

F. CHIO

L. FERRAND

---

***TRAITEMENT  
CHIRURGICAL DES  
TUMEURS  
STROMALES DE  
L'ESTOMAC***

S.C.V.O.

17 juin 2005

# *G.I.S.T\* : GENERALITES (1)*

- Tumeurs rares
- Incidence annuelle : 800 - 900 cas en France
- Histologie et Immunohistochimie Kit non spécifique
  - sous diagnostiquées avant 2001 (28% : KINDBLOM, 2002)
  - risque actuel de sur diagnostic ? (COINDRE, 2004)
- Age médian de survenue : 40 - 60 ans
- Sex ratio H/F: 1,5/1
- Associations possibles

# ***G.I.S.T : GENERALITES (2)***

---

L'estomac est la localisation plus fréquente : 40 - 60 %

- Grêle 20-30%
- Colon Rectum 10%
- Mésentère 5%
- Œsophage 1-4%

- Le plus souvent uniques (multifocales <5%)
- Croissance centrifuge
- Chimio résistantes +++ (R.O < 10%) PLAAT, 2000 - BLAY, 2004
- Probablement radio résistantes (pas d'évaluation)

# *G.I.S.T : GENERALITES (3)*



« ALL GIST SHOULD BE REGARDED  
AS HAVING MALIGNANT  
POTENTIAL »

# *FACTEURS PRONOSTIQUES*



- TAILLE TUMORALE
  - INDEX MITOTIQUE
  - Statut mutationnel
  - Siège
  - Age > 60 ans
  - Rupture tumorale intra abdominale
  - Localisation péritonéale initiale
- } Séries  
Rétrospectives

# ***GIST : CLASSIFICATION HISTOPRONOSTIQUE (1)***

---

1- Très faible risque :  $< 2\text{cm}$  et  $< 5$  mit/50 HPF

2- Faible risque :  $2\text{-}5\text{cm}$  et  $5$  mit/50 HPF

3- Risque intermédiaire:

$< 5\text{cm}$  et  $6$  à  $10$  mit/50 HPF

ou  $5\text{-}10\text{cm}$  et  $< 5$  mit/50 HPF

4- Haut risque:

$> 5\text{cm}$  et  $> 5$  mit/50 HPF

ou  $> 10\text{cm}$  quel que soit l'index mitotique

ou  $> 10$  mit/50 HPF quelle que soit la taille

# ***GIST : CLASSIFICATION HISTOPRONOSTIQUE (2)***

---

MAIS.....

50% des GIST Localisées  $\Rightarrow$  Groupe « Haut  
Risque »

3% des GIST Localisées  $\Rightarrow$  Groupe « Faible  
Risque » (600 Patients)

La survie des groupes 1, 2, 3 n'est pas  
significativement différente !

# ***SPECIFICITE DES GIST GASTRIQUES (1)***

---

- meilleur pronostic (statut mutationnel PDGFRA)
  - ↪ 5 - 7% des GIST
  - ↪ activité mitotique faible (81% < 5 mit/50 HPF)
  - ↪ 83% évolution favorable (COINDRE, 2004)
- diagnostic préopératoire + + +
- (traitement néo adjuvant ?)
- découverte fortuite 30 - 40%

# ***SPECIFICITE DES GIST GASTRIQUES (2)***

- Echoendoscopie (EE) permet diagnostic présomptif des tumeurs localisées
  - ↳ sensibilité 95%
  - ↳ spécificité 72% (BRAND, 2002)
- Biopsie = Standard
  - ↳ échec < 20% (FU, 2002; CHANG, 2002)
  - ↳ immunohistochimie possible
- Signes « prédictifs » du potentiel de malignité (EE)
  - ↳ taille
  - ↳ zones liquidiennes
  - ↳ limites irrégulières (PALAZZO, 2000)

# *CHIRURGIE AVANT IMATINIB (GLIVEC)*

- Survie globale : 26% à 2 ans
- Faible taux de résécabilité
  - MAYO 1950-74                      52 OP/108p
  - MDACC 1957-97                    99 OP/191p
  - MSKCC 1982-92                    80 OP/200p
- Diagnostic post-op ++: chirurgie initiale minimaliste
- Récidive +++
- GIST métastatiques : uniquement chirurgie d'urgence  
survie médiane < 12 mois

# *PRINCIPES DU TRAITEMENT CHIRURGICAL (1)*

---

La résection complète (RO) est le seul traitement potentiellement curatif.

Résection segmentaire d'organe:

- pas d'énucléation (exérèse transmurale / marges)

gastrectomie partielle chaque fois que possible (APARICIO, 2004)

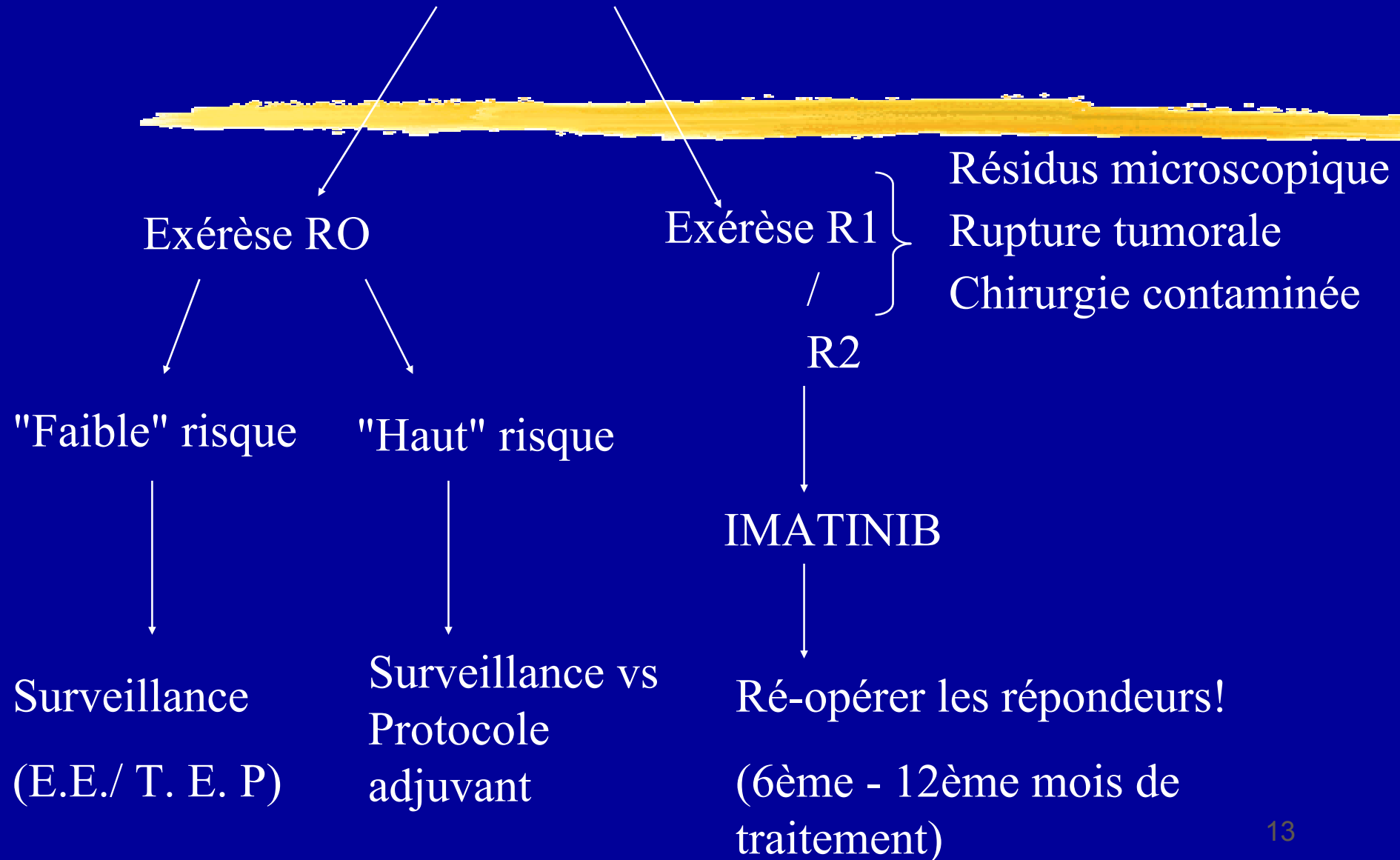
- résection atypique (« WEDGE RESECTION ») selon siège ?
- gastrectomie totale : pas de bénéfice supplémentaire !

# *PRINCIPES DU TRAITEMENT CHIRURGICAL (2)*

---

- Prévenir toute dissémination péritonéale (perf. per op)
- Marges de sécurité : 1 - 2cm (pas de consensus)
- Pas de curage systématique
- MTS ganglionnaires < 10%
- récidive ganglionnaire < 5% (DE MATTEO, 2000 ; PIERIE, 2001)
- Résection coelioscopique reste à valider (MATTHEWS, 2002 ; BOUILLOT, 2003)

# TUMEURS LOCALISEES



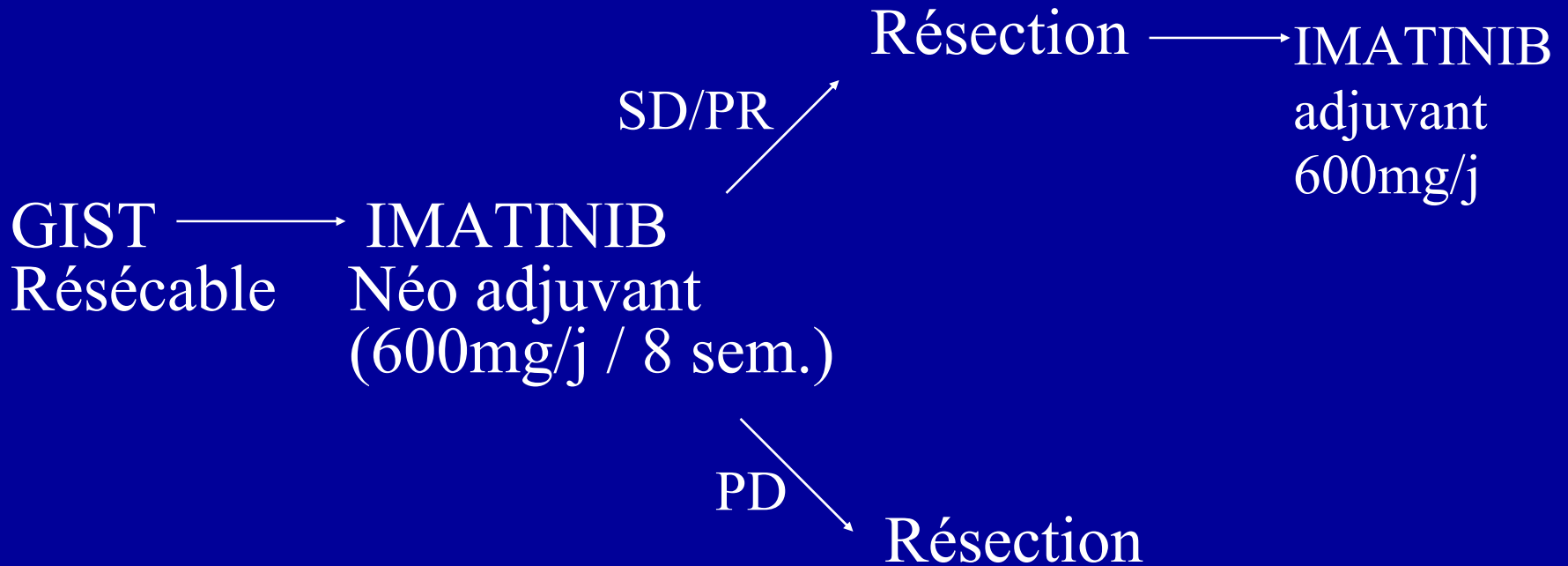
# *IMATINIB en situation adjuvante*

Etude	N	Phase	Schéma	Situation	Objectif Principal	
ACOSOG Z9001	380	III	Imatinib mesylate 400mg/j 1an vs placebo, 1an	Adjuvant, T <sub>≥</sub> 3cm	S.G	?
ACOSOG Z9000	180	II	Imatinib mesylate 400mg/j 1 an	Adjuvant, HR	S. G	Bonne tolérance (ASCO 2005)
EORTC 62024	400	III	Imatinib mesylate 400mg/j 2 ans vs Surveillance	Adjuvant, HR/IR	S.S.P	?

# ***TUMEURS LOCALEMENT AVANCEES***

- Taille > 10cm et/ou étendues aux organes de voisinage
- La chirurgie complète (RO) reste le « Gold standard »
- Pronostic identique en cas de chirurgie élargie RO
- Traitement néo adjuvant en évaluation
- L'IMATINIB n'est pas un traitement de rattrapage !
- Opérer les patients même en cas de (rare) réponse complète (BONVALOT, 2004)

# ***RTOG S-0132 PHASE II (63 PAT.)***



# *IMATINIB NEO ADJUVANT*


## POUR

- Toxicité faible
- Réduction tumorale (chirurgie plus facile)
- « Préservation d 'organe »
- Prévention des résistances ?  $\rightarrow$  (↗ survie sans récidence)

## CONTRE

- Contexte d'urgence plus fréquent
- Risque d'hémorragie ou perforation sous IMATINIB à définir (5% ? ; JOENSUU, 2002)

# ***TUMEURS NON METASTATIQUES : RESULTATS***

- Exérèse complète initiale possible dans 80% des malades (DE MATTEO, 2002)
- Survie globale à 5 ans : 50 - 65%
- Facteurs prédictifs de survie : taille initiale / index mitotique / Ro vs R1/R2. (SINGER,2002)
-  Récidives précoces (<2ans) dans 50% des patients
- Taux de résécabilité des récidives < 50%
- 100% de rechute en cas de récidive opérée (R0/R1/R2)  
(LE CESNE, 2004)

# ***TUMEURS METASTATIQUES D'EMBLEE***

---

- Métastases synchrones : 21% ! (CLARY, 2001)
- Principalement péritonéales et/ou hépatiques (65%)
- **IMATINIB : Traitement de référence**
- Opérer les répondeurs ! (20%) (ASCO, 2004)
- Exérèse RO possible chez 88% des répondeurs
- Poursuite IMATINIB en post-op. (BFR 14)
- Objectif : SSP avec ou sans chirurgie.

# *LES AUTRES TRAITEMENTS*



- Chimiothérapie systémique
- Chimiothérapie intra péritonéale / Cytoréduction chir.
- Photothérapie dynamique
- Chimio embolisation intra artérielle hépatique

... globalement peu efficaces ...

# TUMEURS METASTATIQUES D'EMBLEE

↓  
IMATINIB 400mg/j

Répondeurs (20%)

↓  
Chirurgie

6ème - 12ème mois

↓  
Poursuite IMATINIB  
(Délai?)

Non répondeurs

↓  
Escalade (IMATINIB 800mg/j)

↓  
Reprogression

↙  
Systémique  
Nelles molécules  
Associations

↘ «localisée»  
- chirurgie  
- Rx fréquence  
+ IMATINIB

# ***TUMEURS METASTATIQUES D'EMBLEE : RESULTATS***

- Taux de survie globale à 5 ans < 35%
- Survie médiane 12 - 18 mois
- Les exérèses complètes sont rares
  - ↳ IGR : 14 / 180 patients
  - ↳ MDA : 16 / 126 patients
- L'exérèse de nodules de sarcomatose et/ou de métastases (MTS) hépatiques améliore la survie chez des malades sélectionnés. (DE MATTEO, 2001)
- Meilleur pronostic pour les MTS hépatiques isolées.

# ***SURVEILLANCE POST OPERATOIRE***

---

- Pas de standard
- Avis d 'experts (recommandations NCNN / ESMO)
- «Souplesse» acceptée pour les petites tumeurs (<3 cm)
- Rôle de l 'EE dans les GIST gastriques reste à définir
- Pas de surveillance «armée» pour les petites GIST résecables !

# *EVALUATION DE LA REPONSE A L'IMATINIB (1)*

---

1994 - 2000: RECIST\*

- mesure unidimensionnelle (TDM / IRM)
- lésions ciblées « représentatives »
- abandon des lésions non mesurables
- critères additionnels spécifiques : marqueurs
- fréquence de réévaluation tumorale variable.

# *EVALUATION DE LA REponse A L'IMATINIB (2)*

## RECIST :

- Facteur prédictif peu sensible de la survie et de la QdV (BLAY, 2004)
- Sous estime le taux de réponse (CHOI, 2003)  
ex. transformation kystique sans diminution de la taille tumorale
- Ne détecte pas certaines formes de progression «localisée»  
« nodule within a mass » (DEMETRI, 2003)

DONC....

# *EVALUATION DE LA REPONSE A L'IMATINIB (3)*



« We should desist using recist,  
at least in GIST »

BENJAMIN, ASCO 2004

# *EVALUATION DE LA REPONSE A L'IMATINIB (4)*

LUGANO 2004

---

Facteurs prédictifs du contrôle tumorale:

- ↳ amélioration clinique
- ↳ TDM (réduction HU > 15%)
  - \* sensibilité 94%
  - \* spécificité 100% (CHOI, 2004)
- ↳ PET - SCAN

Valables même en cas de maladie stable ou progressive/  
recist

# *EVALUATION DE LA REPONSE A L'IMATINIB (5)*

*NOUVELLES PROPOSITIONS (BLAY, 2004)*

---

Le contrôle tumorale est défini:

- PR/CR RECIST sans «nodule within a mass»
- PR/SD/PD/RECIST + amélioration clinique + réponse PET + réduction HU
- PR/SD/PD RECIST + amélioration clinique + réponse PET
- PR/SD/PD RECIST + amélioration clinique + réduction HU
- PR/SD/PD RECIST + réponse PET + réduction HU

# ***RESISTANCE AU TRAITEMENT***

- Mécanismes multiples (nouveaux mutants 70% + + +)
- Résistance primaire : 10 - 15% des malades
- Résistance secondaire après 1 an : 20%
- Notion de résistance « partielle »:
  - mutations monoclonales,
  - progressions « localisées » (DEMETRI, ASCO 2003),
  - dépistage précoce par écho doppler ?
  - traitements sélectifs loco-régionaux (DILEO, 2004)
  - poursuite IMATINIB

# ***FACTEURS PRONOSTIQUES DE REPONSE***

Etude EORTC - STBSG (946 malades)

- Réponse corrélée au taux d 'hémoglobine
- EPO + IMATINIB ? (34/319malades)

↳ Répondeurs IM  $\Leftrightarrow$  répondeurs EPO (DUFFAUD, 2004)

- SSP / si : - bon état général (PS)
  - absence d 'anémie
  - localisation gastrique initiale
  - localisation hépatique de métastases

(VAN GLABBEKE, 2003)

# ***PROGRESSION SYSTEMIQUE SOUS IM***

« Le meilleur traitement d'une progression sous  
IMATINIB est .... IMATINIB » (BLAY, 2004)

➤ Escalade 600 - 800 / 1000mg/j

➤ OPTIONS :

- «deuxième ligne» (SU 11248)

phase III vs placebo : SSP 6,3mois vs 1,5 (DEMETRI,  
ASCO, 2005)

- associations : IMATINIB + RAD 001 (EVEROLIMUS)

IMATINIB + PKC 412

# ***GIST EVOLUEES ET IMATINIB: CONFERENCE de CONSENSUS***

---

- Débuter IM dès le diagnostic de maladie métastatique chez tous les malades,
- Dose recommandée à l'initiation : 400mg/j,
- Escalade à 800mg/j dans les non répondeurs,
- Ne pas interrompre IMATINIB chez les répondeurs (RP + SD)

# *LES POINTS "FLOUS"*

- Quelle durée de traitement ?
  - coût (32 000€ / malade / an en France)
  - efficacité et toxicité à long terme
  - progressions : pas de « plateau » atteint après 2 ans de traitement !
  - une RC ne garantit pas une survie prolongée!
- Place en situation adjuvante et néo-adjuvante.
- Place de la chirurgie des lésions résiduelles.
- Modalités optimales d'évaluation de la réponse tumorale.
- Intérêt pratique des données bio-moléculaires.

# *CONCLUSION*

- La prise en charge des GIST est multidisciplinaire.
- La résection chirurgicale complète reste le seul traitement potentiellement curatif des tumeurs localisées.
- L'IMATINIB est le traitement initial de référence dans les tumeurs évoluées.
- La chirurgie secondaire doit être discutée chez les répondeurs même en cas de présentation défavorable.
- La chirurgie est inutile dans les progressions « systémiques », reste à évaluer dans les progressions « localisées ».