

Histoséminaire de la Société Française de Pathologie

« L'essentiel sur la biopsie gastrique tumorale »

Carrefour Pathologie

Mercredi 16 novembre 2022

Responsable de l'histoséminaire : Dr Florence Renaud

Intervenants : Pr Janick Selves, Pr Benoît Terris, Dr Florence Renaud

Florence RENAUD florence.renaud@aphp.fr

Service d'Anatomie et Cytologie Pathologiques, Hôpital Pitié-Salpêtrière

APHP Sorbonne Université

47, Boulevard de l'hôpital

75013 PARIS

Benoît TERRIS benoit.terris@aphp.fr

Service de Pathologie, Hôpital Cochin

Hôpitaux Universitaires Paris Centre, Université de Paris

27, rue du Faubourg Saint-Jacques

75679 PARIS Cedex 14

Janick SELVES selves.j@chu-toulouse.fr

Département d'Anatomie et Cytologie Pathologiques

Institut Universitaire du Cancer Toulouse

1 avenue Irène Joliot-Curie

31059 TOULOUSE Cedex 9

SOMMAIRE

INTRODUCTION	3
Cas n°1	7
Cas n°2	11
Cas n°3	15
Cas n°4	16
Cas n°5	20
Cas n° 6	27
CONCLUSION	35

INTRODUCTION

Cet histoséminaire est consacré à la biopsie gastrique tumorale et s'intéressera à l'approche diagnostique morphologique des adénocarcinomes (pièges diagnostiques, sous-types histologiques, hétérogénéité intra-tumorale), à la place majeure des biomarqueurs moléculaires (MSI, HER2, EBV, PD-L1) et abordera les spécificités du diagnostic en contexte héréditaire.

Ainsi, les objectifs de cette session sont :

- illustrer l'approche diagnostique morphologique en routine sur les biopsies gastriques tumorales.
- Présenter les formes histologiques les plus fréquentes.
- Rappeler quelques images trompeuses et pièges diagnostiques.
- Proposer une mise au point sur la recherche des biomarqueurs en pratique de routine diagnostique.
- Rappeler quelques spécificités de la pathologie tumorale héréditaire.

Les cancers de l'estomac sont, dans environ 90% des cas, des **adénocarcinomes** développés aux dépens de l'épithélium gastrique. Le diagnostic de certitude est **histologique**, le plus souvent sur des biopsies réalisées au cours d'une endoscopie digestive haute. L'anatomie pathologique a ainsi un rôle important dans la prise en charge des cancers de l'estomac : rôle diagnostique par l'examen des prélèvements biopsiques, rôle pronostique voire prédictif de réponse aux traitements par l'analyse moléculaire.

Il s'agit d'un cancer fréquent à l'échelle mondiale, au 4^{ème} rang d'incidence des cancers chez les hommes et au 7^{ème} rang d'incidence des cancers chez les femmes. Son pronostic est globalement mauvais, avec une survie globale à 5 ans, tous stades confondus, comprise entre 25 et 30% [1], avec néanmoins de grandes disparités selon le stade (bon pronostic des formes localisées, mauvais pronostic des formes avancées et métastatiques). Il représente la 4^{ème} cause de mortalité par cancer chez les hommes et la 5^e cause de mortalité par cancer chez les femmes [2]. En France, le taux d'incidence du cancer gastrique, hors jonction œso-gastrique, diminue régulièrement mais a atteint un plateau ces cinq dernières années, avec 6557 nouveaux cas en 2018 [3]. Cette diminution concerne principalement les formes intestinales de cancer de l'estomac, en

raison d'un meilleur contrôle des facteurs de risque, tout particulièrement l'éradication d'*Helicobacter pylori* [4]. 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 de gastrectomie partielle [4].

La démarche diagnostique anatomo-clinique nécessite la prise en compte de certains renseignements :

- symptômes et contexte clinique qui ont conduit à la réalisation d'une endoscopie : épigastralgies, nausées et vomissements répétés, altération de l'état général, dysphagie, saignements gastro-intestinaux et/ou anémie chronique, ulcère gastrique.
- Age du patient, qui peut orienter vers une éventuelle prédisposition héréditaire.
- La localisation de la lésion : la proportion des cancers du cardia et de la jonction oeso-gastrique a fortement augmenté depuis plusieurs années (liés au reflux gastro-oesophagien, à l'obésité), alors que les cancers antraux (plus souvent associés à *Helicobacter pylori*) ont diminué.
- L'extension : le caractère superficiel, localisé ou avancé/métastatique si connu, mais le bilan d'extension se fait parfois en parallèle du diagnostic anatomo-pathologique.
- L'aspect endoscopique : lésion polypoïde, ulcérée etc. (classification de Paris), taille, suspicion de linite, ...

A la lumière des renseignements cliniques, le diagnostic repose sur l'**analyse morphologique** qui doit prendre en compte à la fois certains **éléments architecturaux** (désorganisation architecturale, fusions glandulaires, infiltration de la musculaire muqueuse, disposition en file indienne, etc.) et l'**aspect des cellules** (rapport nucléo-cytoplasmique augmenté, perte de polarité nucléaire, stratification nucléaire, etc.). En contexte inflammatoire ou ulcéré, le diagnostic de malignité peut être difficile.

Les techniques complémentaires ont peu d'intérêt en pratique pour le diagnostic en dehors de l'immunohistochimie avec l'anticorps anti-pancytokératine, parfois utile pour identifier la présence de cellules isolées infiltrant le chorion de la muqueuse ou la musculaire muqueuse, et anti-p53 pour la question du diagnostic différentiel entre dysplasie/adénocarcinome par rapport à des altérations dystrophiques.

Les adénocarcinomes gastriques sont des cancers de morphologie particulièrement **hétérogène**, avec dans la majorité des cas la coexistence de plusieurs sous-types histologiques distincts au sein d'une même lésion voire dans certains cas une intrication de ces différentes variations morphologiques (sous-type mixte). Il existe de nombreuses classifications histologiques, les plus utilisées sont celles de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) [5] et de Laurèn.

La prise en charge des cancers superficiels de l'estomac, c'est-à-dire qui ne dépassent pas la sous-muqueuse, repose sur une approche endoscopique : mucosectomie ou dissection sous-muqueuse. Leur meilleur pronostic nécessite de bien connaître leurs aspects macroscopiques et histologiques. L'individualisation de ces formes particulières est importante car, bien que plus rares, elles ont un pronostic différent et peuvent poser des problèmes diagnostiques.

Le traitement de référence des formes localisées du cancer de l'estomac repose sur la résection chirurgicale encadrée d'une chimiothérapie péri-opératoire [6] [7]. Le protocole FLOT (5FU, leucovorine, oxaliplatine, docetaxel) est le plus utilisé en Europe dans cette indication. De façon intéressante, dans l'étude FLOT4 tous les sous-groupes bénéficiaient du FLOT péri-opératoire, y compris les tumeurs de la jonction œso-gastrique ou les formes diffuses/à cellules peu cohésives [8].

Enfin, le développement d'indications thérapeutiques tels que les inhibiteurs des points de contrôle de l'immunité (immunothérapies) et les anti-HER2, qui reposent sur la détection de biomarqueurs dans la tumeur, nécessite d'adapter nos pratiques afin de permettre tout à la fois le diagnostic et la détermination de ces marqueurs (théranostiques et/ou pronostiques et/ou prédictifs de réponse thérapeutique) sur les biopsies initiales. Il est désormais recommandé de pratiquer au moins 10 biopsies devant toute lésion tumorale de l'estomac (à l'exception des cancers superficiels accessibles à un traitement endoscopique) dans une démarche de médecine de précision [9].

Déclaration d'intérêts : Les auteurs déclarent ne pas avoir de conflits d'intérêts en relation avec ces articles.

Références

- [1] Ajani J, Lee J, Sano T, Janjigian Y, Fan D, Song S. Nat Rev Dis Primers 2017;3:17036.
- [2] Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185

countries. *CA Cancer J Clin* 2018;68(6):394-424.

[3] Defossez G, Le Guyader-Peyrou S, Uhry Z, Grosclaude P, Colonna M, Dantony E, et al. Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018. Étude à partir des registres des cancers du réseau Francim (www.santepubliquefrance.fr). Juillet 2019.

[4] Smyth EC, Nilsson M, Grabsch HI, van Grieken NC, Lordick F. Gastric cancer. *Lancet* 2020; 396(10251):635-648.

[5] WHO Classification of Tumours. Digestive System Tumours: WHO Classification of Tumour, 5th Edition 2019.

[6] Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, Thompson JN, Van de Velde CJ, Nicolson M, Scarffe JH, Lofts FJ, Falk SJ, Iveson TJ, Smith DB, Langley RE, Verma M, Weeden S, Chua YJ, MAGIC Trial Participants. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N Engl J Med* 2006;355(1):11-20.

[7] 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.

[8] 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.

[9] A. Zaanan, M. Barret, B. Buecher, L. Benhaim, N. Chapelle, O. Dubreuil, et al. « Cancer de l'estomac ». Thésaurus National de Cancérologie Digestive, octobre 2022, en ligne <http://www.tncd.org>

Cas n°1

Florence RENAUD, AP-HP, Pitié Salpêtrière, Paris, lame BGT01

Renseignements cliniques

Femme de 52 ans. Altération de l'état général et aspect de linite pangastrique en endoscopie avec ulcération.

Diagnostic

Muqueuse gastrique inflammatoire et ulcérée. Présence de cellules irrégulières dont on ne peut pas préciser la nature tumorale ou dystrophique dans le contexte inflammatoire. Intérêt de nouvelles biopsies plus profondes

Description histologique

Dix fragments biopsiques sont remis et ont été inclus en un seul bloc. Les prélèvements intéressent la muqueuse et la musculaire muqueuse. L'épithélium de surface n'est pas identifiable, néanmoins quelques glandes du chorion de la muqueuse gastrique sont visibles. La muqueuse est atrophique et totalement remaniée par un infiltrat densément cellulaire et constitué de cellules polymorphes. A plus fort grossissement, cet infiltrat est constitué de nombreuses cellules inflammatoires : lymphocytes de petite taille et réguliers, plasmocytes, macrophages, histiocytes, polynucléaires éosinophiles et polynucléaires neutrophiles. Sur certains fragments, il existe des amas de polynucléaires neutrophiles plus ou moins altérés, comme observé parfois en périphérie d'une ulcération. On observe également des cellules de taille moyenne à grande, avec des irrégularités nucléaires et parfois un nucléole proéminent, sans net hyperchromatisme nucléaire. Ces cellules ne sont pas cohésives et forment par endroit des pseudos-files indiennes. Il n'est pas observé de stroma réaction. Les cellules de revêtement des glandes du chorion comportent des altérations dystrophiques en lien avec l'inflammation, sous la forme de noyaux augmentés de volume, parfois irréguliers et avec un nucléole proéminent, qui peuvent être observés en cas de régénération. Ces cellules sont d'aspect comparable aux cellules identifiées dans le chorion. On observe de rares mitoses. Il n'a pas été identifié de micro-organisme.

Dans l'hypothèse d'une lésion néoplasique carcinomateuse, une étude immunohistochimique avec l'anticorps anti-cytokératine AE1/AE3 a été réalisée et met en évidence un marquage des cellules épithéliales de revêtement des glandes gastriques résiduelles, modifiées par la réaction inflammatoire. On observe également la présence de cellules isolées dans le chorion exprimant la cytokératine avec une intensité variable, dont il est difficile d'affirmer la nature tumorale dans la situation d'une muqueuse très inflammatoire et ulcérée, ce d'autant que leur profil d'expression est comparable à celui des glandes « préservées » de la muqueuse.

Commentaires

Ces biopsies ont été réalisées dans un contexte de suspicion clinique de linite, chez une patiente obèse qui avait une altération de l'état général. Le diagnostic de malignité était attendu par les cliniciens de façon urgente.

Ce dossier soulève le problème du diagnostic différentiel entre lésion maligne, en l'occurrence un carcinome gastrique à cellules peu cohésives de type NOS (not otherwise specified) [1] et une lésion bénigne de type gastrite inflammatoire et ulcérée avec modifications de nature régénérative, dont les étiologies non néoplasiques sont nombreuses. L'adénocarcinome peut également être ulcéré. Si le diagnostic d'adénocarcinome gastrique sur biopsie est simple dans la grande majorité des cas, le contexte d'une muqueuse très inflammatoire voire ulcérée peut rendre le diagnostic délicat. Une muqueuse non néoplasique comportant des irrégularités marquées peut être difficile à distinguer d'un adénocarcinome bien différencié. De même, une muqueuse dont les glandes non néoplasiques sont altérées par l'inflammation peut mimer la présence de cellules tumorales isolées.

Les irrégularités cytonucléaires, qui étaient ici marquées, l'agencement parfois rectiligne des cellules irrégulières, et surtout l'immunoréactivité diffuse pour la cytokératine AE1/AE3 peuvent faire discuter en alternative au diagnostic de gastrite, un diagnostic de carcinome gastrique à cellules peu cohésives. Néanmoins en contexte très inflammatoire, il peut être délicat de faire la différence entre dystrophie inflammatoire et dysplasie/adénocarcinome. L'immunohistochimie n'est alors pas toujours une aide : en effet, la dispersion des cellules épithéliales au sein du chorion peut rendre l'interprétation de l'immunohistochimie délicate, le risque étant de conclure à tort à la présence de cellules tumorales infiltrantes. Sur cette lame, le marquage des cellules épithéliales tapissant les glandes préservées était identique à celui de la plupart des cellules dispersées du

chorion. L'absence d'architecture complexe telle que des fusions glandulaires, l'absence d'authentiques files indiennes, l'absence de stroma réaction sont des arguments qui vont contre le diagnostic de carcinome.

Il est à noter que la terminologie « suspect de », dans cet exemple « suspect de correspondre à un carcinome à cellules peu cohésives » est parfois ambiguë et doit s'intégrer dans le cadre d'un dialogue entre le pathologiste, clinicien et chirurgien.

Dans la forme linitique du cancer de l'estomac, les biopsies endoscopiques ont une sensibilité de seulement 50% [2] [3]. Dans la situation de limite suspecte, si le diagnostic histologique est incertain, ou si les biopsies n'ont pas intéressé de cellules tumorales, la réalisation de biopsies profondes sous écho-endoscopie est recommandée pour établir un diagnostic de malignité [3]. En effet, les biopsies superficielles peuvent être négatives, car l'infiltration tumorale prédomine en profondeur et les cellules tumorales sont parfois peu abondantes en cas de carcinome à cellules peu cohésives.

Par ailleurs, devant une lésion gastrique ulcérée, outre les arguments morphologiques architecturaux et cytologiques décrits plus haut, l'équipe de R. Yantiss a rapporté que la présence de nombreuses colonies bactériennes, de bactéries filamenteuses ou de champignons dans le matériel de biopsie doit faire suspecter une malignité sous-jacente [4].

Diagnostiques différentiels

Carcinome gastrique à cellules peu cohésives NOS

Points importants à retenir

- Devant un cancer de l'estomac linitique, le diagnostic de cancer ne peut pas toujours être posé sur biopsies standards sous endoscopie, soit parce qu'elles n'ont pas intéressé de cellules tumorales, soit en contexte très inflammatoire, avec altérations dystrophiques régénératives qui sont parfois très marquées.
- Le diagnostic de malignité est avant tout morphologique, la pancytokératine peut être utile dans certaines situations pour repérer des cellules tumorales isolées infiltrantes, mais peut

également être d'interprétation délicate, notamment en contexte très inflammatoire (marquage intense de cellules normales).

Références

[1] WHO Classification of Tumours. Digestive System Tumours: WHO Classification of Tumour, 5th Edition 2019.

[2] 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.

[3] A. Zaanan, M. Barret, B. Buecher, L. Benhaim, N. Chapelle, O. Dubreuil, M. Ducreux, J. Durand-Labrunie, N. Fares, J. Gagniere, V. Granger, O. Ernst, F. Renaud, V. Vendrely, P. Michel, M. Ducreux, O. Bouché. « Cancer de l'estomac ». Thésaurus National de Cancérologie Digestive, octobre 2022, en ligne <http://www.tncd.org>

[4] Hissong et al *Histopathology* 2018, Findings in exudates can help distinguish benign gastric ulcers from ulcerated adenocarcinomas. *Histopathology* 2018;73(2):215-219.

Cas n°2

Florence RENAUD, AP-HP, Pitié Salpêtrière, Paris, lame BGT02

Renseignements cliniques

Homme de 65 ans. L'endoscopie retrouve une zone nodulaire IIa centimétrique sous cardiale. Biopsie.

Diagnostic

Présence en muqueuse gastrique de lésions de dysplasie de haut grade possiblement adénocarcinome intra-muqueux

Description histologique

Le fragment biopsique, de grande taille, intéresse une muqueuse gastrique qui comporte des irrégularités nucléaires à la fois en surface et en profondeur. L'épithélium de surface est constitué de cellules cylindriques aux noyaux allongés, basophiles, de contour irrégulier. Il existe une stratification nucléaire. Ces atypies s'échelonnent principalement sur la moitié de la hauteur épithéliale, avec néanmoins plusieurs foyers dans lesquels ces atypies sont plus marquées, correspondant à des lésions de dysplasie glandulaire de haut grade. Ce fragment de grande taille est inclus de façon légèrement tangentielle et la musculaire muqueuse apparaît fragmentée. En profondeur, les glandes ont un aspect kystique. Les atypies cytonucléaires sont présentes en profondeur, avec un degré variable d'une glande à l'autre. En périphérie du fragment biopsique, quelques glandes au contact des cellules musculaires lisses de la musculaire muqueuse comportent des atypies plus marquées, sous la forme de noyaux volumineux, hyperchromatiques et de contour irrégulier.

Commentaires

Ce dossier illustre le diagnostic de dysplasie sur lésion polypoïde gastrique, qui peut être délicat lorsque la profondeur n'est pas bien visible, repliée ou mal incluse, ou encore qu'il existe des variations architecturales, comme la présence de kystes ou dilatations glandulaires dans la

profondeur de la muqueuse. Cette problématique concerne principalement les cancers superficiels, accessibles à un traitement endoscopique. 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.

Les dernières recommandations françaises et européennes [1] [2] préconisent la réalisation d'un nombre limité de biopsies (2 en général) pour les lésions résecables par endoscopie, afin de ne pas compromettre le diagnostic ultérieur. Il peut être utile pour le pathologiste de connaître la classification des lésions endoscopiques superficielle (de Paris) pour le diagnostic histologique. Le rôle du pathologiste est d'établir le diagnostic (carcinome, dysplasie).

Le diagnostic histologique de carcinome sur biopsie doit impérativement préciser certains critères qui permettent d'évaluer l'indication d'une résection endoscopique :

- le sous-type histologique : le traitement endoscopique est préférentiellement réservé aux tumeurs de type intestinal.
- la présence d'une ulcération de surface. En effet, les lésions de plus de 2 cm ou ulcérées, les carcinomes peu différenciés, 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 [3].

Pour rappel, les classifications histologiques des lésions épithéliales digestives sont utiles afin de classer les lésions dysplasiques selon le degré des atypies cyto-architecturales, et laissent la possibilité d'une catégorie « inféfini pour la dysplasie en cas de diagnostic difficile » (Tableau 1) [4] [5] [6].

Tableau 1. Classification des lésions épithéliales digestives d'après WHO Classification of Tumours. Digestive System Tumours: WHO Classification of Tumour, 5th Edition 2019 [4].

Classification de Vienne modifiée	OMS (2019)
Catégorie 1 : négatif pour la dysplasie	Négatif pour la dysplasie/néoplasie intra-épithéliale
Catégorie 2 : indéfini pour la dysplasie	Indéfini pour la dysplasie/néoplasie intra-épithéliale
Catégorie 3 : dysplasie/adénome de bas grade	Dysplasie/néoplasie intra-épithéliale de bas grade
Catégorie 4 : néoplasie de haut grade	Dysplasie/néoplasie intra-épithéliale de haut grade
4.1 dysplasie/adénome de haut grade	
4.2 carcinome non infiltrant	
4.3 suspect de carcinome infiltrant	
4.4 Carcinome intra-muqueux	Néoplasie infiltrante intramuqueuse (carcinome intra-muqueux)

Néanmoins, à l'heure des traitements endoscopiques, devant un cancer superficiel, le diagnostic d'adénocarcinome intra-muqueux sur biopsie sera suivi d'une résection par mucosectomie ou dissection sous-muqueuse si les critères sont réunis. Ainsi, ce diagnostic doit être posé si les critères histologiques sont présents, sans sous-estimer le diagnostic par crainte d'une gastrectomie blanche en conséquence.

L'immunohistochimie avec l'anticorps anti-p53 peut être utile pour le diagnostic de lésion dysplasique par rapport à une altération non dysplasique, en mettant en évidence une expression nucléaire intense ou au contraire totalement absente sur les cellules dysplasiques. Dans notre exemple, l'expression de p53 était intense et diffuse à l'ensemble des cellules dysplasiques.

Diagnostics différentiels

Dysplasie de haut grade en muqueuse gastrique

Points importants à retenir

- Le diagnostic différentiel entre dysplasie de haut grade et carcinome intramuqueux est parfois difficile sur les biopsies superficielles, notamment en présence d'une dilatation/kystisation des cryptes en profondeur.

- Un diagnostic de carcinome intra-muqueux est suivi le plus souvent d'une résection endoscopique pour un cancer superficiel, si les critères sont réunis.

Références

[1] SFED [Home | www.sfed.org](http://www.sfed.org)

[2] ESGE [Endoscopic submucosal dissection for superficial gastrointestinal lesions: European Society of Gastrointestinal Endoscopy \(ESGE\) Guideline – Update 2022 – European Society of Gastrointestinal Endoscopy \(ESGE\)](#)

[3] 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 (second edition). Dig Endosc 2021;33(1):4-20.

[4] WHO Classification of Tumours. Digestive System Tumours: WHO Classification of Tumour, 5th Edition 2019.

[5] Schlemper RJ, Riddell RH, Kato Y, Borchard F, Cooper HS, Dawsey SM, et al. The Vienna classification of gastrointestinal epithelial neoplasia. Gut 2000;47(2):251-5.

[6] Stolte M. The new Vienna classification of epithelial neoplasia of the gastrointestinal tract :advantages and disadvantages. Virchows Arch. 2003 ; 442(2) :99-106.

Cas n°3

Benoît TERRIS, Service de Pathologie, Hôpital Cochin, Université Paris Cité, lame BGT03

Renseignements cliniques :

Femme de 43 ans présentant des dyspepsies. La fibroscopie retrouve une zone blanchâtre dépolie de la face postérieure de l'antré, de moins de 10mm. Biopsie.

Diagnostic :

Carcinome à cellule en bague à chaton infiltrant le chorion superficiel

Description microscopique

Il s'agit d'une muqueuse de type fundique ne montrant ni inflammation, atrophie ou métaplasie intestinale. Elle renferme, dans le chorion superficiel, des cellules indépendantes avec des noyaux atypiques refoulés en périphérie en raison de volumineuses vacuoles intra-cytoplasmiques de muco-sécrétion. Cette prolifération de cellules en bague à chaton est exclusive, sans composante plus indifférenciée de type NOS (*Not Otherwise Specified*) associée. Il n'existe pas d'infiltration de la musculaire muqueuse ni de lésion de carcinome *in situ* en bague à chaton. L'étude immunohistochimique confirme la nature épithéliale de ces cellules avec une positivité pour l'AE1/AE3.

Cas n°4

Benoît TERRIS, Service de Pathologie, Hôpital Cochin, Université Paris Cité, lame BGT04

Renseignements cliniques :

Homme de 38 ans consultant pour des douleurs épigastriques. Le scanner identifie un épaississement de la grande courbure tandis que la fibroscopie retrouve une lésion bourgeonnante, de 5cm, au niveau de la grande courbure. Biopsies.

Diagnostic :

Carcinome à cellules peu cohésives avec composante à cellules en bague à chaton de moins de 20%, infiltrant la musculaire muqueuse

Description microscopique

Cette muqueuse gastrique est ulcérée en raison d'une prolifération tumorale comportant focalement (<20%), et plutôt en surface, des cellules en bague à chaton dissociant des cryptes « en souffrance ». Plus en profondeur de la muqueuse, la prolifération tumorale majoritaire est composée de cellules indépendantes plus atypiques et sans mucosécrétion cytoplasmique détectable. Ces cellules tumorales dissociant la musculaire muqueuse.

Discussion et points importants à retenir

Près de 5000 nouveaux cas de cancer gastrique surviennent chaque année en France. Si on assiste depuis plusieurs décennies à une diminution de l'incidence de ce cancer, elle se fait principalement pour les tumeurs développées dans la partie distale de l'estomac en raison d'une meilleure éradication d'*Helicobacter pylori*. En revanche, il existe une augmentation des cancers gastriques proximaux en lien avec le reflux gastro-oesophagien ou l'endobrachyœsophage, plus fréquemment observé chez les sujets présentant un surpoids. Si les tumeurs épithéliales gastriques malignes se réfèrent presque toujours à des adénocarcinomes, de multiples classifications histologiques ont été proposées dans le passé. La dernière classification de l'OMS de 2019 se rapprochant beaucoup de

celle publiée par la *Japanese Gastric Cancer Association (JGCA)* de 2017. Elle intègre en particulier des variétés histologiques rares qui n'étaient pas décrites dans la classification de Lauren qui séparait les formes intestinales des formes diffuses (tableau 1). Certains de ces variants rares sont associés à un plus mauvais pronostic (hépatoïde et à différenciation entéroblastique) tandis que ceux à stroma lymphoïde doivent faire suspecter une infection à EBV ou un statut microsatellite instable.

Tableau 1 : Classification des sous types histologiques des adénocarcinomes gastriques (OMS, 2019)

Adénocarcinome gastrique, principaux types histologiques
- Adénocarcinome tubulaire
- Adénocarcinome papillaire
- Carcinome à cellules peu cohésives : à cellules en bague à chaton ou NOS*
- Adénocarcinome mucineux
- Adénocarcinome mixte
Adénocarcinome gastrique, variants rares
- Carcinome avec stroma lymphoïde
- Carcinome hépatoïde
- Adénocarcinome à différenciation entéroblastique
- Adénocarcinome micro-papillaire
- Adénocarcinome de type glandulaire fundique
- Carcinome indifférencié

*Not otherwise specified

Le diagnostic d'adénocarcinome gastrique sur biopsies ne pose habituellement pas de difficulté dans sa forme tubulaire ou papillaire. Le classement du sous-type histologique est parfois plus compliqué en raison d'un aspect morphologique souvent hétérogène au sein d'une même lésion. En revanche, le diagnostic peut être plus difficile pour les carcinomes à cellules peu cohésives en raison de la faible abondance des cellules atypiques dans le chorion ou des diagnostics différentiels qui peuvent se poser avec des cryptes bénignes altérées. Il est nécessaire de ne pas oublier le diagnostic différentiel d'une métastase gastrique d'un cancer lobulaire du sein, l'information d'une tumeur primitive antérieure ne nous étant pas souvent communiquée par le clinicien.

D'importantes controverses existent dans la littérature sur le pronostic plus péjoratif ou non du carcinome à cellules peu cohésives par rapport à la forme intestinale. Le carcinome à cellules peu cohésives est détecté plus souvent à un stade tardif métastatique. Les résultats contradictoires dans la littérature pourraient résulter de l'intégration d'une proportion variée dans les études, de sous-type à cellules à bague à chaton ou NOS. La présence d'un contingent à cellules en bague à chaton

semble être corrélée à un meilleur pronostic surtout dans les formes superficielles conduisant à recommander, dans les formes intra-muqueuses pures et non ulcérées de moins de 2cm, des stratégies de résection endoscopique première. Dans des formes plus avancées, des études ont également mis en évidence un pronostic plus favorable des proliférations à cellules peu cohésives renfermant un contingent à cellules en bague à chaton même minoritaire. Une standardisation de l'évaluation de ces carcinomes à cellules peu cohésives a donc été proposée en prenant en compte la richesse en cellules en bague à chaton (> 90% : carcinome à cellules en bague à chaton ; <10% : carcinome peu cohésif NOS ; 10-90% carcinome peu cohésif NOS avec composante à cellules en bague à chaton).

En attendant cette standardisation, il est important de distinguer les carcinomes à cellules peu cohésives des adénocarcinomes tubuleux peu différenciés, principalement pour 3 raisons :

- le diagnostic de carcinome à cellules peu cohésives peut modifier l'étendue de l'exérèse . Pour les cancers de l'antra non limitiques, une gastrectomie des 4/5ème est la référence. 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 doit être d'au moins 5 cm. En revanche, pour les limites antrales, la gastrectomie totale est recommandée avec une marge de résection duodénale d'au moins 1 cm sur pièce fraîche. Cependant, une gastrectomie des 4/5ème peut être proposée si la marge de résection proximale est > 8 cm.
- Le diagnostic de carcinome à cellules peu cohésives peut également impacter le bilan d'extension. Devant un tel diagnostic sur biopsie, notamment en cas de tumeur T3/T4, une laparoscopie exploratrice peut s'avérer utile pour la recherche d'une carcinose péritonéale (Gertsen 2021) (Ramos 2016).
- Enfin, le diagnostic d'un carcinome à cellules peu cohésives peut être à l'origine de l'identification d'une forme héréditaire en lien avec une mutation de *CDH1*. Si ces proliférations sont plus souvent composées de cellules en bague à chaton, des formes héréditaires NOS existent. Un signe morphologique en faveur de cette forme héréditaire réside dans l'identification de foyers de carcinome *in situ* en bague à chaton. A l'inverse, l'immunohistochimie avec l'anticorps anti-CDH1 n'a aucun intérêt pour identifier une forme héréditaire. Chez les apparentés, l'identification d'une mutation germinale de *CDH1* peut conduire à proposer une gastrectomie prophylactique, entre l'âge de 20 et 30 ans, mais ceci est à adapter au cas par cas et en tenant compte de l'histoire familiale.

Références

Mariette C, Carneiro F, Grabasch HI, van der Post RS, Allum W, de Manzoni G on behalf of European Chapter of International Gastric Cancer Association. Consensus on the pathological definition and classification of poorly cohesive gastric carcinoma. *Gastric Cancer* 2019;22:1-9.

Marano L, Ambrosio MR, Resca L, Carbone L, Carpineto Samorani O, Petrioli R et al. The percentage of signet ring cells is inversely related to aggressive behavior and poor prognosis in mixed-type gastric cancer. *Front Oncol* 2022;12:897218.

Charalampakis N, Nogueras González GM, Elimova E, Wadhwa R, Shiozaki H et al. The proportion of signet ring cell component in patients with localized gastric adenocarcinoma correlates with the degree of response to pre-operative chemoradiation. *Oncology* 2016;90:239-47.

Fatima Carneiro. Familial and hereditary gastric cancer, an overview. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology* 2022; 58-59.

Drubay V, Nuytens F, Renaud F, Adenis A, Eveno C, Piessen G. Poorly cohesive cells gastric carcinoma including signet-ring cell cancer: Updated review of definition, classification and therapeutic management. *World J Gastrointest Oncol* 2022;14:1406-1428.

Gertsen E, Borggreve AS, Brenkman HJF, Verhoeven RHA, Vegt E, van Hillegersberg R et al. Evaluation of the Implementation of FDG-PET/CT and Staging Laparoscopy for Gastric Cancer in The Netherlands. *Ann Surg Oncol* 2021;28:2384-2393.

Thésaurus National de Cancérologie Digestive. Cancer de l'estomac (<https://www.snfge.org/content/2-cancer-de-lestomac>)

WHO Classification of Tumours. Digestive System Tumours: WHO Classification of Tumour, 5th Edition 2019.

Cas n°5

Janick SELVES, Anne-Cécile BRUNAC, IUCT-Oncopole, CHU Toulouse, lame BGT05

Renseignements cliniques :

Homme 55 ans. Biopsies lésion ulcérée sous cardiale.

Diagnostic :

Adénocarcinome tubuleux peu différencié, associé au virus d'Epstein Barr. On peut discuter la forme carcinome à stroma lymphoïde, associé à l'EBV.

PMMR- IHC. HER2 négatif : Score 0. PD-L1 : score CPS : 80, Score TPS : 13. EBV+ (sonde EBER+)

Description microscopique

Il s'agit d'une muqueuse de type cardiale avec métaplasie intestinale, dysplasie et une infiltration carcinomateuse largement ulcérée. Les cellules tumorales s'organisent sous la forme de travées et de tubes mais sans lumière. Les atypies cyto-nucléaires sont sévères, les noyaux augmentés de taille et hyperchromatiques, nucléolés. La stroma réaction est fibreuse et inflammatoire, avec nombreux lymphocytes et des éosinophiles. Il n'y a pas de contingent à cellules indépendantes, ni en bague à chaton. Pas de mucus.

PDL1 (22C3 PharmDx): CPS : 13CT + 63CI/ 100 cellules tumorales viables. Expression homogène dans la tumeur. A signaler un marquage cytoplasmique, granuleux des cellules tumorales, avec peu de marquage membranaire net. TPS : 13. Les macrophages sont nombreux, interstitiel.

EBER positif: signal diffus

DISCUSSION

Rappels de prise en charge thérapeutique d'un cancer gastrique, place de l'immunothérapie

Au stade localisé, la base du traitement est la chirurgie et pour les patients pouvant le tolérer une chimiothérapie péri-opératoire : soit triple chimiothérapie, le FLOT (5FU, sels de platine et docétaxel) étant le traitement de référence recommandé en première intention et utilisé en pratique de routine depuis 2017, sinon, bi-CT à base de 5-FU + sels de platine. Au stade métastatique, le traitement de référence est une bi-CT comportant une fluoropyrimidine et un sel de platine (irinotecan en cas d'intolérance aux sels de platine). Jusqu'à très récemment, la seule thérapie

ciblée efficace pour laquelle l'évaluation d'un biomarqueur était nécessaire était l'anti-HER2 pour les patients avec une tumeur surexprimant HER2. Ces schémas thérapeutiques sont en train d'être bouleversés par l'arrivée de l'immunothérapie, quel que soit le stade de la maladie, impliquant pour le pathologiste la recherche de plusieurs marqueurs prédictifs de sensibilité : à l'heure actuelle PD-L1 et statut MMR +/- EBV. En effet pour les patients métastatiques, l'association chimioT / immunothérapie est devenu un standard du traitement de 1^{ère} ligne, pour les patients HER2 négatifs exprimant PD-L1. Pour les cancers localisés, l'immunothérapie en combinaison avec la chimiothérapie péri-opératoire est en cours d'évaluation dans plusieurs études de phase III. L'objectif des deux cas présentés a pour but de faire le point sur les biomarqueurs indispensables en 2022 à la prise en charge d'un patient avec cancer gastrique : MMR et HER2 discutés à partir du cas n°6, PD-L1 (mais aussi EBV) à partir du cas n°5 ; sur les modes d'évaluation de ces marqueurs en particulier sur le matériel biopsique ; et sur la séquence de réalisation de ces différentes analyses.

PD-L1

A ce jour, seuls deux schémas d'ICI en fonction du statut PD-L1 ont l'AMM en France : i) pour les patients atteints d'un ADK œsophagien, de la JOG ou gastrique non résécable ou métastatique, une combinaison CT + nivolumab peut être prescrite, notamment pour les patients avec un score CPS ≥ 5 ; essai Checkmate 649, (Janjigian *et al*, 2021) ii) pour les patients atteints d'un ADK œsophagien ou de la JOG Siewert I seulement, une combinaison CT + pembrolizumab peut être prescrite, notamment pour les patients avec un score CPS ≥ 10 . Essai Keynote 590, (Shitara *K al*, 2020). En conséquence, le statut PD-L1 doit être évalué pour tous les cancers oeso-gastriques non résécables par IHC et le score CPS doit être réalisé.

Score CPS (score positif combiné)

Il prend en compte les cellules tumorales et les cellules immunes (macrophages et lymphocytes) marquées et s'évalue de la manière suivante sur au moins 100 cellules tumorales viables :

$$\frac{(\text{Nombre de cellules tumorales PD - L1+}) + (\text{Nombre de cellules immunes PD - L1+})}{\text{Nombre total de cellules tumorales viables}} \times 100$$

Cellules tumorales : marquage membranaire complet ou incomplet des cellules invasives, quelle que soit l'intensité (ne pas prendre en compte les marquages cytoplasmiques). Cellules immunes (lymphocytes et macrophages) : marquage membranaire ou cytoplasmique quelle que soit l'intensité (ne pas compter les plasmocytes). Ne pas évaluer dans la nécrose, écrasement, ulcération. Prendre en compte l'hétérogénéité tumorale. En pratique, on repère les biopsies qui

sont tumorales, puis au faible grossissement on évalue le marquage (négatif, positif, hétérogène). Si l'expression est homogène, on évalue au X20 le nombre de cellules tumorales et inflammatoires marquées pour le nombre total de cellules tumorales viables dans ce champ, multiplié par 100. Sont pris en compte le marquage des cellules inflammatoires en incluant la bordure invasive (jusqu'à une distance maximum correspondant à la moitié d'un champ X20, soit 0,5 mm des dernières cellules tumorales). Si l'expression de PD-L1 est variable, on évalue un CPS dans les différentes zones puis on moyenne à la surface globale (on divise la somme de chaque CPS par le nombre de zones évaluées). Le résultat du CPS est un chiffre absolu et non un pourcentage. En cas de résultat >100 (possible quand beaucoup de cellules inflammatoires positives), le résultat sera plafonné à 100. Avant toute évaluation, on contrôle les témoins externes, positifs et négatifs, sur la lame.

Quel clone ? Quel test ?

Plusieurs anticorps ont été utilisés dans les essais thérapeutiques. Par exemple, pour les deux schémas d'immunothérapie validés en France, les tests utilisés qui ont conduit à ces AMM étaient le test 28-8 pharmDx, DAKO pour l'essai CM 649 et PD-L1 IHC 22C3 pharmDx assay (Agilent) pour l'essai KN-062, mais il n'existe aucune recommandation concernant le test qui doit être utilisé dans les cancers gastriques. Plusieurs tests commerciaux validés dits « tests compagnons » sont disponibles (DAKO PD-L1 IHC 22C3 pharmDx, DAKO PD-L1 IHC 28-8, VENTANA PD-L1 (SP142) Assay, VENTANA PD-L1 (SP263) Assay) ainsi que des tests maison utilisant les mêmes clones sur différents automates ou encore d'autres clones. Il a été cependant démontré que le choix du test pouvait influencer l'éligibilité clinique à l'immunothérapie. Il semblerait que les deux tests compagnons utilisés dans les deux essais validés en France soient interchangeables (Ahm et al, 2021) mais l'interchangeabilité pour les autres clones/tests ont été moins étudiés dans les cancers gastriques. Cependant, si la méthode de référence de l'essai clinique n'est pas disponible dans un laboratoire, il est reconnu et accepté (surtout pour les cancers du poumon) d'utiliser un autre clone anti PD-L1, à l'exception du clone SP142 (Roche diagnostics) en utilisant un protocole technique validé (Torlakovic EE et al, 2020). A noter qu'il n'existe pas d'outils nationaux de contrôle qualité pour les cancers oeso-gastriques.

Quel échantillon ?

Au moins 100 cellules tumorales viables : parfois difficile sur les biopsies, il faut savoir refuser de faire une évaluation de PD-L1. L'expression de PD-L1 est hétérogène dans les cancers gastriques

soulevant la question de la représentativité de l'expression de PD-L1 dans les biopsies par rapport à l'ensemble de la tumeur.

Quatre patterns d'expression ont été décrits dans les cancers gastriques : préférentiellement sur le front d'invasion, diffus, préférentiellement muqueux et multi-focal. Quelques études comparant l'expression de PD-L1 entre biopsie et résection chirurgicale ont été réalisées montrant une concordance moyenne, mais celle-ci devient bonne et acceptable si au moins 4 biopsies tumorales sont examinées. Les recommandations préalablement émises pour l'examen du statut HER2 et qui préconisent la réalisation d'au moins 6 à 8 biopsies semblent donc permettre une évaluation satisfaisante du statut PD-L1. A noter que le taux de concordance est très bon pour l'expression de PD-L1 dans les cellules tumorales. A l'heure actuelle, il n'est pas encore explicitement demandé de re-évaluer le statut PD-L1 sur pièce opératoire quand celui-ci était négatif (avec le problème de la définition du « négatif ») sur biopsie. Par ailleurs, l'impact de l'hétérogénéité temporelle de l'expression de PD-L1 est très mal connu pour les cancers oesogastriques car peu étudié. On ne sait donc pas quel est le meilleur échantillon à tester pour prédire la réponse à l'immunothérapie des patients métastatiques (biopsie, exérèse chirurgicale ou métastase) ni si la règle du matériel le plus récent est applicable. D'autre part, compte-tenu de l'arrivée très probable de l'immunothérapie en phase néo-adjuvante, de l'impact inconnu du traitement pré-opératoire sur l'expression de PD-L1, il n'est donc pas sûr que les pièces opératoires soient plus représentatives que les biopsies. Pour toutes ces raisons, il paraît tout-à-fait judicieux de faire le test sur les biopsies diagnostiques. De plus cela permet de combiner ce test avec les autres analyses immunohistochimiques qui doivent être réalisées : statut MMR et HER2 et d'économiser le bloc tumoral.

Les limites sur biopsies : le nombre de cellules tumorales invasives insuffisantes, la difficulté à distinguer cellules invasives de non invasives (dysplasie, in situ), l'ulcération, la nécrose et les artéfacts d'écrasement fréquents, les plasmocytes souvent nombreux, les polynucléaires.

Score TPS (score de proportion tumorale)

Il existe d'autres essais d'immunothérapie qui utilisent le score TPS, notamment dans les carcinomes épidermoïdes de l'œsophage, mais aucun n'est encore utilisé en pratique clinique en France. Ce score se calcule en divisant le nombre de cellules tumorales exprimant PD-L1 par le nombre de cellules tumorales viables, puis multiplié par 100. Compte-tenu de l'existence de ces essais, les oncologues demandent souvent de disposer de ces deux scores TPS et CPS, qui s'évaluent cependant de façon distincte, ce qui est très chronophage.

Comment rédiger un résultat de score PD-L1 ?

Il faut préciser le score évalué (CPS+/-TPS), la validité de l'échantillon sur biopsie (> 100 cellules tumorales viables), le clone, l'automate, la validation du contrôle externe, la valeur du score CPS (1-100).

EBV

Epidémiologie et oncogénèse

Le virus d'Epstein-Barr (EBV / human herpesvirus 4) est associé à différentes tumeurs hématologiques (lymphome de Burkitt, lymphome de Hodgkin, syndromes lymphoprolifératifs post-transplantation, lymphome T / NK extranodal de type nasal) et épithéliales (carcinome nasopharyngé, COG). La primo-infection se fait le plus souvent au niveau oropharyngé par la salive et cible les lymphocytes B. Il s'en suit une entrée du virus en phase de latence (répression du cycle lytique et expression de gènes de latence) permettant sa persistance à long terme. Le mécanisme d'infection des cellules épithéliales par EBV reste méconnu mais une hypothèse serait un contact direct entre un lymphocyte B infecté et une cellule épithéliale. Les mécanismes de l'oncogénèse EBV sont mal connus. L'EBV est retrouvé en moyenne dans 8-10 % des cancers oeso-gastriques, mais avec une grande variation géographique. En France et en Europe, il concernerait à l'heure actuelle moins de 2% des cancers oeso-gastriques (De Meulder S et al, Acta Gastroenterol Belg 2022).

Aspects morphologiques et cliniques

Ils concernent principalement les hommes (11,1 % versus 5,2 % de femmes) et surviennent majoritairement au niveau du cardia ou du corps de l'estomac et rarement au niveau de l'antrum. De plus, la prévalence de l'EBV est quatre fois plus importante chez les patients ayant déjà eu une chirurgie gastrique partielle. Les tumeurs EBV+ sont particulièrement associées avec le sous-type histologique rare « carcinome médullaire / à stroma lymphoïde », représentant 1 à 7 % des carcinomes oeso-gastriques (90,5 % étant en effet EBV+). (Murphy et al, 2009). L'hybridation in situ (HIS) EBER est le gold standard pour déterminer le statut EBV et permet de détecter l'expression des ARN EBER dans près de 100% des noyaux. Outre un stroma lymphoïde abondant, ils présentent souvent de nombreux éosinophiles. La valeur pronostique du statut EBV dans les cancers oeso-gastriques a longtemps été controversée mais la majorité des études ont montré un meilleur pronostic des tumeurs EBV+ comparativement aux tumeurs EBV-. Dans les classifications moléculaires des cancers gastriques, ils constituent un sous-groupe distinct, associés à un profil de méthylation, une surexpression de PD-L1, un infiltrat lymphoïde augmenté et une

signature immune innée et adaptative. Les tumeurs EBV+ et MSI sont mutuellement exclusives. A l'inverse des tumeurs MSI, les tumeurs EBV+ ont une charge mutationnelle faible.

EBV, marqueur prédictif de réponse à l'immunothérapie

Trois études récentes, certes de faibles effectifs, ont suggéré l'utilisation du statut EBV comme biomarqueur thérapeutique pour l'instauration d'un traitement par immunothérapie. Des taux de réponse objectifs ont été obtenus dans 77 à 100% des cas, faisant du statut EBV+ un des marqueurs les plus puissants de réponse à l'immunothérapie.

En pratique, il n'est pas encore recommandé d'évaluer systématiquement le statut EBV dans les carcinomes oeso-gastriques. Cependant, en France, l'essai de phase 2 IMHOTEP (NCT04795661) inclut les patients atteints d'un adénocarcinome oeso-gastrique résécable EBV+ en plus des patients MSI et l'inclusion doit être privilégiée lorsqu'elle est possible.

A RETENIR

L'évaluation de l'expression de PD-L1 dans les adénocarcinomes oeso-gastriques peut s'effectuer en appliquant deux scores : le score CPS et le score TPS, qui s'évaluent différemment et qui ne sont pas interchangeables. A l'heure actuelle, en France, compte-tenu des molécules disponibles et de leur AMM, l'évaluation se fait par le score CPS. Si on ne peut pas utiliser le test de référence de l'essai clinique, on peut utiliser un autre clone en utilisant une procédure technique validée. Il faut donner le résultat sous la forme d'un chiffre (valeur absolue), sans qualifier le résultat de positif ou négatif. Les valeurs seuil qui permettent à l'heure actuelle de prescrire une immunothérapie en France sont un CPS ≥ 5 ou ≥ 10 en fonction des molécules autorisées.

L'évaluation des biomarqueurs tumoraux indispensables à la prise en charge thérapeutique d'un cancer gastrique sont : les statuts MMR, HER2 et PD-L1 (CPS). Compte-tenu de leur impact sur la prise en charge des patients, et dans un souci d'économie du matériel tumoral, ces trois statuts doivent être évalués systématiquement sur la biopsie diagnostique par immunohistochimie. Peut se discuter la recherche de la présence d'EBV (Epstein Barr virus) par hybridation in situ, notamment en présence d'un stroma lymphoïde abondant.

REFERENCES

-Janjigian YY, Shitara K, Moehler M, Garrido M, Salman P, Shen L, et al (2021) 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. *The Lancet* 398: 27–40

- Shitara K, Van Cutsem E, Bang YJ, Fuchs C, Wyrwicz L, Lee KW, et al. Efficacy and Safety of Pembrolizumab or Pembrolizumab Plus Chemotherapy vs Chemotherapy Alone for Patients With First-line, Advanced Gastric Cancer: The KEYNOTE-062 Phase 3 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol.* 2020 Oct 1;6(10):1571-1580
- Torlakovic EE, Lim HJ, Adam J, Penny Barnes P, Bigras G, Chan AWH et al. “Interchangeability” of PD-L1 immunohistochemistry assays: a meta-analysis of diagnostic accuracy. *Modern Pathology* (2020) 33:4–17
- Ahn S, Kim KM. PD-L1 expression in gastric cancer: interchangeability of 22C3 and 28-8 pharmDx assays for responses to immunotherapy. *Modern Pathology* (2021) 34:1719–1727
- De Meulder S, Sagaert X, Brems H, Brekelmans C, Naftoux P, Topal B, et al. *Acta Gastroenterol Belg* 2022 Jan-Mar;85(1):1-5.
- Murphy G, Pfeiffer R, Camargo MC & Rabkin CS (2009) Meta-analysis Shows That Prevalence of Epstein–Barr Virus-Positive Gastric Cancer Differs Based on Sex and Anatomic Location. *Gastroenterology* 137: 824–833
- Bai Y, Xie T, Wang Z, Tong S, Zhao X, Zhao F, Cai J, Wei X, Peng Z & Shen L (2022) Efficacy and predictive biomarkers of immunotherapy in Epstein-Barr virus-associated gastric cancer. *J Immunother Cancer* 10: e004080
- Kim ST, Cristescu R, Bass AJ, Kim K-M, Odegaard JI, Kim K, et al (2018) Comprehensive molecular characterization of clinical responses to PD-1 inhibition in metastatic gastric cancer. *Nat Med* 24: 1449–1458
- Xie T, Liu Y, Zhang Z, Zhang X, Gong J, Qi C, et al(2020) Positive Status of Epstein-Barr Virus as a Biomarker for Gastric Cancer Immunotherapy: A Prospective Observational Study. *Journal of Immunotherapy* 43: 139–144

Cas n° 6

Janick SELVES, Anne-Cécile BRUNAC, IUCT-Oncopole, CHU Toulouse, lame BGT06

Renseignements cliniques :

Femme 74 ans. Lésion centimétrique gastrique (corps) déprimée au centre, adhérente. Probable adénocarcinome.

Diagnostic :

Adénocarcinome tubuleux bien différencié (OMS 2019), invasif

Statut somatique MMR : dMMR avec perte d'expression des protéines MLH1 et PMS2 en immunohistochimie et instabilité microsatellitaire (MSI) en biologie moléculaire. Détection de la méthylation du promoteur de MLH1. Interprétation de ce résultat : Ce phénotype est en faveur d'une tumeur non liée au syndrome de Lynch (toutefois, le résultat est à interpréter en fonction du contexte personnel et familial).

HER2 négatif : score 2+ en immunohistochimie mais pas d'amplification en hybridation in situ

Autres marqueurs réalisés : Score PD-L1-CPS : 7. (NB: pas de cellules tumorales marquées)

Description microscopique :

Au sein d'une muqueuse de type gastrique antrale sans métaplasie intestinale, il est mis en évidence une prolifération carcinomateuse organisée en glandes et tubes. Les cellules sont de grande taille, au rapport nucléo-cytoplasmique élevé avec anisocytose et anisocaryose. Les glandes tubuleuses sont invasives comme en témoignent la présence d'une stroma-réaction fibroblastique dans certaines zones. Dans d'autres zones, le caractère invasif est plus difficile à déterminer. Pas d'*Helicobacter pylori*.

L'analyse systématique des biomarqueurs HER2, statut MMR et score CPS ont été réalisés.

HER2 : l'expression HER2 en immunohistochimie (anticorps monoclonal Ventana (4B5) automate Ventana Benchmark ULTRA) a été évalué 2+, avec un marquage membranaire incomplet, basolatéral bien visible seulement au X10, et intéressant 20% des cellules. A noter un marquage granuleux de la membrane basale, non spécifique et un marquage nucléaire +/- cytoplasmique de la muqueuse gastrique non tumorale. Dans une zone, le score est difficile à distinguer d'un score 3+ (marquage membranaire distingué au X 5 mais doute sur le caractère invasif), mais non clonal. Une hybridation in situ a donc été réalisée (technique DDISH: Dual Probe Cocktail Ventana (800 - 6043) Automate Ventana Benchmark ULTRA) et il n'a pas été retrouvé d'amplification de HER2

(Hybridation de qualité satisfaisante , Nombre de noyaux comptés :60, Nombre de copies de HER2 :1,7, Nombre de centromères Chrs17 :1,9. Ratio HER2/Chrs17 :0,9)

Statut dMMR en immunohistochimie : MLH1 et PMS2: perte d'expression ; MSH2 et MSH6: maintien d'expression. Ce statut dMMR a été confirmé en biologie moléculaire avec détection d'une instabilité microsatellitaire (Pentaplex PCR (Bat25, Bat26, NR21, NR22 et NR24) , avec 4 microsatellites instables, et une méthylation du promoteur de MLH1.

Discussion

Ce cas permet d'illustrer la détection des statuts MMR et HER2 dans les biopsies de cancer gastrique.

Statut MMR

Quelles indications du statut MR dans les cancers gastriques ?

L'évaluation du statut MMR dans les cancers gastriques répond à trois indications : diagnostic du syndrome de Lynch, pronostic, et thérapeutique en vue d'une immunothérapie. Le phénotype dMMR/MSI représente un biomarqueur majeur de réponse aux inhibiteurs des points de contrôle immunitaires. Environ 7 à 22% des adénocarcinomes oeso-gastriques sont dMMR mais avec une incidence variable selon les régions. Ainsi, 7 à 10% des adénocarcinomes gastriques sont dMMR dans la population occidentale, ce qui correspond à l'incidence en France, mais jusqu'à 22% dans la population mondiale. Ils sont associés à un âge moyen au diagnostic d'environ 65 ans, ils sont généralement localisés dans la partie distale de l'estomac, et sont principalement de bas grade et de type intestinal selon la classification de Laurén. Le cancer gastrique fait partie du spectre de Lynch mais la majorité des cas dMMR (90%) sont d'origine sporadique, le plus souvent par hyperméthylation du promoteur de MLH1. La mutation BRAF n'a été décrite qu'exceptionnellement dans les tumeurs de l'estomac et ne permet pas d'orienter vers une tumeur sporadique ou liée à un SL (contrairement au cancer colo-rectal).

Les cancers oeso-gastriques sont de meilleur pronostic que les tumeurs pMMR aux stades localisés (I,II,II) avec un envahissement ganglionnaire moins fréquent et un diagnostic généralement à un stade précoce. En revanche, au stade métastatique, les cancers oeso-gastriques dMMR/MSI sont de mauvais pronostic. Par ailleurs, il n'a pas été démontré de gain en survie après une chimiothérapie adjuvante dans les adénocarcinomes de l'estomac localisés (pour rappel, la chimiothérapie péri-opératoire à base de FLOT est un standard thérapeutique pour les cancers gastriques localisés). Ainsi, pour les patients opérables, il est recommandé d'évaluer le statut MMR tumoral, compte tenu de son impact pronostic et thérapeutique, pour discuter d'une immunothérapie à la place de la chimiothérapie pour les tumeurs dMMR/MSI résecables. En effet,

compte-tenu de son efficacité dans les premiers essais réalisés, il est probable que l'immunothérapie péri-opératoire devienne le nouveau standard pour les tumeurs dMMR/MSI (André, 2022).

Au stade métastatique, les cancers oeso-gastriques dMMR/MSI semblent résistants à la chimiothérapie mais sont très sensibles aux inhibiteurs des checkpoints immuns, quelle que soit la ligne thérapeutique (L1, L2, L3). Cependant, à ce jour, seul le pembrolizumab a obtenu une AMM européenne en 2022 pour les tumeurs métastatiques MSI/dMMR prétraitées par au moins une ligne de chimiothérapie. De plus, en France, l'immunothérapie n'est pas remboursée dans cette indication malgré le bénéfice clinique apporté. Comme pour les autres types de tumeur, il est recommandé, avant toute prescription d'immunothérapie, de confirmer un statut dMMR-IHC par la recherche d'une MSI en biologie moléculaire (si la qualité du matériel tumoral le permet).

Quand évaluer un statut MMR dans les cancers gastriques ?

Compte tenu de la fréquence élevée de tumeurs dMMR (7 à 10 %) dont environ 90% sont d'origine sporadique, une évaluation systématique du statut MMR tumoral universel à visée oncogénétique n'est pas validée. Cependant, la recherche dMMR tumorale doit être faite en cas d'âge précoce de survenu et/ou d'antécédent personnel ou familial évocateur(s) de SL. Néanmoins, au vu des impacts thérapeutiques liés à l'immunothérapie, une évaluation systématique du statut MMR tumoral est maintenant recommandée. Afin que ce résultat soit disponible rapidement pour le choix thérapeutique, il est recommandé d'évaluer systématiquement le statut MMR tumoral sur la biopsie diagnostique ou la pièce opératoire. L'impact des traitements néoadjuvants sur le statut MMR en IHC n'est pas connu dans les cancers gastriques.

Quelle (s) technique (s) pour évaluer un statut MMR dans les cancers gastriques ?

Pour les adénocarcinomes oeso-gastriques, les deux méthodes (immunohistochimie des protéines MMR et recherche d'instabilité microsatellitaire en PCR) semblent être équivalentes, avec une sensibilité et une spécificité élevée (respectivement 91,1 % et 98,5 %) (Bae et al., 2015). Toutefois, l'IHC permet une analyse rapide, sur du matériel biopsique de petite taille et peut être combinée avec l'analyse systématique d'autres statuts en IHC (HER2, ...). Il est donc recommandé d'utiliser l'IHC en première intention, en testant les quatre protéines MMR (MLH1, PMS2, MSH6 et MSH2). Concernant la recherche d'instabilité microsatellitaire, la Pentaplex en PCR à l'aide du panel NCI-Pentaplex (BAT25, BAT26, NR21, NR22 ou NR27/Mono-27, NR24) reste la technique de référence (technique maison avec validation de méthodes ou kit commercial, le plus utilisé étant le kit Promega). Il existe plusieurs panels commerciaux utilisant des marqueurs microsatellites

différents et d'autres approches techniques prometteuses (NGS et biopsie liquide). Cependant, à l'heure actuelle, en l'absence de plus larges études comparatives, aucune recommandation ne peut être proposée. On peut mentionner le test Idylla MSI Assay (Biocartis), souvent utilisé dans les laboratoires d'ACP du fait de la facilité de son utilisation. Une étude récente réalisée sur 50 biopsies de cancers gastriques montre une concordance dans 48/50 cas par rapport à l'immunohistochimie mais peu d'études sont disponibles sur sa concordance avec la technique de référence.

Règles d'interprétation de l'IHC et de la biologie moléculaire

Elles sont communes à celles appliquées dans les cancers colo-rectaux. Il existe quatre profils d'expression possible : 1/ Expression normale des 4 protéines (pMMR-IHC) ; 2- Perte d'expression de protéines (dMMR-IHC) : perte MLH1/PMS2 , le plus fréquent dans les cancers gastriques (près de 90%), ou perte MSH6/MSH2, ou perte isolée de PMS2 ou de MSH6, ou perte clonale ou perte complexe autres que celles décrites ci-dessus (très rares); 3- Expression équivoque ; 4- Non interprétable. Pour toute tumeur dMMR en immunohistochimie, une confirmation par recherche d'une instabilité microsatellitaire en biologie moléculaire doit être réalisée. En fonction du profil immunohistochimique dMMR, une interprétation orientant vers un syndrome de Lynch ou vers une forme sporadique de cancer gastrique doit être faite (un modèle d'interprétation est proposé dans les recommandations de l'INCa). Bien que pas encore totalement validée dans les cancers gastriques, la recherche d'une hyperméthylation du promoteur de MLH1 doit être envisagée (manque de données suffisantes dans la littérature mais par analogie aux cancers colo-rectaux et aux connaissances sur l'oncogenèse des cancers gastriques, l'hyperméthylation du promoteur MLH1 semble bien signer une origine sporadique dans cancers gastriques en dehors de tout contexte familial ou personnel évocateur d'un syndrome de Lynch). Un algorithme sur la réalisation des tests MMR et autres test de biologie moléculaire dans les cancers gastriques et leurs interprétations est proposé dans les recommandations INCa.

Dans le cas particulier de l'évaluation du statut MMR sur biopsie, l'immunohistochimie est l'outil de choix, même en cas de glandes / cellules tumorales peu nombreuses. Comme pour tous les autres types tumoraux, le signal dans les cellules tumorales ne doit être interprété qu'avec des témoins internes nettement positifs. Une perte d'expression dans les noyaux tumoraux correspond à une perte totale de marquage nucléaire. L'interprétation du marquage ne doit se faire en théorie que sur les glandes invasives, mais l'inactivation du système MMR est un évènement précoce souvent détectable en immunohistochimie dès le stade de dysplasie (mais de façon moins constante pour la détection de MSI avec les techniques moléculaires classiques en PCR : risque de faux-

négatif). Il ne faut pas interpréter les immunomarquages des protéines MMR dans les cellules tumorales nécrosées ou avec des artéfacts d'électocoagulation car il existe souvent une absence de marquage non spécifique (risque de faux-positifs). En biologie moléculaire, la recherche de MSI avec les techniques de PCR ne doit être interprétée que s'il existe > 15- 20 % de cellules tumorales dans l'échantillon extrait (en dessous risque de faux-négatif) d'où l'intérêt d'une bonne microdissection. En deçà de ce seuil, la technique n'est interprétable que si une MSI est détectée.

Statut HER2

Quelles indications du statut HER2 dans les cancers gastriques ?

En France, environ 15% des adénocarcinomes gastriques sont HER2 positifs. Ces tumeurs atteignent majoritairement des hommes et il s'agit principalement de tumeurs proximales (32 % au niveau de la JOG, 21 % au niveau de l'estomac), de type intestinal selon la classification de Laurén et de bas grade. La valeur pronostique de HER2 dans les cancers oeso-gastriques est débattue et il n'est en pratique pas recommandé de l'utiliser en tant que facteur pronostique. (Lei et al, 2017).

L'association d'un anti-HER2 (le trastuzumab) et d'une CT à base de 5-FU + cisplatine est un standard thérapeutique de la première ligne de traitement des patients métastatiques depuis l'essai ToGA en 2010. La prescription de cette thérapie ciblée est réservée aux seules tumeurs surexprimant HER2.

Là-aussi l'immunothérapie va probablement bouleverser les schémas thérapeutiques. En effet, chez des patients métastatiques, des résultats intermédiaires très prometteurs ont été obtenus par l'ajout du pembrolizumab au trastuzumab + chimiothérapie dans une étude de phase III (étude Keynote 811). Pour les tumeurs HER2 positives localisées, l'immunothérapie en combinaison avec la chimiothérapie péri-opératoire est en cours d'évaluation dans plusieurs études de phase III.

Quand évaluer un statut HER2 dans les cancers gastriques ?

Il est indispensable d'évaluer le statut HER2 chez les patients porteurs d'un cancer gastrique localement avancé ou métastatique. Cependant, il est recommandé de réaliser systématiquement le statut HER2 sur les biopsies diagnostiques afin de ne pas retarder la prise en charge du patient, pour les possibilités d'inclusion dans des essais de combinaison CT/immunothérapie péri-opératoire, et dans un souci d'économie du matériel tumoral biopsique. Si le statut HER2 est négatif sur les biopsies, il devra être réévalué sur la pièce opératoire. Il existe globalement une bonne concordance (environ 90%) entre le statut sur biopsie et pièce opératoire (un peu plus performant sur biopsie, mais il existe des biais). A savoir : la chimiothérapie néo-adjuvante

diminue le taux de HER2+ d'environ 10 %. En revanche, il n'est pas indiqué de réévaluer le statut HER2 si le patient est évolutif sous anti-HER2. (Pouw et al, 2021; Bartley et al, 2017).

Techniques et règles d'interprétation du statut HER2 dans les cancers gastriques

Les modalités d'évaluation du statut HER2 sont bien déterminées : IHC en première intention plus ou moins complétée par une technique d'HIS : une tumeur est considérée positive en cas de score 3+ en IHC ou de score 2+ avec amplification en HIS. (Rüschoff et al, 2010). L'interprétation du marquage HER2 dans les cancers gastriques se distingue en deux points principaux de celle du cancer du sein : un marquage membranaire basolatéral ou latéral du fait de la sécrétion de mucine (et non pas un marquage complet membranaire) et la forte hétérogénéité d'expression spatiale au sein de la tumeur. Cette hétérogénéité s'observe dans 30 à 50 % des cas, elle prend souvent un aspect « clonal ». Ses différences ont abouti à un algorithme adapté d'interprétation de HER2 dans les cancers gastriques, en particulier pour les biopsies où le marquage doit être observé dans au moins 5 cellules tumorales cohésives. Comme dans le cancer du sein, on s'aide du grossissement pour évaluer le score d'expression. Pièges d'interprétation : les marquages cytoplasmiques ou nucléaires ne doivent pas être pris en compte, l'évaluation du marquage se fait uniquement dans la tumeur invasive, en dehors des zones de nécrose (possible artéfacts), la métaplasie intestinale et la dysplasie expriment souvent HER2 et ne doit pas être pris en compte. Les Sociétés Française et Européenne d'endoscopie digestive recommandent entre 6 et 8 biopsies afin de pouvoir évaluer au mieux le statut HER2 (valable pour les autres biomarqueurs). Deux anticorps (Hercep Test et 4B5) sont utilisés en pratique, cependant il semble que le 4B5 donne des marquages plus reproductibles. Les scores 2+ sont dits « équivoques » ou les cas difficiles à distinguer 1+ vs 2+ doivent être complétés par une recherche d'amplification de HER2 par hybridation in situ (FISH ou CISH ou DDISH). L'HIS avec une sonde n'est pas recommandée. Au moins 20 noyaux qui ne se chevauchent pas dans la zone marquée en IHC (40 en FISH) doivent être comptés. Les cas amplifiés ont un ratio $HER2/CEP17 \geq 2$. Si ratio entre 1,8 et 2,2 : compter 20 noyaux supplémentaires. Environ 10 à 20 % des scores 2+ ont une amplification d'HER2. Les amplifications d'HER2 sont facilement détectable en NGS (sans indication à ce jour mais parfois réalisés dans le cadre de screening en vue d'essais cliniques), dans ce cas une confirmation de surexpression en immunohistochimie est souvent demandée par les cliniciens.

L'impact d'un statut HER2-low (scores 1+ ou 2+ sans amplification) n'est pas encore totalement évalué à ce jour dans les cancers gastriques. Cependant, l'association trastuzumab deruxtecan pourrait montrer une efficacité dans les tumeurs avec faible expression de HER2.

Score PD-L1 discuté dans le cas n°5.

Co-occurrences des biomarqueurs

MMR et HER2 : Dans une étude chinoise, l'amplification de HER2 était corrélée négativement avec un TMB-H et le statut MSI.

PDL1 et MMR : dMMR/MSI marqueur beaucoup plus fiable et puissant que PD-L1

HER2 et PD-L1 : Les tumeurs HER2 amplifiées sont immunosuppressives et les anti-HER2 augmentent le taux de TIL ceci suggère une synergie des combinaisons anti-HER2/immunothérapie

Points importants à retenir

- Le statut MMR s'évalue en 1^{er} intention par immunohistochimie avec les 4 anticorps MLH1, PMS2, MSH2 et MSH6, en suivant les règles d'interprétation recommandées par l'INCa (2021). Tout statut dMMR en immunohistochimie doit être confirmé en biologie moléculaire par une technique validée. Le profil de perte d'expression des protéines MMR permet d'orienter vers un syndrome de Lynch ou une origine sporadique (90% des cas). Pour les pertes d'expression MLH1 et PMS2, une recherche de méthylation du promoteur MLH1 peut être réalisée pour orienter vers une origine sporadique.

- Les cancers gastriques dMMR sont très sensibles à l'immunothérapie, et ce traitement doit être discuté au stade métastatique ou localement avancé dès la 1^{er} ligne de traitement (même si l'AMM n'existe à ce jour que pour les cancers chimioréfractaires). Au stade localisé, pour les patients opérables, et compte-tenu du bon pronostic des cancers gastriques dMMR/MSI, la chimiothérapie péri-opératoire peut être discutée ou remplacée par de l'immunothérapie.

- Le statut HER2 s'évalue en 1^{er} intention par immunohistochimie : seuls les scores 3+ ou 2+ avec amplification en hybridation in situ sont redevables d'un anti-HER2 au stade métastatique. Pour les cancers HER2+, l'association anti-HER2 et immunothérapie est prometteuse.

Références

- A. Zaanan, M. Barret, B. Buecher, L. Benhaim, N. Chapelle, O. Dubreuil et al. « Cancer de l'estomac ». Thésaurus National de Cancérologie Digestive, octobre 2022, en ligne [<http://www.tncd.org>]

- © Évaluation du statut MMR tumoral, Collection Recommandations et référentiels, INCa , novembre 2021.

- 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*. 2022 Aug 15; JCO2200686

- Bae, Y. S., Kim, H., Noh, S. H. and Kim, H. (2015). Usefulness of Immunohistochemistry for Microsatellite Instability Screening in Gastric Cancer. *Gut Liver* 9, 629–635.

- Farmkiss L, Hopkins I, Jones M. Idylla microsatellite instability assay versus mismatch repair immunohistochemistry: a retrospective comparison in gastric adenocarcinoma. *J Clin Pathol*. 2021 Sep;74(9):604-607.

- Lei Y, Huang J, Zhao Q, Jiang N, Xu H, Wang Z, Li H, Zhang S & Sun Z (2017) The clinicopathological parameters and prognostic significance of HER2 expression in gastric cancer patients: a meta-analysis of literature. *World J Surg Onc* 15: 68

-Pouw RE, Barret M, Biermann K, Bisschops R, Czakó L, Gecse KB, et al (2021) Endoscopic tissue sampling – Part 1: Upper gastrointestinal and hepatopancreatobiliary tracts. European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. *Endoscopy* 53: 1174–1188

- Bartley AN, Washington MK, Colasacco C, Ventura CB, Carrato A, Gulley ML, et al (2017) 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. *Journal of Clinical Oncology* 35: 446–464

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

Conclusion

Le pathologiste a une place décisive dans le diagnostic du cancer de l'estomac dont la prise en charge est multidisciplinaire. La démarche anatomo-clinique nécessite la prise en compte de certains critères tels que l'âge du patient, la localisation de la tumeur, le contexte clinique, l'aspect endoscopique, notamment en cas de lésion superficielle ou de suspicion de limite gastrique. Le diagnostic est essentiellement morphologique, et nécessite de connaître quelques situations piègeuses, en particulier dans un contexte de lésion ulcérée. L'essor des techniques de résections endoscopiques a changé la perspective du diagnostic d'adénocarcinome sur biopsie de cancer superficiel résecable et ajoute une étape diagnostique sur pièce de mucosectomie ou de dissection sous-muqueuse. Il est également important de savoir identifier les sous-types tumoraux à cellules peu cohésives dont le diagnostic peut modifier le bilan d'extension et la prise en charge chirurgicale. De plus, ces formes peuvent être associées à un contexte de prédisposition héréditaire et leur reconnaissance par le pathologiste est un critère du diagnostic oncogénétique. Au delà du rôle diagnostique, le pathologiste a un rôle essentiel dans la détermination du profil moléculaire du cancer gastrique, dans une démarche de médecine de précision. La recherche systématique de biomarqueurs (MMR, voire HER2, EBV, PD-L1) nécessite une adaptation de nos pratiques afin d'épargner au maximum le matériel tissulaire. Cette analyse moléculaire (statut immunohistochimique des protéines MMR) doit être systématique dès la biopsie diagnostique afin d'optimiser les chances pour le patient d'accéder à un traitement efficace.