GIST : diagnostic et traitements hors traitement endoscopique

Dr Bruno LANDI

HEGP - Paris

Objectifs pédagogiques

Connaître

- La classification des GIST
- Les localisations, les modalités diagnostiques actuelles et le bilan pré-thérapeutique
- Les indications des traitements médicaux et chirurgicaux
- Les indications et les modalités du traitement adjuvant
- L’intérêt de la biologie moléculaire pour le choix du traitement
- Les modalités de surveillance

LIENS D'INTÉRÊT

- NOVARTIS
- AMGEN

GIST

- Tumeurs rares mais sarcome le plus fréquent
- Origine probable : cellules de Cajal (développement dans la musculeuse)
- Estomac (60%), Grêle (30%), Rectum (5%) ...
- Chimio-résistantes

1998 : Individualisation des GIST

> **expression de KIT** : protéine transmembranaire à activité tyrosine-kinase

> **mutations activatrices du gène KIT**

2001 : Efficacité spectaculaire de l'imatinib (inhibiteur de tyrosine-kinases : KIT, PDGFRA,…)

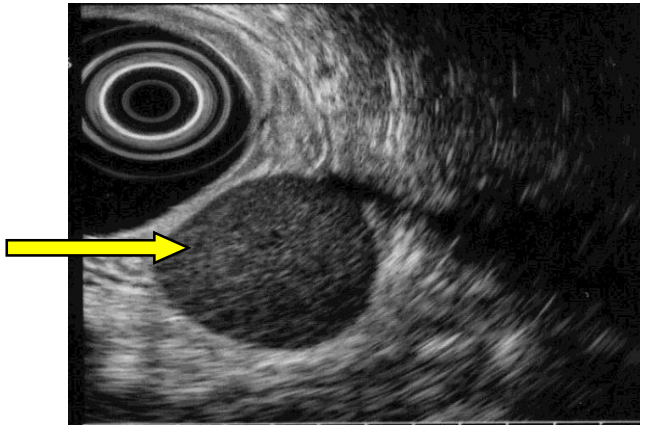
Diagnostic présomptif de GIST

Endoscopie

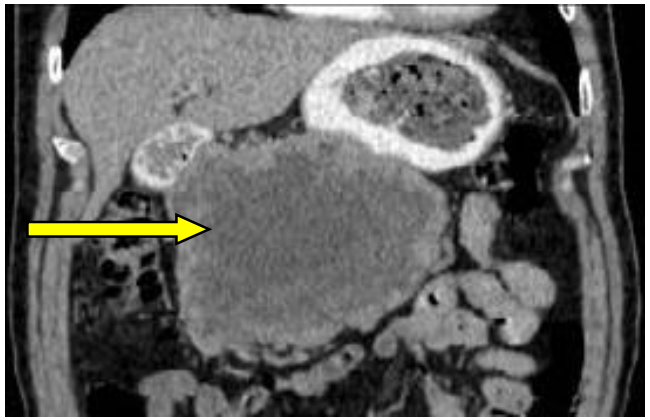
Tumeur sous muqueuse

> biopsies négatives

Echo-endoscopie



Scanner



Aspect évocateur

T. Hypoéchogène

Musculeuse

Exophytique

Peu infiltrante

Hypervasculaire

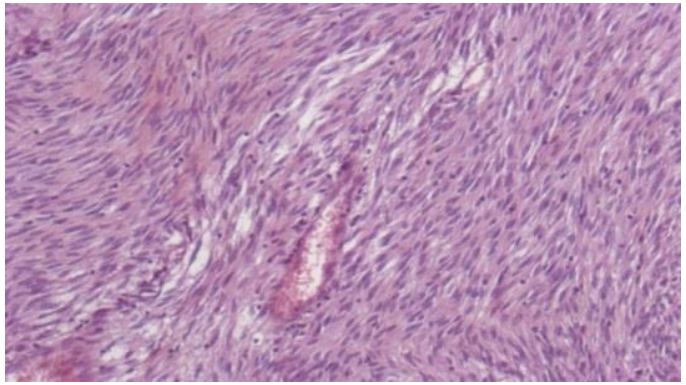
Hétérogène

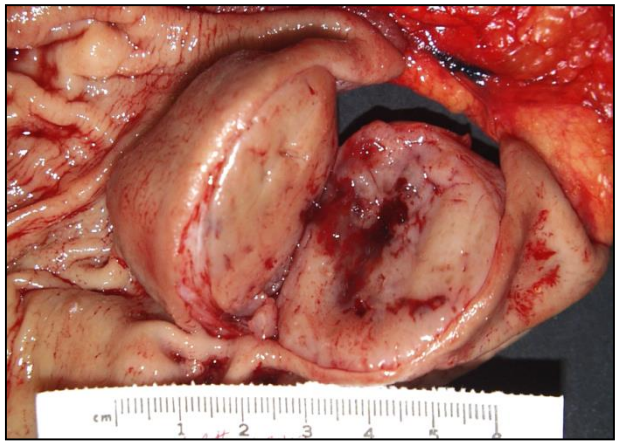
Pas de GG

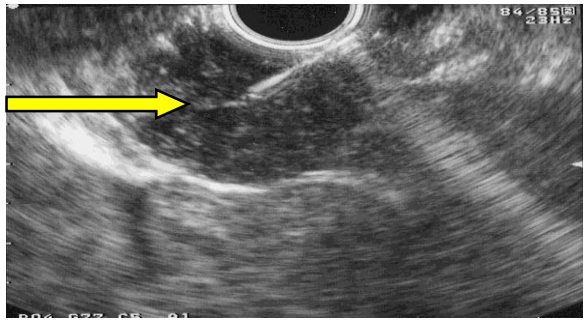
Diagnostic de GIST = Histologie + IHC

Histologie

- Cellules fusiformes 70 %
- Cellules épithélioïdes 20 %
- Mixte 10 %

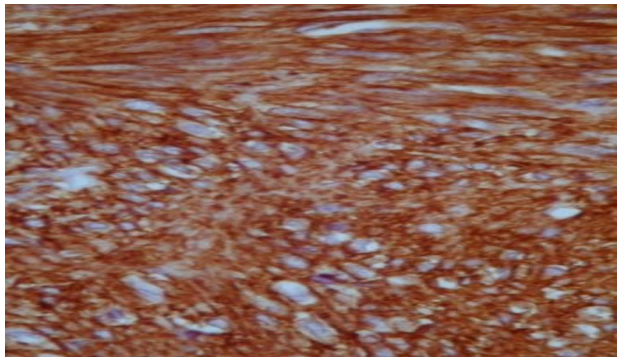






Immuno-histochimie

- KIT+ : 95 %
- DOG1+ : 95 %
- KIT et/ou DOG1+ : 98 %



Peu d'erreurs diagnostiques en 2019

Recommandations INCa : seconde lecture en centre de référence (réseau RRePS)

Génotypage recommandé

Recherche mutations somatiques KIT et PDGFRa

Gène *KIT* 75 %

Exon 11 = 65 % (variées)

Exon 9 = 5-10 %

Gène *PDGFRA* 10 %

Exon 18 (D842V)

Autres

Pas de mutation

***KIT/ PDGFRa* 15 %**

Groupe hétérogène

Perte expression SDH, mutations NF1, …

- Intérêt diagnostique (limité)
- **Intérêt pronostique et prédictif de la réponse au traitement**

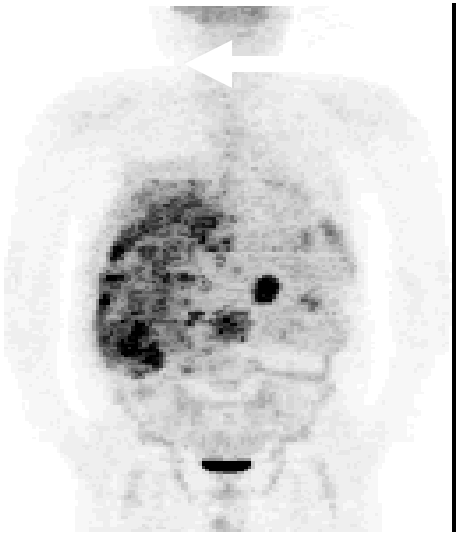
Bilan d'extension

Scanner TAP

Métastases : Foie/péritoine
rarement poumons

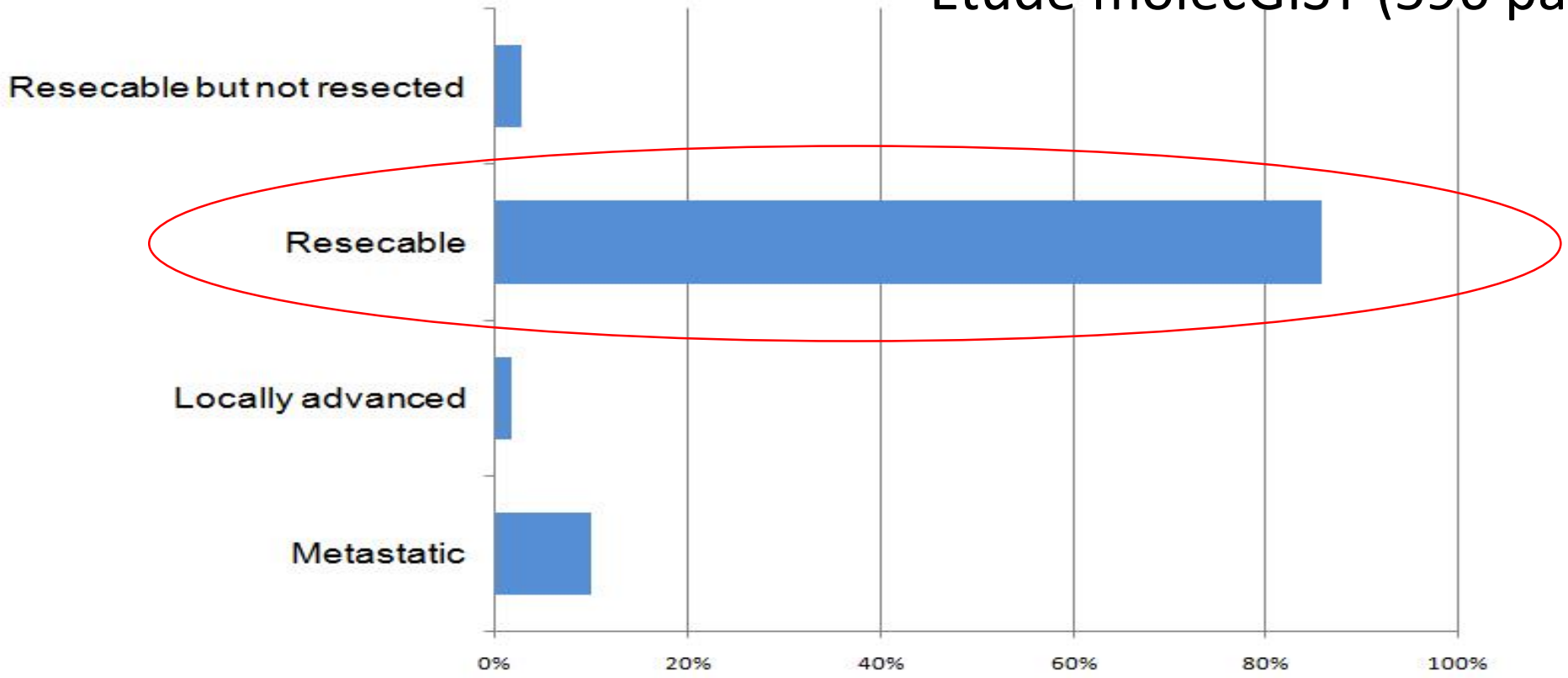
IRM = GIST rectale

TEP-scan optionnel



GIST : Extension au diagnostic

Etude molecGIST (596 patients)



Emile JF et al, Clin Oncol 2011

GIST localisées = Chirurgie

Principes de résection

- Macroscopiquement complète en mono-bloc
- **Sans effraction tumorale**
- **R0** (Marge de sécurité ?)
- Curage ganglionnaire non nécessaire
- Coelioscopie

Cas particulier GIST gastriques < 2 cm
Résection ou surveillance *Avis d'experts*

TNCD 2018

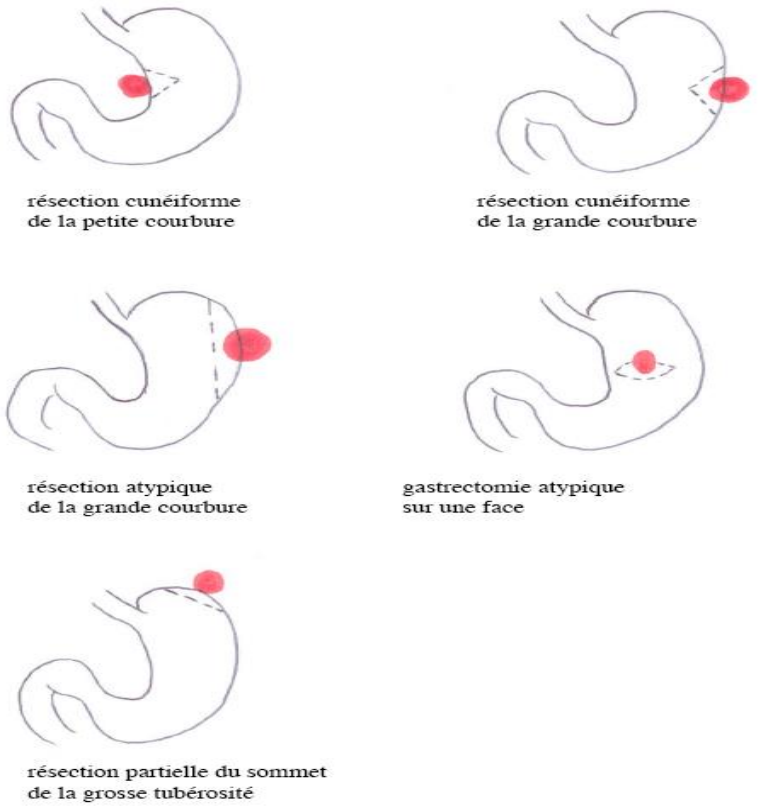
Quelle étendue de la résection ?

Estomac

Résection atypique

Enuclation
Non recommandée

Gastrectomie réglée
motif anatomique



Grêle

Résection segmentaire

Rectum
Duodénum
Oesophage

Résection atypique ou
résection d'organe (RCP)

Facteurs pronostiques GIST localisées résection R0

GIST localisée

Taille

Index mitotique sur 5 mm²
« 50 CFG » (?)

Localisation

Estomac
vs autres

Perforation

Autres
- **Type de mutation somatique**
- **Expression génique**

HISTORIQUE

GIST localisées : risque de récidive

40 % de récidive sans traitement adjuvant

↓

Estimation du risque essentielle

↓

Risque de récidive
Elevé (> 30 %)
Modéré (10-30%)
Faible (< 10%)
Très faible (0-2 %)

Poser l'indication du traitement adjuvant
Adapter la surveillance

Estimation du risque de récidive

Taille - cm	IM/5 mm2	estomac	grêle	duodénum	rectum
≤2	≤5	0	0	0	0
>2≤5	≤5	1.9%	4.3%	8.3%	8.5%
>5≤10	≤5	3.6%	24%	-	-
>10	≤5	12%	52%	34%	57%
≤2	>5	0	50%	-	54%
>2≤5	>5	16%	73%	50%	52%
>5≤10	>5	55 %	85%	-	-
>10	>5	86%	90%	86%	71%

Index mitotique/5 mm² + **Perforation**

AFIP, Miettinen 2006

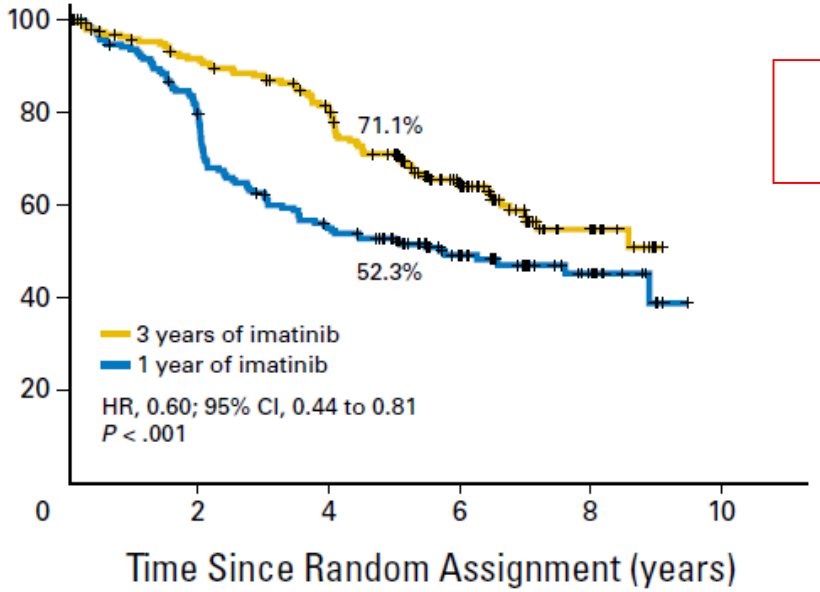
Traitement adjuvant

- Imatinib : inhibiteur TK multicibles
- 3 essais randomisés (de designs différents)

GIST à risque élevé de récidive

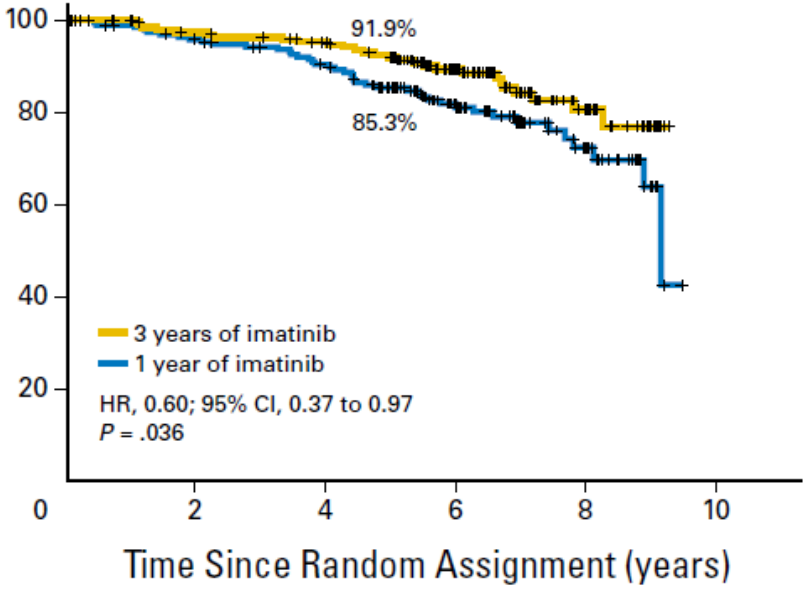
Etude 1 an vs 3 ans d'imatinib

Survie sans récidive



Suivi médian
90 mois

Survie globale



Trois ans d'imatinib adjuvant est le standard thérapeutique dans les GIST à risque élevé de rechute

Joensuu et al. JAMA 2012, JCO 2015

GIST localisée résection R0 :traitement adjuvant par imatinib

Indications	• **Haut risque de récidive ou perforation** ***sauf si mutation PDGFRa D842V*** *ou NF1* • Risque modéré de récidive ? *discussion cas/cas*
Dose	• 400 mg/j
Durée du traitement	• **3 ans** • Si perforation ?

Esmo 2018, TNCD 2018

Le standard … mais

Bénéfice surtout démontré sur la survie sans récidive, et en cas de mutation exon 11 de KIT
Traitement plutôt suspensif (essais EORTC, PERSIST-5)
Essai ImadGIST 3 ans vs 6 ans

GIST localisée potentiellement résécable

Imatinib en néo-adjuvant ?

GIST localisée : Imatinib néoadjuvant ?

NON sauf

1. Résécabilité douteuse

2. GIST potentiellement résécable : uniquement si diminution de l'importance du geste chirurgical

- Rectum, duodénum, oesophage
- Imatinib > Chirurgie après 6 à 12 mois
- Imatinib adjuvant

Rappel

Histologie nécessaire pour ITK (et si possible mutation)

Discussion en RCP

GIST avancées
Non résécables ou métastatiques

AMM des ITK dans les GIST avancées

L1 Imatinib → **L2 Sunitinib** → **L3 Regorafenib** → Reprise Imatinib / Autres ITK hors AMM

L1 Imatinib	L2 Sunitinib	L3 Regorafenib
400 mg/j	50 mg/j (4S/6)	160 mg/j (3S/4)
(800 si exon 9 de KIT)	ou 37,5 mg/j	
RO +SD > 90 %	**RO 7% SD 58%**	**RO 4 % SD 71%**
SSP médiane 30 mois	**SSP médiane 6 mois**	**SSP médiane 4,8 mois**
SG médiane 6,4 ans		
LR 30 % à 5 ans		

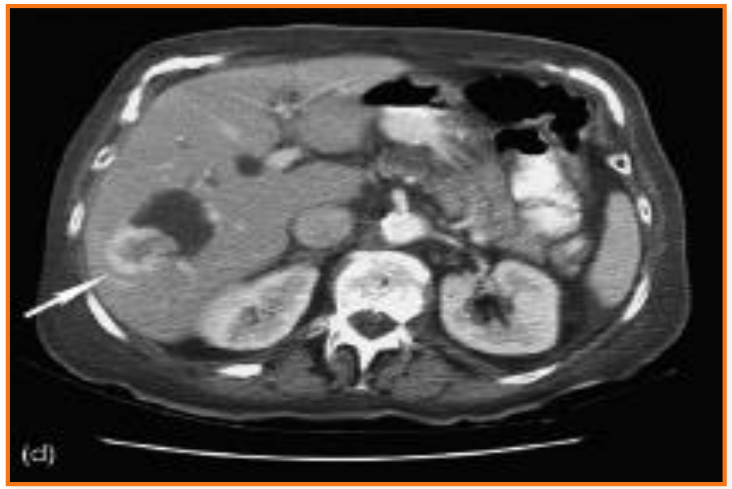
Essais thérapeutiques (centres de références NETSARC)

ITK > Compliance > Personnalisation du traitement

Progression tumorale sous TKI

Progression focale

- Traitement local à discuter



Progression multifocale

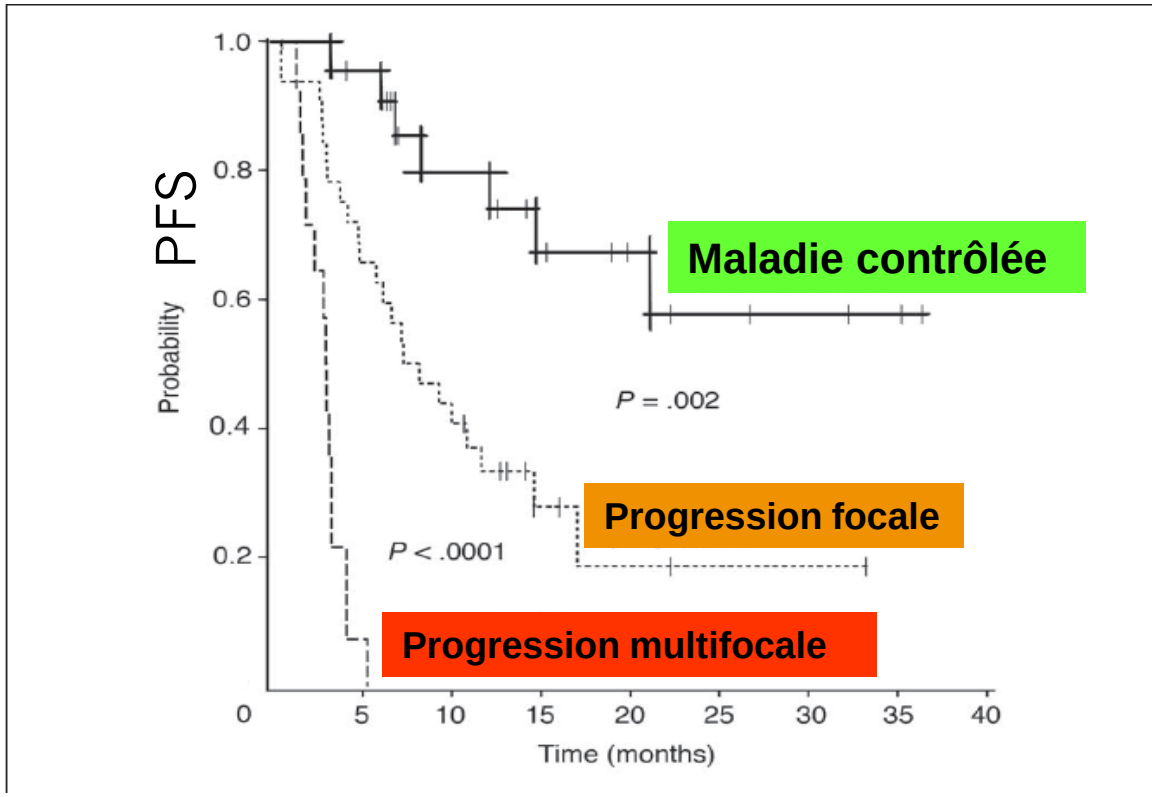
- **Eliminer une fausse progression** (relecture radiologique)
- **Vérifier exposition médicamenteuse**
  - > Observance /interactions médicamenteuses/ dosage plasmatique ITK
- Mutations « secondaires » de KIT → changement ITK

Chirurgie des métastases après imatinib ?

Maladie contrôlée
Faisabilité si résection complète
Gain en survie ?

Progression focale
Option : selon faisabilité

Progression multifocale
NON



Raut et al. JCO 2006

Génotypage et prise en charge

Gène *KIT* 75 %

Exon 11 = 65 %
Les plus sensibles à l'imatinib
Nombreuses mutations différentes
Risque récidive variable
M+ : Meilleur pronostic

Exon 9 = 5-10 %
Moins sensibles à l'imatinib
Pronostic moins bon

Gène *PDGFRA* 10 %

20 % des GIST gastriques
Risque de récidive plus faible
la plus fréquente **Exon 18 D842V**
= résistance à l'imatinib
= pas d'adjuvant
Autres mut. PDGFRA sensibles

Pas de mutation *KIT/ PDGFRa* 15 %

Anomalies moléculaires variées
Sensibilité moindre à l'imatinib
Pas de consensus sur le ttt adjuvant

Nouvelles cibles, nouveaux traitements

Inhibiteurs KIT, PDGFRA

Ponatinib	KIT, PDGFRA, FGFR1
DCC-2618	KIT, PDGFRA

Avapritinib	PDGDRA D842V, KIT exon 17 D816V
Crenolanib	PDFGRA D842V

Inhibiteurs VEGFR

Vandetanib	VEGFR1-3, RET, EGFR
Cabozantinib	VEGFR1-3, RET, MEK, KIT …

Inhibiteurs PDL1

Pembrolizumab	Anti-PDL1

ADNtc pour détection mutations secondaires ?

POINTS FORTS

- Le diagnostic de GIST repose sur l'examen histologique, couplé à une immuno-histochimie avec les marqueurs KIT et DOG-1.
- La résection chirurgicale complète en monobloc de la tumeur, sans effraction per-opératoire, est le traitement curatif des GIST localisées.
- L'estimation du risque de récidive est primordiale pour poser l'indication d'un traitement adjuvant, et pour adapter la surveillance. Pour cela, les classifications AFIP de Miettinen et NIH modifiée par Joensuu sont les plus utilisées en Europe.
- La recherche de mutations des gènes *KIT* et *PDGFRA* par une technique de biologie moléculaire est recommandée à l'exception des GIST à très bas risque de récidive. Le type de mutation a une influence à la fois pronostique et prédictive de sensibilité aux traitements médicamenteux.
- L'imatinib, un inhibiteur de tyrosine-kinases, est le traitement standard en adjuvant après résection R0 d'une GIST à haut risque de récidive, et en première ligne des GIST avancées. Le sutinitib et le regorafenib sont les traitements standards respectivement de deuxième et troisième ligne des GIST avancées.