddell T, Chau I, Cunningham D, Gonzalez D, kines AFC, Wotherspoon A, et al. Epirubicin, oxaliplatin, and capecitabin 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

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

Webb A, Cunningham D, Scarffe JH, Harper P, Norman A, Joffe JK et al. Randomized trial comparing epirubicin, cisplatin and fluorouracil versus fluorouracil, doxorubicin and methotrexate in advanced esophagogastric cancer. *J Clin Oncol* 1997;15:261-7

Wilke H, Van Cutsem E, Oh SC, Bodoky G, Shimada Y, Hironaka S et al. RAINBOW: a global, phase III, randomized, double-blind study of ramucirumab plus paclitaxel versus placebo plus paclitaxel in the treatment of metastatic gastroesophageal junction (GEJ) and gastric adenocarcinoma following disease progression on first-line platinum- and fluoropyrimidine- containing combination therapy rainbow IMCL CP 12-0922 (I4T-IE-JVBE). *J Clin Oncol* 2014;32 (suppl 3;abstr LBA7)

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

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