

Le Thésaurus est un travail collaboratif sous égide de la Société Nationale Française de Gastroentérologie (SNFGE), de la Fédération Francophone de Cancérologie Digestive (FFCD), du Groupe Coopérateur multidisciplinaire en Oncologie (GERCOR), de la Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer (UNICANCER), de la Société Française de Chirurgie Digestive (SFCD), de la Société Française d'Endoscopie Digestive (SFED), de la Société Française de Radiothérapie Oncologique (SFRO), de l'Association de Chirurgie Hépato-Bilio-Pancréatique et Transplantation (ACHBT), de l'Association Française pour l'Étude du Foie (AFEF), du Réseau National de Référence des Tumeurs Rares du Péritoine (RENAPE), de Société Nationale Française de Colo-Proctologie (SNFCP), de la Société Française de Pathologie (SFP), et de la Société Française de Radiologie (SFR) (dont Société d'Imagerie Abdominale et Digestive (SIAD) et Fédération de Radiologie interventionnelle (FRI).

## Chapitre : 2

### Cancer de l'estomac

Date de cette version :

**22/04/2026**

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.



## Principaux changements de la mise à jour du 22/04/2026

- 2.1. actualisation épidémiologique
  - 2.2. algorithme bilan diagnostique et pré-thérapeutique actualisé
  - 2.2.3. réflexe « *testing* » dès le diagnostic des 4 biomarqueurs MMR, HER2, PDL1 et claudine 18.2
  - 2.3.2. résection chirurgicale : gastrectomie robot-assistée option dans certains centres experts
  - 2.3.3., 2.5.1. et 2.7. chimiothérapie + immunothérapie périopératoires : intégration des résultats positifs de phase III MATTERHORN avec durvalumab + FLOT (accès précoce en mars 2026)
  - 2.4. Traitements endoscopiques palliatifs : intégration essais positifs en faveur de gastro-entéro-anastomoses endoscopiques versus chirurgie
  - 2.4.1.2. et 2.5.2.1. cancers métastatiques HER2 négatifs
    - remboursement du zolbetuximab en mars 2026 pour les tumeurs claudin18.2 positive
    - remboursement du tislelizumab en mars 2026 pour les tumeurs PDL1 TAP  $\geq$  5%
  - 2.4.1.3. et 2.5.2.2. cancers méta HER2 positifs : intégration des résultats positifs d'essais phase III :
    - HERIZON-GEA-01 avec zanidatamab en L1 (pas d'AMM actuellement)
    - DESTINY-GASTRIC 04 avec TDX-d en L2 (accès précoce en février 2026) après nouvelle biopsie pour vérifier le statut HER2 (**accord d'experts**).
    - remboursement du pembrolizumab en L1 pour les tumeurs CPS  $\geq$  1
  - 2.5. Indications thérapeutiques
    - traitements des formes localisées : algorithme actualisé
    - traitements des formes métastatiques : algorithme actualisé
- ESSAIS CLINIQUES 1<sup>ère</sup> ligne :**
- **PRODIGE 91-UCGI 46 TRIFLUOX-DP** : trifluridine/tipiracil si déficit en DPD
  - **PRODIGE 94-BIG** : FOLFOX/nivolumab +/- EXL01 (F. praunitzii) si PD-L1 CPS  $\geq$  5.
  - **PRODIGE 117-CONVERGENCE** : chirurgie de conversion pour carcinose péritonéale
  - **Pan-MSI-ACSE** : dostarlimab versus chimio avec crossover
- ESSAIS CLINIQUES 2-3<sup>ème</sup> ligne :**
- **PRODIGE 114-ENGIC 06-FRUQUITAS** : trifluridine/tipiracil + fruquintinib vs trifluridine/tipiracil

## Principaux changements de la mise à jour du 12/05/2025

- 2.3.2.3.1. étude du curage ganglionnaire : au moins 16 ganglions doivent être analysés
- 2.3.2.3.2. nouveaux biomarqueurs : score TAP (*Tumor Area Positivity*) et recherche d'une expression de la claudin18.2
- 2.3.3.1. forme localisée chimio(radio)thérapie : résultats négatifs de phase III TOPGEAR
- 2.3.4.1.2. et 2.4.2.1.2. formes avancées 1<sup>ère</sup> ligne tumeur HER2 négative :
  - phase III KN859 avec remboursement du pembrolizumab pour les tumeurs CPS  $\geq$  10
  - phase III RATIONALE 305 avec demande de remboursement du tislelizumab en cours d'évaluation pour les tumeurs TAP > 5%
  - phase III SPOTLIGHT et GLOW avec AMM du zolbetuximab et accès précoce en France pour les tumeurs HER2 négative/CPS < 5
- 2.3.4.1.3. et 2.4.2.1.1. formes avancées 1<sup>ère</sup> ligne tumeur HER2 positive : phase III KN811 avec AMM du pembrolizumab et accès précoce en France pour les tumeurs HER2 positive/CPS $\geq$ 1
- 2.4.2. traitement des formes avancées : algorithme actualisé
- 2.3.4.5. place de chirurgie en situation métastatique : phase III RENAISSANCE négative mais approche individuelle dans cas hautement sélectionnés de maladie oligométastatique et bien contrôlée sous chimiothérapie

**GROUPE DE TRAVAIL** : A. ZAANAN (Paris), coordonnateur, M. BARRET (Paris), M. BEN ADBELGHANI (Strasbourg), B. BUECHER (Paris), N. CHAPELLE (Nantes), O. DUBREUIL (Paris), M. DUCREUX (Villejuif), J. DURAND-LABRUNIE (Villejuif), N. FARES (Toulouse), J. GAGNIERE (Clermont-Ferrand), M. JARY (Clermont-Ferrand), A. MARIANI (Paris), L-J. PALMIERI (Bordeaux), F. RENAUD (Paris).

**RELECTURE** : A. ADENIS (Montpellier), I. AL NAASAN (Chambery), O. BOUCHE (Reims), N. CARRERE (Toulouse), M. CHAUVENET (Pierre Bénite), S. DEGUELTE Sophie (Reims), F. EL HAJBI (Lille), L. ETCHECHOURY (Bayonne), F.N. GILLY (Pierre Bénite), B GUIU (Montpellier), S GAUJOUX (Paris), B. GUIU (Montpellier), F. HUGUET (Paris), T. LECOMTE (Tours), C. LOUVET (Paris), J.Y. MABRUT (Lyon), L. MAGGIORI (Paris), S. MANFREDI (Dijon), P. MARIANI (Paris), J.P. METGES (Brest), L. MOSSER (Rodez), G. PIESSEN (Lille), Y. RANCHOUP (Grenoble).

**Comment citer ce chapitre du TNCD :**

Zaanan A, Palle J, Renaud F, Barret M, Ben Abdelghani M, Buecher B, Chapelle N, Dubreuil O, Durand-Labrunie J, Fares N, Gagniere J, Jary M, Mariani A, Palmieri L.J, Ducreux M, Bouché O. Gastric cancer: French Intergroup clinical practice guidelines for diagnosis, staging, treatment and follow-up (TNCD, SNFGE, FFCD, UNICANCER, GERCOR, SFCD, SFED, AFEF, SFRO, SFP, SFR, ACHBPT, RENAPE, SNFCP). Eur J Cancer 2026. Mar 24;240:116697. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2026.116697> . Epub ahead of print. PMID: 42054784.

## 2.1. INTRODUCTION

Au niveau mondial, le cancer gastrique est le 5<sup>ième</sup> cancer le plus fréquent avec environ 1 million de nouveaux cas chaque année, et entraîne plus de 650 000 décès annuels (Bray 2022). En France, la diminution de l'incidence des cancers gastriques est possiblement parvenue à un plateau puisque le nombre de cas incident était de 6 550 en 2012 et de 6515 en 2023 (Lapôte-Ledoux 2023). Le taux d'incidence standardisé du cancer gastrique (hors jonction œso-gastrique) diminue régulièrement d'environ 1,8 % par an (Lapôte-Ledoux 2023). Cette diminution peut s'expliquer par un meilleur contrôle des facteurs de risque, au premier rang desquels l'éradication d'*Helicobacter pylori* qui diminue de moitié le risque de cancer gastrique (Rokkas 2017). Les autres facteurs de risque de l'adénocarcinome gastrique sont la gastrite atrophique auto-immune (maladie de Biermer), les antécédents familiaux, l'origine ethnique, la consommation excessive d'alcool, le tabagisme, l'infection à EBV, une alimentation riche en sel et l'antécédent personnel ancien (au-delà de 10 ans) de gastrectomie partielle (Smyth 2020).

Il existe classiquement une distinction anatomique entre les tumeurs gastriques et les tumeurs de la jonction œsogastrique (JOG). Bien que classées dans le même groupe pour la Classification Internationale des Maladies (CIM-10), ces deux entités se distinguent par des caractéristiques moléculaires, des facteurs de risque, des évolutions épidémiologiques, et des modalités thérapeutiques spécifiques (Bass 2014). Pour les tumeurs de la JOG, la classification topographique de Siewert permet de distinguer 3 types ; type 1 : centre de la tumeur localisé entre 1 cm et 5 cm au-dessus du cardia anatomique (ligne Z) ; type 2 : entre 1 cm au-dessus et 2 cm au-dessous du cardia anatomique; type 3 : entre 2 cm et 5 cm au-dessous du cardia anatomique. Les tumeurs de la JOG de type 1 de la classification de Siewert sont classiquement traitées comme des tumeurs de l'œsophage (voir chapitre « œsophage » du TNCD). Cependant, plusieurs études dédiées au cancer gastrique incluent aussi les tumeurs de la JOG indépendamment de la classification de Siewert.

En raison des caractéristiques épidémiologiques, cliniques et pathologiques distinctes entre les populations asiatiques et non asiatiques, les résultats des données obtenues en population asiatique ne sont pas systématiquement transposables aux populations non asiatiques et doivent être interprétés avec précaution. L'analyse de la littérature a donc été limitée le plus souvent aux études ayant inclus des patients non asiatiques.

Ce chapitre concerne spécifiquement les adénocarcinomes gastriques. Les autres types histologiques de tumeurs primitives gastriques (tumeurs stromales, lymphomes, tumeurs neuroendocrines) sont traités dans des chapitres spécifiques.

Méthodologie de la recherche bibliographique : ce travail est fondé sur les versions précédentes du Thésaurus National de Cancérologie Digestive (TNCD), les recommandations de l'Institut national du cancer (INCa), la recherche des données récentes à partir de la base Medline interrogée jusqu'en mars 2025 par le moteur de recherche PubMed en utilisant les mots-clés «*gastric cancer*», «*gastric cancer incidence*», «*early gastric cancer*», «*gastric cancer chemotherapy*», «*gastric cancer surgical treatment*». Ont été intégrés les résultats des études non encore publiées mais présentées en

communications orales à l'«*American Society of Clinical Oncology, Annual Meeting*», l'«*American Society of Clinical Oncology, GI symposium*», ou l'«*European Society of Medical Oncology*».

### 2.1.1. Classification UICC (9<sup>ème</sup> édition)

#### **T :**

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

T1a m1(Tis) : Tumeur intra-épithéliale sans invasion de la *lamina propria*, dysplasie de haut grade ou carcinome in situ

T1a m2 : tumeur envahissant la lamina propria

T1a m3 : tumeur envahissant la musculaire muqueuse

T1b sm1 : tumeur envahissant la sous-muqueuse sur moins de 500 microns

T1b sm2 : tumeur envahissant la sous-muqueuse sur plus de 500 microns

T2 : Tumeur étendue à la musculuse

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

T4 : Tumeur envahissant la séreuse ou les organes adjacents

T4a : Tumeur envahissant la séreuse (péritoine viscéral)

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

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

#### **N :**

Nx : ganglions non évaluables

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

N1 : 1 à 2 ganglions régionaux métastatiques

N2 : 3 à 6 ganglions régionaux métastatiques

N3 : 7 ou plus ganglions régionaux métastatiques

N3 a : 7 à 15 ganglions régionaux métastatiques

N3b : 16 ou plus ganglions régionaux métastatiques

#### **M :**

M0 : pas de métastase

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

## Stades pTNM (9<sup>ème</sup> édition)

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

### 2.1.2. Classifications histologiques

#### Classification de Lauren

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

#### Classification OMS

- Adénocarcinome
  - Adénocarcinome tubuleux
  - Adénocarcinome papillaire

- Adénocarcinome mucineux (> 50% de mucus extracellulaire)
  - Adénocarcinome à cellules peu cohésives (> 50% de cellules peu cohésives, qui peuvent être des cellules en bague à chaton et/ou des cellules peu cohésives de type NOS (*not otherwise specified*))
  - Adénocarcinome mixte (au moins 2 contingents distincts, l'un glandulaire, l'autre à cellules peu cohésives)
  - Adénocarcinome micropapillaire
  - Carcinome avec stroma lymphoïde (médullaire)
  - Carcinome hépatoïde, carcinome à différenciation entéroblastique
- 
- Carcinome adéno-squameux
  - Carcinome épidermoïde
  - Carcinome indifférencié
  - Carcinome neuroendocrine

#### Degré de différenciation

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

## 2.2. EXPLORATIONS PRE-THERAPEUTIQUES

### 2.2.1. Bilan diagnostique et pré-thérapeutique

Le diagnostic du cancer de l'estomac repose sur la réalisation d'une endoscopie digestive haute avec biopsies (**accord d'experts**).

- Nombre de biopsies
  - Si la lésion apparaît accessible à une résection endoscopique, la priorité est à la documentation photo et vidéo de la lésion, **1 ou 2 biopsies** de la lésion peuvent être réalisées pour confirmer la présence de dysplasie ou de cancer, sans compromettre la résection ultérieure.
  - Si la lésion ne paraît pas accessible à une résection endoscopique (§ chapitre 2.3.2.1), il est nécessaire de réaliser un nombre suffisant de biopsies (**au minimum 10**) pour permettre un diagnostic anatomo-pathologique et la recherche de biomarqueurs.
- Dans la forme linitique, les biopsies endoscopiques ont une sensibilité de seulement 50 % (Andriulli 1990). En cas de suspicion de linite avec biopsies standard négatives, **des biopsies « en puits »** (en utilisant préférentiellement une pince à large mors) pour atteindre la sous-muqueuse, **des macrobiopsies à l'anse ou une ponction sous écho-endoscopie** peuvent être proposées.
- Dans tous les cas, l'exploration attentive de l'ensemble de la muqueuse gastrique, en utilisant **une chromo-endoscopie virtuelle** est indiquée à la recherche d'une atteinte du cardia ou du pylore, d'éventuelles autres lésions, ou des lésions précancéreuses gastriques associées.
- **Des biopsies antrales et fundiques** à la recherche d'une infection à *Helicobacter pylori* sont également réalisées.
- **La distance de la tumeur** par rapport au cardia et au pylore, ainsi qu'à l'angle de His, est renseignée, ainsi que l'existence d'une hernie hiatale ou la présence d'un œsophage de Barrett pour les lésions de la JOG.

L'évaluation clinique et biologique est nécessaire avant toute prise en charge thérapeutique (**accord d'experts**). Celle-ci inclut :

- L'évaluation de l'état général (échelle OMS ou Karnofsky)
- Le score G8 si âge > 70 ans
- L'évaluation onco-gériatrique (si âge > 70 ans et score G8 < 14/17)
- Le bilan nutritionnel (selon recommandation de l'HAS, <https://has-sante.fr>)
- L'évaluation cardiologique (ECG, et évaluation de la fraction d'éjection) selon les

- antécédents personnels, et si une chimiothérapie cardio-toxique est envisagée
- Un bilan pulmonaire (EFR) en fonction du terrain si une chirurgie avec thoracotomie est envisagée
- L'évaluation de la fonction rénale (clairance de la créatinine)
- La recherche d'un éventuel déficit en DPD

En février 2018, l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) a préconisé la recherche d'un déficit en dihydropyrimidinase (DPD) pour tout patient concerné par une chimiothérapie intégrant des fluoropyrimidines. En décembre 2018, l'Institut national du cancer (INCa) et la Haute Autorité de Santé (HAS) ont recommandé la recherche du déficit en DPD par la mesure de l'uracilémie :

- **en cas d'uracilémie  $\geq 150$  ng/ml** (évocatrice d'un déficit complet en DPD), le traitement par fluoropyrimidines est contre-indiqué ;
- **en cas d'uracilémie comprise entre 16 ng/ml et 150 ng/ml** (évocatrice d'un déficit partiel en DPD), et sur la base d'une concertation entre le laboratoire et l'équipe médicale, la posologie initiale des fluoropyrimidines doit être adaptée en tenant compte du niveau d'uracilémie mesuré, en plus des autres facteurs de risque de toxicité déjà pris en compte (protocole de traitement, âge, état général du patient...). Un réajustement thérapeutique doit être envisagé dès le deuxième cycle de chimiothérapie en fonction de la tolérance au traitement et/ou du suivi pharmacologique s'il est disponible.

[https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_2892234/fr/des-recommandations-pour-prevenir-certaines-toxicites-severes-des-chimiotherapies-par-fluoropyrimidines](https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2892234/fr/des-recommandations-pour-prevenir-certaines-toxicites-severes-des-chimiotherapies-par-fluoropyrimidines)

## REFERENCE

- **Recherche d'un déficit en DPD** par phénotypage (dosage de l'uracilémie) avec ajustement des doses du 5-fluorouracile (5FU) ou de la capécitabine en cas de déficit partiel et contre-indication du 5FU et de la capécitabine en cas de déficit complet (*accord d'experts*).

## OPTION

- **Génotypage du gène *DPYD*** si phénotype DPD (uracilémie) anormal (*avis d'experts*)

## 2.2.2. Bilan d'extension

### REFERENCES (*recommandation : grade C*)

- **Scanner thoraco-abdomino-pelvien**  
Il est réalisé avec injection de produit de contraste en l'absence de contre-indication pour le bilan de résécabilité et la recherche de métastases à distance. Ses performances pour préciser l'extension ganglionnaire et pariétale sont inférieures à celles de l'écho-

endoscopie. Cependant, la dilatation gastrique à l'eau augmente la sensibilité de l'examen pour évaluer l'infiltration tumorale pariétale et détecter des adénopathies péri-gastriques (Kumano 2005, Chen 2007).

- **Écho-endoscopie digestive haute**, cet examen est utile :

- en cas de suspicion de linite avec hypertrophie des plis gastriques lorsque l'examen histologique des biopsies n'est pas contributif ;
- pour évaluer l'extension des lésions sur l'œsophage, le pylore et le duodénum en cas de linite ;
- pour préciser la profondeur de l'infiltration pariétale et le statut ganglionnaire d'une tumeur lorsque les résultats sont nécessaires à la discussion d'un traitement endoscopique ou néoadjuvant.

L'écho-endoscopie ne doit pas retarder la prise en charge. En effet, une chimiothérapie préopératoire peut être proposée pour les tumeurs cT3 ou cT4 objectivées au scanner.

- **Laparoscopie exploratrice** :

Elle est utile pour la recherche d'une carcinose péritonéale (Gertsen 2021) (Ramos 2016), notamment en cas de tumeur cT3/T4 ou en cas de tumeurs de type diffus. Un lavage péritonéal avec cytologie positive serait un facteur de mauvais pronostic (Jamel 2018).

## **OPTIONS (accord d'experts)**

- **IRM abdominale** :

Elle n'est pas indiquée dans le bilan d'extension mais peut aider au diagnostic de lésions non caractéristiques au scanner, en particulier hépatiques.

- **Tomographie par émission de positons (TEP)** :

Sa place dans la prise en charge des adénocarcinomes gastriques reste controversée (Gertsen 2021) et son indication doit être discutée au cas par cas.

- **Marqueurs tumoraux** :

Aucune étude méthodologiquement correcte visant à évaluer l'utilité du dosage des marqueurs tumoraux n'est disponible. Néanmoins, les marqueurs ACE et CA19-9 peuvent être utiles pour le suivi de la maladie.

### **2.2.3. Biomarqueurs**

Plusieurs biomarqueurs sont nécessaires pour guider le traitement du cancer gastrique. Le statut MMR doit être réalisé aussi bien en situation localisée que métastatique (également utile pour le dépistage du syndrome de Lynch indépendamment du stade) (**avis d'experts**). L'expression de HER2, PD-L1 et de la claudine 18.2 est nécessaire pour les cancers métastatiques de l'estomac en raison des indications de prescription d'une immunothérapie ou thérapie ciblée (**recommandation : grade A**).

**Un « réflexe testing »** est recommandé avec la réalisation d'emblée de tous ces biomarqueurs dès le diagnostic afin de préserver le tissu tumoral et de fournir des résultats plus rapides qu'une analyse séquentielle (**avis d'experts**).

- **MMR.** Le diagnostic du statut dMMR/MSI ou pMMR/MSS est évalué par immunohistochimie (IHC) à l'aide d'anticorps dirigés contre les 4 protéines du système MMR (MLH1, MSH2, MSH6 et PMS2) afin de détecter la perte d'expression des hétérodimères MMR, et/ou par biologie moléculaire à l'aide de la réaction de polymérisation en chaîne (PCR) (Luchini 2019). Concernant l'échantillon tumoral utilisé pour l'évaluation du MMR, l'IHC peut être réalisée même lorsque la proportion de cellules tumorales est très faible, tandis que les techniques conventionnelles de PCR nécessitent au moins 20 % de cellules tumorales (Luchini 2019) (<https://www.cancer.fr/catalogue-des-publications/evaluation-du-statut-mmr-tumoral-argumentaire>)
- **HER2.** La surexpression de HER2 est évaluée par IHC ± hybridation in situ (ISH) selon le système de score de Ruschoff-Hofmann (Bartley 2017). L'absence de marquage membranaire en IHC est notée 0, tandis qu'un marquage faible, modéré ou intense est respectivement noté 1, 2 et 3. Les tumeurs avec un score IHC de 0 ou 1+ sont considérées comme HER2 négative. Les tumeurs avec un score IHC de 2+ doivent être analysées par ISH afin de rechercher une amplification HER2. Les tumeurs avec un score IHC de 3+ ou 2+/ISH+ sont considérées comme HER2 positive.
- **PD-L1.** Les scores CPS et TAP sont nécessaires pour l'évaluation de PD-L1, et semblent être concordants et cliniquement comparables (Moehler 2025). Pour les scores CPS et TAP, un minimum de 100 cellules tumorales viables est requis pour l'évaluation de l'expression de PD-L1.
  - **CPS** (*Combined Positive Score*) est un score qui calcule le ratio du nombre de cellules exprimant PD-L1 (incluant les cellules tumorales, les lymphocytes et les macrophages associés à la tumeur) par le nombre total de cellules tumorales viables (X 100). Le CPS ne peut être évalué qu'en présence d'au moins 100 cellules tumorales sur l'échantillon.
  - **TAP** (*Tumor Area Positivity*) est un score alternatif d'évaluation de PD-L1 basé sur une estimation visuelle. Il est évalué sur une lame d'IHC comme le rapport entre la surface occupée par les cellules tumorales PD-L1 positives et l'ensemble des cellules immunitaires, et la surface tumorale totale, sans comptage précis des cellules.
- **Claudine 18.2.** La surexpression de la claudine 18.2 est évalué par IHC (Fassan 2024). Le profil de marquage attendu est membranaire et est évalué de manière semi-quantitative, en tenant compte à la fois de l'intensité du marquage (faible, modéré, fort) et du pourcentage de cellules tumorales marquées à chaque niveau d'intensité. La positivité de la claudine 18.2 est définie par une intensité ≥ 2+ dans ≥ 75 % des cellules tumorales. Un minimum de 50 cellules tumorales viables est requis pour l'évaluation.

## 2.2.4. Recherche d'une prédisposition familiale

En cas de suspicion de prédisposition génétique, les patients doivent être adressés en consultation d'oncogénétique. Les deux principales formes héréditaires de cancers gastriques connues correspondent au syndrome de Lynch (type intestinal le plus souvent) et aux formes associées aux mutations du gène *CDH1* (type diffus).

### 2.2.4.1. Syndrome de Lynch (voir chapitre « cancer colorectal » du TNCD)

<https://www.snfge.org/tncd/cancer-du-colon-non-metastatique>

### 2.2.4.2. Cancer gastrique de type diffus associé aux mutations *CDH1*

Les formes héréditaires des cancers gastriques de type diffus (CGD) ont été définies arbitrairement par un consortium international (*International Gastric Cancer Linkage Consortium*, IGCLC) de la façon suivante :

- ≥ 2 cas de CGD chez des apparentés au 1<sup>er</sup> ou au 2<sup>nd</sup> degré, dont au moins 1 cas est diagnostiqué à un âge < 50 ans ;
- ou
- ≥ 3 cas de CGD chez des apparentés au 1<sup>er</sup> ou au 2<sup>nd</sup> degré, quels que soient les âges au diagnostic.

Environ 40 % des cas validant ces critères sont associées à une mutation constitutionnelle du gène *CDH1*. Ces mutations sont également associées à une augmentation du risque de carcinome mammaire de type lobulaire infiltrant (CLI) et de fentes labiales ou labio-palatines de telle sorte que les indications d'étude du gène *CDH1*, récemment actualisées (Blair 2020) sont les suivantes :

- ≥ 2 cas de cancers gastriques chez des apparentés au 1<sup>er</sup> ou au 2<sup>nd</sup> degré, dont au moins 1 correspond à un type diffus prouvé histologiquement (CGD), quels que soient les âges au diagnostic.
- ≥ 1 cas de CGD (quel que soit l'âge au diagnostic) chez un individu dont ≥ 1 apparenté au 1<sup>er</sup> ou au 2<sup>nd</sup> degré a été atteint d'un carcinome lobulaire infiltrant (CLI) à un âge < 70 ans.
- ≥ 1 cas de CGD diagnostiqué à un âge < 50 ans, quelle que soit l'histoire familiale.
- CGD diagnostiqué chez un individu d'ethnie Maori, quels que soient l'âge au diagnostic et l'histoire familiale.
- CGD diagnostiqué dans un contexte d'antécédent personnel et/ou familial de fente labiale ou palatine.
- Association, chez un même individu d'un CGD et d'un CLI, si les 2 diagnostics ont été portés à un âge < 70 ans.
- Lésions d'adénocarcinome intra-épithélial à type de foyers ou d'extensions pagétoïdes de cellules en bague à chaton (*signet ring cells*) diagnostiquées à un âge < 50 ans.

En l'absence d'histoire familiale de cancer gastrique, l'étude du gène *CDH1* est également proposée aux femmes atteintes d'un CLI bilatéral à un âge < 70 ans ou en présence d'au moins de 2 cas de CLI diagnostiqués à des âges < 50 ans chez des apparentés au 1<sup>er</sup> ou au 2<sup>nd</sup> degré.

En pratique, l'analyse du gène *CDH1* est dorénavant réalisée en France chez toute personne suspecte d'avoir une prédisposition génétique aux cancers du tube digestif ou du sein puisque ce gène a été récemment inclus dans les « panels de gènes » de prédisposition à ces cancers.

En cas de mutation constitutionnelle avérée de *CDH1*, une gastrectomie totale prophylactique est recommandée, entre l'âge de 20 et 30 ans, à adapter au cas par cas et en tenant compte de l'histoire familiale (§ chapitre oncogénétique du TNCD).

### 2.2.4.3. Mutations constitutionnelles d'autres gènes

- Des mutations d'autres gènes ont été identifiées dans le cadre de formes héréditaires de CGD non expliquées par une mutation du gène *CDH1*. En particulier, une mutation du gène *CTNNA1* qui code pour l'alpha-caténine est en cause dans de rares familles (Hansford 2015). Il est maintenant recommandé d'étudier systématiquement le gène *CTNNA1* lorsque les critères d'indication d'étude du gène *CDH1* sont validés et qu'aucune mutation constitutionnelle de ce gène n'a été identifiée.
- Le cancer gastrique fait également partie du spectre d'autres syndromes de prédisposition héréditaires aux cancers qui doivent être systématiquement évoqués lorsque le diagnostic n'est pas déjà établi : polyposes adénomateuses colorectales (liées à *APC* ou à *MUTYH*) ; polypose juvénile (liée à *SMAD4* ou à *BMPR1A*) ; syndrome de Peutz-Jeghers (gène *STK11/LKB1*) ; maladie de Cowden (gène *PTEN*) ; syndrome de Li-Fraumeni (gène *TP53*). La forme héréditaire d'adénocarcinomes gastriques de type intestinal avec polypose fundique glandulo-kystique dysplasique (*Gastric Adenocarcinoma and Proximal Polyposis of the Stomach*, GAPPS syndrome) est une entité rare, à transmission autosomique dominante, en rapport avec une mutation de l'exon 1B du gène *APC* (Li 2016).

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

### 2.2.5. Recherche d'une infection à *H. Pylori*

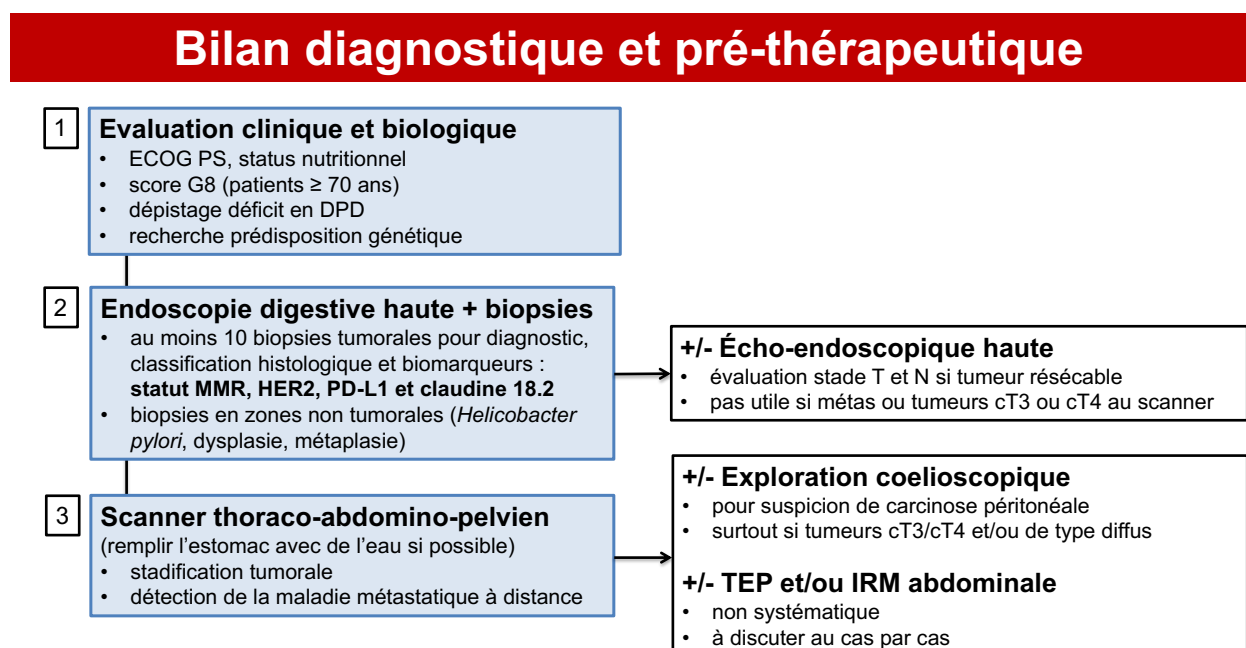
La recherche d'une infection à *Helicobacter pylori* (Hp) suivie, le cas échéant, d'un traitement d'éradication dont l'efficacité doit être systématiquement contrôlée, est recommandée :

- chez tous les patients atteints de cancer gastrique avec projet thérapeutique curatif. L'éradication de *Hp* doit être envisagée avant la résection (endoscopique

ou chirurgicale partielle) ou dans l'année qui suit, afin de diminuer le risque de lésion métachrone (Kim 2020) (Choi 2018)

- chez tous les sujets sains porteurs d'une prédisposition héréditaire de cancer gastrique
- chez les apparentés au 1<sup>er</sup> degré des patients atteints de formes « sporadiques » chez lesquels il existe une augmentation démontrée du risque de cancer gastrique (Brenner 2000). Cette recherche doit être proposée le plus tôt possible. Les modalités dépendent de l'âge des intéressés (<https://www.has-sante.fr>) :
  - Pour les sujets asymptomatiques de moins de 40-45 :
    - Test respiratoire à l'urée marquée au <sup>13</sup>C ou
    - Sérologie *Helicobacter pylori*
  - Pour les sujets de plus de 40-45 ans : endoscopie digestive haute avec biopsies

### Algorithme décisionnel pour le bilan diagnostique et pré-thérapeutique.



## 2.3. TRAITEMENTS DES FORMES LOCALISEES

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

- La méta-analyse des études rétrospectives asiatiques montre sur 2070 patients une absence de différence significative de survie globale entre les patients opérés *versus* traités par résection endoscopique (OR 1,18). En faveur de la résection endoscopique : une durée d'hospitalisation plus courte et un taux de complication plus faible avec un risque relatif (RR) de 0,41. En défaveur de la résection endoscopique : un risque de récurrence et de cancer métachrone plus important avec un RR de 5,23 et de 5,22 respectivement (Meng 2016). En 2018, une étude prospective monocentrique portugaise, comparant 153 patients pris en charge endoscopiquement *versus* 101 opérés d'emblée, retrouvait des durées moyennes de séjour de 3,5 *versus* 16,3 jours ( $p < 0,001$ ), un taux de complication sévère de 7.8% *versus* 21,8% ( $p = 0,003$ ), et une différence significative de qualité de vie à 1 an en faveur du traitement endoscopique, et au prix d'un taux de résection histologiquement complète de 90% *versus* 99% ( $p = 0,02$ ) (Libânio 2019). Le niveau de preuve reste faible en raison de l'absence d'étude randomisée.
- En France, moins de 7% des cancers gastriques sont diagnostiqués au stade de cancer superficiel. Malgré l'amélioration des matériels d'endoscopie, la proportion de cancers gastriques diagnostiqués au stade superficiel n'augmente pas au cours du temps. En population, moins de 5% des cancers superficiels sont réséqués par voie endoscopique (Chapelle 2016).
- Depuis 2015, la technique de résection endoscopique recommandée des cancers gastriques superficiels est la dissection sous muqueuse (Pimentel-Nunes 2015). En effet, trois méta-analyses incluant plus de 1000 patients chacune ont confirmé la supériorité de la dissection sous muqueuse sur la mucoséctomie en termes de résection en bloc (92% vs 52% ; RR 9.69, IC95% 7.74-12.13), taux de résection R0 (82% vs 42% ; OR 5.66, IC95% 2.92-10.96), et de récurrence locale (1% vs 6% ; RR 0.10, IC95% 0.06-0.18), y compris pour les lésions de moins de 10 mm. Si le taux de complications hémorragiques est proche entre les deux techniques (10%), la durée de la procédure de dissection sous muqueuse est plus longue de 59 min en moyenne, et associée à plus de perforations gastriques (4% vs 1% ; RR 4.67, IC95% 2.77-7.87) (Pimentel-Nunes 2015).
- La HAS reconnaît la place de la dissection sous muqueuse endoscopique dans le traitement des cancers superficiels de l'estomac, à condition qu'elle soit réalisée en centre expert, par un opérateur qualifié, et au sein d'une équipe spécialisée (anesthésiste, chirurgien digestif, pathologiste, oncologue digestif), pour la prise en charge péri-endoscopique du patient comme pour la décision pluridisciplinaire de traitement ou de surveillance au décours de la résection ([https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_2853383/fr/traitement-endoscopique-par-dissection-sous-muqueuse-des-cancers-superficiels-de-l-estomac](https://www.has-sante.fr/jcms/c_2853383/fr/traitement-endoscopique-par-dissection-sous-muqueuse-des-cancers-superficiels-de-l-estomac)).
- Le traitement endoscopique s'applique préférentiellement aux adénocarcinomes de type intestinal ; il comporte une évaluation macroscopique de la tumeur (classification

de Paris), de son extension en surface (chromo-endoscopie avec coloration à l'indigo carmin ou chromo-endoscopie virtuelle) et en profondeur (écho-endoscopie).

- La résection doit être réalisée en monobloc par dissection sous muqueuse (Pimentel-Nunes 2015).
- Des facteurs disponibles avant la résection tels que la taille de la lésion, la présence d'une ulcération, son caractère peu différencié ou avec un contingent mucineux ou un contingent de carcinome à cellules peu cohésives sur les biopsies, peuvent faire renoncer à la résection. En effet, les lésions peu différenciées de plus de 2 cm ou ulcérées, et les lésions bien différenciées mais ulcérées et de plus de 3 cm ne sont pas des indications de traitement endoscopique du fait du risque élevé d'atteinte ganglionnaire associée (Ono 2021).
- Les autres lésions doivent, sous réserve de la confirmation d'absence d'atteinte de la musculature en écho-endoscopie, faire l'objet d'une résection endoscopique première, permettant un staging optimal, et un traitement curatif dans plus de trois cas sur quatre. Le caractère curatif du geste est déterminé en RCP, au mieux à l'aide des critères « eCURA » (Hatta 2017) permettant d'estimer le risque de métastase ganglionnaire de la lésion réséquée, et de le mettre en balance avec le risque de la gastrectomie complémentaire pour chaque patient. Les principes généraux qui définissent un traitement endoscopique curatif sont les suivants :

- résection histologiquement complète en profondeur
- profondeur de l'envahissement sous muqueux < 500 micromètres pour les adénocarcinomes bien différenciés
- absence d'embolies veino-lymphatiques
- concernant les adénocarcinomes peu différenciés ou avec un contingent mucineux ou un contingent de carcinome à cellules peu cohésives, la résection peut être considérée comme curative si la lésion est intramuqueuse, de résection histologiquement complète, non ulcérée, et de taille < 2 cm
- en cas de marges latérales positives, un second traitement endoscopique peut être proposé en l'absence de facteurs histologiques défavorables après discussion en RCP

- Après traitement endoscopique d'un cancer superficiel, la première endoscopie de surveillance doit être programmée 3 à 6 mois après la résection, puis l'endoscopie est renouvelée annuellement en raison du risque de cancer métachrone (Pimentel-Nunes 2022). Ces endoscopies sont réalisées avec l'aide d'une chromo-endoscopie, virtuelle ou à l'indigo carmin. Une éventuelle infection à *Helicobacter pylori*, doit être éradiquée, ce qui réduit le risque de cancer métachrone d'environ 50% dans plusieurs études randomisées contrôlées (Kim 2020) (Choi 2018).

### 2.3.2. Résection chirurgicale

Les patients dénutris doivent recevoir un support nutritionnel adapté, de préférence par voie orale ou entérale, avant chirurgie. Une « immunonutrition » avant chirurgie digestive

majeure semble diminuer la morbidité surtout en cas de dénutrition per-opératoire (Weimann 2021). Suite à des résultats discordants, l'HAS n'a pas retenu l'indication d'une « immunonutrition » pré-opératoire chez les patients ayant un cancer gastrique. Cependant, l'ESPEN 2021 (Muscaritoli 2021) a conservé la recommandation de prescription péri-opératoire d'une « immunonutrition » par ORAL IMPACT® (3 briquettes par jour, à distance des repas, pendant 5 à 7 jours avant la chirurgie) (**accord d'experts**) (cf. **chapitre TNCD 17** « Nutrition et Activité Physique »).

Par rapport à la laparotomie, la **chirurgie laparoscopique** a l'avantage de réduire la morbidité opératoire et la durée d'hospitalisation avec un curage ganglionnaire et un taux de résection R0 comparables.

- Concernant la gastrectomie des 4/5<sup>ème</sup>, des études asiatiques ont montré que la gastrectomie distale laparoscopique était non inférieure à la laparotomie en termes de survie sans récurrence et de survie globale (Quan 2016) (Kim 2019) (Hyung 2020) (Son 2022).
- Concernant la gastrectomie totale, 2 essais randomisés de plus faibles effectifs menés en population non asiatique, l'étude STOMACH (gastrectomie totale) (van der Wielen N 2021) et l'étude LOGICA (gastrectomie totale ou subtotal) (van der Veen 2021), ont montré des résultats à court terme similaires avec une survie sans récurrence non inférieure pour l'approche chirurgicale laparoscopique *versus* ouverte dans des centres experts. La principale limite de ces études est le recul insuffisant pour l'analyse des résultats à long terme.

**La gastrectomie robot-assistée** est une technique mini-invasive en cours de développement pour le traitement du cancer gastrique, offrant potentiellement une meilleure précision chirurgicale, bien que son bénéfice oncologique par rapport à la laparoscopie et son rapport coût-efficacité restent à l'étude (Lu 2021).

## OPTIONS

- L'approche laparoscopique est possible dans des centres experts (**accord d'experts**).
- La gastrectomie robot-assistée est actuellement envisagée comme une option dans certains centres experts (**accord d'experts**).

### 2.3.2.1. Étendue de l'exérèse

## REFERENCES

- Pour les cancers de l'antre non limitiques, une gastrectomie des 4/5<sup>ème</sup> est la référence (**recommandation : grade A**). La ligne de section va du bord droit de la jonction œsogastrique sur la petite courbure à la terminaison de l'arcade gastro-épiploïque sur la grande courbure. La marge de sécurité macroscopique « sur pièce fraîche » (*in situ*) doit être d'au moins 5 centimètres.

- Pour les limites antrales, la gastrectomie totale est recommandée (la marge de résection duodénale doit être  $\geq 1$  cm sur pièce fraîche) (**accord d'experts**). Cependant, une gastrectomie des 4/5<sup>ème</sup> peut être proposée si la marge de résection proximale est  $> 8$  cm (Waddell 2014) (**accord d'experts**).
- Pour les cancers proximaux, la gastrectomie totale est préférable à la gastrectomie polaire supérieure (**accord d'experts**).
- Pour les cancers du corps gastrique, la gastrectomie totale est l'intervention de référence.
- Pour le curage ganglionnaire des cancers de la grosse tubérosité suspects d'être T3 ou T4, une splénectomie doit être discutée (**accord d'experts**). C'est la seule indication potentielle de splénectomie.
- Pour les cancers envahissant les organes de voisinage, l'exérèse doit être monobloc sans dissection ni rupture de la pièce.
- 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.
- Pour les cancers localement évolués, lorsque la résection est macroscopiquement incomplète, les résidus macroscopiques doivent être repérés par des clips pour faciliter une éventuelle irradiation post-opératoire.

### 2.3.2.2. Étendue du curage

#### REFERENCES

- Le curage D2 sans splénectomie (=D1.5) (D1+ curage cœliaque, gastrique gauche, hépatique commune et en cas de gastrectomie proximale, splénique sans splénectomie) est recommandé (**recommandation : grade B**).
- 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. Un curage étendu au-delà de D2 ne doit pas être réalisé en dehors d'études cliniques (Hartgrink 2004, Songun 2010).
- Un curage D1 est recommandé pour les cancers de stade I, pour les patients à risque opératoire élevé et pour les gastrectomies prophylactiques chez les patients porteurs d'une mutation constitutionnelle de *CDH1* (Norton 2007).
- La classification actuelle AJCC/UICC TNM (9e édition) recommande l'exérèse d'un minimum de 16 ganglions lymphatiques pour une stadification fiable (Brierley 2025).

### 2.3.2.3. Anatomopathologie

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

#### REFERENCES (**accord d'experts**)

- L'analyse extemporanée des marges chirurgicales impose des prélèvements sur la totalité de la circonférence gastrique, duodénale ou œsophagienne qui doivent être orientés par le chirurgien.
- Études des marges proximales, distales et radiales : la méthode de mesure des marges, proximale et distale, doit être homogène pour un même centre et précisée dans le compte rendu (mm ou cm). Les marges radiales intéressent surtout la distance entre la tumeur et le tissu adipeux non péritonisé (ligament gastro-splénique, gastro-hépatique ou gastro-colique), elles sont analysées microscopiquement après repérage à l'encre de Chine de la limite de résection. Elles doivent être indiquées par le chirurgien.
- Étude du curage ganglionnaire : au moins 16 ganglions doivent être analysés dans un curage qu'il soit de type D1 ou D2. L'analyse du ganglion sentinelle et la recherche de micro-métastases n'ont pas actuellement de validation autorisant leur utilisation systématique ou leur prise en compte en pratique courante.

#### 2.3.2.3.2. Compte-rendu anatomopathologique

#### **REFERENCES (accord d'experts)**

Il doit comporter au moins :

- Les données macroscopiques (type de résection, localisation et taille tumorale, présence d'une éventuelle linite)
- Le type histologique selon la classification de Lauren et/ou OMS (5<sup>ème</sup> édition)
- Le grade de différenciation
- L'extension pariétale et ganglionnaire (nombre de ganglions envahis/nombre de ganglions analysés), classifications pT et pN
- La mesure des marges de résection proximale, distale et radiale permettant de qualifier l'exérèse de R0, R1 ou R2 avec l'aide du compte rendu opératoire
- L'existence d'embolies vasculaires et/ou lymphatiques tumoraux, ou d'engainements péri-nerveux tumoraux
- La réponse à un éventuel traitement néo-adjuvant (TRG)

#### 2.3.2.3.3. Cas particuliers

- Le diagnostic de linite gastrique est macroscopique (paroi rigide épaisse blanchâtre) avec histologiquement le plus souvent des cellules peu cohésives au sein d'un stroma desmoplasique. L'extension est volontiers sous muqueuse dans la paroi gastrique, lymphatique et péritonéale (Agnes 2017).
- Dans les essais thérapeutiques, les linites gastriques et les carcinomes à cellules peu cohésives sont classiquement classés dans les types diffus par opposition aux tumeurs de type intestinal.

- La recherche d'EBV (Epstein Barr virus) peut se discuter par hybridation in situ, notamment en présence d'un stroma lymphoïde abondant (certaines données suggèrent que les tumeurs EBV positives seraient plus sensibles à l'immunothérapie).

### 2.3.3. La chimiothérapie + immunothérapie périopératoire

- La chimiothérapie péri-opératoire des formes résécables  $\geq cT2$  et/ou  $cN+$  est le traitement de référence. L'efficacité de cette stratégie a été démontrée initialement par deux études randomisées de chimiothérapie péri-opératoire *versus* chirurgie seule (Cunningham 2006, Ychou 2011). Les chimiothérapies utilisées étaient, l'association épirubicine-cisplatine-5FU (protocole ECF) et l'association 5FU-cisplatine. La survie sans maladie et la survie globale étaient significativement allongées par la chimiothérapie péri-opératoire (taux de survie globale à 5 ans de 23% et 24% dans le bras chirurgie *versus* 36% et 38 % dans le bras chimiothérapie). Plusieurs données suggèrent que le schéma 5FU-cisplatine peut être remplacé par le 5FU-oxaliplatine (FOLFOX) (Al Batran 2008a) (Cunningham 2008) (Mary 2016). Par la suite, l'étude FLOT4 comparant l'ECF au schéma FLOT (5FU, oxaliplatine, docétaxel) avec 4 cures en pré- et post-opératoire a montré une supériorité du FLOT sur la survie sans récurrence (médiane : 30 *versus* 18 mois) et sur la survie globale (médiane : 50 *versus* 35 mois), avec un taux de survie à 5 ans à 45% *versus* 36% (Al Batran 2019). Tous les sous-groupes bénéficiaient du FLOT péri-opératoire, notamment les tumeurs de la JOG (Siewert I-II-III) ou les formes diffuses (Al Batran 2019). Dans l'étude FLOT4, la chirurgie était réalisée selon les standards de qualité actuels (curage D2).
- L'essai de phase III MATTERHORN a évalué chez des patients atteints d'une tumeur résécable  $\geq cT3$  et/ou  $N+$ , le FLOT péri-opératoire associé soit au durvalumab (anti-PDL1), soit à un placebo, suivi d'un traitement d'entretien par durvalumab ou placebo pendant une durée maximale de 10 mois. La survie sans événement (HR 0,71 ;  $p < 0,001$ ), le taux de réponse pathologique complète (19,2 % contre 7,2 %) et la survie globale (HR 0,78 ;  $p = 0,021$ ) étaient significativement améliorés dans le groupe durvalumab. L'expression de PDL1 à travers le TAP score ne semblait pas impacter l'efficacité de l'immunothérapie (Janjigian 2025) (Tabernero 2025). Une AMM européenne ainsi qu'un dispositif d'accès précoce en France ont été obtenus en mars 2026, dans l'attente du remboursement.
- L'étude de phase 3 DANTE au design similaire et évaluant le FLOT +/- atézolizumab (anti-PDL1) a montré une amélioration significative du taux de réponse pathologique complète ; cependant les résultats de survie sont encore en attente (Lorenzen, 2024).
- Plus récent, l'étude de phase II monobras PHERFLOT/IKF053 a montré des résultats encourageants en faveur de l'association FLOT + pembrolizumab + trastuzumab, en termes de taux de réponse histologique complète (48%) et majeure (67%) (Stein 2025).

### 2.3.4. La chimiothérapie post-opératoire

- La chimiothérapie post-opératoire pour les patients non traités en pré-opératoire a montré son efficacité. La méta-analyse des données individuelles de 3 838 patients inclus dans 17 études montre un bénéfice de la chimiothérapie post-opératoire à base de fluoropyrimidines (HR 0,82 IC 95% : 0,76-0,90,  $p < 0,001$ ) (Gastric Group 2010). Pour les études européennes, le bénéfice était significatif (HR 0,83 IC 95% : 0,74-0,94). Ces résultats sont confortés par deux essais randomisés asiatiques de phase III ayant comparé respectivement une chimiothérapie adjuvante par XELOX (Noh 2014) et S1 (Sakuramoto 2007) *versus* surveillance montrant un bénéfice significatif en survie globale pour des tumeurs de stades II-III ( $>pT2$  et/ou N+).

### 2.3.5. La chimio-radiothérapie

- La chimio-radiothérapie post-opératoire, pour les patients non prétraités en pré-opératoire, a montré son efficacité dans une étude de phase III (MacDonald 2001). Cependant, les critiques principales de cet essai portaient sur 1) le curage ganglionnaire qui était D0 dans 54 % des cas, 2) la toxicité d'un schéma de chimiothérapie obsolète, le FUFOL (5FU en bolus), 3) la technique de radiothérapie en 2D. L'analyse de sous-groupes suggère que la radio-chimiothérapie post-opératoire n'est pas efficace pour les tumeurs à cellules indépendantes (Smalley 2012). L'étude CRITICS est un essai de phase III ayant comparé une stratégie de chimiothérapie péri-opératoire par ECX/EOX *versus* chimiothérapie pré-opératoire par ECX/EOX suivie d'une chimio-radiothérapie post-opératoire. Cette étude internationale n'a pas montré d'amélioration de la survie globale avec l'adjonction de la chimio-radiothérapie post-opératoire alors qu'il s'agissait de son objectif principal (Cats 2018). De plus, deux autres études en population asiatique n'ont pas confirmé l'intérêt de la chimio-radiothérapie post-opératoire *versus* chimiothérapie adjuvante seule après une chirurgie et un curage D2 (Lee 2012) (Park 2021). Par conséquent, la chimio-radiothérapie post-opératoire n'est pas recommandée en cas de résection R0 après une chirurgie et un curage ganglionnaire adéquates, mais peut-être discutée en l'absence de chimiothérapie pré-opératoire et en cas de chirurgie non optimale.
- La chimio-radiothérapie pré-opératoire, associée à une chimiothérapie péri-opératoire, comparée à une chimiothérapie péri-opératoire seule n'améliore pas la survie globale comme le montre les résultats de l'essai TOPGEAR (Leong 2024).

### 2.3.6. Cas particuliers des tumeurs localisées dMMR/MSI

- Les adénocarcinomes gastriques dMMR/MSI de forme localisée semblent avoir un bon pronostic et ne pas bénéficier de la chimiothérapie péri-opératoire ou adjuvante (Pietrantonio 2019) (**accord d'experts**).
- L'étude NEONIPIGA est un essai de phase II ayant évalué l'intérêt d'une immunothérapie péri-opératoire par nivolumab + ipilimumab (6 cycles) en pré-

opératoire et par nivolumab seul (9 cycles) post-opératoire chez des patients avec un adénocarcinome de l'estomac ou de la JOG classé cT2-T4Nx de phénotype dMMR/MSI. Sur les 29 patients analysés, le taux de réponse histologique complète (objectif principal) était de 58,6 % (André 2022).

- L'étude INFINITY est un essai de phase II ayant évalué l'intérêt d'une immunothérapie pré-opératoire par durvalumab + tremelimumab montrant également un taux de réponse histologique complète autour de 60 % (=9/15 patients) (Pietrantonio 2025).
- Des études sont en cours pour évaluer l'intérêt d'une stratégie de conservation d'organe en cas de réponse clinique complète à l'immunothérapie (étude phase 2 DEWI, NCT06059495).

## 2.4. TRAITEMENTS DES FORMES METASTATIQUES

- La plupart des essais randomisés évaluant les traitements systémiques dans le cancer gastrique métastatique ont également inclus les patients avec un adénocarcinome de la jonction œsogastrique. Par conséquent, les stratégies thérapeutiques décrites dans cette section pour le cancer gastrique métastatique sont également applicables aux adénocarcinomes de la jonction œsogastrique.
- La prise en charge de la maladie métastatique repose sur les traitements systémiques visant à prolonger la survie tout en maintenant la qualité de vie. Une prise en charge active des symptômes est essentielle, ainsi que toutes les mesures de soutien nutritionnel, psychosocial et de confort.
- **Le rôle de la chirurgie dans le cancer** gastrique oligométastatique reste incertain. Des études rétrospectives anciennes et des méta-analyses ont suggéré un bénéfice potentiel en termes de survie chez des patients sélectionnés, et l'étude de phase II FLOT3 a rapporté des résultats encourageants chez des patients ayant bénéficié d'une résection après réponse à la chimiothérapie (Markar 2016) (Al-Batran 2017). Cependant, dans l'essai randomisé de phase III RENAISSANCE présenté au congrès ASCO en 2024 (non encore publié), l'ajout de la chirurgie à la chimiothérapie systémique n'a pas amélioré la survie globale par rapport à la chimiothérapie seule chez des patients présentant une maladie métastatique limitée (Al-Batran 2024).
- **Le rôle de la chirurgie est également débattu dans le contexte spécifique des métastases péritonéales** (Bonnot 2019). Dans l'essai randomisé GASTRIPEC, tous les patients présentant une carcinose péritonéale ont bénéficié d'une chirurgie de cytoréduction et ont été randomisés pour recevoir ou non une chimiothérapie intrapéritonéale hyperthermique (HIPEC) ; l'ajout de la HIPEC n'a pas significativement amélioré la survie globale (Rau 2024). Des essais randomisés en cours évaluent le rôle de la chirurgie de cytoréduction (avec ou sans HIPEC) comparée à un traitement systémique seul dans ce contexte, notamment l'essai CONVERGENCE (NCT07241715).

## OPTION

- Sur la base des données actuellement disponibles, la résection chirurgicale des métastases ne peut pas être recommandée en routine, mais peut être envisagée chez des patients très sélectionnés présentant une maladie oligométastatique ayant obtenu une réponse favorable au traitement systémique, après discussion en réunion de concertation pluridisciplinaire [*accord d'experts*].
- **Les traitements endoscopiques palliatifs** peuvent être envisagés avec notamment la mise en place de stents endoscopiques métalliques pour les tumeurs sténosantes du cardia, ou la réalisation d'une anastomose gastro-jéjunale réalisée entre la grande courbure et le jéjunum proximal sous guidage écho-endoscopique à l'aide de prothèses d'apposition (Teoh 2023). Des essais randomisés récents ont démontré la supériorité des gastro-entéro-anastomoses endoscopiques par rapport à l'approche chirurgicale en termes de reprise de l'alimentation orale, réinterventions, durée d'hospitalisation ou de qualité de vie (Bang 2025) (van de Pavert 2025).
- **Les tumeurs hémorragiques** peuvent être traitées par sclérose, plasma d'argon, radiothérapie ou poudre hémostatique, avec un risque élevé d'échec ou de récurrence hémorragique (Tey 2017) (Song 2017). Une gastrectomie palliative peut être discutée en cas de symptômes d'occlusion ou de saignement non contrôlés par les autres approches thérapeutiques (Mariette 2013).

### 2.4.1. Traitement de première ligne

#### 2.4.1.1. La chimiothérapie

- Les protocoles de bi-chimiothérapie à base de fluoropyrimidine et de sels de platine sont considérés comme des standards thérapeutiques. Plusieurs essais ont montré une équivalence en termes d'efficacité entre le 5FU et la capécitabine d'une part, entre le cisplatine et l'oxaliplatine d'autre part (Cunningham 2008) (Al-Batran2008a). Chez les patients âgés (> 65 ans), l'oxaliplatine a un meilleur profil de tolérance que le cisplatine et pourrait être associé à une meilleure survie (Al-Batran2008a). Par ailleurs, l'irinotecan associé au 5FU (FOLFIRI) a également montré son efficacité dans une étude de phase III française (Guimbaud 2014) et peut constituer une option thérapeutique en cas de contre-indication aux sels de platine.
- La tri-chimiothérapie à base de taxane, combinant le cisplatine, 5FU et le docetaxel, administrée toutes les 3 semaines (protocole DCF), a été validée dans un essai de phase III mais au prix d'une plus grande toxicité, limitant ainsi son utilisation en pratique clinique (van Cutsem 2006). Des essais de phase II ont suggéré que les schémas d'administration toutes les 2 semaines avec des doses plus faibles de cisplatine et docetaxel (protocole DCF modifié) (Shah 2015), et que l'utilisation de l'oxaliplatine en remplacement du cisplatine (schémas TEF ou TFOX ou FLOT), avaient une efficacité équivalente à celle du DCF, avec une toxicité moindre (van Cutsem 2015) (Al Batran 2008b). L'étude de phase III GASTFOX a montré une supériorité du TFOX sur le FOLFOX en termes de survie sans progression

(médiane : 7,59 vs 5,98 mois), de taux de réponse objective (62,3 % vs 53,4 %), et de survie globale (médiane : 15,08 vs 12,65 mois). En analyse de sous-groupe, le bénéfice du TFOX était plus important pour les patients âgés de moins de 70 ans, ECOG PS 0, ou avec une forme histologique diffuse (Zaanan, 2025).

### 2.4.1.2. Tumeur HER2-négative

#### Immunothérapie anti-PD1

- L'étude de phase III internationale Checkmate 649 a évalué l'intérêt de l'ajout du nivolumab (anti-PD1) à une bi-chimiothérapie par XELOX ou FOLFOX en première ligne de traitement des adénocarcinomes de l'estomac et de la JOG HER2 négatifs. Pour les patients avec une tumeur CPS  $\geq 5$ , l'ajout du nivolumab permettait d'améliorer significativement la survie sans progression (qui était l'objectif principal) (médiane : 7,7 *versus* 6,1 mois ; HR=0,68) et la survie globale (médiane : 14,4 *versus* 11,1 mois ; HR=0,71) (Janjigian 2021). Le nivolumab a obtenu une AMM et un remboursement en France pour les tumeurs CPS  $\geq 5$ .
- L'étude de phase III internationale Keynote 859 a confirmé les bénéfices en termes de survie globale de l'association du pembrolizumab (anti-PD1) à une bi-chimiothérapie par fluoropyrimidine et sel de platine pour les tumeurs HER2 négatif (Rha 2023). Dans cette étude, la médiane de survie globale était améliorée de façon significative dans le bras pembrolizumab (12,9 mois vs 11,5 mois ; HR=0,78 ;  $p < 0,0001$ ), avec un bénéfice en survie plus marqué pour les sous-groupes CPS  $\geq 1$  (médiane SG : 13,0 mois vs 11,4 mois ; HR=0,74) et CPS  $\geq 10$  (médiane SG : 15,7 mois vs 11,8 mois ; HR=0,65). Ces résultats ont conduit à une AMM du pembrolizumab pour les tumeurs CPS  $\geq 1$ , cependant le remboursement en France est restreint aux tumeurs CPS  $\geq 10$ .
- Plus récemment, l'étude internationale RATIONALE 305 a également montré l'efficacité d'un autre anticorps anti-PD1, le tislelizumab en association avec une bi-chimiothérapie à base de sels de platine. La médiane de survie globale en population globale (objectif principal) passait de 12,9 à 15,0 mois (HR 0,80), avec cependant, un bénéfice plus important pour les tumeurs TAP  $\geq 5\%$  (médiane de SG : 17,2 vs. 12,6 mois ; HR 0,74) (Qiu 2024). Une AMM du tislelizumab a été obtenue pour les tumeurs TAP  $\geq 5\%$  suivi d'un remboursement en France dans cette même indication depuis mars 2026.

#### Anticorps anti-claudine 18.2

- Le zolbetuximab est un anticorps monoclonal dirigé contre l'isoforme 18.2 de la claudine qui est une protéine impliquée dans les jonctions serrées intercellulaires. Deux essais randomisés internationaux de phase III ont démontré que l'ajout du zolbetuximab à une bi-chimiothérapie à base d'oxaliplatine (FOLFOX pour l'étude SPOTLIGHT, et CAPOX pour l'étude GLOW) permettait d'améliorer de façon significative la survie sans progression (objectif principal) et la survie globale des patients avec une tumeur surexprimant en IHC de façon modérée à intense la claudine 18.2 pour  $\geq 75\%$  des cellules tumorales (Shitara 2023) (Sha 2023). Les nausées et vomissements de grades 3-4 étaient de 16 %, et survenaient

préférentiellement lors de la première perfusion (Shitara 2023) (Sha 2023). Il est recommandé de mettre en place dès la première administration une prophylaxie antiémétique de niveau « haut risque émétisant » (**cf 2.7. PROTOCOLE THERAPEUTIQUE**) (Klempner 2025). Le zolbetuximab a obtenu une AMM européenne, suivie en France d'un accès précoce en janvier 2025 pour les tumeurs avec CPS < 5, puis, depuis mars 2026, d'un remboursement non restreint selon le CPS.

### 2.4.1.3. Tumeur HER2-positive

#### Trastuzumab

- Le trastuzumab est un anticorps monoclonal dirigé contre le domaine extracellulaire 4 (ECD4) du récepteur HER2. L'étude de phase III ToGA a montré que l'ajout du trastuzumab à une bi-chimiothérapie par fluoropyrimidine (5FU ou capécitabine) plus cisplatine était associé à une augmentation de la survie globale chez les patients avec une tumeur HER2 positive (IHC3+ ou HIS+) (médiane : 13,8 *versus* 11,1 mois ;  $p=0,0046$ ) (Bang 2010). Le bénéfice était plus important quand la tumeur exprimait fortement HER2 (IHC3+ ou IHC2+/HIS+) (médiane : 16,0 *versus* 11,8 mois). Trois études rétrospectives de faibles effectifs ont évalué le remplacement du cisplatine par l'oxaliplatine. Les résultats suggèrent que cette combinaison aurait une efficacité équivalente (Ryu 2015, Soularue 2015, Gong 2016). En raison de la cardiotoxicité du trastuzumab, la surveillance de la fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) tous les 3 mois est recommandée par l'ANSM et par l'INCA, pendant toute la durée du traitement, et à 12 mois après la fin du traitement en l'absence d'anomalie clinique.

#### Zanidatamab

- Le zanidatamab est un anticorps monoclonal bispécifique dirigé contre deux domaines extracellulaires (ECD2 et ECD4) du récepteur HER2. Selon la première analyse intermédiaire de l'essai de phase 3 HERIZON-GEA-01, présentée lors du congrès de l'ASCO-GI 2026, la bi-chimiothérapie associée au zanidatamab était associée à une amélioration significative de la survie sans progression (médiane : 12,4 vs 8,1 mois ; HR=0,65 ;  $p<0,0001$ ) et une tendance forte à l'amélioration de la survie globale (médiane : 24,4 mois contre 19,2 mois ; HR = 0,80;  $p = 0,056$ ) par rapport à la bi-chimiothérapie plus trastuzumab en première ligne de traitement de l'adénocarcinome oeso-gastrique métastatique HER2-positif. L'événement indésirable le plus fréquent lié au traitement était la diarrhée dans le bras expérimental (20 % de grade  $\geq 3$ ), survenant généralement au cours du premier cycle (Elimova 2026). Les résultats de l'analyse finale de survie globale sont en attente.

#### Autres anti-HER2

- D'autres thérapies ciblant HER2 ont été évaluées dans des essais de phase III et n'ont pas montré d'augmentation significative de la survie, telles que le lapatinib (inhibiteur tyrosine kinase anti HER1 et HER2) testé en combinaison avec le XELOX (Hecht 2016), ou le pertuzumab (anticorps monoclonal anti-HER2) testé en

combinaison avec le trastuzumab et la chimiothérapie (Taberbero 2018). D'autres anti-HER2 sont en cours d'évaluation dans des essais de phase III.

### Immunothérapie anti-PD1

- L'étude Keynote 811 est un essai de phase III évaluant l'intérêt de l'ajout du pembrolizumab à l'association chimiothérapie + trastuzumab. Les résultats matures ont montré une amélioration statistiquement significative de la survie sans progression et de la survie globale (objectif principal) avec un bénéfice plus marqué pour les tumeurs CPS $\geq$ 1 sur la survie sans progression (médiane : 10,8 *versus* 7,2 mois ; HR=0.70) et la survie globale (médiane : 20.1 *versus* 15.7 mois ; HR=0.79) (Janjigian 2023) (Janjigian 2024). Ces résultats ont permis d'obtenir une AMM du pembrolizumab avec le trastuzumab + bi-chimiothérapie pour les tumeurs HER2 positives/CPS $\geq$ 1 avec un accès précoce autorisé en France depuis février 2025 suivi d'un remboursement depuis (en attendant le remboursement).
- Dans l'essai de phase 3 HERIZON-GEA-01, une amélioration statistiquement significative de la survie sans progression (médiane : 12,4 mois contre 8,1 mois, HR=0,63 ; p < 0,0001) et de la survie globale (médiane : 26,4 mois contre 19,2 mois, HR=0,72 ; p=0,0043) a été observée en faveur de l'association bi-chimiothérapie, zanidatamab et tislelizumab par rapport à l'association bi-chimiothérapie et trastuzumab. L'événement indésirable le plus fréquent était la diarrhée dans le bras expérimental (24 % des cas de grade  $\geq$  3), survenant généralement au cours du premier cycle (Elimova 2026). Les résultats concernant la comparaison entre la chimiothérapie plus zanidatamab +/- tislelizumab, seront communiqués ultérieurement. À cette date, le zanidatamab n'a pas encore d'AMM pour les patients atteints d'un adénocarcinome œsogastrique métastatique HER2-positif.

#### 2.4.1.4. Cas particulier des tumeurs dMMR/MSI

- Le phénotype dMMR/MSI constitue un biomarqueur prédictif majeur de la réponse aux inhibiteurs de points de contrôle immunitaire. En première ligne de traitement, les analyses de sous-groupes de plusieurs essais randomisés de phase 3 ont suggéré une efficacité remarquable des anti-PD1 en association avec une bi-chimiothérapie (Janjigian 2021) (Rha 2023) (Qiu 2024). Une étude de phase II mono-bras a montré un taux de réponse objective de 62,1% et une médiane de survie sans progression de 13,8 mois (la survie globale médiane n'a pas été atteinte) avec une double immunothérapie par nivolumab plus ipilimumab en première ligne de traitement chez des patients atteints d'un cancer gastrique métastatique dMMR/MSI (Kawakami 2025). Une étude de phase 2 randomisée (Pan-MSI-ACSE) évalue actuellement le dostarlimab (anti-PD1) versus chimiothérapie en traitement de première ligne chez des patients ayant un cancer localement avancé ou métastatique dMMR/MSI (non colorectal/non endométrial) (NCT06333314). A ce jour, l'immunothérapie n'a pas d'AMM en première ligne de traitement du cancer gastrique métastatique dMMR/MSI.

## 2.4.2. Traitement de deuxième ligne

### Chimiothérapie

- La chimiothérapie cytotoxique par taxane (Ford 2014) ou irinotecan (Thuss Patience 2011) a démontré son efficacité dans des essais de phase III en permettant d'améliorer significativement la survie des patients par rapport à des soins de confort exclusifs. Ces 2 molécules semblent avoir une efficacité équivalente sur la base des résultats de 2 essais randomisés asiatiques (Hironaka 2013) (Lee 2019). L'irinotecan peut être associé au 5FU (FOLFIRI) (Guimbaud 2014).

### Ramucirumab

- Le ramucirumab, un anticorps monoclonal ciblant le récepteur 2 du VEGF (VEGFR-2), a montré son efficacité à travers deux études randomisées de phase III : l'essai REGARD, comparant le ramucirumab en monothérapie aux soins de confort exclusifs (Fuchs 2014), et l'essai RAINBOW comparant l'association ramucirumab-paclitaxel au paclitaxel seul (Wilke 2014). Dans ces deux études, le ramucirumab apportait une amélioration statistiquement significative de la survie sans progression et de la survie globale en deuxième ligne de traitement. Cependant, malgré l'AMM obtenu pour le ramucirumab, le Service Médical Rendu (SMR) évalué par la Haute Autorité de Santé (HAS) a été considéré comme insuffisant pour envisager un remboursement en France.

### Trastuzumab-deruxtecan

- Le trastuzumab-deruxtecan (T-DXd) est un anticorps conjugué à un inhibiteur de topo-isomérase I. Les données préliminaires de deux essais de phase II (DG-01 et DG-02) ont montré un taux de réponse objective entre 40% et 50% en L2 et L3+ chez des patients atteints d'un cancer gastrique métastatique HER2 positif (Shitara 2020) (Van Cutsem 2023). Cette efficacité a été ensuite confirmée en L2 dans l'essai de phase III DG-04, qui a montré une amélioration significative de la survie globale et de la survie sans progression dans le bras T-DXd par rapport au bras ramucirumab plus paclitaxel. Une nouvelle biopsie était réalisée chez les patients inclus dans cette étude afin de confirmer la positivité de HER2 après progression sous traitement de première ligne à base de trastuzumab (Shitara 2025). En effet, il est décrit une perte d'expression HER2 après progression sous trastuzumab (environ 40%) comme mécanisme de résistance aux anti-HER2 au-delà de la L1 (Makiyama 2020). L'INCA recommande une surveillance cardiaque similaire à celle recommandée pour le trastuzumab, et une surveillance clinique et radiologique rapprochée pour dépister une éventuelle pneumopathie interstitielle induite par le TDXd (13,9%, essentiellement grade 1-2) (Shitara 2025). Le T-DXd a une AMM en L2/L3 avec un remboursement en France restreint à la L3. Un accès précoce a été accordé en France en février 2026 pour la L2 (extension du remboursement en L2 en cours d'évaluation par l'HAS).

## Pembrolizumab

- Plusieurs études de phase II non randomisées ont montré l'efficacité du pembrolizumab chez des patients prétraités pour un adénocarcinome métastatique dMMR/MSI, indépendamment de la localisation tumorale (Le 2015) (Le 2017) (Marabelle 2019) (Chao 2021). Sur la base de ces données, le pembrolizumab a obtenu une AMM en 2022 pour les tumeurs métastatiques dMMR/MSI (estomac, intestin grêle, voies biliaires, endomètre) ayant reçu au moins une ligne de chimiothérapie. Cependant, en France, l'immunothérapie n'est pas remboursée pour cette indication.

### 2.4.3. Traitement de la troisième ligne (et plus)

#### Chimiothérapie orale

- La trifluridine/tipiracil (TAS-102) est une chimiothérapie orale combinant la trifluridine/tipiracil. L'étude TAGS est un essai de phase III qui a montré une amélioration significative de la survie globale (objectif principal) en faveur de la trifluridine/tipiracil *versus* soins de support seuls (5,7 vs 3,6 mois ; HR=0,69 ;  $p<0,001$ ) chez des patients prétraités par au moins deux lignes de chimiothérapie (Shitara 2018). La trifluridine/tipiracil a obtenu une extension d'AMM dans cette indication et un remboursement en France.
- Le régorafenib est un inhibiteur de tyrosine kinase multi-cibles à activité anti-angiogénique. L'étude de phase III INTEGRATE IIa a montré une amélioration significative de la survie globale (objectif principal) en faveur du régorafenib (160 mg/j, 3 semaines/4) *versus* soins de support seuls (4,5 *versus* 4 mois ; HR=0,68 ;  $p=0,006$ ) chez des patients prétraités par au moins deux lignes de chimiothérapie (Pavlakis 2023). Cependant, en comparant le régorafenib (90 mg/j, 3 semaines/4) + nivolumab *versus* chimiothérapie (taxane, irinotecan ou TAS-102), l'étude de phase III INTEGRATE IIb n'a pas montré de supériorité du traitement expérimental en termes de survie ou de réponse tumorale (Goldstein ESMO 2025). Le régorafénib n'a pas d'AMM dans cette indication.

#### Chimiothérapie intra-veineuse

- Une chimiothérapie cytotoxique à base de taxane (docétaxel ou paclitaxel) ou d'irinotecan (irinotécan seul ou FOLFIRI) non utilisée antérieurement peut être considérée comme une option thérapeutique malgré l'absence d'essai randomisé en L3 et plus (**accord d'experts**).

## 2.5. INDICATIONS THERAPEUTIQUES

### 2.5.1. Traitement des formes localisées du cancer gastrique

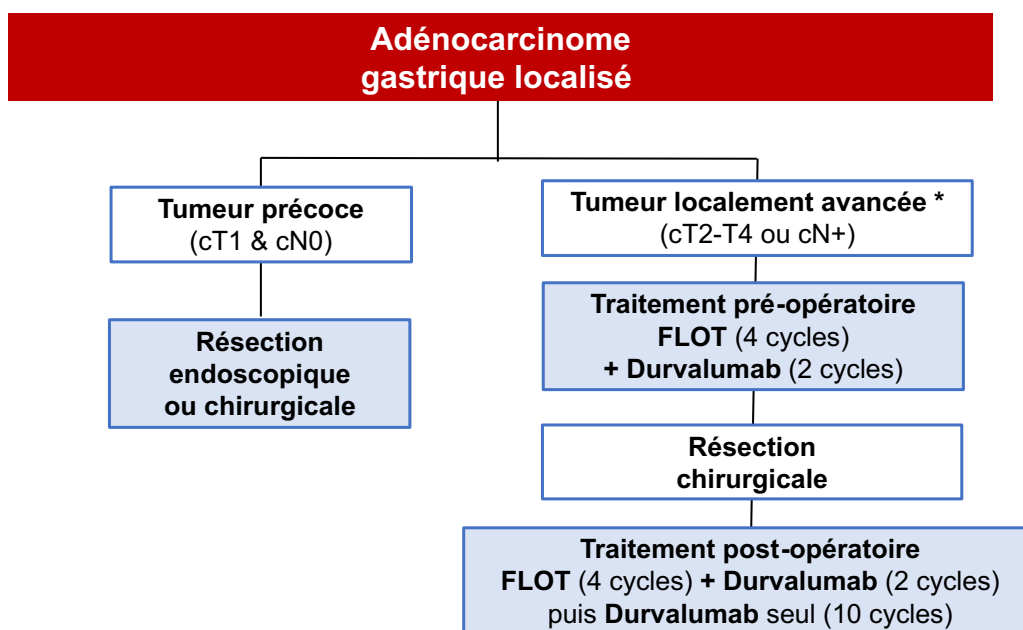
#### REFERENCES

- Les dossiers doivent faire l'objet d'une discussion systématique en RCP afin d'établir la stratégie thérapeutique optimale.
- La résection endoscopique est recommandée pour les tumeurs très précoces (T1) présentant un faible risque d'envahissement ganglionnaire (**recommandation : grade A**). La dissection sous-muqueuse endoscopique est la technique de référence (**recommandation : grade B**) et doit être réalisée dans un centre expert.
- Le traitement endoscopique doit s'associer à l'éradication d'*Helicobacter pylori* en cas de positivité (**recommandation : grade A**).
- Le curage ganglionnaire D1 est recommandé pour les cancers gastriques précoces (cT1/N0), tandis qu'un curage D2 préservant la rate et retirant au moins 16 ganglions est l'approche standard pour les cancers gastriques localement avancés ( $\geq$  cT2 ou cN+) (**recommandation : grade B**).
- La chimiothérapie péri-opératoire par FLOT est le traitement standard pour les tumeurs  $\geq$ T2 et/ou N+ (**recommandation : grade A**). Depuis les résultats de l'étude Matterhorn, l'addition du durvalumab au FLOT péri-opératoire est recommandée pour les tumeurs  $>$ cT2 ou cN+ (**recommandation : grade A**) (*accès précoce depuis mars 2026, en attendant le remboursement*). Pour les patients non éligibles au FLOT (âgés et/ou fragiles), une chimiothérapie péri-opératoire par FOLFOX peut-être proposée (**accord d'experts**).
- Une chimiothérapie post-opératoire à base de fluoropyrimidine est recommandée chez les patients non traités en préopératoire pour les tumeurs de stade  $\geq$  II (**recommandation : grade B**). La durée proposée est de 6 mois (**accord d'experts**). La chimiothérapie peut associer du LV5FU2 (ou capécitabine) avec l'oxaliplatine (FOLFOX, XELOX) (**accord d'experts**).
- Un traitement pré-opératoire par immunothérapie (si disponible) est recommandé pour les tumeurs dMMR/MSI  $\geq$ T2 et/ou N+ (**recommandation : grade C**).

#### ESSAI CLINIQUE

- **FREGAT** : une base de données nationale sur les cancers de l'estomac est ouverte aux inclusions ([www.fregat-database.org](http://www.fregat-database.org) )

## Algorithme thérapeutique des formes localisées



\*La chimiothérapie péri-opératoire par FLOT est le traitement standard pour les tumeurs  $\geq T2$  et/ou  $N+$  (recommandation : grade A). Depuis les résultats de l'étude Matterhorn, l'addition du durvalumab au FLOT péri-opératoire est recommandé pour les tumeurs  $>cT2$  ou  $cN+$  (recommandation : grade A) (accès précoce en mars 2026 – en attente du remboursement). Pour les patients non éligibles au FLOT (âgés et/ou fragiles), une chimiothérapie péri-opératoire par FOLFOX peut-être proposée (accord d'experts).

### 2.5.2. Traitement des formes métastatiques du cancer gastrique

#### 2.5.2.1. En première ligne

Tumeur HER2 positive (IHC 3+ ou IHC 2+/FISH+)

- Bi-chimiothérapie (fluoropyrimidine + sels de platine) + trastuzumab (recommandation : grade A).
  - Pour les tumeurs  $CPS \geq 1$  : Bi-chimiothérapie (fluoropyrimidine + sels de platine) + trastuzumab + pembrolizumab (recommandation : grade A).
- Surveillance de la FEVG tous les 3 mois pendant toute la durée du traitement, et à 12 mois après la fin du traitement en l'absence d'évènement clinique.

Tumeur HER2 négative

- Pour les tumeurs  $PD-L1+$  : bi-chimiothérapie (fluoropyrimidine + sels de platine) associée au nivolumab si  $CPS \geq 5$ , pembrolizumab si  $CPS \geq 10$  ou tislelizumab si  $TAP \geq 5\%$  (recommandation : grade A).

- Pour les tumeurs claudine 18.2+ : bi-chimiothérapie (fluoropyrimidine + oxaliplatine) + zolbetuximab (**recommandation : grade A**).
- Pour les tumeurs dMMR/MSI : immunothérapie +/- chimiothérapie (**accord d'experts**) (pas d'AMM ni de remboursement dans cette indication)
- Pour les tumeurs « triple négatif » : TFOX pour les patients éligibles (âge < 70 ans et/ou ECOG PS 0) à une tri-chimiothérapie (**recommandation : grade A**). Sinon doublet de chimiothérapie avec une fluoropyrimidine + sels de platine pour les patients non éligibles à une intensification thérapeutique.

## ESSAIS CLINIQUES EN L1

- **FREGAT** : une base de données nationale sur les cancers de l'estomac est ouverte aux inclusions avec pour objectif de collecter les informations de 15 000 patients ([www.fregat-database.org](http://www.fregat-database.org)).
- **PRODIGE 91-UCGI 46 TRIFLUOX-DP** : chimiothérapie à base de trifluridine/tipiracil si déficit en DPD pour le cancer colorectal ou oesogastrique métastatique. Coordinateur : Emmanuelle Samalin (Montpellier).  
<https://clinicaltrials.gov/study/NCT06245356?term=trifluox&rank=1>
- **PRODIGE 94-BIG G-122** : étude de phase 2, randomisée évaluant l'efficacité et la tolérance du FOLFOX/nivolumab +/- EXL01 (F. praunitzii), comme traitement de première ligne, chez des patients atteints d'un cancer gastrique avancé PD-L1 CPS ≥ 5. Coordinateur : Romain Cohen (Paris).  
<https://www.gercor.com/big-g-122-prodige-94/>
- **PRODIGE 117 – CONVERGENCE** : étude de phase II/III de chirurgie de conversion pour carcinose péritonéale d'origine gastrique. Coordinateur : Antoine Mariani (Paris).
- **Étude Pan-MSI-ACSE** : étude de phase II randomisée évaluant le dostarlimab vs chimiothérapie standard avec cross over en 1ère ligne pour carcinomes avancés ou métastatiques dMMR/MSI (non colorectal/non endométrial) dont adénocarcinome gastrique. Coordinateur : T André (APHP Saint-Antoine) [https://www.unicancer.fr/wp-content/uploads/2024/04/resume-essai-pan-msi\\_acse.pdf](https://www.unicancer.fr/wp-content/uploads/2024/04/resume-essai-pan-msi_acse.pdf)

### 2.5.2.2. En deuxième ligne

- Chimiothérapie par taxane (docétaxel ou paclitaxel) ou irinotecan monothérapie (**recommandation : grade A**) ou FOLFIRI (**accord d'experts**).
- Paclitaxel + ramucirumab (**recommandation : grade A**) ou ramucirumab seul (si contre-indication au paclitaxel) (**recommandation : grade B**). Cependant le service médical rendu pour le ramucirumab a été évalué insuffisant par la HAS pour envisager un remboursement en France.

- Trastuzumab-deruxtecan pour les patients avec tumeur HER2 positive en progression après une chimiothérapie L1 à base de trastuzumab (**recommandation : grade A**) (AMM dès la L2). En France : accès précoce en L2 depuis février 2026 / extension du remboursement de L3 en L2 en cours d'évaluation. Une nouvelle biopsie est recommandée pour vérifier le statut HER2 avant l'utilisation du trastuzumab-deruxtecan (**accord d'experts**).
- Pembrolizumab pour les patients avec tumeurs de phénotype dMMR/MSI naïfs d'immunothérapie (**recommandation : grade C**). Ce traitement a une AMM mais n'est pas remboursé en France.

### 2.5.2.3. En troisième ligne et plus

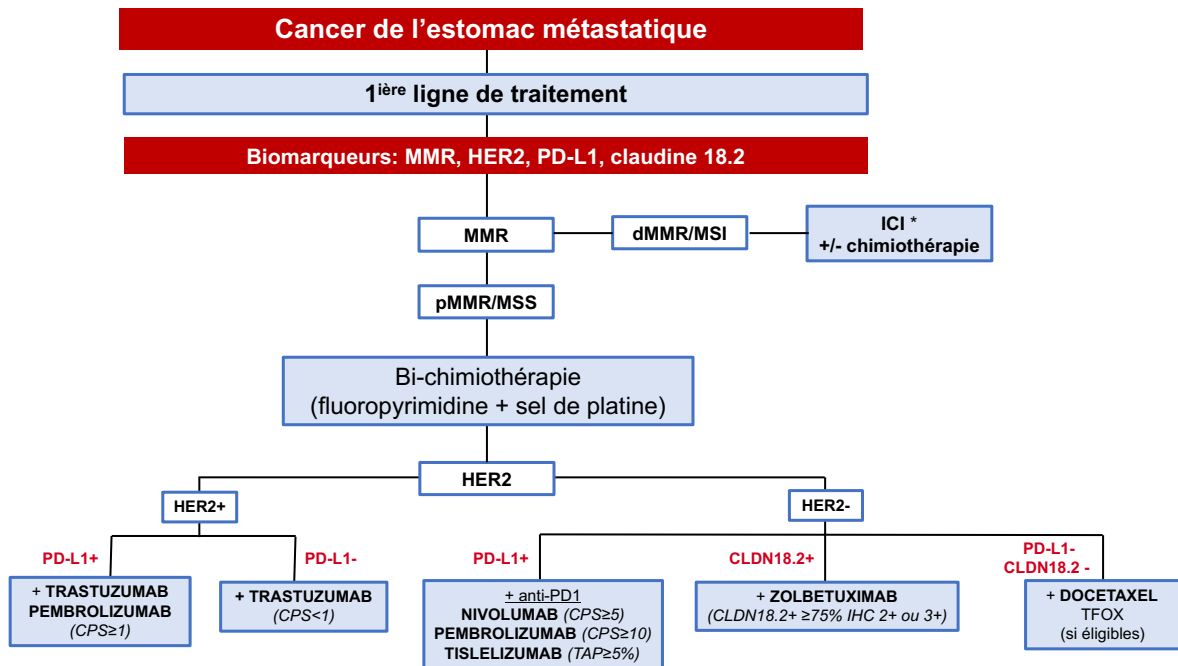
- Trifluridine/tipiracil (**recommandation : grade A**).
- Chimiothérapie par taxane (docetaxel ou paclitaxel) ou irinotecan monothérapie ou FOLFIRI si non utilisée précédemment (**accord d'experts**).
- Trastuzumab-deruxtecan si non utilisé précédemment pour les patients avec tumeur HER2 positive en progression après une chimiothérapie L1 à base de trastuzumab (**recommandation : grade B**) (remboursement en France en L3). Une nouvelle biopsie est recommandée pour vérifier le statut HER2 avant l'utilisation du trastuzumab-deruxtecan (**accord d'experts**).
- Pembrolizumab pour les patients avec tumeurs de phénotype dMMR/MSI naïfs d'immunothérapie (**recommandation : grade B**). Ce traitement a une AMM mais n'est pas remboursé en France.

### ESSAIS CLINIQUES EN L3+

- **PRODIGE 114 - ENGIC 06 - FRUQUITAS** : Essai randomisé de phase III comparant trifluridine/tipiracil + fruquintinib versus trifluridine/tipiracil seule chez les patients atteints d'un adénocarcinome œsogastrique métastatique en L3/ L4. Coordinateur : David Tougeron (Poitiers).

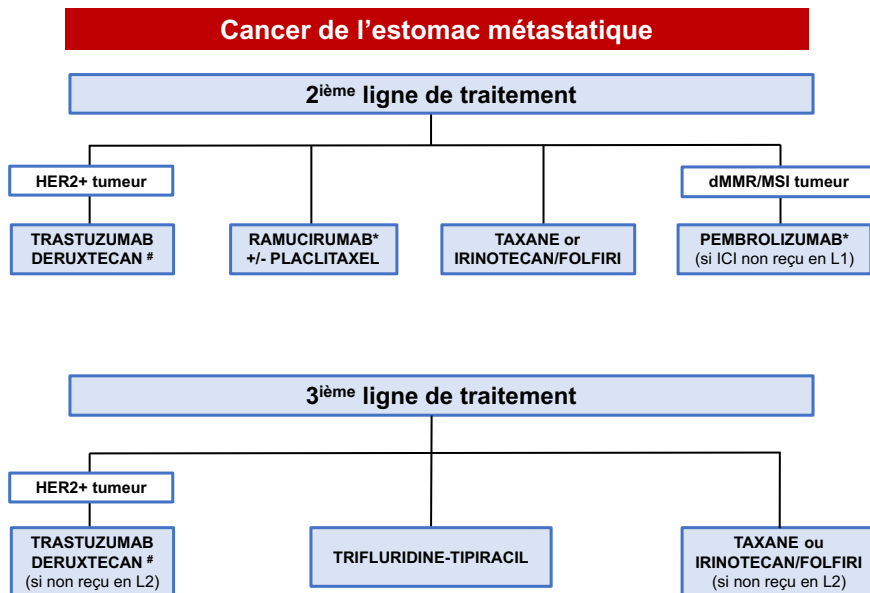
<https://ramdam.ffcd.fr/CUSTOM/GED/20251114/90b7b51d90.pdf>

## Algorithme thérapeutique L1 pour les formes métastatiques



\* ICI (inhibiteurs de point de contrôle immunitaire) : pas d'AMM ni de remboursement en France pour les tumeurs MSI/dMMR

## Algorithme thérapeutique au-delà de la L1 pour les formes métastatiques



\* En L2, le ramucirumab et le pembrolizumab (pour les tumeurs dMMR/MSI) ont une AMM mais pas de remboursement en France  
# Trastuzumab-deruxtecan : AMM en L2/L3 avec remboursement en France en L3 / accès précoce en L2 accordé en 02/2026 (en attendant l'extension du remboursement à la L2)

## 2.6. SURVEILLANCE

Peu de travaux ont été publiés sur la surveillance clinique, biologique et radiologique des patients traités pour un cancer de l'estomac (Baiocchi 2015). Aucune étude randomisée n'a démontré l'impact sur la survie d'un protocole de surveillance. Ne doivent être surveillés que les malades éligibles à un traitement efficace en cas de récurrence (chirurgie, radiothérapie et/ou chimiothérapie).

### 2.6.1. Surveillance après traitement curatif

#### REFERENCES (*accord d'experts*)

- Surveillance clinico-biologique et par imagerie (sans précision de rythme) pendant une durée de 5 ans
- Si gastrectomie totale : vitamine B12 1mg IM/3 à 12 mois +/- folates
- Si splénectomie :
  - Vaccination anti-pneumococcique
    - Vaccin pneumococcique polyséridique conjugué (VPC13) de 13 sérotypes (Prévenar 13®) puis vaccin pneumococcique polyséridique non conjugué (VPP23) de 23 sérotypes (Pneumovax®, Pneumo 23®).
    - Si chirurgie réglée : 15 jours avant le geste, vaccination par une dose de VPC13, suivie après un délai d'au moins 8 semaines d'une dose de vaccin VPP23.
    - En cas de splénectomie en urgence, même schéma vaccinal à partir de 15 jours après la chirurgie c'est-à-dire vaccination par une dose de VPC13, suivie après un délai d'au moins 8 semaines d'une dose de vaccin VPP23.
    - Rappel : Revaccination par VPP23 avec un délai d'au moins 5 ans après le dernier VPP23.
  - Vaccination anti-méningocoque (vaccin conjugué tétravalent ACYW135 Nimenrix®) : une dose 15 jours avant la chirurgie réglée ou 15 jours après, si chirurgie en urgence. Rappel à 5 ans.
  - Vaccination anti-Haemophilus (Act-Hib®) : une dose 15 jours avant la chirurgie réglée ou 15 jours après, si chirurgie en urgence. Rappel à 10 ans.
  - Antibio prophylaxie par Oracilline® 1 comprimé à 1M UI matin et soir le plus longtemps possible et au moins 2 ans. Pas d'antibio prophylaxie recommandée pour les malades allergiques aux bêta-lactamines. Conseils classiques aux splénectomisés (antibio prophylaxie avant soins dentaires, consultation rapide en cas de fièvre, carte de splénectomisé).

- Suivi nutritionnel et dépistage des carences
- Dépistage et prise en charge du dumping syndrome

### OPTIONS (*accord d'experts*)

- Examen clinique tous les 6 mois pendant au moins 5 ans comportant la recherche de signes de récurrence potentielle et de signes de dénutrition qui peuvent imposer un avis spécialisé.
- Si splénectomie vaccination contre la grippe tous les ans.
- Bilan biologique : dosage semestriel des marqueurs tumoraux (ACE et CA 19-9) pendant 5 ans ; la possibilité d'anémie post-gastrectomie totale justifie la surveillance de la numération formule une fois par an.
- Surveillance par imagerie (scanner thoraco-abdominopelvien) semestrielle pendant une durée de 5 ans.
- En cas de gastrectomie partielle, la surveillance endoscopique du moignon gastrique peut débuter à 2 ans, avec une rythmicité à adapter en fonction des constatations endoscopiques et des biopsies (métaplasie, dysplasie) ; Une endoscopie de surveillance à plus long terme est également recommandée (à partir de 10 ans) en raison du risque de cancer du moignon gastrique sur reflux biliaire chronique.
- Surveillance des récurrences péri-anastomotiques (après gastrectomie totale) par écho-endoscopie chez des malades sélectionnés à haut risque de récurrence anastomotique (exemple : marge envahie et traitée par radiothérapie).
- **Après traitement endoscopique d'un cancer superficiel**, la première endoscopie de surveillance doit être programmée 3 à 6 mois après la résection, puis l'endoscopie est renouvelée annuellement en raison du risque de cancer métachrone. Ces endoscopies sont réalisées à l'aide d'une chromo-endoscopie, virtuelle ou à l'indigo carmin.

### 2.6.2. Surveillance durant le traitement palliatif

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

Une imagerie (par scanner ou autre) toutes les 6 à 12 semaines peut être proposée pour l'évaluation de l'efficacité des traitements anti-cancéreux administrés afin d'adapter les changements thérapeutiques (*accord d'experts*).

## 2.7. PROTOCOLES THERAPEUTIQUES

### **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 (bolus) 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.

### **LV5FU2s-cisplatine**

LV5FU2 simplifié

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, les volumes et l'apport ionique en NaCl, KCl et sulfate de magnésium est variable selon les équipes.

Traitement reproduit tous les 14 jours.

### **FOLFOX**

LV5FU2 simplifié

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

Traitement reproduit tous les 14 jours.

### **XELOX**

Capécitabine 1000 mg/m<sup>2</sup> per os 2 fois par jour pendant 14 jours puis 1 semaine de repos

Oxaliplatine 130 mg/m<sup>2</sup> IV à J1

Traitement reproduit tous les 21 jours.

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

Trastuzumab 8mg/kg à la première cure 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 J1

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

Traitement reproduit tous les 21 jours.

### **Capécitabine-cisplatine-trastuzumab**

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

Capécitabine : 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 J1

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

Traitement reproduit tous les 21 jours.

### **FOLFOX-trastuzumab**

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

FOLFOX

Traitement reproduit tous les 14 jours.

### **XELOX-trastuzumab**

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

Capécitabine 1000 mg/m<sup>2</sup> per os 2 fois par jour pendant 14 jours puis 1 semaine de repos

Oxaliplatine 130 mg/m<sup>2</sup> IV à J1

Traitement reproduit tous les 21 jours.

### **FOLFOX-nivolumab**

Nivolumab 240 mg IV à J1

FOLFOX

Traitement reproduit tous les 14 jours.

### **XELOX-nivolumab**

Nivolumab 360 mg IV à J1

XELOX

Traitement reproduit tous les 21 jours

### **XELOX-pembrolizumab ou XELOX-tislelizumab**

Pembrolizumab ou tislelizumab 200 mg IV à J1

XELOX

Traitement reproduit tous les 21 jours.

### **5FU-cisplatine-pembrolizumab ou 5FU-cisplatine-tislelizumab**

Pembrolizumab ou tislelizumab 200 mg IV à J1

Cisplatine 80 mg/m<sup>2</sup> en 1h à J1 + 5FU 800 mg/m<sup>2</sup> en perfusion continue de J1 à J5, ou LV5FU2s-cisplatine

Traitement reproduit tous les 21 jours.

### **FOLFOX-pembrolizumab ou FOLFOX-tislelizumab**

Pembrolizumab ou tislelizumab 400 mg IV toutes les 6 semaines

FOLFOX, 1 cure toutes les 2 semaines

## **FOLFOX ou XELOX - zolbetuximab**

Zolbetuximab 800 mg/m<sup>2</sup> dose de charge

puis 600 mg/m<sup>2</sup> toutes les 3 semaines ou 400 mg/m<sup>2</sup> toutes les 2 semaines

FOLFOX, 1 cure toutes les 2 semaines ou XELOX, 1 cure toutes les 3 semaines

Prophylaxie antiémétique recommandée dès la première administration (haut risque émétisant), les nausées/vomissements survenant surtout lors de la première perfusion.

- quadrithérapie : antagoniste NK1 + 5-HT3 + dexaméthasone + olanzapine
- ou trithérapie : antagoniste NK1 + 5-HT3 + dexaméthasone

Chez les patients avec estomac en place, un IPP ou un antihistaminique H2 peut être envisagé pour limiter la dyspepsie.

En cas de symptômes pendant la perfusion :

- Vomissements : interrompre 30–60 min puis reprendre à débit réduit (50 %).
- Nausées seules : interrompre 30–60 min puis reprendre au même débit si amélioration.

Les perfusions suivantes débutent au débit le mieux toléré, avec augmentation progressive (paliers de 25 % toutes les 30–60 min) jusqu'au maximum toléré.

Utiliser un antiémétique de secours non utilisé en prophylaxie, de préférence par voie IV en cas de symptômes actifs.

## **TFOX**

Docétaxel 50 mg/m<sup>2</sup> J1

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

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

Ac Folinique 400 mg/m<sup>2</sup> (ou l-folinique 200 mg/m<sup>2</sup>) J1

Traitement reproduit tous les 14 jours.

## **FLOT**

Docétaxel 50 mg/m<sup>2</sup> J1

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

5 Fluorouracile 2600 mg/m<sup>2</sup> **sur 24h**

Ac Folinique 400 mg/m<sup>2</sup> (ou l-folinique 200 mg/m<sup>2</sup>) J1

Traitement reproduit tous les 14 jours.

4 cures préop et 4 cures postop

## **FLOT-durvalumab**

FLOT reproduit tous les 14 jours 4 cures préop et 4 cures postop

Durvalumab 1500 mg IV toutes les 4 semaines (à poursuivre 1 an après la chirurgie)

## **Docétaxel monothérapie**

Docétaxel 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

Cycle reproduit tous les 28 jours.

## **FOLFIRI**

LV5FU2 simplifié

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

Traitement reproduit tous les 14 jours.

### **Trastuzumab-deruxtecan**

Trastuzumab-deruxtecan 6,4 mg/kg en 1h30 à C1 puis en 30 minutes aux cures suivantes

Traitement reproduit toutes les 3 semaines (cycle de 21 jours)

### **Trifluridine/Tipiracil**

35 mg/m<sup>2</sup>x 2 / jour per os de J1 à J5 puis de J8 à J12, puis arrêt de J13 à J28

Traitement reproduit tous les 28 jours.

## 2.8. BIBLIOGRAPHIE

1. Agnes A, Estrella JS, Badgwell B. The significance of a nineteenth century definition in the era of genomics: linitis plastica. *World J Surg Oncol* 2017;15:123.
2. Al-Batran SE, Hartmann JT, Probst S, Schmalenberg H, Hollerbach S, Hofheinz R et al. Phase III trial in metastatic gastroesophageal adenocarcinoma with fluorouracil, leucovorin plus either oxaliplatin or cisplatin: a study of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie. *J Clin Oncol* 2008;26:1435-42.
3. Al-Batran SE, Hartmann JT, Hofheinz R, Homann N, Rethwisch V, Probst S, 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(11):1882-7.
4. Al Batran SE, Homann N, Pauligk C, Goetze TO, Meiler J, Kasper S, 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;393(10184):1948-1957.
5. Al Batran SE, Homann N, Pauligk C, Illerhaus G, Martens UM, Stoehlmacher J, et al. Effect of neoadjuvant chemotherapy followed by surgical resection on survival in patients with limited metastatic gastric or gastroesophageal junction cancer. The AIO-FLOT3 Trial. *JAMA Oncol* 2017;3(9):1237-1244.
6. Al-Batran SE, Lorenzen S, Riera J, Caca K, Mueller C, Stange DE, et al. Effect of chemotherapy/targeted therapy alone vs. chemotherapy/targeted therapy followed by radical surgical resection on survival and quality of life in patients with limited-metastatic adenocarcinoma of the stomach or esophagogastric junction: The IKF-575/RENAISSANCE phase III trial. *JCO*.2024.42.17\_suppl. LBA40.
7. André T, Tougeron D, Piessen G, de la Fouchardière C, Louvet C, Adenis A et al. Neoadjuvant Nivolumab Plus Ipilimumab and Adjuvant Nivolumab in Localized Deficient Mismatch Repair/Microsatellite Instability-High Gastric or Esophagogastric Junction Adenocarcinoma: The GERCOR NEONIPIGA Phase II Study. *J Clin Oncol* 2023;41(2):255-265.
8. 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. *GastrointestEndosc* 1990; 36: 611-4.
9. Bartley AN, Washington MK, Colasacco C, Ventura CB, Ismaila N, Benson AB et al. HER2 Testing and Clinical Decision Making in Gastroesophageal Adenocarcinoma: Guideline From the College of American Pathologists, American Society for Clinical Pathology, and the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol* 2017 Feb;35(4):446-464.
10. Baiocchi GL, D'Ugo D, Coit D, Hardwick R, Kassab P, Nashimoto A et al. Follow-up after gastrectomy for cancer: the Charter Scaligero consensus conference. *GastricCancer* 2016,19:15-20.

11. Bang YJ, Van Cutsem E, Feyereislova A, Chung HC, Shen L, Sawaki A et al. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2010;376:687-97.
12. Bass AJ, Thorsson V, Shmulevich I, Reynolds SM, Miller M, Bernard B, et al. Comprehensive molecular characterization of gastric adenocarcinoma. *Nature* 2014;513:202–9.
13. Blair VR, McLeod M, Carneiro F, Coit DG, D'Addario JL, van Dieren JM et al. Hereditary diffuse gastric cancer: updated clinical practice guidelines. *Lancet Oncol* 2020;21(8):e386-e397.
14. Bonnot PE, Piessen G, Kepenekian V, Decullier E, Pocard M, Meunier B, et al. Cytoreductive Surgery With or Without Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy for Gastric Cancer With Peritoneal Metastases (CYTO-CHIP study): A Propensity Score Analysis. *J Clin Oncol* 2019;37(23):2028-2040.
15. Bray F, Laversanne M, Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2024 May-Jun;74(3):229-263.
16. 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.
17. Brierley J, Meredith G, O'Sullivan B, Rous B, Van Eycken E. *TNM Classification of Malignant Tumours*. 9. Edition July 2025. Wiley & Sons ISBN: 978-1-394-21685-7.
18. Cats A, Jansen E, van Grieken N, Sikorska K, Lind P, Nordmark M et al. Chemotherapy versus chemoradiotherapy after surgery and preoperative chemotherapy for resectable gastric cancer (CRITICS): an international, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2018;19(5):616-628.
19. Chao J, Fuchs CS, Shitara K, Tabernero J, Muro K, Van Cutsem E, et al. Assessment of Pembrolizumab Therapy for the Treatment of Microsatellite Instability-High Gastric or Gastroesophageal Junction Cancer Among Patients in the KEYNOTE-059, KEYNOTE-061, and KEYNOTE-062 Clinical Trials. *JAMA Oncol* 2021;7(6):895-902.
20. Chapelle N, Bouvier A-M, Manfredi S, Drouillard A, Lepage C, Faivre J, et al. Early Gastric Cancer: Trends in Incidence, Management, and Survival in a Well-Defined French Population. *Ann Surg Oncol* 2016;23:3677–83.
21. Chen CY, Hsu JS, Wu DC, Kang WY, Hsieh JS, Jaw TS et al. Gastric cancer: preoperative local staging with 3D multi-detector row CT--correlation with surgical and histopathologic results. *Radiology* 2007;242:472-82.
22. Choi IJ, Kook MC, Kim YI, Cho SJ, Lee JY, Kim CG, et al. *Helicobacter pylori* Therapy for the Prevention of Metachronous Gastric Cancer. *N Engl J Med* 2018;378(12):1085-1095.
23. 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.

24. 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.
25. Dahan L, Atlan D, Bouche O, Mityr 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.
26. Elimova E, Rha SY, Shitara K, Liu T, Tabernero J, Lee K-W, et al. Zanidatamab + chemotherapy ± tislelizumab for first-line HER2-positive (HER2+) locally advanced, unresectable, or metastatic gastroesophageal adenocarcinoma (mGEA): Primary analysis from HERIZON-GEA-01. *J Clin Oncol* 2026;44:LBA285.
27. Fassan M, Kuwata T, Matkowskyj KA, Röcken C, Rüschoff J. Claudin-18.2 Immunohistochemical Evaluation in Gastric and Gastroesophageal Junction Adenocarcinomas to Direct Targeted Therapy: A Practical Approach. *Mod Pathol* 2024;37(11):100589.
28. 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.
29. 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.
30. GASTRIC Group. Benefit of adjuvant chemotherapy for resectable gastric cancer. A meta-analysis. *JAMA* 2010;303: 1729-37.
31. GASTRIC (Global Advanced/Adjuvant Stomach Tumor Research International Collaboration) Group. Role of chemotherapy for advanced/recurrent gastric cancer: an individual-patient-data meta-analysis. *Eur J Cancer* 2013;49:1565-77.
32. Gertsen EC, Brenkman H, van Hillegersberg R, van Sandick JW, van Berge Henegouwen MI, Gisbertz SS et al. 18F-Fluorodeoxyglucose-Positron Emission Tomography/Computed Tomography and Laparoscopy for Staging of Locally Advanced Gastric Cancer: A Multicenter Prospective Dutch Cohort Study (PLASTIC). *JAMA Surg* 2021;156(12):e215340.
33. Goldstein D, Sjoquist K, Espinosa D, Rha S.Y, Goetze T.O, Tebbutt N et al. Regorafenib plus nivolumab vs investigator's choice of chemotherapy in previously treated gastric or gastroesophageal cancer: INTEGRATE IIb, a randomized phase 3 AGITG Intergroup study. *Ann Oncol* S1622-S1623, September 2025.
34. Gong J, Liu T, Fan Q, Bai L, Bi F, Qin S, et al. Optimal regimen of trastuzumab in combination with oxaliplatin/capecitabine in first-line treatment of HER2-positive advanced gastric cancer (CGOG 1001): a multicenter, phase II trial. *BMC Cancer* 2016 ;16 :68.

35. Guimbaud R, Louvet C, Ries P, Ychou M, Maillard E, André T et al. Prospective, randomized, multicenter, phase III study of fluorouracil, leucovorin, and irinotecan versus epirubicin, cisplatin, and capecitabine in advanced gastric adenocarcinoma: a French intergroup study. *J Clin Oncol* 2014;32:3520-6.
36. Hansford S, Kaurah P, Li-Chang H, Woo M, Senz J, Pinheiro H, et al. Hereditary Diffuse Gastric Cancer Syndrome: CDH1 Mutations and Beyond. *JAMA Oncol* 2015;1(1):23-32.
37. Hatta W, Gotoda T, Oyama T, Kawata N, Takahashi A, Yoshifuku Y et al. A Scoring System to Stratify Curability after Endoscopic Submucosal Dissection for Early Gastric Cancer: "eCura system". *Am J Gastroenterol* 2017;112(6):874-881.
38. Hartgrink HH, Van de Velde CJH, Putter H, Bonenkamp JJ, Klein Kranenbarg E, Songun I et al. Extended lymph node dissection for gastric cancer: who may benefit? Final results of the randomized Dutch Gastric Cancer Group Trial. *J Clin Oncol* 2004; 22: 2069-77.
39. 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: the TRIO-013/LOGIC Trial. A randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 2016;34:443-51.
40. 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.
41. Hyung WJ, Yang HK, Park YK, Lee HJ, An JY, Wook Kim W, et al. Long-Term Outcomes of Laparoscopic Distal Gastrectomy for Locally Advanced Gastric Cancer: The KLASS-02-RCT Randomized Clinical Trial. *J Clin Oncol* 2020;38(28):3304-3313.
42. Jamel S, Markar SR, Malietzis G, Acharya A, Athanasiou T, Hanna GB. Prognostic significance of peritoneal lavage cytology in staging gastric cancer: systematic review and meta-analysis. *Gastric cancer* 2018;21(1):10-18.
43. Janjigian YY, Shitara K, Moehler M, Garrido M, Salman P, Shen L et al. First-line nivolumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone for advanced gastric, gastro-oesophageal junction, and oesophageal adenocarcinoma (CheckMate 649): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet* 2021;398(10294):27-40.
44. Janjigian YY, Kawazoe A, Bai Y, Xu J, Lonardi S, Metges JP, et al. Pembrolizumab plus trastuzumab and chemotherapy for HER2-positive gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma: interim analyses from the phase 3 KEYNOTE-811 randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2023;402:2197-2208.
45. Janjigian YY, Kawazoe A, Bai Y, Xu J, Lonardi S, Metges JP, et al. Pembrolizumab in HER2-Positive Gastric Cancer. *N Engl J Med* 2024;391(14):1360-1362.
46. Janjigian YY, Al-Batran S-E, Wainberg Z.A, Muro K, Molena D, Van Cutsem E, et al. Perioperative Durvalumab in Gastric and Gastroesophageal Junction Cancer. *N Engl J Med* 2025;393(3):217-230.

47. Kawakami H, Kadowaki S, Makiyama A, Tsuda M, Hirata K, Sugimoto N, et al. Phase II Study (NO LIMIT, WJOG13320G) of First-Line Nivolumab Plus Low-Dose Ipilimumab for Microsatellite Instability-High Advanced Gastric or Esophagogastric Junction Cancer. *J Clin Oncol* 2025;43:2184–95.
48. Kim HH, Han SU, Kim MC, Kim W, Lee HJ, Ryu SW, et al. Effect of Laparoscopic Distal Gastrectomy vs Open Distal Gastrectomy on Long-term Survival Among Patients With Stage I Gastric Cancer: The KLASS-01 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol* 2019;5(4):506-513.
49. Kim HJ, Kim YJ, Seo SI, Shin WG, Park CH. Impact of the timing of *Helicobacter pylori* eradication on the risk of development of metachronous lesions after treatment of early gastric cancer: a population-based cohort study. *Gastrointest Endosc* 2020 Sep;92(3):613-622.e1.
50. Klempner SJ, Pazo-Cid RA, Lonardi S, Swanson L, Arango M.J, Enzinger P et al. Consensus guidance for prevention and management of nausea and vomiting in patients treated with zolbetuximab + chemotherapy: a RAND/UCLA modified Delphi panel study. *ESMO Gastrointestinal Oncology* 2025;7,100131. <https://doi.org/10.1016/j.esmogo.2024.100131>.
51. 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.
52. Lapôtre-Ledoux B, Remontet L, Uhry Z, Dantony E, Grosclaude P, Molinié F, et al. Main cancers incidence in metropolitan France in 2023 and trends since 1990. *Bulletin épidémiologique hebdomadaire*. N° 12-13 - 4 juillet 2023.
53. Le DT, Uram JN, Wang H, Bartlett BR, Kemberling H, Eyring AD, et al. PD-1 Blockade in Tumors with Mismatch-Repair Deficiency. *N Engl J Med*. 2015;372(26):2509-20.
54. Le DT, Durham JN, Smith KN, Wang H, Bartlett BR, Aulakh LK, et al. Mismatch-repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade. *Science*. 2017; 357(6349): 409–413.
55. Lee J, Lim DH, Kim S, Park SH, Park JO, Park YS, et al. Phase III trial comparing capecitabine plus cisplatin versus capecitabine plus cisplatin with concurrent capecitabine radiotherapy in completely resected gastric cancer with D2 lymph node dissection: the ARTIST trial. *J Clin Oncol* 2012;30(3):268-73.
56. Lee KW, Maeng CH, Kim TY, Zang DY, Kim YH, Hwang IG, et al. A Phase III Study to Compare the Efficacy and Safety of Paclitaxel Versus Irinotecan in Patients with Metastatic or Recurrent Gastric Cancer Who Failed in First-line Therapy (KCSG ST10-01). *Oncologist* 2019;24:18-e24.
57. Leong T, Smithers B-M, Michael M, Haustermans K, Wong R, GebSKI V, et al. Preoperative Chemoradiotherapy for Resectable Gastric Cancer. *N Engl J Med* 2024;391(19):1810-1821.
58. Li J, Woods SL, Healey S, Beesley J, Chen X, Lee JS, et al. Point Mutations in Exon 1B of APC Reveal Gastric Adenocarcinoma and Proximal Polyposis of the Stomach as a Familial Adenomatous Polyposis Variant. *Am J Hum Genet* 2016;98(5):830-842.

59. Libânio D, Braga V, Ferraz S, Castro R, Lage J, Pita I, et al. Prospective comparative study of endoscopic submucosal dissection and gastrectomy for early neoplastic lesions including patients' perspectives. *Endoscopy* 2019;51(1):30-39.
60. Lorenzen S, Götze TO, Thuss-Patience P, Biebl M, Homann N, Schenk M, et al; AIO and SAKK Study Working Groups. Perioperative Atezolizumab Plus Fluorouracil, Leucovorin, Oxaliplatin, and Docetaxel for Resectable Esophagogastric Cancer: Interim Results from the Randomized, Multicenter, Phase II/III DANTE/IKF-s633 Trial. *J Clin Oncol.* 2024;42(4):410-420.
61. Lu J, Zheng CH, Xu BB, Xie JW, Wang JB, Lin JX, et al. Assessment of Robotic Versus Laparoscopic Distal Gastrectomy for Gastric Cancer: A Randomized Controlled Trial. *Ann Surg* 2021;273(5):858-867.
62. Luchini C, Bibeau F, Ligtenberg MJL, Singh N, Nottegar A, Bosse T, et al. ESMO recommendations on microsatellite instability testing for immunotherapy in cancer, and its relationship with PD-1/PD-L1 expression and tumour mutational burden: a systematic review-based approach. *Ann Oncol* 2019;30(8):1232-1243.
63. 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.
64. Makiyama A, Sukawa Y, Kashiwada T, Kawada J, Hosokawa A, Horie Y, et al. Randomized, Phase II Study of Trastuzumab Beyond Progression in Patients With HER2-Positive Advanced Gastric or Gastroesophageal Junction Cancer: WJOG7112G (T-ACT Study). *J Clin Oncol* 2020;38:1919-1927.
65. Marabelle A, Le DT, Ascierto PA, Di Giacomo AM, De Jesus-Acosta A, Delord JP, et al. Efficacy of Pembrolizumab in Patients With Noncolorectal High Microsatellite Instability/Mismatch Repair-Deficient Cancer: Results From the Phase II KEYNOTE-158 Study. *J Clin Oncol* 2020;38(1):1-10.
66. Mariette C, Bruyere E, Messenger M, Pichot-Delahaye V, Paye F, Dumont F et al. Palliative resection for advanced gastric and junctional adenocarcinoma : which patients will benefit from surgery ? *Ann Surg Oncol* 2013 ;20 :1240-9.
67. Markar SR, Mikhail S, Malietzis G, Athanasiou T, Mariette C, Sasako M, et al. Influence of Surgical Resection of Hepatic Metastases From Gastric Adenocarcinoma on Long-term Survival: Systematic Review and Pooled Analysis. *Ann Surg* 2016;263:1092–101.
68. Mary F, Zaan A, Boige V, Artru P, Samalin E, Coriat R et al. Perioperative chemotherapy with FOLFOX in resectable gastroesophageal adenocarcinoma in real life practice: An AGEO multicenter study. *Dig Liver Dis* 2016;48:1498-1502.
69. Meng F-S, Zhang Z-H, Wang Y-M, Lu L, Zhu J-Z, Ji F. Comparison of endoscopic resection and gastrectomy for the treatment of early gastric cancer: a meta-analysis. *Surg Endosc* 2016;30:3673–83.
70. Moehler M, Yoon HH, Wagner DC, Yang S, Shi J, Zhang Y, et al. Concordance Between the PD-L1 Tumor Area Positivity Score and Combined Positive Score for Gastric or Esophageal Cancers Treated With Tislelizumab. *Mod Pathol* 2025 Sep;38(9):100793.

71. Muscaritoli, M., Arends, J., Bachmann, P., Baracos, V., Barthelemy, N., Bertz, H., et al. ESPEN practical guideline: Clinical Nutrition in cancer. *Clin Nutrition* 2021, 40(5), 2898–2913.
72. Noh SH, Park SR, Yang HK, Chung HC, Chung IJ, Kim SW, et al. Adjuvant capecitabine plus oxaliplatin for gastric cancer after D2 gastrectomy (CLASSIC): 5-year follow-up of an open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2014;15(12):1389-96.
73. Norton JA, Ham CM, Van Dam J, Jeffrey RB, Longacre TA, Huntsman DG, et al. CDH1 truncating mutations in the E-cadherin gene: an indication for total gastrectomy to treat hereditary diffuse gastric cancer. *Ann Surg* 2007;245:873-9.
74. Ono H, Yao K, Fujishiro M, Oda I, Uedo N, Nimura S, et al. Guidelines for endoscopic submucosal dissection and endoscopic mucosal resection for early gastric cancer. *Dig Endosc* 2021;33(1):4-20.
75. Park SH, Lim DH, Sohn TS, Lee J, Zang DY, Kim ST et al. A randomized phase III trial comparing adjuvant single-agent S1, S-1 with oxaliplatin, and postoperative chemoradiation with S-1 and oxaliplatin in patients with node-positive gastric cancer after D2 resection: the ARTIST 2 trial. *Ann Oncol* 2021;32(3):368-374.
76. Pavlakis N, Shitara K, Sjoquist K, Martin A, Jaworski A, Tebbutt N et al. INTEGRATE IIa Phase III Study: Regorafenib for Refractory Advanced Gastric Cancer. *J Clin Oncol* 2025 Feb;43(4):453-463.
77. Pietrantonio F, Miceli R, Raimondi A, Kim YW, Kang WK, Langley RE et al. Individual Patient Data Meta-Analysis of the Value of Microsatellite Instability as a Biomarker in Gastric Cancer. *J Clin Oncol* 2019;37(35):3392-3400.
78. Pietrantonio F, Randon G, Di Bartolomeo M, Luciani A, Chao J, Smyth EC, et al. Predictive role of microsatellite instability for PD-1 blockade in patients with advanced gastric cancer: a meta-analysis of randomized clinical trials. *ESMO Open* 2021;6(1):100036.
79. Pimentel-Nunes P, Dinis-Ribeiro M, Ponchon T, Repici A, Vieth M, De Ceglie A, et al. Endoscopic submucosal dissection: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. *Endoscopy* 2015;47(9):829-54.
80. Pimentel-Nunes P, Libânio D, Bastiaansen BA, Bhandari P, Bisschops R, Bourke MJ et al. Endoscopic submucosal dissection for superficial gastrointestinal lesions: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. *Endoscopy.* 2022;54(6):591-622.
81. Pouw RE, Barret M, Biermann K, Bisschops R, Czakó L, Gecse KB, et al. Endoscopic tissue sampling-Part 1: Upper gastrointestinal and hepatopancreatobiliary tracts. European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. *Endoscopy* 2021 Nov;53(11):1174-1188.
82. Qiu M-Z, Oh D-Y, Kato K, Arkenau T, Tabernero J, Correa M-C, et al. Tislelizumab plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy as first line treatment for advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma: RATIONALE-305 randomised, double blind, phase 3 trial. *BMJ* 2024 May 28;385:e078876.

83. Quan Y, Huang A, Ye M, Xu M, Zhuang B, Zhang P, Yu B, Min Z. Comparison of laparoscopic versus open gastrectomy for advanced gastric cancer: an updated meta-analysis. *Gastric Cancer* 2016;19:939-50.
84. Raimondi A, Lonardi S, Murgioni S, Cardellino G, Tamberi S, Strippoli A, et al. Tremelimumab and durvalumab as neoadjuvant or non-operative management strategy of patients with microsatellite instability-high resectable gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma: the INFINITY study by GONO. *Ann Oncol* 2025;36(3):285-296.
85. Ramos RF, Scaloni FM, Scaloni MM, Dias DI. Staging laparoscopy in gastric cancer to detect peritoneal metastases: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Surg Oncol* 2016 Sep;42(9):1315-21.
86. Rau B, Lang H, Königsrainer A, Gockel I, Rau H, Seeliger H, et al. Effect of Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy on Cytoreductive Surgery in Gastric Cancer With Synchronous Peritoneal Metastases: The Phase III GASTRIPEC-I Trial. *J Clin Oncol* 2023;JCO2202867.
87. Rha SY, Oh DY, Yañez P, Bai Y, Ryu MH, Lee J, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy for HER2-negative advanced gastric cancer (KEYNOTE-859): a multicentre, randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet* 2023.
88. Rokkas T. A systematic review and meta-analysis of the role of *Helicobacter pylori* eradication in preventing gastric cancer. *Ann Gastroenterol* 2017;30:414-23.
89. Ryu MH, Yoo C, Kim JG, Ryoo BY, Park YS, Park SR, Han HS, Chung IJ, Song EK, Lee KH, Kang SY, Kang YK. Multicenter phase II study of trastuzumab in combination with capecitabine and oxaliplatin for advanced gastric cancer. *Eur J Cancer* 2015;51:482-8.
90. Sakuramoto S, Sasako M, Yamaguchi T, Kinoshita T, Fujii M, Nashimoto A, et al. Adjuvant chemotherapy for gastric cancer with S-1, an oral fluoropyrimidine. *N Engl J Med* 2007;357:1810-20.
91. Shah MA, Janjigian YY, Stoller RG, Shibata S, Kemeny M, Krishnamurthi SS, Su YB et al. Randomized multicenter phase II of mDCF versus DCF plus growth factor support in patients with metastatic gastric adenocarcinoma: a study of the US gastric cancer consortium. *J Clin Oncol* 2015;33:3874-9.
92. Shah MA, Shitara K, Ajani JA, Bang YJ, Enzinger P, Ilson D, et al. Zolbetuximab plus CAPOX in CLDN18.2-positive gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma: the randomized, phase 3 GLOW trial. *Nature Medicine* 2023; 29:2133–2141.
93. Shitara K, Doi T, Dvorkin M, Mansoor W, Arkenau HT, Prokharau A, et al. Trifluridine/tipiracil versus placebo in patients with heavily pretreated metastatic gastric cancer (TAGS): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2018;19:1437-1448.
94. Shitara K, Bang YJ, Iwasa S, Sugimoto N, Ryu MH, Sakai D, et al. Trastuzumab Deruxtecan in Previously Treated HER2-Positive Gastric Cancer. *N Engl J Med* 2020;382(25):2419-2430.

95. Shitara K, Lordick F, Bang YJ, Enzinger P, Ilson D, Shah MA, et al. Zolbetuximab plus mFOLFOX6 in patients with CLDN18.2-positive, HER2-negative, untreated, locally advanced unresectable or metastatic gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (SPOTLIGHT): a multicentre, randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet* 2023;401:1655-1668.
96. Shitara K, Rha SY, Wyrwicz LS, Oshima T, Karaseva N, Osipov M, et al; KEYNOTE-585 investigators. Neoadjuvant and adjuvant pembrolizumab plus chemotherapy in locally advanced gastric or gastro-oesophageal cancer (KEYNOTE-585): an interim analysis of the multicentre, double-blind, randomised phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2024 Feb;25(2):212-224.
97. Shitara K, Van Cutsem E, Gümüş M, Lonardi S, de la Fouchardière C, Coutzac C, et al. Trastuzumab Deruxtecan or Ramucirumab plus Paclitaxel in Gastric Cancer. *N Engl J Med* 2025;393:336–48.
98. Smyth EC, Nilsson M, Grabsch HI, van Grieken NC, Lordick F. Gastric cancer. *Lancet* 2020;396(10251):635-648.
99. Son SY, Hur H, Hyung WJ, Park YK, Lee HJ, An JY, et al. Laparoscopic vs Open Distal Gastrectomy for Locally Advanced Gastric Cancer 5-Year Outcomes of the KLASS-02 Randomized Clinical Trial. *JAMA Surg.* 2022 Jul 20:e222749.
100. Song IJ, Kim HJ, Lee JA, Park JC, Shin SK, Lee SK, et al. Clinical Outcomes of Endoscopic Hemostasis for Bleeding in Patients with Unresectable Advanced Gastric Cancer. *J Gastric Cancer* 2017;17:374–83.
101. 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.
102. Soularue É, Cohen R, Tournigand C, Zaanani A, Louvet C, Bachet JB, Hentic O, Samalin E, Chibaudel B, de Gramont A, André T. Efficacy and safety of trastuzumab in combination with oxaliplatin and fluorouracil-based chemotherapy for patients with HER2-positive metastatic gastric and gastro-oesophageal junction adenocarcinoma patients: a retrospective study. *Bull Cancer* 2015;102:324-31.
103. Stein A, Goekkurt E, Al-Batran S-E, Moosmann N, Ettrich TJ, Goetze T, et al. Perioperative pembrolizumab, trastuzumab and FLOT in HER2-positive localized esophagogastric adenocarcinoma: a phase 2 trial. *Nat Med* 2025;31(12):4197-4204.
104. Tabernero J, Al-Batran S-E., Wainberg Z.A.A, Muro K, Molena D, Van Cutsem E et al. Final overall survival (OS) and the association of pathological outcomes with event-free survival (EFS) in MATTERHORN: A randomised, phase III study of durvalumab (D) plus 5-fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin and docetaxel (FLOT) in resectable gastric / gastroesophageal junction (G / GEJ) adenocarcinoma. *Ann Oncol* 2025;36:S1623–4.
105. Teoh AYB, Lakhtakia S, Tarantino I, Perez-Miranda M, Kunda R, Maluf-Filho F, et al. Endoscopic ultrasonography-guided gastroenterostomy versus uncovered duodenal metal stenting for unresectable malignant gastric outlet obstruction (DRAGOO): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2023 Dec 4:S2468-1253(23)00242-X.

106. Tey J, Soon YY, Koh WY, Leong CN, Choo BA, Ho F, et al. Palliative radiotherapy for gastric cancer: a systematic review and meta-analysis. *Oncotarget*. 2017; 8:25797-25805.
107. Thuss-Patience PC, Kretzschmar A, Bichev D, Deist T, Hinke A, Breithaupt K et al. Survival advantage for irinotecan versus best supportive care as second-line chemotherapy in gastric cancer- A randomised phase III study of the Arbeitsgemeinschaft internistische onkologie (AIO). *Eur J Cancer* 2011;47:2306-14.
108. 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.
109. Van Cutsem E, Boni C, Tabernero J, Massuti B, Middleton G, Dane F et al. Docetaxel plus oxaliplatin with or without fluorouracil or capecitabine in metastatic or locally recurrent gastric cancer: a randomized phase II study. *Ann Oncol* 2015;26:149-56.
110. Van Cutsem E, Di Bartolomeo M, Smyth E, Chau I, Park H, Siena S, et al. Trastuzumab deruxtecan in patients in the USA and Europe with HER2-positive advanced gastric or gastroesophageal junction cancer with disease progression on or after a trastuzumab-containing regimen (DESTINY-Gastric02): primary and updated analyses from a single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2023;24:744-756.
111. van de Pavert YL, Kastelijns JB, Besselink MG, Booij DC, Boonstra JJ, Boot J, et al. Endoscopic versus surgical gastroenterostomy for palliation of malignant gastric outlet obstruction (ENDURO): a randomised controlled trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2025;10:1065–74.
112. van der Veen A, Brenkman HJ, Seesing MF, Haverkamp L, Luyer MD, Nieuwenhuijzen GA et al. Laparoscopic Versus Open Gastrectomy for Gastric Cancer (LOGICA): A Multicenter Randomized Clinical Trial. *J Clin Oncol* 2021;39(9):978-989.
113. van der Wielen N, Straatman J, Daams F, Rosati R, Parise P, Weitz J et al. Open versus minimally invasive total gastrectomy after neoadjuvant chemotherapy: results of a European randomized trial. *Gastric Cancer* 2021;24(1):258-271.
114. Waddell T, Verheij M, Allum W, Cunningham D, Cervantes A, Arnold D. Gastric cancer: ESMO-ESSO-ESTRO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Eur J Surg Oncol* 2014;40:584-591.
115. Weimann A, Braga M, Carli F, Higashiguchi T, Hübner M, Klek S, et al. ESPEN practical guideline: Clinical nutrition in surgery. *Clin Nutr* 2021;40(7):4745-4761.
116. Wilke H, K Muro, Van Cutsem E, Oh SC, Bodoky G, Shimada Y, et al. Ramucirumab plus paclitaxel versus placebo plus paclitaxel in patients with previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (RAINBOW): a double-blind, randomized phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2014;15:1224-35.

117. 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.
118. Zaanan A, Bouché O, de la Fouchardière C, Le Malicot K, Pernot S, Louvet C, et al. TFOX versus FOLFOX in first-line treatment of patients with advanced HER2-negative gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (PRODIGE 51-FFCD-GASTFOX): an open-label, multicentre, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2025 ; 23:S1470-2045(25)00130-5.