

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 (Unicancer), du Groupe Coopérateur multidisciplinaire en Oncologie (GERCOR), de la Société Française de Chirurgie Digestive (SFCD), de la Société Française d'Endoscopie Digestive (SFED), 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 :

**27/09/2016**

Date de dernière mise à jour à vérifier sur [www.tnkd.org](http://www.tnkd.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.



**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 sarcome, institut Curie, 26 rue d'Ulm, 75005 Paris

Pr Olivier Bouché : service d'hépatogastroentérologie et de cancérologie digestive, CHU Robert Debré, 51092 Reims

Pr Jean Michel Coindre : département d'anatomopathologie, institut Bergonié, CLCC, 180 rue St Genès, 33076 Bordeaux

Pr Jean François Émile : département d'anatomopathologie, hôpital Ambroise-Paré, avenue Charles de Gaulle, 92104 Boulogne

Dr Axel Le Cesne : département d'oncologie médicale, comité des sarcomes, Gustave Roussy, CLCC, 114 rue Edouard-Vaillant, 94805 Villejuif

Pr Thierry Lecomte : service d'hépatogastroentérologie et de cancérologie digestive hôpital Trousseau, CHRU de Tours, 37044 Tours

**Relecteurs :**

Pr Thomas Aparicio : service d'hépatogastroentérologie et cancérologie digestive, Hôpital Saint Louis, 1 avenue Claude Vellefaux, 75010 Paris

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 Manton : 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

Les GIST sont des tumeurs mésenchymateuses se développant dans la majorité des cas dans l'estomac et le grêle, plus rarement le rectum, le côlon, l'œsophage ou le mésentère. Leur incidence est estimée à environ 15 cas/million d'habitants/an, l'âge médian au diagnostic est d'environ 60 ans, et le sex-ratio est de 1/1. 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. Initialement considérées comme une entité homogène sur le plan nosologique, les GIST constituent en fait un ensemble hétérogène sur le plan de la biologie moléculaire, du comportement clinique et de la réponse au traitement. Les GIST sont généralement sporadiques ce qui n'impose pas de consultation d'oncogénétique en dehors des rares cas associés à des syndromes familiaux (cf. 12.1.3).

La mise à jour 2015 du chapitre GIST a pris en compte la dernière version des recommandations de l'ESMO [1]. Les associations nationales ou internationales de patients jouent un rôle essentiel dans l'aide à la prise en charge de ces tumeurs rares (Association française des patients atteints de GIST : <http://www.ensemblecontrelegist.com/>). Les formes pédiatriques de GIST ne seront pas traitées ici.

## 12.1. BILAN PRETHERAPEUTIQUE

### 12.1.1. Bilan d'extension

#### Référence

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

#### Options

Échographie abdominale (**avis d'expert**) ;

Écho-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 ou IRM (**accord d'experts**).

### 12.1.2. Biopsies

Les biopsies [1,2] 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 recommandée de manière générale dans les sarcomes en pré-opératoire, et dans les GIST est indispensable en cas de doute diagnostique avec un autre type tumoral qui pourrait nécessiter un traitement ou une chirurgie différents, en cas de résecabilité douteuse, de chirurgie lourde ou mutilante, de discussion de traitement néo-adjuvant.

### Références

Si la tumeur paraît résécable et que le patient est opérable, une ponction biopsie préopératoire doit être discutée en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP). Elle est recommandée mais non indispensable en cas de forte suspicion de GIST si une chirurgie limitée et non mutilante est possible (*avis d'expert*). Elle est indispensable si le choix du traitement repose sur un diagnostic histologique certain (***accord d'experts***) :

- Doute diagnostique avec une autre tumeur nécessitant une chimiothérapie première ou une chirurgie différente, par exemple lymphome, autres sarcomes ou tumeur desmoïde, 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 importante ou mutilante.

### Quel type de biopsie ?

La biopsie peut porter sur la tumeur primitive ou la(les) métastase(s). Si la lésion n'est pas résécable du fait d'un envahissement loco-régional ou de métastases, une biopsie de la lésion la plus 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 écho-endoscopie doit être privilégiée par rapport à la voie transpariétale dans les GIST non métastatiques (***accord d'experts***). La biopsie doit être réalisée en

centre spécialisé quand le risque de complication est important (GIST kystiques ou hémorragiques).

La biopsie doit être de taille suffisante pour le diagnostic histologique et la recherche de mutation de KIT ou PDGFRA. Elle doit être fixée dans du formol à 4 % et non dans du liquide de Bouin qui ne permet pas le génotypage. Le génotypage peut se faire sur les fragments fixés au formol, ou sur un fragment congelé avec une rentabilité supérieure.

### 12.1.3. GIST syndromiques (rares)

- Triade de Carney (très rare, pas de mutation germinale) : GIST gastriques multiples (en rapport avec un déficit de la sous-unité B de la succinate déshydrogénase, SDHB), chondrome pulmonaire et paragangliome extra-surrénalien [3].
- GIST dans le cadre de mutations constitutionnelles
  - Neurofibromatose de type 1 : GIST sans mutation des gènes *KIT* et *PDGFRA* souvent multiples, prédominant dans l'intestin grêle, avec mutation du gène *NF1*.
  - Dyade de Stratakis-Carney (très rare) : GIST gastriques multiples (en rapport avec une mutation germinale ou une altération épigénétique de la sous-unité A, B, C ou D de la SDH) et paragangliome extra-surrénalien (pas de chondrome pulmonaire).
  - Formes familiales de GIST (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 [4].

On recommande dans ces 3 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 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 [5]. La mutation de KIT est un phénomène précoce, mais d'autres anomalies seraient responsables de l'évolutivité ou non de ces 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 (cf tableau du chapitre 12.3.1) [6]. 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, 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 [6], mais une surveillance par endoscopie ou mieux par écho-endoscopie 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) [7]. Une histologie peut être nécessaire en préopératoire 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 ET MOLECULAIRE

Le diagnostic de GIST est effectué sur un examen histologique [1,2] 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 cependant pas spécifique des GIST. 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-caldesme, protéine S100) (**accord d'experts**). 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 recherche de mutations des gènes KIT et PDGFRA par une technique de biologie moléculaire, outre qu'elle permet de confirmer le diagnostic dans les cas difficiles, fait désormais partie de la pratique courante dans la prise en charge des GIST. Le génotypage des GIST est recommandé à l'exception des GIST à très bas risque de récurrence (cf 12.3.1) [1,2]. .

Le type de mutation a une influence sur le pronostic et l'efficacité du traitement en situations adjuvante et métastatique [1]. Les mutations de KIT et PDGFRA sont variables dans leur topographie sur le gène et leur nature (duplications, délétions, faux sens...). La mutation siège le plus souvent sur l'exon 11 de KIT (environ 66 % des cas). Les autres mutations les plus fréquentes siègent sur l'exon 9 de KIT (18 % des GIST métastatiques mais 10 % environ des GIST localisées) ou l'exon 18 de PDGFRA (3-4 % environ des GIST métastatiques mais 10 % environ des GIST localisées).

Dans 15 % des cas environ, on ne retrouve pas de mutation de KIT ou de PDGFRA. Ces GIST qui étaient auparavant regroupées sous le terme *wild type* (WT) correspondent en fait à un groupe hétérogène, où d'autres anomalies moléculaires sont souvent retrouvées : mutations des gènes NF1, BRAF, KRAS, NRAS, mutations ou pertes d'expression de sous-unités de la SDH.. Ces maladies sont différentes sur le plan clinique, moléculaire, pronostique, et ne répondent pas aux mêmes traitements. Une immunohistochimie pour la recherche d'expression de la SDH-B est recommandée en cas de GIST sans mutation de KIT ou PDGFRA mise en évidence (**accord d'experts**) [1].

La double lecture des lames d'anatomo-pathologie en centre expert de référence est recommandée par l'INCa pour tous les sarcomes, dont 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.

La collection de tissu congelé doit être encouragée, de nouvelles évaluations moléculaires pouvant être utiles au cours de l'évolution de la maladie, et dans le cadre de la recherche [1]. La mise en place d'un consentement généralisé en cancérologie et la création de tumorothèques est souhaitable.

## 12.3. SURVEILLANCE

### 12.3.1. Après résection à visée curative

Les GIST sont des tumeurs ayant probablement toutes un certain potentiel de malignité, en dehors des micro-GIST (cf supra) [2]. Pour les tumeurs localisées, une classification histo-pronostique du risque de récurrence fondée sur la taille de la tumeur et l'index

mitotique, a été établie en 2002 lors d'un consensus [8]. L'index mitotique est le facteur pronostique de récurrence le plus important. Le nombre de mitoses doit être évalué sur 5 mm<sup>2</sup> [9]. Cela correspond, sur les microscopes actuels, à 20 à 25 champs au grossissement x 40 au lieu des « 50 champs à fort grossissement (HPF) » indiqués dans les anciennes publications. D'autres paramètres topographiques, histologiques, immuno-histochimiques et moléculaires interviennent sur le risque de récurrence.

De grandes séries rétrospectives ont permis de préciser ces données, mettant en évidence en outre, l'influence du siège de la tumeur et d'une perforation tumorale (risque très élevé) sur le risque de récurrence [9]. D'autres classifications que celle du NIH sont donc actuellement plutôt utilisées en pratique (Miettinen et Joensuu tableaux ci-dessous) [9,10].

**Estimation du risque de récurrence ou de décès lié à la maladie dans les GIST localisées réséquées dans des groupes définis par la taille, l'index mitotique et le siège de la tumeur (d'après Miettinen [9]). Les chiffres sont basés sur le suivi à long terme d'études portant sur 1055 GIST gastriques, 629 GIST jéuno-iléales, 144 GIST duodénales et 111 GIST rectales (AFIP : Armed Forces Institute of Pathology).**

Diamètre maximal de la tumeur (cm)	Index mitotique **	GIST gastrique	GIST jéuno-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 mm<sup>2</sup>, 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).

**Estimation du risque de récurrence dans les GIST localisées réséquées dans la classification de Joensuu dérivée de celle du NIH. Elle vise notamment à mieux**



**scinder les GIST à risque intermédiaire et élevé, et intégrer le caractère péjoratif d'une perforation [10].**

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

L'index mitotique et la taille étant des variables continues, les limites indiquées dans ces classifications doivent être interprétées judicieusement. Des « *contour maps* » pronostiques (cartes d'isolignes, c'est-à-dire de répartition de même valeur du risque de récurrence) qui incorporent l'index mitotique et la taille comme des variables continues ont été définies par Joensuu et al. à partir de séries de patients n'ayant pas reçu de traitement adjuvant [11]. Elles peuvent être consultées dans l'article ou par exemple à l'adresse suivante : <https://liferaftgroup.org/contour-maps-for-estimating-the-risk-of-recurrence-after-surgery>.

Le type de mutation a une influence sur le risque de récurrence. Les patients ayant une mutation PDGFRA ont un risque de récurrence moindre que ceux ayant une mutation de KIT. Le type de mutation de KIT intervient aussi, mais comme le nombre de mutations possibles sur l'exon 11 est important, les corrélations sont délicates. Il a par exemple été récemment montré que les patients ayant une duplication de l'exon 11 ou une délétion sur un seul codon de l'exon 11 ont un taux de rechute plus faible [12]. Ces données s'intégreront progressivement à la pratique.

Si la majorité des récurrences surviennent dans les 5 ans (en particulier les deux premières années), des récurrences tardives sont possibles [1]. Il n'existe pas de données dans la littérature permettant d'affirmer qu'un protocole précis de surveillance apporte un bénéfice en termes de pronostic. Les protocoles de surveillance proposés correspondent à des avis d'experts, les modalités optimales de suivi restant à définir.

L'exposition aux rayonnements ionisants et ses risques à long terme devant être pris en compte, d'autant plus que le patient est jeune et que la GIST a un risque de récurrence bas, l'IRM abdominale est une alternative au scanner [1].

## Références

- Examen clinique et scanner spiralé abdomino-pelvien ou IRM abdominale (**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.

## Option

Échographie abdominale (**avis d'expert**).

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

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 tomodensitométriques 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].

L'IRM abdominale est une alternative au scanner.

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 intratumorale 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 évaluer cette technique 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 ou IRM abdominale (**accord d'experts**).

## Options

Selon les possibilités locales :

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

## 12.4. TRAITEMENT

Un réseau de référence clinique des sarcomes (NETSARC : <https://netsarc.sarcomabcb.org>) a été labellisé par l'INCa. 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 complète en monobloc de la tumeur (résection R0) est le seul traitement potentiellement curatif [1,2]. Il est essentiel d'éviter une perforation peropératoire 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 [1,2]. 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 classiquement grevées d'un risque de récurrence plus élevé que les résections segmentaires, tout du moins pour les GIST gastriques et rectales [13]. 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.

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].

Un rapport récent de l'Association française de chirurgie (AFC) sur les GIST peut être consulté pour plus de précisions sur le traitement chirurgical des GIST métastatiques [14].

### 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 (< 5 cm). Plus que la taille elle-même, l'important est d'éviter une rupture de la tumeur en per-opératoire. Les tumeurs de siège péri-cardial 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.
- **Pour les tumeurs du grêle**, une résection segmentaire est indiquée. Dans le cas particulier des atteintes duodénales, une résection élective conservant le pancréas peut être une option [15].
- **Pour les tumeurs du rectum et du côlon**, une chirurgie réglée est recommandée.
- **Pour les tumeurs œsophagiennes**, l'exérèse des GIST par énucléation sous thoracoscopie quand elle est possible est une alternative à l'œsophagectomie [16].
- **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 [1]. 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 5-10 % 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**

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 préopératoire. 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 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 rapportait 56 patients et de l'Association française de chirurgie (AFC) [17] avec 158 patients. La médiane de survie après exérèse complète était 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.

**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'expert*). 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) [18-20].

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**) [1]. 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 [1-2]. Sa faisabilité a été montrée, mais son intérêt en termes de survie n'est pas établi. Deux essais randomisés (poursuite de l'imatinib versus chirurgie + poursuite de l'imatinib) ont été suspendus du fait d'un recrutement trop lent. C'est d'autant plus dommage que dans l'essai chinois, qui n'a inclus que 41 patients, il existait une tendance (non significative) en faveur du bras chirurgie [21]. Toute chirurgie dans ce cadre doit être discutée en réunion pluridisciplinaire (RCP), car actuellement l'imatinib est la référence en première intention [14]. L'imatinib peut être arrêté la veille ou quelques jours avant la chirurgie et repris dès que le transit le permet.

Une exérèse ou une destruction par radiofréquence de métastases peuvent être envisagées en cas de progression focale de la maladie sous imatinib. Ce traitement n'a pas d'intérêt en cas de progression diffuse sous traitement médical (**accord d'experts**) [1,22].

**La découverte per-opératoire d'une maladie métastatique limitée** lors de la résection de la tumeur primitive pose un problème 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 semble préférable. Après résection initiale macroscopiquement complète d'une maladie métastatique sans traitement médical préalable (par exemple une sarcomatose localisée), l'intérêt de l'imatinib en post-opératoire est très probable. Cette situation n'ayant pas fait l'objet d'essais spécifiques, son indication et sa durée (comme un traitement adjuvant ou jusqu'à progression) doivent être discutés en RCP au cas par cas (**avis d'expert**).

**Après exérèse de métastases chez un patient déjà traité**, la poursuite de l'imatinib est nécessaire (**accord d'experts**) [1].

#### **12.4.2. Chimiothérapie, radiothérapie**

##### **Traitements des formes avancées ou métastatiques**

L'efficacité de la chimiothérapie dans les GIST est très faible, avec de 0 à 10 % de réponse. La radiothérapie n'a été utilisée que ponctuellement, à visée symptomatique,

pour des tumeurs fixées, responsables de douleurs ou hémorragiques. Les données disponibles limitées 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 (inhibiteur de tyrosine-kinases dont KIT et PDGFRA) dans les GIST localement avancées ou métastatiques est bien établie (**niveau de la recommandation : grade A**), ainsi qu'en situation adjuvante à la chirurgie.

#### **Imatinib en situation métastatique**

Lorsque le génotype de la tumeur n'est pas connu, la dose d'imatinib 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]. La posologie de 800 mg/j d'emblée est recommandée en cas de GIST avec une mutation de l'exon 9 (**avis d'expert**). 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 par 800 mg/j d'emblée (19 mois vs 6 mois ;  $p = 0,017$ ) [1]. La survie globale était supérieure, mais de manière non significative, en cas de traitement par 800 mg/j d'emblée (35 mois vs 28 mois ;  $p = 0,15$ ) [23]. Cependant, l'échantillon était limité ( $n = 91$ ), et le cross over autorisé lors d'une progression à 400 mg/j, ce qui influence les résultats de survie globale.

Par ailleurs, des données rétrospectives suggèrent que l'imatinib est peu ou pas actif chez les patients ayant une mutation de l'exon 18 de PDGFRA de type D842V [24].

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. Une augmentation de dose d'imatinib ou un changement d'inhibiteur de tyrosine-kinases doivent être discutés (*cf infra*). Il n'est pas recommandé de diminuer la dose en l'absence de toxicité majeure, du fait d'un risque de progression accru. Un essai du Groupe français sarcome (essai BFR



14) a testé l'utilité ou non de la poursuite de l'imatinib après 1 an, 3 ans ou 5 ans de traitement chez les patients stables ou répondeurs : la survie sans progression était significativement allongée en cas de poursuite de l'imatinib [1].

Des effets secondaires surviennent chez la majorité des patients, mais le plus souvent d'intensité modérée et régressant au cours du traitement [1,2]. 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 à chaque consultation. La prise en charge efficace des effets secondaires est la clé de l'observance aux inhibiteurs de tyrosine-kinases.

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 interindividuelle des taux plasmatiques d'imatinib. Une étude a montré que des taux bas d'imatinib plasmatique étaient associés à un temps jusqu'à progression et un bénéfice clinique moindres [25]. 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. L'inclusion dans un essai thérapeutique avec une nouvelle molécule, une augmentation des doses d'imatinib à 800 mg (qui permet une stabilisation transitoire chez 30 à 40 % des patients) ou un changement d'inhibiteur de tyrosine-kinase sont alors proposés [1]. Une demande d'avis auprès d'une RCP NETSARC est recommandée.

### **Imatinib en situation adjuvante**

On dispose des résultats de trois essais de phase III, dont 2 sont publiés.

Dans un essai multicentrique américain, 773 patients avaient une GIST localisée de taille supérieure ou égale à 3 cm et une résection complète dans les 14 à 70 jours précédant l'inclusion [26]. Les patients étaient randomisés entre imatinib 400 mg/j et placebo pendant un an. Le critère principal de l'étude était la survie sans récurrence. 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. Les résultats de l'analyse en sous-groupes selon les classifications NIH de 2002 et AFIP de Miettinen 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 [9] semble plus judicieuse (*avis d'expert*).

Une analyse secondaire de sous-groupes en fonction du génotype a été rapportée [27]. Un bénéfice significatif en survie sans récurrence était observé 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 d'absence de mutation détectée (*wild type* ; 64 patients), notamment en cas de neurofibromatose. Ces données restent à confirmer sur les autres études. 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'autres mutations de PDGFRA).

La seconde étude, européenne, a comparé 1 an contre 3 ans d'imatinib chez 400 patients ayant une 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), ou une rupture tumorale pré ou péri-opératoire [28]. L'imatinib (400 mg/j) devait être débuté dans les 3 mois qui suivaient l'intervention chirurgicale. A 3 ans, la survie sans récurrence était de 87 % dans le bras 3 ans d'imatinib contre 60 % dans le bras 1 an. Avec un suivi médian de 54 mois, la survie sans récurrence était de 66 % contre 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 ( $p = 0,019$ ). Les résultats actualisés ont été présentés au congrès de l'ASCO 2015 : après un suivi médian de 7,5 ans, la supériorité du schéma 3 ans se maintient en termes de survie sans récurrence ( $p = 0,003$ ) et de survie globale : 93 % contre 87 % à 5 ans ( $p = 0,032$ ).

La troisième étude, réalisée par l'EORTC a comparé imatinib 400 mg/j pendant 2 ans et surveillance chez 908 patients ayant une GIST à risque élevé ou intermédiaire [29]. Le critère principal était différent de celui des autres études : la survie sans échappement à l'imatinib (c'est à dire en cas rechute après réintroduction de l'imatinib dans le groupe traitement adjuvant ou d'emblée dans le groupe surveillance) (IFS). Si la survie sans récurrence était significativement meilleure dans le bras imatinib, l'IFS à 5 ans était similaire (87% contre 84%). Dans les GIST à haut risque, il existait une tendance à une meilleure IFS (79% contre 73%) ( $p = 0,11$ ).

#### Références :

- L'utilisation des classifications AFIP proposée par Miettinen et al., associée à la présence ou non d'une perforation, ou de celle proposée par Joensuu (NIH modifiée ou « *contour maps* ») semble judicieuse pour estimer le risque de récurrence (**accord d'experts**) [1].
- **La durée du traitement adjuvant par imatinib recommandée est d'au moins 3 ans dans les GIST à haut risque ou perforés (accord d'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 (**avis d'expert**). Le génotypage est essentiel dans la décision.
- **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) de KIT 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.** Leur risque de récurrence spontané 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. Si certains experts préconisent l'imatinib à 800 mg/j en adjuvant en cas de mutation de l'exon 9, malgré l'absence d'étude spécifique (1), cette attitude n'est pas partagée par les experts français. Il sera important de 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 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 [30,31]. 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 une tolérance comparable d'après une étude de phase II non randomisée [32].

#### **12.4.5. Regorafenib (Stivarga®)**

Le regorafenib est un inhibiteur oral de tyrosine-kinase proche du sorafenib, agissant sur plusieurs récepteurs tyrosine kinase transmembranaires (KIT, VEGF, PDGF). Son efficacité a été démontrée par une étude de phase III multicentrique contre placebo, chez patients avec une GIST métastatique ou non résécable, résistants ou intolérants à l'imatinib et au sunitinib [33]. La dose préconisée est de 160 mg/j 3 semaines sur 4. La médiane de survie sans progression était de 4,8 mois dans le groupe regorafenib contre 0,9 mois dans le groupe ayant reçu le placebo ( $p < 0,0001$ ). Il s'agit donc du traitement standard de troisième ligne en cas d'échec de l'imatinib et du sunitinib. Il dispose d'une AMM européenne depuis juillet 2014.

#### **12.4.6 Autres molécules**

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

Le sorafénib (Nexavar®) est un inhibiteur multikinases à action anti-angiogénique qui a montré une efficacité dans deux études de phase II, mais n'a pas été développé dans cette indication.

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 (contre imatinib) et deuxième ligne (contre sunitinib).

Le pazopanib, un autre inhibiteur de VEGFR2 est actuellement évalué dans un essai randomisé contre soins de support (avec cross over).

Le nilotinib (Tassigna®) est un inhibiteur oral de tyrosine-kinases qui dispose d'une AMM dans la leucémie myéloïde chronique et qui n'a pas montré de supériorité sur l'imatinib lors de l'analyse intermédiaire d'une phase III.

#### **12.4.7. Indications thérapeutiques**

Toutes les décisions thérapeutiques concernant une GIST doivent faire l'objet d'une RCP. 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. La majorité des recommandations émanent de l'avis d'experts. Des algorithmes schématisant les principales indications thérapeutiques figurent en annexe.

##### **12.4.7.1. GIST résécable non métastatique, résection R0**

###### **12.4.7.1.1. Références**

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

###### **12.4.7.1.2. Options**

- Imatinib en adjuvant pendant 3 ans si GIST à risque intermédiaire de récurrence (*avis d'expert*).
- Cas particulier des petites GIST (*avis d'expert*) :
  - Si GIST de l'estomac < 2 cm de diamètre : surveillance ou résection chirurgicale.  
Si surveillance : écho-endoscopie (ou à défaut 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.

#### **12.4.7.2. GIST résécable non métastatique, résection R1 ou R2**

##### **12.4.7.2.1. 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 à risque faible ou intermédiaire de récidence). 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'expert*).**
- **Imatinib en adjuvant pendant 3 ans si GIST à risque élevé ou intermédiaire de récidence et résection R1 (*avis d'expert*).**
- **Imatinib en post-opératoire sans limitation de durée si résection R2 et pas de reprise chirurgicale possible (*avis d'expert*).**

##### **12.4.7.2.2. Essais cliniques**

- **Essai ImadGIST** : étude de phase III, randomisée, multicentrique, évaluant l'intérêt de la poursuite d'un traitement adjuvant par imatinib après 3 ans dans le traitement des GIST (3 ans contre 6 ans). Coordonnateur : Pr JY Blay, Centre Léon Bérard, Lyon.
- **Essai GI-GIST** : étude de phase III, randomisée, multicentrique évaluant l'efficacité d'un traitement adjuvant par imatinib pour les patients avec GIST de risque intermédiaire (selon Miettinen) ayant un Index Génomique de mauvais

pronostic. Coordonnateur : S Salas, AP-H Marseille.

- **Essai WIPAGIST** "*Wild type Paediatric and Adult GIST*". Étude rétrospective des patients atteints de GIST «*wild type*», démographique, clinique et moléculaire. Coordonnateur : Dr Ph Cassier, Centre Léon Bérard, Lyon.

#### **12.4.7.3. GIST résécable, mais survenant dans un contexte de prédisposition familiale**

- Contexte de neurofibromatose de type 1 : les GIST sont souvent multiples sur le grêle, à ne pas confondre avec des métastases. Le traitement adjuvant par imatinib n'a pas d'intérêt [1].
- Contexte de syndrome de Carney-Stratakis ou de perte d'expression de SDHB (GIST épithélioïdes gastriques du sujet d'âge < 30 ans). Des métastases ganglionnaires ont été rapportées, ce qui peut faire discuter un curage ganglionnaire dans ces formes rares.
- Contexte de mutation germinale de l'exon 13 de KIT : un traitement prolongé par imatinib peut être proposé en cas de GIST symptomatique, de plus de 3 cm et/ou à croissance rapide [5].

#### **12.4.7.4. GIST de résécabilité douteuse ou chirurgie mutilante (œsophage ou rectum en particulier)**

##### **12.4.7.4.1. 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 si GIST à risque élevé ou intermédiaire de récurrence (*accord d'experts*).

#### **12.4.7.4.2. Essais cliniques**

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

#### **12.4.7.5. GIST non résécable, non métastatique**

##### **12.4.7.5.1. 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*).

##### **12.4.7.5.2. Options**

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

##### **12.4.7.5.3. Essais cliniques**

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

#### **12.4.7.6. GIST métastatique**

##### **12.4.7.6.1. 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'expert*)

##### **12.4.7.6.2. Options**

- Si réponse ou stabilité et résection R0 potentiellement réalisable : résection ou radiofréquence des métastases après traitement par imatinib (procédure expérimentale), et poursuite de l'imatinib en post-opératoire (*avis d'expert*).
- 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 dont les modalités sont à discuter en RCP (*avis d'expert*).**

#### **12.4.7.6.3. Essais cliniques**

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

#### **12.4.7.7. Progression sous imatinib 400 mg/j**

##### **12.4.7.7.1. Références**

- **Avis auprès d'une RCP du réseau NETSARC.**
- **Pas d'arrêt immédiat de l'imatinib avant la décision thérapeutique.**
- **Vérifier l'observance du traitement.**
- **Augmentation de l'imatinib à 800 mg/j (*avis d'expert*)**
- **Ou sunitinib (50 mg/j 4 semaines sur 6) (*niveau de la recommandation : grade A*).**

##### **12.4.7.7.2. Options**

- Contrôler l'exposition au traitement (par un dosage plasmatique du taux d'imatinib).
- Résection ou radiofréquence voire embolisation des métastases si progression focale sous imatinib et augmentation de l'imatinib à 800 mg/j (***avis d'expert***).
- Sunitinib en continu à 37,5 mg/j plutôt qu'à 50 mg/j 4 semaines sur 6.

##### **12.4.7.7.3. Essais cliniques**

- **Essai randomisé de phase III masitinib (AB1010) contre 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).

#### 12.4.7.8. Progression sous imatinib 800 mg/j et sunitinib

##### 12.4.7.8.1. Références

- Regorafenib 160 mg/j, 3 semaines sur 4

##### 12.4.7.8.2. Options

Non

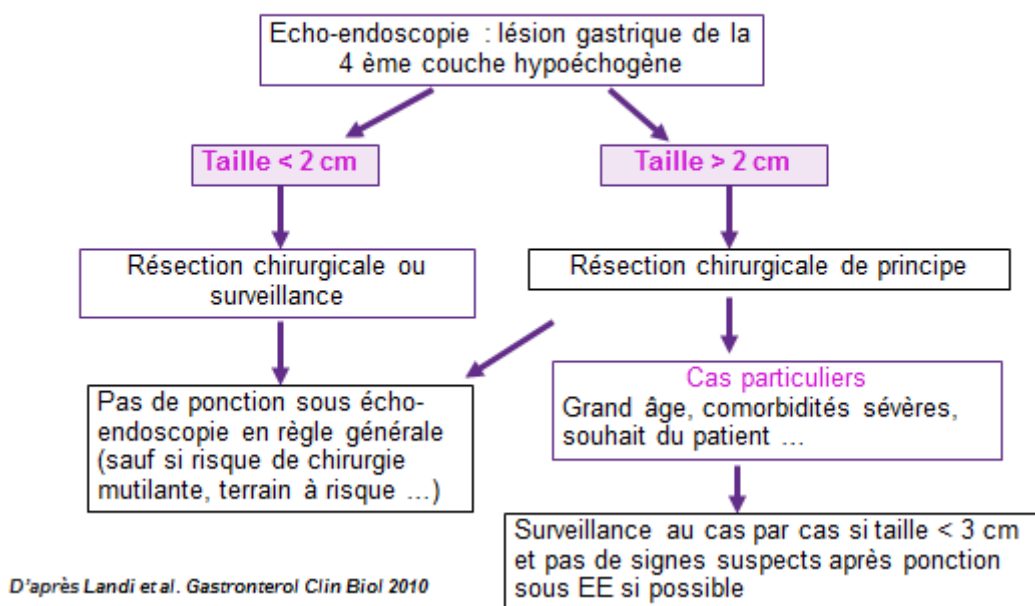
##### 12.4.7.8.3 Essais cliniques

- **Essai de phase II CycliGIST** : palbociclib, kinase cycline dépendante après échec de l'imatinib et du sunitinib. Coordonnateur : Dr A Italiano, Institut Bergonié, Bordeaux.
- **Programme Acsé (vemurafenib) en cas de GIST *wild type* avec mutation BRAF.**  
Coordonnateur : Dr JY Blay, Centre Léon Bérard, Lyon.

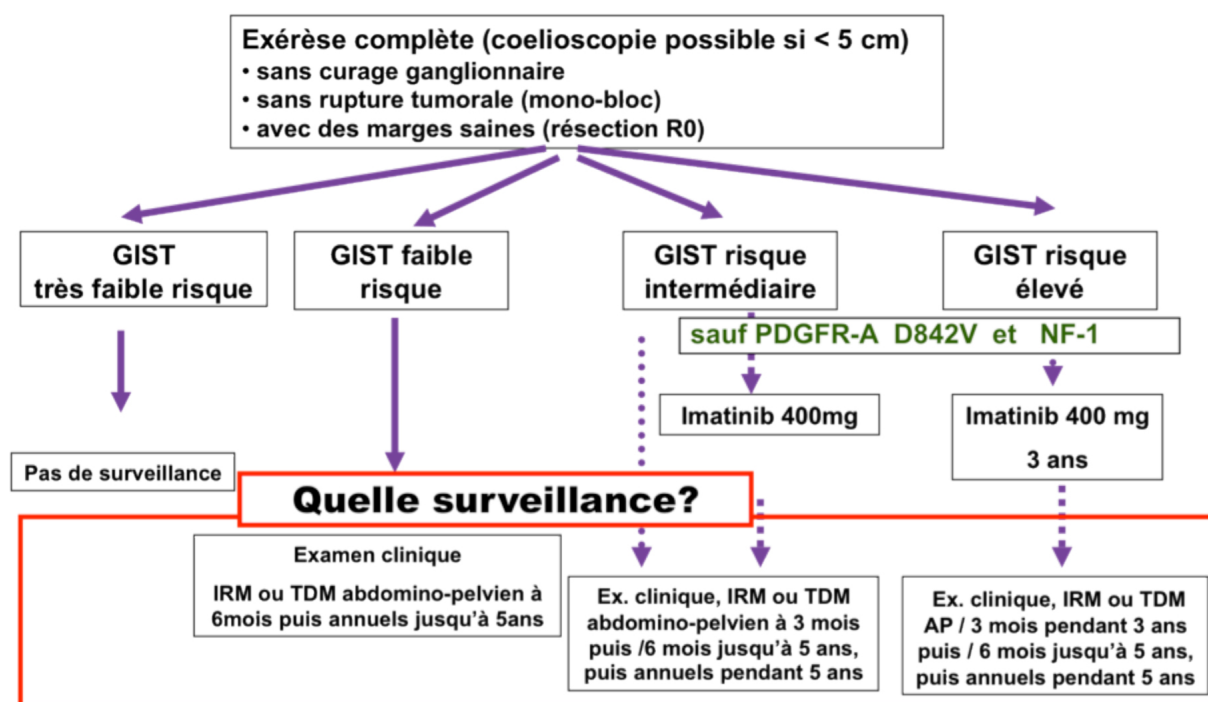
Essais de troisième ou quatrième ligne de nouvelles molécules en monothérapie ou en association à l'imatinib (prendre contact avec centre du réseau NETSARC).

## 12.5 ANNEXES : ALGORITHMES DE PRISE EN CHARGE

### Annexe 1. Suspicion de GIST gastrique localisée de petite taille



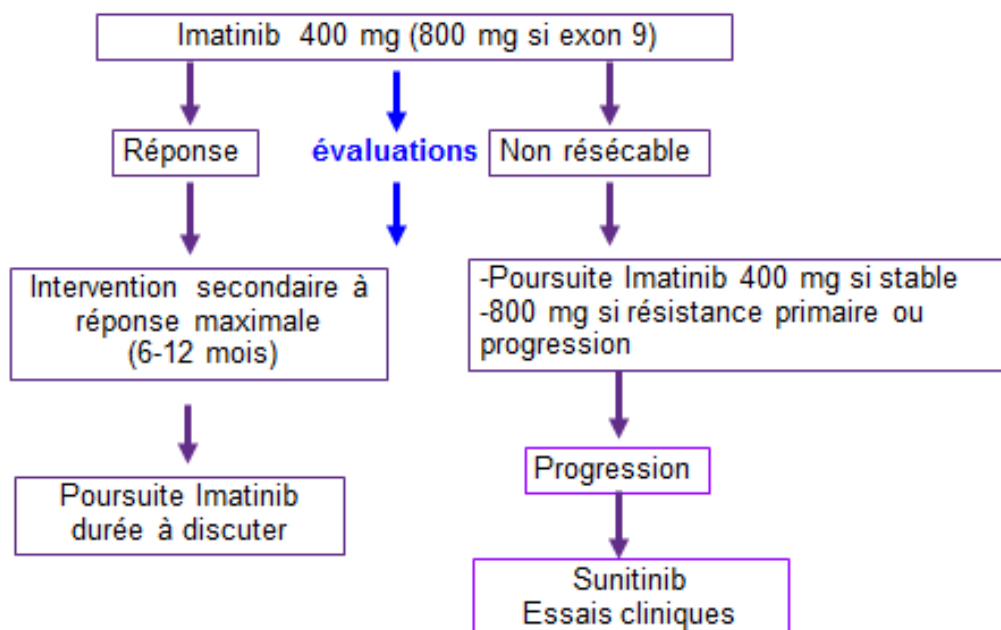
## Annexe 2. GIST localisées : prise en charge et surveillance



TNCD et ESMO 2014

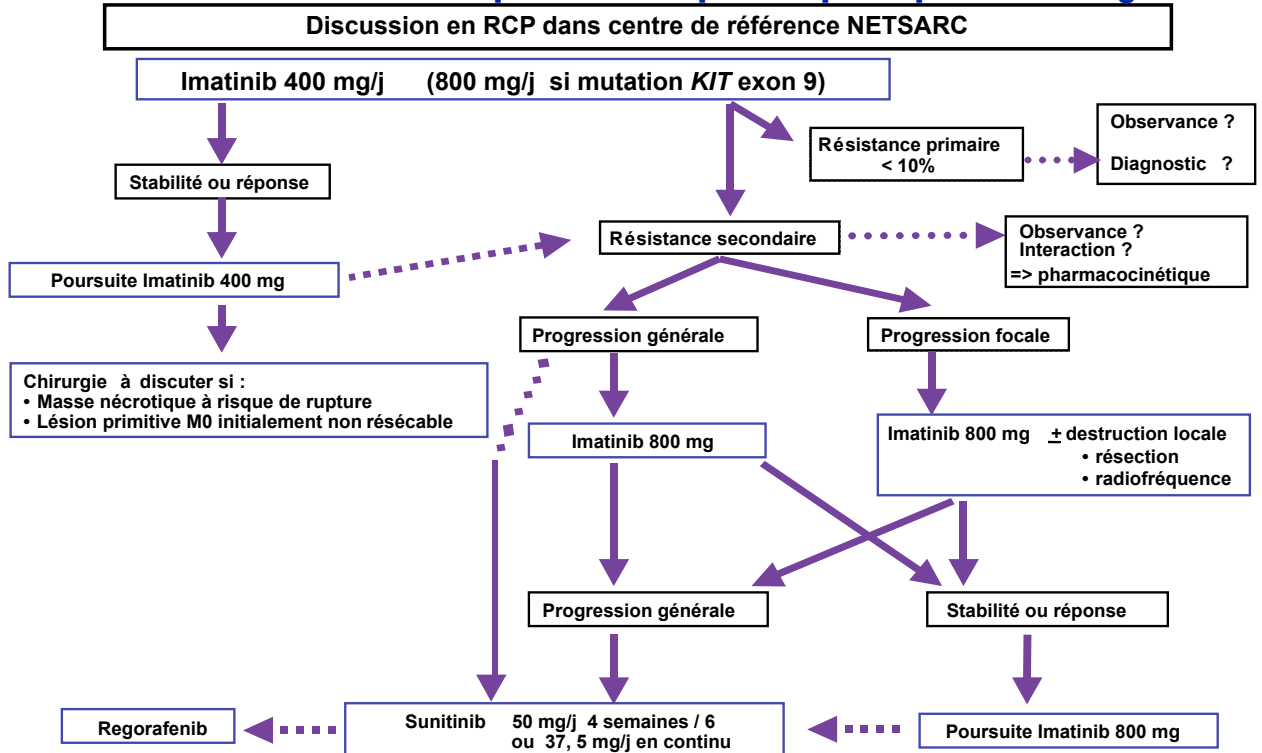
Scaglia E, Jazeron JF, Bouché O et Diébold MD. EMC 2009

## Annexe 3. GIST non résécables ou de résécabilité douteuse ou en cas de chirurgie mutilante « évitable »



TNCD - GIST - 27/09/2010

#### Annexe4. GIST métastatique ou inextirpable : quelle prise en charge ?



D'après Scaglia E, Jazeron JF, Bouché O et Diébold MD. EMC 2009

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. The ESMO/European Sarcoma Network Working Group. Gastrointestinal stromal tumors: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2014;25 Suppl 3:iii21-iii26.
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. 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
4. Pasini B, McWhinney SR, Bei T, Matyakhina L, Stergiopoulos S, Muchow M, et al. Clinical and molecular genetics of patients with the Carney-Stratakis syndrome and germline mutations of the genes coding for the succinate dehydrogenase subunits SDHB, SDHC, and SDHD. *Eur J Hum Genet* 2008;16:79-88.
5. Bachet JB, Landi B, Laurent-Puig P, Italiano A, Le Cesne A, Lévy P, et al. Diagnosis, prognosis and treatment of patients with gastrointestinal stromal tumour (GIST) and germline mutation of KIT exon 13. *Eur J Cancer* 2013;49:2531-41
6. Landi B, Bouché O, Guimbaud R, Chayvialle JA. Gastrointestinal stromal tumors (GIST)<5 cm in size: review of the literature and expert propositions for clinical management. *Gastroenterol Clin Biol* 2010;34:120-33.
7. 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
8. 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.
9. Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors: pathology and prognosis at different sites. *Semin Diagn Pathol* 2006;23:70-83
10. Joensuu H. Risk stratification of patients diagnosed with gastrointestinal stromal tumor. *Hum Pathol* 2008;39:1411-1419.
11. Joensuu H, Vehtari A, Riihimäki J, Nishida T, Steigen SE, Brabec P, et al. Risk of recurrence of gastrointestinal stromal tumour after surgery: an analysis of pooled population-based cohorts. *Lancet Oncol* 2012;13:265-74.
12. Joensuu H, Rutkowski P, Nishida T, Steigen SE, Brabec P, Plank L, et al. KIT and PDGFRA mutations and the risk of GI stromal tumor recurrence. *J Clin Oncol* 2015;33:634-42.
13. 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
14. Bonvalot S, Honoré C. Place de la chirurgie (et autres traitements locaux) dans les tumeurs stromales gastro-intestinales métastatiques. In : Tumeurs stromales gastro intestinales. C. Brigant, G. Piessen Monographie de l'association Française de chirurgie, Edition Arnette 2015 : pp 71-76.
15. Duffaud F, Meeus P, Bachet JB, Cassier P, Huynh TK, Boucher E, et al. Conservative

surgery vs. duodeneopancreatectomy in primary duodenal gastrointestinal stromal tumors (GIST): a retrospective review of 114 patients from the French sarcoma group . Eur J Surg Oncol. 2014;40:1369-75.

16. Robb WB, Bruyere E, Amielh D, Vinatier E, Mabrut JY, Perniceni T, et al. Esophageal gastrointestinal stromal tumor: is tumoral enucleation a viable therapeutic option? Ann Surg 2015;261:117-24.
17. 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.
18. 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.
19. Verweij J, Casali PG, J Zalcborg 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.
20. 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
21. Du CY, Zhou Y, Song C, Wang YP, Jie ZG, He YL, et al. Is there a role of surgery in patients with recurrent or metastatic gastrointestinal stromal tumours responding to imatinib: a prospective randomised trial in China. Eur J Cancer 2014;50:1772-8
22. 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.
23. 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)
24. Cassier PA, Fumagalli E, Rutkowski P, Schöffski P, Van Glabbeke M, Debiec-Rychter M, et al. Outcome of patients with platelet-derived growth factor receptor alpha-mutated gastrointestinal stromal tumors in the tyrosine kinase inhibitor era. Clin Cancer Res. 2012;18:4458-64
25. 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
26. 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
27. Corless CL, Ballman KV, Antonescu CR, Kolesnikova V, Maki RG, Pisters PW, et al. Pathologic and molecular features correlate with long-term outcome after adjuvant therapy of resected primary GI stromal tumor: the ACOSOG Z9001 trial. J Clin Oncol 2014;32:1563-70.
28. 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
29. Casali P, Le Cesne A, Velasco AP, Kotasek D, Rutkowski P, Hohenberger P, et al. Imatinib failure-free survival (IFS) in patients with localized gastrointestinal stromal

tumors treated with adjuvant imatinib : The EORTC/AGITG/FSG/GEIS/ISG randomized controlled phase III trial. J Clin Oncol 2013 31;suppl:abstr 10500

30. 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
31. 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
32. 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
33. 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.