

UNIVERSITÉ TOULOUSE III – PAUL SABATIER
FACULTÉS DE MÉDECINE

ANNÉE 2022

2022 TOU3 1631

THÈSE

POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE
MÉDECINE SPÉCIALISÉE CLINIQUE

Présentée et soutenue publiquement

par

Anne-Cécile BRUNAC

le 05 Octobre 2022

IMPACT DES SOUS-GROUPES MOLÉCULAIRES
D'ADÉNOCARCINOMES ŒSO-GASTRIQUES SUR LA RÉPONSE
PATHOLOGIQUE À UN TRAITEMENT NÉOADJUVANT

Directrice de thèse : Pr Janick Selves

JURY

Monsieur le Professeur Pierre BROUSSET	Président
Madame le Professeur Janick SELVES	Assesseur
Madame le Professeur Rosine GUIMBAUD	Assesseur
Monsieur le Professeur Nicolas CARRÈRE	Assesseur
Monsieur le Docteur Nadim FARÉS	Suppléant
Madame le Docteur Florence RENAUD	Membre Invité

FACULTE DE SANTE
Département Médecine Maieutique et Paramédicaux
Tableau des personnels HU de médecine
Mars 2022

Professeurs Honoraires

Doyen Honoraire	M. CHAP Hugues	Professeur Honoraire	M. GHISOLFI Jacques
Doyen Honoraire	M. GUIRAUD-CHAUMEIL Bernard	Professeur Honoraire	M. GLOCK Yves
Doyen Honoraire	M. LAZORTHES Yves	Professeur Honoraire	M. GOUZI Jean-Louis
Doyen Honoraire	M. PUEL Pierre	Professeur Honoraire	M. GRAND Alain
Doyen Honoraire	M. ROUGE Daniel	Professeur Honoraire	M. GUIRAUD CHAUMEIL Bernard
Doyen Honoraire	M. VINEL Jean-Pierre	Professeur Honoraire	M. HOFF Jean
Professeur Honoraire	M. ABBAL Michel	Professeur Honoraire	M. JOFFRE Francis
Professeur Honoraire	M. ADER Jean-Louis	Professeur Honoraire	M. LAGARRIGUE Jacques
Professeur Honoraire	M. ADOUE Daniel	Professeur Honoraire	M. LANG Thierry
Professeur Honoraire	M. ARBUS Louis	Professeur Honoraire	Mme LARENG Marie-Blanche
Professeur Honoraire	M. ARLET Philippe	Professeur Honoraire	M. LAURENT Guy
Professeur Honoraire	M. ARLET-SUAU Elisabeth	Professeur Honoraire	M. LAZORTHES Franck
Professeur Honoraire	M. ARNE Jean-Louis	Professeur Honoraire	M. LAZORTHES Yves
Professeur Honoraire	M. BARRET André	Professeur Honoraire	M. LEOPHONTE Paul
Professeur Honoraire	M. BARTHE Philippe	Professeur Honoraire	M. MAGNAVAL Jean-François
Professeur Honoraire	M. BAYARD Francis	Professeur Honoraire	M. MALECAZE François
Professeur Honoraire	M. BLANCHER Antoine	Professeur Honoraire	M. MANELFE Claude
Professeur Honoraire	M. BOCCALON Henri	Professeur Honoraire	M. MANSAT Michel
Professeur Honoraire	M. BONAFE Jean-Louis	Professeur Honoraire	M. MARCHOU Bruno
Professeur Honoraire	M. BONEU Bernard	Professeur Honoraire	M. MASSIP Patrice
Professeur Honoraire	M. BONNEVILLE Paul	Professeur Honoraire	Mme MARTY Nicole
Professeur Honoraire	M. BOUNHOURE Jean-Paul	Professeur Honoraire	M. MAZIERES Bernard
Professeur Honoraire	M. BOUTAULT Franck	Professeur Honoraire	M. MONROZIES Xavier
Professeur Honoraire Associé	M. BROS Bernard	Professeur Honoraire	M. MOSCOVICI Jacques
Professeur Honoraire	M. BUGAT Roland	Professeur Honoraire	M. MURAT
Professeur Honoraire	M. CAHUZAC Jean-Philippe	Professeur Honoraire associé	M. NICODEME Robert
Professeur Honoraire	M. CARATERO Claude	Professeur Honoraire	M. OLIVES Jean-Pierre
Professeur Honoraire	M. CARLES Pierre	Professeur Honoraire	M. PARINAUD Jean
Professeur Honoraire	M. CARON Philippe	Professeur Honoraire	M. PASCAL Jean-Pierre
Professeur Honoraire	M. CARRIERE Jean-Paul	Professeur Honoraire	M. PERRET Bertrand
Professeur Honoraire	M. CARTON Michel	Professeur Honoraire	M. PESSEY Jean-Jacques
Professeur Honoraire	M. CATHALA Bernard	Professeur Honoraire	M. PLANTE Pierre
Professeur Honoraire	M. CHABANON Gérard	Professeur Honoraire	M. PONTONNIER Georges
Professeur Honoraire	M. CHAMONTIN Bernard	Professeur Honoraire	M. POURRAT Jacques
Professeur Honoraire	M. CHAP Hugues	Professeur Honoraire	M. PRADERE Bernard
Professeur Honoraire	M. CHAVOIN Jean-Pierre	Professeur Honoraire	M. PRIS Jacques
Professeur Honoraire	M. CLANET Michel	Professeur Honoraire	Mme PUEL Jacqueline
Professeur Honoraire	M. CONTE Jean	Professeur Honoraire	M. PUEL Pierre
Professeur Honoraire	M. COSTAGLIOLA Michel	Professeur Honoraire	M. PUJOL Michel
Professeur Honoraire	M. COTONAT Jean	Professeur Honoraire	M. QUERLEU Denis
Professeur Honoraire	M. DABERNAT Henri	Professeur Honoraire	M. RAILHAC Jean-Jacques
Professeur Honoraire	M. DAHAN Marcel	Professeur Honoraire	M. REGIS Henri
Professeur Honoraire	M. DALOUS Antoine	Professeur Honoraire	M. REGNIER Claude
Professeur Honoraire	M. DALY-SCHVEITZER Nicolas	Professeur Honoraire	M. RÈME Jean-Michel
Professeur Honoraire	M. DAVID Jean-Frédéric	Professeur Honoraire	M. RISCHMANN Pascal
Professeur Honoraire	M. DELSOL Georges	Professeur Honoraire	M. RIVIERE Daniel
Professeur Honoraire	Mme DELISLE Marie-Bernadette	Professeur Honoraire	M. ROCHE Henri
Professeur Honoraire	Mme DIDIER Jacqueline	Professeur Honoraire	M. ROCHICCIOLI Pierre
Professeur Honoraire	M. DUCOS Jean	Professeur Honoraire	M. ROLLAND Michel
Professeur Honoraire	M. DUFFAUT Michel	Professeur Honoraire	M. ROQUES-LATRILLE Christian
Professeur Honoraire	M. DUPRE M.	Professeur Honoraire	M. RUMEAU Jean-Louis
Professeur Honoraire	M. DURAND Dominique	Professeur Honoraire	M. SALVADOR Michel
Professeur Honoraire associé	M. DUTAU Guy	Professeur Honoraire	M. SALVAYRE Robert
Professeur Honoraire	M. ESCHAPASSE Henri	Professeur Honoraire	M. SARRAMON Jean-Pierre
Professeur Honoraire	M. ESCOURROU Jean	Professeur Honoraire	M. SERRE Guy
Professeur Honoraire	M. ESQUERRE J.P.	Professeur Honoraire	M. SIMON Jacques
Professeur Honoraire	M. FABIÉ Michel	Professeur Honoraire	M. SUC Jean-Michel
Professeur Honoraire	M. FABRE Jean	Professeur Honoraire	M. THOUVENOT Jean-Paul
Professeur Honoraire	M. FOURNIAL Gérard	Professeur Honoraire	M. TREMOULET Michel
Professeur Honoraire	M. FOURNIE Bernard	Professeur Honoraire	M. VALDIGUIE Pierre
Professeur Honoraire	M. FOURTANIER Gilles	Professeur Honoraire	M. VAYSSE Philippe
Professeur Honoraire	M. FRAYSSÉ Bernard	Professeur Honoraire	M. VINEL Jean-Pierre
Professeur Honoraire	M. FREXINOS Jacques	Professeur Honoraire	M. VIRENQUE Christian
Professeur Honoraire	Mme GENESTAL Michèle	Professeur Honoraire	M. VOIGT Jean-Jacques
Professeur Honoraire	M. GERAUD Gilles		

Professeurs Émérites

Professeur ARLET Philippe
 Professeur BOUTAULT Franck
 Professeur CARON Philippe
 Professeur CHAMONTIN Bernard
 Professeur CHAP Hugues
 Professeur GRAND Alain
 Professeur LAGARRIGUE Jacques
 Professeur LAURENT Guy
 Professeur LAZORTHES Yves
 Professeur MAGNAVAL Jean-François
 Professeur MARCHOU Bruno
 Professeur PERRET Bertrand
 Professeur RISCHMANN Pascal
 Professeur RIVIERE Daniel
 Professeur ROUGE Daniel

FACULTE DE SANTE
Département Médecine Maieutique et Paramédicaux

P.U. - P.H.
Classe Exceptionnelle et 1ère classe

M. ACAR Philippe	Pédiatrie	Mme LAMANT Laurence (C.E)	Anatomie Pathologique
M. ACCADBLED Franck (C.E)	Chirurgie Infantile	M. LANGIN Dominique (C.E)	Nutrition
M. ALRIC Laurent (C.E)	Médecine Interne	Mme LAPRIE Anne	Radiothérapie
M. AMAR Jacques	Thérapeutique	M. LARRUE Vincent	Neurologie
Mme ANDRIEU Sandrine	Epidémiologie, Santé publique	M. LAUQUE Dominique (C.E)	Médecine d'Urgence
M. ARBUS Christophe	Psychiatrie	M. LAUWERS Frédéric	Chirurgie maxillo-faciale
M. ARNAL Jean-François (C.E)	Physiologie	M. LEOBON Bertrand	Chirurgie Thoracique et Cardio-vasculaire
M. ATTAL Michel (C.E)	Hématologie	M. LEVADE Thierry (C.E)	Biochimie
M. AVET-LOISEAU Hervé	Hématologie, transfusion	M. LIBLAU Roland (C.E)	Immunologie
M. BERRY Antoine	Parasitologie	M. MALAUAUD Bernard	Urologie
Mme BERRY Isabelle (C.E)	Biophysique	M. MANSAT Pierre	Chirurgie Orthopédique
M. BIRMES Philippe	Psychiatrie	M. MARQUE Philippe (C.E)	Médecine Physique et Réadaptation
M. BONNEVILLE Fabrice	Radiologie	M. MAS Emmanuel	Pédiatrie
M. BOSSAVY Jean-Pierre (C.E)	Chirurgie Vasculaire	M. MAURY Jean-Philippe (C.E)	Cardiologie
M. BRASSAT David	Neurologie	Mme MAZEREEUW Juliette	Dermatologie
M. BROUCHET Laurent	Chirurgie thoracique et cardio-vascul	M. MAZIERES Julien (C.E)	Pneumologie
M. BROUSSET Pierre (C.E)	Anatomie pathologique	M. MINVILLE Vincent	Anesthésiologie Réanimation
M. BUJAN Louis (C.E)	Urologie-Andrologie	M. MOLINIER Laurent (C.E)	Epidémiologie, Santé Publique
Mme BURA-RIVIERE Alessandra (C.E)	Médecine Vasculaire	M. MONTASTRUC Jean-Louis (C.E)	Pharmacologie
M. BUREAU Christophe	Hépto-Gastro-Entérologie	Mme MOYAL Elisabeth (C.E)	Cancérologie
M. BUSCAIL Louis (C.E)	Hépto-Gastro-Entérologie	M. MUSCARI Fabrice	Chirurgie Digestive
M. CALVAS Patrick (C.E)	Génétique	Mme NOURHASHEMI Fatemeh (C.E)	Gériatrie
M. CANTAGREL Alain (C.E)	Rhumatologie	M. OLIVOT Jean-Marc	Neurologie
M. CARRERE Nicolas	Chirurgie Générale	M. OSWALD Eric (C.E)	Bactériologie-Virologie
M. CARRIE Didier (C.E)	Cardiologie	M. PARIENTE Jérémie	Neurologie
M. CHAIX Yves	Pédiatrie	M. PAUL Carle (C.E)	Dermatologie
Mme CHARPENTIER Sandrine	Médecine d'urgence	M. PAYOUX Pierre (C.E)	Biophysique
M. CHAUFOUR Xavier	Chirurgie Vasculaire	M. PAYRASTRE Bernard (C.E)	Hématologie
M. CHAUVEAU Dominique	Néphrologie	M. PERON Jean-Marie (C.E)	Hépto-Gastro-Entérologie
M. CHAYNES Patrick	Anatomie	M. RASCOL Olivier (C.E)	Pharmacologie
M. CHIRON Philippe (C.E)	Chir. Orthopédique et Traumatologie	Mme RAUZY Odile	Médecine Interne
M. CHOLLET François (C.E)	Neurologie	M. RAYNAUD Jean-Philippe (C.E)	Psychiatrie Infantile
M. CONSTANTIN Arnaud	Rhumatologie	M. RECHER Christian (C.E)	Hématologie
M. COURBON Frédéric	Biophysique	M. RITZ Patrick (C.E)	Nutrition
Mme COURTADE SAIDI Monique (C.E)	Histologie Embryologie	M. ROLLAND Yves (C.E)	Gériatrie
M. DAMBRIN Camille	Chir. Thoracique et Cardiovasculaire	M. RONCALLI Jérôme	Cardiologie
M. DE BOISSEZON Xavier	Médecine Physique et Réadapt Fonct.	M. ROUGE Daniel (C.E)	Médecine Légale
M. DEGUINE Olivier (C.E)	Oto-rhino-laryngologie	M. ROUSSEAU Hervé (C.E)	Radiologie
M. DELABESSE Eric	Hématologie	M. ROUX Franck-Emmanuel	Neurochirurgie
M. DELOBEL Pierre	Maladies Infectieuses	M. SAILLER Laurent (C.E)	Médecine Interne
M. DELORD Jean-Pierre (C.E)	Cancérologie	M. SALES DE GAUZY Jérôme (C.E)	Chirurgie Infantile
M. DIDIER Alain (C.E)	Pneumologie	M. SALLES Jean-Pierre (C.E)	Pédiatrie
M. DUCOMMUN Bernard	Cancérologie	M. SANS Nicolas	Radiologie
Mme DULY-BOUHANICK Béatrice (C.E)	Thérapeutique	M. SCHMITT Laurent (C.E)	Psychiatrie
M. ELBAZ Meyer	Cardiologie	Mme SELVES Janick (C.E)	Anatomie et cytologie pathologiques
M. FERRIERES Jean (C.E)	Epidémiologie, Santé Publique	M. SENARD Jean-Michel (C.E)	Pharmacologie
M. FOURCADE Olivier	Anesthésiologie	M. SERRANO Elie (C.E)	Oto-rhino-laryngologie
M. FOURNIÉ Pierre	Ophthalmologie	M. SIZUN Jacques (C.E)	Pédiatrie
M. GALINIER Michel (C.E)	Cardiologie	M. SOL Jean-Christophe	Neurochirurgie
M. GAME Xavier	Urologie	Mme SOTO-MARTIN Maria-Eugénia	Gériatrie et biologie du vieillissement
Mme GARDETTE Virginie	Epidémiologie, Santé publique	M. SOULAT Jean-Marc	Médecine du Travail
M. GEERAERTS Thomas	Anesthésiologie et réanimation	M. SOULIE Michel (C.E)	Urologie
Mme GOMEZ-BROUCHET Anne-Muriel	Anatomie Pathologique	M. SUC Bertrand	Chirurgie Digestive
M. GOURDY Pierre (C.E)	Endocrinologie	Mme TAUBER Marie-Thérèse (C.E)	Pédiatrie
M. GROLLEAU RAOUX Jean-Louis (C.E)	Chirurgie plastique	M. TELMON Norbert (C.E)	Médecine Légale
Mme GUIMBAUD Rosine	Cancérologie	Mme TREMOLLIERES Florence	Biologie du développement
Mme HANAIRE Hélène (C.E)	Endocrinologie	Mme URO-COSTE Emmanuelle (C.E)	Anatomie Pathologique
M. HUYGHE Eric	Urologie	M. VAYSSIERE Christophe (C.E)	Gynécologie Obstétrique
M. IZOPET Jacques (C.E)	Bactériologie-Virologie	M. VELLAS Bruno (C.E)	Gériatrie
M. KAMAR Nassim (C.E)	Néphrologie	M. VERGEZ Sébastien	Oto-rhino-laryngologie

P.U. Médecine générale

M. OUSTRIC Stéphane (C.E)

FACULTE DE SANTE
Département Médecine Maieutique et Paramédicaux

P.U. - P.H. 2ème classe	Professeurs Associés
M. ABBO Olivier	Chirurgie infantile
M. AUSSEIL Jérôme	Biochimie et biologie moléculaire
Mme BONGARD Vanina	Epidémiologie, Santé publique
M. BONNEVILLE Nicolas	Chirurgie orthopédique et traumatologique
M. BOUNES Vincent	Médecine d'urgence
Mme BOURNET Barbara	Gastro-entérologie
Mme CASPER Charlotte	Pédiatrie
M. CAVIGNAC Etienne	Chirurgie orthopédique et traumatologie
M. CHAPUT Benoît	Chirurgie plastique
M. COGNARD Christophe	Radiologie
Mme CORRE Jill	Hématologie
Mme DALENC Florence	Cancérologie
M. DE BONNECAZE Guillaume	Anatomie
M. DECRAMER Stéphane	Pédiatrie
M. EDOUARD Thomas	Pédiatrie
M. FAGUER Stanislas	Néphrologie
Mme FARUCH BILFELD Marie	Radiologie et imagerie médicale
M. FRANCHITTO Nicolas	Addictologie
M. GARRIDO-STÓWHAS Ignacio	Chirurgie Plastique
M. GUIBERT Nicolas	Pneumologie
M. GUILLEMINAULT Laurent	Pneumologie
M. HERIN Fabrice	Médecine et santé au travail
M. LAIREZ Olivier	Biophysique et médecine nucléaire
M. LAROCHE Michel	Rhumatologie
Mme LAURENT Camille	Anatomie Pathologique
M. LE CAIGNEC Cédric	Génétique
M. LEANDRI Roger	Biologie du dével. et de la reproduction
M. LOPEZ Raphael	Anatomie
M. MARCHEIX Bertrand	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
M. MARTIN-BLONDEL Guillaume	Maladies infectieuses, maladies tropicales
Mme MARTINEZ Alejandra	Gynécologie
M. MARX Mathieu	Oto-rhino-laryngologie
M. MEYER Nicolas	Dermatologie
M. PAGES Jean-Christophe	Biologie cellulaire
Mme PASQUET Marlène	Pédiatrie
M. PORTIER Guillaume	Chirurgie Digestive
M. PUGNET Grégory	Médecine interne
M. REINA Nicolas	Chirurgie orthopédique et traumatologique
M. RENAUDINEAU Yves	Immunologie
Mme RUYSEN-WITRAND Adeline	Rhumatologie
Mme SAVAGNER Frédérique	Biochimie et biologie moléculaire
M. SAVALL Frédéric	Médecine légale
M. SILVA SIFONTES Stein	Réanimation
M. SOLER Vincent	Ophthalmologie
Mme SOMMET Agnès	Pharmacologie
M. TACK Ivan	Physiologie
Mme VAYSSE Charlotte	Cancérologie
Mme VEZZOSI Delphine	Endocrinologie
M. YRONDI Antoine	Psychiatrie
M. YSEBAERT Loic	Hématologie
P.U. Médecine générale	Professeur Associé de Médecine Générale
M. MESTHÉ Pierre	M. ABITTEBOUL Yves
Mme ROUGE-BUGAT Marie-Eve	Mme BOURGEOIS Odile
	M. BOYER Pierre
	M. CHICOLAA Bruno
	Mme IRI-DELAHAYE Motoko
	M. PIPONNIER David
	M. POUTRAIN Jean-Christophe
	M. STILLMUNKES André
	Professeur Associé de Bactériologie-Hygiène
	Mme MALVAUD Sandra

FACULTE DE SANTE
Département Médecine Maieutique et Paramédicaux

MCU - PH

Mme ABRAVANEL Florence	Bactériologie Virologie Hygiène	Mme GENNERO Isabelle	Biochimie
M. APOIL Pol Andre	Immunologie	Mme GENOUX Annelise	Biochimie et biologie moléculaire
Mme ARNAUD Catherine	Epidémiologie	Mme GRARE Marion	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme AUSSEIL-TRUDEL Stéphanie	Biochimie	M. GUERBY Paul	Gynécologie-Obstétrique
Mme BASSET Céline	Cytologie et histologie	Mme GUILBEAU-FRUGIER Céline	Anatomie Pathologique
Mme BELLIERES-FABRE Julie	Néphrologie	Mme GUYONNET Sophie	Nutrition
Mme BERTOLI Sarah	Hématologie, transfusion	M. HAMDJ Safouane	Biochimie
M. BIETH Eric	Génétique	Mme HITZEL Anne	Biophysique
Mme BREHIN Camille	Pneumologie	Mme INGUENEAU Cécile	Biochimie
M. BUSCAIL Etienne	Chirurgie viscérale et digestive	M. IRIART Xavier	Parasitologie et mycologie
Mme CAMARE Caroline	Biochimie et biologie moléculaire	Mme JONCA Nathalie	Biologie cellulaire
M. CMBUS Jean-Pierre	Hématologie	M. KIRZIN Sylvain	Chirurgie générale
Mme CANTERO Anne-Valérie	Biochimie	Mme LAPEYRE-MESTRE Maryse	Pharmacologie
Mme CARFAGNA Luana	Pédiatrie	M. LEPAGE Benoit	Biostatistiques et Informatique médicale
Mme CASPAR BAUGUIL Sylvie	Nutrition	M. LHERMUSIER Thibault	Cardiologie
Mme CASSAGNE Myriam	Ophthalmologie	M. LHOMME Sébastien	Bactériologie-virologie
Mme CASSAING Sophie	Parasitologie	Mme MASSIP Clémence	Bactériologie-virologie
Mme CASSOL Emmanuelle	Biophysique	Mme MAUPAS SCHWALM Françoise	Biochimie
Mme CHANTALAT Elodie	Anatomie	Mme MONTASTIER Emilie	Nutrition
M. CHASSAING Nicolas	Génétique	M. MONTASTRUC François	Pharmacologie
M. CLAVEL Cyril	Biologie Cellulaire	Mme MOREAU Jessika	Biologie du dév. Et de la reproduction
Mme COLOMBAT Magali	Anatomie et cytologie pathologiques	Mme MOREAU Marion	Physiologie
M. CONGY Nicolas	Immunologie	M. MOULIS Guillaume	Médecine interne
Mme COURBON Christine	Pharmacologie	Mme NASR Nathalie	Neurologie
M. CUROT Jonathan	Neurologie	Mme NOGUEIRA M.L.	Biologie Cellulaire
Mme DAMASE Christine	Pharmacologie	Mme PERROT Aurore	Hématologie
Mme DE GLISEZENSKY Isabelle	Physiologie	M. PILLARD Fabien	Physiologie
M. DEDOIT Fabrice	Médecine Légale	Mme PLAISANCIE Julie	Génétique
M. DEGBOE Yannick	Rhumatologie	Mme PUISSANT Bénédicte	Immunologie
M. DELMAS Clément	Cardiologie	Mme QUELVEN Isabelle	Biophysique et médecine nucléaire
M. DELPLA Pierre-André	Médecine Légale	Mme RAYMOND Stéphanie	Bactériologie Virologie Hygiène
M. DESPAS Fabien	Pharmacologie	M. REVET Alexis	Pédo-psychiatrie
M. DUBOIS Damien	Bactériologie Virologie Hygiène	M. RIMALHO Jacques	Anatomie et Chirurgie Générale
Mme ESQUIROL Yolande	Médecine du travail	Mme SABOURDY Frédérique	Biochimie
Mme EVRARD Solène	Histologie, embryologie et cytologie	Mme SAUNE Karine	Bactériologie Virologie
Mme FILLAUX Judith	Parasitologie	Mme SIEGFRIED Aurore	Anatomie et cytologie pathologiques
Mme FLOCH Pauline	Bactériologie-Virologie	M. TAFANI Jean-André	Biophysique
Mme GALINIER Anne	Nutrition	M. TREINER Emmanuel	Immunologie
Mme GALLINI Adeline	Epidémiologie	Mme VALLET Marion	Physiologie
M. GANTET Pierre	Biophysique	M. VERGEZ François	Hématologie
M. GASQ David	Physiologie	Mme VIJA Lavinia	Biophysique et médecine nucléaire
M. GATIMEL Nicolas	Médecine de la reproduction		

M.C.U. Médecine générale

M. BISMUTH Michel
M. BRILLAC Thierry
Mme DUPOUY Julie
M. ESCOURROU Emile

Maîtres de Conférence Associés

M.C.A. Médecine Générale

M. BIREBENT Jordan
Mme BOUSSIER Nathalie
Mme FREYENS Anne
Mme LATROUS Léila
Mme PUECH Marielle

REMERCIEMENTS

Au Président du jury, Monsieur le Professeur Pierre BROUSSET,

Vous me faites l'honneur de présider ce jury de thèse, je vous en suis très reconnaissante. J'ai un profond respect pour votre dévouement pour le service, l'enseignement et la recherche et pour tout votre savoir. Merci de m'avoir fait découvrir cette merveilleuse spécialité qu'est l'anatomopathologie, de m'offrir toutes ces opportunités et de m'accorder votre confiance pour les années à venir, c'est un honneur. Soyez assuré du respect et de l'admiration que je vous porte depuis de nombreuses années.

À ma directrice de thèse, Madame le Professeur Janick SELVES,

Je suis heureuse et honorée que vous m'ayez fait confiance pour ce travail (parfois « compliqué » comme on a pu le voir) mais aussi pour tous les autres. Merci pour votre disponibilité, votre pédagogie et votre gentillesse. Merci de m'offrir tant d'opportunités, je ne saurais vous exprimer à quel point je suis reconnaissante. J'espère continuer à apprendre énormément de choses à vos côtés et être à la hauteur pour la suite. Soyez assurée de mon plus grand respect.

Aux membres du jury,

À Madame le Professeur Rosine GUIMBAUD,

Je vous remercie d'apporter votre expertise clinique en siégeant dans ce jury de thèse, c'est un honneur. Merci pour vos conseils et votre bienveillance, j'espère continuer à travailler avec vous pendant encore longtemps. Soyez assurée de ma reconnaissance et de mon plus grand respect.

À Monsieur le Professeur Nicolas CARRERE,

Je vous remercie d'avoir accepté de siéger à ce jury de thèse. Merci d'avoir accepté de nous aider pour la réalisation de ce travail et de nous avoir fait bénéficier de votre expertise. Soyez assuré de ma reconnaissance et de tout mon respect.

À Monsieur le Docteur Nadim FARÉS,

Un très grand merci d'avoir accepté de siéger à ce jury de thèse et surtout pour ta gentillesse, ta disponibilité et tes conseils. J'admire ton optimisme, ta motivation, ta bonne humeur permanente et ton expertise dans tant de domaines. J'espère continuer à travailler longtemps avec toi, pour ACABI ou autres. Sois assuré de ma plus sincère gratitude et de mon plus profond respect.

À Madame le Docteur Florence RENAUD,

Je suis honorée que vous ayez accepté de faire le déplacement jusqu'à Toulouse pour faire partie de mon jury de thèse. Merci de nous partager votre savoir et votre bienveillance. Soyez assurée du respect que je vous porte.

Aux personnes qui ont contribué à la réalisation de ce travail.

À toute l'équipe du **Centre de Ressources Biologiques (Pr Anne Gomez-Marcard, Sophie, Lisa, Christelle, Falek, Céline, ...)** pour la réalisation des TMAs et des très nombreuses lames blanches, toujours avec une efficacité et une bonne humeur incontestables.

À l'équipe recherche du **laboratoire d'Anatomie et Cytologie Pathologiques de l'IUCT, les ingénieurs et techniciennes (Nathalie, Stéphanie, Annie)** pour tous les immunomarquages et hybridations in situ en temps record.

Au **Docteur Guillaume Péré** et au **Professeur Nicolas Carrère**, pour leur aide précieuse pour les données cliniques.

À **Frédéric Balen**, pour son expertise statistique et sa disponibilité, toujours dans la bonne humeur et entourés de petits chats, merci !

À toutes les personnes avec qui j'ai la chance de travailler, merci pour tout.

À celles qui sont devenues plus que des collègues : **Anna**, sans toi cet internat n'aurait vraiment pas été pareil, merci d'être une si bonne amie, d'être si drôle et si présente, rien ne vaut nos discussions Deliciously Ella / insta / mode / vélo / vie, tu es merveilleuse. **Aurore**, tout chez toi m'impressionne, ta gentillesse, ta dévotion pour les autres, tes connaissances, ta motivation et ta douceur. Je vous souhaite à toi, chaton et la poupette une vie merveilleuse. **Charlotte S**, tu m'as rassurée et guidée quand j'en avais le plus besoin, je t'admire sur de nombreux points, tu es un exemple pour moi. Je vous souhaite à toi, Julien et votre petit bout à venir le meilleur. **Lisa K**, tu es si cool et si merveilleuse, j'espère qu'un jour tu verras à quel point. Nos pauses thé me manquent et tu me manques mais je suis sûre que tu vas être si bien à Pau ! Je vous souhaite à toi et Florent plein de bonheur. **Justine**, le soleil de l'anapath, Perpi a de la chance de t'avoir, Tu as choisi une vie qui te va si bien, pleine de douceur et de joie ! je vous souhaite à toi et à toute ta petite famille le plus de bonheur. **Virginie**, si forte pour ceux qu'elle aime, j'ai la chance d'avoir pu découvrir une partie de qui tu es et je t'en remercie. Ta sensibilité et ta dévotion font de toi une personne si belle, merci d'avoir toujours été là quand j'en avais besoin. Je vous souhaite tellement de réussite et de bonheur pour la suite mais au fond je n'en doute pas une seule seconde. Je vous aime.

À mes chers co-internes, passés et présents, une grande partie déjà chefs : **Mathou**, mon binôme, plein de bonheur pour la suite, la **team DJ Vincent** (merci pour ces derniers mois, tu es si cool) et **Marine**, et tous les autres **Seb, Quentin, Alix, Claire, Cécile, Gabrielle, Margot, Guillaume, Pauline, Marine, Jessie, Pierre, Axelle, Ronan, Marie F, Simon, Thomas, Mariam, Marie D**, vous avez rendu cet internat magique, merci.

Aux « assistantes », merci pour tout ce que vous m'avez appris, toujours dans la bonne humeur, je vous souhaite le meilleur : **Sarah, Julie, Gwendoline, Oriane, Laure, Charlotte D**.

À tous les médecins du service d'Anatomopathologie de l'IUC, je vous remercie pour votre enseignement, je suis extrêmement chanceuse d'avoir pu apprendre à vos côtés : **Marie, Laurence, Nada, Anne, Jacqueline, Béatrice, Camille L, Éliane, Véronique, Raphaëlle, Magali, Audrey, Claire, Sophie, Guillaume, Emmanuelle, Isabelle, Céline, Monique, Dominique, Solène**. Mention spéciale pour **Camille Franchet** pour sa bienveillance à toute épreuve, **Emilie Tournier** pour sa bonne humeur contagieuse et **Philippe Rochaix**, qui m'a convaincue dans mon choix de faire anapath quand j'étais externe en prenant le temps de discuter avec moi et de me montrer plein de choses géniales, je vous remercie.

À toutes les techniciennes, techniciens, ingénieurs, secrétaires, cadres, ARC, chefs de projet, sans qui le service ne pourrait pas tourner, merci pour tout.

À tous les inter-CHU et hors filières qui ont croisé ma route, merci pour tout : **Emily** (merci pour ta disponibilité, ta patience incroyable et ton optimisme, vivement les soirées rock !), **Vincent** (tu as rendu mon année de M2 vraiment top, merci), **Marion J** (j'espère qu'on va continuer très longtemps à travailler ensemble !), **Lucie** et **Émilie** (le duo de choc depuis toutes ces années), **Jérémie** (j'ai adoré ces quelques mois avec toutes tes blagues !), **Léopoldine, Mathilde, Marion L, Maxence, Charlotte C, Ifad, Samy, Oli, Elise, Timila, Jacques** et tous les autres, c'est un plaisir d'avoir travaillé avec vous.

À l'équipe 19 du CRCT : Merci **Fred Chibon** pour ton accueil, ta gentillesse et toutes les opportunités, j'espère continuer longtemps à travailler avec toi ! Merci **Gaëlle, Ariadna, Joanna**, et tout le reste de l'équipe, vous êtes géniaux et j'ai beaucoup de chance d'avoir été à vos côtés quotidiennement pendant presque un an.

À l'équipe de **Tarbes**, merci pour votre accueil pendant ces six mois.

À mes amis, je vous aime.

À **Margot**, là depuis le premier jour de la pré-rentree de la P1, rapprochées par notre amour de la nourriture et de Harry Potter, une des plus belles personnes que j'ai dans ma vie. Et à **Nichlas**, (ton) le danois le plus cool que j'ai jamais rencontré, je vous souhaite beaucoup de bonheur.

À **Mélou**, la plus cool et la plus belle des perpignanaises / marocaines / américaine, tu es un soleil et une inspiration constante. Merci de toujours m'accueillir quand je viens à Paris, merci de me faire toujours rire et d'être là dans les moments les plus difficiles. Et à **Robin**, tu es incroyable, merci pour ta bonne humeur constante, je vous souhaite beaucoup de bonheur.

À **Ségo**, on s'est rapprochées un peu par hasard au cours d'une soirée puis de (longues) sessions courses (qui se sont vite arrêtées) mais j'ai gagné une amie en or. Merci d'être qui tu es, une pé-pi-te, merci de faire partie de ma vie c'est une chance inouïe.

À **Jean**, tu as été un pilier quand j'en ai eu le plus besoin, merci pour ton soutien et ta présence, je n'en serai pas là aujourd'hui sans toi. Tu es un ami en or et je ne saurais te dire à quel point je te suis reconnaissante. Je vous souhaite à toi, Ségo et Noé le plus de bonheur possible pour la suite, vous le méritez tellement.

À **Dorian**, ma force tranquille, je me tourne vers toi dès que j'ai besoin d'un conseil, de réassurance, de rire et tu es toujours là, merci. Le jour où tu te verras avec nos yeux tu te rendras compte à quel point tu es exceptionnel.

À **Julie**, tu es une découverte incroyable de ces dernières années et je m'estime très chanceuse d'avoir appris à te connaître. Vivement le mariage d'automne, je vous souhaite plein de bonheur !

À **Antoine**, tu es un exemple de détermination, j'admire le dévouement que tu mets dans tout ce que tu entreprends, tu es une inspiration au quotidien. Merci d'être mon ami.

À **Flavie**, tu es une personne rare et pleine de qualités, un vrai soleil. J'admire ta détermination et ta présence, je suis ravie de t'avoir découverte.

À **Camille, Estela et Louise**. Vous avez débarqué dans ma vie un peu par hasard et je mesure la chance que j'ai de vous avoir parmi mes amies. Vous êtes exceptionnelles.

À **Lisa C**, mon petit chat, tu fais partie de ces personnes qu'on rencontre et pour lesquelles on se dit « elle, elle va être mon amie pour la vie » dès la première minute où on te rencontre, quel bonheur que ça se soit réalisé.

À **Hélène et Danielle**, les meilleures pour Nico, il a bien raison, vous êtes exceptionnelles. Merci pour ces moments partagés, j'espère qu'il y en aura encore plein d'autres.

À **Jask et Guilhem**, merci pour ces incroyables années de FAC ensemble, toutes ces merveilleuses soirées, tous ces rires et conversations, vous êtes géniaux.

Aux amis de la Fac, qui ont rendu ces années si belles : **Isa et Ben, Yoann (et Giovanni), Julien (et Romain), Laura et tous les autres**.

À ces merveilleuses personnes que j'ai la chance de compter parmi mes amis : **Guillaume**, le meilleur cuisinier, partenaire de rock et de séries, **Leïla et Jeb**, la gauche, la VRAIE gauche, **Bastien**, les meilleures histoires, **Constance**, la force et la douceur, **Fred**, le petit chat, **Aymeric**, les meilleures blagues randos et **Virgile**, si doué pour me rassurer.

À ma famille, vous m'inspirez continuellement, je vous aime plus que tout.

À ma **maman**, la meilleure du monde en toute objectivité, mon modèle, ma meilleure amie. Sans toi, ton amour, ton soutien sans faille, ton optimisme, ta douceur, ta dévotion, ta capacité à te battre pour ceux que tu aimes, ta sensibilité, ta rigueur et toutes tes petites manies, je ne serais pas là aujourd'hui. Merci d'avoir tout fait pour que ma vie soit aussi belle, j'espère te rendre la pareille. Je t'aime.

À mon **papa**, merci pour ta force tranquille et ton amour, je t'aime.

À mon **beau-papa**, merci d'être toujours là. Je t'aime.

À mes **frères de cœur Maxime, Mikaël et Kevin**, qui ont débarqué dans ma vie pour le meilleur. Mika, où que tu sois, tu ne nous as jamais vraiment quittés. Tu nous inspires à toujours faire au mieux pour que tu sois fier de nous comme nous sommes fiers de toi et de ce que tu as accompli. Je vous aime.

À **Josy**, merci pour cette belle relation que nous avons construite malgré les circonstances pas toujours faciles. Je t'aime.

À mes grands-parents qui veillent de là-haut. À **Beatriz, Antonio, Georgette et André** merci pour ce bel exemple que vous nous avez donné, si nous en sommes là aujourd'hui c'est grâce à tous vos sacrifices.

À **toute ma famille au sens large**, ce joyeux bazar recomposé, merci pour tout, j'ai de la chance de tous vous avoir.

À **ma belle-famille, Hélène, Claire, Alain, Maryse, Josette, Christian, Josette, Edmond**, tous les **Delmas** et les **Arduin**. Je mesure la chance que j'ai d'avoir intégré vos familles en épousant Nico, je vous remercie du fond du cœur de m'avoir toujours fait sentir bienvenue et appréciée.

À **Rollie**, la plus belle corgi qui soit et la plus adorable de toutes les petites boules de poil qui nous suit partout depuis un peu plus de deux ans.

À **Nico**, merci d'être cette incroyable personne qui partage ma vie et qui me soutient sans cesse. Merci de toujours comprendre, respecter et partager mes projets de vie et mes passions, sans toi je n'en serais pas là. Je t'ai dit ce qui comptait il n'y pas si longtemps à notre mariage mais je vais répéter le plus important : je t'aime, plus que tout. J'ai hâte de voir ce que la vie nous réserve !

À Mika, notre étoile et à Antonio Joao, ce menuisier qui rêvait de fabriquer des clés.

**IMPACT DES SOUS-GROUPES MOLÉCULAIRES
D'ADÉNOCARCINOMES ŒSO-GASTRIQUES SUR LA
RÉPONSE PATHOLOGIQUE À UN TRAITEMENT
NÉOADJUVANT**

TABLE DES MATIERES

TABLE DES ABRÉVIATIONS	4
TABLE DES FIGURES	6
TABLE DES TABLEAUX.....	7
TABLE DES ANNEXES	8
I. INTRODUCTION	9
<i>A. Anatomie.....</i>	<i>9</i>
<i>B. Épidémiologie</i>	<i>12</i>
<i>C. Oncogenèse</i>	<i>13</i>
1. Facteurs de risque	13
a. Facteurs de risque non modifiables et liés au mode de vie	13
b. Helicobacter pylori	14
c. EBV	15
d. Formes liées à une prédisposition génétique	16
2. Modèle d'oncogenèse.....	18
<i>D. Diagnostic.....</i>	<i>20</i>
1. Imagerie et endoscopie	20
2. Classifications anatomopathologiques	21
a. Classification de Laurén.....	21
b. Classification OMS 2019.....	22
<i>E. Prise en charge thérapeutique.....</i>	<i>25</i>
1. Stades localisés	25
a. Adénocarcinomes gastriques distaux	25
b. Adénocarcinomes de l'œsophage et de la jonction œso-gastrique	27
2. Stades avancés	28
<i>F. Facteurs pronostiques clinico-pathologiques.....</i>	<i>29</i>
1. Adénocarcinomes gastriques distaux	30
2. Adénocarcinomes de l'œsophage et de la jonction œso-gastrique	32
<i>G. Biomarqueurs tumoraux utiles à la prise en charge thérapeutique</i>	<i>33</i>
1. HER2	33
2. Instabilité microsatellitaire.....	34
3. Contexte immunitaire - PD-L1	36
4. EBV	37
5. Autres biomarqueurs thérapeutiques potentiels	38
<i>H. Réponse pathologique à un traitement néoadjuvant</i>	<i>38</i>
<i>I. Classifications moléculaires</i>	<i>42</i>
1. Classification de Singapore-Duke.....	42
2. Classification du TCGA.....	43
3. Classification de l'ACRG.....	44
4. Classifications moléculaires immunohistochimiques	45
5. Résumé des différentes classifications moléculaires	50
<i>J. Classifications moléculaires et réponse thérapeutique</i>	<i>52</i>
II. OBJECTIFS DE L'ÉTUDE	54
III. MATÉRIELS ET MÉTHODES	55

A. Descriptif de l'étude - Constitution de la cohorte - Recueil de données	55
B. Évaluation de la réponse pathologique.....	57
C. Analyses immunohistochimiques - Hybridation in situ EBER - Classification moléculaire	57
D. Critères étudiés.....	59
E. Analyses statistiques	60
IV. RESULTATS	62
A. Description clinico-pathologique de la population.....	62
1. Données cliniques	62
2. Données anatomopathologiques	63
3. Données liées au traitement.....	65
B. Réponse pathologique selon les systèmes de Mandard et de Becker	67
C. Classification moléculaire immunohistochimique	69
D. Impact de la classification moléculaire immunohistochimique sur la réponse pathologique.....	71
1. Classification moléculaire immunohistochimique et réponse pathologique	71
2. Autres facteurs associés à la réponse pathologique	72
3. Analyse multivariée.....	75
4. Analyses en sous-groupes en fonction du traitement néoadjuvant	76
E. Valeur pronostique de la classification moléculaire immunohistochimique ..	78
1. Classification moléculaire immunohistochimique et sous-groupes moléculaires.....	78
2. Autres facteurs pronostiques	80
F. Sous-groupe EBV+	81
V. DISCUSSION	82
A. La classification moléculaire immunohistochimique	82
B. La réponse pathologique	83
C. Impact des sous-groupes moléculaires sur la réponse pathologique.....	85
D. Impact des sous-groupes moléculaires sur le pronostic.....	86
E. Cas particulier du sous-groupe EBV+.....	87
F. Limites de notre travail.....	87
G. Perspectives	88
VI. CONCLUSION	90
VII. BIBLIOGRAPHIE	92
VIII. ANNEXES	105

TABLE DES ABRÉVIATIONS

5-FU : 5-fluorouracile

ACRG : Asian Cancer Research Group

ADK : Adénocarcinome

ARNmi : Micro-ARN

BART : BamHI-A Rightward Transcripts

COG : Carcinome Œso-Gastrique

CpG : Cytosine - phosphate - Guanine

CPS : Combined Positive Score

CSC : Cellules Souches Cancéreuses

CT : ChimioThérapie

DFS : Survie sans maladie (« Disease Free Survival »)

DCF : docétaxel + cisplatine + 5-FU

dMMR : MMR déficient (« deficient MMR »)

EBO : Endobrachyœsophage

EBV : Virus d'Epstein-Barr

EBNA : EBV Nuclear Antigens

ECF : épirubicine + cisplatine + 5-FU

ECX : épirubicine + cisplatine + capecitabine

FAC : Fibroblastes Associés au Cancer

FFPE : Fixé en formol et inclus en paraffine (« Formalin-Fixed Paraffin-Embedded »)

FIGC : Cancer gastrique intestinal familial (« Familial Intestinal Gastric Cancer »)

FLOT : 5-FU + acide folinique + oxaliplatine + docétaxel

FOLFOX : 5-FU + acide folinique + oxaliplatine

GAPPS : Polypose proximale avec adénocarcinome gastrique (« Gastric Adenocarcinoma and Proximal Polyposis of the Stomach »)

HR : Hazard Ratio

HE : Hématoxyline - Éosine

HIS : Hybridation In Situ

IC : Intervalle de Confiance

ICI : Inhibiteurs des Checkpoints Immunitaires

IHC : ImmunoHistoChimie

IMC : Indice de Masse Corporelle

JOG : Jonction Œso-Gastrique

Hp : Helicobacter pylori
LMP : Latent Membrane Proteins
MMR : MisMatch Repair
MSI : Instabilité microsatellitaire (« MicroSatellite Instability »)
NOS : Not Otherwise Specified
OMS : Organisation Mondiale de la Santé
OR : Odds Ratio
OS : Survie globale (« Overall Survival »)
pCR : Réponse pathologique complète (« pathological Complete Response »)
PFS : Survie sans progression (« Progression Free Survival »)
RCT : RadioChimioThérapie
RECIST : Response Evaluation Criteria in Solid Tumors
RGO : Reflux Gastro-Œsophagien
RCP : Réunion de Concertation Pluridisciplinaire
RR : Risque Relatif
SOX : S-1 + oxaliplatine
TCGA : The Cancer Genome Atlas
TEM : Transition Épithélio-Mésenchymateuse
TMA : Tissu MicroArray
TNCD : Thésaurus National de Cancérologie Digestive
TNM AJCC / UICC : Tumor Node Metastasis / American Joint Committee on Cancer
/ Union for International Cancer Control
TRG : Grade de régression tumorale (« Tumour Regression Grade »)
XELOX : capecitabine + oxaliplatine

TABLE DES FIGURES

Figure 1 : Classification des cancers du Cardia selon Siewert.....	11
Figure 2 : Classification TNM des tumeurs développées au niveau de la JOG.....	11
Figure 3 : Répartition géographique des COG dans le monde selon l'incidence	12
Figure 4 : Principales étapes de la carcinogenèse gastrique selon le modèle de Correa.....	18
Figure 5 : Aspects histologiques d'un ADK selon la classification de Laurén.....	22
Figure 6 : Aspects histologiques d'ADK selon la classification OMS 2019.....	25
Figure 7 : Aspects morphologiques de la réponse pathologique.....	39
Figure 8 : Algorithme de Setia et al. pour classer les ADK OG en cinq groupes moléculaires-IHC.....	47
Figure 9 : (A-E) Exemples de régression pathologique selon le système de Mandard et selon le système de Becker	67
Figure 10 : Analyse de la DFS des patients répondeurs (TRG1a-b) et non répondeurs (TRG2-3) selon le système de Becker.	69
Figure 11 : Analyse de l'OS des patients répondeurs (TRG1a-b) et non-répondeurs (TRG2-3) selon le système de Becker.	69
Figure 12 : Expression clonale d'E-cadhérine.	71
Figure 13 : Analyse de la DFS en fonction de la classification moléculaire IHC.	78
Figure 14 : Analyse de l'OS en fonction de la classification moléculaire IHC.....	79
Figure 15 : Analyse de la DFS des patients du groupe E-cadhérine normale et des patients du groupe E-cadhérine aberrante.	79
Figure 16 : Analyse de l'OS des patients du groupe E-cadhérine normale et des patients du groupe E-cadhérine aberrante.	80

TABLE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Principaux facteurs de risque de COG selon la topographie.....	13
Tableau 2 : Différents types de latences de l'EBV et pathologies associées.	15
Tableau 3 : Classification TNM AJCC / UICC 8 ^e édition des carcinomes gastriques.	30
Tableau 4 : Stades pTNM des carcinomes gastriques	31
Tableau 5 : Classification TNM AJCC / UICC 8 ^e édition des ADK de l'œsophage et de la JOG	32
Tableau 6 : Stades pTNM de l'œsophage et de la JOG.....	33
Tableau 7 : Équivalences entre les différentes classifications moléculaires établies et principales caractéristiques de chaque groupe	51
Tableau 8 : Anticorps et conditions utilisés pour les analyses IHC et d'HIS.....	57
Tableau 9 : Caractéristiques cliniques des patients inclus dans l'étude.....	63
Tableau 10 : Caractéristiques anatomopathologiques des tumeurs de l'étude.....	64
Tableau 11 : Caractéristiques thérapeutiques des patients inclus dans l'étude.....	66
Tableau 12 : Réponse pathologique selon les systèmes de Mandard et de Becker pour les 134 patients inclus.	68
Tableau 13 : Répartition des 134 patients inclus dans l'étude dans les différents sous-groupes moléculaires.....	70
Tableau 14 : Réponse pathologique : répondeurs et non-répondeurs selon Becker en fonction des sous-groupes de la classification moléculaire IHC définis par Setia et al.....	72
Tableau 15 : Facteurs anatomopathologiques associés à la réponse pathologique.	73
Tableau 16 : Facteurs liés aux traitements reçus par les patients associés à la réponse pathologique.....	75
Tableau 17 : Analyse multivariée des facteurs associés à la réponse pathologique.	76
Tableau 18 : Réponse pathologique : répondeurs et non-répondeurs selon Becker en fonction des sous-groupes de la classification moléculaire IHC définis par Setia et al. dans les sous-groupes de patients traités par RCT néoadjuvante, CT néoadjuvante et CT néoadjuvante de type FLOT.....	77
Tableau 19 : Réponse pathologique : répondeurs et non-répondeurs selon Mandard en fonction du statut EBV.....	81

TABLE DES ANNEXES

Annexe I : Caractéristiques clinico-pathologiques et liées au traitement des différents sous-groupes de la classification moléculaire IHC	106
Annexe II : Réponse pathologique complète selon Becker en fonction des sous-groupes de la classification moléculaire IHC définis par Setia et al.	111
Annexe III : Réponse histologique selon Becker en fonction des différents facteurs cliniques.....	112
Annexe IV : Analyses d'OS en fonction des embolies vasculaires, de la taille tumorale évaluée sur pièce opératoire (PO), du grade tumoral, du type histologique selon la classification OMS 2019, du type histologique selon la classification de Laurén et du stade ypN.	113
Annexe V : Analyses de DFS en fonction des embolies vasculaires, de la résection chirurgicale, de la taille tumorale évaluée sur pièce opératoire (PO), du grade tumoral, du type histologique selon la classification OMS 2019, du type histologique selon la classification de Laurén, du stade ypT et du stade ypN.	114

I. INTRODUCTION

A. Anatomie

L'œsophage est le long conduit qui fait suite au pharynx et se poursuit par l'estomac. Il est divisé arbitrairement en trois tiers égaux : supérieur, moyen et inférieur et traverse trois régions anatomiques : cervicale, thoracique et abdominale. En ce qui concerne le drainage lymphatique, celui-ci est intra-mural et longitudinal. Le réseau lymphatique intra-œsophagien est principalement situé au niveau de la sous-muqueuse et moins dans la lamina propria. Le plexus sous-muqueux peut se drainer en passant par les ganglions situés dans le tissu péri-œsophagien, les chaînes ganglionnaires régionales ou directement dans le conduit thoracique. Le réseau régional s'étend des ganglions cervicaux para-œsophagiens aux ganglions de l'axe cœliaque.

La zone de jonction entre l'œsophage et l'estomac correspond à la région du cardia mais la définition de celle-ci reste confuse. La vraie jonction correspond à la ligne Z, ligne irrégulière en « zigzag ».

L'estomac est le segment dilaté du tube digestif situé entre l'œsophage et le duodénum. Lors du passage des aliments, ceux-ci y sont retenus permettant leur macération et leur digestion partielle grâce à son acidité. Les contractions de la paroi musculaire de l'estomac et les enzymes sécrétées par la muqueuse gastrique contribuent à cette fonction. L'estomac est classiquement divisé en 4 parties : le cardia, situé immédiatement sous le diaphragme, le fundus, le corps et l'antrum. Le pyllore est un anneau musculaire qui contrôle le flux du bol alimentaire. Les courbures médiales et latérales sont respectivement désignées petite courbure et grande courbure. En ce qui concerne le drainage lymphatique de l'estomac, deux classifications existent : la classification japonaise (Kodama) qui est la plus utilisée et qui distingue 16 aires réparties en quatre catégories de N1 à N4 (N1 : ganglions périgastriques ; N2 : ganglions le long des branches du tronc cœliaque ; N3 : ganglions du ligament hépato-duodénal, rétro-pancréatiques et à la racine du mésentère ; N4 : ganglions le long de la veine colique moyenne et ganglions para-aortiques) (Kodama *et al*, 1981) et la classification TNM (Tumor Node Metastasis) de l'AJCC/UICC (American Joint Committee on Cancer / Union for International Cancer Control) qui distingue 11 aires, qui est en pratique largement moins utilisée. (Amin *et al*, 2017)

Il existe plusieurs classifications du carcinome œso-gastrique (COG) et notamment de l'adénocarcinome (ADK) OG : anatomiques, anatomopathologiques et moléculaires. Au niveau anatomique, le COG peut être séparé en deux entités distinctes de par sa topographie : proximale (cancer du cardia ou de la jonction œsogastrique (JOG)) et distale (cancer du non-cardia ou « vrai » cancer gastrique). (Bray *et al*, 2018; Van Cutsem *et al*, 2016) Cette séparation anatomique est importante de par les variations en termes d'incidence, de distribution géographique, de facteurs de risque, de caractéristiques anatomopathologiques et de modalités thérapeutiques entre ces deux entités. (Van Cutsem *et al*, 2016) Cependant, elle est confuse, de par les différentes classifications successives et dans certains cas la difficulté d'identification de la JOG « vraie ».

L'une des classifications les plus utilisées est la classification de Siewert. (Siewert & Stein, 1998) Elle définit les tumeurs de la JOG par la localisation anatomique de leur centre dans les cinq centimètres proximaux ou distaux autour de la JOG et les divise en trois catégories (Figure 1).

- **Les tumeurs de type I** : tumeurs de l'œsophage distal, qui peuvent infiltrer la JOG du dessus. Ces ADK prédominent chez les hommes, chez des patients plus susceptibles d'avoir une hernie hiatale et un antécédent de reflux gastro-œsophagien (RGO). Ces tumeurs se développent dans 80 % des cas à partir de métaplasie intestinale spécialisée ou œsophage de Barrett.
- **Les tumeurs de type II ou ADK jonctionnels** : vraies tumeurs du cardia. Ces ADK se développent à partir de l'épithélium cardiaque ou à partir de courts segments siège de métaplasie intestinale (dans 40 % des cas) au niveau de la JOG.
- **Les tumeurs de type III** : tumeurs sous-cardiales, qui infiltrent la JOG du dessous. Ces ADK se développent à partir de métaplasie intestinale dans seulement 10 % des cas.

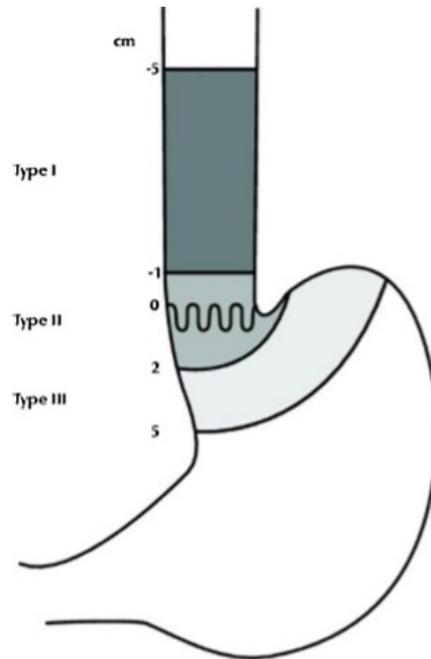


Figure 1 : Classification des cancers du Cardia selon Siewert (source : www.snfge.org)

La classification TNM a introduit des catégories qui ont évolué entre la 7^e et la 8^e édition. Dans la dernière édition de 2017, une tumeur envahissant la JOG et dont l'épicentre est situé dans les deux premiers centimètres proximaux de l'estomac (types Siewert I / II) est considérée proximale et doit être classée comme une tumeur œsophagienne. Une tumeur dont l'épicentre est situé à plus de 2 cm de la JOG (type Siewert III) est considérée distale, elle doit être considérée comme une tumeur gastrique et stadifiée comme tel, même en cas d'envahissement de la JOG (Figure 2). (Amin *et al*, 2017)

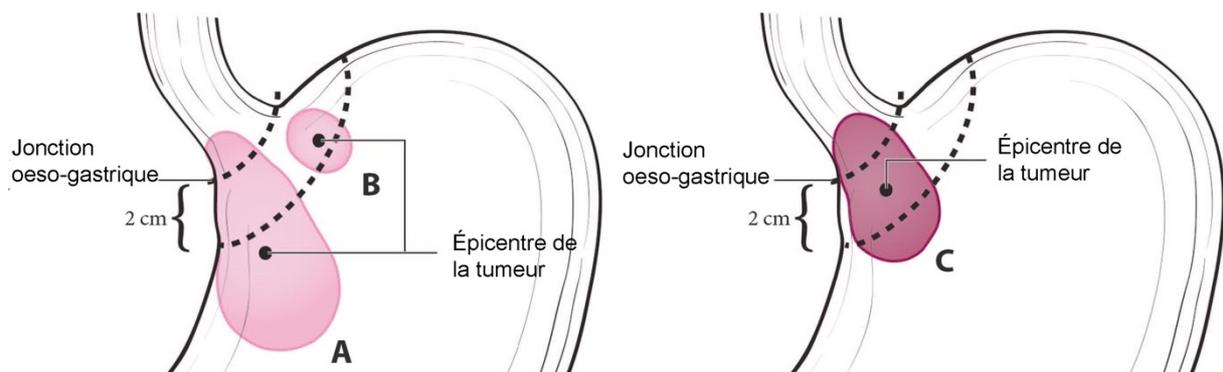


Figure 2 : Classification TNM des tumeurs développées au niveau de la JOG : une tumeur envahissant la JOG et dont l'épicentre est situé dans les deux premiers centimètres proximaux de l'estomac doit être classée comme une tumeur œsophagienne (C), sinon comme une tumeur gastrique (A-B) (d'après AJCC Cancer Staging Manual (Amin *et al.*, 2017)

B. Épidémiologie

Le COG, toutes localisations confondues, est le cinquième cancer le plus fréquemment diagnostiqué dans le monde, avec 1 million de nouveaux cas et la troisième cause de décès lié au cancer avec 783 000 décès (8,2 % des décès liés au cancer) en 2018. Le ratio homme : femme est de 2 pour 1. (Bray *et al*, 2018) L'épidémiologie de ces tumeurs varie en fonction de facteurs géographiques, ethniques, infectieux, de mode de vie et médicamenteux.

Le taux d'incidence est le plus élevé dans les pays d'Asie de l'Est (Mongolie, Japon, Corée, où il atteint 45,3 pour 100 000) tandis que les taux d'incidence en Amérique du Nord, en Europe du Nord et en Afrique sont plus faibles (entre 7,7 et 9,3 pour 100 000) (Figure 3). (Bray *et al*, 2018) Les tumeurs proximales représentent 18 % et les tumeurs distales 82 %. (Arnold *et al*, 2020)

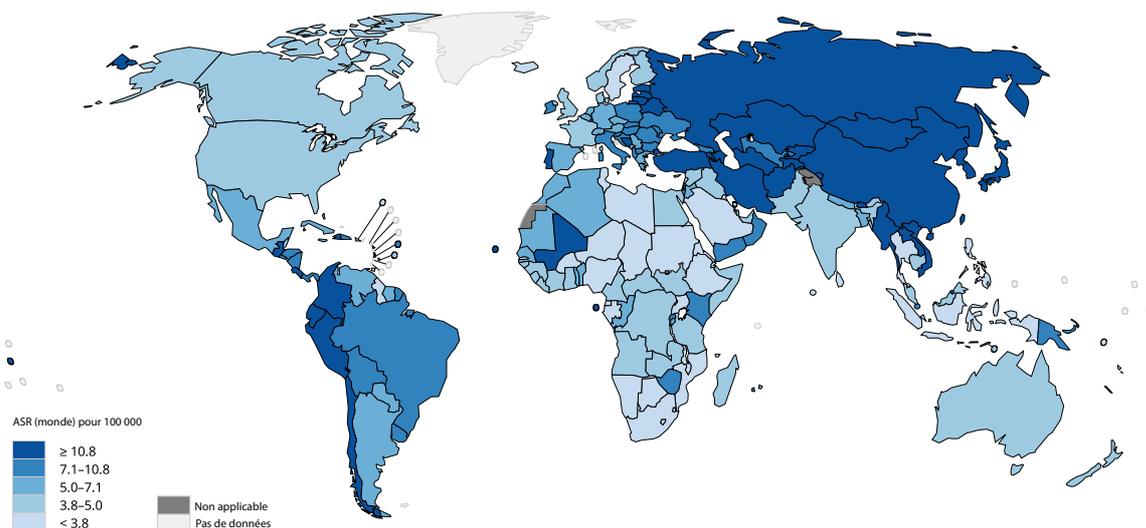


Figure 3 : Répartition géographique des COG dans le monde selon l'incidence (source : globocan.iarc.fr)

Le taux d'incidence global a diminué au cours des dernières décennies essentiellement par la diminution du cancer distal et ce principalement grâce à une meilleure prévention passant par la diminution de la prévalence des infections à *Helicobacter pylori* (Hp) et l'amélioration des conditions de conservation de la nourriture. Au contraire, le taux d'incidence du cancer proximal est en augmentation. (Rokkas, 2017; Bray *et al*, 2018)

En France, 6557 nouveaux cas ont été diagnostiqués en 2018 (2293 chez les femmes et 4264 chez les hommes) et 4272 décès ont été enregistrés (1478 chez les

femmes et 2794 chez les hommes). Ces chiffres sont en diminution depuis 1990. (Defossez *et al*, 2019)

Le COG est une pathologie du sujet âgé, avec un pic d'incidence entre 70 et 80 ans. (Tural *et al*, 2012) Le pronostic est sombre, avec une survie à 5 ans de l'ordre de 20 à 25 % tous sexes confondus dans la majorité des régions, (Cunningham *et al*, 2005; Karimi *et al*, 2014) sauf au Japon où des taux de survie à 5 ans de plus de 70 % pour des tumeurs de stade II-III ont été rapportés. Ceci peut être notamment expliqué par la mise en place de programmes de dépistages nationaux permettant un diagnostic à des stades plus précoces. (Isobe *et al*, 2011)

C. Oncogénèse

1. Facteurs de risque

L'ADK OG est une pathologie multifactorielle liée à des facteurs génétiques et environnementaux. Certains sont communs aux cancers proximaux et distaux et d'autres spécifiques de la topographie (Tableau 1). (Karimi *et al*, 2014; Machlowska *et al*, 2020)

Cancers proximaux	Cancers distaux
Âge Sexe masculin Origine ethnique Histoire familiale <i>Helicobacter pylori</i> EBV Tabac Alcool Obésité Reflux gastro-œsophagien	Âge Sexe masculin Origine ethnique Histoire familiale Gastrite atrophique auto-immune Helicobacter pylori EBV Tabac Alcool Consommation de nourriture salée et fumée Faible consommation de fruits et légumes

Tableau 1 : Principaux facteurs de risque de COG selon la topographie.

a. Facteurs de risque non modifiables et liés au mode de vie

Les facteurs de risque de l'ADK OG non modifiables sont l'âge (> 70 ans), l'origine ethnique et le sexe masculin. Les facteurs de risque reconnus liés au mode de vie sont la consommation d'alcool (45 grammes par jour), de tabac et d'aliments conservés dans du sel. Les facteurs de risque liés au mode de vie probables sont la consommation de viande ou de poisson grillés ou cuits au barbecue, de produits

carnés transformés et un faible apport en fruits. En revanche, la consommation d'agrumes réduirait le risque de d'ADK mais seulement au niveau du cardia. (World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research., 2018) De plus, la gastrite atrophique auto-immune (maladie de Biermer) entraîne un sur-risque de développer un cancer gastrique. Les facteurs de risque spécifiques de l'ADK de l'œsophage et de la JOG sont l'obésité et le RGO associé à l'endobrachyœsophage (EBO). (Bray *et al*, 2018)

b. Helicobacter pylori

Le principal facteur de risque du COG est la gastrite associée à Hp, avec jusqu'à 90 % des nouveaux cas de cancers distaux attribuables à cette bactérie. Hp est une bactérie découverte par Warren et Marshall en 1983 (Warren & Marshall, 1983) qui a été classée en tant que carcinogène humain de groupe 1 par l'Agence Internationale du Cancer en 1994. La colonisation chronique de la muqueuse gastrique par Hp peut entraîner une gastrite dont on distingue différentes formes. La forme prédominant en distal au niveau de l'antrum est associée avec des ulcères de l'estomac et du duodénum sans augmentation du risque de développer un cancer. La forme prédominant au niveau du corps entraîne en revanche un sur-risque de développer un cancer via le développement d'une atrophie de la muqueuse, d'une hypoacidité et d'une métaplasie intestinale et pseudo-pylorique. (Uemura *et al*, 2001; Chiba *et al*, 2008; Malfertheiner *et al*, 2014; Amieva & Peek, 2016)

La bactérie doit être systématiquement recherchée (test respiratoire à l'urée marquée C13*, sérologie Hp, biopsies gastriques). L'éradication d'Hp soit par la quadrithérapie bismuthée pendant 10 jours (citrate de bismuth + métronidazole + tétracycline + oméprazole) soit par un traitement concomitant pendant 14 jours (amoxicilline + métronidazole + clarithromycine + inhibiteur de la pompe à protons) permet une diminution du risque de développer un cancer. En effet, la méta-analyse effectuée par Rokkas *et al*. comprenant 26 études et incluant 52 363 patients a montré une diminution significative du risque de COG chez les patients ayant eu une éradication d'Hp par rapport aux témoins (risque relatif (RR) = 0,56 ; intervalle de confiance à 95 % (IC95) 0,48 - 0,66 ; P = 1 x 10⁻⁵). De plus, la diminution du risque était observée chez les patients présentant des lésions précancéreuses de type gastrite mais pas chez les patients présentant des lésions de type métaplasie intestinale ou dysplasie. (Rokkas, 2017)

c. EBV

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 qui sont infectés via la liaison de la glycoprotéine virale de surface gp350 au récepteur de surface lymphocytaire CD21 et la liaison de la glycoprotéine gp42 au récepteur HLA de classe II. 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. L'expression par les cellules malignes infectées des produits de latence (six protéines nucléaires EBV nuclear antigens (EBNA), trois protéines membranaires latent membrane proteins (LMP), deux ARN nucléaires non polyadénylés (EBER1 et EBER2), les ARN BamHI-A Rightward Transcripts (BART) et les micro-ARN (ARNmi) BART et BHRF1) participe à l'oncogenèse. On distingue plusieurs types de latence qui sont associés à différentes pathologies malignes et définis selon le profil d'expression des gènes de latence (Tableau 2). (Young & Rickinson, 2004)

Latence	Produits exprimés	Pathologie
Type 0	EBNA-1 (<i>lors division cellulaire de l'hôte</i>)	Infection asymptomatique
Type I	EBNA-1 EBER1/2 ARNmi BART	Lymphome de Burkitt Lymphomes T/NK de type nasal COG
Type II	EBNA-1 LMP-1/2A/2B BARF1 EBER1/2 ARNmi BART	Carcinome nasopharyngé Lymphome de Hodgkin (forme classique) Lymphomes T/NK de type nasal COG
Type III	EBNA-1/2/3A/3B/3C/LP LMP-1/2A/2B EBER1/2 ARNmi BART ARNmi BHRF1	Syndromes lymphoprolifératifs post-transplantation Lymphomes B diffus à grandes cellules Rares lymphomes de Burkitt Mononucléose infectieuse

Tableau 2 : Différents types de latences de l'EBV et pathologies associées.

EBV est un virus oncogène d'une part par l'expression de ces propres gènes et d'autre part par la régulation de l'expression des gènes de l'hôte.

Selon une méta-analyse, l'EBV est retrouvé dans 1,3 à 43,75 % des ADK OG selon l'origine géographique avec une moyenne de 8,7 %, soit 75 000 nouveaux cas

dans le monde par an. 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 COG (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 EBER1 et / ou EBER2 dans les noyaux, leur l'abondance étant proportionnelle à celle du génome EBV. (Gulley & Tang, 2008)

In vitro, l'infection par EBV de lignées cellulaires gastriques entraîne une augmentation de la prolifération, de la croissance et de la clonogénicité cellulaires. (Nishikawa *et al*, 1999) Quasiment 100 % des cellules tumorales contiennent des acides nucléiques viraux et les séquences répétées terminales sont toujours uniformes, témoignant d'une infection monoclonale et de la persistance du virus lors de la transformation et de la prolifération. De plus, la présence d'EBV dans les cellules invasives et dans les cellules de la muqueuse dysplasique adjacente mais son absence dans les cellules de la muqueuse normale confirment une infection précoce et spécifique de l'oncogénèse. Dans ces tumeurs, EBV exprime le plus souvent les gènes de latence de type I et moins fréquemment de type II (expression d'EBNA1 et des ARN EBER et BART et moins fréquemment de LMP2A et BARF1). Les mécanismes de l'oncogénèse EBV sont mal connus et les hypothèses actuelles reposent principalement sur des observations *in vitro*.

d. Formes liées à une prédisposition génétique

Dans 10 à 20 % des COG, il existe une agrégation familiale mais seuls 1 à 5 % sont de véritables cas héréditaires liés à des mutations germinales. Ces formes liées à une prédisposition génétique sont aussi susceptibles aux facteurs de risque classiques, notamment l'infection à Hp, les habitudes nutritionnelles et certains polymorphismes de gènes codant pour des cytokines pro- et anti-inflammatoires, augmentant d'autant plus le risque de développer un COG. Quatre principaux syndromes sont responsables des formes génétiques : le syndrome de Lynch, le cancer gastrique diffus héréditaire, la polypose proximale avec adénocarcinome gastrique (GAPPS pour « Gastric Adenocarcinoma and Proximal Polyposis of the

Stomach »), et le cancer gastrique intestinal familial (FIGC pour « Familial Intestinal Gastric Cancer »). (Van Cutsem *et al*, 2016; Lott & Carvajal-Carmona, 2018; Oliveira *et al*, 2015)

Le syndrome de Lynch est un syndrome autosomique dominant lié à des mutations dans les gènes codant pour les protéines du système MisMatch Repair (MMR) impliqué dans la réparation des mésappariements de l'ADN (*MLH1*, *PMS2*, *MHS2*, *MSH6*) ou du gène *EPCAM* (situé en amont du promoteur du gène *MSH2* et entraînant son inactivation épigénétique). Le spectre étroit comporte les cancers colorectaux, endométriaux, urothéliaux (des voies excrétrices urinaires supérieures) et de l'intestin grêle. Le spectre élargi comporte les cancers gastriques, des voies biliaires, de l'ovaire, pancréatiques et les tumeurs sébacées cutanées. (Lynch *et al*, 2015) Ces patients ont un risque de développer un cancer gastrique de 11 à 19 %. (Lott & Carvajal-Carmona, 2018)

Le cancer gastrique diffus héréditaire est un syndrome autosomique dominant lié dans 30 à 40 % des cas à des mutations inactivatrices du gène *CDH1* qui code pour l'E-cadhérine. À ce jour, plus de 50 mutations de ce gène ont été décrites et celles-ci peuvent être retrouvées dans tout le gène. (Van der Post *et al*, 2015) La perte d'E-cadhérine entraîne la perte de la séquestration de la bêta-caténine et sa translocation dans le noyau, permettant l'activation de la voie Wnt / β caténine et la prolifération cellulaire. (Wong *et al*, 2018) Par ailleurs, des mutations germinales du gène *CTNNA1*, qui code pour l' α -E-caténine, ont été identifiées dans 3 familles. (Majewski *et al*, 2013) Les patients atteints de ce syndrome ont un sur-risque de développer un cancer gastrique de type diffus (risque d'ici à l'âge de 80 ans de 70 % chez les hommes et 56 % chez les femmes) et un cancer du sein, principalement de type lobulaire (42 % chez les femmes). Chez ces patients, une surveillance endoscopique régulière avec un protocole spécifique « haut risque » à la recherche de foyers de cellules en bague à chaton selon le protocole de Cambridge doit être réalisée. De plus, une gastrectomie totale prophylactique est recommandée, sans consensus sur l'âge de réalisation. (Van der Post *et al*, 2015; Bres *et al*, 2022)

La GAPPS est un syndrome autosomique dominant lié à des mutations dans le promoteur 1B du gène suppresseur de tumeur *APC*. Il est caractérisé par le développement d'une polypose limitée à l'estomac (fundus et corps), constituée de plus de 100 polypes avec dysplasie, principalement de type fundique glandulo-kystique. (Worthley *et al*, 2012; Li *et al*, 2016) Le sur-risque de développer un cancer gastrique pour ces patients est inconnu et il n'y a à ce jour pas de recommandations

de dépistage, de surveillance endoscopique ou de délai de réalisation d'une gastrectomie totale prophylactique. (Rudloff, 2018)

Le FIGC est un syndrome autosomique dominant peu connu entraînant un sur-risque de développer un cancer gastrique de type intestinal sans polypose sous-jacente, sans altération génétique spécifique identifiée, ni consensus de prise en charge établi. L'étude de 50 familles a montré que ces patients développent principalement des cancers gastriques suivis de cancers colorectaux et mammaires. De plus, il s'agirait probablement d'une maladie polygénique génétiquement déterminée. (Carvalho *et al*, 2021)

D'autres syndromes héréditaires entraînent un sur-risque de développer un cancer gastrique : la polypose adénomateuse familiale (lié à des mutations du gène *APC*), le syndrome de Cowden (lié à des mutations du gène *PTEN*), la polypose juvénile (liée à des mutations des gènes *BMPR1A* ou *SMAD4*), le syndrome de Li-Fraumeni (lié à des mutations du gène *TP53*), la polypose adénomateuse associée à *MutYH* (liée à des mutations du gène *MutYH*), le syndrome de Peutz-Jeghers (lié à des mutations des gènes *STK11* ou *LKB1*) et le syndrome du cancer héréditaire du sein et de l'ovaire (lié à des mutations des gènes *BRCA1 / 2*). (Van der Post *et al*, 2015)

2. Modèle d'oncogenèse

En 1988, Correa a décrit le premier modèle d'oncogenèse des cancers gastriques sporadiques : la cascade de Correa, au cours de laquelle une séquence de modifications épithéliales phénotypiques et génotypiques aboutit à l'émergence d'un cancer invasif. Une gastrite chronique atrophique conduit à de la métaplasie intestinale puis à de la dysplasie aboutissant au carcinome infiltrant (Figure 4). (Correa, 1988)

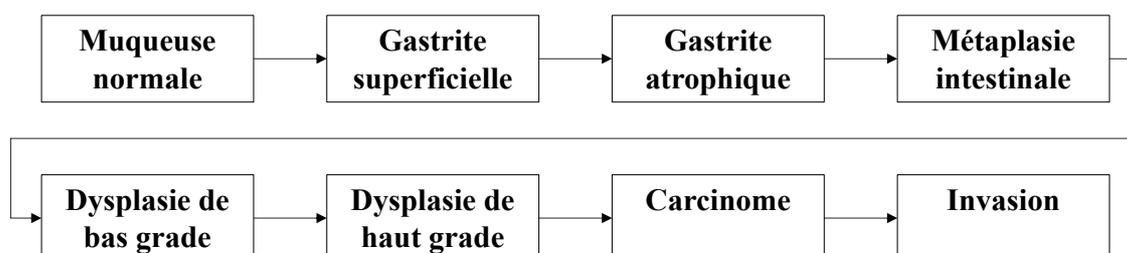


Figure 4 : Principales étapes de la carcinogenèse gastrique selon le modèle de Correa (d'après Correa, 1988)

Dans son premier modèle, un régime riche en sel et certains médicaments, comme l'aspirine, étaient considérés comme des facteurs drivers importants de gastrite chronique. (Correa, 1988) Plus tard, après l'identification d'Hp comme cause de gastrite chronique, Correa a modifié son modèle et ajouté Hp comme agent causal. (Correa, 1992)

Le COG est caractérisé par une importante hétérogénéité au plan moléculaire, hétérogénéité pouvant être expliquée par deux principaux modèles. Le modèle stochastique (évolution clonale) propose que toutes les cellules soient susceptibles d'initier la transformation et de maintenir la croissance tumorale lorsqu'elles sont le siège d'altérations oncogéniques au niveau de gènes suppresseurs de tumeurs et d'oncogènes, mais que seul un petit nombre d'entre elles aboutissent à une transformation cancéreuse. Le modèle hiérarchique propose que seules quelques cellules spécifiques, les cellules souches cancéreuses (CSC), possèdent la capacité d'initier la tumeur. Localisées dans la niche de cellules souches, elles possèdent la capacité d'initier la transformation tumorale et de maintenir la croissance grâce à leurs propriétés d'auto-renouvellement, de division asymétrique, de pluripotence et de prolifération. Elles résultent de l'accumulation de mutations oncogéniques au sein de cellules souches épithéliales, de cellules souches mésenchymateuses ou de cellules dédifférenciées. Le COG serait considéré comme une maladie des cellules souches. Le modèle unifié proposé par Song *et al.* stipule que les CSC optimisent leur génome et l'expression de leurs gènes en permanence, permettant la génération de sous-clones afin de s'adapter aux contraintes du microenvironnement tumoral. Ces cellules sont issues de plusieurs types cellulaires : cellules souches gastriques (par l'activation de voies oncogéniques : Wnt / β caténine, RAS / MAPK, JAK2 / STAT3, TGF- β), cellules glandulaires dédifférenciées (par l'expression de gènes de reprogrammation tels que *SALL4*) et cellules souches dérivées de la moelle osseuse (mécanismes mal connus). (Song *et al.*, 2017) Des facteurs environnementaux, tels que l'infection à Hp et liés à l'hôte, tels que le microenvironnement tumoral, interagissent lors du processus d'oncogenèse. Certaines souches d'Hp stimulent notamment l'expression des marqueurs de CSC (CD44, Lgr5), régulent les facteurs de transcription nécessaires à leur maintien (Nano, Oct4) via l'activation de la voie Wnt / β caténine et stimuleraient la migration de cellules souches mésenchymateuses de la moelle osseuse vers le site tumoral. De plus, elles régulent la prolifération en agissant directement sur la voie Wnt / β caténine et stimulent le processus de transition épithélio-mésenchymateuse (TEM) via l'activation de la voie MAPK. Les cellules du microenvironnement telles que les fibroblastes associés au cancer (FAC) et le recrutement de cellules souches

mésenchymateuses de la moelle osseuses participent d'une part à la constitution, à la stimulation et au renouvellement de la niche de CSC en stimulant l'expression de CD44 et d'autre part à la tumorigenèse, la prolifération et l'invasion via l'activation de la voie JAK2 / STAT3 et l'induction de TGF- β 1 qui stimule à son tour les capacités d'invasion des FAC. (Song *et al*, 2017; Molina-Castro *et al*, 2017)

Finalement, le séquençage extensif des COG a montré que ceux-ci sont caractérisés par la dérégulation de multiples voies de signalisation (Notch-1 / Notch-2, JAK2 / STAT3, TGF- β , TNF- α , PIK3 / AKT / mTOR, c-Met, RAS / MAPK) qui forment un réseau de signalisation complexe interagissant avec de multiples facteurs environnementaux et liés à l'hôte. Cette hétérogénéité ne permet pas de proposer un modèle moléculaire d'oncogenèse unique. Malgré tout, différentes classifications moléculaires ont été établies afin de mieux caractériser les altérations génétiques et épigénétiques retrouvées dans ces tumeurs et d'identifier des groupes plus homogènes, elles sont détaillées dans le chapitre I.I.

D. Diagnostic

1. Imagerie et endoscopie

Le gold standard pour affirmer le diagnostic de COG est l'endoscopie œsogastroduodénale et la réalisation de biopsies pour examen anatomopathologique. Si une lésion non accessible à une résection endoscopique est visualisée, la réalisation d'au moins six biopsies tumorales allant jusqu'à la sous-muqueuse est recommandée afin de pouvoir définir le type histologique et le grade et de pouvoir réaliser des examens immunohistochimiques (IHC) tels que la recherche d'une surexpression de HER2 et l'évaluation des statuts MMR et PD-L1. (Pouw *et al*, 2021) Des biopsies supplémentaires doivent être réalisées afin de rechercher une infection à Hp, de la métaplasie intestinale et de la dysplasie.

Afin d'évaluer la résécabilité de la tumeur et de rechercher des métastases à distance, le gold standard est la réalisation d'un scanner thoraco-abdomino-pelvien avec injection de produit de contraste.

L'échoendoscopie peut être utilisée en cas de suspicion de limite, pour évaluer l'extension des lésions aux organes adjacents, pour réaliser des biopsies profondes en cas de premières non contributives, pour évaluer les tumeurs superficielles afin de déterminer la prise en charge thérapeutique adaptée (traitement endoscopique par

mucosectomie ou dissection sous-muqueuse), ou pour déterminer l'infiltration pariétale et ganglionnaire d'une tumeur classée T1/T2N0M0 au scanner lorsque le malade est candidat pour recevoir un traitement néoadjuvant, sans retarder la prise en charge. Elle est en revanche inutile pour les tumeurs T3/T4 au scanner.

La réalisation d'une laparoscopie exploratrice avec lavage péritonéal pour cytologie est indiquée lorsque la résecabilité de la tumeur est douteuse au scanner ou lorsque celle-ci est de type diffus afin d'éliminer une carcinose péritonéale limitée ou de petites métastases hépatiques périphériques. De plus, une cytologie péritonéale positive est associée à un plus mauvais pronostic en termes de survie globale (OS) (Hazard Ratio (HR) = 3,46 ; IC95 2,77 - 4,31 ; $P < 1 \times 10^{-4}$), celui-ci étant meilleur en cas d'absence de carcinose macroscopique (HR = 0,64 ; IC95 0,56 - 0,73 ; $P < 1 \times 10^{-4}$). (Jamel *et al*, 2018)

2. Classifications anatomopathologiques

En Europe, l'ADK représente plus de 90 % des tumeurs gastriques et de la JOG et 40 % des tumeurs œsophagiennes. (Karimi *et al*, 2014)

Au niveau de l'estomac, deux principales classifications sont utilisées pour distinguer les différents types histologiques d'ADK : la classification de Laurén (Laurén, 1965) et la dernière édition de la classification OMS (Organisation Mondiale de la Santé) des tumeurs du système digestif parue en 2019. (Organisation mondiale de la santé & Centre international de recherche sur le cancer, 2019)

Au niveau de l'œsophage et de la JOG, la classification utilisée est celle de l'OMS 2019. (Organisation mondiale de la santé & Centre international de recherche sur le cancer, 2019) Le carcinome épidermoïde et l'ADK représentent 95 % des tumeurs. Au niveau de l'œsophage, le carcinome épidermoïde reste le type histologique majoritaire dans le monde et en France mais est actuellement en diminution tandis que l'ADK représente le type histologique majoritaire aux États-Unis et dans certains pays d'Europe et est en augmentation. (Short, 2017; Defossez *et al*, 2019)

a. Classification de Laurén

Cette classification s'applique uniquement aux tumeurs gastriques. Elle a été établie en 1965 après étude de 1344 carcinomes gastriques. Elle distingue deux entités : l'ADK de type intestinal (53 %) et l'ADK de type diffus (33 %), avec 14 % de

tumeurs présentant soit des caractéristiques mixtes (comportant approximativement 50 % de chaque sous-type), soit non classables. (Laurén, 1965) À l'heure actuelle, cette classification est encore largement utilisée.

Les ADK de type intestinal sont majoritairement bien ou moyennement différenciés et forment des structures glandulaires semblables à celles observées dans les ADK colorectaux (Figure 5A). Au contraire, les ADK de types diffus sont peu différenciés et sont composés de cellules isolées ou peu cohésives, sans formation glandulaire (Figure 5B). De plus, ce type histologique est associé avec un pronostic péjoratif. (Laurén, 1965)

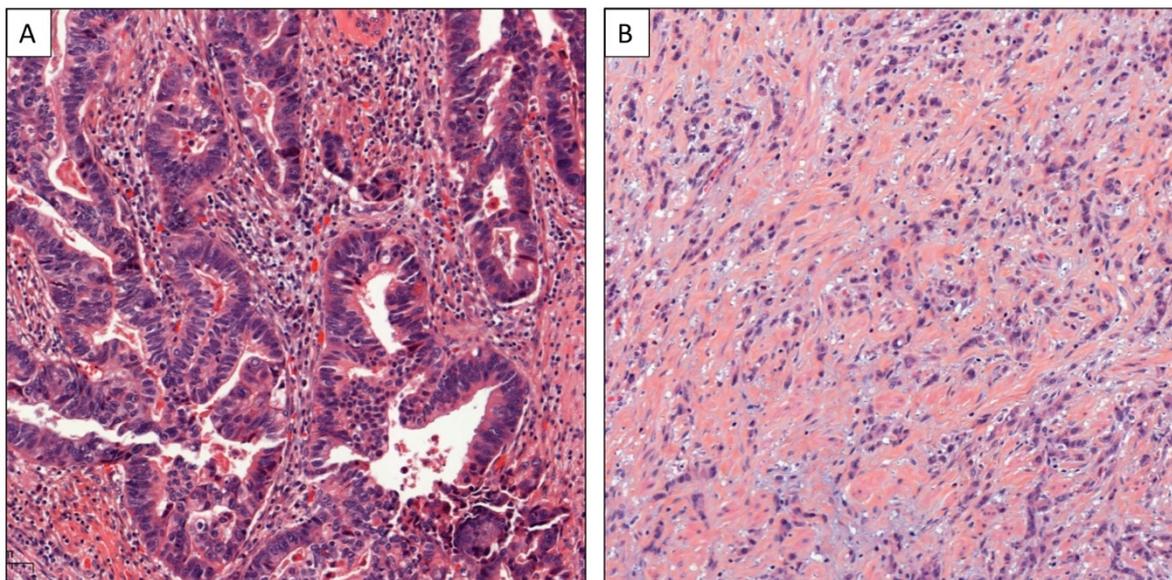


Figure 5 : Aspects histologiques d'un ADK de type intestinal (A) et d'un ADK de type diffus (B) selon la classification de Laurén (coloration hématoxyline - éosine (HE), grossissement x 15).

b. Classification OMS 2019

La classification OMS 2019 des tumeurs digestives distingue différents types histologiques de COG : les types les plus fréquents au niveau de l'œsophage et de la JOG sont le carcinome épidermoïde et l'ADK (NOS « Not Otherwise Specified ») et, au niveau de l'estomac l'ADK. Les autres types sont beaucoup plus rares voire exceptionnels (carcinome adénoquameux, tumeurs neuroendocrines, ...). (Organisation mondiale de la santé & Centre international de recherche sur le cancer, 2019)

i. Adénocarcinomes de l'œsophage et de la jonction œso-gastrique

Les ADK (NOS) sont principalement localisés au niveau du tiers inférieur de l'œsophage et de la JOG, plus rarement au niveau des tiers moyen ou supérieur de l'œsophage. A l'examen microscopique, ils peuvent présenter une différenciation gastrique, intestinale ou mixte. Il n'existe pas de sous-types histologiques à proprement parler mais on distingue plusieurs patterns : tubuleux, papillaire, mucineux et à cellules en bague à chaton, qui peuvent être mélangés dans une même tumeur. Malgré tout, compte-tenu de leur similitude avec les sous-types histologiques d'ADK gastrique (confer infra), ces présentations histologiques sont souvent décrites dans les comptes-rendus anatomopathologiques.

L'architecture tubuleuse est la plus fréquente. Elle est caractérisée par une prolifération de structures glandulaires tubulaires irrégulières, parfois anastomosées entre elles, revêtues par un épithélium tantôt unistratifié et tantôt pluristratifié. De la mucine peut parfois être observée au sein de ces structures glandulaires.

L'architecture papillaire est caractérisée par une prolifération d'architecture papillaire ou plus rarement micropapillaire.

L'ADK mucineux est caractérisé par des cellules tumorales flottant au sein d'une mucine abondante. Il n'y a pas de seuil défini dans la littérature, cependant les ADK mucineux purs sont très rares.

Enfin, l'ADK à cellules en bague à chaton est caractérisé par la présence de cellules tumorales comportant une large vacuole de mucosécrétion intracytoplasmique refoulant le noyau en périphérie. La présence de ces cellules est associée avec un pronostic péjoratif et les ADK à cellules en bague à chaton sont rares, avec une prévalence maximum rapportée de 7,6 %. (Yoon *et al*, 2010; Yendamuri *et al*, 2013)

ii. Adénocarcinomes gastriques distaux

La classification OMS 2019 distingue cinq sous-types histologiques principaux : tubuleux, papillaire, peu cohésif, mucineux et mixte (Figure 6).

Les sous-types tubuleux (45 à 64 %) et papillaires (2,7 à 9,9 %) correspondent aux architectures précédemment décrites dans les ADK de l'œsophage et de la JOG.

Le sous-type peu cohésif (20 à 54 %) est caractérisé par des cellules tumorales isolées ou organisées en petits amas sans formation glandulaire. Les cellules peuvent être de type bague à chaton, histiocyte ou lymphocyte-like et plus rarement pléomorphes. À noter que la classification consensus établie en 2018 par des experts

du Chapitre Européen de l'Association Internationale du Cancer Gastrique définit trois entités en fonction du pourcentage de cellules en bague à chaton : le carcinome à cellules en bague à chaton (> 90 % de cellules en bague à chaton), le carcinome peu cohésif avec composante à cellules en bague à chaton (10 - 90 % de cellules en bague à chaton) et le carcinome peu cohésif NOS (< 10 % de cellules en bague à chaton). (European Chapter of International Gastric Cancer Association *et al*, 2019)

Le sous-type mucineux (2,1 à 8,1 %) est caractérisé par des cellules tumorales flottant au sein d'une mucine abondante, celle-ci représentant au moins 50 % de la surface tumorale. Les cellules tumorales se disposent soit en glandes ou tubules soit en travées, nids ou cellules isolées, parfois de type bague à chaton.

Le sous-type mixte (6 à 22 %) est caractérisé par la présence de deux ou plus types histologiques mais aucun seuil n'est défini à ce jour.

Les autres sous-types rares correspondant aux carcinomes à cellules pariétales, micropapillaires, mucoépidermoïdes, médullaires / à stroma lymphoïde, hépatoïdes et à cellules de Paneth. Parmi eux, le carcinome médullaire / à stroma lymphoïde (1 à 7 %) (Figure 6) est caractérisé par des plages, travées ou structures pseudo-glandulaires au sein d'un stroma riche en lymphocytes avec des lymphocytes intra-épithéliaux. Il est le plus souvent associé avec une infection à EBV (> 90 %) ou à un statut MMR déficient / instabilité microsatellitaire (dMMR / MSI). À noter que le sous-type associé à l'EBV n'est plus un sous-type histologique à part.

Cette classification n'est en pratique pas aisée à réaliser dans tous les cas, notamment car ces catégories sont basées sur l'architecture prédominante du carcinome qui coexiste souvent avec d'autres architectures minoritaires. De plus, la classification de Laurén est le plus souvent utilisée dans les études et notamment dans les études de caractérisation moléculaire. Ainsi, la classification OMS rend difficile la corrélation avec les récentes classifications morpho-moléculaires.

Les carcinomes tubuleux et papillaires correspondent à peu près au type intestinal de Laurén tandis que les carcinomes peu cohésifs correspondent au type diffus de Laurén.

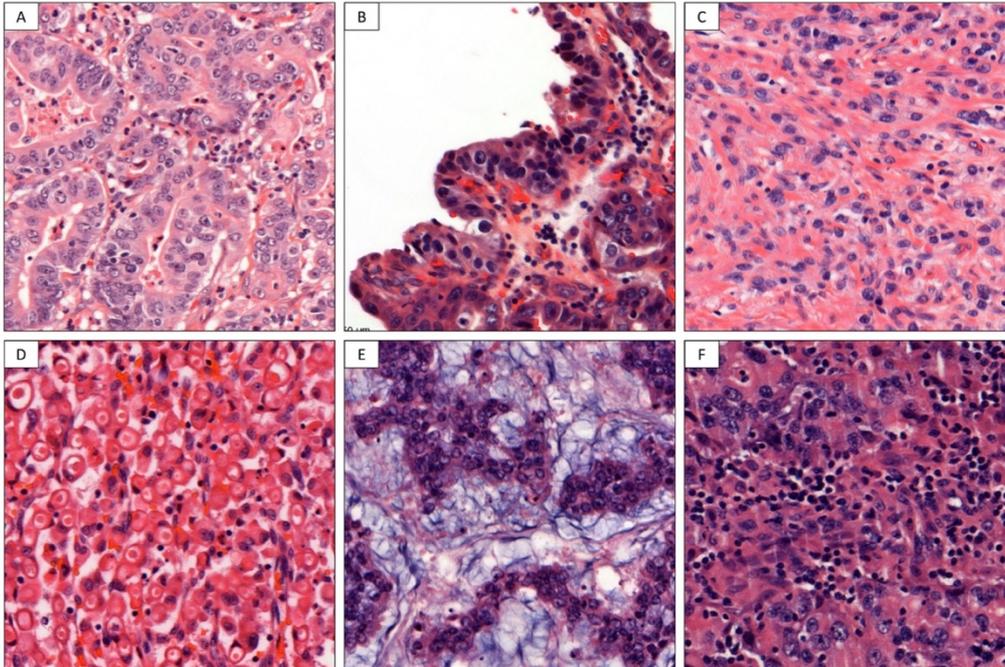


Figure 6 : Aspects histologiques d'ADK de type tubuleux (A) ; papillaire (B) ; peu cohésif (C) ; peu cohésif à cellules en bague à chaton (D) ; mucineux (E) et d'un carcinome médullaire / à stroma lymphoïde (F) selon la classification OMS 2019 (coloration HE, grossissement x 30).

E. Prise en charge thérapeutique

La mise en place d'un traitement doit toujours être discutée en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) et prendre en compte l'état général du patient et l'objectif du traitement : à visée curative ou palliative.

1. Stades localisés

a. Adénocarcinomes gastriques distaux

La chirurgie est à ce jour le seul traitement curatif. L'étendue de l'exérèse dépend du stade tumoral, de la taille tumorale, de la localisation tumorale et du type histologique. (Zaanan *et al*, 2018)

- Gastrectomie totale : indiquée en cas de linite antrale avec une marge de résection proximale inférieure à 8 cm, en cas de tumeur de l'estomac proximal (Siewert III) et en cas de tumeur du corps gastrique.
- Gastrectomie des 4/5^e : indiquée en cas de tumeur de l'antra non linitique avec des marges minimales de 5 cm et en cas de linite antrale avec une marge de résection proximale supérieure à 8 cm.

- Mucosectomie ou dissection sous-muqueuse : peut être réalisée en cas de tumeur T1N0M0 (stade IA).

Il existe trois types de curages ganglionnaires.

- Curage D1 : il comprend la catégorie N1 de la classification japonaise, (Kodama *et al*, 1981) le petit et le grand omentum et doit emporter au moins 15 ganglions.
- Curage D2 : il comprend les catégories N1 et N2 de la classification japonaise, la bourse omentale et la portion antérieure du mésocôlon transverse et doit emporter au moins 25 ganglions.
- Curage D3 : il correspond à la catégorie N3 et n'est utilisé que dans le cadre d'essais cliniques.

Le curage D2 sans splénectomie est recommandé malgré peu de preuves mais un curage D1 peut être réalisé en cas de tumeur de stade I chez des patients avec altération de l'état général. L'essai Dutch D1D2 n'a pas montré de différence significative d'OS à 15 ans entre les deux types de curage (29 % versus 21 %, $P = 0,34$), avec en revanche un sur-risque significatif de mortalité opératoire, de complications opératoires et un plus fort taux de ré-opération pour les patients ayant eu un curage D2. En revanche, les patients ayant eu un curage D1 avaient un risque augmenté significatif de décès lié au cancer (HR = 0,74 ; IC95 0,59 - 0,93 ; $P = 0,01$). (Songun *et al*, 2010)

En Europe, la chimiothérapie (CT) péri-opératoire est le traitement de référence des formes localisées. (Cunningham, 2006; Ychou *et al*, 2011; Smyth *et al*, 2016) En effet, la chirurgie seule ne suffit pas, avec un taux de récurrence de 75 % dans l'essai MAGIC. (Cunningham, 2006) Ainsi, l'instauration d'une CT néoadjuvante a deux principaux objectifs : réduire la tumeur afin de maximiser les chances d'une résection complète et détruire les métastases ganglionnaires et à distance occultes afin de réduire le taux de récurrence. De plus, elle permet la faisabilité du traitement à doses pleines en pré-gastrectomie. L'essai MAGIC a été pionnier pour la recommandation d'une CT péri-opératoire. Dans cet essai, un traitement par 3 cycles d'ECF (épirubicine + cisplatine + 5-fluorouracile (5-FU)) en pré- et post-opératoire a été comparé à un traitement par chirurgie seule chez des patients atteints d'un COG résécable (stades II-III). Les patients ayant reçu la CT présentaient une OS et une survie sans progression (PFS) à 5 ans significativement améliorées (OS : HR = 0,75 ; IC95 0,60 - 0,93 ; $P = 0,009$ - PFS : HR = 0,66 ; IC95 0,53 - 0,81 ; $P < 0,001$). (Cunningham, 2006) Par la suite, une étude française menée par la Fédération Nationale des Centres de

Lutte Contre le Cancer et la Fédération Francophone de Cancérologie Digestive comparant l'OS et la survie sans maladie (DFS) de patients ayant reçu une CT péri-opératoire à base de 5-FU + cisplatine (2 ou 3 cycles pré-opératoires et 3 ou 4 cycles post-opératoires) a retrouvé des résultats similaires (OS à 5 ans : 38% versus 24% ; HR = 0,69 ; IC95 0,5 - 0,95 ; P = 0,02 - DFS : 34% versus 19% ; HR = 0,65 ; IC95 0,48 - 0,89 ; P = 0,003). (Ychou *et al*, 2011)

Récemment, l'étude AIO-FLOT4 a comparé le protocole ECF/ECX (épirubicine + cisplatine + capecitabine, 3 cures pré- et post-opératoires) au protocole FLOT (5-FU + acide folinique + oxaliplatine + docétaxel, 4 cures pré- et post-opératoires) chez des patients atteints de cancers gastriques et de la JOG. Elle a montré la supériorité du FLOT sur différents critères : la réponse pathologique complète (16% versus 6%, P = 0,02), (Al-Batran *et al*, 2016) la DFS (30 versus 18 mois, HR = 0,75 ; IC95 0,62 - 0,91 ; P = 0,0036) et l'OS (50 versus 35 mois ; HR = 0,77 ; IC95 0,63 - 0,94 ; P = 0,012), sans augmentation du nombre d'effets indésirables graves. (Al-Batran *et al*, 2019) À ce jour, pour les patients pouvant tolérer une triple CT, le FLOT est 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). Lorsque le patient n'a pas pu recevoir de CT néoadjuvante (en cas d'hémorragie digestive, de perforation ou de sténose), un traitement par CT adjuvante exclusive ou par radiochimiothérapie (RCT) adjuvante est recommandé. (Macdonald *et al*, 2001; Bang *et al*, 2012; Lee *et al*, 2012; Park *et al*, 2021; The GASTRIC (Global Advanced/Adjuvant Stomach Tumor Research International Collaboration) Group*, 2010) En revanche, les patients ayant reçu une CT néoadjuvante n'ont pas de bénéfice démontré à recevoir une RCT adjuvante plutôt qu'une CT adjuvante seule. (Cats *et al*, 2018; Park *et al*, 2021) À ce jour, aucune thérapie ciblée n'est recommandée dans les formes localisées. À noter que l'instauration d'un traitement péri-opératoire doit cependant être discuté pour les tumeurs MSI, compte-tenu de leur bon pronostic et pour lesquelles il est probable que l'immunothérapie péri-opératoire devienne le nouveau standard (détaillé dans le chapitre I.G.2).

b. Adénocarcinomes de l'œsophage et de la jonction œso-gastrique

Pour les ADK superficiels (Tis/T1N0M0), une mucoséctomie ou dissection sous-muqueuse peut être réalisée. L'examen anatomopathologique de la pièce permet d'orienter vers la réalisation ou non d'une œsophagectomie complémentaire (ou RCT en cas de patient non opérable) en fonction de plusieurs facteurs (présence d'embolies

lympho-vasculaires, lésion peu différenciée, invasion de la sous-muqueuse profonde > 500 µm, marge profonde positive). Une surveillance ou un traitement endoscopique seront préférés en cas de marge latérale positive ou de résection en fragments sans autre facteur péjoratif.

Pour les cancers précoces (T2N0M0), l'œsophagectomie seule (œsophagectomie transthoracique subtotale avec curage ganglionnaire deux champs (médiastinal et abdominal) et médiastinectomie postérieure monobloc (technique de Lewis Santy)) est le traitement de référence. Le curage doit emporter au moins sept ganglions. (Veziat *et al*, 2022)

En cas de tumeur localement avancée (T3/T4a ou N1-3M0), deux traitements de référence sont recommandés : chirurgie encadrée d'une CT péri-opératoire de type FLOT (Al-Batran *et al*, 2019) ou RCT néoadjuvante suivie d'une chirurgie puis d'une immunothérapie adjuvante par nivolumab (anti-PD-1) en cas de résection R0 et persistance tumorale prouvée (pas de réponse histologique complète). Ces recommandations sont basées sur deux essais principaux. Concernant la RCT néoadjuvante, l'essai CROSS mené chez des patients atteints d'un cancer de l'œsophage a comparé un traitement par RCT néoadjuvante par carboplatine + taxol et 41,4 Gy délivrés en 23 fractions à un traitement par chirurgie exclusive. Le protocole RCT a permis une amélioration significative de l'OS (48,6 mois versus 24 mois, HR = 0,68 ; IC95 0,53 - 0,88 ; P = 0,003). De plus, 92 % des patients avaient une résection R0 versus 69 % dans le groupe chirurgie seule (P < 0,001). (Shapiro *et al*, 2015)

L'essai Checkmate 577 a comparé la DFS de patients atteints d'un cancer œsophagien ou de la JOG opéré après RCT néoadjuvante avec nivolumab adjuvant versus placebo. Les patients ayant reçu du nivolumab avaient une DFS significativement plus longue que les patients avec placebo (22,4 mois versus 11 mois ; HR = 0,69 ; IC96,4 0,56 - 0,86 ; P < 0,001). Suite à cet essai, en cas de résection R0 et de tumeur résiduelle (\geq ypT1 et / ou \geq ypN1), le traitement par nivolumab adjuvant est devenu le standard thérapeutique. (Kelly *et al*, 2021)

2. Stades avancés

Au stade métastatique, seules des thérapies palliatives sont employées. Le pronostic de ces patients est très péjoratif, avec une survie à 5 ans de l'ordre de 5 %. (Amin *et al*, 2017) Les recommandations sont similaires pour les ADK œsophagiens / de la JOG et pour les ADK gastriques. En pratique, 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). (Zaanan *et al*, 2018; Veziant *et al*, 2022; Guimbaud *et al*, 2014)

Le statut HER2 doit systématiquement être évalué selon les recommandations. (Hofmann *et al*, 2008; Rüschoff *et al*, 2010) En cas de tumeur HER2+ (HER2 IHC 3+ ou HER2 IHC 2+ et HIS+), il est recommandé d'instaurer un traitement combinant une CT associant 5-FU + cisplatine (ou oxaliplatine) et du trastuzumab (thérapie ciblée anti-HER2) en première ligne. (Bang *et al*, 2010)

Le statut PD-L1 doit être évalué de manière systématique par le score CPS (« Combined Positive Score ») pour les ADK œsophagiens, de la JOG et gastriques. En cas de $CPS \geq 5$, du nivolumab associé à de la CT (FOLFOX (5-FU + acide folinique + oxaliplatine) ou DCF (docétaxel + cisplatine + 5-FU) modifié) peut être prescrit. En cas de $CPS \geq 10$, pour les ADK œsophagiens et de la JOG Siewert I seulement, du pembrolizumab (anti-PD-1) associé à de la CT peut être prescrit. (Sun *et al*, 2021; Janjigian *et al*, 2021) Les essais principaux ayant mené aux recommandations concernant HER2 et PD-L1 sont détaillés dans les chapitres I.G.1 et I.G.3.

En cas de tumeur HER2- et PD-L1 < 5-10 %, la CT seule de type FOLFOX ou DCF modifié est recommandée en première ligne.

Dans les tumeurs gastriques, la chirurgie palliative peut être discutée en RCP lorsque le patient est symptomatique (dysphagie, saignement, perforation) et en bon état général. Dans ce cas, la gastrectomie totale est préférée. La résection chirurgicale de métastases doit être discutée en RCP et dépend du site, de la résécabilité et de l'état général du patient.

F. Facteurs pronostiques clinico-pathologiques

L'estimation du pronostic dépend essentiellement du stade tumoral évalué par la classification TNM AJCC/UICC, actuellement dans sa 8^e édition (Tableau 3 et Tableau 5). (Amin *et al*, 2017) La classification cTNM correspond à la classification clinique pré-thérapeutique évaluée par l'examen clinique, l'imagerie, l'endoscopie, le diagnostic anatomopathologique réalisé sur biopsie et les autres examens complémentaires. La classification pTNM correspond à la classification anatomopathologique. Le symbole « y » est ajouté dans les cas où la classification est effectuée durant ou après un traitement néoadjuvant. Il existe une différence de survie significative entre les patients atteints d'un COG traités par un traitement néoadjuvant suivi d'une chirurgie comparativement aux patients uniquement traités par chirurgie, d'où l'importance de cette distinction. (Amin *et al*, 2017; Cunningham, 2006)

1. Adénocarcinomes gastriques distaux

Tumeurs malignes de l'estomac
<p style="text-align: center;">T – Tumeur primitive</p> <p>TX : Non évaluable T0 : Pas de signe de tumeur primitive Tis Carcinome in situ ou dysplasie de haut grade T1 : Tumeur envahissant la lamina propria, la musculaire muqueuse ou la sous-muqueuse T1a : La tumeur envahit la lamina propria ou la musculaire muqueuse T1b : La tumeur envahit la sous-muqueuse T2 : Tumeur envahissant la musculature T3 : Tumeur envahissant la sous-séreuse, le tissu conjonctif sans envahissement des structures adjacentes ou du péritoine viscéral T4 : Tumeur perforant la séreuse (péritoine viscéral) ou les structures adjacentes T4a : La tumeur perce la séreuse (péritoine viscéral) T4b : La tumeur envahit les structures adjacentes</p>
<p style="text-align: center;">N – Ganglions régionaux</p> <p>NX : Le statut des ganglions lymphatiques régionaux ne peut être évalué N0 : Pas de signe d'envahissement des ganglions lymphatiques régionaux N1 : Envahissement de 1 à 2 ganglions lymphatiques régionaux N2 : Envahissement de 3 à 6 ganglions lymphatiques régionaux N3 : Envahissement de 7 ganglions lymphatiques régionaux ou plus N3a : Envahissement de 7 à 15 ganglions lymphatiques régionaux N3b : Envahissement de 16 ganglions lymphatiques régionaux ou plus</p>
<p style="text-align: center;">M – Métastase(s)</p> <p>MX : Renseignements insuffisants pour classer la (les) métastase(s) à distance M0 : Pas de métastase à distance M1 : Présence de métastase(s) à distance</p>

Tableau 3 : Classification TNM AJCC / UICC 8^e édition des carcinomes gastriques (d'après Amin et al., 2017)

Les différentes catégories permettent de définir le stade pTNM qui est le facteur pronostique essentiel recommandé à ce jour (Tableau 4). En effet, la survie à 5 ans diminue avec l'augmentation du stade : 56,7 % pour les stades I, 47,3 % pour les stades IIA, 33,1 % pour les IIB, 25,9 % pour les stades III et 5 % pour les stades IV. (Amin et al, 2017)

TUMEURS DE L'ESTOMAC			
Stade	T	N	M
Stade 0	Tis	N0	M0
Stade IA	T1	N0	M0
Stade IB	T1	N1	M0
	T2	N0	
Stade IIA	T1	N2	M0
	T2	N1	
	T3	N0	
Stade IIB	T1	N3a	M0
	T2	N2	
	T3	N1	
	T4a	N0	
Stade IIIA	T2	N3a	M0
	T3	N2	
	T4a	N1, N2	
	T4b	N0	
Stade IIIB	T1, T2	N3b	M0
	T3, T4a	N3a	
	T4b	N1, N2	
Stade IIIC	T3, T4a	N3b	M0
	T4b	N3a, N3b	
Stade IV	Tous T	Tous N	M1

Tableau 4 : Stades pTNM des carcinomes gastriques (d'après Amin et al., 2017)

Les facteurs cliniques associés au pronostic sont l'âge du patient et son origine ethnique. Les patients âgés de plus de 70 ans ont un pronostic péjoratif en termes d'OS (survie à 5 ans 15,5 % versus 26,9 % ; P = 0,03). (Tural *et al*, 2012) Les patients asiatiques présenteraient un risque plus élevé de métastases que les patients caucasiens (Odds Ratio (OR) = 1,19 ; IC95 1,07 - 1,32 ; P = 0,001). (Zhang *et al*, 2020)

Les autres facteurs anatomopathologiques associés au pronostic correspondent au type histologique, à la présence d'embolies vasculaires ou d'engainements périnerveux, (Tural *et al*, 2012) à la taille tumorale (Becker *et al*, 2003) et à la qualité de la résection (R0 : résection complète avec marges suffisantes ; R1 : résection microscopique incomplète, sans marge saine ; R2 : résection macroscopique incomplète). Si le type intestinal selon la classification de Laurén a initialement été décrit comme de bon pronostic par rapport au type diffus, (Laurén, 1965) ceci n'a pas été confirmé dans des études plus récentes et reste débattu. (Luu *et al*, 2017) De plus, la limite gastrique serait associée à un pronostic plus péjoratif (Luu *et al*, 2017) mais ceci reste controversé. (Agnes *et al*, 2017)

En termes de biomarqueurs, les statut HER2, MSI, EBV et PD-L1 sont utilisés, prometteurs ou débattus pour estimer le pronostic des patients et sont détaillés dans

le chapitre I.G. Le profil moléculaire est un facteur pronostique prometteur qui est détaillé dans le chapitre I.I.

2. Adénocarcinomes de l'œsophage et de la jonction œso-gastrique

Tumeurs malignes de l'œsophage et de la jonction œso-gastrique
T – Tumeur primitive
TX : Non évaluable T0 : Pas de signe de tumeur primitive Tis : Carcinome in situ ou dysplasie de haut grade T1 : Tumeur envahissant la lamina propria, la musculaire muqueuse ou la sous-muqueuse T1a : La tumeur envahit la lamina propria ou la musculaire muqueuse * T1b : La tumeur envahit la sous-muqueuse * T2 : Tumeur envahissant la musculature T3 : Tumeur envahissant l'adventice T4 : Tumeur envahissant les structures adjacentes T4a : La tumeur envahit la plèvre, le péricarde, la veine azygos, le diaphragme ou le péritoine T4b : La tumeur envahit d'autres structures adjacentes comme l'aorte, un corps vertébral ou la trachée.
N – Ganglions régionaux
NX : Le statut des ganglions régionaux ne peut être évalué N0 : Pas de signe d'envahissement des ganglions lymphatiques régionaux N1 : Envahissement de 1 à 2 ganglions lymphatiques régionaux N2 : Envahissement de 3 à 6 ganglions lymphatiques régionaux N3 : Envahissement de 7 ganglions régionaux ou plus
M – Métastase(s)
MX : Renseignements insuffisants pour classer la (les) métastase(s) à distance M0 : Pas de métastase à distance M1 : Présence de métastase(s) à distance **

Tableau 5 : Classification TNM AJCC / UICC 8^e édition des ADK de l'œsophage et de la JOG * T1a : <4 % de métastases ganglionnaires, T1b : de 30 à 60 % de métastases ganglionnaires ** Sites non en continuité avec l'œsophage et ganglions non régionaux (d'après Amin et al., 2017)

Les différentes catégories permettent de définir le stade pTNM qui représente le plus important facteur pronostique (Tableau 6) : la survie à 5 ans est de 46% pour les cancers localisés, 26% pour les cancers avec métastase(s) ganglionnaire(s) et 5% pour les cancers métastatiques. (He et al, 2020)

TUMEURS DE L'ŒSOPHAGE ET DE LA JOG			
Stades	T	N	M
Stade 0	Tis	N0	M0
Stade IA	T1a	N0	M0
Stade IB	T1b	N0	M0
Stade IIA	T2	N0	M0
Stade IIB	T1	N1	M0
	T3	N0	
Stade IIIA	T1	N2	M0
	T2	N1	
Stade IIIB	T2	N2	M0
	T3	N1, N2	
	T4a	N0, N1	
Stade IVA	T4a	N2	M0
	T4b	Tous N	
	Tous T	N3	
Stade IVB	Tous T	Tous N	M1

Tableau 6 : Stades pTNM de l'œsophage et de la JOG (d'après Amin et al., 2017)

Les autres facteurs anatomopathologiques associés au pronostic sont le grade tumoral, la présence d'embolies vasculaires, la présence d'engainements périnerveux, le type histologique et notamment la présence de cellules en bague à chaton et la qualité de la résection. (Yoon *et al*, 2010; Yendamuri *et al*, 2013; Almangush *et al*, 2016; Qiu *et al*, 2020a)

G. Biomarqueurs tumoraux utiles à la prise en charge thérapeutique

1. HER2

HER2 (Human Epidermal Growth Factor Receptor-2) est un récepteur à activité tyrosine kinase transmembranaire de la famille EGFR codé par le proto-oncogène *Erb-B2*. Il joue un rôle dans la régulation de la prolifération, la croissance, la migration, l'adhésion, la différenciation et la survie cellulaires. (Akiyama *et al*, 1986) 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. (Bang *et al*, 2010) La prescription de cette thérapie ciblée est réservée aux seules tumeurs surexprimant HER2.

7 à 34 % des ADK OG (15 % en France) sont caractérisés par une surexpression de la protéine HER2 et une amplification du gène *ERBB2*, ces tumeurs sont dites « HER2 positives ». Elles 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. De plus, elles sont plus fréquemment diagnostiquées à un stade avancé et associées avec des métastases ganglionnaires et à distance que les tumeurs HER2 négatives. (Lei *et al*, 2017)

Dans les COG, la valeur pronostique de HER2 est débattue et il n'est en pratique pas recommandé de l'utiliser en tant que facteur pronostique. (Yoon *et al*, 2012; Fuse *et al*, 2016; Lei *et al*, 2017; Motoshima *et al*, 2018)

En pratique, selon les recommandations du TNCD (Thésaurus National de Cancérologie Digestive), pour les cancers gastriques, il est recommandé d'évaluer le statut HER2 chez tous les patients et surtout au stade métastatique. (Zaanan *et al*, 2018) Pour les cancers œsophagiens / de la JOG, il est recommandé de l'évaluer en cas de stade avancé si l'état général du patient est compatible avec l'instauration d'un traitement systémique mais pas en cas de cancer résécable chirurgicalement. (Veziat *et al*, 2022) Cependant, il est admis de réaliser systématiquement le statut HER2 sur les biopsies diagnostiques afin de ne pas retarder la prise en charge du patient 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. (Pouw *et al*, 2021; Bartley *et al*, 2017) 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. (Hofmann *et al*, 2008; Rüschoff *et al*, 2010)

2. Instabilité microsatellitaire

L'instabilité microsatellitaire résulte de la défaillance du système de détection et de réparation de mésappariements des bases d'ADN : le système MMR. Les quatre protéines principales de ce système, codées par les gènes *MLH1*, *PMS2*, *MSH2* et *MSH6*, fonctionnent en hétérodimères (*MLH1/PMS2* et *MSH2/MSH6*) et interviennent dans la réparation des erreurs survenant lors de la réplication de l'ADN. Ces erreurs touchent en particulier les microsatellites, des séquences d'ADN réparties dans tout le génome et constituées de la répétition de motifs d'un à six nucléotides en tandem, par glissement de la polymérase. En cas de défaillance du système MMR, ces séquences sont le siège préférentiel de mutations du fait de l'accumulation de ces erreurs mal ou non réparées, générant une instabilité microsatellitaire reflet d'un génome tumoral « hypermuté ».

Selon la méta-analyse de Polom *et al.* comprenant 48 études et incluant 18 612 patients, 9,2 % des cancers gastriques sont MSI (5,6 % à 33,3 % selon l'origine géographique). La majorité de ces tumeurs sont sporadiques (85 %), par l'hyperméthylation du promoteur de *MLH1* et une minorité surviennent suite à des mutations germinales sur les gènes MMR dans le cadre du syndrome de Lynch (15 %). (Fleisher *et al.*, 1999; Zong & Seto, 2014; Latham *et al.*, 2019) Ces tumeurs atteignent majoritairement des femmes, de plus de 65 ans et il s'agit principalement de tumeurs distales (corps / antre), de type intestinal selon la classification de Laurén. De plus, elles sont plus fréquemment diagnostiquées à un stade précoce (I-II). Elles sont de bon pronostic au stade localisé et de mauvais pronostic au stade métastatique. (Wu *et al.*, 2000; Polom *et al.*, 2018; Haag *et al.*, 2019)

Le statut MSI est un important biomarqueur thérapeutique. Pour les cancers gastriques aux stades localisés, celui-ci peut entraîner la décision de ne pas mettre en place de traitement néoadjuvant / péri-opératoire. (Zaanan *et al.*, 2018) En effet, ces patients ne semblent pas présenter de bénéfice au traitement voire il serait délétère, (Smyth *et al.*, 2017; Choi *et al.*, 2019; Pietrantonio *et al.*, 2019) mais cette attitude reste une option thérapeutique car cela est encore très débattu. Par exemple, une récente méta-analyse a montré un bénéfice de la CT adjuvante sur l'OS pour ces patients (73,5 % versus 59,7 % sans CT ; HR = 0,62 ; IC95 0,46 - 0,83 ; P = 0,001), mais pas pour la DFS. (Nie *et al.*, 2022) Pour les ADK œsophagiens / de la JOG, hors essai, la CT péri-opératoire de type FLOT reste recommandée en première intention. (Veziant *et al.*, 2022)

Au stade métastatique, les tumeurs digestives dMMR / MSI semblent résistantes à la CT mais sont très sensibles aux inhibiteurs des checkpoints immunitaires (ICI). Les tumeurs MSI, hypermutées, sont le siège d'une importante réponse immune liée aux néo-antigènes générés et sont donc susceptibles de répondre à un traitement par immunothérapie. Plusieurs essais ont montré le bénéfice d'un traitement par immunothérapie (pembrolizumab / atezolimumab (anti PD-L1) seul ou en combinaison avec une CT dans les ADK OG MSI sur la réponse radiologique, la réponse pathologique, la DFS ou l'OS et ce pour différents stades (résécable ou avancé), dans différents contextes (néoadjuvant ou adjuvant) et quelle que soit la ligne de traitement dans les cancers métastatiques. (Le *et al.*, 2015; Chao *et al.*, 2021; Al-Batran *et al.*, 2021; Pietrantonio *et al.*, 2021; André *et al.*, 2022) Malgré ces très bons résultats et contrairement aux États-Unis, où ce traitement est autorisé par la Food and Drug Administration pour tous les cancers dMMR / MSI métastatiques de façon agnostique, (U.S. Food and Drug Administration, 2019) l'AMM pour une

immunothérapie des COG métastatiques dMMR / MSI n'est pas encore disponible en France. Ainsi, l'essai de phase 2 IMHOTEP (NCT04795661) évaluant l'efficacité d'un traitement néoadjuvant par monothérapie avec une seule cure de pembrolizumab pour les patients atteints d'un ADK œsophagien, de la JOG ou gastrique MSI résécable est actuellement en cours en France et doit être privilégié lorsque l'inclusion est possible.

En pratique, compte-tenu de l'impact majeur du statut dMMR / MSI dans la prise en charge des patients atteints de COG, il est maintenant recommandé en France d'évaluer systématiquement le statut MMR tumoral par IHC ou biologie moléculaire pour tous les COG, dès le diagnostic, quels que soient le stade, l'âge et les contextes familial et personnel du patient, à visées thérapeutique, pronostique et oncogénétique (dépistage du syndrome de Lynch). (Évaluation du statut MMR tumoral/synthèse, Collection Recommandations et référentiels, 2021)

3. Contexte immunitaire - PD-L1

Le système immunitaire joue un rôle majeur dans le contrôle du développement tumoral. Au cours du cycle de l'immunité anti-tumorale, les cellules présentatrices d'antigènes présentent aux lymphocytes T les antigènes tumoraux relargués dans le microenvironnement (reconnaissance du complexe CMH-peptide par le TCR). La réponse lymphocytaire T est alors modulée par des signaux de co-stimulation (checkpoints) activateurs (CD28, OX40, ...) ou inhibiteurs (PD-1, CTLA-4, ...). Ceci entraîne l'activation du lymphocyte T et la mort des cellules cibles ou l'inhibition du lymphocyte T et la tolérance immunitaire. La cellule tumorale a la capacité d'exprimer à sa surface des checkpoints inhibiteurs permettant l'échappement immunitaire. Ainsi, les ICI tels que les anti-PD-1 correspondent à des anticorps monoclonaux ciblant ces molécules de co-stimulation inhibitrices. Ils ont permis une amélioration majeure du pronostic de nombreux cancers tels que les mélanomes et les cancers pulmonaires non à petites cellules. (Borghaei *et al*, 2015) Pour certains de ces cancers (cancers pulmonaires, ORL, ...) le traitement par ICI est cependant conditionné par l'expression de PD-L1.

Dans le COG, de nombreux essais ont montré l'efficacité de l'immunothérapie, en monothérapie et en combinaison avec une CT, mais 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 ; (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 . (Sun *et al*, 2021)

En conséquence, le statut PD-L1 doit être évalué pour tous les COG non résecables par IHC et le score CPS doit être réalisé. Il prend en compte les cellules tumorales et les cellules immunes (macrophages et lymphocytes) marquées et s'évalue de la manière suivante :

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

Si le statut PD-L1 est aujourd'hui couramment utilisé pour la mise en place d'un traitement par immunothérapie, ses limites biologiques (hétérogénéité spatio-temporelle), une éventuelle interaction avec les différents traitements (mal connue), la multiplicité des essais, des anticorps et des méthodes de scoring en font cependant un biomarqueur imparfait dans les COG.

4. EBV

La valeur pronostique du statut EBV dans les COG a longtemps été controversée (Lee *et al*, 2009; Camargo *et al*, 2011) mais la majorité des études ont montré un meilleur pronostic des tumeurs EBV+ comparativement aux tumeurs EBV-. Une méta-analyse comprenant 13 séries de cas et incluant 4599 patients a montré que les patients atteints d'un COG EBV+ présentaient une OS significativement plus longue que les EBV- (OS 8,5 ans versus 5,3 ans, ; $P = 6 \times 10^{-4}$) et étaient significativement associés à une plus faible mortalité (HR = 0,72 ; IC95 0,61 - 0,86). (Camargo *et al*, 2014) D'autre part, dans une étude prospective menée sur 2760 patients comprenant 140 cas EBV+, les patients EBV+ présentaient une OS à 3 ans significativement plus élevée que les patients EBV- (76,8 % versus 58,2 % ; $P = 1 \times 10^{-4}$). (Qiu *et al*, 2020b) Enfin, l'analyse de la cohorte de l'essai Dutch D1D2 a montré que les patients EBV+ présentaient une plus longue période sans maladie que les patients EBV- ($P = 0,04$) et une meilleure survie spécifique à la maladie ($P = 0,02$) sans différence en termes d'OS. (van Beek *et al*, 2004)

Dans l'étude de caractérisation moléculaire des cancers gastriques menée par le TCGA (The Cancer Genome Atlas), les tumeurs EBV+ ont été retrouvées associées à une forte expression du PD-L1 et étaient caractérisées par une hyperactivation de l'immunité innée et adaptative et par un important infiltrat immunitaire. (The Cancer

Genome Atlas Network, 2012) Trois principales études ont suggéré l'utilisation du statut EBV comme biomarqueur thérapeutique pour l'instauration d'un traitement par immunothérapie. Dans l'étude de Kim *et al.*, les six patients atteints d'un ADK OG métastatique EBV+ présentaient une réponse majeure au traitement par pembrolizumab (taux de réponse objectif selon les critères RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) 1.1 : 100 %). (Kim *et al*, 2019) Dans l'étude de Xie *et al.*, sur neuf patients atteints d'un ADK OG métastatique traités par immunothérapie seule ou en combinaison avec une CT, huit présentaient une réponse objective selon les critères RECIST 1.1 dont trois une réponse partielle et cinq une maladie stable. (Xie *et al*, 2020) Enfin, l'étude récente de Bai *et al.* a montré la valeur prédictive de réponse aux ICI du statut EBV+. En effet, 17 patients EBV+ sur 22 présentaient une réponse objective (12 une réponse partielle et cinq une maladie stable), résultat significativement plus élevé que pour les patients EBV- (P = 0,008). (Bai *et al*, 2022)

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

5. Autres biomarqueurs thérapeutiques potentiels

La charge mutationnelle, en tant que facteur prédictif de réponse à l'immunothérapie (Schumacher & Schreiber, 2015; Kim *et al*, 2018; Xu *et al*, 2019) et le statut c-MET, en vue d'un ciblage par inhibiteur de c-MET, (Zhang *et al*, 2022) sont les principaux biomarqueurs suggérés dans la littérature mais leur utilisation n'est à ce jour pas recommandée en pratique clinique.

H. Réponse pathologique à un traitement néoadjuvant

La réponse thérapeutique à un traitement néoadjuvant peut être évaluée selon plusieurs critères : la réponse clinique, la réponse radiologique et la réponse pathologique.

La réponse pathologique est très variable, de nulle à complète. Elle peut être évaluée par le TRG (grade de régression tumorale « tumour regression grade »). Il existe de nombreux systèmes pour l'évaluer, sans qu'il n'y ait de consensus à ce jour. Plusieurs aspects de régression peuvent être observés comme de la fibrose, de la nécrose, de la mucine acellulaire, la présence de macrophages spumeux ou encore

un infiltrat inflammatoire (Figure 7) et plusieurs types de régression peuvent s'observer au sein d'une même tumeur. Elle est évaluée sur la pièce opératoire de la tumeur primitive et sur les ganglions. Il est important de ne pas sur-stader, en effet, seule la présence de cellules tumorales viables doit être interprétée comme tumeur résiduelle. (College of American Pathologists) Les systèmes proposés s'appuient essentiellement sur la proportion de fibrose induite par le traitement par rapport à la tumeur résiduelle ou au pourcentage de tumeur résiduelle par rapport à la tumeur initiale. (Thies & Langer, 2013)

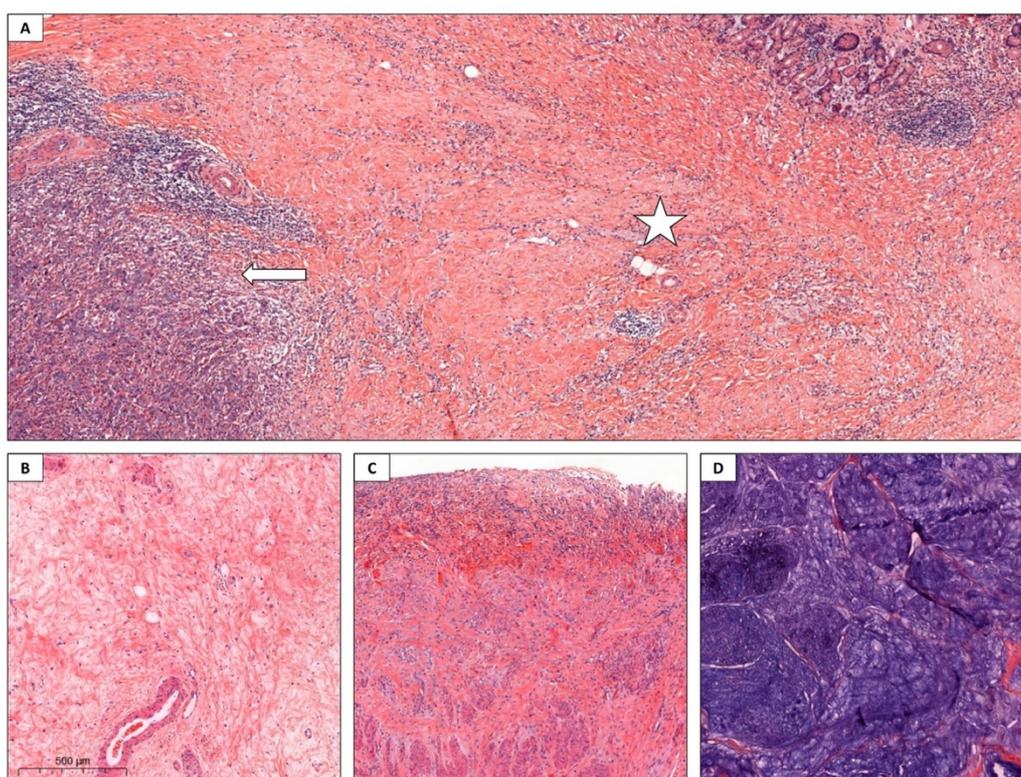


Figure 7 : Aspects morphologiques de la réponse pathologique de types fibrose centrale (étoile) et tumeur résiduelle périphérique (flèche) (A) ; fibrose cicatricielle (B) ; ulcère de la muqueuse (C) ; régression colloïde (D) (coloration HE, grossissement x 5).

Le système de Mandard est le premier qui a été proposé en 1994 pour évaluer la réponse pathologique dans les carcinomes épidermoïdes de l'œsophage. (Mandard *et al*, 1994) Il distingue cinq grades : TRG1 (pas de tumeur résiduelle), TRG2 (rares cellules tumorales résiduelles), TRG3 (fibrose plus importante que la tumeur résiduelle), TRG4 (tumeur résiduelle plus importante que la fibrose), TRG5 (absence de signe de régression). Un patient avec une régression de grade TRG1-2 est considéré « répondeur » tandis qu'un patient avec une régression de grade TRG3-5 est considéré « non-répondeur » selon Tong *et al*. (Tong *et al*, 2021)

Le système de Becker a été développé spécifiquement pour évaluer la réponse pathologique des ADK gastriques afin d'évaluer quels facteurs anatomopathologiques sont associés avec le pronostic après traitement par CT néoadjuvante. Le grade de la régression tumorale est basé sur l'estimation du pourcentage de tumeur résiduelle viable par rapport au lit tumoral initial (identifié à l'examen macroscopique et microscopique). Il distingue trois grades : TRG1 réponse complète (1a : 0 % de tumeur résiduelle) ou subtotale (1b : < 10 % de tumeur résiduelle), TRG2 régression tumorale partielle (10 à 50 % de tumeur résiduelle) et TRG3 régression tumorale minimale ou absence de régression (> 50 % de tumeur résiduelle). Dans cette étude, le grade de réponse pathologique était significativement corrélé à l'OS du patient (P = 0,01) mais avec un impact moins important que d'autres facteurs pronostiques tels que la taille tumorale et la présence d'embolies lymphatiques. (Becker *et al*, 2003)

Le grade de réponse pathologique est un facteur pronostique important. Une réponse pathologique complète après traitement néoadjuvant (pCR pour « pathological complete response », définie par un stade ypT0N0M0) est atteinte dans 3 % à 32,4 % des cas d'ADK OG. (Wan *et al*, 2019; Li *et al*, 2018) Cette hétérogénéité est liée à plusieurs facteurs, le principal étant l'absence de standardisation de traitement néoadjuvant entre les études.

Une première méta-analyse rassemblant 7 études comprenant 1143 patients ayant reçu une CT néoadjuvante plus ou moins une CT adjuvante (selon les études) a montré une corrélation entre l'OS / la DFS et une pCR. En effet, les patients avec une pCR présentaient une meilleure OS à 1 an, 3 ans et 5 ans (RR = 0,44 ; IC95 0,30 - 0,63 ; P < 1 x 10⁻⁴) et une meilleure DFS à 3 ans (RR = 0,43 ; IC95 0,25 - 0,72 ; P = 2 x 10⁻³) comparativement aux patients n'ayant pas une pCR. (Li *et al*, 2018)

Une deuxième méta-analyse rassemblant 21 études comprenant 6780 patients atteints de cancers digestifs dont 2223 patients atteints d'un COG ayant reçu un traitement néoadjuvant (radiothérapie plus ou moins CT) a confirmé ces résultats (*pas de données sur le traitement adjuvant*). (Wan *et al*, 2019)

Tong *et al*. ont par ailleurs montré que les systèmes de Mandard et de Becker sont associés à l'OS et à la DFS de manière identique pour les ADK gastriques. Les patients « répondeurs » (TRG1/2 Mandard et TRG1a/b Becker) présentaient une meilleure OS (Mandard : HR = 1,81, P = 0,026 ; Becker : HR = 1,88, P = 0,014) et une meilleure DFS (Mandard : HR = 1,79, P = 0,017 ; Becker HR = 1,92, P = 0,006) comparativement aux patients « non-répondeurs ». (Tong *et al*, 2021)

Actuellement, la réponse pathologique n'influence pas le choix du traitement par CT adjuvante. Des études sont encore nécessaires pour déterminer la valeur prédictive de ce paramètre pour déterminer l'efficacité du traitement adjuvant.

Les facteurs clinico-pathologiques prédictifs de réponse pathologique des ADK OG à un traitement néoadjuvant identifiés à ce jour sont la présence de cellules en bague à chaton (faible réponse) et potentiellement l'ethnicité (origine asiatique, meilleure réponse). De plus, le type de traitement néoadjuvant et notamment un traitement néoadjuvant de type RCT est prédictif d'une bonne réponse pathologique comparativement à la CT néoadjuvante seule. (von Döbeln *et al*, 2019; Reynolds *et al*, 2021) En revanche, les autres facteurs cliniques (âge, genre, indice de masse corporelle, performans status, infection à Hp), pathologiques (type histologique, grade, localisation tumorale) et radiologiques (réponse radiologique) ne semblent pas y être corrélés. (Rajabnejad *et al*, 2021; Charalampakis *et al*, 2016; Patel *et al*, 2014) L'évaluation de la présence de cellules en bague à chaton peut être réalisée sur la biopsie au diagnostic mais l'hétérogénéité de ces tumeurs ne permet pas toujours de l'affirmer. Par ailleurs, la seule étude moléculaire combinant génotypage, profil d'expression et IHC des biopsies pré-opératoires de 36 patients traités par une CT néoadjuvante de type FLOT ou FLOT-like (oxaliplatine substituée par cisplatine ; 5-FU substitué par capecitabine) n'a pas permis de mettre en évidence de facteurs moléculaires prédictifs de la réponse pathologique. (Kleo *et al*, 2022) Ainsi, il est essentiel d'identifier de nouveaux biomarqueurs permettant de prédire la réponse au traitement néoadjuvant chez ces patients.

En France, dans le TNCD, il est recommandé d'évaluer la réponse histologique et de l'intégrer au compte-rendu anatomopathologique dans les ADK OG sans consensus sur le système qui doit être employé. À l'heure actuelle, la seule condition où l'évaluation de la réponse pathologique modifie la prise en charge thérapeutique est l'ADK de l'œsophage et de la JOG pour lequel une pCR autorise un traitement par nivolumab. (Veziat *et al*, 2022)

I. Classifications moléculaires

Jusqu'à l'arrivée récente de l'immunothérapie, la faible prévalence de cibles actionnables et l'importante hétérogénéité tumorale étaient des freins à la médecine de précision pour les COG, justifiant la nécessité d'une meilleure caractérisation de la biologie moléculaire de ces tumeurs.

La classification des COG en fonction de leur profil moléculaire est un facteur pronostique et théranostique dit « prometteur » (Brierley *et al*, 2017) qui n'est cependant ni utilisé en pratique de routine ni recommandé. À ce jour, plusieurs classifications moléculaires ont été décrites. Elles ont été établies à l'aide de techniques de séquençages extensifs coûteuses telles que le séquençage whole-genome ou whole-exome et les études de transcriptome, de méthylome et de protéomique.

1. Classification de Singapore-Duke

En 2013, Lei *et al.* ont établi une classification moléculaire à partir de l'étude des pièces opératoires de 248 patients atteints d'un ADK gastrique ou de la JOG, traités par chirurgie plus ou moins CT adjuvante à base de 5-FU. Cette classification distingue trois sous-types moléculaires avec des propriétés génétiques, épigénétiques et cliniques spécifiques. (Lei *et al*, 2013)

- Sous-type **prolifératif (46,5 %)** : ces tumeurs sont caractérisées par une importante instabilité génétique, un taux élevé de mutations de *TP53*, une hypométhylation des îlots CpG (cytosine - phosphate - guanine) et l'activation de diverses voies oncogéniques telles que E2F, MYC et RAS. Elles sont majoritairement de type intestinal selon la classification de Laurén.
- Sous-type **métabolique (24 %)** : ces tumeurs sont caractérisées par un faible taux de mutations de *TP53* et l'expression de gènes caractéristiques de la muqueuse gastrique normale et impliqués dans des voies métaboliques. Ces tumeurs sont plus sensibles au 5-FU que les autres sous-types, avec une survie spécifique à la maladie significativement plus longue chez les patients ayant reçu du 5-FU en plus de la chirurgie comparativement à ceux ayant eu seulement la chirurgie et une plus grande sensibilité *in vitro*.
- Sous-type **mésenchymateux (29,5 %)** : ces tumeurs sont caractérisées par une faible expression de *CDH1* et *TP53*, une forte expression de marqueurs de cellules

souches et de gènes impliqués dans la TEM et une hyperméthylation des îlots CpG. Elles sont majoritairement de type diffus selon la classification de Laurén. Ces tumeurs sont plus sensibles aux inhibiteurs de PI3K-AKT-mTOR *in vitro* que les autres sous-types.

Dans cette étude, aucune valeur pronostique n'a été retrouvée pour la survie spécifique à la maladie. (Lei *et al*, 2013)

2. Classification du TCGA

En 2014, le travail de caractérisation moléculaire des ADK gastriques du TCGA (qui a inclus des tumeurs de la JOG), a porté sur l'analyse de 295 pièces opératoires de patients n'ayant pas reçu de traitement néoadjuvant. Cette classification distingue quatre groupes moléculaires. (The Cancer Genome Atlas Research Network, 2014)

- **Carcinomes associés à l'EBV (9 %)** : ces tumeurs sont caractérisées par une charge EBV élevée, un taux élevé d'hyperméthylation des promoteurs (phénotype CIMP) et notamment au niveau de *CDKN2A*, une faible charge mutationnelle, des mutations de *PIK3CA* (80 % des cas) et une forte expression de PD-L1 (15 %). Elles sont principalement retrouvées chez des hommes (81 %) et localisées au niveau du fundus ou du corps de l'estomac (62 %).
- **Carcinomes avec instabilité microsatellitaire (MSI) (22 %)** : ces tumeurs sont caractérisées par une forte charge mutationnelle (tumeurs « hypermutées ») et la perte d'expression de *MLH1* liée à l'hyperméthylation de son promoteur (phénotype CIMP, différent de celui observé dans les tumeurs EBV+). Elles sont retrouvées en majorité chez les femmes (56 %), âgées (âge médian : 72 ans) et localisées au niveau de l'antre. Il s'agit de tumeurs principalement de type intestinal selon la classification de Laurén.
- **Carcinomes à génomique stable (GS) (20 %)** : ces tumeurs sont caractérisées par des mutations de *CDH1* (37 %) et de *RHOA* (15 %). Elles sont principalement retrouvées chez des patients jeunes (âge médian : 59 ans) et sont de type diffus selon la classification de Laurén.
- **Carcinomes avec instabilité chromosomique (CIN) (50 %)** : ces tumeurs sont caractérisées par un taux élevé d'aneuploïdie, de translocations, de mutations de divers proto-oncogènes et gènes suppresseurs de tumeurs et notamment de *TP53*

(71 %) et l'activation de voies tyrosine kinase et notamment de la voie RAS. Elles sont principalement localisées au niveau de la JOG / du cardia (65 %).

Dans cette étude, aucune valeur pronostique n'a été retrouvée que ce soit pour la DFS ou l'OS, (The Cancer Genome Atlas Research Network, 2014) mais d'autres études ont par la suite montré un pronostic péjoratif en termes d'OS pour les patients du groupe GS. (Ahn *et al*, 2017)

Le travail de caractérisation moléculaire des carcinomes de l'œsophage du TCGA a porté sur l'analyse de 559 COG dont 90 carcinomes épidermoïdes de l'œsophage, 72 ADK de l'œsophage, 2 carcinomes indifférenciés de l'œsophage, 99 ADK de la JOG et 296 ADK gastriques. Les ADK œsophagiens clusterisaient avec les ADK gastriques CIN, suggérant qu'il s'agit de la même entité au plan moléculaire. De plus, certains ADK au niveau de la JOG étaient EBV+ ou MSI. (The Cancer Genome Atlas Research Network, 2017)

Enfin, le récent travail de caractérisation moléculaire des ADK de la JOG dans les cohortes du TCGA et de l'Université nationale de Séoul a montré que ces tumeurs correspondent à une entité avec des caractéristiques proches des ADK œsophagiens (31,2 %) ou des ADK gastriques (68,8 %) et ne constituent pas un groupe moléculaire à part. (Suh *et al*, 2022)

Au final, on pourrait émettre l'hypothèse que les ADK œsophagiens, de la JOG et de l'estomac correspondent à plusieurs manifestations d'une seule entité pouvant être par la suite divisée en différents sous-groupes moléculaires.

3. Classification de l'ACRG

En 2015, l'ACRG (Asian Cancer Research Group) a établi une classification à partir de l'étude des pièces opératoires de 300 patients coréens atteints d'un ADK gastrique ou de la JOG traités par chirurgie plus ou moins CT ou RCT adjuvante. Cette classification moléculaire distingue quatre groupes moléculaires. Ces groupes sont associés avec des propriétés génétiques, cliniques et pronostiques spécifiques. Elle a été testée et validée sur les cohortes de Singapore-Duke et du TCGA. (Cristescu *et al*, 2015)

- **Tumeurs avec instabilité microsatellitaire (6 à 23 %) :** ces tumeurs sont caractérisées par un taux élevé de mutations (dites « hypermutées ») et la perte

d'expression de *MLH1*. Elles sont principalement localisées au niveau de l'antré (75 %), sont diagnostiquées à un stade précoce (I-II) et sont de type intestinal selon la classification de Laurén (> 60 %).

- **Tumeurs MSS / EMT (15 à 43 %)** : ces tumeurs sont caractérisées par l'expression de gènes impliqués dans la TEM. Elles sont principalement retrouvées chez des patients jeunes, sont diagnostiquées à un stade avancé (III-IV) et sont de type diffus selon la classification de Laurén (> 80 %).
- **Tumeurs MSS / TP53 actif (+) (20 à 31 %)** : ces tumeurs ont une activité p53 conservée. Il existe un enrichissement de tumeurs associées à l'EBV (67 % des tumeurs EBV+).
- **Tumeurs MSS / TP53 inactif (-) (23 à 36 %)** : ces tumeurs sont caractérisées par la perte fonctionnelle de p53, un taux élevé de mutations au niveau du gène *TP53* (60 %), une forte instabilité chromosomique reflétée par un index génomique élevé et un taux élevé d'amplifications de gènes tels qu'*ERBB2* et *EGFR*.

Cette classification possède une valeur pronostique significative pour estimer l'OS. Celle-ci a été démontrée dans les trois cohortes (ACRG, Singapore-Duke, TCGA). En effet, les patients du groupe MSI présentaient le meilleur pronostic ainsi que le plus faible taux de récurrence (23 %) tandis que les patients du groupe MSS / EMT présentaient le pronostic le plus péjoratif et le taux le plus élevé de récurrences (63 %). Entre les deux, les patients du groupe MSS / TP53+ présentaient un meilleur pronostic que les patients du groupe MSS / TP53-. De plus, les tumeurs du groupe MSS / EMT métastasaient préférentiellement au niveau péritonéal tandis que les tumeurs du groupe MSI métastasaient préférentiellement au niveau hépatique (Cristescu *et al*, 2015)

4. Classifications moléculaires immunohistochimiques

Si ces classifications moléculaires représentent une avancée majeure pour mieux caractériser les COG au point de vue biologique, elles ne sont ni réalisables en pratique de routine ni recommandées compte tenu des technologies lourdes nécessaires pour les établir et de leur coût. Ainsi, afin de pouvoir plus facilement les utiliser, plusieurs équipes ont établi des versions IHC à partir de panels d'anticorps utilisés en routine dans les laboratoires d'anatomopathologie.

En 2016, Setia *et al.* ont construit des Tissu Microarrays (TMAs) à partir de pièces opératoires de 146 patients opérés d'un ADK gastrique ou de la JOG (*pas*

d'information sur les traitements néoadjuvant et adjuvant). Ils ont établi une classification simplifiée reproduisant les sous-groupes moléculaires et utilisant des techniques moins coûteuses et disponibles dans la majorité des laboratoires d'anatomopathologie (IHC et HIS). (Setia *et al*, 2016) À partir de l'étude de l'expression de 14 biomarqueurs (HIS EBER, p53, quatre protéines MMR, E-cadhérine, PD-L1, MUC2, CDX2, CD10, MUC5AC, MUC6, HER2), ils ont proposé un algorithme séquentiel identifiant cinq groupes : EBV+, MSI, E-cadhérine aberrant, p53 aberrant et p53 normal (Figure 8). Ces groupes se recoupent avec les groupes moléculaires précédemment rapportés concernant les caractéristiques clinico-biologiques mais ne sont pas mutuellement exclusifs.

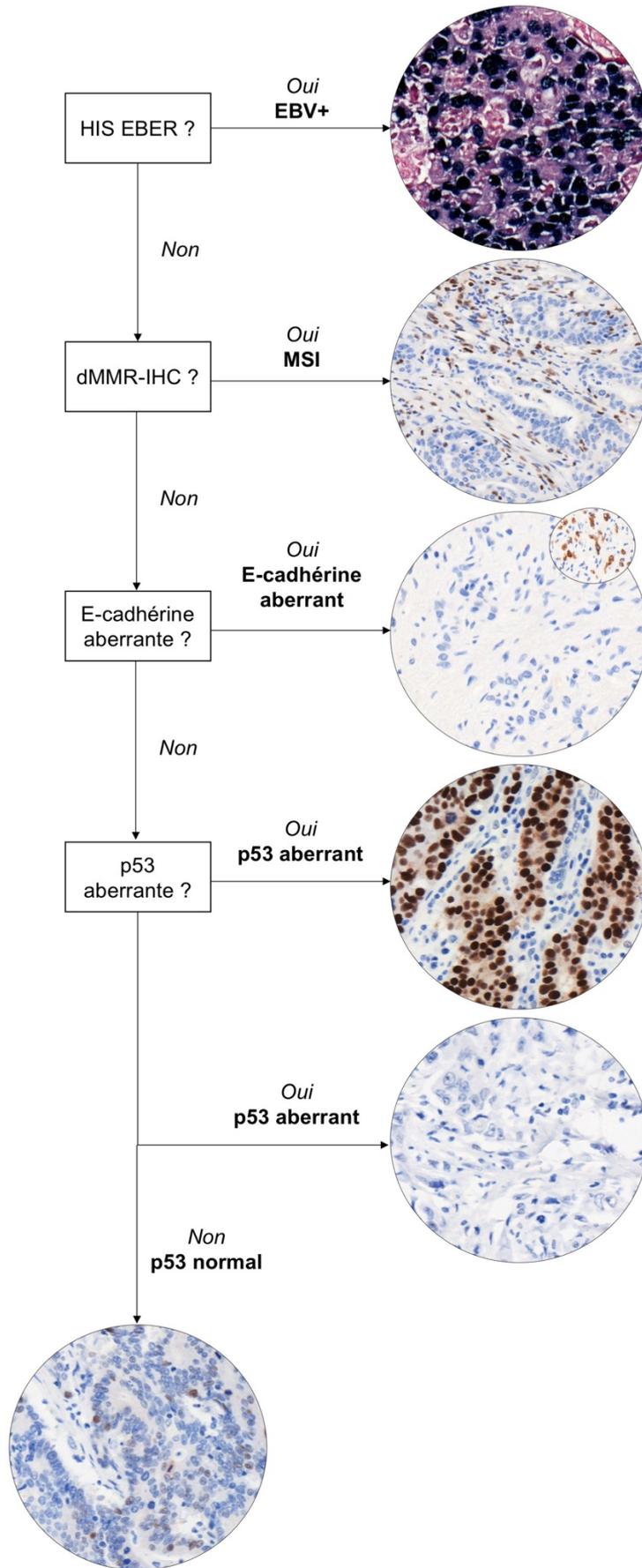


Figure 8 : Algorithme de Setia et al. pour classer les ADK OG en cinq groupes moléculaires-IHC.

- **Groupe EBV+ (5 %)** : Ces tumeurs sont caractérisées par l'expression d'EBER en HIS. Morphologiquement, elles sont le plus souvent caractérisées par un important infiltrat lymphoïde. Il existe une importante corrélation avec une forte expression de PD-L1 par les cellules tumorales (57 % versus 0 % pour les EBV-). Elles sont principalement localisées en proximal.
- **Groupe MSI (dMMR-IHC) (16 %)** : Ces tumeurs sont caractérisées par une instabilité microsatellitaire, évaluée à l'aide des anticorps ciblant les quatre protéines du système MMR (MLH1, PMS2, MSH2 et MSH6). La majorité des tumeurs présentent une perte d'expression conjointe de l'expression des protéines MLH1 et PMS2 (95,8 %). L'utilisation de l'IHC pour étudier l'expression des protéines MMR dans les COG fait partie des techniques recommandées en première intention par les dernières recommandations de l'INCa. En effet, cette technique a de très bonnes sensibilité, spécificité, valeur prédictive négative et valeur prédictive positive pour déterminer le statut dMMR. (Évaluation du statut MMR tumoral/synthèse, Collection Recommandations et référentiels, 2021)
- **Groupe E-cadhérine aberrant (21 %)** : Ces tumeurs sont caractérisées par une perte de l'expression membranaire d'E-cadhérine. Elles sont majoritairement de type diffus selon la classification de Laurén (90 %). E-cadhérine est une protéine transmembranaire codée par le gène *CDH1*. Il s'agit d'une protéine d'adhésion cellulaire dépendante du calcium, impliquée dans les mécanismes régulant l'adhésion cellule-cellule, la mobilité et la prolifération des cellules épithéliales et considérée comme un « suppresseur d'invasion ». Sa perte d'expression reflète la présence d'altérations génétiques (mutations, perte d'hétérozygotie) et épigénétiques (hyperméthylation du promoteur, modification des histones, régulation par microARN) au niveau de *CDH1*. (Wong *et al*, 2018) De plus, elle a été corrélée avec les types diffus et à cellules en bague à chaton et avec les tumeurs peu différenciées et a été associée avec un mauvais pronostic (faible OS) dans les carcinomes gastriques. (Gabbert *et al*, 1996; Graziano *et al*, 2004; Wong *et al*, 2018)
- **Groupe p53 aberrant (51 %)** : Ces tumeurs sont caractérisées par une expression aberrante de p53 (expression dans plus de 70 % des cellules tumorales ou absence d'expression). Ces tumeurs sont majoritairement de type intestinal selon la classification de Laurén (81 %). Ce groupe peut être divisé en quatre sous-groupes en fonction de l'expression de différents marqueurs : intestinal (expression de MUC2 et / ou CD10), gastrique (expression de MUC5AC et / ou MUC6), mixte (expression de marqueurs des sous-groupes intestinal et gastrique), nul (absence

d'expression). La protéine p53 est codée par le gène *TP53*, un gène suppresseur de tumeur considéré comme le « gardien du génome » car régulant négativement le cycle cellulaire. Sa perte de fonction (mutations, perte allélique homozygote) entraîne une réplication anormale, une instabilité génétique, des changements de ploïdie, une augmentation de la survie cellulaire avec une augmentation du taux mutationnel et finalement une transformation maligne. (Fenoglio-Preiser *et al*, 2003) Il existe une discordance entre le statut mutationnel de *TP53* et l'expression de la protéine p53 évaluée par IHC qui a été rapportée par plusieurs études, liée à plusieurs facteurs : type de mutation, type d'anticorps, méthode de révélation des antigènes, délai de fixation du prélèvement, délai entre la coupe des lames et l'immunomarquage, seuil de détection. (Fenoglio-Preiser *et al*, 2003) Cependant, cette différence semblerait s'atténuer lorsque l'interprétation de l'immunomarquage p53 est réalisée avec des critères stricts. (Ando *et al*, 2015) La présence de mutations de *TP53* a été rapportée associée avec un sur-risque métastatique. (Fenoglio-Preiser *et al*, 2003)

- **Groupe p53 normal (7 %)** : Ces tumeurs sont majoritairement de type intestinal et présentent une expression augmentée de MUC6.

Aucun impact pronostique significatif n'a été retrouvé dans cette étude. Le groupe EBV+ présentait une tendance à un meilleur pronostic que les autres tumeurs (survie médiane 264 mois versus 29 mois ; HR = 0,43 ; IC95 0,14 - 1,36 ; P = 0,15). Le groupe MSI présentait le plus faible taux de métastases ganglionnaires (> N1, 27 % vs 55 % dans les autres groupes, P = 0,02) avec une tendance à un meilleur pronostic (56 versus 27 mois ; HR = 0,59 ; IC95 0,32 - 1,09 ; P = 0,09) que les autres tumeurs. Le groupe E-cadhérine aberrant ne présentait pas de différence de survie significative. Le groupe p53 aberrant présentait un taux élevé de métastases ganglionnaires (> N0, 81 % versus 63 % dans les autres groupes, P = 0,03), sans différence de survie significative. Le groupe p53 normal ne présentait pas de différence de survie significative.

Ahn *et al.* ont établi des TMAs à partir des pièces opératoires de 349 patients opérés d'un ADK gastrique ou de la JOG n'ayant pas reçu de traitement néoadjuvant (*pas d'information sur le traitement adjuvant*). Ils ont établi une classification similaire à celle de Setia *et al.* qui distingue les cinq groupes à l'aide de l'HIS EBER et des IHC MLH1, E-cadhérine et p53 effectuées sur ces TMAs. Dans cette étude, la classification avait une valeur pronostique significative pour estimer l'OS (plus grand effectif expliquant une puissance statistique plus importante) : les patients du groupe MSI

avaient le meilleur pronostic, suivis des patients EBV+, p53 normal, p53 aberrant et des patients du groupe E-cadhérine aberrant qui avaient le pronostic le plus péjoratif ($P < 0,001$). (Ahn *et al*, 2017)

Par ailleurs, Gonzalez *et al*. a établi, à partir de l'étude des pièces opératoires de 104 patients atteints d'un ADK gastrique ou de la JOG, une classification par IHC. Elle distingue 4 groupes (EBER+, MLH1-, p53 aberrant, autres) superposables aux groupes moléculaires définis par le TCGA, sans différence de survie observée entre les groupes. (Gonzalez *et al*, 2016)

5. Résumé des différentes classifications moléculaires

Le Tableau 7 résume les équivalences entre les différentes classifications moléculaires décrites ainsi que les caractéristiques principales de chaque groupe. (Setia *et al*, 2016; Serra *et al*, 2019)

ÉTUDES	Traitement	Topographie	Groupes moléculaires équivalents				
Singapore-Duke N = 248	- Pas de néoadjuvant - Chirurgie - +/- CT adjuvante 5-FU	- JOG - Estomac	Mésenchymateux - Faible expression <i>CDH1 / TP53</i> - TEM - Diffus	Prolifératif - Mutations <i>TP53</i> - Instabilité chromosomique - Intestinal	Métabolique - Gènes muqueuse gastrique normale et voies métaboliques	/	/
TCGA N = 295	- Pas de néoadjuvant - Chirurgie - <i>Traitement adjuvant non précisé</i>	- JOG - Estomac	GS - Mutations <i>CDH1 / RHOA</i> - Diffus - Pronostic péjoratif	CIN - Mutations <i>TP53</i> - Aneuploïdie - Intestinal - JOG	/	MSI - Hypermutation - <i>MLH1</i> déficient - CIMP - Antre	EBV - CIMP (<i>CDKN2A</i>) - Mutations <i>PIK3CA</i> - Expression PD-L1 - Fundus / corps
ACRG N = 300	- Pas de néoadjuvant - Chirurgie - +/- CT ou RCT adjuvante	- JOG - Estomac	MSS / EMT - Perte <i>CDH1</i> - TEM - Diffus - Pronostic péjoratif	MSS / TP53- - Mutations <i>TP53</i> - Instabilité chromosomique - <i>ERBB2 / EGFR</i> - Intestinal - Pronostic intermédiaire	MSS / TP53+ - Tumeurs EBV+ - Intestinal - Pronostic intermédiaire	MSI - Hypermutation - <i>MLH1</i> déficient - CIMP - Intestinal - Antre - Bon pronostic	/
Setia et al. N = 146	- Chirurgie - <i>traitements néoadjuvant et adjuvant non précisés</i>	- JOG - Estomac	E-cadhérine aberrant - Diffus - Pronostic péjoratif	p53 aberrant - Intestinal - 4 sous-groupes - Pronostic intermédiaire	p53 normal - Intestinal - Pronostic intermédiaire	MSI - Perte <i>MLH1/PMS2</i> - Bon pronostic	EBV+ - Infiltrat lymphoïde - Expression PD-L1 - Non antral - Bon pronostic
Ahn et al. N = 349	- Pas de néoadjuvant - Chirurgie - <i>Traitement adjuvant non précisé</i>	- JOG - Estomac					

Tableau 7 : Équivalences entre les différentes classifications moléculaires établies et principales caractéristiques de chaque groupe (vert : équivalence approximative ; gris : classifications IHC) (d'après Setia et al., 2016 et Serra et al., 2019)

J. Classifications moléculaires et réponse thérapeutique

Plusieurs études ont exploré le rôle potentiel de ces classifications moléculaires dans les COG pour mieux prédire la réponse à un traitement néoadjuvant mais avec des résultats parfois discordants et incomplets.

Dans la plus ancienne étude comprenant 45 cas, Grundei *et al.* ont montré que la perte d'hétérozygotie au niveau de la région 17p13, où se situe le gène *TP53*, est associée avec une meilleure réponse radiologique à une CT à base de cisplatine chez des patients atteints d'un carcinome gastrique ou de la JOG localement avancé, suggérant une plus grande sensibilité des tumeurs avec perte de fonction de p53. Cependant, il n'y avait pas de corrélation entre une expression aberrante de p53 (sur biopsie pré-thérapeutique) en IHC et la réponse thérapeutique. Ils ont aussi étudié la corrélation entre le statut MMR et la réponse thérapeutique et n'ont pas trouvé de différence significative, ce qui peut être en partie expliqué par un faible effectif (5 tumeurs MSI-Low et 2 tumeurs MSI-High sur 45). (Grundei *et al.*, 2000)

Graziano *et al.* ont évalué la corrélation entre la perte d'expression d'E-cadhérine et la réponse radiologique à une CT à base de cisplatine et 5-FU chez des patients avec un cancer gastrique localement avancé, récidivant ou métastatique. La réponse radiologique était évaluée sur l'ensemble des lésions du patient. Ils n'ont pas montré de corrélation significative et ce malgré un pronostic péjoratif des patients avec perte d'E-cadhérine comparativement aux patients avec expression conservée d'E-cadhérine. (Graziano *et al.*, 2004)

Kohlruss *et al.* ont étudié la valeur pronostique et la valeur prédictive de réponse pathologique à une CT néoadjuvante à base de sels de platine et 5-FU des statuts EBV+ et MSI dans une cohorte de 760 carcinomes gastriques et de la JOG ayant reçu ou non le traitement. Les tumeurs EBV+ et MSI-High étaient associées avec un bon pronostic mais ces statuts n'étaient pas prédictifs de la réponse au traitement, résultats confirmés par une seconde étude menée sur 36 patients atteints de cancers gastriques et de la JOG. (Kleo *et al.*, 2022) En revanche, les tumeurs MSI-Low étaient associées à un pronostic péjoratif dans le groupe non-traité et prédictives d'une bonne réponse dans le groupe traité. (Kohlruss *et al.*, 2019) L'analyse post-hoc des essais D1/D2 (Songun *et al.*, 2010) et CRITICS (Cats *et al.*, 2018) n'a pas non plus trouvé de valeur prédictive significative de la réponse pathologique à la CT néoadjuvante des statuts EBV+ et MSI mais une tendance à une meilleure réponse des tumeurs EBV+. (Biesma *et al.*, 2022)

Ramos *et al.* ont étudié l'impact d'une CT à base de sels de platine péri-opératoire ou adjuvante sur la DFS et l'OS en fonction des sous-groupes moléculaires définis par Setia *et al.* dans une cohorte de 178 cancers gastriques de stades II-III. Dans cette étude, le statut p53 aberrant était prédictif d'un bénéfice de la CT pour la DFS et l'OS et le statut E-cadhérine aberrant était prédictif d'un bénéfice de la CT seulement pour l'OS. Les autres groupes (EBV+, MSI, p53 normal) n'ont pas démontré de valeur prédictive. Cette étude est la première à avoir étudié la valeur prédictive de la classification moléculaire-IHC, cependant elle présente plusieurs limites et notamment le manque de standardisation des schémas thérapeutiques (CT péri-opératoire, CT adjuvante exclusive, radiothérapie adjuvante ou non) et du type de CT administrée chez les patients inclus. (Ramos *et al*, 2019)

Au final, dans la littérature, il n'y a pour le moment pas d'étude étudiant l'impact de tous les sous-groupes moléculaires décrits sur la réponse pathologique et notamment pas avec une standardisation des traitements reçus par les patients.

II. OBJECTIFS DE L'ÉTUDE

Les objectifs principaux de ce travail étaient i) d'évaluer l'impact de la classification moléculaire IHC et des sous-groupes moléculaires d'ADK OG sur la réponse pathologique à un traitement néoadjuvant (CT ou RCT) et ii) d'évaluer leur valeur pronostique en termes d'OS et de DFS.

Les objectifs secondaires étaient i) d'évaluer la faisabilité en pratique de routine de la classification moléculaire IHC établie par Setia *et al.* et ii) d'évaluer l'apport de la réponse pathologique dans la prise en charge du patient.

III. MATÉRIELS ET MÉTHODES

A. Descriptif de l'étude - Constitution de la cohorte - Recueil de données

Il s'agit d'une étude rétrospective, unicentrique, réalisée au Centre-Hospitalo-Universitaire (CHU) de Toulouse. Nous avons inclus au sein de cette cohorte 134 patients opérés pour un COG localisé ou localement avancé au CHU de Toulouse entre le 1 janvier 2017 et le 31 décembre 2020 après avoir reçu un traitement néoadjuvant.

Les critères d'inclusion étaient les suivants :

- Patients ayant reçu un traitement néoadjuvant de type CT (essentiellement de type FLOT) ou RCT (au moins 1 cycle reçu)
- Tumeur localisée au niveau du tiers inférieur de l'œsophage, de la JOG ou de l'estomac.
- Type histologique : ADK
- Matériel disponible (bloc fixé en formol et inclus en paraffine (FFPE)) de la pièce opératoire plus ou moins de la biopsie au diagnostic pré-thérapeutique.

Les critères d'exclusion étaient les suivants :

- Patients présentant des métastases à distance au diagnostic.
- Patients ayant reçu un traitement néoadjuvant par immunothérapie.
- Patient avec une tumeur d'un autre type histologique qu'ADK.

Pour 85 cas, 11 TMAs ont été construits par le Centre de Ressources Biologiques (CRB) Cancer des Hôpitaux de Toulouse comme précédemment décrit dans le travail de Ramos *et al.* (Ramos *et al.*, 2019) Un contrôle morphologique a été réalisé sur coupes histologiques colorées à l'HE. Trois zones représentatives ont été sélectionnées pour prélever trois carottes de 1,5mm. Ainsi, chaque cas était inclus en triplicat au sein des TMAs. Pour 12 cas, nous avons réalisé les différentes analyses sur coupes pleines à partir des blocs de pièces opératoires en raison de tumeur résiduelle insuffisante sur la pièce opératoire pour constituer les TMAs. Pour 37 cas, nous avons réalisé les différentes analyses à partir des blocs de biopsies diagnostiques pré-thérapeutiques en raison de tumeur résiduelle insuffisante ou de l'absence de tumeur résiduelle sur la pièce opératoire.

Les échantillons tumoraux ont été obtenus après information éclairée des patients en accord avec la Déclaration d'Helsinki et stockés au sein de la collection du CRB Cancer des Hôpitaux de Toulouse (BB-0033-00014). D'après la loi française, la collection du CRB Cancer a été déclarée au ministère de l'éducation supérieure et de la recherche (DC-2008-463) et a obtenu une autorisation de transfert (AC-2013-1955) après approbation par les comités éthiques. Les annotations cliniques et biologiques des échantillons ont été déclarées à la CNIL (Comité National Informatique et Libertés). Ce travail a été réalisé en collaboration avec le Docteur Péré et le Professeur Carrère (Département de chirurgie digestive, Centre Hospitalo-Universitaire de Toulouse).

Les données recueillies étaient :

- **Données générales liées au patient** : genre, date de naissance, âge au diagnostic, taille, poids au diagnostic, indice de masse corporelle (IMC) au diagnostic, performans status au diagnostic ;
- **Données liées aux antécédents et facteurs de risque** : antécédents de cancers personnels et familiaux, prédisposition génétique, consommation de tabac et d'alcool, antécédent de RGO, d'ulcère gastrique, de diabète, de trouble de l'hémostase, de maladie rénale chronique ;
- **Données liées aux symptômes au diagnostic** : altération de l'état général, RGO, dysphagie, perte de poids, douleur, infection à Hp, autre ;
- **Données liées au traitement néoadjuvant** : type de traitement reçu, type de CT reçue, nombre de cures, dates de début et de fin du traitement néoadjuvant, délai entre la fin du traitement néoadjuvant et la chirurgie ;
- **Données liées à la chirurgie** : date, type de chirurgie, chirurgien ;
- **Données liées aux caractéristiques anatomopathologiques établies sur la pièce opératoire (ou sur la biopsie pré-thérapeutique)** : nombre de tumeur(s), topographie, classification de Siewert établie au diagnostic si tumeur de la JOG, taille tumorale, type histologique et grade, emboles lymphatiques, emboles veineux, engainements périnerveux, gastrite, atrophie, métaplasie intestinale, stade ypT, stade ypN, nombre de ganglions examinés, nombre de ganglions métastatiques, nombre de ganglions stérilisés, stade ypTNM, marges de résection proximale, distale et circonférentielle ;
- **Données liées au traitement adjuvant le cas échéant** : type de traitement reçu, type de CT reçue, nombre de cures ;

- **Données liées au suivi** : récurrence, type de récurrence (locale / à distance), site de la récurrence, délai jusqu'à la récurrence, traitement de la récurrence, décès, délai jusqu'au décès, cause du décès.

B. Évaluation de la réponse pathologique

L'ensemble des lames des pièces opératoires après traitement néoadjuvant des cas inclus dans la cohorte ont été relues afin de définir la réponse pathologique selon le système de Mandard, utilisé en pratique de routine au sein du laboratoire d'Anatomie et Cytologie Pathologiques de l'Institut Universitaire du Cancer de Toulouse – Oncopole et selon le système de Becker, utilisé par Al-Batran *et al.* pour évaluer la réponse pathologique à un traitement néoadjuvant par FLOT dans l'essai AIO-FLOT4. (Al-Batran *et al.*, 2016)

C. Analyses immunohistochimiques - Hybridation *in situ* EBER - Classification moléculaire

Les différents immunomarquages et l'HIS EBER ont été réalisés au laboratoire d'Anatomie et Cytologie Pathologiques de l'Institut Universitaire du Cancer de Toulouse – Oncopole. Ils ont été faits sur coupes de 3 micromètres d'épaisseur réalisées à partir des TMAs, des blocs FFPE entiers de pièces opératoires ou des blocs FFPE de biopsies avec les anticorps, conditions et automates cités dans le Tableau 8.

Anticorps	Clone	Fournisseur	Référence	Dilution	Automate
Pan-CK	AE1-AE3	LEICA	PA0094	Pré-dilué	BOND
MLH1	ES05	AGILENT	IR07961-2	Pré-dilué	BOND
PMS2	EP51	AGILENT	IR08761-2	Pré-dilué	BOND
MSH2	FE11	AGILENT	IR08561-2	Pré-dilué	BOND
MSH6	EP49	AGILENT	IR08661-2	Pré-dilué	BOND
E-cadhérine	36B5	LEICA	PA0387	Pré-dilué	BOND
p53	DO-7	LEICA	PA0057	Pré-dilué	BOND
HER2	4B5	ROCHE	05999570001	Pré-dilué	Benchmark ULTRA
PD-L1	22C3	AGILENT	SK006	Pré-dilué	Autostainer
EBER	Sonde INFORM EBER	ROCHE	05278660001	Pré-dilué	Benchmark ULTRA

Tableau 8 : Anticorps et conditions utilisés pour les analyses IHC et d'HIS.

Nous avons interprété les immunomarquages comme suit :

- **Pan-cytokératine de type AE1-AE3** : Cet immunomarquage nous a servi de contrôle de la présence de cellules tumorales. Un marquage membranaire et cytoplasmique était recherché.
- **MLH1 / PMS2 / MSH2 / MSH6** : Un marquage nucléaire fort et diffus était considéré comme un marquage normal. Une perte complète du marquage nucléaire pour un ou plusieurs de ces marqueurs avec maintien d'expression au niveau des contrôles internes était considéré comme un marquage anormal. Un cas était considéré comme dMMR-IHC en cas de perte d'expression conjointe des protéines MLH1 et PMS2, perte d'expression isolée de PMS2, perte d'expression conjointe des protéines MSH2 et MSH6, perte d'expression isolée de MSH6 ou perte complexe. En cas de marquage nucléaire conservé, le cas était considéré comme pMMR-IHC. Nous avons confirmé le phénotype dMMR des cas dMMR-IHC par biologie moléculaire avec la technique de PCR pentaplex selon les recommandations nationales. (Évaluation du statut MMR tumoral/synthèse, Collection Recommandations et référentiels)
- **E-cadhérine** : Selon la classification de Setia *et al.*, un marquage membranaire ou un marquage membranaire et cytoplasmique étaient considérés comme des marquages normaux. Un marquage uniquement cytoplasmique ou une absence totale de marquage étaient considérés comme des marquages anormaux. (Setia *et al*, 2016)
- **p53** : Selon les recommandations de Setia *et al.* et de Ando *et al.* un marquage nucléaire faible et hétérogène était considéré comme un marquage normal de type sauvage. Une perte d'expression complète ou une expression forte dans plus de 70% des cellules étaient considérées comme des marquages anormaux de type muté. (Setia *et al*, 2016; Ando *et al*, 2015) Pour les cas équivoques, la recherche de mutation du gène *TP53* a été effectuée par analyse NGS sur ADN selon les procédures de routine réalisées au laboratoires d'Anatomie et Cytologie Pathologiques de l'Institut Universitaire du Cancer de Toulouse - Oncopole. L'ADN a été extrait à partir d'un bloc tumoral FFPE avec macrodissection après repérage de la zone tumorale sur lame colorée à HE. Le séquençage a été réalisé sur NextSeq® 550Dx (Illumina) avec un panel de cibles maison comportant 48 gènes dont *TP53*.
- **HER2** : Selon les recommandations de Hofmann *et al.* et Rüschoff *et al.*, une tumeur était considérée positive en cas de score 3+ en IHC ou en cas de score 2+ en IHC avec amplification en HIS. En IHC, le marquage devait être membranaire, complet, basolatéral ou latéral (le marquage cytoplasmique n'était pas pris en

compte) et devait concerner au moins 5 cellules adjacentes sur biopsie / 10 % des cellules sur pièce opératoire. Le scoring de 0 à 3 était évalué comme suit : score 0 pas de marquage au grossissement x 40 ; score 1 marquage à peine visible au x 40 ; score 2 marquage faible à modéré au x 10-20 ; score 3 marquage fort au x 2,5 - 5). Pour les cas de score 2, une DDISH (dual color, dual haptén *in situ* hybridization) a été réalisée (sonde 814140, Roche, Référence 08314373001, Pré-dilué, Benchmark ULTRA) et le statut positif était affirmé en cas d'amplification du gène (plus de 6 copies du gène par noyau et / ou rapport *HER2* / centromère 17 supérieur ou égal à 2). (Hofmann *et al*, 2008; Rüschoff *et al*, 2010)

- **Hybridation *in situ* EBER** : une tumeur EBV+ était définie par la présence d'un marquage nucléaire dans la majorité des cellules tumorales. (Gulley & Tang, 2008)
- **PD-L1** : le score CPS correspondant au ratio du nombre de cellules marquées (cellules tumorales, lymphocytes, macrophages) sur le nombre de cellules tumorales viables a été évalué. Le marquage recherché est membranaire pour les cellules tumorales et membranaire et / ou cytoplasmique pour les cellules immunes.

La **classification moléculaire IHC** des cas inclus dans cette étude a été établie selon les cinq sous-groupes définis par Setia *et al.* : EBV+, MSI, E-cadhérine aberrant, p53 aberrant, p53 normal. (Setia *et al*, 2016).

D. Critères étudiés

Le critère principal était la réponse pathologique évaluée selon les systèmes de Mandard et de Becker.

Les critères secondaires étaient les deux critères de survie : DFS, définie par le délai entre le diagnostic et un nouvel évènement tumoral (progression de la maladie, récurrence locale, récurrence à distance, décès toutes causes confondues) et OS, définie par le délai entre le diagnostic et le décès toutes causes confondues.

Nous avons effectué des analyses en sous-groupes en fonction du type de traitement néoadjuvant reçu : patients ayant reçu une RCT néoadjuvante ; patients ayant reçu une CT néoadjuvante ; patients ayant reçu une CT néoadjuvante de type FLOT.

De plus, au nous avons réalisé une analyse dans le sous-groupe de tumeurs EBV+. Pour cela, nous avons collaboré avec le Docteur Renaud (Service d'Anatomie Pathologique, Hôpital Pitié Salpêtrière, Sorbonne Université) et avons inclus quatre cas supplémentaires de COG EBV+ issus de la base de données FREGAT (French EsoGastric Tumours). FREGAT est une base de données prospective nationale clinico-biologique dédiée aux patients atteints d'un COG ayant pour objectif de mener des projets de recherche (études de facteurs prédictifs, pronostiques, mécanistiques, thérapeutiques, épidémiologiques et sociaux) afin d'améliorer la prise en charge de ces patients (<https://www.fregat-database.org/fr/>).

E. Analyses statistiques

Les analyses statistiques ont été réalisés avec les logiciels R (version 4.0.5), Stata® (version 13) et pvalue.io (Medistica., pvalue.io, une interface graphique au logiciel de statistique R pour les publications scientifiques médicales., 2019-22. Disponible sur : <https://www.pvalue.io>).

Pour décrire la cohorte, le calcul des effectifs et des pourcentages a été effectué pour les variables catégorielles (*pourcentages calculés sur l'effectif des sujets sans prendre en compte les données manquantes*) et la médiane et les valeurs extrêmes ont été indiquées pour les variables continues.

Pour évaluer l'impact de la classification moléculaire IHC, des différents sous-groupes moléculaires et des facteurs clinico-pathologiques sur la réponse pathologique, les patients ont été divisés en deux groupes (« répondeurs » et « non-répondeurs »). Nous avons premièrement réalisé des analyses univariées à l'aide de tests d'association classiques : pour les variables catégorielles, test du χ^2 (ou test exact de Fisher en cas d'effectifs théoriques inférieurs à 5) ; pour les variables continues, test de Student si distribution normale des données (ou test de Mann-Whitney). Par la suite, une analyse multivariée a été conduite sur la base d'un modèle de régression logistique. La sélection des variables indépendantes du modèle (prédicteurs potentiels) a été faite par la procédure en pas à pas ascendante. Les variables liées à la réponse pathologique en analyse univariée au seuil d'erreur de 5 % (P-value = 0,05) et temporellement cohérentes ont été introduites dans le modèle. Nous avons retenu le modèle ne comprenant que des prédicteurs significativement liés à la variable dépendante au seuil d'erreur de 5% (P-value = 0,05). Les résultats ont été décrits sous forme d'OR et d'IC95. Le pouvoir discriminant du modèle (capacité à distinguer les sujets répondeurs ou non-répondeurs) a été étudié par la construction

d'une courbe ROC (Receiver Operative Curve) représentant la sensibilité du modèle en fonction de {1 – spécificité} et le calcul de l'aire sous la courbe ROC.

Pour déterminer les facteurs clinico-pathologiques associés aux différents sous-groupes moléculaires, nous avons réalisé des tests d'association classiques : pour les variables catégorielles, test du χ^2 (ou test exact de Fisher en cas d'effectifs théoriques inférieurs à 5) ; pour les variables continues, test de Kruskal-Wallis.

Pour évaluer les valeurs pronostiques de la classification moléculaire IHC, celles des différents sous-groupes moléculaires et celles des autres facteurs clinico-pathologiques, les courbes de survie ont été obtenues par la méthode de Kaplan-Meier et le test du log-rank a été utilisé pour comparer les groupes de patients en termes d'OS et de DFS.

IV. RESULTATS

A. Description clinico-pathologique de la population

1. Données cliniques

134 patients opérés au CHU de Toulouse entre 2017 et 2020 ont été inclus. Les caractéristiques cliniques de la population sont présentées dans le Tableau 9. L'âge médian des patients était de 66 ans (31 - 86 ans). La majorité des patients étaient des hommes (82,8 %) en bon état général (OMS \leq 1 : 99,2 %). Les symptômes les plus fréquents étaient une perte de poids (59 %), une douleur (45,1 %) et une dysphagie (44,6 %). Le délai médian de suivi était de 27 mois (4 - 67 mois). 51 patients (38,1 %) ont présenté une récurrence, majoritairement à distance (84,3 %) de type carcinose (37,5 %), adénopathies à distance (37,5 %) et métastases hépatiques (31,3 %). 45 patients (33,6 %) sont décédés, principalement en rapport avec leur cancer (75 %).

Caractéristiques	N = 134	(%)
Âge médian (min - max) (années)	66 (31 - 86)	
≤ 70	89	(66,4)
> 70	45	(33,6)
Genre		
Homme	111	(82,8)
Femme	23	(17,2)
IMC médian (min - max)	25 (14 - 41,2)	
Données manquantes	6	
Performans Status au diagnostic		
0	67	(54,9)
1	54	(44,3)
2	1	(0,8)
Données manquantes	12	
Infection Helicobacter pylori		
Oui	16	(18,4)
Non	71	(81,6)
Données manquantes	47	
Endobrachyœsophage		
Oui	12	(9,1)
Non	120	(90,9)
Données manquantes	2	
Symptômes au diagnostic (nombre / données connues)		
Oui	125	(93,3)
Non	9	(6,7)
Délai de suivi médian (min - max) (mois)	27 (4 - 67)	
Récidive		
Oui	51	(38,1)
Locale	2	(3,9)
À distance	43	(84,3)
Locale et à distance	5	(9,8)
Non précisé	1	(2)
Non	83	(61,9)
Site métastatique		
Foie	15	(31,3)
Carcinose	18	(37,5)
Adénopathies à distance	18	(37,5)
Cerveau	5	(10,4)
Os	8	(16,7)
Poumon	5	(10,4)
Plèvre	1	(2,1)
Ovaire	2	(4,2)
Surrénale	1	(2,1)
Muscle	1	(2,1)
Sites multiples	18	(37,5)
Décès		
Oui	45	(33,6)
Décès lié au cancer	21	(75)
Décès lié à une autre cause	7	(25)
Données manquantes	17	
Non	89	(66,4)

Tableau 9 : Caractéristiques cliniques des patients inclus dans l'étude.

2. Données anatomopathologiques

Les caractéristiques anatomopathologiques des 134 tumeurs étudiées sont résumées dans le Tableau 10. La majorité des patients (89,5 %) présentait un résidu tumoral macroscopique sur la pièce opératoire. La tumeur était principalement localisée au niveau du cardia / JOG et du tiers inférieur de l'œsophage (65,7 %) puis

de l'estomac (31,3 %). Le type histologique le plus représenté selon la classification OMS 2019 était l'ADK tubuleux / papillaire (39,6 %). Le statut HER2 a pu être déterminé pour tous les patients sauf un et 16 patients (11,9 %) étaient HER2 positifs.

Caractéristiques	N = 134	(%)
Résidu tumoral macroscopique *		
Non	14	(10,5)
Oui	120	(89,5)
Topographie de la tumeur **		
Cardia / JOG	73	(54,5)
Non-cardia estomac	42	(31,3)
Non-cardia œsophage	15	(11,2)
Anastomose	2	(1,5)
Multicentrique	2	(1,5)
Taille tumorale (mm) * (seuils définis par Becker et al.)		
Non mesurable	14	(10,5)
< 45	70	(52,2)
45 - 80	36	(26,9)
> 80	11	(8,2)
Diffus	3	(2,2)
Type histologique OMS 2019 **		
ADK tubuleux / papillaire	53	(39,6)
ADK peu cohésif	35	(26,1)
ADK mucineux	4	(3)
Autre	5	(3,7)
Mixte	5	(3,7)
ADK NOS	32	(23,9)
Type histologique Laurén **		
Intestinal	72	(53,7)
Diffus	31	(23,1)
Mixte	2	(1,5)
Inclassable / Non défini	29	(21,6)
Grade tumoral **		
1	53	(39,5)
2	26	(19,5)
3	53	(39,5)
Non gradable	2	(1,5)
Emboles veineux et / ou lymphatiques *		
Oui	42	(31,3)
Non	92	(68,7)
Engainements périnerveux *		
Oui	46	(34,3)
Non	88	(65,7)
Emboles vasculaires et / ou engainements périnerveux (VELIPI) *		
Oui	62	(46,3)
Non	72	(53,7)
Résection		
R0	118	(88,1)
R1	16	(11,9)

Tableau 10 : Caractéristiques anatomopathologiques des tumeurs de l'étude.

* Évalué sur la pièce opératoire

** Évalué sur la pièce opératoire si résidu, évalué sur la biopsie pré-thérapeutique si absence de résidu

*** Le statut HER2 a été évalué sur la biopsie pré-thérapeutique uniquement pour 27 patients, sur la pièce opératoire uniquement pour 35 patients et sur les deux pour 72 patients.

Stade ypT		
T0	14	(10,5)
T1	28	(20,9)
T2	20	(14,9)
T3	58	(43,3)
T4a	9	(6,7)
T4b	5	(3,7)
Stade ypN		
0	69	(51,5)
1	27	(20,2)
2	22	(16,4)
3	16	(11,9)
Nombre de ganglions examinés médian (min - max)	20 (0-63)	
Statut HER2 ***		
Négatif	117	(87,3)
Positif	16	(11,9)
<i>Non interprétable</i>	1	(0,8)

Tableau 10 (suite) : Caractéristiques anatomopathologiques des tumeurs de l'étude.

* Évalué sur la pièce opératoire

** Évalué sur la pièce opératoire si résidu, évalué sur la biopsie pré-thérapeutique si absence de résidu

*** Le statut HER2 a été évalué sur la biopsie pré-thérapeutique uniquement pour 27 patients, sur la pièce opératoire uniquement pour 35 patients et sur les deux pour 72 patients.

3. Données liées au traitement

La majorité des patients (75,4 %) ont reçu une CT néoadjuvante exclusive de type FLOT (48,1 %). Six patients (4,5 %) ont reçu une CT autre que du FLOT ou du FOLFOX (trois patients : carboplatine + taxol ; un patient : raltitrexed + oxaliplatine (TOMOX) ; un patient : oxaliplatine + taxotere). La majorité des patients (90,8 %) ont reçu un traitement néoadjuvant complet (au moins quatre cures en cas de CT / trois cures en cas de RCT). 89 patients (69,5 %) ont reçu un traitement adjuvant, principalement par CT (91 %), de type FLOT (48,8 %). Six patients ont été inclus dans l'essai Checkmate 577 CA209-577 (NCT02743494 : nivolumab adjuvant versus placebo chez des patients atteints d'un cancer œsophagien ou de la JOG opérés après RCT néoadjuvante) (Kelly *et al*, 2021) et l'information de traitement par nivolumab était disponible pour deux patients (Tableau 11).

Caractéristiques	N = 134	(%)
Type de traitement néoadjuvant		
Chimiothérapie exclusive	101	(75,4)
Radiochimiothérapie	33	(24,6)
Type de chimiothérapie néoadjuvante		
FLOT	64	(48,1)
FOLFOX	63	(47,4)
Autre	6	(4,5)
<i>Données manquantes</i>	1	
Nombres de cures médian (min - max)	4 (1-6)	
Traitement néoadjuvant complet		
Oui	118	(90,8)
Non	12	(9,2)
<i>Données manquantes</i>	4	
Délai médian fin de traitement néoadjuvant - chirurgie (min - max) (jours)	42 (6-238)	
<i>Données manquantes</i>	9	
Chirurgie		
Œsogastrectomie polaire supérieure	64	(47,8)
Gastrectomie totale	50	(37,3)
Gastrectomie partielle	17	(12,7)
Dégastro-gastrectomie	3	(2,2)
Traitement adjuvant		
Oui	89	(69,5)
Non	39	(30,5)
<i>Données manquantes</i>	6	
Type de traitement adjuvant		
Chimiothérapie exclusive	81	(91)
Radiochimiothérapie	5	(5,6)
Immunothérapie exclusive	3	(3,4)
Type de chimiothérapie adjuvante		
FLOT	42	(48,8)
FOLFOX	34	(39,5)
Autre	4	(4,7)
<i>Données manquantes</i>	6	

Tableau 11 : Caractéristiques thérapeutiques des patients inclus dans l'étude.

B. Réponse pathologique selon les systèmes de Mandard et de Becker

Les lames des 134 cas de la cohorte ont été relues afin de déterminer le TRG selon les systèmes de Mandard et de Becker (Figure 9).

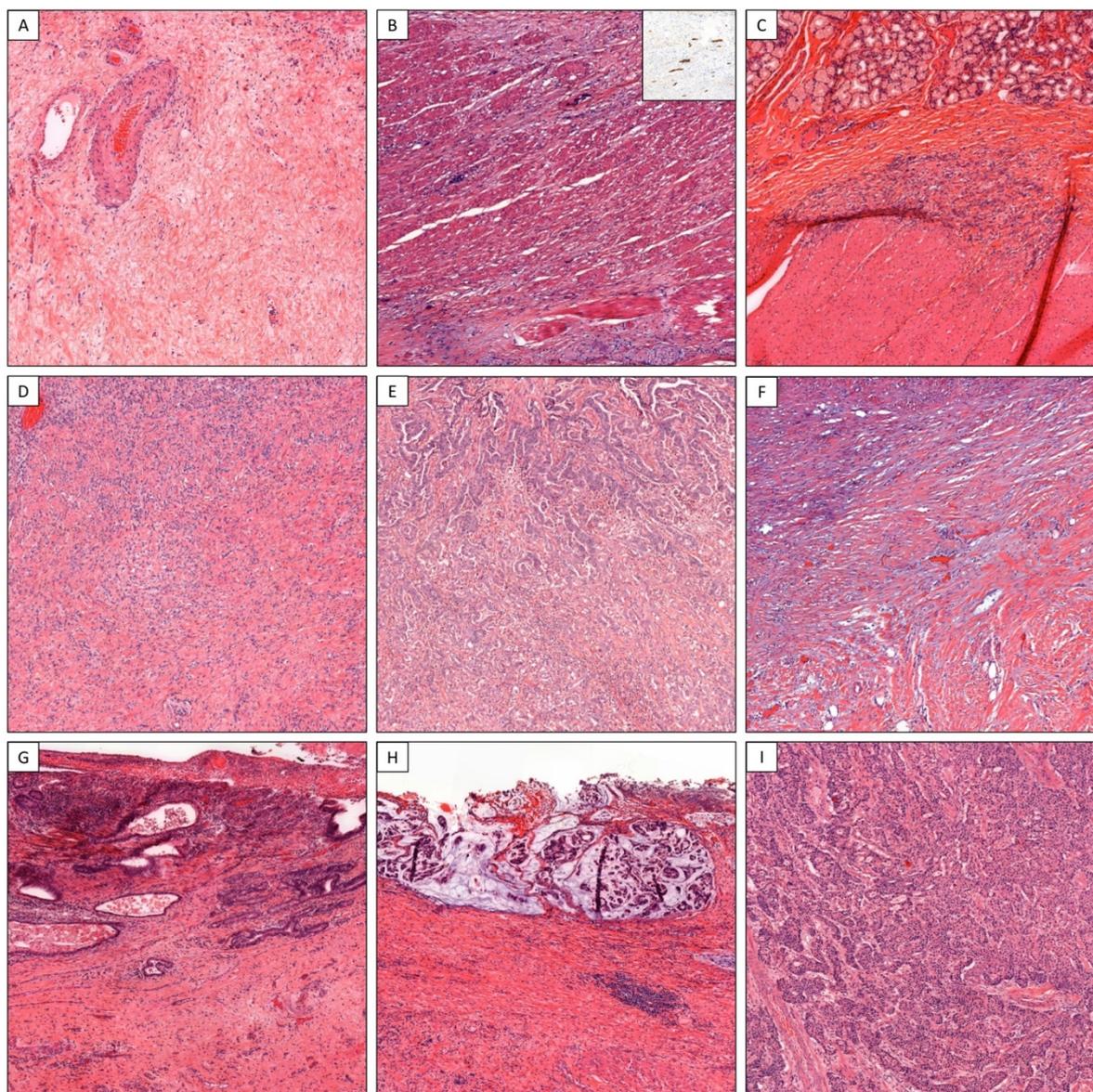


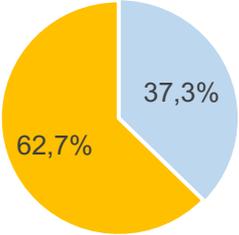
Figure 9 : (A-E) Exemples de régression pathologique selon le système de Mandard : TRG1 (A) ; TRG2 (B) ; TRG3 (C) ; TRG4 (D) ; TRG5 (E) ; (F-I) Exemples de régression pathologique selon le système de Becker : TRG1a (F) ; TRG1b (G) ; TRG2 (H) ; TRG3 (I) (coloration HE, grossissement x 5 ; encart : immunomarquage AE1/AE3)

La majorité des patients étaient non-répondeurs selon les deux systèmes (62,7 % selon Mandard, 61,9 % selon Becker). Il n'y avait pas de différence significative entre les deux systèmes pour l'évaluation des statuts répondeur et non-répondeur. (P = 1) (Tableau 12). Ainsi, pour la suite des analyses, nous avons utilisé le TRG selon le système de Becker. Nous avons pu compter le nombre de ganglions

stérilisés après traitement néoadjuvant chez 104 patients : 37 patients (35,6 %) avaient entre un et huit ganglions stérilisés. (Tableau 12)

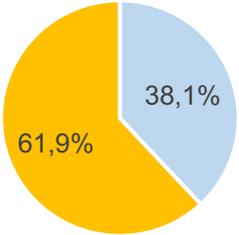
Caractéristiques	N = 134	(%)
TRG selon Mandard		
TRG1	14	(10,4)
TRG2	36	(26,9)
TRG3	25	(18,7)
TRG4	43	(32,1)
TRG5	16	(11,9)
Réponse pathologique selon Mandard		
Répondeurs (TRG1-2)	50	(37,3)
Non-répondeurs (TRG3-5)	84	(62,7)
TRG selon Becker		
TRG1a	14	(10,4)
TRG1b	37	(27,6)
TRG2	24	(17,9)
TRG3	59	(44)
Réponse pathologique selon Becker		
Répondeurs (TRG1a-1b)	51	(38,1)
Non-répondeurs (TRG2-3)	83	(61,9)
Présence de ganglions stérilisés		
Oui	37	(35,6)
Non	67	(64,4)
<i>Données manquantes</i>	30	
Nombre de ganglions stérilisés médian (min - max)	0 (0-8)	
<i>Données manquantes</i>	30	

Mandard



■ Répondeurs ■ Non répondeurs

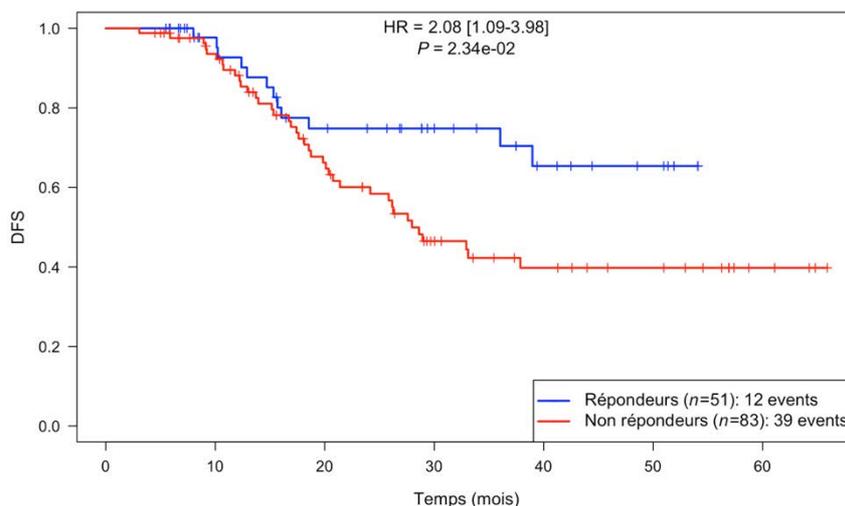
Becker



■ Répondeurs ■ Non répondeurs

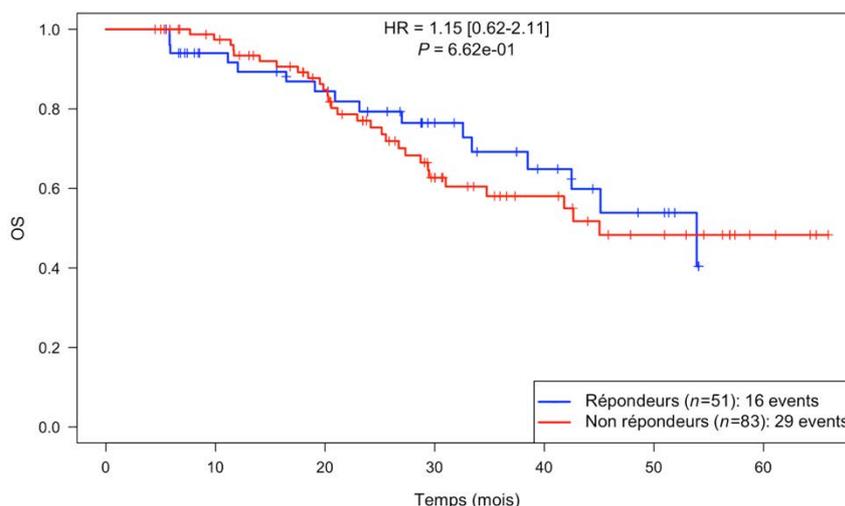
Tableau 12 : Réponse pathologique selon les systèmes de Mandard et de Becker pour les 134 patients inclus.

Les patients répondeurs selon Becker (TRG1a-b) avaient une DFS significativement plus longue que les patients non-répondeurs (HR = 2,08 ; IC95 1,09 - 3,98 ; P = 2,34 x 10⁻²) (Figure 10). Il n'y avait pas de différence significative en termes d'OS entre les répondeurs et les non-répondeurs mais la médiane d'OS n'était pas atteinte (HR = 1,15 ; IC95 0,62 - 2,11 ; P = 6,62 x 10⁻¹) (Figure 11).



Nombre de patients restants	0	30	60
Répondeurs	51	20	0
Non-répondeurs	83	25	4

Figure 10 : Analyse de la DFS des patients répondeurs (TRG1a-b) et non répondeurs (TRG2-3) selon le système de Becker.



Nombre de patients restants	0	30	60
Répondeurs	51	23	0
Non-répondeurs	83	34	4

Figure 11 : Analyse de l'OS des patients répondeurs (TRG1a-b) et non-répondeurs (TRG2-3) selon le système de Becker.

C. Classification moléculaire immunohistochimique

La répartition dans les cinq sous-groupes moléculaires a été établie pour les 134 patients inclus selon les modalités définies par Setia *et al.* (Setia *et al.*, 2016) (Tableau 13). Pour un patient (0,8 %), le sous-groupe final n'a pas pu être déterminé en raison de l'épuisement du matériel. À noter que pour l'évaluation du statut p53, l'IHC ne nous a pas permis de conclure pour huit patients (6 %). Nous avons réalisé un statut moléculaire (NGS pour rechercher une mutation du gène *TP53*) pour six

patients (4,5 %) et deux cas (1,5 %) sont restés ininterprétables (épuisement du matériel).

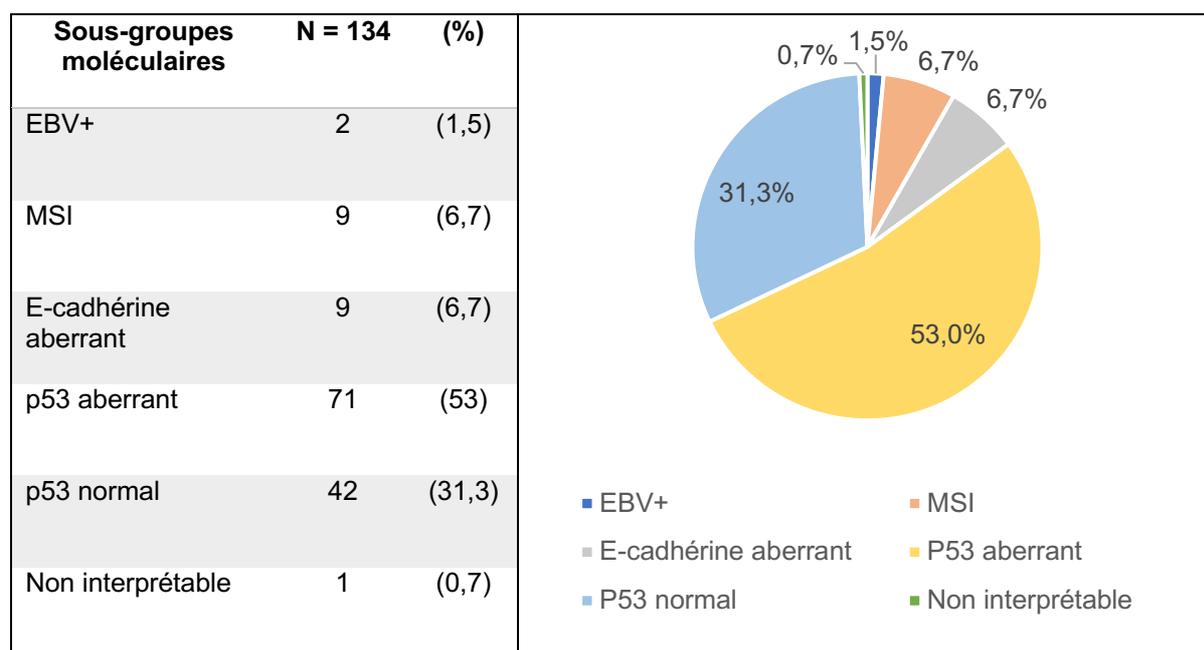


Tableau 13 : Répartition des 134 patients inclus dans l'étude dans les différents sous-groupes moléculaires.

Les caractéristiques cliniques, anatomopathologiques et liées au traitement reçu de chaque sous-groupe moléculaire sont résumées dans l'Annexe I. Il n'y avait pas de différence significative entre les sous-groupes concernant les facteurs cliniques. Les tumeurs EBV+ et p53 aberrant étaient principalement proximales tandis que les tumeurs MSI et p53 normal étaient principalement distales ($P = 2,23 \times 10^{-3}$). Les tumeurs MSI et p53 aberrant étaient principalement de type tubuleux / papillaires selon la classification OMS 2019 et intestinales selon Laurén tandis que les tumeurs E-cadhérine aberrant étaient principalement de type peu cohésif / diffus ($P = 1,35 \times 10^{-4}$). Une tumeur EBV+ était de type carcinome médullaire / à stroma lymphoïde (50 %). De plus, les tumeurs EBV+ et E-cadhérine aberrant étaient principalement de haut grade tandis que les tumeurs p53 aberrant étaient principalement de bas grade ($P = 0,01$). Les statuts EBV+ / MSI et EBV+ / E-cadhérine aberrant étaient mutuellement exclusifs. L'ensemble des tumeurs MSI étaient caractérisées par une perte conjointe de l'expression de MLH1 et PMS2. Un patient du groupe E-cadhérine aberrant présentait un marquage hétérogène avec perte d'expression clonale (Figure 12).

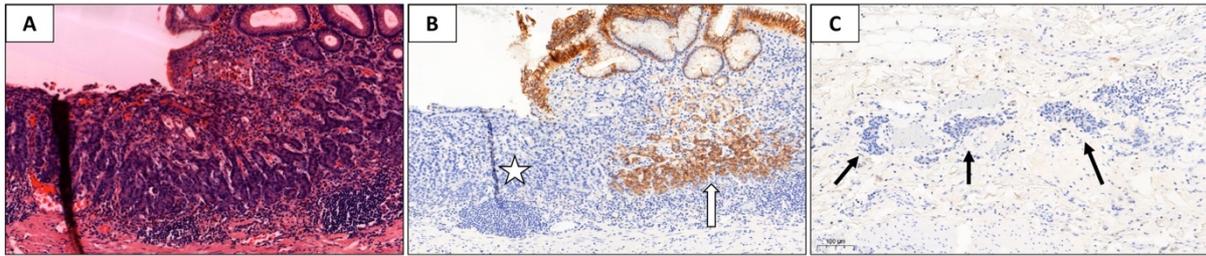


Figure 12 : Expression clonale d'E-cadhérine. ADK de type peu cohésif / diffus (coloration HE, grossissement x 15 (A) ; Expression perdue (étoile) et conservée (flèche) d'E-cadhérine sur la tumeur (immunomarquage anti-E-cadhérine, grossissement x 15) (B) ; Expression perdue d'E-cadhérine sur les embolus vasculaire (flèches) (C) (immunomarquage anti-E-cadhérine, grossissement x 15).

D. Impact de la classification moléculaire immunohistochimique sur la réponse pathologique

1. Classification moléculaire immunohistochimique et réponse pathologique

Les résultats de l'association entre la réponse pathologique et les sous-groupes moléculaires sont présentés dans le Tableau 14. La classification moléculaire IHC ($P = 9,3 \times 10^{-2}$) ainsi que les statuts EBV ($P = 1$), MSI ($P = 0,48$) et E-cadhérine aberrant ($P = 0,32$) n'étaient pas significativement associés à la réponse pathologique. De plus, il n'y avait pas de différence significative entre les groupes en termes de présence de ganglions stérilisés ($P = 0,12$). En revanche, en analyse univariée, une proportion significativement plus importante de patients avec le statut p53 aberrant étaient répondeurs comparativement aux patients avec le statut p53 normal (36 sur 76 (47,4 %) dans le groupe p53 aberrant versus 12 sur 55 (21,8 %) dans le groupe p53 normal ; $P = 4,9 \times 10^{-3}$).

	Répondeurs N = 51 (38,1 %)	Non-répondeurs N = 83 (61,9 %)	P-value
Classification moléculaire IHC			9,3 x 10 ⁻²
EBV+	1 (2 %)	1 (1,2 %)	
MSI	2 (4 %)	7 (8,4 %)	
E-cadhérine aberrant	2 (4 %)	7 (8,4 %)	
p53 aberrant	34 (68 %)	37 (44,6 %)	
p53 normal	11 (22 %)	31 (37,4 %)	
Données manquantes	1	0	
EBV			1
Oui	1 (2 %)	1 (1,2 %)	
Non	49 (98 %)	82 (98,8 %)	
Données manquantes	1	0	
MSI			0,48
Oui	2 (3,9 %)	7 (8,4 %)	
Non	49 (96,1 %)	76 (91,6 %)	
E-cadhérine			0,32
Aberrante	2 (4 %)	8 (9,6 %)	
Normale	48 (96 %)	75 (90,4 %)	
Données manquantes	1	0	
p53			4,9 x 10 ⁻³
Aberrant	36 (75 %)	40 (48,2 %)	
Normal	12 (25 %)	43 (51,8 %)	
Données manquantes	3	0	

Tableau 14 : Réponse pathologique : répondeurs et non-répondeurs selon Becker en fonction des sous-groupes de la classification moléculaire IHC définis par Setia et al.

De plus, ni la classification moléculaire IHC ni les différents sous-groupes n'étaient prédictifs de la réponse pathologique complète (TRG1a selon Becker) (Annexe I)

2. Autres facteurs associés à la réponse pathologique

Nous avons étudié l'impact des différents facteurs clinico-pathologiques sur la réponse pathologique.

Aucun facteur clinique n'était significativement associé à la réponse pathologique (Annexe III).

Concernant les facteurs anatomopathologiques, en analyse univariée, une proportion significativement plus importante de patients répondeurs avait une tumeur localisée en proximal ($P = 5,07 \times 10^{-5}$), une tumeur non mesurable (pas de résidu macroscopique) ou de petite taille ($P = 4,4 \times 10^{-7}$), un ADK de type NOS selon la classification OMS 2019 ($P = 2,3 \times 10^{-3}$), de bas grade ($P = 0,03$), sans embole lymphatique ou veineux ($P = 1,68 \times 10^{-6}$), ni engainements périnerveux ($P = 1,09 \times 10^{-6}$) et de résection R0 ($P = 0,049$). De plus, les patients avaient des plus petits stades ypT ($P = 4,05 \times 10^{-6}$) et ypN ($P = 6,46 \times 10^{-6}$) et un plus grand nombre d'entre eux avaient des ganglions stérilisés ($P = 0,01$). Au contraire, les patients non-répondeurs avaient principalement des tumeurs distales, de grande taille, de type peu

cohésif selon la classification OMS 2019 et diffus selon la classification de Laurén (P = 1,6 x 10⁻³). Il n'y avait pas d'association entre le statut HER2 et la réponse pathologique (Tableau 15).

Facteurs anatomopathologiques	Répondeurs N = 51 (38,1 %)	Non-répondeurs N = 83 (61,9 %)	P-value
Résidu tumoral macroscopique *			2 x 10⁻⁶
Non	14 (27,5 %)	0	
Oui	37 (72,5 %)	83 (100 %)	
Topographie **			5,07 x 10⁻⁵
Cardia / JOG	29 (56,9 %)	44 (53 %)	
Non-cardia estomac	9 (17,6 %)	33 (39,8 %)	
Non-cardia œsophage	13 (25,5 %)	2 (2,4 %)	
Anastomose	0	2 (2,4 %)	
Multicentrique	0	2 (2,4 %)	
Taille tumorale (mm) *			4,4 x 10⁻⁷
Non mesurable	14 (27,5 %)	0	
< 45	27 (52,9 %)	43 (51,8 %)	
45 - 80	9 (17,7 %)	27 (32,5 %)	
> 80	1 (1,9 %)	10 (12,1 %)	
Diffus	0	3 (3,6 %)	
Type histologique OMS 2019 **			2,3 x 10⁻³
ADK tubuleux / papillaire	20 (39,2 %)	33 (39,8 %)	
ADK peu cohésif	5 (9,8 %)	30 (36,2 %)	
ADK mucineux	2 (3,9 %)	2 (2,4 %)	
Autre	2 (3,9 %)	3 (3,6 %)	
Mixte	3 (5,9 %)	2 (2,4 %)	
ADK NOS	19 (37,3 %)	13 (15,7 %)	
Type histologique Laurén			1,6 x 10⁻³
Intestinal	33 (84,6 %)	39 (59,1 %)	
Diffus	4 (10,3 %)	27 (40,9 %)	
Mixte	2 (5,1 %)	0	
<i>Inclassable / Non défini</i>	12	17	
Grade tumoral **			0,03
1	26 (52 %)	27 (32,9 %)	
2	11 (22 %)	15 (18,3 %)	
3	13 (26 %)	40 (48,8 %)	
<i>Non gradable</i>	1	1	
Emboles veineux et / ou lymphatiques *			1,68 x 10⁻⁶
Oui	3 (5,9 %)	39 (47 %)	
Non	48 (94,1 %)	44 (53 %)	
Engainements périnerveux *			1,09 x 10⁻⁶
Oui	6 (11,8 %)	42 (50,6 %)	
Non	45 (92,2 %)	41 (49,4 %)	
VELIPI			5,4 x 10⁻¹¹
Oui	4 (7,8 %)	56 (67,5 %)	
Non	47 (88,2 %)	27 (32,5 %)	
Résection			0,049
R0	49 (96,1 %)	69 (83,1 %)	
R1	2 (3,9 %)	14 (16,9 %)	

Tableau 15 : Facteurs anatomopathologiques associés à la réponse pathologique.

* Évalué sur la pièce opératoire

** Évalué sur la pièce opératoire si résidu, évalué sur la biopsie au diagnostic si absence de résidu

*** Le statut HER2 a été évalué sur la biopsie uniquement pour 27 patients, sur la pièce opératoire uniquement pour 35 patients et sur les deux pour 72 patients.

Stade ypT			4,05 x 10 ⁻⁶
T0	14 (27,5 %)	0	
T1	20 (39,2 %)	8 (9,6 %)	
T2	3 (5,9 %)	17 (20,5 %)	
T3	13 (25,5 %)	45 (54,2 %)	
T4a	0	9 (10,8 %)	
T4b	1 (2 %)	4 (4,8 %)	
Stade ypN			6,46 x 10⁻⁶
0	40 (78,4 %)	29 (34,9 %)	
1	7 (13,7 %)	20 (24,1 %)	
2	4 (7,8 %)	18 (21,7 %)	
3	0	16 (19,3 %)	
Nombre de ganglions examinés médian (min - max)	20 (7-56)	20 (0-63)	0,38
Présence de ganglions stérilisés			0,01
Oui	21 (51,2 %)	16 (25,4 %)	
Non	20 (48,8 %)	47 (74,6 %)	
<i>Données manquantes</i>	10	20	
Statut HER2 ***			1
Négatif	44 (86,3 %)	73 (88 %)	
Positif	6 (11,8 %)	10 (12 %)	
Non interprétable	1 (2 %)	0	

Tableau 15 (suite) : Facteurs anatomopathologiques associés à la réponse pathologique.

* Évalué sur la pièce opératoire

** Évalué sur la pièce opératoire si résidu, évalué sur la biopsie au diagnostic si absence de résidu

*** Le statut HER2 a été évalué sur la biopsie uniquement pour 27 patients, sur la pièce opératoire uniquement pour 35 patients et sur les deux pour 72 patients.

Concernant les traitements reçus par les patients, le statut répondeur était significativement associé avec un traitement néoadjuvant de type RCT ($P = 8,18 \times 10^{-7}$), avec une CT néoadjuvante de type FOLFOX ($P = 0,02$) et avec un plus long délai entre la fin du traitement néoadjuvant et la chirurgie ($6,5 \times 10^{-4}$). De plus, les patients répondeurs ont été significativement moins nombreux à recevoir un traitement adjuvant ($P = 0,03$) (Tableau 16). L'association observée entre la CT néoadjuvante de type FOLFOX et une bonne réponse pathologique était probablement liée au fait que les patients traités par RCT néoadjuvante avaient reçu en majorité du FOLFOX (27 / 33 ; 81,8 %).

Facteurs liés au traitement	Répondeurs N = 51 (38,1 %)	Non-répondeurs N = 83 (61,9 %)	P-value
Type de traitement néoadjuvant			8,18 x 10⁻⁷
Chimiothérapie exclusive	26 (51 %)	75 (90,4 %)	
Radiochimiothérapie	25 (49 %)	8 (9,6 %)	
Type de chimiothérapie néoadjuvante			0,02
FLOT	19 (38 %)	45 (54,2 %)	
FOLFOX	26 (52 %)	37 (44,6 %)	
Autre	5 (10 %)	1 (1,2 %)	
<i>Données manquantes</i>	1	0	
Nombres de cures médian médiane (min - max)	4 (4-6)	4 (1-6)	0,08
<i>Données manquantes</i>	4	0	
Traitement néoadjuvant complet			0,76
Oui	42 (89,4 %)	76 (91,6 %)	
Non	5 (10,6 %)	7 (8,4 %)	
<i>Données manquantes</i>	4	0	
Délai médian fin de traitement néoadjuvant - chirurgie (min - max) (jours)	46 (6-238)	38,5 (16-191)	0,02
<i>Données manquantes</i>	2	7	
Chirurgie			1 x 10⁻³
Oesogastrectomie polaire supérieure	35 (68,6 %)	29 (34,9 %)	
Gastrectomie totale	11 (21,6 %)	39 (47 %)	
Gastrectomie partielle	5 (9,8 %)	12 (14,5 %)	
Dégastro-gastrectomie	0	3 (3,6 %)	
Traitement adjuvant			0,03
Oui	28 (57,1 %)	61 (77,2 %)	
Non	21 (42,9 %)	18 (22,8 %)	
<i>Données manquantes</i>	2	4	
Type de traitement adjuvant			0,01
Chimiothérapie exclusive	25 (89,3 %)	56 (91,8 %)	
Radiochimiothérapie	0	5 (8,3 %)	
Immunothérapie exclusive	3 (10,7 %)	0	
Type de chimiothérapie adjuvante			0,5
FLOT	12 (54,5 %)	30 (51,7 %)	
FOLFOX	8 (36,4 %)	26 (44,8 %)	
Autre	2 (9,1 %)	2 (3,5 %)	
<i>Données manquantes</i>	3	3	

Tableau 16 : Facteurs liés aux traitements reçus par les patients associés à la réponse pathologique.

3. Analyse multivariée

Dans le modèle de régression logistique, nous avons inclus les variables suivantes : type histologique selon la classification OMS 2019, topographie, grade tumoral, embolies vasculaires et / ou engainements périnerveux (VELIPI), type de traitement néoadjuvant, type de CT néoadjuvante.

Le Tableau 17 présente les trois variables qui sont significativement associées à la réponse pathologique en multivarié dans notre analyse (analyse effectuée sur 131 patients en raison de données manquantes du statut p53 chez trois patients). Il s'agit du statut p53 aberrant, des VELIPI et du type de traitement néoadjuvant de type RCT. Ce modèle permet de prédire une bonne réponse pathologique avec une AUC = 0,884.

N = 131	OR	[IC95]
Statut p53 aberrant	3,57	[1,29 - 9,88]
VELIPI +	0,06	[0,02 - 0,19]
Radiochimiothérapie néoadjuvante	7,89	[2,61 - 23,82]
		AUC = 0,884

Tableau 17 : Analyse multivariée des facteurs associés à la réponse pathologique.

4. Analyses en sous-groupes en fonction du traitement néoadjuvant

Nous avons étudié la valeur prédictive de la classification moléculaire IHC et des différents sous-groupes moléculaires pour la réponse pathologique dans le sous-groupe des patients traités par RCT néoadjuvante (N = 33) et dans le sous-groupe des patients traités par CT néoadjuvante (N = 101) (Tableau 18).

Dans le sous-groupe RCT néoadjuvante, la majorité des patients (75,8 %) étaient répondeurs selon Becker. Tous les patients appartenaient aux sous-groupes p53 aberrant (75,8 %) ou p53 normal (24,2 %) mais le statut p53 n'était pas significativement associé à la réponse pathologique.

Dans le sous-groupe CT néoadjuvante (N = 101), une minorité de patients étaient répondeurs selon Becker (26 / 101, 25,7 %) et le statut p53 aberrant était significativement associé à une bonne réponse pathologique (P = 0,03).

Ensuite, nous avons étudié la valeur prédictive de la classification moléculaire IHC et des différents sous-groupes moléculaires pour la réponse pathologique dans le sous-groupe des patients traités par CT néoadjuvante de type FLOT (N = 64) : 19 patients (29,7 %) étaient répondeurs selon Becker et là encore, le statut p53 aberrant était significativement associé à une bonne réponse pathologique (P = 0,04) (Tableau 18).

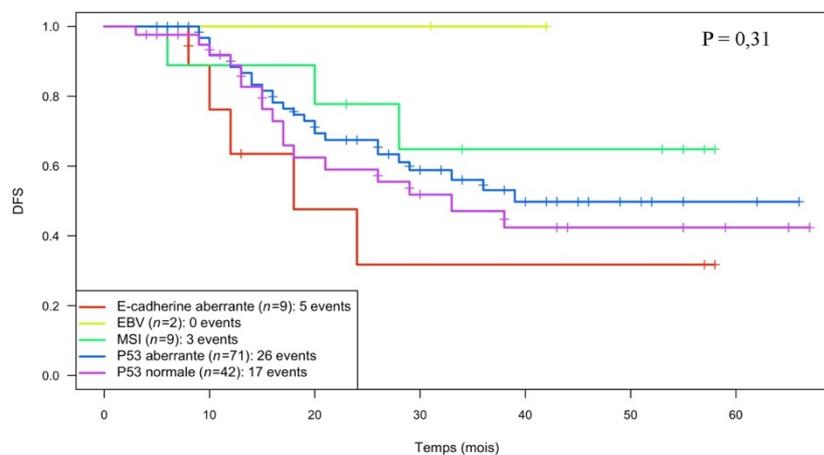
	RADIOCHIMIOTHÉRAPIE NÉOADJUVANTE (N = 33)			CHIMIOTHÉRAPIE NÉOADJUVANTE (N = 101)			FLOT NÉOADJUVANT (N = 64)		
	Répondeurs N = 25 (75,8 %)	Non-répondeurs N = 8 (24,2 %)	P-value	Répondeurs N = 26 (25,7 %)	Non-répondeurs N = 75 (74,3 %)	P-value	Répondeurs N = 19 (29,7 %)	Non-répondeurs N = 45 (70,3 %)	P-value
Classification moléculaire IHC			1			0,33			0,18
EBV+	0	0		1 (4 %)	1 (1,3 %)		1 (5,6 %)	1 (2,2 %)	
MSI	0	0		2 (8 %)	7 (9,3 %)		0	1 (2,2 %)	
E-cadhérine aberrant	0	0		2 (8 %)	7 (9,3 %)		1 (5,6 %)	4 (8,9 %)	
p53 aberrant	19 (76 %)	6 (75 %)		15 (60 %)	31 (41,3 %)		13 (72,2 %)	20 (44,4 %)	
p53 normal	6 (24 %)	2 (25 %)		5 (20 %)	29 (38,7 %)		3 (16,7 %)	19 (42,2 %)	
Données manquantes	0	0		1	0		1	0	
EBV			NA			0,44			0,49
Oui	0	0		1 (4 %)	1 (1,3 %)		1 (5,6 %)	1 (2,2 %)	
Non	25 (100 %)	8 (100 %)		24 (96 %)	74 (98,7 %)		17 (94,4 %)	44 (97,8 %)	
Données manquantes	0	0		1	0		1	0	
MSI			NA			1			1
Oui	0	0		2 (7,7 %)	7 (9,3 %)		0	1 (2,2 %)	
Non	25 (100 %)	8 (100 %)		24 (92,3 %)	68 (90,7 %)		19 (100 %)	44 (97,8 %)	
E-cadhérine			NA			1			1
Aberrante	0	0		2 (8 %)	8 (10,7 %)		1 (5,6 %)	4 (8,9 %)	
Normale	25 (100 %)	8 (100 %)		23 (92 %)	67 (89,3 %)		17 (94,4 %)	41 (91,1 %)	
Données manquantes	0	0		1	0		1	0	
p53			1			0,03			0,04
Aberrant	19 (76 %)	6 (75 %)		17 (73,9 %)	34 (45,3 %)		14 (82,4 %)	22 (48,9 %)	
Normal	6 (24 %)	2 (25 %)		6 (26,1 %)	41 (54,7 %)		3 (17,6 %)	23 (51,1 %)	
Données manquantes	0	0		3	0		2	0	

Tableau 18 : Réponse pathologique : répondeurs et non-répondeurs selon Becker en fonction des sous-groupes de la classification moléculaire IHC définis par Setia et al. dans les sous-groupes de patients traités par RCT néoadjuvante, CT néoadjuvante et CT néoadjuvante de type FLOT.

E. Valeur pronostique de la classification moléculaire immunohistochimique

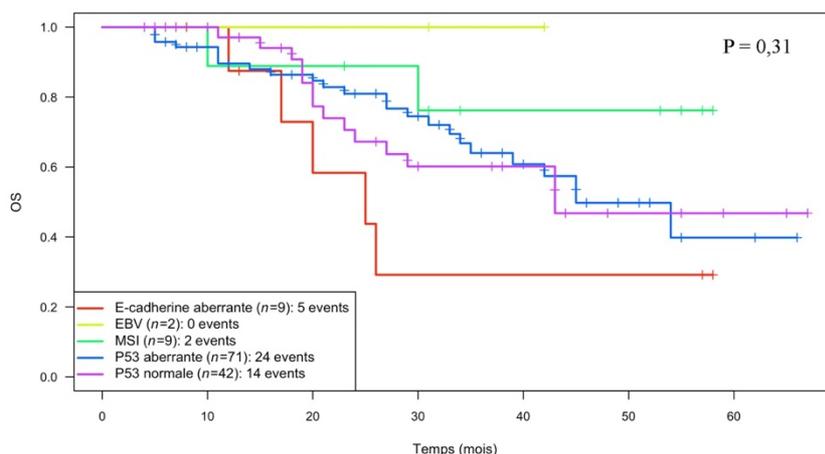
1. Classification moléculaire immunohistochimique et sous-groupes moléculaires

En analyse univariée, la classification moléculaire IHC n'était significativement pronostique ni pour la DFS ($P = 0,31$) (Figure 13) ni pour l'OS ($P = 0,31$) (Figure 14) (médianes de survie non atteintes). Cependant, on constatait une tendance à un meilleur pronostic pour les groupes EBV+ et MSI, à un pronostic péjoratif pour le groupe E-cadhérine aberrant et à un pronostic intermédiaire pour les groupes p53 aberrant et p53 normale.



Nombre de patients restants	0	30	60
EBV+	2	2	0
MSI	9	5	0
E-cadhérine aberrant	9	2	0
p53 aberrant	71	22	2
p53 normale	42	11	2

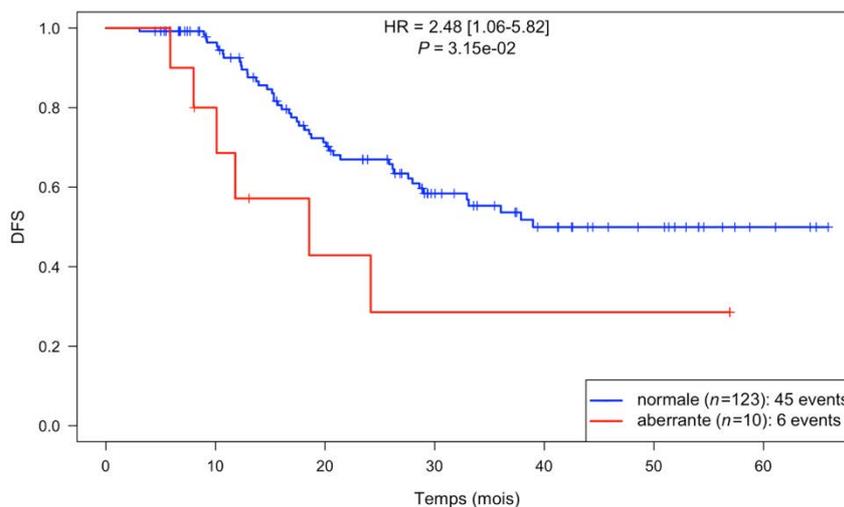
Figure 13 : Analyse de la DFS en fonction de la classification moléculaire IHC.



Nombre de patients restants	0	30	60
EBV+	2	2	0
MSI	9	6	0
E-cadhérine aberrant	9	2	0
p53 aberrant	71	30	2
p53 normale	42	12	2

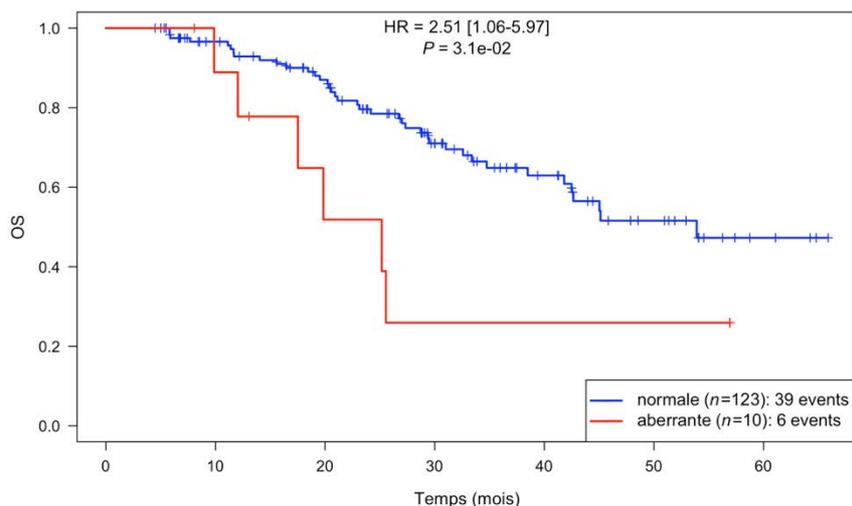
Figure 14 : Analyse de l'OS en fonction de la classification moléculaire IHC.

Les statuts EBV, MSI et p53 n'étaient pronostiques ni pour la DFS ni pour l'OS (médianes de survie non atteintes) (résultats non montrés). En revanche, les patients avec une tumeur E-cadhérine aberrante présentaient une DFS significativement plus faible que les patients avec une tumeur E-cadhérine normale (HR = 2,48 ; IC95 1,06 - 5,82 ; $P = 3,15 \times 10^{-2}$) (Figure 15) ainsi qu'une OS significativement plus faible (HR = 2,51 ; IC95 1,06 - 5,97 ; $P = 3,1 \times 10^{-2}$) (Figure 16).



Nombre de patients restants	0	30	60
E-cadhérine normale	123	42	4
E-cadhérine aberrante	10	2	0

Figure 15 : Analyse de la DFS des patients du groupe E-cadhérine normale et des patients du groupe E-cadhérine aberrante.



Nombre de patients restants	0	30	60
E-cadhérine normale	123	42	4
E-cadhérine aberrante	10	2	0

Figure 16 : Analyse de l'OS des patients du groupe E-cadhérine normale et des patients du groupe E-cadhérine aberrante.

2. Autres facteurs pronostiques

Concernant les facteurs clinico-pathologiques et liés au traitement, en analyse univariée :

La présence d'embolies vasculaires, la taille tumorale sur pièce opératoire, le grade tumoral, le type histologique selon la classification OMS 2019 et selon la classification de Laurén et le stade ypN étaient significativement pronostiques de l'OS (Annexe IV).

La présence d'embolies vasculaires, la résection, la taille tumorale sur pièce opératoire, le grade tumoral, le type histologique selon la classification OMS 2019 et selon la classification de Laurén, le stade ypT et le stade ypN étaient significativement pronostiques de la DFS (Annexe V).

En revanche, le genre et l'âge du patient, la topographie de la tumeur, la présence d'engainements périnerveux, le statut HER2, le type de traitement néoadjuvant, le type de CT néoadjuvante et la mise en place d'un traitement adjuvant n'étaient pronostiques ni pour l'OS, ni pour la DFS (résultats non montrés).

F. Sous-groupe EBV+

Au vu du très faible effectif de tumeurs EBV+ dans notre cohorte (2 / 134, 1,5 %) et de l'importance clinique pronostique et théranostique liée à ce facteur, nous avons étudié l'association entre le statut EBV et la réponse pathologique en incluant quatre cas supplémentaires issus de la base de données FREGAT pour lesquels l'information du TRG était disponible (collaboration avec le Dr Renaud, Service d'Anatomie Pathologique, Hôpital Pitié Salpêtrière, Sorbonne Université). Tous les patients EBV+ étaient des hommes avec un âge médian de 66 ans (49 - 74 ans). Ils avaient tous reçu un traitement néoadjuvant par CT (trois patients : FLOT, un patient : FOLFOX, deux patients : données manquantes). Il s'agissait principalement de tumeurs de stade ypT avancé (ypT3 / ypT4a / ypT4b : 5 patients ; 83,3 %) et ypN avancé (ypN3 : 4 patients ; 66,7 %).

Les TRG selon les systèmes de Mandard et Becker étaient disponibles pour l'ensemble des patients. Selon Becker, dans ce sous-groupe, la majorité des patients étaient non-répondeurs (TRG2/3 : 4 patients sur 6, 66,7 %) (Tableau 19).

En incluant ces 4 patients supplémentaires, le statut EBV n'était pas non plus significativement associé à la réponse pathologique (P = 1) (Tableau 19).

Statut	Répondeurs - N = 51 (37,2 %)	Non-répondeurs - N = 86 (62,8 %)	P-value P = 1
EBV+	2 (3,9 %)	4 (4,7 %)	
EBV-	49 (96,1 %)	82 (85,3 %)	

Tableau 19 : Réponse pathologique : répondeurs et non-répondeurs selon Mandard en fonction du statut EBV.

V. DISCUSSION

Les objectifs principaux de ce travail étaient d'évaluer l'impact de la classification moléculaire IHC et des sous-groupes moléculaires d'ADK OG sur la réponse pathologique à un traitement néoadjuvant et leur valeur pronostique en termes d'OS et de DFS. Les objectifs secondaires étaient d'évaluer la faisabilité en pratique de routine de la classification moléculaire IHC selon Setia *et al.* et l'apport de la réponse pathologique dans la prise en charge du patient.

Pour cela, nous avons constitué une cohorte de 134 patients opérés d'un ADK OG après traitement néoadjuvant au CHU de Toulouse entre 2017 et 2020.

A. La classification moléculaire immunohistochimique

Dans ce travail, nous avons établi la classification moléculaire IHC selon les critères définis par Setia *et al.* (Setia *et al.*, 2016) pour quasiment tous les patients (épuisement du matériel pour un patient).

L'évaluation des statuts EBV par HIS et MSI par IHC n'a pas posé de difficulté car leur interprétation est maintenant bien standardisée.

Concernant le statut p53, nous nous sommes retrouvés confrontés à deux difficultés principales : l'absence de seuil clairement défini pour affirmer une surexpression (définie comme un marquage « diffus » par Setia *et al.*) et l'hétérogénéité intra-tumorale. Ces deux écueils nous ont amenés à réaliser un statut moléculaire (recherche de mutation du gène *TP53* en NGS) pour six patients (4,5 %) et deux cas sont restés ininterprétables (1,5 %). Une discordance entre l'IHC p53 et le statut mutationnel du gène *TP53* a été soulevée dans la littérature, limitant l'utilisation de l'immunomarquage p53 comme technique de « substitution ». (Fenoglio-Preiser *et al.*, 2003) Cependant, l'application de critères d'interprétation stricts (surexpression affirmée lorsque 70 % des cellules tumorales expriment p53) pourrait permettre de prévenir en partie ces limites. (Ando *et al.*, 2015)

Concernant le statut E-cadhérine, nous avons été confrontés à plusieurs difficultés pour son interprétation : l'absence de seuil consensuel pour affirmer une perte d'expression, l'hétérogénéité intra-tumorale avec une expression clonale dans certains cas et l'hétérogénéité de marquage (membranaire / cytoplasmique) parfois observée. En effet, dans la littérature, la majorité des études retiennent un marquage aberrant en cas de perte d'expression sur plus de 30 % des cellules tumorales mais ce seuil est variable, de 10 à 60 %. (Gabbert *et al.*, 1996; Graziano *et al.*, 2004; Lazăr

et al, 2008; Wong *et al*, 2018) Par ailleurs, dans notre étude, un patient présentait un marquage hétérogène avec expression conservée sur un clone tumoral et perte d'expression sur un autre clone tumoral et sur les emboles vasculaires, nécessitant confirmation du statut aberrant sur coupe pleine. Ce pattern d'expression limite de façon majeure l'utilisation de biopsies et TMA's pour l'évaluation du statut et *in fine* pour l'établissement de la classification moléculaire IHC sur biopsies. De plus, certaines tumeurs présentaient un marquage granuleux cytoplasmique qui ne doit pas être retenu comme significatif (seul le marquage membranaire doit l'être), rendant l'interprétation parfois délicate

Au total, ce travail a montré la faisabilité de la classification moléculaire IHC en pratique de routine avec des limites nécessitant premièrement, l'application de critères d'interprétation stricts pour le statut p53 avec recherche de mutation *TP53* en cas de nécessité et deuxièmement, la définition d'un consensus d'interprétation pour le statut E-cadhérine.

B. La réponse pathologique

La réponse pathologique doit être systématiquement indiquée dans les comptes-rendus de pièces opératoires. Cependant, il existe plusieurs systèmes d'évaluation, sans consensus ni recommandation sur la façon de l'évaluer. (Zaanan *et al*, 2018; Veziat *et al*, 2022) Dans ce travail, nous avons confirmé que les systèmes de Mandard (Mandard *et al*, 1994) et de Becker (Becker *et al*, 2003) sont équivalents pour évaluer la réponse pathologique dans les ADK OG, comme déjà montré par l'étude de Tong *et al*. (Tong *et al*, 2021), ce qui autorise chaque laboratoire d'anatomopathologie à appliquer le système de son choix en fonction de ses pratiques internes.

Dans notre cohorte, une bonne réponse pathologique était associée à un bon pronostic en termes de DFS mais, contrairement au travail de Tong *et al*., pas en termes d'OS. (Tong *et al*, 2021) Ce résultat peut être principalement expliqué par le délai de suivi court (médiane d'OS non atteinte) et sera réévalué après un suivi plus long.

À ce jour, la RCT néoadjuvante selon le schéma CROSS et la CT néoadjuvante de type FLOT sont les deux stratégies thérapeutiques recommandées en première intention dans les ADK de l'œsophage et de la JOG. (Shapiro *et al*, 2015; Al-Batran *et al*, 2019) Dans ce travail, nous avons retrouvé une association significative entre le

type de traitement néoadjuvant et la réponse pathologique (meilleure réponse en cas de traitement de type RCT), sans impact pronostique.

Au total, 51 patients (38,1 %) étaient répondeurs selon Becker (dont 14 avec une pCR) et 83 non-répondeurs (61,9 %). Dans le groupe de patients traités par RCT néoadjuvante, la majorité étaient répondeurs (75,8 %) tandis que seulement 25,7 % l'étaient dans le groupe CT néoadjuvante. Ces résultats sont conformes à ce qui est décrit dans le travail de Tong *et al.* (33,4 % de patients répondeurs selon Becker, traités par CT néoadjuvante de type SOX (S-1 + oxaliplatine) / FOLFOX / XELOX (capecitabine + oxaliplatine). (Tong *et al.*, 2021) En revanche, dans notre étude, seulement 29,7 % des patients ayant reçu une CT néoadjuvante de type FLOT étaient répondeurs contre 37 % dans le travail d'Al-Batran *et al.* (Al-Batran *et al.*, 2016) Plusieurs essais ont montré une meilleure réponse thérapeutique chez les patients traités par RCT néoadjuvante comparativement aux patients traités par CT néoadjuvante mais aucune étude n'a montré de différence significative sur la DFS et sur l'OS entre les deux stratégies. (von Döbeln *et al.*, 2019; Reynolds *et al.*, 2021) Cependant, une récente étude rétrospective a montré une plus importante mortalité après RCT selon le schéma CROSS comparativement à la CT néoadjuvante de type FLOT (Kamarajah *et al.*, 2022) et l'essai ESOPEC (NCT02509286) est actuellement en cours pour pouvoir conclure de manière définitive à la meilleure stratégie. (Hoepfner *et al.*, 2016)

Une évaluation optimale de la régression tumorale est cruciale puisque dans les ADK de l'œsophage, une surveillance active avec épargne d'organe peut déjà être proposée en cas de réponse complète au traitement néoadjuvant par RCT ou CT (clinique, radiologique, endoscopique et pathologique avec évaluation de la régression par biopsies sur le lit tumoral). (Veziat *et al.*, 2022) À noter cependant le phénomène connu de discordance de réponse entre la tumeur primitive et les ganglions (patients ypT0, ypN+), nécessitant une évaluation de la réponse thérapeutique d'autant plus extensive. Dans notre étude, deux patients avaient une pCR sur la tumeur primitive (ypT0) mais pas sur les ganglions (ypN1/2). Le pronostic de ces patients est mal connu mais semblerait rejoindre celui des patients de stade II-III et ceux-ci ne sont pas encore intégrés dans la classification ypTNM. Ainsi, Lin *et al.* ont proposé une version modifiée de la classification ypTNM pour les patients atteints d'un ADK gastrique traités par CT néoadjuvante et chirurgie. Celle-ci définit 4 stades avec différentes OS (I, II, IIIA, IIIB) et intègre les patients ypT0N0 au sein du stade I et les patients ypT0N+ au sein du stade II. (Lin *et al.*, 2019) De la même façon, dans le cadre de l'immunothérapie néoadjuvante qui va probablement rapidement intégrer la panoplie des traitements

néoadjuvants, on peut fortement espérer qu'une sélection optimale des patients pourrait permettre une épargne d'organe et éviter une chirurgie lourde avec d'importantes conséquences fonctionnelles pour les patients, comme ce qui vient d'être démontré dans les cancers du rectum dMMR / MSI avec régression complète après immunothérapie. (Cercek *et al*, 2022)

C. Impact des sous-groupes moléculaires sur la réponse pathologique

Nous avons mis en évidence une association significative entre le statut p53 aberrant et une bonne réponse pathologique. 53 % des patients étaient classés dans ce sous-groupe, proportion cohérente avec ce qui a été précédemment décrit (49 - 51 %). (Setia *et al*, 2016; Ahn *et al*, 2017)

Grundeis *et al*. ont déjà montré une corrélation entre un statut p53 aberrant (évalué par biologie moléculaire sur biopsies pré-thérapeutiques) et une bonne réponse pathologique chez des patients traités par une CT néoadjuvante à base de sels de platine. (Grundeis *et al*, 2000) De plus, à partir de l'étude du statut p53 IHC sur pièces opératoires chez des patients traités par CT néoadjuvante +/- CT ou RCT adjuvante, Ramos *et al*. ont mis en évidence un bon pronostic et un bénéfice au traitement en termes d'OS et de DFS chez les patients du sous-groupe p53 aberrant. (Ramos *et al*, 2019)

Le sous-type p53 évalué par IHC est corrélé avec les sous-types prolifératif / CIN / MSS TP53- des classifications moléculaires Singapore-Duke, TCGA et ACRG qui comprennent des tumeurs caractérisées par une importante instabilité chromosomique. (Lei *et al*, 2013; The Cancer Genome Atlas Research Network, 2014; Cristescu *et al*, 2015) La corrélation entre une bonne réponse à une CT et une forte instabilité chromosomique a déjà été montrée *in vitro* à partir de prélèvements de 37 patients atteints d'un cancer du sein métastatique traités par une CT de type paclitaxel (famille des taxanes, poisons du fuseau). (Scribano *et al*, 2022) Un taux élevé d'instabilité chromosomique entraîne la mort cellulaire par plusieurs mécanismes : perte des deux copies d'un chromosome essentiel, effets antiprolifératifs du stress induit par l'aneuploïdie et activation du gène suppresseur de tumeur *TP53*. De plus, il a été montré dans plusieurs types de tumeurs qu'un taux élevé d'instabilité chromosomique est associé à un bon pronostic. (Andor *et al*, 2016) Le traitement néoadjuvant pourrait entraîner une élévation de cette instabilité jusqu'à un seuil au-delà duquel il favoriserait la mort des cellules tumorales. (Scribano *et al*, 2022) Nos résultats semblent corroborer cette hypothèse. En effet, nous avons retrouvé une

valeur prédictive du statut p53 pour la réponse dans le sous-groupe CT néoadjuvante et notamment dans le sous-groupe FLOT mais pas dans le sous-groupe RCT néoadjuvante. Cependant, le faible effectif dans celui-ci (33 patients) ne nous permet pas de tirer des conclusions définitives et cela devra être validé dans de plus larges cohortes. De plus, dans notre étude, nous avons majoritairement évalué le statut p53 sur pièce opératoire après traitement néoadjuvant mais la corrélation de l'expression p53 entre la biopsie pré-thérapeutique et la pièce opératoire est méconnue et doit être confirmée pour affirmer une éventuelle valeur prédictive.

Ott et al. ont montré à partir d'une cohorte de 53 patients atteints d'un COG que seul le niveau d'instabilité chromosomique et non pas la présence d'une altération de p53 était associé avec une bonne réponse clinique à une CT néoadjuvante. Ce résultat montre que le statut p53 n'est qu'un reflet imparfait de l'instabilité chromosomique et constitue une limite à l'utilisation de la classification moléculaire IHC. (Ott *et al*, 2003)

D. Impact des sous-groupes moléculaires sur le pronostic

Nous n'avons pas retrouvé de valeur pronostique significative de la classification moléculaire IHC (médianes de survie non atteintes) mais il existait une tendance à un meilleur pronostic pour les groupes EBV+ et MSI, à un pronostic péjoratif pour le groupe E-cadhérine aberrant et à un pronostic intermédiaire pour les groupes p53 aberrant et p53 normal. Ces résultats sont cohérents avec ce qui a été décrit par Setia *et al.* et Ahn *et al.* (Setia *et al*, 2016; Ahn *et al*, 2017)

Au sein des différents sous-groupes moléculaires, nous n'avons pas mis en évidence d'impact pronostique des statuts EBV, MSI et, contrairement à l'étude de Ramos *et al.*, du statut p53 mais cela devra être confirmé après un suivi plus long (médianes de survie non atteintes). En revanche, les patients avec une tumeur E-cadhérine aberrante présentaient une OS et une DFS significativement plus faibles que les patients avec une tumeur E-cadhérine normale. Le pronostic péjoratif des patients atteints d'un ADK OG E-cadhérine aberrante a été largement décrit dans la littérature mais aucune valeur prédictive de réponse à un traitement par CT n'a été retrouvée. Ainsi, l'utilisation du statut E-cadhérine en tant que biomarqueur a été proposée dans la littérature mais n'est à ce jour ni recommandée ni standardisée. (Gabbert *et al*, 1996; Graziano *et al*, 2004; Lazăr *et al*, 2008; Wong *et al*, 2018)

E. Cas particulier du sous-groupe EBV+

Nous nous sommes particulièrement intéressés au sous-groupe EBV+, pour lequel nous n'avons retrouvé d'impact ni sur la réponse thérapeutique ni sur le pronostic. De manière surprenante, seuls deux patients (1,5 %) dans notre cohorte étaient EBV+. Dans la littérature, en moyenne 8,7 % des COG sont associés à l'EBV, ces chiffres variant selon l'origine géographique avec les plus faibles incidences décrites en Papouasie-Nouvelle-Guinée (1,3 %) et au Pakistan (1,9 %) et les plus élevées en Pologne (43,75 %). En Europe, la moyenne est à 9,2 %. (Murphy *et al*, 2009)

Notre travail suggère un changement épidémiologique en deux décennies puisqu'une étude conduite dans notre laboratoire sur 59 patients atteints d'un ADK OG opérés au CHU de Toulouse entre 1992 et 1994 avait retrouvé 8,5 % de cas associés à l'EBV. (Selves *et al*, 1996) Plusieurs hypothèses peuvent expliquer ce résultat. L'une d'entre elles pourrait être l'augmentation de la proportion des ADK proximaux liés à l'importante augmentation de l'obésité, (Tran *et al*, 2022) facteur de risque majeur des tumeurs proximales et la diminution de celle des ADK distaux suite à la diminution des infections à Hp. Une autre pourrait la diminution des cofacteurs qui favorisent l'infection des cellules épithéliales par l'EBV.

F. Limites de notre travail

Notre étude présente plusieurs limites, à commencer par son caractère rétrospectif et unicentrique.

Notre analyse est limitée par le faible effectif dans certains sous-groupes moléculaires, notamment EBV+, MSI et E-cadhérine aberrant, qui ne permet pas de conclure de manière fiable à un éventuel impact sur la réponse au traitement néoadjuvant.

Concernant l'impact pronostique des sous-groupes moléculaires, le suivi des patients est trop court pour pouvoir réaliser une analyse définitive.

Par ailleurs, l'évaluation des embolies vasculaires et engainements périnerveux se fait principalement sur pièce opératoire. Ainsi, si nous avons identifié ce facteur comme prédictif d'une bonne réponse au traitement néoadjuvant, en pratique il ne pourra que difficilement être appliqué sur les biopsies pré-thérapeutiques.

Enfin, dans ce travail, la classification moléculaire a été établie pour la majorité des patients sur pièce opératoire et non sur biopsie, ce qui peut potentiellement modifier l'expression de certains marqueurs moléculaires.

G. Perspectives

Nos résultats préliminaires suggèrent que, parmi les sous-groupes moléculaires d'ADK OG, seul le statut p53 serait associé à une meilleure réponse au traitement néoadjuvant, notamment de type CT. Pour valider ce résultat, nous allons dans un premier temps confirmer l'équivalence de l'évaluation du statut p53 après traitement sur pièce opératoire et sur biopsie pré-thérapeutique afin de conclure que le statut p53 évalué sur biopsie avant traitement pourrait permettre de sélectionner au mieux les patients qui répondront bien. Pour cela, nous avons déjà récupéré les biopsies avant traitement de l'ensemble des patients de la cohorte et les immunomarquages p53 sur ce matériel biopsique sont en cours. Si ce résultat est confirmé, nous envisageons de tester cette association dans une cohorte indépendante de validation telle que la cohorte FREGAT. De plus, la valeur pronostique de p53 (et des autres sous-groupes moléculaires) sera réévaluée après un suivi minimum de 36 mois.

Les pratiques de prise en charge des patients atteints de COG ont été récemment bouleversées par l'arrivée de l'immunothérapie qui est maintenant devenue un standard thérapeutique pour les patients métastatiques. En situation néoadjuvante, plusieurs essais d'immunothérapie sont en cours et montrent des résultats très prometteurs. (Al-Batran *et al*, 2022) En situation métastatique, la prescription d'une immunothérapie est, à ce jour, conditionnée par l'expression de PD-L1 dans la tumeur bien que d'autres biomarqueurs semblent être d'excellents candidats comme les statuts dMMR / MSI et EBV+. Si l'évaluation des statuts MSI et EBV est aujourd'hui standardisée, de nombreuses questions restent en suspens pour l'évaluation du statut PD-L1 : quelle est sa variation d'expression spatio-temporelle ? quel est l'impact du traitement néoadjuvant sur son expression ? Il est indispensable de répondre à ces questions pour guider le pathologiste dans le choix du matériel à tester (biopsie pré- ou post-opératoire ? tumeur primitive ou métastase ?). Comme nous allons le faire pour p53, nous allons donc utiliser notre cohorte (enrichie des biopsies diagnostiques pré-thérapeutiques) pour répondre à la question de l'impact du traitement néoadjuvant sur l'expression de PD-L1. Nous avons déjà réalisé les immunomarquages PD-L1 sur toutes les biopsies et pièces opératoire (en cas de tumeur résiduelle) et l'analyse des résultats est en cours. Ce travail nous permettra

également d'estimer le nombre de patients qui pourraient être redevables d'un traitement néoadjuvant par immunothérapie si l'indication était validée et si ce biomarqueur (PD-L1) était retenu.

VI. CONCLUSION

Nous avons établi une cohorte de 134 patients opérés d'un adénocarcinome œso-gastrique après traitement néoadjuvant (radiochimiothérapie ou chimiothérapie).

À partir de cette cohorte, nous avons montré que la classification moléculaire immunohistochimique de ces tumeurs, établie par Setia *et al.*, qui distingue cinq sous-groupes (EBV+, MSI, E-cadhérine aberrant, p53 aberrant et p53 normal), est réalisable en pratique de routine mais présente certaines limites. Si l'évaluation des statuts EBV et MSI est aujourd'hui bien standardisée, celle des statuts p53 et E-cadhérine nécessiterait des définitions plus précises et consensuelles concernant, en particulier, les seuils qui permettent de distinguer une expression aberrante d'une expression normale. De plus, elle ne permet pas dans certains cas de s'affranchir d'un séquençage ADN par NGS pour pouvoir affirmer une mutation pathogène.

Nous avons confirmé que les deux systèmes d'évaluation de la réponse pathologique les plus utilisés dans les adénocarcinomes œso-gastriques (systèmes de Mandard et de Becker) sont équivalents entre eux. Nous avons également confirmé qu'il s'agit d'un important critère pronostique pour la survie sans récurrence, mais nous n'avons pas retrouvé d'impact sur la survie globale (médiane de survie non atteinte).

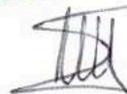
À ce stade de notre travail, nos résultats suggèrent une meilleure réponse à un traitement néoadjuvant seulement chez les patients du sous-groupe moléculaire p53 aberrant. Cependant, nous n'avons pas retrouvé d'impact de celui-ci sur le pronostic des patients (mais médianes de survie non atteinte). Nous devons confirmer ces résultats par la validation sur une cohorte externe et par un suivi plus long d'au moins 36 mois.

Ce travail devra bien sûr être réévalué à l'aune de l'arrivée de l'immunothérapie qui bouleverse les pratiques de prise en charge des patients atteints d'un adénocarcinome œso-gastrique. Celle-ci est déjà indiquée au stade métastatique. Les patients qui bénéficieront probablement le plus de ce traitement sont les patients des sous-groupes EBV+ et dMMR / MSI ainsi que ceux avec une tumeur exprimant PD-L1. L'évaluation du statut PD-L1 est systématiquement demandée pour les patients au stade métastatique et celui-ci est réalisé sur biopsie ou pièce opératoire. Cependant,

l'impact de la radiochimiothérapie ou chimiothérapie sur l'expression de PD-L1 n'est à ce jour pas connu. Ainsi, nous allons utiliser notre cohorte, constituée des pièces opératoires et déjà enrichie des biopsies diagnostiques pré-thérapeutiques, pour répondre à cette question. De plus, la place de l'immunothérapie en contexte néoadjuvant étant en cours d'évaluation avec des résultats très prometteurs, nous allons aussi utiliser notre cohorte pour évaluer le pourcentage de patients qui seraient redevables de ce traitement.

Professeur Pierre BROUSSET
Directeur du Département de Pathologie
Institut Universitaire du Cancer
Toulouse Oncopôle
1, av. Irène Joliot-Curie - 31059 Toulouse cedex 9
Tel. 05 31 15 61 41

Vu et permis d'imprimer
Le Président de l'Université Toulouse III – Paul Sabatier
Faculté de Santé
Par délégation,
La Doyenne-Directrice
Du Département de Médecine, Maïeutique, Paramédical
Professeure Odile RAUZY



VII. BIBLIOGRAPHIE

- Agnes A, Estrella JS & Badgwell B (2017) The significance of a nineteenth century definition in the era of genomics: linitis plastica. *World J Surg Onc* 15: 123
- Ahn S, Lee S-J, Kim Y, Kim A, Shin N, Choi KU, Lee C-H, Huh GY, Kim K-M, Setia N, *et al* (2017) High-throughput Protein and mRNA Expression-based Classification of Gastric Cancers Can Identify Clinically Distinct Subtypes, Concordant With Recent Molecular Classifications: *The American Journal of Surgical Pathology* 41: 106–115
- Akiyama Te, SUDo C & Ogawara H (1986) The Product of the Human c-erbB-2 Gene: A 185- Kilodalton Glycoprotein with Tyrosine Kinase Activity. *Science* 232: 1644–1646
- Al-Batran S, Lorenzen S, Homann PC, Thuss-Patience M, Schenk U, Lindig A, Kretschmar V, Heuer E, Goekkurt GM & Haag J (2021) Pathological regression in patients with microsatellite instability (MSI) receiving perioperative atezolizumab in combination with FLOT vs. FLOT alone for resectable esophagogastric adenocarcinoma: Results from the DANTE trial of the German Gastric Group at the AIO and SAKK. *Annals of Oncology (2021) 32 (suppl_5): S1040-S1075 101016/annonc/annonc708*
- Al-Batran S-E, Hofheinz RD, Pauligk C, Kopp H-G, Haag GM, Luley KB, Meiler J, Homann N, Lorenzen S, Schmalenberg H, *et al* (2016) Histopathological regression after neoadjuvant docetaxel, oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin versus epirubicin, cisplatin, and fluorouracil or capecitabine in patients with resectable gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (FLOT4-AIO): results from the phase 2 part of a multicentre, open-label, randomised phase 2/3 trial. *The Lancet Oncology* 17: 1697–1708
- Al-Batran S-E, Homann N, Pauligk C, Goetze TO, Meiler J, Kasper S, Kopp H-G, Mayer F, Haag GM, Luley K, *et al* (2019) 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. *The Lancet* 393: 1948–1957
- Al-Batran S-E, Lorenzen S, Thuss-Patience PC, Homann N, Schenk M, Lindig U, Heuer V, Kretschmar A, Goekkurt E, Haag GM, *et al* (2022) Surgical and pathological outcome, and pathological regression, in patients receiving perioperative atezolizumab in combination with FLOT chemotherapy versus FLOT alone for resectable esophagogastric adenocarcinoma: Interim results from DANTE, a randomized, multicenter, phase IIb trial of the FLOT-AIO German Gastric Cancer Group and Swiss SAKK. *JCO* 40: 4003–4003
- Almangush A, Karhunen M, Hautaniemi S, Salo T & Leivo I (2016) Prognostic value of tumour budding in oesophageal cancer: a meta-analysis. *Histopathology* 68: 173–182
- Amieva M & Peek RM (2016) Pathobiology of Helicobacter pylori-Induced Gastric Cancer. *Gastroenterology* 150: 64–78

- Amin MB, American Joint Committee on Cancer & American Cancer Society eds. (2017) AJCC cancer staging manual Eight edition / editor-in-chief, Mahul B. Amin, MD, FCAP ; editors, Stephen B. Edge, MD, FACS [and 16 others] ; Donna M. Gress, RHIT, CTR-Technical editor ; Laura R. Meyer, CAPM-Managing editor. Chicago IL: American Joint Committee on Cancer, Springer
- Ando K, Oki E, Saeki H, Yan Z, Tsuda Y, Hidaka G, Kasagi Y, Otsu H, Kawano H, Kitao H, *et al* (2015) Discrimination of p53 immunohistochemistry-positive tumors by its staining pattern in gastric cancer. *Cancer Med* 4: 75–83
- Andor N, Graham TA, Jansen M, Xia LC, Aktipis CA, Petritsch C, Ji HP & Maley CC (2016) Pan-cancer analysis of the extent and consequences of intratumor heterogeneity. *Nat Med* 22: 105–113
- André T, Tougeron D, Piessen G, de la Fouchardière C, Louvet C, Adenis A, Jary M, Tournigand C, Aparicio T, Desrame J, *et al* (2022) 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. *JCO: JCO.22.00686*
- Arnold M, Ferlay J, van Berge Henegouwen MI & Soerjomataram I (2020) Global burden of oesophageal and gastric cancer by histology and subsite in 2018. *Gut* 69: 1564–1571
- 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
- Bang Y-J, Kim Y-W, Yang H-K, Chung HC, Park Y-K, Lee KH, Lee K-W, Kim YH, Noh S-I, Cho JY, *et al* (2012) Adjuvant capecitabine and oxaliplatin for gastric cancer after D2 gastrectomy (CLASSIC): a phase 3 open-label, randomised controlled trial. *The Lancet* 379: 315–321
- Bang Y-J, Van Cutsem E, Feyereislova A, Chung HC, Shen L, Sawaki A, Lordick F, Ohtsu A, Omuro Y, Satoh T, *et al* (2010) Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *The Lancet* 376: 687–697
- Bartley AN, Washington MK, Colasacco C, Ventura CB, Carrato A, Gulley ML, Jain D, Kakar S, Mackay HJ, Streutker C, *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
- Becker K, Mueller JD, Schulmacher C, Ott K, Fink U, Busch R, Böttcher K, Siewert JR & Höfler H (2003) Histomorphology and grading of regression in gastric carcinoma treated with neoadjuvant chemotherapy: Response of Gastric Carcinoma to Chemotherapy. *Cancer* 98: 1521–1530
- van Beek J, zur Hausen A, Klein Kranenbarg E, van de Velde CJH, Middeldorp JM, van den Brule AJC, Meijer CJLM & Bloemena E (2004) EBV-Positive Gastric

Adenocarcinomas: A Distinct Clinicopathologic Entity With a Low Frequency of Lymph Node Involvement. *JCO* 22: 664–670

- Biesma HD, Soeratrtram TTD, Sikorska K, Caspers IA, van Essen HF, Egthuijsen JMP, Mookhoek A, van Laarhoven HWM, van Berge Henegouwen MI, Nordmark M, *et al* (2022) Response to neoadjuvant chemotherapy and survival in molecular subtypes of resectable gastric cancer: a post hoc analysis of the D1/D2 and CRITICS trials. *Gastric Cancer* 25: 640–651
- Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, Spigel DR, Steins M, Ready NE, Chow LQ, Vokes EE, Felip E, Holgado E, *et al* (2015) Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non–Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 373: 1627–1639
- Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA & Jemal A (2018) Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 68: 394–424
- Bres C, Voron T, Benhaim L, Bergeat D, Parc Y, Karoui M, Genser L, Péré G, Demma JA, Bacoer-Ouzillou O, *et al* (2022) Management of Pathogenic CDH1 Variant Carriers within the FREGAT Network: A multicentric Retrospective Study. *Annals of Surgery*: doi: 10.1097/SLA.0000000000005626. Online ahead of print.
- Brierley J, Gospodarowicz MK & Wittekind C eds. (2017) TNM classification of malignant tumours Eighth edition. Chichester, West Sussex, UK ; Hoboken, NJ: John Wiley & Sons, Inc
- Camargo MC, Kim W-H, Chiaravalli AM, Kim K-M, Corvalan AH, Matsuo K, Yu J, Sung JY, Herrera-Goepfert R, Meneses-Gonzalez F, *et al* (2014) Improved survival of gastric cancer with tumour Epstein–Barr virus positivity: an international pooled analysis. *Gut* 63: 236–243
- Camargo MC, Murphy G, Koriyama C, Pfeiffer RM, Kim WH, Herrera-Goepfert R, Corvalan AH, Carrascal E, Abdirad A, Anwar M, *et al* (2011) Determinants of Epstein-Barr virus-positive gastric cancer: an international pooled analysis. *Br J Cancer* 105: 38–43
- Carvalho J, Oliveira P, Senz J, São José C, Hansford S, Teles SP, Ferreira M, Corso G, Pinheiro H, Lemos D, *et al* (2021) Redefinition of familial intestinal gastric cancer: clinical and genetic perspectives. *J Med Genet* 58: 1–11
- Cats A, Jansen EPM, van Grieken NCT, Sikorska K, Lind P, Nordmark M, Meershoek-Klein Kranenbarg E, Boot H, Trip AK, Swellengrebel HAM, *et al* (2018) Chemotherapy versus chemoradiotherapy after surgery and preoperative chemotherapy for resectable gastric cancer (CRITICS): an international, open-label, randomised phase 3 trial. *The Lancet Oncology* 19: 616–628
- Cercek A, Lumish M, Sinopoli J, Weiss J, Shia J, Lamendola-Essel M, El Dika IH, Segal N, Shcherba M, Sugarman R, *et al* (2022) PD-1 Blockade in Mismatch Repair–Deficient, Locally Advanced Rectal Cancer. *N Engl J Med* 386: 2363–2376
- Chao J, Fuchs CS, Shitara K, Tabernero J, Muro K, Van Cutsem E, Bang Y-J, De Vita F, Landers G, Yen C-J, *et al* (2021) Assessment of Pembrolizumab Therapy for the Treatment of Microsatellite Instability–High Gastric or Gastroesophageal

Junction Cancer Among Patients in the KEYNOTE-059, KEYNOTE-061, and KEYNOTE-062 Clinical Trials. *JAMA Oncology* 7: 895–902

Charalampakis N, Nogueras González GM, Elimova E, Wadhwa R, Shiozaki H, Shimodaira Y, Blum MA, Rogers JE, Harada K, Matamoros Jr. A, *et al* (2016) The Proportion of Signet Ring Cell Component in Patients with Localized Gastric Adenocarcinoma Correlates with the Degree of Response to Pre-Operative Chemoradiation. *Oncology* 90: 239–247

Chiba T, Marusawa H, Seno H & Watanabe N (2008) Mechanism for gastric cancer development by *Helicobacter pylori* infection. *Journal of Gastroenterology and Hepatology* 23: 1175–1181

Choi YY, Kim H, Shin S-J, Kim HY, Lee J, Yang H-K, Kim WH, Kim Y-W, Kook M-C, Park YK, *et al* (2019) Microsatellite Instability and Programmed Cell Death-Ligand 1 Expression in Stage II/III Gastric Cancer: Post Hoc Analysis of the CLASSIC Randomized Controlled study. *Annals of Surgery* 270: 309–316

Correa P (1988) A Human Model of Gastric Carcinogenesis. *Cancer Research* 48: 3554–3560

Correa P (1992) Human Gastric Carcinogenesis: A Multistep and Multifactorial Process First American Cancer Society Award Lecture on Cancer Epidemiology and Prevention. *Cancer Research* 52: 6735–40

Cristescu R, Lee J, Nebozhyn M, Kim K-M, Ting JC, Wong SS, Liu J, Yue YG, Wang J, Yu K, *et al* (2015) Molecular analysis of gastric cancer identifies subtypes associated with distinct clinical outcomes. *Nat Med* 21: 449–456

Cunningham D (2006) Perioperative Chemotherapy versus Surgery Alone for Resectable Gastroesophageal Cancer. *N Engl J Med* 355: 11–20

Cunningham S, Kamangar F, Kim M, Hammoud S, Haque R, Maitra A, Montgomery E, Heitmiller R, Choti M & Lillemoe K (2005) Survival After Gastric Adenocarcinoma Resection: Eighteen-Year Experience at a Single Institution. *Journal of Gastrointestinal Surgery* 9: 718–725

Defossez G, Le Guyader-Peyrou S, Uhry Z, Grosclaude P, Colonna M, Dantony E & Delafosse P (2019) Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018 - Synthèse.

von Döbeln GA, Klevebro F, Jacobsen A-B, Johannessen H-O, Nielsen NH, Johnsen G, Hatlevoll I, Glenjen NI, Friesland S, Lundell L, *et al* (2019) Neoadjuvant chemotherapy versus neoadjuvant chemoradiotherapy for cancer of the esophagus or gastroesophageal junction: long-term results of a randomized clinical trial. *Diseases of the Esophagus* 32

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

Évaluation du statut MMR tumoral/synthèse, Collection Recommandations et référentiels (2021)

- Fenoglio-Preiser CM, Wang J, Stemmermann GN & Noffsinger A (2003) TP53 and gastric carcinoma: A review. *Hum Mutat* 21: 258–270
- Fleisher AS, Esteller M, Wang S, Tamura G, Suzuki H, Yin J, Zou T-T, Abraham JM, Kong D, Smolinski KN, *et al* (1999) Hypermethylation of the hMLH1 Gene Promoter in Human Gastric Cancers with Microsatellite Instability. *Cancer Research* 59: 1090–1095
- Fuse N, Kuboki Y, Kuwata T, Nishina T, Kadowaki S, Shinozaki E, Machida N, Yuki S, Ooki A, Kajiura S, *et al* (2016) Prognostic impact of HER2, EGFR, and c-MET status on overall survival of advanced gastric cancer patients. *Gastric Cancer* 19: 183–191
- Gabbert HE, Mueller W, Schneiders A, Meier S, Moll R, Birchmeier W & Hommel G (1996) Prognostic value of E-cadherin expression in 413 gastric carcinomas. *International Journal of Cancer* 69: 184–189
- Gonzalez RS, Messing S, Tu X, McMahon LA & Whitney-Miller CL (2016) Immunohistochemistry as a surrogate for molecular subtyping of gastric adenocarcinoma. *Human Pathology* 56: 16–21
- Graziano F, Mandolesi A, Ruzzo A, Bearzi I, Testa E, Arduini F, Silva R, Muretto P, Mari D, Berardi R, *et al* (2004) Predictive and Prognostic Role of E-Cadherin Protein Expression in Patients with Advanced Gastric Carcinomas Treated with Palliative Chemotherapy. *Tumor Biol* 25: 106–110
- Grundei T, Vogelsang H, Ott K, Mueller J, Scholz M, Becker K, Fink U & Keller G (2000) Loss of Heterozygosity and Microsatellite Instability as Predictive Markers for Neoadjuvant Treatment in Gastric Carcinoma. *Clinical Cancer Research* 6: 4782–8
- Guimbaud R, Louvet C, Ries P, Ychou M, Maillard E, André T, Gornet J-M, Aparicio T, Nguyen S, Azzedine A, *et al* (2014) Prospective, Randomized, Multicenter, Phase III Study of Fluorouracil, Leucovorin, and Irinotecan Versus Epirubicin, Cisplatin, and Capecitabine in Advanced Gastric Adenocarcinoma: A French Intergroup (Fédération Francophone de Cancérologie Digestive, Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer, and Groupe Coopérateur Multidisciplinaire en Oncologie) Study. *JCO* 32: 3520–3526
- Gulley ML & Tang W (2008) Laboratory Assays for Epstein-Barr Virus-Related Disease. *The Journal of Molecular Diagnostics* 10: 279–292
- Haag GM, Czink E, Ahadova A, Schmidt T, Sisic L, Blank S, Heger U, Apostolidis L, Berger AK, Springfield C, *et al* (2019) Prognostic significance of microsatellite-instability in gastric and gastroesophageal junction cancer patients undergoing neoadjuvant chemotherapy. *Int J Cancer* 144: 1697–1703
- He H, Chen N, Hou Y, Wang Z, Zhang Y, Zhang G & Fu J (2020) Trends in the incidence and survival of patients with esophageal cancer: A SEER database analysis. *Thorac Cancer* 11: 1121–1128
- Hoeppner J, Lordick F, Brunner T, Glatz T, Bronsert P, Röthling N, Schmoor C, Lorenz D, Ell C, Hopt UT, *et al* (2016) ESOPEC: prospective randomized controlled multicenter phase III trial comparing perioperative chemotherapy (FLOT

- protocol) to neoadjuvant chemoradiation (CROSS protocol) in patients with adenocarcinoma of the esophagus (NCT02509286). *BMC Cancer* 16: 503
- Hofmann M, Stoss O, Shi D, Büttner R, van de Vijver M, Kim W, Ochiai A, Rüschoff J & Henkel T (2008) Assessment of a HER2 scoring system for gastric cancer: results from a validation study. *Histopathology* 52: 797–805
- Isobe Y, Nashimoto A, Akazawa K, Oda I, Hayashi K, Miyashiro I, Katai H, Tsujitani S, Kodera Y, Seto Y, *et al* (2011) Gastric cancer treatment in Japan: 2008 annual report of the JGCA nationwide registry. *Gastric Cancer* 14: 301–316
- Jamel S, Markar SR, Malietzis G, Acharya A, Athanasiou T & Hanna GB (2018) Prognostic significance of peritoneal lavage cytology in staging gastric cancer: systematic review and meta-analysis. *Gastric Cancer* 21: 10–18
- Janjigian YY, Shitara K, Moehler M, Garrido M, Salman P, Shen L, Wyrwicz L, Yamaguchi K, Skoczylas T, Campos Bragagnoli A, *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
- Kamarajah SK, Griffiths EA & Oesophago-Gastric Anastomotic Audit (OGAA) Collaborative W group list in the end of manuscript & co-authors listed in the A (2022) Postoperative and Pathological Outcomes of CROSS and FLOT as Neoadjuvant Therapy for Esophageal and Junctional Adenocarcinoma: An International Cohort Study from the Oesophagogastric Anastomosis Audit (OGAA). *Annals of Surgery*
- Karimi P, Islami F, Anandasabapathy S, Freedman ND & Kamangar F (2014) Gastric Cancer: Descriptive Epidemiology, Risk Factors, Screening, and Prevention. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention* 23: 700–713
- Kelly RJ, Ajani JA, Kuzdzal J, Zander T, Van Cutsem E, Piessen G, Mendez G, Feliciano J, Motoyama S, Lièvre A, *et al* (2021) Adjuvant Nivolumab in Resected Esophageal or Gastroesophageal Junction Cancer. *N Engl J Med* 384: 1191–1203
- Kim HS, Kim KM, Lee SB, Kim GR, Han YD, Cho MS, Hur H, Lee KY, Kim NK & Min BS (2019) Clinicopathological and biomolecular characteristics of stage IIB/IIC and stage IIIA colon cancer: Insight into the survival paradox. *J Surg Oncol* 120: 423–430
- Kim ST, Cristescu R, Bass AJ, Kim K-M, Odegaard JI, Kim K, Liu XQ, Sher X, Jung H, Lee M, *et al* (2018) Comprehensive molecular characterization of clinical responses to PD-1 inhibition in metastatic gastric cancer. *Nat Med* 24: 1449–1458
- Kleo K, Jovanovic VM, Arndold A, Lehmann A, Lammert H, Berg E, Harloff H, Treese C, Hummel M & Daum S (2022) Response prediction in patients with gastric and esophagogastric adenocarcinoma under neoadjuvant chemotherapy using targeted gene expression analysis and next-generation sequencing in pre-therapeutic biopsies. *J Cancer Res Clin Oncol*

- Kodama Y, Sugimachi K, Soejima K, Matsusaka T & Inokuchi K (1981) Evaluation of extensive lymph node dissection for carcinoma of the stomach. *World J Surg* 5: 241–246
- Kohlruss M, Grosser B, Krenauer M, Slotta-Huspenina J, Jesinghaus M, Blank S, Novotny A, Reiche M, Schmidt T, Ismani L, *et al* (2019) Prognostic implication of molecular subtypes and response to neoadjuvant chemotherapy in 760 gastric carcinomas: role of Epstein–Barr virus infection and high- and low-microsatellite instability. *J Pathol Clin Res* 5: 227–239
- Latham A, Srinivasan P, Kemel Y, Shia J, Bandlamudi C, Mandelker D, Middha S, Hechtman J, Zehir A, Dubard-Gault M, *et al* (2019) Microsatellite Instability Is Associated With the Presence of Lynch Syndrome Pan-Cancer. *JCO* 37: 286–295
- Laurén P (1965) The two histological main types of gastric carcinoma: Diffuse and so-called Intestinal-type carcinoma: An Attempt at a Histo-Clinical Classification. *Acta Pathologica Microbiologica Scandinavica* 64: 31–49
- Lazăr D, Tăban S, Ardeleanu C, Dema A, Sporea I, Cornianu M, Lazăr E & Vernic C (2008) The immunohistochemical expression of E-cadherin in gastric cancer; correlations with clinicopathological factors and patients' survival. *Rom J Morphol Embryol* 49: 469–67
- Le DT, Uram JN, Wang H, Bartlett BR, Kemberling H, Eyring AD, Skora AD, Luber BS, Azad NS, Laheru D, *et al* (2015) PD-1 Blockade in Tumors with Mismatch-Repair Deficiency. *N Engl J Med*: 12
- Lee J, Lim DH, Kim S, Park SH, Park JO, Park YS, Lim HY, Choi MG, Sohn TS, Noh JH, *et al* (2012) Phase III Trial Comparing Capecitabine Plus Cisplatin Versus Capecitabine Plus Cisplatin With Concurrent Capecitabine Radiotherapy in Completely Resected Gastric Cancer With D2 Lymph Node Dissection: The ARTIST Trial. *JCO* 30: 268–273
- Lee J-H, Kim S-H, Han S-H, An J-S, Lee E-S & Kim Y-S (2009) Clinicopathological and molecular characteristics of Epstein-Barr virus-associated gastric carcinoma: A meta-analysis. *Journal of Gastroenterology and Hepatology* 24: 354–365
- 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
- Lei Z, Tan IB, Das K, Deng N, Zouridis H, Pattison S, Chua C, Feng Z, Guan YK, Ooi CH, *et al* (2013) Identification of Molecular Subtypes of Gastric Cancer With Different Responses to PI3-Kinase Inhibitors and 5-Fluorouracil. *Gastroenterology* 145: 554–565
- Li J, Woods SL, Healey S, Beesley J, Chen X, Lee JS, Sivakumaran H, Wayte N, Nones K, Waterfall JJ, *et al* (2016) Point Mutations in Exon 1B of APC Reveal Gastric Adenocarcinoma and Proximal Polyposis of the Stomach as a Familial Adenomatous Polyposis Variant. *The American Journal of Human Genetics* 98: 830–842

- Li Z, Shan F, Wang Y, Zhang Y, Zhang L, Li S, Jia Y, Xue K, Miao R, Li Z, *et al* (2018) Correlation of pathological complete response with survival after neoadjuvant chemotherapy in gastric or gastroesophageal junction cancer treated with radical surgery: A meta-analysis. *PLoS ONE* 13: e0189294
- Lin JX, Yoon C, Desiderio J, Yi BC, Li P, Zheng CH, Parisi A, Huang CM, Strong VE & Yoon SS (2019) Development and validation of a staging system for gastric adenocarcinoma after neoadjuvant chemotherapy and gastrectomy with D2 lymphadenectomy. *British Journal of Surgery* 106: 1187–1196
- Lott PC & Carvajal-Carmona LG (2018) Resolving gastric cancer aetiology: an update in genetic predisposition. *The Lancet Gastroenterology & Hepatology* 3: 874–883
- Luu C, Thapa R, Woo K, Coppola D, Almhanna K, Pimiento JM, Chen D-T, Marquez DD & Hodul PJ (2017) Does histology really influence gastric cancer prognosis? *J Gastrointest Oncol* 8: 1026–1036
- Lynch HT, Snyder CL, Shaw TG, Heinen CD & Hitchins MP (2015) Milestones of Lynch syndrome: 1895–2015. *Nat Rev Cancer* 15: 181–194
- Macdonald JS, Smalley SR, Benedetti J, Hundahl SA, Estes NC, Stemmermann GN, Haller DG, Ajani JA, Gunderson LL, Jessup JM, *et al* (2001) Chemoradiotherapy after Surgery Compared with Surgery Alone for Adenocarcinoma of the Stomach or Gastroesophageal Junction. *N Engl J Med* 345: 725–730
- Machlowska J, Baj J, Sitarz M, Maciejewski R & Sitarz R (2020) Gastric Cancer: Epidemiology, Risk Factors, Classification, Genomic Characteristics and Treatment Strategies. *IJMS* 21: 4012
- Majewski IJ, Kluijft I, Cats A, Scerri TS, de Jong D, Kluin RJ, Hansford S, Hogervorst FB, Bosma AJ, Hofland I, *et al* (2013) An α -E-catenin (*CTNNA1*) mutation in hereditary diffuse gastric cancer: *CTNNA1* in HDGC. *J Pathol* 229: 621–629
- Malfertheiner P, Link A & Selgrad M (2014) *Helicobacter pylori*: perspectives and time trends. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 11: 628–638
- Mandard A-M, Dalibard F, Mandard J-C, Marnay J, Henry-Amar M, Petiot J-F, Roussel A, Jacob J-H, Segol P, Samama G, *et al* (1994) Pathologic assessment of tumor regression after preoperative chemoradiotherapy of esophageal carcinoma. Clinicopathologic correlations. *Cancer* 73: 2680–2686
- Molina-Castro S, Pereira-Marques J, Figueiredo C, Machado JC & Varon C (2017) Gastric cancer: Basic aspects. *Helicobacter* 22
- Motoshima S, Yonemoto K, Kamei H, Morita M & Yamaguchi R (2018) Prognostic implications of HER2 heterogeneity in gastric cancer. *Oncotarget* 9: 9262–9272
- 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
- Nie RC, Chen GM, Yuan SQ, Kim JW, Zhou J, Nie M, Feng CY, Chen YB, Chen S, Zhou ZW, *et al* (2022) Adjuvant Chemotherapy for Gastric Cancer Patients with

Mismatch Repair Deficiency or Microsatellite Instability: Systematic Review and Meta-Analysis. *Ann Surg Oncol* 29: 2324–2331

- Nishikawa J, Imai S, Oda T, Kojima T, Okita K & Takada K (1999) Epstein-Barr Virus Promotes Epithelial Cell Growth in the Absence of EBNA2 and LMP1 Expression. *J Virol* 73: 1286–1292
- Oliveira C, Pinheiro H, Figueiredo J, Seruca R & Carneiro F (2015) Familial gastric cancer: genetic susceptibility, pathology, and implications for management. *The Lancet Oncology* 16: e60–e70
- Organisation mondiale de la santé & Centre international de recherche sur le cancer eds. (2019) Digestive system tumours 5th ed. Lyon: International agency for research on cancer
- Ott K, Vogelsang H, Mueller J & Becker K (2003) Chromosomal Instability Rather Than p53 Mutation Is Associated with Response to Neoadjuvant Cisplatin-based Chemotherapy in Gastric Carcinoma. *Clinical Cancer Research* 9: 2307–15
- Park SH, Lim DH, Sohn TS, Lee J, Zang DY, Kim ST, Kang JH, Oh SY, Hwang IG, Ji JH, *et al* (2021) A randomized phase III trial comparing adjuvant single-agent S1, S-1 with oxaliplatin, and postoperative chemoradiation with S-1 and oxaliplatin in patients with node-positive gastric cancer after D2 resection: the ARTIST 2 trial☆. *Annals of Oncology* 32: 368–374
- Patel VR, Hofstetter WL, Correa AM, Agarwal A, Rashid A, Bhutani MS, Lin SH, Ajani JA, Swisher SG & Maru DM (2014) Signet Ring Cells in Esophageal Adenocarcinoma Predict Poor Response to Preoperative Chemoradiation. *The Annals of Thoracic Surgery* 98: 1064–1071
- Pietrantonio F, Miceli R, Raimondi A, Kim YW, Kang WK, Langley RE, Choi YY, Kim K-M, Nankivell MG, Morano F, *et al* (2019) Individual Patient Data Meta-Analysis of the Value of Microsatellite Instability As a Biomarker in Gastric Cancer. *JCO* 37: 3392–3400
- Pietrantonio F, Randon G, Di Bartolomeo M, Luciani A, Chao J, Smyth EC & Petrelli F (2021) Predictive role of microsatellite instability for PD-1 blockade in patients with advanced gastric cancer: a meta-analysis of randomized clinical trials. *ESMO Open* 6: 100036
- Polom K, Marano L, Marrelli D, De Luca R, Roviello G, Savelli V, Tan P & Roviello F (2018) Meta-analysis of microsatellite instability in relation to clinicopathological characteristics and overall survival in gastric cancer. *British Journal of Surgery* 105: 159–167
- Pouw RE, Barret M, Biermann K, Bisschops R, Czako L, Gecse KB, de Hertogh G, Hucl T, Iacucci M, Jansen M, *et al* (2021) Endoscopic tissue sampling – Part 1: Upper gastrointestinal and hepatopancreatobiliary tracts. European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. *Endoscopy* 53: 1174–1188
- Qiu M, Yang S, Wang M, Li Y, Jiang X, Huang Z & Xiong Z (2020a) Prognostic evaluation of esophageal cancer patients with stages I-III. *Aging* 12: 14736–14753

- Qiu M-Z, He C-Y, Lu S-X, Guan W-L, Wang F, Wang X-J, Jin Y, Wang F-H, Li Y-H, Shao J-Y, *et al* (2020b) Prospective observation: Clinical utility of plasma Epstein–Barr virus DNA load in EBV-associated gastric carcinoma patients. *International Journal of Cancer* 146: 272–280
- Rajabnejad A, Vaida F, Valasek M, Razzaque S, Fanta P, Horgan S, Bouvet M, Lowy AM & Kelly KJ (2021) Predictors and significance of histologic response to neoadjuvant therapy for gastric cancer. *J Surg Oncol* 123: 1716–1723
- Ramos MFKP, Pereira MA, Amorim LC, Mello ES, Faraj SF, Ribeiro U, Hoff PMG, Ceconello I & Castria TB (2019) Gastric cancer molecular classification and adjuvant therapy: Is there a different benefit according to the subtype? *J Surg Oncol*: jso.25792
- Reynolds JV, Preston SR, O’Neill B, Lowery MA, Baeksgaard L, Crosby T, Cunningham M, Cuffe S, Griffiths GO, Roy R, *et al* (2021) Neo-AEGIS (Neoadjuvant trial in Adenocarcinoma of the Esophagus and Esophago-Gastric Junction International Study): Preliminary results of phase III RCT of CROSS versus perioperative chemotherapy (Modified MAGIC or FLOT protocol). (NCT01726452). *JCO* 39: 4004–4004
- Rokkas T (2017) A systematic review and meta-analysis of the role of Helicobacter pylori eradication in preventing gastric cancer. *Ann Gastroenterol* 30
- Rudloff U (2018) Gastric adenocarcinoma and proximal polyposis of the stomach: diagnosis and clinical perspectives. *Clin Exp Gastroenterol* 11: 447–459
- Rüschoff J, Dietel M, Baretton G, Arbogast S, Walch A, Monges G, Chenard M-P, Penault-Llorca F, Nagelmeier I, Schlake W, *et al* (2010) HER2 diagnostics in gastric cancer—guideline validation and development of standardized immunohistochemical testing. *Virchows Arch* 457: 299–307
- Schumacher TN & Schreiber RD (2015) Neoantigens in cancer immunotherapy. *Science* 348: 69–74
- Scribano CM, Wan J, Esbona K, Tucker JB, Lasek A, Zhou AS, Zasadil LM, Molini R, Fitzgerald J, Lager AM, *et al* (2022) Chromosomal instability sensitizes patient breast tumors to multipolar divisions induced by paclitaxel. 28
- Selves J, Bibeau F, Brousset P, Meggetto F, Mazerolles C, Voigt J, Pradere B, Chiotasso P & Delsol G (1996) Epstein-Barr virus latent and replicative gene expression in gastric carcinoma. *Histopathology* 28: 121–127
- Serra O, Galán M, Ginesta MM, Calvo M, Sala N & Salazar R (2019) Comparison and applicability of molecular classifications for gastric cancer. *Cancer Treatment Reviews* 77: 29–34
- Setia N, Agoston AT, Han HS, Mullen JT, Duda DG, Clark JW, Deshpande V, Mino-Kenudson M, Srivastava A, Lennerz JK, *et al* (2016) A protein and mRNA expression-based classification of gastric cancer. *Mod Pathol* 29: 772–784
- Shapiro J, van Lanschot JJB, Hulshof MCCM, van Hagen P, van Berge Henegouwen MI, Wijnhoven BPL, van Laarhoven HWM, Nieuwenhuijzen GAP, Hospers GAP, Bonenkamp JJ, *et al* (2015) Neoadjuvant chemoradiotherapy plus surgery

- versus surgery alone for oesophageal or junctional cancer (CROSS): long-term results of a randomised controlled trial. *The Lancet Oncology* 16: 1090–1098
- Short MW (2017) Esophageal Cancer. *Esophageal Cancer* 95: 7
- Siewert JR & Stein HJ (1998) Classification of adenocarcinoma of the oesophagogastric junction. *British Journal of Surgery* 85: 1457–1459
- Smyth EC, Verheij M, Allum W, Cunningham D, Cervantes A & Arnold D (2016) Gastric cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 27: v38–v49
- Smyth EC, Wotherspoon A, Peckitt C, Gonzalez D, Hulkki-Wilson S, Eltahir Z, Fassan M, Ruge M, Valeri N, Okines A, *et al* (2017) Mismatch Repair Deficiency, Microsatellite Instability, and Survival: An Exploratory Analysis of the Medical Research Council Adjuvant Gastric Infusional Chemotherapy (MAGIC) Trial. *JAMA Oncol* 3: 1197
- Song Y, Wang Y, Tong C, Xi H, Zhao X, Wang Y & Chen L (2017) A unified model of the hierarchical and stochastic theories of gastric cancer. *British Journal of Cancer* 116: 973–989
- Songun I, Putter H, Kranenbarg EM-K, Sasako M & van de Velde CJ (2010) Surgical treatment of gastric cancer: 15-year follow-up results of the randomised nationwide Dutch D1D2 trial. *The Lancet Oncology* 11: 439–449
- Suh Y-S, Na D, Lee J-S, Chae J, Kim E, Jang G, Lee J, Min J, Ock C-Y, Kong S-H, *et al* (2022) Comprehensive Molecular Characterization of Adenocarcinoma of the Gastroesophageal Junction Between Esophageal and Gastric Adenocarcinomas. *Annals of Surgery* 275: 706–717
- Sun J-M, Shen L, Shah MA, Enzinger P, Adenis A, Doi T, Kojima T, Metges J-P, Li Z, Kim S-B, *et al* (2021) Pembrolizumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone for first-line treatment of advanced oesophageal cancer (KEYNOTE-590): a randomised, placebo-controlled, phase 3 study. *The Lancet* 398: 759–771
- The Cancer Genome Atlas Network (2012) Comprehensive molecular characterization of human colon and rectal cancer. *Nature* 487: 330–337
- The Cancer Genome Atlas Research Network (2014) Comprehensive molecular characterization of gastric adenocarcinoma. *Nature* 513: 202–209
- The Cancer Genome Atlas Research Network (2017) Integrated genomic characterization of oesophageal carcinoma. *Nature* 541: 169–175
- The GASTRIC (Global Advanced/Adjuvant Stomach Tumor Research International Collaboration) Group* (2010) Benefit of Adjuvant Chemotherapy for Resectable Gastric Cancer: A Meta-analysis. *JAMA* 303: 1729–1737
- Thies S & Langer R (2013) Tumor Regression Grading of Gastrointestinal Carcinomas after Neoadjuvant Treatment. *Front Oncol* 3
- Tong Y, Zhu Y, Zhao Y, Shan Z, Liu D & Zhang J (2021) Evaluation and Comparison of Predictive Value of Tumor Regression Grades According to Mandard and

- Becker in Locally Advanced Gastric Adenocarcinoma. *Cancer Res Treat* 53: 112–122
- Tran KB, Lang JJ, Compton K, Xu R, Acheson AR, Henrikson HJ, Kocarnik JM, Penberthy L, Aali A, Abbas Q, *et al* (2022) The global burden of cancer attributable to risk factors, 2010–19: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *The Lancet* 400: 563–591
- Tural D, Selçukbiricik F, Serdengeçti S & Büyükcinal E (2012) A comparison of patient characteristics, prognosis, treatment modalities, and survival according to age group in gastric cancer patients. *World J Surg Onc* 10: 234
- Uemura N, Yamaguchi S & Schlemper RJ (2001) Helicobacter pylori Infection and the Development of Gastric Cancer. *N Engl J Med* 345: 784–789
- U.S. Food and Drug Administration (2019) FDA grants accelerated approval to pembrolizumab for first tissue/site agnostic indication. *FDA*
- Van Cutsem E, Sagaert X, Topal B, Haustermans K & Prenen H (2016) Gastric cancer. *The Lancet* 388: 2654–2664
- Van der Post RS, Vogelaar IP, Carneiro F, Guilford P, Huntsman D, Hoogerbrugge N, Caldas C, Chelcun Schreiber KE, Hardwick RH, Ausems MGEM, *et al* (2015) Hereditary diffuse gastric cancer: updated clinical guidelines with an emphasis on germline *CDH1* mutation carriers. *J Med Genet* 52: 361–374
- Veziat J, Raoul J, El Hajbi F, Lepilliez V, Lesueur P, Maingon P, Pannier D, Serre A, Rousseau B, Seitz J, *et al* (2022) Cancer de l'œsophage et de la jonction œso-gastrique. In *Thésaurus National de Cancérologie Digestive* [En ligne] <http://www.tncd.org>
- Wan T, Zhang X-F, Liang C, Liao C-W, Li J-Y & Zhou Y-M (2019) The Prognostic Value of a Pathologic Complete Response After Neoadjuvant Therapy for Digestive Cancer: Systematic Review and Meta-Analysis of 21 Studies. *Ann Surg Oncol* 26: 1412–1420
- Warren JR & Marshall B (1983) Unidentified Curved Bacilli on Gastric Epithelium in Active Chronic Gastritis. *The Lancet* 321: 1273–1275
- Wong SHM, Fang CM, Chuah L-H, Leong CO & Ngai SC (2018) E-cadherin: Its dysregulation in carcinogenesis and clinical implications. *Critical Reviews in Oncology/Hematology* 121: 11–22
- World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research. (2018) Continuous Update Project Expert Report 2018. Diet, nutrition, physical activity and stomach cancer. Available at dietandcancerreport.org: 62
- Worthley DL, Phillips KD, Wayte N, Schrader KA, Healey S, Kaurah P, Shulkes A, Grimpen F, Clouston A, Moore D, *et al* (2012) Gastric adenocarcinoma and proximal polyposis of the stomach (GAPPS): a new autosomal dominant syndrome. *Gut* 61: 774–779
- Wu M-S, Lee C-W, Shun C-T, Wang H-P, Lee W-J, Chang M-C, Sheu J-C & Lin J-T (2000) Distinct clinicopathologic and genetic profiles in sporadic gastric cancer with different mutator phenotypes. *Genes Chromosom Cancer* 27: 403–411

- Xie T, Liu Y, Zhang Z, Zhang X, Gong J, Qi C, Li J, Shen L & Peng Z (2020) Positive Status of Epstein-Barr Virus as a Biomarker for Gastric Cancer Immunotherapy: A Prospective Observational Study. *Journal of Immunotherapy* 43: 139–144
- Xu R-H, Wang F, Wei X-L, Wang F, Xu N, Shen L, Dai G, Yuan X, Chen Y, Yang S, *et al* (2019) Tumor mutational burden identifies chemorefractory gastric cancer with overall survival advantage after receiving toripalimab, a PD-1 antibody. *JCO* 37: 4021–4021
- Ychou M, Boige V, Pignon J-P, Conroy T, Bouché O, Lebreton G, Ducourtieux M, Bedenne L, Fabre J-M, Saint-Aubert B, *et al* (2011) Perioperative Chemotherapy Compared With Surgery Alone for Resectable Gastroesophageal Adenocarcinoma: An FNCLCC and FFCD Multicenter Phase III Trial. *JCO* 29: 1715–1721
- Yendamuri S, Huang M, Malhotra U, Warren GW, Bogner PN, Nwogu CE, Groman A & Demmy TL (2013) Prognostic implications of signet ring cell histology in esophageal adenocarcinoma: Signet Ring Cell Esophageal Carcinoma. *Cancer* 119: 3156–3161
- Yoon HH, Khan M, Shi Q, Cassivi SD, Wu T-T, Quevedo JF, Burch PA, Sinicrope FA & Diasio RB (2010) The Prognostic Value of Clinical and Pathologic Factors in Esophageal Adenocarcinoma: A Mayo Cohort of 796 Patients With Extended Follow-up After Surgical Resection. *Mayo Clinic Proceedings* 85: 1080–1089
- Yoon HH, Shi Q, Sukov WR, Wiktor AE, Khan M, Sattler CA, Grothey A, Wu T-T, Diasio RB, Jenkins RB, *et al* (2012) Association of HER2/ErbB2 Expression and Gene Amplification with Pathologic Features and Prognosis in Esophageal Adenocarcinomas. *Clinical Cancer Research* 18: 546–554
- Young LS & Rickinson AB (2004) Epstein–Barr virus: 40 years on. *Nat Rev Cancer* 4: 757–768
- Zaanan A, Bouché O, Benhaim L, Buecher B, Chapelle N, Dubreuil O, Fares N, Granger V, Lefort C, Gagniere J, *et al* (2018) Gastric cancer: French intergroup clinical practice guidelines for diagnosis, treatments and follow-up (SNFGE, FFCD, GERCOR, UNICANCER, SFCD, SFED, SFRO). *Digestive and Liver Disease* 50: 768–779
- Zhang C, Zhang C, Wang Q, Li Z, Lin J & Wang H (2020) Differences in Stage of Cancer at Diagnosis, Treatment, and Survival by Race and Ethnicity Among Leading Cancer Types. *JAMA Netw Open* 3: e202950
- Zhang Z, Li D, Yun H, Tong J, Liu W, Chai K, Zeng T, Gao Z & Xie Y (2022) Opportunities and challenges of targeting c-Met in the treatment of digestive tumors. *Front Oncol* 12: 923260
- Zong L & Seto Y (2014) CpG Island Methylator Phenotype, Helicobacter pylori, Epstein-Barr Virus, and Microsatellite Instability and Prognosis in Gastric Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS ONE* 9: e86097

VIII. ANNEXES

Annexe I : Caractéristiques clinico-pathologiques et liées au traitement des différents sous-groupes de la classification moléculaire IHC

Caractéristique	EBV+ N = 2 (1,5 %)	MSI N = 9 (6,7 %)	E-cadhérine aberrant N = 9 (6,7 %)	p53 aberrant N = 71 (53 %)	p53 normal N = 42 (31,3 %)	P-value
DONNÉES CLINIQUES						
Âge médian (min - max) (années)	62,5 (51-74)	69 (56-85)	61 (31-82)	66 (38-84)	62 (39-86)	0,26
≤ 70	1 (50 %)	5 (55,6 %)	6 (66,7 %)	43 (60,6 %)	33 (78,6 %)	
> 70	1 (50 %)	4 (44,4 %)	3 (33,3 %)	28 (39,4 %)	9 (21,4 %)	
Genre						0,72
Homme	2 (100 %)	8 (88,9 %)	8 (88,9 %)	61 (85,9 %)	32 (76,2 %)	
Femme	0	1 (11,1 %)	1 (11,1 %)	10 (14,1 %)	10 (23,8 %)	
IMC médian (min - max)	27 (24,2-29,8)	29 (20,4-33)	22,1 (14-29,4)	25,1 (15,4-41,2)	24,8 (19-34,7)	0,16
Données manquantes	0	0	1	5	0	
Performans Status au diagnostic						0,93
0	1 (50 %)	3 (37,5 %)	4 (57,1 %)	35 (53,9 %)	23 (59 %)	
1	1 (50 %)	5 (62,5 %)	3 (42,9 %)	29 (44,6 %)	16 (41 %)	
2	0	0	0	1 (1,5 %)	0	
Données manquantes	0	1	2	6	3	
Endobranchyœsophage						0,68
Oui	0	0	0	9 (12,9 %)	3 (7,1 %)	
Non	2 (100 %)	9 (100 %)	8 (100 %)	61 (87,1 %)	39 (92,9 %)	
Données manquantes	0	0	1	1	0	
Infection Helicobacter pylori						0,1
Oui	1 (50 %)	1 (16,7 %)	1 (16,7 %)	4 (9,3 %)	9 (30 %)	
Non	1 (50 %)	5 (83,3 %)	5 (83,3 %)	39 (90,7 %)	21 (70 %)	
Données manquantes	0	3	3	28	12	
Symptômes au diagnostic						0,37
Oui	2 (100 %)	8 (88,9 %)	8 (88,9 %)	66 (93 %)	41 (97,6 %)	
Non	0	1 (11,1 %)	1 (11,1 %)	5 (7 %)	1 (2,4 %)	
Délai de suivi médian (min - max) (mois)	36,5 (31-42)	34 (10-58)	20 (8-58)	27 (5-66)	23,5 (4-67)	0,21
Récidive						0,7
Oui	0	3 (33,3 %)	5 (55,6 %)	26 (36,6 %)	17 (40,5 %)	
Locale	NA	0	0	2 (8 %)	0	
À distance	NA	3 (100 %)	5 (100 %)	20 (80 %)	15 (88,2 %)	
Locale et à distance	NA	0	0	3 (12 %)	2 (11,8 %)	
Non précisé	NA	0	0	1	0	
Non	2 (100 %)	6 (66,7 %)	4 (44,4 %)	45 (63,4 %)	25 (59,5 %)	

Annexe I (suite) : Caractéristiques clinico-pathologiques et liées au traitement des différents sous-groupes de la classification moléculaire IHC

Décès						0,59
Oui	0	2 (22,2 %)	5 (55,6 %)	24 (33,8 %)	14 (33,3 %)	
Décès lié au cancer	NA	1	1	10 (71,4 %)	9 (75 %)	
Décès lié à une autre cause	NA	0	0	4 (28,6 %)	3 (25 %)	
Données manquantes	NA	1	4	10	2	
Non	2 (100 %)	7 (77,8 %)	4 (44,4 %)	47 (66,2 %)	28 (66,7 %)	
DONNÉES ANATOMOPATHOLOGIQUES						
Résidu tumoral macroscopique						0,19
Non	1 (50 %)	1 (11,1 %)	0	9 (12,7 %)	2 (4,8 %)	
Oui	1 (50 %)	8 (88,9 %)	9 (100 %)	62 (87,3 %)	40 (95,2 %)	
Topographie						0,01
Cardia / JOG	2 (100 %)	3 (33,3 %)	4 (44,4 %)	43 (60,6 %)	21 (50 %)	
Non-cardia estomac	0	5 (55,6 %)	3 (33,3 %)	16 (22,5 %)	17 (40,5 %)	
Non-cardia œsophage	0	0	0	12 (16,9 %)	3 (7,1 %)	
Anastomose	0	1 (11,1 %)	1 (11,1 %)	0	0	
Multicentrique	0	0	1 (11,1 %)	0	1 (2,4 %)	
Taille tumorale (mm)						0,1
Non mesurable	0	1 (11,1 %)	0	10 (14,1 %)	2 (4,8 %)	
< 45	1 (50 %)	5 (55,6 %)	3 (33,3 %)	39 (54,9 %)	22 (52,4 %)	
45 - 80	0	2 (22,2 %)	3 (33,3 %)	20 (28,2 %)	11 (26,2 %)	
> 80	1 (50 %)	1 (11,1 %)	2 (22,2 %)	2 (2,8 %)	5 (11,9 %)	
Diffus	0	0	1 (11,1 %)	0	2 (4,8 %)	
Type histologique OMS 2019						6,1 x 10⁻⁴
ADK tubuleux / papillaire	1 (50 %)	6 (66,7 %)	0	32 (45,1 %)	13 (31 %)	
ADK peu cohésif	0	1 (11,1 %)	7 (77,8 %)	12 (16,9 %)	15 (35,7 %)	
ADK mucineux	0	2 (22,2 %)	0	1 (1,4 %)	1 (2,4 %)	
Autre	1 (50 %)	0	0	1 (1,4 %)	3 (7,1 %)	
Mixte	0	0	0	3 (4,2 %)	2 (4,8 %)	
ADK NOS	0	0	2 (22,2 %)	22 (31 %)	8 (19 %)	
Type histologique Laurén						2,31 x 10⁻³
Intestinal	0	6 (75 %)	1 (12,5 %)	47 (78,3 %)	17 (60,7 %)	
Diffus	0	2 (25 %)	7 (87,5 %)	11 (18,3 %)	11 (39,3 %)	
Mixte	0	0	0	2 (3,3 %)	0	
Inclassable / Non défini	2 (100 %)	1	1	11	14	

Annexe I (suite) : Caractéristiques clinico-pathologiques et liées au traitement des différents sous-groupes de la classification moléculaire IHC

Grade tumoral						0,01
1	0	4 (44,4 %)	1 (11,1 %)	35 (50,7 %)	12 (28,6 %)	
2	0	1 (11,1 %)	0	15 (21,7 %)	10 (23,8 %)	
3	2 (100 %)	4 (44,4 %)	8 (88,9 %)	19 (27,5 %)	20 (47,6 %)	
<i>Non gradable</i>	0	0	0	2	0	
Emboles veineux et / ou lymphatiques						0,18
Oui	0	5 (55,6 %)	5 (55,6 %)	19 (26,8 %)	13 (31 %)	
Non	2 (100 %)	4 (44,4 %)	4 (44,4 %)	52 (73,2 %)	29 (69 %)	
Engainements périnerveux						0,49
Oui	1 (50 %)	3 (33,3 %)	5 (55,6 %)	21 (29,6 %)	16 (38,1 %)	
Non	1 (50 %)	6 (66,7 %)	4 (44,4 %)	50 (70,4 %)	26 (61,9 %)	
VELIPI						0,77
Oui	1	5 (55,6 %)	6 (66,7 %)	31 (43,7 %)	19 (45,2 %)	
Non	1	4 (44,4 %)	3 (33,3 %)	40 (56,3 %)	23 (54,8 %)	
Résection						0,63
R0	2 (100 %)	9 (100 %)	9 (100 %)	60 (84,5 %)	37 (88,1 %)	
R1	0	0	0	11 (15,5 %)	5 (11,9 %)	
Stade ypT						0,07
T0	1 (50 %)	1 (11,1 %)	0	9 (12,7 %)	2 (4,8 %)	
T1	0	0	2 (22,2 %)	18 (25,3 %)	8 (19 %)	
T2	0	2 (22,2 %)	1 (11,1 %)	7 (9,8 %)	10 (23,8 %)	
T3	0	5 (55,6 %)	4 (44,4 %)	30 (42,3 %)	19 (45,2 %)	
T4a	0	1 (11,1 %)	0	6 (8,5 %)	2 (4,8 %)	
T4b	1 (50 %)	0	2 (22,2 %)	1 (1,4 %)	1 (2,4 %)	
Stade ypN						0,87
0	1 (50 %)	4 (44,4 %)	4 (44,4 %)	37 (52,1 %)	22 (52,4 %)	
1	0	2 (22,2 %)	2 (22,2 %)	14 (19,7 %)	9 (21,4 %)	
2	0	2 (22,2 %)	2 (22,2 %)	11 (15,5 %)	7 (16,7 %)	
3	1 (50 %)	1 (11,1 %)	1 (11,1 %)	9 (12,7 %)	4 (9,5 %)	
Nombre de ganglions examinés médian (min - max)	46 (45-47)	19 (9-30)	24 (0-63)	20 (10-56)	20,5 (7-45)	0,23
DONNÉES LIÉES AU TRAITEMENT						0,02
Type de traitement néoadjuvant						
Chimiothérapie exclusive	2 (100 %)	9 (100 %)	9 (100 %)	46 (64,8 %)	34 (81 %)	
Radiochimiothérapie	0	0	0	25 (35,2 %)	8 (19 %)	

Annexe I (suite) : Caractéristiques clinico-pathologiques et liées au traitement des différents sous-groupes de la classification moléculaire IHC

Type de chimiothérapie néoadjuvante						0,15
FLOT	2 (100 %)	1 (11,1 %)	5 (55,6 %)	33 (47,1 %)	22 (52,4 %)	
FOLFOX	0	6 (66,7 %)	4 (44,4 %)	34 (48,6 %)	19 (45,2 %)	
Autre	0	2 (22,2 %)	0	3 (4,3 %)	1 (2,4 %)	
<i>Données manquantes</i>	0	0	0	1	0	
Nombres de cures médian (min - max)	4 (4-4)	4 (3-6)	4 (4-6)	4 (1-6)	4 (2-6)	0,59
<i>Données manquantes</i>	0	0	0	4	0	
Traitement néoadjuvant complet						0,97
Oui	2 (100 %)	8 (88,9 %)	9 (100 %)	60 (89,6 %)	38 (90,5 %)	
Non	0	1 (11,1 %)	0	7 (10,4 %)	4 (9,5 %)	
<i>Données manquantes</i>	0	0	0	4	0	
Délai médian fin de traitement néoadjuvant - chirurgie (min - max) (jours)	116,5 (42-191)	37,5 (33-67)	42 (27-84)	44 (22-238)	36,5 (16-113)	0,53
<i>Données manquantes</i>	0	1	1	5	2	
Chirurgie						0,01
Œsogastrectomie polaire supérieure	0	1 (11,1 %)	3 (33,3 %)	42 (59,2 %)	18 (42,9 %)	
Gastrectomie totale	2	4 (44,4 %)	4 (44,4 %)	21 (29,6 %)	19 (45,2 %)	
Gastrectomie partielle	0	3 (33,3 %)	1 (11,1 %)	8 (11,3 %)	4 (9,5 %)	
Dégastro-gastrectomie	0	1 (11,1 %)	1 (11,1 %)	0	1 (2,4 %)	
Traitement adjuvant						0,02
Oui	2 (100 %)	7 (87,5 %)	7 (77,8 %)	40 (57,1 %)	32 (84,2 %)	
Non	0	1 (12,5 %)	2 (22,2 %)	30 (42,9 %)	6 (15,8 %)	
<i>Données manquantes</i>	0	1	0	1	4	
Type de traitement adjuvant						0,1
Chimiothérapie exclusive	2 (100 %)	7 (100 %)	7 (100 %)	36 (90 %)	28 (87,5 %)	
Radiochimiothérapie	0	0	0	2 (5 %)	3 (9,4 %)	
Immunothérapie exclusive	0	0	0	2 (5 %)	1 (3,1 %)	
Type de chimiothérapie adjuvante						0,02
FLOT	2 (100 %)	1 (14,3 %)	4 (66,7 %)	18 (51,4 %)	17 (56,7 %)	
FOLFOX	0	3 (42,8 %)	2 (33,3 %)	17 (48,6 %)	12 (40 %)	
Autre	0	3 (42,8 %)	0	0	1 (3,3 %)	
<i>Données manquantes</i>	0	0	1	3	1	

Annexe I (suite) : Caractéristiques clinico-pathologiques et liées au traitement des différents sous-groupes de la classification moléculaire IHC

MARQUAGES CLASSIFICATION MOLÉCULAIRE IHC						NA
EBV+	2 (100 %)	0	0	0	0	
MSI	0	9 (100 %)	0	0	0	
E-cadhérine aberrant	0	1 (11,1 %)	9 (100 %)	0	0	
p53 aberrant	1 (50 %)	0	4 (44,4 %)	71 (100 %)	0	
p53 normal	0	8 (88,9 %)	5 (55,6 %)	0	42 (100 %)	
<i>p53 non interprétable</i>	1	1	0	0	0	

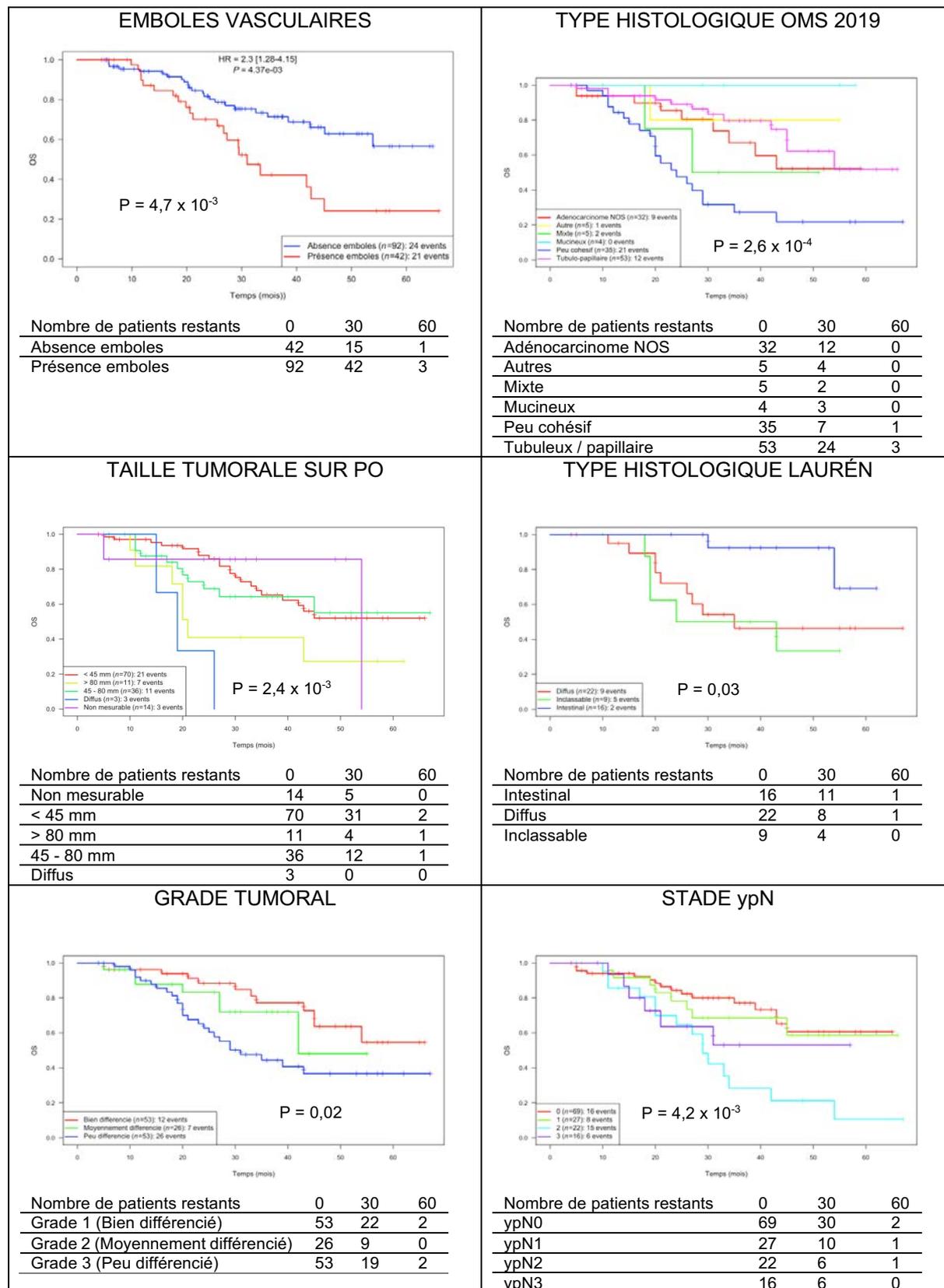
Annexe II : Réponse pathologique complète selon Becker en fonction des sous-groupes de la classification moléculaire IHC définis par Setia et al.

Sous-groupe moléculaire IHC	Réponse pathologique complète (TRG1a) N = 14 (10,5 %)	Pas de réponse pathologique complète N = 120 (89,5 %)	P-value
Classification moléculaire IHC			0,19
EBV+	1 (7,7 %)	1 (0,8 %)	
MSI	1 (7,7 %)	8 (6,7 %)	
E-Cadhérine aberrant	0	9 (7,5 %)	
p53 aberrant	9 (69,2 %)	62 (51,7 %)	
p53 normal	2 (15,4 %)	40 (33,3 %)	
<i>Données manquantes</i>	1	0	
EBV			0,19
Oui	1 (7,7 %)	1 (0,8 %)	
Non	12 (92,3 %)	119 (99,2 %)	
<i>Données manquantes</i>	1	0	
MSI			1
Oui	1 (7,1 %)	8 (6,7 %)	
Non	13 (92,9 %)	112 (93,3 %)	
E-cadhérine			0,6
Aberrante	0	10 (8,3 %)	
Normale	13 (100 %)	110 (91,7 %)	
<i>Données manquantes</i>	1	0	
p53			0,12
Aberrant	9 (81,8 %)	67 (55,8 %)	
Normal	2 (18,2 %)	53 (44,2 %)	
<i>Données manquantes</i>	3	0	

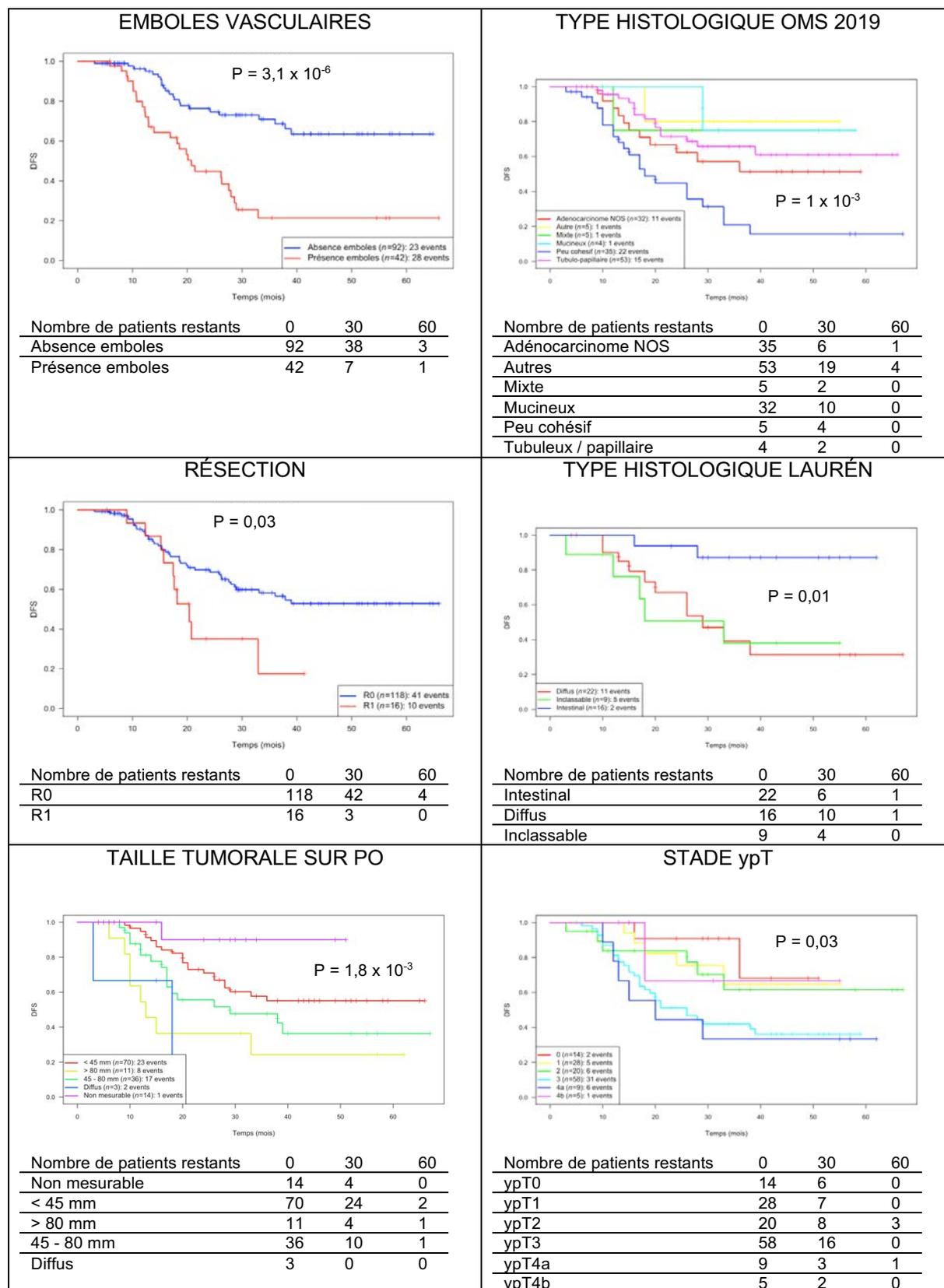
Annexe III : Réponse histologique selon Becker en fonction des différents facteurs cliniques

Facteurs cliniques	Répondeurs N = 51 (38,1 %)	Non-répondeurs N = 83 (61,9 %)	P-value
Âge			0,54
≤ 70	36 (70,6 %)	53 (63,9 %)	
> 70	15 (29,4 %)	30 (36,1 %)	
Genre			0,29
Homme	45 (88,2 %)	66 (79,5 %)	
Femme	6 (11,8 %)	17 (20,5 %)	
IMC médian (min - max)	24,7(15,4-41,2)	25,2(14-39,2)	0,36
<i>Données manquantes</i>	3	3	
Performans Status au diagnostic			0,82
0	24 (52,2 %)	43 (56,6 %)	
1	22 (47,8 %)	32 (42,1 %)	
2	0	1 (1,3 %)	
<i>Données manquantes</i>	5	7	
Endobrachyœsophage			0,37
Oui	6 (12 %)	6 (7,3 %)	
Non	44 (88 %)	76 (92,7 %)	
<i>Données manquantes</i>	1	1	
Infection Helicobacter pylori			0,55
Oui	4 (13,3 %)	12 (21,1 %)	
Non	26 (86,7 %)	45 (78,9 %)	
<i>Données manquantes</i>	21	26	
Symptômes au diagnostic			1
Oui	48 (94,1 %)	77 (92,8 %)	
Non	3 (5,9 %)	6 (7,2 %)	

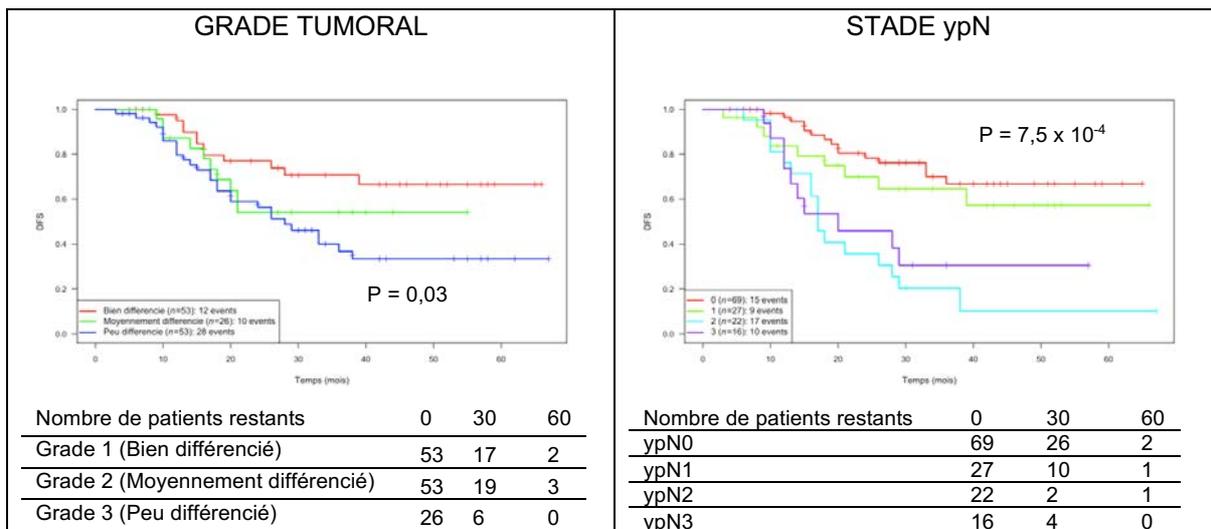
Annexe IV : Analyses d'OS en fonction des embolies vasculaires, de la taille tumorale évaluée sur pièce opératoire (PO), du grade tumoral, du type histologique selon la classification OMS 2019, du type histologique selon la classification de Laurén et du stade ypN.



Annexe V : Analyses de DFS en fonction des embolies vasculaires, de la résection chirurgicale, de la taille tumorale évaluée sur pièce opératoire (PO), du grade tumoral, du type histologique selon la classification OMS 2019, du type histologique selon la classification de Laurén, du stade ypT et du stade ypN.



Annexe V (suite) : Analyses de DFS en fonction des embolies vasculaires, de la résection chirurgicale, de la taille tumorale évaluée sur pièce opératoire (PO), du grade tumoral, du type histologique selon la classification OMS 2019, du type histologique selon la classification de Laurén, du stade ypT et du stade ypN.



RÉSUMÉ EN ANGLAIS

Esogastric adenocarcinoma are very heterogeneous tumours with a poor prognosis, for which molecular subgroups associated with prognosis have been described. The standard treatment for localised stages is perioperative chemotherapy with FLOT (5-FU + folinic acid + oxaliplatin + docetaxel) or neoadjuvant chemoradiotherapy. A good pathological response to neoadjuvant therapy is associated with a good prognosis. In this study, we evaluated the impact of molecular subgroups of esogastric adenocarcinoma assessed by immunohistochemistry (EBV+, MSI, aberrant E-cadherin, aberrant p53, normal p53) on the pathological response to neoadjuvant treatment. For this, we used a retrospective cohort of 134 patients who were surgically resected at the Centre Hospitalo-Universitaire in Toulouse. Pathological response was significantly associated with disease-free survival. Aberrant p53 status was significantly associated with a good pathological response but was not associated with prognosis (median survival not reached). These results need to be confirmed by: i) a longer follow-up of at least 36 months and ii) validation on an independent cohort. We have already enriched our collection by collecting pre-treatment biopsies in order to evaluate the concordance of p53 expression before and after neoadjuvant treatment. Furthermore, this cohort of coupled samples will be used to analyse the expression of PD-L1, a very promising biomarker for the initiation of neoadjuvant immunotherapy.

IMPACT DES SOUS-GROUPES MOLÉCULAIRES D'ADÉNOCARCINOMES ŒSO-GASTRIQUES SUR LA RÉPONSE PATHOLOGIQUE À UN TRAITEMENT NÉOADJUVANT

RESUME EN FRANÇAIS :

L'adénocarcinome œso-gastrique est une tumeur très hétérogène, de mauvais pronostic, pour laquelle des sous-groupes moléculaires associés au pronostic ont été caractérisés. Le traitement de référence des formes localisées est la chimiothérapie péri-opératoire de type FLOT (5-fluorouracile + acide folinique + oxaliplatine + docétaxel) ou la radiochimiothérapie néoadjuvante. Une bonne réponse pathologique au traitement néoadjuvant est associée à un bon pronostic. Dans ce travail, nous avons évalué l'impact des sous-groupes moléculaires d'adénocarcinomes œso-gastriques évalués par immunohistochimie (EBV+, MSI, E-cadhérine aberrant, p53 aberrant, p53 normal) sur la réponse pathologique à un traitement néoadjuvant sur une cohorte rétrospective de 134 patients opérés au CHU de Toulouse. La réponse pathologique était significativement prédictive de la survie sans récurrence. Le statut p53 aberrant était significativement associé à une bonne réponse pathologique, sans différence significative en termes de pronostic (médianes de survie non atteintes). Ces résultats devront être confirmés par : i) un suivi plus long d'au moins 36 mois et ii) la validation sur une cohorte indépendante. Nous avons par ailleurs déjà enrichi notre collection par le recueil des biopsies pré-thérapeutiques afin d'évaluer la concordance de l'expression de p53 avant et après traitement néoadjuvant. Par ailleurs, cette cohorte de paires d'échantillons nous servira à analyser l'expression de PD-L1, biomarqueur très prometteur pour l'instauration d'un traitement par immunothérapie en néoadjuvant.

TITRE EN ANGLAIS : Impact of molecular subgroups of esogastric adenocarcinoma on pathological response to neoadjuvant therapy

DISCIPLINE ADMINISTRATIVE : Médecine spécialisée clinique

MOTS-CLÉS : adénocarcinome œso-gastrique, réponse pathologique, classification moléculaire, immunohistochimie, p53

INTITULÉ ET ADRESSE DE L'UFR OU DU LABORATOIRE :

Université Toulouse III-Paul Sabatier
Faculté de médecine Toulouse-Purpan,
37 Allées Jules Guesde 31000 Toulouse

Directrice de thèse : Janick SELVES