

EPU Paris VII



Journée de Gastroentérologie

Vendredi 6 janvier 2006

Palais des Congrès de Paris
Porte Maillot - Niveau 3

Organisateurs scientifiques

Professeurs Benoît COFFIN
et Marc LÉMANN

Renseignements et inscriptions

BCA

6, boulevard du Général Leclerc
92115 Clichy Cedex - France
contact@b-c-a.fr - www.b-c-a.fr
T : +33 (0)1 41 06 67 70
F : +33 (0)1 41 06 67 79

LES GIST

Thomas APARICIO

Service de Gastroentérologie
Hôpital Bichat Claude Bernard
46, Rue Henri Huchard
75018 PARIS

thomas.aparicio@bch.ap-hop-paris.fr

Les tumeurs stromales gastro-intestinales se caractérisent par un profil histologique et immunohistochimique spécifique et la présence quasi constante d'une mutation activatrice des proto-oncogène *KIT* ou *PDGFRA*. Ces tumeurs sont rares (# 900 nouveaux cas par an en France) et touchent essentiellement l'estomac et l'intestin grêle. Il existe un risque élevé de récurrence locale ou métastatique après chirurgie d'exérèse complète (1). Ces tumeurs sont résistantes aux chimiothérapies classiques et leur pronostic était très péjoratif jusqu'à l'arrivée en 2000 d'une nouvelle thérapeutique ciblée bloquant l'activité tyrosine kinase des protéines KIT et PDGFR (Imatinib, GLIVEC®). Une conférence de consensus internationale a récemment émis des recommandations concernant la prise en charge des GIST (2).

Critères histologiques de diagnostic

Les GIST sont classés en trois catégories : à cellules fusiformes (70%), à cellules épithélioïdes (20%) ou mixte (10%). L'expression de KIT (CD117) est retrouvée dans 95% des cas sur la membrane plasmique, dans le cytoplasmique ou juxtanucléaire. L'expression peut être hétérogène et son intensité n'a pas de valeur pronostique. D'autres marqueurs sont fréquemment positifs : h-caldesmon (80%), CD34 (70%), actine musculaire lisse alpha (40%). D'autres le sont rarement, PS100 (5%) et desmine (2%) et une positivité diffuse de ces marqueurs doit faire remettre en cause le diagnostic de GIST même si la tumeur exprime KIT. Si le diagnostic est équivoque une relecture centrale par un expert dans cette pathologie doit être effectuée. En cas de GIST suspectée KIT-négative il faut d'abord éliminer un faux négatif en s'assurant qu'il existe un témoin interne positif (mastocytes, cellules interstitielles de Cajal). Une recherche de mutation des gènes *KIT* et *PDGFRA* est recommandée pour affirmer formellement le diagnostic de GIST KIT-négative (2).

Le pronostic est fonction du nombre de mitoses évalué sur 50 champs à l'objectif 40 et de la taille tumorale. Le risque de malignité est : très faible pour les tumeurs (T) < 2 cm et mitoses (M) < 5, faible si T = 2-5 cm et M < 5, intermédiaire si T < 5 cm et M = 6-10 ou si T = 5-10 et M < 5, élevé si T > 5 cm et M > 5 ou si T > 10 cm ou si M > 10.

Diagnostic en imagerie

L'examen initial d'imagerie de choix est la TDM thoraco-abdominopelvienne tri-phasique. L'IRM avec injection de contraste peut être une alternative et est également utile dans le bilan d'extension d'une GIST rectale. L'échoendoscopie est justifiée dans le bilan diagnostic et d'extension d'une GIST gastrique de découverte fortuite endoscopique. L'évaluation de la captation de FDG par TEP peut être utile en cas d'images hépatiques équivoques faisant suspecter des métastases ou en cas de traitement néoadjuvant par imatinib pour détecter précocement la réponse tumorale.

Après une résection R0 la surveillance est adaptée au risque de récurrence (2) :

- Risque intermédiaire ou élevé : TDM à 3 mois puis tous les 4 à 6 mois pendant 2 ans puis tous les 6 mois pendant 5 ans puis tous les ans.
- Risque faible : TDM à 6 mois puis tous les ans.

Les critères de réponse tumorale en cas de GIST métastatique ne sont pas univoques. En effet, si les patients dont la taille tumorale régresse selon les critères Recist bénéficient clairement de l'imatinib ; ce traitement est également bénéfique aux patients dont la maladie est stabilisée mais également ceux qui présentent initialement une augmentation du volume tumoral (hémorragie intratumorale ou dégénérescence myxoïde). Dans ce cas, il existe généralement des modifications des caractéristiques tumorales avec une diminution : de la densité tumorale à la TDM appréciée en unité Hounsfield (HU), de l'activité métabolique à la TEP et de la prise de contraste en écho-doppler. D'autre part, il peut arriver que des métastases ne soient pas visibles initialement sur la phase veineuse portale mais deviennent par la suite hypodense sous traitement par imatinib ce qui justifie la réalisation initiale d'une TDM tri-phasique pour éviter un diagnostic de fausse progression.

Une véritable progression sera évoquée en cas de :

- Apparition irréfutable d'une ou plusieurs nouvelles lésions.
- Augmentation de la taille des lésions préexistantes avec ré-augmentation hétérogène de la densité HU ou de la captation du ¹⁸FDG.
- Développement de nodules intratumoraux et/ou augmentation de la partie tissulaire d'une lésion hypodense.

Chirurgie des GIST localisées et métastatiques

Le traitement de référence des GIST localisées réséquables est la chirurgie. La résection doit se faire sans effraction tumorale afin d'éviter l'essaimage intra-abdominal et comporter des marges de tissu sain. La chirurgie laparoscopique n'est pas recommandée, elle peut être réalisée pour une petite tumeur intramurale dont la séreuse est indemne et comporter une extraction protégée. Pour l'estomac une résection atypique avec marge de sécurité (wedge resection) ou la résection segmentaire d'organe pour l'intestin constituent le traitement

approprié. Pour l'œsophage, le duodénum ou le rectum les résections anatomiques sont le traitement de choix. Une lymphadénectomie n'est pas nécessaire en raison de la rareté des métastases hépatiques. En cas de marge envahie une reprise chirurgicale est justifiée sauf si la séreuse est envahie auquel cas le pronostic est lié à l'essaimage péritonéal. L'intérêt d'un traitement adjuvant par imatinib n'est actuellement pas démontré. En France, un essai thérapeutique randomisé intergroupe de l'EORTC avec la FFCD et la FNCLCC compare actuellement un traitement par imatinib à un placebo.

Si la chirurgie peut être simplifiée ou plus fonctionnelle en cas de réduction du volume tumoral un traitement néoadjuvant par imatinib peut être discuté. Une surveillance précoce par TDM et TEP doit être réalisée pour dépister une éventuelle résistance primaire. De même, en cas de tumeur initialement non réséquable et non métastatique un traitement néoadjuvant par imatinib doit être instauré par une équipe multidisciplinaire et la chirurgie rediscutée après une réduction tumorale suffisante (entre 6 à 12 mois). La chirurgie doit être envisagée à froid en cas de nécrose tumorale complète en raison du risque de rupture tumorale.

En cas de maladie métastatique, l'exérèse de la tumeur primitive doit être discutée en cas de risque de perforation lié à la nécrose tumorale. L'exérèse chirurgicale des métastases ou leur destruction par ablathermie doit être tentée bien que cela n'ait pas été démontré par un essai prospectif.

Traitement systémique des GIST

Plusieurs situations correspondent à cette définition :

- Nodule de sarcomatose ou métastase(s) hépatique(s) réséqué(s)
- Reliquat macroscopique non réséquable
- GIST localement avancée inopérable ou non réséquable
- GIST métastatique d'emblée ou rechute métastatique

Le traitement de première intention recommandé est l'imatinib à la dose de 400 mg/j. Ce traitement doit être donné jusqu'à progression ou apparition d'une toxicité sévère.

Après résection d'une tumeur métastatique ou propagée à la surface péritonéale, le traitement par imatinib est recommandé car la récurrence survient dans 95% des cas dans cette situation.

En cas de progression sous traitement par imatinib un avis auprès d'un centre de recours est souhaitable. On distingue les résistances primaires définies comme une progression dans les 6 premiers mois de traitement. Ces tumeurs sont plus fréquemment associées à une mutation de *KIT* sur l'exon 9 ou un gène *KIT* sauvage. L'observance du patient doit être vérifiée. Les résistances secondaires partielles sont caractérisées par une discordance d'évolution, entre les différents sites métastatiques. On observe alors l'apparition d'une

image de « nodule dans une masse » en TDM et/ou l'augmentation de la captation du FDG en TEP dans certains sites. Dans ce cas une destruction des masses évolutive (chirurgie, radiofréquence) doit être discutée en réunion de concertation pluridisciplinaire et l'imatinib poursuivi à la même dose ou augmenté à 800 mg. Si la totalité des métastases évolutive ne peut être détruite la dose d'imatinib doit être augmenté à 800 mg. En cas de résistance secondaire multifocale l'augmentation de la posologie de l'imatinib est recommandée et permet un contrôle tumoral chez environ un tiers des patients.

Les données de l'essai français BFR14, comparant en situation métastatique, chez des patients traités depuis 1 ans, l'interruption du traitement par imatinib vs sa poursuite, révèlent que la reprise évolutive apparaît rapidement après l'arrêt du traitement et que l'apparition d'une résistance à l'imatinib n'est pas retardé dans le bras traitement discontinu (3).

Le type de mutation influence la réponse à l'imatinib ainsi les tumeurs avec mutation de l'exon 11 ont une meilleure réponse à l'imatinib que les tumeurs avec mutation de l'exon 9 (4). En cas de mutation de l'exon 9 un traitement d'emblée à 800 mg pourrait être plus efficace. Ces données justifieraient un génotypage systématique de toutes les tumeurs pour aider au choix thérapeutique.

D'autres traitements ciblés sont en cours de développement. La molécule dont le développement est le plus avancé est le SU11248. Il s'agit d'un inhibiteur de plusieurs récepteurs tyrosine kinase (KIT, PDGFR, VEGFR) permettent d'obtenir un contrôle tumoral chez les patients échappant à l'imatinib (5). Le SU11248 serait plus efficace en cas de mutation de l'exon 9.

Références

(1) Aparicio T, Boige V, Sabourin JC, Crenn P, Ducreux M, Le Cesne A, Bonvalot S. Prognostic factors after surgery of primary resectable gastrointestinal stromal tumours. *Eur J Surg Oncol*. 2004, 30 : 1098-103.

(2) Blay JY, Bonvalot S, Casali P, Choi H, Debiec-Richter M, Dei Tos AP, Emile JF, Gronchi A, Hogendoorn PC, Joensuu H, Le Cesne A, Mac Clure J, Maurel J, Nupponen N, Ray-Coquard I, Reichardt P, Sciot R, Stroobants S, van Glabbeke M, van Oosterom A, Demetri GD. GIST consensus meeting panelists. Consensus meeting for the management of gastrointestinal stromal tumors. Report of the GIST Consensus Conference of 20-21 March 2004, under the auspices of ESMO. *Ann Oncol*. 2005 Apr ; 16(4) : 566-78.

(3) Le Cesne A, Perol D, Ray-Coquard I, Bui B, Duffaud F, Rios M, Coindre JM, Emile JF, Berthaud P, Blay JY. Interruption of imatinib in GIST patients with advanced disease : Updated results of the prospective French sarcoma Group randomized phase III trial on survival and quality of life. ASCO 2005.

(4) Heinrich MC, Shoemaker JS, Corless CL, Hollis D, Demetri GD, Bertagnolli MM, Fletcher JA Correlation of target kinase genotype with clinical activity of imatinib mesylate (IM) in patients with metastatic GI stromal tumors (GISTs) expressing KIT (KIT+). ASCO 2005.

(5) Demetri GD, van Oosterom AT, Blackstein M, Garrett C, Shah M, Heinrich M, McArthur G, Judson I, Baum CM, Casali PG. Phase 3, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of SU 11248 in patients following failure of imatinib for metastatic GIST. ASCO 2005.