

Estomac

Ce référentiel, dont l'utilisation s'effectue sur le fondement des principes déontologiques d'exercice personnel de la médecine, a été élaboré par un groupe de travail pluridisciplinaire de professionnels des réseaux régionaux de cancérologie de Lorraine (ONCOLOR), d'Alsace (CAROL) et de Franche-Comté (ONCOLIE), en tenant compte des recommandations nationales, et conformément aux données acquises de la science au **6 mai 2019**.

1. Généralités

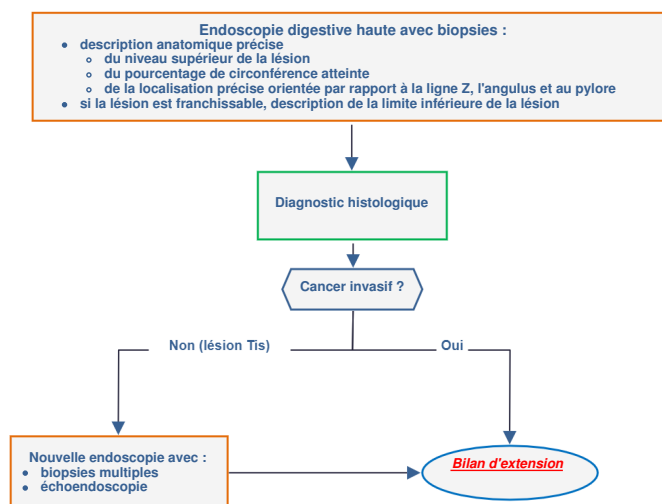
- Ce référentiel présente les principes de prise en charge des adénocarcinomes gastriques et de la jonction œso-gastrique Siewert III.
- Pour les **GIST**, consulter le référentiel correspondant.
- Les adénocarcinomes de la jonction œso-gastrique Siewert I et II sont traités dans le référentiel **Adénocarcinome de l'œsophage et de la jonction œso-gastrique**.
- Après une phase **diagnostique** et de **bilan d'extension**, la **stratégie thérapeutique** est définie. La **chirurgie** occupe une place centrale dans la prise en charge des **traitements complémentaires** pouvant être proposés.
- Rappel de la classification des tumeurs de la jonction œso-gastrique en fonction de leurs localisations endoscopiques :
 - **Siewert I** : lésion du cardia étendue au bas œsophage et traitée comme un cancer du tiers inférieur de l'œsophage (Cf. référentiel **Adénocarcinome de l'œsophage et de la jonction œso-gastrique**).
 - **Siewert II** : lésion n'intéressant que le cardia (Cf. référentiel **Adénocarcinome de l'œsophage et de la jonction œso-gastrique**).
 - **Siewert III** : lésion du cardia étendue à l'estomac.

2. Diagnostic et bilan d'extension

2.1. Diagnostic

(Graham, 1982)

- Réalisé dans le cadre du bilan initial, il repose sur l'interrogatoire, l'examen clinique du patient et la fibroscopie œso-gastrique avec 5 à 8 biopsies.



2.2. Bilan d'extension

- **Standard** :
 - Interrogatoire et examen clinique
 - Scanographie abdomino-pelvienne
 - Scanographie thoracique
- **Options en cas de cancer invasif** :
 - IRM hépatique et/ou échographie abdominale ± produit de contraste si doute au scanner
 - Echoendoscopie (détermination du stade uT et uN ± biopsies) si cancer non sténosant et non métastatique
 - Laparoscopie avec lavage péritonéal et biopsies (surtout T3, T4 et linéites) ± jéjunostomie d'alimentation ± pose d'une chambre implantable
 - Dosage des marqueurs ACE et CA 19.9 avant tout traitement
- **Le morpho TEP n'est pas systématique** : indiqué en cas de doute sur une lésion métastatique ou si une chimiothérapie intrapéritonéale est envisagée et après discussion.
- **Sur signes d'appels** :
 - scintigraphie osseuse
 - IRM cérébrale
- **Immunohistochimie** :
 - Si patient de moins de 60 ans : recherche de mutations sur les gènes de réparation de l'ADN (mismatch repair : MMR) (Cf. Référentiel **Côlon**)
 - PMS2
 - MLH1
 - MSH2
 - MSH6
 - HER2
- **Biologie moléculaire** : MSI.

2.3. Prévention du cancer de l'estomac

(De Korwin, 2013)

- Dans la famille d'un patient atteint de cancer gastrique, la **recherche de l'infection à *Helicobacter pylori*** des apparentés au 1^{er} degré (enfants, frères/sœurs, parents) du patient est recommandée car :
 - 80 % des cancers de l'estomac sont dus à la bactérie *Helicobacter pylori* (la plupart des 20 % restants sont des cancers du cardia associés au reflux gastro-œsophagien)
 - l'infection à *Helicobacter pylori* s'acquiert dans l'enfance et persiste toute la vie
 - les apparentés au 1^{er} degré (enfants, frères/sœurs, parents) des personnes ayant un cancer de l'estomac, ont un risque de cancer de l'estomac doublé voire triplé par rapport au risque de la population générale
 - la recherche puis l'éradication de la bactérie *Helicobacter pylori* constituent une méthode de prévention efficace contre le cancer gastrique, surtout lorsqu'elles sont mises en œuvre tôt, c'est-à-dire avant l'apparition d'une lésion gastrique pré-cancéreuse.
- En pratique, **les méthodes de recherche** de l'infection à *Helicobacter pylori* seront choisies en fonction de l'âge des apparentés :
 - Âge <45 ans : test respiratoire à l'urée marquée C^{13*} ou sérologie *Helicobacter pylori*
 - Âge >45 ans : endoscopie + biopsies.
- **L'éradication d'*Helicobacter pylori*, pour être voisine de 90 % nécessite l'utilisation de quadrithérapies (compte tenu du fort taux de résistance à la clarithromycine en France). Deux schémas thérapeutiques sont possibles en première intention :**
 - **Quadrithérapie bismuthée : 10 jours**
 - PYLERA® (citrate de bismuth 140 mg + métronidazole 125 mg + tétracycline 125 mg) 3 gélules 4 fois par jour
 - oméprazole 20 mg matin et soir.
 - **Traitement concomittant : 14 jours**
 - amoxicilline 1 g matin et soir
 - métronidazole 500 mg matin et soir
 - clarithromycine 500 mg matin et soir
 - inhibiteur de la pompe à protons (esomeprazole 40 mg ou rabéprazole 20 mg) matin et soir.
 - De nouvelles possibilités de traitement sont diffusées par la [Société Nationale Française de Gastro-Entérologie \(SNFGE\)](#) et le [Groupe d'Etudes Français des Helicobacters \(GEFH\)](#).
- La **vérification de l'éradication de la bactérie *Helicobacter pylori*** est réalisée par un test respiratoire à l'urée marquée C^{13*} (4 semaines après l'arrêt de l'antibiothérapie et 2 semaines après l'arrêt du traitement IPP).

► [Télécharger la fiche du GEFH](#)

3. Informations minimales pour présenter un dossier de cancer de l'estomac en RCP avant chirurgie

- Données démographiques (date de naissance, lieu d'habitation)
- Médecin correspondant, date et lieu du diagnostic
- [Index OMS](#), poids habituel, poids actuel, taille
- Antécédents familiaux de cancer
- Comorbidités du patient (cardiaque, rénal, neurologique en particulier)
- Compte-rendu d'endoscopie et résultats écrits des biopsies avec statuts HER2
- Compte-rendu opératoire et anatomo-pathologique (si malade déjà opéré en urgence) avec recherche du statut HER2
- [Bilan d'extension](#) tel qu'il est prévu dans le référentiel.
- Tout dossier de cancer de l'estomac doit être discuté avant traitement.

4. Classification clinique TNM (8ème édition 2017)

4.1. T - Tumeur primitive

Tx	Renseignements insuffisants pour classer la tumeur
T0	Pas de tumeur primitive
Tis	Carcinome <i>in situ</i> : tumeur intra-épithéliale sans invasion de la lamina propria (dysplasie de haut grade)
T1	Tumeur envahissant la lamina propria, la muscularis mucosae ou la sous-muqueuse
T1a	Tumeur envahissant la lamina propria ou la muscularis mucosae
T1b	La tumeur envahit la sous-muqueuse
T2	Tumeur envahissant la muscularis propria
T3	Tumeur envahissant la sous-séreuse, le tissu conjonctif sans envahissement des structures adjacentes ou du péritoine viscéral ^{[2][3]}
T4	Tumeur perforant la séreuse (péritoine viscéral) ou les structures adjacentes ^{[1][2][3]}
T4a	Tumeur perforant la séreuse (péritoine viscéral)
T4b	Tumeur envahissant les structures adjacentes

1. ↑ La tumeur pénètre la muscularis propria avec extension aux ligaments gastro-colique ou gastro-hépatique ou au grand ou au petit épiploon sans perforation du péritoine viscéral couvrant ces structures. Dans ce cas, la tumeur est classée T3. S'il y a perforation du péritoine viscéral couvrant les ligaments gastriques ou l'épiploon, la tumeur est classée T4.
2. ↑ ^{2.0} et ^{2.1} Les structures adjacentes de l'estomac sont la rate, le côlon transverse, le foie, le diaphragme, le pancréas, la paroi abdominale, la surrénale, les reins, le grêle et le rétropéritoine.
3. ↑ ^{3.0} et ^{3.1} L'extension dans la paroi du duodénum ou de l'œsophage est classée selon la profondeur du plus grand envahissement dans n'importe lequel de ces sites, y compris l'estomac.

4.2. N - Adénopathies régionales

- Les ganglions lymphatiques régionaux sont les ganglions périgastriques le long de la petite et de la grande courbure et les ganglions situés le long de l'artère gastrique gauche (coronaire stomacique), de l'artère hépatique commune, de l'artère splénique et du tronc cœliaque. Les ganglions régionaux de la *jonction gastro-œsophagienne* sont les ganglions paracardiaux, gastriques gauches, cœliaques, diaphragmatiques et

para-œsophagiens médiastinaux inférieurs (voir [schéma](#)).

Nx	Renseignements insuffisants pour classer les ganglions lymphatiques régionaux
N0	Pas de signe d'atteinte des ganglions lymphatiques régionaux ^{†1}
N1	Envahissement de 1 à 2 ganglions lymphatiques régionaux
N2	Envahissement de 3 à 6 ganglions lymphatiques régionaux
N3	Envahissement de 7 ou plus ganglions lymphatiques régionaux
N3a	Envahissement de 7 à 15 ganglions lymphatiques régionaux
N3b	Envahissement de 16 ou plus ganglions lymphatiques régionaux

- L'envahissement des autres ganglions lymphatiques intra-abdominaux tels que rétro-pancréatiques, mésentériques et para-aortiques, est classé comme métastases à distance.

1. † L'examen histologique d'une pièce opératoire de lymphadénectomie inclura habituellement 16 ganglions lymphatiques ou plus. Si les ganglions ne sont pas atteints, classer pN0 même si le nombre habituel de ganglions n'est pas atteint.

4.3. M - Métastases à distance

- Les métastases incluent le lavage péritonéal positif, les métastases péritonéales et les tumeurs du grand épiploon qui ne sont pas en continuité avec la tumeur primitive.

MX	Renseignements insuffisants pour classer la (les) métastase(s) à distance
M0	Pas de métastase à distance
M1	Présence de métastase(s) à distance

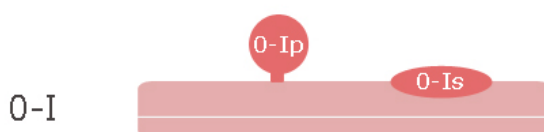
4.4. Classification en stades

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

5. Classification endoscopique de Paris pour les lésions superficielles

(Lv, 2015 ; Society for Gastrointestinal Endoscopy, 2003)

- La lésion doit être décrite selon la classification de Paris.



- **0.Ip** : lésion en relief, pédiculée
- **0.Is** : lésion en relief, sessile



- **0.IIa** : lésion plane légèrement surélevée, la hauteur étant inférieure à la hauteur des cuillers d'une pince à biopsie fermée (2,5 mm)
- **0.IIb** : lésion plane non surélevée, repérable par son caractère dyschromique



- **0.IIc** : lésion plane légèrement déprimée



- **0.III** : lésion creusante

6. Classification échoendoscopique

- **u (ou us) T1** : tumeur limitée à la muqueuse (3^{ème} et 5^{ème} couche hyperéchogène intacte)
- **uT2** : tumeur atteignant la musculuse sans la dépasser (5^{ème} couche hyperéchogène intacte)
- **uT3** : tumeur dépassant la séreuse (5^{ème} couche hyperéchogène franchie)
- **uT4** : envahissement d'un organe de voisinage
- **uN0** : pas d'adénopathie d'allure néoplasique
- **uN+** : adénopathie d'allure néoplasique (ronde, hypoéchogène, contours nets).

7. Classification histopathologique pTNM

- **Symbole p** : le **pTNM** correspond à la *classification histologique postopératoire*, complétée ou modifiée par les observations supplémentaires recueillies au cours de l'acte chirurgical et de l'examen histopathologique.
- **pn** : (sur N ganglion exploré) l'examen histologique d'une lymphadénectomie régionale doit inclure au moins 15 ganglions lymphatiques. Classer pN0 si les ganglions ne sont pas envahis, même si le nombre de 15 ganglions lymphatiques pour un curage D1 et 25 ganglions lymphatiques pour un curage D2 n'est pas atteint.
- **Symbole y** : dans tous les cas où la classification est effectuée *durant ou après traitement néo-adjuvant*, le cTNM ou le pTNM est précédé du préfixe y.
- **Symbole c** : le signe **TNM** ou **cTNM** correspond à la *classification clinique pré-thérapeutique*, résultat de l'imagerie, de l'endoscopie, des biopsies, de l'exploration chirurgicale et des autres examens complémentaires.

8. Classification OMS

0	Capable d'une activité identique à celle précédant la maladie, sans aucune restriction
1	Activité physique diminuée mais ambulatoire et capable de mener un travail
2	Ambulatoire et capable de prendre soin de soi, incapable de travailler. Alité <50 % de son temps
3	Capable de seulement quelques soins personnels. Alité ou chaise >50 % du temps
4	Incapable de prendre soin de lui-même, alité ou chaise en permanence

9. Cas particulier des limites plastiques

(Messenger, 2011)

- Le diagnostic est évoqué sur l'aspect radiologique (en tuyau de plomb au TOGD, paroi épaissie et homogène dans sa globalité au scanner), endoscopique (paroi rigide), échoendoscopique (épaississement pariétal) ou macroscopique à la coelioscopie (paroi rigide blanchâtre, épaissie et ayant l'aspect du lin) avec à l'examen anatomo-pathologique un adénocarcinome peu différencié infiltrant, constitué le plus souvent de cellules indépendantes en bague à chaton, envahissant les différentes couches de la paroi sans les détruire et un stroma fibreux. Les biopsies doivent être profondes, étagées et souvent répétées pour confirmer le diagnostic car la muqueuse est souvent saine. L'envahissement est intramural avec une diffusion ganglionnaire et péritonéale fréquente. Une gastrectomie totale est recommandée.
- **Il existe des adénocarcinomes à cellules indépendantes en bague à chaton non linitiques** dont le pronostic et le traitement rejoignent celui des adénocarcinomes gastriques habituels même si la chimiothérapie préopératoire est remise en question (essai prodige 19).

10. Compte-rendu d'anatomo-pathologie

10.1. Renseignements cliniques et type d'exérèse réalisée

- Il faut veiller à faire parvenir les pièces fraîches le plus rapidement possible au service d'anatomo-pathologie pour que soit réalisé un prélèvement destiné à la [tumorothèque](#). Voir les documents de bonnes pratiques des prélèvements tissulaires sur le site de l' [AFAQAP](#) et de la [SFP](#).

10.2. Description macroscopique

(préciser si pièces fraîches ou fixées)

- Pièce de **gastrectomie totale**
mesurant ... cm sur la petite courbure, ... cm sur la grande courbure,
comportant une collerette duodénale de ... cm
comportant une collerette œsophagienne de ... cm.
Tumeur à ... cm du pylore, à ... cm de la petite courbure, à ... cm de la section œsophagienne développée au niveau de la face antérieure - postérieure.
Il existe une tumeur ulcérée / ulcéro - infiltrante / infiltrante / végétante
mesurant ... cm (axe vertical) X ... cm (axe horizontal) X ... cm (épaisseur).
- Pièce de **gastrectomie polaire inférieure (des 4/5^{èmes})**
mesurant ... cm sur la petite courbure, ... cm sur la grande courbure,
comportant une collerette duodénale de ... cm
Tumeur à ... cm du pylore, à ... cm de la petite courbure, à ... cm de la section supérieure la plus proche développée au niveau de la face antérieure - postérieure.
Il existe une tumeur ulcérée / ulcéro - infiltrante / infiltrante / végétante
mesurant ... cm (axe vertical) X ... cm (axe horizontal) X ... cm (épaisseur).

10.2.1. Classification histologique

- **m1** (Tis) : intra-épithélial (= *in situ*)
- **m2** (pT1a) : atteinte de la lamina propria
- **m3** (pT1a) : atteinte de la musculaire muqueuse
- **sm1** (pT1b) : atteinte du premier tiers de la sous muqueuse, évalué à 500 µm
- **sm2** (pT1b) : atteinte du 2^{ème} tiers de la sous muqueuse
- **sm3** (pT1b) : atteinte du 3^{ème} tiers de la sous muqueuse

10.3. Histologie

- Cette tumeur répond à un **adénocarcinome** : préciser la proportion des différentes composantes :
 - papillaire
 - tubulaire
 - mucineux (composante mucineuse supérieure ou égale à 50 % des territoires tumoraux)
 - à cellules isolées (supérieure ou égale à 50 % des territoires tumoraux examinés)
 - indifférencié.

10.4. Degrés de différenciation

- Bien (G1), moyennement (G2), peu (G3), indifférencié (G4)

10.5. Extension aux différentes tuniques pariétales gastriques (pT)

- Cf. [Classification clinique T](#)

10.6. Ganglions régionaux

(plus de 15) : *intérêt d'une analyse par région anatomique plus précise à discuter*

- Petite courbure : N ganglions dont X métastasé(s) avec ou sans effraction capsulaire
- Grande courbure qui pourra être subdivisée en 2 parties haute et basse : N ganglions dont X métastasé(s) avec ou sans effraction capsulaire
- Autres : N ganglions dont X métastasé(s) avec ou sans effraction capsulaire.

10.7. A préciser

([Becker, 2003](#))

- Extensions vasculaires ou périnerveuses
- Stroma réaction lymphoïde
- Pathologies associées (métaplasie, gastrite, polype, dysplasie, endobrachy-œsophage...)
- Taux de nécrose tumorale sur la pièce de gastrectomie
- Régression post-thérapeutique après traitement néo-adjuvant le cas échéant.

10.8. Marges de section chirurgicales ou endoscopiques

- Marges haute, inférieure
- Résection R0 (complète) ou R1 (incomplète au plan microscopique) ; une résection R2 (incomplète au plan macroscopique) étant définie macroscopiquement peropératoire par le chirurgien.

10.9. Mucosectomie

([Abe, 2013](#) ; [Lecomte, 2017](#) ; [Pimentel-Nunes, 2015](#) ; [Shin, 2015](#) ; [Yamaguchi, 2009](#))

- Le traitement endoscopique est le traitement de référence en cas de carcinome *in situ* (Tis de la classification TNM ou T1m1) ou microinvasif (T1m2 ou T1m3). Il doit permettre l'exérèse de toutes les lésions visibles.

- Le traitement endoscopique pour être efficace et éviter les récurrences locales, doit être effectué de préférence de manière complète en monobloc. Pour les lésions de plus de 10 mm, la technique de dissection sous-muqueuse (ESD) sera à privilégier dans un centre expert.
- La pièce de résection doit être étalée et orientée avant fixation.
- Les meilleurs indications sont les cancers intramuqueux (T1a) et à morphologie favorable (0-I et 0-II) dans la classification de Paris.
- Les critères de succès de la résection sont définis par des marges de résection profonde saine, la limitation de la lésion au niveau de la muqueuse (pT1a). Si l'examen de la pièce révèle une atteinte au-delà de la sous-muqueuse, (pT1b) de moins de 500 µm (sm1) avec une exérèse curative (complète, monobloc avec des marges latérales et profondes saines et sans embole veineux et lymphatique), le traitement endoscopique peut être suffisant dans certaines situations.

		Non ulcéré		Ulcéré	
		≤ 2 cm	>2 cm	≤ 3 cm	>3 cm
pT1a (m)	Différencié	Exérèse curative *	Exérèse curative *	Exérèse curative avec réserve *	Exérèse non curative
	Peu différencié	Exérèse curative avec réserve *	Exérèse non curative	Exérèse non curative	Exérèse non curative
pT1b (sm1)	Différencié	Exérèse curative avec réserve *	Exérèse curative avec réserve *	Exérèse curative avec réserve *	Exérèse non curative
	Peu différencié	Exérèse non curative	Exérèse non curative	Exérèse non curative	Exérèse non curative

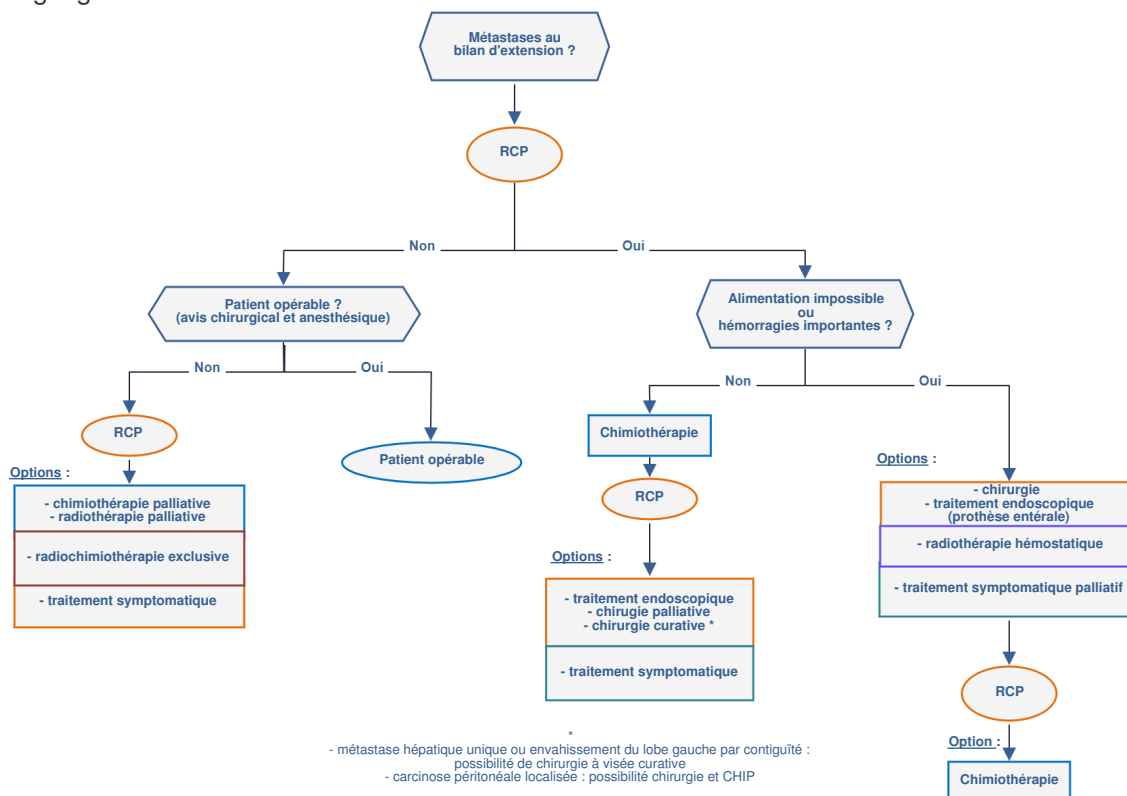
* si exérèse complète monobloc avec des marges latérales et profondes saines et sans embole veineux et lymphatique

10.10. Compte-rendu Fiche Standardisée INCa

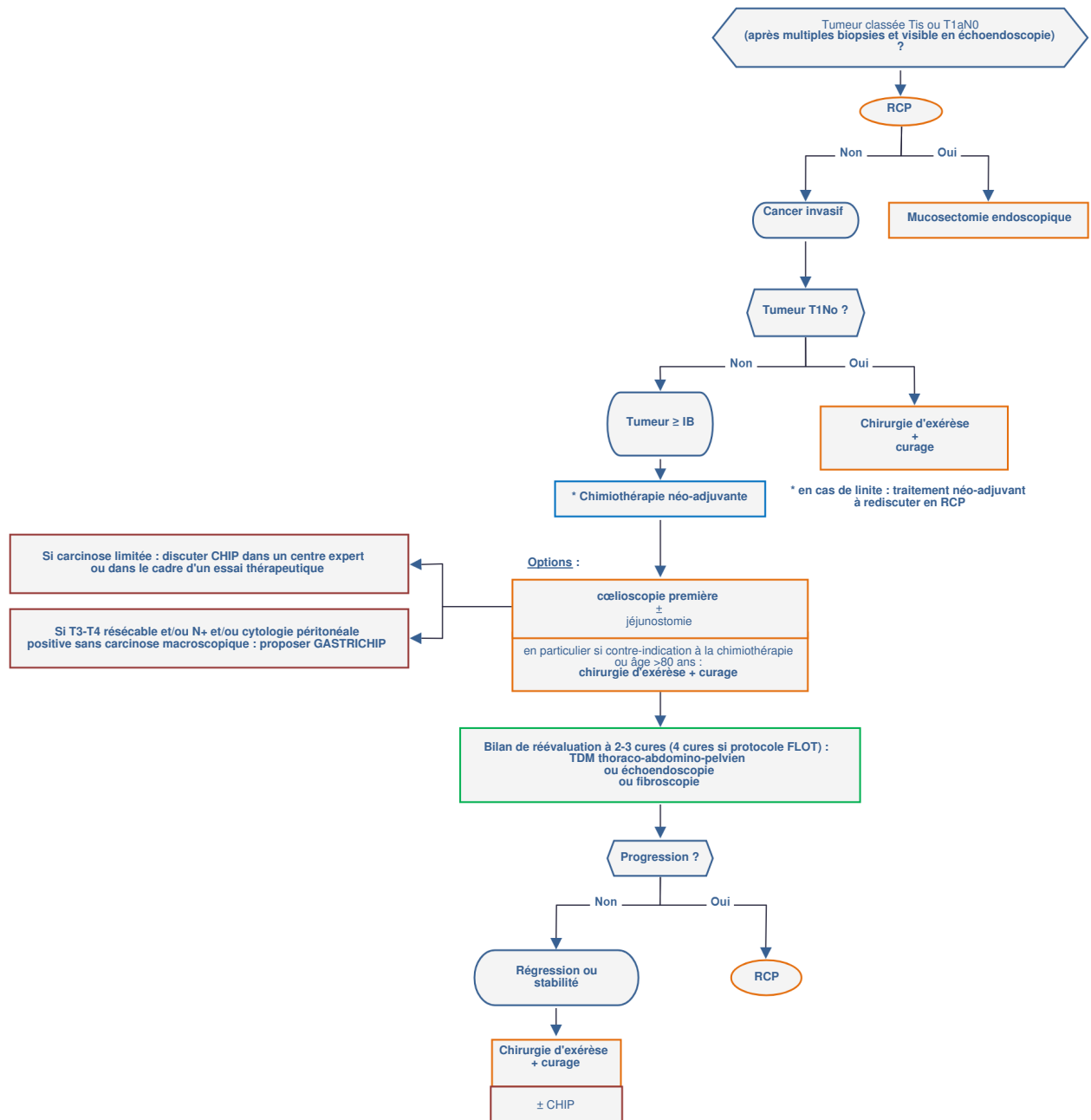
- [Fiche standardisée en pathologie cancérologique : Tumeurs de l'estomac](#)

11. Stratégie thérapeutique

11.1. Stratégie générale



11.2. Tumeur non métastatique et opérable



12. Chirurgie

- Ce référentiel a été élaboré en intégrant la [recommandation](#) produite par la Société Française de Chirurgie Digestive (SFCD) et l'Association de Chirurgie Hépatobiliaire et de Transplantation Hépatique (ACHBT) intitulée "**Cancérologie digestive : pratiques chirurgicales**". Elle a reçu le label INCa-HAS en février 2009. Le texte argumenté des recommandations ([version longue](#)) est disponible sur le site de l'INCa ainsi qu'une [version synthétique](#).

12.1. Chirurgie d'exérèse

(Kodera,1999)

- Gastrectomie carcinologique
 - totale en cas de tumeur proximale ou du cardia Siewert III
 - des 4/5^{èmes} en cas de tumeurs distales
- ± cholécystectomie
- ± jéjunostomie d'alimentation
- Les marges requises au niveau œsophagien sont de 6 à 7 cm pour avoir une exérèse carcinologique en cas d'adénocarcinome bien différencié et de 8 à 10 cm en cas de tumeur à cellules isolées, ce qui permet une gastrectomie totale par voie abdominale avec ablation de l'œsophage abdominal et anastomose œsojéjunale transhiatale.

12.2. Curage ganglionnaire

12.2.1. Standard

- On recommande un curage D1,5 adaptée à la localisation de la tumeur et l'état général du patient.
- Le curage D1,5 comporte au moins 25 ganglions et correspond à l'exérèse des 2 premiers relais ganglionnaires (D1 et ganglions le long des axes vasculaires : hépatique commune, coronaire stomacique ou gastrique gauche et splénique ainsi que le tronc cœliaque). La [splénectomie](#) et la pancréatectomie caudale augmentent la morbidité et ne doivent être réalisées que si nécessaire.

12.2.2. Options

(Songun, 2010 ; Jiang, 2013)

- **Curage au minimum de type D1** : réservé aux gastrectomies prophylactiques.
Il emporte des ganglions périgastriques (petite courbure, grande courbure, supra-pylorique, paracardial droit et infra-pylorique ou gastro-épiplœique droit et gastrique gauche) en cas de gastrectomie des 4/5^{èmes}. Il convient de rajouter les ganglions paracardiaux gauches en cas de gastrectomie totale.
Il est souhaitable de réaliser une dissection au-delà des groupes macroscopiquement envahis.

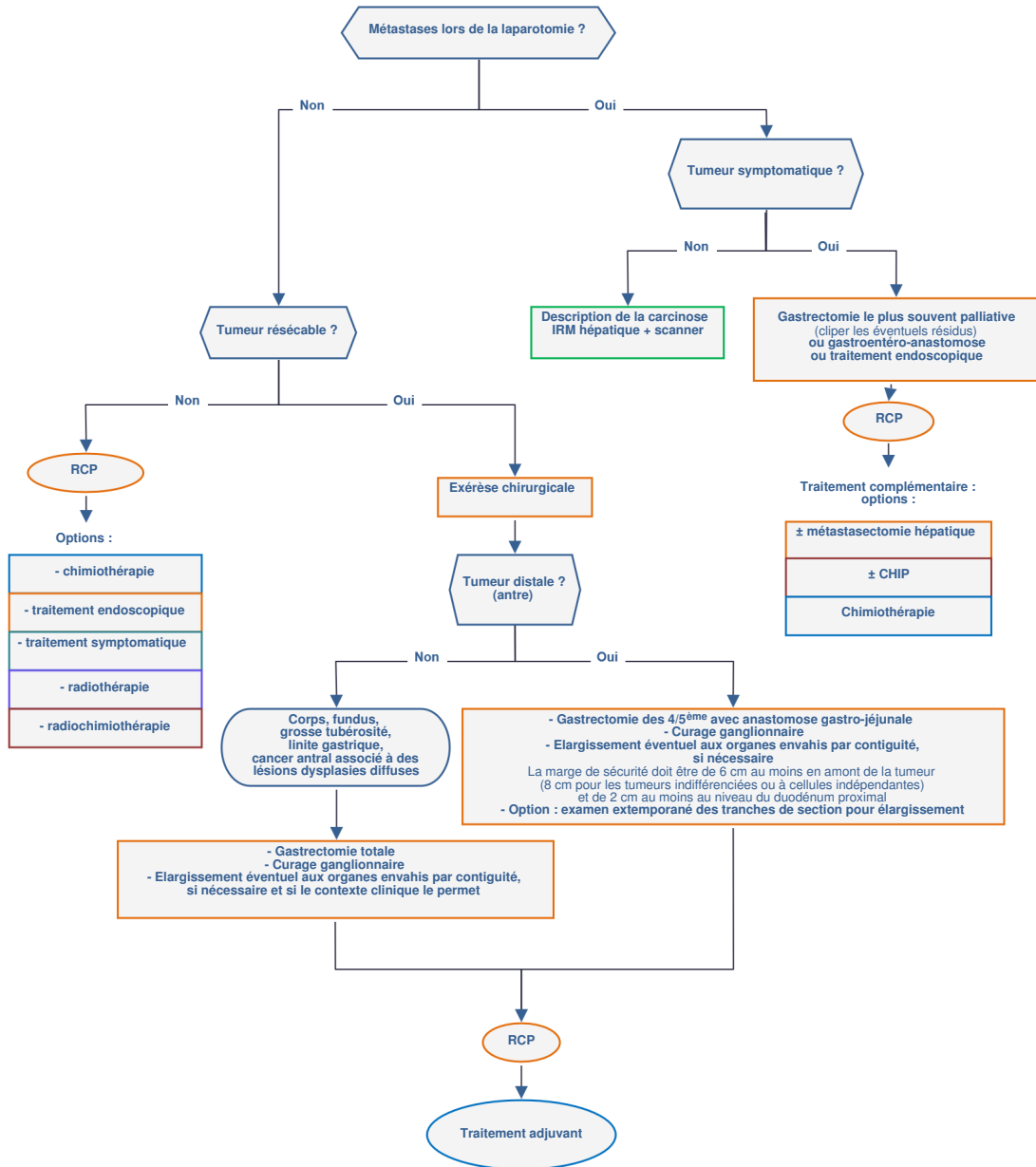
Le type de curage en fonction de la localisation tumorale est visualisé dans les [schémas à télécharger](#).

12.3. Préparation à la chirurgie

- Prise en charge diététique
 - Évaluation de la dénutrition clinique (BMI, perte de poids) et biologique (albumine, préalbumine, CRP)
 - Renutrition par des compléments per os, par sonde naso-jéjunale, par sonde de jéjunostomie
 - Information sur l'alimentation du gastrectomisé
 - Immuno-nutrition préopératoire : en préopératoire, chez tous ces patients quel que soit leur état nutritionnel, 1 briquette (Oral Impact[®]) 3x/jour pendant 7 jours. Un apport moyen de 1 000 kcal/jour est recommandé en plus de l'alimentation orale.

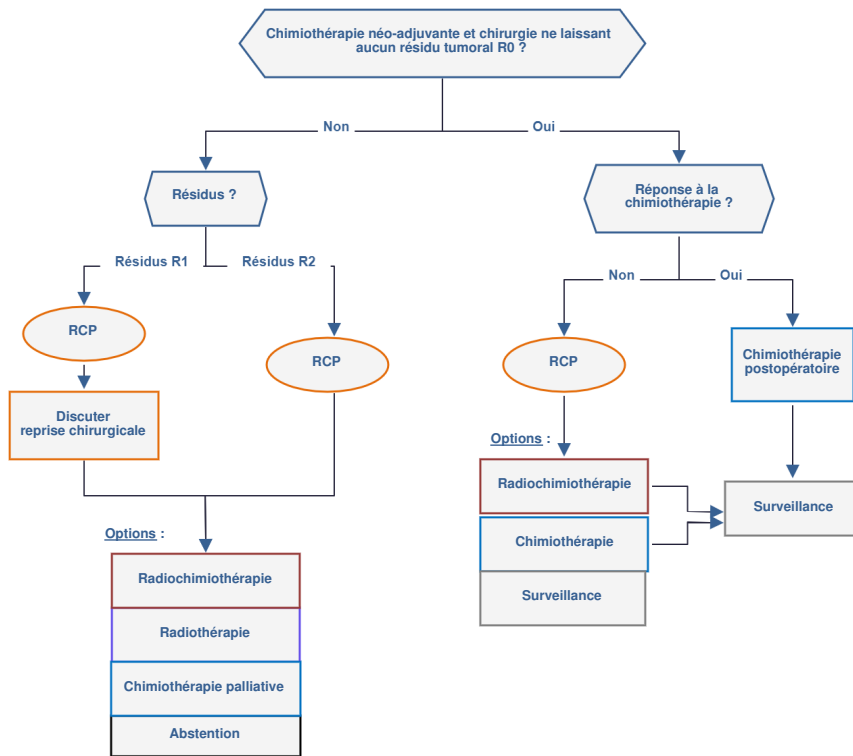
Référence

- [Programmes de réhabilitation rapide en chirurgie : état des lieux et perspectives. Rapport d'orientation.](#)
Date de validation par le collège : juillet 2014
- Temps accompagnant soignant.
- Évaluation cardiologique et pulmonaire en fonction du terrain.
- Si une splénectomie est envisagée ou réalisée, [voir les recommandations vaccinales](#).
- Si une gastrectomie totale est envisagée : [supplémentation vitaminique nécessaire](#).

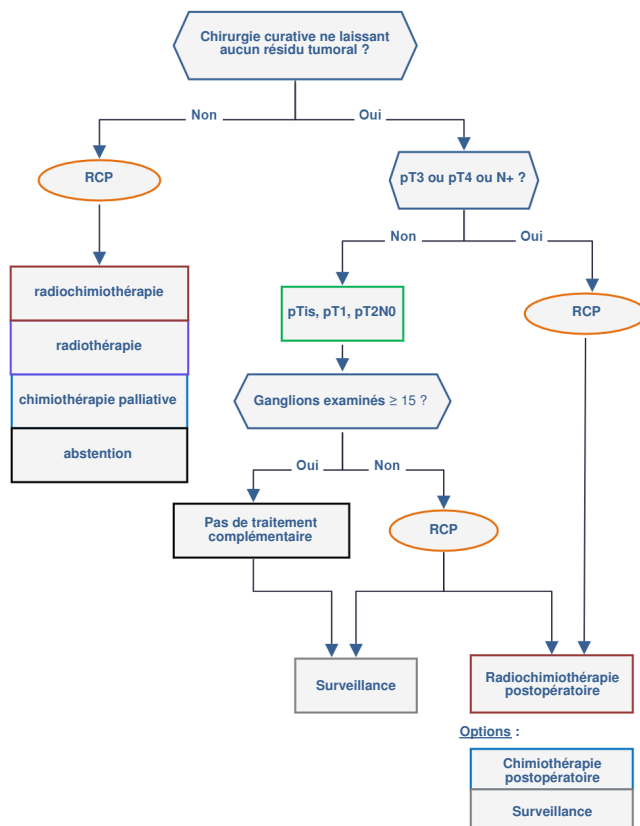


13. Traitement complémentaire

13.1. Si chimiothérapie néo-adjuvante



13.2. Si chirurgie première



13.3. Chimiothérapie

13.3.1. Chimiothérapie première ou néo-adjuvante

- Etat général satisfaisant : OMS 0-2
- Pas de contre-indication à la chimiothérapie
- Bilan d'extension fait
- Avis chirurgical préalable
- Poursuivre en postopératoire à concurrence de 6 cycles au total
- Pour la chimiothérapie néo-adjuvante, évaluation de la réponse avant décision de chirurgie
- **Standard** : FLOT : 4 cycles préopératoires et 4 cycles postopératoires toutes les 2 semaines (Al-Batran, 2008, 2016, 2017)
- **Options** :
 - chimiothérapie de type ECF / DCF ou association 5-Fluorouracile-cisplatine (Ychou, 2011)
 - FOLFOX

- **Recommandation** : inclusion dans un protocole de recherche
- Contre-indications à la chimiothérapie :
 - fonctions cardiaque et rénale altérées (>1,25 fois la limite supérieure normale pour la créatinine et FEVG <50 %)
 - risque hémorragique majeur.

13.3.2. Chimiothérapie palliative (métastases, tumeur ou résidus tumoraux non résecables)

(Bang, 2010 ; Cunningham, 2008 ; Wilke, 2014, Al-Batran, 2017)

- Etat général satisfaisant : OMS 0-2
- Pas de contre-indication à la chimiothérapie
- **Standard** : chimiothérapie de type FOLFOX, DCF ou ECF ou EOX
- **Options** :
 - **5-Fluorouracile-cisplatine** : en 1^{ère} ligne métastatique, on recherche une **surexpression HER2+** (IHC3+ ou IHC2+ et FISH+). Si une surexpression HER2+ est retrouvée, ajouter le **trastuzumab** à l'association **5-Fluorouracile + cisplatine** conformément aux préconisations de la **FFCD** suite à la présentation des résultats de l'essai ToGA
 - **ELF** ou chimiothérapie à base de 5-Fluorouracile en bolus si tares cardiaques
 - **FOLFIRI**
 - 2^{ème} ligne : paclitaxel + ramucirumab.
- En l'absence de possibilité thérapeutique, screening systématique de l'amplification de MET (FISH) pour l'étude AcSé Crizotinib.

14. Radiothérapie

14.1. Indication

- Objectif curatif adjuvant, le plus souvent associée à la chimiothérapie.
- Objectif palliatif : essentiellement antalgique, hémostatique, en complément éventuel d'une chimiothérapie.

14.2. Prérequis techniques

- Simulateur - scanner
- Calculateur 3D
- Accélérateur linéaire : photons X ≥ 10 MeV
- Imagerie portale (éventuellement cône beam ou équivalent)
- Dispositifs de repositionnement - contention.

14.3. Prérequis médico-pathologiques

- Imagerie et compte-rendu endoscopique préopératoire
- Compte-rendu opératoire détaillé avec en particulier (description de l'étendue du curage ganglionnaire)
- Compte-rendu anatomo-pathologique détaillé (en particulier sur la topographie et l'extension de la lésion primitive et des extensions ganglionnaires)
- Imagerie postopératoire si patient opéré.

14.4. Réalisation pratique

(Teper, 2002 ; Smalley, 2002)

- **Positionnement du patient** : décubitus dorsal, mains au-dessus de la tête ou à la rigueur sur le thorax et dispositif permettant un repositionnement précis.
- **Volume cible (CTV)** :
 - il ne s'agit plus de traiter tous les cancers de l'estomac avec le même volume anatomique "classique" (traitant systématiquement l'ensemble des zones à risque et procédant de l'analyse topographique des séries anciennes de récidives post-chirurgicales)
 - il faut personnaliser le CTV et l'adapter à la topographie de la tumeur dans l'estomac, à sa taille, à son extension locale, à son extension ganglionnaire, à l'importance du curage réalisé, à d'éventuelles extensions extrahépatiques et à la topographie de(s) anastomose(s).
- Une éventuelle réduction (boost) du volume irradié pourra être réalisée après 45 Gy pour apporter un complément de dose sur la région plus particulièrement à risque (l'analyse des documents iconographiques préopératoires est à ce sujet très importante).
- **Balistique** : les champs antéro-postérieurs parallèles opposés ont l'avantage de la simplicité mais ils ne permettent pas de dépasser une dose de 45 Gy à cause de la tolérance de la moelle épinière. L'adjonction de champs latéraux parallèles opposés ou d'autres agencements plus complexes avec des pondérations adaptées peuvent être préférables et seront déterminés "sur mesure" au cas par cas.
- La topographie immédiatement sous diaphragmatique de l'estomac rend compte de la mobilité d'une partie significative du CTV dont on tiendra compte classiquement par l'adaptation des marges du PTV (ou par une technique de type gating en cours d'évaluation, IMRT est bien entendu également en cours d'évaluation).
- **Dose, fractionnement, étalement**
 - Pour les indications curatives, la dose variera généralement de 45 à 55 Gy en fonction de l'indication pré- ou postopératoire et de l'association ou non à une chimiothérapie concomitante. La dose par fraction variera dans les mêmes conditions de 1,8 à 2 Gy.
 - On traitera tous les jours et on veillera à faire 5 séances par semaine sur un étalement de 5 à 7 semaines.
 - Pour les indications palliatives : la dose sera généralement limitée à 30-40 Gy.
- **Organes critiques**
 - Reins

Il n'est pratiquement jamais possible d'éviter l'irradiation des reins en particulier le rein gauche.

On veillera donc à ce qu'au moins un rein (généralement le droit) ne reçoive pas sur plus d'un quart de son volume une dose >20 Gy. Le reste étant protégé.

o Cœur

Les cancers du tiers supérieur de l'estomac peuvent conduire à irradier un certain volume du myocarde dont il faudra systématiquement maximiser la protection par un blocage adéquat ou un arrangement spécifique des faisceaux.

o Foie

Il n'y a en principe pas de risque puisque un tiers et une moitié du foie peuvent recevoir 40 Gy sans aucune complication et que l'ensemble de l'organe supporte jusqu'à 30 Gy.

Une étude systématique des histogrammes dose/volume sera réalisée pour le foie, les reins et le fourreau médullaire.

o Moelle épinière

Ne jamais dépasser 45 Gy en 25 fractions et cinq semaines.

14.4.1. Tolérance et mesures hygiéno-diététiques

- La radiothérapie de la région épigastrique est **émétigène** (*intérêt de prescription systématique d'un sétron*), **anorexigène** (*intérêt de suivre régulièrement la courbe pondérale et de veiller à une nutrition correcte dès le début du traitement qu'il faudra s'attacher à maintenir pendant celui-ci, fût-ce au prix d'une alimentation entérale par sonde*).
- On pourra être conduit à mettre en place une alimentation parentérale.
- De façon générale, la tolérance digestive à la radiothérapie est inversement proportionnelle à l'étendue de la gastrectomie.

14.4.2. Risques hématologiques

- En association avec la chimiothérapie, la radiothérapie peut exposer à des risques de myélosuppression qui devront être détectés et traités. On veillera à maintenir un taux d'hémoglobine suffisant ≥ 12 -13 g/L et à compenser les carences vitaminiques et martiales.

15. Traitements combinés

15.1. Radiochimiothérapie postopératoire ou palliative

(Macdonald, 2001 ; Dahan, 2005)

- A discuter en Réunion de Concertation Pluridisciplinaire (RCP), en particulier lorsque le curage est insuffisant (<D1).
- 45 Gy (1,8 Gy par fraction) avec 5-Fluorouracile et acide folinique (le tout de J1 à J4 et les 3 derniers jours de radiothérapie).
- **LV5FU2** (9 cures) ou capécitabine.

16. Surveillance

16.1. Surveillance standard

- Elle consiste en un examen clinique avec contrôle du poids et évaluation des séquelles.

16.1.1. Modalités

- Examen clinique
- NF (si gastrectomie totale)
- Examens orientés en fonction de la symptomatologie clinique
- ACE, CA 19.9 si élevé initialement (**option**)
- Scanner de référence post-thérapeutique dans les 3 mois suivant la fin du traitement (**option**).

16.1.2. Fréquence

- Tous les 3 mois pendant les 2 premières années
- Puis tous les 6 mois pendant 3 ans.

16.1.3. Patients métastatiques

- La surveillance est adaptée au contexte clinique et sera fonction du projet thérapeutique.

16.2. Surveillance endoscopique

- N'est pas recommandée en cas de gastrectomie totale.
- Est recommandée au moins une fois par an pour les tumeurs superficielles après gastrectomie partielle ou résection endoscopique, avec coloration au bleu ou virtuelle.
- Chez les patients guéris après gastrectomie partielle, une surveillance endoscopique après 10 ans est nécessaire afin de détecter une réévolution sur le moignon gastrique.
- Chez un patient traité pour un cancer de l'estomac par gastrectomie partielle, **il est essentiel de rechercher et de traiter une infection à *Helicobacter pylori* pour empêcher le développement d'un cancer de l'estomac sur le moignon restant**. Cf. chapitre sur prévention du cancer de l'estomac. Le diagnostic de l'infection doit être fait à l'occasion de l'endoscopie.

16.3. Si gastrectomie totale

(Butler, 2006)

- Un traitement vitaminique B12 est instauré \pm folates.
- Une supplémentation systématique est indispensable après gastrectomie totale car la prévalence des carences est très élevée.
- Après gastrectomie totale, la supplémentation orale est efficace et suffisante.
- Les modalités de la supplémentation peuvent être discutées selon l'observance et la facilité pour le patient :
 - o soit une dose quotidienne de 350 μ g
 - o soit un apport hebdomadaire de 1000 μ g
 - o soit un apport parentéral de 1000 μ g tous les 1 à 3 mois serait nécessaire pour maintenir le niveau plasmatique.
- Les doses présentes dans les suppléments vitaminiques sont insuffisantes pour éviter les carences après gastrectomie totale.

- En cas de carence préopératoire de vitamine B12 ou si chute importante en postopératoire : passer à la forme intra-musculaire.
- Si le dosage de vitamine B12 en préopératoire et postopératoire immédiat est normal, l'administration per os de vitamine B12 est possible.
- Il faut contrôler tous les 6 mois le taux de vitamine B12, si le dosage chute, repasser à la forme parentérale (1000 µg/1M/mois ± folates).

16.4. Si une splénectomie est réalisée

- Il faut réaliser une prévention des infections responsables du syndrome post-splénectomie à germes encapsulés : *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Neisseria meningitidis*.
- Lorsqu'une splénectomie est prévue dès la consultation préopératoire, il est souhaitable de réaliser les vaccinations au moins 15 jours avant la chirurgie et idéalement entre 2 à 6 semaines avant la chirurgie. Si les vaccinations n'ont pu être réalisées avant la splénectomie, les faire dans les 10 à 30 jours qui suivent.
- **Vaccinations :**
 - **Vaccin antiméningococcique (A+C+Y+W-135) :** MENVEO® ou NIMENRIX®
 - 2 doses à 6 mois d'intervalle
 - **Vaccin antiméningococcique B :** BEXSERO®
 - 2 doses à 1 mois d'intervalle
 - **Vaccin antipneumococcique**
 - 1 dose de PREVENAR 13® puis 2 mois après, 1 dose de PNEUMO 23®.
 - **Vaccin anti-Haemophilus influenzae de type b**
 - 1 dose ACT-HIB® (ou vaccin pentavalent combinant anti-diphtérie, tétanos, poliomyélite, coqueluche et Haemophilus type b, si non à jour)
 - **Vaccin antigrippal saisonnier**
 - 1 dose tous les ans.
- **Pénicilline V**
 - ORACILLINE® 1 cp à 1 MUI 2 fois/j en 2 prises pendant au moins 2 ans après la splénectomie
 - En cas d'allergie aux pénicillines : érythromycine : 500 mg/j en 1 prise.
- Antiagrégant plaquettaire si taux de plaquettes reste >10⁶/mm³

Références

- [Avis relatif aux recommandations vaccinales spécifiques des personnes immunodéprimées ou aspléniques. HCSP 16 février 2012.](#)
- [Calendrier des vaccinations et recommandations vaccinales](#)

- Nécessité d'informer le patient des risques infectieux encourus et des situations à risques (voyages et vaccinations spécifiques, plaies, morsures).
- Un [arrêt du tabac](#) doit être recommandé.

16.5. Syndromes familiaux

(Olschwang, 2004 ; van der Post, 2015)

Cf. Document INCa : [Chirurgie prophylactique des cancers avec prédisposition génétique - cancer gastrique diffus héréditaire](#)

- S'il existe un ou plusieurs cas de carcinome gastrique dans la famille : gastroscopie avec biopsies à la recherche d' *Helicobacter pylori* chez les apparentés au 1^{er} degré et éradication d' *Helicobacter pylori* si la recherche est positive.
- Interrogatoire à la recherche d'antécédents familiaux d'adénocarcinome ou de linité.
- L'adénocarcinome gastrique peut appartenir à l'ensemble des cancers relevant du **syndrome de Lynch^[1]** (voir aussi le référentiel [Côlon](#)) mais fait aussi partie du phénotype de la **polypose adénomateuse rectocolique familiale**, du **syndrome de Peutz-Jeghers** et de la **polypose juvénile**.
- Les cancers gastriques de type diffus, associant faible différenciation cellulaire et présence de cellules en « bague à chaton », peuvent être sporadiques ou héréditaires. Les formes héréditaires sont caractérisées par un mode de transmission autosomique dominant et une pénétrance élevée, probablement de l'ordre de 70 % à 60 ans.
- Le diagnostic de cancer gastrique de type diffus héréditaire est généralement plus précoce que dans les formes sporadiques et des cas ont été rapportés à des âges particulièrement jeunes, inférieurs à 18 ans. Le pronostic est redoutable, comparable à celui des formes sporadiques (survie de 10 % à 5 ans).
- Une mutation germinale délétère du gène *CDH1*, qui code pour la protéine d'adhésion inter-cellulaire E-cadhérine, est identifiée dans 50 % des cas environ. Cette altération serait également associée à une augmentation du risque d'autres types tumoraux : carcinomes mammaires de type lobulaire infiltrants et adénocarcinomes colorectaux principalement.
- Une mutation du gène *CDH1* doit être recherchée chez un individu atteint dans les situations cliniques suivantes :
 - au moins deux cas de cancers gastriques de type diffus avérés chez des apparentés au premier ou second degré dont un cas diagnostiqué avant l'âge de 50 ans
 - au moins trois cas de cancers gastriques de type diffus avérés chez des apparentés au premier ou deuxième degré quels que soient les âges au diagnostic, et par extension
 - cancer gastrique de type diffus diagnostiqué à un âge inférieur à 40 ou 45 ans
 - association d'un cancer gastrique de type diffus et d'un carcinome mammaire de type lobulaire infiltrant ou d'un carcinome colorectal à cellules indépendantes chez un même individu ou chez deux apparentés au premier ou au second degré.

Cette recherche pourrait également être indiquée dans les agrégations familiales de carcinomes mammaires de type lobulaire infiltrant non liées à *BRCA*, en l'absence d'antécédent familial de cancer gastrique.

- Compte tenu des difficultés et de l'absence d'efficacité démontrée de la surveillance endoscopique, de l'absence de traitement médical préventif permettant de diminuer le risque de cancer et de la gravité des risques carcinologiques, une gastrectomie totale prophylactique doit être systématiquement envisagée chez les individus porteurs d'une mutation du gène *CDH1*.

16.6. Patients de moins de 60 ans

- Recherche d'une instabilité des microsatellites et/ou immunomarquage (*MLH1*, *MSH2* et *MSH6*) en fonction des disponibilités.

17. Thésaurus de protocoles de chimiothérapie

17.1. FLOT

- 4 cycles préopératoires et 4 cycles postopératoires toutes les 2 semaines

<p>Docétaxel : 50 mg/m² IV dans 250 mL NaCl 0,9 % en 1 heure à J1 (précédé et suivi d'une prémédication^[1])</p> <p>Oxaliplatine : 85 mg/m² IV J1 dans 500 mL G5 % en 2 heures à J1</p> <p>Acide folinique 200 mg/m² IV dans 250 mL NaCl 0,9 % en 30 min à J1</p> <p>5-Fluorouracile : 2600 mg/m²/j IV en perfusion continue sur 24 heures à J1</p>	Reprise à J15
---	----------------------

↑ **Prémédication** : par exemple prednisolone orodispersible 20 mg : 50 mg matin et soir pendant 3 jours à débiter la veille du traitement (J0), et à J1 et J2.

- Les **facteurs de croissance** ont été recommandés en prophylaxie secondaire chez les patients présentant une neutropénie fébrile ou des interruptions de traitement en raison de la neutropénie ou de la leucopénie (risque de 5 % sur 128 patients inclus dans la phase II randomisée).
- **Adaptation de doses** :
 - Neutropénie fébrile ou thrombopénie avec saignements : réduire de 25 % les doses de docétaxel et d'oxaliplatine après prescription de G-CSF. Réduire les doses de 50 % si récidive.
 - Toxicité > grade 2 (diarrhée ou mucite en particulier) : réduire de 25 % les doses pour et de 50 % si les toxicités ont lieu après une première réduction de dose.
 - Toxicité neurologique : en cas de paresthésies ou de dysesthésies persistantes entre les cycles, réduire de 25 % l'oxaliplatine. En cas de paresthésies ou de dysesthésies accompagnées de douleurs ou d'une insuffisance fonctionnelle, réduire de 50 % l'oxaliplatine (si durée entre 7 et 14 jours) ou est supprimé dans d'autres cycles jusqu'à récupération (si toxicité persistante entre les cycles).

Référence :

- Al-Batran SE, Homann N, Pauligk C *et al.*
Perioperative chemotherapy with fluorouracil plus leucovorin, oxaliplatin, and docetaxel versus fluorouracil or capecitabine plus cisplatin and epirubicin for locally advanced, resectable gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (FLOT4): a randomised, phase 2/3 trial.
Lancet. 2019 Apr 10. pii: S0140-6736(18)32557-1.

17.2. DCF

<p>Docétaxel : 75 mg/m² IV en 1 heure à J1 (précédé et suivi d'une prémédication^[1])</p> <p>Cisplatine : 75 mg/m² IV J1 en 1 à 3 heures (avec hyperhydratation)</p> <p>5-Fluorouracile : 750 mg/m²/j IV en perfusion continue de J1 à J5</p>	Reprise à J22
--	----------------------

1. ↑ **Prémédication** : par exemple SOLUPRED[®] orodispersible 20 mg : 50 mg matin et soir pendant 3 jours à débiter la veille du traitement (J0), et à J1 et J2.

Prophylaxie par G-CSF hautement souhaitable (risque de neutropénie fébrile >20 %).

Surveillance étroite de l'hémogramme conseillée.

Il faut 1 500 PNN/mm³ et 100 000 plaquettes/mm³ pour reprendre la cure.

Référence

- 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

17.3. ECF

<p>Epirubicine : 50 mg/m² en 15 min dans une poche de 100 mL à J1 tous les 21 jours</p> <p>Cisplatine : 60 mg/m² en 1 heure à J1 tous les 21 jours</p> <p>5-Fluorouracile : 200 mg/m²/j IV en continu sur 21 jours</p>
--

Références

- Webb A, Cunningham D, Scarffe JH *et al.*
Randomized trial comparing epirubicin, cisplatin, and fluorouracil versus fluorouracil, doxorubicin, and methotrexate in advanced esophagogastric cancer.
J Clin Oncol 1997;15:26-7.
- Cunningham D, Allum WH, Stenning SP *et al.*
Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer.
N Engl J Med 2006;355:11-20.

17.4. Protocoles EOX et ECX

17.4.1. EOX

Epirubicine : 50 mg/m²; IV **J1** toutes les 3 semaines
Capecitabine : 625 mg/m² ; per os 2 fois par jour (matin et soir) en continu pendant toute la durée de la chimiothérapie
Oxaliplatine : 130 mg/m² ; IV **J1** en 2 heures toutes les 3 semaines.

17.4.2. ECX

Epirubicine : 50 mg/m² ; IV **J1** toutes les 3 semaines
Capecitabine : 625 mg/m² ; per os 2 fois par jour en continu pendant toute la durée de la chimiothérapie
Cisplatine : 60 mg/m² ; IV **J1** toutes les 3 semaines.

Référence

- Cunningham D, Starling N, Rao S *et al.*
Capecitabine and oxaliplatin for advanced esophagogastric cancer.
N Engl J Med. 2008; 358: 36-46

17.5. Irinotécan-5-Fluorouracile

Irinotécan : 80 mg/m² sur 30 min suivi par **acide folinique** 500 mg/m² sur 2 heures
puis **5-Fluorouracile** : 2 000 mg/m² sur 22 heures.

Schéma hebdomadaire J1=J8, 6 semaines, puis une semaine de repos

Référence

- Dank M, Zaluski J, Barone 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

17.6. FOLFIRI

Irinotécan : 180 mg/m² à **J1** en 90 min,
Acide folinique 400 mg/m², **J1** en 2h en perfusion en Y (pendant la perfusion d'irinotécan)
5-Fluorouracile : en bolus de 400 mg/m² à **J1** juste après l'acide folinique, suivi de 5-Fluorouracile en continu à 2,4 mg/m² au total sur 46 heures, soit 1,2 g/m² à **J1 et J2**

Reprise à J15

Référence

- Bouché O, Raoul JL, Bonnetain F *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.

17.7. Paclitaxel - Ramucirumab

Ramucirumab : 8 mg/kg IV à **J1 et J15**
Paclitaxel : 80 mg/m² à **J1, J8 et J15**

Cycle de 28 jours

Référence

- Wilke H, Muro K, Van Cutsem E *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, randomised phase 3 trial.
Lancet Oncol. 2014 ;15:1224-35.

17.8. ELF

Acide folinique 300 mg/m² IV en 10 min de **J1 à J3**
suivi d'**étoposide** : 120 mg/m² IV en 1 heure de **J1 à J3**
suivi de **5-Fluorouracile** : 500 mg/m² en bolus de **J1 à J3**

Reprise à J22

Référence

- Vanhoefer U, Rougier P, Wilke H *et al.*
Final results of a randomized phase III trial of sequential high-dose methotrexate, fluorouracil, and doxorubicin versus etoposide, leucovorin, and fluorouracil versus infusional fluorouracil and cisplatin in advanced gastric cancer: A trial of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Gastrointestinal Tract Cancer Cooperative Group.
J Clin Oncol 2000;18:2648-57.

17.9. 5-FU - Cisplatine

5-Fluorouracile : 1000 mg/m²/j IV en perfusion continue de **J1 à J5**

Références

- Vanhoefler U, Rougier P, Wilke H *et al.*
Final results of a randomized phase III trial of sequential high-dose methotrexate, fluorouracil, and doxorubicin versus etoposide, leucovorin, and fluorouracil versus infusional fluorouracil and cisplatin in advanced gastric cancer: A trial of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Gastrointestinal Tract Cancer Cooperative Group.
J Clin Oncol 2000;18:2648-57.
- Ychou M, Pignon P, Lasser P *et al.*
Phase III preliminary results of preoperative fluorouracil (F) cisplatin (P) versus surgery alone in adenocarcinoma of stomach and lower esophagus (ASLE) : FNCLCC 94012-FFCD 9703 trial.
J Clin Oncol 2006;24(18S) Part 1:4026.

17.10. Association Trastuzumab - Cisplatine - 5-FU

- **Indications** : adénocarcinomes métastatiques de l'estomac ou de la jonction œsogastrique avec **surexpression de HER 2** (IHC3+ ou IHC2+ et FISH+) non prétraités (1^{ère} ligne).
- **Durée** d'une cure : 5 jours ; **intervalle** entre 2 cures : 3 semaines (J1=J22)

J1

Trastuzumab : 8 mg/kg (J1C1, dose de charge) puis 6 mg/kg (J1C2 et suivantes) en perfusion IV de 90 min (dose de charge), de 30 min (administrations ultérieures), contemporaine de la préhydratation

Cisplatine : 80 mg/m² en en perfusion IV de 60 min, précédée et suivie d'une hyperhydratation

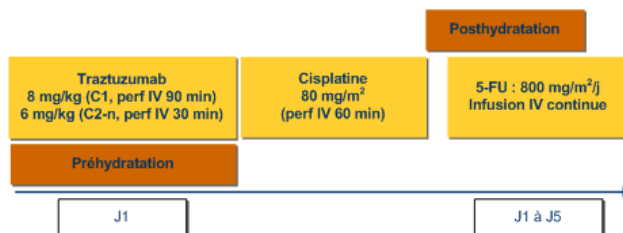
J1 à J5

5-Fluorouracile : 800 mg/m²/j en perfusion IV continue (infuseur ou pompe)

J6 à J21 inclus

Pas de traitement.

• **Synopsis**



Références

- Bang YJ, Van Cutsem E, Feyereislova 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. Erratum in: *Lancet*. 2010 ;376:1302

17.11. FOLFOX 4

Oxaliplatine 85 mg/m² en 2 h à **J1**

Acide folinique 200 mg/m² (ou **Acide L-folinique** 100 mg/m²) en 2 h en perfusion en Y puis **5-Fluorouracile** bolus 400 mg/m²

puis **5-Fluorouracile** 600 mg/m² en perfusion continue de 22 h à **J1 et J2**

Reprise à J15

12 cures en adjuvant

Traitement associé

- Afin de limiter la neurotoxicité, il est recommandé d'injecter une perfusion de gluconate de calcium 1 g et de sulfate de magnésium 1 g en 15 minutes avant et après la perfusion d'oxaliplatine.

Adaptation de doses

• **Selon toxicité dans l'intercure**

◦ Toxicité neurologique

- FOLFOX 4 : échelle spécifique de neurotoxicité
 - Grade 1 : Dysesthésies/paresthésies de courte durée avec régression complète avant le cycle suivant
 - Grade 2 : Dysesthésies/paresthésies persistant entre 2 cycles, sans gêne fonctionnelle
 - Grade 3 : Gêne fonctionnelle
- Grade 2 : réduire oxaliplatine à 75 mg/m²

- Grade 3 ou paresthésies douloureuses : arrêter l'oxaliplatine
- Autres toxicités de grade 3 ou 4 (par exemple neutropénie ou thrombopénie ou diarrhée ou mucite) :
 - Réduire l'oxaliplatine à 75 mg/m²
 - Réduire le 5-Fluorouracile bolus à 300 mg/m²
 - Réduire le 5-Fluorouracile continu/22 h à 500 mg/m²
- Toxicité cutanée de grade 3-4 : réduire seulement le 5-Fluorouracile
- Toxicité cardiaque, cérébelleuse ou allergie de grade 3-4 : arrêt de la chimiothérapie.

- Le jour de la reprise du cycle J1**
 - Il faut 1 500 PNN/mm et 100 000 plaquettes/mm pour reprendre le cycle.

Référence

- André T, Boni C, Mounedji-Boudiaf L *et al.*
Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment for colon cancer.
N Engl J Med 2004; 350 : 2343-51.

18. Protocoles de radiochimiothérapie

18.1. Protocole initial : radiochimiothérapie avec FUFOL Mayo Clinic

- Une cure de **chimiothérapie** FUFOL Mayo Clinic
 - 5-Fluorouracile** : 425 mg/m²/j IV bolus de **J1 à J5**
 - Acide folinique** : 20 mg/m²/j IV bolus de **J1 à J5**
- 1 cycle suivi d'une **radiochimiothérapie** de **J29 à J63**
 - 45 Gy : 1,8 Gy/fr ; 5 fr/sem
 - Acide folinique** : 20 mg/m²/j IV de **J29 à J32** et de **J61 à J63**
 - 5-Fluorouracile** : 400 mg/m²/j IV bolus de **J29 à J32** et de **J61 à J63**
(chimiothérapie les 4 premiers et les 3 derniers jours de la radiothérapie)
- 1 mois de **pause**
- 2 cures de **chimiothérapie** FUFOL Mayo Clinic ensuite à 28 jours d'intervalle.

Références

- Macdonald JS, Smalley SR, Benedetti J *et al.*
Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction.
N Engl J Med 2001; 345:725-30
- Smalley SR, Gunderson L, Tepper J *et al.*
Gastric surgical adjuvant radiotherapy consensus report: rationale and treatment implementation.
Int J Radiat Oncol Biol Phys 2002; 52:283-93

18.2. Radiochimiothérapie avec LV5FU2 simplifié

- Acide folinique** : 200 mg/m² (ou **acide L folinique** 100 mg/m²) en 2 h dans 250 mL de glucose 5 % à **J1**
- puis **5-Fluorouracile** en bolus de 400 mg/m² en 10 min à **J1**
- puis **5-Fluorouracile** : 2400 mg/m² en perfusion continue de 46 h de **J1 à J2**
- Reprise du cycle à J15.**
 - 2 à 4 cures avant la radiothérapie
 - 3 cures pendant la radiothérapie (semaine 1, 3, 5)
 - 4 cures après la radiothérapie.

Référence

- Dahan L, Atian D, Bouché O *et al.*
Postoperative chemoradiotherapy after surgical resection of gastric adenocarcinoma: can LV5FU2 reduce the toxic effects of the MacDonald regimen? A report on 23 patients.
Gastroenterol Clin Biol 2005; 29:11-5.

19. Essais cliniques

- EPIC** : Etude de phase III, randomisée, multicentrique, évaluant l'impact sur la survie globale d'une prise en charge palliative précoce chez des patients ayant un cancer métastatique du haut appareil digestif traité par une chimiothérapie de première ligne.
 - Status : Ouvert (10-10-2016 - 31-10-2022)
 - Promoteur : Centre Oscar Lambret Centre de Lutte Contre le Cancer (CLCC) de Lille
- FREGAT** : Constitution d'une base de données clinico-biologique nationale française des cancers oeso-gastriques
 - Status : Ouvert (01-06-2014 - 01-05-2027)
 - Promoteur : CHU LILLE
- GASTFOX-PRODIGE 51** : Essai de phase III randomisé évaluant le FOLFOX avec ou sans docetaxel (TFOX) en 1ère ligne de chimiothérapie des adénocarcinomes oeso-gastriques localement avancés ou métastatiques
 - Status : Ouvert (22-05-2018 - 31-08-2022)
 - Promoteur : FFC
- KEYNOTE-585** : Étude de phase 3 randomisée comparant l'efficacité du pembrolizumab associé à une chimiothérapie (XP ou FP) avec celle d'un placebo associé à une chimiothérapie (XP ou FP) en traitement néoadjuvant et adjuvant chez des patients ayant un adénocarcinome de l'estomac ou

un adénocarcinome de la jonction gastrooesophagienne.

- o Status : Ouvert (09-10-2017 - 26-07-2023)
- o Promoteur : BRISTOL MYERS SQUIBB

- **SOCRATE - PRODIGE 55** : Etude de phase II randomisée évaluant l'efficacité d'une seconde ligne de chimiothérapie par du ramucirumab en association avec du paclitaxel ou non chez des patients âgés ayant un adénocarcinome de l'estomac ou de la jonction oeso-gastrique, métastatique ou localement avancé, non résecable.
 - o Status : Ouvert (15-09-2018 - 15-12-2022)
 - o Promoteur : Fédération Francophone de Cancérologie Digestive (FFCD)

19.1. Etude AcSé Crizotinib

(Protocole n°UC-0105/1303- EudraCT N°2013-000885-13)

- **Accès sécurisé au crizotinib pour les patients souffrant d'une tumeur porteuse d'une altération génomique sur une des cibles biologiques de la molécule.**

19.1.1. Objectif principal

- Evaluer l'efficacité du crizotinib seul sur divers type de tumeurs en se basant sur la présence d'altérations moléculaires activatrices identifiées sur des gènes cibles du crizotinib, par cohorte, par pathologie et par cible.

19.1.2. Critères d'inclusion

- **Cf. site de l'INCa.**

19.1.3. Etablissements participants

- **En Alsace**
 - o Hôpitaux Universitaires de Strasbourg : Nouvel Hôpital Civil, Hôpital Hautepierre
- **En Lorraine**
 - o CHRU de Nancy : Hôpital Central, Hôpitaux de Brabois, Hôpital d'Enfants
 - o Institut de Cancérologie de Lorraine -Alexis Vautrin.
- **AcSé crizotinib** : AcSé crizotinib : Étude de phase II, évaluant l'efficacité et la toxicité du crizotinib en monothérapie, chez des patients ayant une tumeur porteuse d'une altération des gènes ALK, MET ou ROS1. Guidée par des analyses biologiques, transtumorale, multicentrique, ouverte, non randomisée, multicohortes

19.2. GASTRICHIP

- **Intérêt de la ChimioHyperthermie Intrapéritonéale (CHIP) adjuvante à l'oxaliplatine dans le traitement curatif des cancers gastriques avancés. Etude nationale, randomisée et multicentrique de phase III.**

19.2.1. Objectif principal

- Evaluer l'efficacité de la CHIP sur la survie à 5 ans des patients opérés à visée curative d'un adénocarcinome de l'estomac localement avancé (T3-T4 ou N+ ou cytologie péritonéale +).

19.2.2. Critères d'inclusion et de non-inclusion

- **Cf. site de l'INCa.**

19.2.3. Etablissements participants

- **En Alsace**
 - o Hôpitaux Universitaires de Strasbourg : Hôpital Hautepierre
- **En Franche-Comté**
 - o CHRU de Besançon : Hôpital Jean Minjoz
- **En Lorraine**
 - o Institut de Cancérologie de Lorraine - Alexis Vautrin

- Voir le [synopsis](#)
- Voir la [présentation de l'étude \(site BMC cancer\)](#)

- **GASTRICHIP** : Intérêt de la ChimioHyperthermie Intrapéritonéale (CHIP) adjuvante à l'oxaliplatine dans le traitement curatif des cancers gastriques avancés. Etude nationale, randomisée et multicentrique de phase III.
 - o Status : Ouvert (24-06-2013 - 31-05-2023)
 - o Promoteur : Hospices Civils de Lyon (HCL)

20. Bibliographie

- Abe S, Oda I, Suzuki H, Nonaka S *et al.*
Short- and long-term outcomes of endoscopic submucosal dissection for undifferentiated early gastric cancer.
[Endoscopy. 2013 ;45:703-7.](#)
- Al-Batran SE, Hartmann JT, Hofheinz R *et al.*
Biweekly fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin, and docetaxel (FLOT) for patients with metastatic adenocarcinoma of the stomach or esophagogastric junction: a phase II trial of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie.
[Ann Oncol. 2008;19:1882-7.](#)
- Al-Batran SE, Hofheinz RD, Pauligk C *et al.*
Histopathological regression after neoadjuvant docetaxel, oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin versus epirubicin, cisplatin, and fluorouracil or capecitabine in patients with resectable gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (FLOT4-AIO): results from the phase 2 part of a multicentre, open-label, randomised phase 2/3 trial.

- Al-Batran SE, Homann N, Schmalenberg H *et al.*
Perioperative chemotherapy with docetaxel, oxaliplatin, and fluorouracil/leucovorin (FLOT) versus epirubicin, cisplatin, and fluorouracil or capecitabine (ECF/ECX) for resectable gastric or gastroesophageal junction (GEJ) adenocarcinoma (FLOT4-AIO): A multicenter, randomized phase 3 trial.
[J Clin Oncol 2017 ; 35 \(suppl\); abstr 4004](#)
- Al-Batran SE, Homann N, Pauligk C *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 Apr 27. doi: 10.1001/jamaoncol.2017.0515. \[Epub ahead of print\]](#)
- Bang YJ, Van Cutsem E, Feyereislova A *et al.* (ToGA Trial Investigators).
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](#)
- Becker K, Mueller JD, Schulmacher C, Ott K *et al.*
Histomorphology and grading of regression in gastric carcinoma treated with neoadjuvant chemotherapy.
[Cancer. 2003 ;98:1521-30](#)
- Butler CC, Vidal-Alaball J, Cannings-John R *et al.*
Oral vitamin B₁₂ versus intramuscular vitamin B12 for vitamin B12 deficiency: a systematic review of randomized controlled trials.
[Fam Pract. 2006 ;23:279-85.](#)
- Cunningham D, Starling N, Rao S *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.](#)
- Dahan L, Atlan D, Bouché O *et al.*
Postoperative chemoradiotherapy after surgical resection of gastric adenocarcinoma: can LV5FU2 reduce the toxic effects of the MacDonald regimen? A report on 23 patients.
[Gastroenterol Clin Biol 2005; 29:11-5.](#)
- David Y, Graham, Jim T, Schwartz, G. Douglas Cain *et al.*
Prospective evaluation of biopsy number in the diagnosis of esophageal and gastric carcinoma.
[Gastroenterology 1982 82 228-23](#)
- de Korwin JD.
New recommendations for the diagnosis and the treatment of *Helicobacter pylori* infection.
[Presse Med. 2013 ;42:309-17.](#)
- Jiang L, Yang KH, Guan QL, Zhao P *et al.*
Survival and recurrence free benefits with different lymphadenectomy for resectable gastric cancer: a meta-analysis.
[J Surg Oncol. 2013 ;107:807-14.](#)
- Kodera Y, Yamamura Y, Shimizu Y *et al.*
Adenocarcinoma of the gastroesophageal junction in Japan : relevance of Siewert's classification applied to 177 cases resected at a single institution.
[J Am Coll Surg. 1999; 189: 594-601](#)
- Lecomte T, Godart B, Rahmi G.
Prise en charge endoscopique des cancers superficiels de l'estomac.
[Acta endoscopica 2017.](#)
- Lv X, Wang C, Xie Y, Yan Z *et al.*
Diagnostic efficacy of magnifying endoscopy with narrow-band imaging for gastric neoplasms: a meta-analysis.
[PLoS One. 2015 ;10:e0123832](#)
- Macdonald JS, Smalley SR, Benedetti J *et al.*
Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction.
[N Engl J Med 2001; 345:725-30.](#)
- Messenger M, Lefevre JH, Pichot-Delahaye V *et al.*
The impact of perioperative chemotherapy on survival in patients with gastric signet ring cell adenocarcinoma: a multicenter comparative study.
[Ann Surg. 2011 ;254:684-93.](#)
- Olschwang S, Bonaiti C, Feingold J, Frebourg T *et al.*
Identification et prise en charge du syndrome HNPCC (hereditary non polyposis colon cancer), Prédisposition héréditaire aux cancers du côlon, du rectum et de l'utérus
[Bull Cancer 2004;91:303-15.](#)
- Shin KY, Jeon SW, Cho KB *et al.*
Clinical outcomes of the endoscopic submucosal dissection of early gastric cancer are comparable between absolute and new expanded criteria.
[Gut Liver. 2015 ;9:181-7.](#)

- Smalley SR, Gunderson LL, Tepper JE *et al.*
Gastric surgical adjuvant radiotherapy consensus report : rationale and treatment implementation.
[Int J Radiat Oncol Biol Phys 2002;52:283-93.](#)
- Songun I, Putter H, Kranenbarg EM *et al.*
Surgical treatment of gastric cancer: 15-year follow-up results of the randomised nationwide Dutch D1D2 trial.
[Lancet Oncol. 2010 ;11:439-49.](#)
- Tepper JE, Gunderson LL
Radiation treatment parameters in the adjuvant postoperative therapy of gastric cancer.
[Semin Radiat Oncol 2002;12:187-95.](#)
- The Paris endoscopic classification of superficial neoplastic lesions: esophagus, stomach, and colon : november 30 to december 1, 2002
[Gastrointest Endosc 2003 ; 58 \(6 Suppl\) : S 3-43](#)
- Pimentel-Nunes P, Dinis-Ribeiro M, Ponchon T *et al.*
Endoscopic submucosal dissection: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline.
[Endoscopy. 2015 ;47:829-54.](#)
- van der Post RS, Vogelaar IP, Carneiro F *et al.*
Hereditary diffuse gastric cancer: updated clinical guidelines with an emphasis on germline CDH1 mutation carriers.
[J Med Genet. 2015;52:361-374.](#)
- Wilke H, Muro K, Van Cutsem E *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, randomised phase 3 trial.
[Lancet Oncol. 2014 ;15:1224-35](#)
- Yamaguchi N, Isomoto H, Fukuda E, Ikeda K *et al.*
Clinical outcomes of endoscopic submucosal dissection for early gastric cancer by indication criteria.
[Digestion. 2009;80:173-81](#)
- Ychou M, Boige V, Pignon JP, Conroy T *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.](#)