



UNIVERSITE LILLE 2 DROIT ET SANTE
FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG

Année : 2020

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE

**Evaluation du caractère prédictif de l'analyse histologique des biopsies
initiales sur l'histologie définitive chez les patients porteurs d'un
adénocarcinome gastrique**

Présentée et soutenue publiquement le 30 septembre à 18 heures

Au Pôle Formation

Par DUBREUIL Georges

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Guillaume PIESSEN

Assesseurs :

Madame la Professeure Clarisse EVENO

Monsieur le Docteur Anthony TURPIN

Monsieur le Docteur Julien BRANCHE

Madame le Docteur Florence RENAUD

Directeur de Thèse :

Madame le Docteur Florence RENAUD

Avertissement

La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs.

Liste des abréviations

ACPC	Adénocarcinome a cellules peu cohésives
OMS	Organisation mondiale de la santé
CPC	Cellules peu cohésives
MSI	Microsatellite instability
MMR	Mismatch repair
IHC	Immunohistochimie
CHU	Centre hospitalier universitaire
EBV	Epstein-Barr virus
SE	Sensibilité
SP	Spécificité
VPP	Valeur prédictive positive
VPN	Valeur prédictive négative
SRC	Cellules en bague à chaton

Table des matières

Résumé	6
Introduction	8
Matériels et méthodes.....	12
I. Patients.....	12
II. Modalités des prélèvements	13
a. Biopsies préopératoires.....	13
b. Exérèse chirurgicale	13
III. Analyse histologique.....	13
IV. Analyse statistique.....	14
Résultats	15
I. Population	15
II. Résultats histologiques	17
III Analyse détaillée des contingents	20
IV Analyse de la performance diagnostique en fonction des sous types de l'OMS	21
Discussion	25
Conclusion.....	30
Références bibliographiques	31
Annexes	34
Annexe 1 : Anatomie de l'estomac et localisation tumorale	34
Annexe 2: Taux d'incidence en France selon l'année des adénocarcinomes du cardia(3).....	34
Annexe 3 : Taux d'incidence et de mortalité en France selon l'année (taux standardisés monde TSM) Échelle logarithmique - Estomac(3).....	35
.....	35
Annexe 4 : Classification de Lauren(6,9)	35
Annexe 5 : Classification OMS 5eme édition (2019)(6,12,13).....	36
Annexe 6 : classification TNM des cancers gastriques 8eme édition 2017(36)37	37
Annexe 7 : classification des tumeurs gastriques en stades(36).....	38

Résumé

Contexte. Le cancer gastrique est au 5^e rang des décès par cancer. Il est majoritairement en lien avec l'adénocarcinome gastrique dont il existe deux classifications histologiques (OMS et Lauren). Il est fréquemment composé de plusieurs contingents tumoraux. L'adénocarcinome a cellules peu cohésives (ACPC) a des caractéristiques propres en termes d'épidémiologie, de progression tumorale, de réponse au traitement, de pronostic et nécessiteraient pour certains auteurs une approche thérapeutique différente personnalisée. Cependant en préopératoire, on ne dispose que de l'analyse anatomo-pathologique des biopsies à visée diagnostique dont la représentativité par rapport à la pièce opératoire est incertaine. A Lille nous réalisons une analyse détaillée des contingents tumoraux présents sur les biopsies initiales (BI) ainsi que sur la pièce opératoire (PO). Il n'y a pas d'étude évaluant l'intérêt de cette pratique. L'objectif était d'évaluer le caractère prédictif de l'analyse histologique des biopsies sur l'histologie définitive dans les adénocarcinomes œsogastriques.

Méthode. Etude rétrospective sur les patients opérés d'un adénocarcinome gastrique au CHU de Lille de janvier 2010 à décembre 2017, n'ayant pas reçu de traitement néoadjuvant. Les tumeurs étaient classées selon l'OMS. Une description précise en pourcentage de chaque contingent tumoral présent sur la BI et sur la PO était réalisé. Ces pourcentages étaient ensuite comparés à l'aide de tests de Student appariés dans chaque sous type de contingents. La performance diagnostique des biopsies a été évaluée pour l'ACPC.

Résultats. Au total, 64 patients ont été inclus. L'analyse ne montrait pas de différence significative en termes de pourcentages des sous-types entre la BI et la PO. Néanmoins parmi 34 patients présentant un contingent à cellules peu cohésives sur la PO, 25% n'étaient pas identifiés en préopératoire. La sensibilité diagnostique des biopsies pour prédire l'ACPC était de 76% avec une précision diagnostique de 87.5%. Chez les patients avec plus de 8 biopsies analysées, la sensibilité pour prédire l'ACPC passait de 67% à 92%.

Conclusion. L'analyse des BI et la description précise des différents contingents tumoraux des adénocarcinomes gastriques est une méthode qui semble

prédictive de l'histologie définitive tumorale. La précision diagnostique pour prédire l'ACPC atteint 87.5% avec une efficacité améliorée avec un nombre de biopsies >8.

Introduction

Le cancer gastrique est au 5^{ème} rang des décès lié au cancer par an en France. Il est classiquement divisé en cancer cardiaal (ou de la jonction œso-gastrique) et extra-cardial (Annexe 1). Bien que classés dans le même groupe par la Classification Internationale des Maladies (CIM-10), ces deux entités se distinguent par des facteurs de risque, des caractéristiques histopathologiques, des tendances épidémiologiques, des modalités thérapeutiques et un pronostic bien distinct(1,2). Ces cancers correspondent à un adénocarcinome dans la grande majorité des cas.

L'incidence de l'adénocarcinome du cardia est en hausse pour atteindre 2074 cas en 2018(3) (Annexe 2). Il est lié au reflux œsophagien, à l'excès alimentaire, au type d'alimentation, et à l'insuffisance d'activité physique, d'où la relation avec l'excès de poids et l'obésité.

Au contraire, le nombre d'adénocarcinome extra-cardiaux décroît sur les 25 dernières années pour atteindre une incidence de 4657 nouveaux cas en 2018 (Annexe 3)(3). Cette diminution est liée à un meilleur contrôle des facteurs de risque, au premier rang desquels l'éradication d'*Helicobacter pylori* qui diminue de moitié le risque de cancer gastrique(4,5). Les autres facteurs de risque sont la gastrite atrophique auto-immune (maladie de Biermer) et à un moindre degré l'hérédité avec des formes familiales syndromiques comme les polyposes (Polypose adénomateuse familiale, polypose juvénile), les mutations de *BRCA*, le syndrome de Lynch, le syndrome de Li Fraumeni, ou des formes non syndromiques avec le cancer gastrique diffus héréditaire dû à la mutation du gène *CDH1*. L'origine ethnique, la consommation excessive de sels et de nitrates, de tabac, l'infection à EBV et l'antécédent de gastrectomie partielle (plus de 10 ans) sont également des facteurs de risque de cancer gastrique extra-cardial(5–7) .

L'adénocarcinome gastrique, outre cette hétérogénéité d'étiologies, présente une importante hétérogénéité histologique avec la coexistence fréquente de plusieurs sous-types au sein d'une même tumeur(8).

Deux classifications histologiques de cancer de l'estomac sont principalement utilisées dans la littérature : celle de Lauren(9) et celle de l'OMS (Annexes 4 et 5)(10–12).

La classification de l'OMS est basée sur les caractéristiques morphologiques de la composante prédominante (Annexe 5). La version la plus récente de la classification (5^{ème} édition 2019) reconnaît quatre grands sous types histologiques d'adénocarcinome(13) :

- tubuleux qui sont classés comme bien, moyennement et faiblement différenciés selon le degré de formation glandulaire, et qui constitue le type histologique le plus fréquent.

- papillaires (généralement classés comme bien différenciés), qui est une autre variante histologique fréquente.

- mucineux

- à cellules peu cohésives (CPC), incluant les cellules en bague à chaton (SRC). Si l'incidence globale des cancers gastriques diminue, celle de l'ACPC est en hausse jusqu'à représenter maintenant 30 à 50 % des adénocarcinomes gastriques en occident(14,15).

L'adénocarcinome tubuleux et papillaire tend à toucher les personnes âgées, est plus fréquemment localisé au niveau de l'estomac proximal et est fréquemment associé à des métastases hépatiques(10,16).

L'adénocarcinome mucineux est caractérisé histologiquement par des plaques de mucus extracellulaires, qui constituent au moins 50 % du volume de la tumeur. Les cellules tumorales peuvent former une architecture glandulaire et des amas cellulaires irréguliers, avec parfois des cellules en bague à chaton dispersées ou flottant dans les plaques de mucus. Cela peut parfois poser le problème du diagnostic différentiel avec les adénocarcinomes à cellules peu cohésives (ACPC)(17).

L'ACPC se caractérise par la présence de cellules peu cohésives au sein de la tumeur, qui peuvent avoir ou non un aspect de SRC. Bien que la classification de l'OMS ne donne pas de seuil précis, le diagnostic d'ACPC est généralement posé pour les tumeurs qui comportent un contingent de CPC majoritaire, c'est à dire supérieur à 50%. Il est à noter que les carcinomes à SRC ne constituent qu'un sous-groupe tumoral au sein des ACPC(12).

Afin d'harmoniser les terminologies et de préciser l'impact des SRC, une réunion multidisciplinaire d'experts s'est réunie en 2017 à Vérone et a proposé une classification consensuelle des ACPC en fonction de la composition en SRC(18).Trois sous-groupes d'ACPC ont ainsi été définis.:

- Carcinomes à cellules en bague à chaton avec >90% de SRC (SRC) ;
- Carcinomes à cellules peu cohé*sives avec 10%-90% de SRC (ACPC-NOS/SRC) ;
- Carcinomes à cellules peu cohésives « not otherwise specified » avec <10% de SRC (ACPC NOS).

Il a été démontré que certains sous types histologiques comme l'ACPC ont des caractéristiques propres notamment en termes d'épidémiologie, de présentation au diagnostic, de progression tumorale mais aussi d'un point de vue du pronostic et de la réponse aux différentes thérapeutiques(15,19). Des données récentes issues de notre centre suggèrent que la présence d'un contingent peu cohésif altère le pronostic des patients quelque soit son pourcentage(20). Ces éléments suggèrent la nécessité d'une adaptation du bilan (coelioscopie exploratrice systématique) et du traitement, avec des indications de traitement endoscopique restreintes et une adaptation du geste chirurgical notamment en terme de marges de résection et de curage ganglionnaire(19,21–23).

A l'heure actuelle, le traitement de référence des adénocarcinomes gastriques non métastatique repose sur la chirurgie associée à un protocole de chimiothérapie péri opératoire pour les tumeurs envahissant la musculature ($\geq T2$) ou avec une atteinte ganglionnaire suspectée sur le bilan initial (N+) (Annexe 6 : classification TNM), et ceci pour tous les sous-types histologiques. Plusieurs études rétrospectives ont suggéré la nécessité d'une stratégie thérapeutique adaptée aussi bien au stade

localisé que métastatique pour les ACPC(21,22,24). L'essai PRODIGE 19 testait l'hypothèse de remettre en cause la stratégie de chimiothérapie péri-opératoire pour les ACPC au profit d'une chirurgie première sur la base des résultats des seuls biopsies. Les résultats préliminaires semblent néanmoins, pour le moment, confirmer l'intérêt de ce protocole pour tous les sous-types(25). Une relecture complémentaire des biopsies et des pièces opératoires est en cours afin d'affiner ces résultats.

Dans ce contexte, il apparaît important de disposer d'une information précise sur l'histologie préopératoire avec pour objectif qu'elle soit prédictive des résultats histologiques définitifs. A ce jour, les recommandations sont d'effectuer des séries de biopsies avec au moins huit prélèvements sur les anomalies de relief muqueux et d'atteindre autant que possible la sous-muqueuse(6). Les biopsies sont utilisées pour la définition du type histologique selon l'OMS ou la classification de Lauren et pour préciser le degré de différenciation. De plus en plus de biomarqueurs sont recherchés dès le début de la maladie sur les biopsies diagnostiques tels que la recherche d'une surexpression de HER2 en immunohistochimie (IHC) et d'une instabilité microsatellitaire (statut dMMR/MSI)(6).

Au centre hospitalier universitaire (CHU) de Lille, nous réalisons depuis 2010 et la publication de la 4^{ème} édition de la classification de l'OMS(13), une analyse précise des différents sous-types histologiques contenus dans les adénocarcinomes gastriques. La proportion de chaque sous-type dans l'ensemble de la tumeur est détaillée dans chaque compte rendu anatomo-pathologique. Cette analyse n'est, à notre connaissance, pas réalisée en pratique courante dans les autres centres prenant en charge des patients atteints d'adénocarcinome gastrique. Il n'existe pas de données dans la littérature évaluant l'intérêt d'une telle analyse, et en particulier son caractère prédictif de l'histologie définitive tumorale. Afin de s'affranchir de l'éventuel effets de la chimiothérapie néoadjuvante sur la répartition entre les différents contingents, nous avons limité cette partie du travail aux patients opérés d'emblée.

L'objectif principal de notre étude était donc d'évaluer si la description détaillée des sous-types d'adénocarcinome, selon la classification de l'OMS, sur les biopsies initiales était prédictive de l'histologie tumorale définitive des adénocarcinomes gastriques.

Matériels et méthodes

I. Patients

Il s'agit d'une étude rétrospective, monocentrique, qui a porté sur les patients opérés d'un adénocarcinome gastrique dans le service de chirurgie générale et digestive de l'hôpital Claude Huriez du CHU de Lille de janvier 2010 à décembre 2017. L'étude anatomo-pathologique des différents contingents d'adénocarcinome sur les biopsies et la pièce opératoire a commencé en 2010, en concordance avec la 4^{ème} édition de la classification des tumeurs digestives de l'OMS(13). La liste des patients, les données cliniques, anatomopathologiques et de suivi ont été enregistrés rétrospectivement.

Le critère d'inclusion de l'étude était :

- les patients porteurs d'un adénocarcinome gastrique réséqué en chirurgie première, indépendamment du stade tumoral et du geste opératoire réalisé.

Etaient exclus :

- les patients dont les biopsies initiales n'étaient pas réalisées sur site, car ne permettant pas une analyse des différents contingents.

- les patients opérés ayant des données manquantes, comme la présence ou non d'un traitement néo adjuvant.

- les patients opérés avant janvier 2010 et après décembre 2017.

- les patients opérés d'un autre type histologique qu'un adénocarcinome gastrique.

- les patients ayant reçu un traitement néoadjuvant.

A noter que 4 patients ayant eu des biopsies initialement réalisées extra muros, ont pu être inclus, puisque les lames histologiques ont été rapatriées dans le cadre d'un autre travail et ont été entièrement relues au CHU de Lille.

II. Modalités des prélèvements

a. Biopsies préopératoires

Les prélèvements préopératoires ont tous été faits selon les protocoles de soin standard, à savoir par voie endoscopique sauf dans un cas où une biopsie chirurgicale par voie coelioscopique transpariétale a été réalisée. Conformément aux recommandations, il était effectué des biopsies sur les anomalies de relief muqueux avec pour objectif d'atteindre au maximum la sous-muqueuse(6).

b. Exérèse chirurgicale

Le geste chirurgical était adapté en fonction de la localisation de la tumeur et des résultats histologiques préopératoire, et pouvait être une gastrectomie distale (gastrectomie des 4/5^{ème}), gastrectomie totale ou une oeso-gastrectomie polaire supérieure.

III. Analyse histologique

L'analyse histologique était effectuée à l'institut de pathologie du CHU de Lille. Le type et les différents sous-types histologiques d'adénocarcinome étaient définis à partir de la classification de l'OMS (12,13).

Dans ce travail, nous avons recueilli dans les comptes-rendus anatomopathologiques les critères suivants :

1 - Proportion de chaque contingent d'adénocarcinome au sein de la tumeur, décrite en pourcentage dans le compte-rendu. Il s'agit du sous-type tubuleux, papillaire, mucineux et carcinome à cellules peu cohésives.

2 - Le nombre de biopsies réalisées lors de l'endoscopie initiale et analysées.

Pour 43 patients, la proportion des différents sous types anatomopathologiques n'était pas précisée sur le compte rendu anatomopathologique et ont fait l'objet d'une relecture histologique.

Pour 15 patients cette relecture a concerné les lames histologiques pré opératoire et post opératoire.

Pour 27 patients, cette relecture a concerné les lames histologiques pré opératoire.

Pour 1 patient, la relecture a concerné les lames histologiques post opératoire.

Cette relecture a été effectuée par un anatomopathologiste du CHU de Lille.

IV. Analyse statistique

Les variables nominales étaient exprimées sous forme d'effectifs et pourcentages.

Les variables continues étaient décrites en moyennes et écart-types.

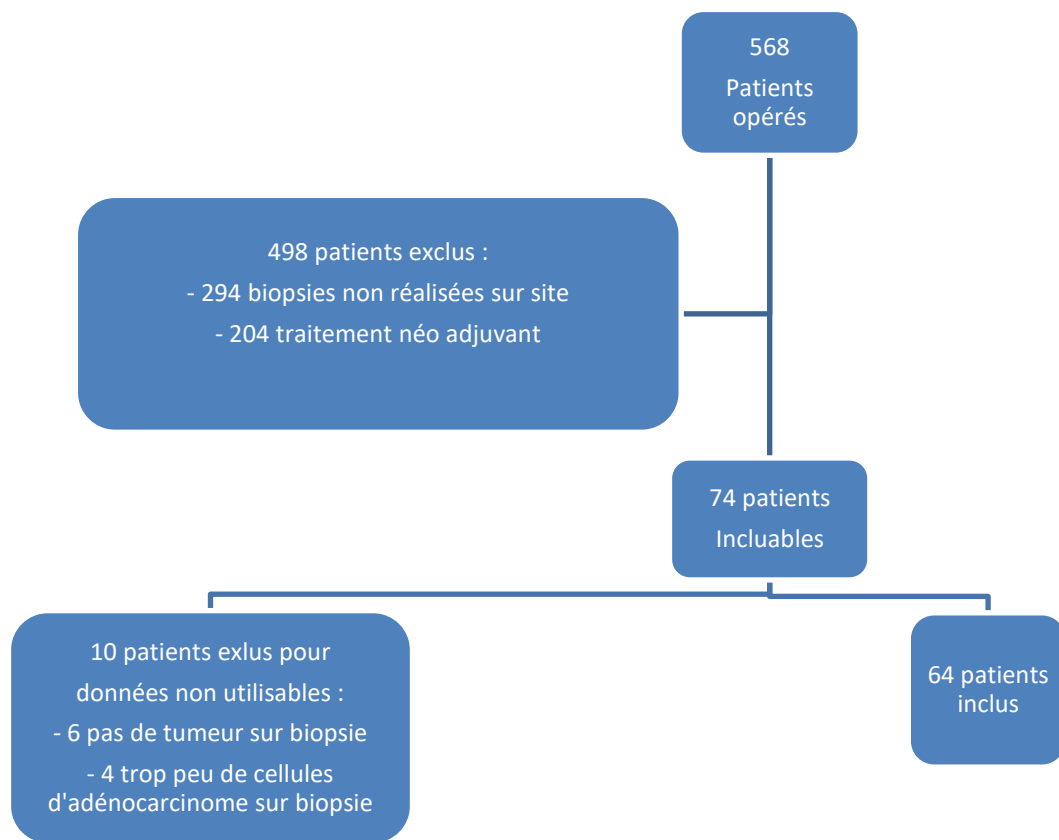
En analyse univariée, les variables nominales ont été étudiées avec calcul de la sensibilité, la spécificité et de la valeur prédictive positives et négatives

Pour la comparaison des variables continues, un test t de Student a été utilisé. En partant de l'hypothèse qu'il existait une différence significative si la moyenne des différences n'était pas égal à 0. Les analyses statistiques ont été effectuées grâce au logiciel Statistical Package for the Social Sciences pour Mac (SPSS version 22.0, IBM Corp, New-York, USA). Une valeur de $p \leq 0,05$ était considérée comme statistiquement significative dans l'ensemble des analyses statistiques. Compte tenu de la grande disparité du nombre de biopsie réalisé et analysé lors de l'endoscopie initiale entre les patients, une analyse statistiques descriptive des résultats histologiques a été effectué en classant les patients selon si lors de l'endoscopie initiale, il avait été réalisé moins de 8 biopsies ou 8 biopsies ou plus.

Résultats

I. Population

Le flowchart de l'étude est décrit dans la figure 1.



De janvier 2010 à décembre 2017, 568 patients ont été opérés d'un adénocarcinome gastrique au CHU de Lille. Deux cent quatre-vingt-dix patients avaient eu des biopsies préopératoires en dehors du CHU pour lesquels nous ne disposons pas des lames pour relecture.

Les données incluant biopsies préopératoires et histologie définitive étaient disponibles pour 278 patients. Finalement 204 patients ayant reçu une chimiothérapie néo adjuvante ont été exclus.

Au total, 74 patients n'avaient pas reçu de traitement néo adjuvant et étaient potentiellement incluables.

Parmi ces 74 patients, 10 ont été exclus car les données des biopsies préopératoires étaient non contributives :

- Elles ne mettaient pas en évidence de cellules d'adénocarcinome sur le prélèvement pour 6 patients,
- Celles-ci étaient en trop petite quantité pour que l'on puisse évaluer les contingents de sous-types selon l'OMS pour 4 patients

Les données cliniques de 64 patients inclus dans notre étude sont détaillées dans le tableau 1. Au total, 45 hommes et 19 femmes ont été inclus dans l'analyse. L'âge moyen était de 62,9 ans [24 ans-89 ans]. Le nombre moyen de biopsies réalisées lors de l'endoscopie initiale et analysées en histologie était de 7,4 [2 –17]. Un total de 27 patients avaient eu moins de 8 biopsies réalisées lors de l'endoscopie initiale, 33 avaient eu 8 biopsies ou plus. Chez 4 patients le nombre de biopsies réalisées n'était pas précisé sur le compte rendu anatomopathologique ou le compte rendu du geste endoscopique. La localisation tumorale la plus fréquente était cardiaque. La majorité des tumeurs avaient un stade tumoral localisé (<IIB).

Tableau 1 : Caractéristiques de la population étudiée

Caractéristiques	N	Moy	%	[Min-Max]
Sexe				
- Homme	45		70,3	
- Femme	19		29,7	
Age au diagnostic		62,9		[24 – 89]
Nombre biopsie		7,7		[2 - 17]
- < 8	27		42,2	
- > ou = 8	33		51,5	
- Non précisé	4		6,3	
Délai avant chirurgie (Semaine)		2,9		[0,5 – 11]
Localisation				
- Cardia	26		40,6	
- Fundus	4		6,2	
- Corps	9		14,1	
- Antre	17		26,6	
- Pylore	2		3,1	
- Pangastrique	6		9,4	
pTNM				
- T1a	11		17,2	
- T1b	13		20,3	
- T2	10		15,6	
- T3	16		25	
- T4a	7		10,9	
- T4b	7		10,9	
Stade tumoral				
- IA	23		35,9	
- IB	7		10,9	
- IIA	8		12,5	
- IIB	5		7,8	
- IIIA	7		10,9	
- IIIB	4		6,2	
- IIIC	2		3,1	
- IV	8		12,5	

II. Résultats histologiques

Les résultats histologiques détaillés pour chaque patient, avec le pourcentage de chaque contingent tumoral aux deux temps (biopsie préopératoire et pièce opératoire) sont présentés dans le tableau 2.

Tableau 2 :

Patient	Histologie pré Opératoire				Histologie post opératoire				
	Tubuleux	Papillaire	Mucineux	Peu cohésif	Tubuleux	Papillaire	Mucineux	Peu cohésif	
1	100	0	0	0	95	0	0	5	
2	100	0	0	0	100	0	0	0	
3	90	0	0	10	90	0	0	10	
4	100	0	0	0	100	0	0	0	
5	100	0	0	0	100	0	0	0	
6	100	0	0	0	70	0	20	10	
7	100	0	0	0	100	0	0	0	
8	100	0	0	0	100	0	0	0	
9	100	0	0	0	40	0	0	60	
10	100	0	0	0	90	0	10	0	
11	100	0	0	0	100	0	0	0	
12	100	0	0	0	95	0	5	0	
13	100	0	0	0	100	0	0	0	
14	50	50	0	0	70	30	0	0	
15	100	0	0	0	100	0	0	0	
16	100	0	0	0	100	0	0	0	
17	100	0	0	0	100	0	0	0	
18	0	0	0	100	0	0	0	100	
19	100	0	0	0	20	80	0	0	
20	100	0	0	0	100	0	0	0	
21	100	0	0	0	60	0	40	0	
22	30	70	0	0	40	60	0	0	
23	100	0	0	0	50	0	0	50	
24	100	0	0	0	100	0	0	0	
25	100	0	0	0	100	0	0	0	
26	100	0	0	0	75	0	0	25	
27	0	0	0	100	0	0	0	100	
28	100	0	0	0	100	0	0	0	
29	40	0	0	60	10	0	0	90	
30	80	20	0	0	100	0	0	0	
31	0	0	0	100	50	0	0	50	
32	100	0	0	0	100	0	0	0	
33	100	0	0	0	100	0	0	0	
34	0	0	0	100	0	0	0	100	
35	0	0	3	97	40	0	20	40	
36	0	0	30	70	0	0	5	95	
37	0	0	0	100	60	0	0	40	
38	20	0	0	80	20	0	0	80	
39	0	0	0	100	0	0	0	100	
40	100	0	0	0	100	0	0	0	
41	0	0	0	100	1	0	1	98	
42	80	0	20	0	70	5	10	15	
43	100	0	0	0	25	0	0	75	
44	0	0	20	80	0	0	10	90	
45	0	0	0	100	0	0	0	100	
46	0	0	0	100	0	0	0	100	
47	0	0	0	100	0	0	0	100	
48	100	0	0	0	80	20	0	0	
49	100	0	0	0	60	40	0	0	
50	100	0	0	0	20	0	10	70	
51	5	0	0	95	0	0	0	100	
52	0	0	0	100	0	0	0	100	
53	0	0	0	100	0	0	0	100	
54	0	0	0	100	40	0	0	60	
55	100	0	0	0	100	0	0	0	
56	100	0	0	0	100	0	0	0	
57	0	0	0	100	70	0	5	25	
58	0	0	0	100	10	0	5	85	
59	100	0	0	0	100	0	0	0	
60	0	0	0	100	0	0	0	100	
61	0	0	0	100	20	0	0	80	
62	0	0	0	100	0	0	0	100	
63	100	0	0	0	100	0	0	0	
64	0	0	0	100	0	0	10	90	

Le tableau 3 présente la distribution comparative des différents sous types dans les biopsies et sur la pièce opératoire.

Tableau 3 : Distribution des différents sous-types histologique d'adénocarcinome gastrique dans notre population aux deux temps.

Sous types	Biopsie pré opératoire	Pièce opératoire
Tubuleux	42 (65,6%)	49 (76,5%)
Papillaire	3 (4,7%)	6 (9,4%)
Mucineux	4 (6,2%)	13 (20,3%)
Peu cohésifs	26 (40,6%)	34 (53%)

Sur les biopsies préopératoires, un contingent tubuleux était identifié dans près de 2/3 des cas (n=42, 65,6%). La majorité était entièrement tubuleux, avec un taux de 100% (n=34, 81%). Les autres patients présentaient des taux variables : 1 patient avec un taux de 90%, 2 patient avec un taux de 80%, 1 patient avec un taux de 50%, 1 patient avec un taux de 40%, 1 patient avec un taux de 30%, 1 patient avec un taux de 20% et un patient avec un taux de 5%.

Un contingent papillaire était identifié chez 3 patients (4,7%), avec des taux de 70%, 50% et 20%.

Un contingent mucineux était identifié chez 4 patients (6,2%) avec des taux de 30%, 20%, 20% et 3%.

Un contingent peu cohésif était identifié chez 26 patients (40,6%). La majorité présentaient un taux à 100% (n=19, 73,1%). Le reste présentaient un taux à 80% (n=2 patients) ou des taux de 97%, 95%, 70%, 60% et 10% (n=1, respectivement).

Sur l'histologie définitive, un contingent tubuleux était identifié dans plus de $\frac{3}{4}$ des cas (n=49, 76,5%). Dans moins de la moitié des cas avec un taux de 100% (n=22, 45%) les autres patients avaient la aussi des taux variable : 70%, 40% et 20% (n=4), 60% (n=3), 95%, 90%, 50% et 10% (n=2) 4 patients avec des taux de 80%, 75%, 25% et 1% (n=1).

Un contingent papillaire était identifié chez 6 patients (9,4%). Les taux observés étaient de 80%, 60%, 40%, 30%, 20% et 5%.

Un contingent mucineux était identifié chez 13 patients (20,3%). Deux patients avec un taux de 20%, 5 patients avec un taux de 10%, 4 patients avec un taux de 5% et 2 patients avec des taux de 40% et 1%.

Un contingent peu cohésif était identifié dans plus de 1/2 des cas (n=34, 53%). Dans plus d'1/3 des cas, le taux était de 100% (n=12, 35%), Le reste présentait un taux à 90% (n=3), 80%, 60%, 50%, 40%, 25% et 10% (n=2) ou des taux respectivement de 98%, 95%, 85%, 75%, 70%, 15% et 5% (n=1).

III Analyse détaillée des contingents

Afin d'observer si l'analyse détaillée de nos biopsies était concordante avec celle de notre pièce opératoire les pourcentages ont été comparés au deux temps dans chaque sous types tumoral. Cette analyse est présentée dans le tableau 4.

L'analyse statistique portant sur des tests de Student appariés, ne montrait pas de différence significative entre les pourcentages sur la biopsie préopératoire et sur la pièce opératoire, avec des p-value qui étaient supérieures à la valeur seuil de 0,05.

Dans le contingent tubuleux, p-value = 0.30, IC 95% [-3.22; 12.22], dans le contingent papillaire, p-value = 0.33, IC 95% [-4,50; 1.53], dans le contingent mucineux, p-value = 0.19, IC 95% [-3.05; 0,61], dans le contingent ACPC, p-value = 0.79, IC 95% [-6.81; 5.21].

Tableau 4 : Test de Student appariés pour chaque sous types histologiques

Sous types	Moyenne diffé	IC 95% [- ; -]	p=
Tubuleux	3,5	[-3.22; 12.22]	0.30
Papillaire	-1.48	[-4,50; 1.53]	0.33
Mucineux	-1.22	[-3.05; 0,61]	0.19
Peu cohésif	-0,79	[-6.81; 5.21]	0.79

L'analyse de la concordance histologique dans la population globale et en fonction du nombre de biopsies est présentée dans le tableau 5.

Tableau 5 : Analyse de la concordance histologique et du diagnostic des contingents selon le nombre de biopsie réalisé

	Concordance histologique complète	Tous les contingents identifiés sur biopsies	Présence de contingents non vus sur biopsie
Ensemble de la population (n=64)	34 (53%)	38 (59,4%)	26 (40,6%)
Patients avec biopsies <8 (n=27)	16 (59%)	16 (59%)	11(40,7%)
Patients avec biopsies > ou =8 (n=33)	18(54,5%)	22(67%)	11(33%)

Parmi les 64 patients, on observe que :

- l'analyse histologique entre la biopsie et la pièce opératoire était strictement identique, obtenant donc une concordance complète chez 34 patients (53%). Trente-deux de ces 34 patients étaient porteurs d'un seul contingent à 100% (tubuleux dans 21 cas et ACPC dans 11 cas). Ce taux était similaire dans le groupe de patients ayant eu <8 biopsies par rapport à ceux ayant eu ≥ 8 biopsie (59% vs. 54%)
- l'ensemble des sous types histologiques présents sur l'histologie définitive étaient visualisés sur la biopsie préopératoire chez 38 patients (59,4%). Ce taux était relativement similaire dans le groupe de patients ayant eu <8 biopsies par rapport à ceux ayant eu ≥ 8 biopsie (59% vs. 67%)
- Au total, pour 26 patients lors de l'analyse histologique définitive, il était visualisé au moins un contingent d'adénocarcinome non identifié sur la biopsie préopératoire (40,6%). Ce taux était similaire dans le groupe de patients ayant eu <8 biopsies par rapport à ceux ayant eu ≥ 8 biopsie (40.7% vs. 33%)

IV Analyse de la performance diagnostique en fonction des sous types de l'OMS

Avec 40% de sous types tumoraux non vu sur la biopsie initiale et ce malgré l'analyse histologique détaillée. Nous avons cherché à analyser la performance diagnostique des biopsies dans la population globale.

Nous nous sommes tout d'abord intéressés aux tumeurs avec un contingent peu cohésif, ce sous-type histologique ayant le plus d'impact en pratique clinique. L'analyse est présentée dans le tableau 6.

Tableau 6 : Performance diagnostique des biopsies pour l'existence d'un contingent à cellules peu cohésives dans la population globale

	CPC / Pièce opératoire	Non CPC/ Pièce opératoire	
CPC/ Biopsie	26	0	VPP= 100%
Non CPC/ Biopsie	8	30	VPN= 78%
	Se= 76%	Sp= 100%	

Un contingent à CPC était identifié chez 26 patients sur les biopsies préopératoires. Finalement sur l'analyse des pièces opératoires, un contingent peu cohésif était visualisé chez 34 patients. La précision du test de 87.5%

A titre de comparaison nous avons effectué la même analyse dans la population de tumeur avec un contingent tubuleux. Cette analyse est présentée dans le tableau 7.

Tableau 7 : Performance diagnostique des biopsies pour l'existence d'un contingent tubuleux dans la population générale.

	Tubuleux / Pièce opératoire	Non Tubuleux/ Pièce opératoire	
Tubuleux/Biopsie	41	1	VPP=98%
Non Tubuleux/ Biopsie	8	14	VPN= 64%
	Se= 84%	Sp= 93%	

La précision du test est de 85,9%.

Nous nous sommes ensuite intéressés à la population des 34 patients présentant un contingent à CPC sur la pièce opératoire. L'analyse de la concordance histologique

dans la population globale et en fonction du nombre de biopsies est présentée dans le tableau 8.

Tableau 8 : Analyse de la concordance histologique et du diagnostic du contingent peu cohésif selon le nombre de biopsies réalisées.

	Concordance histologique complète	Contingent peu cohésif visualisé sur biopsie	Contingent peu cohésif non vu sur biopsie
Ensemble de la population (n=34)	13 = 38%	26 = 76%	8 = 24%
Patients avec biopsies <8 (n=18)	9 =50%	12= 66,7%	6 =33%
Patients avec biopsies > ou =8 (n=13)	4 =30,7%	12 =92,3%	1 =7,7%

Il existait une concordance histologique complète chez 13 patients (38%) et le contingent peu cohésif était visualisé sur la biopsie chez 26 patients (76%). A l'inverse il ne l'était pas chez 8 patients (24%).

L'analyse par rapport au nombre de biopsies réalisées n'a pu être faite chez 3 patients chez lesquels le nombre de biopsies n'était pas précisé. Parmi les patients ayant eu moins de 8 biopsies initialement, on observait une concordance histologique complète chez 9 (50%)(dont 7 avec 100% ACPC). Le contingent peu cohésif était visualisé sur les biopsies pour 12 d'entre eux (66,7%) et celui-ci n'était pas vu chez 6 patients (33%). Parmi les patients ayant eu un nombre supérieur ou égal à 8 biopsies, on observait une concordance histologique complète chez 4 d'entre eux (30,7%), tous avec 100% ACPC. Le contingent peu cohésif était visualisé sur biopsie pour 12 d'entre eux (92,3%) et ne l'était pas chez 1 patient (7,7%).

L'analyse de la performance diagnostique des biopsies dans la population des 34 patients en fonction du nombre de biopsies a été réalisée (Tableau 9 et 10).

- **Tableau 9 :** Performance diagnostique des biopsies pour l'existence d'un contingent CPC dans la population CPC (<8 biopsies) .

	CPC histologie	Non CPC histologie	
CPC biopsie	12	0	VPP= 100%
Non CPC biopsie	6	9	VPN= 60%
	Se= 66,7%	Sp= 100%	

- **Tableau 10** : Performance diagnostique des biopsies pour l'existence d'un contingent CPC dans la population CPC (≥ 8 biopsies) .

	CPC histologie	Non CPC histologie	
CPC biopsie	12	0	VPP= 100%
Non CPC biopsie	1	22	VPN= 95%
	Se= 92%	Sp= 100%	

La précision diagnostique passait de 77.7% en cas de <8 biopsies réalisées à 97.1% en cas de ≥ 8 biopsie réalisées.

Discussion

La majorité des adénocarcinomes gastriques, classés selon Lauren(9) ou l'OMS(11,13), contiennent plusieurs contingents associés d'adénocarcinome.

L'objectif principal de notre étude était d'évaluer si la description détaillée des sous-types d'adénocarcinome, selon la classification de l'OMS, sur les biopsies initiales est prédictive de l'histologie tumorale définitive des adénocarcinomes gastriques. Les résultats ne montrent pas de différence sur les pourcentages décrits sur l'examen anatomo-pathologique de la biopsie initiale par rapport à ceux rapportés sur le compte rendu anatomo-pathologique de la pièce opératoire. Néanmoins ces résultats sont à nuancer, en fonction du contexte clinique, des modalités de prélèvements, et du fait de la petite taille de notre population d'étude.

La concordance entre l'analyse des biopsies endoscopiques et des pièces opératoires a déjà été évaluée dans plusieurs études utilisant principalement la classification de Lauren. Ces études ont fait état d'un désaccord dans 17 à 28 % des cas(26–29). Plus récemment celle de Flucke et al(30), a comparé les résultats selon les classification de Lauren et de l'OMS avec avec une concordance de 79% et 84%, respectivement.

Piessen et al, ont montré qu'il existait un bonne valeur pronostique (Se=88%, Sp 95%)(24) de la biopsie dans la détection des ACPC mais, contrairement à notre étude, dans une population de patient incluant les patients avec traitement néoadjuvant et également sans tenir compte des tumeurs présentant des contingents ACPC minoritaires, c'est-à-dire dont la proportion était inférieure à 50%.

Néanmoins ces études s'intéressaient uniquement au sous-type histologique décrit dans la conclusion du compte-rendu selon l'OMS, sans tenir compte de la description précise du contenu tumoral en pourcentage de chaque contingent.

Notre étude est à notre connaissance la première visant à étudier le caractère prédictif de l'analyse histologique des biopsies initiales sur l'histologie définitive des

adénocarcinomes gastriques en analysant précisément chaque contingent présents selon la classification de l'OMS. Au CHU de Lille depuis la parution de la quatrième édition de la classification de l'OMS en 2010(13), nous réalisons sur les biopsies et sur la pièce opératoire une analyse précise de la tumeur et de ces différents contingents, qui sont répertoriés en pourcentage. Ceci représente pour les pathologistes une étape supplémentaire et relativement chronophage de l'examen microscopique. A notre connaissance, cette pratique n'est pas standardisée et non faite dans la pratique courante des autres centres. Il était donc important d'évaluer l'intérêt de cette pratique pour la prise en charge des patients.

Tous les sous-types contenus dans la tumeur étaient visualisés sur la biopsie initiale dans 38 cas soit 59,4 %. Nous obtenions une concordance complète, c'est-à-dire exactement le même pourcentage de chaque sous-types entre la biopsie et l'histologie définitive chez 34 patients (53%). Trente-deux d'entre eux avaient une tumeur ne contenant qu'un seul contingent sur l'histologie définitive. Donc la moitié de notre population présentait une tumeur avec un seul contingent tumoral. Sur les biopsies initiales ce nombre était de 53 patients (83%) ce qui signifie que pour 19 patients l'histologie de la pièce opératoire révélait un ou plusieurs contingents supplémentaires.

Le sous-type histologique tubuleux était le plus représenté dans notre population (76,5%) ce qui est comparable aux données déjà publiées (30).

Dans la littérature, on retrouve très peu d'articles comparant les sous-types histologiques papillaires, tubuleux et mucineux. Certains auteurs ont néanmoins montré que le sous type mucineux avait un pronostic plus sombre que les sous types tubulaires et papillaires, et retrouvaient un impact pronostique de la classification OMS en analyse multivariée(31,32).

Le sous-type ACPC est celui qui a le plus été individualisé et a été montré dans de nombreuses études rétrospectives comme possédant des caractéristiques propres en termes d'épidémiologie, de mode de dissémination, de réponse à la chimiothérapie et de pronostic(21). Dans la dernière classification OMS, la définition des ACPC est « carcinome composé de cellules tumorales isolées ou formant de petits amas sans agencement glandulaire net », sans valeur seuil stricto sensu bien

que la plupart des pathologistes continuent à utiliser le seuil de 50% pour conclure à ce sous-type. Une étude récente par notre équipe a néanmoins montré que le pronostic des patients était altéré dès la présence d'un contingent à CPC (dès 1%)(20). De plus, une étude multicentrique a évalué le caractère pronostique de la classification de Vérone qui différencie les ACPC en fonction de la proportion de cellules en bague à chaton (>90%, 10-90%, <10%)(18) et suggère qu'un pourcentage élevé de cellules en bague à chaton est associé à un pronostic moins sévère. Le taux de survie à 5 ans était ainsi de 58% pour les patients avec un taux de SRC > 90%, il était de 39% dans le groupe avec SRC compris entre 10 et 90% et de 38% dans celui avec SRC<10%.(33)

Dans notre population, on notait la présence de cellules peu cohésives chez 34 patients sur la pièce opératoire soit 53%, un taux qui est légèrement supérieur à celui rapporté dans la littérature évalué à 30-50%(14,21). Cette différence peut s'expliquer par le fait que la littérature rapporte habituellement les patients classés selon l'OMS (contingent >50%) Parmi ces 34 patients, seuls 26 avaient une tumeur comportant des cellules peu cohésives sur la biopsie préopératoire. Il est intéressant de noter que la présence de CPC sur la biopsie, même présentes de façon minoritaire, amenait systématiquement à la présence de celles-ci sur l'histologie définitive donnant une forte valeur prédictive positive. Ceci nous encourage à poursuivre la description d'un contingent CPC quel que soit sa proportion sur les biopsies préopératoires. Néanmoins, chez 8 patients soit 24% des patients porteurs d'une tumeur contenant un contingent de cellules peu cohésives, celui-ci n'était pas visualisé en préopératoire. Un chiffre important représentant donc près d'un quart des patients non diagnostiqués sur biopsie alors qu'ils auraient pu être éligibles à un protocole de soins particulier. La Se des biopsies pour la détection des CPC peu cohésives est donc évaluée à 76% dans nos résultats, avec une VPN de 78%. De façon intéressante, le nombre de biopsie semble présenter un caractère primordial afin de diagnostiquer aussi souvent que possible la présence d'un contingent de CPC dans la tumeur dès l'endoscopie initiale et éviter une perte de chance pour le patient. Un nombre de biopsie supérieur ou égal à 8 permet d'augmenter significativement la Se et la Sp des biopsies à 92% et 95%, respectivement. A contrario ces taux sont de 67% et 60%, respectivement, si le nombre de biopsie est inférieur à 8.

Il est à noter que le typage histologique est intrinsèquement subjectif et qu'il existe un certain degré de variabilité inter-observateur. En effet, plusieurs études ont examiné la fiabilité inter-observateur des classifications histologique dans les cancers gastriques. Dans l'étude de Shibata et al(34), portant sur 92 adénocarcinomes gastriques examinés par 2 pathologistes et classés selon la classification de Lauren, le taux de concordance était de 77% . Palli et al ont classé 100 cancers gastriques par six pathologistes. Ils ont observé un accord dans 70 à 80 % des cas(35). Il semble donc exister une marge d'erreur dans le classement histologique des tumeurs même si la concordance globale dans la littérature est autour de 80%. Dans notre étude, toutes les lames histologiques nécessitant une relecture ont été examinées par le même pathologiste, afin d'éviter le biais inter-observateur. Dans l'étude de Palli et al, le taux de concordance pour une analyse répétée par le même pathologiste à 3 ans d'intervalle était de 95%(35). Avec l'utilisation de la classification de L'OMS, référant plus de sous catégories que celle de Lauren, ce taux de concordance entre pathologiste n'a pas été évalué, mais pourrait du fait de la multiplication des sous classes, être diminué.

Cette étude comporte des limites. Il s'agit d'une étude rétrospective et monocentrique. Un grand nombre de patients ont été exclus car les prélèvements préopératoires étaient réalisés extra-muros ou un traitement néoadjuvant a été prescrit.

Certaines lames d'anatomopathologie qui avaient été analysées sur site, ont nécessité une relecture car l'analyse initiale ne comprenait pas l'évaluation des différents contingents tumoraux en pourcentage. Cette relecture a été effectuée par le même pathologiste à l'institut de pathologie du CHU de Lille. Notre étude est également limitée par le degré d'hétérogénéité intra-tumorale inhérent aux adénocarcinomes gastriques, qui limite *de facto* la représentativité des biopsies. C'est aussi pour cette raison qu'un nombre important de biopsies est recommandé par la Société Française d'Endoscopie Digestive SFED : 6 à 8, de façon optimale au moins 8 biopsies.

Les biopsies et la qualité de celle-ci sont par ailleurs elles aussi, opérateur dépendants.

Les résultats de notre étude suggèrent l'absence de différence significative entre la répartition des sous types histologiques sur les biopsies préopératoires et l'histologie définitive parmi les patients n'ayant pas reçu de traitement néoadjuvant. Cette relative concordance nous incite à poursuivre cette pratique en anatomo-pathologie. Il serait intéressant de mener une autre étude comparant les données des biopsies et des pièces opératoires chez des patients ayant reçu un traitement néoadjuvant. Si une différence était mise en évidence, ceci suggérerait des de chimiosensibilités variables en fonction des sous-types présents (phénomène de sélection) et pourrait confirmer l'hypothèse de chimiorésistance de certains sous-type cellulaires et leur effet sur le pronostic.

Conclusion

L'analyse des biopsies endoscopiques initiales et le référencement précis des différents contingents cellulaires des adénocarcinomes gastriques est une méthode qui semble prédictive de l'histologie définitive tumorale. Les résultats restent à modérer compte tenu de la faiblesse de notre effectif.

Cependant, dans 40% des cas, l'intégralité des contingents d'adénocarcinome n'est pas identifiée sur la biopsie initiale. Dans la population présentant des cellules peu cohésives, 24% des patients n'étaient pas diagnostiqués en pré opératoire. Cette proportion qui diminuait à 8% lorsqu'au moins 8 biopsies étaient réalisées. Ceci souligne l'importance de réaliser un nombre suffisant de biopsies.

Il apparaît intéressant de poursuivre cette analyse histologique descriptive afin d'identifier dès la biopsie initiale les différents contingents cellulaires d'un adénocarcinome gastrique et notamment la présence de cellules peu cohésives, afin d'adapter la prise en charge thérapeutique.

Au vu de l'absence de différence significative entre l'histologie pré opératoire et l'histologie définitive chez les patients opérés d'un adénocarcinome gastrique sans traitement néo adjuvant, nous envisageons de mener une étude, chez les patients ayant reçu un traitement néo adjuvant, dans le but d'observer s'il existe ou non une évolution dissociée des différents contingents cellulaires d'adénocarcinome gastrique sous traitement néo adjuvant.

Références bibliographiques

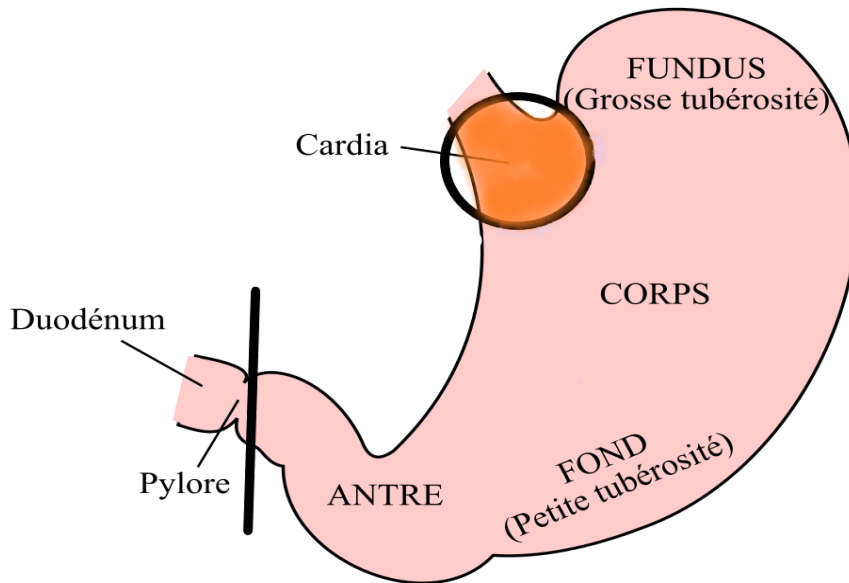
1. Anderson LA, Tavilla A, Brenner H, Luttmann S, Navarro C, Gavin AT, et al. Survival for oesophageal, stomach and small intestine cancers in Europe 1999-2007: Results from EURO CARE-5. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990. oct 2015;51(15):2144-57.
2. Cancer Genome Atlas Research Network. Comprehensive molecular characterization of gastric adenocarcinoma. *Nature*. 11 sept 2014;513(7517):202-9.
3. Étude à partir des registres des cancers du réseau Francim. Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018.
4. Rokkas T, Rokka A, Portincasa P. A systematic review and meta-analysis of the role of *Helicobacter pylori* eradication in preventing gastric cancer. *Ann Gastroenterol*. 2017;30(4):414-23.
5. Talley NJ. Is it time to screen and treat *H pylori* to prevent gastric cancer? *Lancet Lond Engl*. 2 août 2008;372(9636):350-2.
6. Zaanan A, Bouché O, Benhaim L, Buecher B, Chapelle N, Dubreuil O, et al. Gastric cancer: French intergroup clinical practice guidelines for diagnosis, treatments and follow-up (SNFGE, FFCF, GERCOR, UNICANCER, SFCD, SFED, SFRO). *Dig Liver Dis*. août 2018;50(8):768-79.
7. Lawson JD, Sicklick JK, Fanta PT. Gastric cancer. *Curr Probl Cancer*. juin 2011;35(3):97-127.
8. Wong SS, Kim K-M, Ting JC, Yu K, Fu J, Liu S, et al. Genomic landscape and genetic heterogeneity in gastric adenocarcinoma revealed by whole-genome sequencing. *Nat Commun*. 19 nov 2014;5:5477.
9. Lauren P. THE TWO HISTOLOGICAL MAIN TYPES OF GASTRIC CARCINOMA: DIFFUSE AND SO-CALLED INTESTINAL-TYPE CARCINOMA. AN ATTEMPT AT A HISTO-CLINICAL CLASSIFICATION. *Acta Pathol Microbiol Scand*. 1965;64:31-49.
10. Hu B, El Hajj N, Sittler S, Lammert N, Barnes R, Meloni-Ehrig A. Gastric cancer: Classification, histology and application of molecular pathology. *J Gastrointest Oncol*. sept 2012;3(3):251-61.
11. Jass JR, Sobin LH, Watanabe H. The World Health Organization's histologic classification of gastrointestinal tumors. A commentary on the second edition. *Cancer*. 15 nov 1990;66(10):2162-7.
12. Nagtegaal ID, Odze RD, Klimstra D, Paradis V, Rugge M, Schirmacher P, et al. The 2019 WHO classification of tumours of the digestive system. *Histopathology*.

- 2020;76(2):182-8.
13. Fléjou J-F. [WHO Classification of digestive tumors: the fourth edition]. *Ann Pathol.* nov 2011;31(5 Suppl):S27-31.
 14. Wu H, Rusiecki JA, Zhu K, Potter J, Devesa SS. Stomach carcinoma incidence patterns in the United States by histologic type and anatomic site. *Cancer Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol.* juill 2009;18(7):1945-52.
 15. Voron T, Romain B, Bergeat D, Véziant J, Gagnière J, Le Roy B, et al. Surgical management of gastric adenocarcinoma. Official expert recommendations delivered under the aegis of the French Association of Surgery (AFC). *J Visc Surg.* 6 mars 2020;
 16. Yasuda K, Adachi Y, Shiraishi N, Maeo S, Kitano S. Papillary adenocarcinoma of the stomach. *Gastric Cancer Off J Int Gastric Cancer Assoc Jpn Gastric Cancer Assoc.* 4 août 2000;3(1):33-8.
 17. Yang X-F, Yang L, Mao X-Y, Wu D-Y, Zhang S-M, Xin Y. Pathobiological behavior and molecular mechanism of signet ring cell carcinoma and mucinous adenocarcinoma of the stomach: a comparative study. *World J Gastroenterol.* 1 mars 2004;10(5):750-4.
 18. Mariette C, Carneiro F, Grabsch HI, van der Post RS, Allum W, de Manzoni G, et al. Consensus on the pathological definition and classification of poorly cohesive gastric carcinoma. *Gastric Cancer Off J Int Gastric Cancer Assoc Jpn Gastric Cancer Assoc.* 2019;22(1):1-9.
 19. Charalampakis N, Nogueras González GM, Elimova E, Wadhwa R, Shiozaki H, Shimodaira Y, 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(5):239-47.
 20. Renaud F. Any amount of poorly cohesive carcinoma (PCC) has a negative impact on survival in resected gastric adenocarcinoma (GA).
 21. Piessen G, Messenger M, Leteurtre E, Jean-Pierre T, Mariette C. Signet ring cell histology is an independent predictor of poor prognosis in gastric adenocarcinoma regardless of tumoral clinical presentation. *Ann Surg.* déc 2009;250(6):878-87.
 22. Messenger M, Lefevre JH, Pichot-Delahaye V, Souadka A, Piessen G, Mariette C, et al. The impact of perioperative chemotherapy on survival in patients with gastric signet ring cell adenocarcinoma: a multicenter comparative study. *Ann Surg.* nov 2011;254(5):684-93; discussion 693.
 23. Is preoperative chemotherapy followed by surgery the appropriate treatment for signet ring cell containing adenocarcinomas of the esophagogastric junction and stomach? - PubMed [Internet]. [cité 4 août 2020]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/ressources-electroniques.univ-lille.fr/24419755/>
 24. Piessen G, Amielh D, Messenger M, Vinatier E, Leteurtre E, Triboulet JP, et al. Is pretreatment endoscopic biopsy a good predictor of signet ring cell histology in gastric carcinoma? *World J Surg.* févr 2012;36(2):346-54.

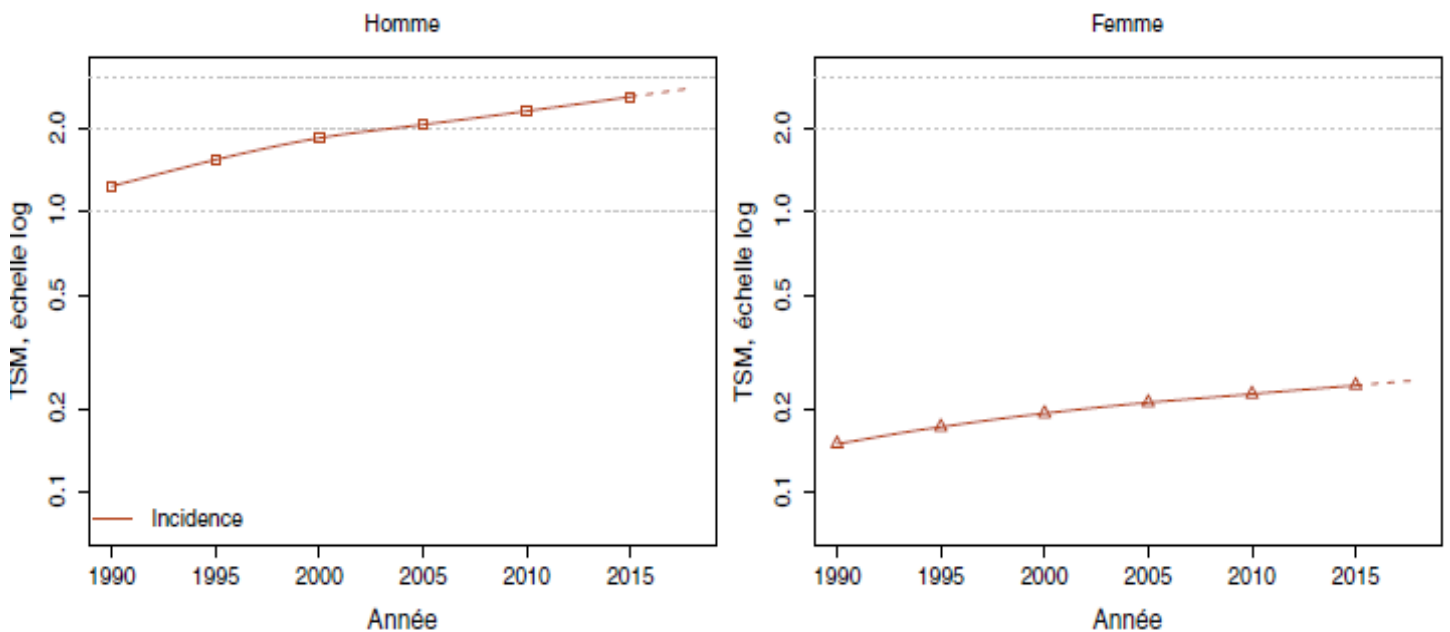
25. Eveno C. Adjuvant chemotherapy versus perioperative chemotherapy (CTx) for resectable gastric signet ring cell (SRC) gastric cancer: A multicenter, randomized phase II study (PRODIGE 19).
26. Hansson LE, Lindgren A, Nyrén O. Can endoscopic biopsy specimens be used for reliable Laurén classification of gastric cancer? *Scand J Gastroenterol*. juill 1996;31(7):711-5.
27. Jónasson L, Hallgrímsson J, Olafsdóttir G. Gastric carcinoma: correlation of diagnosis based on biopsies and resection specimens with reference to the Laurén classification. *APMIS Acta Pathol Microbiol Immunol Scand*. sept 1994;102(9):711-5.
28. Davessar K, Pezzullo JC, Kessimian N, Hale JH, Jauregui HO. Gastric adenocarcinoma: prognostic significance of several pathologic parameters and histologic classifications. *Hum Pathol*. mars 1990;21(3):325-32.
29. Amorosi A, Bianchi S, Buiatti E, Cipriani F, Palli D, Zampi G. Gastric cancer in a high-risk area in Italy. Histopathologic patterns according to Lauren's classification. *Cancer*. 15 nov 1988;62(10):2191-6.
30. Flucke U, Mönig SP, Baldus SE, Zirbes TK, Bollschweiler E, Thiele J, et al. Differences between biopsy- or specimen-related Laurén and World Health Organization classification in gastric cancer. *World J Surg*. févr 2002;26(2):137-40.
31. Zheng H, Zheng Y, Xia P, Xu X, Xing Y, Takahashi H, et al. The pathobiological behaviors and prognosis associated with Japanese gastric adenocarcinomas of pure WHO histological subtypes. *Histol Histopathol*. 2010;25(4):445-52.
32. Kawamura H, Kondo Y, Osawa S, Nisida Y, Okada K, Isizu H, et al. A clinicopathologic study of mucinous adenocarcinoma of the stomach. *Gastric Cancer Off J Int Gastric Cancer Assoc Jpn Gastric Cancer Assoc*. 2001;4(2):83-6.
33. Bencivenga M, Treppiedi E, Dal Cero M, Torroni L, Verlato G, Iglesias M, et al. The amount of signet ring cells is significantly associated with tumour stage and survival in gastric poorly cohesive tumours. *J Surg Oncol*. juin 2020;121(7):1084-9.
34. Shibata A, Longacre TA, Puligandla B, Parsonnet J, Habel LA. Histological Classification of Gastric Adenocarcinoma for Epidemiological Research: Concordance between Pathologists. *Cancer Epidemiol Prev Biomark*. 1 janv 2001;10(1):75-8.
35. Palli D, Bianchi S, Cipriani F, Duca P, Amorosi A, Avellini C, et al. Reproducibility of histologic classification of gastric cancer. *Br J Cancer*. mai 1991;63(5):765-8.
36. Référentiel «Estomac» [Internet]. [cité 6 sept 2020]. Disponible sur: <http://oncologik.fr/referentiels/rrc/estomac>

Annexes

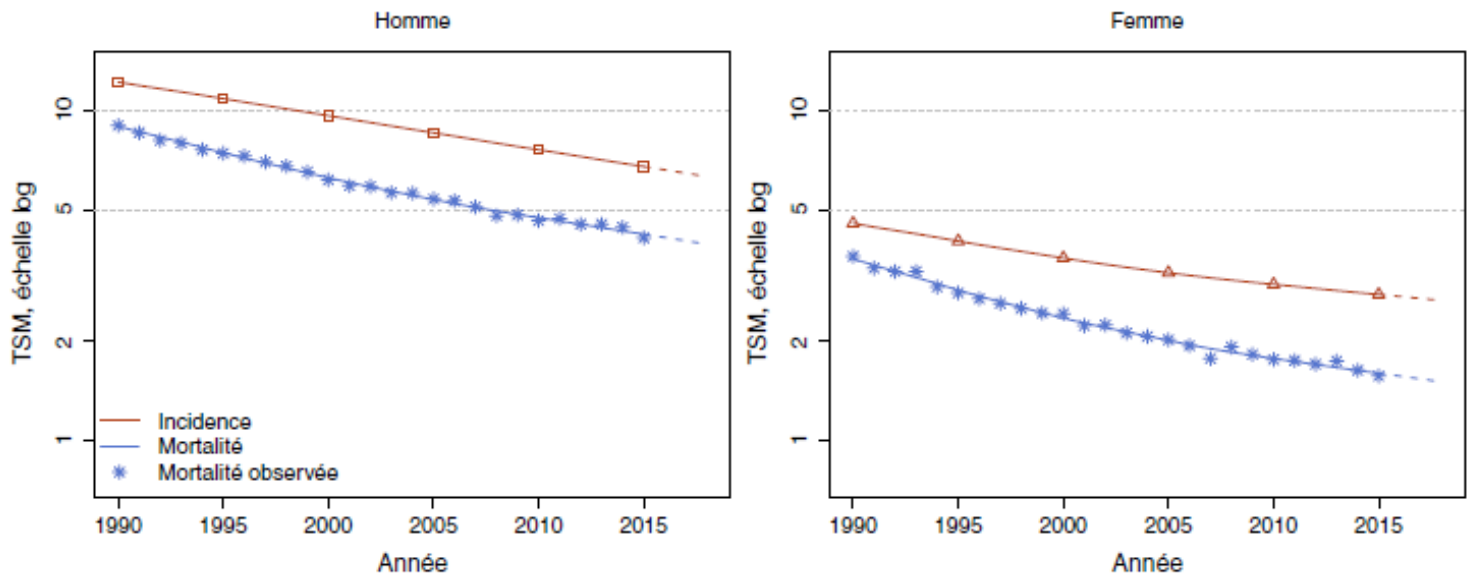
Annexe 1 : Anatomie de l'estomac et localisation tumorale



Annexe 2: Taux d'incidence en France selon l'année des adénocarcinomes du cardia(3)



Annexe 3 : Taux d'incidence et de mortalité en France selon l'année (taux standardisés monde TSM) Échelle logarithmique - Estomac(3)



Annexe 4 : Classification de Lauren(6,9)

Classification de Lauren

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

Annexe 5 : Classification OMS 5eme édition (2019)(6,12,13)

Benign epithelial tumours and precursors

8148/0	Glandular intraepithelial neoplasia, low grade
8148/2	Glandular intraepithelial neoplasia, high grade
8213/0*	Serrated dysplasia, low grade
8213/2*	Serrated dysplasia, high grade
	Intestinal-type dysplasia
	Foveolar-type (gastric-type) dysplasia
	Gastric pit/crypt dysplasia
8144/0*	Intestinal-type adenoma, low grade
8144/2*	Intestinal-type adenoma, high grade
	Sporadic intestinal-type gastric adenoma
	Syndromic intestinal-type gastric adenoma
8210/0*	Adenomatous polyp, low-grade dysplasia
8210/2*	Adenomatous polyp, high-grade dysplasia

Malignant epithelial tumours

8140/3	Adenocarcinoma NOS
8211/3	Tubular adenocarcinoma
8214/3	Parietal cell carcinoma
8255/3	Adenocarcinoma with mixed subtypes
8260/3	Papillary adenocarcinoma NOS
8265/3	Micropapillary carcinoma NOS
8430/3	Mucoepidermoid carcinoma
8480/3	Mucinous adenocarcinoma
8490/3	Signet-ring cell carcinoma
8490/3	Poorly cohesive carcinoma
8512/3	Medullary carcinoma with lymphoid stroma
8576/3	Hepatoid adenocarcinoma †
	Paneth cell carcinoma
8070/3	Squamous cell carcinoma NOS
8560/3	Adenosquamous carcinoma
8020/3	Carcinoma, undifferentiated, NOS
8014/3	Large cell carcinoma with rhabdoid phenotype
8022/3	Pleomorphic carcinoma
8033/3	Sarcomatoid carcinoma
8035/3	Carcinoma with osteoclast-like giant cells
8976/1*	Gastroblastoma
8240/3	Neuroendocrine tumour NOS
8240/3	Neuroendocrine tumour, grade 1
8249/3	Neuroendocrine tumour, grade 2
8249/3	Neuroendocrine tumour, grade 3
8153/3	Gastrinoma NOS
8156/3	Somatostatinoma NOS
8241/3	Enterochromaffin-cell carcinoid
8242/3	ECL-cell carcinoid, malignant
8246/3	Neuroendocrine carcinoma NOS
8013/3	Large cell neuroendocrine carcinoma
8041/3	Small cell neuroendocrine carcinoma
8154/3	Mixed neuroendocrine–non-neuroendocrine neoplasm (MiNEN)

Annexe 6 : classification TNM des cancers gastriques 8eme édition 2017(36)

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

- † La tumeur pénètre la muscularis propria avec extension aux ligaments gastro-colique ou gastro-hépatique ou au grand ou au petit épiploon sans perforation du péritoine viscéral couvrant ces structures. Dans ce cas, la tumeur est classée T3. S'il y a perforation du péritoine viscéral couvrant les ligaments gastriques ou l'épiploon, la tumeur est classée T4.
- † ^{2,0} et ^{2,1} Les structures adjacentes de l'estomac sont la rate, le côlon transverse, le foie, le diaphragme, le pancréas, la paroi abdominale, la surrenale, les reins, le grêle et le rétropéritoine.
- † ^{3,0} et ^{3,1} L'extension dans la paroi du duodénum ou de l'œsophage est classée selon la profondeur du plus grand envahissement dans n'importe lequel de ces sites, y compris l'estomac.

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

- L'envahissement des autres ganglions lymphatiques intra-abdominaux tels que rétro-pancréatiques, mésentériques et para-aortiques, est classé comme métastases à distance.
- † L'examen histologique d'une pièce opératoire de lymphadénectomie inclura habituellement 16 ganglions lymphatiques ou plus. Si les ganglions ne sont pas atteints, classer pN0 même si le nombre habituel de ganglions n'est pas atteint.

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

Annexe 7 : classification des tumeurs gastriques en stades(36)

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

AUTEUR : Nom : DUBREUIL

Prénom : GEORGES

Date de soutenance : 30 septembre 2020

Titre de la thèse : Evaluation du caractère prédictif de l'analyse histologique des biopsies initiales sur l'histologie définitive chez les patients porteurs d'un adénocarcinome gastrique

Thèse - Médecine - Lille 2020

Cadre de classement: Chirurgie viscérale et digestive, Anatomopathologie

DES + spécialité : Chirurgie générale, viscérale et digestive

Mots-clés : Adénocarcinome gastrique, biopsie, adénocarcinome a cellules peu cohésives, précision diagnostique

Résumé :

Contexte. Le cancer gastrique est au 5^e rang des décès par cancer. Il est majoritairement en lien avec l'adénocarcinome gastrique dont il existe deux classifications histologiques (OMS et Lauren). Il est fréquemment composé de plusieurs contingents tumoraux. L'adénocarcinome a cellules peu cohésives (ACPC) a des caractéristiques propres en termes d'épidémiologie, de progression tumorale, de réponse au traitement, de pronostic et nécessiteraient pour certains auteurs une approche thérapeutique différente personnalisée. Cependant en préopératoire, on ne dispose que de l'analyse anatomopathologique des biopsies à visée diagnostique dont la représentativité par rapport à la pièce opératoire est incertaine. A Lille nous réalisons une analyse détaillée des contingents tumoraux présents sur les biopsies initiales (BI) ainsi que sur la pièce opératoire (PO). Il n'y a pas d'étude évaluant l'intérêt de cette pratique. L'objectif était d'évaluer le caractère prédictif de l'analyse histologique des biopsies sur l'histologie définitive dans les adénocarcinomes œsogastriques.

Méthode. Etude rétrospective sur les patients opérés d'un adénocarcinome gastrique au CHU de Lille de janvier 2010 à décembre 2017, n'ayant pas reçu de traitement néoadjuvant. Les tumeurs étaient classées selon l'OMS. Une description précise en pourcentage de chaque contingent tumoral présent sur la BI et sur la PO était réalisé. Ces pourcentages étaient ensuite comparés à l'aide de tests de student appariés dans chaque sous type de contingents. La performance diagnostique des biopsies a été évaluée pour l'ACPC.

Résultats. Au total, 64 patients ont été inclus. L'analyse ne montrait pas de différence significative en termes de pourcentages des sous-types entre la BE et la PO. Néanmoins parmi 34 patients présentant un contingent à cellules peu cohésives sur la PO, 25% n'étaient pas identifiés en préopératoire. La sensibilité diagnostique des biopsies pour prédire l'ACPC était de 76% avec une précision diagnostique de 87,5%. Chez les patients avec plus de 8 biopsies analysées, la sensibilité pour prédire l'ACPC passait de 67% à 92%.

Conclusion. L'analyse des BI et la description précise des différents contingents tumoraux des adénocarcinomes gastriques est une méthode qui semble prédictive de l'histologie définitive tumorale. La précision diagnostique pour prédire l'ACPC atteint 87,5% avec une efficacité améliorée avec un nombre de biopsies >8.

Composition du Jury :

Président : Professeur Guillaume PIESSEN

Asseseurs : Professeure Clarisse EVENO, Docteur Julien BRANCHE, Docteur Anthony TURPIN, Docteur Florence RENAUD

Directeur de thèse : Docteur Florence RENAUD