

TUMEURS STROMALES GASTRO-INTESTINALES

**CENTRE UNIVERSITAIRE PIERRE ET MARIE CURIE
R.CHORFI; M.OUKKAL; EM .SI AHMED; K.BOUZID**

Gastrointestinal Stromal Tumor (GIST)

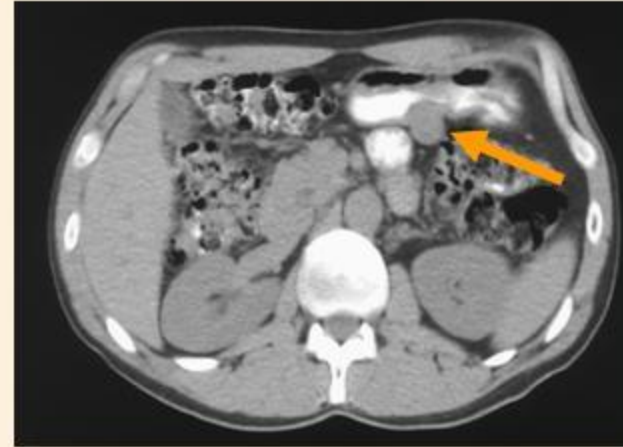
1. GIST décrites en 1983 comme tumeur du tube digestif et du mésentère.
2. L'estomac et l'intestin sont les localisations les plus fréquentes.
3. La tumeur prend naissance au niveau des cellules de Cajal.
4. Incidence : 20 à 30 % des sarcomes extra -osseux ; 10 à 20 nouveaux cas par 1 000 000 d'habitants.

Aspect Macroscopique

Endoscopic GIST



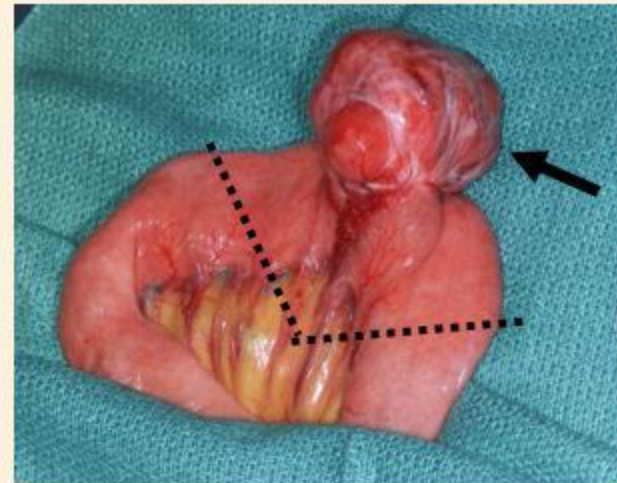
Incidental Gastric GIST



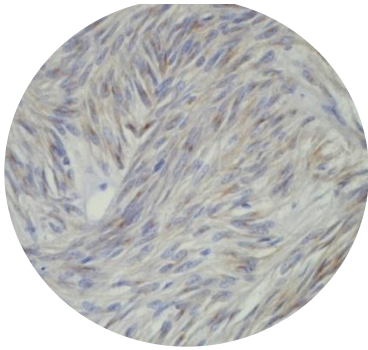
Exophytic Gastric GIST



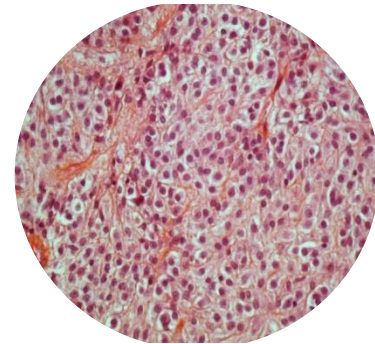
Jejunal GIST



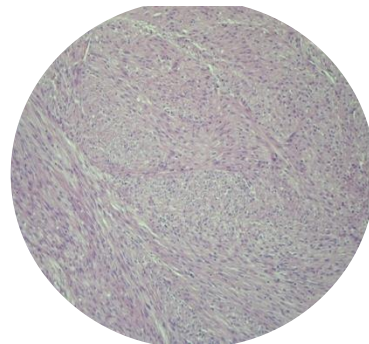
Aspect Microscopique



GIST à Cellules Fusiforme (70%)



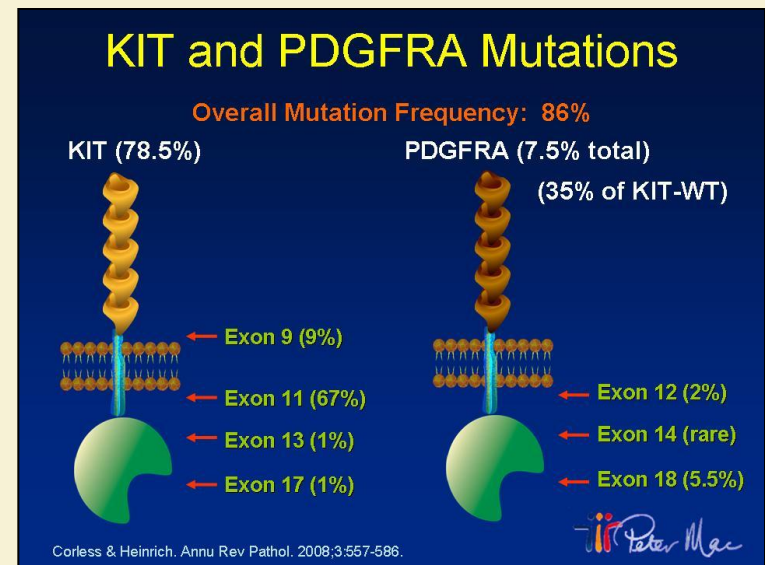
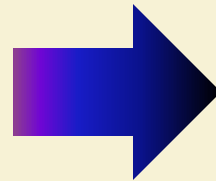
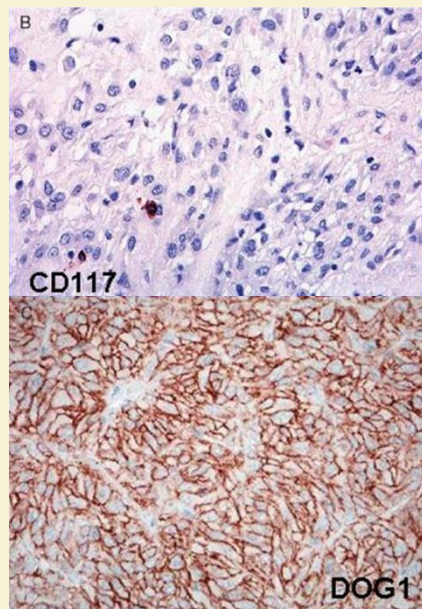
GIST à Cellule Epithéloïde (20%)



GIST à Cellule mixte (10%)

Le diagnostic positif des GIST

- * examen histologique standard.
- * examen Immunohistochimique :
 - > CD117 positif dans 95% des cas (chromosome 4 avec 21 exons)
 - > DOG1 positif dans 95% des cas et 36 % des CKIT négatifs.
 - > Autres marqueurs : CD34 (70%), desmine, hcaldesmine, PS100(5%).
- * Biologie moléculaire : de la mutation des gènes **KIT** et **PDGFRFA** (examen de recherche).



- * Le type de mutation influence le choix du médicament, de la posologie du médicament.

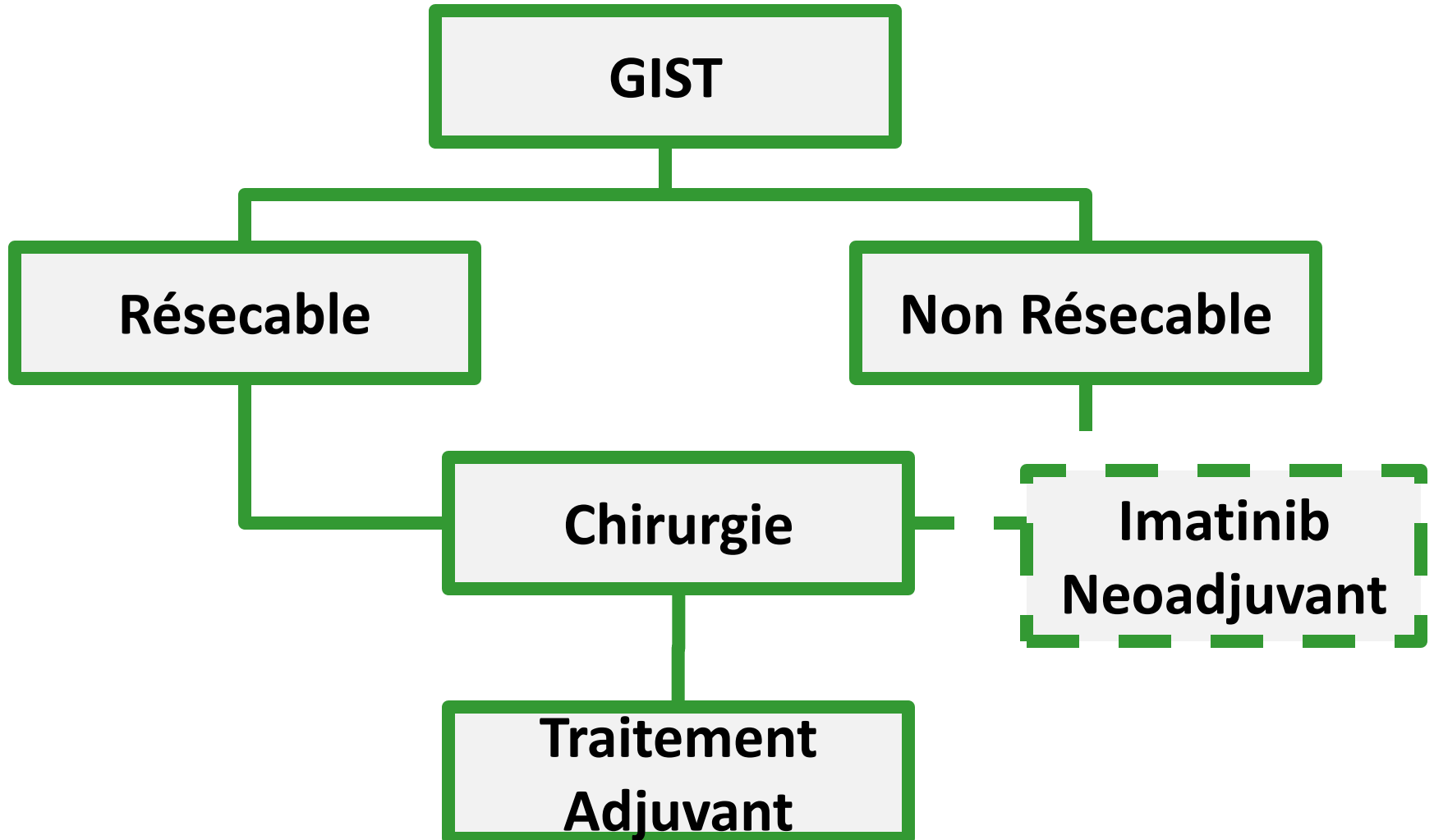
IMAGERIE

1. TDM avec produit de contraste:
imagerie de référence pour le bilan d'extension ,
évalue la réponse tumorale
mais critères OMS et RECIST non adaptés.
(masse hypodense , diminution prise de contraste et
vascularisation).
Mesure de la densité unités hounsfield critères de CHOI
-



2. Echodoppler avec produit de contraste ou scanner dynamique: efficacité du traitement.
-
3. TEP au FDG: sensibilité élevée pour la détection de la réponse tumorale (8 eme jour de trt : diminution de l'activité métabolique tumorale)
Images suspectes de métastases.

Stratégie thérapeutique



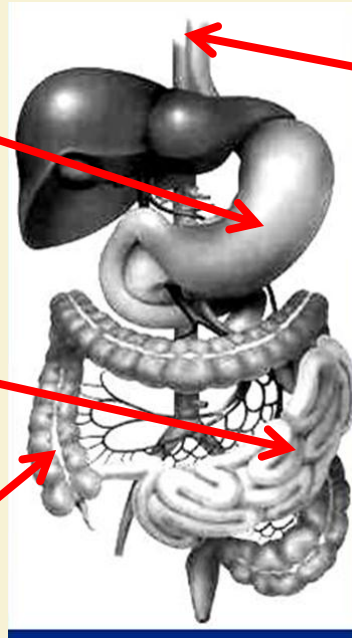
La Chirurgie GIST

1. La chirurgie est le seul traitement curatif.
2. Résection chirurgicale complète en monobloc
 - Marges de sécurité suffisante (1 à 2 cm)
 - Enucléation simple à éviter : risque de récurrence
3. Type de chirurgie par localisation :

- Gastrique: gastrectomie atypique ou segmentaire; gastrectomie réglée ou totale

- Grêle: résection segmentaire du grêle

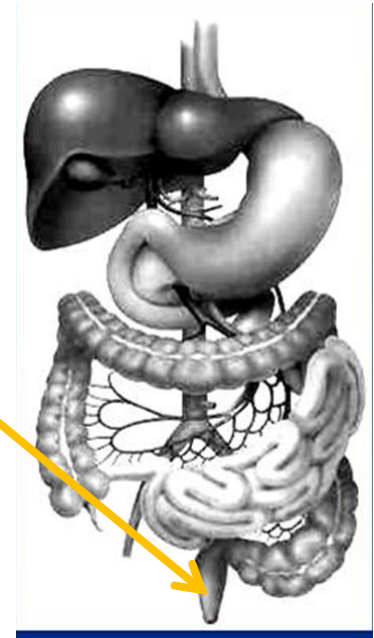
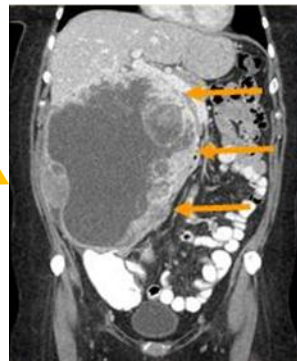
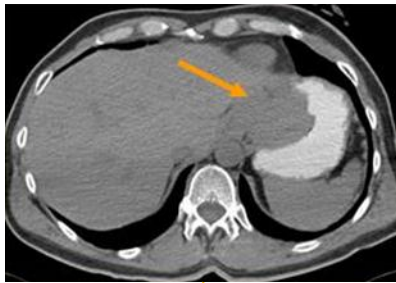
- Rectum-Colon: chirurgie réglée



- Œsophage: oesophagectomie à discuter

Neo Adjuvant IMATINIB

Quand proposer un traitement néoadjuvant ?

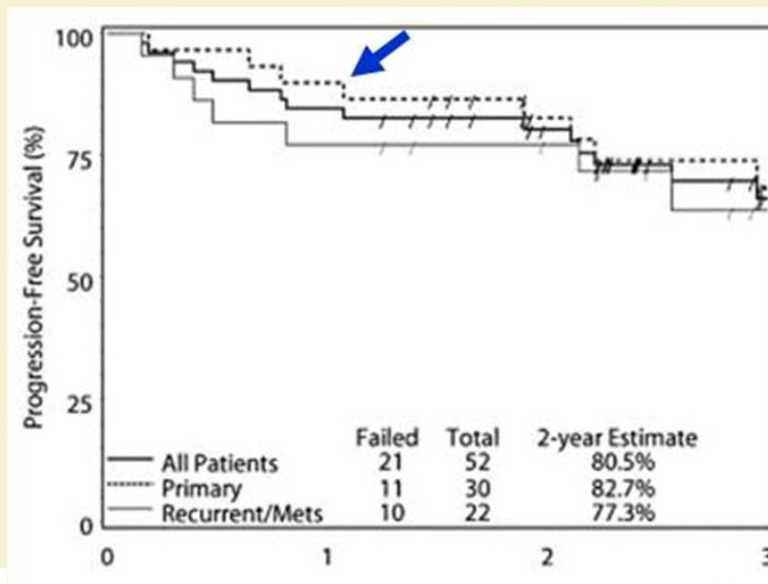


- GIST évolués plus de 10 cm : imatinib
Neoadjuvant

- GIST du Rectum

Etude : RTOG 0132 Phase II

1. GIST Primaire ≥ 5 cm ou à métastases opérés
2. 8 à 3 Semaines d'Imatinib 600 mg/J \longrightarrow Chirurgie \longrightarrow 2 ans Imatinib
3. 30 Patients avec un GIST Primaire :
 1. 77% R0 / R1 Résection
 2. Le traitement neoadjuvant bien toléré



Adjuvant IMATINIB

Pourquoi est ce important de classer la pathologie avant un traitement adjuvant ?

1. Pour épargner un traitement adjuvant à des patients ne nécessitant pas un traitement adjuvant.
2. Pour discuter du traitement adjuvant avec les patients.
3. Pour déterminer les examens de surveillance ainsi que la fréquence des visites de contrôle.

CLASSIFICATION DES GIST

De Matteo

Taille

Fletcher

Taille + Mitose

Miettinen

Taille + Mitose + Site

Joensuu

Taille + Mitose + Site + Rupture

GIST Gols 2010 ?

Taille + Mitose + Site + Rupture + Mutation

Fletcher

Risk Stratification (Fletcher)

	Size (cm)	Mitoses
Very Low Risk	< 2	< 5/50 HPF
Low Risk	2-5	< 5/50 HPF
Intermediate Risk	< 5	6-10/50 HPF
	6-10	< 5/50 HPF
High Risk	> 5	> 5/50 HPF
	> 10	Any MR
	Any size	> 10/50 HPF

Miettinen

Niveaux de risque	AFIP (Miettinen)		
	Taille de la tumeur	Index mitotique	Localisation de la tumeur
Très bas	3 - <6 cm	=5	gastrique
Bas	6 - <10 cm 3 - <6 cm 3 - <6 cm	=5 =5 =5	gastrique rectum intestin grêle et tous les autres
Modéré 15 à 30% de risque	>= 10 cm 6 - <10 cm 6 - <10 cm 3 - <6 cm	=5 =5 =5 >5	gastrique intestin grêle et tous les autres rectum gastrique
Haut > 30% de risque	Toutes (sauf <6cm Est) = 10 cm	>5 =5 -	toutes (sauf gastrique <6cm) non gastrique -

Qui doivent bénéficier d'un traitement adjuvant GIST ?

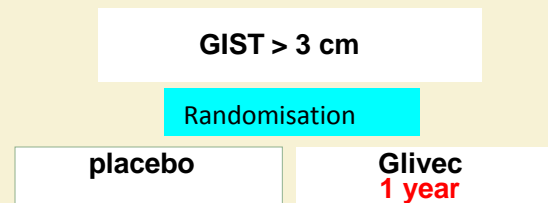
IMATINIB a eu l'AMM dans le traitement adjuvant en 2009

Traitement adjuvant des patients adultes présentant un risque significatif de rechute après résection d'une tumeur stromale gastro-intestinale kit+.
(Si résection R0 ou R1)

Les patients à faible ou très faible risque ne doivent pas être traités

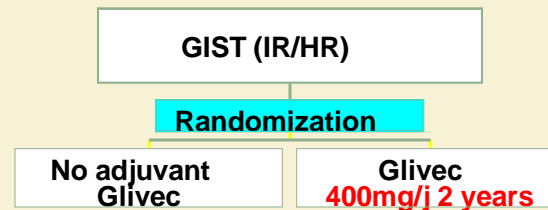
Quelle est la durée du traitement ?

ACOSOG
(USA)



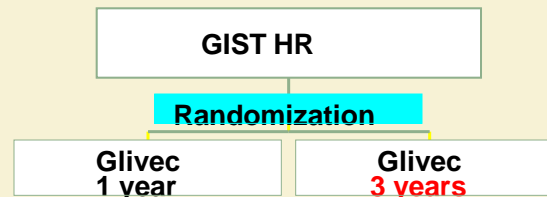
N = 905 end-point: OS

EORTC 62024
(France)



N = 905 end-point: OS

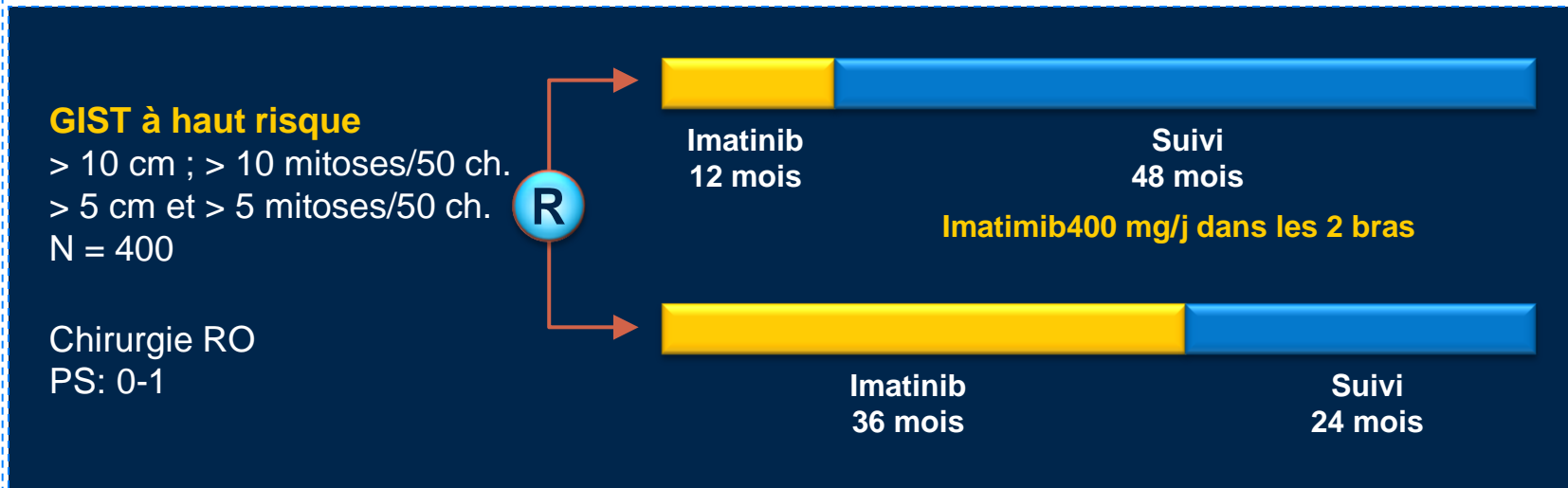
SSG/ AIO
(Allemagne)



N = 405 end-point: PFS

GIST opérées

Etude SSG XVIII : Imatinib en adjuvant : 36 vs 12 mois



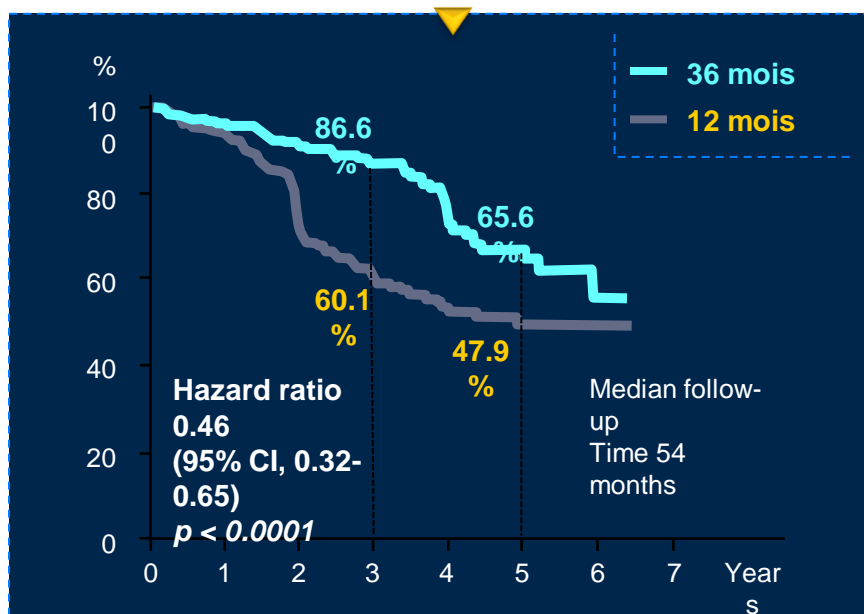
- Objectif principal : SSR
- Objectifs secondaires : SG, tolérance

GIST gastrique ≈ 50%, rupture tumorale ≈ 20%, Suivi médian : 54 mois

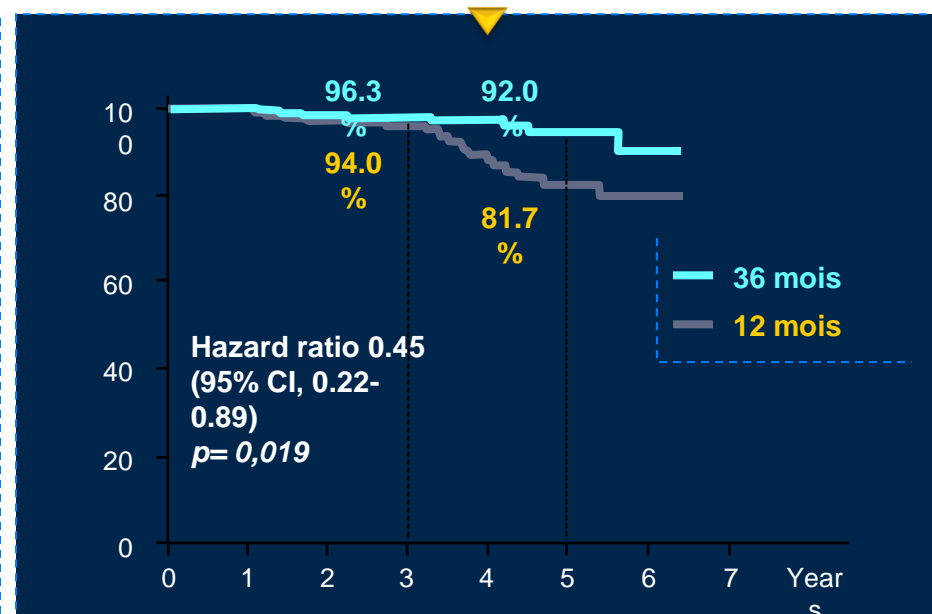
GIST opérées

Etude SSG XVIII : Imatinib en adjuvant : 36 vs 12 mois

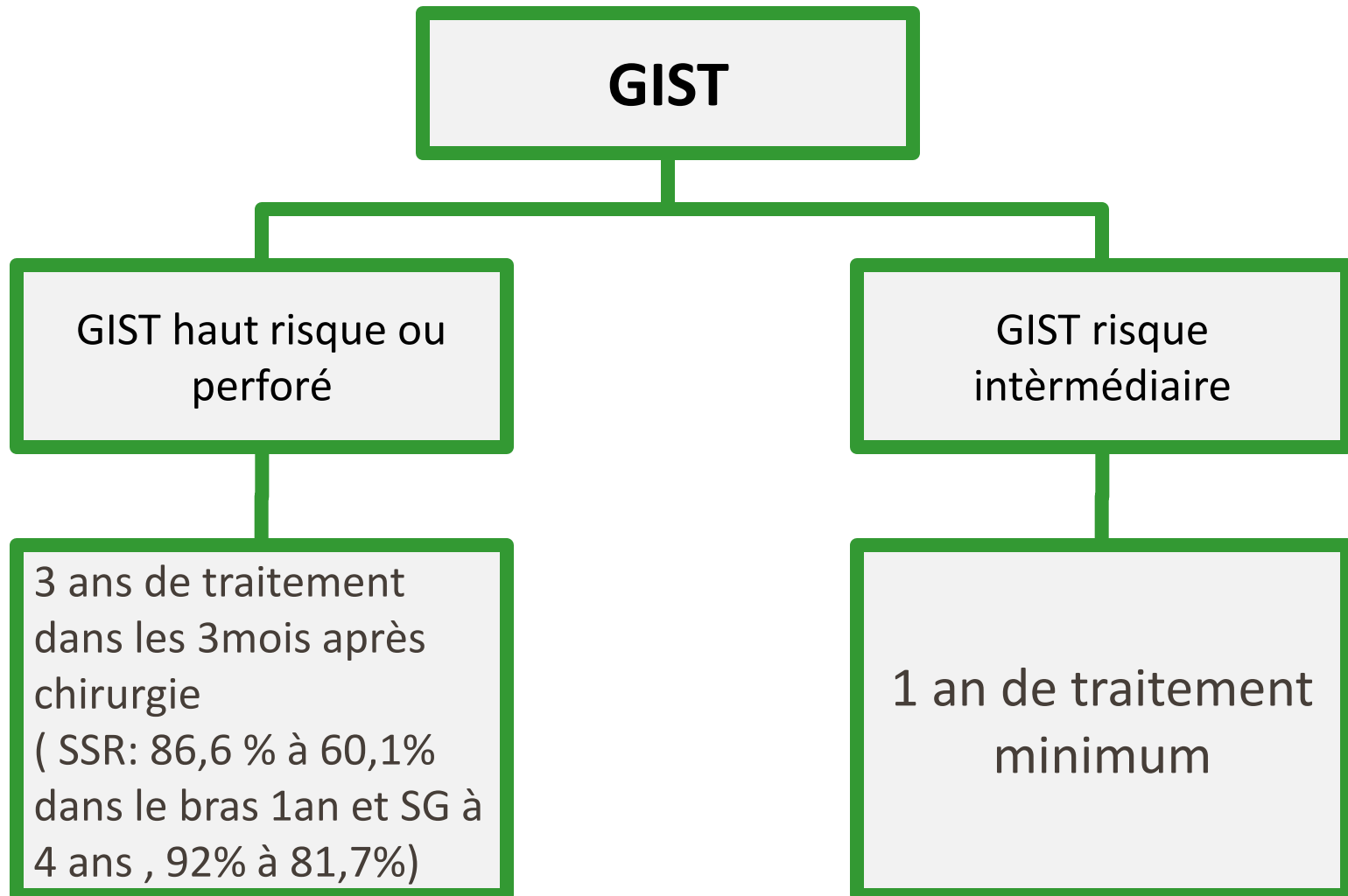
Survie sans récurrence (ITT)



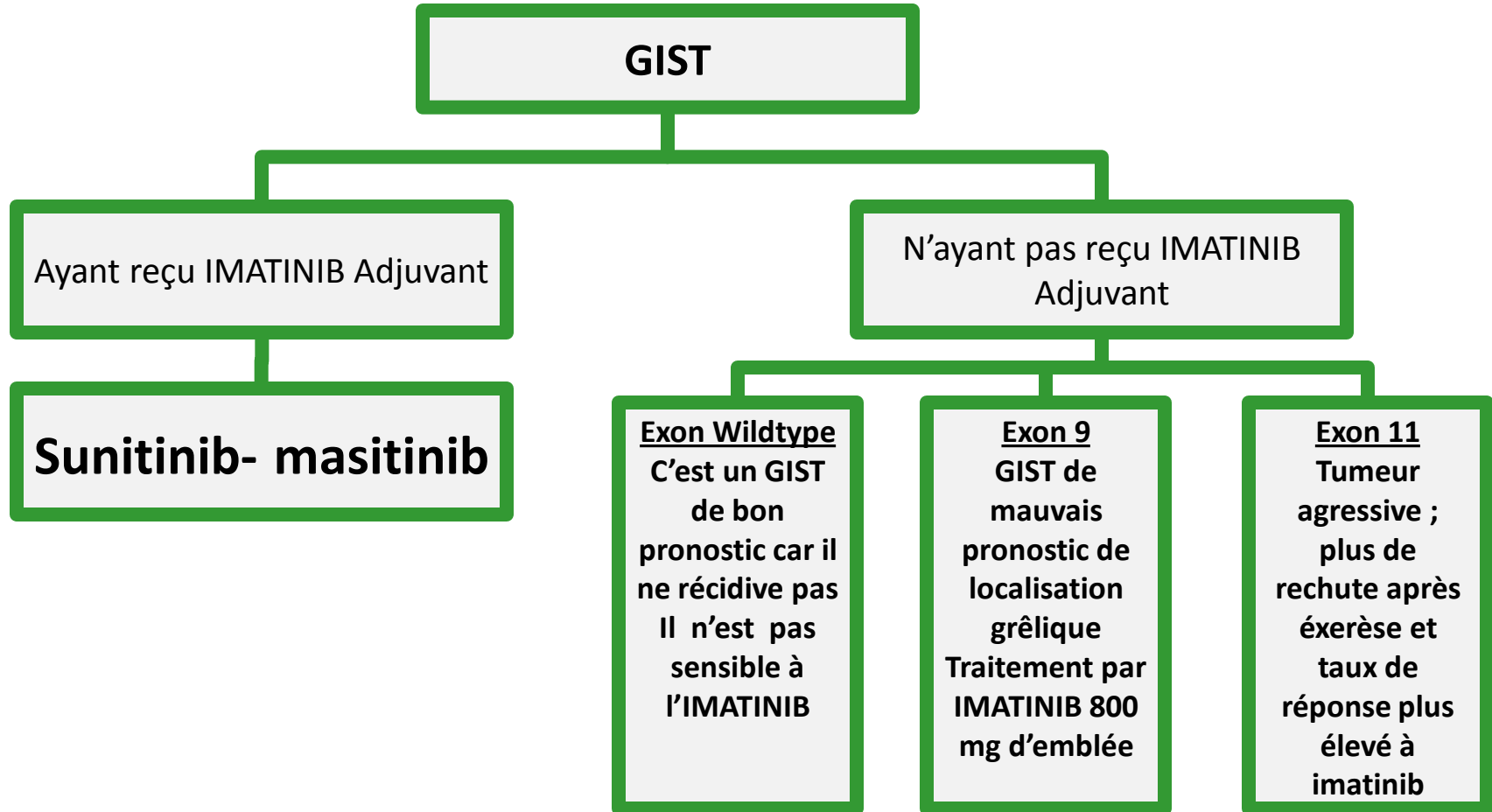
Survie globale (ITT)



La durée du traitement adjuvant GIST

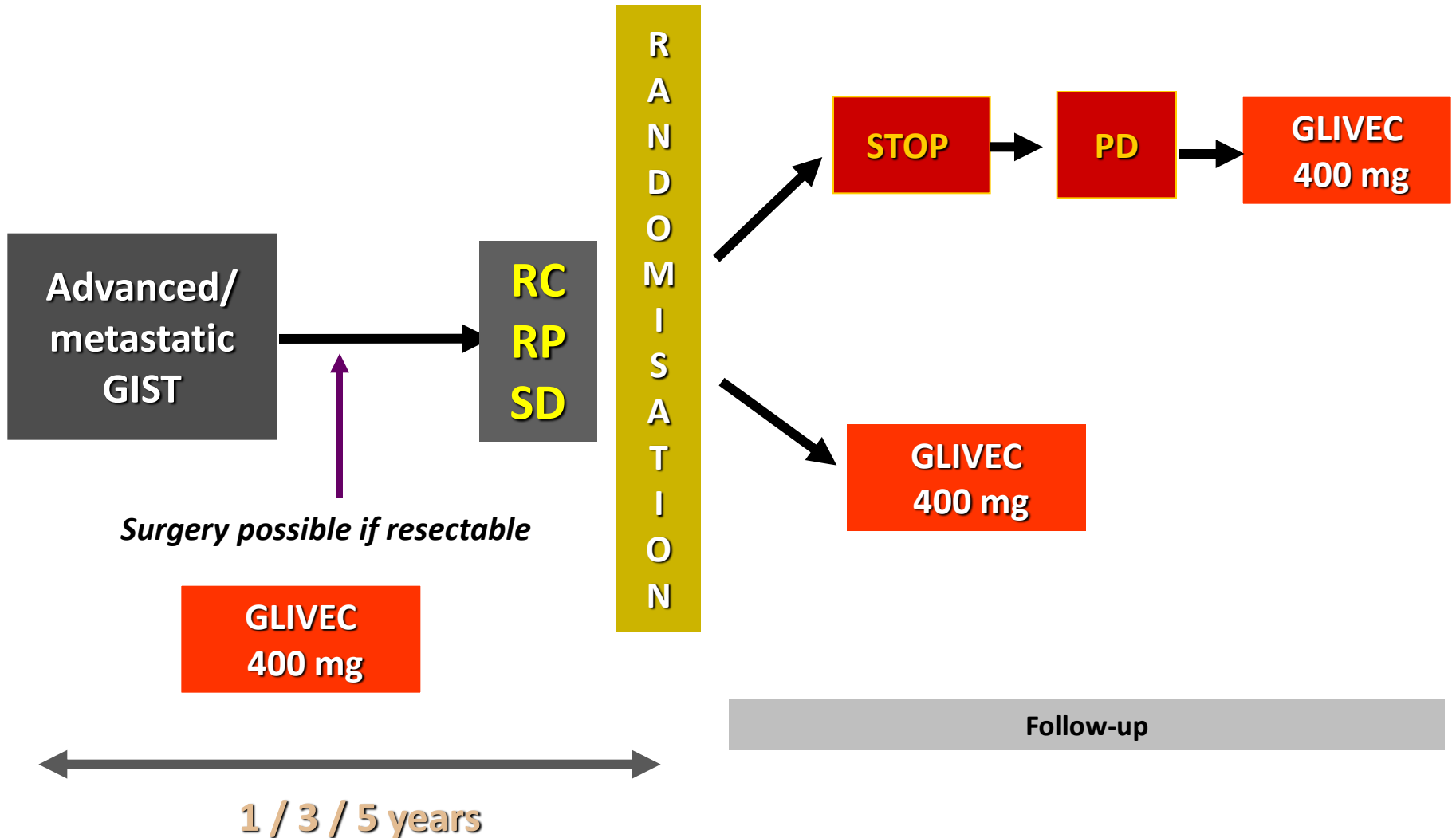


GIST Métastatique



Quel est la durée du traitement en cas de Réponse Complète ou stabilisation ?

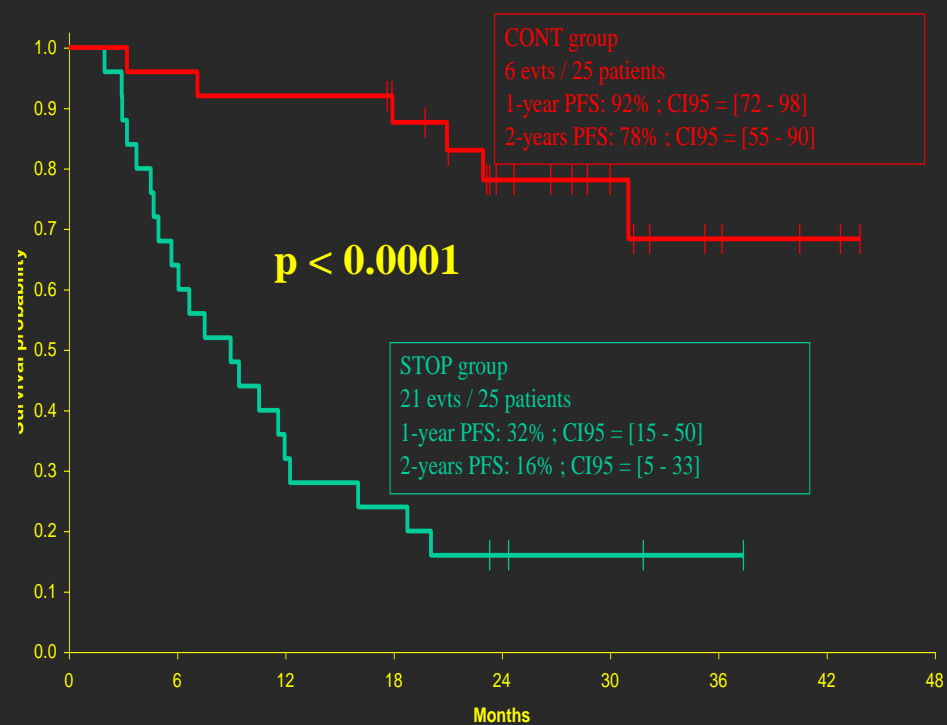
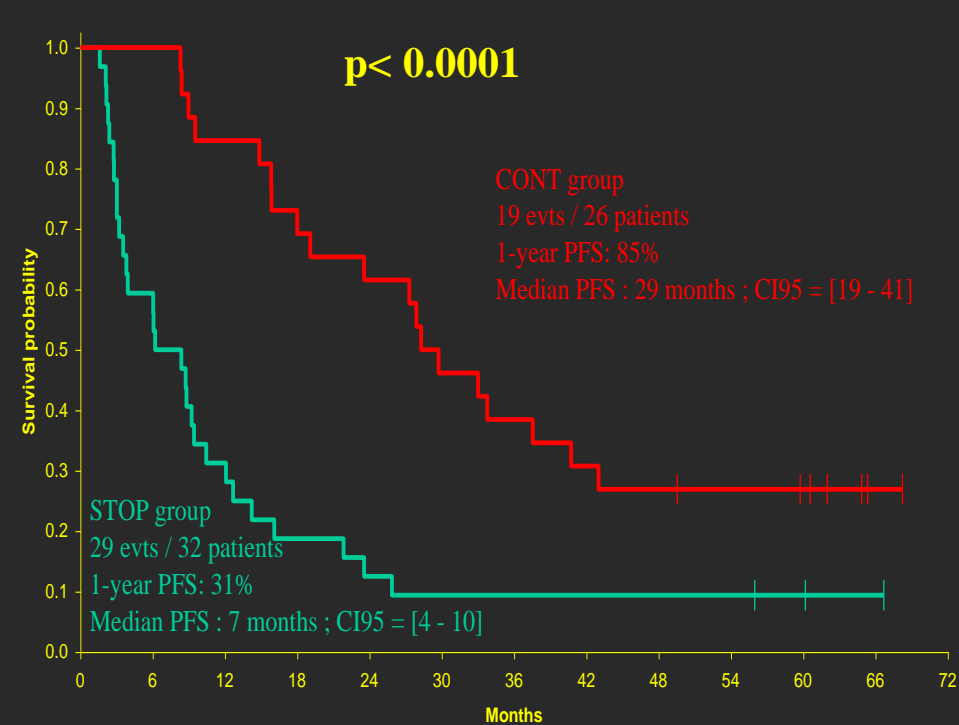
BFR14 – GIST métastatique (May 2002)



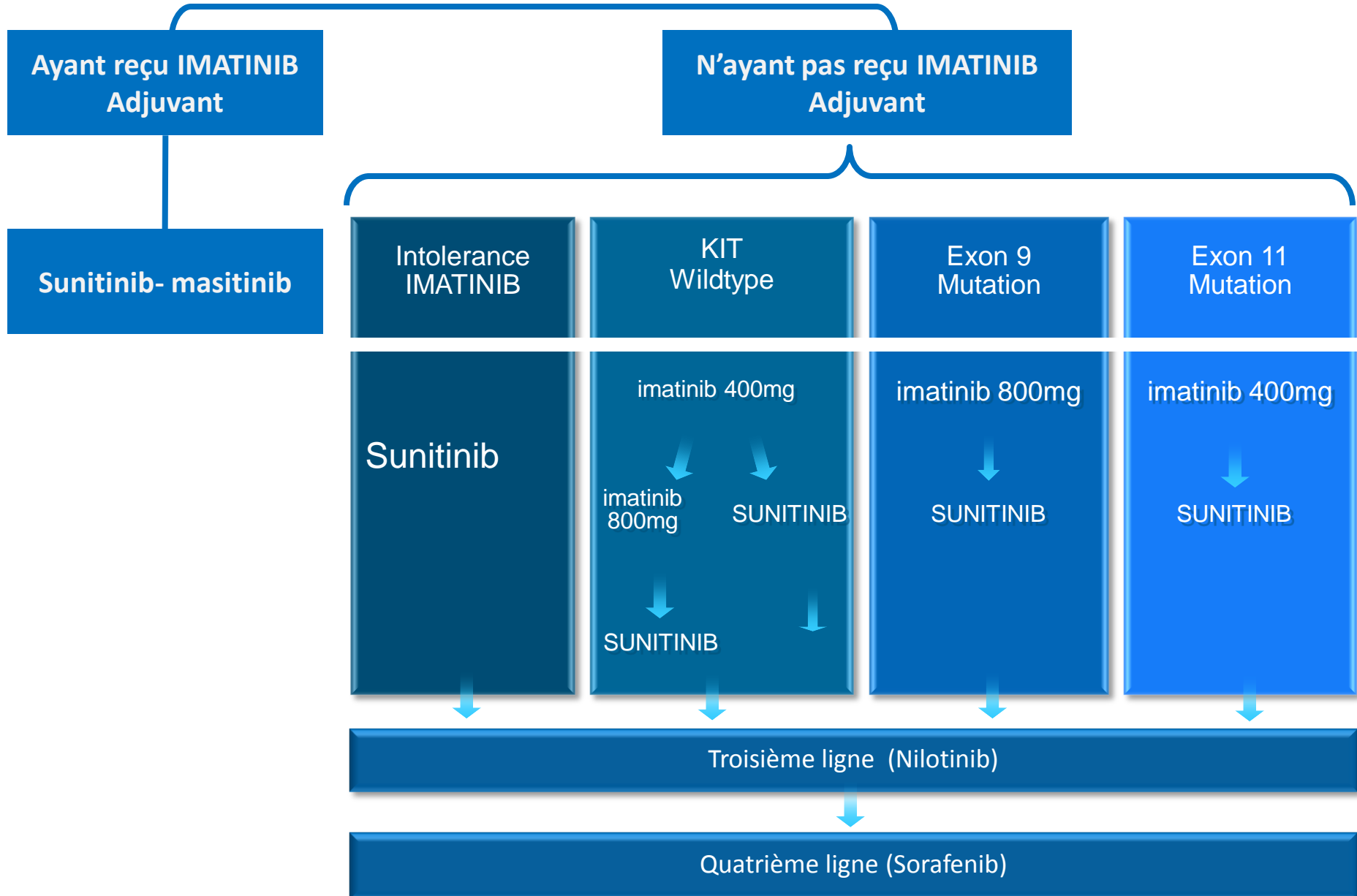
BFR14 Impact de l'arrêt

Randomisation à 1 an (N = 58)

Randomisation à 3 ans (N = 50)



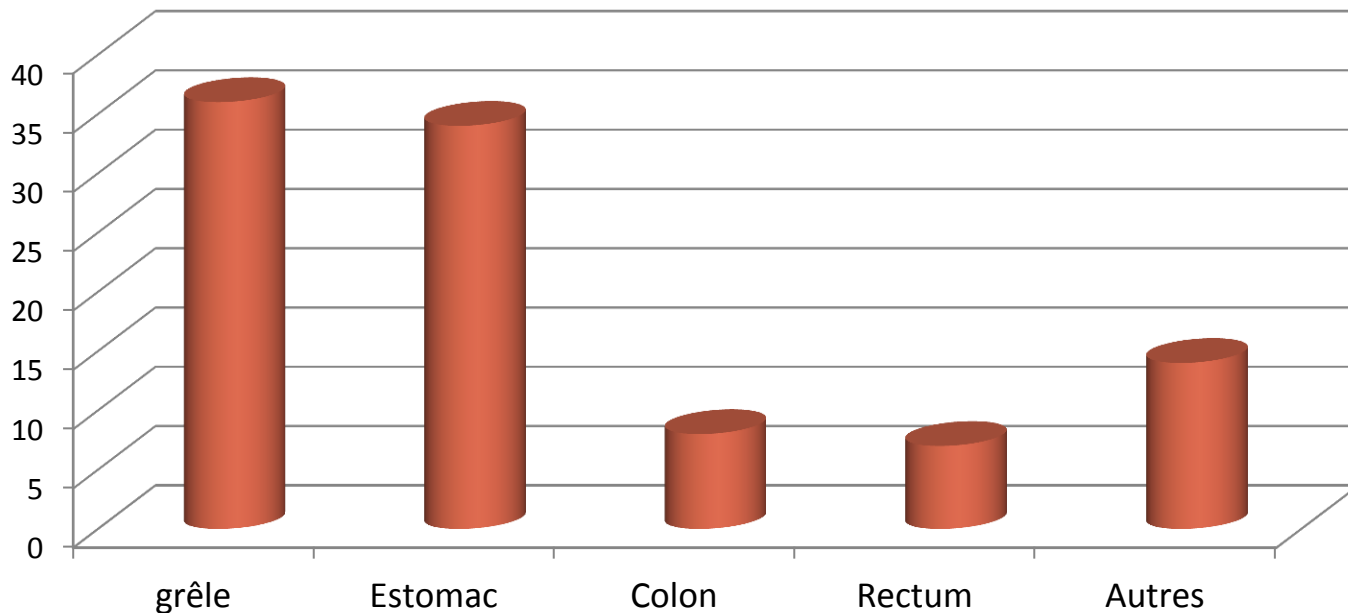
GIST Métastatique



Expérience du Centre Pierre et Marie Curie - Alger

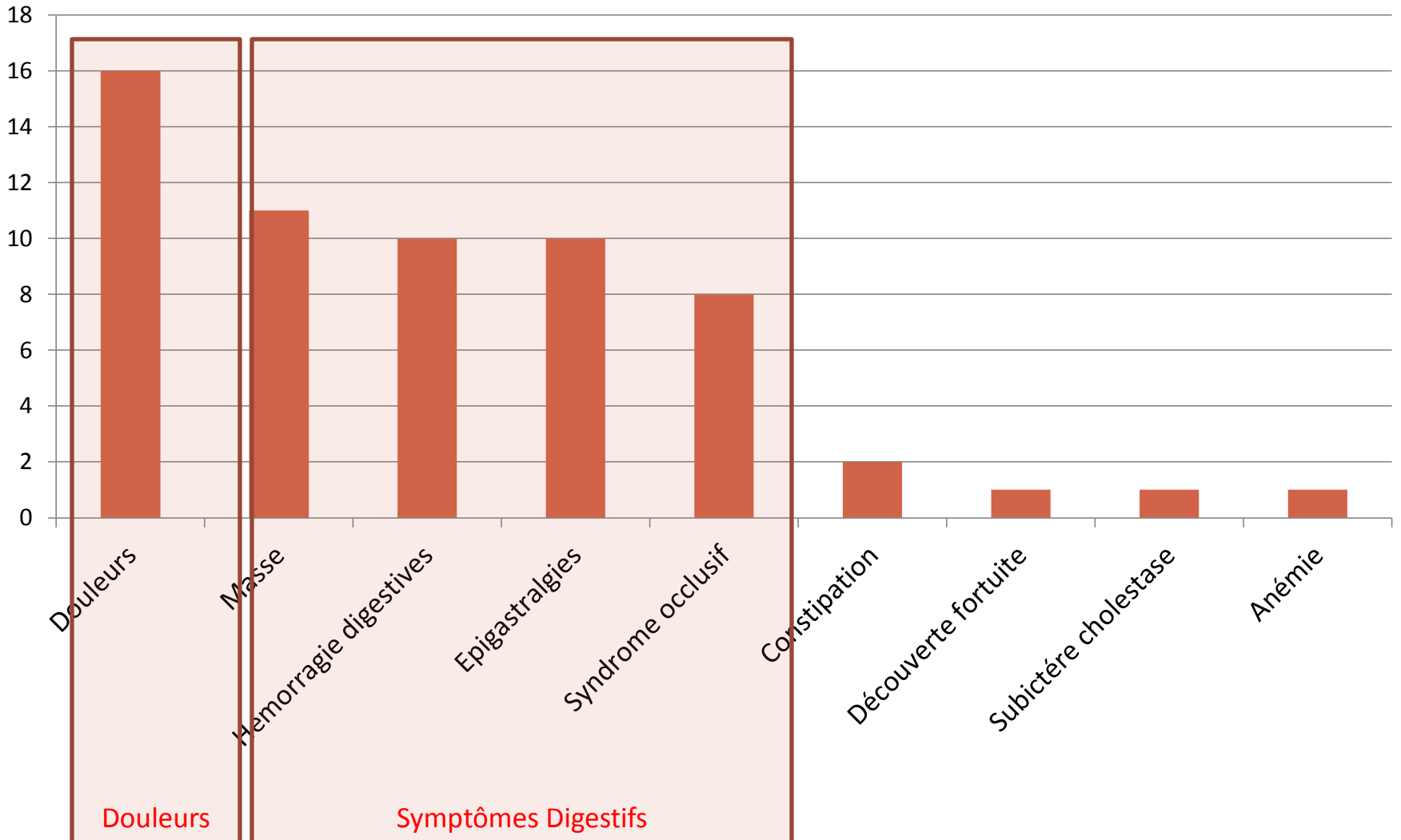
- 99 Patients
- 58 Hommes ; 41 Femmes
- Moyen d'âge : 54 ans
- Extrêmes : 17 et 85 ans

Localisation (n)



Expérience du Centre Pierre et Marie Curie - Alger

Circonstances de découverte



Profil des patients

GIST (n=99)

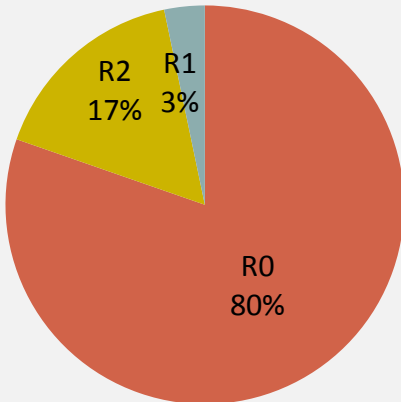
- CD117 (+) chez 87% des patients
- CD34 (+) chez 60% des patients
(-) chez 15% des patients
(Non fait) chez 25% des patients

D'un point de vue anatomopathologique :

- Macroscopiquement :
 - * FT Varie de 4 à 26 cm
- Microscopiquement :
 - * l'index mitotique: 5 à 10 mitoses/ 50 champs

Résécable (n=57)

Chirurgie



- 02 Patients avec ADK
- 3 GIST avec Recklinghausen

Non Résecable (n=4)

Traitement Néoadjuvant

- 4 Patients

Traitement Adjuvant

- TRT Adjuvant : 49 Patients
- 2 Patients à faible risque
- Non fait chez 10 Patients (avant 2009)

Métastatique (n= 38)

IMATINIB 400 mg

IMATINIB 800 mg

Sunitinib

TOXICITE

Effets	Grade I	Grade II	Grade III	Grade IV
Anémie		45	4	1
Neutropénie		12	2	
Thrombopénie	15	8	3	
Oedème Palpébral	56			
Oedème Visage		12		
Oedème Laryngé			1	1
OMI		8	1	
Diarrhées	24	3		
Insuf Rénale	12	1		
Mastodynies	1		1	
Gonalgies		5	1	
Éruption cutanée	13			
Hypotension				1

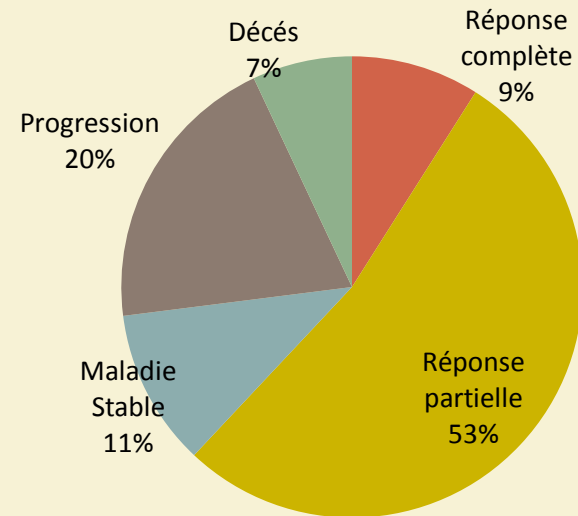
Suivi des patients

En situation Adjuvante

Tous les patients qui n'ont pas reçu de traitement adjuvant (quelque soit la résection –R0,R1 ou R2-) ont récidivés; avec une survie sans récidence allant de 1 mois à 28 mois.

Tous les patients traités sont toujours sous traitement par Imatinib et n'ont pas récidivés.

En situation Métastatique



38 Patients

FOLLOW-UP

- 9% des patients en réponse complète ont récidivé dès l'arrêt d'imatinib.
- 6 % des patients sont décédés.
- 10 % sont perdus de vue
- Les patients sous sunitinib sont vivants sous trt à la dose de 37,5 mg en continu.

CONCLUSION

- **L'imatinib** mésylate a prouvé son **efficacité** en **adjuvant** dans les GIST opérés en résection R0 ou R1.(AMM avril 2009).
- 3 ans de traitement adjuvant dans les GIST à haut risque(ASCO 2011).
- Imatinib à vie chez les patients avec GIST métastatiques?OUI, même en cas de réponse complète.
- **Sunitinib** actif en **deuxième** ligne (AMM en 2006) .
- **Masitinib** en première ligne dans les GIST: étude **phase II** (dose adaptée au poids).

GIST

TRAITEMENT A LA CARTE