

Prise en charge des tumeurs stromales gastro-intestinales avancées

Clinical management of advanced gastrointestinal stromal tumors

Antoine Italiano

Institut Bergonié, Département de Médecine, 229 cours de l'Argonne, 33076 Bordeaux Cedex, France

e-mail : <a.italiano@bordeaux.unicancer.fr>

Résumé

Les tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST) sont caractérisées dans près de 90 % des cas par une mutation activatrice des gènes *C-KIT* ou *PDGFR α* leur conférant une sensibilité à l'imatinib, inhibiteur de tyrosine kinase, dont l'introduction au début des années 2000 a littéralement bouleversé la prise en charge des patients concernés par cette tumeur rare. Cette molécule entraîne ainsi un bénéfice clinique durable chez 80 % des patients, ce bénéfice étant variable en fonction du profil mutationnel de la tumeur. Néanmoins, une grande majorité d'entre eux vont présenter une progression de leur maladie malgré la poursuite du traitement du fait d'une résistance, le plus souvent en rapport avec la survenue de mutations secondaires du récepteur C-KIT en particulier en cas de mutation primaire de l'exon 11. Le sunitinib et le régorafénib, par leur action inhibitrice sur les récepteurs de la famille VEGF et PDGFR β , présentent une puissante activité anti-angiogénique outre leur activité anti-tumorale directe via l'inhibition des récepteurs C-KIT et PDGFR α . Ces inhibiteurs de tyrosine kinase ont démontré une activité clinique significative chez des patients porteurs d'une GIST résistante à l'imatinib et à l'imatinib et sunitinib respectivement. Cette activité dépend aussi du profil moléculaire des tumeurs. Une meilleure connaissance des mécanismes moléculaires impliqués dans la progression tumorale et le développement de nouvelles molécules ciblées permettront dans un proche avenir de définir de nouvelles stratégies thérapeutiques adaptées notamment aux caractéristiques génomiques tumorales.

■ **Mots clés** : tumeur stromale gastro-intestinale, GIST, KIT, PDGFR α , mutation, inhibiteurs de tyrosine kinase

Abstract

Approximately 90% of gastrointestinal tumors (GISTs) harbor an activating mutation in KIT or PDGFR α oncogene known to confer imatinib sensitivity. Imatinib is a tyrosine kinase inhibitor of KIT and PDGFRs that yields a 6-months progression-free survival (PFS) rate of 80% in patients with advanced GISTs. Several studies have shown that response to imatinib in GIST patients mainly depends on the mutational status of KIT or PDGFR α . Moreover, most if not all patients treated with imatinib for advanced GIST will secondarily develop progressive disease under treatment. In the majority of cases, such progressions are the result of acquired resistance due to occurrence of secondary C-KIT mutations; especially for GIST with primary exon 11 mutations. Sunitinib and regorafenib are inhibitors of multiple tyrosine kinases including C-KIT, PDGFR α as well as PDGFR β and VEGFRs and approved for the management of imatinib- and imatinib/sunitinib-refractory GIST patients respectively. Clearly, a better knowledge of the molecular mechanisms underlying the resistance to imatinib as well

HEPATO-GASTRO
et Oncologie digestive

Tirés à part : A. Italiano

Pour citer cet article : Italiano A. Prise en charge des tumeurs stromales gastro-intestinales avancées. *Hépatogastro* 2018 ; 25 : 877-886. doi : 10.1684/hpg.2018.1663

as the development of a new class of broad-spectrum tyrosine kinase inhibitors may allow in the near future new individualized therapeutic strategies for GISTs patients.

■ **Key words:** gastro-intestinal stromal tumor, GIST, KIT, PDGFR α , mutation, tyrosine kinase inhibitors

Introduction

La découverte des anomalies moléculaires impliquées dans la pathogénie des tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST) et la preuve qu'un traitement spécifique ciblant ces anomalies pouvait être efficace ont constitué une des premières preuves du concept de thérapie ciblée. En effet, l'immense majorité des GIST est caractérisée par des mutations activatrices du récepteur C-KIT ou du récepteur PDGFR α , qui surviennent très tôt dans la tumorigenèse. L'inhibition de ces récepteurs par des petites molécules inhibitrices de tyrosine kinase comme l'imatinib ou le sunitinib a permis d'obtenir des résultats thérapeutiques spectaculaires dans une pathologie où les cytotoxiques conventionnels avaient une efficacité quasi-nulle. Ces anomalies moléculaires sont par ailleurs corrélées au profil anatomo-clinique des GIST ainsi qu'à leur pronostic spontané et sous traitement. Par ailleurs, l'évolution du profil moléculaire des tumeurs explique en grande partie l'émergence de résistances aux inhibiteurs de tyrosine kinase. L'objectif de cet article est ainsi celui d'une

mise au point sur les dernières connaissances concernant les anomalies moléculaires des GIST et leur impact sur la prise en charge actuelle et future des patients atteints par cette pathologie.

Caractérisation moléculaire des GIST

C'est en 1998 que les travaux d'Hirota *et al.* ont mis en évidence que les GIST sont fréquemment porteuses de mutations du gène *C-KIT* [1]. Ce gène, localisé sur le chromosome 4 (région 4q12) et comportant 21 exons, code pour un récepteur à activité tyrosine kinase impliqué dans l'activation de plusieurs voies de signalisation jouant un rôle crucial dans la prolifération ou la survie cellulaire telles que les voies Ras/Raf/MAP kinases, Janus/Stat, PI3K/Akt/mTOR et SRC. Alors que près de 95 % des GIST expriment le récepteur C-KIT, avec pour conséquence une positivité de l'immuno-marquage anti-CD117, une mutation du gène (*figure 1*) n'est identifiée que dans 80 % des cas environ [1-5]. Ces mutations concernent essentiellement

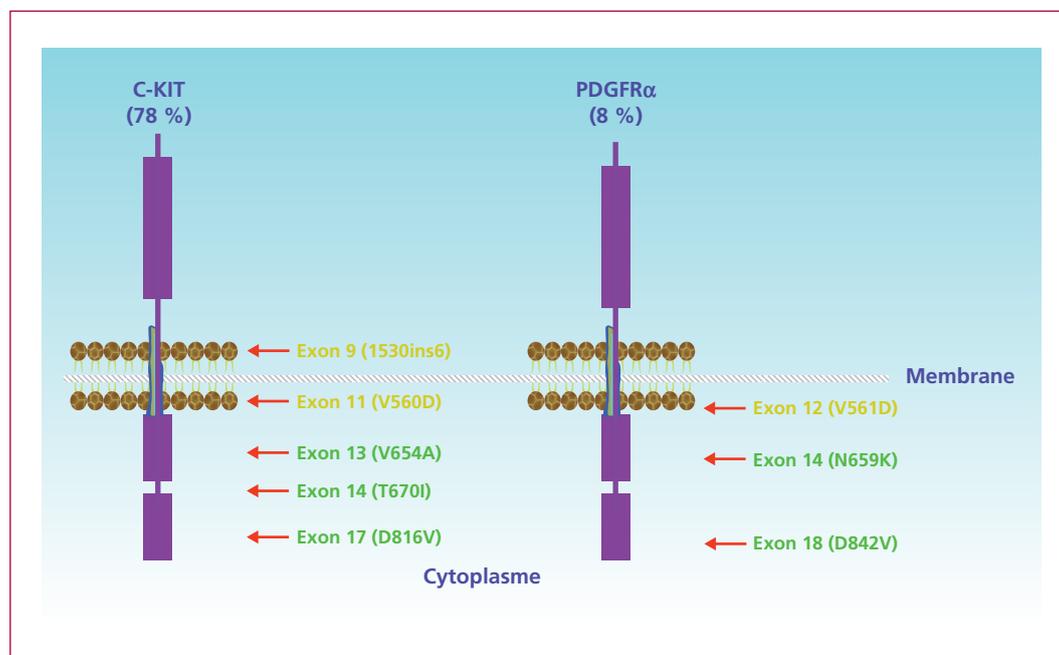


Figure 1. Représentation schématique des récepteurs C-KIT et PDGFR α ; localisation exonique des principales mutations décrites dans les tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST). Pour chaque exon, un exemple de mutation est indiqué entre parenthèses. En jaune : mutations associées à une sensibilité à l'imatinib. En vert : mutation associée à une résistance primaire ou secondaire à l'imatinib.

(65 % des cas) le domaine juxta-membranaire du récepteur (exon 11) et correspondent à des délétions ou à des insertions sans modification du cadre de lecture ou encore à des mutations non-sens. La région juxta-membranaire de *C-KIT* a notamment pour fonction d'inhiber la dimérisation du récepteur en l'absence de son ligand le *stem-cell factor*. Des mutations dans cette région entraînent ainsi une perte de cette fonction et une dimérisation du récepteur indépendamment de la présence du ligand [1-5]. Les tumeurs caractérisées par une mutation de l'exon 11 de *C-KIT* semblent avoir une agressivité spontanée importante. Par ailleurs, le type de mutation de l'exon 11 n'est pas neutre sur le plan pronostique [6-8]. Ainsi, les délétions seraient associées à un pronostic plus péjoratif que les cas avec une insertion ou une mutation ponctuelle. Par ailleurs, le caractère homozygote de la mutation de l'exon 11 serait également un facteur de mauvais pronostic [9]. Plus rarement, des mutations sont observées au niveau de l'exon 9, de l'exon 13 ou de l'exon 17 [10, 11]. Les mutations de l'exon 9 (10 % des cas) sont plus fréquemment associées aux GIST de l'intestin grêle et à un pronostic péjoratif [12]. Il s'agit le plus souvent d'une duplication-insertion qui concerne un motif du domaine extracellulaire dont la fonction serait d'empêcher la dimérisation du récepteur. Les mutations de l'exon 13 (domaine kinase I) et de l'exon 17 (boucle activatrice) sont rares voire exceptionnelles (< 5 % et < 1 % des cas respectivement).

Parmi les cas de GIST ne présentant pas de mutation de *C-KIT*, une mutation du gène *PDGFR α* , localisée également en 4q12 et codant pour un récepteur à activité tyrosine kinase de la même famille que *C-KIT*, a été observée dans environ un tiers des cas soit 8 % des GIST [13]. Il est possible que la fréquence des GIST avec mutation de *PDGFR α* soit sous-estimée dans la mesure où elle est basée sur l'analyse de séries de patients en situation de rechute métastatique. Ainsi, l'analyse moléculaire des cas inclus dans les protocoles actuels de traitement adjuvant par imatinib (EORTC 62024) permettra probablement une estimation plus précise de la fréquence des mutations de *PDGFR α* . Ces mutations concernent essentiellement l'exon 18 (boucle activatrice du récepteur) et plus rarement l'exon 12 (domaine juxta-membranaire) ou 14 (domaine kinase I). Les mutations de *C-KIT* et de *PDGFR α* sont exclusives l'une de l'autre. Par ailleurs, les GIST avec mutation de *PDGFR α* sont préférentiellement de localisation gastrique, de morphologie épithélioïde et n'expriment que faiblement *C-KIT* [14]. Ces tumeurs ont un potentiel de dissémination moins important, expliquant une fréquence peut-être encore sous-estimée. En effet, les analyses moléculaires disponibles ont concerné essentiellement des séries de maladies métastatiques. La mutation de *PDGFR α* entraîne, comme cela est observé pour *C-KIT*, une activation constitutive du récepteur et des voies de signalisation impliquées dans la prolifération et la survie cellulaire.

Toutefois, des données issues de l'étude du transcriptome semble indiquer que les profils d'expression des GIST porteuses respectivement d'une mutation de *C-KIT* ou de *PDGFR α* ne sont pas complètement superposables, ce qui pourrait expliquer des profils anatomo-cliniques différents [15].

“ Une mutation de *C-KIT* et de *PDGFR α* est présente dans 80 % et 8 % des GIST respectivement ”

Environ 5-10 % des GIST ne présentent ni mutations de *C-KIT* ni mutation de *PDGFR α* . Elles comprennent notamment les GIST, souvent multiples, associées à une neurofibromatose de type 1 [16], les GIST associées à la triade de Carney caractérisées par un déficit de la succinate déshydrogénase (SDH), ou complexe II de la chaîne respiratoire, également appelée *succinate-coenzyme Q réductase* (SQR), ainsi que les GIST caractérisées par des altérations moléculaires rares comme des mutations du gène *BRAF* ou des remaniements d'un des gènes de la famille *NTRK* [17].

Imatinib et GIST : la preuve du concept

Place de l'imatinib en situation métastatique

Le pronostic des patients atteints d'une GIST métastatique était particulièrement médiocre avant l'introduction de l'imatinib dans l'arsenal thérapeutique de l'oncologue médical. Compte tenu de l'absence d'alternative potentiellement efficace, la chirurgie d'exérèse des métastases représentait la meilleure stratégie thérapeutique quand elle était possible. Toutefois, la survie médiane n'était alors que de 19 mois et la survie globale à 5 ans de l'ordre de 25 % seulement [18].

La première démonstration de l'efficacité de l'imatinib dans les GIST métastatiques a été rapportée sous la forme d'un cas clinique par Joensuu *et al.* en avril 2001 [19]. L'imatinib a fait ensuite l'objet d'un développement clinique très rapide. Son efficacité dans les GIST a ainsi été démontrée par les investigateurs européens et américains dans le cadre d'une phase I, d'une phase II randomisée et de deux études de phase III dont les résultats sont résumés dans le *tableau 1* [20-24]. L'imatinib à la posologie de 400 mg/jour permet d'obtenir globalement 5 % de réponses complètes, 45-50 % de réponses partielles et 25-30 % de stabilités selon les critères RECIST. Les réponses sont le plus souvent observées dans les six mois suivant l'instauration du traitement mais peuvent survenir plus tardivement encore. Toutefois, les critères RECIST ne permettent pas de prédire le bénéfice clinique lié à l'imatinib dans la mesure

Tableau 1. Essais cliniques évaluant l'imatinib chez les patients atteints d'une tumeur stromale gastro-intestinale non résecable ou métastatique.

Études	Phase	Réponse tumorale	Survie
van Oosterom <i>et al.</i> [20] imatinib 400 mg-800 mg/j n = 36	Phase I	RO : 52 % Stabilité : 36 %	Survie à 1 an : ND
von Mehren <i>et al.</i> [22] imatinib 400 mg/j : n = 73 imatinib 600 mg/j : n = 74	Phase II randomisée	RO : 54 % Stabilité : 28 %	Survie à 1 an : ND
Blanke <i>et al.</i> [23] imatinib 400 mg/j : n = 345 imatinib 800 mg/j : n = 349	Phase III	RO : 49 % vs. 48 % (NS) Stabilité : 26 % vs. 26 %	SSP à 2 ans : 50 % vs. 53 % (NS) SG à 2 ans : 78 % vs. 73 % (NS)
Verweij <i>et al.</i> [24] imatinib 400 mg/j : n = 473 imatinib 800 mg/j : n = 473	Phase III	RO : 50 % vs. 54 % (NS) Stabilité : 32 % vs. 32 %	SSP à 2 ans : 44 % vs. 52 % (p = 0,026) SG à 2 ans : 69 % vs. 74 % (NS)

N : nombre de patients inclus ; RO : réponse objective ; RC : réponse complète ; SSP : survie sans progression ; SM : médiane de survie ; ND : non disponible.

où certaines réponses authentiques au traitement peuvent ne pas se traduire en termes de régression lésionnelle mais uniquement par une modification de la densité tumorale (évolution kystique). Ainsi, les patients non répondeurs présentant une maladie stable ont une survie sans progression similaire à celle des patients répondeurs. Sur la base de ce constat, de nouveaux critères de réponse à l'imatinib prenant en compte la taille, mais aussi la densité en imagerie tomodensitométrie des lésions évaluées, ont été proposés afin de prédire de manière optimale le bénéfice clinique lié à l'imatinib [25]. Ce dernier est durable puisque la médiane de survie sans progression des patients traités est de 18 à 24 mois et la médiane de survie globale de 48 à 60 mois [26, 27]. 6 % et 13 % des patients respectivement ont une maladie non progressive et sont vivants plus de 10 ans après l'initiation du traitement [28]. L'augmentation de la posologie d'imatinib à 800 mg/j n'ayant pas démontré de bénéfice en termes de survie globale, les recommandations internationales ont ainsi établi l'imatinib à la posologie de 400 mg/jour comme le standard thérapeutique en première ligne des GIST localement avancées ou métastatiques [29].

“ L'imatinib à la posologie de 400 mg/jour est le standard thérapeutique en première ligne des GIST localement avancées ou métastatiques ”

Bénéfice clinique de l'imatinib et profil mutationnel

Plusieurs travaux ont toutefois montré que le taux de réponse observé chez les patients traités par imatinib était corrélé au statut mutationnel de la tumeur [30-32].

Henrich *et al.* ont ainsi rapporté que les patients porteurs de GIST avec mutation de l'exon 11 de *C-KIT* de l'étude pivotale américaine présentaient un taux de réponse à l'imatinib plus élevé que les patients avec mutation de l'exon 9 ou sans mutation de *C-KIT* ou de *PDGFR α* (83,5 % vs. 47,8 % vs. 0 %). Cette différence se traduisait également en termes de survie sans progression et de survie globale [30]. Une méta-analyse des deux études de phase III (EORTC et NCI) [24, 25] comparant les posologies de 400 mg et de 800 mg d'imatinib dans les GIST avancées a inclus 1 640 patients [27]. Après un suivi médian de 55 mois pour l'étude américaine [24] et de 42 mois pour l'étude européenne [25], la survie sans récurrence était significativement supérieure pour les patients qui avaient reçu d'emblée de l'imatinib à la dose de 800 mg (p = 0,04) alors que la survie globale était identique en raison, peut-être, du cross-over et de l'apport ultérieur des nouvelles thérapeutiques ciblées. De manière intéressante, la médiane de survie globale des patients ayant une mutation de *C-KIT* au niveau de l'exon 11 était de 60 mois alors qu'elle n'était que de 43 mois pour les patients porteurs d'une GIST sans mutation de *C-KIT* ou de *PDGFR α* et de 31 mois pour les cas avec mutation de l'exon 9 (34 mois pour les autres mutations).

Ces résultats posent la question de la meilleure posologie d'imatinib à utiliser en fonction du statut mutationnel. En effet, la méta-analyse montrait également que la survie sans progression des patients ayant une GIST mutée sur l'exon 9 de *C-KIT* et traités d'emblée par 800 mg était significativement supérieure à celle observée chez les patients ne recevant que 400 mg d'imatinib par jour (19 mois vs. 6 mois ; p = 0,017). Cette différence n'était pas statistiquement significative pour les autres profils mutationnels (35 mois vs. 28 mois ; p = 0,15). Ainsi, la

posologie de 800 mg/jour est considérée comme un standard en première ligne de traitement des patients atteints de GIST avancée avec mutation de l'exon 9 [29].

“ La présence d'une mutation de l'exon 9 de C-KIT est prédictive d'une moins bonne réponse à l'imatinib. Une posologie de 800 mg/j est recommandée dans ce cas ”

Résistance primaire et profil mutationnel

Environ 10 à 15 % des patients ne répondent pas à l'imatinib et voient leur maladie progresser rapidement (< 6 mois) après son introduction : on parle alors de « résistance primaire » à l'imatinib. Cette évolution a été associée à certains facteurs cliniques (anémie, hyperleucocytose, taille tumorale) mais est surtout liée au profil mutationnel de la tumeur. Ainsi, les patients concernés sont le plus souvent porteurs d'une GIST présentant une mutation de l'exon 9 de *C-KIT*, une mutation de l'exon 18 de *PDGFR α* (D842V ou D846V), et plus rarement des altérations moléculaires impliquant les gènes *BRAF*, *RAS*, *NF1*, *SDHB* ou *SDHC*. En revanche, l'existence de mutations supplémentaires au niveau des exons 13, 14 ou 17 ne semble pas être un mécanisme prépondérant de résistance primaire contrairement à ce qui est observé en cas de résistance secondaire, même si des cas de double mutation (par exemple exon 11 et 13) ont été détectés dans de rares cas avant traitement par imatinib [34].

“ Une résistance primaire à l'imatinib est souvent liée à la présence d'une mutation de l'exon 9 de C-KIT ou de l'exon 18 de PDGFR α , ou plus rarement à des altérations moléculaires rares impliquant les gènes BRAF, RAS, NF1, SDHB ou SDHC ”

Résistance secondaire et profil mutationnel

La résistance secondaire à l'imatinib se définit comme une progression survenant alors que le patient a présenté une réponse au traitement ayant duré plus de 6 mois depuis son instauration. La survenue de mutations secondaires du récepteur C-KIT est le mécanisme moléculaire le plus fréquent à l'origine de cette résistance secondaire [34] surtout quand la mutation initiale est localisée au niveau de l'exon 11 [33]. Ce type de mutations secondaires a également été décrit pour le récepteur *PDGFR α* [34]. La présence et la nature des mutations secondaires peuvent être variables d'une lésion à l'autre chez un même patient illustrant ainsi l'instabilité génétique des GIST et expliquant

au moins en partie les phénomènes de progression dissociée. D'un point de vue fonctionnel, les mutations survenant au niveau de la boucle activatrice du récepteur C-KIT (comme la mutation D816V) déstabilisent la forme inactive du récepteur et déplacent l'équilibre vers sa configuration active, non reconnue par l'imatinib. En revanche, les mutations survenant au niveau des exons codant pour la poche de fixation de l'ATP (exon 13 : mutation V654A ou exon 14 : mutation T670I) affectent directement l'interaction imatinib-récepteur. Ces deux dernières mutations n'ont pas les mêmes conséquences sur la structure tridimensionnelle de la poche ATP et l'affinité de l'imatinib pour le récepteur C-KIT. Ainsi, la mutation T670I se traduit dans les modèles cellulaires par une résistance complète à l'imatinib alors que la mutation V654A a pour conséquence une diminution relative de la sensibilité à cette drogue [35]. Il est à ce titre intéressant de noter que la mutation T670I a été associée par certains auteurs à un pronostic péjoratif en comparaison des autres types de mutations secondaires [36].

“ La survenue de mutations secondaires de C-KIT est le mécanisme moléculaire le plus fréquent à l'origine d'une résistance secondaire à l'imatinib ”

Dans près d'un tiers des cas, la résistance secondaire à l'imatinib n'est pas liée à la survenue de mutations secondaires du gène codant pour le récepteur C-KIT même si une réactivation fonctionnelle de celui-ci est le plus souvent identifiée. D'autres mécanismes ont ainsi été impliqués dans la survenue d'une résistance secondaire à l'imatinib. Ainsi, l'amplification du gène *C-KIT* jouerait probablement un rôle mineur [37] de même que les mécanismes d'efflux à l'origine d'un défaut d'accumulation intracellulaire de l'imatinib [38]. Des mécanismes de rétrocontrôle déclenchés par l'inhibition chronique de *C-KIT* ont été impliqués, avec soit une activation des voies de signalisation régulées par l'axe SRC/intégrine [39] ou soit par MET [40]. Dans ces circonstances, des molécules telles que le dasatinib ou le cabozantinib pourraient avoir un intérêt thérapeutique. Un autre mécanisme de rétrocontrôle positif est lié à l'activation de MAPK kinase en aval de *C-KIT* aboutissant à une stabilisation de la protéine ETV1 avec pour conséquence une surexpression de *C-KIT* [41]. En outre, des mécanismes d'interaction entre le récepteur C-KIT et d'autres récepteurs avec une activité tyrosine kinase comme le récepteur FGFR3 ont été impliqués dans la résistance secondaire à l'imatinib via une activation de la voie MAPK [42]. De manière plus rare, la résistance secondaire à l'imatinib résulte de mécanismes indépendants du récepteur C-KIT. Ainsi certaines tumeurs

résistantes sont caractérisées par un processus de dédifférenciation (sarcome indifférencié de haut grade) avec une expression aberrante de marqueurs épithéliaux et musculaires et sur le plan moléculaire une perte d'hétérozygotie au niveau du locus du gène *C-KIT*.

Il a été également rapporté dans un modèle de résistance secondaire à l'imatinib par une perte de l'expression de *C-KIT* et par l'induction d'une surexpression de la tyrosine kinase AXL qui prend ainsi le relais de *C-KIT* notamment dans le maintien de la prolifération cellulaire. Ce phénomène de « *switch* » de tyrosine kinase pourrait donc être un mécanisme de résistance secondaire après exposition à l'imatinib survenant chez certains patients [43].

Résistance à l'imatinib : stratégies thérapeutiques

Dix à quinze pour cent des patients présentent une résistance primaire à l'imatinib. Par ailleurs, la majorité des malades qui répondent à l'imatinib vont développer une résistance secondaire au traitement. De plus, environ 5 % des patients présentent une toxicité nécessitant, pour des raisons de tolérance, l'arrêt de l'imatinib. En cas de progression après une réponse à l'imatinib, l'augmentation de la posologie d'imatinib de 400 à 800 mg/jour peut entraîner un bénéfice clinique mais celui-ci sera le plus souvent de courte durée. Dans l'essai de phase III 62005 de l'EORTC (European Organisation for Research and Treatment of Cancer), 133 des 473 patients randomisés dans le bras 400 mg ont bénéficié d'une augmentation de la posologie à 800 mg lors de la progression et ont été analysés [44]. Une réponse objective a été observée dans 2 % des cas alors que 27 % des patients ont présenté une stabilité de deux mois ou plus. La survie sans progression médiane était de 81 jours et 51 % des patients ont fait l'objet d'un arrêt définitif du traitement dans les six mois suivant le cross-over, le plus souvent en raison d'une progression tumorale. Dans ce contexte, le développement de nouvelles molécules comme alternatives à l'imatinib est indispensable.

Il est important toutefois de garder à l'esprit que la poursuite d'un inhibiteur de tyrosine kinase même en cas de progression tumorale peut apporter un bénéfice pour le patient en comparaison d'une absence de traitement spécifique car il persiste toujours des clones tumoraux sensibles.

“ En cas de progression après une réponse à l'imatinib, l'augmentation de la posologie d'imatinib de 400 à 800 mg/jour peut entraîner un bénéfice clinique ”

GIST résistant à l'imatinib : place du sunitinib et corrélations biologiques

Le sunitinib a obtenu en 2007 son autorisation de mise sur le marché avec pour indication le traitement des GIST non résecables et/ou métastatiques, après échec d'un traitement par imatinib dû à une résistance ou à une intolérance. Le sunitinib est un inhibiteur de l'activité tyrosine kinase de plusieurs récepteurs : PDGFR α , PDGFR β , VEGFR-1 (*vascular endothelial growth factor receptor*), VEGFR-2, VEGFR-3, C-KIT, FLT3 (*Fms-like tyrosine kinase*), CSF1-R (*colony stimulating factor receptor*) et RET (*glial cell-line derived neurotrophic factor receptor*). Cette molécule par son action inhibitrice sur les récepteurs de la famille VEGF et PDGFR β présente donc une puissante activité anti-angiogénique outre son activité anti-tumorale directe sur les GIST via l'inhibition des récepteurs C-KIT et PDGFR α . Son activité clinique dans les GIST a été démontrée dans un essai de phase I/II [46], dans un essai randomisé de phase III [47] ainsi que dans une étude de cohorte [48]. Les résultats de l'ensemble de ces études sont résumés dans le *tableau 2*. Dans l'étude pivotale de phase III, le sunitinib a été administré à la dose de 50 mg/jour selon le schéma on/off (cycle de six semaines : quatre semaines de traitement, deux semaines de pause) [46, 47]. Le taux de réponse objective (réponse partielle dans tous les cas) et le taux de stabilité (durée \geq 22 semaines) étaient respectivement de 6,8 % et de 17,4 % dans le bras sunitinib *versus* 0 % et 1,9 % dans le bras placebo. Le temps médian de survie sans progression était de 28,4 semaines pour le bras sunitinib *versus* 8,7 semaines pour le bras placebo. Alors que 88 % des patients inclus dans le bras placebo ont fini par recevoir le sunitinib lors de la progression, la médiane de survie globale n'était pas différente entre les deux bras en intention de traiter (74 semaines ; $p = 0,107$). Cette étude, bien que démontrant l'intérêt du sunitinib, a été critiquée par certains experts qui considèrent que le sunitinib n'aurait pas dû être comparé à un placebo mais plutôt à la poursuite de l'imatinib. Le profil de tolérance s'est révélé être tout à fait acceptable avec une réduction de posologie ayant été nécessaire chez 25 % des patients pour des effets indésirables essentiellement à type de fatigue, diarrhées, nausées, syndrome palmo-plantaire et hypertension.

Une bonne connaissance du médicament et de la gestion de ses effets secondaires joue un rôle crucial pour optimiser la prise en charge des patients. Ainsi une étude a récemment démontré une survie prolongée chez les patients ayant bénéficié d'adaptations posologiques pour favoriser la tolérance tout au long de la prise en charge [48].

Le bénéfice clinique lié au sunitinib existe quel que soit le statut mutationnel mais est supérieur dans les cas avec mutations de l'exon 9 de *C-KIT* en comparaison des cas avec mutation de l'exon 11 [48]. L'efficacité moins importante

Tableau 2. Études évaluant le sunitinib chez les patients atteints d'une tumeur stromale gastro-intestinale non résecable ou métastatique progressant après traitement par imatinib.

Études	Phase	Réponse tumorale	Survie
Morgan et al. [46] sunitinib 50 mg/jour 4 semaines/6 : n = 97	Phase I/II	RO : 8 % Stabilité : 70 %	SSP médiane : 7,8 mois SG médiane : 19,8 mois
Casali et al. [47] sunitinib 50 mg/j 4 semaines/6 : n = 207 placebo : n = 105	Phase III	RO : 6,8 % vs. 0 % p = 0,006 Stabilité (> 22 S) : 17,4% vs. 1,9 %	SSP médiane : 6,7 mois vs. 2 mois p < 0,0001 SG médiane : 17 mois vs. 17 mois
Reichardt et al. [48] sunitinib 50 mg/jour 4 semaines/6 : n = 1 124	Étude de cohorte	RO : 8 % Stabilité : 60 %	SSP : 8,3 mois SG : 16,6 mois Durée médiane de traitement : 7 mois

N : nombre de patients inclus ; RO : réponse objective ; RC : réponse complète ; SSP : survie sans progression ; SM : médiane de survie ; ND : non disponible ; S : semaines.

du sunitinib sur les GIST avec mutations initiales de l'exon 11 de *C-KIT* pourrait être liée à la présence de mutations secondaires, de l'exon 13 et surtout de l'exon 17, qui sont absentes dans les tumeurs avec mutation de l'exon 9. Ainsi, dans les formes résistantes à l'imatinib caractérisées par des mutations surnuméraires affectant le poche ATP de *C-KIT* (V654A pour l'exon 13, T670I pour l'exon 14), le sunitinib est actif à la fois *in vitro* et *in vivo* [49]. En revanche, le sunitinib est inactif en cas de mutation secondaire affectant la boucle activatrice du récepteur *C-KIT* (exon 17 ou 18), [49]. L'activité anti-angiogénique du récepteur est donc insuffisante pour empêcher la progression tumorale dans les cas de mutation secondaire entraînant une activation constitutive de *C-KIT*. Enfin, la mutation *PDGFRα*-D842V qui confère une résistance à l'imatinib confère également une résistance au sunitinib [50].

“ Le sunitinib est le standard en 2^e ligne thérapeutique des tumeurs stromales gastro-intestinales avancées. Les mutations de l'exon 9 de *C-KIT* sont prédictives de sensibilité tandis que la mutation *PDGFRα*-D842V confère une résistance au sunitinib ”

GIST résistant à l'imatinib : place du régorafénib et corrélations biologiques

Le régorafénib est un inhibiteur multikinase actif contre les protéines KIT, RET, RAF1, BRAF, PDGFR, FGFR, EGFR1-3 et TEK, approuvé en 2013 pour le traitement des patients atteints de GIST localement avancée, non résecable ou métastatique précédemment traités par imatinib et sunitinib. Ce médicament est notamment actif en cas de mutation secondaire affectant la boucle activatrice du récepteur *C-KIT* (exon 17 ou 18), généralement résistante

au sunitinib. Un essai de phase II a montré un taux de bénéfice (non-progression à 16 semaines) de 76 %, une survie sans progression médiane de 13,2 mois et une survie globale de 25 mois [51]. Ces résultats ont justifié la réalisation d'une étude de phase III ayant comparé le régorafénib administré à la dose 160 mg par jour 3 semaines/4 à un placebo. Celle-ci a démontré une survie sans progression médiane de 4,8 mois avec le régorafénib contre 0,9 mois avec le placebo (HR 0,27, IC 95 % 0,19-0,39 ; p < 0,0001) [52] (tableau 3). Dans cet essai, 98 % des patients assignés au régorafénib ont eu des effets indésirables liés au médicament et 72 % de ceux-ci ont dû modifier leur posologie. Les événements de grade 3 les plus courants étaient l'hypertension (23 %), le syndrome main-pied (20 %) et la diarrhée (5 %).

“ Le régorafénib est indiqué chez les patients pré-traités par imatinib et sunitinib ”

GIST résistant à l'imatinib : place des autres inhibiteurs de tyrosine kinase

Outre le sunitinib et le régorafénib, d'autres inhibiteurs de tyrosine kinase font l'objet d'un développement clinique dans le cadre des GIST.

Le ponatinib est un puissant inhibiteur de BCR-ABL ayant également une action inhibitrice sur KIT et notamment en cas de mutation secondaire des exons 17 et 18 (boucle activatrice). Un bénéfice clinique a été rapporté chez des patients lourdement pré-traités avec une PFS médiane de l'ordre de 4 mois [53]. Un essai de phase II stratifiant les patients en fonction du statut mutationnel et du nombre de traitements antérieurs reçus est actuellement en cours¹.

¹ <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03171389>.

Tableau 3. Études évaluant le régorafénib chez les patients atteint d'une tumeur stromale gastro-intestinale non résecable ou métastatique progressant après traitement par imatinib et sunitinib.

Études	Phase	Réponse tumorale	Survie
George et al. [51] Régorafénib, 160 mg tous les jours de J1 à J21 avec reprise à J28 ; n = 34	Phase II	RO : 11,8 % Stabilité : 64,7 %	SSP médiane : 10 mois
Demetri et al. [52] Régorafénib, 160 mg tous les jours de J1 à J21 avec reprise à J28 versus placebo ; N = 199	Phase III	RO : 4,5 % vs. 1,5 % p = ND Stabilité : 71,4 % vs. 33,3 %	SSP médiane : 4,8 mois vs. 0,9 mois p < 0,0001 SG : HR 0,77, 95 % CI 0,42-1,41 ; p = 0,199

N : nombre de patients inclus ; RO : réponse objective ; RC : réponse complète ; SSP : survie sans progression ; SM : médiane de survie ; ND : non disponible ; S : semaines.

Le ponatinib est un puissant inhibiteur de BCR-ABL ayant également une action inhibitrice sur KIT et notamment en cas de mutation secondaire des exons 17 et 18 (boucle activatrice). Un bénéfice clinique a été rapporté chez des patients lourdement pré-traités avec une PFS médiane de l'ordre de 4 mois [53]. Un essai de phase II stratifiant les patients en fonction du statut mutationnel et du nombre de traitements antérieurs reçus est actuellement en cours¹. Le BLU-285 est un inhibiteur très sélectif des récepteurs C-KIT et PDGFR α avec une action extrêmement puissante y compris sur les mutations de résistance primaire (mutation D842V du gène *PDGFR α*) et de résistance secondaire (exon 13,17 et 18 de *C-KIT*). Les résultats d'une phase I évaluant sa tolérance et son efficacité chez 100 patients atteints de GIST avancés (50 patients atteints de GIST avec mutation de *C-KIT* et résistance secondaire après au moins une ligne de traitement par inhibiteur de tyrosine kinase, 50 patients porteurs d'une GIST avancée avec mutation D842V) ont été récemment rapportés [54]. Le profil de tolérance est excellent. La PFS médiane parmi 30 patients avec mutation de *C-KIT* et évaluable pour la réponse tumorale était de 11,5 mois. Une réduction du volume tumoral a été observée chez la totalité des 31 patients évaluable avec mutation D842V, la médiane de survie sans progression n'ayant pas été atteinte dans cette cohorte. Une étude de phase III va comparer cette molécule au régorafénib en 3^e ligne de traitement².

Conclusion

Alors que leur incidence dans un pays comme la France n'est que de 12 cas pour un million d'habitants soit 40 à 80 fois inférieure à celle du cancer bronchique ou du cancer du sein, les GIST suscitent un intérêt majeur au sein de la communauté médicale et scientifique. Cette entité

représente en effet un modèle de ce que devrait être, dans une situation idéale, le traitement d'un cancer en situation métastatique, c'est-à-dire un traitement médical peu contraignant ciblant directement une ou plusieurs anomalie(s) moléculaire(s) représentant un événement causal dans l'oncogenèse de la maladie du patient. S'il est vrai que les trois seuls médicaments disposant en 2018 d'une autorisation de mise sur le marché pour cette maladie ne permettent pas de guérir au sens strict du terme un patient porteur d'une GIST métastatique, leur bénéfice clinique est indéniable. Le développement actuel de molécules nouvelles, à l'action inhibitrice particulièrement puissante sur les mutations secondaires, laisse entrevoir de nouvelles

Take home messages

- Une mutation de *C-KIT* et de *PDGFR α* est présente dans 80 % et 8 % des tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST) respectivement.
- L'imatinib à la posologie de 400 mg/jour est le standard thérapeutique en première ligne des GIST avancées mais une dose de 800 mg/j est recommandée en cas de mutation de l'exon 9 de *C-KIT* qui est prédictive d'une résistance à l'imatinib.
- La survenue de mutations secondaires de *C-KIT* est le mécanisme moléculaire le plus fréquent à l'origine d'une résistance secondaire à l'imatinib.
- En cas de progression après une réponse à l'imatinib, l'augmentation de la posologie d'imatinib de 400 mg à 800 mg/jour est recommandée.
- Le sunitinib est le standard en deuxième ligne thérapeutique des GIST avancées.
- Le régorafénib est indiqué chez les patients pré-traités par imatinib et sunitinib.

¹ <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03171389>.

² <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03465722>.

stratégies qui permettront d'améliorer la prise en charge des patients atteints de GIST avancées.

Soutien : cet article a été sponsorisé par le laboratoire Bayer.

Liens d'intérêts : Research grant (Pfizer et Bayer), Advisory Board Honoraria (Bayer, Novartis). ■

Références

Les références importantes apparaissent en gras.

- 1. 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.**
- 2. Corless CL, Fletcher JA, Heinrich MC. Biology of gastrointestinal stromal tumours. *J Clin Oncol* 2004 ; 22 : 3813-25.**
- 3. Lasota J, Jasinski M, Sarlomo-Rikala M, Miettinen M. Mutations in exon 11 of c-Kit occur preferentially in malignant versus benign gastrointestinal stromal tumours and do not occur in leiomyomas or leiomyosarcomas. *Am J Pathol* 1999 ; 154 : 53-60.**
- 4. Rubin BP, Singer S, Tsao C, et al. KIT activation is a ubiquitous feature of gastrointestinal stromal tumours. *Cancer Res* 2001 ; 61 : 8118-21.**
- 5. Lux ML, Rubin BP, Biase TL, et al. KIT extracellular and kinase domain mutations in gastrointestinal stromal tumours. *Am J Pathol* 2000 ; 156 : 791-5.**
- 6. Miettinen M, Sobin LH, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors (GISTs) of the stomach – A clinicopathologic, immunohistochemical and molecular genetic study of 1756 cases with long-term follow-up. *Am J Surg Pathol* 2005 ; 29 : 52-68.**
- 7. Wardelmann E, Losen I, Hans V, et al. Deletion of Trp-557 and Lys-558 in the juxtamembrane domain of the c-kit protooncogene is associated with metastatic behavior of gastrointestinal stromal tumors. *Int J Cancer* 2003 ; 106 : 887-95.**
- 8. Martin J, Poveda J, Llombart-Bosch A, et al. Deletions affecting codons 557-558 of the c-KIT gene indicate a poor prognosis in patients with completely resected gastrointestinal stromal tumors: A study by the Spanish Group for Sarcoma Research (GEIS). *J Clin Oncol* 2005 ; 23 : 6190-8.**
- 9. Lasota J, Vel Dobosz AJ, Wasag B, et al. Presence of homozygous KIT exon 11 mutations is strongly associated with malignant clinical behavior in gastrointestinal stromal tumors. *Lab Invest*. 2007 Jul 16 ;.[Epub ahead of print].**
- 10. Lasota J, Wozniak A, Sarlomo-Rikala M, et al. Mutations in exons 9 and 13 of KIT gene are rare events in gastrointestinal stromal tumors. A study of 200 cases. *Am J Pathol* 2000 ; 157 : 1091-5.**
- 11. Kinoshita K, Isozaki K, Hirota S, et al. C-kit gene mutation at exon 17 or 13 is very rare in sporadic gastrointestinal stromal tumors. *J Gastroenterol Hepatol* 2003 ; 18 : 147-51.**
- 12. Antonescu CR, Sommer G, Sarran L, et al. Association of KIT exon 9 mutations with nongastric primary site and aggressive behavior: KIT mutation analysis and clinical correlates of 120 gastrointestinal stromal tumors. *Clin Cancer Res* 2003 ; 9 : 3329-37.**
- 13. Heinrich MC, Corless CL, Duensing A, et al. PDGFRA activating mutations in gastrointestinal stromal tumours. *Science* 2003 ; 299 : 708-10.**
- 14. Penzel R, Aulmann S, Moock M, Schwarzbach M, Rieker RJ, Mechtersheimer G. The location of KIT and PDGFRA gene mutations in gastrointestinal stromal tumours is site and phenotype associated. *J Clin Pathol* 2005 ; 58 : 634-9.**
- 15. Kang HJ, Nam SW, Kim H, et al. Correlation of KIT and platelet-derived growth factor receptor alpha mutations with gene activation and expression profiles in gastrointestinal stromal tumors. *Oncogene* 2005 ; 24 : 1066-74.**
- 16. de Raedt T, Cools J, Debiec-Rychter M, Brems H, Mentens N, Sciot R. Intestinal neurofibromatosis is a subtype of familial GIST and results from a dominant activating mutation in PDGFRA. *Gastroenterology* 2006 ; 131 : 1907-12.**
- 17. Alkhuizem M, Burgoyne AM, Fanta PT, Tang CM, Sicklick JK. The Call of "The Wild"-Type GIST : It's Time for Domestication. *J Natl Compr Canc Netw* 2017 ; 15 : 551-4.**
- 18. Gold JS, van der Zwan SM, Gönen M, et al. Outcome of metastatic GIST in the era before tyrosine kinase inhibitors. *Ann Surg Oncol* 2007 ; 14 : 134-42.**
- 19. Joensuu H, Roberts PJ, Sarlomo-Rikala M, et al. Effect of the tyrosine kinase inhibitor STI571 in a patient with a metastatic gastrointestinal stromal tumor. *N Engl J Med* 2001 ; 344 : 1052-6.**
- 20. van Oosterom AT, Judson I, Verweij J, et al. Safety and efficacy of imatinib (STI571) in metastatic gastrointestinal stromal tumours: A phase I study. *Lancet* 2001 ; 358 : 1421-3.**
- 21. Blanke CD, von Mehren M, Joensuu H, et al. Evaluation of the Safety and Efficacy of an Oral Molecularly-Targeted Therapy, STI571, in Patients (Pts) with Unresectable or Metastatic Gastrointestinal Stromal Tumors (GISTs) Expressing C-KIT (CD117). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2001 ; 20.(abstr 1).**
- 22. von Mehren M, Blanke C, Joensuu H, et al. High incidence of durable responses induced by imatinib mesylate (Gleevec) in patients with unresectable and metastatic gastrointestinal stromal tumors (GISTs). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002 ; 21.(abstr 1608).**
- 23. Blanke CD, Rankin C, Demetri GD, et al. Phase III randomized, intergroup trial assessing imatinib mesylate at two dose levels in patients with unresectable or metastatic gastrointestinal stromal tumors expressing the kit receptor tyrosine kinase : S0033. *J Clin Oncol* 2008 ; 26 : 626-32.**
- 24. Verweij J, Casali PG, Zalcberg J, et al. Progression-free survival in gastrointestinal stromal tumours with high-dose imatinib: Randomised trial. *Lancet* 2004 ; 364 : 1127-34.**
- 25. Benjamin RS, Choi H, Macapinlac HA, et al. We should desist using RECIST, at least in GIST. *J Clin Oncol* 2007 ; 25 : 1760-4.**
- 26. Blanke CD, Demetri GD, Von Mehren M, et al. Long-term follow-up of a phase II randomized trial in advanced gastrointestinal stromal tumor (GIST) patients (pts) treated with imatinib mesylate. *J Clin Oncol* 2006 ; 24 (Suppl. 18S) : 9528.**
- 27. Van Glabbeke MM, Owzar K, Rankin C, Simes J, Crowley J. GIST Meta-analysis Group (MetaGIST). 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* 2007 ; 25 (Suppl. 18S) : 10004.**
- 28. Casali PG, Zalcberg J, Le Cesne A, et al., European Organisation for Research, Treatment of Cancer Soft Tissue, Bone Sarcoma Group, Italian Sarcoma Group, Australasian Gastrointestinal Trials Group. Ten-year progression-free and overall survival in patients with unresectable or metastatic GI stromal tumors : Long-term analysis of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer, Italian Sarcoma Group, and Australasian Gastrointestinal Trials Group Intergroup Phase III Randomized Trial on Imatinib at Two Dose Levels. *J Clin Oncol* 2017 ; 35 : 1713-20.**
- 29. Gastrointestinal Stromal Tumours : ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol* 2014 ; 25 (Suppl. 3) : iii21-iii26.**
- 30. Heinrich MC, Corless CL, Demetri GD, et al. Kinase mutations and imatinib response in patients with metastatic gastrointestinal stromal tumor. *J Clin Oncol* 2003 ; 21 : 4342-9.**
- 31. Debiec-Rychter M, Dumez H, Judson I, et al. Use of c-KIT/PDGFRA mutational analysis to predict the clinical response to imatinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumours entered on phase I and II studies of the EORTC Soft Tissue and Bone Sarcoma Group. *Eur J Cancer* 2004 ; 40 : 689-95.**
- 32. Heinrich MC, Rankin C, Blanke CD, et al. Correlation of long-term results of imatinib in advanced gastrointestinal stromal tumors with next-generation sequencing results: Analysis of phase 3 SWOG Intergroup Trial S0033. *JAMA Oncol* 2017 ; 3 : 944-52.**

- 33.** Debiec-Rychter M, Cools J, Dumez H, *et al.* Mechanisms of resistance to imatinib mesylate in gastrointestinal stromal tumors and activity of the PKC412 inhibitor against imatinib-resistant mutants. *Gastroenterology* 2005 ; 128 : 270-9.
- 34.** Heinrich MC, Corless CL, Blanke CD, *et al.* Molecular correlates of imatinib resistance in gastrointestinal stromal tumors. *J Clin Oncol* 2006 ; 24 : 4764-74.
- 35.** Tamborini E, Pricl S, Negri T, *et al.* Functional analyses and molecular modeling of two c-Kit mutations responsible for imatinib secondary resistance in GIST patients. *Oncogene* 2006 ; 25 : 6140-6.
- 36.** Wardelmann E, Merkelbach-Bruse S, Pauls K, *et al.* Polyclonal evolution of multiple secondary KIT mutations in gastrointestinal stromal tumors under treatment with imatinib mesylate. *Clin Cancer Res* 2006 ; 12 : 1743-9.
- 37.** Antonescu CR, Besmer P, Guo T, *et al.* Acquired resistance to imatinib in gastrointestinal stromal tumor occurs through secondary gene mutation. *Clin Cancer Res* 2005 ; 11 : 4182-90.
- 38.** Théou N, Gil S, Devocelle A, *et al.* Multidrug resistance proteins in gastrointestinal stromal tumors: Site-dependent expression and initial response to imatinib. *Clin Cancer Res* 2005 ; 11 : 7593-8.
- 39.** Rossi F, Yozgat Y, de Stanchina E, *et al.* Imatinib upregulates compensatory integrin signaling in a mouse model of gastrointestinal stromal tumor and is more effective when combined with dasatinib. *Mol Cancer Res* 2010 ; 8 : 1271-83.
- 40.** Cohen NA, Zeng S, Seifert AM, *et al.* Pharmacological inhibition of KIT activates MET signaling in gastrointestinal stromal tumors. *Cancer Res* 2015 ; 75 : 2061-70.
- 41.** Ran L, Sirota I, Cao Z, *et al.* Combined inhibition of MAP kinase and KIT signaling synergistically destabilizes ETV1 and suppresses GIST tumor growth. *Cancer Discov* 2015 ; 5 : 304-15.
- 42.** Javidi-Sharifi N, Traer E, Martinez J, *et al.* Crosstalk between KIT and FGFR3 promotes gastrointestinal stromal tumor cell growth and drug resistance. *Cancer Res* 2015 ; 75 : 880-91.
- 43.** Mahadevan D, Cooke L, Riley C, *et al.* A novel tyrosine kinase switch is a mechanism of imatinib resistance in gastrointestinal stromal tumors. *Oncogene* 2007 ; 26 : 3909-19.
- 44.** Zalcberg JR, Verweij J, Casali PG, *et al.* Outcome of patients with advanced gastro-intestinal stromal tumours crossing over to a daily imatinib dose of 800 mg after progression on 400 mg. *Eur J Cancer* 2005 ; 41 : 1751-7.
- 45.** Kang YK, Ryu MH, Yoo C, *et al.* Resumption of imatinib to control metastatic or unresectable gastrointestinal stromal tumours after failure of imatinib and sunitinib (RIGHT) : a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013 ; 14 : 1175-82.
- 46.** Morgan A, Demetri GS, Fletcher JA, George S, Desai J, Maki RG, *et al.* Patients with imatinib mesylate-resistant GIST exhibit durable responses to sunitinib malate (SU11248). *Eur J Cancer* 2005 ; (Suppl. 3) : 421.
- 47. Demetri GD, van Oosterom AT, Garrett CR, 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.**
- 48.** Reichardt P, Kang YK, Rutkowski P, *et al.* Clinical outcomes of patients with advanced gastrointestinal stromal tumors : safety and efficacy in a worldwide treatment-use trial of sunitinib. *Cancer* 2015 ; 121 : 1405-13.
- 49.** Heinrich MC, Maki RG, Corless CL, *et al.* Sunitinib (SU) response in imatinib-resistant (IM-R) GIST correlates with KIT and PDGFRA mutation status. *J Clin Oncol* 2007 ; 24 (Suppl. 18S) : 9502.
- 50.** Reichardt P, Demetri GD, Gelderblom H, *et al.* Correlation of KIT and PDGFRA mutational status with clinical benefit in patients with gastrointestinal stromal tumor treated with sunitinib in a worldwide treatment-use trial. *BMC Cancer* 2016 ; 16 : 22.
- 51.** George S, Wang Q, Heinrich MC, *et al.* Efficacy and safety of regorafenib in patients with metastatic and/or unresectable GI stromal tumor after failure of imatinib and sunitinib: A multicenter phase II trial. *J Clin Oncol* 2012 ; 30 : 2401-7.
- 52. Demetri GD, Reichardt P, Kang YK, et al. GRID study investigators. Efficacy and safety of regorafenib for advanced gastrointestinal stromal tumours after failure of imatinib and sunitinib (GRID) : an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet 2013 ; 381 : 295-302.**
- 53.** Heinrich MC, McGarry L, Kerstein D, Huang H. Real-world outcomes of ponatinib in treatment of advanced gastrointestinal stromal tumors (GIST) after tyrosine kinase inhibitor (TKI) failure. *J Clin Oncol* 2017 ; 35 (Suppl. 15) : e22508.
- 54.** Heinrich M, Jones R, von Mehren M, *et al.* Clinical activity of BLU-285, a highly potent and selective KIT/PDGFR α inhibitor designed to treat gastrointestinal stromal tumor (GIST). CTOS Annual Meeting 2017. Abstract no : 2803523.
- 55.** Janku F, Ryan A, Razak A, *et al.* Pharmacokinetic-driven phase I study of DCC-2618 a pan-KIT and PDGFR inhibitor in patients (pts) with gastrointestinal stromal tumor (GIST) and other solid tumors. *J Clin Oncol* 2017 ; 35 (Suppl. 15) : 2515.