

Tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST) : du diagnostic au traitement

 **Axel LE CESNE**

 Institut Gustave Roussy, 114 Rue Edouard Vaillant, 94805 Villejuif
 axel.lecesne@gustaveroussy.fr

OBJECTIFS PÉDAGOGIQUES

- Connaître l'épidémiologie et les circonstances diagnostiques
- 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

LIENS D'INTÉRÊT

Pharmamar, Déciphera

MOTS-CLÉS

GIST, Thérapeutique ciblée

ABRÉVIATIONS

Aucune

Introduction – Pathogénèse

Les GIST sont des tumeurs mésoenchymateuses se développant dans la majorité des cas dans l'estomac et le grêle, plus rarement dans le rectum, le côlon, l'œsophage ou le mésentère. Leur incidence est estimée à environ 15 cas/ million d'habitants/ an, l'âge médian au diagnostic est d'environ 60 ans, et le *sex-ratio* est d'environ 1/1. Elles dérivent des cellules de Cajal ou d'un de leur précurseur, et sont typiquement de phénotype CD117/KIT+ et DOG-1+. Elles présentent très fréquemment des mutations activatrices des gènes codant pour les récepteurs tyrosine-kinase KIT ou PDGFRA mais également dans le complexe SDH (GIST syndromiques dites SDH déficients) et plus récemment des mutations sur d'autres voies cellulaires (BRAF, EGFR, NTRK...) ont été mises en évidence. Initialement considérées comme une entité homogène sur le plan nosologique, les GIST constituent en fait un ensemble hétérogène sur le plan de la biologie moléculaire, du comportement clinique et de la réponse au traitement. Les GIST sont généralement sporadiques ce qui n'impose pas de consultation d'oncogénétique en dehors des rares cas associés à des syndromes familiaux.

Biopsies, analyse histologique et moléculaire

L'indication d'une ponction-biopsie (par voie écho-endoscopique, percutanée ou opératoire) doit être discutée au cas par cas. Un tel geste comporte un risque hémorragique et potentiellement de dissémination péritonéale lorsqu'elle est faite par voie percutanée ou cœlioscopique. Elle est recommandée en pré-opératoire de manière générale dans les sarcomes. Si la tumeur est résecable et que le patient est opérable, une ponction biopsie préopératoire doit être discutée en réunion de concertation pluridisciplinaire. Elle est indispensable si le choix du traitement repose sur un diagnostic histologique certain.

La ponction sous écho-endoscopie peut être privilégiée par rapport à la voie percutanée dans les GIST non métastatiques. La biopsie doit être réalisée en centre spécialisé quand le risque de complication est important (GIST kystiques ou hémorragiques).

La biopsie doit être de taille suffisante pour le diagnostic histologique et permettre l'analyse mutationnelle. La double lecture des lames d'anatomo-pathologie en centre expert de référence est recommandée par l'INCa pour tous les sarcomes, dont les GIST (RRePS, réseau de référence en pathologie des

sarcomes). Elle permet de limiter les erreurs diagnostiques et d'améliorer la prise en charge thérapeutique. Elle a en outre l'avantage de favoriser le génotypage des GIST.

La recherche de mutations spécifiques par une technique de biologie moléculaire fait désormais partie de la pratique courante dans la prise en charge des GIST, du fait de son intérêt théranostique. Le génotypage des GIST est recommandé à l'exception des GIST à très bas risque de récurrence.

Le type de mutation a une influence sur le pronostic et l'efficacité du traitement en situation adjuvante et métastatique. Les mutations de *KIT* (environ 75 % des cas) sont variables dans leur localisation et leur nature (délétions, duplications, substitutions...). La mutation siège le plus souvent sur l'exon 11 de *KIT* (environ 65 % des cas). Les autres mutations de *KIT* siègent sur l'exon 9 (moins de 10 % des GIST localisées, 15 % environ des GIST métastatiques) et plus rarement sur d'autres exons. Les mutations de *PDGFRA* (10 % environ des GIST localisées, 3 % environ des GIST métastatiques) siègent le plus souvent sur l'exon 18 et sont le plus souvent une substitution D842V.

Dans 10-15 % des cas environ, on ne retrouve pas de mutation de *KIT* ou de *PDGFRA*. Ces GIST qui étaient regroupées sous le terme Wild-Type (WT) correspondent en fait à un groupe hétérogène, où d'autres anomalies moléculaires sont souvent retrouvées : mutations des gènes *NF1*, *BRAF*, *KRAS*, *NRAS*, mutations ou pertes d'expression de sous-unités de la SDH, fusion du gène *NTRK*. Ces maladies sont différentes sur le plan clinique, moléculaire et pronostique et ne répondent pas forcément aux mêmes traitements de plus en plus personnalisés et adaptés à ces altérations géniques spécifiques.

Traitement chirurgical

Petites GIST (Taille < 2 cm)

Des études (notamment autopsiques) suggèrent une prévalence élevée de GIST gastriques de petite taille (< 10 mm de diamètre) chez l'adulte après 50 ans, dont l'évolutivité n'est pas certaine et qui pourraient même régresser. La mutation de *KIT* est un phénomène précoce, mais d'autres anomalies seraient responsables de l'évolutivité ou non de ces petites GIST. Le risque d'évolution maligne des GIST de l'estomac semble très faible ou nul quand elles mesurent moins de 2 cm. De ce fait, le choix entre surveillance ou résection est licite pour les GIST de l'estomac asymptomatique de moins de 2 cm. L'exérèse endoscopique de ces petites GIST gastriques est une option qui doit être à l'avenir validée dans un essai prospectif. Une surveillance par endoscopie ou mieux par écho-endoscopie par exemple à 6 mois, 18 mois puis tous les 2 ans, à adapter en fonction du contexte, semble raisonnable.

Pour les GIST du rectum ou du grêle de moins de 2 cm de diamètre, la résection est la règle malgré une taille limitée du fait du risque évolutif (index mitotique souvent élevé).

Autres GIST localisées

La résection chirurgicale complète en monobloc de la tumeur est le seul traitement potentiellement curatif. Il est essentiel d'éviter une perforation per-opératoire qui entraîne un risque de récurrence majeur du fait d'une dissémination péritonéale. Il n'existe pas de consensus sur la marge optimale de résection,

qui peut probablement être limitée. Une chirurgie préservant les organes peut être discutée si elle est réalisable avec une marge microscopiquement saine. Le curage ganglionnaire n'est pas systématique, car les métastases ganglionnaires sont rares et le risque de récurrence ganglionnaire limité, sauf dans les formes pédiatriques. En cas de doute, un picking ganglionnaire est recommandé.

Le cas des résections microscopiquement incomplètes (R1) reste l'objet de discussions au cas par cas, car d'une part il n'a pas été démontré qu'une résection R1 était associée à un moins bon pronostic, et d'autre part qu'une reprise chirurgicale, qui n'est pas toujours un geste simple, n'a pas démontré de bénéfice sur la survie globale.

Pour les tumeurs localement avancées, une exérèse large parfois mutilante n'est licite que si elle est complète. Cette attitude agressive est à moduler en fonction des organes concernés et du terrain. L'alternative d'un traitement néo-adjuvant est judicieuse quand la résection semble importante ou incertaine en préopératoire, pour limiter le geste chirurgical initial et augmenter les chances de résection complète. La chirurgie est alors envisagée quand la réponse maximale est observée (généralement après 6 à 12 mois de traitement). Il faut tenir compte du risque de complications sévères liées à la tumeur primitive (hémorragie, perforation, rupture tumorale) sous imatinib, même s'il est limité. Cette approche doit être réservée à des centres experts.

Pour les tumeurs d'emblée métastatique (dans la vaste majorité des cas péritonéales et hépatiques) l'imatinib est le seul traitement de première ligne. La chirurgie n'est pas recommandée initialement au stade métastatique, mais peut être discutée en seconde intention chez les patients répondeurs sous traitement médical (déconseillée dans un contexte de progression). Une telle chirurgie doit être discutée en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) et doit être réalisée par une équipe entraînée. L'imatinib peut être arrêté la veille de la chirurgie et repris dès que le transit le permet.

En cas de découverte per-opératoire d'une maladie métastatique lors de la résection de la tumeur primitive, il n'a pas été démontré de bénéfice d'une chirurgie de cytoréduction initiale des métastases mais la résection du primitif suivi d'un traitement médical est indiquée.

Après exérèse de métastases chez un patient en cours de traitement, la poursuite de l'imatinib est indispensable.

Après résection à visée curative

L'estimation du risque de récurrence est primordiale pour l'indication ou non d'un traitement adjuvant, et pour adapter la surveillance. L'imatinib est en effet le traitement adjuvant standard après résection R0 d'une GIST à haut risque de récurrence et est de moins en moins indiqué en cas de risque intermédiaire (études en cours).

La classification histo-pronostique du risque de récurrence la plus utilisée est fondée sur la taille de la tumeur et l'index mitotique et a été établie en 2002 lors d'un consensus (Miettinen). L'index mitotique est le facteur pronostique de récurrence le plus important (et la perforation si elle survient). Le nombre de mitoses doit être évalué sur 5 mm². D'autres

paramètres topographiques, histologiques, immuno-histochimiques et moléculaires impactent le risque de récurrence. La classification TNM (UICC TNM8) n'est pratiquement jamais utilisée.

Imatinib en situation adjuvante

L'autorisation de mise sur le marché (AMM) a été attribuée à l'imatinib en adjuvant en 2009 avec un intitulé qui ne fait mention ni de risque chiffré de récurrence ni de durée de traitement : « traitement adjuvant des patients adultes présentant un risque significatif de rechute après résection d'une tumeur stromale gastro-intestinale GIST KIT (CD117) positive ; les patients qui présentent un faible ou très faible risque ne doivent pas être traités ».

La durée du traitement adjuvant par imatinib recommandée est de 3 ans dans les GIST à haut risque de récurrence, et d'au moins 3 ans dans les GIST perforés. Il est possible qu'une durée plus longue soit plus efficace (études en cours). L'inclusion des patients dans ces essais doit être favorisée.

En cas de rupture tumorale, en pré ou per-opératoire, le risque de récurrence sous forme de sarcomatose péritonéale est majeur. La durée optimale du traitement adjuvant n'est pas définie chez ces patients virtuellement métastatiques qui pourraient bénéficier d'un traitement jusqu'à progression. Le type de rupture est également à l'étude, certaines ruptures étant moins pourvoyeuses de sarcomatose péritonéale que d'autres (type morcellement de la tumeur en per-opératoire).

La détermination du génotype de la tumeur est recommandée avant la mise en route d'un traitement adjuvant.

Les patients ayant une mutation de l'exon 11 de *KIT* (environ 60 % des patients) sont les plus à même de tirer profit du traitement adjuvant par imatinib. Ceux ayant une mutation de *PDGFRA* de type D842V de l'exon 18 (environ 20 % des GIST de l'estomac), mutation de résistance complète à l'imatinib, ne tirent pas de bénéfice du traitement adjuvant. D'un autre côté, leur risque de récurrence spontané est très faible. Le bénéfice du traitement adjuvant dans les GIST sans mutation de *KIT*/ou *PDGFRA* ou ayant une mutation de l'exon 9 de *KIT* est mal connu. Certains préconisent l'imatinib à 800 mg/j en adjuvant en cas de mutation de l'exon 9 de *KIT* par analogie à la situation métastatique malgré l'absence d'étude spécifique, cette attitude n'est pas partagée par la plupart des experts français et par les résultats de certaines études rétrospectives).

Le traitement adjuvant n'est pas recommandé en cas de GIST liée à une perte d'expression ou une mutation de la SDH (GIST SDH déficiente) ou dans le cadre d'une neurofibromatose (mutation *NF1*).

Il sera important à l'avenir de mieux caractériser le risque de récurrence individuel afin de mieux déterminer les patients qui bénéficient le plus du traitement adjuvant d'une durée prolongée.

Surveillance

L'exposition aux rayonnements ionisants et ses risques à long terme doit être prise en compte, d'autant plus que le patient est jeune et que la GIST a un risque de récurrence bas.

Le scanner spiralé abdomino-pelvien, ou IRM abdominale, est recommandé pour la surveillance des patients opérés tous les 3 à 6 mois pendant 3 ans pour les GIST à haut risque de rechute puis tous les 6 mois pendant 2 ans, puis annuels pendant 5 ans. Dans les GIST à risque intermédiaire de rechute une surveillance tous les 6 mois pendant 5 ans puis annuellement ensuite semble suffisant. Dans les GIST à faible risque de récurrence, une surveillance annuelle est suffisante. On ne recommande pas de surveillance particulière dans les GIST à très faible risque de rechute. L'IRM abdominale est une alternative au scanner (en alternance avec des échographies).

GIST avancées

La première ligne de traitement en 2023 reste l'imatinib (études d'alternances/rotationnelles en cours). La dose standard d'imatinib est de 400 mg/j.

Même en situation tumorale avancée, le génotypage des tumeurs est recommandé : les GIST avec mutation de l'exon 11 de *KIT* sont les plus sensibles à l'imatinib. La posologie de 800 mg/j d'emblée est de moins en moins recommandée en cas de GIST avec une mutation de l'exon 9 compte tenu d'études rétrospectives récentes (aucune étude randomisée menée).

Les GIST WT ont une sensibilité faible à l'imatinib. Des études sont en cours dans ces formes rares de GIST (surtout avec des facteurs anti-angiogéniques). L'imatinib est inactif chez les patients ayant une mutation de l'exon 18 de *PDGFRA* de type D842V. Dans cette situation l'avapritinib (Ayvakit®) vient d'obtenir en 2020 son AMM en première ligne de traitement (y compris en situation néo-adjuvante en cas de GIST gastrique localement avancée).

En situation métastatique, l'imatinib doit être poursuivi jusqu'à progression, intolérance ou refus du patient. Une augmentation de dose de l'imatinib ou un changement d'inhibiteur de tyrosine-kinases doivent être discutés en cas de progression. Un dosage du taux plasmatique résiduel d'imatinib peut être utile, des taux plasmatiques bas d'imatinib étant associés à un temps jusqu'à progression et un bénéfice clinique moindres.

En cas de progression focale, un traitement local (radio-fréquence, cryothérapie, radiothérapie stéréotaxique) associé à la poursuite de l'imatinib (à la même dose ou à dose augmentée en cas de mutation de l'exon 9 ou de sous exposition plasmatique si la tolérance le permet) se discute. En cas de progression multifocale, l'inclusion dans un essai thérapeutique avec une nouvelle molécule, une augmentation des doses d'imatinib à 800 mg (qui se discute surtout en cas de taux plasmatique bas d'imatinib) ou un changement d'inhibiteur de tyrosine-kinase sont indiqués.

Le sunitinib (sutent®) est un inhibiteur oral de tyrosine-kinase agissant sur plusieurs récepteurs tyrosine kinase transmembranaires (*KIT*, *VEGF*, *PDGF*). Le sunitinib est particulièrement actif dans les GIST WT, les GIST ayant une mutation initiale de l'exon 9 de *KIT* et les GIST ayant une mutation initiale de l'exon 11 de *KIT* mais ayant développé une nouvelle mutation dans les exons 13 et 14 de *KIT*. Il s'agit du seul inhibiteur de tyrosine-kinase ayant une AMM (2006) en deuxième ligne. La posologie classique (AMM) est de 50 mg/j 4 semaines

sur 6. Un traitement continu à la dose de 37,5 mg/j a une efficacité similaire dans les GIST avec une tolérance comparable. Pour une meilleure observance, le traitement doit être personnalisé (posologie, schéma intermittent ou continu) selon la tolérance et les caractéristiques des patients.

Le regorafenib (stivarga®) est un inhibiteur oral de tyrosine-kinase, agissant sur plusieurs récepteurs tyrosine kinase transmembranaires (KIT, VEGF, PDGF). Il s'agit du seul inhibiteur de tyrosine-kinase ayant une AMM en troisième ligne. La dose préconisée est de 160 mg/j 3 semaines sur 4. Comme pour tous les ITK, la prévention et la prise en charge des effets secondaires, l'adaptation des doses à la tolérance, et la personnalisation du traitement, sont essentiels pour l'observance.

Le riprétinib (Quinlock®) est aussi un puissant inhibiteur oral de tyrosine-kinase, agissant sur plusieurs récepteurs tyrosine kinase transmembranaires et sur toutes les formes (actives et inactives) du récepteur KIT. Il s'agit du seul inhibiteur de tyrosine-kinase ayant une AMM en 2021 en quatrième ligne. La dose préconisée est de 150 mg/j. Le riprétinib est particulièrement efficace sur certaines mutations impliquées dans les mécanismes de résistance (sur la zone catalytique terminal du récepteur KIT, exon 17-18).

Autres molécules

Le larotrectinib (Vitrakvi®) (non remboursé) est efficace en cas de fusion du gène *NTRK* à rechercher pour les GIST sans mutation *KIT* et *PDGFRA*. De nouvelles autres molécules prometteuses font l'objet d'études en cours notamment après échappement à toutes les lignes thérapeutiques disponibles. Il s'agit principalement d'inhibiteurs multikinases ayant une efficacité sur des mutations de *KIT* classiquement dites secondaires (exon 13-14/17-18) (THE-630, lenvatinib...). Des essais thérapeutiques testant des combinaisons multiples, de l'immunothérapie, des approches locorégionales innovatrices sont également à l'étude.

Conclusion

Grâce à l'imatinib, des progrès considérables ont été accomplis en une vingtaine d'années, que ce soit dans la définition et la classification de ces tumeurs, dans la compréhension de leurs mécanismes moléculaires et dans la prise en charge thérapeutique des patients atteints de cette néoplasie rare. Le traitement des GIST constitue toujours en 2023 le modèle de thérapie ciblée en oncologie. Plus de 90 % des patients traités par imatinib en situation de rechute bénéficient de cette thérapie ciblée en première ligne de traitement et leur médiane de survie est passée de 18 mois avant 2000 à plus de 75 mois en 2023. Cette révolution thérapeutique qui a transformé le devenir des patients métastatiques a conduit à reconsidérer les attitudes médicales et chirurgicales et la durée de la prise en charge de ces patients.

Les avancées successives observées dans les GIST ont ouvert parallèlement des perspectives considérables dans d'autres pathologies tumorales.

Bibliographie

- Casali PG, Blay JY, Abecassis N, *et al.*
- Gastrointestinal stromal tumours: ESMO-EURACAN-GENTURIS Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up.
- Ann Oncol. 2022 Jan;33(1):20-33. doi: 10.1016/j.annonc.2021.09.005. Epub 2021 Sep 21.

5

Les cinq points forts

- Les GIST sont des tumeurs mésoenchymateuses se développant majoritairement dans l'estomac et le grêle, caractérisées par un profil immunohistochimique spécifique cKIT/CD 117+, DOG1 +
- Les GIST de taille inférieure à 2 cm peuvent être, en fonction de leur localisation et de leurs caractéristiques histologiques, simplement surveillées.
- La résection complète en monobloc de la tumeur est le seul traitement potentiellement curatif.
- L'estimation du risque de récurrence par la classification de Miettinen permet de poser l'indication d'un traitement adjuvant.
- L'imatinib est le traitement de référence en situation adjuvante après résection d'une GIST à risque élevé de récurrence et en 1^{re} ligne de traitement métastatique. L'utilisation du sunitinib est validée en 2^e ligne de traitement, celle de régorafénib en 3^e ligne.