

**THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

**Soutenue publiquement le 30 mai 2016
Par M. COLIN Jean-Baptiste**

**« Les thérapies ciblées des tumeurs stromales gastro-intestinales
avancées ou métastatiques »**

Membres du jury :

Président : M. Philippe GERVOIS, Maître de conférences des universités, HDR, pharmacien, Faculté des Sciences Pharmaceutiques et biologiques de Lille

Assesseur(s) : M. Emmanuel HERMANN, Maître de conférences des universités, Faculté des Sciences Pharmaceutiques et biologiques de Lille

Membre(s) extérieur(s) : M. Vincent CHEVALON, Docteur en pharmacie



**Faculté des Sciences Pharmaceutiques
et Biologiques de Lille**



3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX

☎ 03.20.96.40.40 - 📠 : 03.20.96.43.64

Université Lille 2 – Droit et Santé

Président :
Vice- présidents :

Professeur Xavier VANDENDRIESSCHE
Professeur Alain DUROCHER
Professeur Régis BORDET
Professeur Eric KERCKHOVE
Professeur Eric BOULANGER
Professeur Frédéric LOBEZ
Professeur Damien CUNY
Professeur Benoit DEPREZ
Professeur Murielle GARCIN
Monsieur Pierre RAVAUX
Monsieur Larbi AIT-HENNANI
Monsieur Antoine HENRY

Directeur Général des Services :

Monsieur Pierre-Marie ROBERT

Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques

Doyen :
Vice-Doyen, 1^{er} assesseur :
Assesseur en charge de la pédagogie
Assesseur en charge de la recherche
Assesseur délégué à la scolarité
Assesseur délégué en charge des
relations internationales
Assesseur délégué en charge de la vie étudiante

Professeur Damien CUNY
Professeur Bertrand DECAUDIN
Dr. Annie Standaert
Pr. Patricia Melnyk
Dr. Christophe Bochu

Pr. Philippe Chavatte
M. Thomas Morgenroth

Chef des services administratifs :

Monsieur Cyrille PORTA

Liste des Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie
Mme	CAPRON	Monique	Immunologie
M.	DECAUDIN	Bertrand	Pharmacie Galénique
M.	DINE	Thierry	Pharmacie clinique
M.	DUBREUIL	Luc	Bactériologie
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie
M.	DUTHILLEUL	Patrick	Hématologie
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie
M.	LUYCKX	Michel	Pharmacie clinique
M.	ODOU	Pascal	Pharmacie Galénique
M.	DEPREUX	Patrick	Chimie Organique (ICPAL)

Liste des Professeurs des Universités

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Physique
M.	BERTHELOT	Pascal	Chimie Thérapeutique 1
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie – Pharmacie clinique
M.	CHAVATTE	Philippe	Chimie Thérapeutique 2
M.	COURTECUISSÉ	Régis	Sciences végétales et fongiques
M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Physique
M.	DEPREZ	Benoît	Chimie Générale
Mme	DEPREZ	Rebecca	Chimie Générale
M.	DUPONT	Frédéric	Sciences végétales et fongiques
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie
Mme	GAYOT	Anne	Pharmacotechnie Industrielle
M.	GESQUIÈRE	Jean-Claude	Chimie Organique
M.	GOOSSENS	Jean François	Chimie Analytique
Mme	GRAS	Hélène	Chimie Thérapeutique 3
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie Cellulaire
M.	LUC	Gerald	Physiologie
Mme	MELNYK	Patricia	Chimie thérapeutique 2
Mme	MUHR – TAILLEUX	Anne	Biochimie
Mme	PAUMELLE-LESTRELIN	Réjane	Biologie Cellulaire
Mme	PERROY – MAILLOLS	Anne Catherine	Droit et déontologie pharmaceutique
Mme	ROMOND	Marie Bénédicte	Bactériologie
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie
M.	SERGHÉRAERT	Eric	Droit et déontologie pharmaceutique
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie Industrielle
M.	STAELS	Bart	Biologie Cellulaire
M	TARTAR	André	Chimie Organique
M.	VACCHER	Claude	Chimie Analytique
M.	WILLAND	Nicolas	Chimie organique
M.	MILLET	Régis	Chimie Thérapeutique (ICPAL)

Liste des Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	BALDUYCK	Malika	Biochimie
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie
M.	LANNOY	Damien	Pharmacie Galénique
Mme	ODOU	Marie Françoise	Bactériologie
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacie Galénique

Liste des Maîtres de Conférences

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	AGOURIDAS	Laurence	Chimie thérapeutique 2
Mme	ALIOUAT	Cécile Marie	Parasitologie (90%)
M.	ANTHERIEU	Sébastien	Toxicologie
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie
Mme	BANTUBUNGI	Kadiombo	Biologie cellulaire
Mme	BARTHELEMY	Christine	Pharmacie Galénique

Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie
M	BELARBI	Karim	Pharmacologie
M.	BERTHET	Jérôme	Physique
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle
M.	BOCHU	Christophe	Physique
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie
Mme	CACHERA	Claude	Biochimie
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie
Mme	CARON	Sandrine	Biologie cellulaire (80%)
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie (80%)
Mme	CHARTON	Julie	Chimie Organique (80%)
M	CHEVALIER	Dany	Toxicologie
M.	COCHELARD	Dominique	Biomathématiques
Mme	DANEL	Cécile	Chimie Analytique
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie (80%)
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques
Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire
M.	FARCE	Amaury	Chimie Thérapeutique 2
Mme	FLIPO	Marion	Chimie Organique
Mme	FOULON	Catherine	Chimie Analytique
M.	GELEZ	Philippe	Biomathématiques
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie
Mme	HAMOUDI	Chérifa Mounira	Pharmacotechnie industrielle
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie
Mme	HOUSSIN-THUILLIER	Pascale	Hématologie
M.	KAMBIA	Kpakpaga Nicolas	Pharmacologie
M.	KARROUT	Youness	Pharmacotechnie Industrielle
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie
M.	LEBEGUE	Nicolas	Chimie thérapeutique 1
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie Analytique
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie Analytique
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie
M.	MOREAU	Pierre Arthur	Sciences végétales et fongiques
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle
Mme	NEUT	Christel	Bactériologie
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques
M.	PIVA	Frank	Biochimie
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques
Mme	RIVIERE	Céline	Pharmacognosie
Mme	ROGER	Nadine	Immunologie
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie Industrielle
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie
M.	WELTI	Stéphane	Sciences végétales et fongiques
M.	YOUS	Saïd	Chimie Thérapeutique 1
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques
M.	FURMAN	Christophe	Pharmacobiochimie (ICPAL)

Professeurs Agrégés

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	MAYES	Martine	Anglais
M.	MORGENROTH	Thomas	Droit et déontologie pharmaceutique

Professeurs Certifiés

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	HUGES	Dominique	Anglais
Mlle	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

Professeur Associé - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	DHANANI	Alban	Droit et déontologie pharmaceutique

Maîtres de Conférences ASSOCIES - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	BERTOUX	Elisabeth	Pharmacie Clinique - Biomathématiques
M.	BRICOTEAU	Didier	Biomathématiques
M.	FIEVET	Pierre	Information Médicale
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacie Clinique
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacie Clinique
M.	WATRELOS	Michel	Droit et déontologie pharmaceutique
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques

AHU

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	DROUET	Maryline	Pharmacie Galénique
Mme	GENAY	Stéphanie	Pharmacie Galénique

Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX
Tel. : 03.20.96.40.40 - Télécopie : 03.20.96.43.64
<http://pharmacie.univ-lille2.fr>

L'Université n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses ; celles-ci sont propres à leurs auteurs.

REMERCIEMENTS

A mon Président de thèse,

Monsieur Philippe GERVOIS, Maître de conférences des universités, HDR,
pharmacien (Faculté des Sciences Pharmaceutiques et biologiques de Lille).

Je vous remercie pour l'attention particulière que vous avez portée à ce travail.

Je remercie également les membres du jury pour leur disponibilité,

M. Emmanuel HERMANN, Maître de conférences des universités,
(Faculté des Sciences Pharmaceutiques et biologiques de Lille)

Et

M. Vincent CHEVALON, pharmacien d'officine.

Je tiens à remercier mes parents, ma famille ainsi que tous mes amis qui m'ont
soutenu tout au long de mes études.

Un grand merci à vous tous.

SOMMAIRE

INTRODUCTION

I.	Historique et pathogénie des GIST	16
A.	L'historique d'identification des GIST	16
i.	Rappel sur la structure histologique commune de la paroi digestive : les quatre couches	16
ii.	Classification des cancers	18
iii.	Histoire et critères d'identification des GIST	19
iv.	L'origine cellulaire des cellules interstitielles de Cajal et des cellules des tumeurs stromales	20
B.	Définition actuelle des GIST	21
C.	Pathogénie des GIST : rôle central de la protéine KIT	22
i.	Protéine KIT : marqueur fondamental des GIST	23
ii.	Le cas particulier des GIST KIT négatives	26
iii.	Mutations des gènes Kit et Pdgfra et induction de la cancérogenèse des GIST	26
iv.	KIT : une cible thérapeutique	27
D.	Etude épidémiologique des GIST	27
II.	Diagnostic des GIST	31
A.	Caractéristiques cliniques des GIST	31
i.	Critères épidémiologiques	31
ii.	Localisation anatomique des GIST	31
iii.	Signes et symptômes	35
B.	Caractéristiques macroscopiques et histologiques des GIST	37
i.	Caractéristiques macroscopiques des GIST	37
ii.	Caractéristiques histologiques des GIST	38
C.	Caractères immunohistochimiques des GIST	41
D.	Caractéristiques génétiques et moléculaires des GIST	46
E.	Evaluation des GIST et facteurs pronostics	51
III.	Prise en charge des GIST	57
A.	Rappel sur la prise en charge générale avant le stade avancé/métastatique	57
i.	Traitement chirurgicale	57
ii.	Traitement néo-adjuvant	59
iii.	Traitement adjuvant	60

B. Traitements des formes avancées ou métastatiques.....	61
i. L’Imatinib : traitement standard de 1° ligne	62
ii. Le Sunitinib : traitement standard de 2° ligne	77
iii. Le Régorafenib : traitement standard de 3° ligne	90
iv. Autres thérapies ciblées	103
CONCLUSION	
IV. Bibliographie	108

Liste des Abréviations

GIST : Gastro Intestinal Stromal Tumor

ICC : Interstitial Cell of Cajal

Pdgfra: Platelet-derived growth factor receptor alpha

PDGFRB : Platelet-derived growth factor receptor- β

ITK : Inhibiteurs de tyrosine kinase

M-CSF : Macrophage Colony Stimulating Factor

SCF : Stem Cell Factor

Ig : Immunoglobuline

JM : Juxta-membranaire

ATP : Adénosine triphosphate

TK : Tyrosine kinase

Raf : Rapidly Accelerated Fibrosarcoma

PNET : Primitive neuroectodermal tumor.

SEER : Surveillance, Epidemiology, and End Results

NCI : National Cancer Institute

FDA : Food and Drug Administration

DOG-1 : Discovered on GIST-1

PKC θ : Protéine kinase C θ

RAS : Rat sarcoma

SDH : Succinate déshydrogénase

IGF-1 : Insulin-like growth factor 1

WT : Wild type

RCP : Réunion de concertation pluridisciplinaire

ESMO : European Society of Medical Oncology

ASCO : American Society of Clinical Oncology

EORTC : European Organisation for Research and Treatment of Cancer

LMC : Leucémie myéloïde chronique

RRePS : Réseau de référence en pathologie des sarcomes

l'INCa : Institut National du cancer

NCCN : National Comprehensive Cancer Network

NEJM : New England Journal of Medicine

ADAGIO : Adherence Assessment with Glivec: Indicators and Outcomes

VEGF : Vascular Endothelial Growth Factor Receptor

GRID : GIST-regorafenib in progressive disease

DAP : Délai avant progression

SG : Survie globale

TSH : Thyroid-stimulating hormone

RIGHT : Reintroduction of Imatinib in GIST

Liste des figures

Figure 1 : La structure de la paroi digestive	17
Figure 2 : Classification schématique des cancers	18
Figure 3 : Structure du récepteur KIT	24
Figure 4 : Activation du récepteur KIT et PDGFRA après dimérisation	25
Figure 5 : Voies de signalisation en aval des récepteurs KIT et PDGFRA	25
Figure 6 : Répartition des GIST dans la famille des sarcomes	27
Figure 7 : Localisation anatomique des GIST	32
Figure 8 : Répartition de la localisation anatomique des GIST par cohorte	33
Figure 9 : Nombre absolu de patients atteints de GIST par localisation anatomique du primitif selon les études	33
Figure 10 : Localisation des métastases des GIST	34
Figure 11 : Aspect macroscopique typique d'une GIST, ici gastrique	38
Figure 12 : Aspect macroscopique d'une GIST de la paroi de l'estomac (gauche) ou du grêle (droite)	38
Figure 13 : Aspect histologique fusiforme d'une GIST	39
Figure 14 : Aspect histologique épithélioïde d'une GIST	40
Figure 15 : Aspect histologique pléiomorphe d'une GIST	40
Figure 16 : Diagnostic pathologique des GIST par immunohistochimie et génotypage	46
Figure 17 : Prise en charge des GIST	58
Figure 18 : Structure chimique du mésylate d'Imatinib	63
Figure 19 : Evaluation de la réponse tumorale par l'IRM après traitement par Imatinib chez une patiente atteinte d'une GIST métastasée (coupe transaxiale, image pondérée en T1 après injection de gadolinium dans l'abdomen crânial)	64
Figure 20 : Evaluation de la réponse tumorale à l'Imatinib par le Pet-scan	65
Figure 21 : Mutations secondaires de KIT et leur sensibilité à différentes molécules	70
Figure 22 : Algorithme de traitement des GIST non résécable avancé ou métastatique	73
Figure 23 : Formule chimique du malate de Sunitinib	78
Figure 24 : Kinome d'Imatinib et Sunitinib	78
Figure 25 : Courbe de Kaplan-Meier estimant le temps jusqu'à progression tumorale	81
Figure 26 : Courbe de Kaplan-Meier estimant la survie globale	82
Figure 27 : Courbes du temps jusqu'à progression (A) et de survie globale (B)(Reichardt, 2015)	85
Figure 28 : Temps jusqu'à progression (A) et survie globale (B) en fonction des patients traités exclusivement selon le dosage initial (IDS) ou traités selon un schéma de dose modifié (ADSs). Les résultats de la population en intention de traiter sont présentés en comparaison (ITT)(Reichardt, 2015)	85
Figure 29 : Formule chimique du Régorafenib(Wilhelm SM, 2011)	90
Figure 30 : Toxicité tout grade du Régorafenib chez > 25% des patients	93
Figure 31 : Survie sans progression (courbes de Kaplan-Meier) de l'étude GRID	95
Figure 32 : Manifestations cliniques du syndrome main-pied	101
Figure 33 : Courbe des survies sans progression de l'étude RIGHT	105

Liste des tableaux

<i>Tableau 1 : Les quatre couches de la paroi du tube digestif</i>	17
<i>Tableau 2 : Epidémiologie des GIST reportée au cours des études</i>	30
<i>Tableau 3 : Types, fréquence et localisation des mutations du récepteur KIT</i>	48
<i>Tableau 4 : Types, fréquence et localisation des mutations du récepteur PDGFRA</i>	49
<i>Tableau 5 : Types, fréquence et localisation des mutations des GIST de type</i>	50
<i>Tableau 6 : Risque d'évolution agressive des GIST primaires selon la taille et l'activité mitotique de la tumeur</i>	52
<i>Tableau 7 : Estimation du risque de récurrence ou de décès lié à la maladie dans les GIST localisées réséquées dans des groupes définis par la taille, l'index mitotique et le siège de la tumeur (d'après Miettinen). Les chiffres sont basés sur le suivi à long terme d'études portant sur 1055 GIST gastriques, 629 GIST jéjuno-iléales, 144 GIST duodénales et 111 GIST rectales</i>	53
<i>Tableau 8 : Classification pronostique des GIST de Miettinen et Lasota</i>	54
<i>Tableau 9 : Estimation du risque de récurrence dans les GIST localisées réséquées dans la classification de Joensuu. Elle vise notamment à mieux scinder les GIST à risque intermédiaire et élevé, et intègre le caractère péjoratif d'une perforation</i>	55
<i>Tableau 10 : Corrélation entre génotypes et caractéristiques cliniques des GIST</i>	56
<i>Tableau 11 : Résultats de l'essai BFR14</i>	68
<i>Tableau 12 : Relation entre les génotypes KIT et PDGFRA et la réponse à l'Imatinib dans les essais cliniques publiés antérieurement</i>	71
<i>Tableau 13 : Fréquence des mutations dans les GIST avancées et sensibilité à l'Imatinib ..</i>	72
<i>Tableau 14 : Résultats de tolérance d'Imatinib dans les GIST avancées</i>	75
<i>Tableau 15 : Caractéristiques des patients à l'inclusion (Demetri GD, 2006)</i>	81
<i>Tableau 16 : Effets indésirables se produisant chez au moins 5% des patients</i>	83
<i>Tableau 17 : Réponse au traitement par Sunitinib en fonction des mutations primaires et secondaires</i>	86
<i>Tableau 18 : Recommandations de prise en charge des principaux effets indésirables du Sunitinib</i>	89
<i>Tableau 19 : Agents affectant la concentration plasmatique de Sunitinib</i>	90
<i>Tableau 20 : Activité biochimique du Régorafénib (Wilhelm SM, 2011)</i>	91
<i>Tableau 21 : Activité cellulaire du Régorafénib (Wilhelm SM, 2011)</i>	91
<i>Tableau 22 : Caractéristiques des patients de l'étude GRID</i>	94
<i>Tableau 23 : Effets indésirables liés au traitement chez plus de 10% des patients dans l'étude GRID</i>	97

Les thérapies ciblées des tumeurs stromales gastro-intestinales avancées ou métastatiques

Introduction

Les tumeurs stromales gastro-intestinales ou GIST (*Gastro Intestinal Stromal Tumor*) sont des tumeurs mésoenchymateuses localisées dans la paroi du tube digestif. Longtemps classées parmi les tumeurs dérivées des cellules musculaires lisses ou des cellules de la gaine nerveuse, les GIST sont aujourd'hui reconnues comme une entité tumorale particulière grâce aux progrès de l'immunohistochimie et de la biologie moléculaire.

Les GIST dérivent des cellules interstitielles de Cajal (*ICC ; Interstitial Cell of Cajal*) ou des cellules précurseurs des ICC, qui expriment à leur surface le récepteur KIT dans la majorité des cas.

Le diagnostic des GIST repose principalement sur les caractéristiques histologiques et immuno-histochimiques. Les tumeurs sont formées de cellules fusiformes dans 70 % des cas et de cellules épithélioïdes dans 20 % des cas. Les GIST expriment la protéine KIT (ou CD117, récepteur de cytokines exprimés en surface des cellules souches hématopoïétiques comme d'autres types cellulaires) dans 95 % des cas et sont très souvent associées à des mutations sur le gène *Kit*. 5 % des tumeurs sont KIT négatives et peuvent présenter des mutations sur un autre gène, *Pdgfra* (*Platelet-derived growth factor receptor alpha*), codant pour la chaîne alpha du récepteur du PDGF (*Platelet-derived growth factor*), récepteur à activité tyrosine kinase homologue de KIT.

Le rôle de la protéine KIT dans la pathogénie des GIST a permis le développement de nouvelles molécules thérapeutiques, les inhibiteurs de tyrosine kinase ou ITK, dont le chef de file est l'Imatinib. Cette molécule a révolutionné le traitement des GIST, connues pour être particulièrement résistantes à la chimiothérapie et à la radiothérapie. Les patients traités ont ainsi bénéficié de plusieurs années de survie grâce à l'Imatinib. Cependant, il apparaît quelques résistances, nécessitant de nouveaux traitements. Aujourd'hui, deux nouveaux médicaments, appartenant à la famille des thérapies ciblées, sont venus compléter l'arsenal thérapeutique des GIST : le Sunitinib et le Régorafenib appartenant eux aussi aux inhibiteurs de tyrosine kinase.

I. Historique et pathogénie des GIST

A. L'historique d'identification des GIST

Les tumeurs stromales gastro-intestinales sont communément appelées « GIST » (*Gastro Intestinal Stromal Tumor*). L'origine et la différenciation des GIST en médecine ont fait l'objet de nombreuses spéculations et controverses. Les scientifiques ont longtemps pensé que ces tumeurs dérivait des cellules musculaires lisses ou nerveuses. Les récentes études utilisant la microscopie électronique et les marqueurs immuno-histochimiques montrent qu'en fait ces tumeurs dériveraient d'un autre type cellulaire : les cellules interstitielles de Cajal ou ICC (*Interstitial Cells of Cajal*).

L'objectif de cette première partie sera de décrire comment sont localisées et définies ces tumeurs digestives dans la classification des cancers et de comprendre leurs critères d'identification.

i. Rappel sur la structure histologique commune de la paroi digestive : les quatre couches

Le tube digestif, de l'œsophage à l'anus, possède une structure histologique commune avec quatre couches individualisées (Figure 1 et tableau 1) (1) :

- la muqueuse comportant l'épithélium, le chorion (ou lamina propria) et la musculaire muqueuse (ou muscularis mucosæ). L'épithélium est un épithélium de revêtement constitué de cellules juxtaposées et jointives. À l'interface entre l'épithélium et le chorion, il y a la membrane basale. Le chorion correspond à du tissu conjonctif lâche. La musculaire muqueuse est constituée des cellules musculaires lisses ;
- la sous-muqueuse, tissu conjonctif contenant des vaisseaux sanguins et lymphatiques. Dans la sous-muqueuse se trouve le plexus nerveux de Meissner ;
- la musculeuse, constituée de différentes couches de cellules musculaires lisses. Le plus souvent, il y a deux couches épaisses avec une orientation

différente des cellules musculaires lisses (couche circulaire interne et couche longitudinale externe). Entre les deux couches de la musculature se trouve le plexus nerveux myentérique d'Auerbach et des cellules de Cajal (cellules « pacemaker » qui contrôlent le rythme du péristaltisme)

- l'adventice (ou sous-séreuse pour le tube digestif situé dans le péritoine). Il s'agit aussi de tissu conjonctif souvent riche en adipocytes (aspect gras).

1. Muqueuse	Épithélium	De nature et structure variée (malpighien/glandulaire), séparé du chorion par une membrane basale
	Chorion (lamina propria)	Tissu conjonctif
	Musculaire muqueuse (muscularis mucosæ)	Cellules musculaires lisses
2. Sous-muqueuse		Tissu conjonctif, nerfs (plexus sous-muqueux de Meissner)
3. Musculaire		Cellules musculaires lisses en couches épaisses Nerfs (plexus myentérique d'Auerbach) et cellules de Cajal
4. Adventice ou sous-séreuse		Tissu conjonctif
Séreuse éventuelle		Péritoine viscéral

Tableau 1 : Les quatre couches de la paroi du tube digestif (1)

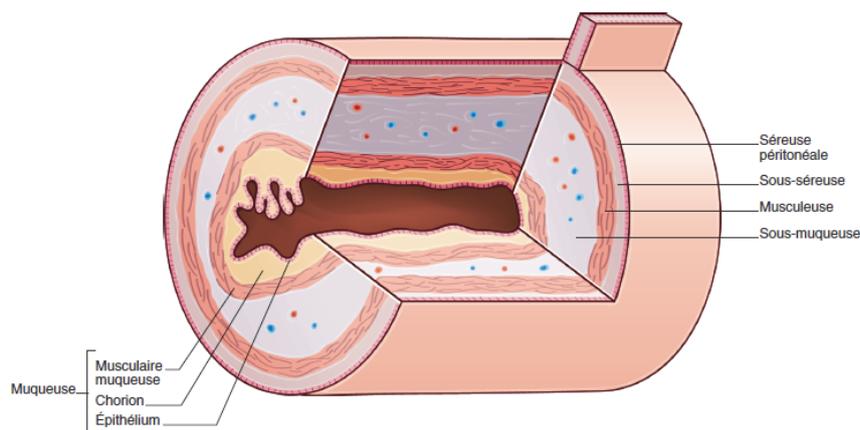


Figure 1 : La structure de la paroi digestive (1)

ii. Classification des cancers

Il existe plusieurs types de cancers (Figure 2), qui sont déterminés en fonction de l'histologie, autrement dit la nature du tissu dans lequel ils se développent. Ainsi, on distingue (2) :

- **les carcinomes** ; les cellules cancéreuses apparaissent dans un épithélium, c'est-à-dire un tissu recouvrant les surfaces internes (tissu de revêtement des organes) ou externes (épiderme par exemple). Dans cette famille, on distingue les adénocarcinomes qui se développent à partir de l'épithélium d'une glande telle que le sein et la prostate (2).
- **les sarcomes**; les cellules cancéreuses apparaissent dans un tissu « de support » comme les os, la graisse ou les muscles. On parle d'ostéosarcomes (sarcomes des os), de liposarcomes (sarcomes des tissus graisseux) et de rhabdomyosarcomes (sarcomes des muscles striés) (2).
- **les cancers hématopoïétiques**; le cancer affecte le sang ou les organes lymphoïdes, organes dans lesquels certaines cellules du sang acquièrent leur fonction. C'est le cas, par exemple, des leucémies et des lymphomes (2).

Une autre classification oppose les tumeurs solides aux tumeurs des cellules sanguines. Les tumeurs solides, caractérisées par une masse individualisée, sont distinguées des cancers atteignant des cellules sanguines, qui sont diffuses dans l'organisme et principalement présentes dans la moelle osseuse ou le sang (2).

La majorité des cancers sont des tumeurs solides.

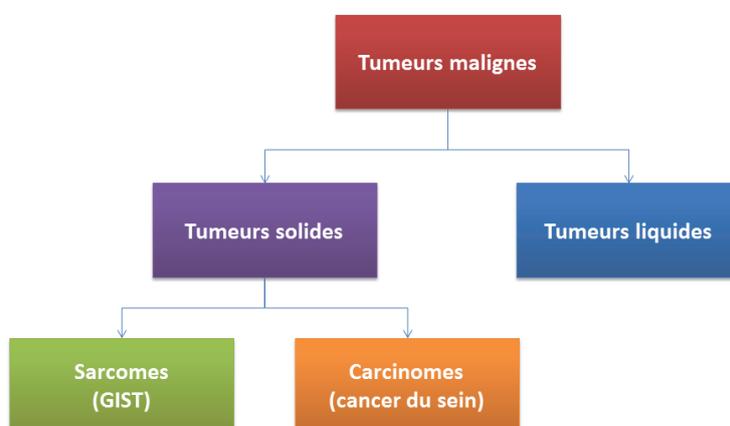


Figure 2 : Classification schématique des cancers (2)

iii. Histoire et critères d'identification des GIST

En 1941, deux scientifiques nommés Golden et Stout s'étaient fortement intéressés aux tumeurs des tissus conjonctifs situées au niveau du tube digestif. Ces tumeurs stromales issues du tractus intestinal étaient classifiées en tant que néoplasme des muscles lisses (3).

Au cours des années suivantes, d'autres chercheurs comme Martin, Brown et Pike ont travaillé sur les tumeurs rares du tube digestif. Progressivement, le nom et la classification de ces dernières ont évolué en fonction de l'état d'avancement des recherches. Cependant, ces tumeurs rares étaient classifiées selon plusieurs entités. Il était donc possible de trouver des GIST classifiées en tant que « néoplasies leiomyomateuses » ou « leiomyoblastomes », et leiomyosarcome dans les travaux des années 60. En 1960, le microscope électronique a permis d'améliorer les recherches et a montré que les particularités des muscles lisses n'étaient observées qu'occasionnellement dans ces tumeurs (3).

Jusque dans les années 1980, les tumeurs mésoenchymateuses digestives étaient classées en deux grands groupes : les tumeurs des cellules musculaires lisses, incluant les léiomyomes, les léiomyosarcomes, et les schwannomes. La distinction entre les deux groupes se faisait sur des arguments morphologiques, peu sensibles et peu spécifiques. Malgré ses limites, le diagnostic différentiel entre ces deux groupes de tumeurs était important d'un point de vue clinique : en effet, les tumeurs classées comme tumeurs musculaires lisses étaient considérées comme potentiellement malignes alors que les lésions classées comme schwannomes étaient habituellement bénignes (4).

Au début des années 1980, la généralisation des techniques immuno-histochimiques a permis d'espérer pouvoir disposer de moyens simples pour identifier et classer de manière précise et objective les tumeurs mésoenchymateuses digestives, en se fondant sur leur profil d'expression de marqueurs de différenciation cellulaire, musculaires lisses ou schwanniens. Cependant, cet espoir a été globalement décevant, notamment en raison de l'hétérogénéité d'expression de ces marqueurs, de leur fréquente co-expression au sein d'une même tumeur, enfin de leur absence complète d'expression dans certaines lésions (phénotype nul) (4).

C'est dans ce contexte que le terme de « tumeur stromale » a été proposé pour la première fois en 1983, par Mazur et Clark, pour désigner des tumeurs gastriques morphologiquement classées comme léiomyomes, mais de phénotype nul, c'est-à-dire sans marqueurs immuno-histochimiques et sans signes ultra-structuraux témoignant d'une différenciation musculaire lisse ou schwannienne. Le terme de « tumeur stromale » a été repris par d'autres auteurs pour désigner des tumeurs similaires dans le reste du tube digestif avant de s'imposer comme un terme générique pour désigner spécifiquement un groupe de tumeurs mésenchymateuses digestives (3) (4).

La poursuite des études immuno-histochimiques des tumeurs mésenchymateuses digestives a permis d'identifier de nouveaux marqueurs diagnostiques. Les deux principaux marqueurs identifiés ont été successivement le CD34 en 1994, puis, en 1998, la protéine KIT, encore appelée CD117 (4) (5).

L'identification de ces deux marqueurs a grandement contribué à l'émergence et à la reconnaissance du concept de tumeur stromale gastro-intestinale. L'expression de CD34 a cependant été rapidement reconnue comme relativement peu sensible (puisqu'elle est présente dans seulement 60 à 70% des cas) et peu spécifique (car elle est présente dans de nombreux autres types de tumeurs mésenchymateuses, y compris digestives). Il n'en a pas été de même pour la protéine KIT, qui s'est révélée non seulement comme un excellent marqueur diagnostique mais aussi comme une piste essentielle pour mieux comprendre la pathogénie de ces tumeurs et comme une cible thérapeutique extrêmement prometteuse (3) (4).

iv. L'origine cellulaire des cellules interstitielles de Cajal et des cellules des tumeurs stromales

La médecine a aujourd'hui une meilleure compréhension des GIST qu'il y a quelques années. Auparavant, il était supposé que les GIST se développaient à partir des cellules des muscles lisses du tube digestif. La découverte de l'association du proto-oncogène c-kit avec les GIST a contribué à réaliser que les muscles n'étaient pas à l'origine des tumeurs.

Dans la paroi digestive normale, l'expression de la protéine KIT est spécifiquement restreinte à une sous-population de cellules d'origine musculaire, les cellules interstitielles de Cajal. On pense actuellement que les GIST se développent à partir de cellules dont les « cellules interstitielles de Cajal » sont originaires ou directement à partir de ces dernières. Les cellules interstitielles de Cajal sont des petites cellules disposées autour des fibres nerveuses, sur le bord externe de la paroi du tube digestif. Ce type cellulaire est une sorte de « métronome » (pacemaker cells) pour les cellules du tube digestif. Elles sont localisées autour du plexus myentérique et sont responsables de l'induction et de la régulation de l'activité péristaltique de la musculature lisse digestive. Les GIST apparaissent donc dans la paroi des organes de digestion. Cependant, elles ne grossissent pas dans les organes : elles poussent à l'extérieur, dans la cavité abdominale. C'est pourquoi elles ne sont souvent identifiées que tardivement, une fois qu'elles ont atteint une taille conséquente (3) (4) (5).

Une des avancées majeures dans la compréhension des GIST est venue dans les années 1990, quand il a été découvert que les cellules de ces tumeurs partagent plusieurs caractéristiques structurales et histopathologiques avec les cellules de Cajal, y compris l'expression fréquente du récepteur à tyrosine kinase KIT et la molécule CD34. Depuis, il est devenu largement accepté que les cellules des GIST et de Cajal normales partagent une cellule précurseur commune, bien que celle-ci ne soit pas encore entièrement comprise (3) (5) (6).

Enfin, l'expression de la protéine KIT dans l'organisme n'est pas restreinte aux ICC : KIT est en effet détectable dans les mastocytes, les cellules souches hématopoïétiques, les cellules germinales, les mélanocytes et certaines cellules épithéliales (4).

B. Définition actuelle des GIST

Les GIST sont des tumeurs des tissus conjonctifs (groupe des sarcomes), susceptibles d'apparaître à n'importe quel endroit du tube digestif (d'où l'appellation « gastro- intestinale »).

Les GIST sont définies comme des tumeurs mésenchymateuses du tube digestif présentant des caractéristiques histologiques évocatrices (prolifération de cellules le

plus souvent fusiformes, parfois épithélioïdes, rarement pléiomorphes) détaillés dans la deuxième partie de cette thèse et exprimant habituellement, mais non constamment KIT ou PDGFRA (le récepteur de type alpha du Platelet-Derived Growth Factor receptor ou PDGFR), à un niveau suffisant pour permettre sa détection par une technique immunohistochimique (4).

La définition actuelle des GIST exclut spécifiquement les tumeurs musculaires lisses (léiomyomes et léiomyosarcomes), les schwannomes et les neurofibromes, ainsi que d'autres tumeurs mésenchymateuses, plus rares, qui sont identifiées sur la base de leurs caractéristiques histologiques et immunohistochimiques propres et de l'absence de l'expression de KIT ou PDGFRA. Le caractère volontairement restreint de cette définition n'est pas parfois sans poser de problème, notamment devant des tumeurs de phénotype morphologique et/ou immunohistochimique atypique ou complexe (4).

En l'état actuel des connaissances, il est donc difficile de proposer une définition à la fois simple, complète, univoque et parfaitement satisfaisante des GIST. Cette difficulté illustre bien le fait que le diagnostic des GIST repose sur la confrontation des données histologiques et immunohistochimiques, éventuellement appuyées par des arguments cliniques et moléculaires (4).

C. Pathogénie des GIST : rôle central de la protéine KIT

La protéine KIT (ou CD117) est actuellement le marqueur diagnostique fondamental des GIST. En effet, 95% de ces tumeurs sont positives pour KIT en immunohistochimie. KIT est un membre de la famille des récepteurs à activité tyrosine kinase de type III dans laquelle on retrouve le PDGFRA (platelet-derived growth factor receptor- α) et le PDGFRB (platelet-derived growth factor receptor- β). KIT n'est pas uniquement un biomarqueur mais se trouve impliqué dans la physiopathologie des GIST (4) (5).

i. Protéine KIT : marqueur fondamental des GIST

a) *Structure du récepteur KIT*

Le récepteur KIT, issu du gène Kit, est une glycoprotéine transmembranaire de 145 kDa dont le ligand spécifique est une cytokine plus connue sous le nom de Stem Cell Factor (SCF) (Figure 3). Il appartient à la famille des récepteurs de type III à activité tyrosine kinase, dans laquelle on retrouve également le récepteur pour le Macrophage Colony Stimulating Factor (M-CSF) et les PDGFR de type A et B (5) (7) (8).

Le récepteur KIT est constitué d'un domaine extracellulaire avec cinq boucles de type immunoglobuline (Ig) (Figure 3). Les trois boucles Ig amino-terminales déterminent la spécificité du ligand SCF, la quatrième boucle facilite la dimérisation du récepteur. La fonction de la dernière boucle Ig n'est pas entièrement connue. Le domaine extracellulaire est suivi d'un court domaine juxta-membranaire (JM) et d'un domaine kinase, divisé en deux parties :

- un domaine de fixation de l'ATP (adénosine triphosphate), appelé tyrosine kinase 1 (TK1) ;
- et un domaine catalytique à activité tyrosine kinase, nommé tyrosine kinase 2 (TK2) permettant le transfert d'un groupement phosphate d'une molécule d'ATP au substrat.

Les domaines TK1 et TK2 sont séparés par un insert pour la kinase de longueur variable (5) (9).

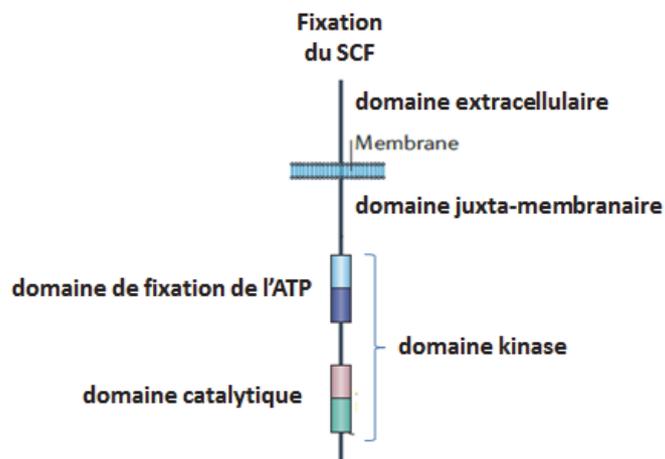


Figure 3 : Structure du récepteur KIT (5)

b) *Mécanisme d'action de KIT en condition normale*

KIT est un monomère enzymatiquement inactif lié à la membrane plasmique. Le SCF soluble se présente majoritairement sous la forme d'un dimère bivalent (5) (7).

L'interaction de KIT avec son ligand SCF entraîne la dimérisation du récepteur (Figure 4), ce qui à son tour entraîne la phosphorylation et l'activation de la fonction tyrosine kinase de son domaine intracellulaire (Figure 4). L'activation de cette fonction permet à la protéine KIT de phosphoryler à son tour des protéines intracellulaires effectrices qui assurent la transmission du signal jusqu'au noyau (Figure 5). Les principales conséquences de l'activation de la protéine KIT sont l'induction et la régulation de la croissance et de la prolifération cellulaire, et contrôle de la différenciation cellulaire (5) (6) (10).

Bien que son expression soit restreinte à un petit nombre de types cellulaires, la protéine KIT joue néanmoins un rôle oncogénique majeur dans les tumeurs correspondantes, notamment dans les GIST.

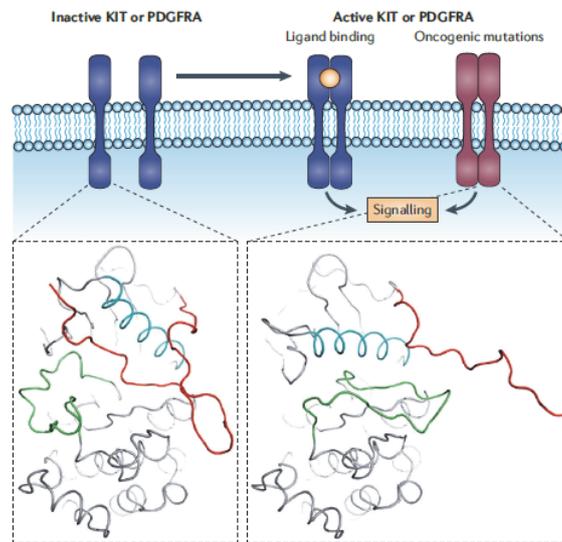


Figure 4 : Activation du récepteur KIT et PDGFRA après dimérisation (5)

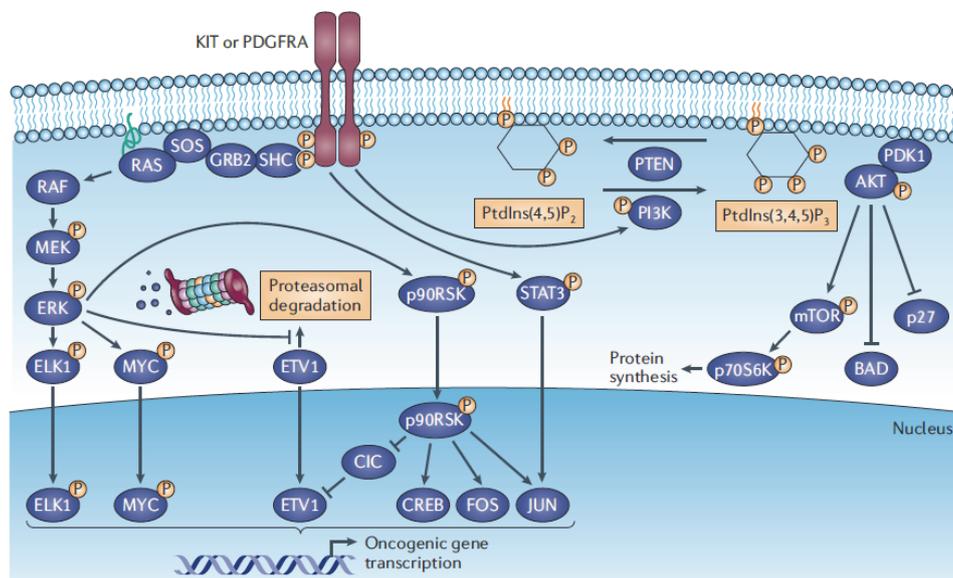


Figure 5 : Voies de signalisation en aval des récepteurs KIT et PDGFRA (5)

ii. Le cas particulier des GIST KIT négatives

Si le terme de GIST doit être en théorie réservé aux seules tumeurs KIT positives, il existe cependant de rares exceptions de GIST authentiques où la protéine KIT n'est pas détectable par immunohistochimie. Les GIST KIT négatives représentent au maximum 5 % des cas de GIST (11) (12).

Dans la proportion de GIST négatives pour KIT, l'analyse du génotype montre une mutation au niveau du PDGFRA (13) (14).

Dans d'autres cas, les GIST sont qualifiées de type sauvage même si l'on peut retrouver d'autres types de mutations comme par exemple BRAF (*Rapidly Accelerated Fibrosarcoma*) (5). Les caractéristiques moléculaires et les différents types de mutations seront traités dans la partie II.

iii. Mutations des gènes Kit et Pdgfra et induction de la cancérogenèse des GIST

Les GIST sont caractérisées par la présence d'anomalies moléculaires de deux gènes cibles, *Kit* et *Pdgfra*, qui codent respectivement pour les récepteurs KIT et PDGFRA. Ces anomalies moléculaires jouent un rôle fondamental dans l'induction du processus de cancérogenèse des GIST (4) (5).

La biologie moléculaire a confirmé l'intérêt de l'étude de la protéine KIT pour la compréhension des mécanismes moléculaires responsables de l'émergence des GIST. Des mutations du gène KIT ont, en effet, été mises en évidence dans des formes familiales de GIST et dans de nombreux cas sporadiques. Il s'agit le plus souvent de mutations « gain de fonction », qui se traduisent par une activation constitutionnelle de la protéine correspondante, entraînant une induction permanente de la prolifération cellulaire. Il a été montré par la suite, que des anomalies d'un second gène, PDGFRA, codant pour la chaîne A du récepteur pour un autre facteur de croissance, le PDGF, pouvaient être impliquées dans un petit nombre de cas de GIST authentiques (4) (5).

Pour résumer, lorsque la protéine KIT fonctionne normalement, la prolifération cellulaire est contrôlée contrairement aux formes mutées de KIT, responsables de la prolifération tumorale.

iv. KIT : une cible thérapeutique

Enfin, KIT s'est révélée être une cible thérapeutique majeure. L'utilisation d'antagonistes pharmacologiques de KIT, dont le chef de file est l'Imatinib, représente aujourd'hui une approche thérapeutique très efficace dans la prise en charge des formes métastatiques (4).

D. Etude épidémiologique des GIST

Avec une incidence de 1 % de toutes les tumeurs malignes, les sarcomes sont bien plus rares que les carcinomes. La famille des sarcomes est composée de nombreuses entités dont les GIST sont les tumeurs les plus fréquentes (environ 18%) (Figure 6) (15).

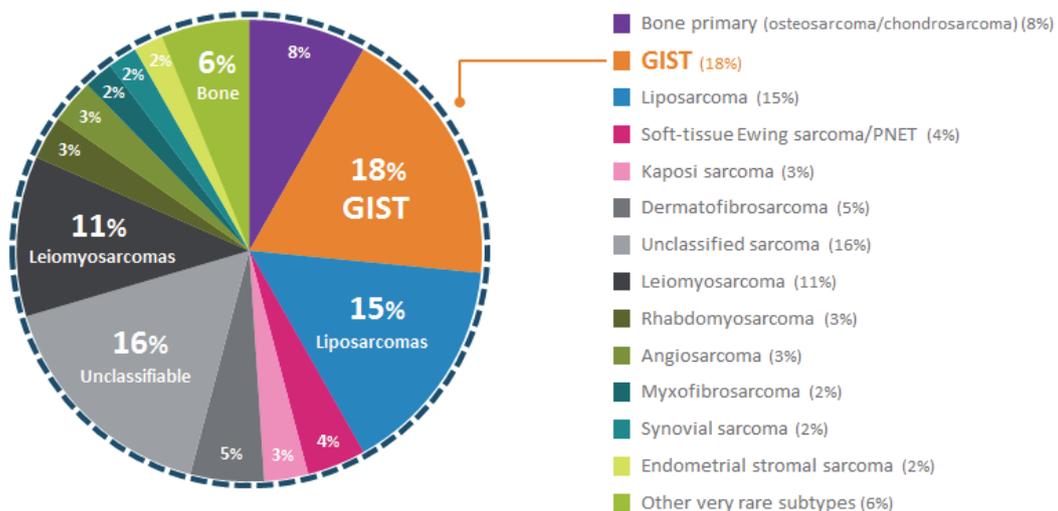


Figure 6 : Répartition des GIST dans la famille des sarcomes (15)

PNET, primitive neuroectodermal tumor.

Si les tumeurs stromales représentent moins de 1 % des tumeurs digestives, il s'agit cependant des tumeurs mésoenchymateuses les plus fréquentes du tube digestif. Les données SEER (*Surveillance, Epidemiology, and End Results*) issues du NCI (*National Cancer Institute*) dans les années 1990 indiquaient que les sarcomes comptaient pour 2.2% des cancers gastriques, 13.9% des cancers de l'intestin grêle et 0.1% des cancers colorectaux (16) (17).

Leur incidence exacte est difficile à préciser. Elle a été longtemps sous-évaluée, d'une part, car ces tumeurs n'étaient pas clairement identifiées comme une entité nosologique, d'autre part, car les formes asymptomatiques sont fréquentes (18).

Les GIST sont, néanmoins, considérées comme des tumeurs rares mais sont suffisamment fréquentes pour que tout pathologiste ayant une activité en pathologie digestive y soit régulièrement confronté (4).

L'incidence des GIST d'après les données du SEER (*Surveillance, Epidemiology, and End Results*) issues du NCI (*National Cancer Institute*) pour la période 1992 à 2000 était estimée à 6,8 par million d'habitants par an. L'incidence a été estimée dans plusieurs études de population à 14,5 cas par an par million d'habitants en Suède, 11 cas par an par million d'habitants en Islande et 12,7 cas par an par million d'habitants aux Pays-Bas. Ces études incluaient des GIST découvertes fortuitement et lors d'autopsies (18).

Selon les données sur le cancer de la SEER (*Surveillance, Epidemiology, and End Result*) entre 1993 et 2002, l'incidence des tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST) aux États-Unis était de 0,32 pour 100 000 personnes, avec une prévalence moyenne de 1,62 par 15 ans 100 000 et une survie à 3 ans de 73%. Une base de données de 30 ans en Norvège a démontré une incidence croissante des GIST à 1,8 cas par million dans les années 1980 et à 12,5 millions au cours de la période 2000-2004. Cette étude a estimé la prévalence des GIST à 129 cas par million. Un registre aux Pays-Bas a révélé une augmentation similaire de l'incidence annuelle de 2,1 cas par million en 1995 à 12,7 millions en 2003 (10).

En supposant un taux d'incidence annuel de 10 cas par million, environ 3000 GIST pourraient être diagnostiqués aux États-Unis par an. L'incidence des GIST n'est pas connue pour toutes les populations (19).

L'incidence serait donc de l'ordre de 600 à 800 cas par an en France. Ces chiffres doivent être relativisés si l'on en juge par deux séries récentes, qui introduisent la notion de mini-GIST. Il s'agit de petites tumeurs gastriques de 1 à 10mm de diamètre qui sont méconnues en dehors d'une recherche systématique par des coupes histologiques sériées (18).

La plupart des données d'épidémiologie des GIST se réfèrent aux populations de race caucasienne des pays industrialisés. Le diagnostic des GIST a considérablement été amélioré depuis 1992, puis la survie grandement augmentée depuis 2002, lorsque la FDA (Food and Drug Administration) a approuvé l'imatinib. (19). L'augmentation du nombre de GIST diagnostiqué par an, est probablement due à une plus grande prise de conscience et une meilleure détection histopathologie de cette pathologie, bien que l'incidence réelle puisse également être en augmentation (20).

Une recherche systématique de la littérature de toutes les études basées sur la population disponibles sur les GIST publiées entre Janvier 2000 et Décembre 2014 ont été examinées (Tableau 2). La recherche a trouvé 29 études de plus de 13.550 patients de 19 pays. La plupart des études ont rapporté une incidence de 10-15 cas par million d'habitant par année. La plus faible incidence était en Chine (province du Shanxi) avec 4,3 cas millions par an. Les plus hauts taux d'incidence ont été signalés aussi en Chine (Hong Kong et Shanghai), à Taiwan et en Norvège (partie nord), avec environ 19 - 22 cas par million par année.

Author (Refs.)	Study population	Population	Years incl.	GISTs (n)	Incidence per mill	Male: female ratio	Age, median (range)
Nilsson et al. [26]	Sweden; Western	1.3–1.6 mill	1983–2000	288	14.5	1.0	69 (10–92)
Tryggvason et al. [27]	Iceland; National	300,000	1990–2003	57	11.0	1.5	66 (24–89)
Goetsch et al. [28]	Netherlands; National	16 mill	1995 + 1998–2003	1169	12.7	n.r.	n.r.
Kim et al. [29]	Republic of Korea	48.5 mill	2001–2002	747	7.7	1.0	56.3 ^a (10–83)
Steigen and Eide [30]	Norway; Northern	n.r.	1974–2003	102	19.0	1.6	66 (32–93)
Chan et al. [31]	China, Hong Kong	300,000–350,000	1995–2003	47	16.8–19.6	1.2	66 ^a (n.r.)
Tran et al. [23]	USA, SEER data		1992–2000	1458	6.8		
Perez et al. [32]	USA (SEER and Florida)	n.r.	1992–2002	n.r.	6.9	n.r.	n.r.
Rubió et al. [33]	Spain; Girona	553,661	1994–2001	46	10.9	1.0	63 (26–90)
Mucciarini et al. [34]	Italy; Modena	633,993	1991–2004	124	14.2	1.0	69 (30–90)
Tzen et al. [35]	Taiwan	n.r.			13.0		
Mazzola et al. [36]	Switzerland; Southern	n.r.	1995–2002		14.7		64
Ahmed et al. [37]	UK; Mid Trent	n.r.	1987–2003	185	13.2	0.9	64 (18–93)
Yan et al. [38]	Canada, Calgary	958,610	2000–2004	22	6.8	0.7	62 ^a (n.r.)
Brabec et al. [39]	Czech Republic and Slovakia	15 mill	2000–2008	278	5.2	1.0	60
Cassier et al. [40]	France, Rhone-Alps region	5.96 mill	2005–2006	131	11.0	0.75	66 (34–91)
Monges et al. [41]	France; national	62.9 mill	2005	535	8.5–10	0.9	65 ^a (19–93)
Cho et al. [42]	Korea, nationwide		2003–2004	1227	16–22		
Hartley et al. [43]	Pretoria, South Africa	2.35 mill	2000–2009	54			
Sandvik et al. [44]	Norway, Southwestern	300,000	1980–2009	52	7.4 (5.4–9.4)	0.8	67
Giljaca et al. [45]	Croatia, western Adriatic region	250,000	1997–2007	31	12.4	0.8	Mean 61.9 ± 12.8 years, range 34–81
Mastrangelo et al. [46]	3 European regions: Veneto, Italy Rhone-Alps, France Aquitaine, France	13 mill	2007–2008 2005–2006 2007–2008	368	13.6	1.0	
Manrique et al. [47]	Lima, Perú	n.r.	2002–2010	103	n.r.	1.0	mean 64 yrs, range 30–88
Wang et al. [48]	Shanxi Province, China	35.9 mill	2011	153	4.3	1.2	59 (24–79) years
Minarik et al. [49]	Slovakia		2004–2011	278			
Rubio-Casadevall et al. [50]	Spain, northern region (Girona)		1994–2005	82	12.4	1.0	
Czech registry et al. [51]	Czech and Slovak republic, nationwide	15 mill	2006–2013	1107	9.2	1.1	62 yrs (38–79)
Chiang et al. [52]	Taiwan	23.4 mill	1998–2008	2986	11.3–19.7		
Lv et al. [53]	Shanghai, China	30.4 mill	2000–2010	1923	21.1	1.0	60.05 ± 12.98 years (range: 12–87 years)

SEER denotes "Surveillance, Epidemiology, and End Results".

n.r. denotes "not reported"; n.a. denotes "not applicable".

^a Reported as mean age.

Tableau 2 : Épidémiologie des GIST reportée au cours des études (21)

En conclusions, l'épidémiologie des GIST démontre une certaine homogénéité entre les régions géographiques. Cependant, certaines variations suggèrent une population à risque demandant davantage de recherches plus approfondies (21).

II. Diagnostic des GIST

A. Caractéristiques cliniques des GIST

i. Critères épidémiologiques

Les GIST touchent préférentiellement des **individus âgés** bien que détectés dans toutes les tranches d'âge, y compris les nouveau-nés. L'âge moyen de découverte des GIST est de 55 à 65 ans selon les séries, ils sont très rares avant l'âge de 40 ans. Les GIST de l'enfant sont possibles mais exceptionnelles. De rares cas de formes familiales de GIST ont été décrits. Chez ces malades, les GIST sont habituellement multiples et sont associées à une hyperplasie des cellules de Cajal.

Il n'existe pas de prédominance nette de sexe, même si une très légère prédominance masculine a été observée dans certaines études (4) (10) (22).

L'évolution des GIST est très hétérogène, elle varie de petites tumeurs bénignes à d'énormes lésions métastatiques pouvant provoquer une nécrose et/ou des hémorragies. Par conséquent, le taux de mortalité associé à ces tumeurs est également extrêmement variable. Les GIST bénignes, définies par une taille \leq à 2 cm et un taux mitotique faible, ne sont pas associées à un taux de mortalité liée à la tumeur. Les GIST classées comme «probablement bénignes» sont associées à un taux de mortalité de moins de 3%. Les GIST à potentiel de malignité faible à modéré ont un taux de mortalité lié à la tumeur entre 12% à 15%. Enfin, les GIST à haut potentiel de malignité ont un taux de mortalité supérieur : entre 49% et 86%. Les facteurs pronostiques des GIST seront discutés plus en détails dans la partie II, E (23).

ii. Localisation anatomique des GIST

1) *Localisation des GIST primitives*

Dans toutes les études publiées, la localisation la plus fréquente des GIST est l'estomac, où siègent 60 à 70% des cas (Figure 7). Les autres localisations sont, par

ordre de fréquence décroissante, l'intestin grêle (20-30% des cas), le côlon et le rectum (environ 5% des cas), l'œsophage (moins de 5% des cas). Les formes extra-digestives, notamment mésentériques, représentent moins de 5% des cas (4) (10) (22).

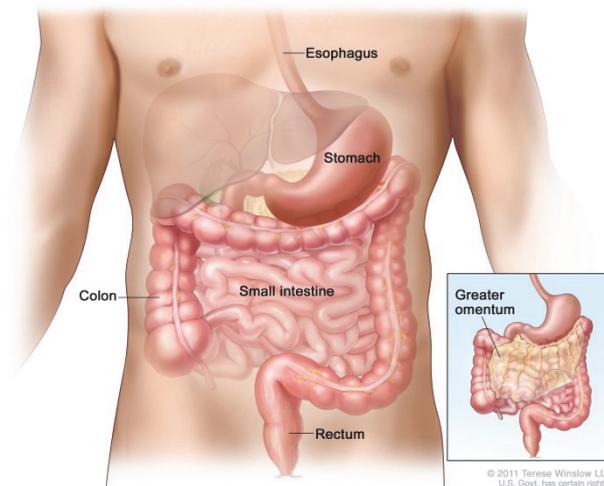


Figure 7 : Localisation anatomique des GIST

Dans le rapport de Søreidea *et al.* publié en 2016 (Figure 8 et 9), la plupart des GIST sont localisées au niveau de l'estomac, ce qui confirme les données précédentes. L'ensemble des données sur la localisation des GIST chez 9747 patients sont présentées dans le graphique ci-dessous : la localisation gastrique est la plus fréquente (55,6%), suivie de l'intestin grêle (31,8%), puis colorectale chez 6,0%, et l'œsophage dans seulement 0,7% (21)

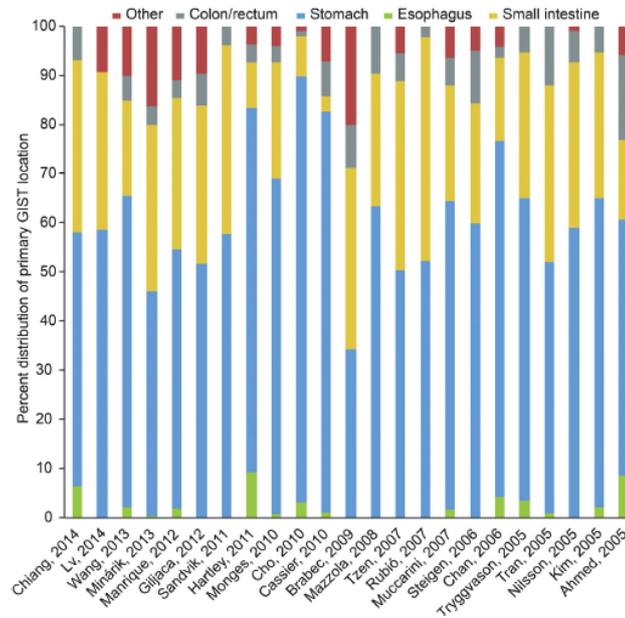


Figure 8 : Répartition de la localisation anatomique des GIST par cohorte (21)

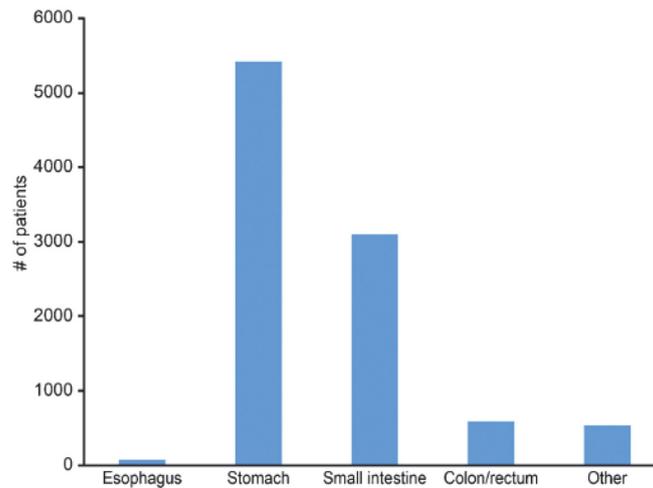


Figure 9 : Nombre absolu de patients atteints de GIST par localisation anatomique du primitif selon les études (21)

2) Localisation des métastases de GIST

Près de la moitié des patients atteints de GIST ont une maladie métastatique présente au diagnostic (24). La majorité de ces métastases sont situés dans l'abdomen (Figure 10) :

- foie,
- omentum ou
- cavité péritonéale (6).

Les métastases situées dans les ganglions lymphatiques ou dans d'autres sites en dehors de l'abdomen sont très rares (6). Puis environ 80% des patients traités présentent des récurrences tumorales ou de métastases hépatiques après résection. Les métastases hépatiques des GIST sont souvent multiples, de grand diamètre, et localisées dans les deux lobes. Elles sont généralement totalement asymptomatiques et de découverte fortuite (25). Les métastases pulmonaires et osseuses apparaissent uniquement lorsque l'évolution de la maladie est avancée et les métastases cérébrales sont extrêmement rares (3). La plupart des métastases des GIST surviennent dans les 5 ans après la résection initiale mais peuvent apparaître jusqu'à 20 ans après l'acte chirurgical, ce qui rend le suivi à long terme très important (26). Le risque qu'un patient atteint de GIST développe des métastases varie, il sera décrit plus en détail dans la partie II E.

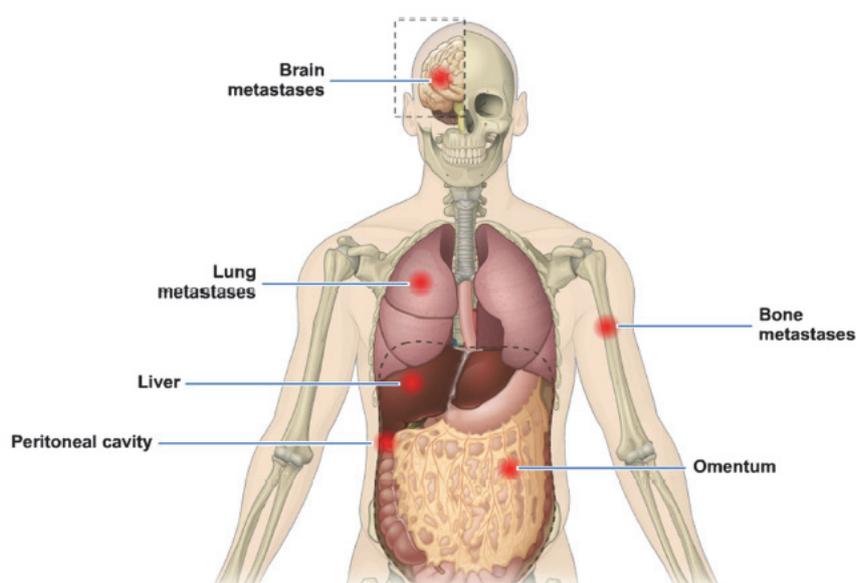


Figure 10 : Localisation des métastases des GIST

iii. Signes et symptômes

La présentation clinique des GIST est très variable dépendant de la taille, de la localisation et de l'agressivité de la tumeur. Les GIST sont des cancers à croissance relativement lente et les cas symptomatiques impliquent généralement des tumeurs de taille supérieure à 5 cm (6). Les deux symptômes les plus souvent révélateurs sont un saignement digestif extériorisé ou occulte (lorsque la tumeur est ulcérée) et des douleurs ou une gêne abdominale non spécifiques (18).

Les petits GIST, généralement inférieure à 2 cm, causent rarement de symptômes (10). Elles sont longtemps asymptomatiques, jusqu'à ce qu'elles deviennent volumineuses ou entraînent une complication. Leur découverte peut être fortuite, d'autant plus souvent que leur taille est plus petite. Cela est notamment le cas lors d'une endoscopie digestive haute, plus rarement lors d'un scanner (les lésions sont alors souvent plus volumineuses que celles découvertes en endoscopie) ou d'une intervention chirurgicale abdominale. Ce mode de révélation représente environ 20 % des cas (18). Les petites tumeurs peuvent également être découvertes au cours d'une intervention chirurgicale pour une autre cause (intervention sur la vésicule biliaire, intervention gynécologique, intervention colique) ou au cours d'un examen endoscopique, où elles se présentent sous la forme de lésions apparemment sous-muqueuses, parfois ulcérées en surface : c'est dans ces cas qu'un diagnostic sur biopsie ou sur matériel de ponction sous écho-endoscopie pourra être effectué (4).

Les tumeurs plus volumineuses peuvent être responsables de symptômes ou de complications conduisant à leur diagnostic ; les hémorragies digestives aiguës ou chroniques sont le mode de révélation le plus fréquent, quel que soit le siège de la tumeur ; d'autres symptômes dépendent du siège de la tumeur : une dysphagie peut révéler une tumeur œsophagienne, tandis qu'une obstruction ou une perforation peuvent révéler une tumeur intestinales ou colique (4).

En cas de GIST symptomatique, les symptômes sont souvent liés au saignement gastro-intestinal (52% des patients) : méléna, hématomèse ou anémie (10). Les symptômes les plus fréquents sont l'inconfort au niveau abdominal, une satiété, une masse palpable abdominale pouvant être accompagnée de douleur. Les GIST peuvent aussi provoquer une altération des fonctions intestinales par des occlusions ou des perforations de cet organe (3) (10).

Les localisations gastriques proximales peuvent causer des dysphagies et les tumeurs localisées près du pylore peuvent provoquer des obstructions. Les GIST rectales, peu fréquentes, sont associées à des rectorragies. Nishida *et al.* ont étudié 271 patients atteints de tumeurs stromales et ont constaté que 66% des patients avaient des symptômes corrélés à la taille de la tumeur (10).

Les tumeurs, notamment du grêle, peuvent se révéler de manière aiguë par un syndrome obstructif. Dans une série rétrospective de 1765 GIST gastriques, un saignement digestif était le symptôme révélateur le plus fréquent (54 %). Les autres symptômes révélateurs étaient les douleurs abdominales (17 %) et la découverte d'une masse abdominale (5 %). La lésion était de découverte fortuite chez 18 % des patients. Parmi 906 cas de GIST du grêle, un saignement digestif, plus souvent occulte qu'extériorisé, est aussi le mode de révélation le plus fréquent (41 %). La découverte à l'occasion d'un syndrome abdominal aigu (14,5 %), occlusion, perforation avec hémopéritoine ou syndrome pseudo-appendiculaire, était plus fréquente que pour les tumeurs gastriques. La découverte de ce type de lésion du grêle était fortuite chez 19 % des patients (18).

Les GIST gastriques de diamètre inférieur à 5 cm sont souvent asymptomatiques, mais peuvent se révéler par un saignement digestif ou des douleurs abdominales. Les GIST du grêle de diamètre inférieur à 5 cm sont plus volontiers symptomatiques, responsables de saignement digestif occulte ou extériorisé, de douleurs abdominales, voire d'occlusion intestinale (18).

Enfin, les tumeurs très volumineuses sont facilement palpables à l'examen clinique (27).

B. Caractéristiques macroscopiques et histologiques des GIST

Les GIST ont des caractéristiques morphologiques et histologiques très variées

i. Caractéristiques macroscopiques des GIST

Le tube digestif est constitué de quatre couches concentriques qui sont, en partant de la lumière : la muqueuse, la sous-muqueuse, la couche musculaire encore appelée muscularis propria, et la séreuse (voir partie I). Les GIST se développent à partir de la muscularis propria, et peuvent s'étendre jusqu'à la sous-muqueuse, ou la séreuse lorsqu'elles sont volumineuses (4).

Les GIST typiques constituent des lésions nodulaires développées dans l'épaisseur de la paroi digestive, s'étendant du côté séreux lorsqu'elles sont volumineuses. A la coupe, les tumeurs sont bien limitées, non encapsulées, de consistance très ferme et de couleur blanchâtre. Les lésions de petite taille sont habituellement homogènes. Les lésions les plus volumineuses présentent souvent des remaniements nécrotiques ou hémorragiques, voire pseudo-kystiques (4).

Les GIST sont plus fréquemment observées au niveau de l'estomac (voir partie II Aii), avec une taille moyenne de 5 à 10 cm au moment du diagnostic mais qui peut varier de 1 cm à plus de 35 cm (Figure 11 et 12). Elles se développent le plus souvent à la partie externe de la paroi. Ces tumeurs ont la caractéristique d'être richement vascularisées (4) (17).

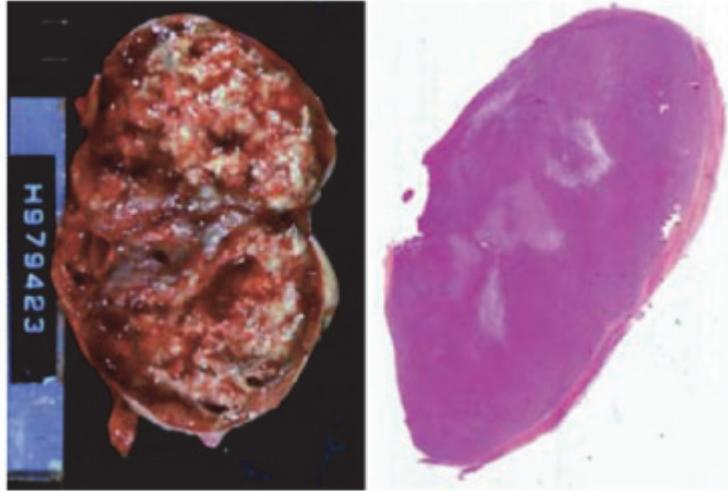
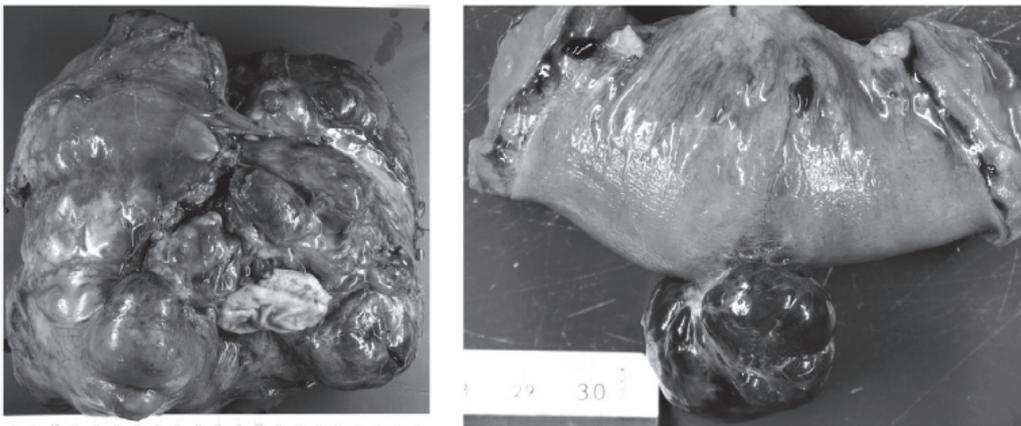


Figure 11 : Aspect macroscopique typique d'une GIST, ici gastrique (4)
 (La lésion est nodulaire, bien limitée, blanchâtre à la coupe, avec des remaniements hémorragiques et nécrotiques.)



Estomac

Intestin grêle

Figure 12 : Aspect macroscopique d'une GIST de la paroi de l'estomac (gauche) ou du grêle (droite) (28)

ii. Caractéristiques histologiques des GIST

On distingue chez les GIST 3 formes histologiques différentes : à cellules fusiformes (Figure 13), à cellules épithélioïdes (Figure 14), ou un mixte (10) (22).

1) Type fusiforme

L'aspect microscopique le plus typique des GIST est l'aspect fusiforme, observé dans environ 70% des cas (Figure 13). Il est caractérisé par une prolifération relativement dense de cellules fusiformes formant des faisceaux enchevêtrés, pouvant parfois adopter une disposition pseudo-palissadique. Les cellules tumorales sont caractérisées par un cytoplasme peu abondant, non éosinophile, et par un noyau régulier, à chromatine relativement dense. Le cytoplasme peut contenir une vacuole juxta-nucléaire. Le stroma est habituellement peu abondant, typiquement collagénique ; les vaisseaux intra-tumoraux sont nombreux (4) (10).

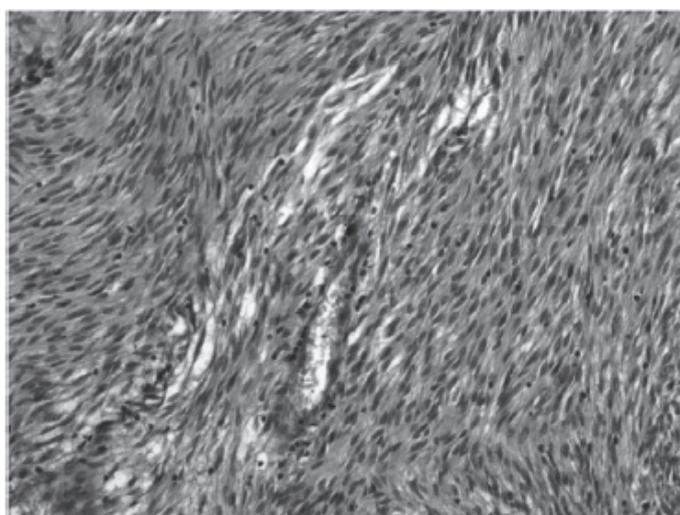


Figure 13 : Aspect histologique fusiforme d'une GIST (28)

2) Type épithélioïde

Le deuxième aspect microscopique typique des GIST est l'aspect épithélioïde, observé dans environ 20 % des cas (Figure 14). Les tumeurs sont constituées de cellules rondes à polygonales, organisées en massifs relativement volumineux. Les cellules tumorales sont de taille moyenne et sont caractérisées par un cytoplasme abondant, souvent clair, un noyau en position centrale à chromatine relativement dense. L'aspect épithélioïde est parfois associé à des zones d'aspect fusiforme : ces formes dites mixtes représentent environ 5 % des cas (4) (10) (28).

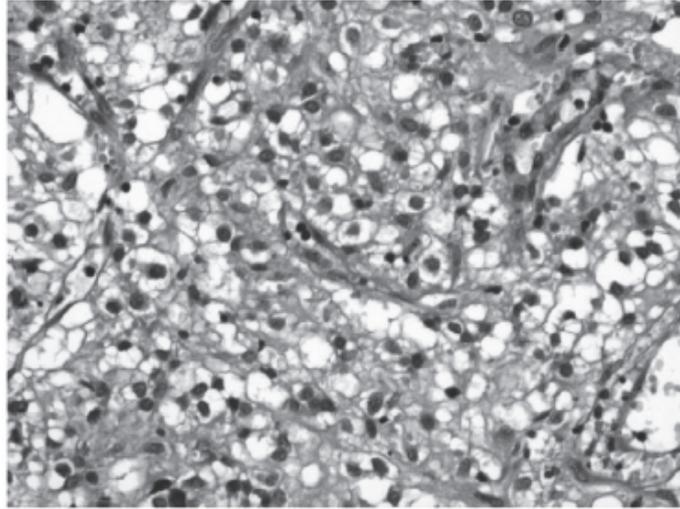


Figure 14 : Aspect histologique épithélioïde d'une GIST (28)

3) Variantes histologiques

Des variantes histologiques rares existent et sont parfois trompeuses. La forme pléiomorphe (Figure 15) est caractérisée par la présence de cellules tumorales de grande taille, à noyau très volumineux, de forme irrégulière, à chromatine nucléolée ; certaines cellules peuvent être multinucléées ; le stroma est abondant et souvent remanié. La présence d'un tel aspect de façon diffuse est inhabituelle et doit amener, avant de conclure au diagnostic de GIST pléiomorphe, à éliminer formellement un autre sarcome (4).

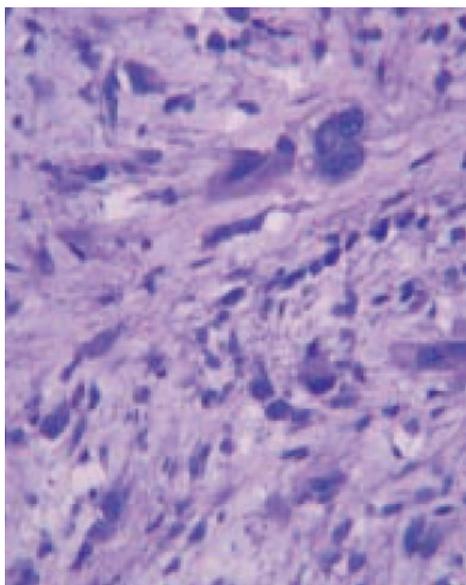


Figure 15 : Aspect histologique pléiomorphe d'une GIST (4)

4) Localisation des types histologiques

L'aspect histologique peut varier avec le siège de la tumeur. Les tumeurs œsophagiennes, coliques et rectales sont habituellement de type fusiforme. Les tumeurs gastriques ont un aspect histologique plus variable, le plus souvent fusiforme, parfois pseudopalissadique, assez fréquemment épithélioïde. Les formes épithélioïdes (20 %) sont généralement limitées à l'estomac (4) (29).

Enfin, même si l'examen histologique permet de mieux caractériser ces tumeurs, il ne suffit pas à poser le diagnostic définitif de GIST. Il faut alors recourir aux examens immunohistochimiques (4).

C. Caractères immunohistochimiques des GIST

L'immunohistochimie a joué un rôle essentiel dans l'émergence et la validation du concept de GIST. Elle conserve aujourd'hui une importante fonction diagnostique. Dans cette partie, nous étudierons successivement les marqueurs caractéristiques des GIST : la protéine KIT (CD117), CD34, les nouveaux marqueurs potentiels des GIST ainsi que les autres marqueurs immunohistochimiques susceptibles de compléter la caractérisation phénotypiques des GIST (4).

i. La protéine KIT (CD117)

Les GIST ont un profil immunohistochimique caractéristique qui est utile pour confirmer un diagnostic suspecté (4) (30). Environ 95% des GIST sont, en effet, positives pour le récepteur KIT (CD117) (4) (10) (22) (31). La protéine KIT est actuellement le marqueur diagnostique fondamental des GIST (4) (22).

Cependant, le pathologiste doit, avant de porter le diagnostic de GIST, exclure la possibilité d'autres tumeurs malignes exprimant KIT telles que les métastases de mélanome, de séminome, de carcinome folliculaire de la thyroïde, de carcinome neuroendocrine du poumon, d'oncocytome et carcinome chromophile du rein, de leucémie myéloïde chronique, de pathologies mastocytaires, etc. D'autres tumeurs

ont pu être décrites comme positives, notamment certains cas de tumeurs épithéliales ovariennes, de carcinomes endométriaux, de carcinomes mammaires et certaines tumeurs des glandes salivaires (4) (32) (33).

Enfin, certains sarcomes sont aussi positifs pour KIT : c'est le cas notamment des angiosarcomes (25 à 50% des cas) des chondrosarcomes myxoides extra squelettiques (10% des cas). De cette longue énumération non exhaustive, il faut retenir que l'expression de KIT n'est pas spécifique des GIST : cette absence de spécificité peut être responsable de problème de diagnostic différentiel, notamment si l'interprétation du résultat immunohistochimique se fait sans tenir compte des données histologiques (4).

KIT constitue donc un marqueur essentiel dans le diagnostic des GIST même si il n'est pas spécifique. La confirmation d'une GIST KIT-positif doit donc se faire à l'aide d'autres marqueurs, en particulier du marqueur CD34 fréquemment utilisé par les pathologistes dans le diagnostic des GIST (32).

ii. La protéine CD34

CD34 est une glycoprotéine de surface de 115 kDa exprimée à l'état normal par les ICC, les cellules souches hématopoïétiques, les cellules endothéliales, les cellules souches mésenchymateuses, et certains fibroblastes. A l'état pathologique, on la retrouve dans de nombreuses tumeurs mésenchymateuses (4) (34) (35).

La protéine CD34 a été l'un des premiers marqueurs diagnostiques ayant contribué à l'émergence du concept de GIST au sein des tumeurs mésenchymateuses digestives (4). La sensibilité de CD34 pour le diagnostic de GIST est inférieure à celle de KIT : seulement 60 à 70% des GIST expriment CD34, alors que KIT est exprimé dans 95% des GIST. L'expression de CD34 est particulièrement fréquente dans les GIST de siège rectal et œsophagien (environ 90% des cas). Elle est beaucoup plus rare dans les GIST de l'intestin grêle (47% des cas). Pour certains, l'absence d'expression du CD34 serait un facteur de mauvais pronostic (4) (22) (32).

iii. PDGFRA

Dans le tube digestif normal, PDGFRA est exprimée dans les cellules ganglionnaires matures et les cellules nerveuses issues du plexus myentérique et sous-muqueux (36).

Sur le plan pathologique, PDGFRA est exclusivement exprimée dans les GIST KIT négatives. Dans ces tumeurs, l'immunomarquage est majoritairement cytoplasmique avec un renforcement membranaire bien marqué, comme celui observé pour les GIST qui expriment la protéine KIT. L'étude de Rossi *et al.* est la première étude à avoir démontré l'intérêt des anticorps anti-PDGFRA dans le diagnostic immunohistochimique des GIST KIT négatives (36).

iv. Les nouveaux marqueurs potentiels des GIST : les protéines DOG1 et PKC

D'autres marqueurs peuvent aider au diagnostic tel que les marqueurs musculaires (actine musculaire lisse, desmine, H-caldesmone). Toutefois, il existe un certain nombre de GIST (entre 5-10%) qui sont KIT négatives. Dans ces cas, il est nécessaire d'utiliser des marqueurs récemment mis à disposition tels que l'anti-DOG-16 et PKC thêta (*protéine kinase C thêta*) (32).

1) *Protéine DOG-1*

La protéine DOG-1 (*discovered on GIST-1*) est proposée comme un marqueur sensible et spécifique des GIST. Ce marqueur paraît avoir un intérêt particulier pour le diagnostic des GIST associées à une mutation du gène PDGFRA, ou la protéine KIT est indétectable dans plus de 60% des cas, alors que DOG-1 y semble constamment exprimée (4). DOG1 code pour une protéine des canaux chlore calcium dépendant et semble être exprimé dans les GIST indépendant du type de mutation.

Dans une étude regroupant 1168 cas de GIST, la sensibilité globale de DOG-1 et KIT était presque identique (94.4% et 94.7%, respectivement) et une haute concordance a été observée entre DOG-1 et KIT en immunohistochimie (92.3% de cas positifs pour les deux) (37). Les GIST gastriques à histologie fusiforme étaient uniformément positives pour les deux marqueurs alors que les GIST gastriques de

type épithélioïde exprimant des mutations PDGFRA étaient plus sensibles pour DOG-1. Les GIST mutées pour PDGFRA avaient une faible expression de KIT et une forte expression de DOG1, qui peut être donc utilisé pour diagnostiquer des tumeurs KIT-négative. En effet, environ 30% des cas de GIST négatives pour KIT ont pu être confirmé avec DOG1 en immunohistochimie. Les GIST de l'intestin grêle étaient plus sensibles pour KIT. Enfin, environ 2,6% des GIST étaient négatives à la fois pour DOG1 et KIT (37).

Cependant, il faut noter que DOG1 était aussi positive dans un petit sous-ensemble de sarcomes synoviaux (2,5%) et de léiomyosarcomes (<1%). Mais, d'autres tumeurs positives pour KIT comme les mélanomes, les sarcomes d'Ewing ou les tumeurs myéloïdes extra médullaires sont négatives pour DOG-1.

L'expression de KIT n'étant cependant pas spécifique des GIST, le marqueur DOG-1 est également recommandé et est positif dans 95 % des GIST (31).

2) La protéine kinase C thêta (PKC thêta)

La protéine kinase C thêta (PKC thêta) est un effecteur situé en aval de la voie de signalisation de KIT. Elle peut jouer un rôle important dans le diagnostic des GIST KIT-négative, car elle y est fortement exprimée. Cette protéine permet d'exclure certains types de tumeur puisqu'elle n'est pas exprimée dans les léiomyosarcomes par exemple ou autres tumeurs présentant une histopathologie similaire aux GIST. Il a également été suggéré que la PKC thêta, étant activée dans tous les GIST, quel que soit leur statut mutationnel, pourrait être une cible thérapeutique potentielle (38).

3) Autres marqueurs potentiels

D'autres marqueurs couramment exprimées peuvent être utilisés pour le diagnostic des GIST. Ils comprennent l'actine des muscles lisses (SMA; 30% -40%), la desmine (<5%), et la protéine S100 (~ 5%) (11).

La desmine est un filament intermédiaire, exprimé par les cellules musculaires lisses, les cellules musculaires striées et les cellules myocardiques. Les GIST, qui

présentent une positivité avec l'anticorps anti-desmine sont extrêmement rares (moins de 5% des cas). Il convient de reconsidérer soigneusement un diagnostic de GIST si la desmine est fortement exprimée par les cellules tumorales (4).

Le terme de protéine S100 recouvre un ensemble de protéines intracellulaires de fonctions encore mal connues, mais très utilisées dans l'arsenal diagnostique. Environ 5% des GIST (jusqu'à 10% dans certaines séries) présentent une positivité avec l'anticorps anti-protéine S100. L'expression de la protéine peut être cytoplasmique ou nucléaire. Il convient de reconsidérer le diagnostic de GIST si la protéine S100 est fortement exprimée : dans ce cas de figure, il faut évoquer notamment un schwannome (où KIT est négative) ou une métastase de mélanome (4).

CONCLUSION

Le diagnostic de GIST est effectué sur un examen histologique standard. L'immunohistochimie est nécessaire au diagnostic (**accord d'experts**). Le marqueur indispensable est KIT (CD117), avec une positivité de 95 % des GIST (Figure 16). L'expression de KIT n'est cependant pas spécifique des GIST. Le marqueur DOG-1 est également recommandé et est positif dans 95 % des GIST (Figure 16). D'autres marqueurs sont recommandés pour étayer le diagnostic en cas de négativité (CD34, desmine, h-caldesmone, protéine S100) (**accord d'experts**). D'autres tumeurs, conjonctives, mélanocytaires ou endocrines, peuvent simuler une GIST. Les tumeurs les plus fréquemment confondues avec une GIST sont les tumeurs musculaires lisses et les fibromatoses (31).

La recherche de mutations des gènes KIT et PDGFRA par une technique de biologie moléculaire outre qu'elle permet de confirmer le diagnostic dans les cas difficiles, fait désormais partie de la pratique courante dans la prise en charge des GIST. Le génotypage des GIST est recommandé à l'exception des GIST à très bas risque de récurrence. La biologie moléculaire des GIST sera traitée dans la partie suivante (31).

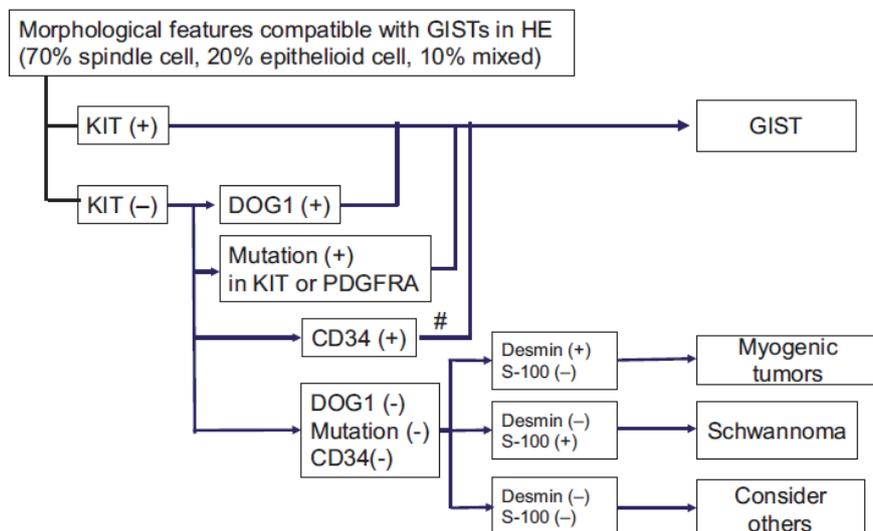


Figure 16 : Diagnostic pathologique des GIST par immunohistochimie et génotypage (22)

D. Caractéristiques génétiques et moléculaires des GIST

Les GIST sont caractérisées par la présence d'anomalies moléculaires dans deux gènes cibles : KIT et PDGFRA. L'activité oncogénique de KIT et PDGFRA est liée à l'hyper-expression et à l'activation de l'un ou l'autre de ces récepteurs. L'activation est due, dans environ 85% des cas, à la présence de mutations dites « gain de fonction » de l'un des deux gènes. Ces mutations sont responsables de l'expression d'un récepteur dont l'activation est constitutive, c'est-à-dire indépendante de la liaison à son ligand spécifique. Ces anomalies moléculaires jouent un rôle fondamental dans l'initiation tumorale et l'induction du processus de cancérogenèse (4) (5).

Cependant un certain nombre de ces tumeurs conserve le gène Kit de « type sauvage ». Une petite proportion (5 %-8%) est, en effet, associée à des mutations du gène Pdgfra (5) (17).

i. Mutations oncogéniques du récepteur KIT

1) Nature et fréquence des mutations de KIT

Les mutations de KIT sont de nature très variable avec plus de 90 formes décrites (33). Elles comprennent, en effet, des délétions, des insertions, des substitutions ou des combinaisons de ces dernières. Les plus fréquentes sont des délétions en phase de lecture situées sur l'exon 11 du gène KIT, qui code pour la partie juxta-membranaire intra-cytoplasmique de ce récepteur. De ce fait, elles perturbent la structure secondaire du domaine juxta-membrane du récepteur KIT empêchant la boucle d'activation de la kinase d'osciller dans sa conformation active. Ces délétions peuvent supprimer 3 à 63 paires de bases, et leur localisation au sein de l'exon 11 est très variable. Au total, les mutations de l'exon 11 sont les plus fréquentes et représentent 2/3 des GIST (4) (5) (39) (40).

Des mutations de KIT peuvent être également présentes au sein des exons 9, 13 et 17, et sont alors plus monomorphes. Elles codent respectivement pour le domaine extracellulaire, le domaine tyrosine kinase 1 et le domaine tyrosine kinase 2 du récepteur KIT. Les mutations de l'exon 9 représentent 7 à 10% des GIST (4) (5) (10). Ces mutations sont supposées mimer le changement de conformation que subit le domaine extracellulaire du récepteur KIT lorsque son ligand, le SCF, se fixe. La conséquence est l'activation constitutive du récepteur, indépendante de la liaison de son ligand spécifique (5). Les mutations du récepteur au niveau de la boucle d'activation de la kinase (codée par l'exon 17) sont rares et sont responsables de la stabilisation du récepteur en conformation active, indépendamment de la fixation du ligand. Les mutations tels que K642E dans la région de liaison à l'ATP (codées par l'exon 13), sont également peu fréquentes. La fréquence des mutations de l'exon 13 et 17 représente environ 2% (5).

2) Localisation tissulaire des GIST KIT muté

Les mutations de l'exon 11 sont retrouvées dans les différentes parties du tractus gastro-intestinal alors que les mutations de l'exon 9 proviennent majoritairement de l'intestin grêle. Il a été également observé que ces mutations étaient localisées dans

les tumeurs de l'intestin grêle ou du côlon. Au contraire, elles sont rarement vues dans les GIST gastriques (Tableau 3) (5).

De plus, les mutations de l'exon 9 d'un primitif non gastrique semblent définir un sous-groupe de GIST associé à une évolution clinique défavorable. Enfin, les mutations de l'exon 17 sont plus fréquentes dans l'intestin grêle que dans l'estomac (4).

Genetic type	Relative frequency	Anatomic distribution
<i>KIT mutation (relative frequency 75–80%)</i>		
Exon 8	Rare	Small bowel
Exon 9 insertion AY502-503	10%	Small bowel and colon
Exon 11 (deletions, single nucleotide substitutions and insertions)	67%	All sites
Exon 13 K642E	1%	All sites
Exon 17 D820Y, N822K and Y823D	1%	All sites

Tableau 3 : Types, fréquence et localisation des mutations du récepteur KIT (41)

ii. **Mutations oncogéniques du récepteur PDGFRA**

1) *Nature et fréquence des mutations de PDGFRA*

Une minorité de GIST sont dépourvues de mutation du récepteur KIT. Environ 80% des GIST négatives pour KIT ont une mutation de PDGFRA. La plupart affecte l'exon 18 (boucle d'activation à activité tyrosine kinase) et représente 6% des cas. Quelques mutations sont localisées au niveau de l'exon 12 (domaine juxta-membranaire) et 14 (domaine de liaison à l'ATP), mais celles-ci restent rares. Conformément à leurs superposition fonctionnelle, les mutations de KIT et PDGFRA sont mutuellement exclusives des GIST (4) (5) (10) (41).

2) *Localisation des GIST PDGFRA muté*

Les mutations de PDGFRA sont souvent localisées au niveau de l'estomac ou l'omentum (Tableau 4) (4) (39).

Genetic type	Relative frequency	Anatomic distribution
<i>PDGFRA mutation (relative frequency 5–8%)</i>		
Exon 12 (such as V561D)	1%	All sites
Exon 14 N659K	<1%	Stomach
Exon 18 D842V	5%	Stomach, mesentery and omentum
Exon 18 (such as deletion of amino acids IMHD 842–846)	1%	All sites

Tableau 4 : Types, fréquence et localisation des mutations du récepteur PDGFRA (41)

iii. Particularité des GIST de type sauvage

Environ 10 à 15% des GIST ne possèdent pas de mutation des gènes Kit et Pdgfra. Ces tumeurs sont souvent nommées « GIST sauvage » et sont de mauvais pronostic. Ces tumeurs ont une morphologie identique aux GIST mutées et expriment des niveaux élevés de KIT. Elles sont situées tout le long du tractus gastro-intestinal. La phosphorylation de KIT est détectable dans ces tumeurs, suggérant que KIT est toujours activé, mais le mécanisme de cette activation est peu clair (5) (17).

Certaines études révèlent que les GIST sauvages sont très hétérogènes. On y retrouve la mutation BRAFV600E (13% des GIST sauvages) ou les mutations HRAS et NRAS beaucoup plus rares (5).

Des défauts au niveau de la succinate déshydrogénase (SDH) ou complexe II de la chaîne respiratoire ont été récemment identifiés dans les GIST de type sauvage. Ce complexe, qui est composé de quatre sous-unités (SDHA, SDHB, SDHC et SDHD), joue un rôle dans le cycle de Krebs mitochondrial (Tableau 5) (5).

Certaines données suggèrent qu'IGF1R est hautement exprimé chez les adultes atteints de GIST sauvage comparé au GIST muté pour KIT et PDGFRA. Une expression aberrante d'IGF1R pourrait être associée à l'oncogenèse des GIST. L'expression élevée d'IGF-1 (insulin-like growth factor 1) est significativement corrélée à un haut index mitotique, un risque plus élevé de rechute. Environ 50% des GIST sauvages ont une expression élevée d'IGF1R (5).

Malgré cela, la majorité de ces tumeurs expriment fortement la protéine KIT et montrent une activation de KIT. Contrairement aux GIST adultes, ceux qui surviennent chez les patients pédiatriques (environ 1-2% de tous les GIST) sont rarement positives pour l'expression de mutations KIT ou PDGFRA. Ces tumeurs qui métastasent souvent, mais qui ont tendance à se développer lentement, ont une signature différente dans l'expression des gènes (5).

Genetic type	Relative frequency	Anatomic distribution
<i>KIT and PDGFRA wild-type (relative frequency 12–15%)</i>		
<i>BRAF V600E</i>	~7–15%	
<i>SDHA, SDHB, SDHC and SDHD mutations</i>	~2%	Stomach and small bowel
<i>HRAS and NRAS mutation</i>	<1%	
Sporadic paediatric GISTs	~1%	Stomach
GISTs as part of the Carney triad	~1%	Stomach
NF1-related	Rare	Small bowel

Tableau 5 : Types, fréquence et localisation des mutations des GIST de type (41)

Malgré des similitudes moléculaires existantes entre PDGFRA et KIT, la plupart des GIST mutée pour PDGFRA montrent des caractéristiques pathologiques bien distinctives des KIT muté incluant les différences dans les profils d'expression génique, la prédilection frappante pour l'estomac, l'expression variable (parfois négative) de KIT et un potentiel de malignité inférieur. Cependant, les raisons de ces différences sont actuellement inconnues (5).

Conclusion

Le type de mutation a une influence sur le pronostic et l'efficacité du traitement en situation adjuvante et métastatique, nous y reviendrons dans les chapitres suivants. Les mutations de KIT et PDGFRA sont variables dans leur topographie sur le gène et leur nature (duplications, délétions, faux sens...). La mutation siège le plus souvent sur l'exon 11 de KIT (environ 66 % des cas). Les autres mutations les plus fréquentes siègent sur l'exon 9 de KIT (18 % des GIST métastatiques mais 10 % environ des GIST localisées) ou l'exon 18 de PDGFRA (3-4 % environ des GIST métastatiques mais 10 % environ des GIST localisées).

Dans 15 % des cas environ, on ne retrouve pas de mutation de KIT ou de PDGFRA. Ces GIST qui étaient auparavant 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 BRAF, KRAS, NRAS, mutations ou pertes d'expression de sous-unités de la SDH. Ces maladies sont différentes sur le plan clinique, moléculaire, pronostique, et ne répondent pas aux mêmes traitements. Une immunohistochimie pour la recherche d'expression de la SDH-B est recommandée en cas de GIST sans mutation de KIT ou PDGFRA mise en évidence (accord d'experts) (31). Ces altérations génétiques sont responsables d'une activation constitutionnelle de ces récepteurs, favorisant le processus de cancérogenèse. La détection des mutations dans l'ADN tumoral est indiquée pour confirmer un diagnostic différentiel, notamment en cas de suspicion de GIST KIT négative.

La double lecture des lames d'anatomo-pathologie en centre expert de référence est recommandée par l'INCa (Institut National du cancer) 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 collection de tissu congelé doit être encouragée, de nouvelles évaluations moléculaires pouvant être utiles au cours de l'évolution de la maladie, et dans le cadre de la recherche. La mise en place d'un consentement généralisé en cancérologie et la création de tumorothèques est souhaitable (31).

E. Evaluation des GIST et facteurs pronostics

L'évaluation du pronostic après la résection complète d'une GIST primitive est cruciale (33). De nombreuses tentatives ont été effectuées pour classer les GIST et étudier leur évolution maligne. Alors que plus d'un tiers des patients opérés n'auront jamais de récurrence, beaucoup de patients décéderont d'une évolution tumorale.

L'évaluation du pronostic d'une GIST primitive est importante puisque seules les GIST à potentiel malin seront traitées. Le pronostic d'une GIST ne peut être évalué que sur une pièce de résection chirurgicale. Toutes les GIST, même les plus petites, peuvent devenir des foyers de prolifération de la maladie au fil des années. Les GIST sont des tumeurs ayant probablement toutes un certain potentiel de malignité, en dehors des micro-GIST (31) (32).

De nombreux facteurs conduisant éventuellement à un risque métastatique élevé se trouvent au centre des discussions. Les deux facteurs les plus cités sont la taille de la tumeur et l'activité de division cellulaire (31).

i. Facteurs anatomo-pathologiques

La taille de la tumeur primaire et l'indice mitotique sont, en effet, cruciaux pour l'évaluation du risque. La mitose est l'événement de division cellulaire, elle reflète donc la multiplication et le renouvellement des cellules. L'index mitotique repose sur la vitesse de division des cellules, il reflète donc également la croissance de la tumeur (30) (32).

Pour les tumeurs localisées, une classification histo-pronostique du risque de récurrence fondée sur la taille de la tumeur et l'index mitotique, a été établie en 2002 lors d'un consensus. Les risques « très faible », « faible », « intermédiaire » et « élevé » sont décrits dans le tableau ci-après (11).

Risques	Taille (cm)	Nombre de mitoses/50 GC*
Très faible	< 2	< 5
Faible	2-5	< 5
Intermédiaire	< 5	6-10
	5-10	< 5
Élevé	> 5	> 5
	> 10	Quel qu'il soit
	Quelle qu'elle soit	> 10

Tableau 6 : Risque d'évolution agressive des GIST primaires selon la taille et l'activité mitotique de la tumeur (32)

* GC = grand champ microscopique

L'index mitotique est le facteur pronostique de récurrence le plus important. Le nombre de mitoses doit être évalué sur 5 mm². Cela correspond, sur les microscopes actuels, à 20 à 25 champs au grossissement x 40 au lieu des « 50 champs à fort grossissement (HPF) » indiqués dans les anciennes publications. D'autres

paramètres topographiques, histologiques, immunohistochimiques et moléculaires peuvent aussi intervenir sur le risque de récurrence (31).

Le dogme était jusqu'à présent qu'il n'était jamais possible d'affirmer la bénignité d'une GIST avec un pronostic, évalué selon des recommandations internationales, fondé uniquement sur la taille tumorale et le compte mitotique (33).

Puis, de grandes séries rétrospectives ont permis de préciser ces données, mettant en évidence, l'influence du siège de la tumeur et d'une perforation tumorale (risque très élevé) sur le risque de récurrence. La nouvelle classification proposée par Miettinen et Lasotta en 2006 paraît plus adaptée pour une prise en charge optimale des patients. Cette classification pronostique récente prend en compte en plus de la taille tumorale et le compte mitotique, la localisation initiale du primitif (Tableau 7). Ainsi, cette classification rétablit la notion de bénignité des GIST. Par exemple, le risque de progression des GIST de l'intestin grêle est plus grand que celui des GIST gastriques, à taille et activité mitotique similaires (32) (42).

Diamètre maximal de la tumeur (cm)	Index mitotique **	GIST gastrique	GIST jéjuno-iléale	GIST duodénale	GIST rectale
≤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 %

Tableau 7 : Estimation du risque de récurrence ou de décès lié à la maladie dans les GIST localisées réséquées dans des groupes définis par la taille, l'index mitotique et le siège de la tumeur (d'après Miettinen). Les chiffres sont basés sur le suivi à long terme d'études portant sur 1055 GIST gastriques, 629 GIST jéjuno-iléales, 144 GIST duodénales et 111 GIST rectales (31)

* nombre de patients insuffisant pour l'estimation

** l'index mitotique est évalué par Miettinen sur une surface globale de 5 mm², estimation des 50 champs à fort grossissement classiques afin de limiter la variabilité en fonction des microscopes (cela correspond en effet à seulement 20-25 champs à fort grossissement sur des microscopes récents).

Index mitotique	Taille tumorale	Risque de récurrence	
		Estomac	Grêle
<= 5 mitoses	<= 2 cm	Bénin	Bénin
	> 2 et <= 5 cm	Très faible	Faible
	> 5 et <= 10 cm	Faible	Modéré
	> 10 cm	Modéré	Elevé
> 5 mitoses	<= 2 cm	Bénin ^b	Elevé ^b
	> 2 et <= 5 cm	Modéré	Elevé
	> 5 et <= 10 cm	Elevé	Elevé
	> 10 cm	Elevé	Elevé

^a Soit 20 à 25 champs × 400 sur des microscopes récents.
^b Très faible nombre de cas.

Tableau 8 : Classification pronostique des GIST de Miettinen et Lasota

Le compte mitotique sur « 50 hpf » est évalué sur une surface de 5 mm².

En prenant en considération ces recommandations, les GIST gastriques ≤ 2 cm avec un index mitotique ≤ 5 per 50 HPF peuvent être décrites comme essentiellement bénignes alors que les lésions > 2 cm avec le même index mitotique sont à risque de récurrence. Ainsi, parmi les GIST de localisation gastrique de la série publiée par Miettinen *et al.* 63% étaient de risque intermédiaire ou élevé selon la classification de Fletcher, alors que seulement 44% le sont selon la classification de Miettinen. Cela est d'une importance capitale pour évaluer le bénéfice potentiel d'un traitement adjuvant chez ces patients (33) (42).

Une autre classification (Tableau 9), définie selon 4 critères (nombre de mitose, taille, localisation et rupture tumorale) est préférentiellement utilisée en pratique. Elle permet une meilleure sélection des patients pouvant bénéficier d'un traitement adjuvant (22) (31).

Risque de rechute	Taille	Index mitotique	Localisation
Très faible	≤ 2 cm	≤5	Indifférente
Faible	>2 – 5 cm	≤5	Indifférente
Intermédiaire	≤5 cm	6-10	Gastrique
	>5 – 10 cm	≤5	Gastrique
Élevé	Indifférente	Indifférent	Rupture tumorale
	> 10 cm	Indifférent	Indifférente
	Indifférente	> 10	Indifférente
	> 5 cm	> 5	Indifférente
	≤ 5 cm	> 5	Non gastrique
	>5 – 10 cm	≤5	Non gastrique

Tableau 9 : Estimation du risque de récurrence dans les GIST localisées réséquées dans la classification de Joensuu (43)

Cette classification vise notamment à mieux scinder les GIST à risque intermédiaire et élevé, et intègre le caractère péjoratif d'une perforation.

De plus, l'index mitotique et la taille étant des variables continues, les limites indiquées dans ces classifications doivent être interprétées judicieusement. Des « contourmaps » pronostiques (cartes d'isolignes, c'est-à-dire de répartition de même valeur du risque de récurrence) qui incorporent l'index mitotique et la taille comme des variables continues ont été définies par Joensuu et al. à partir de séries de patients n'ayant pas reçu de traitement adjuvant. Elles peuvent être consultées à l'adresse suivante : <https://liferaftgroup.org/contour-maps-for-estimating-the-risk-of-recurrence-after-surgery>.

Enfin, Certaines études ont montré que le Ki-67 pourrait être utilisée pour prédire le potentiel malin des GIST. Il permettrait de faire la distinction entre une stabilisation de la maladie et une progression chez les patients traités par l'Imatinib (38).

ii. Facteurs génétiques

Le type de mutation a une influence sur le risque de récurrence (Tableau 10). Les patients ayant une mutation PDGFRA ont un risque de récurrence moindre que ceux ayant une mutation de KIT. Le type de mutation de KIT intervient aussi, mais comme

le nombre de mutations possibles sur l'exon 11 est important, les corrélations sont délicates. Il a par exemple été récemment montré que les patients ayant une duplication de l'exon 11 ou une délétion sur un seul codon de l'exon 11 ont un taux de rechute plus faible. Ces données s'intégreront progressivement à la pratique (31).

Si la majorité des récurrences surviennent dans les 5 ans (en particulier les deux premières années), des récurrences tardives sont possibles. Il n'existe pas de données dans la littérature permettant d'affirmer qu'un protocole précis de surveillance apporte un bénéfice en termes de pronostic. Les protocoles de surveillance proposés correspondent à des avis d'experts, les modalités optimales de suivi restant à définir (31).

Gene	Domain	Frequency (%)	Site	Biological behavior	Imatinib sensitivity
KIT		75			
Exon 8	EC	~1	Small intestine	Aggressive?	+?
Exon 9	EC	5-10	Intestine	Aggressive	+
Exon 11	JM	60-70	Stomach, intestine	Various (del557,558; aggressive)	++
Exon 13	TK	1	Small intestine	Unknown	-
Exon 17	TK	1	Small intestine	Unknown	-
PDGFRA		10			
Exon 12	JM	2	Stomach	Indolent	+/-
Exon 14	TK	~1	Stomach	Indolent	+/-
Exon 18	TK	8	Stomach	Indolent	-(D842V)
KIT, PDGFRA-wild		15			
SDH	A,B,C,D	7	Stomach	Indolent (frequent lymph node metastasis)	-
BRAF	V600E	1	Small intestine	Unknown	-
NF1	various	~1	Small intestine	Indolent	-
Others					

EC, extracellular; JM, juxtamembrane; TK, tyrosine kinase.

Tableau 10 : Corrélation entre génotypes et caractéristiques cliniques des GIST (44)

Conclusion

Le diagnostic des GIST est fondé sur leur localisation digestive, leur histologie et leur immunohistochimie, qui est positive pour KIT dans environ 95% des cas. Le risque de faux positifs se pose surtout avec d'autres tumeurs exprimant KIT de façon fréquente ou occasionnelle (exemple : mélanome, angiosarcome). Pour ce qui est des tumeurs KIT négatives dont l'histologie est évocatrice des GIST, les recommandations sont de rechercher une mutation des gènes KIT ou PDGFRA. Toutefois, d'autres marqueurs paraissent utiles pour le diagnostic des GIST KIT négatives. Il s'agit en particulier de l'anti-DOG-1 qui est positif dans 98% des GIST et négatif dans la plupart des diagnostics différentiels testés et la PKC thêta qui est aussi sensible mais un peu moins spécifique (33).

L'évolution des classifications pronostiques du risque de récurrence des GIST localisées réséquées permettent aujourd'hui une meilleure compréhension de la pathologie et une meilleure sélection des patients. Les critères sélectionnés pour le pronostic comprennent dans un premier temps la taille et l'index mitotique puis dans un deuxième temps la localisation et la rupture tumorale (caractère péjoratif pour les patients).

III. Prise en charge des GIST

Un avis médical multidisciplinaire incluant pathologiste, radiologue, chirurgien, oncologue, gastro-entérologue ou médecin nucléaire, est essentiel pour la prise en charge des patients atteints de GIST (10) (45). Toutes les décisions thérapeutiques concernant une GIST doivent faire l'objet d'une réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) (17).

En France, le thésaurus national recommande un avis auprès d'un centre régional de référence dans la prise en charge des sarcomes et tumeurs conjonctives (réseau NETSARC, <https://netsarc.sarcomabcb.org>) en particulier dans tous les cas atypiques ou de prise en charge délicate, ou pouvant faire l'objet d'une inclusion dans un essai. La majorité des recommandations émanent de l'avis d'experts (31).

A. Rappel sur la prise en charge générale avant le stade avancé/métastatique

i. Traitement chirurgicale

Le traitement des GIST localisées est la chirurgie d'exérèse. L'objectif de la chirurgie est la résection macroscopiquement complète de la tumeur, sans effraction tumorale avec des marges de tissu sain. L'évaluation des marges de résection est donc un point essentiel de l'examen anatomopathologique. Toutes les études concordent pour montrer que l'obtention de marges négatives (R0) est un facteur pronostic essentiel. La résection chirurgicale complète en monobloc de la tumeur (résection R0) est le seul traitement potentiellement curatif. Cependant, l'influence de

la présence de marges positives sur le taux de récurrences et la survie globale est très discutée dans la littérature (10) (17) (22) (31).

Il est essentiel d'éviter une perforation per-opératoire qui entraîne une dissémination péritonéale et une survie similaire à celle des patients ayant eu une exérèse incomplète dans certaines études. Ces lésions souvent nécrotiques, sont fragiles et doivent donc être manipulées avec la plus grande précaution. Il n'existe pas de consensus sur la marge optimale de résection, qui peut probablement être de 1 cm ou moins dès lors que la résection est R0. Le curage ganglionnaire n'est pas la règle, car les métastases ganglionnaires sont rares et le risque de récurrence ganglionnaire limité, sauf dans les formes pédiatriques (10) (22) (31) (45).

L'examen de la tumeur après exérèse doit évaluer les facteurs histologiques susceptibles de prédire le risque de rechute ou d'évolution métastatique. Cette évaluation est fondée sur la combinaison de deux facteurs histo-pronostics fondamentaux : la taille et l'index mitotique discutés précédemment (31).

Malgré la résection complète d'une GIST localisée, le taux de récurrence est environ de 35% et de 90% en cas de maladie localement avancée ou disséminée. Le temps médian de rechute d'une GIST réséquée à haut risque est d'environ 2 ans (17). La prise en charge globale des GIST ≥ 2 cm est résumée sur la Figure 17.

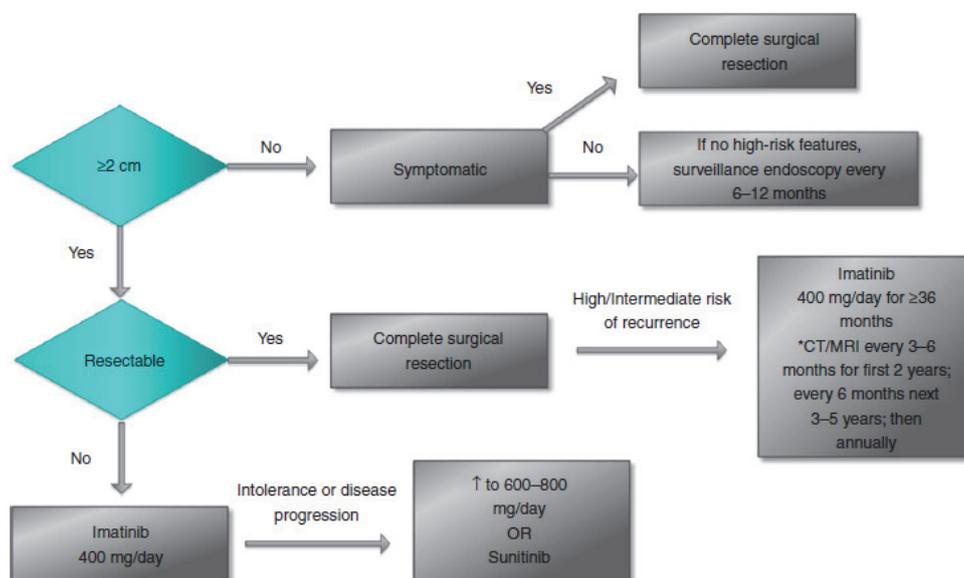


Figure 17 : Prise en charge des GIST (10)

Pour les GIST à faible risque de taille <2 cm, souvent découvertes par hasard à l'endoscopie ou à l'imagerie, la pratique habituelle est l'évaluation, chaque année, par écho-endoscopie de la croissance tumorale (10).

Pour toutes les tumeurs ≥ 2 cm ou en cas de croissance de taille de la tumeur, l'excision chirurgicale est recommandée (Figure 17). Pour les GIST rectales trouvées par coloscopie, l'écho-endoscopie suivie d'une biopsie obtenue par exérèse chirurgicale est recommandée indépendamment de la taille tumorale (10). La chirurgie par laparoscopie peut être pratiquée pour les petites GIST gastriques en prenant les mêmes critères oncologiques que pour la chirurgie ouverte. Plusieurs études rétrospectives ont suggéré que la résection par laparoscopie est faisable et sûre pour les GIST gastriques de moins de 5 cm et est moins invasive que la chirurgie ouverte, avec des résultats similaires (22). Les recommandations de l'ESMO (*European Society of Medical Oncology*) affirment qu'une approche par laparoscopie est acceptable pour les GIST de petite taille; Cependant, elle est déconseillée pour les grandes tumeurs en raison du risque de rupture. De même, les recommandations du NCCN (*National Comprehensive Cancer Network*) affirment que la résection par laparoscopie est une procédure relativement sûre et faisable pour les patients atteints de GIST gastriques de 5 cm ou plus petites. Cependant, les données sur la résection par laparoscopie des autres GIST ou de taille de plus de 5 cm sont limitées ce qui explique que cette méthode n'est donc pas toujours recommandée. Les indications de la laparoscopie peuvent donc dépendre de plusieurs facteurs : site anatomique, moyens de développement de tumeurs (par exemple, la croissance intraluminaire ou extraluminaire), et, éventuellement, le niveau d'expérience de l'équipe multidisciplinaire (22).

ii. Traitement néo-adjuvant

L'alternative d'un traitement par Imatinib en néo-adjuvant est possible quand la résection semble incertaine afin de réduire la taille de la tumeur (31). Il pourrait limiter le geste chirurgical initial et augmenter les chances de résection complète. La chirurgie est alors envisagée quand la réponse maximale est observée (après 6 à 12 mois de traitement). Dans ces cas, l'évaluation précoce de la réponse au traitement est nécessaire (par exemple par TEP-scan après 2 à 4 semaines de traitement), et il faut si possible déterminer le génotype de la tumeur afin d'estimer sa sensibilité à

l'Imatinib. Il faut aussi tenir compte du risque de complications sévères liées à la tumeur primitive (hémorragie, perforation, rupture tumorale) sous Imatinib, même s'il semble limité. Cette approche doit être réservée à des centres experts (31).

iii. Traitement adjuvant

On dispose des résultats de deux essais de phase III publiés (46) (47).

Dans un essai multicentrique américain, 773 patients avaient une GIST localisée de taille supérieure ou égale à 3 cm et une résection complète dans les 14 à 70 jours précédant l'inclusion. Les patients étaient randomisés entre Imatinib 400 mg/j et placebo pendant un an. Le critère principal de l'étude était la survie sans récurrence. A un an la survie sans récurrence était de 97,7 % dans le bras Imatinib versus 82,3 % dans le bras placebo ($p < 0,0001$). Il n'a pas été observé de bénéfice sur la survie globale. Les résultats de l'analyse en sous-groupes selon les classifications pronostiques du risque de récurrence n'ont pas montré de bénéfice en survie sans récurrence dans les groupes à faible et très faible risque (31) (46).

L'AMM a été attribuée à l'Imatinib en adjuvant en 2009 avec l'intitulé suivant (qui ne fait pas mention 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 » (31).

La seconde étude (47), européenne, a comparé 1 an contre 3 ans d'Imatinib chez 400 patients ayant une GIST à haut risque de rechute, ou une rupture tumorale pré ou péri-opératoire. L'Imatinib (400 mg/j) devait être débuté dans les 3 mois qui suivaient l'intervention chirurgicale. A 3 ans, la survie sans récurrence était de 87 % dans le bras 3 ans d'Imatinib contre 60 % dans le bras 1 an. Avec un suivi médian de 54 mois, la survie sans récurrence était de 66 % contre 48 % en faveur du traitement de 3 ans ($p < 0,0001$). La survie globale était meilleure à 5 ans avec un taux de 92 % dans le bras 3 ans contre 82 % dans le bras 1 an ($p = 0,019$). Les résultats actualisés ont été présentés au congrès de l'ASCO 2015 (*American Society of Clinical Oncology*) : après un suivi médian de 7,5 ans, la supériorité du schéma 3 ans se

maintient en termes de survie sans récurrence ($p=0,003$) et de survie globale : 93 % contre 87 % à 5 ans ($p=0,032$) (31) (47).

En conclusion, sur la base de ces données, l'Imatinib a obtenu son autorisation de mise sur le marché en situation adjuvante (17). La durée du traitement adjuvant par Imatinib recommandée est d'au moins 3 ans dans les GIST à haut risque ou perforées. Il est possible qu'une durée plus longue soit plus efficace, mais il n'existe pas d'élément actuellement pour l'affirmer. Dans les GIST à risque intermédiaire, l'information et l'avis du patient sont des éléments importants pour la décision thérapeutique. Si un traitement adjuvant est décidé, sa durée n'est pas clairement déterminée. Une durée de 3 ans (plutôt que de 1 an) est préconisée. Le génotypage est essentiel dans la décision (31).

B. Traitements des formes avancées ou métastatiques

L'efficacité de la chimiothérapie dans les GIST est très faible, avec de 0 à 10 % de réponse. La radiothérapie n'a été utilisée que ponctuellement, à visée symptomatique, pour des tumeurs fixées, responsables de douleurs ou d'évènements hémorragiques. Les données disponibles limitées suggèrent que la radiothérapie est inefficace ou peu efficace à visée palliative. Une radiothérapie à visée symptomatique peut être rarement indiquée.

Au cours de ces dernières années, beaucoup d'efforts ont été consacrés au développement de molécules thérapeutiques capables d'inhiber les protéines kinases qui participent au processus néoplasique : on les appelle les inhibiteurs de tyrosine kinase. Comme nous l'avons dit précédemment, les protéines à activité tyrosine kinase sont des enzymes qui transfèrent le groupement phosphate provenant de l'ATP à des acides aminés spécifiques d'une protéine substrat. La phosphorylation de ces protéines conduit à l'activation des voies de transduction du signal, entraînant ainsi la croissance, la différenciation et la mort cellulaire. Ces protéines à tyrosine kinase, dérégulées et sur-exprimées dans les cancers humains, constituent de ce fait des cibles thérapeutiques intéressantes pour des inhibiteurs pharmacologiques spécifiques. La protéine KIT est exprimée dans les GIST et son activité tyrosine kinase est impliquée dans la pathogénie de ces tumeurs. Elle constitue donc une cible thérapeutique idéale. A ce jour, un certain nombre de composés ont été identifiés pour inhiber l'activité tyrosine kinase de KIT, dont

l'Imatinib qui constitue la pierre angulaire du traitement des GIST. L'objectif de cette dernière partie sera de décrire les caractéristiques de ces molécules et les différentes études qui les ont menées à leur autorisation de mise sur le marché.

i. L'Imatinib : traitement standard de 1° ligne

L'Imatinib fut la première thérapie ciblée évaluée puis approuvée par les autorités de santé dans les GIST avancée ou métastatique. Avant son arrivée, il n'existait aucun traitement pharmacologique. De plus, les GIST sont des tumeurs chimio-résistantes limitant les options thérapeutiques. Les GIST constituent une cible idéale pour les ITK car la grande majorité d'entre elles expriment la forme activée de la protéine KIT.

L'Imatinib est commercialisé par l'entreprise pharmaceutique Novartis (Bâle, Suisse) sous le nom de Glivec® en Europe, et Gleevec® aux Etats-Unis. Ce médicament a été validé par la FDA (the US Food and Drug Administration) en mai 2001 pour le traitement de la leucémie myéloïde chronique (LMC), et en février 2002 pour le traitement des GIST.

a) Bases moléculaires et pharmacologie

L'Imatinib, dérivé de la phénylaminopyrimidine (Figure 18), est une petite molécule inhibant de façon sélective l'activité enzymatique de certaines protéines à activité tyrosine kinase. Elle bloque la phosphorylation de la protéine de fusion BCR-ABL, exprimée dans la Leucémie myéloïde chronique, mais également les récepteurs KIT et PDGFRA jouant un rôle essentiel dans le développement des GIST par une activation de manière constitutive (14) (48) (49) (50).

L'Imatinib entre en compétition avec l'ATP sur le site de liaison de la kinase, l'empêchant ainsi de transférer le groupement phosphate de l'ATP sur les résidus tyrosine du substrat. Cette action bloque le signal en aval de la kinase, inhibant ainsi la cascade de signalisation et par conséquent la prolifération cellulaire (50) (51).

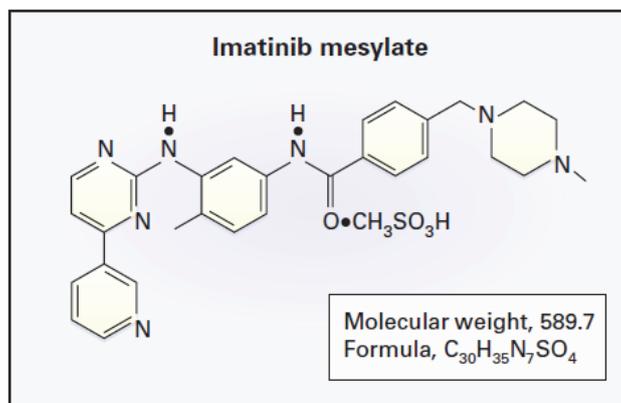


Figure 18 : Structure chimique du mésylate d'Imatinib (51)

Le mésylate d'Imatinib est disponible sous forme de gélules dosées à 100 mg et est très bien absorbé après administration orale. Il est principalement métabolisé dans le foie par l'iosenzyme CYP3A4 du cytochrome P450, et les métabolites obtenus sont principalement excrétés dans les selles via la bile. La demi-vie dans la circulation sanguine est d'environ 20 heures, ce qui est compatible avec une seule administration quotidienne.

Les études précliniques suggèrent que des concentrations sériques supérieures à 1 µmol/L sont nécessaires pour obtenir des effets thérapeutiques optimaux, et que de telles concentrations sont obtenues pour des doses journalières de 300 mg ou plus (52) (53).

La biotransformation hépatique de l'Imatinib expose à un risque d'interactions avec d'autres médicaments métabolisés par l'iosenzyme CYP3A4 du cytochrome P450. L'administration concomitante de paracétamol et de warfarine, anticoagulant coumarinique, est donc contre-indiquée (53).

b) Efficacité clinique de l'Imatinib dans les GIST avancées ou métastatiques

1) Expérience chez 1 patient

L'Imatinib a été utilisé pour la première fois chez une patiente de 50 ans souffrant d'une GIST métastasée et chez qui les traitements conventionnels comme la chimiothérapie, la thalidomide et l'interféron avaient échoué (54).

En mars 2000, le traitement avait débuté avec une posologie initiale de 400 mg par jour et après une courte période, une diminution impressionnante des métastases hépatiques avait pu être observée. Les examens de contrôle jusqu'en février 2001 avaient confirmé la quasi-disparition de toutes les métastases sous le traitement continu. Le PET scan de cette patiente a confirmé une réponse métabolique complète et 52% de diminution du volume tumoral à l'IRM. Cette réponse clinique objective majeure a été maintenue pendant plus de 11 mois. L'ensemble des données de ce cas clinique a été publié dans le NEJM (*New England Journal of Medicine*) en 2001 (54).

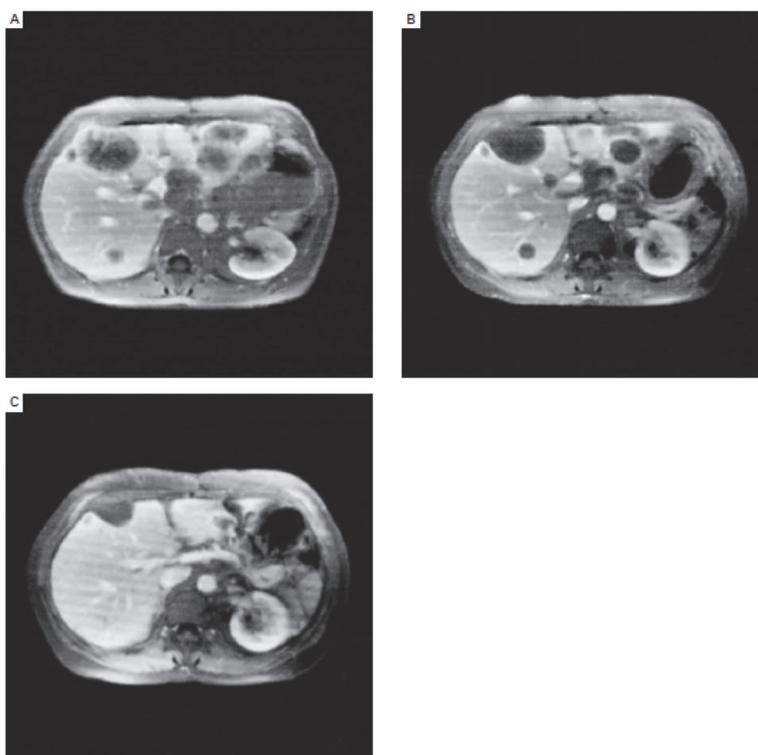


Figure 19 : Evaluation de la réponse tumorale par l'IRM après traitement par Imatinib chez une patiente atteinte d'une GIST métastasée (coupe transaxiale, image pondérée en T1 après injection de gadolinium dans l'abdomen crânial)

- (A)** Avant traitement : multiples métastases hépatiques, avec augmentation du contraste très hétérogène associée avec un renforcement périphérique. L'augmentation moins intense au centre des métastases signe un phénomène de nécrose.
- (B)** Après 4 semaines de traitement avec l'Imatinib, les métastases prennent un aspect kystique.

(C) *Après 8 mois de traitement, les métastases sont nettement plus petites, certaines d'entre elles ont même disparu. (54)*

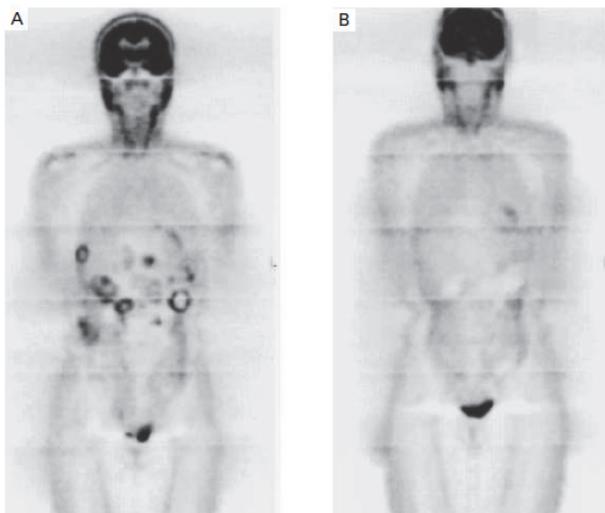


Figure 20 : Evaluation de la réponse tumorale à l'Imatinib par le Pet-scan

(A) *Avant traitement par Imatinib : multiple métastases situées au niveau du foie et au-dessus de l'abdomen.*

(B) *Après 4 semaines de traitement par Imatinib : aucune fixation anormale du traceur (54)*

Ces résultats encourageants obtenus chez cette patiente ont conduit à effectuer de plus larges études cliniques sur l'utilisation de l'Imatinib dans le traitement des GIST métastasées.

2) Etudes de phase I et II

L'activité clinique de l'Imatinib dans les GIST a été confirmée dans une étude clinique de phase I menée par l'EORTC (55) puis dans une étude clinique de phase II (56).

Dans l'essai clinique de phase I, 36 patients atteints de GIST ont reçu l'Imatinib à des doses allant de 400 mg à 1000 mg/jour. Indépendamment de la dose reçue, les patients présentaient une réponse clinique : le taux de réponse objective était de 70 % (25/36), dont 75 % (19/25) de réponses partielles (55).

La première étude de phase II américano-finlandaise (*étude B2222*) avait pour objectif d'évaluer l'efficacité et la tolérance de deux niveaux de dose d'Imatinib chez 147 patients atteints de GIST métastatique. Dans cet essai ouvert, multicentrique, les patients étaient randomisés pour recevoir un dosage à 400 mg (n=73) ou un dosage à 600 mg (n=74) d'Imatinib pendant 3 ans. Les patients recevant la dose de 400 mg, après progression, pouvaient bénéficier du dosage à 600 mg si ils étaient en bon état général (50) (56).

A 24 semaines, 49.3% des patients étaient en réponse partielle (définie par une diminution ≥ 50 % de l'ensemble des diamètres des lésions) et 31.5% étaient en stabilisation dans le bras 400 mg tandis que 58.1% étaient en réponse partielle et 24.3% en stabilisation dans le bras 600 mg. La majorité des effets indésirables étaient de sévérité faible à modérée (50) (56).

Des 147 patients initialement inclus entre juillet 2000 et avril 2001, 67 patients (46%) ont reçu le traitement pendant 3 ans et 56 patients (38%) ont continué l'Imatinib au-delà de 3 ans. Les données de suivi de l'ensemble de la population à 5 ans ont montré un taux de contrôle de la maladie élevé. Les réponses observées étaient des réponses partielles (69% des cas) dans le bras 400 mg et une réponse complète (3%) et partielle (65%) dans le bras 600 mg. A travers ce suivi au long terme, environ 84% des patients ont un bénéfice clinique lorsqu'ils sont traités par Imatinib (réponse objective ou stabilisation). La médiane de survie globale était de 57 mois (56) (57).

3) Etude de phase III S0033

L'étude S0033 de l'intergroupe nord-américain a été conçue pour évaluer la survie sans progression et la survie globale de deux niveaux de dose d'Imatinib (58).

Un total de 746 patients atteints de GIST métastatique ou non résécable issus de 148 centres à travers les États-Unis et le Canada ont été inclus. Dans cette étude ouverte, 694 patients éligibles ont été randomisés pour recevoir 400 mg / jour (n = 345) ou 800 mg / jour (n = 349) d'Imatinib. Les patients du bras 400 mg ayant progressé pouvaient bénéficier de la dose supérieure d'Imatinib.

Après 4.5 ans, le taux de réponse objective était de 45% pour les deux groupes. Le pourcentage de patients présentant soit une réponse objective ou une

stabilisation était de 70% dans le groupe à 400 mg et de 67% pour le groupe à 800 mg. La médiane de survie sans progression était de 18 mois pour le groupe à 400 mg et de 20 mois pour le groupe à 800 mg (58).

Les médianes de survie globale étaient de 55 et 51 mois chez les patients traités par 400 et 800 mg / jour d'Imatinib, respectivement. Dans l'ensemble, l'Imatinib a été raisonnablement bien toléré; les toxicités communes étaient d'intensité légère à modérée et comprenaient des œdèmes, des éruptions cutanées, des nausées et de la fatigue. Les événements indésirables graves étaient rares et ont été plus fréquemment rapportés dans le groupe à dose plus élevée d'Imatinib (58).

Pour conclure, plusieurs études menées en Europe, en Australie et aux États-Unis ont montré une efficacité exceptionnelle de l'Imatinib accompagnée par des effets secondaires relativement faibles. Sur la base des résultats disponibles, l'autorisation de mise sur le marché européen de l'Imatinib a été approuvée le 31 mai 2002 pour le traitement des GIST inopérables ou métastasées.

4) Essai BFR 14

L'essai BFR 14, réalisé par le groupe sarcome français, permettait d'étudier l'effet d'un arrêt d'Imatinib chez les patients atteints de GIST avancée (50). Cette étude ouverte randomisait des patients ayant une maladie contrôlée (réponse complète, réponse partielle ou stabilisation) par Imatinib, selon une interruption du traitement (bras-I) comparé à une poursuite d'Imatinib (bras-C) après un an de traitement (50).

Les résultats d'un suivi au long terme de cet essai ont été reportés à l'ASCO en 2012 : 58 (bras-I/bras-C, 32/26), 50 (25/25) et 27 (14/13) patients sans progression à 1, 3 et 5 ans respectivement ont été randomisés et les temps de suivi médians à partir de la randomisation étaient 74, 48 et 22 mois respectivement. La survie sans progression était significativement plus faible dans le bras-I comparé au bras-C, suggérant un meilleur bénéfice d'Imatinib lorsque le traitement est poursuivi. Les résultats sont reportés dans le tableau ci-après (50) :

Médiane de survie sans progression	Bras-I	Bras-C
À 1 an	7 mois	29 mois
À 3 ans	9 mois	60 mois
À 5 ans	13 mois	Non atteint

Tableau 11 : Résultats de l'essai BFR14 (50)

Les résultats au long terme issus de l'essai BFR14 démontrent qu'une progression rapide de la maladie se produit si le traitement par Imatinib est interrompu ou stoppé chez des patients atteints de GIST sans progression mais en réponse objective ou en stabilisation par ce même traitement (50).

En conclusion, l'Imatinib ne devrait pas être interrompu chez ces patients s'ils sont capables de le tolérer (31) (50).

c) Présence de mutations dans les GIST : facteur prédictif d'efficacité

Les résistances au traitement par inhibiteur de tyrosine kinase peuvent être divisées en deux groupes : les résistances primaires et les résistances secondaires. Ces résistances entraînent un échappement thérapeutique. Elles doivent être identifiées pour une meilleure efficacité clinique des médicaments. Dans les essais cliniques, leur caractérisation a permis d'optimiser la prise en charge des patients constituant des facteurs prédictifs essentiels de la réponse au traitement (5) (22).

1) Les résistances primaires

Environ 10% des patients atteints de GIST développent une résistance primaire définie par la progression de la maladie dans les six premiers mois après l'initiation du traitement par Imatinib (5) (22).

Cette notion a émergé des premières études évaluant l'Imatinib dans lesquelles, la réponse thérapeutique était corrélée au génotype de la tumeur. La probabilité de résistance primaire par Imatinib pour les GIST exprimant les mutations KIT exon 11, 9 ou de type sauvage sont 5%, 16% et 23% respectivement (5) (22). L'installation d'une résistance est variable selon le type de mutations de KIT.

Sur la base de données *in vitro*, il a été montré que les mutations KIT exon 11 étaient hautement sensibles à Imatinib avec des concentrations inhibitrices cinquante < 100 nM. Cependant, les mutations KIT exon 9 et de type sauvage y sont moins avec des concentrations inhibitrices cinquante d'environ 1 000 nM (5).

De plus, il a été démontré que la mutation la plus fréquente du PDGFRA des GIST, la D842V, est fortement résistance au traitement par Imatinib. Cette mutation favorise la conformation active du domaine à activité tyrosine kinase et, par conséquent, empêche la liaison du médicament. Cela a été confirmé par les résultats cliniques, les patients exprimant cette mutation ont, en effet, des taux de réponse faibles et des durées de survie sans progression et de survie globale très courtes. Il existe, cependant, certaines mutations de PDGFRA sensibles à l'Imatinib *in vitro*. Les patients atteints de ces mutations ont montré des réponses durables à l'Imatinib (5).

Les causes majeures de résistance primaire à l'Imatinib sont donc les génotypes les KIT exon 9, les PGFRA D842V et de type normal (22).

2) Les résistances secondaires

Une résistance secondaire, c'est-à-dire une progression de la maladie après réponse objective initiale, commence à être observée au bout d'un an de traitement, et concerne 15 % des patients dans l'étude américano-finlandaise (5) (22) (52).

De telles résistances dans les GIST sont fréquemment associées à l'acquisition de nouvelles mutations KIT, principalement sur l'exon 11. La majorité des mutations initiales KIT et PDGFRA étant hétérozygotes, toutes les mutations secondaires se situent sur le même allèle que la mutation d'origine. Aucune mutation secondaire n'est identifiée dans les GIST dépourvues de mutation primaire KIT ou PDGFRA (5) (22).

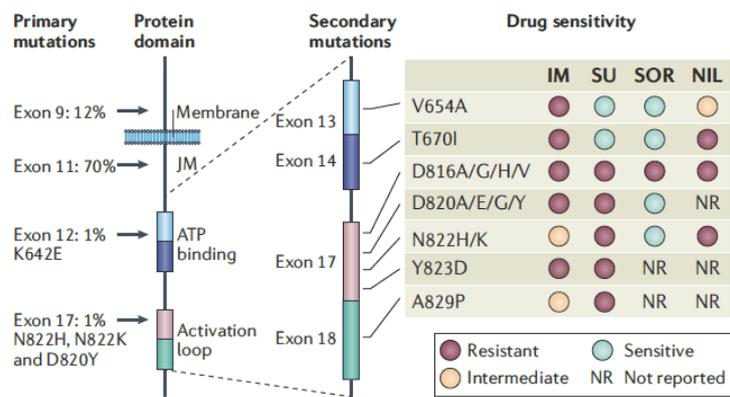


Figure 21 : Mutations secondaires de KIT et leur sensibilité à différentes molécules

(5)

IM : Imatinib, SU : Sunitinib, SOR : sorafenib, NIL : nilotinib

Dans une étude de phase II chez des patients traités par Imatinib, 67% ont montré une résistance au traitement par acquisition d'une nouvelle mutation de KIT (5). De plus, ces mutations étaient fréquentes parmi les tumeurs exprimant une première mutation de KIT située sur l'exon 11 mais n'ont pas été observées chez les GIST de type normal. L'absence de mutations secondaires, non reportées dans cette population, suggère que l'activation de KIT n'est pas le seul facteur responsable de la croissance tumorale dans ces cas (5).

Contrairement aux mutations primaires de KIT, principalement localisées dans les régions juxta-membranaire codées par les exons 9 et 11, les mutations secondaires ont été identifiées dans deux régions du domaine à activité tyrosine kinase, ciblés par l'Imatinib. L'une est la poche de liaison à l'ATP, codée par les exons 13 et 14. Ces mutations interfèrent directement avec la liaison du médicament. La seconde est la boucle d'activation, où les mutations peuvent stabiliser KIT dans sa conformation active. De plus, la quasi-totalité des mutations secondaires de KIT sur les exons 17 ou 18 peuvent potentiellement augmenter l'activité de la kinase (5).

La résistance à l'Imatinib a également été observée dans les GIST mutées pour le PDGFRA. La mutation la plus fréquente de ce récepteur est la D842V située au niveau de la boucle d'activation. Cependant, il n'existe pas de données fiables sur l'existence de mutations secondaires de KIT provenant d'une GIST avec une mutation primaire de PDGFRA, ou vice versa, au cours d'un traitement par Imatinib. Bien que les mutations secondaires de KIT soient la cause la plus fréquente de résistance acquise à l'Imatinib, il existe d'autres mécanismes potentiels responsables de la croissance tumorale face aux inhibiteurs de tyrosine kinase (5).

3) Les mutations des GIST : marqueur prédictif de la réponse à Imatinib ?

La présence et le type de mutations des récepteurs KIT et PDGFRA sont prédictifs à la réponse au traitement par Imatinib dans les GIST avancé ou métastatique (Tableau 12). Dans les essais cliniques randomisés, la présence de mutation de KIT localisée sur l'exon 11 était associée à de meilleures réponses, une survie sans progression et une survie globale plus longues que les mutations localisées sur l'exon 9 ou les GIST de type normal.

Gene	Exon	U.S.-Finnish B2222 Phase II Trial (n = 127)			EORTC-62005 Phase III Trial (n = 377)			SWOGS0033/CALGB150105 Phase III Trial (n = 428)		
		Objective Response*	Stable Disease	Progressive Disease	Objective Response*	Stable Disease	Progressive Disease	Objective Response*	Stable Disease	Progressive Disease
KIT	9	48%	26%	17%	34%	46.5%	17%	37%	37.5%	9%
	11	83.5%	8%	5%	68%	25%	3%	63%	19%	6%
	13	100%	0	0	67%	33%	NR	40%	20%	20%
	17	50%	0	50%	67%	33%	NR	25%	50%	25%
PDGFRA	12	67%	0	33%	30%	30%	40%	100%	NR	NR
	18	0	0	67%	30%	30%	40%	25%	50%	25%
WT-GIST		0	33%	56%	23%	50%	19%	37%	28%	18%

Tableau 12 : Relation entre les génotypes KIT et PDGFRA et la réponse à l'Imatinib dans les essais cliniques publiés antérieurement

*Réponse objective = réponse complète ou partielle selon les critères RECIST

Dans l'étude de phase II B2222, les patients KIT exon 11 avaient un nombre plus important de réponses partielles et des taux de survie sans progression ou de survie globale meilleurs que les patients KIT exon 9 ou dépourvus de mutations. En effet, les taux de réponse partielle pour les patients KIT exon 11, KIT exon 9 ou sans mutation détectable étaient 83.5%, 48% et 0% respectivement (59).

Dans l'essai de phase III (EORTC-62005), la présence de mutation de KIT exon 9 était le facteur le plus fort du risque de progression ou de décès (60). Le risque de progression ou de décès a également été augmenté chez les patients dépourvus de mutations KIT et PDGFRA. La survie sans progression (mais pas la survie globale) pour le génotype exon 9 dans cet essai était significativement meilleure dans le bras Imatinib à 800 mg par rapport au bras standard (400 mg, par jour), avec une réduction de 61% du risque relatif (P = 0,0013) (61). **De plus, le taux de réponse, après cross-over permettant aux patients du bras 400 mg par jour d'Imatinib de recevoir la dose plus élevée, était beaucoup plus élevé chez les patients mutés KIT exon 9 (57%) par rapport aux patients mutés KIT exon 11 (7%).**

L'essai de phase III (SWOG S0033 / CALGB 150105) a également confirmé les résultats des études précédentes (B2222 et EORTC-62005). Le génotype KIT exon 11 est, en effet, associé à de meilleurs résultats chez les patients atteints de GIST avancée par rapport au génotype KIT exon 9 ou de génotype sauvage (62).

Cependant, l'avantage en survie sans progression chez les patients mutés KIT exon 9 traités par Imatinib à dose plus élevée observée dans l'étude EORTC n'a pas été confirmée dans l'essai SWOG S0033 / CALGB, bien que les résultats ont montré des taux de réponse améliorés chez ces patients par rapport à ceux traités par 400 mg d'Imatinib (67% contre 17%, respectivement). Le résultat des patients mutés exon 11 n'a pas été influencé par la dose de médicament soit dans l'essai EORTC-62005 ni dans l'essai SWOG S0033 / CALGB 150105. Par la suite, les données des essais EORTC-62005 et SWOG S0033 / CALGB 150105 ont été combinés dans une méta-analyse. Cette méta-analyse regroupant 1640 patients a montré un bénéfice de survie sans progression chez les patients mutés KIT exon 9 traités à la dose de 800 mg d'Imatinib. L'analyse mutationnelle est donc aussi importante pour déterminer la dose appropriée d'Imatinib (63). Les différentes sensibilités de l'Imatinib en fonction du type de mutation sont retrouvées dans le tableau ci-dessous.

Gène	Exon	Fréquence %	Sensibilité à l'imatinib
KIT	9	10	Oui ^a
	11	67	Oui
	13	1	Oui
	17	1	Oui
PDGFRA	12	1	Oui
	14	< 1	Oui
	18	5	D812V est résistante
Pas de mutation		12–15	Oui ^b

^a Recommandation de traitement à double dose.

^b Réponse clinique moins fréquente que chez les patients ayant une mutation de l'exon 11 de *KIT*.

Tableau 13 : Fréquence des mutations dans les GIST avancées et sensibilité à l'Imatinib (33)

Grâce aux essais cliniques réalisés, la fréquence et la sensibilité des différentes mutations pour Imatinib sont, dans la majorité des cas, connues. L'identification des différentes mutations permet, dans certains cas, de prédire la réponse au traitement par Imatinib. De plus, elle permet d'optimiser le traitement en adaptant la posologie notamment pour les GIST KIT exon 9 muté.

d) *Place dans la stratégie thérapeutique*

L'Imatinib constitue le traitement standard de première ligne pour les GIST non opérable métastatique (Figure 22) (45).

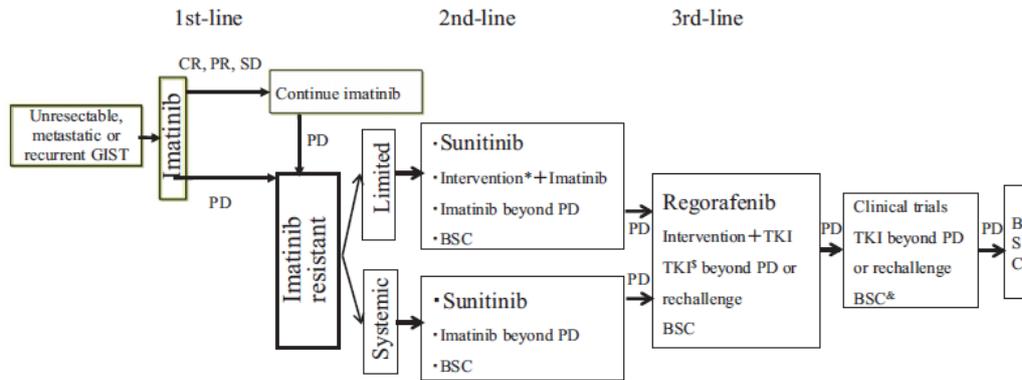


Figure 22 : Algorithme de traitement des GIST non résecable avancé ou métastatique (22)

La posologie est de 400 mg par jour. Les recommandations américaines et européennes recommandent un dosage supérieur pour les patients exprimant la mutation KIT au niveau de l'exon 9. En effet, la posologie à 800 mg par jour, a démontré une survie sans progression plus longue dans les essais cliniques (45). Cependant, ce schéma thérapeutique n'est pas remboursé dans certains pays comme le Japon dont les recommandations locales l'indiquent comme une approche optionnelle. Certains rapports ont reporté qu'un dosage plus élevé d'Imatinib était associé à une toxicité sévère par rapport au schéma standard, une optimisation individuelle du traitement est donc nécessaire (22).

L'interruption du traitement est basée sur la progression de la maladie. L'Imatinib doit être poursuivi indéfiniment lorsqu'il est toléré, même après une réponse complète ou une résection macroscopique des tumeurs résiduelles. Il a été rapporté que 50% à 65% des patients atteints de GIST métastatique ou en récurrence peuvent être en réponse objective après traitement, avec une survie sans progression médiane de plus de 2 ans, avec près de 15% de patients présentant une réponse durable supérieure à 10 ans. Cependant, 10–15 % des patients présentent une intolérance ou sont résistants (résistance primaire) à l'Imatinib. Des études post-

marketing ont démontré que plus de 80% des patients bénéficient du traitement par Imatinib (45) (50).

L'évaluation de biomarqueurs, notamment des génotypes, est nécessaire pour mesurer l'activité de l'Imatinib. Les GIST KIT muté exon 11 représentent la population la plus sensible au traitement, tandis que les patients KIT muté exon 9 le sont moins et peuvent bénéficier une dose plus élevée à 800 mg / jour pour atteindre des survies sans progression plus longue. Enfin, les GIST présentant des mutations spécifiques, telles que l'exon 18 PDGFRA (D842V) ou KIT exon 17 (D816V) mutations, sont résistantes à l'Imatinib (22). Les GIST de type sauvage (dépourvues de mutation KIT et PDGFRA) ne sont pas sensibles à l'Imatinib. Par conséquent, le génotypage est recommandé avant toute initiation d'un traitement par Imatinib.

e) Observance au traitement par Imatinib

Lorsque le traitement est initié, le patient doit être informé de l'importance de l'observance du traitement, ainsi que des interactions potentielles avec d'autres médicaments et les aliments. Il est aussi important d'éduquer les patients à la gestion des effets secondaires afin de maintenir une posologie adéquate. Une adaptation de posologie (réduction ou arrêt temporaire) peut être nécessaire en fonction de la tolérance individuelle du patient (45).

Le traitement par Imatinib nécessite une administration quotidienne continue au long terme. Cependant, la non-observance au traitement peut réduire les bénéfices du traitement et par conséquent augmenter les coûts médicaux. De multiples facteurs peuvent, en effet, avoir un impact sur l'adhésion au traitement, comme par exemple l'incompréhension des patients face à leur maladie, une mauvaise communication, et les événements indésirables.

L'ADAGIO (*Adherence Assessment with Glivec: Indicators and Outcomes*) a réalisé une étude évaluant l'observance au traitement par Imatinib. Au cours d'une période de 90 jours, l'étude prospective a examiné la prévalence de la non-observance à l'Imatinib chez des patients qui ont été traités pendant au moins 30 jours. Un sous-groupe de patients (n = 28) a reçu l'Imatinib dans l'indication GIST avancée. Dans ce sous-groupe, l'observance a été mesurée lors d'entretiens avec le patient, en utilisant 4 items.

Les résultats ont démontré d'une part que les perceptions et d'autre part le comportement réel face à l'observance, n'étaient pas corrélés. Ces conclusions constituent une préoccupation majeure puisque les patients et les médecins peuvent surestimer l'adhésion au traitement ou ignorer le problème, et, par conséquent, potentiellement compromettre l'efficacité des médicaments. L'éducation du patient, incluant une meilleure compréhension des schémas thérapeutiques et la nécessité de la prise d'un traitement en continu, pourrait améliorer l'observance. L'atténuation des effets indésirables et la mise en place de mesure contre ceux-ci pourraient également aider les patients à respecter leur traitement et à atteindre de meilleurs résultats cliniques (50).

f) Tolérance au traitement par Imatinib et prise en charge

Depuis près de 10 ans, aucune toxicité majeure n'a été observée chez les patients traités par Imatinib dans les études B2222 et S0033. De plus, la plupart des événements indésirables associés au traitement sont mineures (Tableau 14).

	Phase II US-Finland Study B2222	North American Intergroup Study S0033	French Sarcoma Group Study BFR14
Mild or moderate adverse events	Most frequently reported include: Edema (74.1 %) Nausea (52.4 %) Diarrhea (44.9 %) Myalgia or musculoskeletal pain (39.5 %) Fatigue (34.7 %) Dermatitis (30.6 %) Headache (25.9 %) Abdominal pain (25.9 %)	Adverse events more common in the high-dose imatinib group compared with the low-dose imatinib group: 20 and 27 % had >Grade 3 hematologic toxicity 9 and 14 % had >Grade 3 anemia 7 and 10 % had severe or greater neutropenia 6 and 14 % had Grade 3-5 cardiac toxicity 9 and 16 % had grade 3-4 GI toxicity, manifested as nausea or diarrhea 5 and 11 % had Grade 3-5 hemorrhage	Most frequently reported include: Neutropenia (6 %) Asthenia (3.3 %) Rash (3.3 %)
Serious adverse events	Rare Gastrointestinal or intra-abdominal hemorrhages in patients with large, bulky tumors occurred in approximately 5 % of patients	Serious adverse events and deaths were more common in the high-dose imatinib arm Two low-dose patients (1 %) and nine high-dose patients (3 %) experienced possible treatment-related deaths	
Adverse events reported over long-term	Imatinib remained well tolerated over long-term administration; no new severe adverse events emerged with longer follow-up. No patients withdrew from the extension study due to adverse events	More patients discontinued imatinib in the 3-year group	At 35 months, median follow-up post 3-year randomization adverse events \geq Grade 3 (edema and asthenia) were similar between the two groups

Tableau 14: Résultats de tolérance d'Imatinib dans les GIST avancées (50)

Les événements indésirables les plus fréquemment observés associés à l'Imatinib comprennent l'œdème, des effets gastro-intestinaux (diarrhées, nausées / vomissements), des éruptions cutanées et de la fatigue (50).

Chacun de ces événements indésirables est classé généralement comme étant de grade 1 ou de grade 2. De plus, il existe différentes stratégies pour gérer efficacement au quotidien chaque événement indésirable. Par exemple, l'éruption cutanée, qui se produit souvent au cours des premiers mois de traitement, peut être prise en charge par des antihistaminiques et des stéroïdes topiques. Pour les patients présentant des réactions cutanées plus sévères, une réduction de la dose ou une interruption du traitement, et l'utilisation de stéroïdes oraux, peuvent être nécessaires. Après réduction de l'intensité des effets indésirables, une reprise du traitement peut être envisagée (50).

Des effets gastro-intestinaux mineurs sont généralement associés à l'Imatinib. La nausée est l'un des événements indésirables les plus fréquents souvent liée à la dose. Pour éviter les nausées, le traitement doit être pris pendant les repas. Des médicaments contre les nausées, tels que la prochlorperazine ou l'ondansétron, peuvent soulager les symptômes. La diarrhée associée à l'Imatinib est souvent légère et ne nécessite pas de traitement spécifique, bien que les médicaments anti-diarrhéiques, tels que le lopéramide et le sulfate d'atropine / le chlorhydrate de diphénoxylate, peuvent être utilisés (50).

L'œdème de grade 1 ou 2 est un autre effet indésirable lié à la molécule fréquemment rapporté. L'œdème périorbitaire se produit chez 47,6% des patients, tandis que l'œdème des jambes et l'œdème du visage sont moins fréquents (20,4%, 10,2% respectivement). Dans les cas plus graves, l'utilisation de diurétique (par exemple, le furosémide) peut être considérée. L'utilisation de la spironolactone peut également être utile chez des patients présentant une hypokaliémie ou une ascite. La réduction de dose ou l'interruption de l'Imatinib peut être nécessaire dans les cas les plus graves (50).

L'anémie est un effet secondaire hématologique fréquent chez les patients atteints de GIST. Pour les patients souffrant d'anémie légère (grade 1, hémoglobine > 100 g/L), un traitement n'est généralement pas nécessaire. Pour les anémies sévères (taux d'hémoglobine < 100 g/L), l'érythropoïétine ou la darbépoétine peut

être envisagée chez les patients sélectionnés si l'anémie n'est pas corrigée par l'utilisation de fer, de vitamine B12, ou l'administration d'acide folique (50).

En résumé, lors de l'instauration d'un traitement par Imatinib, une prise en charge appropriée des événements indésirables doit être mise en œuvre pour garantir un dosage approprié et atteindre un résultat clinique optimal (50).

ii. Le Sunitinib : traitement standard de 2° ligne

Avant l'arrivée du Sunitinib, l'Imatinib était le seul traitement disponible pour la prise en charge des GIST. Cependant, dans une étude pivot, des patients traités par Imatinib ont présenté des résistances primaires ou précoces au traitement dans 5% et 14% des cas respectivement (52). Des données de la littérature confirment qu'environ 10% à 15% des patients atteints de GIST présentent une mutation primaire (17) (64).

De plus, des résistances secondaires ou acquises se développent chez environ 50% des patients dans les 2 ans. Ces résistances pourraient se développer par le biais de divers mécanismes. Les plus fréquemment retrouvées sont les mutations secondaires du récepteur KIT (5) (17) (64) (65).

Enfin, 4% des patients sont intolérants à l'Imatinib et ont besoin de nouveau traitement (64).

En 2002, lorsque les patients étaient en échec thérapeutique par Imatinib, aucune alternative n'était disponible (65).

a) *Propriétés pharmacodynamiques*

Le malate de Sunitinib (Figure 23) inhibe plusieurs récepteurs à tyrosine kinase impliqués dans la croissance tumorale, l'angiogenèse et la progression métastatique du cancer. Le Sunitinib a été identifié comme un inhibiteur des récepteurs du facteur de croissance plaquettaire (PDGFR α et PDGFR β), des récepteurs du facteur de croissance endothélial vasculaire (VEGFR1, VEGFR2 et VEGFR3), du récepteur du facteur de cellule souche (KIT), du récepteur Fms-like tyrosine kinase-3 (FLT3), du récepteur du facteur stimulant la formation de colonies (CSF-1R) et du récepteur du facteur neurotrophique de la lignée gliale (RET) (17) (66).

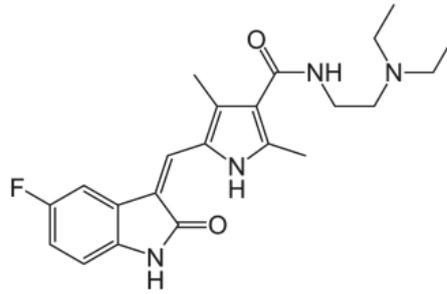


Figure 23 : formule chimique du malate de Sunitinib

Bien que le Sunitinib et l'Imatinib inhibent à la fois les récepteurs KIT et PDGFRA, leur affinité pour ces récepteurs diffère (Figure 24). De plus, le Sunitinib inhibe les récepteurs du VEGF impliqués dans l'angiogenèse tumorale que ne cible pas l'Imatinib (66).

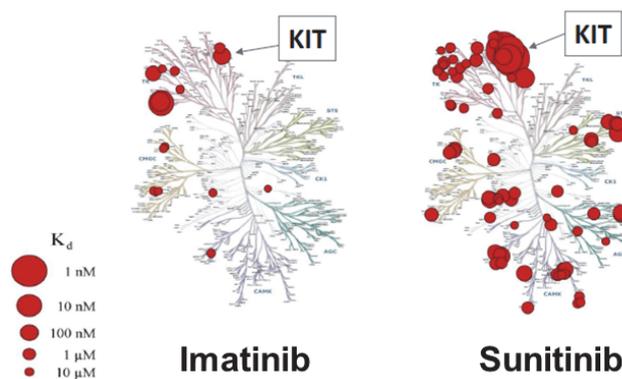


Figure 24 : Kinome d'Imatinib et Sunitinib (67)

L'administration concomitante d'inducteurs puissants du CYP3A4 tels que la rifampicine devra être évitée. Si cela n'est pas possible, la dose de Sunitinib administrée pourra être augmentée par paliers de 12,5 mg (jusqu'à 87,5 mg par jour) sous étroite surveillance de la tolérance. L'administration concomitante de Sunitinib et d'inhibiteurs puissants du CYP3A4 tels que le kétoconazole devra être évitée. Si cela n'est pas possible, la dose de Sunitinib pourra être diminuée jusqu'à une dose minimale de 37,5 mg par jour, sous étroite surveillance de la tolérance (68).

b) *Efficacité clinique du Sunitinib dans les GIST avancées ou métastatiques*

Le Sunitinib, commercialisé par le laboratoire Pfizer a déposé les résultats de 2 études dans le traitement des GIST avancées non résécables et/ou métastatiques, après échec d'un traitement par le mésylate d'Imatinib dû à une résistance ou à une intolérance :

- une étude de phase I/II (étude RTKC-0511-013) (69)

- une étude de Phase III (étude A6181004) (66)

1) Résultats de l'étude de phase I/II (étude RTKC-0511-013)

L'étude RTKC-0511-013, non comparative, a été menée pour déterminer le schéma posologique du Sunitinib et d'évaluer l'efficacité et la tolérance de la molécule chez 97 patients atteints de tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST) en échec à un traitement par Imatinib dû à une résistance ou à une intolérance.

55 patients ont reçu 50 mg par jour de Sunitinib (correspondant à un schéma posologique 4/2 : une prise quotidienne pendant 4 semaines consécutives, suivie d'une fenêtre thérapeutique de 2 semaines). La durée moyenne de traitement a été de 40,5 semaines (69).

L'âge moyen des patients était de 53,9 ans. La majorité des patients avait un score ECOG égal à 0 ou 1. Tous les patients avaient été opérés pour leur GIST. L'échec de traitement par Imatinib était dû à une progression de la maladie chez 96,4% des patients (53/55) et à une intolérance chez 3,6% des patients (2/55) (69).

Les critères principaux de jugement de l'étude étaient :

-le temps médian sans progression tumorale (la progression étant définie par une augmentation d'au moins 20% du plus grand diamètre de la lésion notée par imagerie),

-le temps médian sans progression tumorale ou la survenue d'un décès dans les 28 jours après la dernière prise du traitement,

-le taux de réponse objective défini par la proportion de patients ayant une réponse complète ou partielle.

Une réponse partielle correspond à une diminution d'au moins 30% du plus grand diamètre de la lésion notée par imagerie au traitement L'analyse de l'efficacité a porté sur 55 patients (69).

Le temps médian jusqu'à progression tumorale a été de 34,0 semaines (IC 95% : 22,0 – 46,0). Le temps médian sans progression tumorale ou décès a été de 34,0 semaines (IC 95% : 22,0 – 46,0). Le taux de réponse objective a été de 9.1% dont aucune réponse complète (69).

Enfin, les effets indésirables les plus fréquents ont été hypertension (20% des patients) fatigue (16,4%), diarrhée (10,9%), neutropénie (7,3%), syndrome main pied (9,1%) (69).

2) Résultats de l'étude de phase III

L'étude pivot du Sunitinib était une étude de phase III, randomisée (2:1) en double aveugle ayant pour objectif de comparer l'efficacité et la tolérance du Sunitinib à la posologie de 50 mg par jour selon un schéma 4/2 (une prise quotidienne pendant 4 semaines consécutives, suivie d'une fenêtre thérapeutique de 2 semaines) au placebo chez 312 patients atteints de GIST en échec au traitement par Imatinib (66).

Le critère principal de jugement était le temps médian jusqu'à progression tumorale. Les critères secondaires étaient le temps médian jusqu'à progression ou décès, le taux de réponse objective, la durée médiane de réponse, la survie globale. Ces critères ont été évalués d'une part par l'investigateur et d'autre part par un comité indépendant (66).

Les principales caractéristiques des patients sont retrouvées dans le tableau ci-dessous (66):

caractéristiques	Groupe sunitinib (n=207)	Groupe placebo (n=105)
Age moyen	57,1	55,2
Score ECOG		
0	92 (44,4%)	48 (45,7%)
1	113 (54,6%)	55 (52,4%)
Chirurgie, n (%)	204 (98,6%)	104 (99%)
Echec du traitement par imatinib, n (%)		
Intolérance	9 (4,3%)	4 (3,8%)
Progression de la maladie	198 (95,7%)	101 (96,2%)
≤ 6 mois	36 (17,4%)	17 (16,2%)
≥ 6 mois	162 (78,3%)	84 (80,0%)

Tableau 15 : Caractéristiques des patients à l'inclusion (66)

La durée moyenne de traitement a été de 17,4 semaines dans le groupe Sunitinib et de 10,3 semaines dans le groupe placebo. La durée de suivi était de 13 mois. Le temps médian jusqu'à progression (critère principal) (Figure 25), évalué par le comité indépendant, a été de 27,3 semaines (soit 6,8 mois) dans le groupe Sunitinib versus 6,4 semaines (soit 1,6 mois) dans le groupe placebo ($HR=0,33$ IC 95% : 0,233 - 0,466, $p < 0,001$) (66).

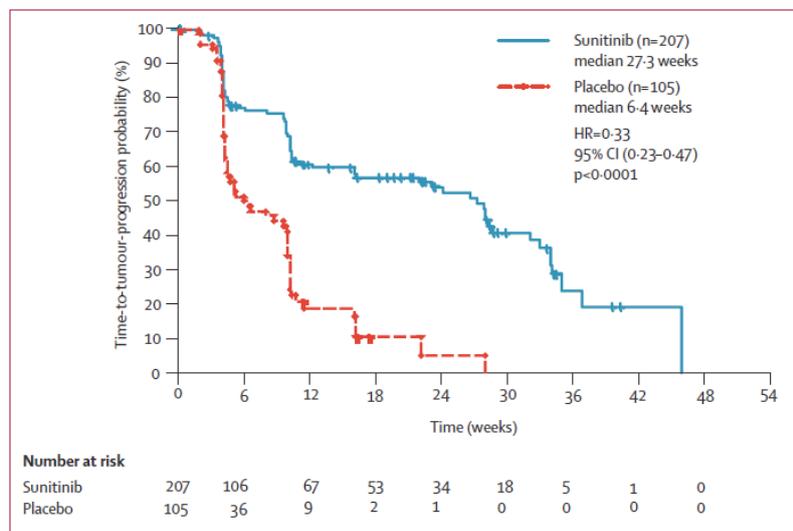


Figure 25 : Courbe de Kaplan-Meier estimant le temps jusqu'à progression tumorale (66)

Le temps médian jusqu'à progression (évalué par l'investigateur) a été de 28,9 semaines (soit 7,2 mois) dans le groupe Sunitinib versus 5,1 semaines (soit 1,3 mois) dans le groupe placebo ($HR = 0,28$, $p < 0,001$) (66). Le temps médian jusqu'à

progression ou décès a été de 24,6 semaines (soit 6,2 mois) dans le groupe Sunitinib versus 6,4 semaines (soit 1,6 mois) dans le groupe placebo ($HR = 0,333$, $p < 0,001$). Le taux de réponse objective a été de 6,8% sans aucune réponse complète. Une progression de la maladie a été observée chez 39,6% des patients (82/207) du groupe Sunitinib contre 63,8% patients (67/105) du groupe placebo. Il a été enregistré 29 décès parmi les 207 patients du groupe Sunitinib contre 27 parmi les 105 patients du groupe placebo ($HR = 0,491$, $p = 0,007$) (Figure 26). La réduction du risque de survenue de décès a été de 50%. La médiane de survie et la durée médiane de réponse n'ont pas été évaluées car elles n'ont pas été atteintes dans les 2 groupes de traitement. Les résultats exprimés par l'investigateur n'ont pas différé de ceux du comité indépendant (66).

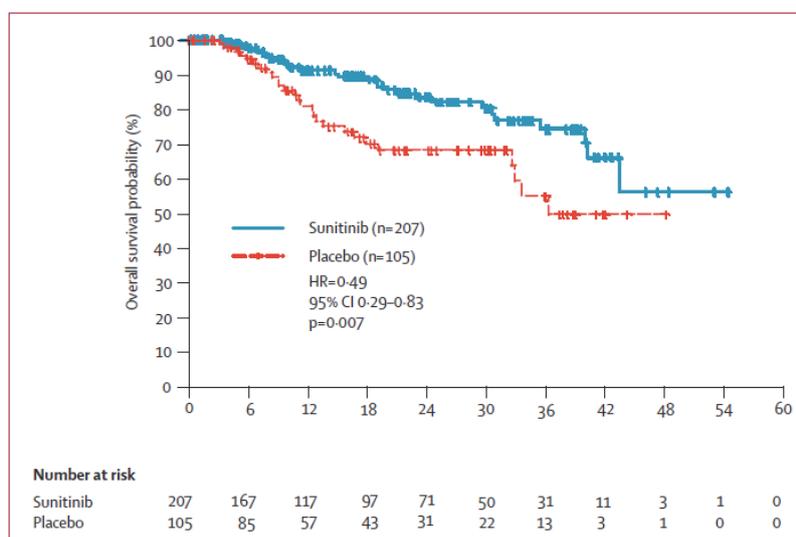


Figure 26 : Courbe de Kaplan-Meier estimant la survie globale (66)

L'évaluation de la tolérance (Tableau 16) a porté sur 304 patients. (202 dans le groupe Sunitinib, 102 dans le groupe placebo). Les effets indésirables les plus fréquents ont été : fatigue, diarrhée, nausées, anorexie, douleur abdominale, dépigmentation cutanée, vomissement, constipation. Les effets indésirables de grade 3 les plus fréquents ont été : neutropénie, fatigue, anémie et érythrodysesthésie palmo-plantaire (66). Un arrêt de traitement lié aux effets indésirables a été observé chez 9% des patients du groupe traité par Sunitinib (n=19) et chez 8% des patients du groupe placebo.

	Sunitinib (n=202)			Placebo (n=102)		
	Grade 1/2	Grade 3	Grade 4	Grade 1/2	Grade 3	Grade 4
Non-haematological*						
Fatigue	58 (29%)	10 (5%)	0 (0%)	20 (20%)	2 (2%)	0 (0%)
Diarhoea	52 (26%)	7 (3%)	0 (0%)	8 (8%)	0 (0%)	0 (0%)
Skin discolouration	50 (25%)	0 (0%)	0 (0%)	6 (6%)	0 (0%)	0 (0%)
Nausea	47 (23%)	1 (1%)	0 (0%)	10 (10%)	1 (1%)	0 (0%)
Anorexia	38 (19%)	0 (0%)	0 (0%)	5 (5%)	1 (1%)	0 (0%)
Dysgeusia	36 (18%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (2%)	0 (0%)	0 (0%)
Stomatitis	30 (15%)	1 (1%)	0 (0%)	2 (2%)	0 (0%)	0 (0%)
Vomiting	30 (15%)	1 (1%)	0 (0%)	5 (5%)	1 (1%)	0 (0%)
Hand-foot syndrome	19 (9%)	9 (4%)	0 (0%)	2 (2%)	0 (0%)	0 (0%)
Rash	24 (12%)	2 (1%)	0 (0%)	5 (5%)	0 (0%)	0 (0%)
Asthenia	18 (9%)	6 (3%)	0 (0%)	2 (2%)	2 (2%)	0 (0%)
Mucosal inflammation	24 (12%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Dyspepsia	22 (11%)	1 (1%)	0 (0%)	1 (1%)	0 (0%)	0 (0%)
Hypertension	15 (8%)	6 (3%)	0 (0%)	4 (4%)	0 (0%)	0 (0%)
Epistaxis	14 (7%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Hair-colour changes	14 (7%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (2%)	0 (0%)	0 (0%)
Dry mouth	13 (6%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (1%)	0 (0%)	0 (0%)
Glossodynia	11 (6%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Haematological						
Anaemia†	117 (58%)	7 (4%)	0 (0%)	59 (58%)	2 (2%)	0 (0%)
Leucopenia	104 (52%)	7 (4%)	0 (0%)	5 (5%)	0 (0%)	0 (0%)
Neutropenia	86 (43%)	17 (8%)	3 (2%)	4 (4%)	0 (0%)	0 (0%)
Lymphopenia	80 (40%)	18 (9%)	1 (1%)	31 (30%)	2 (2%)	1 (1%)
Thrombocytopenia	72 (36%)	8 (4%)	1 (1%)	4 (4%)	0 (0%)	0 (0%)

Data are number (%). *Treatment-related. †Anaemia was included in the table, despite a difference of less than 5% between the treatment groups, because of its frequency and clinical relevance in GIST.

Tableau 16 : Effets indésirables se produisant chez au moins 5% des patients (66)

En conclusion, cette étude de phase III, menée chez 312 patients atteints de GIST en échec à un traitement par Imatinib, a montré une amélioration statistiquement significative d'environ 5 mois du temps médian jusqu'à progression tumorale dans le groupe Sunitinib en comparaison au placebo (27,3 semaines dans le groupe Sunitinib versus 6,4 semaines dans le groupe placebo, $p < 0.001$). Le taux de réponse objective a été de 6,8%; seules des réponses partielles ont été constatées. La réduction du risque de survenue de décès a été de 50%. Sur la base de ces résultats, le Sunitinib a obtenu une autorisation de mise sur le marché dans le traitement des GIST avancé.

3) Evaluation d'un schéma continue de Sunitinib

La tolérance et l'efficacité du Sunitinib en schéma continue (sans pause thérapeutique) a été évaluées dans une étude de phase II ouverte, multicentrique, randomisée (1:1) chez des patients en échec d'Imatinib. Les patients recevaient un schéma continu de Sunitinib à la posologie de 37,5 mg par jour prise le matin ou le soir pendant 28 jours (1 cycle de traitement). Un bénéfice de 53% a été observé

(13% de réponses partielles, 40% de stabilisation). La médiane de survie sans progression et de survie globale étaient de 34 et 107 semaines respectivement. Les effets indésirables liés au traitement les plus fréquents étaient la diarrhée, la fatigue et les nausées et en adéquation avec les études précédentes. Les résultats de cette étude suggèrent que le schéma continu apparaît être une alternative efficace et acceptable chez cette population de patient (70).

L'analyse des données de cette étude a montré une corrélation entre les concentrations plasmatiques de biomarqueurs et le Sunitinib. Les taux plasmatiques de facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGF) ont augmenté régulièrement pendant le traitement par Sunitinib, tandis que les niveaux des récepteurs solubles de ces facteurs de croissance (sVEGFR-2 s et sVEGFR-3) ont diminué au fil du temps. De plus, la réduction des niveaux plasmatiques de sKIT à partir de la baseline semblent être corrélée à la survie globale, indiquant que sKIT pourrait être identifié comme biomarqueur potentiel chez les patients traités par Sunitinib atteints de GIST (64).

4) Efficacité du Sunitinib dans les conditions de vie réelle

Reichardt et *al.* ont mené l'étude la plus vaste dans un seul type de sarcome à ce jour afin d'évaluer l'efficacité au long terme du Sunitinib dans son indication. Cette étude regroupait 1131 patients (entre septembre 2004 et décembre 2007). 1124 patients ont reçu au moins une dose de Sunitinib et 15% présentaient un statut ECOG \geq 2. La durée médiane de traitement était de 7 mois. Le temps médian jusqu'à progression était de 8.3 mois (*IC 95% : 8.0-9.4 mois*), et la survie globale de 16.6 mois (*IC 95% : 14.9-18.0 mois*) (Figure 27). 36% des patients étaient encore en vie au moment de l'analyse. Les patients pour lesquels le schéma thérapeutique initial a été modifié présentaient une médiane de survie globale plus longue (23.5 mois) par rapport à la population traitée strictement selon le schéma initial (Figure 27) (71).

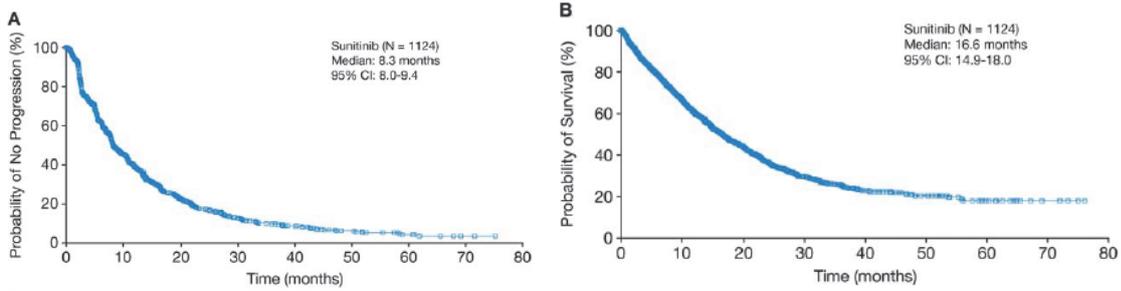


Figure 27: Courbes du temps jusqu'à progression (A) et de survie globale (B) (71)

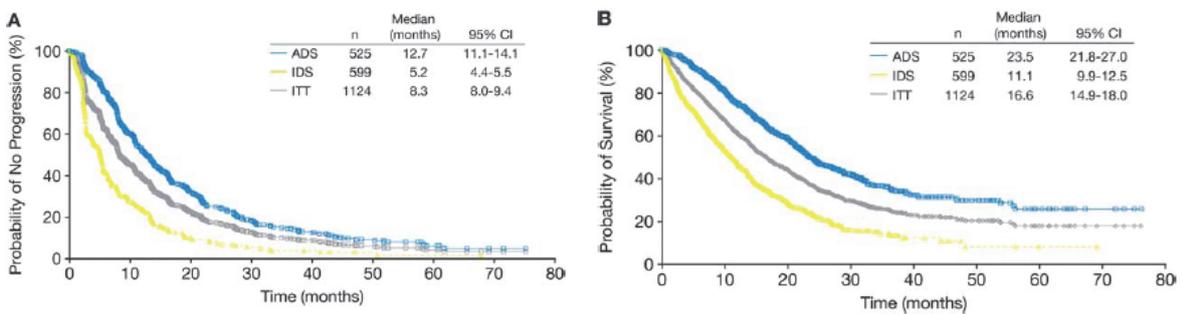


Figure 28 : Temps jusqu'à progression (A) et survie globale (B) en fonction des patients traités exclusivement selon le dosage initial (IDS) ou traités selon un schéma de dose modifié (ADSs). Les résultats de la population en intention de traiter sont présentés en comparaison (ITT) (71)

Les effets indésirables les plus fréquents de grade 3 et 4 liés au traitement étaient le syndrome main-pied (11%), la fatigue (9%), la neutropénie (8%), l'hypertension (7%) et la thrombocytopénie (6%). Les effets indésirables liés au traitement en lien avec la fonction cardiaque (infarctus du myocarde, insuffisance cardiaque congestive) étaient reportés chez $\leq 1\%$ de la population (71).

En conclusion, cette étude confirme l'efficacité et la tolérance du Sunitinib dans une large population internationale de GIST avancé en échec d'Imatinib.

c) *Impact du statut mutationnel sur la réponse au Sunitinib*

Heinrich et *al.* ont reporté que l'activité clinique du Sunitinib, dans les GIST résistant à l'Imatinib, était significativement influencée par les mutations primaires et secondaires de KIT (72).

Le Sunitinib a induit des réponses chez les patients possédant les 3 génotypes les plus fréquents : KIT exon 9, KIT exon 11 et de type sauvage. Les taux de réponse étaient plus élevés chez les patients KIT exon 9 par rapport au KIT exon 11 (58% vs 34% respectivement) (Tableau 17). La survie sans progression et la survie globale étaient significativement plus longues chez les patients KIT exon 9 ou GIST sauvage par rapport au KIT exon 11. Aucun bénéfice clinique n'a été observé chez les patients PDGFRA muté (exon 12 et 18).

Comme avec l'Imatinib, les résistances ont été documentées chez les patients ayant été exposés durablement par Sunitinib. Les sites les plus sensibles identifiés dans les études *in vitro* concernent les mutations de la boucle d'activation (D816 et D820), également connues avec l'Imatinib. Les mutations D816 responsable d'une auto-activation favorisant la conformation active de l'enzyme seraient résistantes au Sunitinib.

Primary Mutation (n = 77)		Secondary Mutation (n = 65)	
Mutation	Clinical Benefit*	Mutation	Clinical Benefit*
KIT exon 9	58%	None	62%
		KIT exon 13	100%
KIT exon 11	34%	KIT exon 17	0
		None	10%
		KIT exon 13 or 14	59%
KIT exon 13	100%	KIT exon 17 or 18	10%
		KIT exon 17	100%
PDGFRA exon 12	0	PDGFRA exon 18	0
PDGFRA exon 18	0	None	0
No KIT/ PDGFRA	56%	None	50%

Tableau 17 : réponse au traitement par Sunitinib en fonction des mutations primaires et secondaires (72)

* Défini comme réponse ou stabilisation ≥ 6 mois selon les critères RECIST.

d) *Place dans la stratégie thérapeutique*

Le Sunitinib est indiqué dans le traitement des tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST) malignes non résecables et/ou métastatiques, après échec d'un traitement par le mésylate d'Imatinib dû à une résistance ou à une intolérance. Son nom commercial est Sutent®. Les données d'efficacité reposent sur le temps jusqu'à progression tumorale et sur l'allongement de la durée de survie pour les patients atteints de GIST. Le Sunitinib a été approuvé par la FDA (food and drug administration) en janvier 2006.

L'Imatinib (GLIVEC) est le traitement de référence des GIST à un stade localement avancé ou métastatique. Il est recommandé de poursuivre le traitement jusqu'à progression de la maladie, intolérance ou refus du patient. En cas d'intolérance ou de résistance à l'Imatinib, à l'heure actuelle, seul le Sunitinib dispose d'une indication. En cas de progression confirmée ou d'intolérance par Imatinib, le Sunitinib constitue le traitement standard de deuxième ligne avec une preuve de niveau I,B (45). La molécule a prouvé un bénéfice clinique en terme de survie sans progression selon le schéma 4 semaines ON, 2 semaines OFF. La dose de SUTENT recommandée est de 50 mg, par voie orale, à raison d'une prise quotidienne pendant 4 semaines consécutives, suivie d'une fenêtre thérapeutique de 2 semaines (schéma posologique 4/2), correspondant à un cycle complet de 6 semaines. Des ajustements de doses par paliers de 12,5 mg pourront être effectués en fonction de la tolérance individuelle au traitement. La dose journalière ne devra pas excéder 87,5 mg ni être inférieure à 37,5 mg (68).

Le schéma en continue à la dose de 37.5 mg est efficace et bien toléré bien que non comparé dans un essai randomisé à la posologie initiale. Cette option est donc une alternative de niveau III,B (31) (45). L'utilisation continue de 37,5 mg / jour a été approuvée aux Etats-Unis et en Europe, mais n'a pas été approuvée au Japon (22).

L'activité du Sunitinib est liée à la présence de mutations primaires et secondaires. Concernant les mutations primaires, les patients KIT muté exon 9 et de type sauvage bénéficient le plus du traitement (par rapport aux patients KIT mutés exon 11). Enfin, les patients atteints de GIST présentant des mutations secondaires au niveau du domaine de liaison de l'ATP ont montré de meilleures réponses et un meilleur pronostic sous traitement par Sunitinib par rapport aux patients exprimant des mutations localisées au niveau de la boucle d'activation (22).

e) *Prise en charge des effets indésirables*

Les données issues des essais cliniques chez les patients atteints de GIST ont montré que la sévérité des effets indésirables causés par le Sunitinib était généralement de grade 1-2. La majorité d'entre eux peut être géré par une réduction de dose ou une interruption temporaire du médicament. Afin que les patients bénéficient au maximum de l'efficacité du traitement, une gestion proactive des effets indésirables, un apprentissage des médecins ainsi qu'une éducation des patients sont nécessaires (64).

Avant une initiation de traitement par Sunitinib, il est important d'effectuer un hémogramme, des tests de la fonction thyroïdienne et une vérification de la pression artérielle. Les patients doivent être conseillés au sujet de la nature des effets indésirables afin les gérer le plus efficacement possible (64).

Des cas de cardiotoxicité réversible dans la plupart des cas ont été décrits avec Sunitinib. En Europe et aux Etats-Unis, le résumé des caractéristiques du produit (RCP) du Sunitinib recommandent une surveillance étroite des signes et des symptômes cliniques d'une insuffisance cardiaque congestive, en particulier chez les patients présentant des facteurs de risque cardiovasculaire et / ou des antécédents de maladie coronarienne (64).

Une évaluation de la fraction d'éjection ventriculaire gauche à l'initiation du traitement et de manière périodique doit être effectuée chez les patients ayant présenté des événements cardiovasculaires dans les 12 mois avant de recevoir le Sunitinib (64).

Enfin, les cliniciens doivent surveiller la fonction thyroïdienne et la traiter si nécessaire avec des hormones thyroïdiennes de synthèse. La stratégie pour la gestion des effets indésirables les plus fréquemment rapportés avec le traitement de Sunitinib sont décrits dans le tableau ci-après (64).

AE	Recommended management
Fatigue	Evaluate for depression and consider antidepressant medication Test for hypothyroidism and anaemia Dose modification infrequent/rare (only if patients specifically request)
Anorexia	No dose modification (unless in combination with another AE)
Anaemia	Blood cell counts, transfusion if needed, role of erythropoietin-stimulating agents unclear
Diarrhoea	Consider antidiarrhoeal medication and dietary modification Delay dose for grade 3/4 AE; consider dose reduction for grade 4 AEs
Oral changes (e.g. pain, glossodynia, taste disturbance, stomatitis ± ulcerations)	Delay or reduce dose for grade 3 AE
Skin/hair issues (e.g. hair/skin discolouration, dermatitis)	Advise patients about possible changes in skin and hair pigmentation
Hand-foot syndrome	Use hand and foot care products and pain medication; decrease pressure on affected areas Delay dose for painful calluses (dose reduction rare; sometimes implemented after patients have received one additional cycle) Evening sunitinib dose may decrease symptoms as maximal plasma concentration will be achieved during the night
Hypertension	Address unstable hypertension Increase existing antihypertensive treatment doses
Nonfebrile neutropenia or thrombocytopenia	Blood cell counts Delay dose if grade 3 AE persists after 2-week off-treatment period; reduce dose if persistent
LVEF dysfunction	Interrupt and/or reduce dose if LVEF is <50% and >20% below baseline Discontinue sunitinib in the presence of congestive heart failure symptoms

AEs :adverse events; LVEF: left ventricular ejection fraction

Tableau 18 : recommandations de prise en charge des principaux effets indésirables du Sunitinib (64)

Table 3. Agents that may affect plasma concentrations of sunitinib^a.

CYP3A4 inhibitors that may increase sunitinib plasma levels
Atazanavir
Clarithromycin
Grapefruit
Indinavir
Itraconazole
Ketoconazole
Nefazodone
Nelfinavir
Ritonavir
Saquinavir
Telithromycin
Voriconazole
CYP3A4 inducers that may reduce sunitinib plasma levels
Carbamazepine
Dexamethasone
Phenobarbital
Phenytoin
Rifabutin
Rifampin
Rifapentin
St John's Wort ^b

Based on information in Sutent prescribing information²².

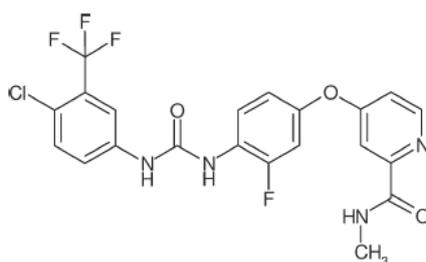
^aNot a complete list.

^bSt. John's Wort may decrease sunitinib plasma concentrations unpredictably and should not be taken concomitantly with sunitinib.

Tableau 19 : Agents affectant la concentration plasmatique de Sunitinib

iii. Le Régorafenib : traitement standard de 3^o ligne

a) Mécanisme d'action et effets pharmacodynamiques



4-[4-((4-chloro-3-(trifluoromethyl)phenyl)carbamoyl)amino]-3-fluorophenoxy]-N-methylpyridine-2-carboxamide

Figure 29 : Formule chimique du Régorafenib (73)

Le Régorafénib (Figure 29) est un agent oral de désactivation tumorale qui inhibe de façon importante de multiples protéines kinases, y compris celles

impliquées dans l'angiogenèse tumorale (VEGFR1, 2, 3, TIE2), l'oncogenèse (KIT, RET, RAF-1, BRAF, BRAFV600E) et le micro-environnement tumoral (PDGFR, FGFR) (Tableau 20) (73).

Dans les études précliniques (73), le Régorafénib a fait preuve d'une activité anti-tumorale importante sur un large spectre de modèles tumoraux (Tableau 21), notamment des modèles de tumeur colorectale, activité due à ses effets à la fois anti-angiogéniques et antiprolifératifs. En outre, le Régorafénib a présenté des effets anti-métastatiques *in vivo*. Les principaux métabolites humains (M-2 et M-5) ont fait preuve d'une efficacité similaire à celle du Régorafénib chez les modèles *in vitro* aussi bien qu'*in vivo* (73).

	Regorafenib IC ₅₀ (nM) ± SD (n)
Biochemical activity	
VEGFR1	13 ± 0.4 (2)
Murine VEGFR2	4.2 ± 1.6 (10)
Murine VEGFR3	46 ± 10 (4)
TIE2	311 ± 46 (4)
PDGFR-β	22 ± 3 (2)
FGFR1	202 ± 18 (6)
KIT	7 ± 2 (4)
RET	1.5 ± 0.7 (2)
RAF-1	2.5 ± 0.6 (4)
B-RAF	28 ± 10 (6)
B-RAF ^{V600E}	19 ± 6 (6)

Tableau 20 : Activité biochimique du Régorafénib (73)

Regorafenib IC ₅₀ (nM) ± SD (n)		Regorafenib IC ₅₀ (nM) ± SD (n)	
Cell proliferation activity		Cellular activity (kinase, cell line)	
VEGF/HUVEC	2.6 ± 0.8 (2)	VEGFR2, NIH-3T3	3 ± 2 (3) [E]
FGF2/HUVEC	127 ± 13 (2)	Murine VEGFR3, HEK-293 cells	135 ± 10 (2) [E]
PDGF-BB/HAoSMC	146 ± 114 (6)	PDGFR-β, HAoSMC	~90 (1) [WB]
GIST 882	45 ± 20 (2)	TIE2, CHO	31 ± 9 (3) [E]
Thyroid TT	34 ± 8 (2)	FGF10/pFRS2, MCF-7	~200 [WB]
MDA-MB-231, breast	401 ± 88 (2)	pERK-1/2, BxPC-3	380 ± 60 (2) [E]
HepG2, liver	560 ± 200 (3)	pERK-1/2, LOX	272 (1) [E]
A375, melanoma	900 (1)	pERK-1/2, MDA-MB-231	43 ± 32 (5) [E]
SW620, colon	967 ± 287 (2)	KIT ^{K642E} , GIST 882	22 ± 10 (2) [E]
Colo-205, colon	3269 (1)	RET ^{C634W} , thyroid TT	~10 (1) [WB]

Tableau 21 : Activité cellulaire du Régorafénib (73)

Le Régorafénib a démontré également une inhibition puissante (20 à 40 nM) sur le récepteur KIT^{K642E} *in vitro*. Ces données précliniques indiquaient que le Régorafénib avait un potentiel de développement clinique dans les GIST mutées.

Des données précliniques préliminaires *in vitro* ont montré une activité d'inhibition encourageante de Régorafenib sur le récepteur KIT avec des concentrations inhibitrices cinquante de 12 à 120 nM sur des récepteurs KIT résistants à l'Imatinib doublement mutés avec délétion sur l'exon 11 du domaine juxta-membranaires et des mutations secondaires (T670I et V654A) de la liaison de l'ATP ou D816G, N882K et Y832D au niveau de la boucle d'activation (73).

b) Efficacité clinique du Régorafenib dans les GIST avancées ou métastatiques

1) Etude de phase I

Une étude de phase I, permettant de définir la dose recommandée de Régorafenib à 160mg pendant 21 jours sur un cycle total de 28, chez des patients atteints de tumeurs solides, a permis d'initier une phase II chez des patients atteints de GIST (74).

2) Etude de phase II

Cette étude multicentrique académique non contrôlée a été conçue afin d'évaluer le Régorafenib chez des patients en échec d'Imatinib et de Sunitinib. De Février à Décembre 2010, 34 patients ont été recrutés dans quatre centres américains. A la date du 28 Juillet 2011, 33 patients avaient reçu au moins deux cycles de Régorafenib. Le critère principal, le taux de bénéfice clinique, était défini par la somme des patients en réponse complète ou partielle ainsi que les stabilisations de la maladie ≥ 16 semaines (75).

Le taux de bénéfice clinique a été de 79% (IC 95%, 61% à 91%). Quatre patients étaient en réponse partielle, et 22 en stabilisation de plus de 16 semaines. La médiane de survie sans progression était de 10,0 mois (75).

Les toxicités de grade 3 les plus fréquentes étaient le syndrome main-pied et l'hypertension artérielle. L'ensemble des effets indésirables se manifestant chez au moins 25% des patients est reporté ci-dessous :

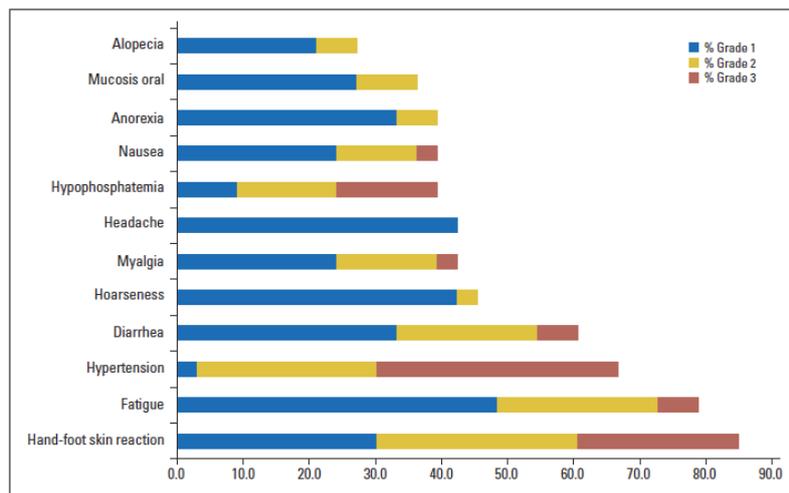


Figure 30 : Toxicité tout grade du Régorafenib chez > 25% des patients (75)

Dans cette étude, il est à noter que 4 patients, résistant à Imatinib et Sunitinib, possédaient des mutations au niveau de la boucle d'activation du récepteur KIT (D820Y et N822K). L'ensemble de ces patients ont bénéficié du traitement, confirmant les données préliminaires issues de la préclinique. Les données issues de cette étude de phase II ont permis au laboratoire BAYER d'initier une phase III d'enregistrement (75).

3) Etude de phase III : GRID

L'étude GRID (*GIST-Régorafenib in progressive disease*) était une étude internationale de phase III, multicentrique, randomisée (ratio 2:1) en double aveugle, contrôlée dont l'objectif était de comparer l'efficacité et la tolérance du régorafenib par rapport au placebo, chez 199 patients atteints de GIST non résécables ou métastatiques, intolérants et dont la maladie avait progressé après utilisation antérieure des deux traitements standards : Imatinib et Sunitinib (76).

L'étude regroupait 57 sites hospitaliers de 17 pays (Autriche, Allemagne, Belgique, Canada, Chine, Corée du Sud, Espagne, Etats-Unis, Finlande, France, Israël, Italie, Japon, Pays-Bas, Pologne, Royaume-Uni, Singapour). Les patients ont été inclus entre le 4 janvier et le 18 août 2011 (76).

L'analyse du critère principal d'évaluation de l'efficacité, la survie sans progression, a été réalisée au bout de 144 événements (évaluation centralisée en aveugle). Les critères d'évaluation secondaires comprenant le délai avant

progression (DAP) et la survie globale (SG) (analyse intermédiaire) ont également été évalués.

Les patients ont poursuivi le traitement jusqu'à progression de la maladie ou apparition d'une toxicité inacceptable. Les patients recevant le placebo qui ont présenté une progression de la maladie ont eu la possibilité de recevoir un traitement en ouvert par le Régorafénib (possibilité de cross-over). Les patients recevant le Régorafénib qui ont présenté une progression de la maladie et chez lesquels l'investigateur jugeait que le traitement par Régorafénib apportait un bénéfice clinique ont eu la possibilité de poursuivre le traitement par Régorafénib en ouvert (76).

Au total, 199 patients ont été randomisés (133 dans le groupe régorafénib et 66 dans le groupe placebo) selon un ration 2 :1 pour recevoir soit 160 mg de Régorafénib par voie orale une fois par jour, associés aux meilleurs soins de support, soit le placebo correspondant associé aux meilleurs soins de support (N = 66), pendant 3 semaines suivies d'une semaine de pause sans traitement (76).

Les caractéristiques des patients étaient similaires dans les différents groupes de traitements, elles sont reportées dans le tableau ci-dessous :

	Regorafenib (N=133)	Placebo (N=66)
Median age	60 (51-67)	61 (48-66)
Sex		
Men	85 (64%)	42 (64%)
Women	48 (36%)	24 (36%)
Ethnic group		
White	90 (68%)	45 (68%)
Black or African American	0	1 (2%)
Asian	34 (26%)	16 (24%)
Not reported or missing	9 (7%)	4 (6%)
ECOG performance status		
0	73 (55%)	37 (56%)
1	60 (45%)	29 (44%)
Previous systemic anticancer therapy		
2 lines	74 (56%)	39 (59%)
>2 lines	59 (44%)	27 (41%)
Duration of previous imatinib therapy		
≤6 months	18 (14%)	4 (6%)
6-18 months	26 (20%)	7 (11%)
>18 months	89 (67%)	55 (83%)

Data are n (%) or median (IQR). ECOG= Eastern Cooperative Oncology Group.

Tableau 22 : caractéristiques des patients de l'étude GRID (76)

A l'issue d'un suivi médian de 22,9 semaines dans le groupe Régorafénib et de 7,0 semaines dans le groupe placebo, les 144 événements requis pour l'analyse

primaire ont été atteints (81/133 (61%) dans le groupe Régorafénib et 63/66 (95%) dans le groupe placebo) (76).

La médiane de survie sans progression (critère principale) a été allongée dans le groupe Régorafénib (147 jours soit 4,8 mois, IC95% = [122 ; 173]) par rapport au groupe placebo (28 jours soit 0,9 mois, IC95% = [28 ; 32]) soit un gain absolu de 119 jours ou 3,9 mois : HR= 0,27 ; IC95% = [0,19;0,39] ; $p < 0,000001$ (Figure 31) (76).

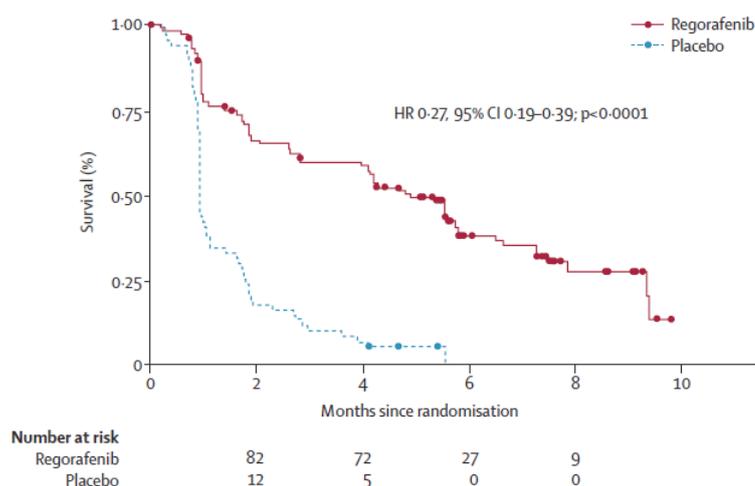


Figure 31 : Survie sans progression (courbes de Kaplan-Meier) de l'étude GRID (76)

A titre informatif : dans des analyses exploratoires réalisées dans des sous-groupes prédéfinis, l'efficacité en termes de survie sans progression a été en faveur du groupe Régorafénib versus placebo dans le sous-groupe de patients traités en troisième ligne (n = 113), 162 jours versus 28 jours (HR = 0,225 [0.137, 0.368]) ainsi que dans le sous-groupe de patients traités en quatrième ligne et plus (n = 86), 147 jours versus 28 jours sous placebo (HR = 0,311 [0.178 ; 0.541]) (76).

La médiane de survie globale n'a pas pu être estimée à la date d'analyse de la survie sans progression, le nombre de décès nécessaire à l'analyse finale de la survie globale n'ayant pas été atteint ; les cross-over autorisés en cas de progression dans l'étude ne permettent pas de comparer de manière robuste la différence en termes de survie globale entre les deux groupes de traitement : 85% des patients du groupe placebo ont changé de traitement et ont été traités par Régorafénib suite à la première progression de la maladie. A la date de censure, 29 (22%) événements étaient survenus dans le groupe Régorafénib versus 17 (26%) dans le groupe placebo (HR = 0,77, $p = 0,199$) (76).

Aucune réponse complète n'a été obtenue, quel que soit le groupe de traitement. Il n'y a pas eu de différence en termes de taux de réponses tumorales (réponse complète + réponse partielle) entre les deux groupes de traitement : 4,5% (Régorafénib) versus 1,5% (placebo), $p = 0,142$. Cependant, le taux de contrôle de la maladie a été de 52,6% dans le groupe Régorafénib (70 patients) versus 9,1% dans le groupe placebo (6 patients), soit une différence de -43,6%, IC95% = [-54,7 ; -32,5], $p < 0,000001$ (76).

Par ailleurs, 56 patients ayant reçu le placebo ont reçu Régorafénib en ouvert à la suite du cross-over après progression de la maladie, et au total, 41 patients traités par Régorafénib ont poursuivi le traitement après progression de la maladie. La survie sans progression secondaire médiane (telle que mesurée d'après l'évaluation de l'investigateur) a été respectivement de 5,0 et de 4,5 mois (76).

En terme de qualité de vie, l'EORTC QLQ-C30 a été complété par 183 (92%) patients à l'inclusion, par 168 (84%) patients au deuxième cycle, et par 128 (64%) patients au troisième cycle. Le questionnaire EQ-5D a été complété par 188 (94%) patients à l'inclusion, 163 (82%) patients au 2ème cycle, et par 128 (64%) patients au 3ème cycle. De manière générale, les variations moyennes des scores par rapport à l'inclusion ont montré une légère détérioration de la qualité de vie/des états de santé des patients sous traitement, du même ordre de grandeur dans les deux groupes (Régorafénib et placebo). Ces variations ne sont pas cliniquement significatives (variations des scores EORTC ≤ 10 points, variations de l'index EQ-5D $\leq 0,07$ ou de l'EVA ≤ 7) (76).

Concernant l'analyse de biomarqueur, le statut mutationnel était disponible chez 96/199 (48%) patients. Parmi ceux-ci, 51 (53%) patients avaient une mutation sur l'exon 11 KIT, 15 (16%) patients avaient une mutation sur l'exon 9 KIT, et 8 (8%) patients n'avaient ni une mutation KIT, ni une mutation PDGFRA. Il n'est pas possible de conclure de manière robuste en raison du caractère exploratoire de cette analyse, néanmoins les analyses en sous-groupes menées chez les patients avec une mutation KIT sur l'exon 11 ou sur l'exon 9, n'ont pas montré de différence d'effet du traitement selon la mutation. Les autres mutations n'ont pas fait l'objet d'analyses en sous-groupes (76).

Les données de tolérance ont été analysées chez l'ensemble des patients randomisés ayant reçu au moins une dose de traitement, dont les effectifs durant la période en double aveugle de l'étude, ont été les suivants :

- groupe Régorafénib : n = 132/198

- groupe placebo : n = 66/198

Les EI les plus fréquemment observés sous régorafénib versus sous placebo ($\geq 10\%$ de différence) sont reportés dans le tableau ci-dessous :

	Regorafenib (N=132*)			Placebo (N=66)		
	Any grade	Grade 3	Grade 4	Any grade	Grade 3	Grade 4
Any event	130 (98%)	77 (58%)	2 (2%)	45 (68%)	5 (8%)	1 (2%)
Hand-foot skin reaction	74 (56%)	26 (20%)	0	9 (14%)	0	0
Hypertension	64 (49%)	30 (23%)	1 (1%)	11 (17%)	2 (3%)	0
Diarrhoea	53 (40%)	7 (5%)	0	3 (5%)	0	0
Fatigue	51 (39%)	3 (2%)	0	18 (27%)	0	0
Oral mucositis	50 (38%)	2 (2%)	0	5 (8%)	1 (2%)	0
Alopecia	31 (24%)	2 (2%)	0	1 (2%)	0	0
Hoarseness	29 (22%)	0	0	3 (5%)	0	0
Anorexia	27 (21%)	0	0	5 (8%)	0	0
Rash, maculopapular	24 (18%)	3 (2%)	0	2 (3%)	0	0
Nausea	21 (16%)	1 (1%)	0	6 (9%)	1 (2%)	0
Constipation	20 (15%)	1 (1%)	0	4 (6%)	0	0
Myalgia	18 (14%)	1 (1%)	0	6 (9%)	0	0
Voice alteration	14 (11%)	0	0	2 (3%)	0	0

Data are n (%). *Excluding one patient who did not receive study treatment.

Tableau 23 : Effets indésirables liés au traitement chez plus de 10% des patients dans l'étude GRID (76)

Le pourcentage d'événements indésirables de grade ≥ 3 a été plus élevé dans le groupe Régorafénib que dans le groupe placebo. Les arrêts de traitement pour événement indésirable ont été de 6% (8/132) dans le groupe Régorafénib et de 8% (5/66) dans le groupe placebo. Les modifications de doses (interruption, report, réduction) ont été plus fréquentes dans le groupe Régorafénib (72%) que dans le groupe placebo (26%) (76).

Des effets indésirables ayant entraîné le décès ont été rapportés chez 5,3% (7/132) des patients dans le groupe Régorafénib et chez 4,5% (3/66) des patients dans le groupe placebo. Parmi ces décès, 3 ont été considérés comme liés au traitement (2 dans le groupe Régorafénib, en conséquence d'un arrêt cardiaque et d'une insuffisance hépatique, et 1 dans le groupe placebo, en conséquence de l'état de fatigue du patient) (76).

c) Posologie et mode d'administration

Régorafenib doit être prescrit par des médecins expérimentés dans l'utilisation des traitements anticancéreux. La dose recommandée de Régorafénib est de 160 mg (4 comprimés de 40 mg) une fois par jour pendant 3 semaines, suivies d'une semaine de pause. Cette période de 4 semaines correspond à un cycle de traitement (77).

Régorafenib est administré par voie orale. Il doit être pris à heure fixe chaque jour. Les comprimés doivent être avalés entiers avec de l'eau après un repas léger contenant moins de 30 % de lipides. Un repas léger (à faible teneur lipidique) pourra être composé par exemple d'une portion de céréales (environ 30 g), d'un verre de lait écrémé, d'une tranche de pain avec de la confiture, d'un verre de jus de pomme et d'une tasse de café ou de thé (520 calories, 2 g de lipides) (77).

Si une dose est oubliée, elle doit être prise le jour-même dès que le patient s'aperçoit de l'oubli. Le patient ne doit pas prendre deux doses le même jour pour compenser une dose oubliée. En cas de vomissements après l'administration du Régorafénib, le patient ne doit pas prendre de comprimés supplémentaires (77).

Le traitement doit être poursuivi tant qu'un bénéfice est observé ou jusqu'à l'apparition d'une toxicité inacceptable (77).

Des interruptions du traitement et/ou des diminutions de la posologie peuvent s'avérer nécessaires en fonction de la sécurité et de la tolérance individuelle. Les modifications de la posologie doivent être effectuées par paliers de 40 mg (un comprimé). La dose quotidienne minimale recommandée est de 80 mg. La dose quotidienne maximale est de 160 mg (77).

d) Indications thérapeutiques

Régorafenib est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints de tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST) non résécables ou métastatiques ayant progressé lors d'un traitement antérieur par Imatinib et Sunitinib ou en cas d'intolérance à ces traitements. » (77)

e) Place dans la stratégie thérapeutique

Régorafenib est un traitement de troisième ligne chez les patients ayant progressé sous ou ne répondant pas à un traitement par Imatinib et Sunitinib. Il n'existe pas d'alternative thérapeutique disposant d'une autorisation de mise sur le marché à ce stade de la maladie. L'efficacité et la tolérance de STIVARGA n'ont pas été évaluées chez les patients ayant un score ECOG > 1 (77).

Les recommandations européennes de l'ESMO indiquent que le Régorafenib est le traitement standard de troisième ligne de traitement des GIST avancées ou métastatiques après l'Imatinib et le Sunitinib. Il prolonge significativement la survie sans progression avec un niveau de preuve de niveau I,B (45) (22).

f) Prise en charge des principaux effets secondaires du Régorafenib

Les effets secondaires cutanés des inhibiteurs de tyrosine kinase sont relativement nombreux. Ces effets peuvent avoir un retentissement important sur la qualité de vie des patients et être à l'origine d'une interruption de traitement parfois à l'initiative du patient lui-même

1) Le syndrome main-pied

Le syndrome main-pied est un effet indésirable fréquent du Régorafenib (56% tout grade confondu et 20% de grade 3 dans l'étude GRID) (76). Il se caractérise par des lésions hyperkératosiques localisées qui peuvent être entourées par des zones érythémateuses (Figure 32). Les zones de la peau les plus susceptibles d'être touchées concernent les zones de pression ou de flexion, comme par exemple la paume des mains, le bout des doigts et la plante des pieds. Ces lésions sont souvent précédées par des dysesthésies et des paresthésies locales (78) (79).

Le syndrome main-pied survient généralement au début du traitement (dans les 4 semaines suivant l'instauration du Régorafenib; le plus souvent au bout des 2 premières semaines). Bien qu'il n'impacte pas le pronostic vital, il peut nuire à la qualité de vie des patients physiquement, psychologiquement et socialement (78) (79).

Comme beaucoup d'effets indésirables, une détection précoce et une prise en charge thérapeutique rapide et adaptée peuvent réduire la gravité et la durée du syndrome main-pied. Une surveillance étroite est cruciale pendant les deux premiers cycles de traitement, il est recommandé que les patients soient évalués chaque semaine par un professionnel de la santé; puis chaque mois à partir du cycle 3. Il est important d'éduquer les patients sur les premiers symptômes du syndrome main-pied et de maintenir une communication fréquente avec les professionnels de santé afin de s'assurer que les premiers signes soient détectés et gérés le plus précocement possible (78) (79).

La prévention du syndrome main-pied est essentielle. Il est important de réaliser un examen complet du corps avant d'initier le traitement. Par exemple, une hyperkératose préexistante nécessite des soins de pédicurie à visée préventive avec un décapage doux suivi de l'application d'une crème émolliente. L'information du patient comporte des conseils tels que le port de chaussettes en coton, de semelles absorbant les chocs, de chaussures légères (souples et larges pour éviter la transpiration), de vêtements confortables peu serrés. Il est important que le patient utilise plutôt des savons doux non irritants, des températures modérées pour le bain et la douche (78) (79).

Sur les zones d'hyperkératose, une crème kératolytique à base d'acide acétylsalicylique ou d'urée à 30 % peut être proposée. Pour un syndrome main-pied de grade 1 ou 2, une courte corticothérapie locale peut être proposée si les lésions sont inflammatoires en surveillant l'apparition d'une éventuelle surinfection. L'apparition de lésions bulleuses nécessite un avis dermatologique spécifique. Des adaptations de posologie et des arrêts temporaires sont parfois nécessaires (78) (79).



Figure 32 : Manifestations cliniques du syndrome main-pied (79)

2) L'hypertension

Dans la pratique clinique, l'hypertension est fréquente chez les patients recevant Régorafénib, mais, lorsqu'ils sont traités de manière appropriée, l'effet sur la qualité de vie est négligeable. Le Régorafénib, comme les autres inhibiteurs de la tyrosine kinase, peut intensifier les problèmes cardiovasculaires. Cependant, cette hypertension est temporaire (78).

Avant le début du traitement par Régorafénib, la pression artérielle doit être vérifiée et contrôlée si elle est jugée trop élevée. Puis, la pression artérielle doit être surveillée chaque semaine pendant les deux premiers cycles de traitement, et traitée en cas d'augmentation. Si possible, les patients doivent mesurer eux-mêmes, à domicile, leur tension artérielle au quotidien, afin d'identifier les patients dont la pression artérielle est élevée lors des visites à l'hôpital parce qu'ils sont nerveux (78) (79). L'éducation du patient et de son entourage sur les signes d'hypertension artérielle (céphalées, troubles de la vision) est légitime, en indiquant au patient des

valeurs maximales de pression artérielle qui doivent l'inciter à consulter. Une sensibilisation du médecin généraliste correspondant à ces modalités de suivi du patient est nécessaire (80).

Le traitement de l'hypertension artérielle fait appel aux antihypertenseurs usuels avec en première intention, une monothérapie par les inhibiteurs de l'enzyme de conversion, antagonistes de l'angiotensine 2 ou bêta bloquants. Les inhibiteurs calciques sont à éviter car ils inhibent le cytochrome *CYP3A4* et risquent d'interagir avec le métabolisme du Régorafenib. En cas d'hypertension résistante, deux classes d'antihypertenseur peuvent être associées.

3) Autres effets indésirables

La diarrhée est un effet indésirable fréquent lié au Régorafenib (40% tout grade et 5% de grade 3 dans l'étude GRID). Le traitement symptomatique s'appuie sur les molécules anti-diarrhéiques usuelles (79).

Les diarrhées de grade 1 et 2 peuvent être traitées par le loperamide (deux comprimés de 2 mg) après la première selle et un comprimé supplémentaire toutes les 2 h, jusqu'à 12 h après la dernière selle liquide, pour un maximum de 48 h. Ce traitement peut être utilement complété par des recommandations hygiéno-diététiques usuelles : boire beaucoup pour prévenir la déshydratation et privilégier les aliments pauvres en fibres. Si le patient présente une diarrhée de grade 3 malgré les médicaments anti-diarrhéiques et une modification du régime alimentaire, une interruption du traitement ou une réduction de la dose peuvent être envisagées (79).

L'asthénie est présente chez une majorité de patients à tous les stades de la maladie. Au stade métastatique, elle concerne au moins trois patients sur quatre (80). De façon générale, elle est fréquemment sous-estimée et son évaluation parfois subjective (78).

La fatigue doit être contrôlée chaque semaine pendant les deux premiers cycles de traitement. Pour les cycles suivants, les patients doivent être surveillés toutes les 2 semaines afin de vérifier leur état général (78).

La fatigue peut être importante et commencer au début des premiers cycles. Il a été démontré que de nombreux inhibiteurs de tyrosine kinase pouvaient induire une hypothyroïdie pouvant être responsable d'une augmentation de la fatigue, en

particulier après plusieurs mois de traitement. Il est donc recommandé de vérifier la TSH (*thyroid-stimulating hormone*) (79).

Si la fatigue est liée au traitement, le patient doit se reposer afin de récupérer un niveau d'énergie acceptable. Les patients doivent également être informés sur les avantages potentiels de l'exercice physique, il existe quelques preuves cliniques démontrant que l'exercice physique pourrait aider à améliorer la fatigue liée au cancer. Enfin, des modifications de dose de Régorafénib peuvent être nécessaires pour les grades plus sévères (78) (79).

Des éruptions cutanées telles que des rashes sont associées au Régorafénib et se produisent principalement au cours du premier cycle de traitement. L'incidence est considérablement réduite aux cycles suivants. Il est recommandé de surveiller les patients chaque semaine pendant les deux premiers cycles de traitement puis toutes les quatre semaines les cycles suivants en parallèle au syndrome main-pied (78).

Des mesures préventives, telles que l'utilisation régulière d'émollients (ne contenant pas d'alcool) et l'utilisation de savons doux peuvent aider à prévenir ou réduire la gravité de l'éruption. De plus, il est recommandé d'éviter les températures extrêmes ainsi que l'exposition directe au soleil. Les rashes peuvent être traités de manière efficace par des traitements antihistaminiques et des dermocorticostéroïdes de classe IV (par exemple, le propionate de clobétasol 0,05). Enfin, une consultation chez un dermatologue peut être utile afin de déterminer le traitement le plus approprié (78).

iv. Autres thérapies ciblées

Comme présenté précédemment, il existe, actuellement, 3 médicaments approuvés dans la prise en charge des GIST : Imatinib, Sunitinib et Régorafénib. Cependant, d'autres molécules appartenant à la famille des inhibiteurs de tyrosine kinase ont été développées ou sont en cours d'évaluation (17) (31). De plus, certains médicaments comme l'Imatinib se repositionnent à des stades ultérieurs dans l'algorithme de traitement permettant de nouvelles options thérapeutiques.

a) *Retraitement par Imatinib*

Malgré l'amélioration considérable de la prise en charge des GIST apportée par les inhibiteurs de tyrosine kinase, ces médicaments deviennent, au cours de l'évolution de la maladie, résistants, entraînant une progression de la tumeur. Pour ces patients, la réintroduction d'un traitement par Imatinib est couramment pratiquée et est recommandée dans de nombreuses recommandations dans le but de retarder la progression de la maladie en ciblant des clones qui conservent une sensibilité à l'Imatinib (81).

Une étude coréenne prospective randomisée (81), en double aveugle (étude RIGHT : Reintroduction of Imatinib in GIST), a évalué l'intérêt d'un retraitement par Imatinib. Dans cet essai, les patients atteints de GIST métastatique ou non résecable (≥ 18 ans) avaient déjà bénéficié de l'Imatinib en première ligne (réponse initiale ou maladie stable pendant ≥ 6 mois), mais avaient progressé au moins par Imatinib puis Sunitinib. Les patients étaient randomisés (1 : 1) afin de recevoir soit l'Imatinib (400 mg/j) associé aux meilleurs soins de support soit les meilleurs soins de support uniquement. Le critère principal était la survie sans progression (81).

Entre le 20 Juillet 2010 et le 17 janvier 2013, 41 patients ont été inclus dans le groupe Imatinib et 40 patients dans le groupe placebo. Après un suivi médian de 5.2 mois (IQR 3.4-9.4), la médiane de survie sans progression (Figure 33) était de 1.8 mois dans le bras Imatinib (IC à 95% 1.7-3.6) comparativement à 0.9 mois (0.9 – 1.7) avec le placebo (*hazard ratio 0.46, 95% IC 0.27-0.78; $p=0.005$*). 93% des patients du groupe placebo ont bénéficié du cross-over après progression (81).

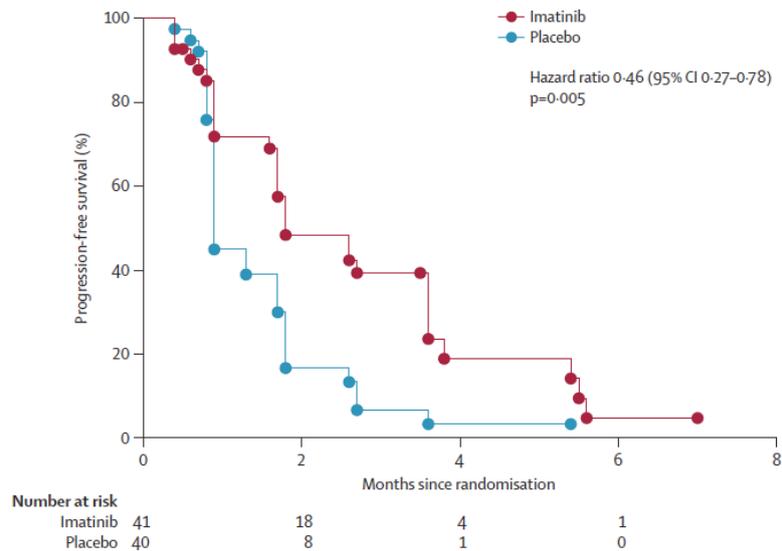


Figure 33 : courbe des survies sans progression de l'étude RIGHT (81)

Les effets indésirables de grade 3 les plus fréquents étaient l'anémie (12 [29%] des 41 patients du groupe Imatinib contre trois [8%] des 40 patients du groupe placebo), fatigue (quatre [10%] vs aucun), et hyperbilirubinémie (trois [7%] vs 1 [3%]) (81).

Cette étude démontre que les patients atteints de GIST peuvent bénéficier de l'Imatinib malgré une progression antérieure par ce même médicament. Cela confirme que le maintien d'un traitement avec un agent anti-tyrosine kinase est efficace, même dans le cas d'une progression de la maladie. Si aucune autre option n'est disponible, ce maintien est préférable plutôt que d'arrêter le traitement (81).

Par conséquent, continuer un traitement par inhibiteur de tyrosine kinase après progression ou réintroduire un traitement utilisé antérieurement est une option thérapeutique lorsque les traitements standards ont été utilisés (22) (45).

b) Autres thérapies ciblées

D'autres molécules font l'objet d'études notamment après échappement à l'Imatinib et au Sunitinib dans les GIST métastatiques.

Le sorafénib (Nexavar®) est un inhibiteur multikinases à action anti-angiogénique qui a montré une efficacité dans deux études de phase II, mais n'a pas été développé dans cette indication (31).

Le masitinib (AB10-10) est un inhibiteur oral de tyrosine-kinases, qui a montré en phase II une efficacité en première ligne et qui est testé en phase III en première (contre Imatinib) et deuxième ligne (contre Sunitinib) (31).

Le pazopanib, un autre inhibiteur de VEGFR2 est actuellement évalué dans un essai randomisé contre soins de support (avec cross over) (31).

Le nilotinib (Tassigna®) est un inhibiteur oral de tyrosine-kinases qui dispose d'une AMM dans la leucémie myéloïde chronique et qui n'a pas montré de supériorité sur l'Imatinib lors de l'analyse intermédiaire d'une phase III (31).

c) Essais cliniques en cours

Les essais suivants sont retrouvés dans le thésaurus national de cancérologie digestive (31) :

- Essai randomisé de phase III masitinib (AB1010) contre Imatinib en première ligne. Coordonnateur (France) : Pr A Adenis, Centre Oscar Lambret, Lille.
- Essai randomisé de phase III masitinib (AB1010) contre Sunitinib en deuxième ligne. Coordonnateur : Dr A Le Cesne, institut Gustave Roussy, Villejuif.
- Essai de troisième ou quatrième ligne de nouvelles molécules en monothérapie ou en association à l'Imatinib.
- Essai de phase II CycliGIST : palbociclib, kinase cycline dépendante après échec de l'Imatinib et du Sunitinib. Coordonnateur : Dr A Italiano, Institut Bergonié, Bordeaux.
- Programme Acsé (vemurafenib) en cas de GIST wild type avec mutation BRAF. Coordonnateur : Dr JY Blay, Centre Léon Bérard, Lyon.

CONCLUSION

Les GIST, auparavant considérées comme des tumeurs musculaires lisses et classées comme léiomyomes et léiomyosarcomes, sont maintenant reconnues comme des entités distinctes de première importance parmi les tumeurs mésenchymateuses digestives. Il faut souligner les progrès considérables dans la compréhension des mécanismes biologiques et génétiques de ces tumeurs. L'activation du récepteur KIT constitue un événement majeur dans la pathogénie de la majorité des GIST.

L'exérèse chirurgicale représente le traitement de choix des GIST bénignes. Les GIST malignes inopérables et métastasées peuvent désormais bénéficier d'une thérapie ciblée, grâce à un inhibiteur de KIT sélectif très puissant : l'Imatinib. Cette molécule a révolutionné le traitement des GIST métastasées, réputées pour être particulièrement résistantes aux chimiothérapies conventionnelles et à la radiothérapie. L'efficacité de l'Imatinib dans les GIST malignes démontre pour la première fois, dans le cas de tumeurs solides, l'intérêt d'un agent non chimiothérapique inhibant spécifiquement une voie de signalisation impliquée dans la cancérogenèse. Puis deux nouveaux médicaments se sont inscrits dans la stratégie thérapeutique des GIST : le Sunitinib et le Régorafenib. Ces inhibiteurs de tyrosine kinase ont des caractéristiques bien distinctes sur le plan moléculaire mais aussi sur leur profil de tolérance. La gestion des effets secondaires et l'observance thérapeutique liées au traitement sont primordiales pour le bénéfice des patients atteints de GIST.

Les GIST sont donc devenues de véritables modèles en cancérologie, à la fois dans le domaine de la pathologie moléculaire et de la thérapeutique. Le rôle du pathologiste, essentiel pour une prise en charge adaptée des patients, nécessite une bonne compréhension et une utilisation correcte des critères de diagnostic et de classification de ces tumeurs.

IV. Bibliographie

1. **Société nationale française de gastro-entérologie.** [En ligne] http://www.snfge.org/sites/default/files/SNFGE/Formation/chap-9_fondamentaux-pathologie-digestive_octobre-2014.pdf.
2. **Institut national du cancer.** [En ligne] <http://www.e-cancer.fr/Comprendre-prevenir-depister/Qu'est-ce-qu'un-cancer/Types-de-cancers>.
3. *Gastrointestinal Stromal Tumor : A Clinical Overview.* **Richard Quek, Suzanne George.** 2009, *Hematol Oncol Clin N Am*, pp. 69–78.
4. *Tumeurs stromales gastro-intestinales: définition, caractéristiques histologiques, immunohistochimiques et génétiques, stratégie diagnostique.* **COINDRE JM, EMILE JF, MONGES G, RANCHERE-VINCE D, SCOAZEC JY.** 2005, *Ann. Pathol*, pp. 358- 385.
5. *Gastrointestinal stromal tumours: origin and molecular oncology.* **Christopher L. Corless, Christine M. Barnett and Michael C. Heinrich.** 2011, *Nature Reviews Cancer*.
6. **GD.Demetri.** Gastrointestinal stromal tumors. In: DeVita VT Jr, Lawrence TS, Rosenberg SA. Philadelphia : Lippincott Williams&Wilkins, 2011.
7. *Biological and clinical review of stromal tumors in the gastrointestinal tract.* **NISHIDA T, HIROTA S.** 2000, *Histol. Histopathol*, pp. 1293-1301.
8. *Molecular correlates of imatinib resistance in gastrointestinal stromal tumors.* **HEINRICH MC, CORLESS CL, BLANKE CD, DEMETRI GD, JOENSUU H.** 2006, *J. Clin.Oncol*, pp. 4764-4774.
9. *Targeting c-Kit mutations: basic science to novel therapies.* **SATTLER M, SALGIA R.** 2004, *Leuk. Res*, pp. 11-20.
10. *Review article: the biology, diagnosis and management of gastrointestinal stromal tumours.* **N. Iorio, R. A. Sawaya & F. K. Friedenberg.** 2014, *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*, pp. 1376–1386.
11. *Diagnosis of gastrointestinal stromal tumors: A consensus approach.* **Fletcher CD, Berman JJ, Corless C, Gorstein F, Lasota J, Longley BJ et al.** 2002, *Hum Pathol*.
12. *KIT-negative gastrointestinal stromal tumors: proof of concept and therapeutic implications.* **Medeiros F, Corless CL, Duensing A, Hornick JL, Oliveira AM, Heinrich MC et al.** 2004, *Am J Surg Pathol*.
13. *PDGFRA activating mutations in gastrointestinal stromal tumors.* **Heinrich MC, Corless CL, Duensing A, et al.** 2003, *Science*, pp. 708–710.
14. *Gain-of-function mutations of platelet-derived growth factor receptor alpha gene in gastrointestinal stromal tumors.* *Gastroenterology.* **Hirota S, Ohashi A, Nishida T, et al.** 2003, pp. 660–667.
15. *Incidence of Sarcoma Histotypes and Molecular Subtypes in a Prospective Epidemiological Study with Central Pathology Review and Molecular Testing.* **F, Ducimetière.** 2011, *PLoS ONE*.
16. *Gastrointestinal cancer.* **Thomas RM, Sobin LH.** 1995, *Cancer*.

17. *Current management of patients with gastrointestinal stromal tumor receiving the multitargeted tyrosine kinase inhibitor sunitinib.* **Pilote, Amy Potter.** 2015, Current Medical Research & Opinion, pp. 1363-1376.
18. *Tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST) de taille limitée (inférieure à 5 cm) : revue de littérature et propositions pour la prise en charge.* **B, Landi.** 2010, Gastroentérologie Clinique et Biologique, pp. 120—133.
19. *Current incidence and outcomes of gastrointestinal mesenchymal tumors including gastrointestinal stromal tumors.* **Perez EA, Livingstone AS, Franceschi D.** 2006, J Am Coll Surg, pp. 623–629.
20. *Trends in the incidence and survival of mesenchymal neoplasm of the digestive tract within a defined population of northern Norway.* **Steigen SE, Eide TJ.** 2006, APMIS, pp. 192–200.
21. *Global epidemiology of gastrointestinal stromal tumours (GIST): A systematic review of population-based cohort studies.* **Kjetil Søreide, Oddvar M. Sandvika, Jon Arne Søreide, Vanja Giljacac,.** 2016, Cancer Epidemiology, pp. 39–46.
22. *The standard diagnosis, treatment, and follow-up of gastrointestinal stromal tumors based on guidelines.* **Toshirou Nishida, Jean-Yves Blay, Seiichi Hirota, Yuko Kitagawa, Yoon-Koo Kang.** 2015, Gastric Cancer.
23. **Mahvi DM, Krantz SB. Stomach.** In: **Townsend CM, Beauchamp RD, Evers BM.** *Sabiston Textbook of Surgery : The Biological Basis of Modern Surgical Practice.* s.l. : Elsevier Inc, 2012.
24. *Management of gastrointestinal stromal tumors.* **Hueman MT, Schulick RD.** 2008, Surg Clin North Am, pp. 599-614.
25. *Metastatic Liver Disease Associated with Gastrointestinal Stromal Tumors: Controversies in Diagnostic and Therapeutic Approach.* **Mastoraki, Aikaterini.** 2015, J Gastrointest Canc, pp. 237–242.
26. *Contemporary pathology of gastrointestinal stromal tumors.* **Liegl B, Hornick JL, Lazar AJ.** 2009, Hematol Oncol Clin North Am.
27. *Gastrointestinal stromal tumors: current diagnosis, biologic behavior, and management.* **PIDHORECKY I, CHENEY RT, KRAYBILL WG, GIBBS JF.** 2000, Ann. Surg. Oncol, pp. 705-712.
28. *Histologie et biologie moléculaire des GIST.* **Jean-François Émile, Bruno Landi, Sylvie Bonvalot, Axel Lecesne.** 2012. Bull. Acad. Natle Méd. pp. 833-834.
29. *Gastrointestinal stromal tumors: recent advances in understanding of their biology.* **MIETTINEN M, SARLOMO-RIKALA M, LASOTA J.** 1999, Hum. Pathol, pp. 1213-1220.
30. *Diagnosis of gastrointestinal stromal tumors: a consensus approach.* **Fletcher CD, Berman JJ, Corless C.** 2002, Hum Pathol, pp. 459–465.
31. *Tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST).* 2015.
32. *Rôle du pathologiste dans la prise en charge des tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST).* **Bouzourene, Hanifa.** 2009, Rev Med Suisse, pp. 1505-8.

33. *Tumeurs stromales gastrointestinales (GIST) : quoi de neuf en 2009 ?* **Jean-François Emile, Jean-Yves Scoazec, Jean-Michel Coindre.** 2009, *Annales de pathologie*, pp. 20-23.
34. *Gastrointestinal stromal tumors: value of CD34 antigen in their identification and separation from true leiomyomas and schwannomas.* **MIETTINEN M, VIROLAINEN M, SARLOMO-RIKALA.** 1999, *Am. J. Surg. Pathol*, pp. 207-216.
35. *Interstitial cells of Cajal as precursors of gastrointestinal stromal tumors.* **SIRCAR K, HEWLETT BR, HUIZINGA JD, CHORNEYKO K, BEREZIN I, RIDDELL RH.** 1999, *Am. J. Surg. Pathol*, pp. 377-389.
36. *PDGFR expression in differential diagnosis between KIT-negative gastrointestinal stromal tumours and other primary soft-tissue tumours of the gastrointestinal tract.* **ROSSI G, VALLI R, BERTOLINI F, MARCHIONI A, CAVAZZA A, MUCCIARINI C.** 2005, *Histopathology*, pp. 522-531.
37. *DOG1 antibody in the differential diagnosis of gastrointestinal stromal tumors: a study of 1840 cases.* **Miettinen M, Wang ZF, Lasota J.** 2009, *Am J Surg Pathol* , pp. 1401–1408 .
38. *NCCN Task Force Report: Update on the Management of Patients with Gastrointestinal Stromal Tumors.* **Demetri, George D.** 2010, *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*.
39. *Clinical significance of oncogenic KIT and PDGFRA mutations in gastrointestinal stromal tumours.* **Lasota J, Miettinen M.** 2008, *Histopathology*, pp. 245–266.
40. *Clinicopathologic profile of gastrointestinal stromal tumors (GISTs) with primary KIT exon 13 or exon 17 mutations: a multicenter study on 54 cases.* **Lasota J, Corless CL, Heinrich MC.** 2008, *Mod Pathol* , pp. 476–484.
41. *PDGFRA mutations in gastrointestinal stromal tumors: frequency, spectrum and in vitro sensitivity to imatinib.* **Corless CL, Schroeder A, Griffith D.** 2005, *J Clin Oncol* , pp. 5357–5364.
42. *Gastrointestinal stromal tumors : Pathology and prognosis at different sites.* **Miettinen M, Lasota J.** 2006, *Semin Diagn Pathol*, pp. 70-83.
43. *Risk stratification of patients diagnosed with gastrointestinal stromal tumor.* **H, Joensuu.** 2008, *Hum Pathol*, pp. 1411-1419.
44. *Gastrointestinal stromal tumor: Recent advances in pathology and genetics.* **Oda, Hidetaka Yamamoto and Yoshinao.** 2015, *Pathology International*, pp. 9–18.
45. *Gastrointestinal stromal tumours: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up.* **Group, The ESMO/European Sarcoma Network Working.** 2014, *Annals of Oncology*.
46. *Adjuvant imatinib mesylate after resection of localised, primary gastrointestinal stromal tumour: a randomised, double- blind, placebo-controlled trial.* **Dematteo RP, Ballman KV, Antonescu CR, Maki RG, Pisters PW, Demetri GD.** 2009, *Lancet*, pp. 1097-104.
47. *One versus Three years of adjuvant imatinib for operable gastrointestinal stromal tumor : a randomized trial.* **Joensuu H, Eriksson M, Sundby Hall K.** 2012, *JAMA* , pp. 1265-1272.
48. *Inhibition of c-kit receptor tyrosine kinase activity by STI 571, a selective tyrosine kinase inhibitor.* **Heinrich MC, Griffith DJ, Druker BJ.** 2000, *Blood* , pp. 925–932.

49. *Effects of a selective inhibitor of the Abl tyrosine kinase on the growth of Bcr-Abl positive cells.* **Druker BJ, Tamura S, Buchdunger E.** 1996, Nat Med , pp. 561–566.
50. *Long-term efficacy of imatinib for treatment of metastatic GIST.* **Patel, Shreyaskumar.** 2013, Cancer Chemother Pharmacol, pp. 277-286.
51. *IMATINIB MESYLATE— A NEW ORAL TARGETED THERAPY.* **ANTMAN, DAVID G. SAVAGE AND KAREN H.** 2002, N Engl J Med.
52. *Efficacy and safety of imatinib mesylate in advanced GIST.* **DEMETRI GD, VON MEHREN M, BLANKE CD, VAN DEN ABBEELE AD, EISENBERG B, ROBERTS PJ.** 2002, N. Engl. J. Med, pp. 472-480.
53. *Management of malignant gastrointestinal stromal tumours.* **JOENSUU H, FLETCHER C, DIMITRIJEVIC S, SILBERMAN S, ROBERTS P, DEMETRI G.** 2002, Lancet Oncol, pp. 655-664.
54. *Effect of the tyrosine kinase inhibitor STI571 in a patient with metastatic gastrointestinal stromal tumor.* **JOENSUU H, ROBERTS PJ, SARLOMO-RIKALA M, ANDERSSON LC, TERVAHARTIALA P, TUVESON D.** 2001, N. Engl. J. Med, pp. 1052-1056.
55. *Safety and efficacy of imatinib (STI571) in metastatic gastrointestinal stromal tumours: a phase I study.* **VAN OOSTEROM AT, JUDSON I, VERWEIJ J, STROOBANTS S, DI PAOLA ED, DIMITRIJEVIC S.** 2001, Lancet, pp. 1421-1423.
56. *Efficacy and safety of imatinib mesylate in advanced GIST.* **DEMETRI GD, VON MEHREN M, BLANKE CD, VAN DEN ABBEELE AD, EISENBERG B, ROBERTS PJ.** 2002, N. Engl. J. Med, pp. 472-480.
57. *Long-term results from a randomized phase II trial of standard- versus higher-dose imatinib mesylate for patients with unresectable or metastatic gastrointestinal stromal tumors expressing KIT.* **Blanke CD, Demetri GD, von Mehren M.** 2008, J Clin Oncol , pp. 620–625.
58. *Phase III randomized, intergroup trial assessing imatinib mesylate at two dose levels in patients with unresectable or metastatic gastrointestinal stromal tumors expressing the kit receptor tyrosine kinase: S0033.* **Blanke CD, Rankin C, Demetri GD.** 2008, J Clin Oncol, pp. 626–632.
59. *Kinase mutations and imatinib response in patients with metastatic gastrointestinal stromal tumor.* **Heinrich MC, Corless CL, Demetri GD.** 2003, J Clin Oncol, pp. 4342–4349.
60. *Use of c-KIT/PDGFR α mutational analysis to predict the clinical response to imatinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumours entered on phase I and II studies of the EORTC Soft Tissue and Bone Sarcoma Group.* **Debiec-Rychter M, Dumez H, Judson I.** 2004, Eur J Cancer, pp. 689–695.
61. *KIT mutations and dose selection for imatinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumours.* **Debiec-Rychter M, Sciot R, Le Cesne A.** 2006, Eur J Cancer , pp. 1093–1103.
62. *Correlation of kinase genotype and clinical outcome in the North American Intergroup Phase III trial of Imatinibmesylate for treatment of advanced gastrointestinal stromal tumor.* **Heinrich MC, Owzar K, Corless CL.** s.l. : J Clin Oncol , 2008.
63. *patients, Gastrointestinal Stromal Tumor Meta-Analysis Group. Comparison of two doses of imatinib for the treatment of unresectable or metastatic gastrointestinal stromal tumors: a meta-analysis of 1640.* 2010, J Clin Oncol, pp. 1247–1253.

64. *Pharmacological management of gastrointestinal stromal tumours: an update on the role of sunitinib.* **J-Y, Blay.** 2010, *Annals of Oncology*, pp. 208–215.
65. *Progression-free survival in gastrointestinal stromal tumours with high-dose imatinib: randomised trial.* **Verweij J, Casali PG, Zalcberg J.** 2004, *Lancet*, pp. 1127–34.
66. *Efficacy and safety of sunitinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumour after failure of imatinib: a randomised controlled trial.* **Demetri GD, van Oosterom AT, Garrett CR.** 2006, *Lancet*, pp. 1329-1338.
67. *A small molecule-kinase interaction map for clinical kinase inhibitors.* **M, Fabian.** 2005, *Nat Biotechnol*, pp. 329-336.
68. **ANSM.** *Résumé des caractéristiques du produit (Sunitinib).*
69. *Sunitinib (SU) response in imatinib-resistant (IM-R) GIST correlates with KIT and PDGFRA mutation status.* **Heinrich MC, Maki RG, Corless CL.** 2006, *J Clin Oncol*.
70. *Clinical evaluation of continuous daily dosing of sunitinib malate in patients with advanced gastrointestinal stromal tumour after imatinib failure.* **George S, Blay JY, Casali PG.** 2009, *Eur J Cancer*, pp. 1959–1968.
71. *Clinical Outcomes of Patients With Advanced Gastrointestinal Stromal Tumors: Safety and Efficacy in a Worldwide Treatment-Use Trial of Sunitinib.* **Reichardt, Peter.** 2015, *Cancer*, pp. 1405-13.
72. *Primary and secondary kinase genotypes correlate with the biological and clinical activity of sunitinib in imatinib-resistant gastrointestinal stromal tumor.* **Heinrich MC, Maki RG, Corless CL.** 2008, *J Clin Oncol*, pp. 5352–5359.
73. *Regorafenib (BAY 73-4506): a new oral multikinase inhibitor of angiogenic, stromal and oncogenic receptor tyrosine kinases with potent preclinical antitumor activity.* **Wilhelm SM, Dumas J, Adnane L.** 2011, *Int J Cancer*, pp. 245–55.
74. *A phase I dose-escalation study of regorafenib (BAY 73-4506), an inhibitor of oncogenic, angiogenic and stromal kinases, in patients with advanced solid tumors.* **Mross K, Frost A, Steinbild S.** 2012, *Clin Cancer Res*, pp. 2658–67.
75. *Efficacy and safety of regorafenib in patients with metastatic and/or unresectable GI stromal tumor after failure of imatinib and sunitinib: a multicenter phase II trial.* **George S, Wang Q, Heinrich MC.** 2012, *J Clin Oncol*, pp. 2401–07.
76. *Efficacy and safety of regorafenib for advanced gastrointestinal stromal tumours after failure of imatinib and sunitinib (GRID): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial.* **Demetri, George D.** 2013, *Lancet*, pp. 295–302.
77. **ANSM.** *Résumé des caractéristiques du produit (Regorafenib).*
78. *Prevention and management of adverse events related to regorafenib.* **Wit, Mieke De.** 2013, *Support Care Cancer*.
79. *Optimizing Treatment Outcomes With Regorafenib: Personalized Dosing and Other Strategies to Support Patient Care.* **AXEL GROTHEY, SUZANNE GEORGE, ERIC VAN CUTSEM, JEAN-YVES BLAY, ALBERTO SOBRERO, GEORGE D. DEMETRI.** 2014, *The Oncologist*, pp. 1–12.

80. *Bon usage du sorafénib chez les patients pris en charge pour un carcinome hépatocellulaire ou un cancer du rein.* **O. Rosmorduc, C. Chevreau, P. Dielensegerc, S. Ederhyd.** 2010, *Gastroentérologie Clinique et Biologique*, pp. 161—167.

81. *Resumption of imatinib to control metastatic or unresectable gastrointestinal stromal tumours after failure of imatinib and sunitinib (RIGHT): a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial.* **Kang, Yoon-Koo.** 2013, *Lancet Oncol* , pp. 1175–82.



DEMANDE D'AUTORISATION DE SOUTENANCE

Nom et Prénom de l'étudiant : ...CUNY Jean-Baptiste.....

Date, heure et lieu de soutenance :

Le 30 05 2016 à 18h15 Amphithéâtre ou salle : ...Pauling.....
jour mois année

Avis du conseiller (directeur) de thèse

Nom : ...CERVOIS..... Prénom : Philippe.....

- Favorable
- Défavorable

Motif de l'avis défavorable :

Date : 25/03/16
Signature: [Signature]

Avis du Président de Jury

Nom : ...CERVOIS..... Prénom : Philippe.....

- Favorable
- Défavorable

Motif de l'avis défavorable :

Date : 25/03/16
Signature: [Signature]

Décision de Monsieur le Doyen

- Favorable
- Défavorable

Le Doyen
[Signature]
D. CUNY

NB : La faculté n'entend donner aucune approbation ou improbation aux opinions émises dans les thèses, qui doivent être regardées comme propres à leurs auteurs.

Nom : COLIN
Prénom : Jean-Baptiste

Titre de la thèse :
Les thérapies ciblées des tumeurs stromales gastrointestinales avancées ou métastatiques

Mots-clés : GIST, inhibiteurs de tyrosine kinase, Imatinib, Sunitinib, regorafénib, facteurs prédictifs, thérapies ciblées

Résumé : Les tumeurs stromales gastro-intestinales ou GIST sont des tumeurs mésoenchymateuses localisées dans la paroi du tube digestif. Longtemps classées parmi les tumeurs dérivées des cellules musculaires lisses ou des cellules de la gaine nerveuse, les GIST sont aujourd'hui reconnues comme une entité tumorale particulière grâce à l'application de l'immunohistochimie et de la biologie moléculaire.

Les GIST dérivent des cellules interstitielles de Cajal (ICC) ou des cellules précurseur des ICC, qui expriment à leur surface le récepteur KIT dans la majorité des cas. 3 médicaments sont utilisés pour traiter les formes avancées ou métastatiques : Imatinib, Sunitinib et Régorafenib.

Membres du jury :

Président : M. Philippe GERVOIS, Maître de conférences des universités, HDR, pharmacien, Faculté des Sciences Pharmaceutiques et biologiques de Lille

Assesseur(s) : M. Emmanuel HERMANN, Maître de conférences des universités, Faculté des Sciences Pharmaceutiques et biologiques de Lille

Membre(s) extérieur(s) : M. Vincent CHEVALON, Docteur en pharmacie