

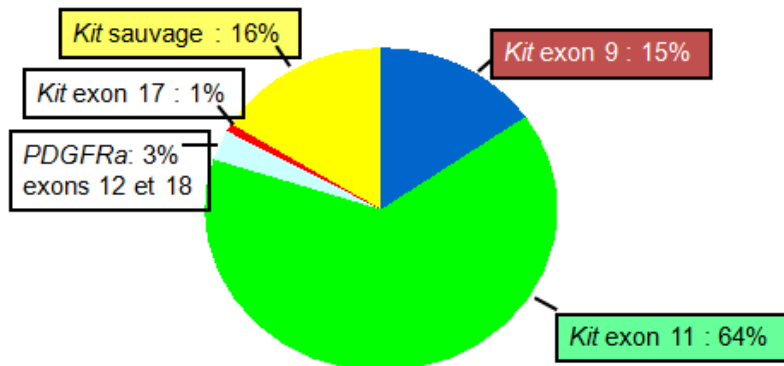
Tumeurs stromales digestives ou gastrointestinal stromal tumors (GIST)

Pr Antoine Adenis

Centre Oscar Lambret et Université Catholique, Lille

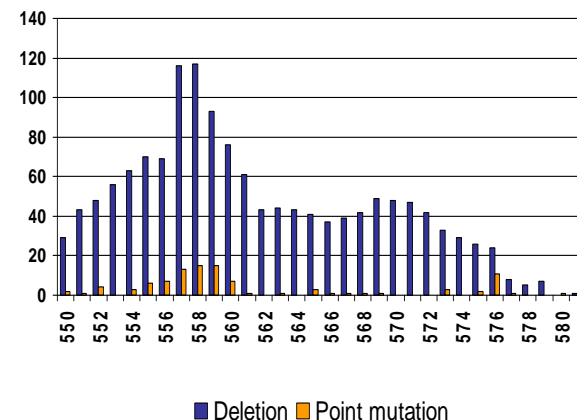
► GastroIntestinal Stromal tumor-GIST

- Sarcome (incidence : 8-10/M hab)
- Développement à partir de la musculouse
- Localisation gastrique, la plus fréquente
- anémie, perfor, saignement, dyspepsie, fortuite
- 95 % des GIST sont cKIT+ et/ou DOG1 + en IHC

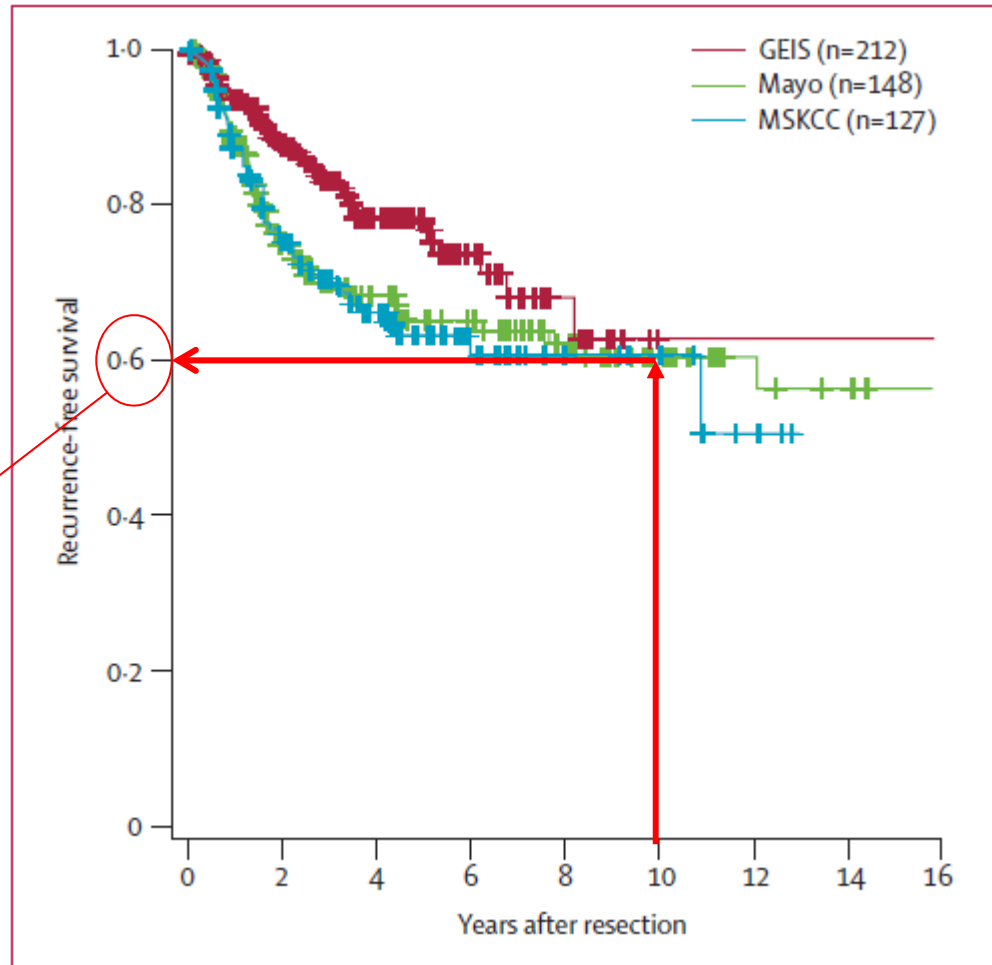


Essai Intergroupe 62005
n=946, 400 mg vs 800 mg
Maladie métastatique

Mutations de l'exon 11



► la chirurgie guérit les GIST localisés

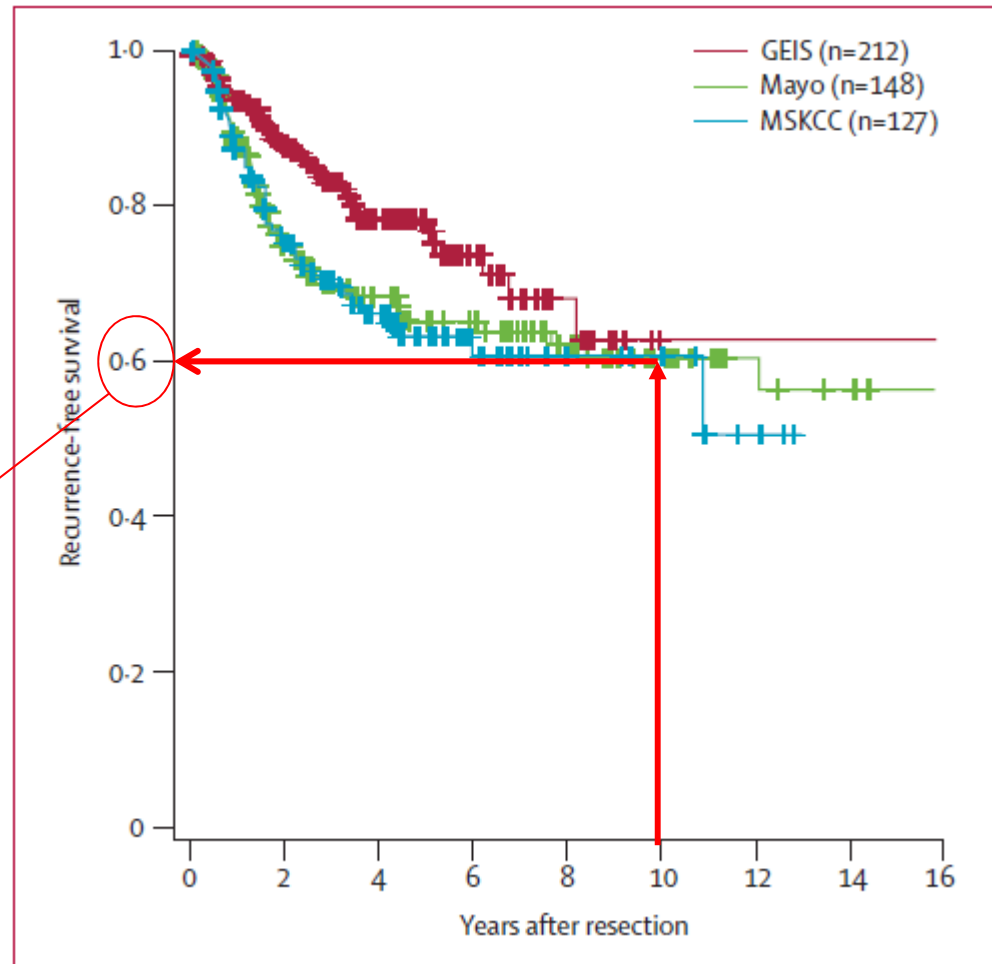


60% des patients
n'ont pas rechuté à 10 ans

Gold, Lancet Oncol 2009

► Il arrive que des patients rechutent !

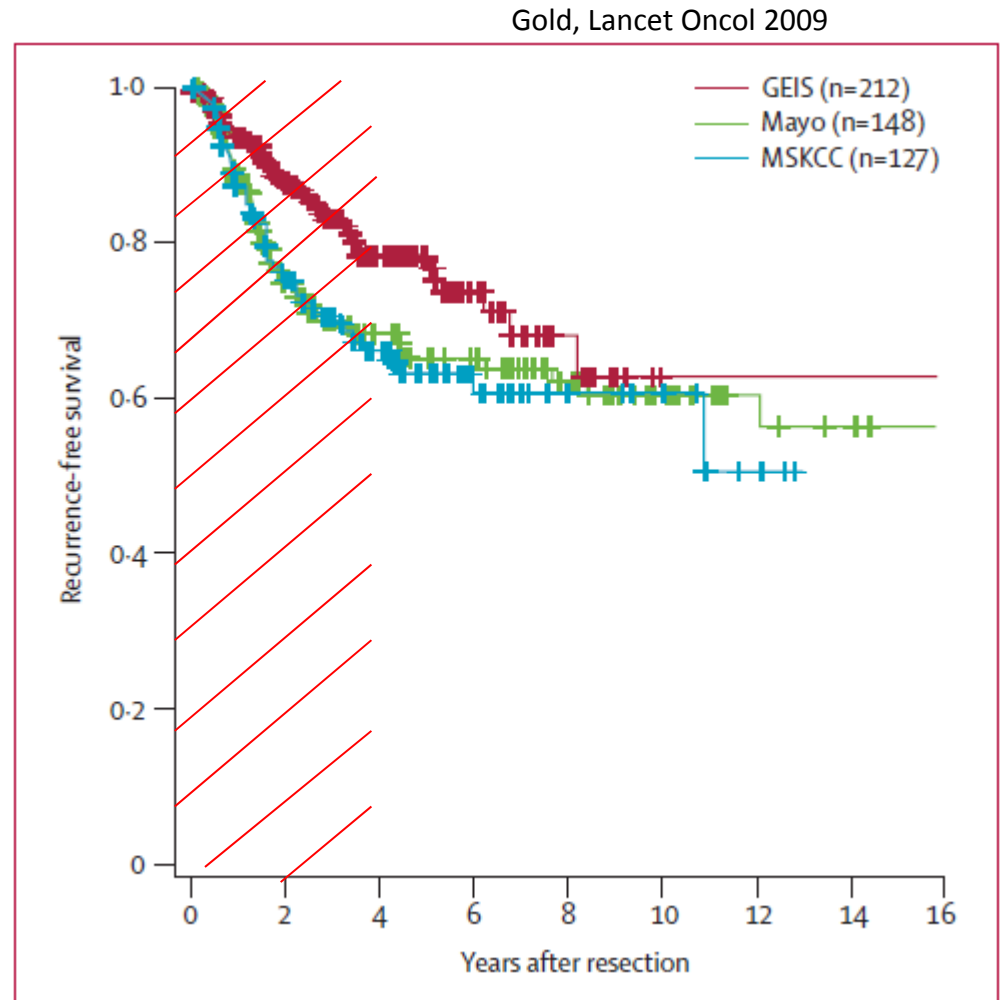
Gold, Lancet Oncol 2009



**40% des patients
ont rechuté à 10 ans !!!**

► certains patients rechutent précocement !

La majorité des patients
qui récidivent...
.....récidivent **AVANT 4 ans !!!**



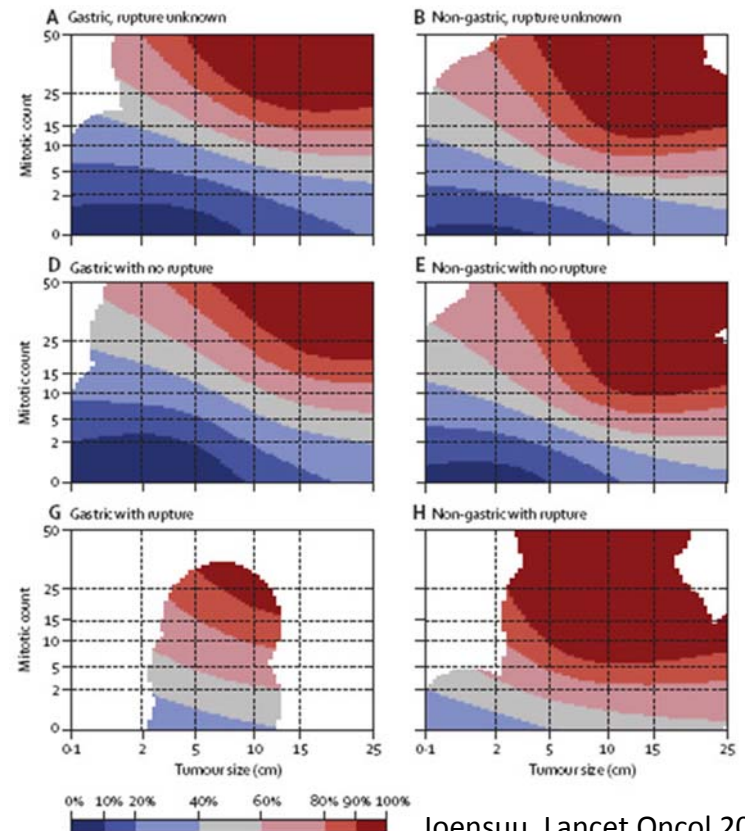
► Qui récidive ?

- La taille tumorale
- Le nombre de mitoses
- Le site tumoral (estomac, grêle, autre..)
- La persistance ou non de tissu tumoral, après chirurgie
- Rupture tumorale (spontanée ou provoquée) ou non
- Le génotype (type de mutation)

► Evolution des classifications pronostiques

- DeMatteo : taille
- Fletcher : taille+IM
- Miettinen : taille+IM+site
- Gold : taille+IM+site
(risque individualisé)
- Joensuu : taille+IM+site+rupture
(en classe et en continu)
- Bientôt ?
taille+IM+site+rupture+génotype

Représentation graphique du risque, avec des variables en partie continues (HeatMap)



Joensuu, Lancet Oncol 2012

► GIST et imatinib adjuvant: To treat or not to treat ?

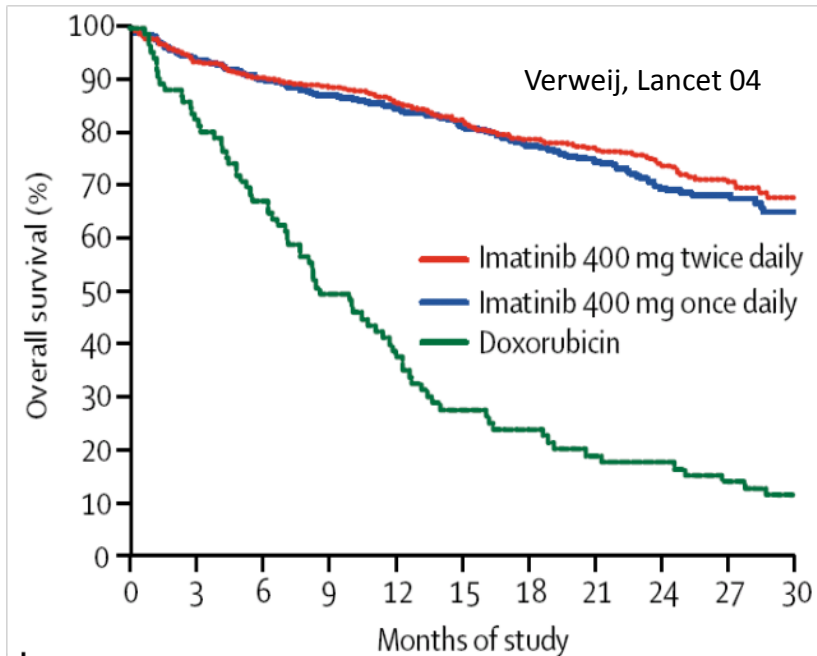
- Haut risque: Imatinib 400 mg, pdt 3 ans
- Risque Intermédiaire:
 - Décision à partager avec le patient
 - si traitement: 3 ans
- Faible risque: pas d'imatinib

ESMO, Ann Oncol 2014

► l'imatinib accroît la survie en situation métastatique

Etude pivotale de l'imatinib

- Imatinib 400 vs 800 mg
- Comparaison historique avec chimio



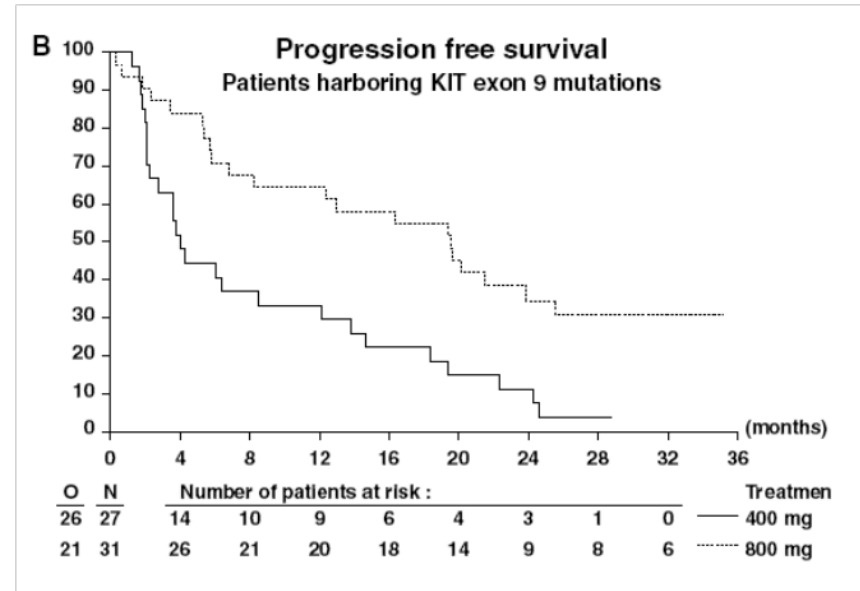
Cohorte BFR14 (Perol, ASCO 12)

- Imatinib 400 mg po/j jusqu'à progression ou intolérance
- **Survie sans rechute: 30 m**
- **Survie globale: 76 m**

► Imatinib chez les *KIT* mutés, exon 9

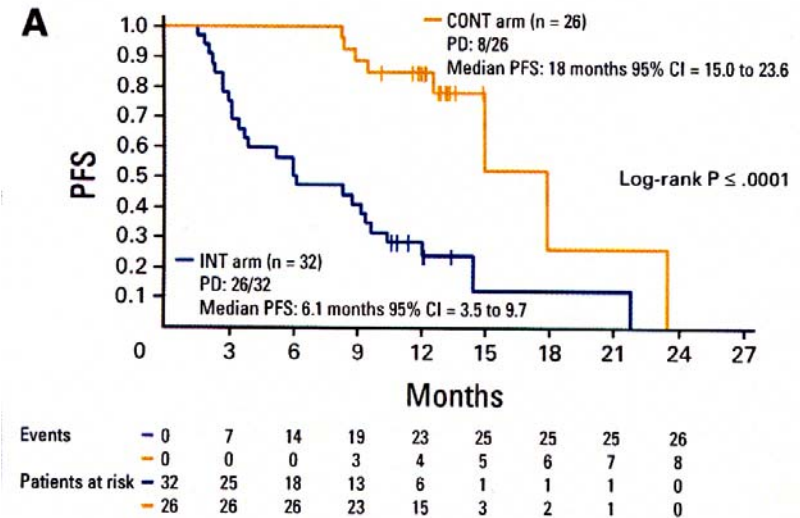
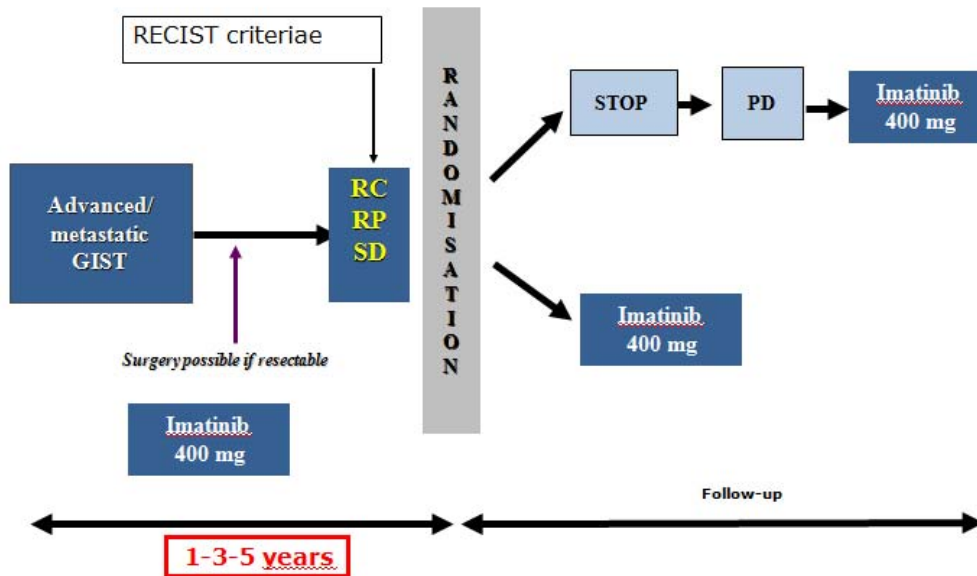
Phase III (IM 400 vs 800 mg), n=923

- Léger bénéfice en matière de SSP à 2 ans de la forte dose d'IM, mais plus de toxicité avec 800 mg.
- 400 mg retenu comme dose standard
- Par contre, **dans le sous-groupe des patients avec *KIT* muté sur l'exon 9, net avantage de la dose de 800 mg, en matière de SSP.**



Debiec, Eur J Cancer 2006

▶ Quelle durée de traitement chez les patients métastatiques et non progressifs ?



Blay, JCO 2007
LeCesne, Lancet Oncol 2010

► Place de la chirurgie des métastases ?

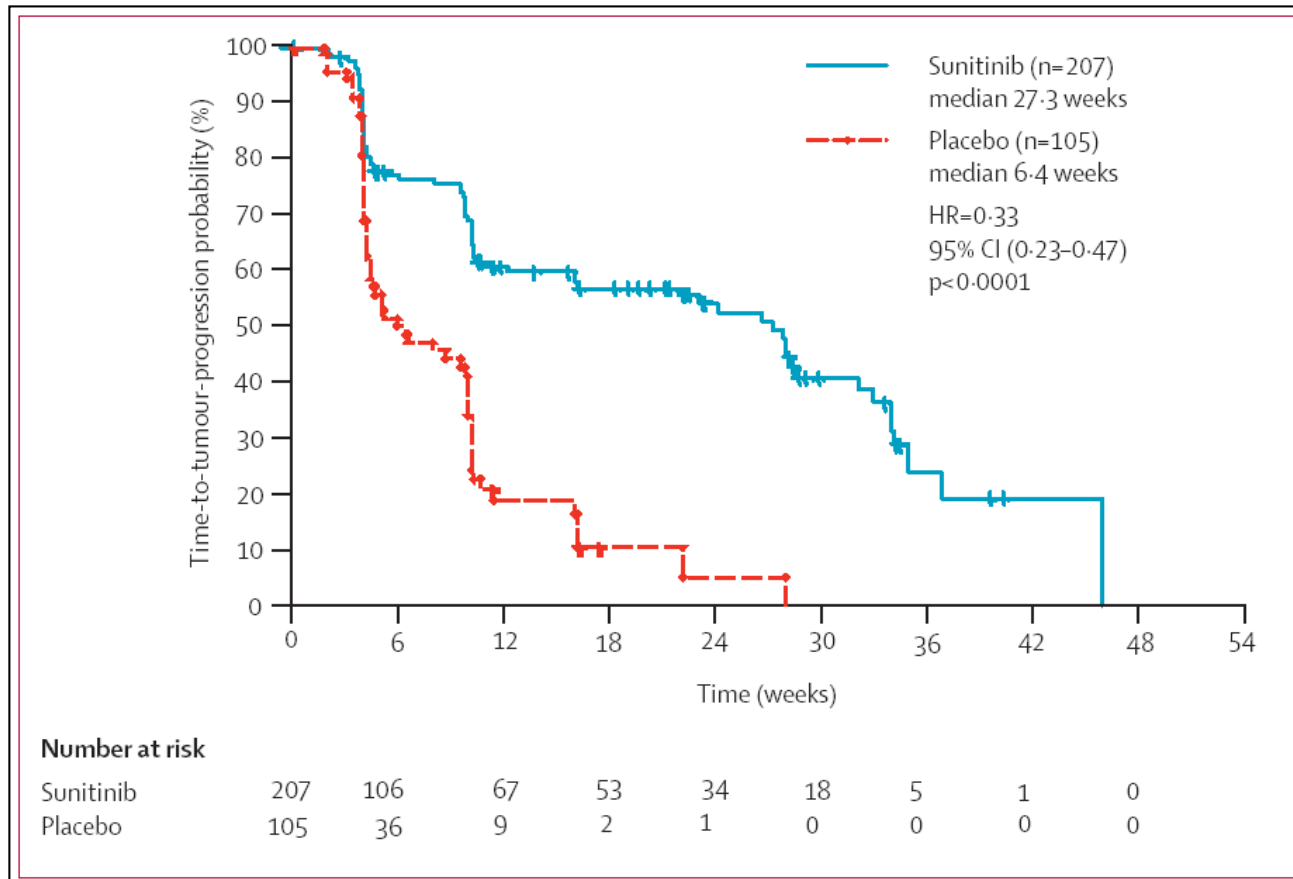
- En cas de complication ou de menace de complication +++
- En cas d'évolution focale au sein d'une maladie diffuse +
- En cas de métastases résécables répondant aux TKI ??
(pas de preuve)

► Que faire en cas d'échec de l'imatinib?

- Devant une suspicion de progression
 - Attention au défaut d'observance
 - Attention aux fausses progressions
- **Résistance primaire:**
 - exceptionnelle
 - KIT exon9, PDGFRa D842V, WT ?
- 50% des patients développent une **résistance secondaire** généralement après 2,5-3 années de traitement
- **5% des patients sont intolérants** à l'imatinib

► Sunitinib vs placebo

- inhibiteur multi-TK (VEGFR-2, PDGFR α , RET, FLT3 et KIT)



Demetri, Lancet 2006

► Et après progression sous sunitinib ?

- Le **regorafenib**, le **pazopanib**, et la réintroduction de l'**imatinib** réduisent le risque de progression de 41 à 73% vs **Pbo**.
- Les médianes de PFS sont faibles

Demetri, Lancet 2013
LeCesne, ASCO 2015
Kang, Lancet Oncol 2013

- les essais thérapeutiques du GSF après échec sous IM et SU:
 - Essai CYCLIGIST (Palbociclib)
 - Essai PEMBROSARC (pembrolizumab)

► la surveillance des formes réséquées

- Imagerie en coupe (pas d'endoscopie)
- Pas de rythmicité optimale (pas de données publiées)
- Rythme à adapter en fonction du risque de rechute, de la cinétique des rechutes, et du site attendu de celles-ci

Follow-up of gastrointestinal stromal tumour (GIST) patients treated with surgery and adjuvant imatinib.

Risk group	During adjuvant imatinib (currently administered for 3 years)	The 2 years that follow discontinuation of adjuvant imatinib ^a	The rest of the follow-up period (up to approximately 10 years from imatinib initiation)
High risk (30% to 100% risk)	Abdominal/pelvic computerised tomography (CT)/ magnetic resonance imaging (MRI) 6 monthly ^b	Abdominal/pelvic CT/MRI at 3–4 month intervals	Abdominal/pelvic CT at 6–12 month intervals

^a Patients who discontinue adjuvant imatinib early due to intolerance are followed up as other patients who discontinue adjuvant imatinib.

^b Patients with a high tumour mitotic count may require more frequent imaging while being treated with adjuvant imatinib (see text).

MERCI à tous !