

# ADENOCARCINOME GASTRIQUE

## LE DIAGNOSTIC MORPHOLOGIQUE A-T-IL UN IMPACT SUR LA PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE ?

Carrefour Pathologie, 05.11.18

Florence Renaud, Institut de Pathologie, Inserm UMRS 1172, CHU Lille



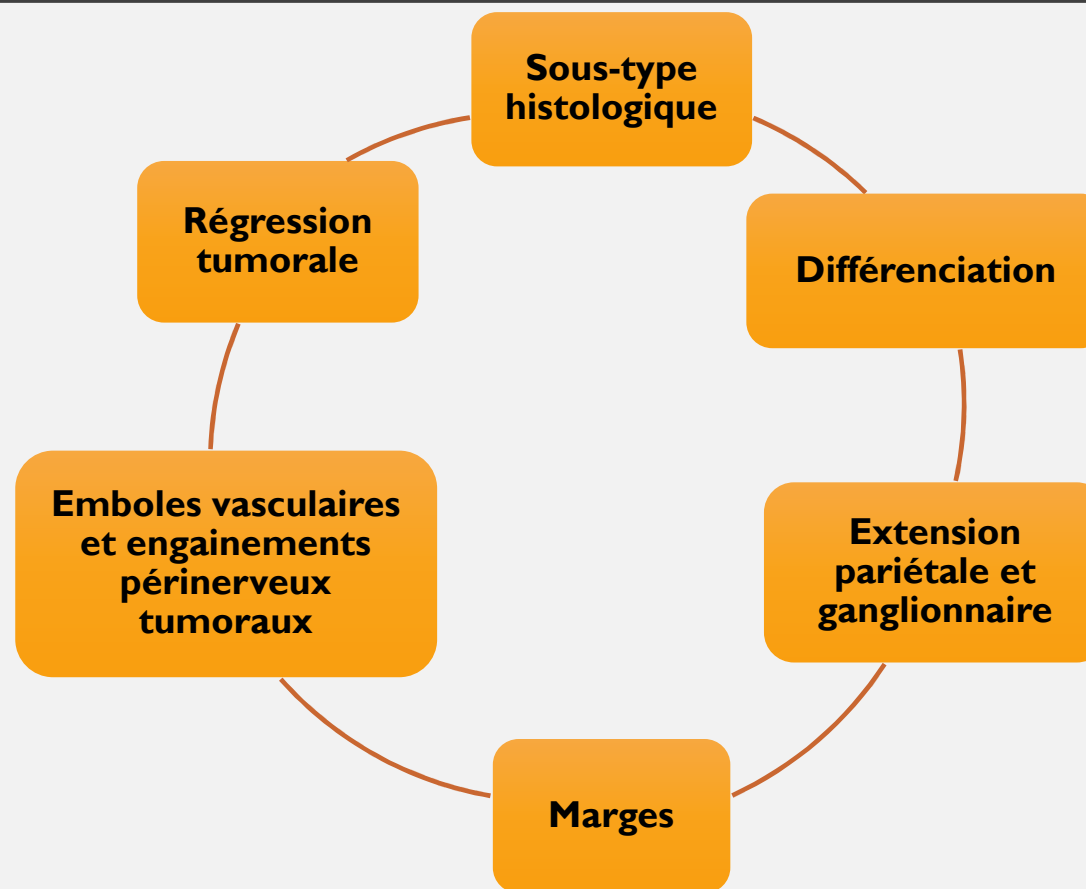
# ADENOCARCINOME GASTRIQUE

- Fréquent et de mauvais pronostic
  - 3<sup>ème</sup> cause de décès par cancer dans le monde
  - > 1 million de nouveaux cas / 780 000 décès attendus en 2018
- Augmentation des formes diffuses / à cellules peu cohésives
- Forte chimiorésistance, importante hétérogénéité tumorale +++
- Progrès significatifs dans la compréhension de la biologie de ces cancers
- Thérapies ciblées ont montré une efficacité limitée
- Résultats encourageants des immunothérapies

## ➤ Quelle est la place du diagnostic morphologique en 2018 ?

TCGA, Nature 2014  
Ferlay et al, Eur J Cancer 2018  
Bray et al, CA Cancer J Clin 2018  
Pectasides et al, Cancer Discov 2018  
Janjigian et al, Cancer Discov 2018

# COMPTE-RENDU ANATOMOPATHOLOGIQUE



# DES STRATÉGIES THÉRAPEUTIQUES VARIÉES



Chimiothérapie  
adjuvante

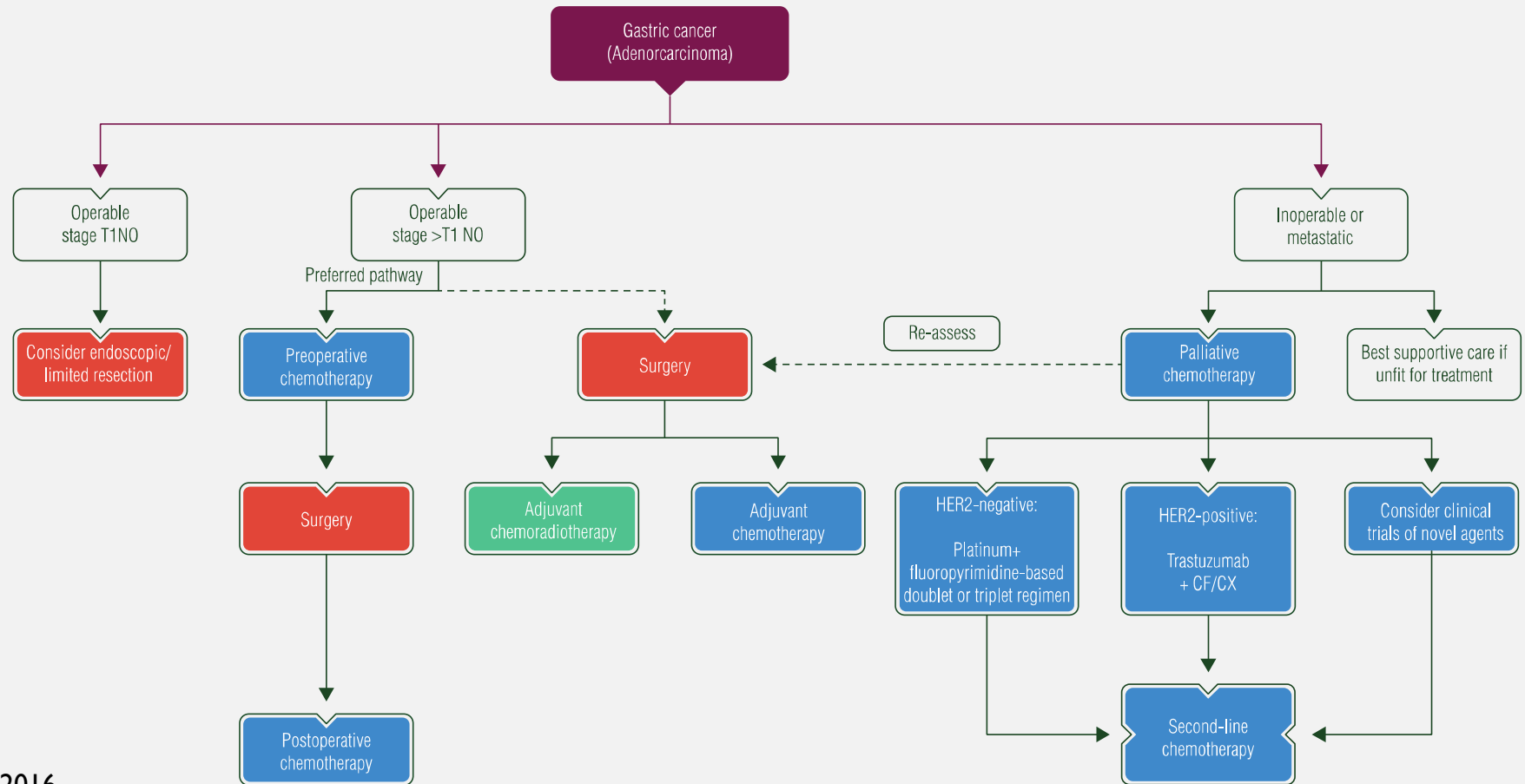


Radio-chimiothérapie  
adjuvante

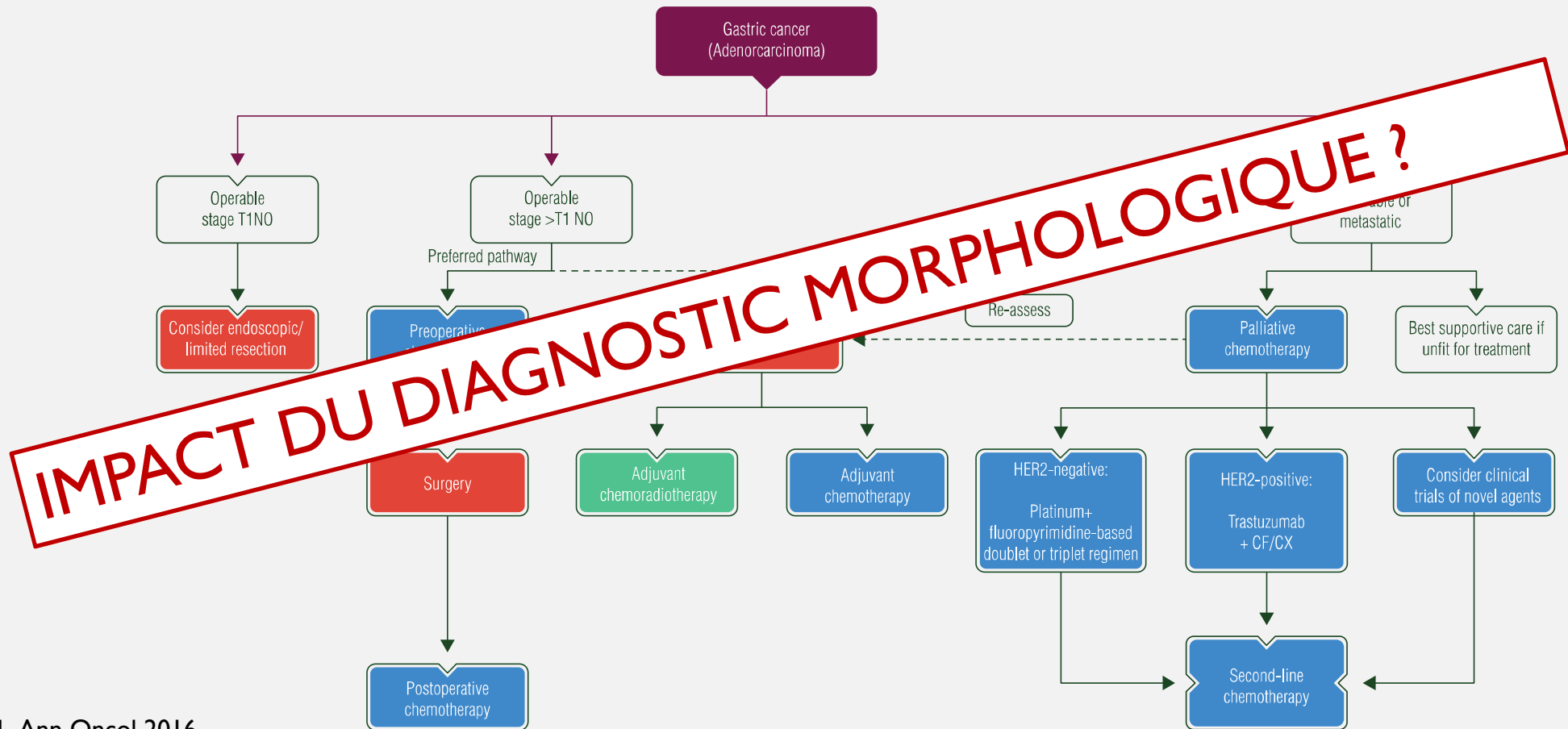


Chimiothérapie  
péri-opératoire

**Gastric cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up<sup>†</sup>**



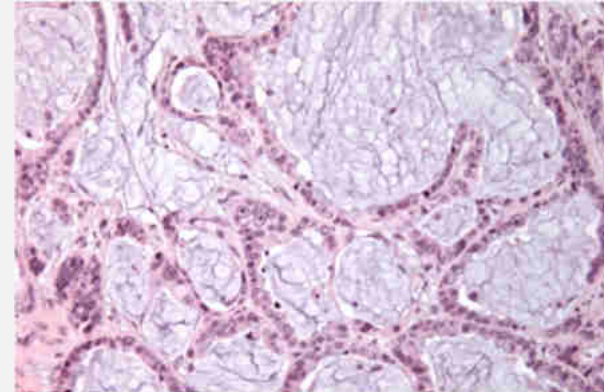
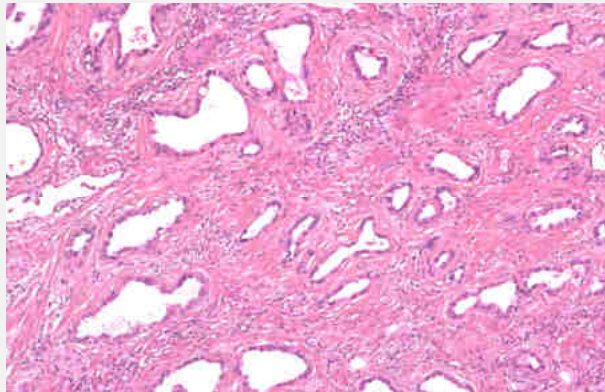
## Gastric cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up<sup>†</sup>



# SOUS-TYPE HISTOLOGIQUE

Lauren, Acta Pathol Microbiol Scand. 1965  
WHO classification of tumours of the digestive system, 2010

**Intestinal**

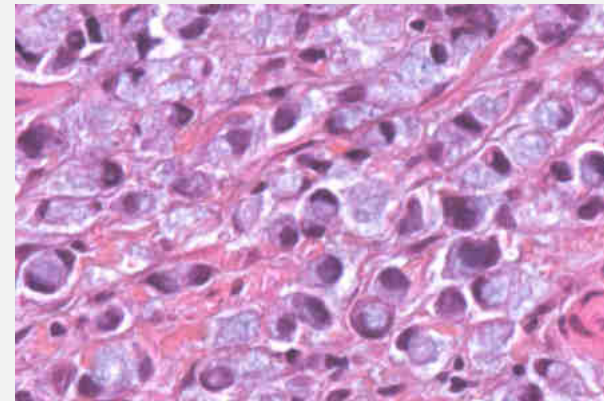
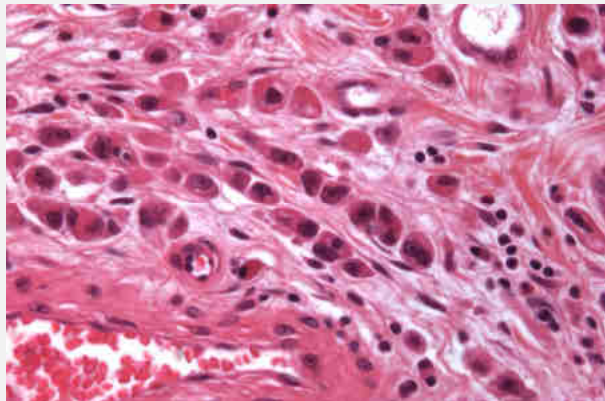


**Tubuleux  
Papillaire  
Mucineux**

**LAUREN, 1965**

**OMS, 2010**

**Diffus**

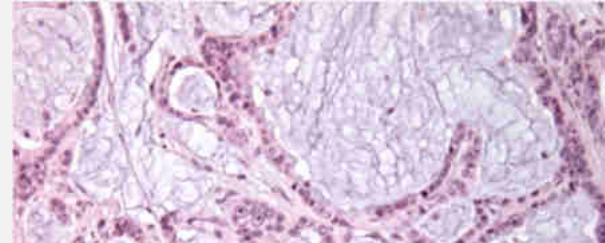
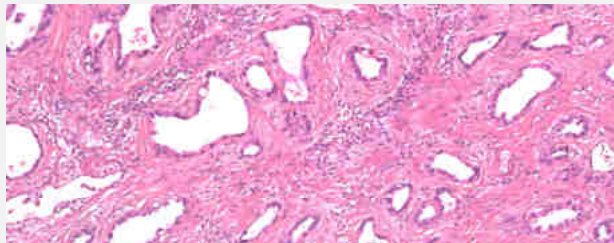


**Carcinome à cellules  
peu cohésives**

# SOUS-TYPE HISTOLOGIQUE

Lauren, Acta Pathol Microbiol Scand. 1965  
WHO classification of tumours of the digestive system, 2010

Intestinal

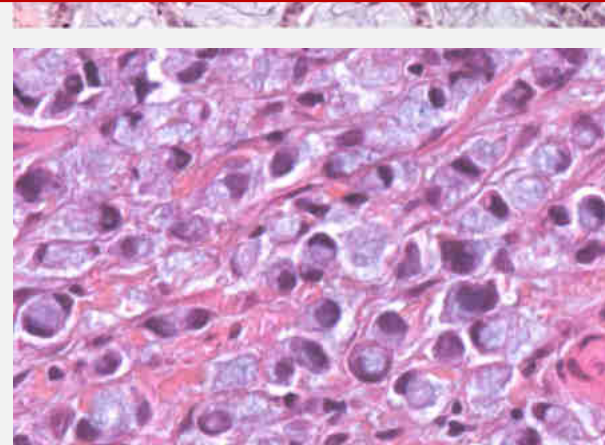
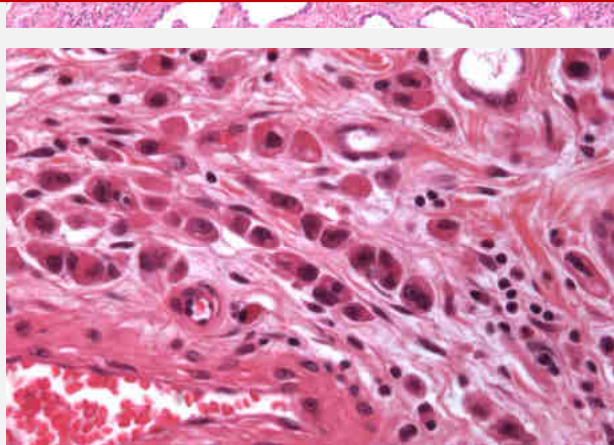


Tubuleux  
Papillaire  
Mucineux

## IMPACT DU SOUS-TYPE PEU COHESIF ?

LAUREN, 1965

Diffus



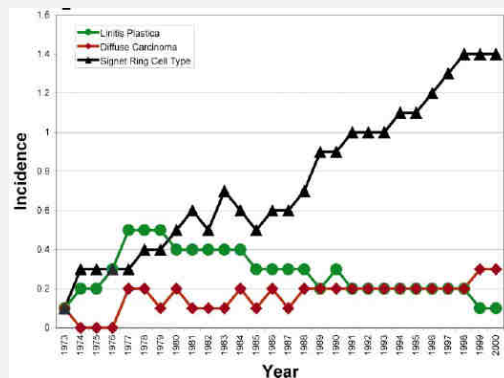
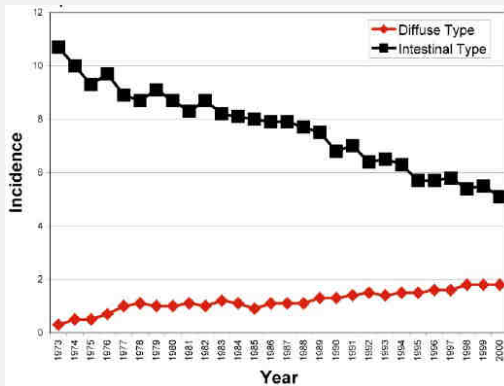
OMS, 2010

Carcinome à cellules  
peu cohésives



# IMPACT DU SOUS-TYPE DIFFUS / PEU COHESIF ?

## US SEER program



Henson et al, Arch Pathol Lab Med 2004

## Particularités cliniques Piessen et al, Ann Surg 2009

- Etude cas-témoin, 59 patients avec carcinome gastrique à cellules peu cohésives (CCPC) opérés appariés avec 100 non-CCPC
- CCPC associé à **tropisme péritonéal et lymphatique, moindre taux de R0** et présence de **récidive précoce**
- Médiane de survie plus courte patients avec CCPC (21 vs. 44 mois,  $p < 0.004$ )

## Chimiorésistance ? Messager et al, Ann Surg 2011

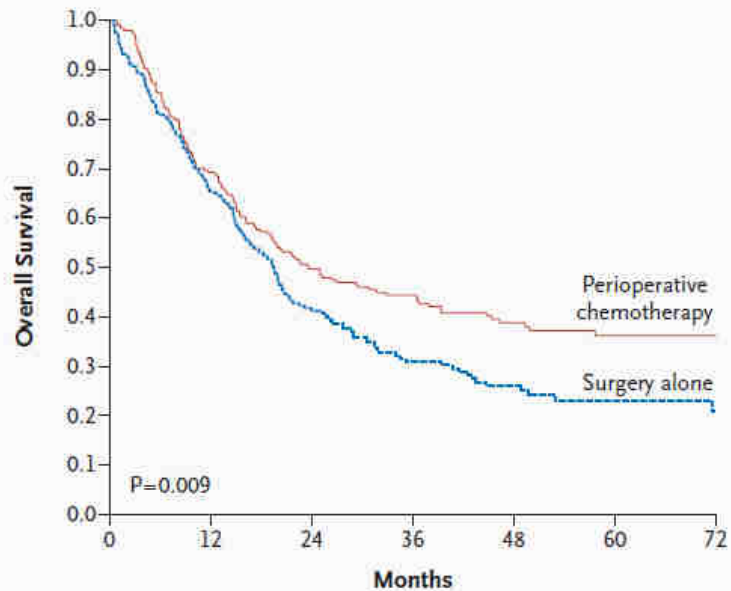
- Analyse rétrospective, 924 patients chirurgie première vs. chimiothérapie périopératoire
- Médiane survie globale plus courte dans le groupe chimiothérapie périopératoire (12.8 vs. 14 mois)
- Chimiothérapie périop facteur indépendant de mauvais pronostic (HR = 1.4, 95% CI 1.1–1.9,  $p = 0.042$ ).
- **Chimiothérapie péri-opératoire n'apporte pas de bénéfice de survie (OS)**

**INCIDENCE EN AUGMENTATION – MAUVAIS PRONOSTIC – PAS DE BENEFICE DE CHIMIOTHERAPIE ?**



## TRAITEMENTS PERIOPERATOIRES : ESSAI MAGIC

- Adénocarcinomes gastriques T3T4 et/ou N+, 559 patients
- Chirurgie vs. chimiothérapie péri-opératoire
- Critère de jugement principal : survie globale



No. at Risk	0	12	24	36	48	60	72
Perioperative chemotherapy	250	168	111	79	52	38	27
Surgery	253	155	80	50	31	18	9

**Pas d'analyse de sous-groupe pour le sous-type diffus/peu cohésif mais...**

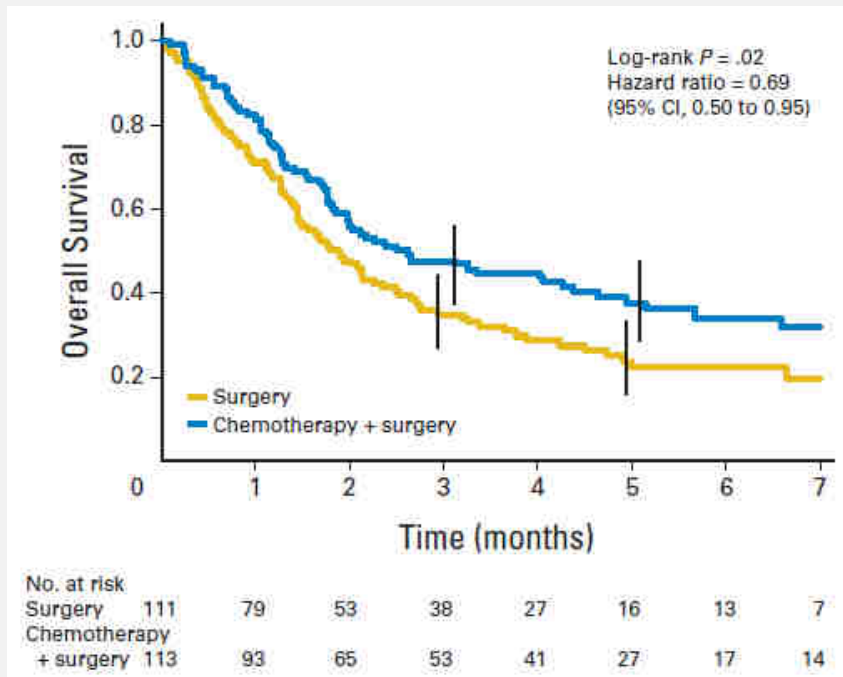
Sous-type diffus uniquement 18% des patients

Cunningham et al, N Engl J Med 2006  
Smyth et al, J Clin Oncol 2016



## ESSAI FNCLCC-FFCD 9703

- Adénocarcinomes œsogastriques, 224 patients
- Chirurgie vs. chimiothérapie périopératoire
- Critère de jugement principal : OS



**Pas d'analyse de sous-groupe pour le type diffus/peu cohésif**



# TRAITEMENTS PERIOPERATOIRES : ESSAI FLOT4

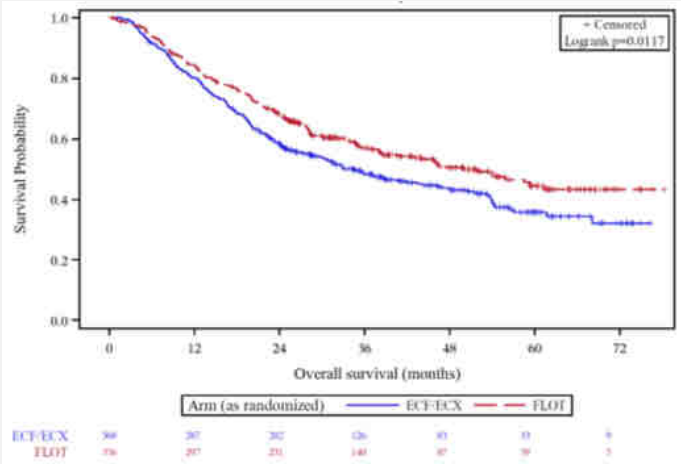
- Adénocarcinomes de stade II/III et/ou N+, gastrique/JOG 716 pts
- ECX périopératoire vs. FLOT périopératoire
- Critère de jugement principal : réponse histologique complète (pCR) / survie globale (OS)

### Phase II

	ECF/ECX (n=137)	95% CI	FLOT (n=128)	95% CI	p value*
Complete (TRG 1a)†	8 (6%)	2.8-11.3%	20 (16%)	10.3-23.0%	0.02
Subtotal (TRG 1b)	23 (17%)	11.4-24.0%	27 (21%)	14.9-29.0%	..
Complete or subtotal (TRG 1a/b)	31 (23%)	16.4-30.4%	47 (37%)	28.9-45.4%	0.02

Al-Batran et al, Lancet Oncol 2016  
 Al-Batran et al, ASCO 2016, ESMO 2016

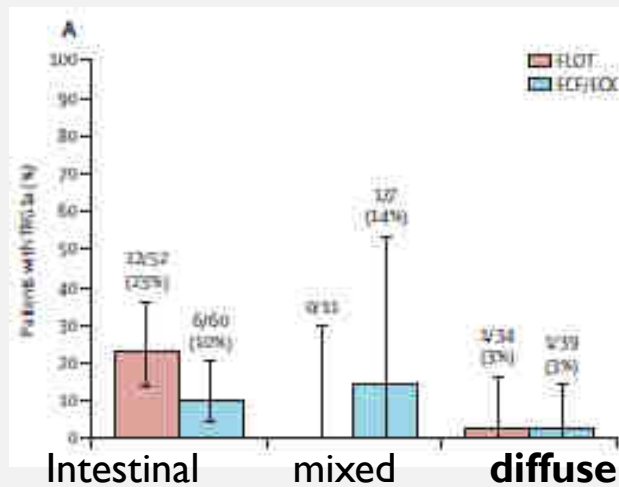
### Phase III





## FLOT4 (PHASE II) – REPONSE HISTOLOGIQUE

Pas d'analyse de sous-groupe pour les formes diffuses mais...



Plusieurs patients ont été considérés comme non classables selon Lauren sur la base des biopsies pré-traitement

# FLOT4 (PHASE III) – PRONOSTIC

- Sous-type diffus de Lauren : ECF/ECX (n=360) 27%, FLOT (n=356) 27%

Cox model	HR	P-value
<b>SRC</b>	<b>1.63</b>	<b>0.001</b>
WHO grading	1.46	0.010
Gastric location	0.84	0.001
LN involvement	1.49	0.018
Barrett	1.6	0.022
T 3-4 stage	1.46	0.037
<b>Diffuse type</b>	<b>0.90</b>	<b>ns</b>

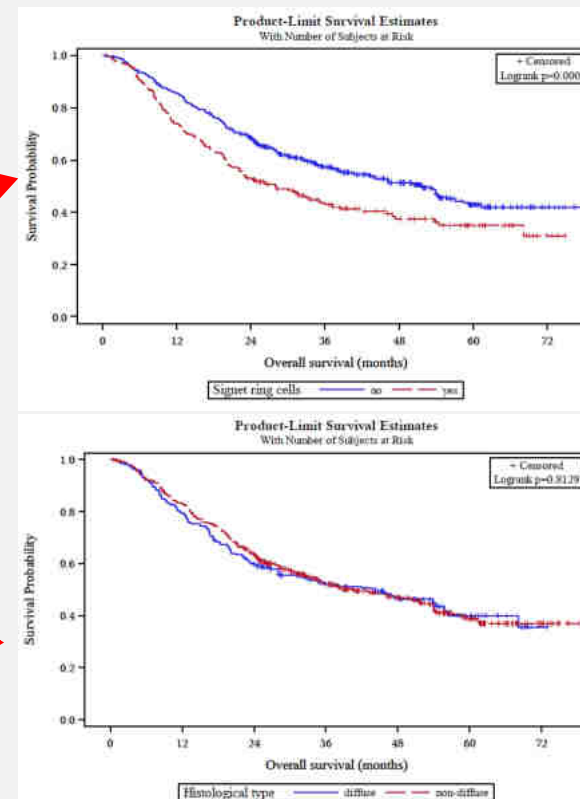
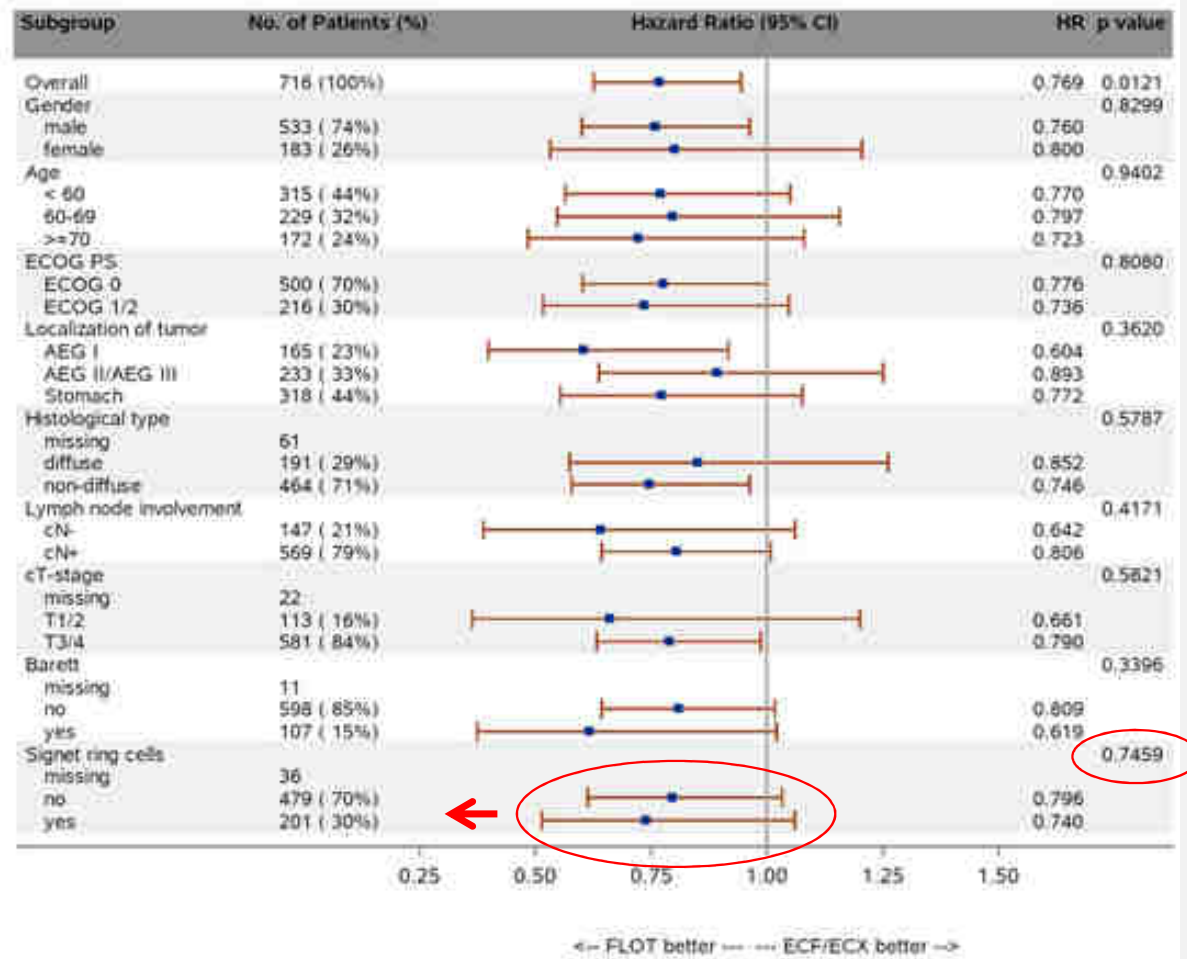


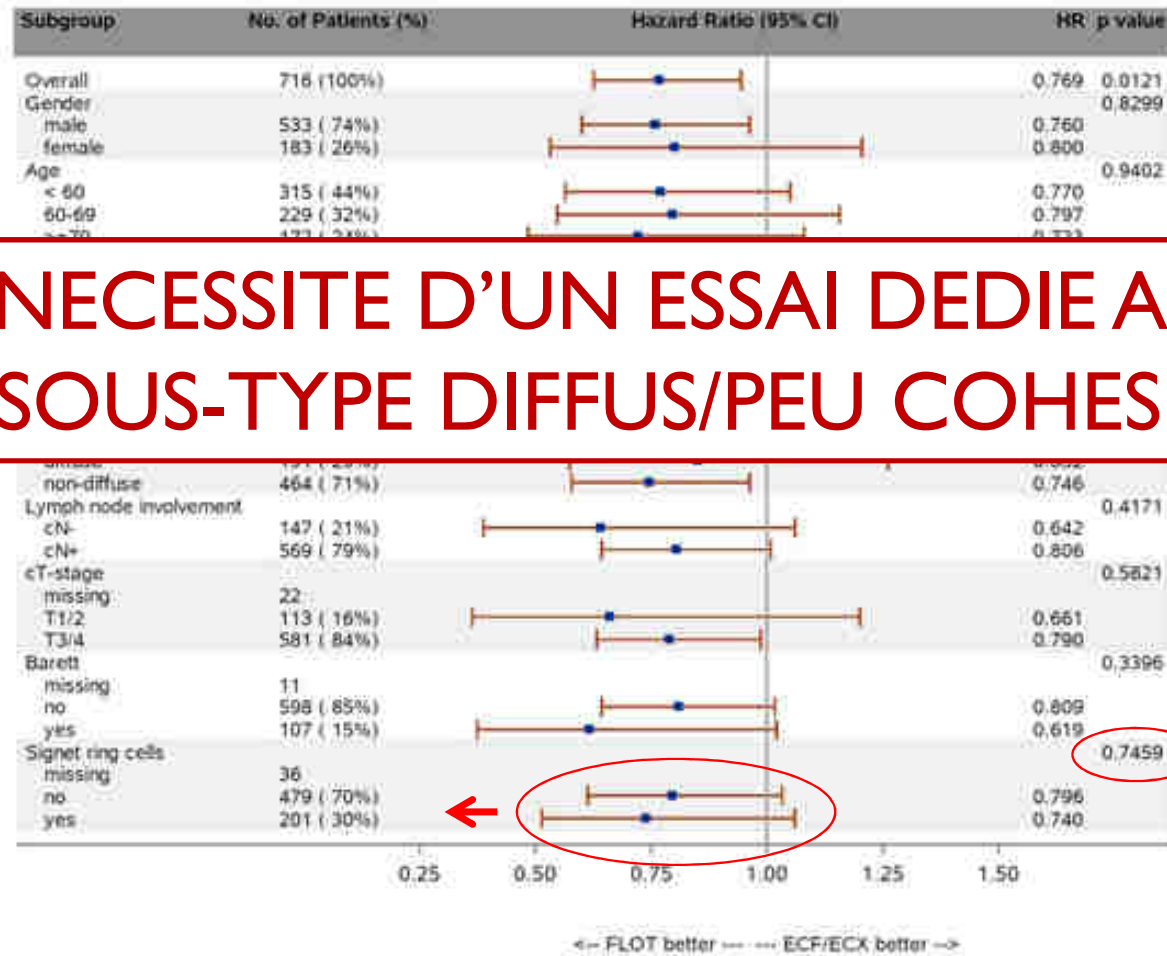
Tableau adapté de Al-Batran et al, ESMO 2017  
Figure, courtesy Al-Batran 2018

# FLOT4 (PHASE III) – ANALYSE DE SOUS-GROUPES



Al-Batran et al, ASCO-GI 2018

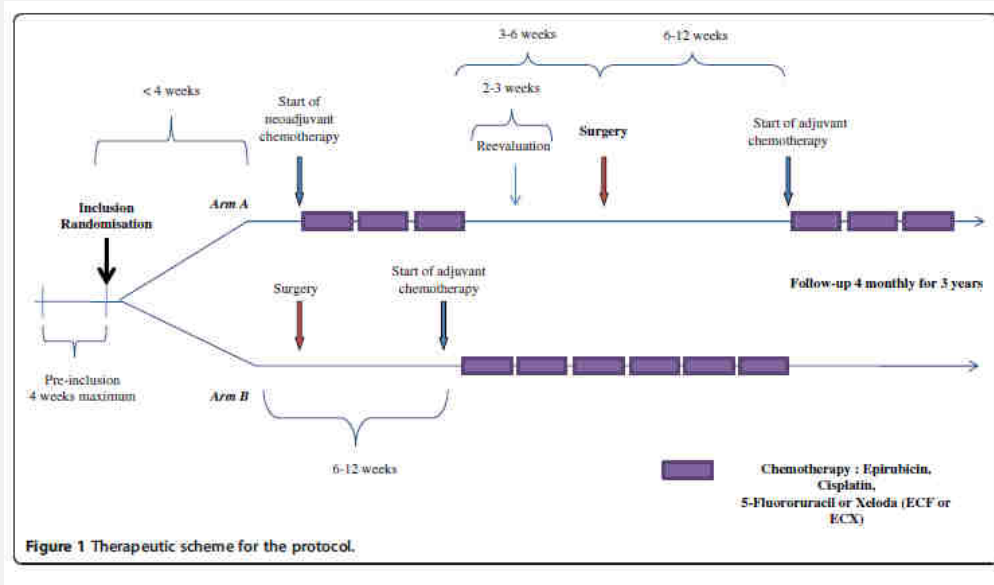
# FLOT4 (PHASE III) – ANALYSE DE SOUS-GROUPES



**NECESSITE D'UN ESSAI DEDIE AU SOUS-TYPE DIFFUS/PEU COHESIF**



# ESSAI DE PHASE II/III - PRODIGE 19



## Objectif principal

- Phase II : Survie globale à 2 ans (>10%) dans le bras expérimental
- Phase III : survie globale

Piessen et al, BMC Cancer 2013

- 84 patients avec carcinome à cellule peu cohésives
- 12/2018 : 24 mois de suivi du dernier patient inclus dans le bras expérimental

ESSAI DEDIE AU SOUS-TYPE DIFFUS/PEU COHESIF, ROLE TTMT PERI OP- RESULTATS EN ATTENTE

# IMPACT DU SOUS-TYPE SUR LA CHIRURGIE ?

## Chirurgie R0

Élargissement aux organes de voisinage

## Marges

Longitudinale supérieure : 8 cm

Longitudinale inférieure : 5 cm

Extemporané systématique

Circonférentielle > 1mm : médiastinectomie



## Carcinose

Pas d'impact sur cytoréduction / CHIP

Recommandations SFCD J Chir 2009  
Chia et al, Ann Surg Oncol 2016

## IMPACT DU SOUS-TYPE SUR LA CHIRURGIE ?

### Chirurgie R0

Élargissement aux organes de voisinage

### EN PRATIQUE

Pas d'étude dédiée aux formes diffuse/peu cohésives

Valeur de l'extemporané ?

Exérèse large

### Carcinose

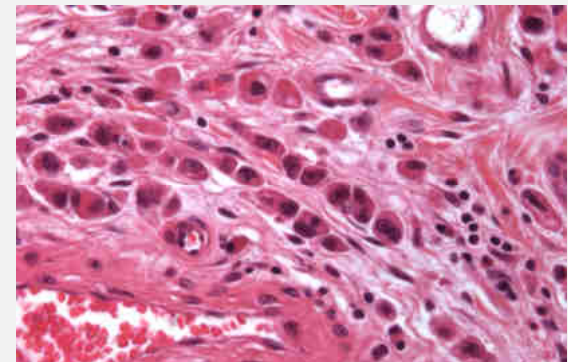
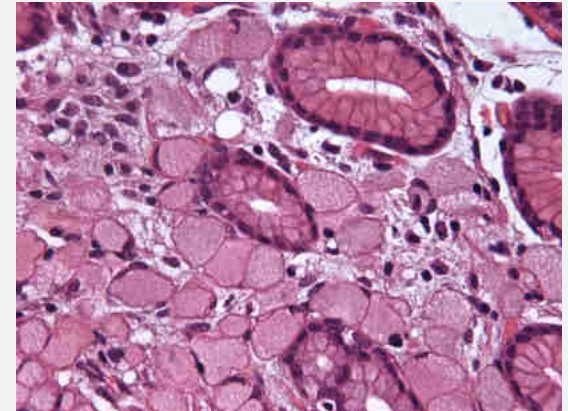
Pas d'impact sur cytoréduction / CHIP

Recommandations SFCD J Chir 2009  
Chia et al, Ann Surg Oncol 2016

# VERS UNE HARMONISATION DES DEFINITIONS ANATOMOPATHOLOGIQUES ?

Autres  
classifications

- **Lauren (1965) : diffuse** (vs intestinal, mixte, indéterminé)
  - Nakamura (1968) : indifférencié (vs différencié)
  - Mulligan (1972) : mucoïd (vs intestinal & pyloro-cardial)
  - Ming (1977) : infiltrative (vs expansive)
  - Goseki (1992) : poorly differentiated with/without mucinous features
  - Carneiro (1997) : cellules indépendantes
  - Chiaravali (2009) : diffuse (desmoplastic vs anaplastic)
- **OMS (2010) : carcinome à cellules peu cohésives**
  - dont **carcinome à cellules en bague à chaton** ('predominantly or exclusively')
  - Et autres variantes, i.e.: **NOS**, not otherwise specified



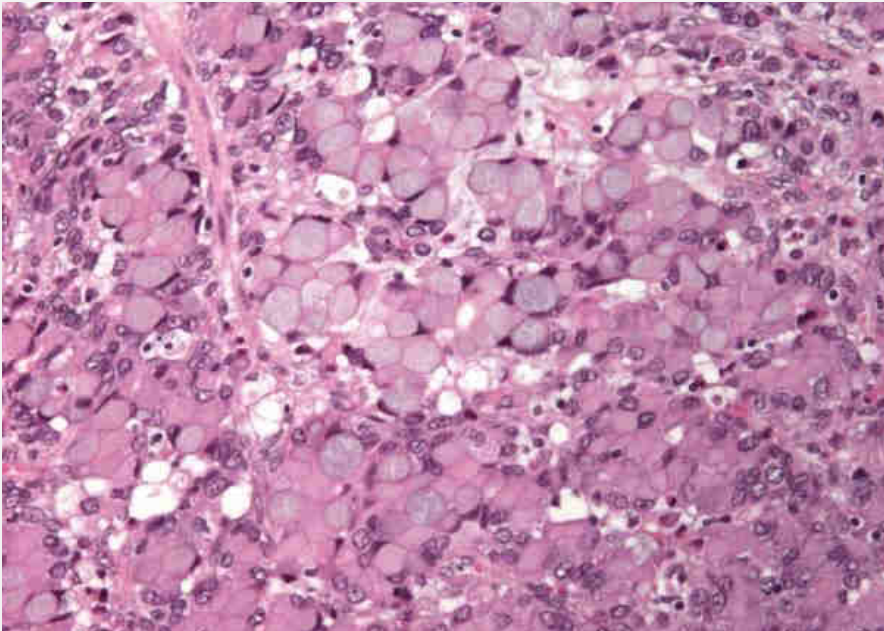
- Les sous-types de carcinomes à cellules peu cohésives sont-ils différents ?

- **Une standardisation des définitions anatomopathologiques est nécessaire +++**

Ajani et al, Ann Oncol 2017

Al Batran et al, FLOT trial ESMO 2017

# PROPOSITION DE CONSENSUS EUROPEEN CARCINOME A CELLULES PEU COHESIVES



Sous-types de carcinome à cellules peu cohésives selon le % de cellules en bague à chaton

1. Signet Ring Cell (PCC-SRC) type >90% of SRC
2. Poorly cohesive with SRC component 10-90%
3. Poorly cohesive NOS <10% of Signet Ring cells

Gastric Cancer  
<https://doi.org/10.1007/s10120-018-0868-0>

SPECIAL ARTICLE



Consensus on the pathological definition and classification of poorly cohesive gastric carcinoma

C. Mariette<sup>1</sup> · F. Carneiro<sup>2</sup> · H. I. Grabsch<sup>3,4</sup> · R. S. van der Post<sup>5</sup> · W. Allum<sup>6</sup> · Giovanni de Manzoni<sup>7</sup> on behalf of European Chapter of International Gastric Cancer Association

Mariette et al, Gastric Cancer, 2018

## IMPACT DU SOUS-TYPE HISTOLOGIQUE ?

- **Biopsie pré-thérapeutique**

- Ne change pas le bilan pré-opératoire, sauf peu cohésif pour la JOG : coelioscopie exploratrice
- En l'état actuel des connaissances, ne change pas la décision de traitement péri-opératoire
- Le sous-type peu cohésif peut-il être prédit fidèlement sur les biopsies initiales ? Piessen et al, World J Surg 2012
- Pas de recommandation sur le geste opératoire ni sur la décision de chimiothérapie intra-péritonéale

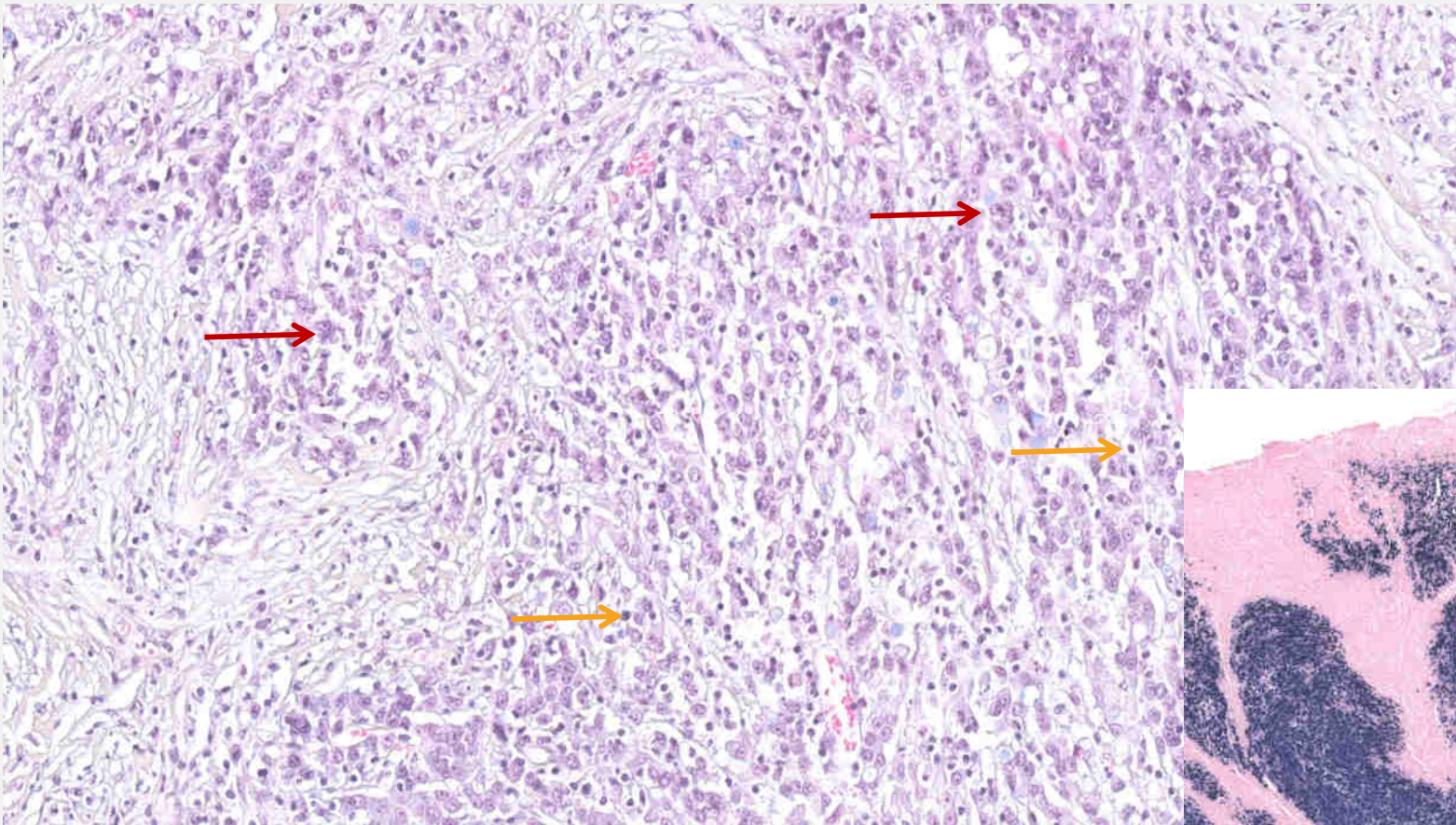
- **Pièce opératoire**

- En l'état actuel des connaissances, ne change pas la décision de traitement péri-opératoire
- Importance de signaler les différents sous-types, leur proportion, la présence de cellules en bague à chaton

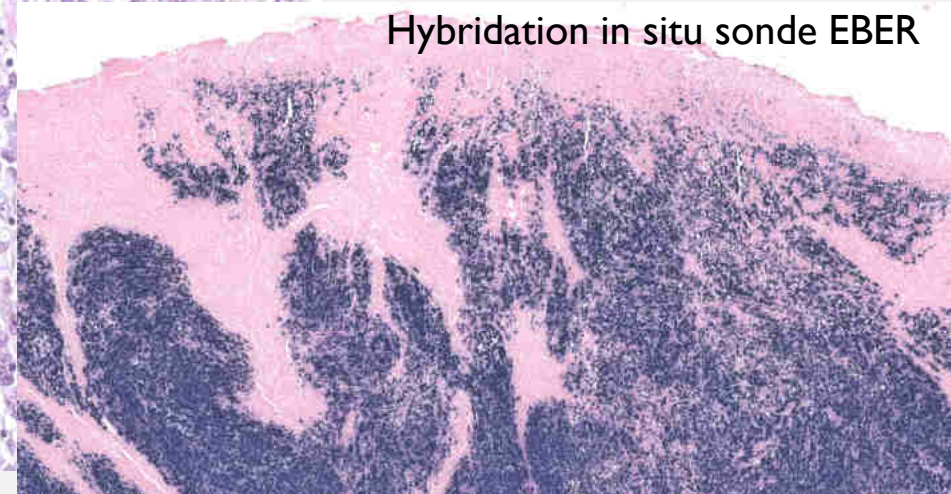
**Mais...** la question d'une stratégie adaptée n'est pas résolue : pas d'essai dédié et pas d'étude de sous-groupe

# DIFFERENCIATION

- Pas de recommandation spécifique
- Toutefois repérer un sous-type MSI ou EBV donne accès aux immunothérapies
- peu différencié et infiltrat inflammatoire abondant



Le DT et al, N Eng J Med 2015  
Kim et al, Nature Med 2018



# REGRESSION TUMORALE

- Différents grades sont utilisés : Becker, Becker modifié, Mandard, Rödel...
- Nécessité d'une standardisation pour mesurer l'impact clinique
  - There should be national or preferably international guidelines for dissection and reporting
- Quel grade ? Becker plus reproductible
- Point commun : repose sur % de tumeur résiduelle
- Grader la réponse ganglionnaire ?

Smyth et al, guidelines ESMO 2016

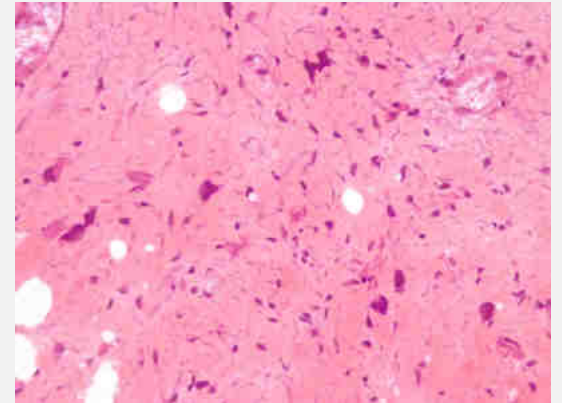
Mandard et al, Cancer 1994  
Ninomiya et al, J Cancer Res Clin Oncol 1999  
Becker et al, Cancer 2003  
Becker et al, Ann Surg 2011  
Tsekrekos et al, Human Path 2018



# REGRESSION TUMORALE

## Grade de Becker

- Ia. régression complète. Pas de cellule tumorale résiduelle dans la zone tumorale avec signes de régression
- Ib. <10% de cellules tumorales résiduelles dans la zone tumorale macroscopique avec signes de régression
- II. 10-50% de cellules tumorales résiduelles dans la zone tumorale macroscopique avec signes de régression
- III. > 50% de cellules résiduelles dans ce lit tumoral ou absence de signe de régression



# REGRESSION TUMORALE

- Valeur pronostique est discutée

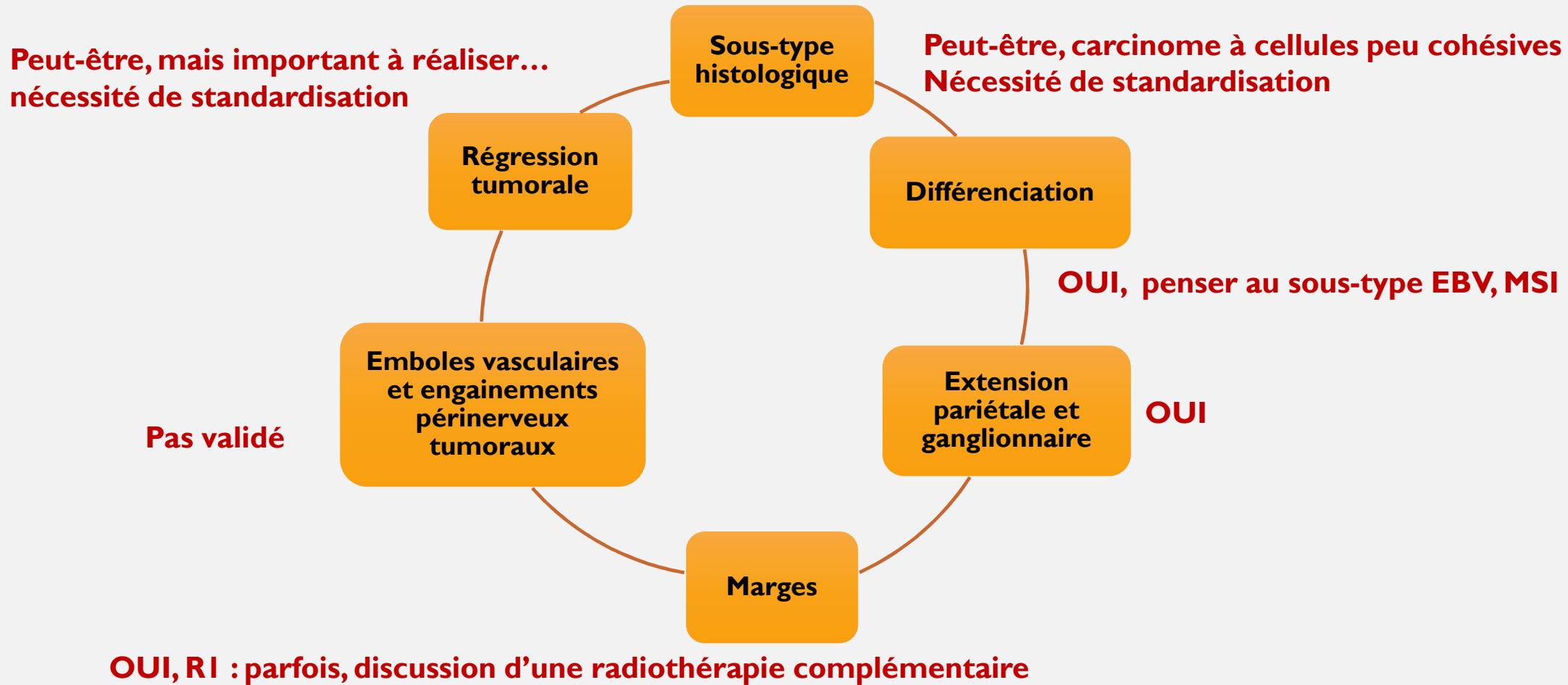
OUI	NON
Kurokawa et al, Ann Surg Oncol 2013	Schmidt et al, British J Cancer 2014
Spoerl et al, Eur J Cancer 2018	Blackham et al, Am J Surg Oncol 2016
Tomasello et al, Eur J Surg Oncol 2017	Cunningham et al, Lancet Oncol 2017
Becker et al, Ann Surg 2011	

- Aujourd'hui, pas d'application clinique de l'étude de la régression tumorale
- L'attitude à adopter en cas de réponse complète et en cas de non réponse n'est pas validée

➤ **Une standardisation du grade est nécessaire +++**

# CONCLUSION

## LE DIAGNOSTIC MORPHOLOGIQUE A-T-IL UN IMPACT SUR LA THERAPEUTIQUE ?



# ADENOCARCINOME GASTRIQUE

## LE DIAGNOSTIC MORPHOLOGIQUE A-T-IL UN IMPACT SUR LA PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE ?

### Remerciements

Pr G PIESSEN, Chirurgie Digestive et Oncologique, CHU Lille  
Pr A ADENIS, Oncologie Médicale, Institut du Cancer de Montpellier

