

# Traitement médical de l'adénocarcinome gastrique résécable

## Medical management of resectable gastric adenocarcinoma

Lucie Duval, Jaafar Bennouna, Maëva Salimon, Tamara Matysiak-Budnik, Yann Touchefeu

CHU de Nantes, Institut des Maladies de l'Appareil Digestif, 1 place Alexis Ricordeau, 44093 Nantes Cedex 1, France

e-mail : <yann.touchefeu@chu-nantes.fr>

### Résumé

Le cancer gastrique garde un mauvais pronostic même à un stade localisé, les récurrences après la chirurgie sont fréquentes et la survie à 5 ans est proche de 20 % après chirurgie seule. L'objectif du traitement médical est de diminuer la fréquence des récurrences et de diminuer la mortalité. Le standard thérapeutique est la chimiothérapie péri-opératoire avec plusieurs protocoles disponibles. Le protocole FLOT (docétaxel, 5-FU et oxaliplatine) est le nouveau standard dans le traitement péri-opératoire de l'adénocarcinome gastrique résécable. La chimiothérapie adjuvante s'est montrée efficace chez des patients n'ayant pas reçu de traitement néo-adjuvant. Un traitement par radiochimiothérapie adjuvante peut être une option chez des patients ayant un risque de récurrence locale élevé et avec un état général conservé. Le traitement par radiochimiothérapie néo-adjuvant des adénocarcinomes du cardia améliore la survie des patients opérés. Un essai de phase III comparant radiochimiothérapie et chimiothérapie péri-opératoire FLOT est en cours.

■ **Mots clés** : adénocarcinome gastrique, chimiothérapie, radiothérapie

### Abstract

*Gastric cancer has still a poor prognosis even at localized stage, 5-year survival with surgery alone is about 20%, recurrences after surgery are frequent. The objective of the medical treatment is to reduce the frequency of recurrences and to improve overall survival.*

*Currently, the therapeutic standard is perioperative chemotherapy, with different options. The FLOT regimen (docetaxel, 5-FU, and oxaliplatin) has recently emerged as the new therapeutic standard of perioperative chemotherapy in resectable gastric cancer. In addition, adjuvant chemotherapy has been shown to be effective in patients who did not receive preoperative chemotherapy and is indicated in patients with a high risk of recurrence. Adjuvant radiochemotherapy may be an option in fit patients with a high risk of local recurrence. In the management of gastro-esophageal junction adenocarcinoma, radiochemotherapy improves overall survival as compared with surgery alone. In this setting, a randomized phase III trial comparing radiochemotherapy and perioperative FLOT chemotherapy is ongoing.*

■ **Key words**: gastric adenocarcinoma, chemotherapy, radiotherapy

## Introduction

L'incidence du cancer gastrique est actuellement en diminution, cependant son pronostic reste sombre. Avec environ 9 000 nouveaux cas par an, le cancer de l'estomac se situe au cinquième rang des cancers en France. La survie à 5 ans est de 85 % en l'absence d'envahissement ganglionnaire chez les patients opérés et n'est que de 50 % en cas d'atteinte ganglionnaire [1]. Le traitement à visée curative est basé sur l'exérèse chirurgicale : gastrectomie partielle ou totale si nécessaire avec curage ganglionnaire, cependant les récurrences sont fréquentes malgré une résection R0 (environ 40 % des patients à 2 ans de la chirurgie) [2]. Un traitement complémentaire est indiqué dans les tumeurs de stade II ou III. L'objectif de cette revue est de préciser les traitements médicaux validés dans la prise en charge de l'adénocarcinome gastrique résecable.

## Chimiothérapie péri-opératoire

Actuellement, la plupart des patients ayant un cancer de l'estomac présente une maladie à un stade avancé avec une survie globale qui reste médiocre. Après résection complète microscopique (R0), les récurrences sont fréquentes. L'étude MAGIC a été la première étude ayant montré un bénéfice de la chimiothérapie péri-opératoire. Cette étude anglaise a randomisé 503 patients avec adénocarcinome de l'estomac, du cardia ou du tiers inférieur de l'œsophage, elle a comparé une chimiothérapie péri-opératoire par ECF (épirubicine, cisplatine et 5-FU) à la chirurgie seule. Les résultats ont montré une meilleure survie globale dans le groupe chimiothérapie avec une survie globale à 5 ans de 36 % *versus* 23 % (HR = 0,75 ; IC 95 % [0,60-0,93] ; p = 0,009) ainsi qu'une meilleure survie sans progression (HR = 0,66 ; IC 95 % [0,53-0,81] ; p < 0,001). Les récurrences locales ont été observées chez 14,4 % des patients dans le groupe chimiothérapie et chez 20,6 % des patients dans le groupe chirurgie. Les récurrences métastatiques quant à elles étaient présentes chez 24,4 % et 36,8 % des patients, respectivement [3]. Plus récemment, une étude française de phase III incluant 224 patients avec un adénocarcinome du bas œsophage, du cardia ou de l'estomac a comparé une chimiothérapie péri-opératoire par cisplatine et 5-FU à la chirurgie seule. Les résultats ont montré une meilleure survie globale (HR = 0,69 ; IC95 % [0,50-0,95] ; p = 0,02) et une meilleure survie sans progression (HR = 0,65 ; IC95 % [0,48-0,89] ; p = 0,003) dans le groupe chimiothérapie. Les récurrences sont survenues dans 55 % des cas dans le groupe chimiothérapie *versus* 64 % dans le groupe chirurgie. Elles étaient majoritairement à distance dans les 2 groupes (30 % dans le groupe chimiothérapie et 38 % dans le groupe chirurgie) [4].

Récemment, l'étude de phase III FLOT4-AIO a comparé une chimiothérapie péri-opératoire avec 4 cures de FLOT pré- et post-opératoires (docétaxel, 5-FU, oxaliplatine) à 3 cures d'ECF ou ECX pré- et post-opératoires (épirubicine, cisplatine, 5-FU ou Xeloda®) dans le traitement de l'adénocarcinome gastrique ou du cardia  $\geq$  T2 et/ou N+. L'étude a inclus 716 patients et a démontré une amélioration de la survie globale avec le schéma FLOT en péri-opératoire par rapport au schéma ECX/ECF. Avec un suivi médian de 43 mois, la médiane de survie globale était de 50 mois avec FLOT et de 35 mois avec ECX/ECF (HR = 0,77 ; IC95 % [0,63-0,94] ; p = 0,012). La survie à 5 ans était de 45 % pour FLOT et de 36 % pour ECX/ECF. Le schéma FLOT améliorait aussi de façon significative la survie sans progression avec une médiane de 30 mois contre 18 mois avec ECX/ECF (HR = 0,75, IC95 % [0,62-0,91] ; p = 0,004). Les taux de résection et notamment de résections R0 étaient supérieurs avec FLOT, sans différence significative de morbi-mortalité post-opératoire. Concernant la toxicité, il était rapporté plus de nausées et vomissements de grade 3-4 avec ECX/ECF et plus de cas de diarrhées, de neurotoxicité, de neutropénies et d'infections dans le bras FLOT [5] (figure 1, tableau 1).

“ La chimiothérapie péri-opératoire selon le schéma FLOT est le nouveau standard de traitement de l'adénocarcinome gastrique ou du cardia résecable  $\geq$  T2 et/ou N+ ”

En cas de chimiothérapie péri-opératoire, il n'y a actuellement pas de données indiquant le changement de protocole de chimiothérapie post-opératoire en l'absence d'argument pour une réponse à la chimiothérapie pré-opératoire.

## Chimiothérapie adjuvante

Cette situation concerne les patients n'ayant pas reçu de traitement néo-adjuvant. Une méta-analyse incluant 17 essais randomisés contrôlés, soit 3 838 patients avec une médiane de suivi de 7 ans, a montré qu'une chimiothérapie adjuvante à base de 5FU en monothérapie ou en association était associée à un bénéfice statistiquement significatif en termes de survie globale (HR = 0,82 ; IC95 % [0,76-0,90] ; p < 0,001) et de survie sans progression (HR = 0,82 ; IC95 % [0,75-0,90] ; p < 0,001) par rapport à une chirurgie seule. La survie à 5 ans augmentait de 49,6 % à 55,3 % avec la chimiothérapie [6]. Par ailleurs, l'étude asiatique CLASSIC a comparé une chimiothérapie adjuvante par XELOX après gastrectomie et curage de type D2 à la chirurgie seule chez des patients ayant un cancer gastrique stade II-IIIb.

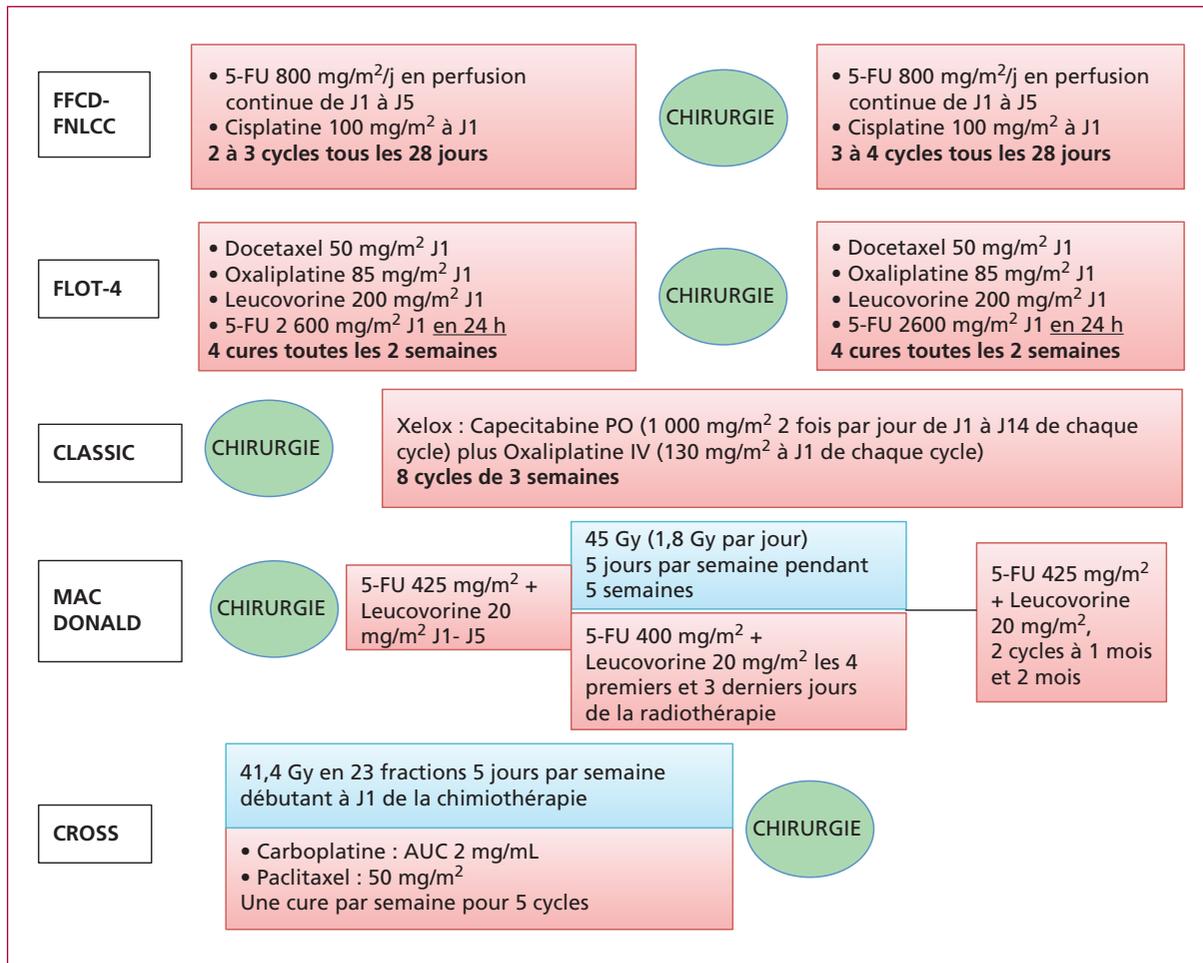


Figure 1. Protocoles de traitements pré-, post- ou péri-opératoires de l'adénocarcinome gastrique.

Les résultats ont montré une survie sans progression à 3 ans de 74 % dans le groupe chirurgie plus chimiothérapie versus 59 % dans le groupe chirurgie seule (HR = 0,56 ; IC95 % [0,44-0,72] ; p < 0,0001). En termes de tolérance, des effets secondaires de grade 3-4 ont été rapportés chez 279 des 496 patients (56 %) dans le groupe chirurgie plus chimiothérapie et chez 30 des 478 patients (6 %) dans le groupe chirurgie seule [7]. Ces résultats renforcent l'option thérapeutique d'une chimiothérapie adjuvante si une chimiothérapie néo-adjuvante n'a pas été réalisée ainsi que chez des patients ayant eu un curage ganglionnaire insuffisant.

“ En l'absence de traitement néo-adjuvant, une chimiothérapie adjuvante est indiquée dans les adénocarcinomes gastriques ≥ T2 et/ou N+ ”

La place d'une chimiothérapie hyperthermie intrapéritonéale (CHIP) dans la prévention d'une carcinose en cas de cancer gastrique avancé est discutée. Les résultats de l'étude française de phase III GASTRICHIP évaluant une CHIP adjuvante avec oxaliplatine en cas de cancer gastrique avancé et ayant inclus 322 patients sont attendus.

## Radiochimiothérapie adjuvante

La fréquence des récidives locorégionales est un argument pour une radiochimiothérapie (RCT) adjuvante. Publiée en 2005, une étude coréenne comparative non randomisée comprenant 990 patients a étudié l'effet de la RCT adjuvante chez les patients ayant eu une gastrectomie avec un curage D2. Les résultats montrent l'intérêt de la RCT avec une meilleure médiane de survie globale (95,3 mois contre 62,6 mois, HR = 0,8 ; p = 0,02) et une meilleure

**Tableau 1. Principaux résultats des essais de phase III évaluant la chimiothérapie péri-opératoire ou adjuvante dans le traitement de l'adénocarcinome gastrique localisé.**

	Nombre de patients	Stade	Localisation	Protocole	Réssection RO (%)	Taux de réponse complète (%)	Récidives locales (%)	Récidives à distance (%)	Survie médiane (mois)	Survie à 5 ans (%)
MAGIC 2006 [3]	503	II-III	Estomac (74 %)	3 cycles épiprubicine-CDDP 5- FU pré- et post-op	69	NC	14,4	24,4	24*	36*
				Chirurgie	66	NC	20,6	36,8	20	23
FFCD-FNLCC 2011 [4]	224	II-III	Jonction œsogastrique (64 %)	CDDP- 5 FU (2-3 pré-op., 3-4 post-op.)	87	15,6	12	30	NC	38*
				Chirurgie	74	2	8	38	NC	24
FLOT-4-AIO [5]	716	≥ T2 et/ou N+	Cardia 55 % (dont 24 % Siewert I)	ECF/ECX pré-op	84	5,8*	NC	NC	35	36
				FLOT pré-op	77	15,6*	NC	NC	50*	45*
CLASSIC [7]	1035	II-III Curage D2	Antre et corps (78 %)	Xelox post-op	100	NC	21	49	NC	83 (Survie à 3 ans)
				Chirurgie	100	NC	44	78	NC	78 (Survie à 3 ans)

\*Statistiquement significatif,  $P < 0,05$ .

survie sans progression (75,6 mois contre 52,7 mois, HR = 0,80 ;  $p = 0,016$ ) chez les patients ayant reçu ce traitement [8]. Une autre étude rétrospective publiée en 2014 suggère le bénéfice d'un traitement par RCT chez les patients ayant eu une résection R1 [9].

Une seule étude de phase III randomisée ayant inclus 566 patients a démontré un bénéfice de la RCT adjuvante par rapport à la chirurgie seule. La chimiothérapie consistait en l'administration de 5-FU et d'acide folinique selon le protocole FUFOL (5-FU bolus – Acide folinique faible dose sur 5 jours). Les lésions étaient T3 dans plus de 60 % des cas avec un envahissement ganglionnaire dans 85 % des cas. La localisation de la tumeur était cardiaque dans 20 % des cas. La médiane de survie globale dans le groupe RCT seule était de 36 mois comparée à 27 mois dans le groupe chirurgie seule. La survie à 3 ans était de 50 % dans le groupe RCT contre 41 % dans le groupe chirurgie. Il existait moins de récurrences dans le groupe RCT (HR = 1,52 ; IC95 % [1,23-1,86] ;  $p < 0,001$ ). La toxicité était importante avec 3 patients décédés d'effets toxiques de la RCT et des effets indésirables de grade 3 étaient rapportés pour 41 % des patients et de grade 4 chez 32 % des patients dans ce groupe [10]. La critique principale de cette étude était que le curage ganglionnaire était de type D0, donc sous-optimal, dans la majorité des cas (54 %). Les résultats ont été actualisés à 10 ans. La survie globale et la survie sans progression étaient toujours en faveur de la RCT adjuvante (HR = 1,32 ; IC95 % [1,10-1,60] ;  $p = 0,0046$  et

HR = 1,51 ; IC95 % [1,25-1,83] ;  $p < 0,001$ , respectivement) [11]. Une étude rétrospective suggère que le remplacement du FUFOL par le LV5FU2 simplifié réduirait la toxicité [12]. Par ailleurs, une étude publiée en 2002 a démontré que ce traitement ne devait être réservé qu'aux patients ayant un état nutritionnel acceptable avec un apport quotidien d'au moins 1 500 kcal [13]. En pratique, ce traitement est indiqué chez les patients avec un risque de récurrence locale important, ayant eu un curage < D1, avec une tumeur T3, T4 ou N+ ou ayant eu un curage D1 ou D2 mais avec un envahissement ganglionnaire majeur (N2 ou N3). Il doit toujours être discuté en réunion de concertation multidisciplinaire sur des critères carcinologiques, nutritionnels et en fonction de l'état général du patient en raison de son importante toxicité.

**“ Une radiochimiothérapie adjuvante peut être discutée en cas de risque de récurrence locale important chez des patients sélectionnés ”**

## Radiothérapie pré-, per- ou post-opératoire

Une méta-analyse de 2009 a évalué l'intérêt de la radiothérapie pré-, per- et/ou post-opératoire dans le cancer

gastrique résécable. Cette étude comprenait 9 essais randomisés, soit 2 025 patients, dans lesquels la radiothérapie (pré-, per- et/ou post-opératoire) était comparée à la chirurgie seule ou à la chirurgie associée à une chimiothérapie. On observe un bénéfice modeste mais significatif de la radiothérapie avec un HR pour la survie à 5 ans en intention de traiter à 1,26 (IC95 % [1,08-1,48]) [14].

## Prise en charge des adénocarcinomes du cardia

L'incidence et la prévalence de l'adénocarcinome du cardia sont en constante augmentation depuis plusieurs décennies dans le monde occidental. De plus, l'étude des méta-analyses et séries chirurgicales les plus récentes montre que le pronostic de ces tumeurs est plus sombre [15]. Une étude publiée en 2009 a comparé une chimiothérapie néoadjuvante à une RCT néoadjuvante chez des patients ayant un adénocarcinome du cardia localement avancé. Cent-vingt-six patients ont été randomisés dans le bras chimiothérapie d'induction (15 semaines, cisplatine, 5-FU et lévofolinate) puis chirurgie, ou dans le bras chimiothérapie (12 semaines) suivie de 3 semaines de RCT puis chirurgie. Les patients du groupe RCT ont eu plus de réponses histologiques complètes (15,6 % vs. 2 %) ainsi qu'un taux d'atteinte ganglionnaire négative supérieur (64,4 % vs. 37,7 %) au moment de la résection. Elle n'a cependant pas montré de bénéfice significatif sur la survie à 3 ans ( $p = 0,07$ ) et a dû être arrêtée prématurément en raison d'un trop faible recrutement [16].

Plus récemment, l'étude multicentrique hollandaise CROSS a comparé la RCT néo-adjuvante chez des patients ayant un cancer de l'œsophage ou du cardia (carcinome épidermoïde ou adénocarcinome) à une chirurgie seule. La population de l'étude était composée de 23 % de cancers du cardia, 58 % de cancers du tiers inférieur de l'œsophage, 75 % des cancers étaient des adénocarcinomes. La RCT néo-adjuvante comportait une chimiothérapie hebdomadaire de paclitaxel ( $50 \text{ mg/m}^2$ ) et de carboplatine AUC = 2 pendant 5 semaines avec une radiothérapie concomitante (41,4 Gy en 23 séances). Une résection complète R0 était observée chez 92 % des patients du groupe RCT contre 69 % dans le groupe chirurgie seule ( $p < 0,001$ ). De plus, la RCT améliorait de façon significative la survie globale par rapport à la chirurgie seule (HR = 0,657 ; IC95 % [0,495-0,871] ;  $p = 0,003$ ). En analyse de sous-groupe, l'amplitude du bénéfice était cependant plus marquée en cas de carcinome épidermoïde. Il y a eu à la fois une diminution des récurrences locorégionales (22 % dans le bras RCT pré-opératoire versus 38 % dans le bras chirurgie seule,  $p < 0,001$ ) et à distance (39 % dans le bras RCT néo-adjuvante versus 48 % dans le bras chirurgie seule,  $p = 0,004$ ) [17].

La place de la RCT par rapport à la chimiothérapie péri-opératoire reste à préciser. L'étude allemande ESOPEC devant inclure 438 patients est actuellement en cours, comparant les schémas FLOT et CROSS dans les adénocarcinomes de l'œsophage et permettra ainsi d'apporter des éléments de réponses.

**“ La radiochimiothérapie néo-adjuvante est une option dans les adénocarcinomes du cardia, sa place par rapport à une chimiothérapie péri-opératoire reste à déterminer. ”**

## Perspectives

Peu d'études sont en cours actuellement pour évaluer la place des thérapies ciblées dans le cancer gastrique localisé. Alors que l'intérêt du trastuzumab est bien établi dans le cancer gastrique avancé HER2+, sa place n'est pas définie chez les patients non métastatiques. Une étude est actuellement en cours, évaluant l'efficacité du trastuzumab associé au XELOX dans le traitement des cancers gastriques de stade III HER2+ après gastrectomie D2.

Une étude basée sur la population d'étude de l'essai CLASSIC a évalué l'utilité du statut MSI comme prédicteur du pronostic et de la réponse au traitement adjuvant par chimiothérapie chez des patients ayant un cancer gastrique de stade II ou III. La proportion de patients avec un statut MSI-H était de 6,1 %. Les résultats de cette étude ont montré qu'un statut MSI-H serait associé à un meilleur pronostic et à l'absence de bénéfice d'une chimiothérapie adjuvante type XELOX. En effet, la chimiothérapie adjuvante améliorait la survie sans progression chez les patients MSI-L/MSS (HR = 0,634, IC95 % [0,485-0,828] ;  $p = 0,0008$ ), alors qu'aucun bénéfice n'était observé chez les patients MSI-H (HR = 1,877 ;  $p = 0,51$ ) [18]. Ces données suggèrent donc l'utilité de la recherche du statut MSI afin d'adapter la stratégie thérapeutique. D'autres études sont nécessaires pour le confirmer, notamment dans des stratégies de chimiothérapies péri-opératoires.

## Conclusion

Plusieurs schémas sont donc possibles dans la prise en charge de l'adénocarcinome gastrique résécable en fonction du risque de récurrence. Une chimiothérapie péri-opératoire est indiquée chez des patients ayant un risque de récurrence à distance élevé avec le protocole FLOT, récemment devenu le nouveau standard thérapeutique. Concernant les patients à risque élevé de récurrence locale qui n'ont pas reçu de chimiothérapie néo-adjuvante, une

## Take home messages

- Le traitement standard des adénocarcinomes gastriques résécables  $\geq$  T2 et/ou N+ est une chimiothérapie péri-opératoire à base de fluoropyrimidine et sel de platine.
- Le protocole FLOT (docétaxel, 5-FU et oxaliplatine) s'est récemment imposé comme le nouveau standard en raison de sa supériorité par rapport au protocole ECF/ECX.
- En l'absence de traitement néo-adjuvant, une chimiothérapie adjuvante est indiquée.
- Une radiochimiothérapie adjuvante peut être discutée chez des patients n'ayant pas reçu de traitement néo-adjuvant et qui sont à risque élevé de récurrence locale, en bon état général et non dénutris.
- La radiochimiothérapie néoadjuvante est une option dans les adénocarcinomes du cardia, sa place par rapport à une chimiothérapie péri-opératoire reste à déterminer.

radiochimiothérapie adjuvante peut être discutée chez des patients en bon état général.

**Liens d'intérêts :** les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt en rapport avec l'article. ■

## Références

Les références importantes apparaissent en gras.

1. Chapelle N, Bouvier AM, Manfredi S, et al. Early gastric cancer: Trends in incidence, management, and survival in a well-defined french population. *Ann Surg Oncol* 2016 ; 23 : 3677-83.
2. D'Angelica M, Gonen M, Brennan MF, et al. Patterns of initial recurrence in completely resected gastric adenocarcinoma. *Ann Surg* 2004 ; 240 : 808-16.
3. Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, et al. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N Engl J Med* 2006 ; 355 : 11-20.
4. Ychou M, Boige V, Pignon JP, 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.
5. Al-Batran SE, Homann N, Schmalenberg H et al. Perioperative chemotherapy with docetaxel, oxaliplatin, and fluorouracil/leucovorin (FLOT) versus epirubicin, cisplatin, and fluorouracil or capecitabine (ECF/ECX) for resectable gastric or gastroesophageal junction (GEJ) adenocarcinoma (FLOT4-AIO): A multicenter, randomized phase 3 trial. *J Clin Oncol* 2017 ; 35 (Suppl. 15) : 4004 (abstract).
6. GASTRIC (Global Advanced/Adjuvant Stomach Tumor Research International Collaboration) Group, Paoletti X, Oba KT, et al. Benefit of adjuvant chemotherapy for resectable gastric cancer : a meta-analysis. *JAMA* 2010 ; 303 : 1729-37.
7. Bang YJ, Kim YW, Yang HK, et al. Adjuvant capecitabine and oxaliplatin for gastric cancer after D2 gastrectomy (CLASSIC): A phase 3 open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2012 ; 379 : 315-21.
8. Kim S, Lim DH, Lee J, et al. An observational study suggesting clinical benefit for adjuvant postoperative chemoradiation in a population of over 500 cases after gastric resection with D2 nodal dissection for adenocarcinoma of the stomach. *In J Radiat Oncol Biol Phys* 2005 ; 63 : 1279-85.
9. Stiekema J, Trip AK, Jansen EPM, et al. The prognostic significance of an R1 resection in gastric cancer patients treated with adjuvant chemoradiotherapy. *Ann Surg Oncol* 2014 ; 21 : 1107-14.
10. Macdonald JS, Bendetti J, Smalley S, et al. Chemoradiation of resected gastric cancer : A 10-year follow-up of the phase III trial INT 0116 (SWOG 9008). *J Clin Oncol* 2009 ; 27 : 205s.(Suppl. abstr 4515).
11. Smalley SR, Benedetti JK, Haller DG, et al. Updated analysis of SWOG-directed Intergroup 0116 : A phase III trial of adjuvant radiochemotherapy versus observation after curative gastric cancer resection. *J Clin Oncol* 2012 ; 30 : 2327-33.
12. Dahan L, Atlan D, Bouche O, 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.
13. Smalley SR, Gunderson L, Tepper J, et al. Gastric surgical adjuvant radiotherapy consensus report: Rationale and treatment implantation. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 2002 ; 52 : 283-93.
14. Valentini V, Cellini F, Minsky BD, et al. Survival after radiotherapy in gastric cancer: Systematic review and meta-analysis. *Radiother Oncol* 2009 ; 92 : 176-83.
15. Sant M, Aareleid T, Berrino F, et al. EURO-CARE-3 : survival of cancer patients diagnosed 1990-94 – results and commentary. *Ann Oncol* 2003 ; 14 (Suppl. 5) : v61-118.
16. Stahl M, Walz MK, Stuschke M, et al. Phase III comparison of preoperative chemotherapy compared with chemoradiotherapy in patients with locally advanced adenocarcinoma of the esophagogastric junction. *J Clin Oncol* 2009 ; 27 : 851-6.
17. Van Hagen P, Hulshof MC, van Lanschot JJ, et al. ; CROSS Group. Preoperative Chemoradiotherapy for Esophageal or Junctional Cancer. *N Engl J Med* 2012 ; 366 : 2074-84.
18. Choi YY, Kim H, Yang HK, 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 (Suppl. 15) : 4022.