

JFHOD JFHOD.COM

**16-19
MARS
2023**
PALAIS DES CONGRÈS
DE PARIS



L'ACTIVITÉ PHYSIQUE
— PAYS INVITÉ : LA SUISSE —

Société Nationale Française
de Gastro-Entérologie
SNFGE

**FMC
HGE**



Prise en charge des GIST en 2023

Axel Le Cesne

Gustave Roussy, Villejuif, France
International Department
French Sarcoma Group
Académie de Médecine



LIENS D'INTERET

- Honoraires: Pharmamar, Deciphera

OBJECTIFS PEDAGOGIQUES

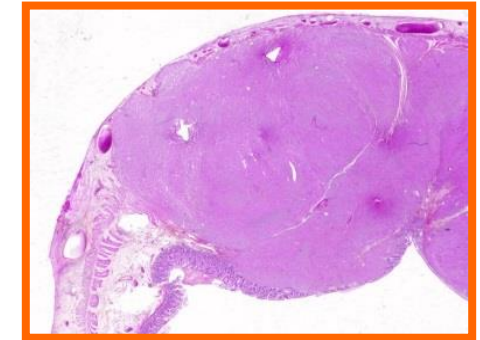
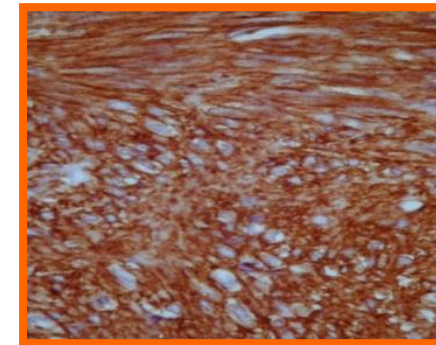
- Connaître l'épidémiologie et les circonstances diagnostiques des GIST
- Connaître les modalités diagnostiques et le bilan pré-thérapeutique
- Connaître les indications de la chirurgie
- Connaître les indications des traitements médicaux
- Connaître l'intérêt de la biologie moléculaire

GIST: de Cajal à l'imatinib

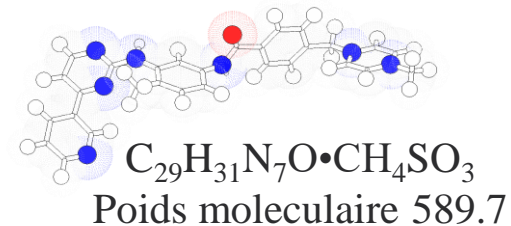
- Cellules motrices pacemaker de l'intestin, Cajal, 1906
Takayama et al. Arch Histol Cytol. 2002



- GIST: mutations activatrices de KIT+
Hirota, Science 1998

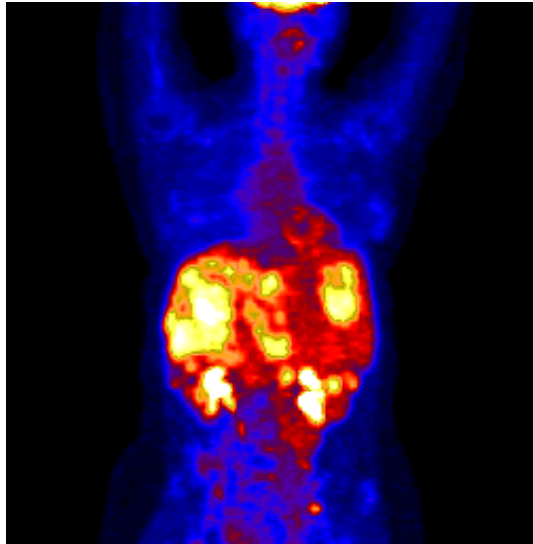


- glivec®, imatinib, ITK inhibitor de KIT et de BCR-ABL
Druker, Nature Med, 1996

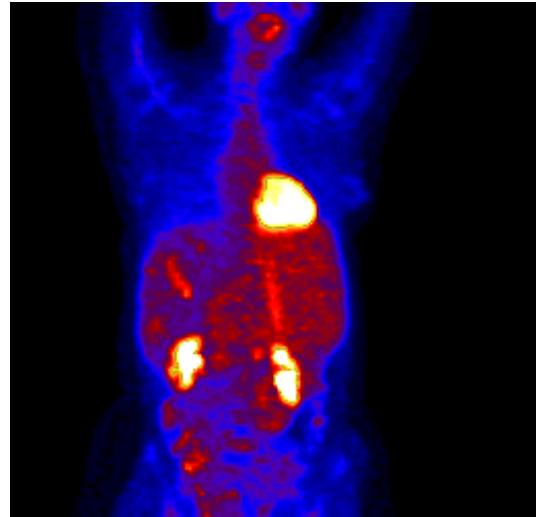


Preuve du concept dans les GIST

^{18}F FDG-PET-scan avant et après imatinib (Glivec®)

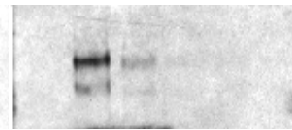


Avant traitement

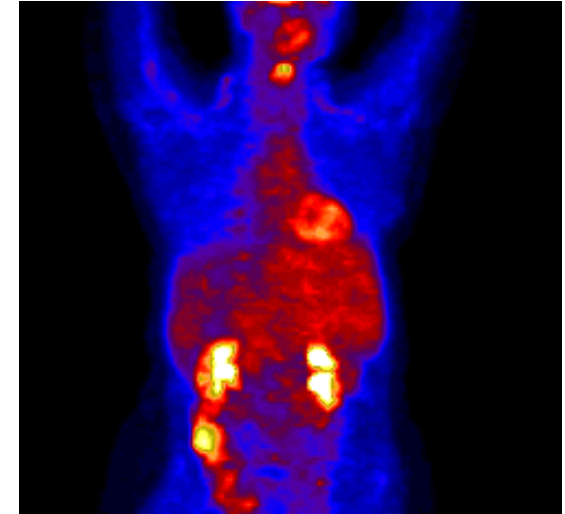


< 24 heures
après la 1ère dose

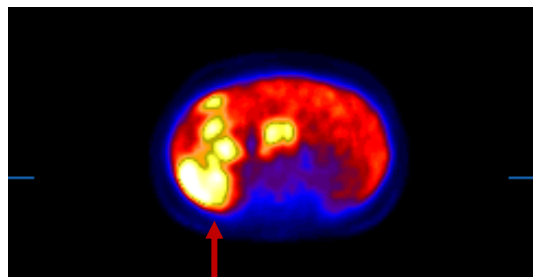
0 1 9 24 48h



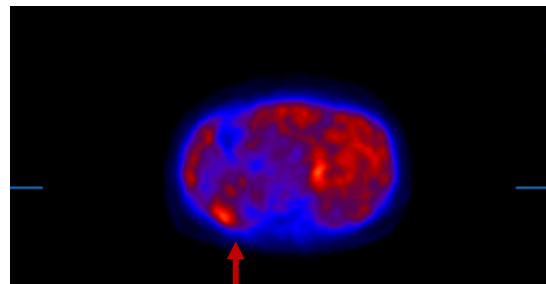
Kit active
rapidement inactivé



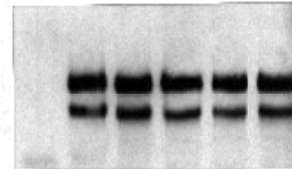
20 ans après, patient sous imatinib



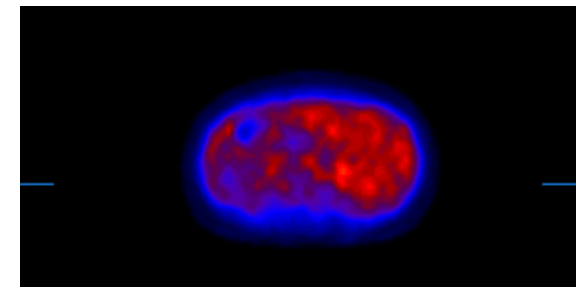
Tumeur active



Tumeur inactive

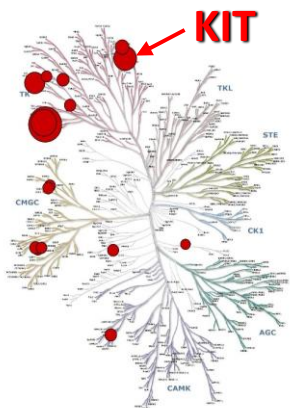
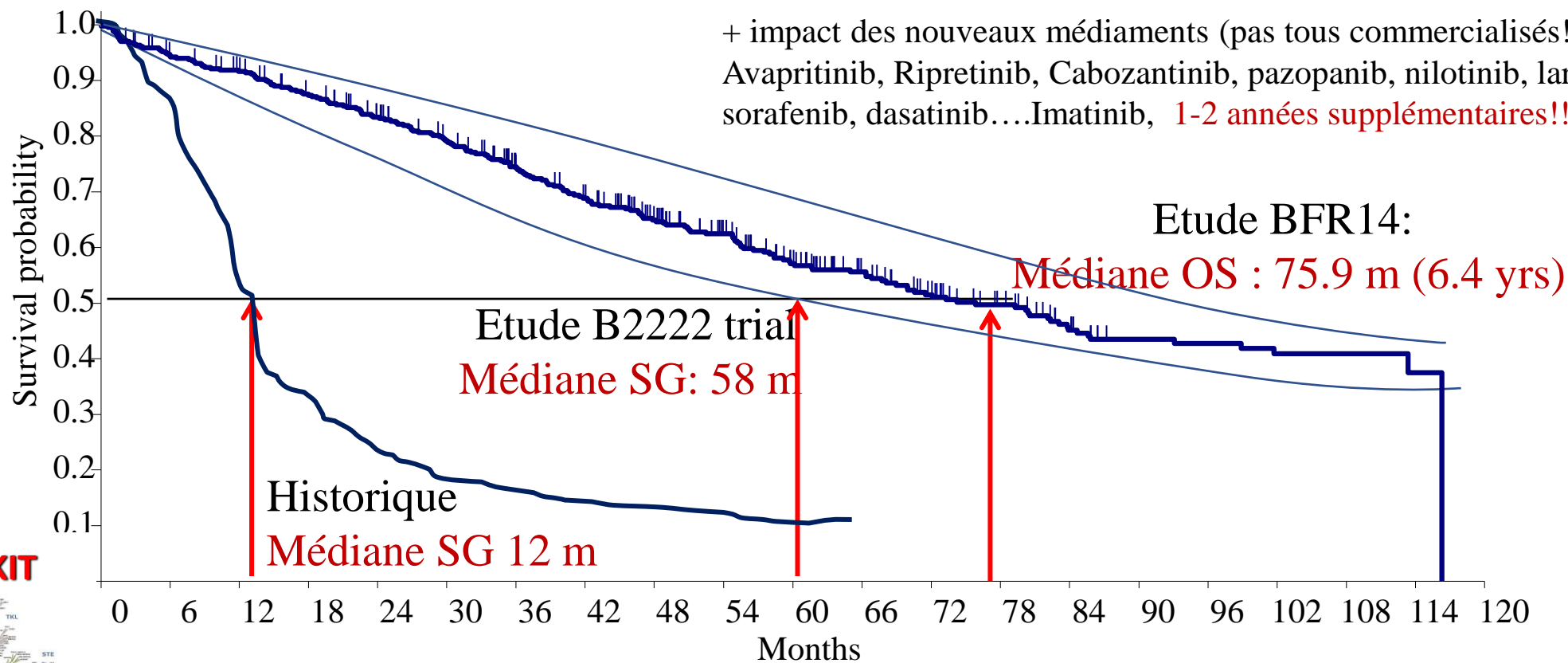


protéine Kit non affectée



GIST avancés - Survie globale

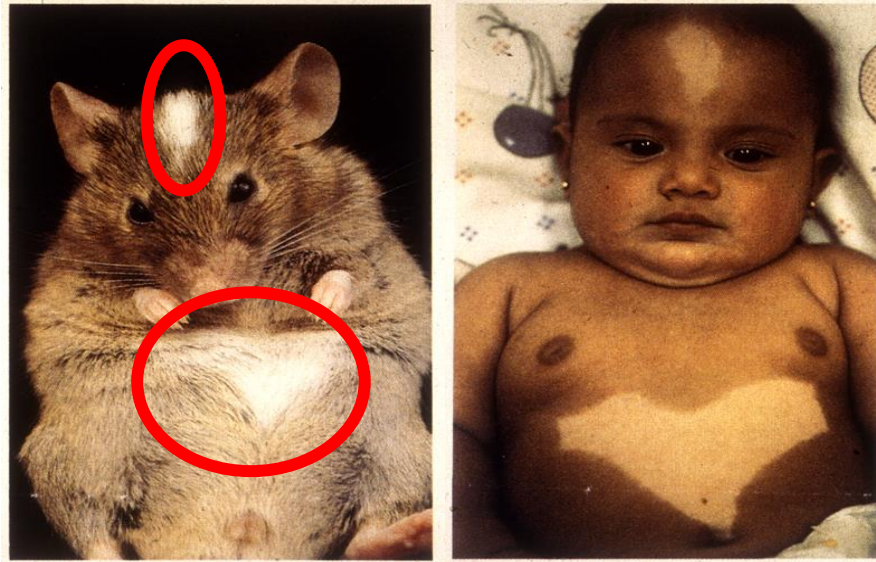
+ impact des nouveaux médicaments (pas tous commercialisés!):
Avapritinib, Ripretinib, Cabozantinib, pazopanib, nilotinib, larotrectinib,
sorafenib, dasatinib...Imatinib, **1-2 années supplémentaires!!**



Preuve
du concept

Blanke et al, JCO 2008
Le Cesne et al, Lancet Oncol 2010
Patrikidou et al, EJC 2015

KIT Déficient: “Piebaldisme”, dépigmentation caractéristique



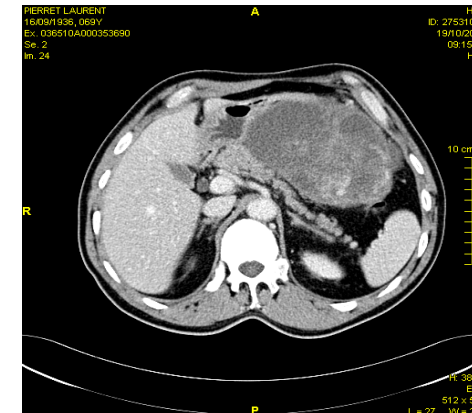
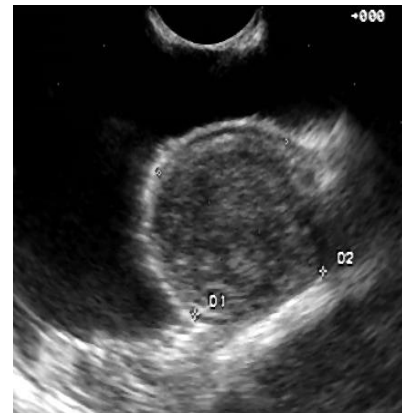
KIT: un rôle physiologique dans la différenciation des mélanocytes

KIT muté activé: GIST



Aspect EE évocateur

- Hypoéchogène
- **4ème couche**
- +/- homogène
- Bien limitée



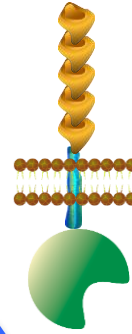
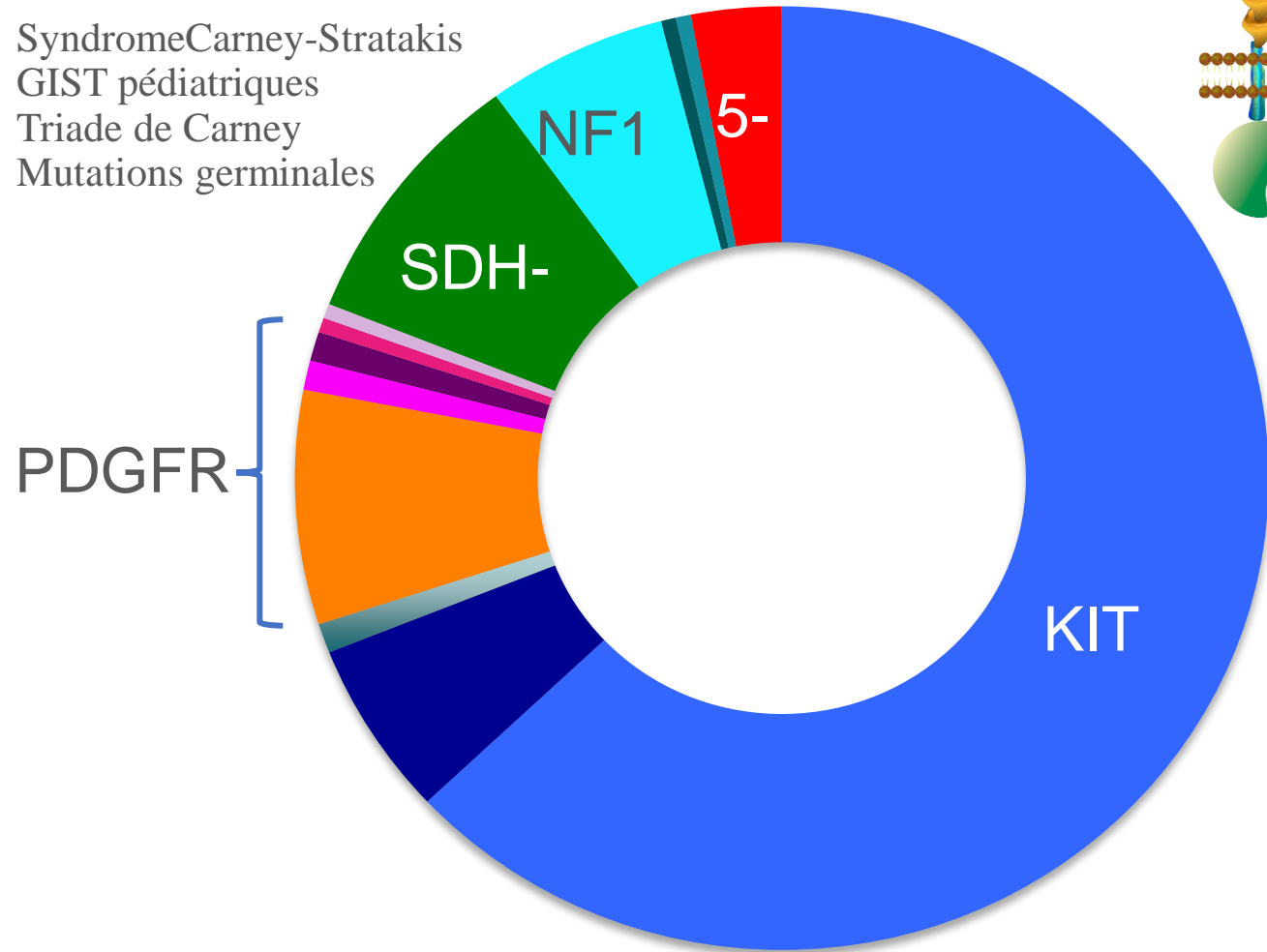
IHC

CKIT (CD117): 95%
DOG1: 87-97%
CD34: 60-70%

KIT: un rôle physiologique dans la différenciation des cellules de Cajal

Classification moléculaire des GIST (NGS)

Syndrôme Carney-Stratakis
 GIST pédiatriques
 Triade de Carney
 Mutations germinales



KIT ex 11 (63%)

KIT ex 9 (6%)

KIT ex 13 (1%)

PDGFRA ex 18 D842V (8%)

PDGFRA ex 12 (1%)

PDGFRA ex 14 (1%)

PDGFRA ex 18 other (0.5%)

PDGFRA ex 12 & 14 (0.5%)

SDH Deficient (9%)

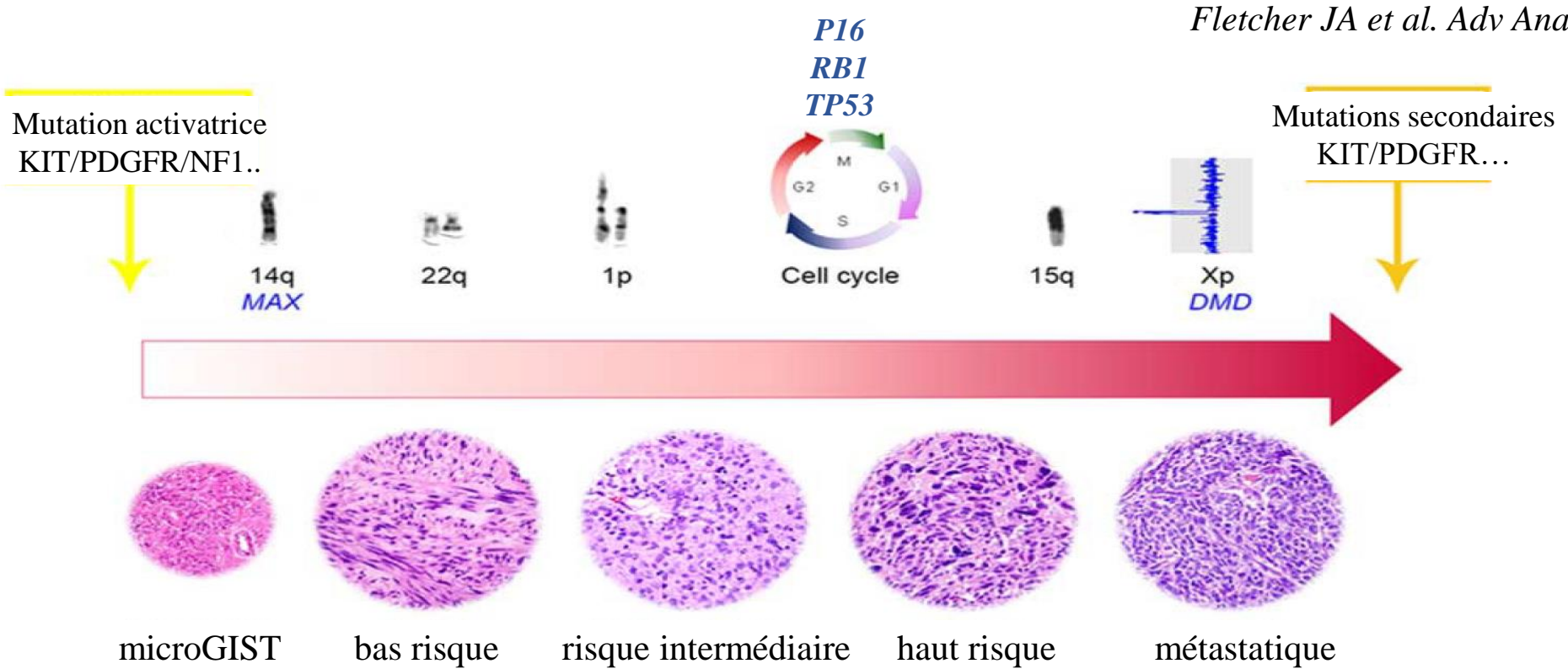
NF1 related (6%)

BRAF (0.5%)

BRAF & NF1 (0.5%)

Quintuple WT (3%)

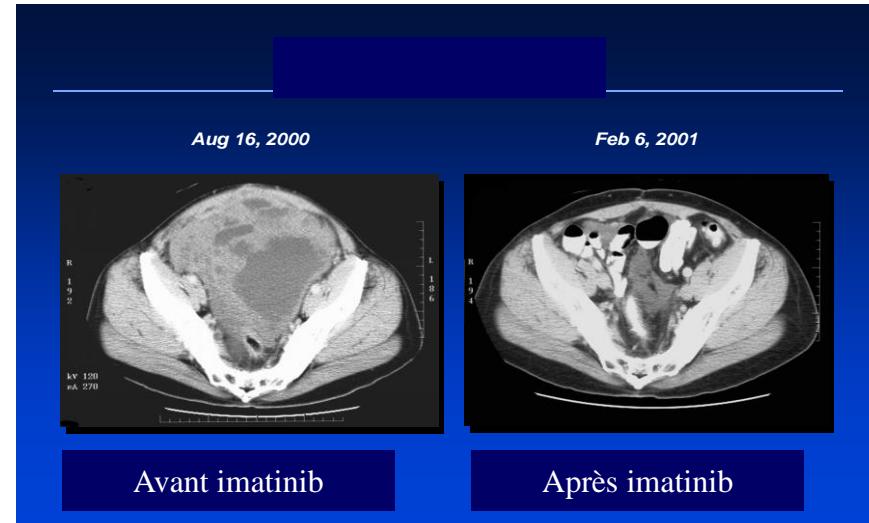
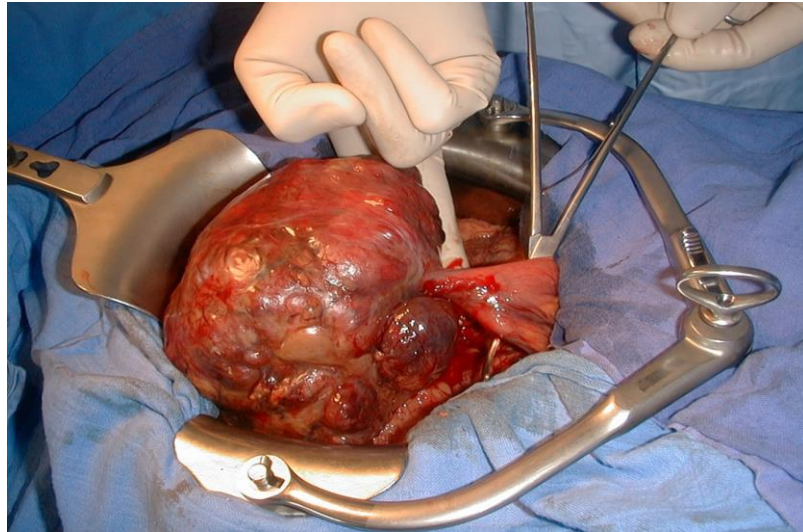
Progression génomique des GIST



Fletcher JA et al. *Adv Anat Pathol* 2017

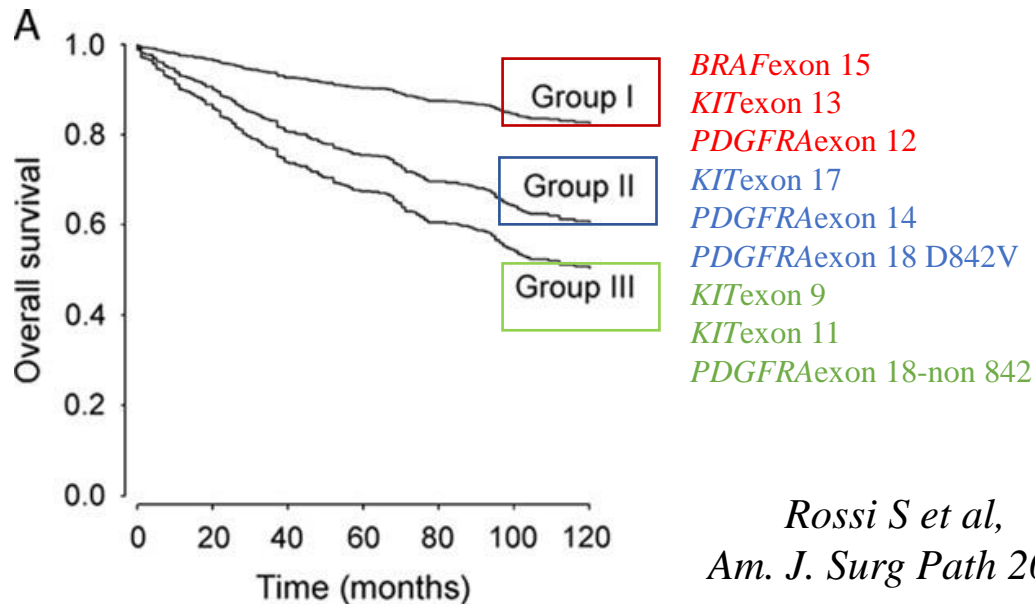
- 35% des patients atteints de K de l'estomac et 25% des séries autopsiques ont un « microGIST »
- MacroGIST: 1 cas pour 10⁵ habitants (18% des sarcomes des tissus mous, *Ducimetière et al, Plos One* 2011)
- Environ 900 nouveaux cas en France/an

GIST: du phénotype au genotype de 2000 à 2023



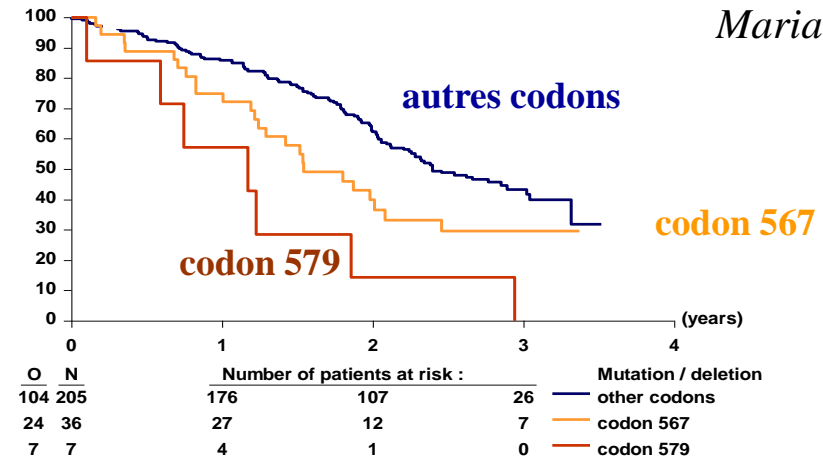
Demetri et al,
NEJM 2002

SSP en fonction du statut mutationnel de KIT



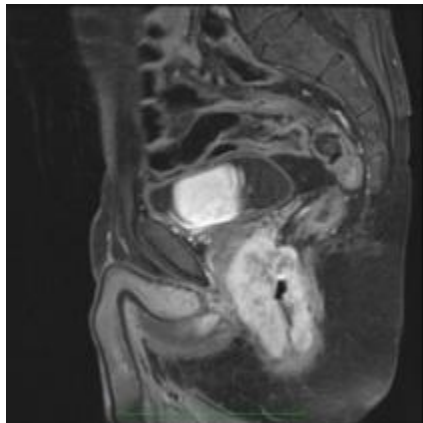
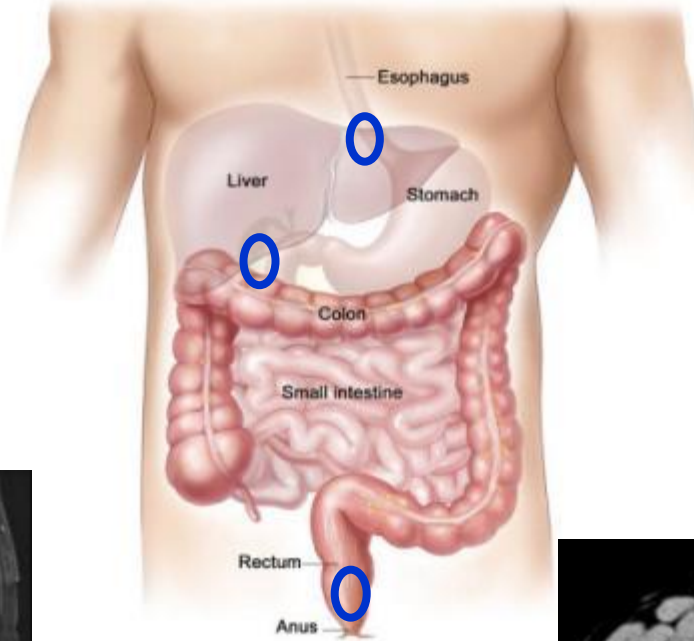
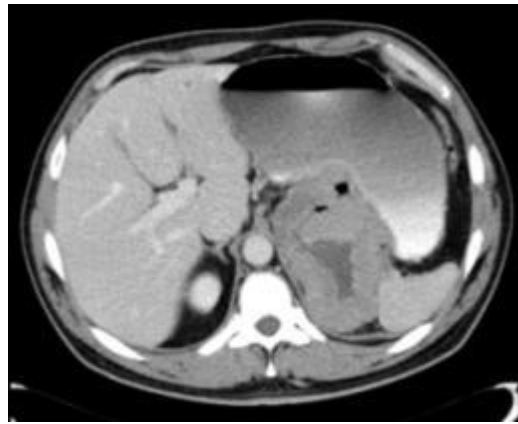
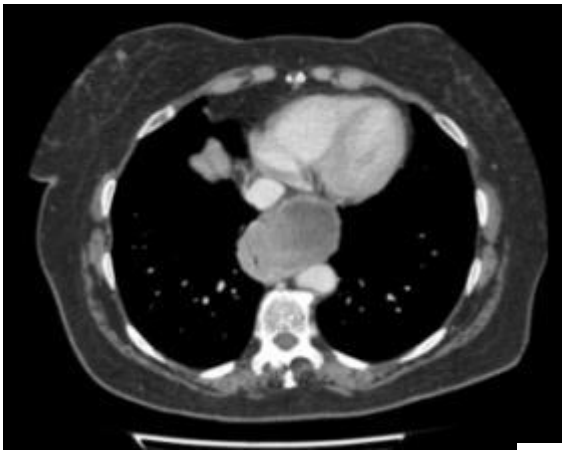
Rossi S et al,
Am. J. Surg Pathol 2015

SSP en fonction des codons de l'exon 11 de KIT



Maria Debiec-Rychter et al,
EJC 2007

Localisation des GIST



Biopsie obligatoire si ≥ 2 cm
Résection si \geq de 2 cm
Surveillance si < 2 cm
Surveillance cas particulier

90% des GISTs sont diagnostiqués au stade localisé

Discussion cas par cas

- Si pas de modification de l'importance du geste chirurgical
 - Chirurgie initiale
 - Discussion imatinib en situation adjuvante
- Si modification potentielle de l'acte chirurgical
 - Imatinib en premier
 - Chirurgie 6-12 mois après
 - Imatinib en situation adjuvante (3 ans au total)



Classifications pronostiques – Risque de rechute

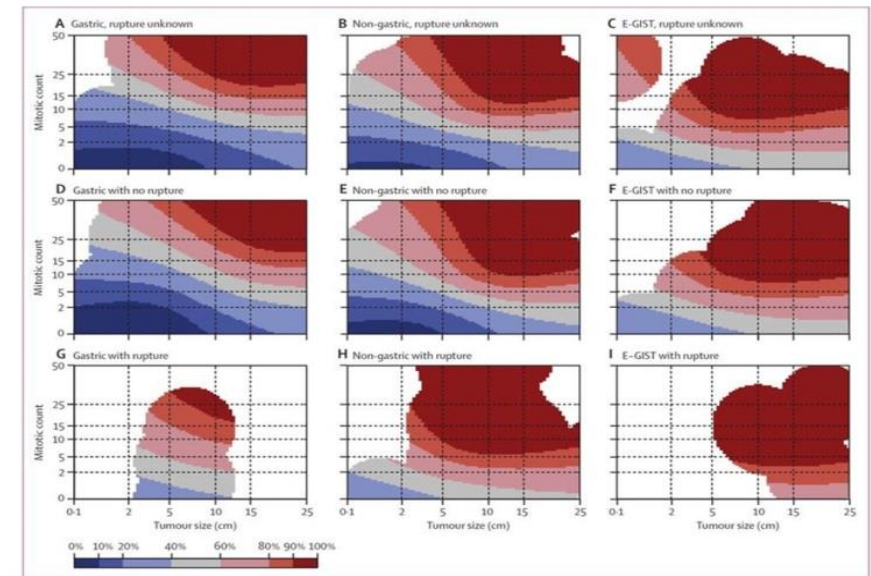
Risque diminué avec la classification « Joensuu » pour les risques intermediaires

Paramètres		% patients avec progression			
Taille	Mitoses	Estomac	Duodénum	Jéjunum / Ileum	Rectum
>2, ≤5 cm	≤5 per 50 HPFs	1.9	8.3	4.3	8.5
>5, ≤10 cm		3.6	34	24	57
>10 cm		12	52	52	52
>2, ≤5 cm	>5 per 50 HPFs	16	50	73	52
>5, ≤10 cm		55	86	85	71
>10 cm		86	86	90	71

Miettinen M, Lasota J. *Sem Diagn Pathol* 2006

Risk of recurrence of gastrointestinal stromal tumour after surgery: an analysis of pooled population-based cohorts

Heikki Joensuu, Aki Vehtari, Jaakko Riihimäki, Toshiro Nishida, Sonja E Steigen, Peter Brabec, Lukas Plank, Bengt Nilsson, Claudia Cirilli, Chiara Braconi, Andrea Bordoni, Magnus K Magnusson, Zdenek Linke, Jozef Sufliarsky, Massimo Federico, Jon G Jonasson, Angelo Paolo Dei Tos, Piotr Rutkowski

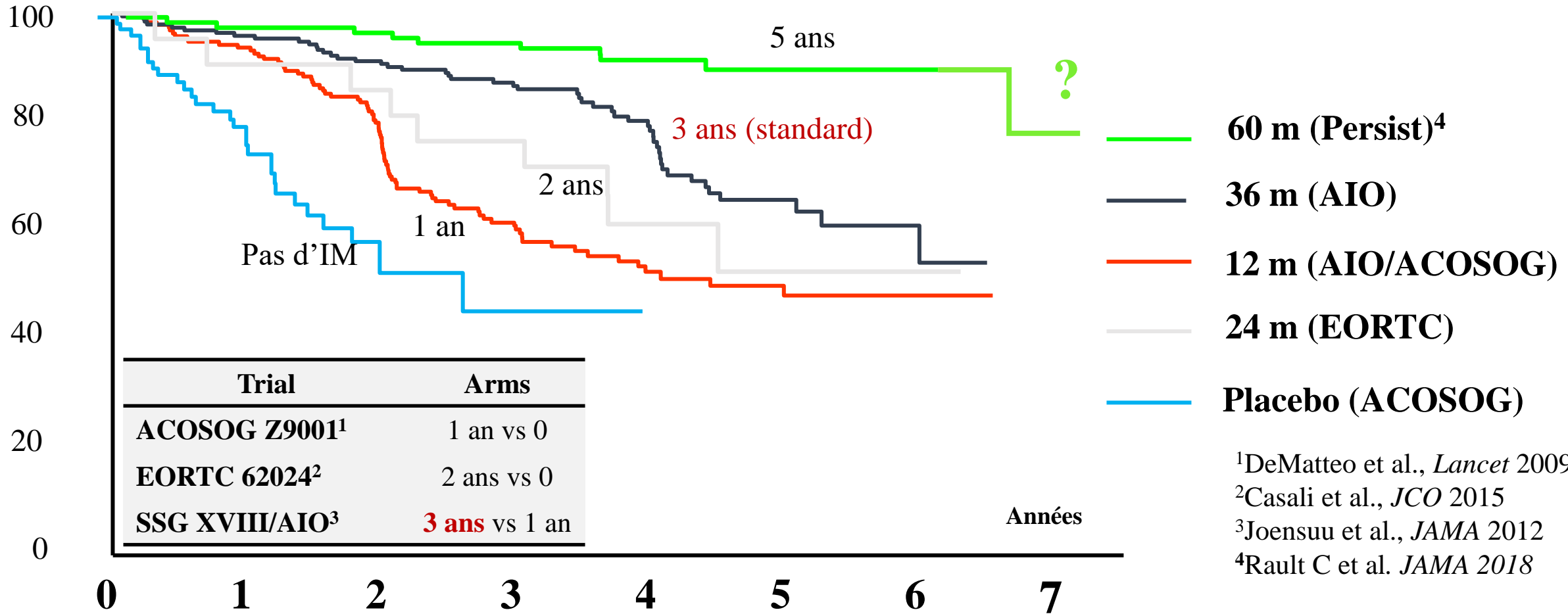


Lancet Oncol 2012;13:265

Joensuu H, et al. *Lancet Oncol* 2012

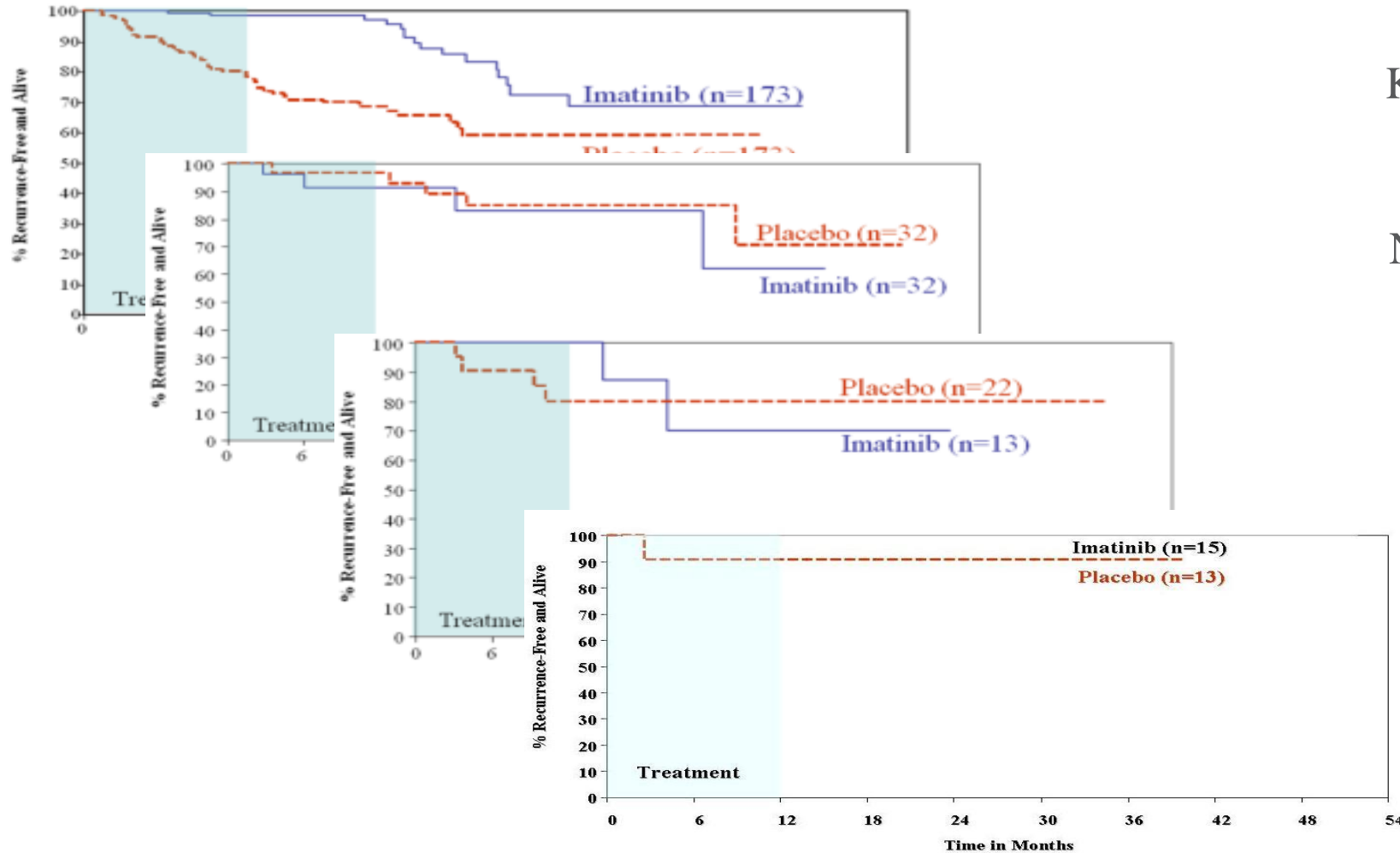
Imatinib en post-opératoire dans les GIST a HR

Durée optimale?



Environ un tiers of patients sont guéris par la chirurgie seule: qui sont-ils?
 Etudes en cours sur la durée (3 vs 5 (GSS), 3 vs 6, GSF)

GIST opérés: rôle des mutations dans la décision thérapeutique



Kit exon 11: **oui**

NF1 et SDH déficient: **non**

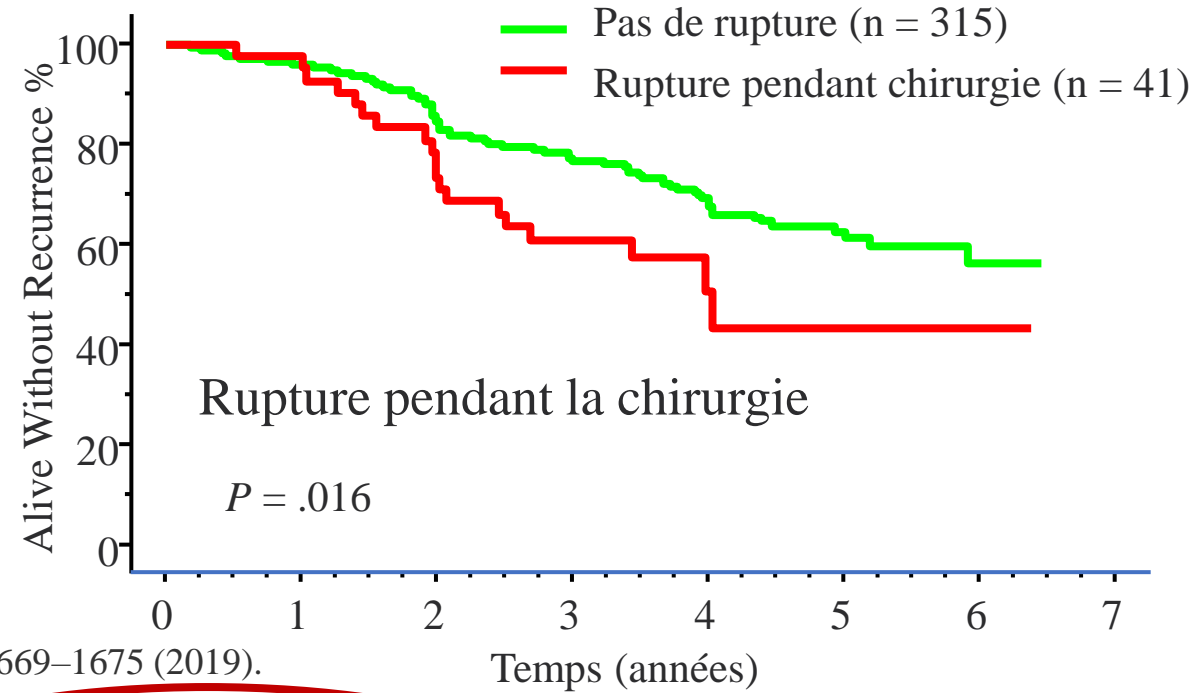
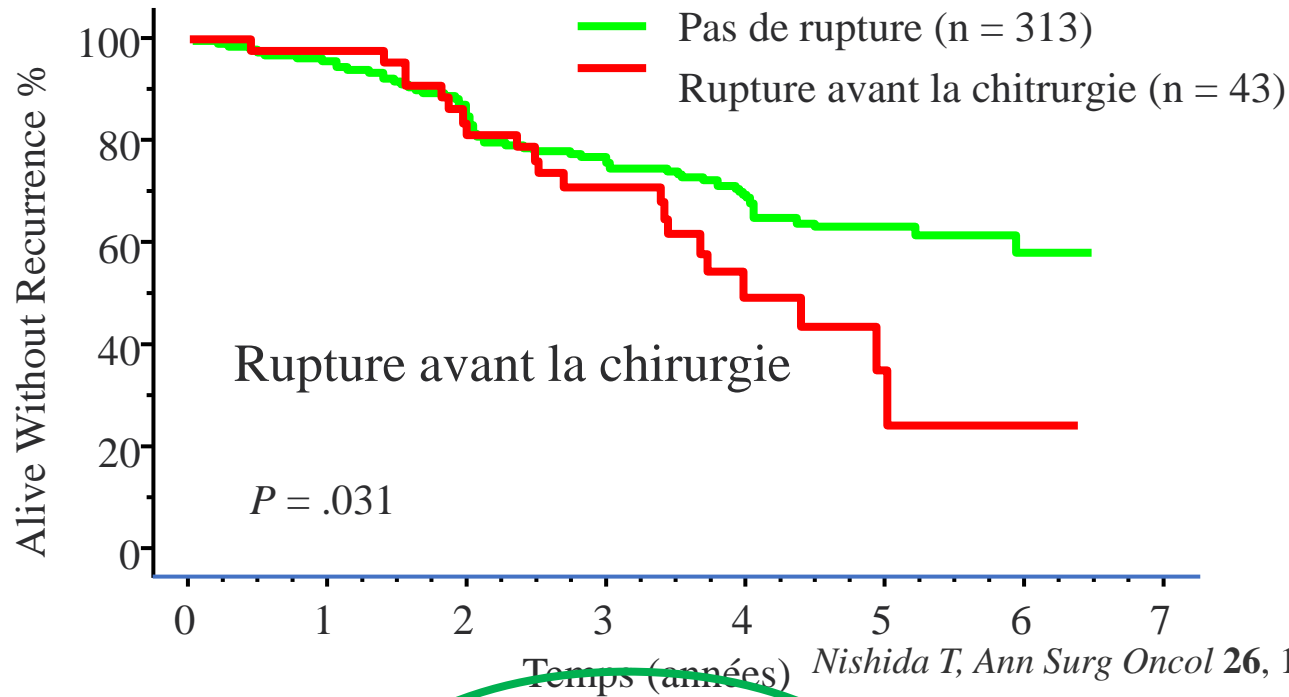
Kit exon 9: **oui**

Mutation PDGFR D842V: **non**

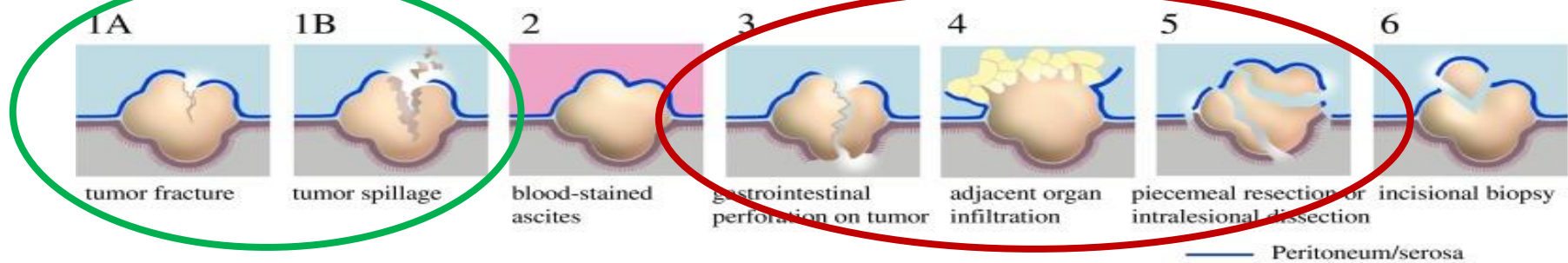
DeMatteo et al., Lancet 2009
Corless, C.L. et al., JCO 2010

La connaissance du statut mutationnel est indispensable dans les GIST localisés

GIST avec rupture tumorale (20%)

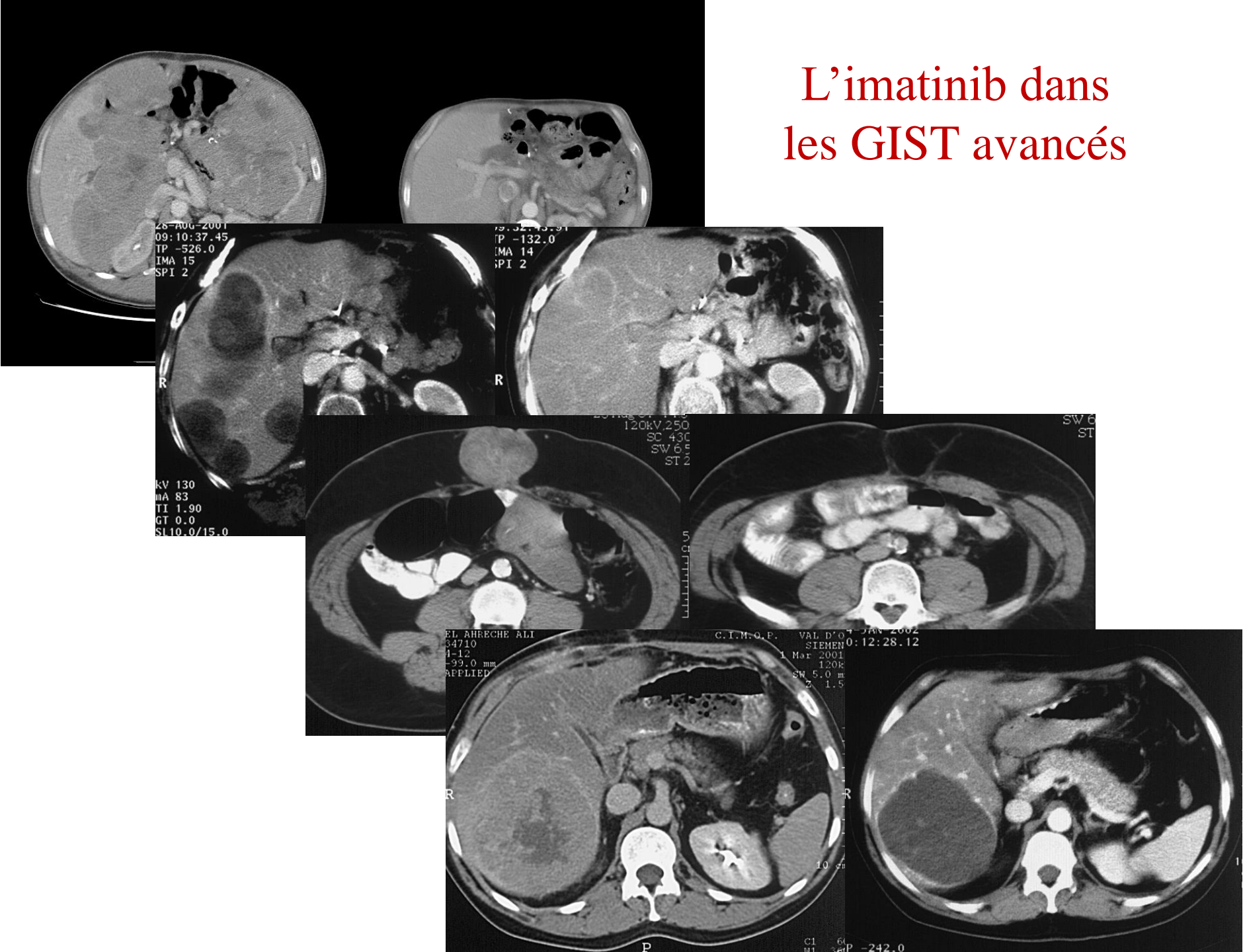


Nishida T, *Ann Surg Oncol* **26**, 1669–1675 (2019).

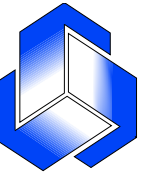


La rupture tumorale est un facteur pronostique hautement défavorable
Ces patients doivent être considérée comme virtuellement métastatiques

L'imatinib dans les GIST avancés



Influence de la réponse sur la survie

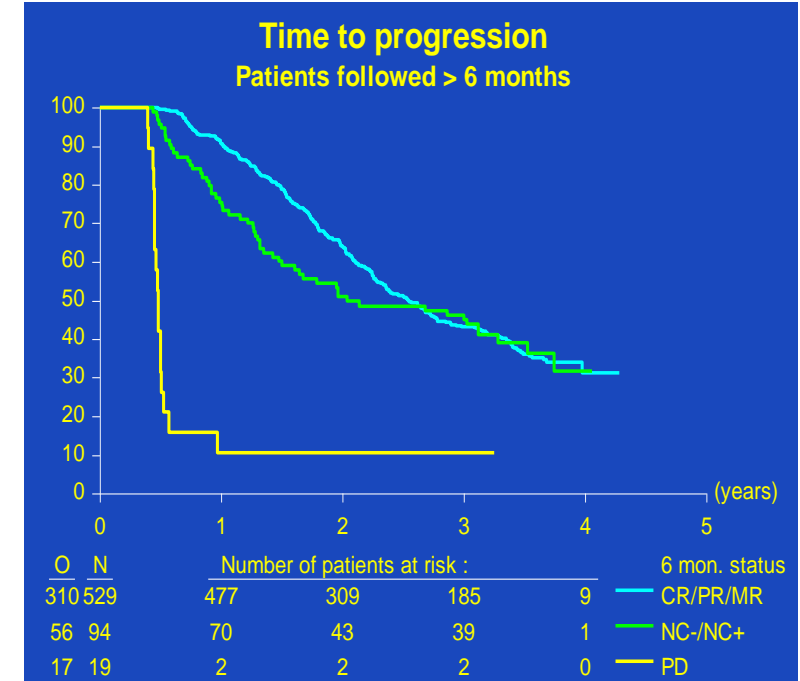
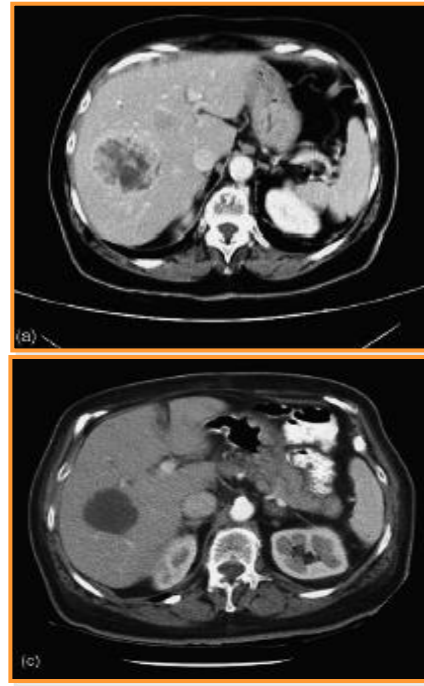
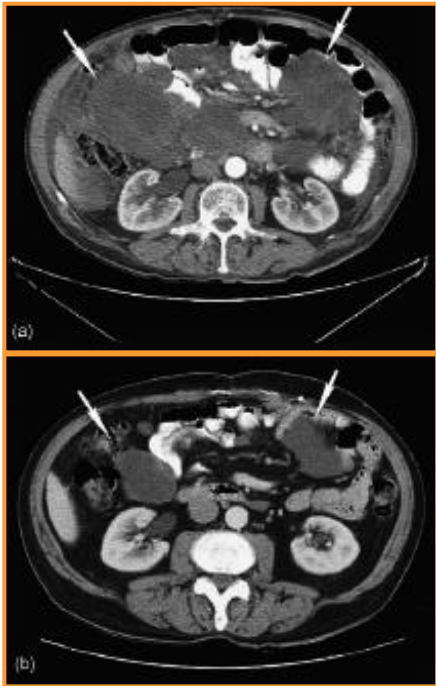


Réponses (RC ou RP)

RM

STA

Survie sans progression

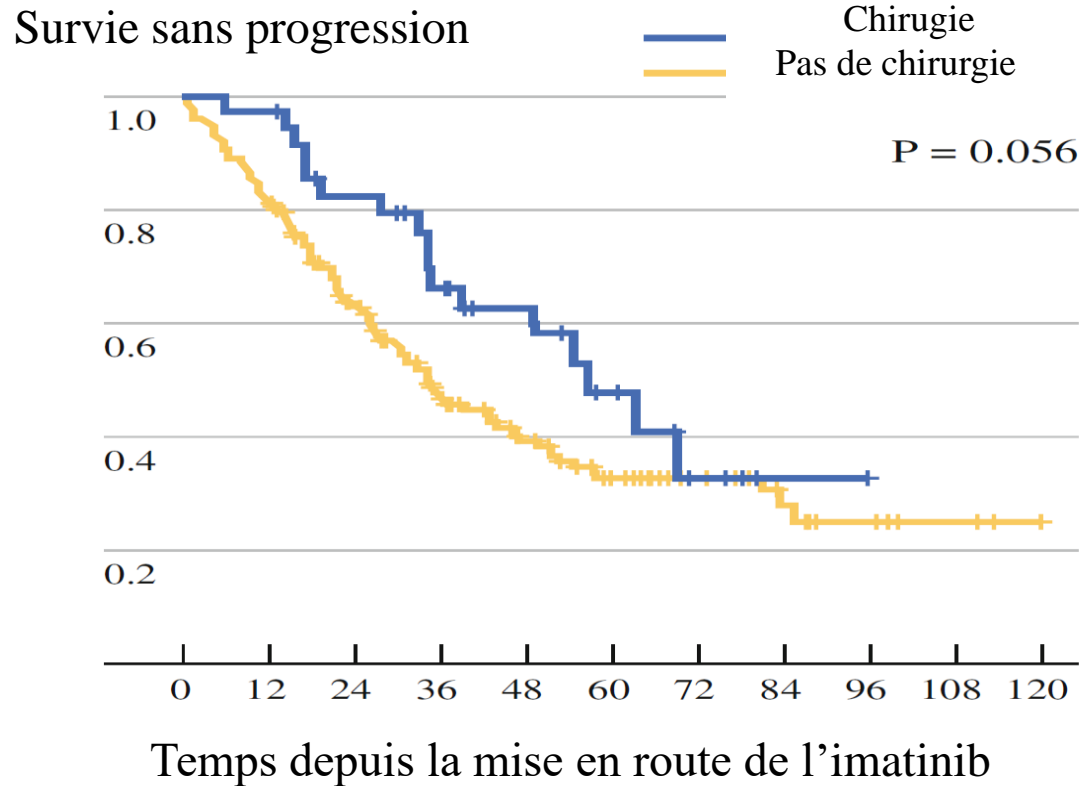


Tout type de réponse radiologique excepté une progression est une réponse!

Critères RECIST de réponse mis à mal dans les GIST!

Bénéfice clinique: 95% des patients

GIST et expertise chirurgicale dans les GIST avancées

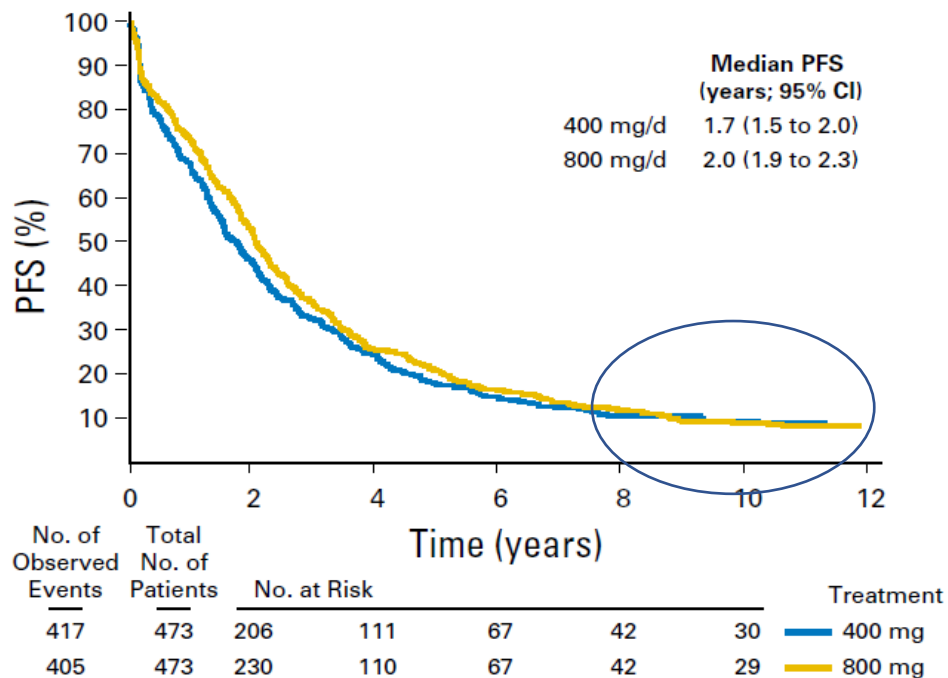


- Etudes randomisées non faisables, question jamais résolue
- A discuter au cas par cas en RCP avec le patient (chirurgie, radiofréquence, cryothérapie, RTE..)

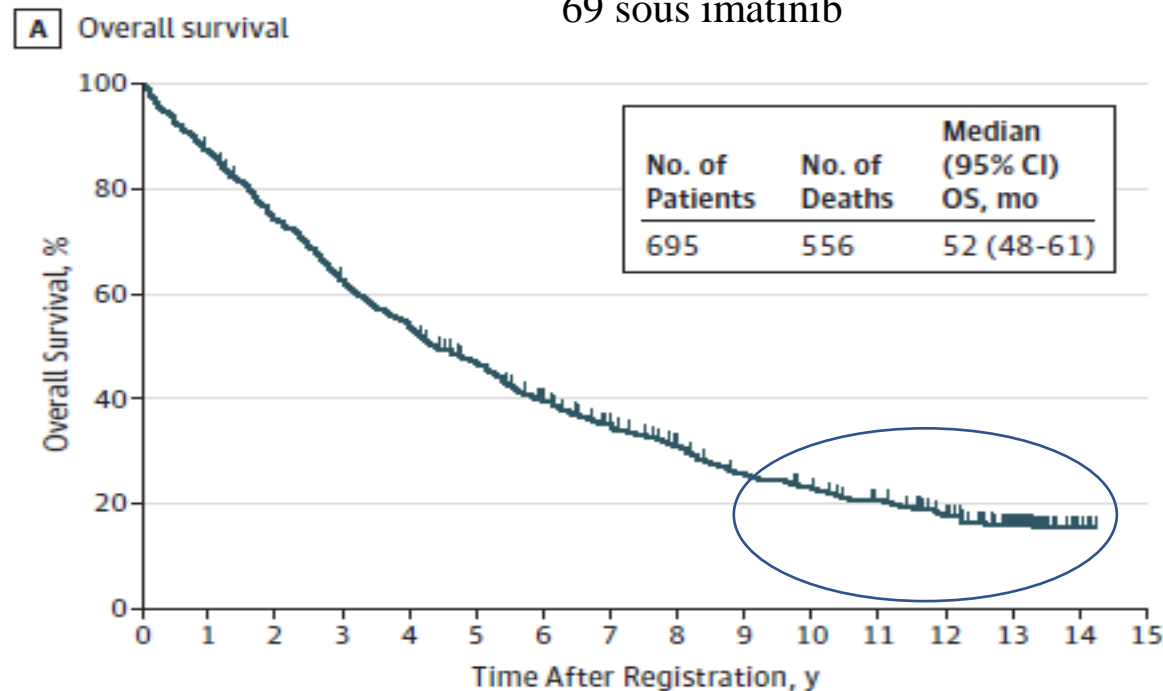
Rubiò-Casadevall J, et al. Ann Surg Oncol. 2015
An HJ, et al. Ann Surg Oncol. 2013

GIST avancés: certains patients guéris?

177 long survivants
95 sous imatinib



142 long survivants
69 sous imatinib



40% des longs survivants ont bénéficié d'un traitement **loco-régional**: chirurgie, thermo-ablation, cryothérapie

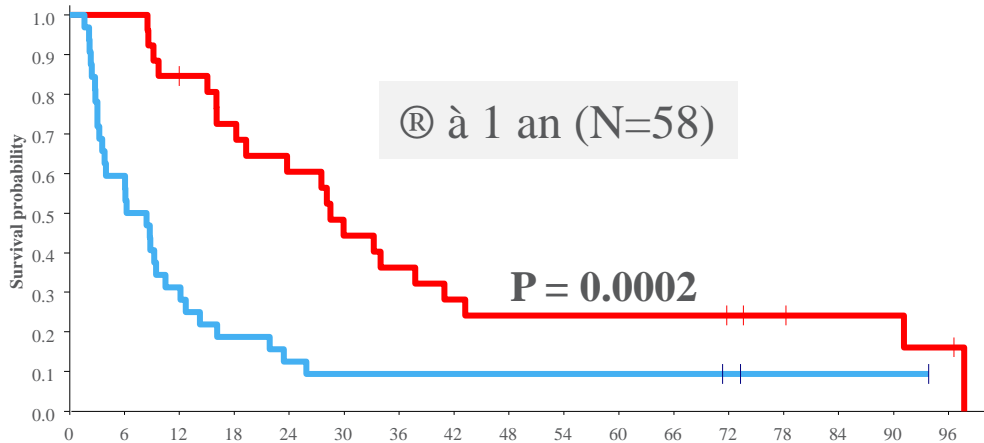
	SWOG S0033	EORTC 62005
SSP à 10 ans	7%	9%
SG à 10 ans	23%	20%

M. Heinrich et al. JAMA Oncol 2017
P. Casali et al. JCO 2017

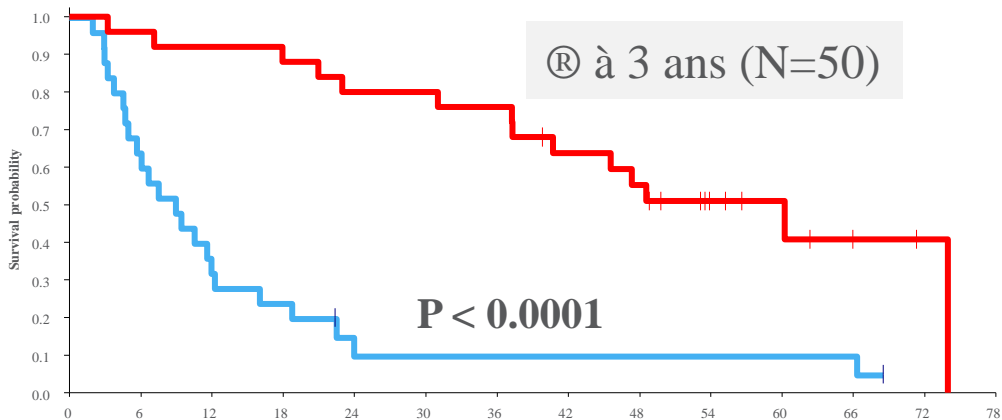
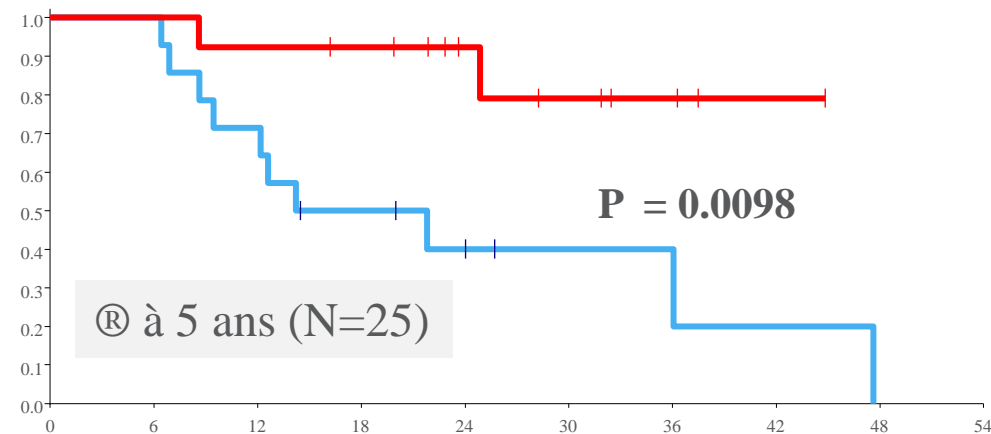


Traitement à vie chez les répondeurs? Long répondeurs possiblement guéris?

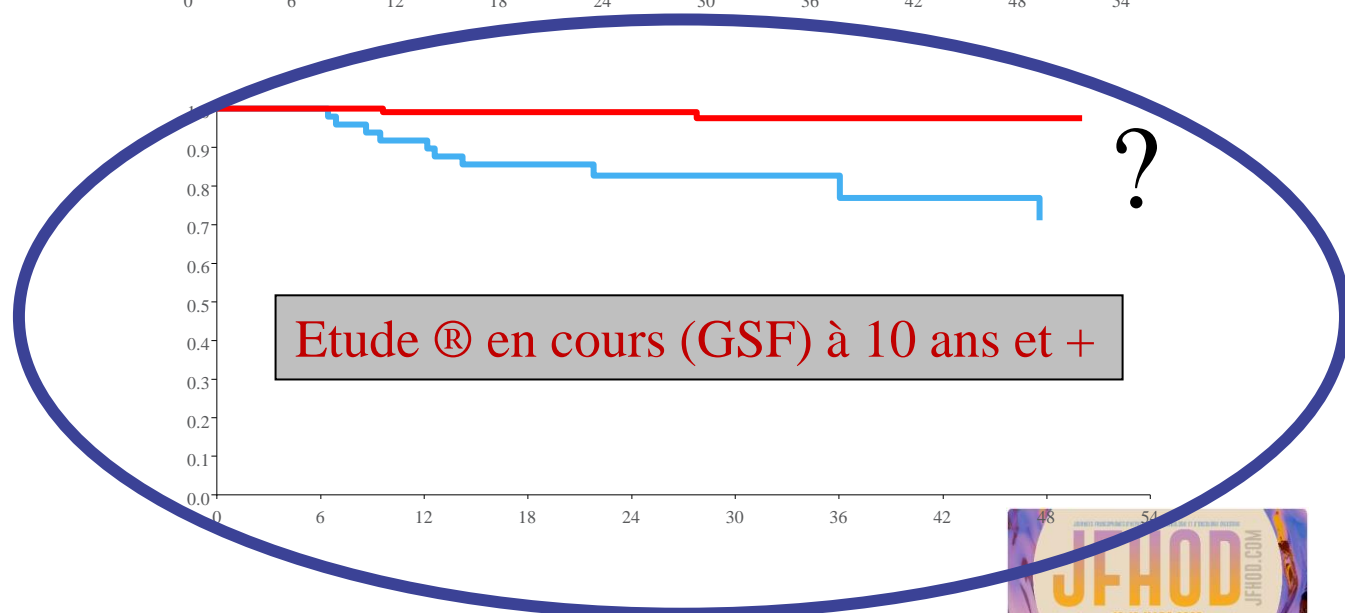
Blay et al. J Clin Oncol. 2007



Patrikidou et al. EJC 2015



Le Cesne et al. Lancet Oncol 2010



GIST métastatique: vie « quasi » normale sous imatinib

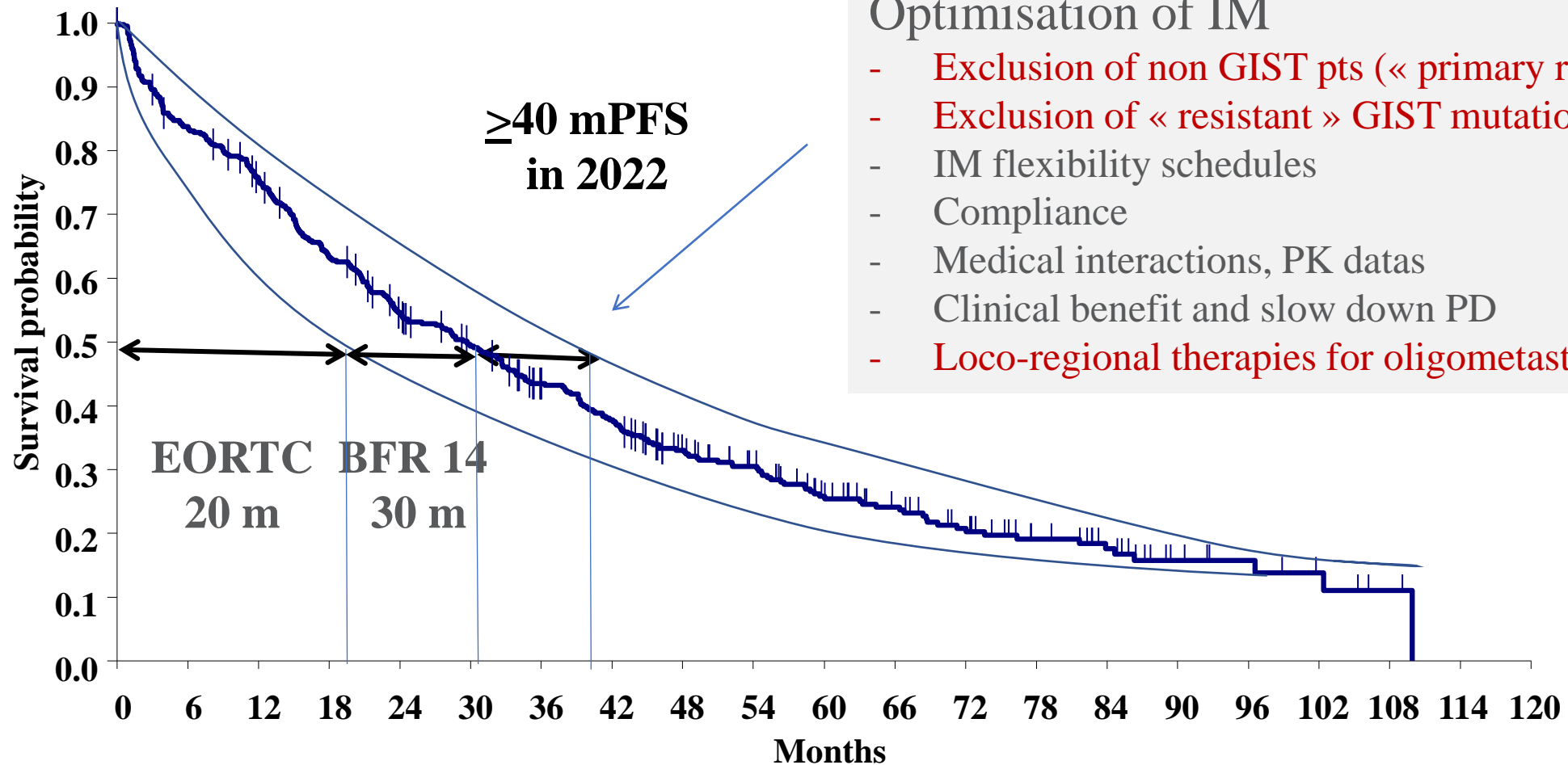


- 10% sont toujours sous imatinib 10 ans après le début du traitement
- 20% des patients ayant un GIST métastatique sont en vie à 10 ans

M. Heinrich et al. JAMA Oncol 2017
P. Casali et al, JCO 2017

La majorité des patients sont dans la vie active
Principaux effets secondaires: asthénie, crampes, oedèmes palpébraux, diarrhées

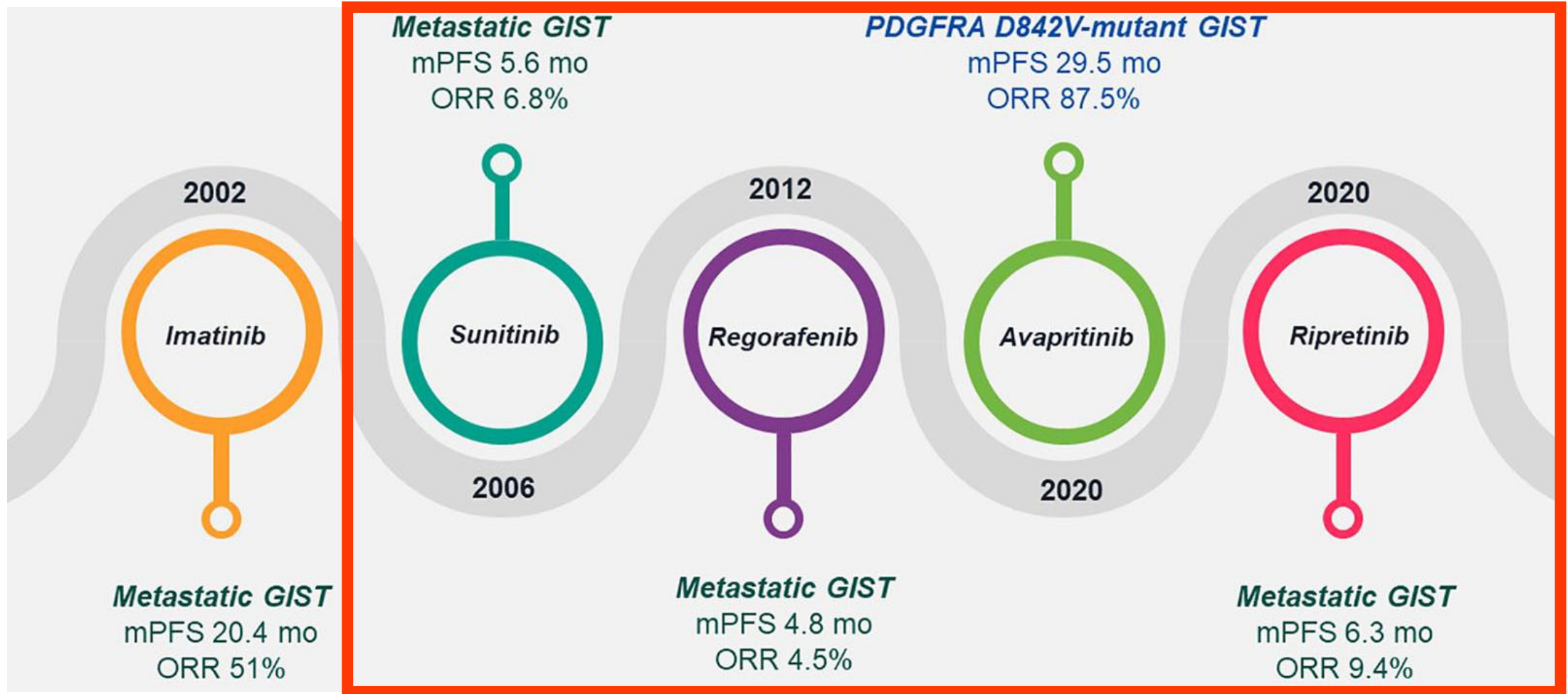
Median PFS of imatinib increases over time



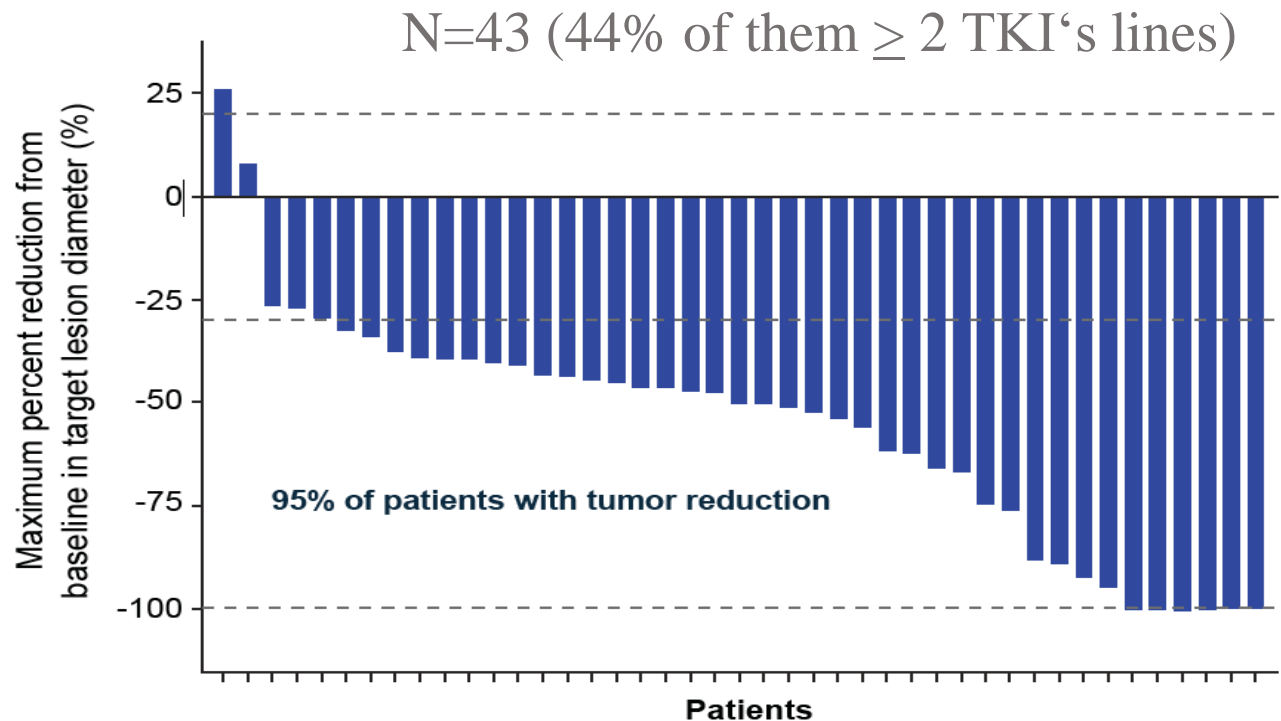
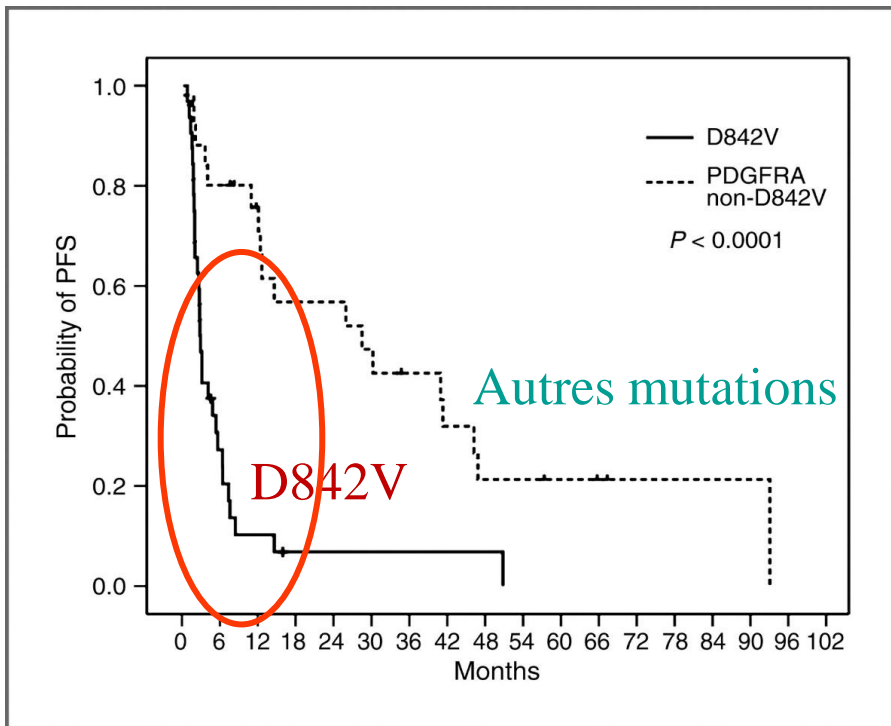
Optimisation of IM

- Exclusion of non GIST pts (« primary resistance »)
- Exclusion of « resistant » GIST mutations
- IM flexibility schedules
- Compliance
- Medical interactions, PK datas
- Clinical benefit and slow down PD
- Loco-regional therapies for oligometastatic patients

Evolution des traitements dans les GIST avancés



TKIs dans les GIST PDGFR D842V exon 18 (et autres)



Résistance de l'IM dans les PDGFR D842V

P.A. Cassier et al. CCR 2012

95% des pts ont une réduction tumorale

Avapritinib: Approbation (FDA) en Janvier 2020 dans les GIST PDGFRA exon 18 incluant D842V
Utilisé aussi en néoadjuvant et 1ère ligne

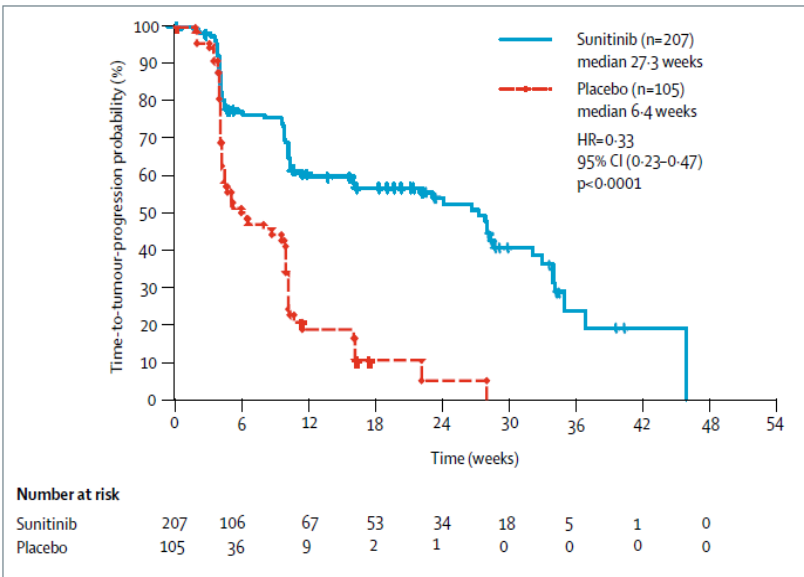
Heinrich et al, CTOS 2019

Etudes randomisées vs placebo dans les GIST avancés résistants à l'IM

Sunitinib

2^{ème} line

Actif dans les mutations de la poche ATP



HR 0.33 mPFS: **5.6 m**

Placebo: 1.47 m

RO: 5.1%

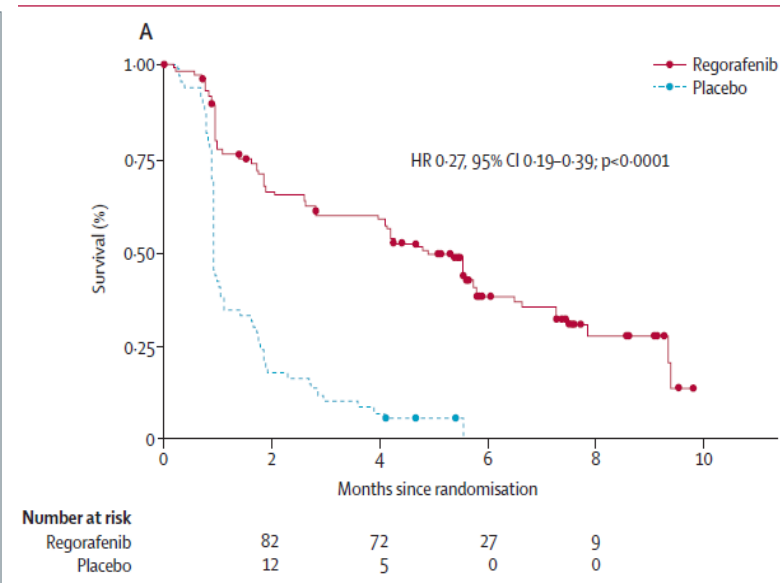
Approbation: 2006

Demetri GD et al. Lancet Oncol 2006

Regorafenib

3^{ème} line

Actif dans les mutations de la boucle d'activation



HR 0.27 mPFS: **4.8 m**

Placebo: 0.9 m

RO: 4.5% (placebo 1.5%)

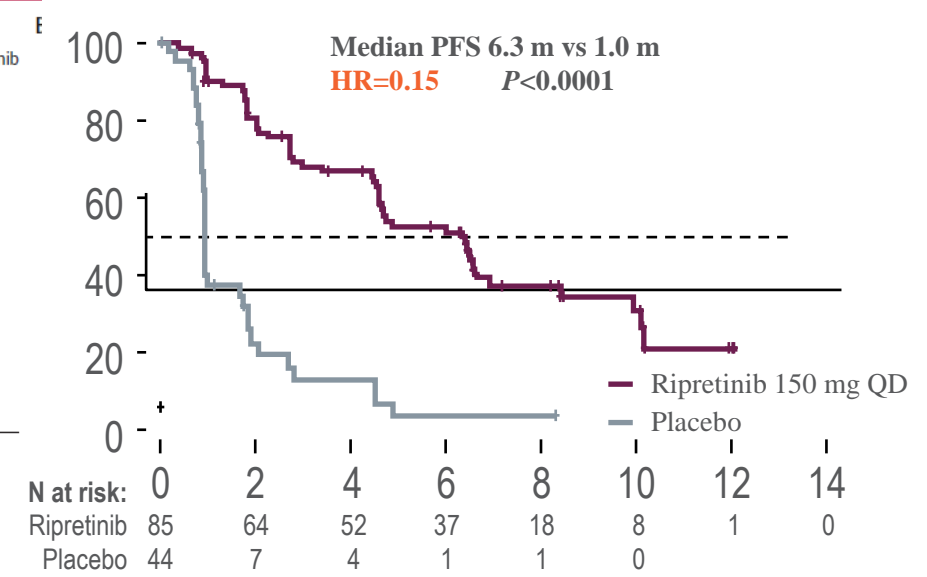
Approbation: 2014

Demetri GD et al. Lancet Oncol 2013

Ripretinib

4^{ème} line

Actif sur toutes les formes de Kit



HR 0.15 mPFS: **6.3 m**

Placebo: 1 m

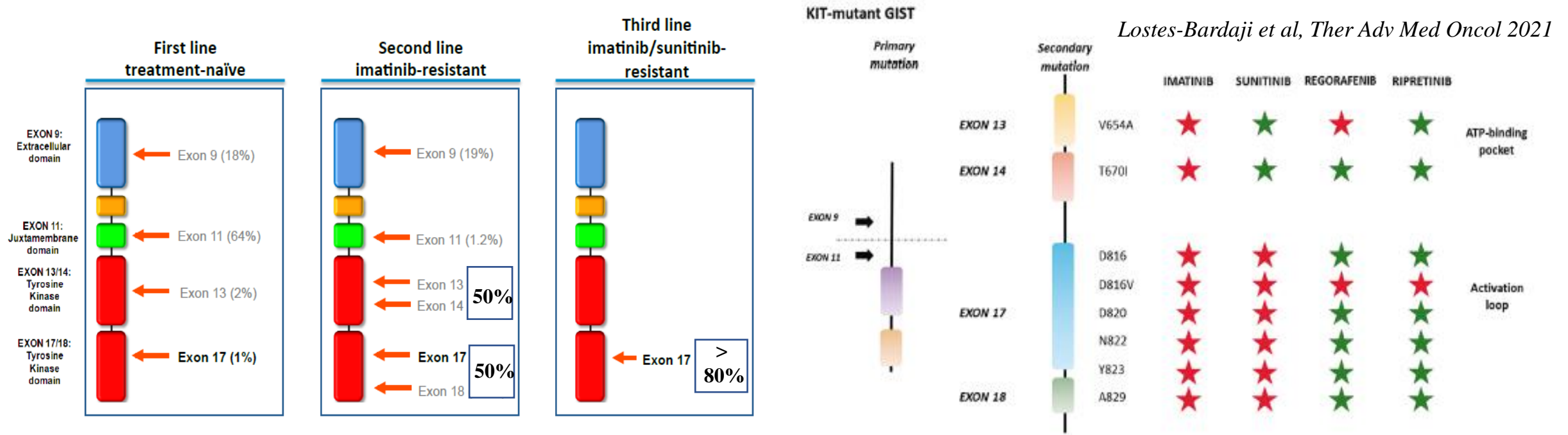
RO: 9.4%

Approbation: 2020

Blay et al. Lancet Oncol 2020



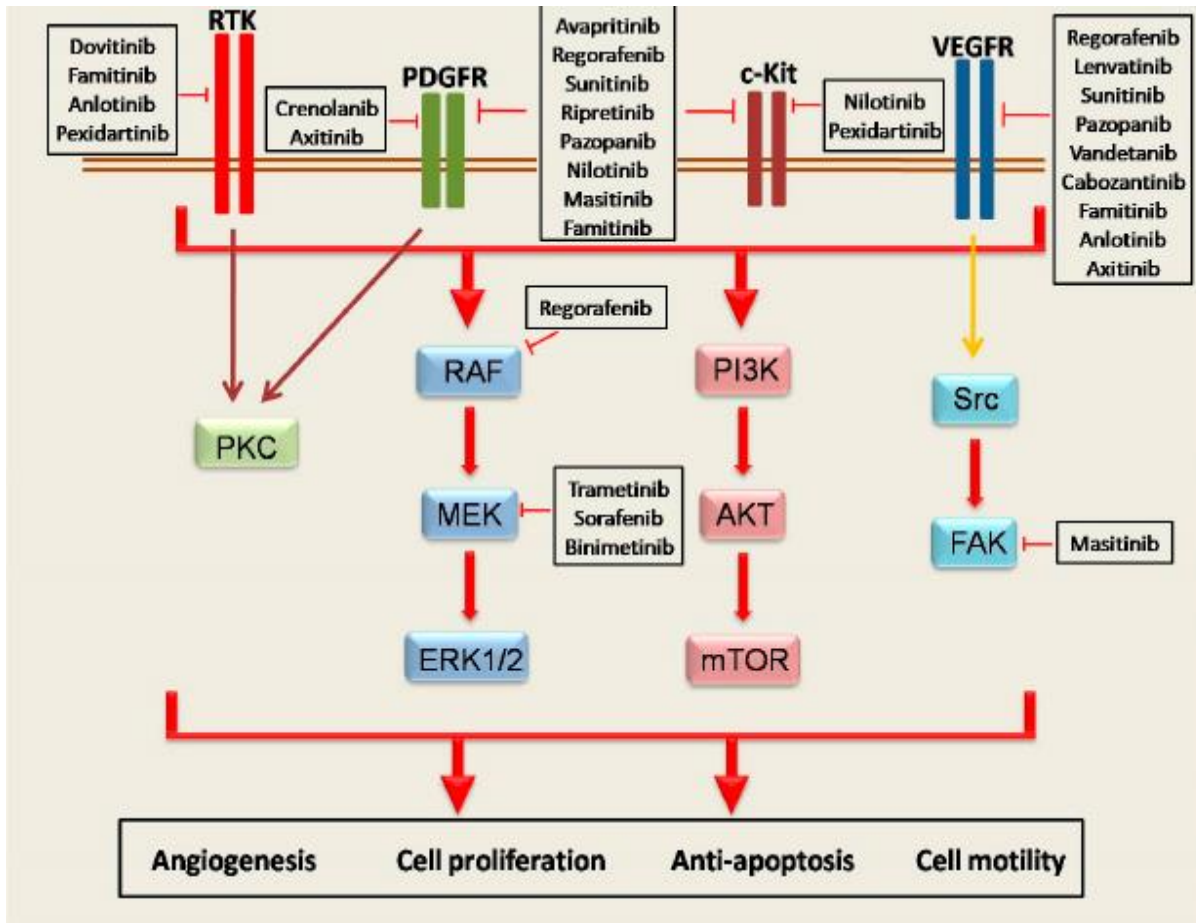
Evolution des résistances secondaires/sensibilité au ITKs dans les GIST avancés



Les types de mutations secondaires varient dans le temps

Future études: randomisation en fonction de la nature de ces mutations (biopsies liquides)

Nouvelles stratégies dans les GIST avancés



Figures adaptées de Vallilas et al. 2021.¹

Rôle des récepteurs et des voies de signalisation dans les GIST

Plus de 300 études cliniques testant plus de than 85 agents différents dont de l'immunothérapie (20% des GIST surexpriment PDL1)²

Immunotherapeutic Agent	Clinical Trials	Active	Completed	Target
Ipilimumab	6	5	1	CTLA-4
Nivolumab	4	4	0	PD-1
Spartalizumab	1	1	0	PD-1
Pembrolizumab	3	2	1	PD-1
PDR001	1	1	0	PD-1
Avelumab	2	2	0	PD-1

Etudes du GSF en cours:

Regomune (NCT03475953): Regorafenib + Avelumab > 3L

AtezoGIST (NCT05152472): Imatinib + Atezolizumab >3L

1. Vallilas C, et al. *IJMS*. 2021;22(2)493; 2. Salem ME, et al. *Mol Cancer Res*. 2018; doi: 10.1158/1541-7786.MCR-17-0735.

POINTS FORTS

- Les GIST sont des tumeurs mésenchymateuses se développant majoritairement dans l'estomac et le grêle, caractérisées par un profil immunohistochimique spécifique cKIT/CD 117+, DOG1 +. Ce sont des tumeurs rares qui doivent être pris en charge dans des centres experts avec RCP dédiée
- Les GIST de taille inférieure à 2 cm peuvent être, en fonction de leur localisation et de leurs caractéristiques histologiques, simplement surveillés.
- La résection complète en monobloc de la tumeur est le seul traitement potentiellement curatif. Le statut mutationnel est hautement recommandé dans la prise en charge des GIST en 2023
- L'estimation du risque de récurrence par la classification de Miettinen permet de poser l'indication d'un traitement adjuvant (standard actuel: 3 ans d'imatinib)
- L'imatinib est le traitement de référence en 1^{ère} ligne de traitement métastatique. L'utilisation du sunitinib est validée en 2^{ème} ligne de traitement, celle du régorafénib en 3^{ème} ligne et celle du ripretinib en 4^{ème} ligne