

Item 300 (ex item 150) – Tumeurs de l'estomac

Collège Français des Pathologistes (CoPath)

2013

Table des matières

1. Prérequis : histologie de la paroi gastrique.....	3
2. Adénocarcinome gastrique.....	3
2.1. Lésions tissulaires précancéreuses.....	3
2.2. Diagnostic de tumeur de l'estomac.....	3
2.3. Types histologiques.....	3
2.4. Principes du traitement et anatomie pathologique.....	4
2.5. Formes particulières.....	4
3. Lymphomes gastriques primitifs.....	6
3.1. Fréquence.....	6
3.2. Types histologiques.....	6
3.3. Lésions précancéreuses, facteurs favorisants.....	6
3.4. Diagnostic.....	6
3.5. Extension de la maladie.....	7
3.6. Traitement.....	7
4. Tumeurs stromales gastriques (GIST).....	7
4.1. Fréquence.....	7
4.2. Histologie.....	7
4.3. Lésions précancéreuses, facteurs favorisants.....	7
4.4. Diagnostic.....	7
4.5. Principes du traitement.....	8
5. Tumeurs neuroendocrines gastriques.....	8
6. Polypes gastriques.....	9

Objectifs ENC

- Connaître les principaux types histologiques des tumeurs et les principales lésions tissulaires précancéreuses.
- Connaître la place et l'apport de l'anatomie pathologique pour le diagnostic et les moyens thérapeutiques.

1. Prérequis : histologie de la paroi gastrique

Les principales tumeurs malignes de l'estomac sont les adénocarcinomes, les lymphomes, les tumeurs stromales gastro-intestinales (*gastrointestinal stromal tumor*, GIST) et les tumeurs neuroendocriniennes (*cf. infra* item 269 [290]).

Les polypes de l'estomac ne correspondent pas à un type particulier de tumeur mais à un aspect macroscopique particulier (*cf. infra*).

2. Adénocarcinome gastrique

L'adénocarcinome gastrique est la tumeur maligne gastrique la plus fréquente (plus de 90 % des cancers gastriques).

C'est une tumeur épithéliale maligne (carcinome), glandulaire (adéno-).

En France, le cancer de l'estomac se situe au 5^e rang des cancers (2^e rang des cancers du tube digestif après le cancer colorectal), avec environ 7 000 nouveaux cas et 5 000 décès par an en 2000.

L'âge moyen de survenue est de 70 ans avec une prédominance masculine (sex-ratio : 2,5).

2.1. Lésions tissulaires précancéreuses

Les lésions tissulaires précancéreuses sont :

- les gastrites chroniques atrophiques par la séquence métaplasie intestinale/dysplasie/adénocarcinome ;
- l'ulcère gastrique chronique ;
- le polype gastrique adénomateux (*cf. infra*) ;
- la maladie de Ménétrier (gastropathie hypertrophique).

2.2. Diagnostic de tumeur de l'estomac

Endoscopie avec biopsies multiples de la lésion (8 à 10), et examen anatomopathologique.

Il existe un risque de biopsies négatives pour des tumeurs profondes (tumeurs stromales) ou pour les limites gastriques (*cf. infra*).

2.3. Types histologiques

On utilise la classification OMS (édition 2010) (adénocarcinomes tubuleux/papillaires/mucineux/à cellules indépendantes/autres), voire la classification de Lauren (adénocarcinome de type intestinal/adénocarcinome de type diffus/adénocarcinome mixte).

Les formes mixtes sont fréquentes.

Il faut préciser le degré de différenciation des adénocarcinomes, en sachant que les carcinomes à cellules indépendantes sont considérés comme peu différenciés.

2.4. Principes du traitement et anatomie pathologique

Le principe est l'exérèse complète de la tumeur associée à un curage ganglionnaire (avec au minimum 15 ganglions).

Cette gastrectomie sera le plus souvent :

- une gastrectomie des 4/5^e pour les cancers de l'antré ;
- une gastrectomie totale pour les cancers proximaux, du corps ou les limites (*cf. infra*).

Une chimiothérapie péri-opératoire (pré- et postopératoire) par 5-fluoro-uracile et cisplatine doit être proposée à tous les malades ayant un cancer de stade supérieur à 1.

La pièce opératoire est adressée au laboratoire d'anatomie pathologique.

L'examen anatomopathologique doit préciser (items minimaux définis avec l'INCa, 2011) :

- le type de pièce opératoire, la localisation de la tumeur ;
- le type histologique de la tumeur (selon la classification OMS) ;
- le degré de différenciation pour les adénocarcinomes (bien différencié, moyennement différencié, peu différencié) ;
- la réponse au traitement néoadjuvant éventuel (chimiothérapie préopératoire) ;
- le niveau d'infiltration de la tumeur dans la paroi (pT) ;
- l'extension tumorale dans les ganglions régionaux (nombre de ganglions envahis/nombre de ganglions prélevés) ;
- le stade pTNM en précisant l'année de la classification utilisée ;
- la présence ou non d'embolies vasculaires et d'engainements périnerveux ;
- la qualité de l'exérèse avec mesure des marges (limites proximales et distales).

En cas de tumeur non résécable ou métastatique, le traitement repose sur la chimiothérapie ; l'adjonction de trastuzumab (anticorps anti-HER-2) à la chimiothérapie conventionnelle peut être proposée si la tumeur surexprime HER-2.

La surexpression de HER-2 est évaluée par immunohistochimie et/ou par hybridation in situ sur les prélèvements anatomopathologiques (*cf. chapitre 9 « Tumeurs du sein », item 309 [159]*).

Les critères définissant une surexpression de HER-2 dans les adénocarcinomes gastriques sont un peu différents de ceux définis pour les cancers du sein.

Pour les tumeurs gastriques, il existe deux classifications pTNM (qui sont d'ailleurs assez proches) :

- l'une concerne les tumeurs de l'estomac dont le centre est à 5 cm au plus de la jonction œso-gastrique et qui dépassent la jonction, c'est-à-dire qu'une partie de la tumeur atteint le bas œsophage (*cf. infra*, item 302 [152] – TNM des tumeurs de l'œsophage et de la jonction œso-gastrique) ;
- l'autre concerne les tumeurs gastriques dont le centre est situé à plus de 5 cm de la jonction œso-gastrique, ou les tumeurs dont le centre est situé à moins de 5 cm de la jonction mais qui ne la franchissent pas.

Les différences entre ces deux classifications apparaissent dans l'encadré ci-après en gras.

2.5. Formes particulières

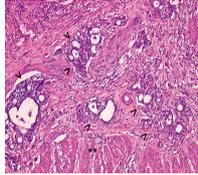
1. Linite gastrique

Les adénocarcinomes gastriques sont le plus souvent des tumeurs d'aspect bourgeonnant (végétant) et/ou ulcéré (figures 1 et 2).

Figure 1 : Aspect macroscopique d'un cancer du corps gastrique sur une pièce opératoire



Figure 2 : Adénocarcinome gastrique tubuleux moyennement différencié (flèches)

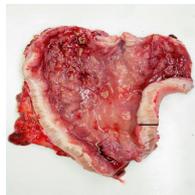


La linite gastrique, appelée parfois linite « plastique », est une forme anatomique macroscopique particulière d'adénocarcinome.

Attention : habituellement les lésions en *-ite* correspondent à des lésions inflammatoires (exemple : appendicite), ce qui n'est pas le cas ici.

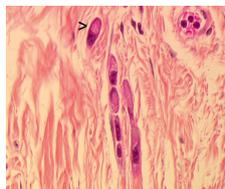
La linite est rare (5 %) et se caractérise par un estomac à paroi épaissie et rigide (scléreuse), avec très peu d'anomalies visibles au niveau de la muqueuse (figure 3).

Figure 3 : Gastrectomie totale avec aspect de linite : épaississement de la paroi gastrique (trait) avec peu d'anomalies de la muqueuse



Microscopiquement, on observe une importante fibrose et une prolifération carcinomateuse souvent à cellules indépendantes qui sont assez peu nombreuses (figure 4).

Figure 4 : Microscopie : adénocarcinome à cellules indépendantes : peu de cellules tumorales, parfois isolées (flèches) dans un stroma fibreux abondant



L'importance de cette forme macroscopique tient dans son pronostic extrêmement mauvais et dans sa difficulté diagnostique : en endoscopie la muqueuse est peu altérée, et il existe un risque de faux négatif des biopsies (peu de cellules tumorales, situées en général en profondeur).

2. Cancer superficiel

Le cancer superficiel de l'estomac (appelé aussi *early gastric cancer*) est un cancer T1 (invasion de la muqueuse ou de la sous-muqueuse). Les métastases ganglionnaires sont assez peu fréquentes dans ce

type de cancer (20 % environ).

Le caractère superficiel du cancer peut être apprécié par l'échoendoscopie.

Un traitement par mucosectomie (résection de la totalité de la lésion par résection endoscopique de la muqueuse et de la sous-muqueuse) peut être envisagé pour les tumeurs qui ne dépassent pas la partie superficielle de la sous-muqueuse.

La pièce de mucosectomie doit être adressée épinglée au laboratoire d'anatomie pathologique.

Elle doit faire l'objet d'un examen anatomopathologique complet qui précisera :

- le type histologique du cancer avec son grade de différenciation ;
- le niveau d'infiltration de la tumeur dans la paroi (pT1a, T1b ou au-delà) ;
- la qualité de l'exérèse (limite saine : oui/non. Si oui, marges profondes et latérales).

3. Lymphomes gastriques primitifs

3.1. Fréquence

L'estomac est la première localisation en fréquence des lymphomes extraganglionnaires. Ils représentent environ 5 % des tumeurs de l'estomac.

3.2. Types histologiques

Le lymphome primitif de l'estomac le plus fréquent est le lymphome B à petites cellules du MALT (*mucosa-associated lymphoid tissue* ou tissu lymphoïde associé aux muqueuses). Ce lymphome est un lymphome de bas grade, indolent.

Le deuxième type histologique le plus fréquent est le lymphome B diffus à grandes cellules.

3.3. Lésions précancéreuses, facteurs favorisants

Le lymphome à petites cellules de type MALT est quasiment toujours associé à une infection par *Helicobacter pylori* (> 90 %).

3.4. Diagnostic

Les circonstances de découvertes sont variables (douleurs, saignements...).

Le diagnostic se fait par endoscopie œso-gastro-duodénale avec biopsies multiples de la lésion gastrique et examen anatomopathologique des biopsies.

L'examen anatomopathologique :

- fait le diagnostic de lymphome ;
- précise le type de lymphome suivant la classification OMS en vigueur (2008) ;
- précise la présence ou non d'*Helicobacter pylori*.

Le diagnostic de lymphome nécessite de l'immunohistochimie et assez souvent de la biologie moléculaire.

Pour les lymphomes, une double lecture des premiers prélèvements diagnostiques par un réseau national anatomopathologique labellisé par l'INCa (« Lymphopath ») est systématique.

3.5. Extension de la maladie

On évalue l'extension du lymphome dans la paroi gastrique et l'atteinte ganglionnaire (régionale ou à distance) et médullaire éventuelle.

3.6. Traitement

Le traitement des lymphomes de type MALT repose d'abord sur l'éradication d'*Helicobacter pylori*.

La réponse tumorale est appréciée endoscopiquement (cicatrisation, disparition des lésions macroscopiques ?) et histologiquement (régression de l'infiltration tumorale lymphocytaire ?).

Des alternatives thérapeutiques (radiothérapie, chimiothérapie...) peuvent être proposées pour les échecs du traitement par l'éradication d'*Helicobacter pylori*.

4. Tumeurs stromales gastriques (GIST)

4.1. Fréquence

Ce sont les tumeurs conjonctives les plus fréquentes de l'estomac, mais elles restent cependant des tumeurs globalement rares.

4.2. Histologie

Tumeur stromale est un terme très vague qui dit simplement que la tumeur est conjonctive, sans préciser la différenciation, ni le pronostic.

Cette terminologie a été adoptée lorsqu'on ne connaissait pas le phénotype cellulaire constituant la lésion.

On sait à présent que les cellules tumorales ont un phénotype de cellule de Cajal (cellules « pacemaker » du tube digestif, à contraction autonome, situées au sein de la musculuse). Le terme de tumeur stromale ou GIST a été gardé.

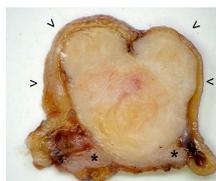
4.3. Lésions précancéreuses, facteurs favorisants

- Ce sont le plus souvent des tumeurs sporadiques.
- Très rarement, neurofibromatose de type 1.
- Exceptionnelles formes familiales par mutation germinale de c-kit.

4.4. Diagnostic

Ces tumeurs se développent le plus souvent dans la musculuse et peuvent bomber soit dans la lumière gastrique pouvant être à l'origine d'ulcération de la muqueuse, soit du côté de la séreuse (figure 5).

Figure 5 : Résection gastrique avec une tumeur stromale d'aspect blanchâtre. Elle est développée dans la musculuse (étoiles en bas) et soulève la muqueuse (flèches en haut)



Les biopsies endoscopiques sont souvent négatives. Il n'existe pas de consensus sur la nécessité ou non d'un diagnostic préopératoire par ponction-biopsie en cas de tumeur résécable (discussion en comité multidisciplinaire). La biopsie est recommandée si le choix du traitement repose sur un diagnostic

histologique certain, notamment quand un traitement médical de première intention est discuté ou s'il existe un doute diagnostique.

Le diagnostic anatomopathologique s'appuie sur la morphologie et l'étude immunohistochimique (obligatoire pour le diagnostic) montrant une expression de c-kit (CD117) ou DOG-1 par les cellules tumorales (figures 6a et 6b).

Figure 6a : Aspect microscopique de GIST : cellules allongées (fusiformes), organisées en faisceaux

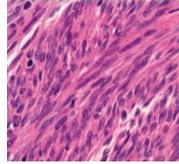
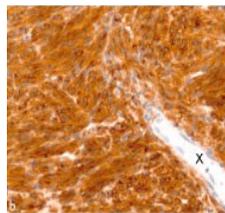


Figure 6b : Immunomarquage de c-kit (CD117) positif sur les cellules tumorales (X = vaisseau sans marquage)



Une recherche par biologie moléculaire d'une mutation activatrice de c-kit ou PDGF-RA peut être utile à but diagnostique – si l'immunohistochimie est négative par exemple –, voire thérapeutique.

Le pronostic de ces tumeurs est variable. Certaines sont bénignes, d'autres sont malignes avec développement de métastases.

On classe les tumeurs stromales en fonction de leur risque de récurrence (aucun risque, très faible, faible, élevé) qui dépend de leur localisation (estomac/duodénum/jéjuno-iléon/rectum), de la taille de la tumeur et du nombre de mitoses.

Les métastases peuvent survenir très longtemps après l'exérèse de la tumeur primitive.

Pour les tumeurs stromales gastro-intestinales, une double lecture des premiers prélèvements diagnostiques par un réseau national anatomopathologique labellisé par l'INCa est systématique.

4.5. Principes du traitement

Le traitement repose sur l'exérèse chirurgicale complète de la lésion, sans curage.

Dans les formes non résecables d'emblée ou métastatiques, le traitement est médical (imatinib = antityrosine kinase dont la posologie peut être adaptée en fonction du type de mutation).

Le traitement adjuvant par imatinib peut être indiqué chez des patients adultes présentant un risque significatif de rechute après résection d'une tumeur stromale gastro-intestinale KIT (CD117) positive.

5. Tumeurs neuroendocrines gastriques

Les cellules neuroendocrines du tube digestif font partie du système endocrine diffus.

Ce sont des cellules épithéliales dispersées au sein des épithéliums de revêtement.

Elles sont dites neuroendocrines car elles sécrètent des amines ou peptides hormonaux (endocrine) et expriment également des marqueurs nerveux (CD-56 ou N-CAM, synaptophysine, *neuron specific enolase*, par exemple).

Dans l'estomac, les cellules neuroendocrines sécrètent principalement de l'histamine, de la gastrine ou de la sérotonine.

Pour le diagnostic, la classification et la dénomination de ces tumeurs, voir *infra* « Tumeurs neuroendocrines du pancréas », chapitre 5.

Dans l'estomac, les tumeurs neuroendocrines peuvent être :

- associées à une gastrite chronique atrophique fundique auto-immune (physiopathologie : la destruction des cellules pariétales entraîne une achlorhydrie puis une hypergastrinémie réactionnelle qui stimule la prolifération des cellules ECL [cellules endocrines situées dans le fundus]) ;
- associées à une néoplasie endocrinienne multiple de type 1 – syndrome de Zollinger-Ellison (gastrinome dans le cadre de la NEM-1 stimulant aussi la prolifération des cellules ECL de l'estomac) ;
- sporadiques, de moins bon pronostic.

6. Polypes gastriques

Le polype est une notion macroscopique : toute formation faisant saillie dans la lumière d'une cavité.

La dénomination des polypes dépend des tissus qui le constituent.

Les plus fréquents au niveau de l'estomac sont :

- les polypes glandulo-kystiques : de loin les plus fréquents, situés dans le fundus ;
- les polypes hyperplasiques : deuxièmes en fréquence, le plus souvent dans l'antré ;
- les adénomes.

Les principales caractéristiques de ces polypes sont résumées dans le tableau 1.

Tableau 1 Caractéristiques des polypes gastriques

	Contexte clinique	Localisation/histologie	Dysplasie	Commentaires
Polype fundique glandulo-kystique (PFGK)	– prise d'IPP au long cours (régression à l'arrêt du traitement) – PAF (multiples) – sporadique	Fundus Polype avec glandes fundiques kystiques	En général non Possible en cas de PFGK dans le cadre d'une PAF	En cas de découverte de PFGK multiples chez un sujet jeune sans prise d'IPP, il faut rechercher une polypose (coloscopie totale)
Polype hyperplasique	Association fréquente à gastrite chronique à HP ou gastrite auto-immune	Antre > fundus Cryptes gastriques irrégulières, festonnées, kystiques avec mucosécrétion conservée et chorion œdémateux	Rare (< 2 %), à rechercher ++ en cas de polype hyperplasique > 2 cm	
Adénome	Associé à gastrite chronique ou PAF	Antre > fundus Prolifération glandulaire dysplasique Pas d'effraction de la membrane basale Architecture variable : – tubuleux	Oui, par définition – dysplasie de bas grade – dysplasie de haut grade	Risque de transformation cancéreuse liée à la taille du polype (> 2 cm) et à la présence de dysplasie de haut grade. Rechercher un adénocarcinome associé (présent dans 30 % des cas)

		– vilieux – tubulo-vilieux		
--	--	-------------------------------	--	--

IPP : inhibiteurs de la pompe à protons ; PAF : polypose adénomateuse familiale ; PFGK : polype fundique glandulo-kystique.

Les polypes gastriques doivent être biopsiés pour en préciser la nature.

Un geste de résection (polypectomie ou mucosectomie) est recommandé en cas de :

- polype hyperplasique supérieur à 5 mm ;
- adénome.

Les polypes fundiques glandulo-kystiques peuvent être laissés en place, sauf en cas de contexte de PAF, auquel cas ils doivent être retirés s'ils mesurent plus de 1 cm.

Il existe d'autres polypes gastriques, plus rares : polypes hamartomateux, polypes fibro-inflammatoires, xanthome, hétérotopie pancréatique...

Points essentiels

- L'adénocarcinome est la tumeur maligne gastrique la plus fréquente.
- Les lésions tissulaires précancéreuses sont la gastrite chronique atrophique, l'ulcère gastrique chronique, le polype gastrique adénomateux et la maladie de Ménétrier.
- Le diagnostic se fait par endoscopie avec biopsies multiples de la lésion (8 à 10), avec examen anatomopathologique.
- En cas de gastrectomie, la pièce opératoire est adressée au laboratoire d'anatomie pathologique.
- En cas de tumeur non résécable ou métastatique, l'adjonction de trastuzumab (anticorps anti-HER-2) à la chimiothérapie conventionnelle peut être proposée si la tumeur surexprime HER-2 (évaluation par immunohistochimie et/ou par hybridation in situ sur les prélèvements anatomopathologiques).
- La linité gastrique est une forme particulière d'adénocarcinome : la paroi est épaissie et rigide avec peu d'anomalies au niveau de la muqueuse ; la prolifération adénomateuse est souvent à cellules indépendantes.
- Le cancer superficiel de l'estomac est un cancer T1 (invasion de la muqueuse ou de la sous-muqueuse).
- L'estomac est la première localisation en fréquence des lymphomes extraganglionnaires.
- Le lymphome primitif de l'estomac le plus fréquent est le lymphome B à petites cellules du MALT.
- Ce lymphome est un lymphome de bas grade, indolent.
- Les tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST) sont les tumeurs conjonctives les plus fréquentes de l'estomac.
- Les cellules tumorales des GIST ont un phénotype de cellule de Cajal.
- Le diagnostic anatomopathologique des GIST s'appuie sur la morphologie et l'étude immunohistochimique (obligatoire pour le diagnostic) montrant une expression de c-kit (CD117) ou DOG-1 par les cellules tumorales.
- Le pronostic de ces tumeurs est variable et dépend de la taille et du nombre de mitoses.
- Les polypes les plus fréquents au niveau de l'estomac sont les polypes glandulo-kystiques (fundus).