

FICHE MEDICALE

Pathologie	Analyse
Estomac / Adénocarcinome	ERBB2 (HER2) / surexpression - <i>ERBB2 (HER2)</i> / amplification

But : Accès à une thérapie ciblée

Identifier les patients atteints d'adénocarcinome de l'estomac ou de la jonction oesogastrique éligibles pour un traitement par anticorps anti-HER2 (trastuzumab).

Seuls les patients dont la tumeur présente une surexpression (IHC score 3+) ou une expression équivoque (IHC score 2+) avec amplification d'ERBB2 (ERBB2/CEN17 supérieure ou égale à 2; nombre de copies ERBB2/noyaux > 6) en première ligne de traitement en situation métastatique, peuvent actuellement bénéficier d'un traitement par anticorps anti-ERBB2 (Autorisation Européenne du 17 décembre 2009).

Indications

Analyse nécessaire : pour tous les adénocarcinomes de l'estomac ou de la jonction oesogastrique en situation métastatique.

Analyse recommandée : pour tous les adénocarcinomes de l'estomac ou de la jonction oesogastrique localement avancés (stade AJCC – TNM 7^{ème} édition 2010 ≥ IB) ou récidivants.

Analyse exploratoire : sans objet.

Recommandations générales concernant les prélèvements

ATTENTION : ces informations restent générales et le demandeur d'analyses doit se référer aux « Bon de demande et Fiche d'informations pratiques » avant d'envoyer son échantillon.

- **Nature des prélèvements tumoraux :**
 - pièce opératoire ou biopsie de la tumeur primitive ou d'une métastase.
- **Type du prélèvement :**
 - fixé en formol tamponné de préférence, pendant moins de 48h (éventuellement en AFA)
 - convient pour l'IHC, la FISH, la CISH et les études moléculaires sur l'ADN.
 - la fixation en AFA doit être précisée (pour adapter les techniques).
- **Analyses avant envoi :**
 - Contrôle histologique préalable avant envoi pour s'assurer de la cellularité de l'échantillon tumoral.

Principales techniques utilisées et validées

ATTENTION : ces informations restent générales et chaque site d'analyse peut utiliser des techniques qui lui sont spécifiques (cf Fiche d'informations pratiques).

1. **En première intention** : détection immunohistochimique avec anticorps validés (herceptest ou CB11 ou 4B5). Résultats donnés selon les recommandations de l'ASCO pour le cancer du sein (Wolff 2007), modifiées pour l'estomac (Hofman 2008) :

Sur pièce opératoire :

- a. **Score 3+** considéré comme positif : >10% de cellules tumorales avec marquage membranaire intense, en cadre (complet) ou baso-latéral,
- b. **Score 2+** considéré comme équivoque : >10 % de cellules tumorales avec marquage membranaire modéré, en cadre (complet) ou baso-latéral,
- c. **Score 1+** considéré comme négatif : >10 % de cellules tumorales avec marquage membranaire faible (généralement partiel),
- d. **Score 0** considéré comme négatif : absence de marquage, ou marquage de < 10% de cellules tumorales.

Sur biopsie :

- sont considérés comme positifs 3+ tous les cas avec des groupes de cellules cohésives ayant un marquage membranaire intense, en cadre (complet) ou baso-latéral quel que soit le pourcentage de cellules tumorales marquées.

- sont considérés comme positifs 2+ tous les cas avec des groupes de cellules cohésives avec marquage membranaire modéré, en cadre (complet) ou baso-latéral, quel que soit le pourcentage de cellules tumorales marquées.

2. **En cas de résultat équivoque** de l'IHC (score 2+), une seconde technique est nécessaire :

Il s'agit habituellement d'une technique d'hybridation *in situ* recherchant l'amplification du gène ERBB2 sur le chromosome 17. La FISH est une hybridation *in situ* fluorescente, la CISH et la SISH sont des hybridations *in situ* chromogéniques (Papouchado 2010). Résultats donnés selon les recommandations de l'ASCO (Wolff 2007) :

- i. **cas amplifié** : > 6 copies de ERBB2 /noyau (en l'absence de sonde centromérique du chr 17) OU un rapport nombre de copies ERBB2 / nombre de copies du chr 17 (sonde centromérique sur chr 17) > 2,2.
- ii. **cas non amplifié** : < 4 copies de ERBB2 /noyau OU un rapport ERBB2 / CEP 17 < 1,8
- iii. **cas demeurant équivoque** : copies ERBB2>4 mais <6 ou ERBB2/CEP17>1,8 mais <2,2

Délai moyen de rendu de résultat

7 à 14 jours

Informations complémentaires

Contexte scientifique :

Le gène *ERBB2* (*HER2*) est situé sur le bras long du chromosome 17 et code pour un récepteur membranaire de la famille du récepteur de l'EGF ayant une activité tyrosine kinase lorsqu'il se dimérise. Il active alors des cascades de phosphorylations intracellulaires,

induisant la prolifération, la survie, et la mobilité cellulaire et stimulant l'angiogenèse. La protéine ERBB2 est surexprimée dans 15 à 20% des cancers du sein, presque toujours à cause d'une amplification du gène *ERBB2* (multiplication du nombre de copies de ce gène). Elle est également surexprimée dans environ 15 à 20% des cancers de l'estomac, plus souvent dans les cancers bien différenciés de type « intestinal » de Lauren, et dans les cancers de la jonction oeso-gastrique. Il faut noter que l'expression en immunohistochimie est souvent hétérogène dans les cancers de l'estomac, et qu'elle peut être baso-latérale, la membrane apicale restant négative dans les cancers différenciés. La corrélation entre la surexpression de ERBB2 au niveau membranaire et l'amplification au niveau génomique est excellente dans le cancer du sein, mais elle est moins bien établie dans le cancer de l'estomac. Le bénéfice d'un traitement par Trastuzumab associé à la chimiothérapie a été montré dans les adénocarcinomes de l'estomac et de la jonction oeso-gastrique localement avancés, récidivants, ou métastatiques, dans un essai de phase III (Van Cutsem, ASCO 2009). Ce traitement dispose donc d'une autorisation européenne dans l'indication métastatique en première ligne, pour les cancers surexprimant la protéine ERBB2 (3+ en immunohistochimie), et pour les tumeurs équivoques en immunohistochimie (2+) et présentant une amplification du gène *ERBB2*.

Références (sur les indications et les techniques)

1. Hofmann M et al.
Assessment of a HER2 scoring system for gastric cancer: results from a validation study.
Histopathology. 2008;52:797-805.
2. Papouchado BG et al.
Silver in situ hybridization (SISH) for determination of HER2 gene status in breast carcinoma: comparison with FISH and assessment of interobserver reproducibility.
Am J Surg Pathol. 2010 ;34(6):767-76.
3. Van Cutsem E, et al.
Efficacy results from the ToGA trial: A phase III study of trastuzumab added to standard chemotherapy (CT) in first-line human epidermal growth factor receptor 2 (HER2)-positive advanced gastric cancer (GC).
ASCO 2009.
4. Wolff AC et al.
American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists guideline recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer.
J Clin Oncol. 2007;25(1):118-45.

Auteurs

- | | |
|--------------------------------------------------------|----------------|
| • Rédacteurs V1 : J-F Fléjou, K Leroy, P. Laurent-Puig | le 21/07/2010 |
| • Relecteurs : S. Chaussade, JF Fléjou, C. Guettier | le 10/08/2010 |
| • Validation Comité de Coordination | le 06/10 /2010 |