

## MISE AU POINT

# Traitement adjuvant des tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST) localisées

## *Adjuvant therapy of localized gastrointestinal stromal tumors*

Bruno Landi, Tarek Boussaha, Isabelle Trouilloud, Olivier Dubreuil, Julien Taïeb

Hôpital Européen Georges Pompidou, Service d'Hépatogastroentérologie et Oncologie médicale,  
20, rue Leblanc, F-75908 Paris Cedex 15  
bruno.landi@egp.aphp.fr

### ■ Résumé

Le risque de récurrence d'une tumeur stromale gastro-intestinale (GIST) localisée après résection R0 doit actuellement être évalué par la classification AFIP (*Armed Forces Institute of Pathology*) qui tient compte de la localisation, la taille, et l'index mitotique de la tumeur. Une étude randomisée réalisée chez 713 patients, comparant imatinib postopératoire et placebo pendant 1 an, a montré une diminution significative du risque de récurrence chez les patients traités par imatinib. Cette amélioration

de la survie sans rechute était observée dans les sous-groupes à risque modéré ou élevé de la classification de l'AFIP, mais pas dans les sous-groupes à faible et très faible risque de récurrence. L'imatinib a obtenu récemment une AMM en situation adjuvante, mais l'impact du traitement à long terme, les indications thérapeutiques précises et la durée optimale du traitement ne sont pas clairement établis. Les études en cours devraient permettre de mieux préciser la place de l'imatinib en situation adjuvante.

### Mots-clés

Tumeur stromale gastro-intestinale, Imatinib, Traitement adjuvant

### ■ Abstract

The risk of recurrence after resection of a localized GastroIntestinal Stromal Tumor (GIST) should nowadays be estimated according to the AFIP (*Armed Forces Institute of Pathology*) classification, which takes into account the location, the size and the mitotic index of the tumor. A clinical trial in which 713 patients were randomly assigned to receive either imatinib or a placebo for one year after R0 resection of a localized GIST, showed a significant

decrease of recurrence in patients treated by imatinib. The benefit was observed in patients with high or moderate risk of recurrence, but not in case of low or very low risk. Imatinib was recently approved for adjuvant therapy in GIST, but the long term benefit of this treatment, its optimal duration and indications are not precisely defined. Ongoing studies should allow to precise the place of imatinib as adjuvant therapy in GIST.

### Keywords

Gastrointestinal stromal tumor, Imatinib, Adjuvant therapy

### ■ Introduction

L'imatinib est le traitement de référence des tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST) métastatiques. Son efficacité dans les

formes métastatiques et le taux élevé de récurrence postopératoire de certaines GIST localisées ont naturellement conduit à l'évaluer, en situation adjuvante, pour tenter d'éradiquer une potentielle maladie microscopique résiduelle.

## Risque de récurrence postopératoire des GIST localisées

Selon d'anciennes séries de tumeurs mésoenchymateuses digestives qui correspondaient en fait essentiellement à des GIST, comme l'a montré *a posteriori* l'immunomarquage KIT, environ 80 % des patients sans métastase peuvent bénéficier d'une exérèse complète initiale. La majorité des récurrences postopératoires survient au cours des 5 premières années. Le risque est maximal dans les 2 premières années, mais des cas de rechutes tardives, plus de 10 ans après la résection, ont été rapportés [1-3]. Les métastases sont principalement hépatiques et péritonéales. Les

métastases ganglionnaires sont rares, ainsi que les métastases extra-abdominales (os, poumon, plèvre). Le pronostic des formes métastatiques avant l'ère des inhibiteurs de tyrosine-kinase était catastrophique, avec une médiane de survie de l'ordre de 15 mois [1,2].

Globalement, dans les séries de littérature, la survie à 5 ans des patients ayant une GIST localisée variait de 28 à 60 % avant l'ère des inhibiteurs de tyrosine-kinases [1-3]. Cependant, ces chiffres doivent être analysés avec précaution, car ils sont issus de séries comportant de faibles effectifs de malades très sélectionnés, pris en charge dans des centres de référence pour des tumeurs souvent très volumineuses. Même si les GIST sont des tumeurs ayant un certain potentiel de malignité, il est désormais acquis que le risque de récurrence des tumeurs localisées résecables est, en fait, très variable.

Une classification histo-pronostique postopératoire pour les GIST localisées, fondée sur la taille de la tumeur et sur l'index mitotique (calculé sur 50 champs à fort grossissement), a été établie en 2002 lors d'un consensus d'experts organisé par le *National Institute of Health* (NIH) (Tableau 1) [4]. Elle n'a jamais été validée de manière prospective. On sait maintenant que le risque de récurrence après exérèse est également corrélé à d'autres facteurs tels que le siège de la tumeur, et l'existence d'une perforation tumorale pré- ou peropératoire (Tableau 2).

Les données issues de grandes séries plus récentes de GIST ont permis d'avoir une idée plus précise du risque de récurrence bien qu'il s'agisse, là encore, d'études rétrospectives avec des données incomplètes. Les chiffres sont basés sur le suivi à long terme d'études portant sur 1 055 GIST gastriques, 629 GIST jéjuno-iléales, 144 GIST duodénales et 111 GIST rectales collectées par Miettinen, *et al.* de l'*Armed Forces Institute of Pathology* (AFIP) [5-7]. Ces séries ont montré que le risque de récurrence était différent selon la localisation de la tumeur avec, globalement, un meilleur pronostic en cas de tumeur gastrique, sauf pour les GIST ayant un index mitotique élevé ou de très grande taille (> 10 cm) (Tableau 3). Ces données ont servi à proposer une nouvelle classification histo-pronostique postopératoire (dite « Classification AFIP ») pour les GIST localisées, fondée sur la taille

**Tableau 1. Estimation par un comité d'experts du risque de récurrence ou de décès relié à la maladie dans les GIST localisées résecables dans des groupes définis par la taille et l'index mitotique (classification NIH : National Institutes of Health) [4]**

Risque évolutif	Diamètre maximal	Index mitotique / 50 CFG
Très faible risque	< 2 cm	< 5
Faible risque	2-5 cm	< 5
Risque intermédiaire	< 5 cm 5-10 cm	6-10 < 5
Risque élevé	> 5 cm > 10 cm « Quel qu'il soit »	> 5 « Quel qu'il soit » > 10

CFG : champs à fort grossissement

**Tableau 2. Facteurs pronostiques des GIST localisées**

- Taille
- Index mitotique
- Localisation de la tumeur
- Qualité de la résection (R0, R1 ou R2)
- Perforation
- Présence de nécrose
- Type de mutation (en cours de démantèlement)

**Tableau 3. Estimation du risque de récurrence ou de décès relié à la maladie dans les GIST localisées résecables dans des groupes définis par la taille, l'index mitotique et le siège de la tumeur [7]. En grisé, les groupes à risque modéré ou à haut risque (cf. Tableau 4)**

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 %

\* nombre de patients insuffisant pour l'estimation

\*\* l'index mitotique est évalué par Miettinen sur une surface globale de 5 mm<sup>2</sup>

**Tableau 4. Classification pronostique « AFIP » (Armed Forces Institute of Pathology) proposée par Miettinen et al. [7]. Le compte mitotique est évalué sur une surface de 5 mm<sup>2</sup>**

Niveau de risque	Taille	Index mitotique	Localisation
Très bas (< 3 %)	2-5 cm	< 5	Gastrique
Bas (3-10 %)	2-5 cm	< 5	Extra-gastrique
	5-10 cm	< 5	Gastrique
Modéré (10-30 %)	> 10 cm	< 5	Gastrique
	5-10 cm	< 5	Extra-gastrique
	2-5 cm	> 5	Gastrique
Haut (> 30 %)	> 2 cm	> 5	Extra-gastrique
	> 5 cm	> 5	Gastrique
	> 10 cm	< 5	Extra-gastrique

de la tumeur, l'index mitotique et sur sa localisation (Tableau 4). Il faut noter que le nombre de mitoses devrait être évalué sur une surface définie et non pas sur 50 champs au fort grossissement, ce qui correspond à une surface variable selon les microscopes. Miettinen *et al.* proposent une surface de 5 mm<sup>2</sup>, correspondant à environ 50 champs au fort grossissement des anciennes générations de microscopes, mais seulement à 20 à 25 champs au fort grossissement sur les microscopes actuels. L'influence d'autres paramètres histologiques, immunohistochimiques et moléculaires sur le risque de récurrence sont en cours d'évaluation.

Il existe des différences entre les 2 classifications histo-pronostiques pour l'évaluation du risque de récurrence après chirurgie. Ainsi, environ 20 % des patients classés en haut risque ou risque intermédiaire selon le NIH sont considérés à bas risque selon la classification AFIP. Cela est notamment le cas des GIST gastriques de 5 à 10 cm et comprenant moins de 5 mitoses (Tableaux 1 et 4). Compte tenu de l'importance de la localisation tumorale comme facteur prédictif de récurrence après chirurgie, c'est la classification AFIP qui doit actuellement être utilisée et servir de référence, notamment lors de la discussion de la mise en route d'un traitement adjuvant, comme nous le verrons plus loin. Néanmoins, celle-ci sera probablement amenée à évoluer à l'avenir, notamment avec l'intégration de nouveaux facteurs pronostiques (perforation, nécrose, génotypage) qui permettront de mieux définir le risque de récurrence tumorale.

## ■ Traitement adjuvant par Imatinib

Des études rétrospectives et une étude de phase II ont suggéré que l'imatinib pourrait avoir un intérêt pour diminuer le risque de récurrence, tout du moins dans les tumeurs à haut risque [8].

Trois études prospectives randomisées de phase III ont été réalisées selon des modalités différentes, et leurs inclusions sont terminées :

- une étude américaine (ACOSOG Z9001) comparant 1 an d'imatinib à 1 an de placebo après résection complète d'une GIST de 3 cm ou plus ;

- une étude européenne (EORTC 62024) comparant 2 ans d'imatinib à une surveillance pour les patients opérés d'une GIST à risque intermédiaire ou élevé de rechute, selon la classification du NIH (plus de 5 cm et/ou plus de 5 mitoses pour 50 champs au fort grossissement) ;
- une étude scandinave et allemande (SSGXVIII-AIO) comparant 1 an à 3 ans d'imatinib pour les patients opérés d'une GIST à haut risque (selon la classification du NIH) et/ou perforée.

Seuls les résultats de l'étude américaine (ACOSOG Z9001) sont actuellement disponibles. Ils ont été communiqués en 2007 puis publiés en 2009 [8]. L'objectif de cette étude était de comparer la survie sans rechute chez des patients après résection chirurgicale (R0 ou R1) d'une GIST de diamètre  $\geq 3$  cm, localisée et KIT positive. L'index mitotique n'avait pas été retenu dans les critères d'inclusion car considéré comme non reproductible dans une étude très multicentrique. Les patients du groupe imatinib recevaient 1 an de traitement adjuvant à la dose de 400 mg/j. Le critère principal de jugement était le délai de survie sans rechute. Au total, 773 patients ont été randomisés. Le suivi médian était limité à 13 mois lors de la publication. À 1 an, la survie sans rechute était de 97,7 % dans le groupe imatinib *versus* 82,3 % dans le groupe placebo ( $p < 0,0001$ ). À 3 ans, la différence sur la survie sans rechute entre les deux groupes n'était plus que de 6,3 %. Les courbes de survie sans rechute semblent se rejoindre à plus long terme, mais le nombre limité de patients avec un suivi prolongé ne permet pas de conclusion définitive sur ce point. La survie globale à 2 ans était similaire entre les deux groupes. La tolérance du traitement était globalement correcte, avec des effets secondaires modérés fréquents (diarrhée, nausées, œdème périorbitaire). Un arrêt de traitement pour événement indésirable a été nécessaire chez 57 patients du groupe imatinib et 11 du groupe placebo.

Ces éléments ont conduit à l'autorisation d'utilisation de l'imatinib en adjuvant aux États-Unis par la FDA (*Food and Drug Administration*) en 2008, avec un intitulé très large, puisque tout patient ayant une GIST  $\geq 3$  cm de grand axe réséquée peut être traité, sans précision sur la durée optimale du traitement qui reste inconnue. Ces résultats n'ont convaincu qu'en partie la communauté oncologique en raison, d'une part, d'une durée de suivi limitée et, d'autre part, des critères d'inclusion dans l'essai

ACOSOG Z9001 critiquables ayant vraisemblablement conduit à traiter par excès des patients opérés de GIST à faible risque de récurrence. Il faut savoir que la conception de cette étude avait été finalisée en 2002, donc à une date où les connaissances sur les GIST (et notamment leur risque évolutif) étaient plus limitées. Il est clair que la taille ne peut être le seul facteur décisionnel pour le traitement adjuvant.

À la demande des autorités européennes, une analyse de l'étude Z9001 évaluant *a posteriori* le risque de récurrence tumorale au moyen des deux classifications histo-pronostiques NIH et AFIP a été réalisée (avec relecture centralisée pour l'index mitotique). L'amélioration significative de la survie sans rechute était observée dans le sous-groupe à risque élevé de la classification NIH et dans les sous-groupes à risque modéré ou élevé de la classification AFIP qui semble plus discriminante. Aucun bénéfice du traitement adjuvant par imatinib n'a été observé dans les sous-groupes à faible et très faible risque de récurrence. L'autorisation d'utilisation européenne a donc été décernée en 2009 avec un libellé différent de celui des États-Unis : « *Traitement adjuvant des patients adultes qui présentent un risque significatif de rechute après résection d'une tumeur stromale gastro-intestinale GIST KIT (CD117) positive. Les patients qui présentent un faible ou un très faible risque ne doivent pas être traités.* ». Il faut noter que la dose recommandée est de 400 mg/jour mais que, là encore, la durée optimale de traitement n'étant pas établie, elle n'est pas précisée dans le libellé de l'autorisation de mise sur le marché (AMM).

L'étude Z9001 a fait l'objet d'une nouvelle communication récente (Tableau 5) [9]. L'analyse intégrait donc cette fois, outre la taille tumorale, l'évaluation de facteurs comme l'index mitotique et la localisation tumorale (les 3 variables étaient disponibles chez 619 patients). Avec un suivi médian désormais de 19,7 mois, la diminution du risque de récurrence chez les patients traités par imatinib (HR 0,35 ; IC-95 % : 0,22-0,53) persistait quelle que soit la taille de la tumeur. En analyse multivariée, les 3 facteurs prédictifs de rechute étaient l'index mitotique (HR : 11,3 ;  $p < 0,0001$ ) ; la taille tumorale (HR : 2,0 ;  $p < 0,0001$ ) et la localisation dans l'intestin grêle (HR : 1,7 ;  $p = 0,02$ ). L'amélioration significative de la survie sans rechute était observée dans les sous-groupes à risque modéré ou élevé de la classification de l'AFIP, mais aucun bénéfice n'a été observé dans les sous-groupes à faible et très faible risque de récurrence (Tableau 5). Ces données montrent que la classification de Miettinen est celle à prendre en compte pour déterminer les indications de traitement adjuvant par imatinib après chirurgie.

## ■ Imatinib en situation adjuvante : des interrogations persistantes

Malgré les questions qui restent sans réponse, l'imatinib a obtenu une AMM en situation adjuvante dont le libellé est très ouvert. Les résultats des études en cours permettront de mieux préciser les indications et les modalités du traitement adjuvant.

Les principales inconnues portent sur les points suivants :

### La durée du traitement

Les essais en situation métastatique montrent plutôt un effet suspensif sur le cours évolutif de la maladie, en tous cas après 3 ans de traitement. Il est possible que le traitement adjuvant par imatinib ne fasse que retarder la rechute, sans en diminuer la fréquence. La durée du traitement adjuvant n'est donc pas connue, mais il est probable qu'un an soit insuffisant et qu'une durée plus longue soit nécessaire (2 ans, 3 ans, 5 ans, à vie ?). L'essai scandinave (SSGXVIII-AIO) précédemment mentionné donnera déjà une première indication.

### Le bénéfice à long terme

Les résultats dont on dispose montrent un gain sur la survie sans récurrence, mais il reste à démontrer que cela se traduit par un gain en survie globale, ce qui est le but d'un traitement adjuvant. L'évaluation de l'impact du traitement adjuvant sur la survie globale prendra, dans tous les cas, de nombreuses années, compte tenu de la survie de plus en plus prolongée des patients ayant une maladie métastatique.

### Le risque d'apparition de résistances secondaires

En cas de récurrence après l'arrêt de l'imatinib, ce risque est encore mal évalué. Là encore, les données en situation métastatique plaident plutôt pour la persistance d'une sensibilité à l'imatinib en cas de suspension de traitement, mais cela reste à démontrer après traitement adjuvant.

### Le risque de toxicité tardive

Les données acquises dans le domaine des GIST métastatiques et de la leucémie myéloïde chronique n'ont pas révélé de risque de ce type.

### L'impact du génotype de la tumeur

D'une part, il est connu que certaines mutations de KIT (exon 9) ou du PDGFRa confèrent une moindre sensibilité à l'imatinib. D'autre part, des données récentes suggèrent que le risque de

**Tableau 5. Taux de rechute à 2 ans pour 619 patients selon le risque de rechute évalué par la classification de Miettinen [9]**

Niveau de risque	Groupe imatinib Survie sans récurrence à 2 ans	Groupe placebo Survie sans récurrence à 2 ans	<i>p</i>
Faible ( <i>n</i> = 270)	97	98	0,9
Modéré ( <i>n</i> = 148)	98	75	0,05
Élevé ( <i>n</i> = 201)	77	41	< 0,001

récidive est variable selon le génotype de la tumeur (risque moindre pour les tumeurs gastriques avec mutation du PDGFR $\alpha$ , risque majoré pour certaines délétions de l'exon 11 de KIT) [3,10]. Ce point qui paraît essentiel à l'avenir ne sera pas développé ici car les données sont encore divergentes, et l'on ne peut encore réellement les appliquer en pratique courante. Cependant, il est clair que les données des essais en cours permettront prochainement de mieux cibler les patients susceptibles de bénéficier le plus du traitement adjuvant.

## ■ Recommandations actuelles

Rappelons l'intitulé de l'AMM 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 ».

Les recommandations (version 2010) du Thésaurus National de Cancérologie Digestive, après résection R0 d'une GIST localisée, sont les suivantes [11] :

- les discordances entre les deux classifications NIH et AFIP posent un problème d'indication thérapeutique notamment pour les GIST gastriques de 5 à 10 cm avec moins de 5 mitoses. L'utilisation de la classification AFIP proposée par Miettinen et al. semble judicieuse (avis d'experts) ;
- l'intérêt du traitement adjuvant à plus long terme n'est pas encore déterminé, notamment son impact sur la survie globale et le risque de développement de résistance secondaire. L'information et l'avis du patient sont donc des éléments importants pour la décision thérapeutique ;
- au vu des résultats actuellement disponibles, une durée d'un an peut être recommandée en situation adjuvante (*avis d'experts*). Des résultats d'études en cours devraient permettre, en 2010, de savoir si une durée de traitement adjuvant de 3 ans est supérieure à 1 an ;
- l'imatinib en adjuvant postopératoire pendant 1 an, est une référence s'il s'agit d'une GIST à haut risque de récurrence (*niveau de la recommandation : grade A*), et une option s'il s'agit d'une GIST à risque intermédiaire de récurrence (*niveau de la recommandation : grade B*).

## ■ Conclusion

Le risque de récurrence d'une GIST localisée après résection R0 doit actuellement être évalué par la classification AFIP qui tient compte de la localisation, la taille et l'index mitotique de la tumeur. L'imatinib a obtenu, en France, une AMM en situation adjuvante en novembre 2009, et les patients qui présentent un faible ou un très faible risque de récurrence, selon cette classification, ne doivent pas être traités. Il persiste de nombreuses interrogations sur le

traitement adjuvant (durée optimale du traitement, bénéfique à long terme sur la survie globale, résistances secondaires...) qui seront progressivement levées par les études en cours. L'information et l'avis du patient sont donc des éléments importants pour la décision thérapeutique. Dans le Thésaurus National de Cancérologie Digestive (version 2010), l'imatinib adjuvant postopératoire pendant 1 an est considéré comme une référence après résection R0 d'une GIST localisée s'il s'agit d'une GIST à haut risque de récurrence, mais simplement comme *une option* s'il s'agit d'une GIST à risque intermédiaire de récurrence. L'impact du génotype de la tumeur sur le risque de récurrence et la sensibilité au traitement adjuvant constitue, actuellement, un axe majeur de recherche qui devrait rapidement permettre de mieux cerner les indications.

## ■ Références

1. Demetri GD, Benjamin RS, Blanke CD, et al. NCCN Task Force report: management of patients with gastrointestinal stromal tumor (GIST)-update of the NCCN clinical practice guidelines. *J Natl Compr Canc Netw* 2007;5[Suppl2]:S1-29.
2. Casali PG, Jost L, Reichardt P, Schlemmer M, Blay JY. ESMO Guidelines Working Group. Gastrointestinal stromal tumors: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2009;20[Suppl4]:iv35-8.
3. Dematteo RP, Gold JS, Saran L, Gönen M, Liao KH, Maki RG, et al. Tumor mitotic rate, size, and location independently predict recurrence after resection of primary gastrointestinal stromal tumor (GIST). *Cancer* 2008;112:608-15.
4. Fletcher CDM, Berman J, Corless C, Gorstein F, Lasota J, Longley BJ, et al. Diagnosis of gastrointestinal stromal tumors: a consensus approach. *Hum Pathol* 2002;33:459-65.
5. Miettinen M, Sobin LH, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors of the stomach: a clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular genetic study of 1765 cases with long-term follow-up. *Am J Surg Pathol* 2005;29:52-68.
6. Miettinen M, Makhlof H, Sobin LH, Lasota J. Gastrointestinal tumors of the jejunum and ileum: a clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular genetic study of 906 cases before imatinib with long-term follow-up. *Am J Surg Pathol* 2006;30:477-89.
7. Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors: pathology and prognosis at different sites. *Semin Diagn Pathol* 2006;23:70-83.
8. Dematteo RP, Ballman KV, Antonescu CR, Maki RG, Pisters PW, Demetri GD, et al. Adjuvant imatinib mesylate after resection of localized, primary gastrointestinal stromal tumor: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2009;373:1097-104.
9. Blackstein ME, Corless CL, Ballman KV, Antonescu C, Blanke C, Demetri GD, et al. Risk assessment for tumor recurrence after surgical resection of localized primary gastrointestinal stromal tumor (GIST). *ASCO GI* 2010; abstract 6.
10. Emile JF, Brahim S, Coindre J, Monges G, Scoazec JY, Blay JY, et al. Molecular epidemiology of GISTs: Incidence of PDGFRA and KIT exon 9 mutations in the large French population-based study molecGIST. *J Clin Oncol* 2009;27:15s(abstract 10535).
11. Thésaurus National de Cancérologie Digestive. *Online* sur le site [www.snfge.org](http://www.snfge.org)