

RESISTANCE SECONDAIRE D'UNE TUMEUR STROMALE GASTRO-INTESTINALE (GIST) A L'IMATINIB: A PROPOS D'UN CAS

IMATINIB-SECONDARY RESISTANCE OF A GASTRO-INTESTINAL STROMAL TUMOR (GIST): A CASE REPORT

REFENO Valéry ^{(1)&}, HASINIATSY Nomeharisoa Rodrigue Emile ⁽²⁾, RAMAHANDRISOA Andriatsihoarana Voahary
Nasandratriniavo ⁽¹⁾, RAZAFIMAHEFA Soloniaina Hélio ⁽³⁾, RAMANAMPAMONJY Rado Manitrana ⁽⁴⁾,
RAFARAMINO Florine ⁽⁵⁾

⁽¹⁾Interne des hôpitaux en oncologie médicale. Faculté de Médecine d'Antananarivo. Antananarivo -101- MADAGASCAR.

⁽²⁾Chef de clinique en oncologie médicale. Faculté de Médecine d'Antananarivo. Antananarivo -101- MADAGASCAR.

⁽³⁾Professeur d'Enseignement Supérieur et de Recherche en Hépato-Gastro-Entérologie, Faculté de Médecine de Fianarantsoa.
Fianarantsoa -301- MADAGASCAR.

⁽⁴⁾Professeur Titulaire en Hépato-Gastro-Entérologie. Faculté de Médecine d'Antananarivo. Antananarivo -101- MADAGASCAR.

⁽⁵⁾Professeur Titulaire en oncologie-radiothérapie, Faculté de Médecine d'Antananarivo. Antananarivo -101- MADAGASCAR.

Reçu le 08 Février 2016

Accepté le 13 Juin 2016

RESUME

Les Tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST) sont des tumeurs mésoenchymateuses du tube digestif. Longtemps, la chirurgie était le seul traitement efficace. Le développement de la thérapie ciblée qu'est l'imatinib a révolutionné la prise en charge des GIST et son pronostic. Actuellement, l'imatinib est le traitement de première ligne des GIST non résecables, métastatiques et/ou récurrentes. Néanmoins, la résistance à l'imatinib se développe inévitablement. La résistance secondaire ou acquise est définie comme la progression de la maladie après une rémission initiale. A Madagascar, l'imatinib peut-être obtenue gratuitement via un programme international. Cependant l'émergence de résistances à l'imatinib a été reconnue comme un problème majeur en pratique clinique d'autant que les traitements de deuxième ligne ne sont pas disponibles. Nous rapportons le cas d'une résistance acquise à l'imatinib pour illustrer la difficulté de prise en charge.

Notre patient de 47 ans, qui a bénéficié d'une laparotomie en urgence pour syndrome occlusif, avait une volumineuse masse jéjunale identifiée comme un sarcome de haut grade. Le patient a reçu une chimiothérapie conventionnelle jusqu'à ce que l'immunohistochimie ait confirmé une GIST. Après une perte de vue de 11 mois, le patient présentait un abdomen augmenté de volume et les images scanographiques montraient des lésions métastatiques hépatiques, pulmonaires et intestinales. Le patient a bénéficié de l'imatinib et après une rémission de 14 mois, il est décédé d'une progression de sa maladie malgré une escalade de dose.

En conclusion, il y a une nécessité de plus de molécules et d'autres approches dans le traitement des GIST à Madagascar.

Mots clés : Chimiorésistance – imatinib - Madagascar - Tumeurs stromales gastro-intestinales.

ABSTRACT

Gastrointestinal stromal tumors (GIST) are mesenchymal tumors of the digestive tract. In the past, surgery has been the only effective treatment. The development of the targeted therapy imatinib has revolutionized the management of GIST and its prognosis. Currently, imatinib is the therapeutic of choice as first-line for unresectable tumors as well as for metastatic and recurrent GIST. Despite this therapeutic revolution, resistance to imatinib inevitably develops. Secondary or acquired resistance is defined as the progression of the disease after an initial remission. In Madagascar, Imatinib can be freely obtained through an international program. However, the emergence of resistance to imatinib has been recognized as a major problem in clinic since no second-line options are available. We here report a Malagasy case of a patient with acquired resistance to imatinib in order to illustrate the challenge of managing resistant disease.

Our patient, a 57 years-old male who underwent emergency laparotomy after an occlusive syndrome had a large jejunal mass identified as a high-grade sarcoma. The patient received conventional chemotherapy until the immunohistochemistry analysis confirmed a GIST. After a period of lost of follow-up (11 months), the patient presented with an increased abdominal volume and the scan images detected metastatic disease in the liver, lung and gut. He received imatinib and after a 14-month remission the patient died as a result of disease progression despite dose-escalation.

In conclusion, there is a clear need for more agents and other approaches to the treatment of GIST in Madagascar.

Keywords: Drug resistance - Gastrointestinal Stromal Tumors - imatinib – Madagascar.

INTRODUCTION

Les tumeurs stromales gastro-intestinales ou Gastro-intestinal stromal tumors (GIST) sont des tumeurs mésenchymateuses spécifiques du tube digestif généralement KIT (CD117)-positifs et présentant une mutation du KIT ou du Platelet-Derived Growth Factor Receptor Alpha (PDGFRA) (1). La chirurgie constitue le premier traitement des GIST localisées. Même combinée à la chimiothérapie conventionnelle, elle a une efficacité moindre sur les GIST avancées ou récidivantes. Pour ces derniers types de GIST, l'imatinib constitue le traitement standard actuel. Ce traitement a révolutionné la prise en charge et le pronostic de cette maladie (1,2).

A Madagascar, par l'intermédiaire d'un organisme de donation internationale, les patients atteints de GIST confirmées par l'immunohistochimie ou la biologie moléculaire peuvent bénéficier gratuitement de l'imatinib. Il est décrit dans la littérature que le revers de cette avancée thérapeutique est l'émergence de résistances (1,2). La progression

sous imatinib après une réponse ou une stabilisation initiale de plus de six mois est appelée résistance secondaire (2). Dans la littérature malgache, aucun cas de résistance à l'imatinib n'a été rapporté. En pratique, cette situation constitue un problème réel de prise en charge car nous ne disposons pas de traitement de deuxième ligne. En effet, le traitement de deuxième ligne des GIST est le sunitinib, un inhibiteur multicible de la tyrosine kinase (2). Ce dernier n'est pas disponible sur le marché et de plus, du fait de son coût élevé, serait inaccessible pour les patients. Ainsi, l'objectif de ce travail est de rapporter le premier cas-clinique de résistance secondaire à l'imatinib à Madagascar afin d'en illustrer la difficulté de prise en charge.

OBSERVATION

Il s'agit d'un homme de 57 ans, chauffeur, sans antécédents particuliers en dehors d'un éthyliisme occasionnel, admis aux urgences du Centre Hospitalier de Soavinandriana (CENHOSOA) en Octobre 2012 pour syndrome occlusif. La laparotomie a objectivé

une volumineuse tumeur jéjunale. Il a été réalisé une résection tumorale puis une anastomose termino-terminale. L'examen histologique de la pièce opératoire était en faveur d'un sarcome de haut grade, avec plus de 10 mitoses sur 10 champs au fort grossissement et présence de nodules sarcomateux épiploïques. Le diagnostic de sarcome des parties molles ayant été retenu, le patient a bénéficié de 6 cycles de doxorubicine - ifosfamide avant l'arrivée des résultats de l'immunohistochimie en Avril 2013 qui a révélé une GIST DOG1+ et C-KIT +. La réunion de concertation pluridisciplinaire a indiqué l'imatinib en adjuvant mais le patient était perdu de vue et n'a pas reçu le médicament. En septembre 2013, le patient est revu pour amaigrissement et douleurs abdominales. A l'examen, il présentait un ictère, une masse abdomino-pelvienne douloureuse et une masse indurée perçue à travers le rectum. Le scanner thoraco-abdomino-pelvien avec injection de produit de contraste a révélé de multiples lésions tumorales aux dépens de l'intestin grêle (figure 1), un nodule pulmonaire basal droit (figure 2) et des nodules hypodenses hépatiques en faveur de localisations secondaires. L'imatinib mésylate a été instauré à la dose de 400 milligrammes par jour (mg/j).

L'évolution a été marquée par la régression complète de la symptomatologie clinique. Le scanner thoraco-abdomino-pelvien de février 2014 a montré une régression des lésions hépatiques, intestinales et pulmonaire à 4 mois de l'instauration de l'imatinib. Le suivi a été marqué par une régression progressive des lésions et le maintien de la dose initiale de l'imatinib au décours des consultations de suivi trimestriels

auxquelles le patient se rendait régulièrement. Le patient a bien toléré la prise journalière du médicament avec une bonne observance. En Octobre 2014, le patient présentait des ballonnements abdominaux qui l'ont incité à réduire les doses d'imatinib à 100 mg/j sans avis médical. Néanmoins, il aurait continué la prise quotidienne du médicament sans rupture du traitement.

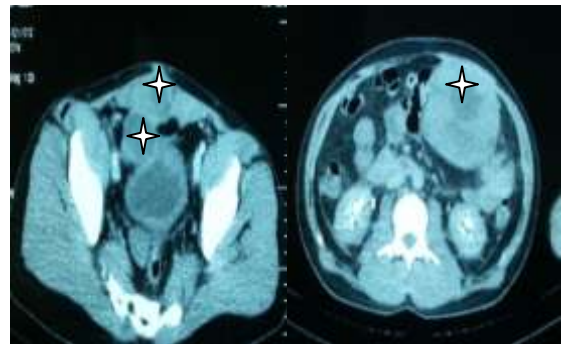


Figure 1 : Multiples lésions tumorales aux dépens de l'intestin (étoiles blanches)

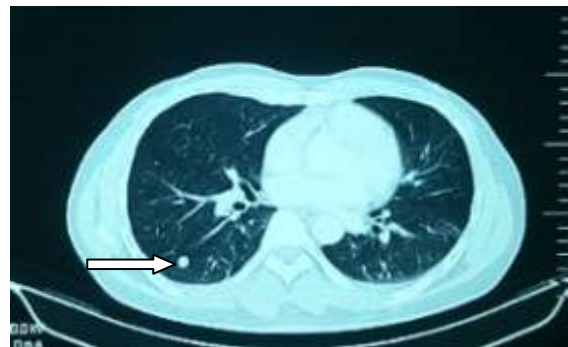


Figure 2 : Nodule pulmonaire basal droit (flèche blanche)

Le 05 Novembre 2014, le patient a consulté pour une augmentation du volume abdominal et une altération importante de l'état général. L'examen a retrouvé un abdomen très augmenté de volume, tendu, sans défense abdominale, indolore avec une masse s'étendant à tout l'abdomen, difficile à limiter, fixe et ferme. Le reste de l'examen a retrouvé des œdèmes

discrets des membres inférieurs et des râles crépitants aux bases pulmonaires. Un nouveau scanner injecté a révélé une masse de la grande courbure gastrique de 212 mm x 117 mm x 282 mm, à développement exoluminal, homogène et bien limitée associée à au moins quatre processus tissulaires intestinaux de 30 à 70 mm de grand axe, des micronodules disséminés dans le péritoine et un micronodule postéro-basal pulmonaire droit. Le patient a été mis sous imatinib 800 mg/j après concertation en staff d'oncologie. En Décembre 2014, le patient est revu avec un syndrome occlusif rendant impossible la prise médicamenteuse. La réunion de concertation pluridisciplinaire de l'Association médico-chirurgicale de Gastro-Entérologie de Madagascar (AGEM) a décidé une tentative de réduction tumorale. Le patient a été opéré et décédait en réanimation en post-opératoire immédiate.

DISCUSSION

Nous rapportons le premier cas de GIST résistant à l'imatinib à Madagascar et qui a le mérite d'avoir bénéficié d'une prise en charge multidisciplinaire.

Les tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST) sont des tumeurs rares du tube digestif. L'incidence varie selon la région d'étude, elle se situe par exemple aux alentours de 14,5 cas pour un million d'habitants par an en Suède et de 11 cas pour un million d'habitants par an en Islande (1). L'incidence réelle des GIST à Madagascar n'a pas encore été évaluée. Néanmoins, Andriamampionona et al ont rapporté 17 cas de GIST confirmées sur la période de

2006 à 2011 à l'Unité Paraclinique de Formation et de Recherche (UPFR) d'Anatomie et Cytologie-pathologique du Centre Hospitalier Universitaire d'Antananarivo – Joseph Ravoahangy Andrianavalona (CHUA-JRA) (3). La chirurgie apporte le diagnostic anatomopathologique et constitue le traitement standard pour les GIST localisées à « faible risque » de récurrence. A l'ère de la chimiothérapie conventionnelle, la survie médiane des GIST non résectables, disséminées et récidivantes était inférieure à 2 ans du fait de son efficacité limitée (2). Le premier cas de GIST métastatique décrit à Madagascar par Rakoto-Ratsimba est décédé 5 mois après le traitement chirurgical sans avoir pu bénéficier de traitement complémentaire (4).

L'imatinib est une petite molécule ayant la capacité d'inhiber des familles d'enzymes de signalisation cellulaires qui sont les tyrosines kinases, incluant KIT, PDGFRA et BCR-ABL (5). Depuis l'avènement de l'imatinib, la survie médiane des patients aux stades avancés est de 4,5 ans (2). Les données de la littérature malgache quant à l'efficacité de l'imatinib concordent avec celles de la littérature occidentale. En effet, Rabesalama et al ont rapporté une série de 17 cas parmi lesquels 5 récidives, dont 2 métastatiques, ont été traités par imatinib. Dans leur étude, un décès est survenu à 5 ans après la prise en charge initiale (6). La constatation de résistances primaires et/ou secondaires à l'imatinib a imposé le développement de nouvelles stratégies et de nouvelles molécules (2).

La résistance secondaire ou acquise est définie par la progression d'une GIST qui a

initialement fait une rémission ou une stabilisation de plus de six mois. Elle représente 85 à 90% des résistances à l'imatinib. Cet évènement survient généralement entre 18 et 24 mois de traitement par imatinib (7). Par rapport aux données de la littérature, notre patient a fait une progression précoce, après 14 mois d'imatinib. Plusieurs mécanismes peuvent expliquer la résistance secondaire à l'imatinib pour les patients porteurs de GIST. Le facteur le plus incriminé dans l'apparition de la résistance secondaire est l'apparition de nouvelles mutations au sein de KIT (2,7). Les mutations des exons 13, 14 et 17 sont les plus rapportées. Ces nouvelles mutations viennent souvent s'ajouter à des mutations initiales de KIT (présentes avant l'instauration du traitement par imatinib) telles que celle de l'exon 11 ou celle de l'exon 9. La mutation de l'exon 11 est un facteur prédictif de réponse à l'imatinib mais également associée à une apparition de mutation secondaire plus élevée (73 à 86%) expliquant la fréquence de la résistance (7). La réalisation de la biologie moléculaire à Madagascar est pertinente. En effet, Andriamampionona a rapporté des mutations de l'exon 11 de KIT chez deux cas sur deux qui ont pu bénéficier de cet examen (3). Du fait du plateau technique à Madagascar et de l'inaccessibilité financière des examens qui doivent être faits à l'étranger, on n'a pas pu rechercher les mutations de KIT chez notre patient, ni y adapter la posologie de l'imatinib. D'ailleurs, pour avoir le diagnostic immunohistochimique, il nous a fallu attendre six mois. En effet, la confirmation immunohistochimique nécessitant l'envoi des pièces opératoires à l'étranger, notre patient n'a pu débuter le traitement qu'au stade

avancé de sa maladie. L'accessibilité locale de l'immunohistochimie et de la biologie moléculaire permettrait d'accélérer le diagnostic et d'instituer le traitement au stade localisé des GIST à risque significatif de rechute.

A notre connaissance, il n'y pas de données probantes dans la littérature sur un éventuel lien entre l'initiation d'une chimiothérapie conventionnelle antérieure et la survenue d'une résistance secondaire à l'imatinib. De même, le retard de l'instauration de l'imatinib semble ne pas influencer la survenue de résistance secondaire. Dans l'observation de Hamada et al, malgré que l'imatinib ait été instauré 3 ans après le diagnostic et au décours de la 3^{ème} récurrence locale de sa GIST traitée par chirurgie, le patient a eu une rémission complète durant plus de 40 mois sous traitement (8).

D'autres facteurs de résistances secondaires sont également discutés. Ces facteurs sont moins fréquents. On peut citer le développement de voie d'activation en aval de KIT (MAP Kinase ou Mitogen-Activated Protein Kinases), la dédifférenciation et l'expression d'autres voies que KIT (7).

La réduction de la dose d'imatinib est un facteur discuté dans la survenue de résistance secondaire à l'imatinib. Les recommandations sont de maintenir la dose optimale autant que possible, mais la survenue d'effets indésirables au traitement peut conduire à diminuer la posologie (2,7). Des observations montrent que même à des doses diminuées, l'imatinib donné en continue permet de maintenir la rémission. Citons le cas de l'observation

de Matsumoto et al, qui rapporte une rémission de plus de 6 ans sous imatinib 200mg à 300 mg/j, dose reçue à cause d'effets indésirables importants à des doses plus élevées (9). Par contre, l'interruption de l'imatinib est un facteur souvent rapporté dans l'apparition de résistance secondaire. Nakatsuka et al ont rapporté un cas de GIST métastatique en rémission complète pendant 89 mois, et qui 18 mois après arrêt du traitement a fait une progression de sa maladie qui était résistante à l'imatinib (10). Notre patient a réduit lui-même les doses de médicament par inefficacité ou autres problèmes intercurrents qui auraient pu être évités. Aussi, il est nécessaire d'avoir une surveillance rapprochée chez les patients sous chimiothérapie et thérapies ciblées par voie orale. La compliance du patient au traitement est indispensable au maintien de la rémission obtenue par l'imatinib (2). Ainsi des efforts doivent toujours être faits par le clinicien concernant la gestion des effets indésirables et l'explication de la maladie et des conséquences d'une interruption du traitement afin d'assurer l'observance du patient.

Il est recommandé de faire un scanner abdomino-pelvien tous les 3 à 6 mois pour surveiller la survenue de récurrence locale ou métastatique après résection chirurgicale de la GIST. En cas de tumeurs de risque faible, un suivi moins fréquent est approprié. Il n'y a pas de recommandations quant au rythme de surveillance des tumeurs métastatiques au début du traitement bien qu'il soit établi que la tomodensitométrie soit un excellent moyen d'évaluation de la réponse au traitement (2). Notre patient a eu une surveillance clinique tous les 3 mois et

une surveillance scanographique tous les 6 mois. Néanmoins, il a été revu à un stade très avancé de sa maladie car la symptomatologie s'est développée pendant des semaines avant qu'il ne soit venu à l'hôpital. Ainsi, en plus d'insister sur la compliance du patient au traitement et au rythme de la surveillance, il est indispensable de le conscientiser sur la nécessité de venir immédiatement en consultation en cas de nouveaux symptômes.

Malgré que l'imatinib ait des interactions avec d'autres médicaments, du fait qu'il soit fortement métabolisé par le système enzymatique du cytochrome P450, il n'y a pas de données probantes concernant la survenue de résistance secondaire liée à la prise concomitante d'un médicament altérant son métabolisme (2).

En cas de résistance confirmée à l'imatinib à la dose de 400 mg/j, deux attitudes sont recommandées : soit une escalade de dose à 800 mg/j soit la substitution par un autre inhibiteur de tyrosine kinase qui est le sunitinib. Le sunitinib, prescrit en deuxième ligne, permet d'obtenir un délai moyen à la progression de l'ordre de 26 semaines et ce pour un taux de réponse à 7% (2). Le sunitinib étant indisponible à Madagascar, une escalade de dose de l'imatinib a été tentée pour notre patient. Cette stratégie n'a pas permis d'arrêter la progression. L'imatinib étant le seul traitement médical des GIST disponible à Madagascar, le clinicien doit assurer son efficacité aussi longtemps que possible en agissant sur les facteurs modifiables de résistance secondaires.

Au terme de notre observation, nous pouvons conclure que la prise en charge de la résistance secondaire d'une tumeur stromale gastro-intestinale est difficile à Madagascar du fait du plateau technique et des moyens financiers limités des patients. L'imatinib étant la seule molécule disponible à Madagascar, l'échec du traitement et les facteurs de résistances secondaires modifiables doivent être recherchés précocement.

CONTRIBUTION DES AUTEURS

RV, HNRE et RAVN ont apporté leurs contributions substantielles à la conception, à la méthodologie d'acquisition, d'analyse et d'interprétation des données sur le cas ET ont procédé à la rédaction préliminaire de l'article

HNRE, RHS, RRM et RF ont apporté leurs contributions substantielles à la méthodologie, l'analyse et l'interprétation des données sur le cas ET ont procédé à une révision critique de l'article

Tous les auteurs ont donné leur approbation finale à la publication de l'article et certifient l'exactitude des données rapportées dans l'observation.

REMERCIEMENTS

Notre équipe remercie toutes les personnes ayant contribué de près ou de loin à la réalisation de ce travail.

CONFLITS D'INTERETS

Nous n'avons aucun conflit d'intérêt et le patient a accepté toute utilisation de son dossier à des fins de soins, de formation et de recherche.

REFERENCES

1. Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal Stromal Tumors: Review on Morphology, Molecular Pathology, Prognosis and Differential Diagnosis. *Arch Pathol Lab Med.* 2006;130:1466–78.
2. Demetri GD, Von Mehren M, Antonescu CR, DeMatteo RP, Ganjoo KN, Maki RG et al. NCCN Task Force Report: Update on the Management of Patients with Gastrointestinal Stromal Tumors. *J Natl Compr Canc Netw.* 2010;8(2):S1–44.
3. Andriamampionona TF, Andriatoavina Andrianirina LC, Razafimahefa SH, Rasoaherinomenjanahary F, Randrianjafisamindrakotroka NS. R10. Les tumeurs stromales gastro-intestinales: étude de 17 cas répertoriés à l'UPFR Anatomie et Cytologie Pathologie du CHUA-JRA [Résumé]. *Rev méd Madag.* 2012;2(2):158–67.
4. Rakoto-Ratsimba HN, Rabesalama SS, Rakotoarisoa AJ, Rakotozafy G, Randrianjafisamindrakotroka N. Hémorragie digestive du sujet jeune: possibilité d'une tumeur stromale. *Rev Trop Chir.* 2007;1:31–2.
5. Heinrich MC, Griffith DJ, Druker BJ, Wait CL, Ott KA, Zigler AJ. Inhibition of c-kit receptor tyrosine kinase activity by STI 571, a selective tyrosine kinase inhibitor. *Blood.* 2000;96:925–32.

6. Rabesalama SS, Randrianirina A, Rakotonaivo MJ, Rakotoarijaona A, Rakoto-Ratsimba HN. Notre expérience sur les tumeurs stromales gastro-intestinales : A propos de 17 cas. *Méd Afr Noire*. 2012;59(11):529–36.
7. Kee D, Zalcborg J. Current and emerging strategies for the management of imatinib-refractory advanced gastrointestinal stromal tumors. *Ther Adv Med Oncol*. 2012;4(5):255–70.
8. Hamada M, Ozaki K, Horimi T, Tsuji A, Nasu Y, Iwata J et al. Recurrent rectal GIST resected successfully after preoperative chemotherapy with imatinib mesylate. *Int J Clin Oncol*. 2008;13(4):355–60.
9. Matsumoto S, Takahashi M, Ishizu H, Takahashi H, Masuko H, Tanaka K et al. A case of an elderly patient with recurrent gastrointestinal stromal tumor which was effectively treated with low-dose imatinib mesylate [abstract]. *Gan Kagaku Ryoho*. 2014;41(12):2405–7.
10. Nakatsuka R, Takahashi T, Miyazaki Y, Kurokawa Y, Yamasaki M, Miyata H et al. A case of recurrent gastrointestinal stromal tumor progressing after interruption of long-term imatinib therapy [abstract]. *Gan To Kagaku Ryoho*. 2014;41(12):2478–80.