

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 :

09/09/2011

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)

Responsable du chapitre : Dr Bruno LANDI Hôpital Européen Georges Pompidou, Service de Gastroentérologie, 20 Rue Leblanc – 75015 Paris

Groupe de travail (auteurs et relecteurs) : Voir le chapitre GIST dans la liste complète des auteurs du Thésaurus National de Cancérologie Digestive.

Les GIST sont des tumeurs mésoenchymateuses 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. Il n'existe pas, contrairement aux autres sarcomes, de consensus sur la nécessité ou non d'un diagnostic pré-opératoire par ponction-biopsie (par voie écho-endoscopique, percutanée ou opératoire) en cas de tumeur résecable. Pour certains, un tel geste comporte un risque hémorragique et potentiellement de dissémination péritonéale lorsqu'elle est faite par voie percutanée ou coelioscopique. Cependant une chirurgie d'emblée peut constituer un geste chirurgical inadéquat pour certains autres types tumoraux (lymphomes, angiosarcomes).

Références

Si la tumeur paraît résecable et le patient est opérable, une ponction biopsie pré-opératoire doit être discutée en comité multidisciplinaire. Elle n'est pas nécessaire en cas de forte suspicion de GIST si une chirurgie non mutilante est envisagée (*avis d'experts*). Elle est recommandée 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,
- sarcome, tumeur neuroectodermique périphérique (PNET), séminome, tumeur germinale non séminomateuse
- Localisation ou extension faisant discuter un traitement initial par imatinib
- Tumeur non résecable (localement avancée) et/ou métastatique
- Chirurgie mutilante.

Quel type de biopsie ?

Si la lésion n'est pas résecable 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 (mais non exclusivement) sur un fragment congelé.

12.1.3. Syndromes familiaux

- Neurofibromatose de type 1
- Formes familiales de tumeurs stromales multiples (exceptionnelles)
- Triade de Carney (très rare) : tumeurs stromales gastriques multiples, chondrome pulmonaire et paragangliome extra-surrénalien
- Diade de Stratakis-Carney (très rare) : tumeurs stromales gastriques multiples et paragangliome extra-surrénalien (mais pas de chondrome pulmonaire).

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

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 gastrique 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, avec relecture par un expert dans les cas délicats. 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-caldesmine, 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*). En dehors des GIST KIT négatives, la recherche de mutations des gènes KIT et PDGFRA par une

technique de biologie moléculaire doit progressivement s'intégrer dans la pratique. Le génotypage des GIST est désormais recommandé par les experts européens et américains, en particulier pour les patients devant bénéficier d'un traitement par imatinib [1,2]. Le type de mutation (en particulier mutation de l'exon 9) a une influence sur l'efficacité du traitement, et il s'agira 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.

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 résectionnées 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 cm	>5
	> 10 cm	" Quel qu'il soit "*
	" Quel qu'il soit "	> 10

* estimé sur 50 champs à fort grossissement

De grandes séries rétrospectives récentes 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 relié 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].

Si la majorité des récurrences surviennent dans les 5 ans (en particulier les deux premières années), des récurrences très 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*)

Options

Echographie abdominale (*avis d'experts*)

- Tumeurs à risque élevé : examen clinique et scanner spiralé abdomino-pelvien tous les 3-4 mois pendant 3 ans, puis tous les 6 mois jusqu'à 5 ans, puis annuels
- Tumeurs à risque intermédiaire : examen clinique et scanner spiralé abdomino-pelvien à 3 mois puis tous les 6 mois jusqu'à 5 ans, puis annuels
- Tumeurs à faible risque : examen clinique et scanner spiralé abdomino-pelvien à 6 mois puis annuels jusqu'à 5 ans

- Tumeurs à très faible risque : pas de surveillance systématique.

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

La tomодensitométrie avec injection de produit de contraste est actuellement l'imagerie la plus communément 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 clairement 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 l'arrêt de ce traitement.

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 (mesurée 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 plus limitée.

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, notamment 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

- 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

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 les marges optimales de résection. Les énucléations " simples " sont grevées d'un risque de récurrence significativement plus élevé que les résections segmentaires [22]. Une marge de 1 à 2 cm est généralement considérée comme suffisante mais ce point sera peut être remis en question dans le futur.

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 formellement démontré qu'une résection R1 était associée à un moins bon pronostic [1].

Le curage ganglionnaire n'est pas systématique, car les métastases ganglionnaires sont rares et le risque de récurrence ganglionnaire limité [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 (classiquement 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
- Pour les tumeurs du grêle, une résection segmentaire de grêle est indiquée
- Pour les tumeurs du rectum et du côlon, une chirurgie réglée est nécessaire
- Pour les tumeurs oesophagiennes, contrairement aux léiomyomes, l'exérèse des GIST par énucléation sous thoracoscopie n'est pas le standard. Une oesophagectomie doit être discutée. En cas de biopsie endoscopique de la tumeur, l'énucléation n'est de toute façon pas recommandée en raison du risque de fistule par l'orifice de ponction
- En cas de petites tumeurs intramurales (< 2 cm), les interventions d'énucléations sont dans l'ensemble déconseillées car les marges seront positives. 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 résistants 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 à d'autres 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 permettre de limiter le geste chirurgical initial et d'augmenter secondairement les

chances de résection complète. La chirurgie est alors envisagée quand la réponse maximale est observée (après 6 à 12 mois de traitement) [23]. 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 si possible déterminer le génotype de la tumeur afin d'estimer sa sensibilité au traitement par 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 ayant une expertise multidisciplinaire dans la prise en charge de ces patients.

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 souvent 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 sont ceux qui avaient les meilleurs facteurs pronostiques. Le délai entre le traitement de la tumeur primitive et le diagnostic des métastases est un facteur essentiel retrouvé dans une 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*).

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.

La place de la chirurgie d'exérèse ou de la radiofréquence de métastases, chez les patients répondeurs ou stables après traitement par imatinib et potentiellement accessibles à résection R0, reste à préciser [25,26,27]. Sa faisabilité a été bien montrée, mais son intérêt en termes de survie n'est pas établi. 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'expert*) [25,26].

La découverte per-opératoire d'une maladie métastatique limitée (par exemple une carcinose péritonéale localisée) lors de la résection de la tumeur primitive pose un problème thérapeutique délicat. L'intérêt d'un traitement post-opératoire par imatinib après résection initiale macroscopiquement complète d'une maladie métastatique sans traitement médical préalable est possible mais n'est pas démontré en l'absence d'étude spécifique. Un traitement dans ce cadre doit donc être discuté en comité multidisciplinaire au cas par cas (*absence d'accord d'experts*). En revanche, la poursuite du traitement par imatinib après chirurgie d'exérèse de métastases chez un patient déjà traité 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 puisse être démontré. Il n'existe aucun élément en faveur de la chimiothérapie en situation adjuvante autres que celles des études générales sur les sarcomes.

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 traitement adjuvant à la chirurgie a été démontré mais ses modalités d'utilisation restent l'objet de discussions.

Imatinib en situation métastatique

Les modalités optimales d'administration ne sont pas définitivement établies, et les pratiques sont susceptibles d'évoluer rapidement (dose optimale, durée du traitement, etc.). La dose recommandée, dans les cas où le génotype de la tumeur n'est pas connu, est de un comprimé à 400 mg/j en une prise au milieu d'un repas. Le génotypage des tumeurs est désormais recommandé (*avis 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 % des patients environ) ont une survie sans progression significativement

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 relativement 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 fortement 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'expert), 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 peut distinguer les résistances partielles (évolution au niveau d'une ou d'un nombre limité des lésions métastatiques) et les résistances multifocales (sur plusieurs lésions), qui surviennent avec une fréquence similaire. Il convient de savoir que l'arrêt de l'imatinib peut alors être associé à une poussée évolutive des clones tumoraux toujours sensibles même chez des patients en progression. 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 d'un essai de phase III multicentrique américain réalisé chez 773 patients [32]. Les 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. Les patients étaient randomisés entre imatinib à 400 mg/j et placebo pendant un an. Le critère primaire de l'étude était la survie sans récurrence. La survie sans récurrence était significativement allongée dans le bras imatinib, 75 % des patients étaient sans rechute à 38 mois dans le groupe versus 20 mois dans le groupe placebo ($p < 0,0001$). A un an la survie sans récurrence 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 de la tumeur. Les valeurs de l'index mitotique étaient disponibles chez 556 patients sur les 773 inclus. 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 terme de survie sans récurrence dans les groupes à faible et très faible risque. L'AMM a été attribuée à l'imatinib en situation adjuvante 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 étude présentée à l'ASCO en 2011 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), mais aussi 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 cent patients ont été inclus, et les caractéristiques étaient similaires dans les 2 bras. A 3 ans, la survie sans récurrence était de 86,6 % dans le bras 3 ans d'imatinib versus 60,1 % dans le bras 1 an. Avec un suivi médian de 54 mois, la survie sans récurrence en intention de traiter était de 65,6 % vs 47,9 % en faveur du traitement de 3 ans ($p < 0,0001$). La survie globale était significativement meilleure à 5 ans avec une survie de 92 % pour les patients inclus dans le bras 3 ans, contre 81,7 % pour le bras 1 an ($p = 0,019$).

Au vu des résultats actuellement disponibles, 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 de traitement soit plus efficace, mais il n'existe pas d'élément actuellement permettant de conclure sur ce point. Dans les GIST à risque intermédiaire, si un traitement adjuvant est décidé, sa durée n'est pas clairement déterminée et il n'y a pas de consensus dans le panel consulté. Une durée de 1 an minimum peut être recommandée (consensus des experts). L'information et l'avis du patient sont dans tous les cas des éléments importants pour la décision thérapeutique. 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 plus prolongée de traitement.

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 réalisée chez 312 patients avec une GIST métastatique ou non résecable 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 multikinase à action antiangiogénique qui a montré une efficacité dans cette indication dans deux études de phase II [37,38]. Il est désormais recommandé hors essai thérapeutique en troisième ligne par les centres anticancéreux américains (NCCN). Ce médicament ne sera pas développé dans cet indication. En revanche, le regorafénib, un analogue proche de sorafénib vient d'achever le recrutement d'un essai de phase III international contre placebo avec cross over dont les résultats sont attendus en 2012. Le pazopanib, un autre inhibiteur de VEGFR2 est actuellement évalué dans un essai randomisé contre abstention (avec cross over). Le masatinib (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 (Tassigna®) 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, netsarc.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 (niveau de la recommandation: grade A)
- Imatinib en adjuvant post-opératoire pendant 3 ans si GIST à haut risque de récurrence (*niveau de la recommandation : grade A*).

12.4.6.1.2. Options

- Imatinib en adjuvant post-opératoire pendant au moins 1 an si GIST à risque intermédiaire de récurrence (*niveau de la recommandation: grade B*)
- 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 (*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 les tranches de section sont positives et 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 (*avis d'expert*).

12.4.6.3.2. Essais cliniques

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

12.4.6.4. GIST non résécable, 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*).

12.4.6.5.2. Options

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

- Echographie de contraste avec quantification de la perfusion tumorale pour l'évaluation précoce des traitements anti-angiogéniques. Evaluation médicale et économique.

Coordonnateur : Dr N Lassau, institut Gustave Roussy, Villejuif.

12.4.6.6. Progression sous imatinib 400 mg/j

12.4.6.6.1. Références

- Avis auprès d'une réunion de concertation pluridisciplinaire de recours
- 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 (accord 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 : DrA Le Cesne, institut Gustave Roussy, Villejuif.

- Essai de troisième ou quatrième ligne de nouvelles molécules en monothérapie ou en association à l'imatinib (Avis auprès d'un centre régional de référence (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.

12.4.6.7.2. Options

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

12.5. Remerciements

Remerciements aux auteurs et relecteurs :

Responsable : Dr Bruno LANDI, Coordonnateur, Hôpital Européen Georges Pompidou, Service de Gastroentérologie, 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 Eric LARTIGAU : Département de Radiothérapie, Centre Oscar Lambret, CLCC, 3 rue F. Combemale – 59000 Lille

Dr Axel LE CESNE : Département de Chimiothérapie, Comité des Sarcomes, Institut Gustave Roussy, CLCC, 39 rue Camille Desmoulins - 94805 Villejuif Cedex

Pr Thierry LECOMTE : Service d'Hépatogastroentérologie et Oncologie Digestive, Hôpital Trousseau, CHU - 37000 Tours

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

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

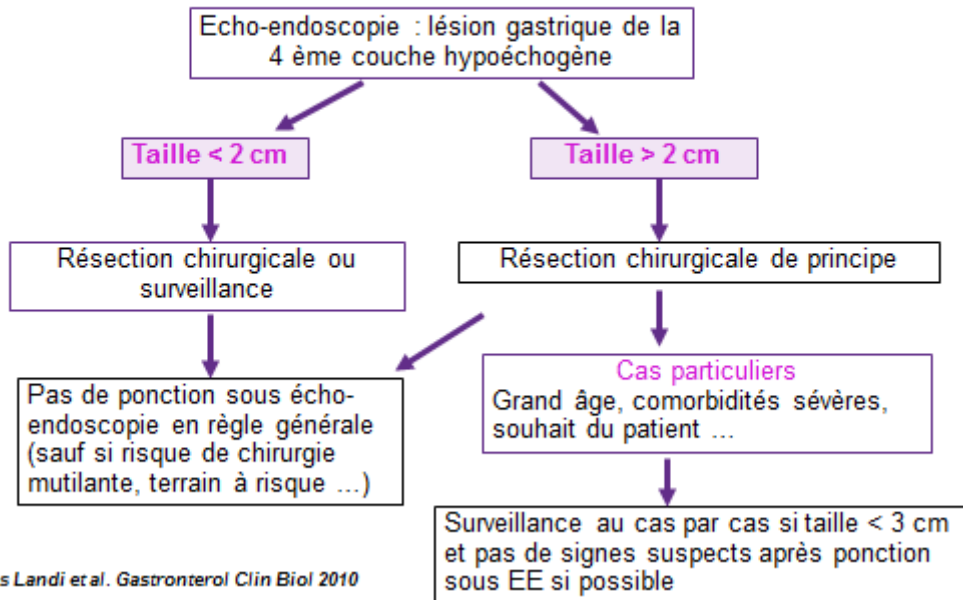
Pr Anne BERGER-PETIT : Service d'Anatomo-Pathologie, CHU, Hôpital Edouard Herriot, 5 place d'Arsonval - 69437 Lyon Cedex 03

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

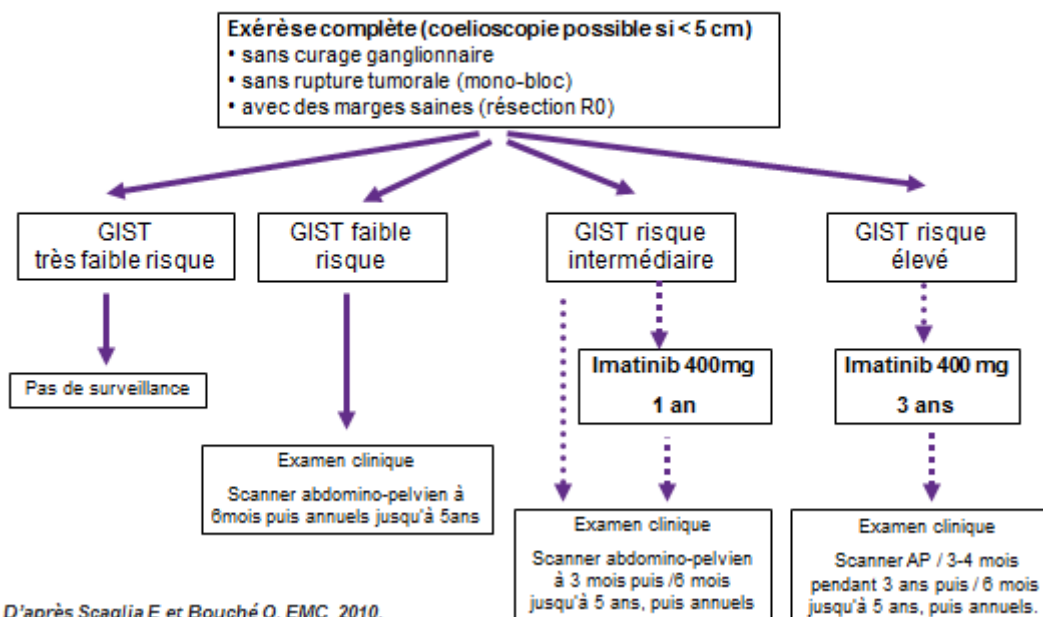
Dr Denis SMITH : Service d'Oncologie Médicale, CHU Hôpital Saint-André, 1 rue Jean Burguet – 33075 Bordeaux Cedex

12.6 Annexes : algorithmes de prise en charge

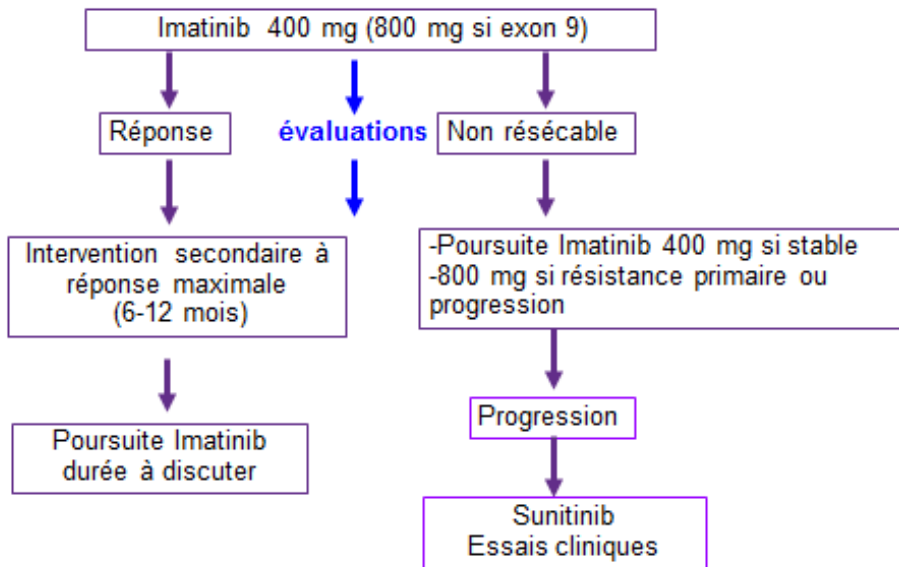
Annexe 1. Suspicion de GIST gastrique localisée de petite taille



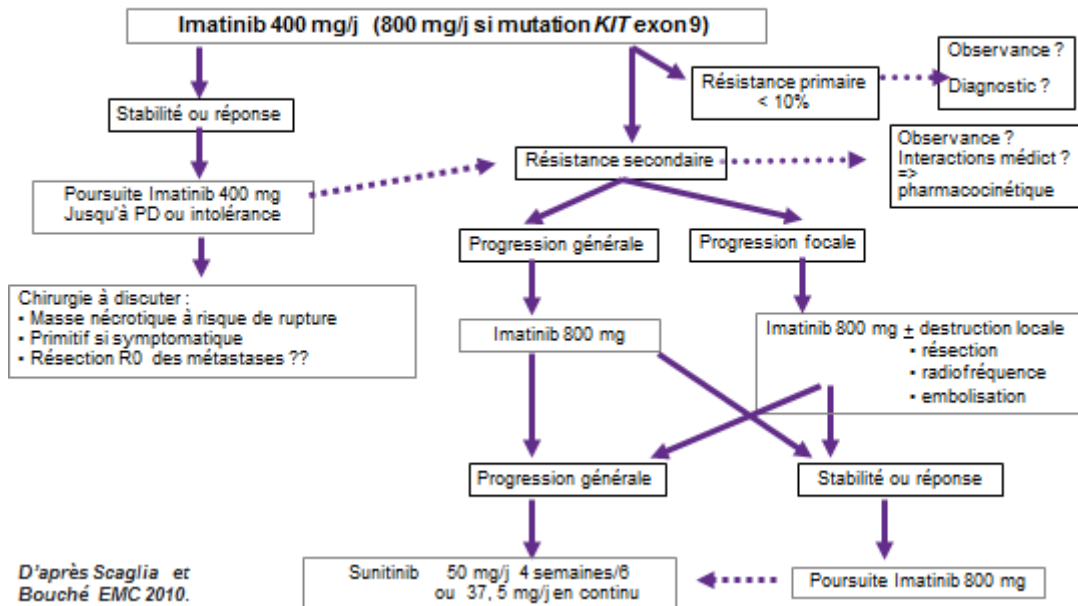
Annexe 2. GIST localisées résécable



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 JYESMO Guidelines Working Group. Gastrointestinal stromal tumors:

- ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2010;21 Suppl 5:v98-102.
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 Zalberg J, Le Cesne A, Reichardt 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. Nilsson B, Bumming P, Meis-Kindblom JM, et al. Gastrointestinal stromal tumors: the incidence, prevalence, clinical course, and prognostication in the preimatinib mesylate era--a population-based study in western Sweden. *Cancer* 2005;103:821-9.
 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. Hohenberger P, Eisenberg B. Role of Surgery Combined with Kinase Inhibition in the Management of Gastrointestinal Stromal Tumor (GIST). *Ann Surg Oncol* 2010 Apr 21. [Epub ahead of print]
 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. Bonvalot S, Eldweny H, Le Pechoux C, Vanel D, Terrier P, Cavalcanti A, Robert C, Lassau N, Le Cesne A. Impact of Surgery on Advanced Gastrointestinal Stromal Tumors (GIST) in the Imatinib Era. *Ann Surg Oncol* 2006 Sep 7 [Epub ahead of print]
 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. Bauer S, Hartmann JT, de Wit M, et al. Resection of residual disease in patients with metastatic gastrointestinal stromal tumors responding to treatment with imatinib. *Int J Cancer* 2005;117:316-25
 26. Rutkowski P, Nowecki Z, Dziewirski 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
 27. 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.
 28. Debiec-Rychter M, Sciot 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. Zalberg 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, Hatrman J, Sundby Hall K, Schutte J, Reichardt A, et al. Twelve versus 36 months of adjuvant imatinib (IM) as treatment of operable GIST with a high risk of recurrence: Final results of a randomized trial (SSGXVIII/AIO). *J Clin Oncol* 2011;29 (suppl):abstr LBA1
 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