

# Diagnostic et traitement des GIST (Gastrointestinal Stromal Tumor)

## Recommandations d'un groupe pluridisciplinaire d'experts

Michael Montemurro<sup>a,1</sup>, Stephan Dirnhofer<sup>b,2</sup>, Markus Borner<sup>c</sup>, Roger Burkhard<sup>d</sup>, Nicolas Demartines<sup>a</sup>, Markus Furrer<sup>e</sup>, Louis Guillou<sup>a</sup>, Christoph Kettelhack<sup>b,2</sup>, Claudio Knüsli<sup>f</sup>, Igor Langer<sup>a</sup>, Urs Metzger<sup>d</sup>, Claudio Redaelli<sup>g</sup>, Luigi Tornillo<sup>b,2</sup>, Markus von Flüe<sup>f</sup>, Roger von Moos<sup>e,3</sup>, Serge Leyvraz<sup>a,1</sup>

<sup>a</sup> Centre Hospitalier Universitaire Vaudois, Lausanne, <sup>b</sup> Universitätsspital, Basel, <sup>c</sup> Inselspital, Bern, und Spitalzentrum, Biel, <sup>d</sup> Stadtpital Triemli, Zürich, <sup>e</sup> Kantonsspital Graubünden, Chur, <sup>f</sup> St. Claraspital, Basel, <sup>g</sup> Klinik Hirslanden, Zürich

### Quintessence

- Cet article traite des recommandations pour le diagnostic, le traitement et le suivi des patients porteurs de GIST.
- Le diagnostic initial et le suivi devraient se faire par CT-scan.
- La tomographie aux émissions de positrons (PET) est indiquée pour une détermination précoce de la réponse au traitement et elle permet de compléter le diagnostic d'extension.
- Avant chaque thérapie systémique, une recherche des mutations est fortement conseillée.
- Une résection chirurgicale ne devrait se faire que dans le but d'une excision complète du tissu tumoral (R0). Il faut éviter les interventions qui ne visent qu'à réduire la masse tumorale.
- Un traitement adjuvant par imatinib 400 mg/j est recommandé pour les patients ayant un risque de rechute moyen ou élevé.
- Un traitement néoadjuvant à l'imatinib est une alternative thérapeutique à considérer sérieusement avant toute chirurgie complexe.
- Les GIST métastatiques ou non réséquables se traitent avec l'imatinib 400 mg/j. En présence d'une mutation de l'Exon 9 de KIT, la dose recommandée est de 800 mg/j d'emblée.
- Le traitement est à poursuivre jusqu'à la progression de la maladie ou l'apparition d'une intolérance.
- En cas de progression, la dose d'imatinib est à majorer à 800 mg/j.
- Le traitement de deuxième ligne est le sunitinib à raison de 37,5 mg/j, en continu.

### Summary

- *This report provides recommendations for the diagnosis, treatment, and monitoring of patients with GIST.*
- *Primary diagnosis and monitoring should be done with CT.*
- *PET allows early assessment of response and supplements monitoring.*
- *Mutational analysis is recommended before initiating systemic therapy.*
- *Complete remission (R0) has to be the primary aim of surgical resection. Surgery to reduce the tumor burden should be avoided.*
- *Adjuvant therapy with imatinib 400 mg/day is recommended for patients at intermediate or high risk of recurrence.*
- *Neoadjuvant therapy with imatinib shall be considered before complex surgery.*
- *Imatinib 400 mg/day is recommended for treatment of metastatic or non-resectable GIST. In case of a KIT Exon 9 mutation imatinib 800mg/day is recommended.*

### Introduction

L'incidence et la prévalence des tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST) ont été longtemps sous-estimées. De récentes études de populations ont montré que l'incidence annuelle varie entre 10 et 20 cas par million d'habitants [1].

De tout temps, la chirurgie a été efficace pour les GIST localisées mais il n'existait pas de traitement efficace pour les tumeurs se présentant à un stade avancé ou métastatique, la chimiothérapie s'avérant également sans effet sur ces lésions [2]. La mise en évidence de l'expression de KIT (CD117) [3] dans les GIST et leurs précurseurs, les cellules interstitielles de Cajal, ainsi que l'identification de mutations activatrices de KIT dans la grande majorité des GIST [4], ont ouvert la voie au premier traitement systémique efficace chez les patients porteurs de GIST, à savoir l'introduction en 2001 de l'imatinib mésylate, un inhibiteur de tyrosine-kinases.

Des recommandations de bonne pratique clinique prenant en compte les derniers changements ayant trait au diagnostic et au traitement des GIST ont été publiées [1, 5]. Il existe néanmoins des variations dans ces recommandations, et les réglementations sanitaires spécifiques des différents pays peuvent aussi être un obstacle à leur application. Le but de cet article est de proposer une synthèse détaillée des recommandations de bonne pratique actuellement en vigueur pour le diagnostic, le traitement et la surveillance des patients porteurs de GIST en Suisse.

### Diagnostic et pronostic

Deux tiers des patients porteurs de GIST présentent des symptômes tels qu'une dysphagie, des signes d'obstruction, des saignements gastro-intestinaux ou des douleurs abdominales [1]. Cer-

<sup>1</sup> L'auteur a touché des honoraires de conférencier de la société Novartis

<sup>2</sup> L'auteur a touché des honoraires de conférencier et a bénéficié d'un soutien dans ses recherches (unrestricted research grant) de la société Novartis.

<sup>3</sup> L'auteur a exercé une activité de conseil pour Novartis

- *Systemic therapy with imatinib shall be continued until disease progression or intolerance to therapy.*
- *Upon disease progression imatinib dose escalation to 800 mg/day is recommended.*
- *Continuous sunitinib 37.5 mg/day is recommended as second-line therapy.*

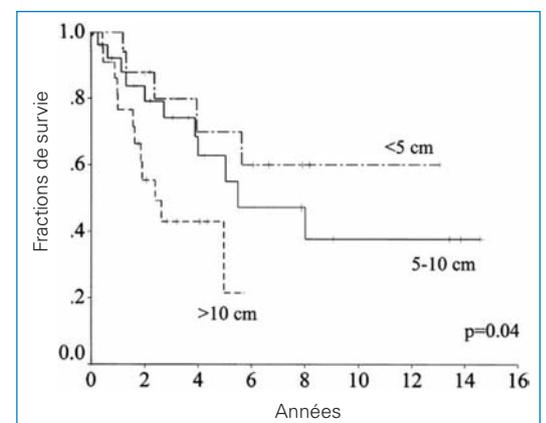
taines tumeurs sont découvertes fortuitement lors d'endoscopies, de radiographies ou lors d'une intervention chirurgicale réalisée pour d'autres motifs. Sur le plan histologique, les GIST peuvent être classées en tumeurs constituées essentiellement de cellules fusiformes (70%), de cellules épithélioïdes (20%) ou d'un mélange des deux (10%) [3]. Des investigations doivent cependant encore être conduites pour déterminer la pertinence de cette classification histologique par rapport aux mutations observées, au pronostic, à la réponse au traitement à l'imatinib, ainsi que par rapport à la survie sans progression de la maladie et à la survie globale. Les marqueurs immunohistochemiques utiles, actuellement utilisés pour le diagnostic des GIST sont les suivants: CD117 (KIT) (tumeurs positives dans 95% des cas), CD34 (60-70%) et l'actine musculaire lisse (30-40%). KIT s'est imposé comme étant le marqueur diagnostique le plus spécifique et le plus sensible [6]. De nouveaux marqueurs comme DOG-1 et la PKC  $\theta$  ont été testés dans les GIST mais ne sont pas actuellement employés en diagnostic de routine. La majorité des GIST (80-85%) présente des mutations oncogéniques du gène KIT qui entraînent une activation constitutive de la synthèse de la protéine KIT [4]. Les mutations se situent le plus souvent sur l'exon 11 (env. 65-70%), moins fréquemment sur l'exon 9 (env. 10%) et rarement sur les exons 13 et 17 (env. 1% dans chaque cas) de KIT. Environ 5 à 8% des GIST présentent des mutations activatrices du gène PDGFR- $\alpha$ . Ces mutations se situent plus fréquemment sur l'exon 18 de PDGFRA que sur les exons 12 et 14 du gène. Aucune mutation n'a pu être détectée dans les cas restants de GIST. Il s'agit des GIST porteuses du gène KIT sauvage (*wild type*, env. 5 à 8%). La principale voie d'oncogenèse de ces GIST *wild type* est encore inconnue [1].

La connaissance du génotype des GIST permet de prédire la réponse à un traitement particulier (par ex. imatinib mésylate) comme l'ont montré les essais cliniques B2222, 62005 et S0033. Deux tiers des patients dont la tumeur avait une mutation sur l'exon 11 de KIT, présentaient une réponse objective à l'imatinib selon les critères RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors), contre 40% seulement de réponses pour les GIST porteuses de mutations de l'exon 9 de KIT ou pour les GIST *wild type* [1]. Même lors d'une mutation de PDGFRA, il faudrait utiliser l'imatinib en traitement de première intention, bien qu'actuellement, le faible nombre de cas ne permette pas d'avoir un taux de réponse précis.

Il existe aussi une corrélation entre le génotype observé au moment du diagnostic et la réponse au sunitinib, l'agent thérapeutique homologué actuellement comme traitement de deuxième intention. Il semble que les patients qui n'ont pas été prétraités à l'imatinib et dont les GIST sont *wild type* ou porteuses d'une mutation dans l'exon 9 de KIT répondent mieux au traitement par sunitinib que ceux qui présentent une GIST mutée sur l'exon 11 de KIT [7]. Ces données doivent encore être confirmées sur un plus grand nombre de patients.

Le génotypage doit être effectué pour toutes les GIST devant être traitées par voie systémique. Le génotypage permet aussi d'identifier les GIST KIT et PDGRA négatives en immunohistochimie. L'analyse des mutations doit être effectuée dans des laboratoires agréés qui sont dotés d'un système de contrôle et d'assurance qualité et qui drainent suffisamment de cas pour être fiables. Une analyse des mutations n'est pas indispensable pour les petites tumeurs (<2 cm) de découverte fortuite, mais un suivi attentif est recommandé pour ces cas [1].

Le pronostic, c.-à-d. le risque de récurrence ou de progression tumorale, se fonde essentiellement sur la taille (fig. 1) et l'index mitotique de la tumeur primaire (tab. 1) [3]. Pour les GIST, le siège de la tumeur est aussi un facteur de risque important. 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. C'est pourquoi l'évaluation du risque d'évolution agressive des GIST a été récemment affinée en y incluant la localisation anatomique de la tumeur primaire réséquée (tab. 2) [8]. Le rapport d'anatomopathologie devrait contenir une évaluation du risque selon les deux classifications pronostiques.



**Figure 1**

Survie<sup>1</sup> selon la taille de la tumeur chez des patients avec des GIST primaires, ayant subi une résection complète de la tumeur primaire (n = 80) et n'ayant reçu aucun inhibiteur des tyrosineskinases [2].

<sup>1</sup> Les décès non imputables aux GIST n'ont pas été pris en compte.

**Tableau 1. Risque d'évolution agressive des GIST primaires selon la taille et l'activité mitotique de la tumeur [3].**

Risque	Taille [cm]	Nombre de mitoses/50 HPF <sup>1</sup>
Très faible	<2	<5
Faible	2-5	<5
Intermédiaire	<5	6-10
	5-10	<5
Élevé	>5	>5
	>10	Peu importe
	Peu importe	>10
	métastases réséquées lors du diagnostic	

<sup>1</sup> HPF = high power field = champ microscopique à fort grossissement.

Les GIST sont des tumeurs friables, molles et fragiles, c'est pourquoi une biopsie peut provoquer une hémorragie tumorale et accroître le risque de dissémination métastatique. Une biopsie n'est recommandée que si le geste chirurgical à lui seul ne paraît pas en mesure de ménager des marges de résection saines et si un traitement néoadjuvant est envisagé de ce fait [1, 5]. Pour éviter la rupture et/ou le saignement, il est préférable de pratiquer une biopsie par écho-endoscopie plutôt qu'une biopsie percutanée toutes les fois que cela est possible.

Après ablation chirurgicale de tout tissu suspect de GIST, un examen anatomopathologique minutieux sera effectué pour confirmer le diagnostic de GIST et l'état des marges de résection. Une recherche des mutations est recommandée (voir ci-dessus).

## Traitement des GIST résécables

### Chirurgie

Le traitement standard des GIST localisées et résécables est chirurgical [1, 5]. L'objectif de l'intervention est une résection complète des tissus pathologiques visibles. Ce faisant, il est capital d'éviter toute effraction tumorale afin de prévenir une dissémination intrapéritonéale qui entraînerait une diminution significative de la durée de survie [1]. Actuellement, il n'existe pas de don-

nées cohérentes permettant de conseiller ou de déconseiller formellement un lavage péritonéal. Aucune recommandation ne sera émise sur ce sujet.

Une résection en coin (*wedge resection*) avec marge de sécurité suffisante est recommandée pour les GIST de petite taille siégeant dans l'estomac, alors qu'une résection segmentaire est préférable pour les GIST intestinales. Il est possible cependant que la taille et la localisation de la tumeur nécessitent un traitement chirurgical plus étendu, y compris une gastrectomie partielle ou totale. Pour les GIST œsophagiennes, duodénales et rectales, le traitement de choix est une résection large (*wide resection*).

La dissémination par voie hématogène, généralement vers le foie, est la principale voie de dissémination des GIST. C'est pourquoi une lymphadénectomie ne s'impose qu'en cas d'envahissement ganglionnaire évident. La chirurgie laparoscopique est une option envisageable pour les tumeurs de taille intermédiaire à petite (<5 cm). La chirurgie ouverte est recommandée pour les GIST de plus grande taille ou les localisations anatomiques délicates, bien que des résections laparoscopiques confiées à des mains expertes puissent être réalisées avec succès pour des tumeurs de grande taille.

Il importe d'évaluer attentivement le rapport bénéfice/risque individuel de l'arrêt d'un traitement antiplaquettaire/anticoagulant préopératoire, surtout si le patient est opéré sous imatinib. Dans la plupart des centres, le traitement à l'acide acétylsalicylique est maintenu durant la phase opératoire, ainsi que celui au clopidogrel (Plavix®) pour prévenir la thrombose des stents.

### Traitement néoadjuvant

Le traitement néoadjuvant à l'imatinib est une option à prendre en compte sérieusement pour éviter un geste chirurgical mutilant (exentération pelvienne, par ex.). Le traitement néoadjuvant vise aussi à dévitaliser la masse tumorale et à faciliter éventuellement sa résection ultérieure (gastrectomie totale, opération de Whipple).

**Tableau 2. Evaluation du risque d'évolution agressive des GIST primaire, selon la localisation anatomique, la taille et l'activité mitotique [8].**

Index mitotique	Taille [cm]	Risque de progression de la maladie <sup>1</sup>			
		Estomac	Duodénum	Jéjunum ou iléon	Rectum
≤5 par 50 HPF	≤2	aucun	aucun	aucun	aucun
	>2 ≤5	très faible	faible	faible	faible
	>5 ≤10	faible	modéré	ND	ND
	>10	modéré	élevé	élevé	élevé
>5 par 50 HPF	≤2	aucun	élevé	ND	élevé
	>2 ≤5	modéré	élevé	élevé	élevé
	>5 ≤10	élevé	élevé	ND	ND
	>10	élevé	élevé	élevé	élevé

<sup>1</sup> Défini par un décès en relation avec la maladie ou le développement de métastase; ND = non déterminé (données disponibles insuffisantes).

En cas de traitement néoadjuvant, l'évaluation de la réponse au traitement doit être minutieuse. Des explorations précoces avec la PET/CT peuvent éventuellement permettre d'identifier un groupe de patients non-répondeurs pour lesquels un geste chirurgical s'impose. Dans la plupart des études, les PET/CT ont été pratiquées après un mois de traitement. Les patients répondeurs devraient être opérés dans les 6 à 12 mois suivant l'instauration du traitement et cette durée peut aller jusqu'à un an avant l'intervention chez les patients porteurs de tumeurs œsophagiennes ou rectales, à condition que la réponse à l'imatinib soit constante [1].

#### Traitement adjuvant

La grande majorité des patients à haut risque (tab. 1 et 2) présente une récurrence tumorale. Ce risque dépend de la taille, du nombre de mitoses et du siège de la tumeur primaire [3, 8]. Ainsi un traitement adjuvant efficace est recommandé dans ces situations.

L'analyse des données de sécurité dans l'essai Z9000 a démontré que l'imatinib donné à titre adjuvant est bien toléré dans ce contexte. Dans cette étude, les patients qui ont reçu 400 mg/jour d'imatinib durant 12 mois ont montré une survie globale de 99%, 97% et 97% après respectivement un, deux et trois ans (survie sans progression: 94%, 73% et 61%) [9]. L'analyse intermédiaire d'une autre étude (Z9001) a montré que le risque de récurrence des patients sous imatinib est significativement moindre par rapport à celui des patients du volet placebo de l'étude [10]. Si une telle possibilité existe, il est recommandé d'inclure dans une étude prospective sur le traitement adjuvant à l'imatinib des patients ayant subi une résection préalable de leur GIST primaire. Considérant le manque d'études de ce type en Suisse et l'amélioration de la survie sans récurrence dans l'essai Z9001 (97% contre 83%;  $p = 0,000014$ ) [10], le traitement adjuvant à l'imatinib est recommandé chez les patients présentant un risque élevé ou intermédiaire de récurrence selon les critères de Fletcher [3]. La localisation de la tumeur primaire peut aider à la décision quant à un traitement adjuvant [8], mais elle n'était pas un critère des études susmentionnées. Le traitement adjuvant à l'imatinib devrait durer au moins un an et sa prolongation être réévaluée dès que les nouvelles données des études en cours seront disponibles.

#### Traitement des GIST métastatiques ou non résecables

En règle générale, les résections R1/R2, la réduction du volume tumoral ou les procédures chirurgicales mutilantes ne sont plus recommandées. Au lieu de cela, il conviendrait d'instaurer un traitement systémique le plus rapidement possible (cf. «Traitement néoadjuvant»).

L'introduction de l'imatinib pour le traitement des GIST métastatiques ou non résecables a changé l'histoire naturelle de la maladie. Entre 2000 et 2006, la survie médiane après l'établissement du diagnostic est passée de 19 mois [2] à 4,8 ans [1]. La réponse objective à l'imatinib se traduit par une survie prolongée et, de façon inattendue, les réponses partielles et la stabilisation de la maladie s'accompagnent d'un bénéfice de survie similaire. Une dose initiale de 400 mg/j ou de 800 mg/j d'imatinib a été comparée dans les essais EORTC62005 et S0033 avec l'option de passer de 400 mg/j à 800 mg/j en cas de progression avérée. Pour les patients dont la maladie a progressé sous imatinib 400 mg/j, le bénéfice a été significatif lors du passage à une posologie de 800 mg/j d'imatinib [1].

Les analyses des données combinées des études EORTC62005 et S0033 (Meta-GIST) ont montré que les patients dont les GIST portaient une mutation sur l'exon 9 de KIT avaient une survie sans progression significativement meilleure sous 800 mg/j d'imatinib d'emblée que sous 400 mg/j [11]. C'est pourquoi la dose de 400 mg/j est recommandée comme dose initiale d'imatinib jusqu'à ce que les résultats de l'analyse génétique des mutations soient disponibles. Si une mutation est détectée sur l'exon 9 de KIT, la dose recommandée d'imatinib est de 800 mg/j.

L'essai français de phase III BFR14 a démontré l'existence d'un risque élevé de récurrence chez les patients porteurs de GIST métastatiques ou non résecables dont le traitement à l'imatinib avait été interrompu après un an de maintien sous contrôle de la tumeur avec ce traitement [12]. La plupart des patients (mais pas tous) ont répondu lors de la réinstauration de l'imatinib. Ainsi, ce médicament ne devrait pas être arrêté en dehors du contexte d'un essai clinique. L'imatinib devrait donc être donné jusqu'à ce que survienne une progression, une intolérance ou un refus du patient. En cas de progression de la maladie, il est recommandé de vérifier les concentrations plasmatiques d'imatinib et de rechercher d'éventuelles interactions entre imatinib et alimentation ou entre imatinib et médicaments, interactions qui pourraient entraver l'activité de l'imatinib. On pourra envisager un accroissement de la dose d'imatinib à 800 mg/j ( $2 \times 400$  mg/j pour faciliter la compliance du patient). Les patients de l'étude B2222 qui présentaient des taux plasmatiques d'imatinib  $>1100$  ng/ml ont montré une survie sans progression significativement plus longue que celle des patients dont les taux plasmatiques étaient inférieurs (délai médian jusqu'à progression TTP 30,6 vs 11,3 mois;  $p = 0,0029$ ) [13]. Le traitement de deuxième intention au sunitinib est indiqué à partir du moment où une progression de la maladie ou une intolérance à l'imatinib est observée avec la dose la plus forte [1]. Le schéma posologique approuvé avec le sunitinib est de 50 mg/j pendant quatre semaines suivies d'une interruption de deux semaines. L'administration continue de 37,5 mg/j est tout aussi efficace [1].

mais mieux tolérée et pourrait permettre d'éviter que la croissance de la tumeur ne reprenne pendant la période de repos. C'est pourquoi le schéma thérapeutique en continu est recommandé en Suisse. Pour le traitement de troisième ligne, le nilotinib s'impose: dans une large étude rétrospective sur 42 patients, un bénéfice clinique a pu être observé chez 45% des cas, dont un tiers a duré plus de 4 mois [14].

La chirurgie ainsi que les traitements locaux comme une ablation par radiofréquence peuvent aussi être des options thérapeutiques en cas de progression limitée dans des cas sélectionnés [1].

### Imagerie et suivi du traitement

Le scanner (CT) est recommandé en tant que procédé d'imagerie diagnostique initial, ainsi que pour le suivi de la maladie après résection chirurgicale d'une GIST et pour le contrôle de l'efficacité du traitement systémique (sauf pour les patients à faible risque). Les directives du NCCN recommandent un scanner dans les trois mois qui suivent l'instauration du traitement avec un inhibiteur des tyrosine-kinases, puis une répétition de l'examen à intervalles de 3 à 6 mois. Le traitement à l'imatinib peut «démasker» de petites métastases hépatiques passées inaperçues sur les clichés tomodynamométriques initiaux. Il importe de ne pas faire d'erreur d'interprétation et de ne pas les prendre pour de nouveaux sites de progression de la maladie. Une hémorragie intratumorale en réponse au traitement peut éventuellement accroître la taille de la tumeur, c'est pourquoi la prudence s'impose si l'on évalue l'état du patient à partir de la taille de sa tumeur [1, 5]. Associé au scanner, le  $^{18}\text{F}$ FDG-PET permet non seulement de dépister des sites métastatiques indétectables avec d'autres méthodes et de confirmer précocement la réponse au traitement, mais aussi de mettre en évidence une résistance au traitement. Le  $^{18}\text{F}$ FDG-PET est recommandé avant l'intervention

chirurgicale chez les patients à un stade avancé pour lesquels un traitement néoadjuvant est envisagé. Une telle exploration sert alors de mesure de référence initiale avant l'instauration d'un traitement systémique dans ce groupe de patients. La réponse à l'imatinib est visible dans les 24 heures qui suivent l'administration d'une dose unique et a une valeur prédictive en termes de survie sans progression et de survie globale. Ainsi les clichés du FDG-PET constituent-ils une alternative fiable en tant que marqueurs de la réponse à l'imatinib et de l'évolution de la maladie [1].

Depuis l'introduction d'un traitement systémique aux inhibiteurs des tyrosine-kinases, les critères traditionnels basés sur la taille comme les critères RECIST ne sont plus adéquats pour évaluer la réponse et la progression tumorales [15]. Les critères d'évaluation d'une réponse modifiée proposés par Choi [15] ou Antoch [16] associent taille et densité de la tumeur (tab. 3 ) pour évaluer la réponse au traitement par les inhibiteurs des tyrosine-kinases, et il existe une corrélation entre ces critères et la réponse tumorale observée au PET.

### Prise en charge des effets indésirables

En général, le traitement systémique à l'imatinib est bien toléré et les effets indésirables s'atténuent en cours de traitement [1]. Chez les patients porteurs de GIST traités à l'imatinib, les effets indésirables les plus fréquemment observés sont: rétention hydrique, diarrhées, nausées, fatigue, crampes musculaires, douleurs abdominales et éruptions cutanées. Ces effets répondent habituellement à un traitement symptomatique (traitement des diarrhées par le lopéramide; traitement des éruptions cutanées par des antihistaminiques ou des corticoïdes oraux, etc.). La toxicité hématologique (numération des neutrophiles  $<1 \times 10^9/l$  ou numération plaquettaire  $<50 \times 10^9/l$ ) est un facteur moins important que dans la LMC et disparaît en quelques jours après l'interruption du traitement. Cette différence pourrait s'expliquer par le fait que la moelle osseuse et l'hématopoïèse des patients porteurs de GIST sont intactes, alors que tel n'est pas le cas chez les patients atteints de LMC. Il faut cependant envisager de réduire la dose (de 800 à 600 mg/j, par ex.) si une hématotoxicité survient chez un patient après la réinstauration du traitement. Il peut être particulièrement utile de doser l'imatinib plasmatique chez ces patients car certains médicaments ou ingrédients alimentaires peuvent interférer avec le métabolisme de l'imatinib.

Les effets indésirables les plus fréquents du sunitinib sont notamment: fatigue, nausées et vomissements, diarrhées, douleurs abdominales, inflammation des muqueuses, anorexie et modifications de la couleur de la peau, ainsi que des effets toxiques hématologiques (anémie, neutropénie). Les effets indésirables du sunitinib peuvent être traités en modulant les doses [1].

**Tableau 3. Critères d'évaluation selon les modifications tomodynamométriques de la réponse [15].**

Réponse	Définition
Réponse complète	– disparition de toutes les lésions – pas de nouvelle lésion
Réponse partielle	– $\geq 10\%$ de diminution de la taille ou $\geq 15\%$ de diminution de la densité (HU <sup>1</sup> ) de la tumeur au scanner – pas de nouvelle lésion – pas de progression évidente d'éléments non mesurables de la maladie
Etat stable	– critères de réponse complète, partielle ou de progression non remplis – aucune aggravation symptomatique imputable à une progression tumorale
Progression de la maladie	– $\geq 10\%$ d'accroissement de la taille de la tumeur et critères de réponse partielle non remplis pour la densité de la tumeur (HU) sur les clichés scanner – nouvelles lésions – nouveaux nodules intratumoraux ou accroissement de la taille des nodules intratumoraux existants

<sup>1</sup> Unité Hounsfield.

En cas d'effets indésirables persistants et rebelles, il faudrait envisager l'administration d'un autre inhibiteur des tyrosine-kinases.

### Etudes en Suisse (recrutement en cours)

Le Groupe suisse de recherche clinique sur le cancer (SAKK) conduit actuellement un essai multicentrique pour étudier le rôle du dasatinib dans le traitement de première intention des GIST. Cet essai évalue l'efficacité du dasatinib par fusion d'images PET/CT ainsi que la tolérance du traitement au dasatinib.

Le rôle de la radiothérapie dans les GIST, pendant ou après progression de la maladie sous inhibiteurs des tyrosine-kinases, est en cours d'investigation au Centre Hospitalier Universitaire de Lausanne.

### Ratio coût/efficacité de l'imatinib dans le traitement des GIST avancées

Il existe actuellement deux rapports sur le ratio coût/efficacité de l'imatinib dans les GIST. L'un, très récent, a été conduit dans une optique sociétale aux Etats-Unis et est fondé sur des données

médianes de suivi de 52 mois [17]. L'autre date de 2005 et il s'agit d'une évaluation de méthodes visant à promouvoir la santé (health technology assessment – HTA), basée sur des données médianes de suivi à 25 mois et effectuée par le National Health Service du Royaume-Uni [18]. Partant des projections de survie les plus solidement étayées (5,8 années d'espérance de vie avec un traitement à l'imatinib contre 3,1 années sans imatinib), l'évaluation américaine fait état d'un ratio coût/efficacité de 38 723 dollars par QALY (env. 39 000 francs; QALY – Quality Adjusted Life Year, nombre d'années de vie gagnées, pondéré par la qualité de vie). Le rapport antérieur du NHS donnait une fourchette de 21 404 à 33 976 livres par QALY (env. 43 000 à 68 000 francs). Dans les deux cas, ces chiffres sont considérés comme compatibles avec la dépense que la société est prête à consacrer à un traitement médical (100 000 dollars aux Etats-Unis ou 35 000 livres en Grande-Bretagne par QALY, respectivement).

### Remerciements

Ce travail a été rendu possible grâce au soutien de Novartis.

Le contenu des textes paraissant dans la rubrique «Recommandations» n'est pas révisé par la rédaction et est sous la responsabilité des auteurs.

### Références

- Demetri GD, Benjamin RS, Blanke CD, Blay JY, Casali P, Choi H, 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 Suppl 2: S1-29; quiz S30.
- DeMatteo RP, Lewis JJ, Leung D, Mudan SS, Woodruff JM, Brennan MF. Two hundred gastrointestinal stromal tumors: recurrence patterns and prognostic factors for survival. *Ann Surg*. 2000;231:51-8.
- Fletcher CD, Berman JJ, Corless C, Gorstein F, Lasota J, Longley BJ, et al. Diagnosis of gastrointestinal stromal tumors: A consensus approach. *Hum Pathol*. 2002;33:459-65.
- Hirota S, Isozaki K, Moriyama Y, Hashimoto K, Nishida T, Ishiguro S, et al. Gain-of-Function Mutations of c-kit in Human Gastrointestinal Stromal Tumors. *Science*. 1998; 279:577-80.
- Blay JY, Bonvalot S, Casali P, Choi H, Debiec-Richter M, Dei Tos AP, et al. Consensus meeting for the management of gastrointestinal stromal tumors. Report of the GIST Consensus Conference of 20-21 March 2004, under the auspices of ESMO. *Ann Oncol*. 2005;16:566-78.
- Went PT, Dirnhofer S, Bundi M, Mirlacher M, Schraml P, Mangialaio S, et al. Prevalence of KIT expression in human tumors. *J Clin Oncol*. 2004;22:4514-22.
- Demetri GD, van Oosterom AT, Garrett CR, Blackstein ME, Shah MH, Verweij J, et al. Efficacy and safety of sunitinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumour after failure of imatinib: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2006;368:1329-38.
- Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors: pathology and prognosis at different sites. *Semin Diagn Pathol*. 2006;23:70-83.
- DeMatteo RP, Owzar K, Antonescu CR, Maki R, Demetri GD, McCarter M, et al. Efficacy of adjuvant imatinib mesylate following complete resection of localized, primary gastrointestinal stromal tumor (GIST) at high risk of recurrence: The U.S. Intergroup phase II trial ACOSOG Z9000. *Gastrointestinal Cancers Symposium*. 2008; Abstract 8.
- DeMatteo RP. Adjuvant imatinib mesylate increases recurrence free survival (RFS) in patients with completely resected localized primary gastrointestinal stromal tumor (GIST): North American Intergroup Phase III trial ACOSOG Z9001. [http://www.asco.org/portal/site/ASCO/menuitem.34d60f5624ba07fd506fe310ee37a01d/?vgnextoid=76f8201eb61a7010VgnVCM100000ed730ad1RCRD&vview=abst\\_detail\\_view&confID=47&abstractID=100001](http://www.asco.org/portal/site/ASCO/menuitem.34d60f5624ba07fd506fe310ee37a01d/?vgnextoid=76f8201eb61a7010VgnVCM100000ed730ad1RCRD&vview=abst_detail_view&confID=47&abstractID=100001); Accessed 20 Nov 2007. 2007.
- Van Glabbeke MM, Owzar K, Rankin C, Simes J, Crowley J, Group GM-a. Comparison of two doses of imatinib for the treatment of unresectable or metastatic gastrointestinal stromal tumors (GIST): A meta-analysis based on 1,640 patients (pts). *J Clin Oncol (Meeting Abstracts)*. 2007;25:10004.
- Blay J-Y, Le Cesne A, Ray-Coquard I, Bui B, Duffaud F, Delbaldo C, et al. Prospective Multicentric Randomized Phase III Study of Imatinib in Patients With Advanced Gastrointestinal Stromal Tumors Comparing Interruption Versus Continuation of Treatment Beyond 1 Year: The French Sarcoma Group. *J Clin Oncol*. 2007;25:1107-13.
- Demetri GD, Wang Y, Wehrle E, Blanke C, Joensuu H, von Mehren M. Imatinib Plasma Levels Correlate With Clinical Benefit in Patients (Pts) With Unresectable/Metastatic Gastrointestinal Stromal Tumors (GIST). *ASCO Gastrointestinal Cancers Symposium*. 2008.
- Montemurro M, Schöffski P, Reichardt P, Gelderblom H, Joensuu H, Schütte J, Wendter CM, Hartmann JT, Elsig V, Leyvraz S. Nilotinib in advanced GIST: A retrospective analysis of nilotinib in compassionate use. *J Clin Oncol*. 2008; 26 Suppl., abstr. 10523.
- Choi H, Charnsangavej C, Faria SC, Macapinlac HA, Burgess MA, Patel SR, et al. Correlation of computed tomography and positron emission tomography in patients with metastatic gastrointestinal stromal tumor treated at a single institution with imatinib mesylate: proposal of new computed tomography response criteria. *J Clin Oncol*. 2007;25:1753-9.
- Antoch G, Kanja J, Bauer S, Kuehl H, Renzing-Koehler K, Schuette J, et al. Comparison of PET, CT, and dual-modality PET/CT imaging for monitoring of imatinib (STI571) therapy in patients with gastrointestinal stromal tumors. *J Nucl Med*. 2004;45:357-65.
- Huse DM, von Mehren M, Lenhart G, Joensuu H, Blanke C, Feng W, et al. Cost effectiveness of imatinib mesylate in the treatment of advanced gastrointestinal stromal tumours. *Clin Drug Investig*. 2007;27:85-93.
- Mansell J, Monypenny IJ, Skene AI, Abram P, Gattuso J, Abdel-Rahman A, et al. Predictors of early recurrence in postmenopausal women with operable breast cancer. *SABCS*. 2006; Abstract 2091.

Correspondance:  
Prof. Serge Leyvraz  
CHUV  
Rue du Bugnon 46  
CH-1011 Lausanne  
[serge.leyvraz@chuv.ch](mailto:serge.leyvraz@chuv.ch)