

Le Thésaurus est un travail collaboratif sous égide de la Fédération Francophone de Cancérologie Digestive (FFCD), de la Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer (FNCLCC), du Groupe Coopérateur multidisciplinaire en Oncologie (GERCOR), de la Société Française de Chirurgie Digestive (SFCD), de la Société Française de Radiothérapie Oncologique (SFRO) et de la Société Nationale Française de Gastroentérologie (SNFGE). Chapitre : 12

Tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST)

Date de cette version :

01/05/2013

Date de dernière mise à jour à vérifier sur www.tncd.org

Mise en garde

Du fait de l'actualisation fréquente du TNCD, l'utilisation de ce document imprimé impose de vérifier qu'une version plus récente n'a pas été mise à disposition sur le site.

Si la date ci-dessus remonte à plus d'un an, ce document n'est certainement plus à jour et doit être remplacé par un nouveau.



12. Tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST)

Coordonnateur du groupe de travail : Dr Bruno LANDI, Hôpital Européen Georges Pompidou, Service d'oncologie digestive, 20 Rue Leblanc – 75015 Paris

Groupe de travail Pr J-Y BLAY : Centre Léon Bérard, CLCC, 28 rue Laënnec – 69008 Lyon

Dr Sylvie BONVALOT : Département de Chirurgie, Comité des Sarcomes, Institut Gustave Roussy, CLCC, 39 rue Camille Desmoulins – 94805 Villejuif Cedex

Pr Olivier BOUCHE : Service d'Hépatogastroentérologie et de Cancérologie Digestive, CHU Robert Debré, - 51092 REIMS CEDEX

Pr Jean Michel COINDRE : Département d'Anatomopathologie, Institut Bergonié, CLCC, 180 rue St Genès - 33076 Bordeaux Cedex

Pr Jean François EMILE : Département d'Anatomopathologie, Hôpital Ambroise Paré, Avenue Charles de Gaulle - 92104 Boulogne

Pr Thierry LECOMTE, Service d'Hépatogastroentérologie et de Cancérologie Digestive Hôpital Trousseau, CHRU de Tours, 37044 TOURS Cedex 09

Relecteurs: Pr Thomas APARICIO : Service d'Hépatogastroentérologie, Hôpital Avicenne, 125, rue de Stalingrad – 93009 BOBIGNY Cedex

Pr Anne BERGER-PETIT : Hôpital Européen Georges Pompidou, Service de chirurgie digestive, 20 Rue Leblanc – 75015 Paris

Pr Eric LARTIGAU : Département de Radiothérapie, Centre Oscar Lambret, CLCC, 3 rue F. Combemale – 59000 Lille

Pr Georges MANTION : Service de Chirurgie Digestive et Vasculaire, Hôpital Jean Minjoz, CHU, Boulevard Fleming - 25030 Besançon

Dr Thierry MORIN : Service d'Hépatogastroentérologie, Centre Hospitalier de Bigorre, boulevard du Mal de Lattre de Tassigny - 65000 Tarbes

Dr Denis SMITH : Service d'Oncologie Médicale, CHU Hôpital Saint-André, 1 rue Jean Burguet – 33075 Bordeaux Cedex

Les GIST sont des tumeurs mésenchymateuses se développant dans la majorité des cas aux dépens de l'estomac et du grêle, plus rarement du rectum, du côlon, de l'œsophage ou du mésentère. Elles dérivent des cellules de Cajal ou d'un de leur précurseur, et sont typiquement de phénotype CD117/KIT+ (95%) et DOG-1+ (95%). Elles présentent très fréquemment des mutations activatrices des gènes codant pour les récepteurs tyrosine kinase KIT ou PDGFRA.

12.1. Bilan préthérapeutique

12.1.1. Bilan d'extension

Références

Scanner spiralé abdomino-pelvien trois temps avec un passage thoracique (*accord d'experts*)

Options

Echographie abdominale (*avis d'experts*)

Echo-endoscopie (généralement réalisée à l'étape diagnostique dans les GIST de taille limitée du tractus digestif haut ou du rectum) (*accord d'experts*)

IRM (notamment en cas de GIST du rectum) (*accord d'experts*)

TEP-Scan (scintigraphie au FDG-glucose) en cas de doute sur une lésion métastatique en TDM et/ou IRM (*accord d'experts*).

12.1.2. Biopsies

Les biopsies [1,2,4] endoscopiques sont généralement négatives. L'indication d'une ponction-biopsie (par voie écho-endoscopique, percutanée ou opératoire) doit être posée au cas par cas. Un tel geste comporte un risque hémorragique et potentiellement de dissémination péritonéale lorsqu'elle est faite par voie percutanée ou coelioscopique. Elle est indispensable notamment en cas de doute diagnostique avec un autre type tumoral qui pourrait nécessiter un traitement ou une chirurgie différente, en cas de résecabilité douteuse, de chirurgie lourde ou mutilante, de discussion de traitement néo-adjuvant.

Références

Si la tumeur paraît résecable et le patient est opérable, une ponction biopsie pré-opératoire doit être discutée en comité multidisciplinaire. Elle est recommandée mais non indispensable et parfois non réalisable (avis RCP) en cas de forte suspicion de GIST si une chirurgie limitée et non mutilante est envisagée (*avis d'experts*). Elle est indispensable si le choix du traitement repose sur un diagnostic histologique certain, notamment quand un traitement médical de première intention est discuté (*accord d'experts*) :

- Doute diagnostique avec une autre tumeur nécessitant une chimiothérapie première, par exemple lymphome, autre sarcome, tumeur neuroectodermique périphérique (PNET), séminome, tumeur germinale non séminomateuse
- Localisation ou extension faisant discuter un traitement initial par imatinib

- Tumeur non résécable (localement avancée) et/ou métastatique
- Chirurgie mutilante.

Quel type de biopsie ?

Si la lésion n'est pas résécable du fait d'un envahissement loco-régional ou de métastases à distance, une biopsie de la lésion la plus facilement accessible est réalisée : biopsie hépatique à l'aiguille fine sous contrôle radiologique (échographie ou scanographie) en cas de métastase hépatique, ou biopsie de la tumeur primitive sous contrôle écho-endoscopique ou radiologique. La ponction sous échoendoscopie dans des centres expérimentés quand elle est possible peut être privilégiée par rapport à la voie transpariétale dans les GIST non métastatiques (*accord d'experts*).

La biopsie peut porter sur la tumeur primitive ou la(les) métastase(s). Elle doit être de taille suffisante pour le diagnostic histologique et la recherche de mutation de KIT ou PDGFRA ; cette dernière se faisant de préférence sur un fragment congelé, mais aussi sur des fragments fixés au formol.

12.1.3. GIST syndromiques (rares)

- Neurofibromatose de type 1
- Diade de Stratakis-Carney (très rare) : tumeurs stromales gastriques multiples et paragangliome extra-surrénalien (mais pas de chondrome pulmonaire).
- Formes familiales de tumeurs stromales multiples (exceptionnelles), à suspecter notamment en cas de GIST multiples, chez un sujet de moins de 50 ans avec antécédent familial de GIST et/ou avec une hyperplasie des cellules de Cajal

On recommande dans ces 3 cas une consultation d'oncogénétique après information et accord du patient (*accord d'experts*).

- Triade de Carney (très rare, pas de mutation germinale) : tumeurs stromales gastriques multiples, chondrome pulmonaire et paragangliome extra-surrénalien

12.1.4. Bilan d'opérabilité

Orienté par les antécédents, l'examen clinique et la consultation d'anesthésie.

12.1.5. Cas particuliers des GIST de taille < 2 cm

Des séries récentes suggèrent la fréquence élevée de GIST gastriques de petite taille (< 10 mm de diamètre) chez l'adulte après 50 ans, dont l'évolutivité n'est pas certaine et qui pourraient même régresser [3,5]. La mutation de KIT est un phénomène précoce, mais d'autres anomalies seraient responsables de l'évolutivité ou non des petites GIST. De plus, le risque d'évolution maligne des GIST de l'estomac semble très faible ou nul quand elles mesurent moins de 2 cm de diamètre (cf tableau du chapitre 12.3.1) [2,7]. La vitesse de croissance éventuelle des petites GIST gastriques semble variable. De ce fait, le choix entre surveillance ou résection est licite pour les GIST de l'estomac de moins de 2 cm de diamètre, en tenant compte de l'existence éventuelle de symptômes (exceptionnels à cette taille), du terrain et de la localisation de la lésion dans l'estomac rendant simple ou complexe sa résection. Dans tous les cas, une information et une discussion avec le patient sont nécessaires.

Aucun schéma de surveillance n'est validé [8], mais une surveillance par endoscopie ou au mieux par échoendoscopie par exemple à 6 mois, 18 mois puis tous les 2 ans, à adapter en fonction du contexte, semble raisonnable (avis d'expert).

Pour les GIST du rectum ou du grêle de moins de 2 cm de diamètre, la résection est la règle malgré une taille limitée du fait du risque évolutif (notamment si l'index mitotique est élevé : tableau du chapitre 12.3.1) [10]. Une histologie peut être nécessaire en pré-opératoire quand il existe un doute sur la nature exacte de la lésion (par exemple pour différencier un léiomyome ou une GIST du rectum).

12.2. Analyse histologique

Le diagnostic de GIST est effectué sur un examen histologique [1,2,3,4,8,15,16,17] standard. L'immuno-histochimie est nécessaire au diagnostic (accord d'experts). Le marqueur indispensable est KIT (CD117), avec une positivité de 95 % des GIST. L'expression de KIT n'est pas spécifique des GIST, d'autres tumeurs digestives peuvent être positives. Le marqueur DOG-1 est également recommandé et est positif dans 95 % des GIST. D'autres marqueurs sont recommandés pour étayer le diagnostic en cas de négativité (CD34, desmine, h-caldesmone, protéine S100) (*accord d'experts*).

Pour affirmer formellement un diagnostic de GIST négatif pour l'expression de CD117, il est recommandé de rechercher une mutation des gènes KIT et PDGFRA (*accord d'experts*). La recherche de mutations des gènes KIT et PDGFRA par une technique de biologie moléculaire doit progressivement s'intégrer dans la pratique dans tous les cas de GIST. Le génotypage des GIST est désormais recommandé par les groupes européens et américains, en particulier pour les patients devant bénéficier d'un traitement par imatinib [1,2]. Le type de mutation a une influence sur l'efficacité du traitement, adjuvant ou métastatique, et il s'agit de plus en plus d'une aide au choix du traitement et/ou de sa posologie.

D'autres tumeurs, conjonctives, mélanocytaires ou endocrines, peuvent simuler une GIST. Les tumeurs les plus fréquemment confondues avec une GIST sont les tumeurs musculaires lisses et les fibromatoses.

La double lecture des lames d'anatomo-pathologie en centre expert de référence est recommandée par l'INCa pour tous les sarcomes, incluant donc les GIST (RRePS, réseau de référence en pathologie des sarcomes). Elle permet de limiter les erreurs diagnostiques et d'améliorer la prise en charge thérapeutique. Elle a en outre l'avantage de favoriser le génotypage des GIST.

12.3. Surveillance

12.3.1. Après résection à visée curative

Les GIST sont des tumeurs ayant probablement toutes un certain potentiel de malignité [4]. Pour les tumeurs localisées, une classification histo-pronostique fondée sur la taille de la tumeur et l'index mitotique, a été établie en 2002 lors d'un consensus, même si elle n'a pas été validée prospectivement (tableau) [4]. Le nombre de mitoses est évalué sur 5 mm² ; ce qui, sur les microscopes actuels, correspond à 20 à 25 champs au grossissement x 40 au lieu des « 50hpf » indiqués dans les publications. D'autres paramètres topographiques, histologiques, immuno-histochimiques et moléculaires sont en cours d'évaluation.

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

Risque évolutif	Diamètre maximal	Index mitotique
Très faible risque	< 2 cm	<5
Faible risque	2-5 cm	<5
Risque intermédiaire	< 5 cm	6-10
	5-10 cm	<5
Risque élevé	5-10 cm	>5
	> 10 cm	" Quel qu'il soit "*
	" Quel qu'il soit "	> 10

* estimé sur 50 champs à fort grossissement

De grandes séries rétrospectives ont permis de préciser ces données, mettant en évidence en outre l'importance du siège de la tumeur sur le risque de récurrence [6]. La perforation tumorale est aussi un facteur de risque de récurrence majeur.

Estimation du risque de récurrence ou de décès lié à la maladie dans les GIST localisées résectionnées dans des groupes définis par la taille, l'index mitotique et le siège de la tumeur (d'après [6]). Les chiffres sont basés sur le suivi à long terme d'études portant sur 1055 GIST gastriques, 629 GIST jéjuno-iléales, 144 GIST duodénales et 111 GIST rectales (AFIP : Armed Forces Institute of Pathology). En grisé, sont indiquées les situations où un traitement adjuvant par imatinib peut être indiqué (cf 12.4.3).

Diamètre maximal de la tumeur (cm)	Index mitotique **	GIST gastrique	GIST Jéjuno-iléale	GIST duodénale	GIST rectale
≤2	≤5	0	0	0	0
>2 -5	≤5	1,9 %	4,3 %	8,3 %	8,5 %
>5 -10	≤5	3,6 %	24 %	-*	-*
>10	≤5	12 %	52 %	34 %	57 %
≤2	>5	0	50 %	-*	54 %
>2 -5	>5	16 %	73 %	50 %	52 %
>5 -10	>5	55 %	85 %	-*	-*
>10	>5	86 %	90 %	86 %	71 %

* nombre de patients insuffisant pour l'estimation

** l'index mitotique est évalué par Miettinen sur une surface globale de 5 mm², estimation des 50 champs à fort grossissement classiques afin de limiter la variabilité en fonction des microscopes (cela correspond en effet à seulement 20-25 champs à fort grossissement sur des microscopes récents).

Il existe des différences entre les 2 classifications. Ainsi, environ 20 % des patients classés en haut risque ou risque intermédiaire selon le NIH sont à plus bas risque selon AFIP. C'est notamment le cas des GIST gastriques de 5 à 10 cm avec moins de 5 mitoses [19].

D'autres classifications ont été proposées et parmi elles celle de Joensuu dérivée de celle du NIH vise notamment à mieux scinder les GIST à risque intermédiaire et élevé, et intègre le caractère péjoratif d'une perforation (18).

Risque de rechute	Taille	Index mitotique	Localisation
Très faible	≤ 2 cm	≤5	Indifférente
Faible	>2 – 5 cm	≤5	Indifférente
Intermédiaire	≤5 cm	6-10	Gastrique
	>5 – 10 cm	≤5	Gastrique
Élevé	Indifférente	Indifférent	Rupture tumorale
	> 10 cm	Indifférent	Indifférente

	Indifférente	> 10	Indifférente
	> 5 cm	> 5	Indifférente
	≤ 5 cm	> 5	Non gastrique
	>5 – 10 cm	≤5	Non gastrique

Si la majorité des récurrences surviennent dans les 5 ans (en particulier les deux premières années), des récurrences tardives sont possibles [2,18]. Il n'existe pas de données dans la littérature permettant d'affirmer qu'un protocole précis de surveillance apporte un bénéfice en terme de pronostic. Les protocoles de surveillance proposés correspondent à des *avis d'experts*, les modalités optimales de suivi restant à définir.

Références

- Examen clinique et scanner spiralé abdomino-pelvien (*accord d'experts*)
- Tumeurs à risque élevé : tous les 3-4 mois pendant 3 ans, puis tous les 6 mois jusqu'à 5 ans, puis annuels
- Tumeurs à risque intermédiaire : à 3 mois puis tous les 6 mois jusqu'à 5 ans, puis annuels
- Tumeurs à faible risque : à 6 mois puis annuels jusqu'à 5 ans
- Tumeurs à très faible risque : pas de surveillance systématique.

Options

Echographie abdominale (*avis d'experts*)

IRM abdominale (*avis d'experts*)

12.3.2. Critères d'évaluation par imagerie et surveillance au cours d'un traitement par imatinib [1,2,6,7,8,20]

La tomodensitométrie avec injection de produit de contraste est l'imagerie la plus utilisée dans l'évaluation de la réponse (*accord d'experts*). Il a été cependant montré que les critères OMS et RECIST de réponse tumorale ne sont pas adaptés à l'évaluation de la réponse tumorale dans les GIST traitées par imatinib. En cas de réponse, la masse devient hypodense et la partie prenant le contraste ainsi que la vascularisation tumorale diminuent en quelques semaines. Ces modifications ne sont pas toujours associées à une diminution de taille de la tumeur (qui peut même dans certains cas augmenter initialement). La mesure de la densité tumorale, en unités Hounsfield, est nécessaire. La diminution de la vascularisation tumorale évaluée par exemple par scanner dynamique ou Doppler avec produit de contraste, traduit aussi l'efficacité du traitement

(*accord d'experts*). Une augmentation de taille pouvant traduire l'efficacité du traitement, une revue de l'imagerie dans un pôle régional de cancérologie doit être envisagée avant son arrêt.

Des critères d'évaluation tomодensitométriques appropriés aux GIST ont été proposés pour définir le contrôle de la maladie sous imatinib [2] :

- **Diminution de la taille (mesure unidimensionnelle) > 10 % et/ou**
- **Diminution de la densité après injection (en unités Hounsfield) d'au moins 15 %.**

Ces critères ont une sensibilité de 97 % et une spécificité de 100 % pour différencier les bons des mauvais répondeurs. De plus, ils sont corrélés avec le temps jusqu'à progression, contrairement aux critères RECIST [2].

La progression tumorale en cas de maladie métastatique traitée par imatinib peut être localisée (par exemple porter sur 1 ou 2 métastases, apparition d'un " nodule dans la masse " nécrotique), soit être diffuse. Les progressions focales représentent environ 50 % des progressions. Les modifications de densité intratumorales précèdent en moyenne de 6 mois les augmentations de taille des métastases.

La TEP au FDG a montré une sensibilité élevée dans la détection de la réponse tumorale précoce. La TEP est toutefois coûteuse et d'accessibilité limitée dans certains centres.

L'écho-Doppler avec injection de produit de contraste permet comme la TEP une évaluation précoce de la réponse par évaluation de la perfusion intra-tumorale des métastases hépatiques. Des logiciels permettent désormais d'obtenir une évaluation quantitative. Des études multicentriques destinées à mieux évaluer cette technique, dans les GIST, sont en cours.

L'amélioration symptomatique, les réponses tomодensitométrique (taille et densité), TEP (SUV max ou évaluation visuelle) et écho-Doppler (dB), sont toutes prédictives du contrôle tumoral par l'imatinib [3].

Références

- Examen clinique, hémogramme et biologie hépatique tous les mois initialement
- Scanner spiralé abdomino-pelvien avec mesure de densité des lésions tous les 3 mois (*accord d'experts*).

Options

Selon les possibilités locales :

- Echo-Doppler avec injection de produit de contraste (pré-thérapeutique puis réalisable dès J7 ou J28, puis tous les 3 mois) (*en cours d'évaluation, accord d'experts*)
- TEP au FDG (pré-thérapeutique puis réalisable dès J7 ou J28, puis tous les 3 mois) (*accord d'experts*).

12.4. Traitement

Un réseau de référence clinique des sarcomes (NETSARC : <https://netsarc.sarcomabcb.org>) a été labellisé par l'INCa en 2009. Il s'agit d'un réseau de centres de référence dans la prise en charge des sarcomes et tumeurs conjonctives. Il comporte 28 centres experts dans la prise en charge de sarcomes des tissus mous et des viscères, des GIST, et des tumeurs desmoïdes répartis sur tout le territoire national. Il est recommandé de présenter les dossiers de GIST à une RCP spécialisée de ces centres, tout du moins en cas de GIST de prise en charge délicate et pour tout avis de recours.

12.4.1. Traitement chirurgical

12.4.1.1. Principes de la chirurgie

La résection chirurgicale [1,2,8] complète en mono-bloc de la tumeur (résection R0) est le seul traitement potentiellement curatif des tumeurs stromales digestives. Il est essentiel d'éviter une perforation per-opératoire qui entraîne une dissémination péritonéale et une survie similaire à celle des patients ayant eu une exérèse incomplète dans certaines études. Ces lésions souvent nécrotiques, sont fragiles et doivent donc être manipulées avec la plus grande précaution [21]. Il n'existe pas de consensus sur la marge optimale de résection, qui peut probablement être de 1 cm ou moins dès lors que la résection est R0. Les énucléations " simples " sont grevées d'un risque de récurrence plus élevé que les résections segmentaires, tout du moins pour les GIST gastriques et rectales [22].

En cas d'exérèse incomplète (R2) ou d'exérèse de nodules métastatiques péritonéaux associés, le pronostic spontané est mauvais. Le cas des résections R1 reste l'objet de discussions, car il n'a pas été démontré qu'une résection R1 était associée à un moins bon pronostic [1].

Le curage ganglionnaire n'est pas la règle, car les métastases ganglionnaires sont rares et le risque de récurrence ganglionnaire limité, sauf dans les formes pédiatriques [21].

12.4.1.2. Tumeurs non métastatiques

Tumeurs localisées

Le geste chirurgical dépend du siège de la tumeur.

- **Pour une tumeur gastrique**, de siège antral ou fundique, une gastrectomie atypique (wedge resection) ou segmentaire est indiquée avec une marge de sécurité. La résection sous coelioscopie est une option possible si on ne prend pas le risque d'une effraction tumorale. Elle doit être réservée aux petites tumeurs (moins de 5 cm) dont la séreuse n'est pas envahie. Plus que la taille elle-même, l'important est d'éviter une rupture de la tumeur en per-opératoire. Les tumeurs de siège péricardial ou pré-pylorique peuvent nécessiter une gastrectomie réglée. En cas de volumineuse tumeur, une gastrectomie totale peut être imposée par des contraintes anatomiques. Les équipes asiatiques pratiquent de plus en plus des résections endoscopiques pour les

petites GIST gastriques, éventuellement par une approche combinée avec la coelioscopie, mais cela reste à valider [23].

- **Pour les tumeurs du grêle**, une résection segmentaire est indiquée
- **Pour les tumeurs du rectum et du côlon**, une chirurgie réglée est nécessaire
- **Pour les tumeurs oesophagiennes**, l'exérèse des GIST par énucléation sous thoracoscopie n'est pas le standard. Une oesophagectomie doit être discutée.
- **En cas de petites tumeurs intramurales** (< 2 cm), les énucléations sont déconseillées. Cependant, dans certaines localisations délicates (œsophage et duodénum), une résection localisée peut être discutée à condition d'avoir informé le patient des avantages et des inconvénients potentiels, et d'assurer un suivi régulier [3,21]. Ce type d'intervention est néanmoins déconseillé pour les GIST du rectum du fait du risque évolutif.
- **Lorsque la lésion est résécable, un traitement néo-adjuvant par imatinib n'est pas indiqué** [1,2]. En revanche, l'imatinib peut être indiqué après concertation pluridisciplinaire quand on estime qu'il peut modifier le geste opératoire en simplifiant la chirurgie ou en permettant une résection moins mutilante (préservation sphinctérienne pour le rectum par exemple). Ceci nécessite un suivi attentif afin de dépister précocement les 10 % de GIST d'emblée résistantes à l'imatinib. Par ailleurs, cette option s'adresse à des patients qui ne présentent pas un risque de complication chirurgicale de la tumeur (hémorragie en particulier).

Tumeurs localement avancées

Les tumeurs localement évoluées correspondent souvent à des tumeurs de plus de 10 cm de diamètre, et qui sont étendues aux organes de voisinage dans plus de la moitié des cas.

Une exérèse large parfois mutilante n'est licite que si l'exérèse est complète. Cette attitude agressive est à moduler en fonction des organes concernés et du terrain. L'alternative d'un traitement néo-adjuvant est raisonnable quand la résection semble incertaine en pré-opératoire. Il pourrait limiter le geste chirurgical initial et augmenter les chances de résection complète. La chirurgie est alors envisagée quand la réponse maximale est observée (après 6 à 12 mois de traitement) [1]. Dans ces cas, l'évaluation précoce de la réponse au traitement est nécessaire (par exemple par TEP-scan après 2 à 4 semaines de traitement), et il faut si possible déterminer le génotype de la tumeur afin d'estimer sa sensibilité à l'imatinib. Il faut aussi tenir compte du risque de complications sévères liées à la tumeur primitive (hémorragie, perforation, rupture tumorale) sous imatinib, même s'il semble limité. Cette approche doit être réservée à des centres experts.

12.4.1.3. Tumeurs métastatiques

Les métastases sont principalement intra-abdominales, péritonéales et hépatiques.

Les études portant sur la **résection de métastases hépatiques** de GIST avant l'ère de l'imatinib sont d'effectifs restreints en dehors des séries du Memorial de New York qui rapporte 56 patients [21] et de celle de l'AFC (Association Française de Chirurgie) [24] qui en rapporte 158. La médiane de survie après exérèse complète est de 39 mois et la survie à 5 ans de 30 %. Bien entendu, ces résultats doivent être interprétés prudemment car il s'agit d'études rétrospectives et les patients opérés avaient les meilleurs facteurs pronostiques. Le délai entre le traitement de la tumeur primitive et le diagnostic des métastases est un facteur essentiel en analyse multivariée [27].

L'imatinib est le traitement de référence de première ligne. L'exérèse de la tumeur primitive est indiquée en cas de signes cliniques de gravité (occlusion, hémorragie), et est à discuter de manière multidisciplinaire (tenant compte du terrain et de l'importance du geste chirurgical) avant le traitement par imatinib afin d'éviter la survenue de complications locales (*avis d'experts*). Le risque de perforation ou d'hémorragie de la tumeur primitive survenant sous imatinib n'est pas précisément connu (et souvent rapporté pour l'ensemble d'une population ayant ou non le primitif en place), probablement limité (2,7 % d'hémorragie tumorale et 2,7 % d'hémorragie haute ou de perforation dans une étude, pas de perforation dans deux autres études) [11-13].

L'exérèse de volumineuses masses nécrotiques après traitement par imatinib, symptomatiques, et dont le risque de rupture semble important est préférable à une chirurgie en urgence pour complication (*accord d'experts*) [21]. Une telle chirurgie ne peut être décidée que par une équipe entraînée.

Chez les patients répondeurs ou stables sous imatinib et potentiellement accessibles à une résection R0, la place de la chirurgie d'exérèse ou de la radiofréquence de métastases, reste à préciser [25,26]. Sa faisabilité a été montrée, mais son intérêt en termes de survie n'est pas établi. Dans un essai prospectif du RTOG, il n'a pas été montré de bénéfice de la chirurgie secondaire [27]. Un essai randomisé européen a été suspendu du fait d'inclusions trop lentes. Toute chirurgie dans ce cadre doit être discutée en comité multidisciplinaire, car actuellement le traitement médical par imatinib reste la référence dans cette indication en première intention.

Une exérèse ou une destruction par radiofréquence de métastases peuvent être envisagées en cas de progression focale de la maladie sous imatinib. Ce type de traitement n'a pas d'intérêt en cas de progression diffuse sous traitement médical (*accord d'experts*) [25,26].

La découverte per-opératoire d'une maladie métastatique limitée lors de la résection de la tumeur primitive pose un problème thérapeutique délicat. Il n'a pas été montré de bénéfice d'une

réduction tumorale initiale des métastases et la résection du primitif seul associée à un traitement par TKI est préférable.

Après résection initiale macroscopiquement complète d'une maladie métastatique sans traitement médical préalable, l'intérêt de l'imatinib en post-opératoire est très probable, mais n'a pas fait l'objet d'essais spécifiques et sa durée n'est pas déterminée (comme un traitement adjuvant ou jusqu'à progression ?). Un traitement dans ce cadre, et notamment de sa durée, doit donc être discuté en comité multidisciplinaire au cas par cas (*avis d'experts*).

Après chirurgie d'exérèse de métastases chez un patient déjà traité, la poursuite de l'imatinib est nécessaire (*accord d'experts*).

12.4.2. Chimiothérapie, radiothérapie

Traitements des formes avancées ou métastatiques [5,10]

L'efficacité de la chimiothérapie systémique dans les tumeurs stromales est très faible, avec des taux de réponse de 0 à 10 %. La radiothérapie n'a été utilisée que ponctuellement à visée symptomatique dans des cas de tumeurs fixées, responsables de douleurs ou hémorragiques. Les données limitées dont on dispose suggèrent que la radiothérapie est inefficace ou peu efficace à visée palliative. Une radiothérapie à visée symptomatique peut être rarement indiquée.

Traitement adjuvant

La radiothérapie n'a été utilisée en adjuvant que dans de petites séries de patients qui avaient des facteurs de mauvais pronostic (envahissement local, marges envahies, rupture tumorale), sans que son intérêt soit démontré. Il n'existe pas d'éléments en faveur de la chimiothérapie adjuvante autres que ceux des études sur les sarcomes en général.

12.4.3. Imatinib (Glivec®)

L'efficacité de l'imatinib (molécule inhibitrice de tyrosine-kinases dont KIT et PDGFRA) [1,2,8,11,12,13,14] dans les tumeurs stromales localement avancées ou métastatiques est bien établie (*niveau de la recommandation : grade A*). Son intérêt dans certains cas en adjuvant à la chirurgie a été démontré mais ses modalités restent discutées.

Imatinib en situation métastatique

Les modalités optimales d'administration ne sont pas définitivement établies, et les pratiques sont susceptibles d'évoluer (dose optimale, durée du traitement, etc.). **Lorsque le génotype de la tumeur n'est pas connu, la dose, est de un comprimé à 400 mg/j en une prise au milieu d'un repas. Le génotypage des tumeurs est recommandé (*accord d'experts*) [1,2].**

Une méta-analyse de 2 essais de phase III a montré que **les patients ayant une mutation de KIT sur l'exon 9 (10 % environ) avaient une survie sans progression augmentée en cas de traitement d'emblée par 800 mg/j (19 mois vs 6 mois ; p = 0,017) [30]**. La survie globale était

supérieure, mais de manière non significative, en cas de traitement d'emblée par 800 mg/j (35 mois vs 28 mois ; $p = 0,15$) [28]. Cependant, l'échantillon de patients était limité ($n = 91$), et le cross over autorisé lors d'une progression à 400 mg influence les résultats de survie globale. De plus, les diminutions de doses pour toxicité sont plus fréquentes à 800 mg/j d'emblée. La posologie de 800 mg/j d'emblée est recommandée si on sait qu'il s'agit d'une tumeur avec une mutation de l'exon 9 (*avis d'experts*). Par ailleurs, **des données rétrospectives suggèrent que l'imatinib est peu ou pas actif chez les patients ayant une mutation de l'exon 18 du PDGFRA de type D842V (*avis d'experts*)**.

Il est recommandé dans le cadre de l'AMM de poursuivre le traitement à la dose de 400 mg/j jusqu'à progression, intolérance, ou refus du patient. En fait, l'interruption du traitement n'est pas recommandée lors de la progression (*accord d'experts*), du fait d'une accélération évolutive possible, mais une augmentation de dose doit être discutée (cf infra). Il n'est pas non plus recommandé de diminuer la dose en l'absence de toxicité majeure, car le risque de progression de la maladie est supérieur. Un essai du Groupe Français Sarcome (BFR 14) qui a testé l'utilité ou non de la poursuite de l'imatinib après 3 ans de traitement chez les patients stables ou répondeurs, a montré que la survie sans progression à 1 an était de 88 % chez les patients ayant poursuivi l'imatinib versus 25 % en cas d'arrêt ($p < 0,001$).

Des effets secondaires surviennent chez la majorité des patients, mais le plus souvent d'intensité modérée et régressant au cours du traitement. La tolérance de l'imatinib est dose-dépendante. Les trois effets secondaires les plus fréquents sont les œdèmes, l'asthénie, et les troubles digestifs.

L'observance du traitement doit être surveillée par le médecin à chaque consultation.

La résistance au traitement peut être primaire (dans les 6 premiers mois) ($< 10\%$), ou secondaire (après 6 mois).

Il faut, avant de conclure à une résistance, éliminer un problème d'observance ou d'interactions médicamenteuses susceptible de diminuer l'exposition à l'imatinib. Il existe une grande variation inter-individuelle des taux plasmatiques d'imatinib. Une étude a montré que des taux bas d'imatinib plasmatiques étaient associés à un temps jusqu'à progression et un taux de bénéfice clinique moindres [31]. Des études sont en cours pour évaluer le bénéfice d'un monitoring des taux plasmatiques d'imatinib sur l'optimisation de la prise en charge.

Dans le cas de résistance secondaire, on distingue les résistances partielles (évolution au niveau d'une ou d'un nombre limité de métastases) et les résistances multifocales (sur plusieurs lésions), qui surviennent avec une fréquence similaire. **L'arrêt de l'imatinib sans mise en route d'un autre traitement par inhibiteur de tyrosine-kinase peut être associé à une poussée évolutive des clones tumoraux toujours sensibles même chez des patients en progression, avec un risque de progression plus rapide et intense. En l'absence d'inclusion dans un essai thérapeutique avec une nouvelle molécule, une augmentation des doses d'imatinib à 800 mg est alors proposée [29].** Elle permet une stabilisation transitoire de la maladie chez 30 à 40 % des

patients. Une demande d'avis auprès d'une réunion de concertation pluridisciplinaire de recours est recommandée.

Imatinib en situation adjuvante

On dispose des résultats de deux essais de phase III.

Dans un essai multicentrique américain, les 773 patients avaient une GIST localisée de taille supérieure ou égale à 3 cm avec immunohistochimie positive pour KIT, et une résection complète dans les 14 à 70 jours précédents l'inclusion [32]. Les patients étaient randomisés entre imatinib à 400 mg/j et placebo pendant un an. Le critère principal de l'étude était la survie sans récurrence, qui était allongée dans le bras imatinib, 75 % des patients étant sans rechute à 38 mois dans ce groupe versus 20 mois dans le groupe placebo ($p < 0,0001$). A un an la survie sans récurrence était de 97,7 % dans le bras imatinib versus 82,3 % dans le bras placebo ($p < 0,0001$). Il n'a pas été observé de bénéfice sur la survie globale.

Le risque de rechute après chirurgie a été évalué rétrospectivement dans cette étude en fonction des facteurs pronostiques suivants : taille de la tumeur, index mitotique, localisation. L'index mitotique était disponible chez 556 patients sur 773. Les résultats de l'analyse en sous-groupes selon les classifications NIH et AFIP du risque de récurrence n'ont pas montré de bénéfice en survie sans récurrence dans les groupes à faible et très faible risque. **L'AMM a été attribuée à l'imatinib en adjuvant en 2009 avec l'intitulé suivant (qui ne fait pas mention de durée de traitement) : « traitement adjuvant des patients adultes présentant un risque significatif de rechute après résection d'une tumeur stromale gastro-intestinale GIST KIT (CD117) positive ; Les patients qui présentent un faible ou très faible risque ne doivent pas être traités ».** Les discordances entre les 2 classifications NIH et AFIP posent un problème d'indication thérapeutique notamment pour les GIST gastriques de 5 à 10 cm avec moins de 5 mitoses. L'utilisation de la classification AFIP proposée par Miettinen et al. [6] semble judicieuse (*avis d'experts*).

Une analyse de sous-groupes en fonction du génotype, quand il a pu être déterminé, a été communiquée mais n'est pas encore publiée (35). Un bénéfice significatif en survie sans récurrence s'observait en cas de mutation de l'exon 11 (présente chez 346 patients), mais pas en cas de mutation de l'exon 9 (35 patients) ou de tumeur sans mutation détectée (« wild type ») (64 patients). Ces données restent à confirmer sur les autres études en cours. En cas de mutation PDGFRA (28 patients), il existait un risque de récurrence spontané très faible, et aucun bénéfice de l'imatinib en cas de mutation D842V de l'exon 18 (mais bénéfice significatif en cas d'autre mutation de PDFGRA)

La seconde étude européenne a comparé 1 an versus 3 ans d'imatinib dans les GIST à haut risque de rechute (selon la classification de Fletcher de 2002 et donc certains patients étaient à risque intermédiaire selon la classification AFIP), et chez les patients ayant une rupture tumorale pré ou péri-opératoire [36]. L'imatinib (400 mg/j) devait être débuté dans les 3 mois qui suivaient l'intervention chirurgicale. Quatre cents patients ont été inclus, les caractéristiques étaient similaires dans les 2 bras. A 3 ans, la survie sans récurrence était de 87 % dans le bras 3 ans d'imatinib versus 60 % dans le bras 1 an. Avec un suivi médian de 54 mois, la survie sans récurrence en intention de traiter était de 66 % vs 48 % en faveur du traitement de 3 ans ($p < 0,0001$). La survie globale était meilleure à 5 ans avec un taux de 92 % dans le bras 3 ans, contre 82 % dans le bras 1 an ($p = 0,019$).

Références :

- L'utilisation de la classification AFIP proposée par Miettinen et al. [6], associée à la présence ou non d'une perforation, ou celle proposée par Joensuu [18] semble judicieuse pour estimer le risque de récurrence (*avis d'experts*).
- **La durée du traitement adjuvant par imatinib recommandée est d'au moins 3 ans dans les GIST à haut risque ou perforée (*consensus des experts*)**. Il est possible qu'une durée plus longue soit plus efficace, mais il n'existe pas d'élément actuellement pour l'affirmer. Dans les GIST à risque intermédiaire, l'information et l'avis du patient sont des éléments importants pour la décision thérapeutique. Si un traitement adjuvant est décidé, sa durée n'est pas clairement déterminée. Une durée de 3 ans (plutôt que 1 an) est préconisée par la majorité des experts (*avis d'experts*).
- **La détermination du génotype de la tumeur est recommandée (*accord d'experts*) avant la mise en route d'un traitement adjuvant (1). Les patients ayant une mutation de l'exon 11 (environ 60 % des patients) sont les plus à même de tirer profit du traitement adjuvant par imatinib. Ceux ayant une mutation de PDGFRA de type D842V de l'exon 18 (environ 20% des GIST de l'estomac), mutation de résistance à l'imatinib, ne tirent aucun bénéfice du traitement adjuvant (1)**. Leur risque de récurrence spontanée est très faible. Il est trop tôt pour statuer sur le bénéfice du traitement adjuvant dans les GIST wild type (sous-groupe en cours de démantèlement) et les GIST ayant une mutation de l'exon 9. Certains experts préconisent l'imatinib à 800 mg/j en situation adjuvante en cas de mutation de l'exon 9, malgré l'absence d'étude spécifique ou de niveau de preuve (1). Cette attitude n'est pas partagée par les experts français consultés. Il sera important dans le futur de mieux caractériser les patients qui bénéficient d'un part le plus du traitement adjuvant et d'autre part d'une durée prolongée.

- **En cas de rupture tumorale, en pré ou per-opératoire, le risque de récurrence sous forme de sarcomatose péritonéale est majeur. La durée optimale du traitement adjuvant n'est pas définie chez ces patients virtuellement métastatiques qui pourraient bénéficier d'un traitement jusqu'à progression (*avis d'expert*) (1).**

12.4.4. Sunitinib (Sutent®)

Le sunitinib [33,34,35] est un inhibiteur oral de tyrosine-kinase agissant sur plusieurs récepteurs tyrosine kinase transmembranaires (KIT, VEGF, PDGF). Son efficacité a été démontrée par une étude de phase III multicentrique chez 312 patients avec une GIST métastatique ou non résécable ayant une résistance ou une intolérance à l'imatinib (la dose médiane quotidienne d'imatinib antérieurement reçue était de 800 mg). La posologie classique (AMM) est de 50 mg/j 4 semaines sur 6. Un traitement continu à la dose de 37,5 mg /j aurait une efficacité similaire dans les GIST avec un profil de tolérance comparable dans une étude de phase II non randomisée [35].

12.4.5. Autres molécules

D'autres molécules ont fait l'objet d'études notamment après échappement à l'imatinib et/ou au sunitinib dans les GIST métastatiques.

Le sorafénib (Nexavar®) est un inhibiteur multikinases à action anti-angiogénique qui a montré une efficacité dans cette indication dans deux études de phase II [37,38]. Il était recommandé hors essai thérapeutique en troisième ligne par les centres anticancéreux américains (NCCN), mais ne sera pas développé dans cette indication. En revanche, le regorafenib (Stivarga®), un analogue proche du sorafénib a montré une efficacité en phase III versus soins de support en troisième ligne (39). Il est disponible en ATU dans les GIST en 3^{ème} ligne et devrait bénéficier d'une AMM prochainement.

Le pazopanib, un autre inhibiteur de VEGFR2 est actuellement évalué dans un essai randomisé contre abstention (avec cross over). Le masitinib (AB10-10) est un inhibiteur oral de tyrosine-kinases, qui a montré en phase II une efficacité en première ligne et qui est testé en phase III en première (versus imatinib) et deuxième ligne (versus sunitinib). Le nilotinib (Tasigna®) est un inhibiteur oral de tyrosine-kinases qui dispose d'une AMM dans la leucémie myéloïde chronique et qui a montré des résultats préliminaires intéressants seul ou en association avec l'imatinib chez les patients en échappement thérapeutique. Il ne devrait pas être développé dans les GIST, car un essai randomisé versus imatinib a été suspendu après une analyse intermédiaire. L'évérolimus (Affinitor*) est inhibiteur m-Tor qui a fait l'objet d'une étude de phase I/II en combinaison dont les résultats montrent un contrôle tumoral prolongé chez une fraction des patients.

12.4.6. Indications thérapeutiques

Toutes les décisions thérapeutiques concernant une GIST doivent faire l'objet d'une concertation multidisciplinaire. Un avis auprès d'un centre régional de référence dans la prise en charge des sarcomes et tumeurs conjonctives (réseau NETSARC, <https://netsarc.sarcomabcb.org>) est recommandé en particulier dans tous les cas atypiques ou de prise en charge délicate, ou pouvant faire l'objet d'une inclusion dans un essai thérapeutique. La majorité des recommandations émanent de l'*avis d'experts*. Des algorithmes schématisant les principales indications thérapeutiques figurent en annexe.

12.4.6.1. GIST résécable non métastatique, résection R0

12.4.6.1.1. Références

- Chirurgie d'exérèse R0 (*niveau de la recommandation: grade A*)
- Imatinib 400 mg/j en adjuvant post-opératoire pendant 3 ans si GIST à haut risque de récurrence (*niveau de la recommandation : grade A*) sauf si mutation PDGFRA de type D842V.

12.4.6.1.2. Options

- Imatinib en adjuvant post-opératoire pendant 3 ans si GIST à risque intermédiaire de récurrence (*avis d'expert*)
- Cas particulier des petites GIST (*avis d'experts*) :
 - Si GIST de l'estomac < 2 cm de diamètre : surveillance possible ou résection chirurgicale. Surveillance écho- endoscopique (ou à défaut par endoscopie) à 6 mois, 18 mois puis tous les 2 ans, à adapter en fonction du terrain et de la croissance éventuelle de la lésion
 - Si GIST de l'estomac > 2 cm de diamètre: résection chirurgicale
 - Si GIST du grêle, du rectum ou du duodénum : résection chirurgicale quelle que soit la taille (cf chapitre 12.1.5).
 - Pour les GIST rectales une résection segmentaire est recommandée.

12.4.6.2. GIST résécable non métastatique, résection R1 ou R2

12.4.6.2.1. Options

- **Discuter une reprise chirurgicale, surtout en cas de résection R2 car la valeur péjorative d'une résection R1 n'est pas clairement établie (*avis d'experts*). Lorsque la séreuse est envahie (GIST de grande taille) ou qu'il y a eu une effraction tumorale, le pronostic est surtout lié à l'essaimage péritonéal et non plus à la tranche de section viscérale et une reprise d'exérèse n'est donc pas utile. En revanche, la reprise se discute lorsque que le patient est potentiellement curable par la chirurgie (séreuse non envahie, pas d'effraction tumorale et lésion de risque faible ou intermédiaire de malignité, car dans le cas contraire le risque est surtout métastatique). L'importance du geste chirurgical et le risque de séquelles associées sont aussi des éléments dont il faut tenir compte.**
- **Si une reprise n'est pas possible, que la résection est R2 (macroscopiquement incomplète) il faut discuter un traitement par imatinib et une reprise chirurgicale dans un deuxième temps (*avis d'experts*)**
- **Imatinib en adjuvant post-opératoire pendant 3 ans si GIST risque élevé ou au moins 1 an si risque intermédiaire de récurrence en cas de résection R1 (*avis d'experts*)**
- **Imatinib en post-opératoire sans limitation de durée si résection R2 et pas de reprise chirurgicale possible (*avis d'experts*).**

12.4.6.2.2. Essais cliniques

- Absence d'essai adjuvant actuellement ouvert en France.

12.4.6.3. GIST de résécabilité douteuse ou chirurgie mutilante (oesophage ou rectum en particulier)

12.4.6.3.1. Options

- **Discuter un traitement néo-adjuvant par imatinib 400 mg/j en vérifiant qu'il n'y a pas de résistance primaire à l'imatinib (*accord d'experts*)**
- **Résection chirurgicale secondaire dans un centre spécialisé à discuter au maximum de la réponse objective après 6 à 12 mois d'imatinib (*accord d'experts*)**
- **Imatinib en adjuvant post-opératoire si GIST risque élevé ou intermédiaire de récurrence (*accord d'expert*).**

12.4.6.3.2. Essais cliniques

- Absence d'essai néo-adjuvant actuellement ouvert en France

12.4.6.4. GIST non résecable, non métastatique

12.4.6.4.1. Références

- Traitement par imatinib 400 mg/j (*accord d'experts*)
- Résection chirurgicale secondaire dans un centre spécialisé à discuter au maximum de la réponse objective après 6 à 12 mois d'imatinib (*accord d'experts*).

12.4.6.4.2. Options

- Traitement par imatinib 800 mg/j d'emblée si mutation de l'exon 9 connue (*avis d'experts*).

12.4.6.4.3. Essais cliniques

- Absence d'essai néo-adjuvant actuellement ouvert en France.

12.4.6.5. GIST métastatique

12.4.6.5.1. Références

- Traitement par imatinib 400 mg/j (*niveau de la recommandation : grade A*)
- Exérèse de la tumeur primitive à discuter si risque de complication (*accord d'experts*).
- Traitement par imatinib 800 mg/j d'emblée si mutation de l'exon 9 (*avis d'experts*)

12.4.6.5.2. Options

- Si réponse ou stabilité et résection R0 potentiellement possible : résection ou radiofréquence des métastases après traitement par imatinib (procédure expérimentale), et poursuite de l'imatinib en post-opératoire (*avis d'experts*)
- Exérèse de métastases nécrotiques sous imatinib à discuter si risque de complication, en particulier de rupture de masses liquéfiées (*accord d'experts*).

Cas particulier : résection initiale (avant tout traitement par imatinib) complète (R0) d'une maladie métastatique limitée dans le même temps que la tumeur primitive : traitement complémentaire par imatinib à discuter au cas par cas en comité multidisciplinaire (*avis d'experts*).

12.4.6.5.3. Essais cliniques

- **Essai randomisé de phase III masitinib (AB1010) versus imatinib en première ligne**
- **Coordonnateur (France) : Pr A Adenis, Centre Oscar Lambret, Lille.**
- **Autres essais : prendre contact avec un centre du réseau Netsarc**

12.4.6.6. Progression sous imatinib 400 mg/j

12.4.6.6.1. Références

- **Avis auprès d'une réunion de concertation pluridisciplinaire du réseau Netsarc**
- **Pas d'arrêt immédiat de l'imatinib avant la prise de décision thérapeutique**
- **Vérifier l'observance du traitement**
- **Augmentation de l'imatinib à 800 mg/j en première intention (avis d'experts)**
- **Traitement par sunitinib en deuxième intention (50 mg/j 4 semaines sur 6) si échec ou impossibilité d'augmentation de dose d'imatinib (*niveau de la recommandation: grade A*).**

12.4.6.6.2. Options

- **Contrôler l'exposition au traitement (par un dosage plasmatique du taux d'imatinib ; Dr MOLIMARD, Institut Bergonié, Bordeaux)**
- **Résection ou radiofréquence voire embolisation des métastases si progression focale sous imatinib et augmentation de l'imatinib à 800 mg/j si possible (*avis d'experts*)**
- **Traitement par sunitinib en continu à la dose de 37,5 mg/j plutôt qu'en traitement séquentiel à la dose de 50 mg/j 4 semaines sur 6.**

12.4.6.6.3. Essais cliniques

- **Essai randomisé de phase III masitinib (AB1010) versus sunitinib en deuxième ligne**

Coordonnateur : Dr A Le Cesne, institut Gustave Roussy, Villejuif.

- **Essai de troisième ou quatrième ligne de nouvelles molécules en monothérapie ou en association à l'imatinib (prendre contact avec centre du réseau Netsarc).**

12.4.6.7. Progression sous imatinib 800 mg/j et sunitinib

12.4.6.7.1. Références

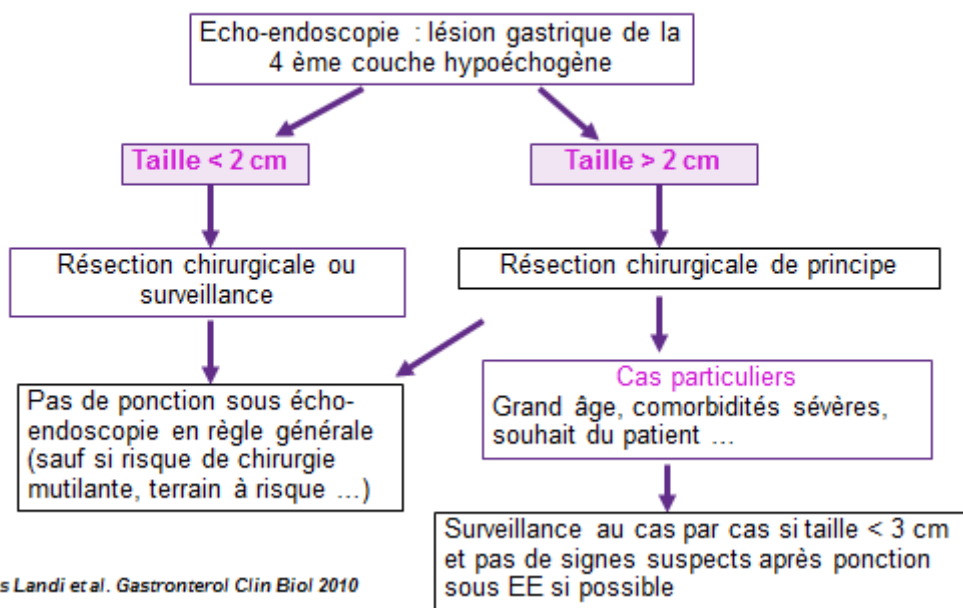
- Avis auprès d'un centre régional de référence (réseau NETSARC) pour traitement dans un essai thérapeutique
- Regorafenib 160 mg/j 3 semaines sur 4 (actuellement dans le cadre d'une ATU)

12.4.6.7.2. Options

- . Sorafenib si patient non incluable dans un essai thérapeutique (mais pas d'AMM dans cette indication) et regorafenib non disponible

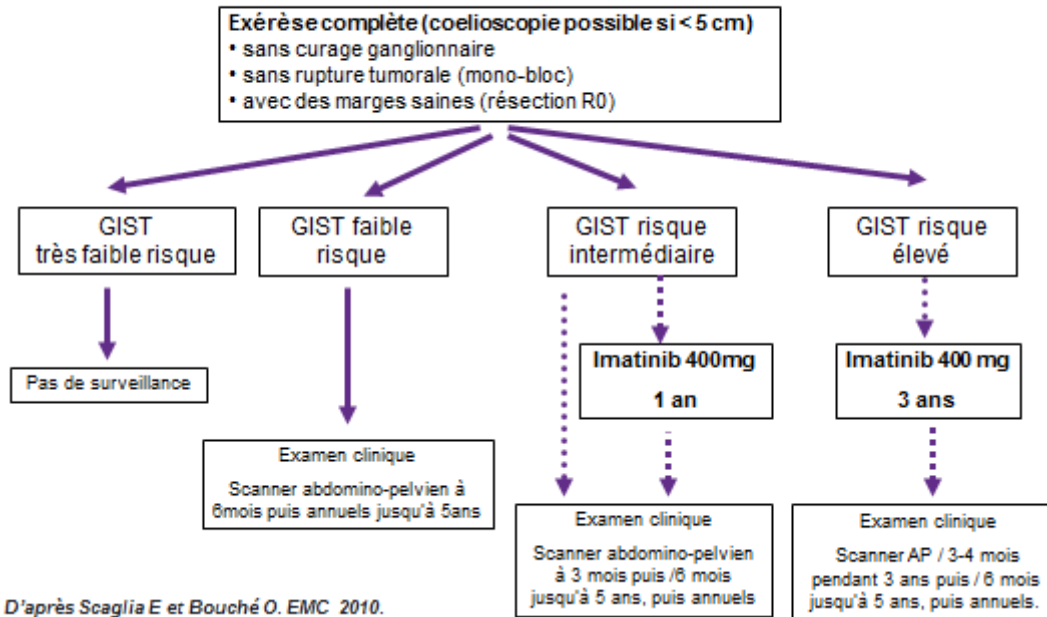
12.5 Annexes : algorithmes de prise en charge

Annexe 1. Suspicion de GIST gastrique localisée de petite taille

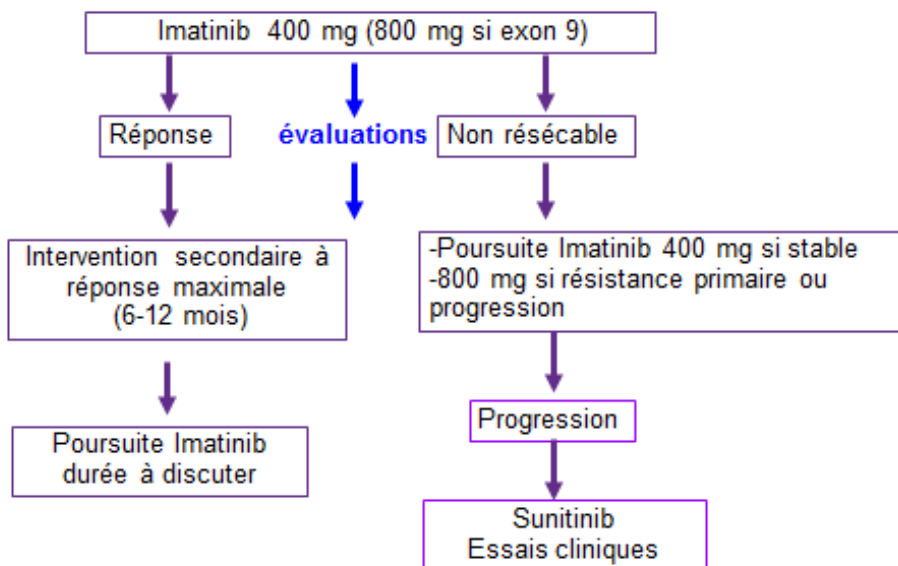


D'après Landi et al. *Gastroenterol Clin Biol* 2010

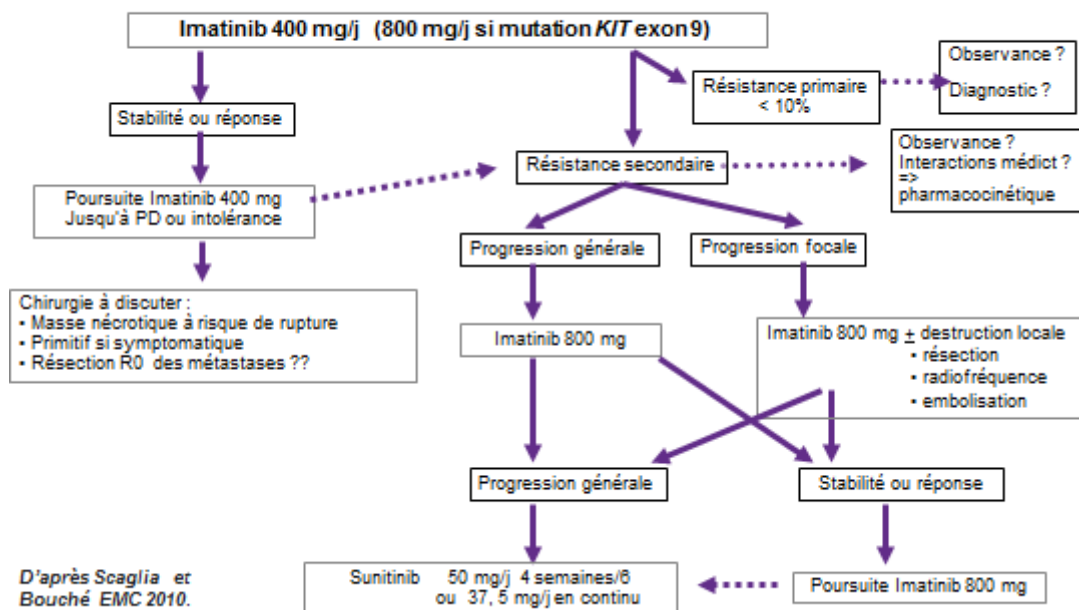
Annexe 2. GIST localisées résecable



Annexe 3. GIST non résecables ou de résecabilité douteuse ou en cas de chirurgie mutilante « évitable »



Annexe 4. GIST métastatiques



Références bibliographiques

1. Casali PG, Blay JY. ESMO Guidelines Working Group. Gastrointestinal stromal tumors: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2012;23 Suppl 7:vii49-55.
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 Suppl 2:S1-41
3. Kawanowa K, sakumai Y, Sakura S, et al. High incidence of microscopic gastrointestinal stromal tumors in the stomach. Hum Pathol. 2006;37:1527-35
4. Fletcher CDM, Berman J, Corless C, Gorstein F, Lasota J, Longley BJ et al. Diagnosis of gastrointestinal stromal tumors: a consensus approach. Hum Pathol 2002;33:459-65.
5. Agaimy A, Wünsch PH, Hofstaedter F, et al. Minute gastric sclerosing stromal tumors (GIST tumorlets) are common in adults and frequently show c-KIT mutations. Am J Surg Pathol 2007;31:113-20
6. Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors: pathology and prognosis at different sites. Semin Diagn Pathol 2006;23:70-83
7. Polkowski M, Butruk E. Submucosal lesions. Gastrointest Endosc Clin N Am 2005;15:33-55
8. Le Cesne A, Landi B, Bonvalot S et al. Recommandations pour la prise en charge des tumeurs stromales gastro-intestinales. Hépatogastro 2005 ; 5 : 377-9.
9. Plaat BE, Hollema H., Molenaar W.M., et al. Soft tissue leiomyosarcomas and malignant gastrointestinal stromal tumors: differences in clinical outcome and expression of multidrug resistance proteins. J Clin Oncol 2000;18:3211-20.
10. Changchien CR, Wu MC, Tasi WS, et al. Evaluation of prognosis for malignant rectal gastrointestinal stromal tumor by clinical parameters and immunohistochemical staining. Dis Colon Rectum 2004 ;49:1922-29
11. Demetri GD, Von Mehren M, Blanke CD, Van den Abbeele AD, Eisenberg B, Roberts PJ et al. Efficacy and safety of imatinib in advanced gastrointestinal stromal tumors. N Engl J Med 2002;347:472-80.

12. Verweij J, Casali PG, J Zalcberg J, Le Cesne A, Reichard P, Blay JY, et al. Progression-free survival in gastrointestinal stromal tumours with high-dose imatinib: randomised trial. *Lancet* 2004;364:1127-34.
13. Blanke CD, Demetri GD, Van Mehren M, et al. Long-term results from a randomized phase II trial of standard- versus higher-dose imatinib mesylate for patients with unresectable or metastatic gastrointestinal stromal tumors expressing KIT. *J Clin Oncol* 2008;26:620-25
14. 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
15. Hirota S, Isozaki K. Pathology of gastrointestinal stromal tumors. *Pathol Int* 2006;56:1-9
16. Miettinen M, Makhlof H, Sobin LH, Lasota J. Gastrointestinal tumors of the jejunum and ileum: a clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular genetic study of 906 cases before imatinib with long-term follow-up. *Am J Surg Pathol* 2006;30:477-89.
17. Miettinen M, Sobin LH, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors of the stomach: a clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular genetic study of 1765 cases with long-term follow-up. *Am J Surg Pathol* 2005;29:52-68.
18. Joensuu H. Risk stratification of patients diagnosed with gastrointestinal stromal tumor. *Hum Pathol* 2008;39:1411-1419.
19. Emile JF, Brahim S, Coindre J, Monges G, Scoazec JY, Blay JY, et al. Molecular epidemiology of GISTs: Incidence of PDGFRA and KIT exon 9 mutations in the large French population-based study molecGIST. *J Clin Oncol* 2009; 27: 15s (abstract 10535)
20. Blay JY, Reichardt P. Advanced gastrointestinal stromal tumor in Europe: a review of updated treatment recommendations. *Expert Rev Anticancer Ther* 2009 ;9:831-8
21. Otto C, Agaimy A, Braun A, et al. Multifocal gastric gastrointestinal stromal tumors (GISTs) with lymph node metastases in children and young adults: a comparative clinical and histomorphological study of three cases including a new case of Carney triad. *Diagn Pathol*. 2011;6 :doi: 10.1186/1746-1596-6-52.
22. Aparicio T, Boige V, Sabourin JC, Crenn P, Ducreux M, Le Cesne A, Bonvalot S. Prognostic factors after surgery of primary resectable gastrointestinal stromal tumours. *Eur J Surg Oncol* 2004;30:1098-103
23. Jeong IH, Kim JH, Lee SR, Kim JH, Hwang JC, Shin SJ, et al. Minimally invasive treatment of gastric gastrointestinal stromal tumors: laparoscopic and endoscopic approach. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech*. 2012 ;22:244-50.
24. Adam R, Chiche L, Aloia T, Elias D, Salmon R, Rivoire M, Jaeck D, et al. Hepatic resection for noncolorectal nonendocrine liver metastases: analysis of 1,452 patients and development of a prognostic model. *Ann Surg* 2006;244:524-35.
25. Rutkowski P, Nowecki Z, Dziejewski W, et al. Surgical treatment of patients with initially inoperable and/or metastatic gastrointestinal stromal tumors (GIST) during therapy with imatinib mesylate. *J Surg Oncol* 2006;93:304-11
26. Raut CP, Posner M, Desai J, et al. Surgical management of advanced gastrointestinal stromal tumors after treatment with targeted systemic therapy using kinase inhibitors. *J Clin Oncol* 2006;24:2325-31.
27. Wang D, Zhang Q, Blanke CD, Demetri GD, Heinrich MC, Watson JC, et al. Phase II trial of neoadjuvant/adjuvant imatinib mesylate for advanced primary and metastatic/recurrent operable gastrointestinal stromal tumors: long-term follow-up results of Radiation Therapy Oncology Group 0132. *Ann Surg Oncol* 2012;19:1074-80.
28. Debiec-Rychter M, Sciort R, Le Cesne A et al. KIT mutations and dose selection for imatinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumours. *Eur J Cancer* 2006;42:1093-103.
29. Zalcberg JR, Verweij J, Casali PG, J, et al. Outcome of patients with advanced gastrointestinal stromal tumours crossing over to a daily imatinib dose of 800 mg after progression on 400 mg. *Eur J Cancer* 2005 ;41:1751-7
30. Van Glabbeke MM, Owzar K, Rankin C, et al. 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 . *J Clin Oncol* 2007 25: 10004 (abstract)

31. Demetri GD, Wang Y, Wehrle E, Racine A, Nikolova Z, Blanke CD, et al. Imatinib plasma levels are correlated with clinical benefit in patients with unresectable/metastatic gastrointestinal stromal tumors. *J Clin Oncol* 2009;27:3141-7
32. Dematteo RP, Ballman KV, Antonescu CR, Maki RG, Pisters PW, Demetri GD, et al. Adjuvant imatinib mesylate after resection of localised, primary gastrointestinal stromal tumour: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2009;373:1097-104
33. 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
34. Heinrich MC, Maki RG, Corless CL, Antonescu CR, Harlow A, Griffith D, et al. Primary and secondary kinase genotypes correlate with the biological and clinical activity of sunitinib in imatinib-resistant gastrointestinal stromal tumor. *J Clin Oncol* 2008;26:5352-9
35. George S, Blay JY, Casali PG, Le Cesne A, Stephenson P, Deprimo SE, et al. Clinical evaluation of continuous daily dosing of sunitinib malate in patients with advanced gastrointestinal stromal tumour after imatinib failure. *Eur J Cancer* 2009;45:1959-68
36. Joensuu H, Eriksson M, Sundby Hall K, et al. One versus Three years of adjuvant imatinib for operable gastrointestinal stromal tumor : a randomized trial. *JAMA* 2012; 307:1265-1272
37. Kindler HL, Campbell NP, Wroblewski K, Maki RG, D'Adamo DR, Chow WA, et al. Sorafenib in patients with imatinib and sunitinib-resistant gastrointestinal stromal tumors : Final results of a University of Chicago Phase II Consortium trial. *J Clin Oncol* 2011;29 (suppl):abstr 10009
38. Ryu M, Park SH, Ryoo B, Im S, Kwon H, Lee SS, et al. A phase II study of sorafenib in patients with metastatic or unresectable gastrointestinal stromal tumors with failure of both imatinib and sunitinib: A KGSG study. *J Clin Oncol* 2011;29 (suppl):abstr 10010
39. Demetri GD, Reichardt P, Kang YK, et al. Efficacy and safety of regorafenib for Advanced gastrointestinal stromal tumors after failure of imatinib and sunitinib. An international, multicentre, randomized, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet* 2013;381;295-302.