
Le traitement des tumeurs stromales digestives par l'Imatinib : une avancée significative liée à la connaissance des caractéristiques moléculaires de la tumeur

de MESTIER Ph (1), des GUETZ G. (2)

(1) Unité de Chirurgie Générale et Digestive
Hôpital des Peupliers
8 place de l'abbé G. Hénocque
75013 Paris
(2) Département de Médecine
Institut Curie
26 rue d'Ulm
75005 - Paris

Correspondance :
e- mail : ph demestier @ attglobal .net

Résumé

C'est pour une fois la compréhension d'un processus moléculaire de cancérogenèse et l'application d'un traitement spécifique de cette anomalie qui ont transformé radicalement le traitement de cette maladie.

Les tumeurs stromales digestives, ou GIST, sont radio et chimio résistantes (moins de 10% de réponses objectives). Leur origine viendrait des cellules de Cajal intervenant dans la régulation de la motilité cellulaire. Ces cellules expriment à leur surface le gène c-Kit, qui est une protéine à activité tyrosine kinase, mise en évidence par une technique immuno histo chimique, et appelée CD 117. Les tumeurs stromales sont issues de la multiplication de ces cellules.

Grâce à la découverte d'un inhibiteur sélectif des tyrosine kinases, l'Imatinib (ou Givec®) déjà utilisé dans les leucémies myéloïdes chroniques (pour lesquelles on observe une surexpression de la tyrosine kinase), on a alors pu obtenir dans les GIST des régressions de plus de 50% des tumeurs traitées dans les premières séries présentées en 2001.

Depuis, 2000 patients à travers le monde ont été inclus dans des essais thérapeutiques, avec un taux de réponse objective de 60 à 70%, 12 à 18 mois après leur inclusion, et un bénéfice clinique chez 80 à 90% des patients qui n'avaient jusqu'ici qu'une chance de survie inférieure à 30% à un an (survie médiane 18 mois). Néanmoins l'Imatinib est dépourvu d'activité pour les sarcomes CD117 négatifs (10% des sarcomes).

Il s'agit donc d'une grande avancée thérapeutique dans les tumeurs solides digestives considérées comme inopérables.

Mots-clés : Tumeurs Stromales gastrointestinales / Traitement / Imatinib

Abstract

Treatment of gastrointestinal stromal tumors with Imatinib : a major breakthrough in the understanding of the tumor-specific molecular characteristics

The therapeutic approach of this type of disease has been transformed radically due to improved understanding of the molecular basics of carcinogenesis and the application of a specific treatment.

More than 90% of gastrointestinal tumors (GIST) are resistant to radio- and chemotherapy.

These tumors arise from mesenchymal stem cells, the interstitial cells of Cajal, which are involved in the regulation of cell motility and exhibit surface expression of the c-kit gene, or CD117. As shown in immunohistochemical assays, c-kit gene is a protein with tyrosine kinase activity.

Imatinib, a selective inhibitor of tyrosine kinase, has already been used in CML (chronic myeloid leukemia), where enhanced activity of the enzyme has been observed. Treatment of GIST with Imatinib has achieved up to 50% remission in the first trial series in 2001. Since then, over 2000 patients have undergone clinical trials all over the world, with 12 to 18 months into the trials, an objective response rate of 60 to 70%, and an improvement of outcome has been shown in 80 -90% of these patients, who, up to now, had a 30% survival rate at one year and a median survival time of 18 months. Imatinib has not been effective in CD117 negative sarcomas. These results reflect therefore a major progress in the treatment of solid gastrointestinal tumors, considered inoperable until now.

Key words : Gastrointestinal stromal tumors / Therapy / Imatinib.

Introduction

Les tumeurs stromales, ou GIST (Gastro Intestinal Stromal Tumor) sont des tumeurs mésoenchymateuses développées aux dépens des tissus conjonctifs de la paroi des organes du tube digestif. Elles sont localisées le plus souvent sur l'estomac (60%), mais aussi l'intestin grêle (20 à 30%), le côlon (10%). Elles surviennent le plus souvent entre 50 et 60 ans. Leur incidence est faible (10% des sarcomes), et estimée à 10

à 20 par million d'individus (1), soit 500 ou 600 nouveaux cas par an en France.

Leur origine proviendrait des cellules de Cajal, appelées encore cellules pace maker formant un réseau de cellules fusiformes interposées entre les fibres de la musculature et les plexus nerveux du tube digestif, intervenant dans la régulation de la motilité cellulaire (fig. 1). Leur particularité vient de la découverte en 1998 (2) à la surface de ces cellules, de l'expression d'un récepteur de croissance à activité tyrosine kinase

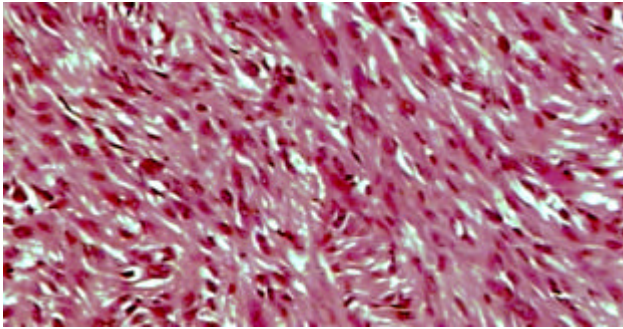


figure 1 : aspect microscopique d'une tumeur stromale antrale ; agrandissement x 400 montrant les contingents de cellules fusiformes

appelée c-kit, détecté par des méthodes immunohistochimiques. Le c-kit ou CD 117 est une protéine issue du proto oncogène kit ayant subi des mutations, il est situé sur le bras long du chromosome 4. Les mutations de ce gène entraînent une activité spontanée de c-Kit qui exprime une activité enzymatique tyrosine kinase; ces enzymes provoquent des processus cellulaires aboutissant à la croissance et la multiplication incontrôlée des cellules (3,4). Seules les tumeurs exprimant le CD 117 doivent être considérées comme des tumeurs stromales, soit environ 85 à 90% ; les autres sont à classer dans les léiomyomes, leiomyosarcomes, schwannomes ... (1).

Facteurs pronostiques

Le potentiel de malignité des GIST est difficile à évaluer, même pour les tumeurs de petite taille inférieures à 2 cm de diamètre. Plusieurs facteurs ont été proposés (5) :

1. La localisation, qui serait moins favorable pour les tumeurs distales du tube digestif, est de meilleur pronostic pour les tumeurs gastriques.
2. La taille tumorale : les tumeurs de plus de 5 cm étant généralement malignes, avec un seuil de signification à 10 cm de diamètre (6).
3. La nécrose intra tumorale.
4. La taille des cellules tumorales, le nombre de mitoses, l'aneuploidie et l'index de prolifération cellulaire, avec un seuil de 2 à 3 mitoses pour 10 champs à fort grossissement (X 400). En pratique, en dessous de 1 mitose pour 10 champs, les tumeurs sont considérées comme bénignes, au-delà de 4 mitoses pour 10 champs elles sont considérées comme malignes.
5. L'existence de métastases au moment du diagnostic.

Néanmoins, il existe beaucoup de tumeurs « border line » et toute tumeur stromale doit être considérée comme ayant un potentiel de malignité, même très faible.

Les traitements traditionnels avant l'Imatinib

1. Le traitement de ces tumeurs a toujours été d'abord chirurgical; chirurgie curatrice, si possible large, en sachant que le diagnostic de GIST n'est connu qu'en postopératoire. Les éléments défavorables, sources de récurrences inévitables, sont l'effraction capsulaire (spontanée ou provoquée pendant l'intervention), la présence de métastases visibles ou infra cliniques et une résection incomplète avec des marges de résection

positives.

Sur des séries antérieures à 2000 (6), 40% des patients ayant eu des résections curatives récidivaient dans les deux ans. La survie moyenne était de 66 mois. La médiane de survie en cas de rechute était de 18 mois, et la survie globale à 5 ans de 45%. Moins de 30% des sujets porteurs de tumeurs métastatiques étaient en vie à 1 an.

2. La chimiothérapie est très décevante avec moins de 10% de réponse objective avec les traitements usuels à base d'Anthracycline (alors qu'il est d'au moins 25% dans les sarcomes dits non-digestifs). Ce taux de réponse très faible peut être expliqué par des mécanismes de résistance intrinsèque liés à des systèmes éliminant les anti cancéreux de la cellule. (7).

L'Imatinib ou Glivec

La révolution est née lors de la publication d'un cas clinique en avril 2001. Il s'agissait d'une patiente finlandaise atteinte d'une tumeur stromale métastatique, ayant subi plusieurs lignes de chimiothérapie sans succès (8). Il a été obtenu une réponse complète et rapide par l'Imatinib à 400 mg / jour par voie orale pendant plus de 12 mois. Le volume tumoral s'était déjà réduit de 50% en 15 jours, et plus de la moitié des métastases ont disparu en 8 mois, les autres étant devenues hypo denses (fig. 2 et 3). La patiente est toujours en rémission.

Mode d'action

L'Imatinib est un inhibiteur sélectif de l'activité enzymatique de plusieurs tyrosines kinases, agissant par inhibition compétitive avec l'ATP sur le site kinase (tableau 1) et empêchant la cellule de résister à l'apoptose (8). Synthétisé en 1993, l'Imatinib a d'abord été utilisé dans la Leucémie Myéloïde Chronique où une protéine kinase est particulièrement impliquée. Ici le gène est créé par une translocation chromosomique où deux gènes sont rapprochés (bcr et abl) et fusionnent, donnant un nouveau gène qui est une protéine kinase à activité spontanée à l'origine de la leucémie. Dans les GIST, il n'y a pas de translocation chromosomique à l'origine du gène protéine kinase, mais une mutation du gène lui-même, qui devient activé et produit le même résultat, c'est à dire une protéine kinase activée.

Les données actualisées des études

a) Le Glivec® a été officiellement présenté au Congrès de l'American Society of Clinical Oncology (ASCO) en 2001, suite à plusieurs études internationales.

	Toutes doses (n = 147) 400 mg (n = 73) / 600 mg (n = 74)
Réponse complète	0
Réponse partielle	53,7 % (n = 79)
Stabilisation de la maladie	27,9% (n = 41)
Progression de la maladie	13,6% (n = 20)
Non évaluable	4,8% (n = 7)

Tableau 1 : réponse tumorale à 1 an évaluée dans l'essai de phase II (Demetri G., 2002) (tumeurs inopérables ou métastati-

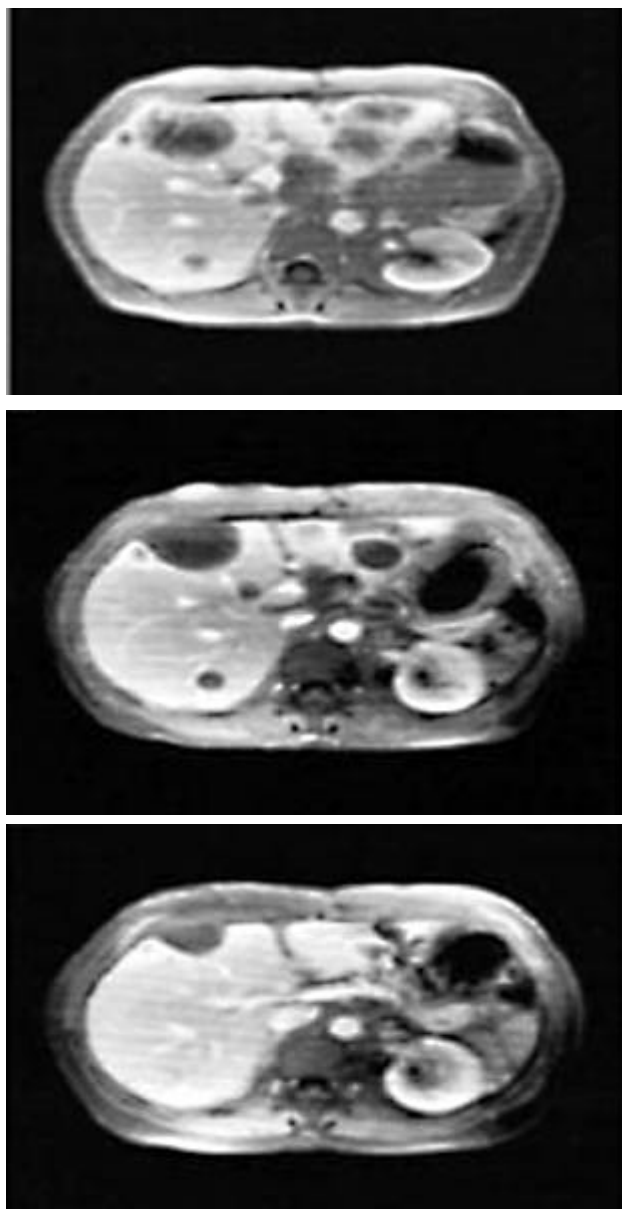


figure 2 : IRM hépatique de la 1ere patiente traitée par Imatinib
A. avant traitement : multiples métastases
B. après 4 semaines de traitement (aspect kystique)
C. après 8 mois de traitement : disparition ou réduction de taille des métastases

La première était présentée par VAN OOSTEROM (9) à propos de 36 patients porteurs de GIST évoluées, traitées par des doses allant de 300 à 1000 mg / jour, avec une régression de la masse tumorale chez 70% des patients, de plus de 50% chez 36%.

b) En 2002 à l'ASCO, DEMETRI (10), rapportait 147 patients porteurs de tumeurs inopérables et métastatiques soumis à un traitement par Glivec® et randomisés en 2 doses différentes, soit 400 mg/jour (n=73), soit 600mg/jour (n=74). Il y eut 54% de réponses objectives (diminution de 50% du volume des lésions) et 28% de stabilisation tumorale, sans différence entre les doses, 14% montraient une résistance au traitement.

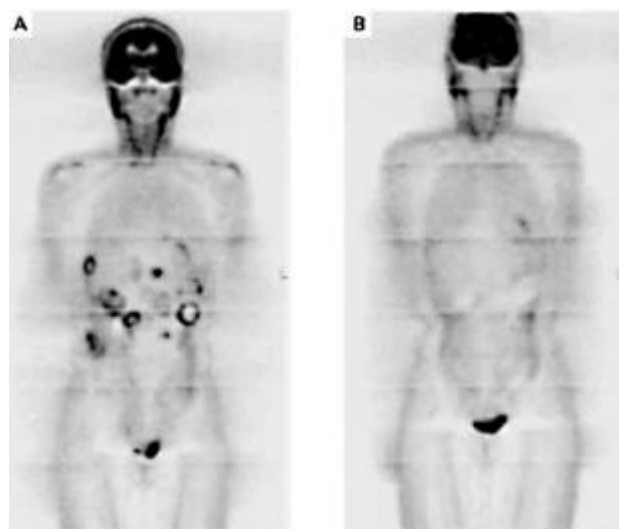


figure 3 : PET-scan de la 1ere patiente traitée

A. avant traitement, multiples métastases (foie et partie haute de l'abdomen)
B. après 4 semaines de traitement, aspect normal

Une deuxième étude européenne coordonnée par l'EORTC (9) rapportait 36 patients porteurs d'une GIST avancée, et traités par une dose de 800 mg par jour. Cette étude incluait également des sarcomes non GIST sur lesquels il n'y eut aucune réponse. Sur les GIST, il y eut 53% de réponses partielles, 17 % de stabilisations, et 11% de résistances.

Pour ces deux études, 90% des patients avaient une amélioration clinique ; notons cependant qu'aucun n'avait de réponse complète au traitement. Le produit a reçu l'autorisation de mise sur le marché aux Etats-Unis en février 2002.

c) Enfin, à l'ASCO 2003, parmi de nombreuses études, celle de l'EORTC qui comprenait cette fois-ci 946 patients randomisés en 400 ou 800mg/jour de Glivec®, avec des résultats semblables selon la dose, et une réponse objective au traitement dans 54% vs 57% dont 5% de réponses complètes. Le délai médian pour observer une réduction volumétrique des masses tumorales était de 4 mois et 30 à 35% des patients avaient une maladie stabilisée.

Il est à noter que la réponse à l'Imatinib peut être très rapide même chez les patients porteurs de tumeurs volumineuses (8) avec une kystisation de la lésion par nécrose parfois massive, ayant pu entraîner des accidents hémorragiques cataclysmiques, surtout lorsque l'ensemble de la tumeur exprime le c-kit.

Le meilleur examen radiologique pour évaluer précocement l'efficacité du traitement semble être le PET-scan montrant une diminution de plus de 50% des hyper fixations des masses tumorales chez 80 à 90% des patients et permettant donc de repérer ceux qui présentent une résistance d'emblée au traitement (10 à 15%).

Les limites du traitement

les effets secondaires

Ils augmentent avec la dose administrée, celle de 800 mg/jour semblant être la dose maximale à ne pas dépasser. La dose actuellement recommandée est de 400mg/jour et s'accompagne d'effets secondaires modestes, non limitants, disparaissant au-delà de 8 mois de traitement et qui sont :

- des oedèmes péri orbitaires et des oedèmes des membres inférieurs ;
- des troubles digestifs avec diarrhées ;
- des crampes musculaires ;
- troubles hématologiques: neutropénie ou thrombopénie ;
- des interférences médicamenteuses augmentant ou diminuant l'efficacité du produit, avec deux contre indications majeures, le paracétamol et les anti coagulants coumariniques ;
- des troubles hémorragiques, comme on l'a vu, peuvent survenir chez 5% des patients, pouvant être cataclysmiques.

la résistance au traitement

Une résistance primaire est observée chez 10 à 15% des patients. Le type de mutation du gène c-kit est l'un des mécanismes sous-tendant cette résistance (3,11), en effet 72% de réponses objectives sont observées chez 68% des patients présentant une mutation d'un segment du gène, le segment 11, il s'agit donc d'une mutation de l'exon 11, qui est un segment du gène codant (par opposition aux introns qui sont des segments non codants) ; par contre, 31% de réponses sont observées chez les 18% de patients présentant une mutation de l'exon 9 et 12% chez les 14% de patients chez qui aucune mutation n'a été détectée ($p < 0.001$).

Il existe donc des zones de mutations préférentielles qui ne sont pas équivalentes en termes de réponse au traitement. La mutation de l'exon 11 étant associée à un meilleur pronostic.

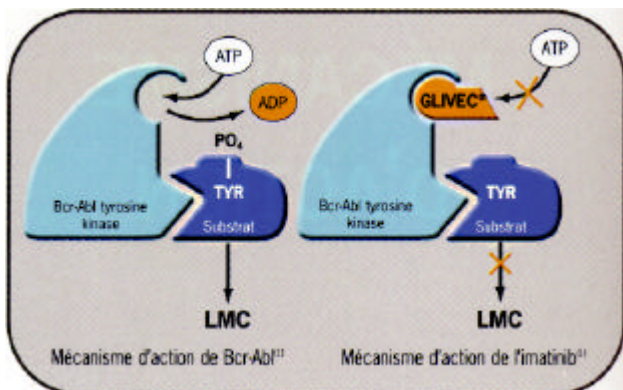


figure 4 : le Glivec® agit par inhibition compétitive avec le site de liaison de l'ATP empêchant la transduction du signal, puis stoppant la prolifération cellulaire.

Une résistance secondaire, c'est à dire une reprogression après réponse initiale, commence à être observée au bout d'un an de traitement, soit 18% dans l'étude américano-finlandaise. Les mécanismes moléculaires pouvant expliquer les résistances sont en voie d'être élucidés : des biopsies tumorales effectuées chez 16 patients ayant progressé sous Glivec® ont révélé quatre grands types de mécanisme : 1) l'acquisition en cours de traitement d'une nouvelle mutation du c-kit (souvent l'exon 17), 2) une amplification du gène c-kit avec hyper expression du récepteur , 3) une perte du récepteur avec acquisition d'un autre récepteur tyrosine kinase, 4) une réactivation du récepteur c-kit sans cause apparente (12).

Quelle attitude chirurgicale adopter ?

Plusieurs situations s'opposent, selon que la tumeur est résécable ou non résécable (fig 4).

Tumeurs semblant résécables sur l'imagerie préopératoire.

Il faut ici privilégier la chirurgie d'emblée. L'exérèse doit être large, avec des marges de résection saines, en évitant toute rupture capsulaire tumorale, source inévitable de dissémination.

Néanmoins un malade sur deux va récidiver. C'est donc poser le problème d'un traitement adjuvant par l'Imatinib. Ce traitement adjuvant est actuellement non validé, et ne peut être utilisé arbitrairement hors protocole, étant donné son prix (2500 euros par mois), et un risque d'être inutile une fois sur deux, encore que l'on pourrait sélectionner certains patients sur le potentiel de malignité de leur tumeur.

Deux essais américains sont en cours (13), sous l'égide de l'American College of Surgeons, en traitement adjuvant, l'un pour des tumeurs de plus de 10 cm de diamètre, enlevées en totalité, mais avec rupture capsulaire ou hémopéritoine ; l'autre comportant deux groupes de patients réséqués R0, l'un traité à 400 mg, l'autre par placebo (éthiquement discutable). Enfin une étude de l'EORTC identique est en cours, mais sans bras placebo.

Tumeurs non résécables à l'intervention

Retirer incomplètement cette tumeur expose à un ensemencement rapide et une sarcomatose étendue redoutable. Aucun geste chirurgical n'est donc à réaliser chez ces patients ; il faut donc faire des prélèvements pour affirmer le diagnostic de GIST exprimant le CD117, et mettre le patient sous Imatinib, ce qui correspond aux indications de l'AMM.

Tumeurs stromales non résécables d'emblée métastatiques

Le traitement chirurgical d'emblée est contre indiqué. Le diagnostic est à poser avec certitude avant de traiter le patient. La biopsie percutanée est à proscrire, compte tenu du risque d'ensemencement péritonéal, le meilleur moyen actuel serait de faire une biopsie profonde sous

écho endoscopie, dépassant la sous muqueuse, pour avoir du matériel utilisable, puis en cas de tumeur stromale confirmée mettre le patient sous Imatinib.

Tumeurs stromales avancées mais opérables, ou rechutes opérables

Deux études sont en cours (traitement néoadjuvant) :

L'une américaine, donnant 600mg pendant deux mois, puis les patients sont soumis à une chirurgie large, suivie de la mise sous Imatinib pendant 2 ans.

L'autre européenne (EORTC), concernant uniquement les rechutes locales opérables, avec 400 mg six mois suivis d'une chirurgie curative, puis les patients sont randomisés entre Imatinib ou abstention.

Sur une tumeur non résécable ayant réagi significativement à l'Imatinib, doit-on faire l'ablation des lésions résiduelles.

Dès que le traitement a atteint son efficacité maximale (en moyenne 6 mois) et reste en plateau, se pose le problème de la résécabilité des lésions résiduelles, auquel personne ne peut répondre actuellement ; des études sont en cours. L'attitude généralement adoptée actuellement est de réséquer ces lésions après l'obtention d'une réponse maximale et de poursuivre éventuellement après l'Imatinib.

Conclusion

L'Imatinib est en train de révolutionner le traitement des Tumeurs Stromales avancées ou métastatiques et d'en transformer le pronostic avec une survie qui est passée de moins de 30% à un an, à 90% sous Imatinib ; 70 à 80% des patients sont encore en vie 18 mois après leur inclusion dans les études qui sont en cours.

Seul 10 à 15% des patients présentent une résistance au traitement. Le traitement chirurgical ne s'adresse plus pour l'instant qu'aux tumeurs dont l'exérèse peut être complète, sans rupture capsulaire, ou certaines lésions résiduelles.

La nécessité d'un traitement adjuvant ou néo adjuvant est en cours d'évaluation.

L'Imatinib ouvre une nouvelle voie d'identification des tumeurs avec la mise en évidence d'une anomalie moléculaire. Le typage du génome des tumeurs devient réalisable, c'est à dire la cartographie des gènes propres à une tumeur. Cette technique, dite de pharmacogénomique, permettra au moins partiellement de déterminer pour un type de tumeur le traitement le plus approprié en fonction de ses caractéristiques génétiques.

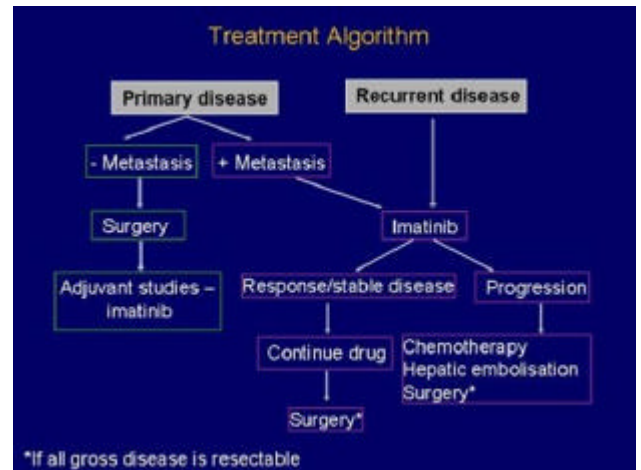


Figure 5: Arbre décisionnel (De Matteo R.P., ASCO 2003)

Références

1. Miettinen M., Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors-definition, clinical, histological, immunohistochemical, and molecular genetic features and differential diagnosis. *Vichows Arch* 2001;438:1-1
2. Hirota S, Isozaki K, Moriyama Y, et al. Gain of function mutations of c-kit in human gastrointestinal stromal tumors. *Science* 1998; 279: 577-80
3. des Guetz G, de Mestier Ph. Enfin un traitement efficace dans les sarcomes digestifs indifférenciés (tumeurs stromales). *J Chir* 2002 ; 139 : 268-73
4. Savage DG, Antman KH. Imatinib mesylate – a new oral targeted therapy. *N Engl J Med* 2002; 2346: 683-93
5. Boudet M J, de Mestier Ph. Les tumeurs stromales du tube digestif. *J Chir* 2001 ;138 :104-8
6. De Matteo RP, Lewis JL, Leung D et al. Two hundred gastrointestinal stromal Tumors Recurrence patterns and prognostic factors for survival. *Ann Surg* 2000 ;231 :51-8
7. Plaat BEC, Hollema H, Molenaar Wm et al. Soft tissue leiomyosarcomas and malignant gastrointestinal stromal tumors: differences in clinical outcome and expression of multidrug resistance proteins. *J Clin Oncol* 2000;18:3211-3220
8. Joensuu h, Roberts PJ, Maarit SR et al. Effect of the tyrosine kinase inhibitor STI 571 in a patient with a metastatic gastrointestinal stromal tumor. *N Engl J Med* 2001; 344: 1052-6
9. Van Oosterom AT, Judson I, Verweij J et al. Safety and efficacy of Imatinib (STI 571) in metastatic gastrointestinal stromal tumors : a phase I study. *Lancet* 2001;358:1421-3
10. Demetri G. Efficacy and safety of Imatinib mesylate in advanced gastrointestinal stromal tumors. *N Engl J Med* 2002;347:472-80
11. Heinrich MC, Corless CL, Blanke C et al. Kit mutational status predicts clinical response to STI 571 in patients with metastatic gastrointestinal stromal tumors (GIST). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002;21: Abstr 6
12. Fletcher CDM, Berman JJ, Cortess C et al. Diagnosis of gastrointestinal stromal tumors; a consensus approach. *Hum Pathol* 2002;33:459-65
13. Blanke CD. Therapeutic options for gastrointestinal stromal tumors .*ASCO* 2003; Educational Book:266-272