

La Société Algérienne de Formation et de Recherche en Oncologie (SAFRO)

5^{ème} Cours d'Oncologie Médicale (COM5)

Alger du 14 au 18 novembre 2021

Hôtel AZ Zeralda



الجمعية الجزائرية للتكوين والبحث في علم الأورام
Société Algérienne de Formation
et de Recherche en Oncologie

Les GIST

Tumeurs Stromales Gastro-Intestinales

H.A.DIB

Service d'oncologie médicale
Centre de Lutte Contre le Cancer Sétif

Alger 15 novembre 2021

Objectifs pédagogiques

- ↪ Reconnaître une tumeur stromale.
- ↪ La démarche diagnostique.
- ↪ Les caractéristiques de ces tumeurs.
- ↪ La stratégie thérapeutique

Généralités

- ❑ Tumeurs rares .
- ❑ Leur incidence est estimée à environ 15 cas/million d'habitants/an,
- ❑ l'âge médian au diagnostic est d'environ 60 ans.
- ❑ le sex-ratio est d'environ 1/1.
- ❑ Les GIST sont des tumeurs mésenchymateuses se développant dans la majorité des cas dans l'estomac et le grêle, plus rarement le rectum, le côlon, l'œsophage ou le méésentère.
- ❑ Toute GIST est potentiellement maligne.
- ❑ Tumeurs chimiorésistantes.
- ❑ Intérêt d'une prise en charge pluridisciplinaires.

Historique

- **1941**, Golden et Stout découvrent un ensemble de tumeurs mésoenchymateuses du tube digestif identifiées à tort comme des tumeurs provenant des cellules musculaires lisses (leiomyoblastomes, les léiomyomes et les léiomyosarcomes).
- **1983**, découverte que ces tumeurs ont une structure et une immunohistochimie différentes de la différenciation des cellules musculaires lisses, les 1ers à introduire le terme de « tumeurs stromales ».
- **1998**, découverte que les GIST sont développées au dépend des cellules de Cajal. et la présence d'une protéine KIT (récepteur tyrosine kinase) et la possibilité de mutations.
- **2001** : Efficacité spectaculaire de l' imatinib (inhibiteur de tyrosine kinases : KIT, PDGFRA,...)

Mazur MT et al, Am J Surg Pathol 1983

Kindblom et al, Am J Surg Pathol 1998

Hirota S et al, Science 1998

Demetri G.D et al. —N. Engl. J. Med., 2002

Origine des GIST

- Elles dérivent des cellules de Cajal ou d'un de leur précurseur, et sont typiquement de phénotype CD117/KIT+ (95%) et DOG-1+ (95%). Elles présentent très fréquemment des mutations activatrices des gènes codant pour les récepteurs tyrosine-kinase KIT ou PDGFRA. 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

Epidémiologie

Incidence 10 à 20 cas/million/an

Localisation



US Armed Forces Institute of Pathology Am J Surg Pathol

• **estomac** 60 %

Gastrointestinal Stromal Tumors of the Stomach
A Clinicopathologic, Immunohistochemical, and Molecular Genetic Study of 1765 Cases With Long-term Follow-up

Markku Miettinen, MD, Leslie H. Sobin, MD,† and Jerzy Lasota, MD**

• **intestin grêle** 25%

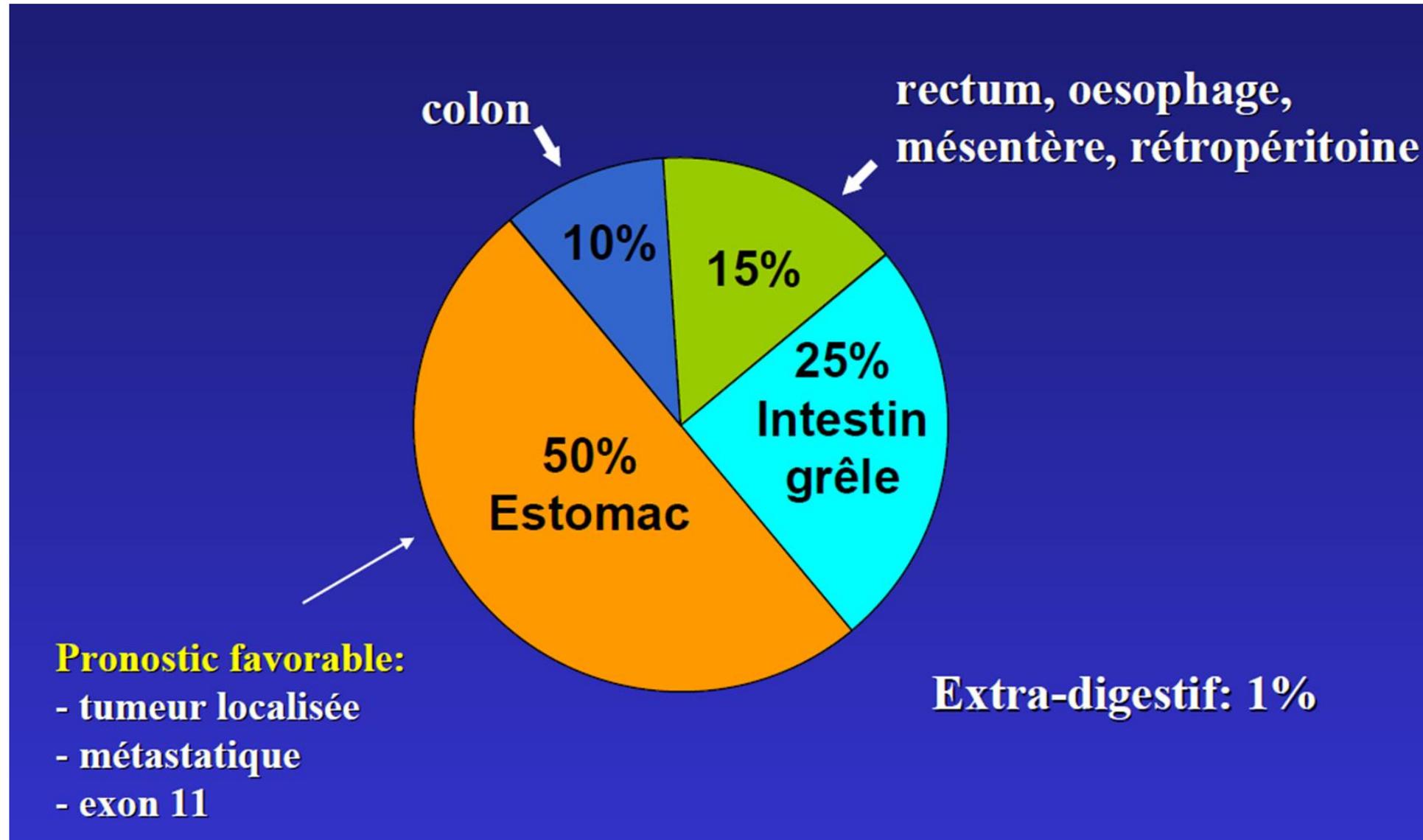
Gastrointestinal Stromal Tumors of the Jejunum and Ileum
A Clinicopathologic, Immunohistochemical, and Molecular Genetic Study of 906 Cases Before Imatinib With Long-term Follow-up

Markku Miettinen, MD, Hala Makhlof, MD,† Leslie H. Sobin, MD,† and Jerzy Lasota, MD**

• **côlon-rectum** 5 à 10 %

• **oesophage, mésentère-épiploon** < 5%

Localisations des GIST



Anatomo-pathologie

Histologie + immunohistochimie (IHC) + biologie moléculaire

Histologie

3 formes:

- à cellules fusiformes 70 %
- à cellules épithélioïdes 20 %
- mixte 10 %.

Immunohistochimie

- c-kit/CD117+ dans 95 % des cas
- CD34+ dans 70 % des cas
- H-caldesmone+ dans 80 % des cas
- DOG.1+ dans 98 % des cas.

Biologie moléculaire

- mutation de kit : exon 11 (70 %), exon 9 (10 %), exon 13 (1 %), exon 17 (1 %)
- mutation de PDGFR alpha : exon 18 (6 %), exon 12 (0,7 %), exon 14 (0,2 %)

Analyse moléculaire GIST

HISTOLOGIE	IMMUNOHSTOCHIMIE	BIOLOGIE MOLECULAIRE
<p>03 formes :</p> <ul style="list-style-type: none">❑ à cellules fusiformes 70 %❑ à cellules épithélioïdes 20 %❑ mixte 10 %.	<ul style="list-style-type: none">❑ c-kit/CD117+ 95 % des cas❑ CD34+ dans 70 % des cas❑ H-caldesmone+ 80 % des cas❑ DOG.1+ dans 98 % des cas.	<ul style="list-style-type: none">❑ Mutation de kit : exon 11 (70 %), exon 9 (10 %), exon 13 (1 %), exon 17 (1 %)❑ Mutation de PDGFR alpha : exon 18 (6 %), exon 12 (0,7 %), exon 14 (0,2 %)

- ❑ La biologie moléculaire est recommandée en cas de forte suspicion de GIST malgré une immunohistochimie négative.
- ❑ La conservation de tissu tumoral congelé doit être encouragée dans un but de recherche (dans ce cas, une information écrite doit être délivrée au patient).
- ❑ Relecture par le réseau de référence en pathologie des sarcomes des tissus mous et des viscères.

Analyse moléculaire GIST

HISTOLOGIE	IMMUNOHSTOCHIMIE	BIOLOGIE MOLECULAIRE
<p>03 10 2016 :</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> à cellules fusiformes <input type="checkbox"/> à cellules épithélioïdes <input type="checkbox"/> mixte 10% 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> c-kit 17+ 95 % 	<p>Mutation de kit : exon 11 (70 %), exon 9 (10 %), exon 13 (1 %), exon 17 (1 %)</p> <p>exon 18 (1 %), exon 14</p>

**Diagnostic de GIST =
Histologie + Immunohistochimie**

- La biologie moléculaire est recommandée en cas de suspicion de GIST malgré une immunohistochimie négative.
- La conservation de tissu tumoral congelé doit être encouragée dans un but de recherche (dans ce cas, une information écrite doit être délivrée au patient).
- Relecture par le réseau de référence en pathologie des sarcomes des tissus mous et des viscères.

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**

Génotypage et prise en charge

Gène *KIT* 75 %

Exon 11 = 65 %

Les plus sensibles à l'imatinib
Nombreuses mutations différentes
Risque récurrence 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 récurrence 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

Diagnostic positif GIST Syndromique

- Plusieurs syndrômes ont un lien avec les GIST :

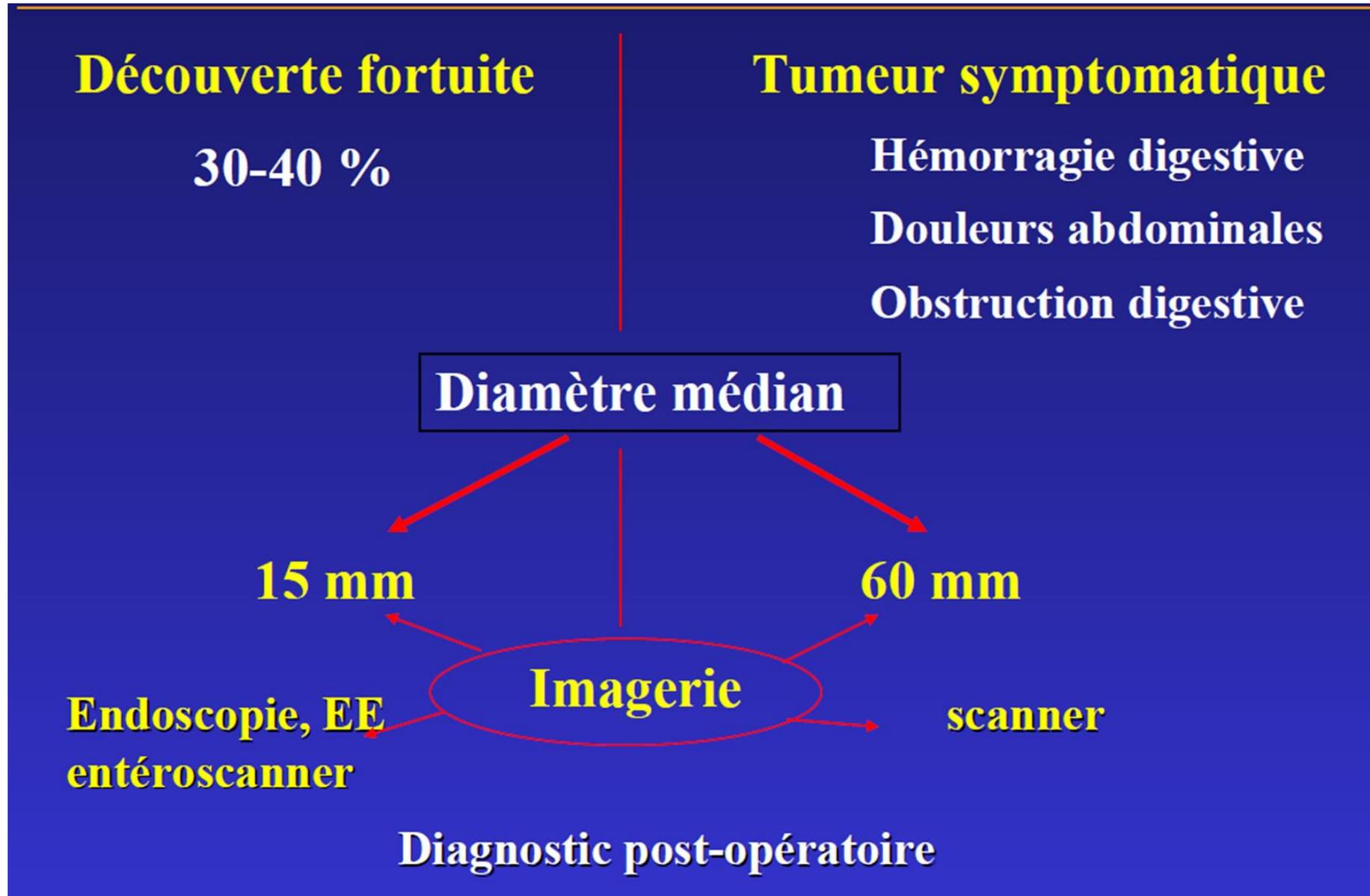
1. La triade de Carney : combinant la présence de GISTs principalement gastriques, de paragangliomes, de chondromes pulmonaires et pouvant survenir à tous les âges de la vie, ce qui rend le diagnostic particulièrement difficile à établir chez les GIST pédiatriques Wild-Type.

2. La neurofibromatose de type 1 : marquée par la présence de GISTs Wild-Type, principalement localisées au niveau de l'intestin grêle

3. Le syndrome de Carney-Stratakis : caractérisé par des mutations germinales de SDHB, SDHC, SDHD, et conduisant à une diade associant GIST et paragangliome.

- Des cas de GIST familiaux avec des mutations germinales autosomiques dominantes de KIT ou de PDGFRa, et présentant des GIST multiples à un âge précoce, ont été rapportés.

Présentation clinique des GIST



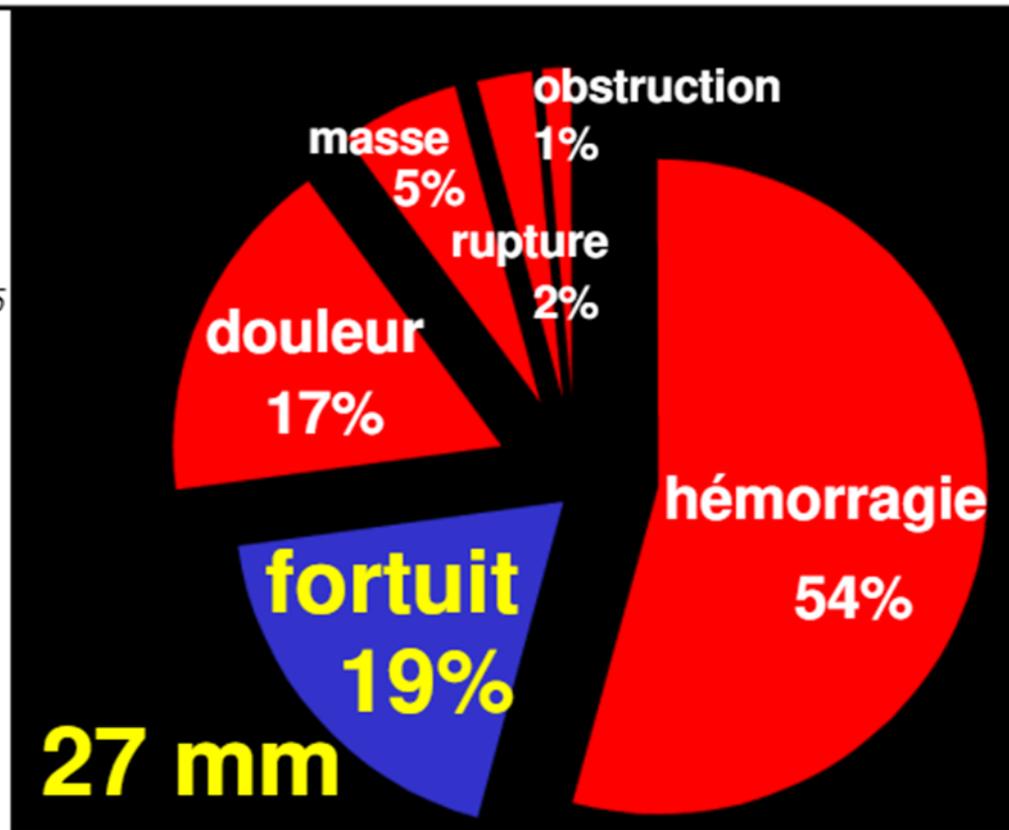
GIST *Circonstances de découverte*

Gastrointestinal Stromal Tumors of the Stomach
A Clinicopathologic, Immunohistochemical, and Molecular Genetic
Study of 1765 Cases With Long-term Follow-up
Markku Miettinen, MD,* Leslie H. Sobin, MD,† and Jerzy Lasota, MD*

Am J Surg Pathol 2005

Diamètre médian

Nilsson et al. Cancer 2005



89 mm

27 mm

Diagnostic Différentiel

- Tumeurs musculaires lisses (léiomyome et léiomyosarcome)
- nerveuses
- Autres sarcomes
- Fibromatose.

Quel bilan ?

Examens systématiques

- TDM Abdomino-pelvienne.
- Endoscopie digestive haute.
- Écho endoscopie

Examens non systématiques

- IRM si tumeur rectale.
- TEP-scann:
 - Bilan d'extension d'une chirurgie élargie mutilante.
 - Une masse unique suspectant une métastase.

la Biopsie

Indications de la biopsie

- Importante pour le diagnostic de certitude histologique chaque fois que possible.
- Les tumeurs localement avancées, difficilement résécables d'emblée, de localisation délicate (duodénum, rectum) doivent être biopsiées avant d'initier un traitement néo-adjuvant.
- Les tumeurs métastatiques doivent être biopsiées avant d'initier un traitement médical.
- Les petites tumeurs (<2 cm) facilement accessibles à une exérèse chirurgicale peuvent bénéficier en 1 temps d'une biopsie exérèse.
- Les petites tumeurs difficiles d'accès peuvent bénéficier d'une simple surveillance.

Modalités pratiques

- Il faut toujours préférer l'abord endoscopique à l'abord percutané pour éviter les risques d'essaimage tumoral.
- En cas d'abord percutané, l'utilisation d'une aiguille protégée est recommandée.
- Lorsque cette ponction se fait par échoendoscopie, il faut essayer d'obtenir des biopsies à l'aiguille permettant l'extraction de copeaux tissulaires qui, *a priori*, permettent de mieux caractériser la tumeur qu'une simple cytologie.
- Il faut privilégier la fixation dans le formol pour permettre une analyse de biologie moléculaire (Bouin proscrit).

Bilan d'extension

- **Référence**

- Scanner (TDM) spiralé abdomino-pelvien trois temps avec un passage thoracique (accord d'experts).

- **Options**

- Écho-[endoscopie](#) (généralement réalisée à l'étape diagnostique dans les GIST de taille limitée du tractus digestif haut ou du rectum) (accord d'experts) ;
- IRM (notamment en cas de GIST du rectum) (accord d'experts) ;
- TEP-Scan (scintigraphie au FDG-glucose) en cas de doute sur une lésion métastatique en TDM ou IRM (accord d'experts).

**American Joint Committee On Cancer (AJCC) Staging System for Gastrointestinal Stromal Tumor (8th ed, 2017)****Table 6. Definitions for T, N, M**

T	Primary Tumor
TX	Primary tumor cannot be assessed
T0	No evidence of primary tumor
T1	Tumor 2 cm or less
T2	Tumor more than 2 cm but not more than 5 cm
T3	Tumor more than 5 cm but not more than 10 cm
T4	Tumor more than 10 cm in greatest dimension
N	Regional Lymph Nodes
N0	No regional lymph node metastasis or unknown lymph node status
N1	Regional lymph node metastasis
M	Distant Metastasis
M0	No distant metastasis
M1	Distant metastasis

Grading for GIST is dependent on mitotic rate

Low	5 or fewer mitoses per 5 mm ² , or per 50 HPF
High	Over 5 mitoses per 5 mm ² , or per 50 HPF

Table 7. AJCC Anatomic Stage/Prognostic Groups
*Gastric GIST**

	T	N	M	Mitotic Rate
Stage IA	T1 or T2	N0	M0	Low
Stage IB	T3	N0	M0	Low
Stage II	T1	N0	M0	High
	T2	N0	M0	High
	T4	N0	M0	Low
Stage IIIA	T3	N0	M0	High
Stage IIIB	T4	N0	M0	High
Stage IV	Any T	N1	M0	Any rate
	Any T	Any N	M1	Any rate

*Small Intestinal GIST***

	T	N	M	Mitotic Rate
Stage I	T1 or T2	N0	M0	Low
Stage II	T3	N0	M0	Low
Stage IIIA	T1	N0	M0	High
	T4	N0	M0	Low
Stage IIIB	T2	N0	M0	High
	T3	N0	M0	High
	T4	N0	M0	High
Stage IV	Any T	N1	M0	Any rate
	Any T	Any N	M1	Any rate

*Note: Also to be used for omentum.

**Note: Also to be used for esophagus, colorectal, mesenteric, and peritoneal.

Critères pronostiques : classification de Miettinen

- La classification de Fletcher est maintenant remplacée par la **classification de Miettinen** qui prend en compte la localisation tumorale en plus de la taille et de l'index mitotique.

Index mitotique ^[1]	Taille tumorale	Risque de récurrence			
		Estomac	Jéjunum Iléon	Duodénum	Rectum
≤ 5 mitoses	≤ 2 cm	Aucun	Aucun	Aucun	Aucun
	>2 et ≤ 5 cm	Très faible	Faible	Faible	Faible
	>5 et ≤ 10 cm	Faible	Modéré	Elevé	Elevé
	>10 cm	Modéré	Elevé	Elevé	Elevé
>5 mitoses	≤ 2 cm	Aucun ^[2]	Elevé ^[2]	ND	Elevé
	>2 et ≤ 5 cm	Modéré	Elevé	Elevé	Elevé
	>5 et ≤ 10 cm	Elevé	Elevé	Elevé	Elevé
	>10 cm	Elevé	Elevé	Elevé	Elevé
1. Le compte mitotique sur "50 hpf" est évalué sur une surface de 5 mm ² (soit 20 à 25 champs X 400 sur des microscopes récents)					
2. Très faible nombre de cas					
ND : pas de données disponibles (aucune tumeur de ce type incluse dans l'étude)					

Tableau de la classification pronostique des GIST
D'après Miettinen et Lasota^[1] et Emile^[2] (2009)

Autres facteurs de mauvais pronostic

- ❑ La nécrose tumorale.
- ❑ L'effraction tumorale.
- ❑ La localisation gastrique a un meilleur pronostic que les autres localisations qui sont par gravité croissante > jéjunum-iléon > duodénum-côlon-rectum-oesophage.
- ❑ Une exérèse marginale ou incomplète.
- ❑ L'absence de mutation kit/PDGFR alpha, mutation exon 9 de kit ou exon 18 de PDGFR alpha (résistance au traitement).
- ❑ Maladie métastatique.

Informations minimales pour présenter un dossier de GIST en RCP

- Données démographiques (date de naissance, lieu d'habitation).
- Médecin correspondant et date du diagnostic.
- Indice OMS, poids habituel, poids actuel, taille.
- Antécédents familiaux de cancer.
- Antécédents personnels (en particulier de chondrome pulmonaire, de paragangliome, d'autres GIST ou de maladie de Recklinghausen. Ces tumeurs font partie de la triade de Carney).
- Comorbidités du patient (cardiaque, rénale, neurologique en particulier).

Informations minimales pour présenter un dossier de GIST en RCP

- Localisation de la tumeur.
- Bilan d'extension.
- Comptes-rendus d'endoscopie ou d'échoendoscopie et résultat anatomo-pathologique des biopsies.
- Compte-rendu opératoire et anatomo-pathologique précisant le risque selon Miettinen (si malade déjà opéré), avec en particulier taille de la tumeur, l'index mitotique, état des berges, effraction tumorale constatée en per opératoire, immuno-marquage, type de mutation.
- Dates : imagerie, anatomo-pathologie, chirurgie.

Estimation du risque de récurrence

Taille - cm	IM/5 mm ²	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%

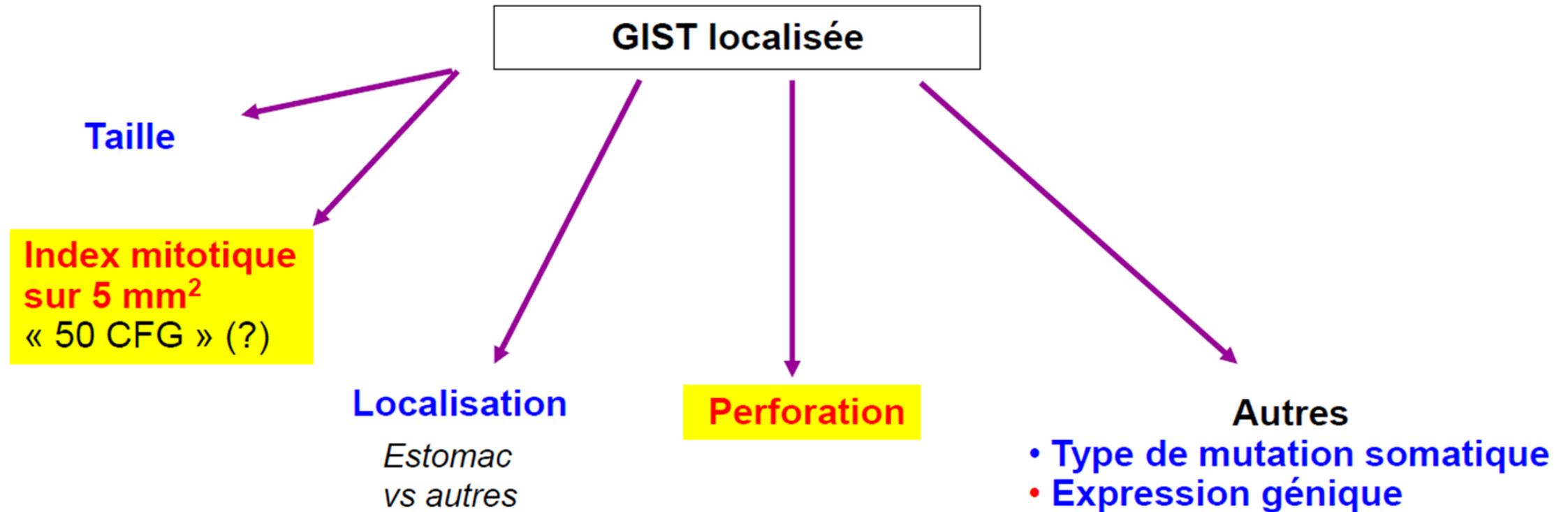
Index mitotique/5 mm²

+

Perforation

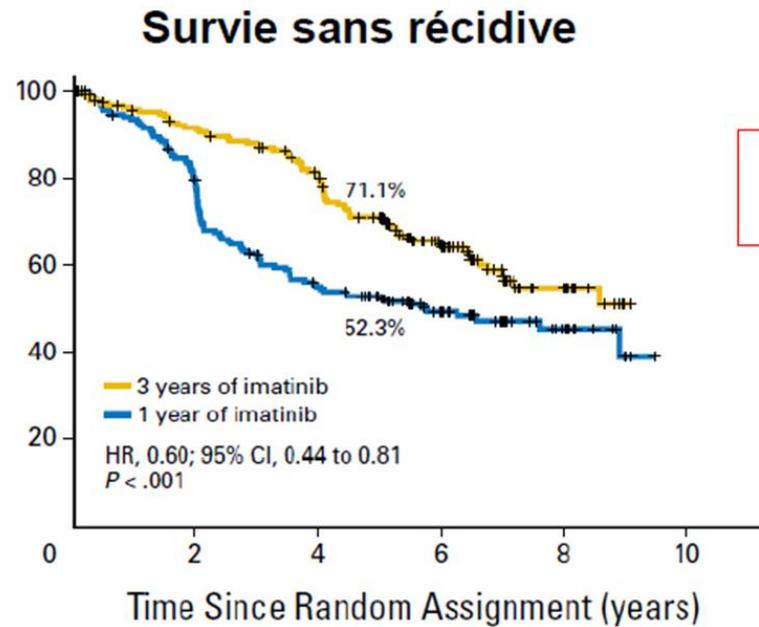
AFIP, Miettinen 2006

Facteurs pronostiques GIST localisées résection R0

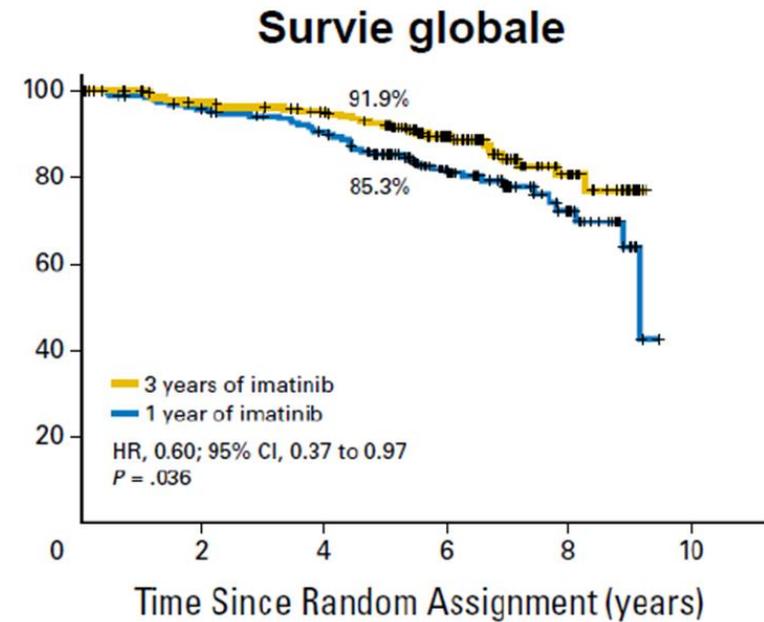


GIST à risque élevé de récurrence

Etude 1 an vs 3 ans d'imatinib

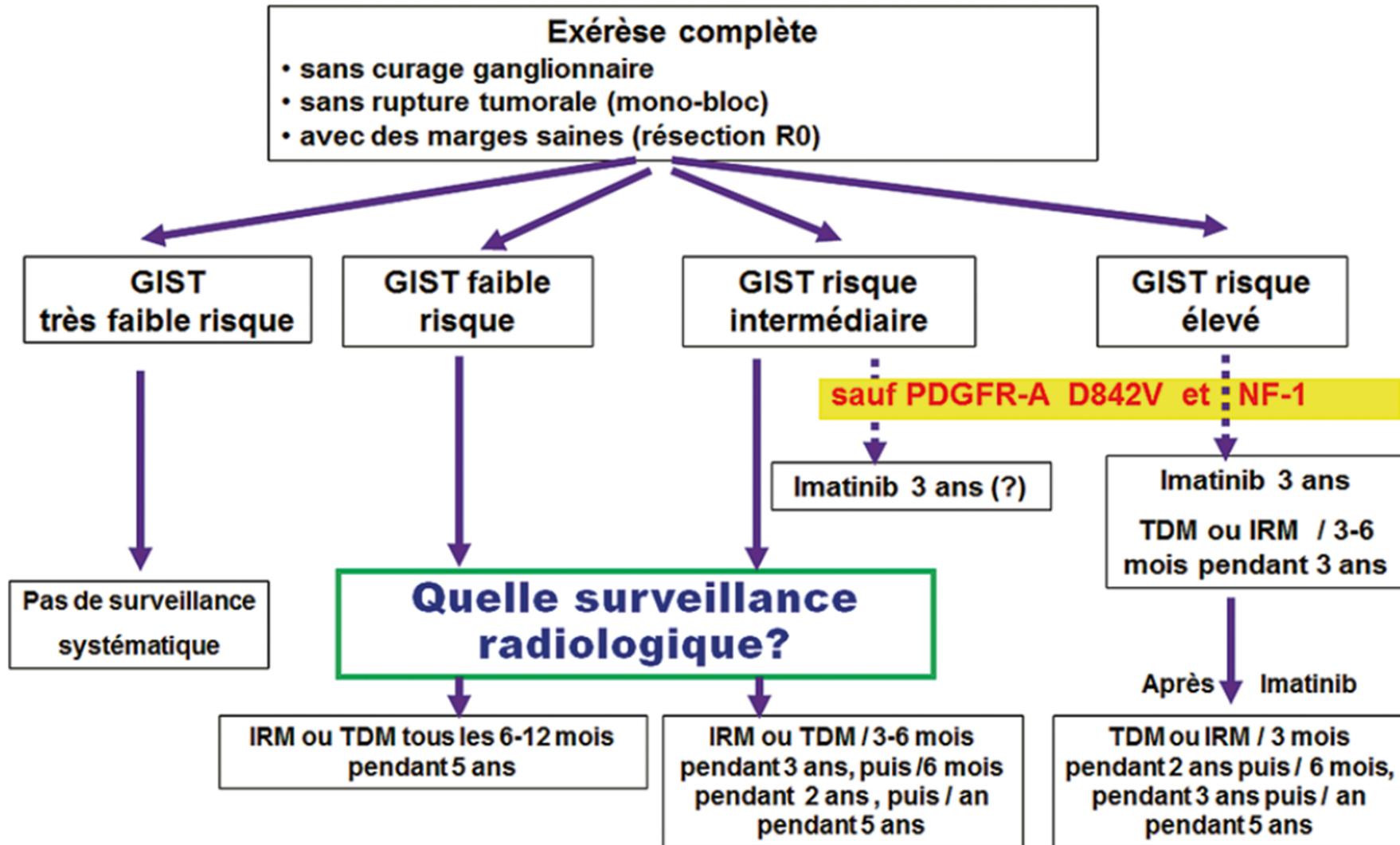


Suivi médian
90 mois



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

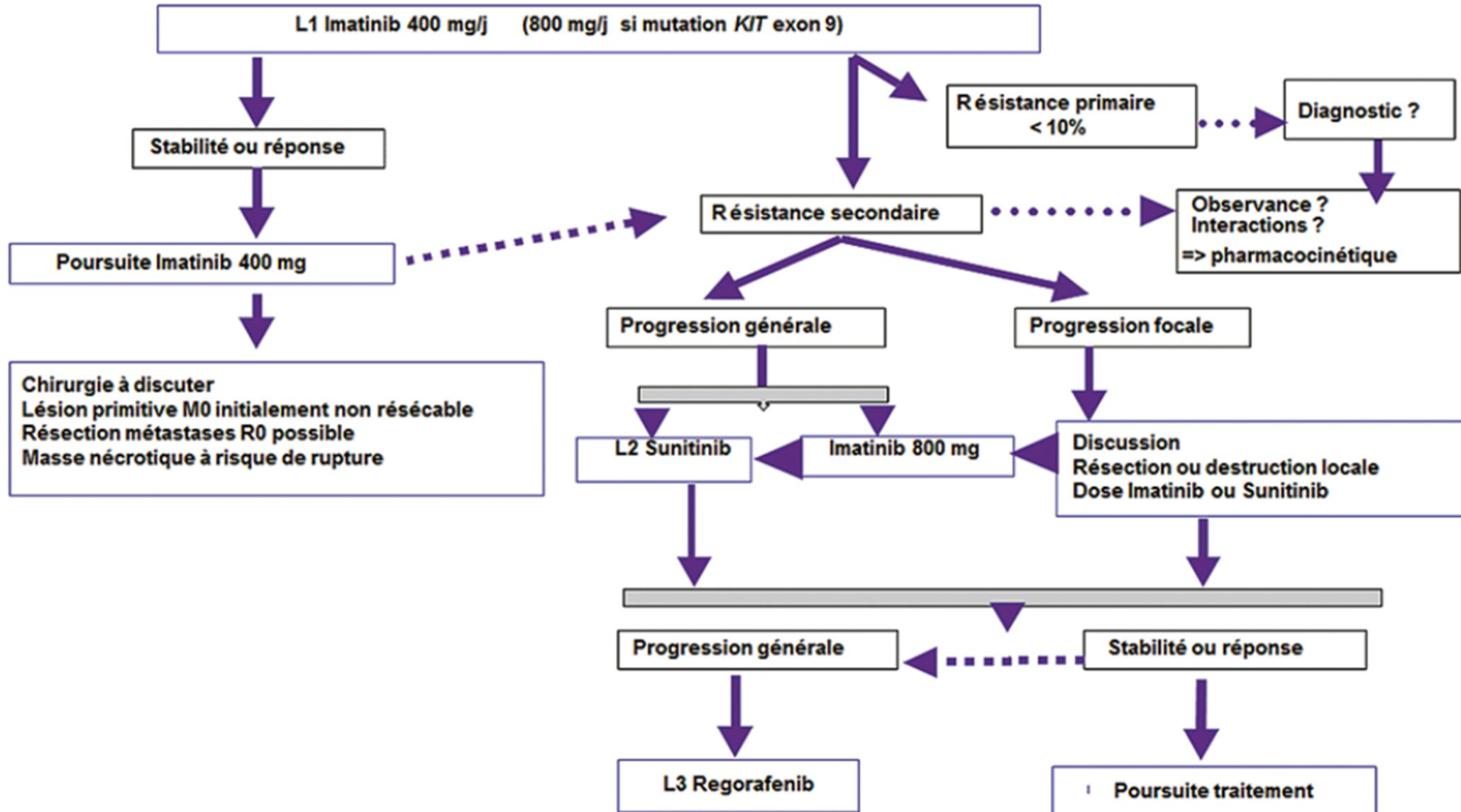
Traitement Adjuvant par Imatinib



TDM ou IRM : abdomino-pelvienne. GIST à haut risque ou du rectum : TDM thorax en plus 1 fois/an

Figure 1. GIST localisées : algorithme de prise en charge et surveillance (d'après réf. 1)

Traitement Médical des GIST localement évoluées ou métastatiques

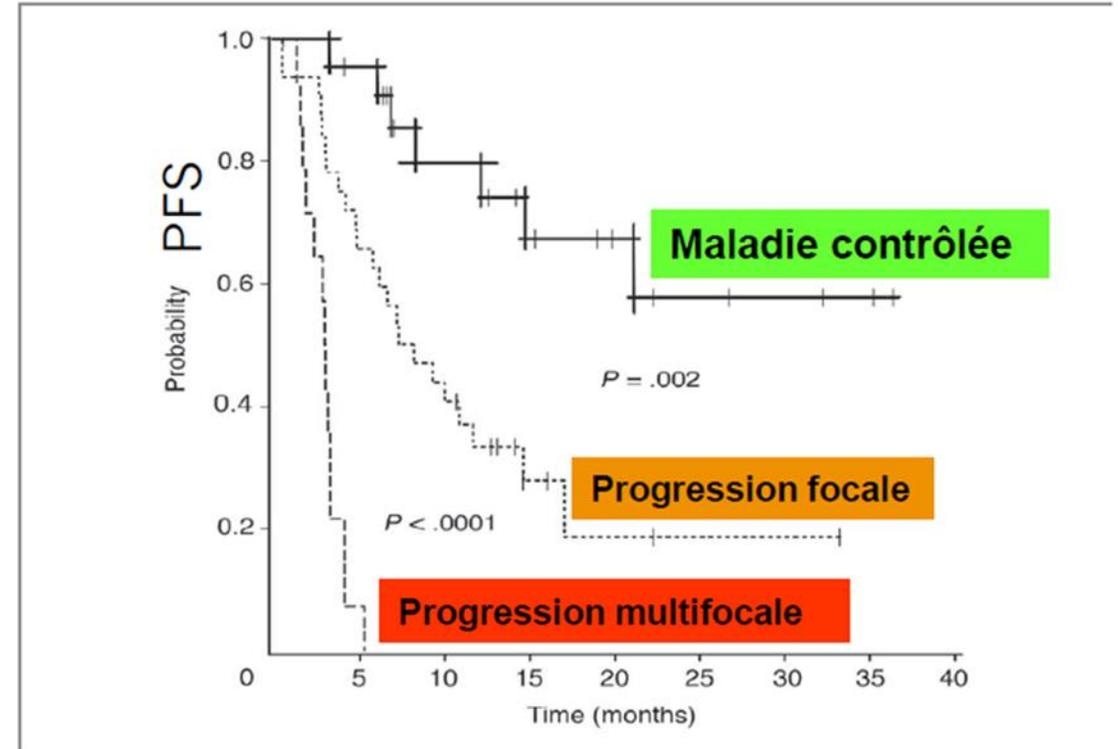


Chirurgie des métastases après imatinib ?

Maladie contrôlée
Faisabilité si résection complète
Gain en survie ?

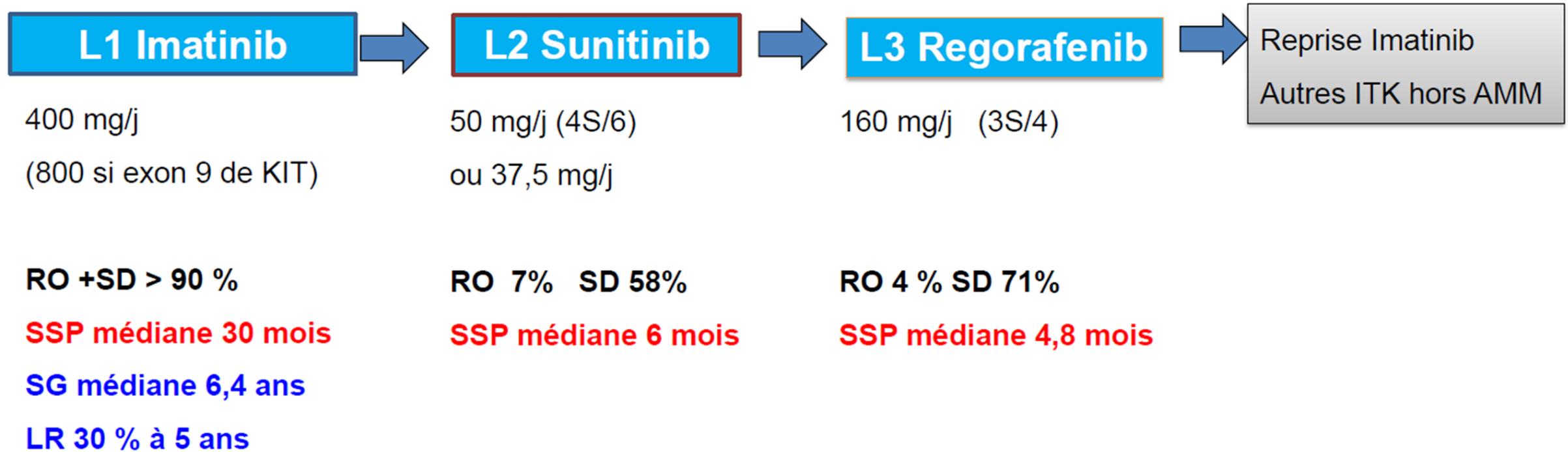
Progression focale
Option : selon faisabilité

Progression multifocale
NON



Raut et al. JCO 2006

AMM des ITK dans les GIST avancées



Essais thérapeutiques (centres de références NETSARC)

ITK > Compliance > Personnalisation du traitement

2008

Implications pratiques

- > Les tumeurs stromales gastro-intestinales (gastrointestinal stromal tumor; GIST) sont les tumeurs mésenchymateuses les plus fréquentes du tube digestif
- > Le seul traitement curatif des GIST est l'exérèse chirurgicale, bien que des traitements par inhibiteurs des tyrosine kinases, par exemple l'imatinib mésylate, aient été introduits avec de très bons résultats en termes de survie des patients avec tumeurs irrésécables
- > Les GIST sont caractérisées par une échelle de malignité, avec un pronostic excellent pour les GIST de bas degré de malignité (survie > 90% à cinq ans) contre un pronostic très mauvais pour celles de haut degré de malignité
- > Tout patient opéré d'une GIST bénigne ou maligne nécessite un suivi oncologique incluant notamment des scanners abdominaux et une échographie hépatique

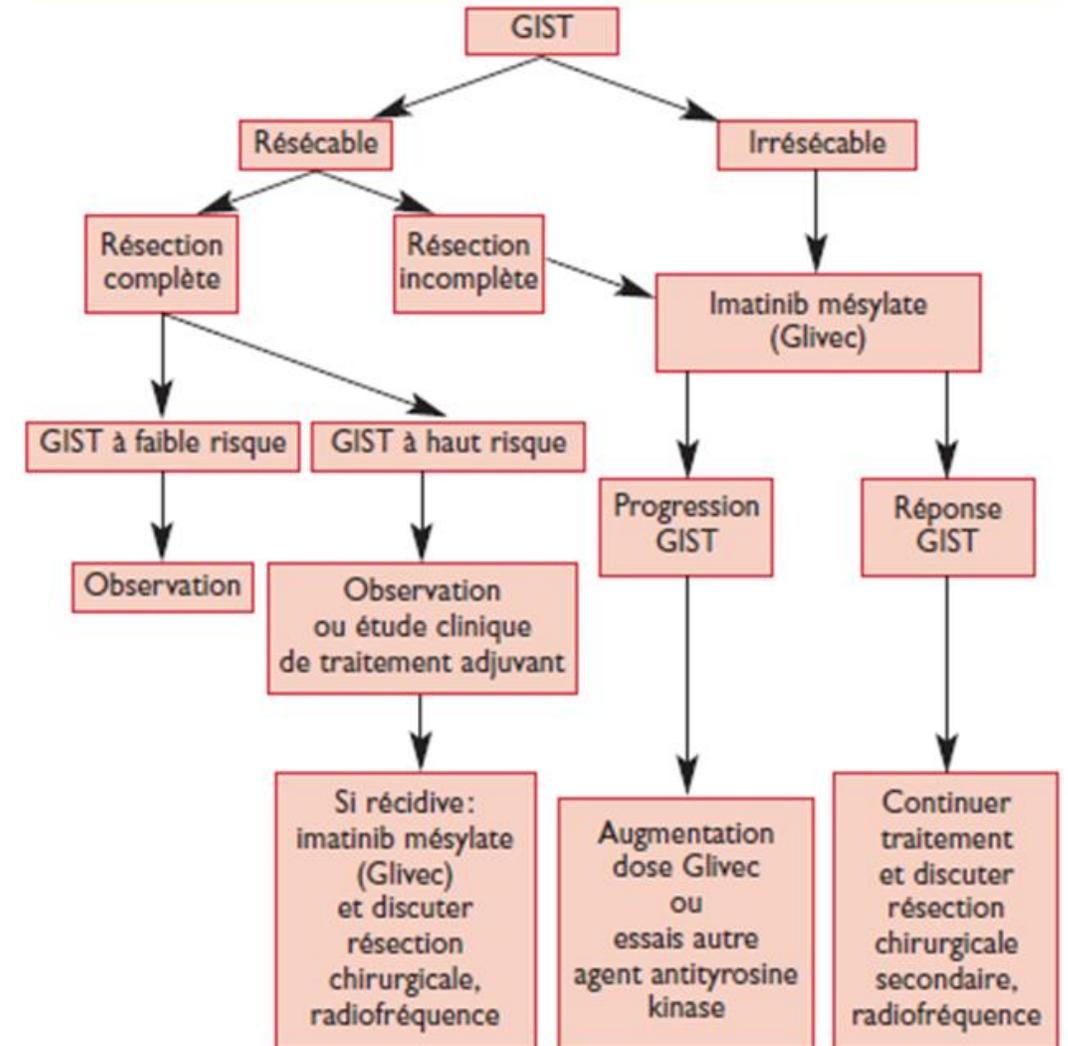


Figure 2. Algorithme simplifié de prise en charge des GIST

La Société Algérienne de Formation et de Recherche en Oncologie (SAFRO)

5^{ème} Cours d'Oncologie Médicale (COM5)

Alger du 14 au 18 novembre 2021

Hôtel AZ Zeralda



Tumeurs Stromales Gastro-Intestinales GIST

Application pratique

Cas Clinique

A.M Homme de 45 ans ,fonctionnaire

- Sans antécédents particuliers .
- Tabagique 10 P/A sevré il y a 05 ans.
- Il se plaint d'épigastalgies récurrentes depuis une année avec douleur abdominale à type de colique.
- Notion d'amaigrissement non chiffré.

Que faut-il faire ?

1. Abstention thérapeutique.
2. Traitement symptomatique
3. Traitement symptomatique et le confier à un gastro-entérologue si les symptômes persistent.
4. Demander une TDM Abdominale

Que faut-il faire ?

1. Abstention thérapeutique.
2. Traitement symptomatique
- 3. Traitement symptomatique et le confier à un gastro-entérologue si les symptômes persistent.**
4. Demander une TDM Abdominale

A.M Homme de 45 ans

Symptomatologie persistante avec notion d'hémorragie digestive de petite abondance.

- FOGD : néoformation sous muqueuse ulcérée sous cardiale et le long de la grande courbure gastrique
- TDM Abdominale: masse volumineuse de 10 cm au niveau de la région gastrique , absence de ganglions, pas d'extension locorégionale.
- Biopsie: prolifération fortement marquée par le CD 34, et le c-KIT (= CD117).indice mitotique > 05 Immunohistochimie : mutation exon 11 .
GIST gastrique

Que faut-il faire ?

1. Chirurgie d'emblée.
2. Chimiothérapie néo-adjuvante puis chirurgie.
3. Thérapie ciblée type imatinib en néo-adjuvant.
4. Radiothérapie néo-adjuvante puis chirurgie.
5. Surveillance et abstention thérapeutique

Que faut-il faire ?

- 1. Chirurgie d'emblée.**
2. Chimiothérapie néo-adjuvante puis chirurgie.
3. Thérapie ciblée type imatinib en néo-adjuvant.
4. Radiothérapie néo-adjuvante puis chirurgie.
5. Surveillance et abstention thérapeutique

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*

Critères pronostiques : classification de Miettinen

- La classification de Fletcher est maintenant remplacée par la **classification de Miettinen** qui prend en compte la localisation tumorale en plus de la taille et de l'index mitotique.

Index mitotique ^[1]	Taille tumorale	Risque de récurrence			
		Estomac	Jéjunum Iléon	Duodénum	Rectum
≤ 5 mitoses	≤ 2 cm	Aucun	Aucun	Aucun	Aucun
	>2 et ≤ 5 cm	Très faible	Faible	Faible	Faible
	>5 et ≤ 10 cm	Faible	Modéré	Elevé	Elevé
	>10 cm	Modéré	Elevé	Elevé	Elevé
>5 mitoses	≤ 2 cm	Aucun ^[2]	Elevé ^[2]	ND	Elevé
	>2 et ≤ 5 cm	Modéré	Elevé	Elevé	Elevé
	>5 et ≤ 10 cm	Elevé	Elevé	Elevé	Elevé
	>10 cm	Elevé	Elevé	Elevé	Elevé
1. Le compte mitotique sur "50 hpf" est évalué sur une surface de 5 mm ² (soit 20 à 25 champs X 400 sur des microscopes récents)					
2. Très faible nombre de cas					
ND : pas de données disponibles (aucune tumeur de ce type incluse dans l'étude)					

Tableau de la classification pronostique des GIST
D'après Miettinen et Lasota^[1] et Emile^[2] (2009)

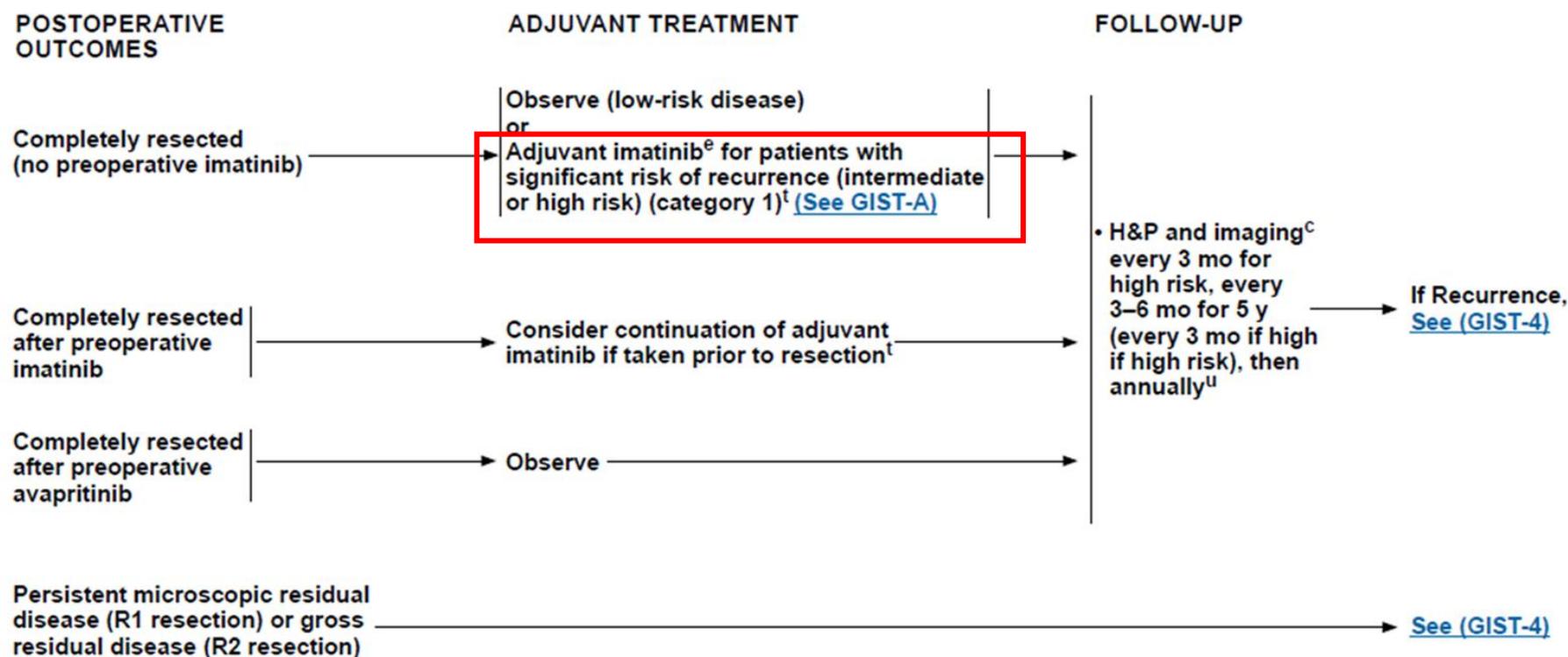
Après une chirurgie gastrique en monobloc dont l'anapath confirme un GIST R0 à haut risque ,limite de résection saines.
Que faut-il faire ?

1. Surveillance.
2. Introduire une chimiothérapie.
3. Prescrire l'imatinib.
4. Prescrire du regorafenib..

Après une chirurgie gastrique en monobloc dont l'anapath confirme un GIST R0 limite de résection saines.

Que faut-il faire ?

1. Surveillance.
2. Introduire une chimiothérapie.
- 3. Prescrire l'imatinib.**
4. Prescrire du regorafenib..



^cSee [Principles of Imaging \(GIST-E\)](#).

^eMutational analysis may predict response to therapy with TKIs ([See GIST-B](#)).

^tThe PERSIST study has shown the feasibility of 5-year adjuvant imatinib with no evidence of recurrence in patients with imatinib-sensitive GIST [Raut CP, et al. JAMA Oncol 2018;4(12):e184060].

^uLess frequent surveillance may be acceptable for very small tumors (<2 cm), unless they are associated with high mitotic rate.

La durée de l'imatinib ?

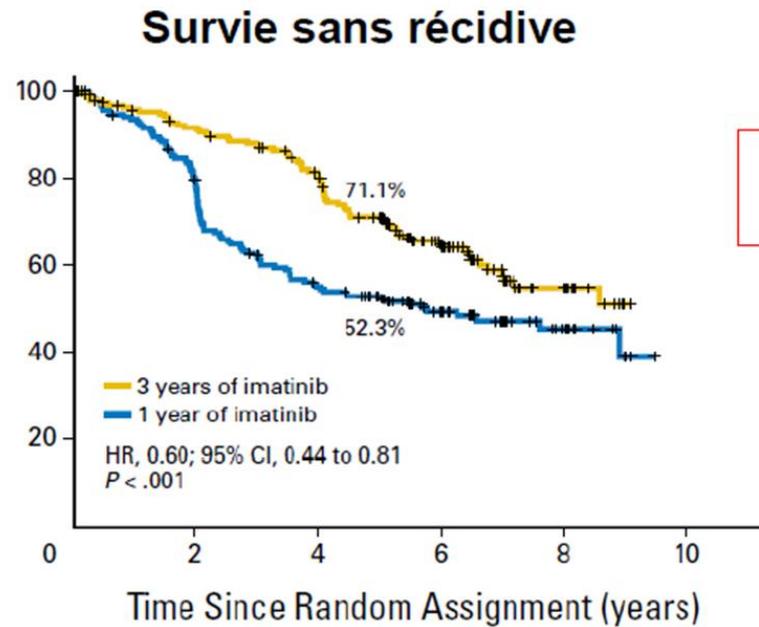
1. 03 mois.
2. 06 mois.
3. 01 an.
4. 03 ans.
5. 05 ans.

La durée de l'imatinib ?

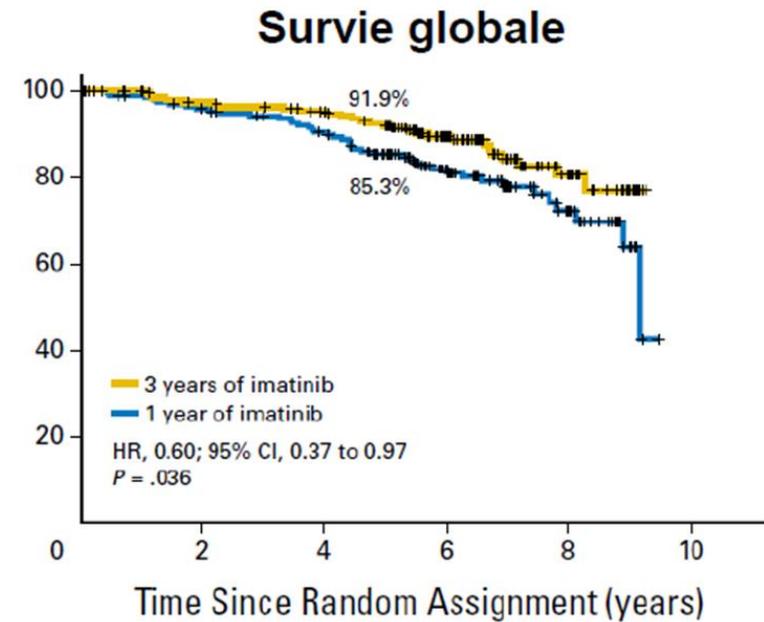
1. 03 mois.
2. 06 mois.
3. 01 an.
- 4. 03 ans.**
5. 05 ans.

GIST à risque élevé de récurrence

Etude 1 an vs 3 ans d'imatinib



Suivi médian
90 mois



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

02 ans après l'arrêt du traitement adjuvant, réapparition d'épigastalgies intenses dont l'imagerie confirme une récurrence localement évoluée et métastatique (atteinte hépatique , ganglionnaires)

Que faut-il faire ?

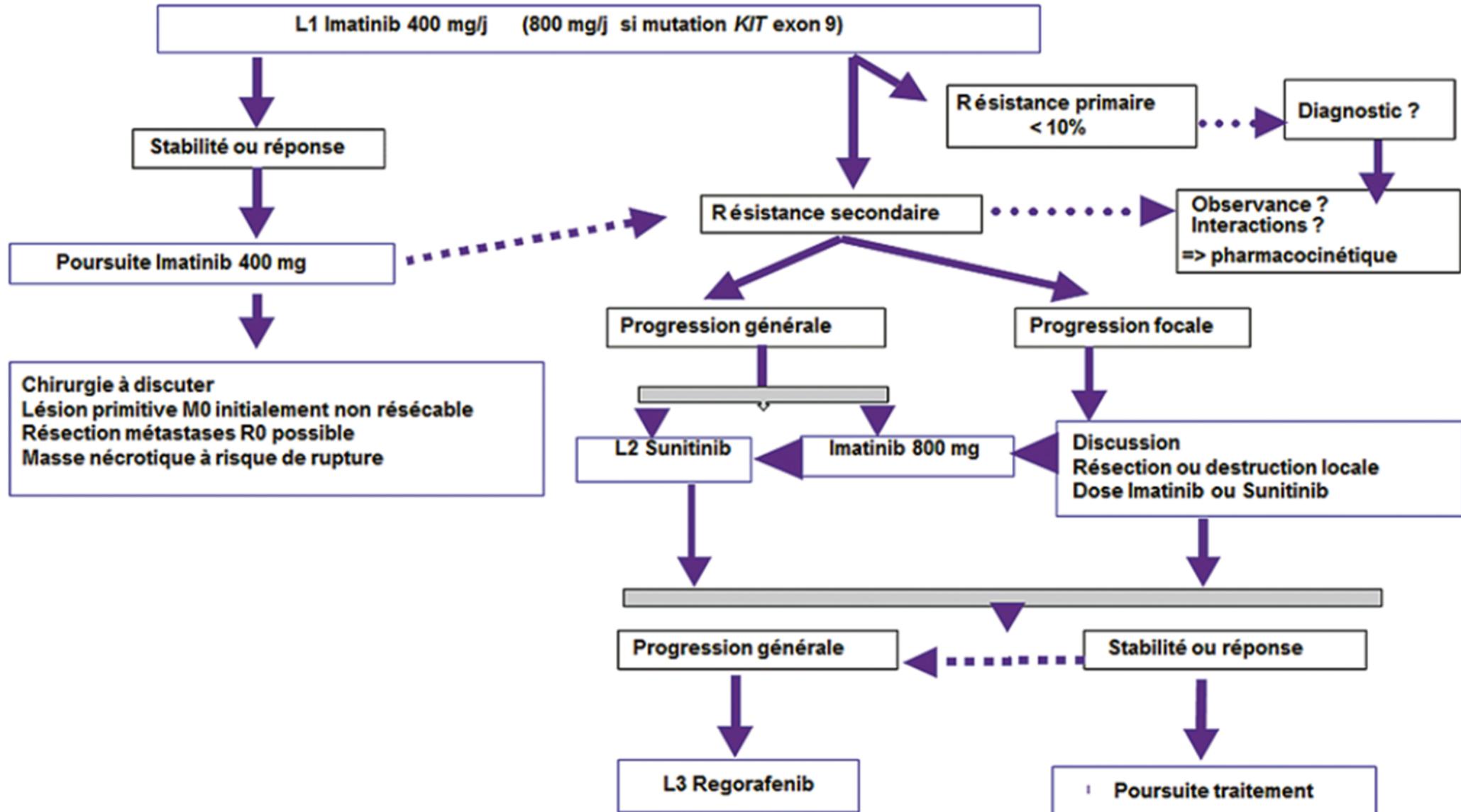
1. Reprendre l'imatinib.
2. Introduire une chimiothérapie.
3. Changer l'imatinib par une autre TKI Sunitinib.
4. Prescrire du regorafenib.
5. Chirurgie .

02 ans après l'arrêt du traitement adjuvant, réapparition d'épigastalgies intenses dont l'imagerie confirme une récurrence localement évoluée et métastatique (atteinte hépatique , ganglionnaires)

Que faut-il faire ?

- 1. Reprendre l'imatinib.**
2. Introduire une chimiothérapie.
3. Changer l'imatinib par une autre TKI Sunitinib.
4. Prescrire du regorafenib.
- 5. Chirurgie .**

Traitement Médical des GIST localement évoluées ou métastatiques

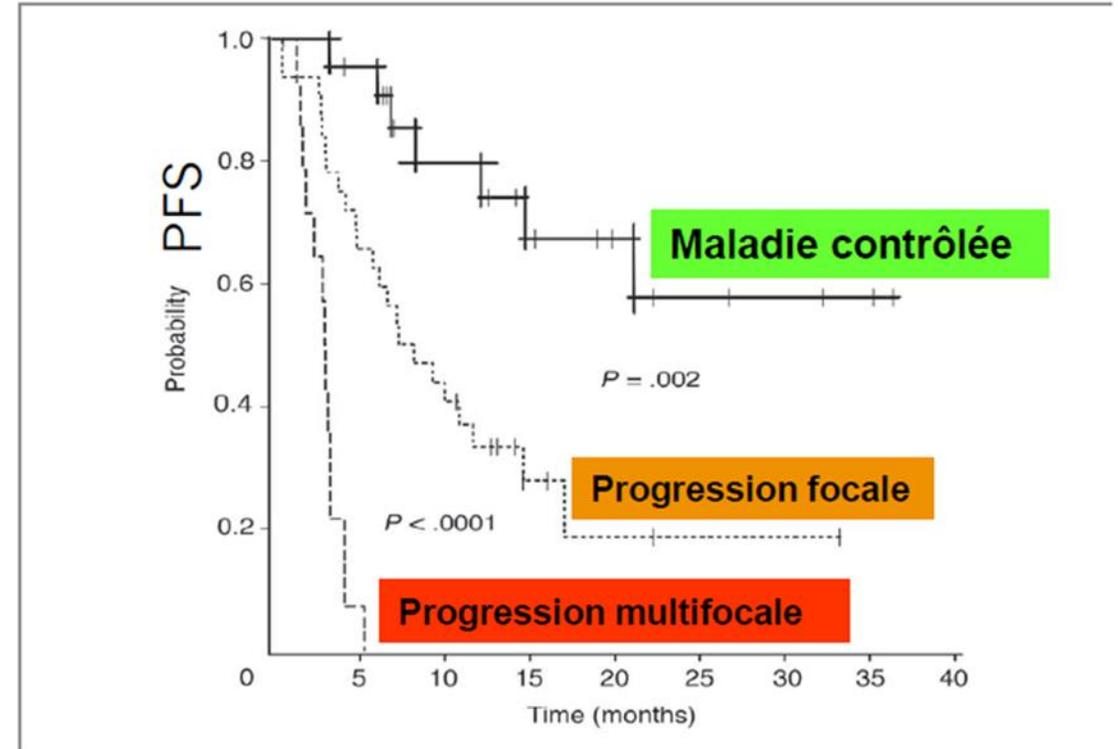


Chirurgie des métastases après imatinib ?

Maladie contrôlée
Faisabilité si résection complète
Gain en survie ?

Progression focale
Option : selon faisabilité

Progression multifocale
NON



Raut et al. JCO 2006

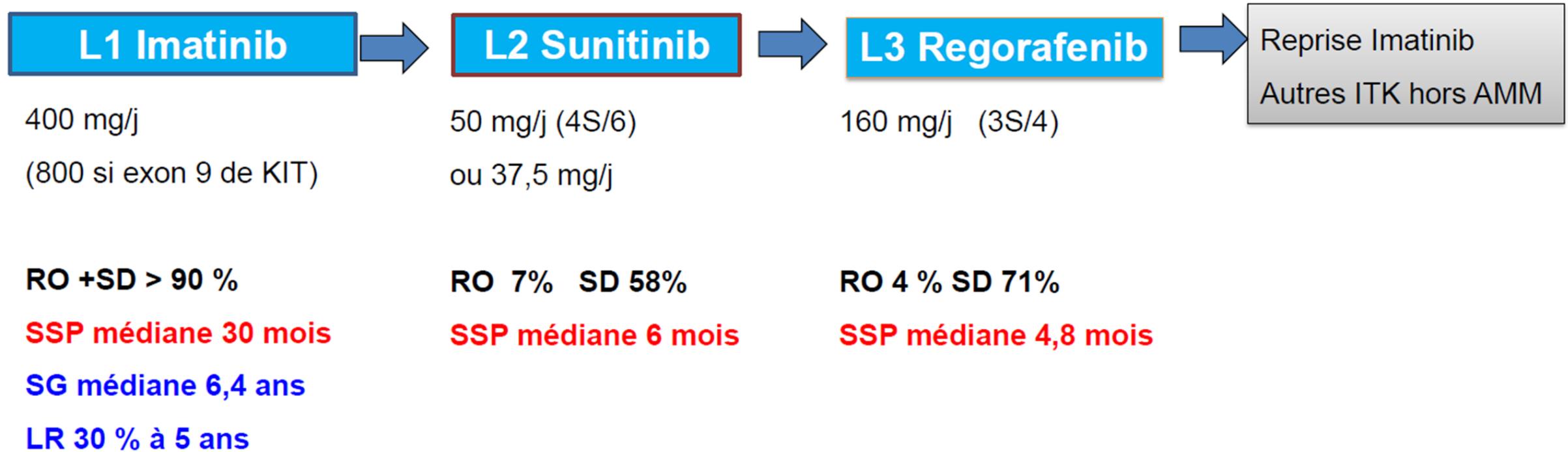
Après une rémission de 12 mois sous Imatinib , réapparition d'hémorragies digestives de moyenne abondance
Que faut-il faire ?

1. Maintenir l'imatinib.
2. Introduire une chimiothérapie.
3. Changer l'imatinib par une autre TKI Sunitinib.
4. Prescrire du regorafenib.
5. Soins de confort et de supports .

Après une rémission de 12 mois sous Imatinib , réapparition d'hémorragies digestives de moyenne abondance
Que faut-il faire ?

1. Maintenir l'imatinib.
2. Introduire une chimiothérapie.
- 3. Changer l'imatinib par une autre TKI Sunitinib.**
4. Prescrire du regorafenib.
5. Soins de confort et de supports .

AMM des ITK dans les GIST avancées



Essais thérapeutiques (centres de références NETSARC)

ITK > Compliance > Personnalisation du traitement

Progression multifocale : *options thérapeutiques*

Options

- nilotinib, sorafenib,

Molécules en développement

- masitinib, dovitinib, pazopanib...

Associations à l'étude

- Imatinib + inhibiteurs de mTOR
- Imatinib + nilotinib
- Imatinib + bévacizumab ...

Cibles thérapeutiques futures pour les GIST

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
---------------	-----------

Cibles thérapeutiques futures pour les GIST

- **Essai LENVAGIST** : 3^{ème} ligne ou plus, essai de phase II randomisé Lenvatinib vs Placebo (Cross over possible après progression). Coordonnateur : Pr JY Blay, Centre Léon Bérard, Lyon
[Multicentre Placebo-controlled Double-blinded Phase II Study of Lenvatinib Efficacy in Patients With Locally Advanced or Metastatic GIST \(Gastrointestinal Stromal Tumor\) After Imatinib/Sunitinib Failure - Full Text View - ClinicalTrials.gov](#)
- **Essai ATEZOGIST** : atezolizumab en combinaison avec l'imatinib *versus* imatinib seul chez des patients en échec thérapeutique après imatinib et sunitinib. Coordonnateur : Dr Brahmi, Centre Léon Bérard, Lyon;
[Synopsis ATEZOGIST.pdf](#)
- **Essai REGOMUNE** (cohorte GIST) : essai de phase I-II régorafénib +avelumab (anti PD-L1).
Coordonnateur : Dr Cousin, Institut Bergonié, Bordeaux.
[Essai clinique cancer Côlon et rectum/Côlon ou Rectum \(colorectal\), Appareil digestif \(autre que côlon et rectum\)/Tumeurs stromales digestives \(GIST\), Appareil digestif \(autre que côlon et rectum\)/Oesophage, Appareil digestif \(autre que côlon et rect \(e-cancer.fr\)](#)

SYSTEMIC THERAPY AGENTS AND REGIMENS FOR RESECTABLE GISTs WITH SIGNIFICANT MORBIDITY

Neoadjuvant Therapy	Adjuvant Therapy
Preferred Regimens <ul style="list-style-type: none"> • Imatinib (for imatinib-sensitive mutations) • Avapritinib (for <i>PDGFRA</i> exon 18 mutations that are insensitive to imatinib, including the D842V mutation) 	Preferred Regimen <ul style="list-style-type: none"> • Imatinib^a

SYSTEMIC THERAPY AGENTS AND REGIMENS FOR UNRESECTABLE GISTs WITH SIGNIFICANT MORBIDITY

First-line therapy	Second-line therapy (progressive disease after imatinib)	Third-line therapy (progressive disease after imatinib and sunitinib)	Fourth-line therapy (progressive disease after imatinib, sunitinib, and regorafenib)	Additional options after failure on approved therapies ^{d,e}
Preferred Regimens <ul style="list-style-type: none"> • Imatinib^{b,1,2} (category 1) • Avapritinib^{b,3} (for GIST with <i>PDGFRA</i> exon 18 mutations, including the <i>PDGFRA</i> D842V mutation) 	Preferred Regimen <ul style="list-style-type: none"> • Sunitinib^{b,4} (category 1) 	Preferred Regimen <ul style="list-style-type: none"> • Regorafenib^{b,5} (category 1) 	Preferred Regimen <ul style="list-style-type: none"> • Ripretinib^{b,6} (category 1) 	Useful in Certain Circumstances <ul style="list-style-type: none"> • Avapritinib^{b,c,3} • Cabozantinib⁷ • Dasatinib⁸ (for patients with <i>PDGFRA</i> D842V mutation) • Everolimus + TKI^{c,9} • Larotrectinib¹⁰ or entrectinib¹¹ (for <i>NTRK</i> gene-fusion GISTs) • Nilotinib¹²⁻¹³ • Pazopanib¹⁴ • Sorafenib¹⁵⁻¹⁷

^aData do not support routine use in wild-type GISTs.

^bFDA-approved TKIs for the treatment of GIST.

^cTKIs to be considered for use in combination with everolimus include imatinib, sunitinib, or regorafenib.

^dTherapies based on identification of molecular drivers.

^eRegimens are ordered alphabetically and not according to order of preference.

[See references, on GIST-D \(2 of 2\)](#)

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.

Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

Conclusion I

- ❑ Les GIST (Gastro Intestinal Stromal Tumors) sont les tumeurs conjonctives les plus fréquentes du tube digestif.
- ❑ Le plus souvent, elles sont caractérisées par un profil immunohistochimique spécifique, c-kit /CD117+/DOG.1+
- ❑ Dans la majorité des cas, elles se développent au niveau de l'estomac, du jéjunum, de l'iléon ou du colon.
- ❑ Toute GIST est potentiellement maligne.
- ❑ Il s'agit de tumeurs rares dont la prise en charge diagnostique et thérapeutique doit obligatoirement faire appel à une équipe pluridisciplinaire.

Conclusion II

- ❑ 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 récurrence 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 récurrence 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 R 0 d'une GIST à haut risque de récurrence, et en première ligne des GIST avancées Le sunitinib et le regorafenib sont les traitements standards respectivement de deuxième et troisième ligne des GIST avancées.



Un proverbe dit
« Vouloir,
c'est pouvoir. »
Courage
Tu vas y arriver

SWWY
Frida.org