

Cancers œsogastriques : les sept erreurs à ne pas (plus) faire

*The seven mistakes
not to do in oeso-
gastric cancer*

Adrien Grancher^{1,2}
David Sefrioui^{1,2}
Frédéric Di Fiore^{1,2}
Pierre Michel^{1,2}

¹ CHU de Rouen, Service d'hépatogastroentérologie, 76000 Rouen
² Normandie Univ, UNIROUEN, Inserm1245, IRON group



Correspondance : P. Michel
pierre.michel@chu-rouen.fr

▼ Résumé

Les cancers de l'œsophage et de l'estomac représentent plus de 10 000 nouveaux cas par an en France. Des recommandations précises sur la prise en charge des cancers œsogastriques sont issues de deux chapitres du Thésaurus National de Cancérologie Digestive (TNCD), un travail collaboratif de multiples sociétés savantes (SNFGE, FFCD, GERCOR, UNICANCER, SFCD, SFED, SFRO, SFR (SIAD et FRI) et SNCP). Malgré les recommandations, des pratiques persistent souvent fondées sur des idées intuitives non confirmées par les études. Les sept principales erreurs à ne plus commettre dans la prise en charge des cancers œsogastriques sont : poser une prothèse œsophagienne avant une radiochimiothérapie, définir le statut HER2 sur un nombre faible de biopsies, compromettre la chirurgie par dégradation de l'état général sous chimiothérapie d'un adénocarcinome gastrique, ne pas dépister l'infection à *Helicobacter Pylori* chez les apparentés du sujet malade, ne pas faire de chimiothérapie péri-opératoire à un adénocarcinome gastrique à cellules indépendantes, utiliser les anti-HER2 en deuxième ligne métastatique, ne pas rechercher le statut MSI d'un adénocarcinome gastrique. Chaque sujet sera abordé de manière concise et argumentée car certaines de ces erreurs sont intuitives et/ou correspondent à des idées très répandues dans la collectivité médicale.

• **Mots clés** : cancer d'œsophage, cancer de l'estomac, recommandations, chimiothérapie, chirurgie, HER2, MSI

▼ Abstract

Esophageal and gastric cancers represent more than 10,000 new cases per year in France. The TNCD (National Thesaurus of Digestive Oncology) is a French work group gathering many learned societies involved in gastro-intestinal cancers (SNFGE, FFCD, GERCOR, UNICANCER, SFCD, SFED, SFRO, SFR (SIAD and FRI) and SNCP). It provides specific recommendations about management of oesogastric cancers, through two separate chapters. Despite existing recommendations, many empirical practices persist, based on intuitive ideas, and not confirmed by evidence-based medicine. The main seven mistakes not to do in oesogastric cancers are : to put an esophageal stent before chemoradiotherapy, to define HER2 status on a small number of biopsies, to compromise cancer resection by deteriorating the general condition under chemotherapy in localised gastric adenocarcinoma, not to search Helicobacter Pylori infection in relatives of patient with a gastric cancer, not to perform perioperative chemotherapy in gastric signet ring cell adenocarcinoma, to use HER2 inhibitors in second-line treatment of metastatic cancers, not to look for MSI status in gastric adenocarcinoma. Each point will be approached in a concise and well-reasoned manner, as some of these mistakes correspond to ideas that are widespread in the medical community.

• **Key words**: oesogastric cancer, gastric cancer, recommendation, chemotherapy, surgery, HER2, MSI

Pour citer cet article : Grancher A, Sefrioui D, Di Fiore F, Michel P. Cancers œsogastriques : les sept erreurs à ne pas (plus) faire. Hépatogastro et Oncologie Digestive 2019 ; 26 : 38-43. doi : 10.1684/hpg.2019.1841

Introduction

Le cancer de l'œsophage et de l'estomac représente de l'ordre de 11 200 nouveaux cas par an en France, 4 700 pour l'œsophage et 6 500 pour l'estomac. Il comporte les carcinomes épidermoïdes de l'œsophage et les adénocarcinomes de l'œsophage, de la jonction œsogastrique et de l'estomac dont les bases moléculaires sont maintenant définies [1]. La population concernée est plus âgée que celle des études prospectives randomisées qui permettent de définir les références thérapeutiques, et ce point est important à rappeler. Enfin, la dénutrition est très fréquente chez les patients porteurs d'un cancer œsogastrique en raison de la situation anatomique altérant les capacités fonctionnelles de l'appareil digestif et de l'anorexie commune à tout processus néoplasique avancé ; cette dénutrition doit être prise en compte pour moduler les recommandations.

Les recommandations précises sur la prise en charge des cancers œsogastriques du Thésaurus National de Cancérologie Digestive (TNCD) reposant sur un travail collaboratif de multiples sociétés savantes (SNFGE, FFCDD, GERCOR, UNICANCER, SFCD, SFED, SFRO, SFR (SIAD et FRI) et SNFCP)¹ sont disponibles en ligne [2], pour une diffusion plus large, sont aussi publiées en langue anglaise pour les cancers gastriques [3]. Néanmoins, dans la vraie vie et malgré le référentiel TNCD, un certain nombre d'erreurs sont encore possibles, avec pour certaines des conséquences sur la survie et la qualité de vie des malades.

Rappelons en préambule que c'est une faute de traiter un malade sans discussion préalable en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP). Le risque d'erreur est fortement minoré par un dialogue qui repose sur un référentiel validé de type TNCD.

/// C'est une faute de traiter un malade sans discussion préalable en réunion de concertation pluridisciplinaire ///

Le traitement et la prévention de la dénutrition pendant la radiochimiothérapie

En France, la grande majorité des cancers de l'œsophage est révélée par une dysphagie. L'endoscopie met en évidence une lésion au moins en partie obstructive.

¹ Société Nationale Française de Gastroentérologie (SNFGE), Fédération Francophone de Cancérologie Digestive (FFCD), Groupe Coopérateur multidisciplinaire en Oncologie (GERCOR), Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer (UNICANCER), Société Française de Chirurgie Digestive (SFCD), Société Française d'Endoscopie Digestive (SFED), Société Française de Radiothérapie Oncologique (SFRO), Société Française de Radiologie (SFR) (Société d'Imagerie Abdominale et Digestive (SIAD) et Fédération de Radiologie Interventionnelle (FRI)), Société nationale française de colo-proctologie (SNFCP).

Le bilan d'extension (tomodensitométrie thoraco-abdomino-pelvienne avec injection, ± PET-TDM) recherche des métastases à distance. En l'absence de métastase se discute une radiochimiothérapie soit exclusive soit préopératoire. Au moment du diagnostic, plus de 70 % des patients présentent des critères de dénutrition (perte de poids de plus de 10 % en moins de six mois, albumine sérique < 30 G/L). Pendant la radiochimiothérapie et malgré un suivi nutritionnel, les patients dégradent leur statut nutritionnel [4]. Le support nutritionnel par la mise en place d'une sonde nasogastrique est difficilement accepté par les patients et la nutrition parentérale présente un rapport risque/bénéfice en défaveur de cette technique. L'idée de régler le problème en mettant une prothèse œsophagienne est tentante, ce n'est pas une nutrition artificielle, la dysphagie est levée rapidement et le patient reste totalement autonome. Cette possibilité n'est cependant pas recommandée par la société européenne d'endoscopie [5]. L'étude asiatique récemment publiée confirme que la pose d'un stent ne fait pas mieux que les autres techniques sur le statut nutritionnel mais dégrade la qualité de vie et augmente le besoin en antalgiques pendant la radiochimiothérapie [6].

/// La pose d'un stent n'est pas recommandée avant une radiochimiothérapie, c'est une fausse bonne idée ///

Définir le statut HER2 sur un petit nombre de prélèvements

Le diagnostic positif d'adénocarcinome gastrique est fondé sur l'examen pathologique de biopsies réalisées au cours de l'endoscopie digestive. Si un seul prélèvement a une sensibilité estimée à 70 %, la réalisation de plusieurs biopsies améliore les performances diagnostiques : avec sept biopsies la sensibilité est de 98 %. Il faut cependant prendre en compte le caractère non analysable de certains échantillons en raison de la présence de nécrose abondante surtout en tissu tumoral. Pour la détermination du statut HER2, qui est systématique chez les patients métastatiques, le résultat de l'analyse immunohistochimique sur biopsies endoscopiques est très performant et plus fiable que l'analyse sur pièce de gastrectomie en raison d'une meilleure fixation des biopsies. À partir d'une analyse de 454 cas (biopsies et tumeurs), une discordance a été observée uniquement dans trois cas en utilisant la technique de référence sur pièce opératoire qui est la *Tissue micro-arrays* (TMA), et l'analyse de ces trois cas a confirmé le résultat des biopsies au détriment du résultat sur pièce opératoire. Il faut pour atteindre une bonne performance diagnostique pour l'adénocarcinome, définir son type histologique et la détermination du statut HER2 de six à huit biopsies analysables donc au moins huit biopsies sur la tumeur [7]. On rappelle que des biopsies à distance de la tumeur sont nécessaires dans l'antre gastrique à la recherche d'une infection à *Helicobacter Pylori*.

/// Moins de huit biopsies de la tumeur pour définir le type histologique et le statut HER2 est une erreur ///

Retarder la chirurgie pour toxicité de la chimiothérapie pré-opératoire

Le traitement de l'adénocarcinome gastrique et de la jonction œsogastrique de stade supérieur à (T1N0M0), comprend une chimiothérapie puis une chirurgie et la reprise de la chimiothérapie en période post-opératoire. Cette recommandation est de grade élevé, fondée sur les résultats de deux études randomisées européennes [8, 9]. Dans ces deux études britannique et française, le taux de survie à cinq ans passe de 23 et 24 % à 36 et 38 % respectivement, soit un gain de l'ordre de 13 à 14 %. Ce bénéfice est majeur avec des hazard ratio de 0,75 et 0,69 respectivement. Le protocole de référence est actuellement le protocole allemand récemment publié associant docétaxel, 5-fluorouracile et oxaliplatine (FLOT) qui permet d'atteindre 45 % de survie à cinq ans comparé au protocole anglais qui dans cette étude confirme le résultat antérieur de 36 % de survie globale à cinq ans [10]. La situation est scientifiquement claire mais médicalement plus compliquée au quotidien. En effet, dans les études, l'âge médian de la population se situe autour de 60 ans. La réalité épidémiologique française montre que l'âge médian des patients est de 75 ans. La moitié des patients ont plus de 75 ans et ne correspondent pas à la population des études publiées [11]. Les données en particulier concernant la tolérance et la toxicité des chimiothérapies doivent prendre en compte cette différence importante. Il est nécessaire de vérifier la faisabilité de la chimiothérapie et l'absence de toxicité altérant l'état général et nutritionnel avant une chirurgie digestive lourde. En pratique, la chimiothérapie doit être réalisée de manière prudente et en cas de toxicité sévère il faut savoir arrêter le programme de chimiothérapie pré-opératoire et avancer la date de la chirurgie. La chirurgie de résection reste le traitement principal d'une maladie tumorale localisée et il ne faut pas la compromettre par un traitement préopératoire mal maîtrisé. Par ailleurs, il existe des alternatives pour améliorer les résultats de la chirurgie : la chimiothérapie post-opératoire est validée dans plusieurs essais randomisés et une méta-analyse sur données individuelles, mais également la radiochimiothérapie post-opératoire, peu utilisée, mais qui a également montré son efficacité dans une étude randomisée de phase III [12, 13].

/// Compromettre la chirurgie par une chimiothérapie pré-opératoire mal tolérée est une erreur. Le mieux est quelque fois l'ennemi du bien ///

Oublier le dépistage de l'infection à *Helicobacter pylori*

Le facteur de risque principal de l'adénocarcinome de l'estomac est l'infection à *Helicobacter Pylori* (HP). Il existe d'autres facteurs tels que la consommation d'alcool, de tabac, l'infection à Epstein-Barr Virus et le terrain génétique. Depuis presque vingt ans, le sur-risque de cancer de l'estomac a été démontré chez les apparentés au premier degré d'un patient porteur d'un adénocarcinome gastrique infecté par une souche d'*Helicobacter pylori* CagA positif [14]. Ce sur-risque est estimé à 16 fois le risque moyen pour l'adénocarcinome de l'estomac non cardial, avec un intervalle de confiance de cet odds ratio entre 3,9 et 66,4 [14]. C'est sur ces données qu'est fondée la recommandation de dépistage systématique d'une infection à HP chez les apparentés au premier degré d'un patient atteints de cancer gastrique. La méthode de dépistage est fonction de l'âge de l'apparenté et de la présence ou non de symptôme. La Haute Autorité de Santé (HAS) et l'Institut National du Cancer (INCa) recommandent pour les sujets de moins de 45 ans asymptomatiques la réalisation d'une sérologie, et pour les sujets de plus de 45 ans et/ou symptomatiques une endoscopie digestive avec biopsies [15].

Par ailleurs, il est actuellement démontré qu'après un traitement endoscopique ou chirurgical par gastrectomie partielle d'un adénocarcinome gastrique, l'éradication d'HP diminue le risque de cancer métachrone [16]. Cette information est importante alors que se développe actuellement le traitement endoscopique des formes superficielles d'adénocarcinome gastrique. La méta-analyse récente montre que l'éradication d'HP diminue le risque de second cancer de 54 % (risk ratio de 0,46 avec un intervalle de confiance de 0,37-0,57) [16].

/// Oublier d'éradiquer *Helicobacter Pylori* chez le patient après résection partielle de l'estomac et de dépister l'infection chez les apparentés est une erreur par omission ///

Les adénocarcinomes à cellules indépendantes justifient-ils une chimiothérapie péri-opératoire ?

Les publications d'études rétrospectives et en particulier l'étude française sur plus de 900 patients suggérant un effet délétère de la chimiothérapie préopératoire sur la survie globale des patients a eu un impact fort sur les pratiques [17]. Pour confirmer cette hypothèse, les auteurs ont proposé un essai prospectif randomisé dont les résultats ont été communiqués récemment au congrès américain de cancérologie. Cette étude du groupe PRODIGE initiée par la Fédération Francophone de Cancérologie Digestive (FFCD) est une étude de phase II/III randomisée, prospective multicentrique comparant

la chimiothérapie péri-opératoire à la chirurgie première suivie d'une chimiothérapie post opératoire. Les résultats de la phase II ne montrent pas de signal d'efficacité du bras chirurgie première et la phase III ne sera donc pas réalisée. Une partie de la réponse est fournie par l'analyse des sous-groupes de l'étude de chimiothérapie péri-opératoire FLOT 4 [10]. Dans cette étude, le sous-groupe des adénocarcinomes à cellules indépendantes correspondant à 28 % des patients de l'étude, et ces patients bénéficient de l'association fluoropyrimidine-oxaliplatine-docétaxel comme les autres types histologiques.

Actuellement, il n'y a aucun argument pour traiter différemment les adénocarcinomes à cellules indépendantes et ils relèvent d'une chimiothérapie péri-opératoire en fonction de leur état clinique.

/// Ne pas faire de chimiothérapie pré-opératoire sur le seul argument du type histologique est une erreur ///

Le blocage de HER2 en deuxième ligne, faut-il conserver une équipe qui gagne ?

En cas de surexpression de HER 2 [18], le traitement de référence des patients qui présentent un adénocarcinome de l'estomac ou de la jonction œsogastrique métastatique comporte une chimiothérapie à base de fluoropyrimidine et un sel de platine, associée à une molécule inhibant l'expression de ce récepteur, en pratique le trastuzumab, selon les résultats publiés en 2010 [19]. En première ligne, le double blocage par pertuzumab plus trastuzumab n'a pas démontré sa supériorité par rapport au traitement de référence [20]. La question jusqu'à récemment non résolue était celle de la poursuite du blocage anti-HER2 en seconde ligne de traitement. L'étude GATSBY a évalué prospectivement dans une étude randomisée la poursuite du blocage HER2 par trastuzumab emtansine *versus* une chimiothérapie par un taxane. Le trastuzumab emtansine est l'association du trastuzumab, anti-HER2, avec un inhibiteur de microtubules, emtansine ou DM1. L'objectif principal de l'étude était la survie globale avec une hypothèse de supériorité en faveur du traitement ciblé. L'étude est négative avec une survie globale de 7,9 mois (IC 95 % 6,7-9,5) et 8,6 mois (IC 95 % 7,1-11,2) respectivement dans les groupes trastuzumab emtansine et taxane (HR 1,15 ; IC95 % 0,87-1,51 ; p = 0,86 [21]. On peut regretter l'absence de bras avec chimiothérapie plus poursuite de l'inhibition de HER 2 *versus* chimiothérapie seule. De même, l'étude de phase III TyTAN a échoué à montrer un bénéfice en survie globale chez les patients traités en deuxième ligne par l'association lapatinib-paclitaxel *versus* paclitaxel seul, pour un adénocarcinome œsogastrique HER2 positif. La différence de survie

globale était non significative en faveur de l'association (11 mois *versus* 8,9 mois, p = 0,104) [22].

/// Selon les données actuelles, poursuivre le blocage anti-HER2 en seconde ligne est une erreur ///

L'importance de la recherche d'une instabilité des microsatellites, statut MSI, pour les adénocarcinomes gastriques

Le statut MSI représente environ 10 % des patients atteints de cancer gastrique [23].

En situation adjuvante

L'analyse en sous-groupe de l'étude MAGIC montre que les patients avec instabilité microsatellitaire (MSI+) non traités par chimiothérapie ont un excellent pronostic (médiane de survie globale 22 mois non atteinte), alors que les patients MSI+ traités par le standard actuel, la chimiothérapie péri-opératoire, ont une survie particulièrement limitée (neuf mois de médiane) [24].

L'étude asiatique CLASSIC, s'intéressant à la chimiothérapie par XELOX en adjuvant, retrouve également une absence d'efficacité de la chimiothérapie dans le sous-groupe des patients MSI [25].

Le référentiel TNCD incite à la prudence pour décider d'un traitement péri-opératoire en cas de statut MSI.

En situation métastatique

Les cancers gastriques métastatiques MSI semblent avoir un meilleur pronostic que les MSS [26]. Cette association positive entre statut MSI et pronostic est également décrite dans d'autres cancers, notamment dans le cancer du côlon métastatique [27].

Les options thérapeutiques pour les cancers de l'estomac et de la jonction œsogastrique localement avancés ou métastatiques sont actuellement limitées. L'arrivée potentielle de l'immunothérapie dans ces indications constitue un nouvel espoir. En effet, la déficience du système enzymatique de réparation de l'ADN est responsable de l'accumulation de nombreuses mutations dans la cellule tumorale, à l'origine de nombreuses protéines anormales, reconnues comme antigéniques par les cellules immunitaires du microenvironnement tumoral. Le statut MSI constitue donc un biomarqueur prédictif de l'efficacité de la levée d'inhibition de l'immunité anti tumorale grâce aux anti-PD1/PD-L1 [28, 29].

L'analyse du sous-groupe MSI dans l'essai clinique de phase II CheckMate-032, s'intéressant à l'efficacité du



TAKE HOME MESSAGES

- Biopsier plus et stenter moins.
- Éradiquer toujours *Helicobacter Pylori*, sans oublier la famille.
- Chimiothérapie pré-opératoire pour tout type histologique mais contrôler sa tolérance.
- Rechercher MSI toujours.
- Bloquer HER2 en première ligne seulement.

nivolumab seul ou en association avec l'ipilimumab, chez des patients atteints d'un cancer œsogastrique localement avancé ou métastatique échappant à la chimiothérapie, retrouve un taux de réponse plus important pour les tumeurs MSI [30].

Il est important de proposer aux patients avec un adénocarcinome œsogastrique métastatique MSI de participer aux protocoles d'immunothérapie disponibles.

▄▄ **Les adénocarcinomes gastriques MSI ont un meilleur pronostic et sont plus sensibles à l'immunothérapie** ▄▄

Conclusion

La prise en charge des cancers œsogastriques est bien standardisée par le Thésaurus National de Cancérologie Digestive qui permet d'éviter beaucoup d'erreurs. Sa mise à jour régulière permet d'assurer une veille bibliographique et d'adapter les propositions de traitement et plus globalement de prise en charge du patient et de son entourage. En revanche, il reste des situations peu explorées dans le thésaurus comme la place des techniques endoscopiques, celle des stents œsophagiens, ou la mise en perspective des études cliniques avec les limites principales qui sont souvent celles de leur biais de sélection. La collégialité de la réunion de concertation pluridisciplinaire et l'analyse critique des données publiées restent les meilleurs moyens pour limiter nos erreurs.

🔗 Liens d'intérêts :

AG déclare n'avoir aucun lien d'intérêt en rapport avec l'article. DS : participation à des essais cliniques en qualité de co-investigateur (MSD). FDF : participation à des essais cliniques en qualité de co-investigateur (MSD) ; intervention ponctuelles (Servier). PM : participation à des essais cliniques en qualité de co-investigateur (MSD) ; intervention ponctuelles (Servier).

Références

Les références importantes apparaissent en gras.

- 1 • Integrated genomic characterization of oesophageal carcinoma. *Nature* 2017 ; 541(7636) : 169-75.
- 2 • TNCD. SNFGE.org. Société savante médicale française d'hépatogastroentérologie et d'oncologie digestive [Internet]. [cité 7 juill 2019]. Disponible sur : <https://www.snfge.org/tncd>.
- 3 • Zaanan A, Bouché O, Benhaim L, *et al*. Gastric cancer: French intergroup clinical practice guidelines for diagnosis, treatments and follow-up (SNFGE, FFCD, GERCOR, UNICANCER, SFCD, SFED, SFRO). *Dig Liver Dis* 2018 ; 50 (8) : 768-79.
- 4 • Di Fiore A, Leclaire S, Gangloff A, *et al*. Impact of nutritional parameter variations during definitive chemoradiotherapy in locally advanced oesophageal cancer. *Dig Liver Dis* 2014 ; 46(3) : 270-5.
- 5 • Spaander MCW, Baron TH, Siersema PD, *et al*. Esophageal stenting for benign and malignant disease: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Clinical Guideline. *Endoscopy* 2016 ; 48(10) : 939-48.
- 6 • Yu FJ, Shih HY, Wu CY, *et al*. Enteral nutrition and quality of life in patients undergoing chemoradiotherapy for esophageal carcinoma: A comparison of nasogastric tube, esophageal stent, and ostomy tube feeding. *Gastrointest Endosc* 2018 ; 88(1) : 21-31.
- 7 • Gomez-Martin C, Lopez-Rios F, Aparicio J, *et al*. A critical review of HER2-positive gastric cancer evaluation and treatment: From trastuzumab, and beyond. *Cancer Lett* 2014 ; 351(1) : 30-40.
- 8 • Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, *et al*. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N Engl J Med* 2006 ; 355(1) : 11-20.
- 9 • Ychou M, Boige V, Pignon J-P, *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(13) : 1715-21.
- 10 • Al-Batran S-E, Homann N, Pauligk C, *et al*. Perioperative chemotherapy with fluorouracil plus leucovorin, oxaliplatin, and docetaxel versus fluorouracil or capecitabine plus cisplatin and epirubicin for locally advanced, resectable gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (FLOT4): A randomised, phase 2/3 trial. *Lancet* 2019 ; 393 (10184) : 1948-57.
- 11 • Santé publique France. Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018. Tumeurs solides/2019/Maladies chroniques et traumatismes/Rapports et synthèses/Publications et outils/Accueil [Internet]. [cité 7 juill 2019]. Disponible sur : <https://www.santepubliquefrance.fr/docs/estimations-nationales-de-l-incidence-et-de-la-mortalite-par-cancer-en-france-metropolitaine-entre-1990-et-2018-hemopathies-malignes-etude-a-pa>.
- 12 • GASTRIC (Global Advanced/Adjuvant Stomach Tumor Research International Collaboration) Group, Paoletti X, Oba K, Burzykowski T, *et al*. Benefit of adjuvant chemotherapy for resectable gastric cancer: A meta-analysis. *JAMA* 2010 ; 303(17) : 1729-37.
- 13 • Macdonald JS, Smalley SR, Benedetti J, *et al*. Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction. *N Engl J Med* 2001 ; 345(10) : 725-30.
- 14 • Brenner H, Amdt 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(2) : 274-9.
- 15 • Haute Autorité de Santé. Infection par *Helicobacter pylori* chez l'adulte : la HAS précise les actes de diagnostic et les modalités de traitement [Internet]. [cité 7 juill 2019]. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/jcms/c_2775406/fr/infection-par-helicobacter-pylori-chez-l-adulte-la-has-precise-les-actes-de-diagnostic-et-les-modalites-de-traitement.
- 16 • Fan F, Wang Z, Li B, Zhang H. Effects of eradicating *Helicobacter pylori* on metachronous gastric cancer prevention: A systematic review and meta-analysis. *J Eval Clin Pract*. 2019 May 29. doi : 10.1111/jep.13179.[Epub ahead of print].
- 17 • Messenger M, Lefevre JH, Pichot-Delahaye V, *et al*. The impact of perioperative chemotherapy on survival in patients with gastric signet ring cell adenocarcinoma: A multicenter comparative study. *Ann Surg* 2011 ; 254(5) : 684-93.
- 18 • Rüschoff J, Dietel M, Baretton G, *et al*. HER2 diagnostics in gastric cancer – guideline validation and development of standardized immunohistochemical testing. *Virchows Arch* 2010 ; 457(3) : 299-307.

- 19 •** Bang Y-J, Van Cutsem E, Feyereislova A, *et al.* Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): A phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2010 ; 376 (9742) : 687-97.
- 20 •** Tabernero J, Hoff PM, Shen L, *et al.* Pertuzumab plus trastuzumab and chemotherapy for HER2-positive metastatic gastric or gastro-oesophageal junction cancer (JACOB): Final analysis of a double-blind, randomised, placebo-controlled phase 3 study. *Lancet Oncol* 2018 ; 19(10) : 1372-84.
- 21 •** Thuss-Patience PC, Shah MA, Ohtsu A, *et al.* Trastuzumab emtansine versus taxane use for previously treated HER2-positive locally advanced or metastatic gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (GATSBY): An international randomised, open-label, adaptive, phase 2/3 study. *Lancet Oncol* 2017 ; 18 (5) : 640-53.
- 22 •** Satoh T, Xu R-H, Chung HC, *et al.* Lapatinib plus paclitaxel versus paclitaxel alone in the second-line treatment of HER2-amplified advanced gastric cancer in Asian populations: TyTAN—a randomized, phase III study. *J Clin Oncol* 2014 ; 32(19) : 2039-49.
- 23 •** Kohlruss M, Grosser B, Krenauer M, *et al.* Prognostic implication of molecular subtypes and response to neoadjuvant chemotherapy in 760 gastric carcinomas : role of Epstein-Barr virus infection and high- and low-microsatellite instability. *J Pathol Clin Res* 2019 Jun 17. doi : 10.1002/cjp2.137. [Epub ahead of print].
- 24 •** Smyth EC, Wotherspoon A, Peckitt C, *et al.* Mismatch Repair Deficiency, Microsatellite Instability, and Survival. *JAMA Oncol* [Internet]. sept 2017 [cité 7 juill 2019] ; 3 (9). Disponible sur : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5824280/>.
- 25 •** Choi YY, Kim H, Yang H-K, *et al.* Clinical impact of microsatellite instability in patients with stage II and III gastric cancer: Results from the CLASSIC trial. *J Clin Oncol* 2017 ; 35 (15 Suppl.) : 4022-4022.
- 26 •** Giampieri R, Maccaroni E, Mandolesi A, *et al.* Mismatch repair deficiency may affect clinical outcome through immune response activation in metastatic gastric cancer patients receiving first-line chemotherapy. *Gastric Cancer* 2017 ; 20(1) : 156-63.
- 27 •** Maccaroni E, Bracci R, Giampieri R, *et al.* Prognostic impact of mismatch repair genes germline defects in colorectal cancer patients: Are all mutations equal? *Oncotarget* 2015 ; 6(36) : 38737-48.
- 28 •** Le DT, Uram JN, Wang H, *et al.* PD-1 Blockade in Tumors with Mismatch-Repair Deficiency. *N Engl J Med* 2015 ; 372 (26) : 2509-20.
- 29 •** Le DT, Durham JN, Smith KN, *et al.* Mismatch-repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade. *Science* 2017 ; 357 (6349) : 409-13.
- 30 •** Janjigian YY, Bendell J, Calvo E, *et al.* CheckMate-032 Study: Efficacy and Safety of Nivolumab and Nivolumab Plus Ipilimumab in Patients With Metastatic Esophagogastric Cancer. *J Clin Oncol* 2018 ; 36(28) : 2836-44.