

UNIVERSITE SIDI MOHAMMED BEN ABDELLAH
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
FES



Année 2012

Thèse N° 151/12

PRISE EN CHARGE DES TUMEURS STROMALES GASTRO-INTESTINALES AU CHU HASSAN II DE FES (A propos de 75 cas)

THESE

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 03/12/2012

PAR

Mme. AMAADOUR LAMIAE

Née le 29 Janvier 1985 à Meknès

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

MOTS-CLES :

Tumeur stromale digestive - CD 117 - Traitement médical - Chirurgie

JURY

M. IBRAHIMI SIDI ADIL.....	PRESIDENT
Professeur de Gastro-entérologie	
M. EL MESBAHI OMAR.....	RAPPORTEUR
Professeur agrégé d'Oncologie médicale	
Mme. AMARTI RIFFI AFAF.....	} JUGES
Professeur d'Anatomie pathologique	
M. OUSADDEN ABDELMALEK.....	
Professeur agrégé de Chirurgie Générale	

SOMMAIRE

I- BACKGROUND	6
II- PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE :	16
A- Bilan préthérapeutique :	17
B- But du traitement:	18
C- Moyens :	18
1- Chirurgie	18
a- Principe de la chirurgie	18
b- Marges de sécurité	19
c- Curage lymphatique	21
d- Chimioembolisation des métastases hépatiques	21
e- Place de la chirurgie des lésions résiduelles	22
f- Rôle de la chirurgie des métastases hépatiques	23
2- Chimiothérapie conventionnelle: historique	24
3- Les inhibiteurs de tyrosine kinase	25
a- Imatinib	25
✓ Rationnel scientifique	25
✓ Les données actualisées des études	26
✓ Toxicité	33
✓ Résistance	36
b- Sunitinib	42
✓ Mécanisme d'action et indications	42
✓ Interactions médicamenteuses	44
✓ Toxicité	45
✓ Impact du statut mutationnel sur la réponse au Sunitinib	46
✓ Résistance au Sunitinib	49

c- Les autres inhibiteurs de tyrosine kinase :.....	50
v Sorafenib	50
v Regorafenib	51
v Dasatinib.....	51
v Nilotinib.....	52
v Masitinib	53
v Motesanib diphosphate	55
v PKC412.....	55
v Valatinib.....	55
v Evérolimus	56
v Pazopanib	56
d - Inhibiteurs de tyrosine kinase en cours d'évaluation	57
v Crenolanib	57
v Exel 0862.....	57
4- Perspectives thérapeutiques :	57
D- Indications :	59
1- GIST localisée, résécable non métastatique	59
2- GIST localement avancée : non résécable, non métastatique.....	61
3- GIST métastatique	61
4- Cas des GISTs inférieures à 2cm	62
E- Critères d'évaluation par imagerie au cours d'un traitement par Imatinib ou Sunitinib	63
F- SUIVI DES PATIENTS TRAITES	68
III- MATERIELS ET METHODES.....	69
IV- RESULTATS	71

V- DISCUSSION	95
A- Epidémiologie	96
B- Circonstances de découverte	98
C- Bilan radiologique	98
D- Localisation et stade de la tumeur	99
E- Endoscopie	100
F- Etude anatomopathologique	100
G- Associations pathologiques	101
H- Prise en charge thérapeutique	103
VI- CONCLUSION	109
VII- RESUMES	112
VIII- BIBLIOGRAPHIE	118

ABREVIATIONS

ACOSOG	: American college of surgeons oncology group
ADN	: Acide désoxyribonucléique.
AMM	: Autorisation de mise sur le marché
ASCO	: American society of clinical oncology
ATP	: Adénosine triphosphate.
bcr-abl	: Breakpoint cluster region-abelson leukemia
CTCAE	: Common Terminology Criteria for Adverse Events
CYP	: Cytochrome
DOG1	: Discovered on GIST 1
EORTC	: European organisation for research and treatment of cancer
ESMO	: European society for medical oncology
FDA	: Food and drug agency
FDG	: Fluro2-désoxyDglucose.
Flt3	: FMS-like tyrosine kinase3
HPF	: High power field
MAPK	: Proteine kinase activé par des mitogènes
m-TOR	: Mammalian target of rapamycine
NCCN	: national comprehensive cancer network
OMS	: Organisation mondiale de la santé.
PDGFR	: Platelet derived growth factor receptor alpha
PET	: Positron emission tomography
PFS	: Progression free survival
PI3K	: Phosphoinositol 3 kinase.
PNN	: Polynucléaire neutrophile

R0	: Résection macroscopiquement complète avec des marges tumorales histologiques saines
R1	: Résection macroscopiquement complète avec des marges tumorales histologiquement envahies
R2	: Résection macroscopiquement incomplète.
RAF	: Proto-oncogene serine/threonine-protein
RAS	: Protéine G monomérique ou petite protéine G
Recist	: Response evaluation criteria in solid tumors
SG	: Survie globale
SRC	: Tyrosine kinase cytoplasmique
SSP	: Survie sans progression
SSR	: Survie sans récurrence
TDM	: Tomodensitométrie
IRM	: Imagerie par résonance magnétique
TKI	: Tyrosine kinase inhibitor
TRT	: Traitement
F	: Féminin
M	: Masculin

BACKGROUND

Les tumeurs stromales gastro-intestinales, plus connues sous l'acronyme GIST, sont les plus fréquentes des tumeurs conjonctives du tube digestif. Elles se développent à partir des cellules interstitielles de Cajal (cellules intervenant dans l'induction et la régulation du péristaltisme intestinal) ou d'un précurseur commun de ces cellules et des cellules musculaires lisses. [1, 2, 3]

Actuellement, les GISTs sont définies comme des tumeurs mésenchymateuses du tube digestif, éventuellement du mésentère et du péritoine, présentant des caractéristiques histologiques évocatrices, et exprimant habituellement mais non constamment la protéine KIT, à un niveau suffisant pour permettre sa détection par une technique d'immunohistochimie. [4, 5]

Elles sont considérées comme des tumeurs rares, même si leur incidence réelle est probablement sous-estimée ; elles sont cependant suffisamment fréquentes pour que tout pathologiste ayant une activité en pathologie digestive y soit régulièrement confronté. De récentes études de populations ont montré que l'incidence annuelle varie entre 10 et 20 cas par million d'habitants. [6]

La plupart des études ne mentionnent aucune différence de sexe, d'autres retrouvent une discrète prédominance masculine [1]. L'âge moyen de découverte des GISTs est de 66 à 69 ans selon les séries les plus larges incluant les cas autopsiques [7, 8]. Elles sont très rares avant 40 ans et exceptionnelles chez l'enfant [9,10], à tel point que certains experts insistent sur le fait que le diagnostic de GIST ne doit être porté devant une tumeur digestive de l'enfant qu'avec la plus grande prudence et après avoir éliminé formellement un autre type de tumeur mésenchymateuse, notamment une tumeur myofibroblastique inflammatoire, plus fréquente et parfois trompeuse. D'exceptionnelles GISTs congénitales ont été rapportées [11].

Plusieurs rares cas de formes familiales de GISTs ont été publiés. Ils sont associés à une mutation germinale du gène KIT le plus souvent [12]. Certaines GISTs surviennent dans le cadre d'une neurofibromatose de type 1 [13], ou dans le cadre de la triade de Carney : association syndromique regroupant GIST gastrique, paragangliome extrasurrénalien et chondrome pulmonaire [14].

Dans toutes les études publiées, la localisation la plus fréquente des GISTs est l'estomac, où siègent 60 à 70% des GISTs [1, 4], les autres localisations sont par ordre de fréquence décroissante, l'intestin grêle (20-30% des cas), le côlon et le rectum (environ 5% des cas), l'œsophage et l'appendice (moins de 5% des cas). 5% se développent en dehors du tractus intestinal aux dépens du péritoine, du mésentère ou de l'épiploon [15-16].

Les tumeurs stromales sont majoritairement asymptomatiques au moment de leur diagnostic [1]. Elles sont découvertes de façon fortuite lors d'un bilan d'imagerie, au cours d'une laparotomie ou d'une endoscopie. Dans ce dernier cas, elles se présentent généralement comme une tumeur sous muqueuse, parfois ulcérée à son sommet. Les biopsies sont négatives dans la majorité des cas, à moins de les réaliser dans la zone d'ulcération [27]. Les tumeurs plus volumineuses sont symptomatiques. L'hémorragie digestive extériorisée ou occulte est le symptôme le plus fréquent [17,18]. Ces tumeurs sont plus rarement révélées par des douleurs abdominales, la palpation d'une masse ou un trouble du transit. D'autres symptômes dépendent du siège de la tumeur : une dysphagie peut révéler une tumeur œsophagienne, tandis qu'une obstruction ou une perforation peuvent révéler une tumeur intestinale ou colique.

Dans 15 à 25% des cas, la maladie est découverte à un stade métastatique [27]. Les GISTs disséminent initialement et souvent au niveau hépatique. Une diffusion péritonéale est moins fréquente, alors que l'envahissement ganglionnaire ou extra-abdominal reste extrêmement rare [19].

Les examens utiles pour le diagnostic des GISTs dépendent de la taille et de la localisation de la tumeur [20]. Pour les tumeurs de moins de 5cm et de siège gastrique ou colorectal, une simple endoscopie permet d'évoquer le diagnostic qui peut être confirmé par une écho-endoscopie [21, 22, 24].

En endoscopie, les GISTs apparaissent habituellement sous forme de tumeurs sous muqueuses, arrondies, faisant saillie dans la lumière [219]. La lésion est couverte de muqueuse normale, avec parfois une ombilication ou une ulcération (Figure 1-a). La paroi peut paraître normale lorsque la tumeur est développée dans l'épaisseur de la paroi ou vers l'extérieur [219]. L'échoendoscopie, quant à elle, reste le meilleur examen pour caractériser les lésions sous muqueuses de petite taille et de faire le diagnostic différentiel avec une compression extrinsèque ou d'autres lésions dont l'aspect endoscopique peut mimer en tout point une tumeur sous muqueuse. L'aspect échoendoscopique des GISTs est souvent typique : lésions hypoéchogène, à limites régulières se développant à partir de la quatrième couche hypoéchogène correspondant à la musculature [21, 24] (Figure 1-b).

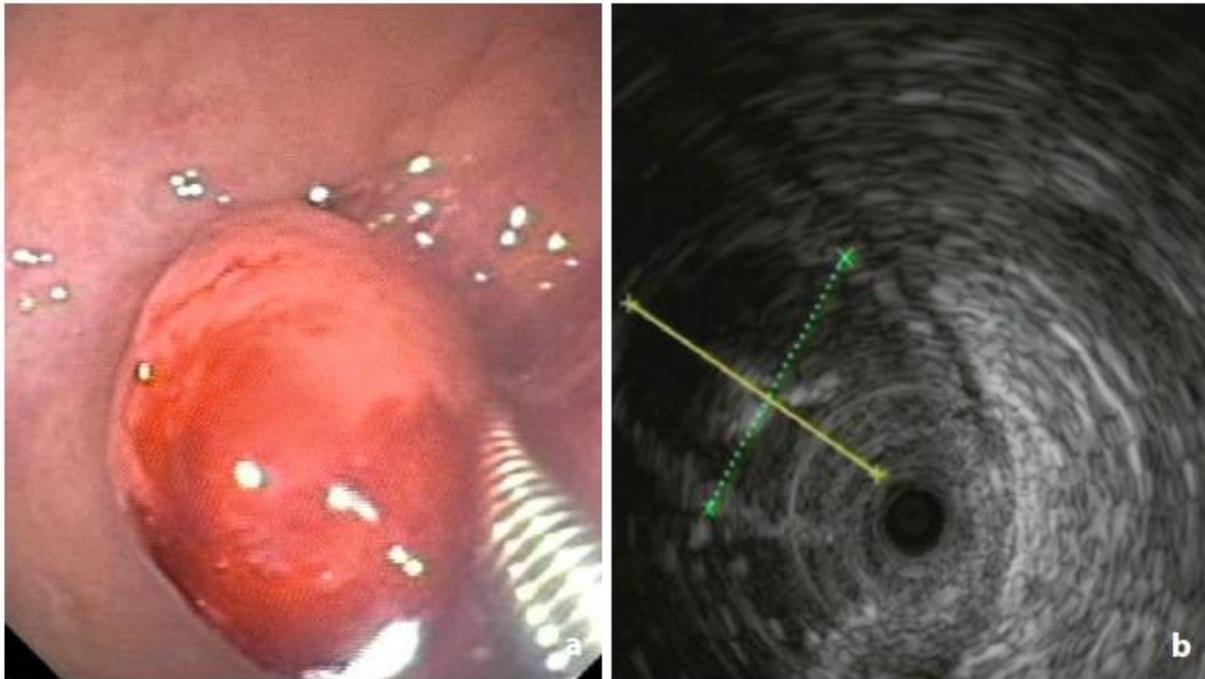


Figure 1 : aspects endoscopique (a) et échoendoscopique (b) typique d'une GIST gastrique [226].

Pour les petites GISTs du grêle, le diagnostic est porté par un entéroscanner et/ou une entéroscopie [23].

Dans le cas de GISTs très volumineuses, le scanner abdominal reste l'examen de référence. L'IRM est plus performante dans les GISTs rectales [5].

Quant au PET-scanner, il reste une méthode sensible et précoce pour prédire la réponse au traitement par Imatinib et surtout dans les cas difficiles où il existe un doute entre lésion active et cicatricielle [25, 26].

Du point de vue anatomopathologique, les GISTs typiques constituent des lésions nodulaires développées dans l'épaisseur de la paroi digestive, s'étendant du côté séreux lorsqu'elles sont volumineuses [210]. A la coupe, les tumeurs sont bien limitées, non encapsulées, de consistance très ferme et de couleur blanchâtre (Figure 2). Les lésions de petite taille sont habituellement homogènes. Les lésions les plus volumineuses présentent souvent des remaniements nécrotiques ou hémorragiques, voire pseudo-kystiques [133].



Figure 2 : Aspect blanchâtre à la coupe d'une GIST colorectal [226].

L'aspect microscopique le plus typique des GISTs est l'aspect fusiforme, observé dans 70% des cas. Le deuxième aspect microscopique typique des GISTs est l'aspect épithélioïde observé dans environ 20% des cas [27]. Cet aspect est parfois associé à des zones d'aspect fusiforme : ces formes dites mixtes représentent environ 5% des cas [4,27] (Figure 3).

Des variantes histologiques rares existent [27] et sont parfois trompeuses : la forme pléiomorphe, la forme de type carcinoïde et la forme à stroma myxoïde.

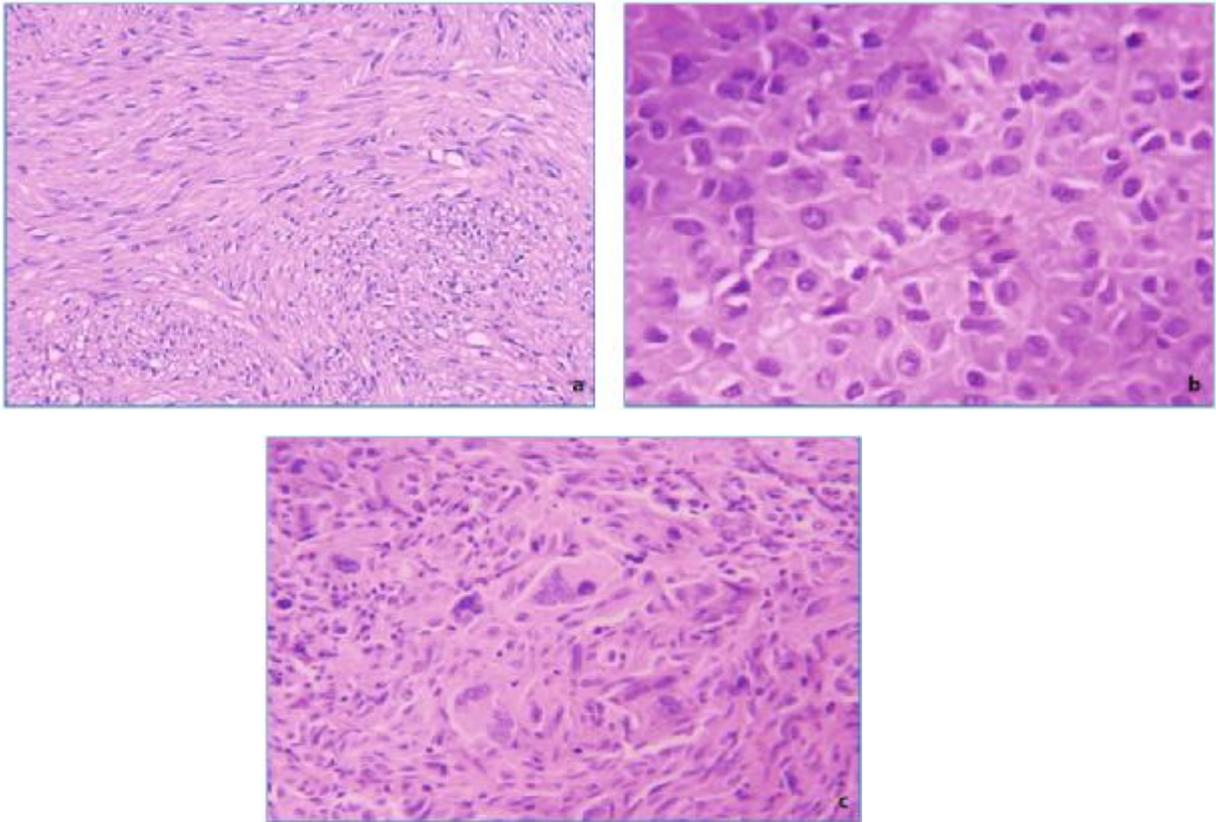


Figure 3 : Aspect histologique d'une GIST à cellules fusiformes (a), épithéloïde (b) et mixte (c). [226]

L'immunohistochimie a joué un rôle essentiel dans l'émergence et la validation du concept de GIST : elle conserve aujourd'hui une importante fonction diagnostique. La protéine KIT est actuellement le marqueur diagnostique fondamental des GISTs, et seules les tumeurs mésoenchymateuses KIT-positives (Figure 4), peuvent être considérées comme tumeurs stromales sauf exceptions [4]. En effet, de rares exceptions de GISTs typiques KIT-négatives existent et représentent moins de 5% des cas de GIST [4, 28]. Avant d'affirmer formellement le diagnostic de GISTs KIT-négatives, il est actuellement recommandé de rechercher une mutation des gènes KIT et PDGFR α par des techniques de biologie moléculaire.

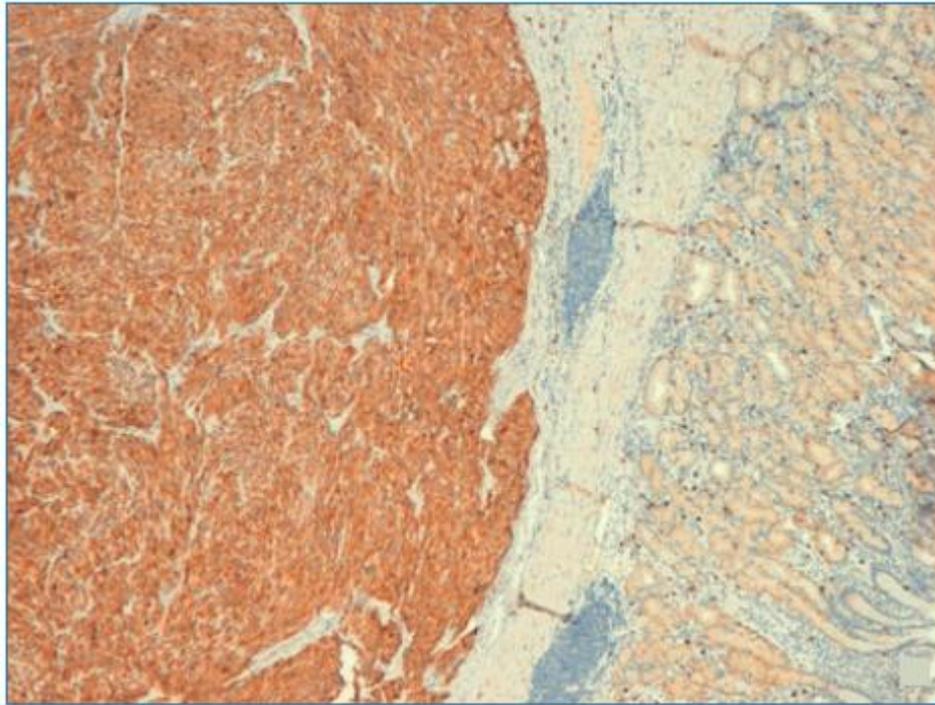


Figure 4 : Aspect immunohistochimique d'une GIST CD117 positive. [226]

Sur le plan biomoléculaire, les GISTs sont caractérisées par la présence d'anomalies moléculaires dans deux gènes cibles : KIT et PDGFR α . Ces anomalies moléculaires jouent un rôle fondamental dans l'initiation tumorale et l'induction du processus de tumorigenèse [29].

Le gène KIT est muté dans près de 85% des cas, et les mutations touchent plus fréquemment l'exon 11 (66.1%) [30]. Les mutations de l'exon 9 sont les deuxièmes en fréquence (18.1%) et plus souvent retrouvées dans les localisations intestinales [35,36]. Les exons 13 et 17 peuvent également être mutés dans une moindre mesure.

Environ 5 à 8% des GISTs présentent des mutations activatrices du gène PDGFR α . Ces mutations se situent plus fréquemment sur l'exon 18 de PDGFR α (6% des cas) que sur les exons 12 et 14 du gène qui restent exceptionnelles (moins de 1% des cas) [31].

Le génotypage permet d'identifier les GISTs KIT négatives en immunohistochimie.

Certaines mutations sont fortement associées à une localisation spécifique de la tumeur. Ainsi la plupart des mutations de l'exon 11 sont retrouvées au niveau des tumeurs gastriques [32, 33, 34] et les mutations de l'exon 9 au niveau intestinal [35, 36]. Les mutations de PDGFR α surviennent quasi exclusivement au niveau des GISTs gastriques et épiploïques [37].

Il existe aussi une corrélation entre le génotype observé au moment du diagnostic et la réponse aux traitements spécifiques : l'Imatinib et le Sunitinib. (Voir résistance au traitement par Imatinib et Sunitinib).

Aucune mutation n'a pu être détectée dans 5 à 10% des cas. Il s'agit des GISTs porteuses du gène KIT sauvage (wild type). Leur pathogénie reste à l'heure actuelle inconnue. Elles sont moins sensibles à l'Imatinib et de mauvais pronostic [38].

Ainsi et depuis 2008, la recherche mutationnelle est recommandée chez tous les patients [20-39] compte tenu de son intérêt pronostique et prédictif de la réponse aux thérapies ciblées.

Le problème de diagnostic différentiel des GISTs se posait avant la mise en place de la détection de KIT par immunohistochimie, et avant le développement de technique de biologie moléculaire. Les GISTs se confondaient souvent avec des tumeurs conjonctives à cellules fusiformes bénignes [27] (léiomyomes, schwannomes..), des tumeurs malignes non conjonctives exprimant KIT [43]

(mélanomes, séminomes et certains carcinomes) et différents sarcomes [44] (léiomyosarcomes, liposarcomes...).

Le consensus actuel est que toutes les GISTs doivent être considérées comme ayant un potentiel de malignité. Des rechutes tardives sont possibles même pour les petites GISTs. plusieurs classifications ont été proposées afin de déterminer le risque de récurrence et les bons candidats au traitement adjuvant et ce en se basant sur les 3 classifications actuellement validées[39] : l'AFIP (the Armed Forces Institute of Pathology Miettinen criteria)[15], le Gold Nomogram [40], et la classification NIH (The National Institute of Health) modifiée par Joensuu [41] qui inclut la rupture tumorale comme facteur pronostique indépendant, en plus des autres facteurs adoptés par les autres classifications notamment : la taille, l'index mitotique et la localisation tumorale. La classification de Fletcher peut être également utilisée [42].

PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE

A) BILAN PETHERAPEUTIQUE :

a- Bilan radiologique:

Actuellement, les experts recommandent, pour apprécier la résecabilité et détecter des métastases, la réalisation d'un scanner spiralé abdominopelvien trois temps avec un passage thoracique [5,20,45,46,47]. L'échoendoscopie est généralement réalisée à l'étape diagnostique dans les GISTs de taille limitée du tractus digestif haut ou du rectum [47]. L'imagerie par résonance magnétique (IRM) est indiquée en cas de GIST du rectum [193]. La tomographie par émission de positons scan (TEP-scan) est utile en cas de doute diagnostique [46,47].

b- Biopsies :

Il est recommandé d'effectuer une biopsie avant chirurgie d'exérèse pour tous les sarcomes. Dans les GISTs, cependant, les conférences récentes d'expert n'ont pas permis d'aboutir à un consensus concernant la nécessité d'établir un diagnostic préopératoire par une microbiopsie. Celle-ci reste recommandée par la plupart des experts lorsque la tumeur est localement évoluée, d'emblée métastatique ou si une surveillance est discutée (par exemple, en raison de l'âge ou de l'état physiologique) [5,6,48]. Elle peut être effectuée dans le cadre d'une échoendoscopie, par voie percutanée, ou chirurgicalement.

Les avantages et les risques potentiels de la biopsie doivent être pesés lors d'une réunion multidisciplinaire. Les risques théoriques sont l'essaimage abdominal par voie coelioscopique et percutanée, et le risque de rendre non-énucléable une tumeur bénigne de l'oesophage, en raison de la rupture de la continuité de la muqueuse [51]. Si une biopsie préopératoire est programmée, la procédure doit de préférence être effectuée par une équipe pluridisciplinaire expérimentée car ces tumeurs sont très fragiles et peuvent facilement saigner [45].

c- Syndromes familiaux :

Dans les exceptionnels cas familiaux, une consultation d'oncogénétique est recommandée après information et accord du patient [20].

d- Bilan d'opérabilité :

Le bilan est orienté par les antécédents, l'examen clinique et la consultation d'anesthésie.

B) BUTS DU TRAITEMENT:

- Curatif dans les GISTs localisées : Bénéfice en survie sans maladie et survie sans récurrence (traitement médical).
- Palliatif dans les GISTs étendues et métastatiques : Bénéfice démontré en matière de :
 - o Survie sans progression.
 - o Qualité de vie.

C) MOYENS THERAPEUTIQUES :

1- la chirurgie :

a- Principes de la chirurgie :

La chirurgie a pour objectif une résection macroscopiquement complète de la tumeur sans effraction tumorale et avec des marges de sécurité circonférentielles de tissu sain [46,47,5,6]. Ces lésions souvent nécrotiques, sont fragiles et doivent donc être manipulées avec la plus grande précaution. L'ouverture peropératoire de la tumeur, qu'elle soit liée aux manipulations lors de la chirurgie d'exérèse ou qu'elle soit spontanée, entraîne une diminution de la survie qui rejoint celle des patients ayant eu une exérèse incomplète dans certaines études [49]. En cas d'adhérence avec un viscère de voisinage, la sécurité recommande d'en effectuer l'exérèse au lieu

de tenter une libération hasardeuse pouvant aboutir à une effraction tumorale qui péjore définitivement le pronostic [50]. La chirurgie coelioscopique est donc globalement déconseillée car elle augmente les manipulations tumorales et surtout le risque d'effraction tumorale avec un risque de dissémination péritonéale majeure du fait du pneumopéritoine. Elle peut cependant être discutée dans les cas de petites tumeurs intramurales, surtout les GISTs gastriques de petite taille (<5cm) ou à faible risque de malignité [228,229,230], lorsque la séreuse est indemne et que la résection peut être effectuée avec des marges saines sans risque d'effraction par un opérateur entraîné. L'extraction de la pièce doit être protégée [51,52].

b- Marges de sécurité :

Les tranches de section doivent être indemnes d'infiltration tumorale au niveau de l'organe d'où provient la tumeur. Mais, il n'existe pas à l'heure actuelle de consensus sur la distance de sécurité nécessaire entre le bord de la tumeur et la tranche de section chirurgicale [5]. Pour une lésion de l'estomac, une résection atypique «WEDGE resection» peut être effectuée (par exemple dans le cas d'une lésion sous-cardiale) ou une résection segmentaire (par exemple une lésion antrale) [193]. Dans le cas d'une lésion intestinale, la résection segmentaire de l'intestin est appropriée [45]. Concernant les tumeurs primitives œsophagiennes, duodénales ou rectales, la résection atypique est souvent techniquement irréalisable ou grevée d'un risque élevé de complication (fistules) et les résections anatomiques d'organe constituent donc le traitement de choix [47,193]. En cas de petites tumeurs intramurales (<2cm), les interventions d'énucléations sont dans l'ensemble déconseillées car les marges seront positives [105]. Cependant, dans certaines localisations difficiles (œsophage, duodénum et rectum), une résection localisée (éventuellement sous-endoscopie) peut être discutée à condition d'avoir informée le

patient des avantages et des inconvénients potentiels, et d'assurer un suivi régulier [45].

D'autre part, l'influence de la présence de marges positives est diversement appréciée dans la littérature, cependant, une résection incomplète est un facteur prédictif majeur de mauvais pronostic [53,55]. Aparicio et al [56] ont mis en évidence une durée de survie sans récurrence locale de 63mois chez les patients ayant bénéficié d'une chirurgie avec résection segmentaire versus 11mois chez ceux qui ont eu une simple énucléation (Figure5).

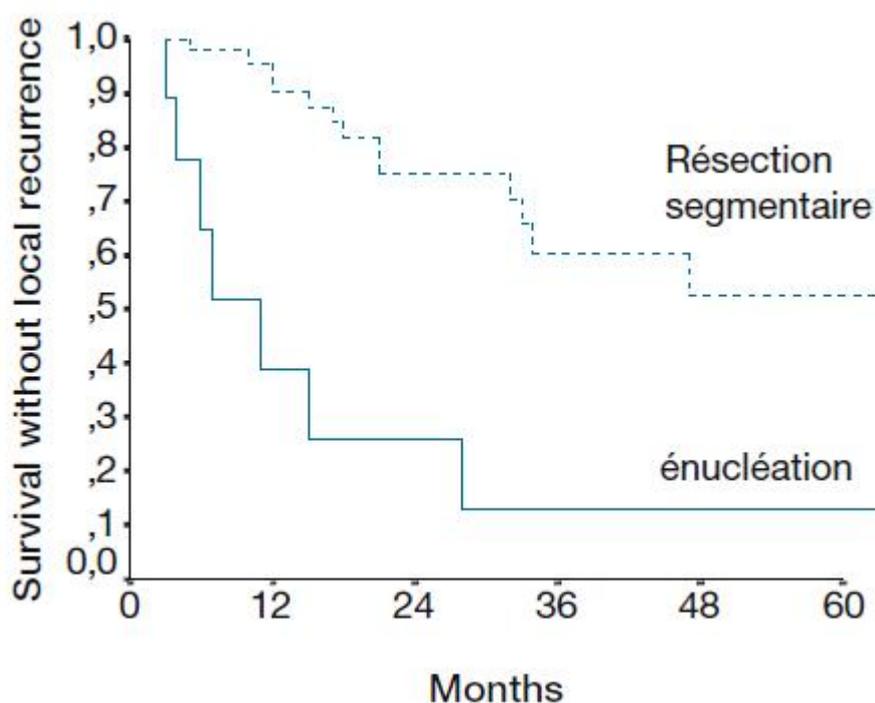


Figure 5: influence de la technique chirurgicale sur le contrôle local [57].

Par ailleurs, une série de 122 GISTs publiée à l'ASCO2009 n'a pas trouvé une corrélation entre les marges de résection et le risque de récurrence [107].

Lorsque la séreuse est envahie (GIST de grande taille) [57] 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 au risque faible ou modéré de malignité, car dans le cas contraire le risque est surtout métastatique) [51].

c- Curage lymphatique :

Le curage ganglionnaire n'est pas réalisé de manière systématique. A l'inverse des adénocarcinomes, les GISTs sont peu lymphophiles, leur taux d'envahissement ganglionnaire est habituellement inférieur à 10% sur les pièces d'exérèse et le risque de récurrence ganglionnaire est inférieur à 5% [106]. En dehors de la constatation d'un envahissement macroscopique, le curage ganglionnaire n'a donc pas d'indication [54].

d- La chimioembolisation des métastases hépatiques [60]:

L'embolisation de l'artère hépatique ou chimioembolisation est une option palliative intéressante pour les patients avec une GIST métastatique au niveau hépatique, et reste un traitement très efficace vu le caractère hypervasculaire des GISTs [66].

Elle est à considérer devant une masse tumorale importante ou une progression des métastases hépatiques chez des patients résistants à l'Imatinib et ne pouvant pas bénéficier du Sunitinib en deuxième ligne [47,67,68].

Deux études ont rapporté des résultats intéressants quant à l'efficacité de la chimioembolisation en matière des GISTs métastatiques au niveau hépatique. Dans la première étude [59], une réponse partielle a été obtenue dans 70% des cas sur une durée médiane de 12 mois après une moyenne de 2 embolisations. Dans la deuxième étude [58], une stabilisation de la maladie tumorale fut obtenue chez 69% des patients, avec un temps jusqu'à progression de 8 mois. Mais ces études ont inclus tous les types de sarcomes digestifs et ayant utilisé des drogues de

chimiothérapie conventionnelle non efficaces comme traitement systémique des GISTs.

De ce fait, la place de la chimioembolisation artérielle hépatique dans les GISTs reste à démontrer.

e- Place de la chirurgie des lésions résiduelles :

Le rôle de la chirurgie des lésions résiduelles, notamment sous Imatinib ou Sunitinib, reste à démontrer [61,62,63]. Il a été démontré sur des séries rétrospectives que l'exérèse de ces dernières était plus efficace chez les patients ayant une maladie contrôlée (patients répondeurs à l'Imatinib) que ceux en progression. Sur le plan technique le traitement par Imatinib n'interfère pas avec le geste opératoire et peut être interrompu 2 à 3 jours avant l'intervention chirurgicale [46]. Il existe cependant une morbidité périopératoire non négligeable rendant discutable une telle approche thérapeutique, n'ayant pas encore démontré un quelconque impact sur la survie des patients [119]. Toutefois le Sunitinib doit être arrêté 5 à 7 jours avant la chirurgie, et redémarré 2 semaines après [120].

Plusieurs études rétrospectives ont évalué l'impact de la cytoréduction chirurgicale, après traitement médical, sur la survie dans les GISTs métastatiques. La première large étude qui a rapporté un bénéfice en survie chez les patients ayant subi une cytoréduction pour des tumeurs métastatiques ou initialement non résecables, après traitement médical, a constaté que les résultats de la chirurgie et la survie sont corrélés à la réponse initiale aux inhibiteurs de tyrosine kinase [63]. Les autres études ont rapporté des résultats cohérents [62,64,65].

Trois différentes études prospectives randomisées coordonnées en Europe, les états unis et la chine respectivement, sont actuellement en cours comparant chez les patients répondeurs la poursuite simple du traitement à l'exérèse complète de toutes les lésions résiduelles [47].

Cependant, il faut considérer la cytoréduction chirurgicale devant les situations suivantes [47]: stabilité ou réponse tumorale aux inhibiteurs de tyrosine kinase quand la résection macroscopique est possible, progression focale après réponse initiale aux inhibiteurs de tyrosine kinase (résistance secondaire) alors que les autres lésions demeurent stables, présences de signes cliniques de gravité (hémorragie, perforation, occlusion ou abcès).

Donc, 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, et seule une étude comparant la survie avec ou sans résection des lésions tumorales résiduelles chez les patients répondeurs sous Imatinib permettra d'apporter définitivement une réponse à cette question.

f- Rôle de la chirurgie des métastases hépatiques :

Les métastases hépatiques des GISTs sont rarement isolées : dans l'étude de Rutkowski et al [62], 60 % d'entre elles étaient accompagnées d'un essaimage péritonéal (sarcomatose) ou de récurrences locales. Elles sont le plus souvent multiples et bilobaires (89 et 74 % respectivement) [69,70]. Ces caractéristiques tumorales expliquent le taux de résectabilité faible observé dans ce type de métastases, et qui est de 17 % dans la série de De Matteo et al [71]. Il n'existe pas d'étude randomisée validant l'ablation des métastases hépatiques. Les études rapportées sont rares et ont des effectifs souvent restreints en dehors des séries du Memorial de New York [71] qui rapporte 56 patients et de celle de l'AFC [72] (Association française de chirurgie) 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 l'analyse multivariée. Cette attitude chirurgicale reste expérimentale dans ce cas. Toute chirurgie dans ce cadre doit être discutée en comité multidisciplinaire

Néanmoins, l'exérèse ou la radiofréquence 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 [61,62,69].

2- chimiothérapie conventionnelle: Historique :

L'efficacité de la chimiothérapie conventionnelle dans les GISTs reste difficile à déterminer en se basant sur les différents essais publiés avant 2000 [74]. La revue de ces essais suppose que la majorité des patients répertoriés initialement avec le diagnostic de léiomyosarcomes digestifs localement avancés et traités par différents régimes de chimiothérapie, présentaient en fait des GISTs. Cependant le vrai pourcentage des GISTs inclus reste impossible à savoir.

D'autres essais, ayant inclus des patients avec un diagnostic spécifique de GISTs, ont signalé des taux faibles de réponse objective aux cytotoxiques conventionnels (0-5%) [75,76]. Ce taux de réponse faible peut être expliqué par des mécanismes de résistance intrinsèque liés à des systèmes éliminant les anticancéreux de la cellule [73].

Globalement, l'ensemble des données de la littérature appuient fortement l'inefficacité de la chimiothérapie dans les GISTs.

3- Les inhibiteurs de tyrosine kinase :

a- Imatinib : GLIVEC®

▼ Rationnel scientifique :

Le STI 571 ou l'Imatinib est un inhibiteur sélectif des tyrosines kinases c-abl, bcr-abl, c-KIT et PDGFR interagissant avec la protéine au niveau du site de fixation de l'ATP empêchant la cellule de résister à l'apoptose [77,78,80].

Synthétisé en 1993, le STI 571 a acquis ses lettres de noblesses dans la leucémie myéloïde chronique (LMC) caractérisée par une translocation spécifique dont le gène de fusion bcr-abl produit une protéine à activité tyrosine kinase responsable de cette leucémie [79]. L'activité remarquable du Glivec dans la LMC (obtention de l'AMM en 2001 aux États-Unis et en février 2002 en France dans cette indication) a rapidement fait envisager son utilisation dans d'autres tumeurs présentant une protéine à activité tyrosine kinase anormalement exprimée.

La biodisponibilité de l'Imatinib par voie orale atteint 98%, avec un pic plasmatique après 4 heures d'administration. Sa demi-vie est de 18 heures [81]. Il est métabolisé principalement au niveau hépatique en N-diméthyl piperazine et d'autres métabolites plus petits, sous la dépendance du cytochrome P450 (CYP). Ainsi, les médicaments interagissant avec le CYP3A4 peuvent modifier les concentrations plasmatiques de l'Imatinib.

Son élimination est à la fois biliaire et rénale [82].

Le STI 571 a été proposé la première fois en Mars 2000 à une patiente finlandaise présentant une tumeur stromale c-KIT+ métastatique ayant subi plusieurs lignes de chimiothérapie sans succès, sur une idée de George DEMETRI du Dana Farber Hospital de Boston, basée conjointement sur la découverte de la protéine c-KIT à la surface des GISTs et l'efficacité du Glivec sur la protéine de fusion bcr-abl. Il a été obtenu une réponse complète et rapide par l'Imatinib à 400

mg / jour par voie orale pendant plus de 12 mois. Le volume tumoral s'était déjà réduit de 50% en 15 jours, et plus de la moitié des métastases ont disparu en 8 mois, les autres étant devenues hypodenses [83].

Depuis ce cas qui a fait l'objet d'une publication dans le New England Journal of Medicine en Avril 2001, les phases I, II et III se sont succédées, et ce produit a obtenu l'autorisation de mise sur le marché aux états unis le 2 février 2002, et en Europe en Juin 2002 dans les GISTs localement avancées inopérables et/ou métastatiques [86].

✓ Les données actualisées des études :

ü Tumeurs non résecables ou métastatiques :

L'efficacité de l'Imatinib dans le traitement des GISTs localement avancées et métastatiques a été suggérée depuis les résultats spectaculaires du premier cas décrit, puis elle a été confirmée dans le cadre de plusieurs essais cliniques :

– Efficacité et tolérance du traitement :

- Le premier essai était présenté par VAN OOSTEROM [87] à propos de 36 patients porteurs de GISTs évoluées, traitées par des doses allant de 300 à 1000 mg / jour, avec une régression de la masse tumorale chez 70% des patients, de plus de 50% de réduction chez 36% des patients.
- En 2002 à l'ASCO, DEMETRI [84], rapportait 147 patients porteurs de tumeurs inopérables et métastatiques soumis à un traitement par Glivec et randomisés en 2 doses différents, soit 400 mg/jour (n=73), soit 600mg/jour (n=74). Il y eut 54% de réponses objectives (diminution de 50% du volume des lésions) et 28% de stabilisation tumorale, sans différences entre les doses, 14% montraient une résistance au traitement.
- A l'ASCO 2003, parmi de nombreuses études, celle de l'EORTC [88] qui comprenait cette fois-ci 946 patients randomisés en 400 ou 800mg/jour

de Glivec®, avec des résultats semblables selon la dose, et une réponse objective au traitement dans 54% vs 57% dont 5% de réponses complètes. Le délai médian pour observer une réduction volumétrique des masses tumorales était de 4 mois et 30 à 35% des patients avaient une maladie stabilisée.

– Dose optimale :

- Une dose initiale de 400mg/j ou de 800mg/j d'Imatinib a été comparée dans les essais EORTC62005 [88,91] et S0033 [89], avec l'option le passage de 400mg/j à 800mg/j en cas de progression. Ces deux essais ont rapporté les mêmes taux de réponses objectives, et de survie globale dans les deux groupes. La tolérance du traitement était bonne dans les deux groupes, avec un recours aux réductions de doses et interruption du traitement plus fréquentes dans le groupe avec 800mg/jour. Le bénéfice a été significatif lors du passage à une posologie de 800mg/j d'Imatinib.
- La méta-analyse des données combinées des études EORTC62005 et S0033 (Meta-GIST) [122] a montré que les patients dont les GISTs portaient une mutation sur l'exon 9 de KIT avaient une survie significativement meilleure sous 800mg/j d'Imatinib d'emblée que sous 400mg/j. C'est pourquoi la dose de 400mg/j est recommandée comme dose initiale d'Imatinib jusqu'à ce que les résultats de l'analyse génétique des mutations soient disponibles. Si une mutation est détectée sur l'exon 9 de KIT, la dose recommandée d'Imatinib est de 800mg/j. Par contre, aucune donnée ne suggère que ça aurait un impact positif sur la survie globale.

– Durée du traitement :

Quant à la durée du traitement, l'essai français BFR14 a testé l'utilité ou non de la poursuite de l'Imatinib après 1, 3 et 5 ans de traitement chez les patients stables ou répondeurs [92,93]: le risque de récurrence était élevé en cas d'arrêt du traitement. La plupart des patients (mais pas tous) ont répondu lors de la réinstauration de l'Imatinib. Ainsi, ce médicament ne devrait pas être arrêté en dehors du contexte d'un essai clinique. L'Imatinib devrait donc être donné jusqu'à ce que surviennent une progression, une intolérance ou un refus du patient [46-47]. En cas de progression de la maladie, il est recommandé dans le cadre de l'AMM, de vérifier les concentrations plasmatiques d'Imatinib et de rechercher d'éventuelles interactions entre Imatinib et alimentation ou entre Imatinib et médicaments, interactions qui pourraient entraver l'activité de l'Imatinib [94].

Il faut, également 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 [140]. En effet, l'étude B2222 [231] a montré que des taux plasmatiques d'Imatinib >1100 ng/ml ont une survie sans progression significativement plus longue que celle des patients dont les taux plasmatiques étaient inférieurs (délai médian jusqu'à progression TTP 30.6 vs 11.3 mois, $p=0.0029$). De même, il a été démontré que les taux plasmatiques de l'Imatinib sont corrélés également à l'intensité de ses effets indésirables [95,96].

ü Tumeurs localisées :

Le traitement standard des GISTs localisées d'emblée résécables est la chirurgie certes avec un suivi radiologique post opératoire [46,47,53]. Cependant, un bon nombre de patients développent des récurrences après la résection. Ainsi, des études se sont intéressées à tester l'efficacité de l'Imatinib en situation adjuvante.

L'American College of Surgeons Oncology Groupe (ACOSOG) a mené une étude phase II Z9000 [97] qui fût la première à évaluer l'intérêt de l'Imatinib en situation adjuvante chez 106 patients avec une GIST à haut risque de malignité : taille supérieure à 10cm, rupture tumorale, présence de 4 métastases péritonéales ou plus. Les patients ont reçu un an d'Imatinib à la dose de 400mg/j. les résultats ont montré que l'administration post-opératoire de l'Imatinib prolonge la survie sans progression et la survie globale.

Ensuite l'étude ACOSOG Z9001 [98] a comparé le devenir des patients ayant reçu un an d'Imatinib (400mg/j) par rapport à ceux qui recevaient un an de placebo. L'inclusion des patients dans cette étude se faisait dans les 70 jours suivant une chirurgie R0 ou R1 d'une GIST de plus de 3cm. Six cent quarante-quatre patients évaluable ont été randomisés. La survie sans récurrence à un an des patients est de 97% dans le bras Imatinib contre 84% dans le bras placebo ($p < 0.001$).

Le bénéfice de l'Imatinib s'observe dans les GISTs opérées, quelle que soit la taille de GIST initiale mais devient très significatif pour les GISTs ayant une taille comprise entre 6 et 10cm et dans les GISTs de plus de 10cm où la survie sans récurrence à un an est de 55% dans le bras placebo contre 95% dans le bras Imatinib. Il n'existe cependant pas de différence sur la survie globale entre les deux bras thérapeutiques. Le traitement diminue de 60% le risque de récurrence ou poursuite évolutive [99].

Au terme de cette étude, l'Imatinib a obtenu en décembre 2008 et en avril 2009 une extension de son AMM pour la situation adjuvante par respectivement la FDA et l'EMA, avec un intitulé très large, puisque tout patient ayant une GIST ≥ 3 cm de grand axe réséquée peut être traité. Ces résultats n'ont convaincu qu'en partie la communauté oncologique en raison, d'une part, d'une durée de suivi limitée et, d'autre part, des critères d'inclusion dans l'essai ACOSOG Z9001 critiquables ayant

vraisemblablement conduit à traiter par excès des patients opérés de GIST à faible risque de récurrence. Il faut savoir que la conception de cette étude avait été finalisée en 2002, donc à une date où les connaissances sur les GISTs (et notamment leur risque évolutif) étaient plus limitées. Il est clair que la taille ne peut être le seul facteur décisionnel pour le traitement adjuvant.

À la demande des autorités européennes, une analyse de l'étude Z9001 évaluant a posteriori le risque de récurrence tumorale au moyen des deux classifications histo-pronostiques NIH et AFIP a été réalisée (avec relecture centralisée pour l'index mitotique).

L'amélioration significative de la survie sans rechute était observée dans le sous-groupe à risque élevé de la classification NIH et dans les sous-groupes à risque modéré ou élevé de la classification AFIP qui semble plus discriminante. Aucun bénéfice du traitement adjuvant par Imatinib n'a été observé dans les sous groupes à faible et très faible risque de récurrence.

Le libellé de cette AMM stipule que la durée optimale de l'Imatinib en situation adjuvante demeure inconnue même si les résultats ont été rapportés sur un traitement d'une durée de 1 an. En effet, on ne savait pas si l'Imatinib peut prévenir authentiquement les rechutes, les poursuites évolutives pouvant être déplacées dans le temps avec un suivi plus prolongé des patients inclus dans cette étude.

La question de la durée optimale du traitement adjuvant était abordée par une étude phase III scandinave et allemande (SSGXVIII-AIO) [100] qui a comparé 1an à 3ans d'Imatinib pour les patients opérés d'une GIST Kit positive histologiquement prouvée et à haut risque selon la classification du NIH et donc certains patients étaient à risque intermédiaire selon la classification de l'AFIP) notamment : tumeur de plus de 5cm avec un index mitotique supérieur à 5/50 HPFs, tumeur de plus de 10cm quelque soit son index mitotique, tumeur avec un index mitotique supérieur à

10/50 HPFs quelque soit sa taille, tumeur perforée ou implants péritonéaux ou métastases hépatiques réséqués au cours de la chirurgie de la tumeur primitive.

400 patients étaient inclus, et les caractéristiques étaient similaires dans les 2 bras. Le suivi médian était limité à 54 mois. L'objectif primaire était la survie sans récurrence. A 1 an, la survie sans récurrence était de 47.9% versus 65.6% dans le bras 3 ans d'Imatinib. De même, la survie globale était plus longue avec le bras 3 ans d'Imatinib (92% versus 81.7%). Au terme de ces résultats, 3 ans d'Imatinib en adjuvant améliore significativement la survie globale et la survie sans progression.

Au vu des résultats actuellement disponibles, la durée du traitement adjuvant par Imatinib recommandée actuellement est d'au moins 3 ans dans les GISTs à haut risque ou perforées. Ceci dit, l'impact à long terme du traitement adjuvant est toujours remis en question. 2 études évaluant la durée optimale de l'Imatinib en adjuvant sont actuellement en cours : une étude américaine phase II qui permettra d'évaluer l'intérêt de 5 ans d'Imatinib en adjuvant dans les GISTs à haut risque de rechute (<http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00116935>), et une étude européenne (EORTC 62024) comparant 2 ans d'Imatinib à une surveillance pour les patients opérés d'une GIST à risque intermédiaire ou élevé de rechute, selon la classification du NIH (plus de 5 cm et/ou plus de 5 mitoses pour 50 champs au fort grossissement) (<http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00103168>).

ü Tumeur localement avancée :

Le traitement néoadjuvant à l'Imatinib est une option à prendre en compte sérieusement pour éviter un geste chirurgical mutilant (exentération pelvienne par exemple). Le traitement néoadjuvant vise aussi à dévitaliser la masse tumorale et à faciliter éventuellement sa résection ultérieure (gastrectomie totale, opération de Whipple), ou une chirurgie conservatrice (préservation de la fonction sphinctérienne dans les GISTs rectales) [103].

Deux études phases II ont évalué la tolérance et l'efficacité de l'Imatinib comme traitement néoadjuvant des GISTs localement avancées.

– le RTOG 00132/ACRIN 6665 [101] a été le premier essai prospectif non randomisé ayant évalué l'efficacité préopératoire de l'Imatinib chez les patients atteints d'une GIST primaire résécable (n=30), ou une GIST récidivante ou métastatique potentiellement résécable (n=22). Les 2 groupes en reçurent 600mg/j d'Imatinib. Après un traitement de 8 semaines, la réponse au traitement selon RECIST était partielle dans 7% des cas, et une stabilité de la maladie primaire a été obtenue chez 67% des patients. Dans le groupe des GISTs récidivantes ou métastatiques la réponse était de 45% et 91% respectivement. La survie globale était estimée à 93% chez les patients avec une GIST primaire et 91% pour les GISTs récurrentes ou métastatiques, et la survie sans progression à 2ans était de 83% et 77% respectivement. Le traitement par l'Imatinib était maintenu en postopératoire pendant 2ans. Les complications chirurgicales et la toxicité de l'Imatinib étaient minimales.

– Un essai mené au centre américain de cancer M.D Anderson [102] a randomisé 19 patients pour recevoir 3, 5 ou 7jours d'Imatinib avant la résection chirurgicale. Tous les patients ont reçu 2 ans d'Imatinib en postopératoire. Le taux de morbidité peropératoire était le même que chez les patients naïfs d'Imatinib, chez qui la réponse thérapeutique évaluée par le FDG-PET et la TDM était de 69% versus 71% chez les patients ayant reçu l'Imatinib en préopératoire. La survie sans maladie médiane des patients traités par Imatinib suivi d'une résection chirurgicale était 46 mois. La taille tumorale était le principal facteur prédictif de récurrence après un traitement adjuvant.

– Une étude allemande phase II est entrain d'évaluer l'intérêt de l'Imatinib en néoadjuvant dans les GISTs exprimant c-KIT ou le PDGFR α , non résécables et non

métastatiques. L'inclusion des patients est terminée et les résultats n'ont pas été encore communiqués.

Bien que les résultats de ces 2 études ont montré l'efficacité et la bonne tolérance de l'Imatinib en préopératoire, mais son bénéfice en survie globale ne peut être déterminé vu que tous les patients ont reçu 2 ans d'Imatinib en postopératoire. La durée et les critères de sélection des patients candidats à un traitement néoadjuvant restent à déterminer.

Actuellement, l'alternative d'un traitement néoadjuvant est raisonnable quand la résection semble incertaine en préopératoire. 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. Celle-ci est définie comme l'absence d'amélioration radiologique entre 2 scanners successifs, et elle est généralement observée après 6 à 12 mois de traitement [102]. Si la progression de la maladie se confirme radiologiquement, un traitement chirurgical, si possible, est recommandé après arrêt du traitement ou bien passage à une 2^{ème} ligne de traitement [46,47,102]. 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 [46].

Cette approche doit être discutée en réunion de concertation pluridisciplinaire en présence d'un oncologue et d'un chirurgien.

▼ Toxicité :

Les effets secondaires de l'Imatinib sont modérés le plus souvent jusqu'à des doses quotidiennes de 800mg/j. les plus fréquents (plus de 10% des cas, tous

grades confondus) sont des œdèmes (74.1%), surtout périorbitaires (47.6%), et peuvent être associés à des épanchements pleuraux ou intra-péritonéaux avec une élévation discrète de la créatinine [46,108]. Devant une prise importante du poids, un régime pauvre en sel doit être entrepris, parfois en association au furosémide [46 ,47]. La réduction des doses ne sera pas nécessaire tant que ces mesures contrôlent l'œdème [47].

Des nausées (52.4%), surtout lors de l'ingestion du médicament, des diarrhées (44.9%), des crampes musculaires (39.5%) soulagées par des myorelaxants ou des suppléments calciques, une asthénie (34.7%), des éruptions cutanées (30.6%), des céphalées (25.9%), des douleurs abdominales (25.9%), des flatulences (21.8%), des vomissements (12.9%) qui peuvent être évitées par la prise des médicaments au milieu du repas, des hémorragies (12.2%) et une dyspepsie (10.9%) généralement soulagée par la prise des antiacides ou des inhibiteurs de la pompe à protons [46,110]. La plupart de ces effets sont faibles à modérés aux doses de 400 à 600mg/j, les toxicités de grades 3-4 surviennent dans 20 à 30% des cas. Ils s'améliorent généralement à l'arrêt ou à la diminution de dose. Ils sont contrôlés par les antiémétiques simples comme les dérivés des neuroleptiques (nausées) ou bien en répartissant la dose quotidienne en deux prises. Le rash cutané peut être traité par des topiques locaux ou le diphenhydramine [46,47,110].

La complication la plus dangereuse est liée à l'efficacité du médicament, qui peut entraîner sur des lésions volumineuses une hémorragie après fonte tumorale rapide, pouvant menacer le pronostic vital [47]. Il s'agit cependant d'une complication rare observée dans 5% des cas et qui peut être précocement détectée en surveillant le taux d'hémoglobine dans les 4 à 8 premières semaines du début du traitement. Une baisse du taux d'hémoglobine de plus de 2g/dl imposera dans ce cas l'arrêt temporaire de l'Imatinib et une transfusion chez les patients

symptomatiques. Une chirurgie urgente peut être nécessaire dans certains cas où le saignement ne peut être contrôlé [47].

La neutropénie est rare sous Imatinib, et rarement associée à la fièvre [47]. Devant un taux de PNN inférieur à 1000/mm³ chez les patients sous Imatinib, l'arrêt du traitement est recommandé pendant quelques jours avant réintroduction sans diminution des doses. Chez les patients qui font des neutropénies à répétition, la réduction des doses ou l'introduction des facteurs de croissance granulocytaires doivent être appliquées [47,110]. De rares cas de myélodysplasie et de leucémie myéloïde ont été rapportés [111].

Les effets secondaires cardiaques ont été analysés dans une série rétrospective de 219 patients sous Imatinib : une cardiotoxicité grade 3 ou 4 a été rapportée dans 8.2% des cas, résolutive sous traitement symptomatique sans recours à la réduction des doses ou l'arrêt du traitement [47,109,112]. Les arythmies, les syndromes coronaires aigus ou les défaillances cardiaques restent incommunes et s'observent chez moins de 1% des patients. Ainsi, les auteurs ont conclu que l'Imatinib est une source inhabituelle de cardiotoxicité [47].

Des cas d'hypothyroïdie ont été rapportés chez les patients ayant l'antécédent de thyroïdectomie totale sous traitement substitutif [47]. Un dosage de TSHus doit être régulier chez ces patients.

Les toxicités hépatique et pulmonaire ont été rarement rapportées et s'améliorent souvent à l'arrêt du traitement. Les rapports récents de la littérature suggèrent que l'administration concomitante des corticoïdes avec l'Imatinib chez les patients présentant des anomalies de la fonction hépatique peut leur permettre d'en bénéficier [47,113].

Le métabolisme de l'Imatinib implique le cytochrome p450, et de ce fait des interactions médicamenteuses sont à craindre. Finalement, on ne retiendra que le paracétamol et les antivitamines k comme associations déconseillées [95].

▼ Résistance :

On décrit 2 types de résistance à l'Imatinib:

– Résistance primaire :

Environ 10 à 15% des patients ne répondent pas à l'Imatinib et voient leur maladie progresser rapidement (<6mois) après son introduction : on parle alors de résistance primaire à l'Imatinib [47]. Cette évolution clinique a été associée à certains facteurs cliniques (anémie, hyperleucocytose, taille tumorale) mais elle est surtout liée au profil mutationnel de la tumeur (Figure6). Ainsi, les patients concernés sont le plus souvent porteurs d'une GIST présentant une mutation de l'exon 9 de c-KIT, une mutation de l'exon 18 de PDGFR α (D842V), ou une absence de mutation détectable des 2 gènes [123,116]. Toutefois, les mécanismes moléculaires expliquant la moindre sensibilité à l'Imatinib de ces sous types tumoraux sont encore largement inconnus. Ainsi, une affinité moindre de l'Imatinib pour le récepteur c-Kit porteur de ce type de mutations a été récemment invoquée comme une possible explication, d'autant plus que les patients porteurs de GIST avec mutation de l'exon 9 de c-KIT semblent bénéficier d'une posologie d'Imatinib d'emblée supérieure à 400mg [115] (Figure 7). Toutefois, des données in vitro démontrent que le récepteur c-KIT avec mutation de l'exon 9 peuvent significativement bénéficier d'un traitement par 400mg/j d'Imatinib [117,125].

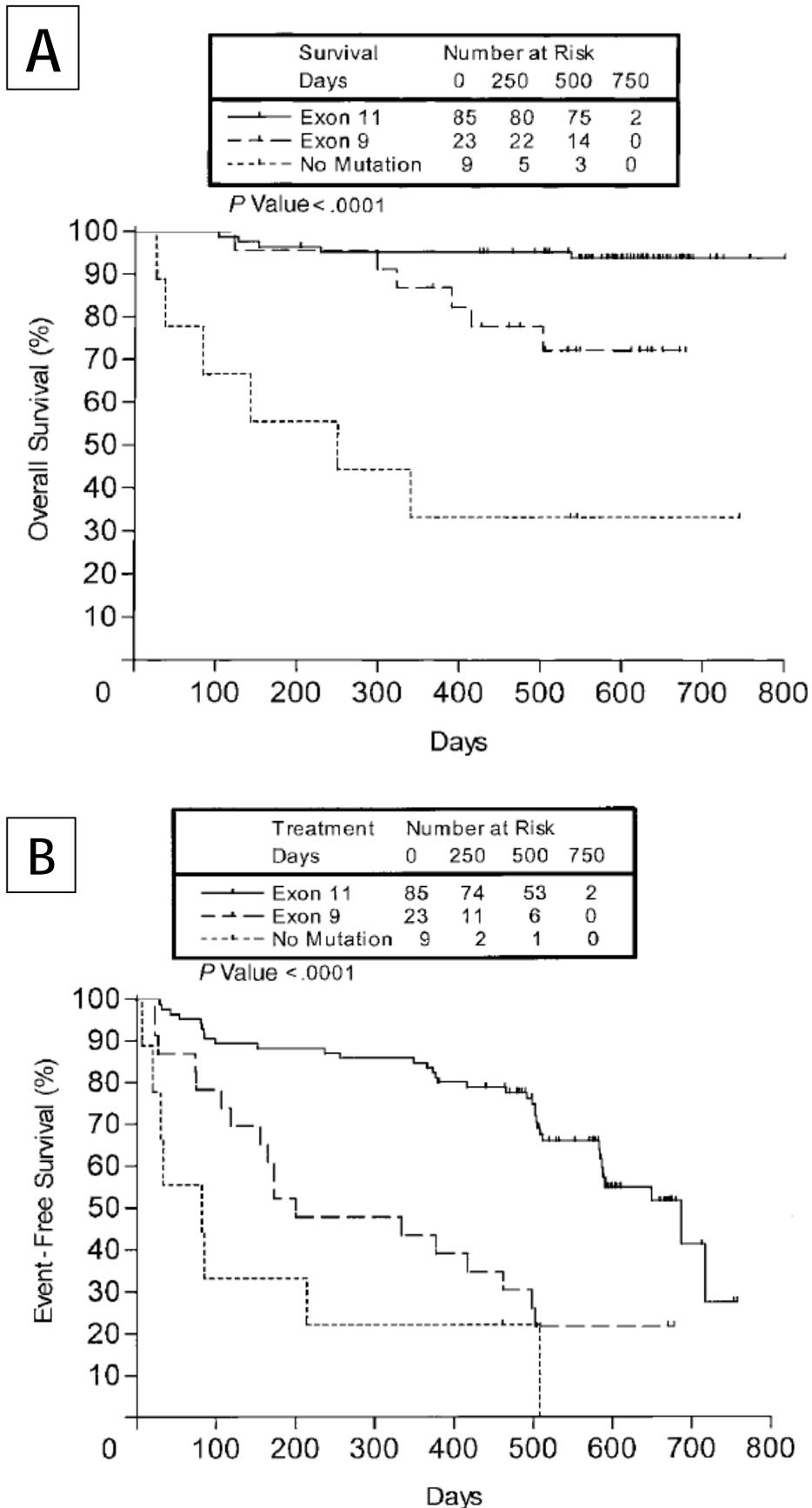
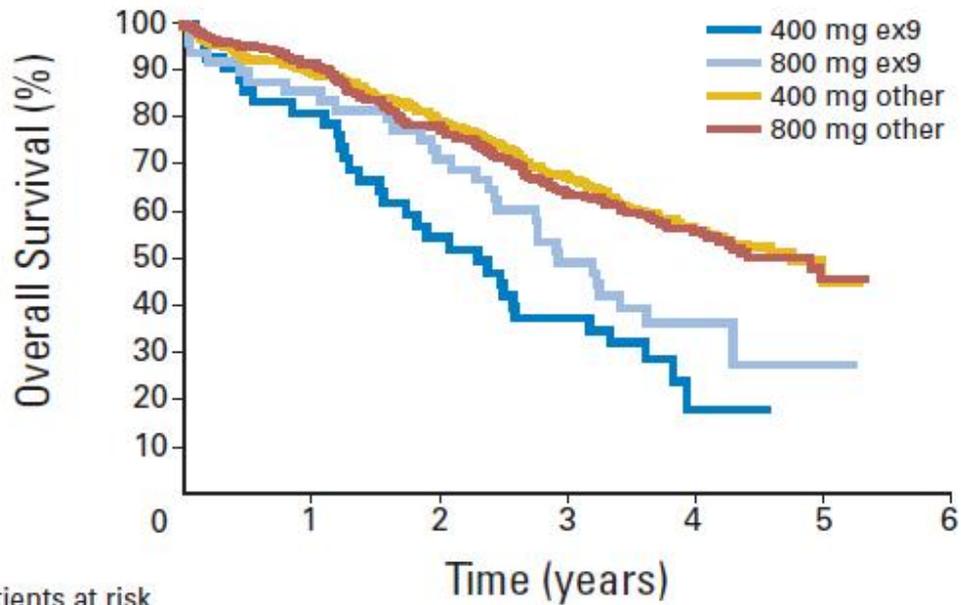


Figure 6 : pronostic des GISTs sous Glivec en fonction du statut mutationnel de Kit [225]. (A) survie globale et (B) survie sans progression en fonction du type de mutation des exons 9 et 11 du gène Kit et en cas de Kit wild type ou mutation PDGFR α .

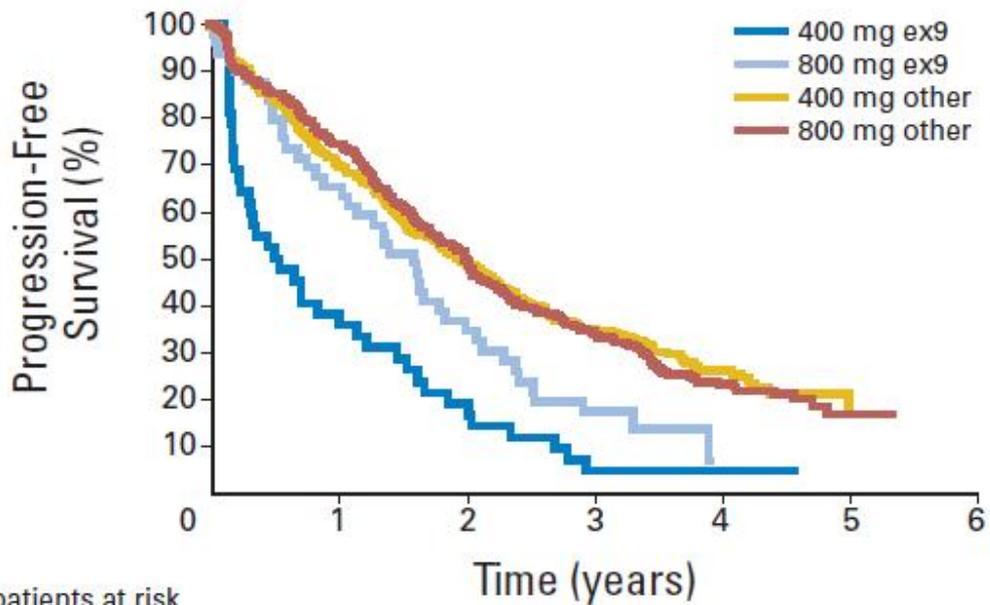
A



No. of patients at risk

	O	N					
400 mg ex9	31	42	34	22	15	3	0
800 mg ex9	30	49	42	33	22	6	1
400 mg other	144	341	304	258	209	94	9
800 mg other	146	340	310	252	190	84	17

B



No. of patients at risk

	O	N					
400 mg ex9	40	42	16	8	2	1	0
800 mg ex9	42	49	32	16	8	0	0
400 mg other	247	341	237	161	110	41	4
800 mg other	253	340	252	162	105	38	8

Figure 7 : réponse des GISTs à l'Imatinib en fonction de la mutation considérée : A) survie globale - B) survie sans progression. [122]

Des mécanismes moléculaires autres que ceux relevant de la seule affinité entre l'Imatinib et sa cible doivent donc être recherchés. Ainsi, par exemple, un travail récent met en évidence l'existence, dans les GISTs, de plusieurs voies de signalisation cellulaire impliquées dans la survie cellulaire ou encore l'adhésion cellulaire, qui sont indépendantes partiellement ou totalement de l'activation du récepteur C-KIT [118]. La résistance primaire à l'Imatinib observée dans une minorité de cas pourrait donc résulter d'une dépendance moindre au récepteur C-KIT de certains sous-types tumoraux de GISTs. En revanche, l'existence de mutations supplémentaires au niveau des exons 13, 14 ou 17 ne semble pas être un mécanisme prépondérant de résistance primaire [116], contrairement à ce qui est observé en cas de résistance secondaire, même si des cas de double mutation (par exemple exons 11 et 13) ont été détectés dans de rares cas avant le traitement par imatinib [116].

– Résistance secondaire :

La résistance secondaire à l'Imatinib se définit comme une progression survenant alors que le patient a présenté une réponse au traitement ayant duré plus de 6 mois [47] (plus de 12 - 36 mois pour certains auteurs [114,123,124]) depuis son instauration. La survenue de mutations secondaires du récepteur C-KIT est le mécanisme moléculaire le plus fréquent à l'origine de cette résistance secondaire [116], surtout quand la mutation initiale est localisée au niveau de l'exon 11[125]. Ce type de mutations secondaires a également été décrit pour le récepteur PDGFR α [116]. La présence et la nature des mutations secondaires peuvent être variables d'une lésion à l'autre chez un même patient illustrant ainsi l'instabilité génétique des GISTs et expliquant au moins en partie les phénomènes de progression dissociée. En effet, ces mutations nouvellement acquises peuvent varier au sein des différents nodules tumoraux de la maladie locale et métastatique, on parle alors de

résistance polyclonale [128]. Ainsi les rapports récents ont montré que des mutations secondaires sont exprimées exclusivement au niveau des nodules tumoraux en progression du fait de l'évolution clonale hétérogène [128].

D'un point de vue fonctionnel, les mutations survenant au niveau de la boucle activatrice du récepteur C-KIT (comme D816V) déstabilisent la forme inactive du récepteur et déplacent l'équilibre vers sa configuration active, non reconnue par l'Imatinib. En revanche, les mutations survenant au niveau des exons codant pour la poche de fixation de l'ATP [128] (exon 13 : mutation V654A qui représente «67% des mutations secondaires» ou exon 14 «40 %» : mutation T670I) affectent directement l'interaction Imatinib-récepteur. Ces deux dernières mutations n'ont pas les mêmes conséquences sur la structure tridimensionnelle de la poche ATP et l'affinité de l'Imatinib pour le récepteur C-KIT. Ainsi, T670I se traduit dans les modèles cellulaires par une résistance complète à l'Imatinib alors que V654A a pour conséquence une diminution relative de la sensibilité à cette drogue [127]. Il est à ce titre intéressant de noter que T670I a été associée, par certains auteurs, à un mauvais pronostic en comparaison avec d'autres types de mutation secondaire, notamment en matière de survie sans progression [128].

D'autres mécanismes ont été impliqués dans la survenue d'une résistance secondaire à l'Imatinib [124]. Ainsi, l'amplification du gène c-KIT jouerait probablement un rôle mineur de même que les mécanismes d'efflux à l'origine d'un défaut d'accumulation intracellulaire de l'Imatinib [130]. Un mécanisme de résistance différent a été mis en évidence récemment par Mahadevan *et al.* en développant des lignées cellulaires de GISTs devenues résistantes à l'imatinib après exposition à des concentrations croissantes de cette drogue [132]. Dans ce modèle, la résistance à l'Imatinib se traduit par une perte de l'expression de c-KIT et

l'induction d'une surexpression de la tyrosine kinase AXL qui prend ainsi le relais de c-KIT, notamment dans le maintien de la prolifération cellulaire.

Ce phénomène de *switch* de tyrosine kinase pourrait donc être un nouveau mécanisme de résistance secondaire après exposition à l'Imatinib.

– Autres mécanismes de résistance :

D'autres mécanismes de résistance à l'imatinib ont été avancés : amplification génique, activation de voies de signalisation secondaires (voie AKT), mais également des interactions liées plus étroitement à la molécule (modification du métabolisme hépatique ou du flux cellulaire de l'Imatinib par l'intermédiaire des protéines MDR) [131], surexpression des protéines ABCB1 et ABCG2 qui sont des transporteurs de médicaments, responsable ainsi de la diminution de la concentration intracellulaire de l'Imatinib [134].

Ces mécanismes restent des hypothèses qui doivent être confirmées par des études cliniques.

En cas de résistance primaire à l'Imatinib ou progression après une réponse à l'Imatinib, ou en cas d'arrêt de l'Imatinib pour des raisons de tolérance, l'augmentation de la posologie d'Imatinib de 400 à 800 mg/j peut entraîner un bénéfice clinique mais celui-ci sera le plus souvent de courte durée. Dans l'essai de phase III EORTC 62005 [88], 133 des 473 patients randomisés dans le bras 400 mg ont bénéficié d'une augmentation de la posologie à 800 mg lors de la progression et ont été analysés. Une réponse objective a été observée chez 2% d'entre eux alors que 27 % ont présenté une stabilité de 2 mois ou plus. La survie sans progression médiane était de 81 jours et 51 % des patients ont fait l'objet d'un arrêt définitif du traitement dans les 6 mois suivant le *cross-over*, le plus souvent en raison d'une progression tumorale [135]. Dans ce contexte, le développement de nouvelles molécules comme alternatives à l'Imatinib était indispensable.

b- Sunitinib (Sutent®):

▼ Mécanisme d'action et indication :

De tous les inhibiteurs de tyrosine-kinase possiblement efficaces actuellement en deuxième ligne thérapeutique, seul le Sunitinib a obtenu une AMM en 2006 dans les GISTs réfractaires, résistantes ou intolérantes à l'Imatinib.

Le Sunitinib est un inhibiteur de l'activité tyrosine kinase de plusieurs récepteurs : PDGFR α , PDGFR β , VEGFR1 (*vascular endothelial growth factor receptor*), VEGFR2, VEGFR3, KIT, FLT3 (*Fms-like tyrosine kinase*), CSF1-R (*colony stimulating factor receptor*) et RET (*glial cell-line derived neurotrophic factor receptor*). Cette drogue, par son action inhibitrice sur les récepteurs de la famille VEGF et PDGFR β , présente donc une puissante activité anti-angiogénique outre son activité antitumorale directe sur les GISTs via l'inhibition des récepteurs KIT et PDGFR α [137].

Son activité clinique dans les GISTs a été démontrée dans un essai de phases I-II [137], dans un essai randomisé de phase III ainsi que dans une étude de cohorte [136].

En effet, son efficacité a été prouvée sur une cohorte de 312 patients randomisés entre un bras thérapeutique (Sunitinib 50 mg/j administré selon un schéma on/off (cycle de 6 semaines : quatre semaines de traitement, deux semaines d'arrêt) et un bras placebo [136]. Malgré son efficacité indéniable sur la survie sans progression et la survie globale, ce schéma thérapeutique on/off a été critiqué en raison d'un possible effet flare-up bien visualisé sur les Pet-scan successifs effectués après les périodes de traitement et après les 15 jours de repos, les patients perdant une partie du bénéfice clinique et radiologique pendant les 15 jours d'arrêt [137,138].

Une étude multicentrique américano-européenne de phase II a testé le schéma continu du Sutent® à la dose de 37,5 mg/j [138]. La majorité des patients étaient résistants à l'Imatinib (plus de 90 %) après une médiane de deux ans de traitement. Les patients ont reçu une médiane de dix cycles (de 28 jours) de Sunitinib, 23 % des patients ont dû diminuer la dose à 25 mg en cours de traitement. Ce schéma se compare favorablement à celui de l'AMM en termes de taux de bénéfice clinique (53%), de survie sans progression (médiane de 34 contre 24,5 mois avec le schéma précédent), de toxicité (comparable dans les toxicités principales) et en termes de profil pharmacocinétique (concentration résiduelle). Les toxicités non hématologiques de grades 3-4 les plus fréquemment rencontrées sont l'asthénie (8 %), le syndrome main-pied (8 %), une hypertension artérielle (5 %) et la diarrhée (5%). À noter que le Sunitinib peut être débuté le lendemain de la dernière prise d'Imatinib [141].

Sur une cohorte de 1 117 patients traités hors protocole selon le schéma AMM, le bénéfice du Sunitinib est supérieur chez les patients en bon état général (médiane de survie de 88 versus 27 semaines pour les patients ayant une PS à 2), les patients âgés de moins de 59 ans (85 versus 65 semaines) et chez les patients ayant reçu des doses d'Imatinib inférieures ou égales à 400 mg/j (90 versus 70 semaines). Une interruption du traitement et une diminution des doses ont été observées respectivement chez 59 et 42 % des patients [141].

Des facteurs prédictifs biologiques sur la survie sans récurrence des patients inclus dans l'étude de phase III ont été individualisés [142]: les patients présentant une diminution du Kit soluble plasmatique quatre semaines après la mise en route du Sunitinib ont une survie sans progression significativement supérieure aux autres. Cette différence se majore si l'analyse s'effectue à la fin du deuxième cycle.

Le mécanisme d'action du Sunitinib a été étudié par transfection dans des lignées tumorales de GIST, des mutations innées ou acquises en cours de traitement par Imatinib/Sunitinib [137]: le Sunitinib est bien efficace dans les GISTs présentant une mutation de l'exon 11 sensible à l'Imatinib et dans les GISTs résistants à l'Imatinib présentant une nouvelle mutation au niveau des exons 13 et 14 de KIT. En revanche, en cas de nouvelles mutations au niveau des exons terminaux de Kit (exons 17 et 18), le Sunitinib est inefficace [143].

Enfin, l'effet anti-VEGF du Sutent® ne suffit pas pour réverser toutes les résistances secondaires à l'Imatinib lorsque KIT reste activé [143].

▼ Interactions médicamenteuses :

Le Sunitinib est également métabolisée par le CYP3A4, par conséquent, les médicaments qui interagissent avec cette enzyme peuvent modifier ses concentrations plasmatiques [47]. En effet, l'association d'inhibiteurs de CYP3A4 comme le kétoconazole, l'érythromycine, le jus de pamplemousse risque d'augmenter le taux plasmatique du Sunitinib de 51%. Pour cela, l'association de Sutent® avec ces inhibiteurs devra être évitée, ou l'utilisation d'un autre traitement pris de façon concomitante et présentant un potentiel inhibiteur du CYP3A4 minimal ou nul devra être envisagée. Si cela n'est pas possible, la dose du Sunitinib pourra être réduite jusqu'à une dose minimale journalière de 37.5 mg, sous surveillance étroite de la tolérance [47].

Par ailleurs les inducteurs du CYP3A4 comme la rifampicine, dexaméthasone, phénytoïne, carbamazépine, phénobarbital diminuent les concentrations de Sunitinib de 46%. Association à éviter également, ou à neutraliser par l'augmentation prudente et sous surveillance de la dose de Sunitinib par paliers de 12.5 mg (jusqu'à une dose maximale journalière de 87.5 mg) [47].

▼ Toxicité :

Les effets secondaires liés au Sunitinib peuvent être gérés par la réduction de doses ou l'interruption momentanée du traitement. Dans une étude phase I, les toxicités doses limitantes rapportées furent la fatigue, les nausées et les vomissements [135]. On lui décrit également d'autres effets secondaires communs comme [47] :

- La neutropénie : les épisodes récurrents de neutropénie nécessitent la réduction des doses à 37.5 ou 25 mg/j, selon leur fréquence.

- L'anémie : si elle est aiguë, une interruption du traitement est de mise avec recherche d'un saignement occulte.

- Les nausées/vomissements : dans l'étude phase III randomisée [136], l'incidence des nausées, vomissements et des douleurs abdominales était équivalente entre les 2 bras Sunitinib et placebo. Ceci peut être dû plus à la tumeur qu'au traitement.

- En outre, les patients peuvent développer des mucites nécessitant le plus souvent un traitement symptomatique. Dans de rares cas, la réduction des doses s'impose.

- Certains patients rapportent une décoloration de la peau et des cheveux résolutive à l'arrêt du traitement [47]. Certains ont également rapporté un changement de la couleur des urines.

- L'hypertension artérielle est un effet collatéral fréquent aussi, lié à l'effet anti-VEGFR du Sunitinib [145]. Le risque varie selon le type histologique de la tumeur. Chez les patients présentant une GIST, le risque de survenue d'une HTA sous Sunitinib est aux alentours de 1.42% [145] versus 19.6% en cas de carcinomes rénaux non à cellules claires [146]. De ce fait, une surveillance rapprochée de la

tension artérielle permettrait de démarrer précocement un traitement antihypertenseur [145].

- D'autres évènements cardio-vasculaires ont été rapportés dans les résultats des études phase I/II, comme la baisse de la fraction d'éjection d'au moins 10% chez 36/75 patients parmi lesquels 7 ont eu une réduction de 15% ou plus. Une dysfonction ventriculaire gche et un allongement de l'espace QT ont été rapportés aussi [147,148]. Les patients avec une coronaropathie peuvent bénéficier du Sunitinib mais avec une surveillance étroite de la fonction cardiaque et de la tension artérielle [146].

- L'hypothyroïdie : une cohorte internationale prospective a rapporté des perturbations du taux de la TSHus chez 62% des patients porteurs de GIST sous Sunitinib, et le risque de survenue de l'hypothyroïdie semble augmenter avec la durée du traitement [149,150]. De ce fait, Le dosage de la TSH est recommandé tous les 3-6 mois, et en cas d'hypothyroïdie, un traitement substitutif est indiqué [47].

- Le Sunitinib est associé également à un risque significatif de survenue de syndrome main-pied [227]. Une détection et une prise en charge au stade précoce permettent de réduire la gravité de ce syndrome. Sa prévention fait appel à des lotions émollientes [47,227].

✓ Impact du statut mutationnel sur la réponse au Sunitinib :

Heinrich et al. ont récemment rapporté que l'activité clinique du Sunitinib dans les GISTs résistantes à l'Imatinib est fortement influencée par les mutations primaires et secondaires du gène Kit [151]. Les meilleurs taux de réponses thérapeutiques ont été observés chez les patients porteurs des 3 génotypes les plus courants : mutation des exons 9 et 11, et les GISTs Kit sauvage. Le taux de réponse était de 58% chez les patients avec mutation de l'exon 9 vs 34% chez ceux atteints de mutation de l'exon 11. La survie sans progression et la survie globale étaient

significativement plus importantes dans les groupes : mutation de l'exon 9 et le type sauvage (Figure 8). Aucun bénéfice clinique n'a été observé chez les patients qui ont une mutation du PDGFR α (exon 17 et 18) [151].

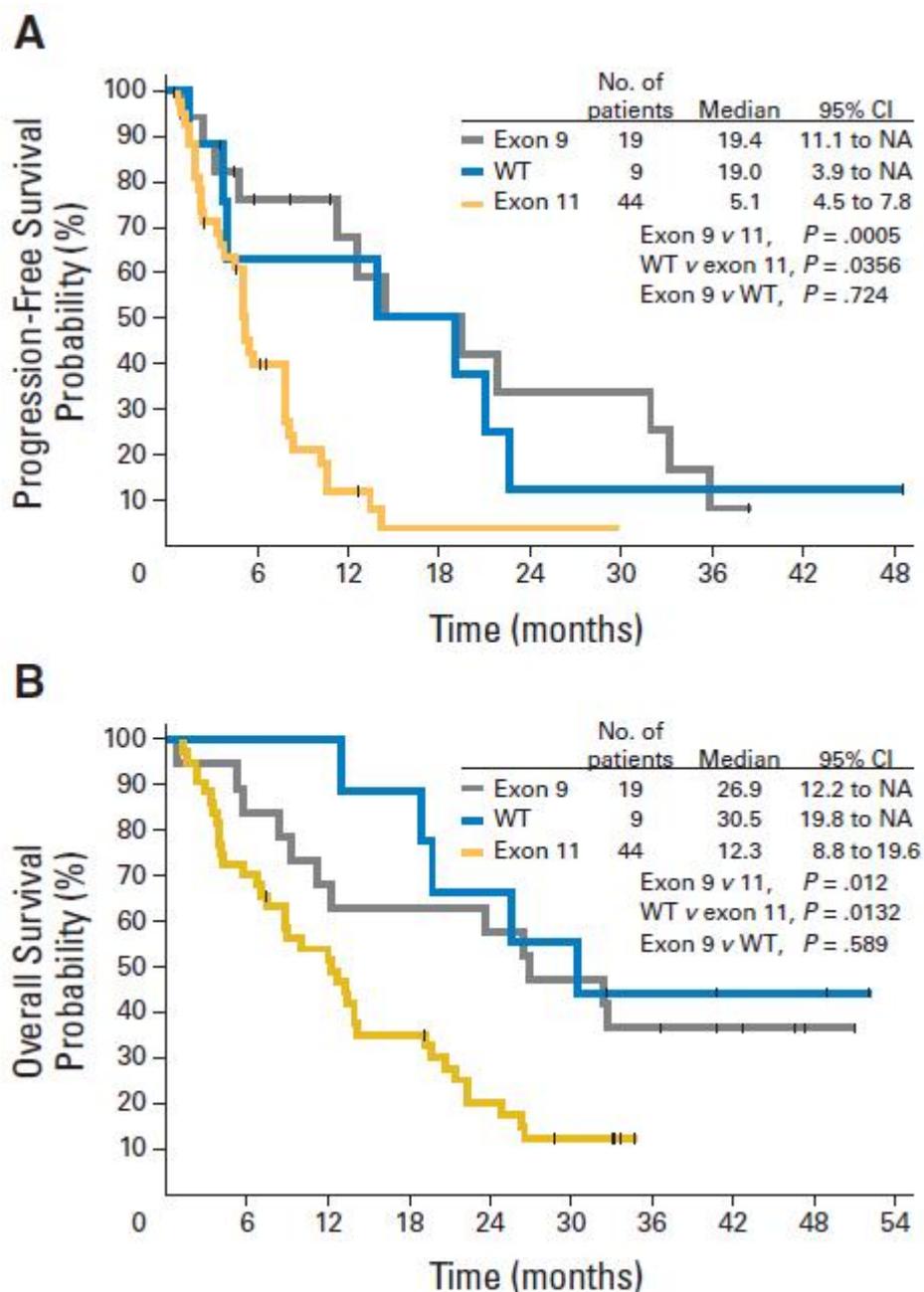


Figure 8: impact des mutations primaire du Kit sur l'efficacité du Sunitinib : (A) survie sans progression, (B) survie globale.[153]

Pour les mutations secondaires [152], les plus longues survies globales et survies sans progression ont été observées avec les mutations des exons 13 et 14 qu'avec les mutations des exons 17 ou 18 (Figure 9). Mais d'autres études sont nécessaires pour confirmer ces données.

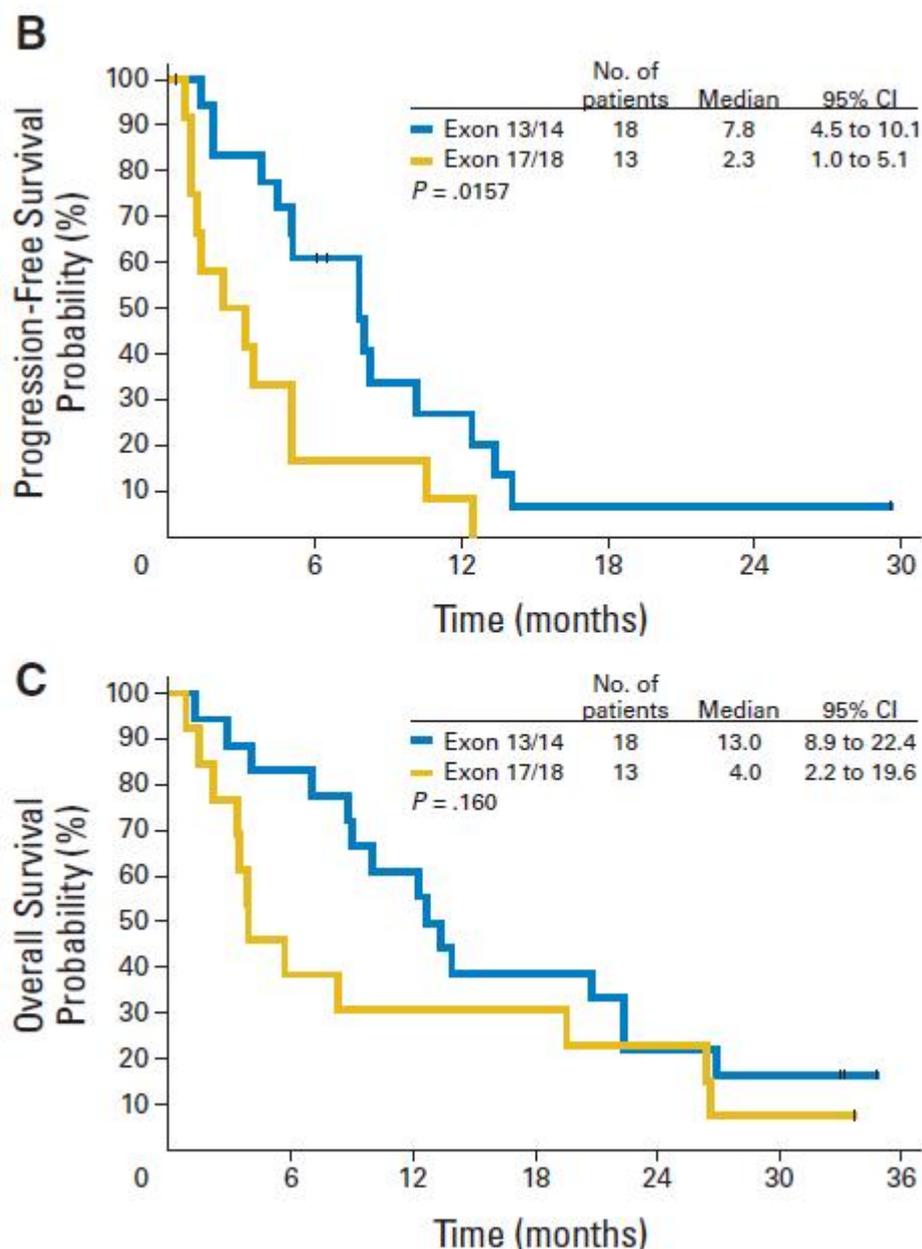


Figure 9 : Impact des mutations secondaires du Kit sur l'efficacité du Sunitinib sur la survie sans progression (B) et la survie globale (C) [152].

▼ Résistance au Sunitinib :

Le Sunitinib est très sensible à la mutation de la poche ATP-binding de c-Kit (V654A pour l'exon 13 et le T670I pour l'exon 14) qui confère une résistance à l'Imatinib [155]. Toutefois, certaines mutations résistantes à l'Imatinib y compris D816H/V sont également résistantes aux Sunitinib. Gajiwala et al. [156] ont suggéré que la résistance au Sunitinib secondaire aux mutations D816H/V peut être due au déplacement de l'équilibre vers une conformation kinase activée et une autophosphorylation de ces mutants, et que la conversion d'une drogue non résistante inactive vers une drogue résistante active en présence de l'ATP à des concentrations physiologiques entraîne une perte d'inhibition.

Guo et al. ont [157] mis en évidence une haute activité mitotique et une forte expression de c-KIT sur des échantillons tumoraux des patients ayant développé une résistance au Sunitinib après au moins un an de traitement. Les mutations secondaires identifiées sont limitées à la boucle d'activation de KIT (D820Y, D820E, N822K) contrairement à celles observées dans les tumeurs résistantes à l'Imatinib. Les études in vitro ont montré que ces mutations sont sensibles au Dasatinib et au Nilotinib. Cependant, les études de biologie moléculaire explorant les différents mécanismes de résistance au Sunitinib sont limitées en raison du faible effectif des patients qui peuvent bénéficier d'une chirurgie après échec de 2 inhibiteurs de tyrosine kinase.

Ainsi, cette résistance toujours mal élucidée, a permis le développement de TKI de deuxième génération qui sont des options thérapeutiques chez les patients résistants à l'Imatinib et au Sunitinib.

c- Les autres inhibiteurs de tyrosine kinase :

✓ Sorafenib (NEXAVAR®) :

Sorafenib actuellement indiqué dans le traitement du carcinome rénal avancé après échec d'un traitement par cytokine, et dans le traitement de l'hépatocarcinome, est une molécule initialement développée afin d'inhiber l'activité sérine-thréonine kinase de RAF. Toutefois, il a également une action inhibitrice sur l'activité tyrosine kinase de divers récepteurs dont le VEGFR2, le VEGFR3, le PDGFR β et KIT [158]. Deux études récentes ont ainsi démontré qu'il est capable d'inhiber l'activité kinase de KIT et d'induire l'apoptose dans des modèles cellulaires reproduisant le profil mutationnel observé en cas de résistance secondaire (mutations secondaires des exons 13, 14 ou 17) [158,159]. En particulier, il serait actif même en présence de la mutation secondaire T670I (exon 14) alors que le Dasatinib et le Nilotinib seraient dépourvus d'activité dans cette situation [160]. Une étude de phase II menée par l'université de Chicago évaluant le Sorafenib chez les patients atteints de GISTs Kit positive en situation de progression après traitement par Imatinib puis Sunitinib, a rapporté une réponse partielle chez 13% des patients et une stabilisation tumorale dans 58% des cas. La survie sans progression médiane et la survie globale étaient à 5.3 et 13 mois respectivement. La survie globale à un an était de 62% [161].

Dans une autre étude retrospective, le Sorafenib a montré une activité clinique significative en 4^{ème} ligne thérapeutique dans les GISTs réfractaires à l'Imatinib, Sunitinib, et au Nilotinib : une réponse partielle et une stabilisation tumorale ont été observées dans 21% et 42% des cas respectivement. La survie sans progression et la survie globale étaient à 5 et 8.1 mois respectivement [162].

Il est désormais recommandé hors essai thérapeutique en troisième ligne par les centres anticancéreux américains (NCCN).

▼ Regorafenib (BAY 73-4506) :

Le Regorafenib, inhibiteur de Kit, PDGFR, FGFR, VEGFR1, 2,3 et B-RAF a été d'abord testé dans une étude phase II [163] chez 34 patients résistants à l'Imatinib et au Sunitinib à la dose de 160mg/jour, 3 semaines/4. Il a permis 73% de bénéfice clinique avec 9% de réponse partielle et une SSP médiane impressionnante de 10mois. Les toxicités concernent l'HTA (36% de grade 3), les syndromes main-pied (21%) et les rashes (9%).

Ces résultats ont été confirmés par l'étude GRID phase III [164] comparant le Regorafenib au placebo (randomisation avec cross over) dans les GISTs réfractaires à l'Imatinib et au Sunitinib. La SSP médiane était de 4.8 mois pour le Regorafenib versus 0.9 mois pour le bras placebo avec un bénéfice clinique (défini comme les taux de réponse partielle et de stabilité tumorale pendant au moins 12 semaines) de 53% versus 9% en faveur du Regorafenib. En terme de toxicité, l'incidence des grades 3-4 est significativement augmentée dans le bras Regorafenib, et avait concerné l'HTA, le syndrome main-pied et les diarrhées dans 28%, 21%, et 8% des cas respectivement.

Au terme de cette étude, le Regorafenib a été approuvé par la FDA comme traitement de 3^{ème} ligne des GISTs localement avancées ou métastatiques après échec de l'Imatinib et du Sunitinib.

▼ Dasatinib (BMS354825) :

Le Dasatinib est un puissant inhibiteur de l'activité tyrosine kinase de plusieurs récepteurs dont KIT, PDGFR, BCR-ABL, EPHA2 et SRC. Plusieurs études ont démontré que son action inhibitrice du récepteur C-KIT muté au niveau de l'exon 11, et au niveau de la mutation PDGFR α -D842V est plus puissante que celles de l'Imatinib et d'autres inhibiteurs de tyrosine kinase comme le Nilotinib ou le Sorafenib [165]. Cette activité persiste notamment en cas de mutation de l'exon 13

(poche ATP) ou de l'exon 17 (boucle activatrice) classiquement associées à une résistance secondaire à l'Imatinib mais serait nulle en présence de la mutation T670I exon 14 (poche ATP). Dans une étude de phase I [166,167] ayant inclus 9 patients atteints de GISTs résistantes à l'Imatinib, 2 stabilisations prolongées (> 3 mois) associées à une diminution du nombre et de l'intensité des fixations observées en tomographie par émissions de positons ont été rapportées.

Le Dasatinib a été évalué également chez 47 patients présentant une GIST réfractaire à l'Imatinib et du Sunitinib dans une étude phase II présentée à l'ASCO 2011[168]. La PFS à 6mois (objectif primaire) et la survie globale étaient de 2mois et 19 mois respectivement. La réponse objective était de 32%. Au terme de cette étude, on a conclu à l'activité significative du Dasatinib dans les GISTs réfractaires à l'Imatinib et au Sunitinib, mais l'objectif primaire de l'étude qui était une PFS à 6 mois de 30% n'a pas été atteint.

Récemment, une étude phase II multicentrique présentée à l'ASCO 2012, avait évalué l'efficacité du Dasatinib dans les GISTs non résécables ou métastatiques, naïves de toute thérapie anti-kinase, et qui sont mesurables au PET-FDG [168]. Parmi les 47 patients randomisés, 13 réponses complètes ont été observées, 16 réponses partielles, 7 stabilisations et 3 progressions tumorales. La PFS médiane était de 11.1 mois, tandis que la survie globale médiane n'a pas été encore évaluée. Les toxicités observées étaient d'ordre gastrointestinal ou pulmonaire, de grade 4 dans 5% des cas, et de grade 3 dans 38% des cas.

▼ Nilotinib (TASIGNA®):

Le Nilotinib est un inhibiteur de tyrosine kinase de deuxième génération actif sur C-KIT, PDGFR et Bcr-Abl initialement développé dans le cadre du traitement de la leucémie myéloïde chronique [170,171]. Il a montré une activité *in vitro* sur des lignées cellulaires porteuses d'un gène *C-KIT* muté au niveau de l'exon 11 ainsi que

sur des lignées porteuses de mutations conférant une résistance à l'Imatinib comme celles affectant la poche ATP (V654A) ou la boucle activatrice du récepteur (D816V). Il a également montré une activité *in vitro* sur des lignées de GISTs porteuses de la mutation V561D du gène PDGFR α alors que cette activité est modeste sur les lignées porteuses de la mutation de type D842V classiquement associée à des résistances primaires à l'Imatinib [171].

Certaines données plaident pour l'existence d'une synergie d'activité entre le Nilotinib et l'Imatinib [173,174]. Cette synergie pourrait notamment être expliquée par des interactions différentes du Nilotinib et de l'imatinib avec les protéines de transport impliquées dans l'influx et l'efflux cellulaire [172].

Une étude phase I avait montré que le Nilotinib (800mg/j en 2 prises) seul ou en association à l'Imatinib (400mg/j), était efficace et bien toléré dans les GISTs résistantes à l'Imatinib, avec 2 réponses partielles et 38 stabilisations tumorales [173]. La PFS médiane était de 134 jours pour tout le groupe. Dans une étude rétrospective, le Nilotinib a permis d'obtenir 10% de réponses partielles et 37% de stabilisations tumorales après échec de l'Imatinib et du Sunitinib, avec des PFS et SG à 12 et 34 mois respectivement [174].

Une étude de phase III, pour les patients résistants ou intolérants à l'Imatinib et au Sunitinib, comparant le Nilotinib à des soins de support ou au maintien sous Imatinib ou Sunitinib, vient d'achever le recrutement, et les résultats sont en cours.

▼ Masitinib (AB1010) :

Le Masitinib est un inhibiteur de tyrosine kinase de troisième génération plus actif *in vitro* que l'Imatinib sur le récepteur C-KIT et également sur les récepteurs PDGFR et FGFR3. Les résultats préliminaires d'une étude de phase II multicentrique incluant 21 patients ayant reçu au moins 3 mois de Masitinib à la dose de 7,5 mg/kg fractionnée en deux prises en 1re ligne de traitement, ont été présentés après un

suivi médian de 34 mois [176]. Ils étaient comparables aux résultats attendus avec l'Imatinib : 11 réponses partielles et 8 stabilisations ont été observées, soit un taux de bénéfice clinique de 90 %. Les effets indésirables étaient le plus souvent de grades 1-2. Au moment de l'analyse, aucun répondeur au Masitinib n'avait présenté de résistance secondaire.

Les résultats finaux de cette étude viennent d'être rapportés à l'ASCO 2012 après un recul de 5 ans [177]. La survie à 5 ans était de 61.5 %, et parmi les patients qui avaient une mutation confirmée de l'exon 11, 8/9 sont toujours en vie, et un seul décès a été noté suite à une complication chirurgicale après une réponse complète au Masitinib. La PFS médiane était de 41.3 mois. Aucune toxicité supplémentaire de grade 3 ou 4 n'a été rapportée. Il est à noter qu'aucune réponse objective n'a été observée chez des patients présentant une résistance à l'Imatinib dans une autre étude de phase I [178].

Le Masitinib semble donc avoir une efficacité équivalente au moins à celle de l'Imatinib et seule une étude de phase III comparant ces deux molécules en 1ère ligne permettrait d'en distinguer des avantages éventuels.

En effet, une étude phase III randomisée, multicentrique, ouverte actuellement, est entrain de comparer le Masitinib à l'Imatinib, en 1ère ligne thérapeutique chez les patients porteurs de GISTs localement avancées inopérables.

Enfin, un bénéfice clinique du Masitinib a été évalué également chez les patients résistants à l'Imatinib en comparaison avec le Sunitinib, dans une étude phase II publiée au JCO 2012 [177], 44 patients ont été randomisés en 2 bras : un bras sous Masitinib à 12mg/kg/j et l'autre bras sous Sunitinib à raison de 50mg/j, les résultats de cette étude étaient en faveur du bras Masatinib en matière de survie à 18 et 24 mois qui était de 79% vs 20%, et 53% vs 0% respectivement. La survie globale n'a pas été encore évaluée.

▼ Motesanib diphosphate (AMG706):

Le Motesanib est un inhibiteur de tyrosine-kinase ciblant C-KIT, PDGFR α et β ainsi que VEGFR1, 2 et 3 [179]. Il a fait l'objet d'une étude de phase II incluant des patients résistants à l'Imatinib. Sur 120 patients évaluables, le taux de réponse objective était de 3 % selon les critères RECIST et de 33 % selon les critères de Choi [178,180]. Le taux de non-progression était de 46 % à 2 mois et de 12 % à 6 mois; la médiane de survie sans progression était de 113 jours. Les toxicités généralement de grade 1 ou 2 consistaient le plus fréquemment en une hypertension, des diarrhées, une fatigue et des céphalées. Le Motesanib apparaît donc efficace sur des GISTs résistantes à l'Imatinib, à un niveau qui paraît similaire à celui du Sunitinib dans les mêmes conditions.

▼ PKC412 :

Le PKC412 inhibe l'activité tyrosine kinase de KIT, PDGFR, de la protéine kinase C (isoformes a, b et c), de VEGFR2, FGFR et FLT3 [181,182]. Cette molécule est en particulier active *in vitro* sur les récepteurs C-KIT porteurs des mutations T670I et V654A et sur les récepteurs PDGFR α porteurs de la mutation D842V, anomalies moléculaires impliquées dans les résistances secondaires et primaires à l'Imatinib [6,125,126]. Des données encore préliminaires seraient en faveur d'une activité de cette molécule en association avec l'Imatinib dans les cas de GISTs résistantes, mais aussi de la possibilité d'interactions pharmacocinétiques entre les deux molécules [183].

▼ Valatinib (PTK787/ZK222584) :

Le Valatinib est un inhibiteur de l'activité tyrosine kinase de plusieurs récepteurs : VEGFR1, VEGFR2, VEGFR3, PDGFR, C-KIT et c-Fms [184,185]. Dans une série de 15 patients ayant une GIST résistante à l'Imatinib et traités avec une posologie de 1 250 mg/j de Valatinib, 2 réponses partielles et 8 stabilisations

prolongées (> 3 mois) ont été observées, soit un taux de bénéfice clinique de 67% [184].

Le profil de tolérance était tout à fait acceptable avec le plus souvent des événements de grades 1 ou 2.

▼ Evérolimus (RAD001/AFFINITOR®) :

Dans la cascade de transduction du signal intracellulaire, la protéine mTOR est un élément clé dans la mesure où elle se situe à un nœud de convergence de nombreuses voies de signalisation, en particulier celle de KIT mais aussi de divers autres récepteurs de tyrosine kinase. En cas d'échappement à l'Imatinib, en particulier si celui-ci n'est pas lié à une nouvelle mutation comme dans environ 50 % des cas, il est possible que d'autres voies de signalisation soient activées, voies qui transitent par mTOR [186]. Ainsi un inhibiteur de mTOR peut jouer un rôle extrêmement important en bloquant les voies alternatives de signalisation et en restaurant l'efficacité de l'Imatinib. Des essais d'association des inhibiteurs de mTOR à l'Imatinib, en cas d'échappement à ce dernier, ont donc été menés car ce concept a été prouvé in vitro. Une étude de phase I-II a évalué l'Evérolimus en association à l'Imatinib chez les patients résistants à celui-ci (phase I), et après échec du Sunitinib et/ou autres inhibiteurs de tyrosine kinase (phase II). Il a été observé une PFS médiane de 1.9 et 3.5 mois, et une survie globale de 14.9 et 10.7 mois respectivement [187]. Ainsi les objectifs de cette étude (PFS et SG) ont été atteints, mais d'autres essais seront nécessaires pour mieux évaluer l'efficacité de l'association Imatinib et Evérolimus dans les GISTs réfractaires à l'Imatinib et au Sunitinib.

▼ Pazopanib (VOTRIENT®):

C'est un inhibiteur de tyrosine kinase de forme orale, à large spectre, ciblant Kit, PDGFR et VEGFR. Il est déjà sur le marché dans le traitement du carcinome rénal

métastatique. Son évaluation en monothérapie a également montré une efficacité encourageante sur plusieurs types tumoraux dont les sarcomes [188]. Actuellement, un essai randomisé phase II est ouvert, évaluant l'efficacité du Pazopanib contre abstention (avec cross over) chez les patients atteints de GISTs réfractaires à l'Imatinib et au Sunitinib (<http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01323400>).

d- Inhibiteurs de tyrosine kinase en cours d'évaluation :

▼ Crenolanib :

Les patients porteurs d'une GIST PDGFR α muté (mutation D842V) sont résistants à tous les inhibiteurs de tyrosine kinase connus. L'efficacité remarquable in vitro du Crenolanib [188], anticorps anti-PDGFR α sur des lignées cellulaires transfectées avec le gène PDGFR muté en D842V a mené à l'initiation d'un essai phase II de cette indication (<http://clinicaltrials.gov/ct/show/NCT01243346>).

▼ Exel 0862 :

L'Exel0862 est un nouvel inhibiteur de tyrosine kinase actif sur les récepteurs KIT, *fibroblast growth factor receptors* (FGFR), VEGFR, PDGFR et FLT3 [190]. Il n'existe pas pour l'instant de données concernant son activité dans les GISTs mais cette molécule pourrait être particulièrement importante dans les formes résistantes à l'Imatinib.

4- Perspectives thérapeutiques :

La mise en évidence de mutations secondaires de c-KIT à l'origine de résistances aux inhibiteurs de tyrosine kinase ont conduit à développer des stratégies d'inhibition du récepteur c-KIT alternatives aux inhibiteurs de tyrosine kinase d'une part, et indépendante du statut mutationnel du gène d'autre part. Parmi ces alternatives thérapeutiques, celle de l'inhibition de la protéine hsp90 pourrait se révéler prometteuse. La protéine Hsp90 est un membre de la famille des *heat shock proteins* et agit comme chaperon de diverses protéines régulatrices. En

piégeant ses protéines « clientes » dans le cytoplasme, elle modifie leur régulation et favorise leur dégradation par la voie du protéasome. Les protéines-cibles de hsp90 sont nombreuses et ont souvent un rôle dans l'oncogenèse comme l'*hypoxia-inducible-factor* (HIF1a), le récepteur aux œstrogènes mais aussi KIT [191]. Ainsi la geldanamycine, antibiotique agissant comme inhibiteur de HSP90, possède une activité antitumorale.

Son analogue, la 17-N-allylamino-17 de méthoxygeldanamycine (17-AAG) a démontré une activité antitumorale *in vitro* sur des lignées cellulaires de GISTs sensibles et résistantes à l'Imatinib. Ainsi, les résultats d'une étude de phase I évaluant l'IPI504, un analogue hydrosoluble de la 17-AAG, chez 21 patients porteurs d'une GIST en situation de progression après traitement par imatinib et Sunitinib, ont été présentés au congrès 2007 de l'ASCO. Sur les 18 patients évaluable, 12 (66 %) ont présenté une diminution de l'intensité de fixation des lésions en PET avec un très bon profil de tolérance [192].

D'autres stratégies ont fait l'objet d'investigations. Ainsi, le flavopiridol est un inhibiteur de kinase du cycle cellulaire (en particulier les *cyclin dependant kinases* 1, 2, 4 et 6) [192] mais aussi un puissant répresseur de la transcription en inhibant notamment le facteur de transcription (P-TEFb) qui joue un rôle clé pour assurer une synthèse efficace des transcrits par l'ARN polymérase II. Une étude récente a ainsi démontré l'activité pro-apoptotique puissante de cette molécule capable de réprimer l'expression de C-KIT mais aussi de molécules anti-apoptotiques comme bcl2 dans une lignée de GIST sensible à l'Imatinib [190]. Une phase I évaluant l'association flavopiridol-doxorubicin recrute actuellement des patients atteints de GIST ou de sarcomes des tissus mous (<http://clinicaltrials.gov/ct/show/NCT00510354>).

D) Indications :

Selon les recommandations américaines (NCCN), européennes (ESMO) et du thésaurus national de cancérologie digestive (TNCD) [46, 47,193]:

Toutes les décisions thérapeutiques concernant une GIST doivent faire l'objet d'une concertation multidisciplinaire.

1- GIST localisée, résécable non métastatique :

- La chirurgie d'exérèse R0 est le standard thérapeutique sans curage ganglionnaire si absence d'adénopathie cliniquement décelable (niveau de recommandation : grade A).

- Imatinib en adjuvant post-opératoire pendant 3 ans si GIST à haut risque de récurrence (niveau de recommandation : grade A). Il est optionnel en cas de GIST à risque intermédiaire (niveau de la recommandation : grade B).

- En cas de résection R1 : 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.

Par la suite, l'Imatinib sera administré en adjuvant pendant 3 ans si GIST à risque élevé ou au moins 1 an si risque intermédiaire de récurrence en cas de résection R1.

- En cas de résection R2 (macroscopiquement incomplète) : si une reprise n'est pas possible, il faut discuter un traitement par imatinib en postopératoire sans limitation de durée (comme dans les GISTs métastatiques) et une reprise chirurgicale dans un deuxième temps (*avis d'experts*).

Quand une résection R0 implique des séquelles fonctionnelles (chirurgie de l'œsophage ou du rectum), il faut discuter dans ce cas un traitement néoadjuvant par Imatinib 400 mg/j en vérifiant qu'il n'y a pas de résistance primaire à l'Imatinib (*niveau de recommandation : grade A*). Puis, évaluer la possibilité d'une 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*) suivie de l'Imatinib en adjuvant postopératoire si GIST risque élevé ou intermédiaire de récurrence (*niveau de recommandation : grade A*).

Quand un traitement néoadjuvant est contre-indiqué, une résection R1 sera discutée avec le patient surtout en cas de tumeur de bas risque, en expliquant l'impact négatif d'une chirurgie R1 sur la survie globale.

- En cas de rupture tumorale au moment de la chirurgie : l'essaimage des cellules tumorales dans la grande cavité péritonéale expose le patient à un risque très élevé de récurrence péritonéale, et par conséquent un traitement par Imatinib doit être considéré comme en cas de situation métastatique.

2- GIST localement avancée : non résécable, non métastatique :

- Traitement par imatinib 400 mg/j (*niveau de recommandation : grade A*).
- 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*).
- Traitement par imatinib 800 mg/j d'emblée si mutation de l'exon 9 connue (*avis d'experts*).

3- GIST métastatique :

- 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*).
- 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*).

- Progression sous Imatinib:

Ø Progression sous 400mg/j d'Imatinib:

ü Traitement par imatinib 800 mg/j (*niveau de recommandation : grade A*).

ü 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*).

ü 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 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.

Ø Progression sous 800mg/j d'Imatinib:

ü Traitement par Sunitinib.

Ø Progression sous Sunitinib :

ü Regorafenib (*niveau de la recommandation : grade B*).

ü Option : Sorafenib.

4- Cas particulier des GISTs inférieures à 2 cm :

- GISTs gastriques [47,193,194,195]:

ü Caractéristiques :

- Fréquence élevée après 50ans.

- Evolutivité incertaine : régression spontanée ?
 - Vitesse de croissance variable.
 - Mutation de Kit est un phénomène précoce mais d'autres anomalies génétiques seraient responsables du devenir de ces petites tumeurs.
- ü De ce fait, le choix entre surveillance et résection est licite pour les GISTs de l'estomac de moins de 2cm de diamètre en tenant compte des symptômes associés, terrain et de la localisation de la lésion dans l'estomac rendant simple ou complexe sa résection.
 - ü Aucun schéma de surveillance n'est validé, mais une surveillance par endoscopie ou au mieux par échoendoscopie par exemple à 6mois, 18mois puis tous les 2 ans, à adapter en fonction du contexte (avis des experts) [196].
- GISTs du rectum ou du grêle [197]:
 - ü La résection est la règle malgré une taille limitée du fait du risque évolutif (notamment si l'index mitotique est élevé).
 - ü Une histologie peut être nécessaire en préopératoire quand il existe un doute sur la nature exacte de la lésion.

E) critères d'évaluation par imagerie au cours d'un traitement par Imatinib ou Sunitinib :

Le suivi des GISTs traitées par Imatinib nous conduit à revoir les critères traditionnels de réponse tels que ceux du RECIST ou de l'OMS [198]. L'évaluation par les critères RECIST de la réponse radiologique observée sous Imatinib est mal corrélée avec l'évolution clinique (Figure 2). Les patients ayant une réduction d'au moins 10 % du volume tumoral (analyse unidimensionnelle selon les critères RECIST) après deux ou quatre mois d'Imatinib ont exactement le même devenir que les

patients ayant une réponse complète radiologique. De plus, après six mois de traitement, les patients ayant une maladie stable (réduction de moins de 30 % jusqu'à une augmentation de 20 % du volume tumoral selon les critères RECIST) ont également une survie identique aux patients ayant une réponse objective (RC et RP) [environ 70 % à trois ans] [198]. Il existe cependant des cas où l'on peut assister à de fausses progressions avec une augmentation de la taille tumorale malgré une authentique réponse mise en évidence par une lésion hypodense (Figures 10 et 11), correspondant à une hémorragie intratumorale ou à une dégénérescence myxoïde [195].

Une diminution de la densité tumorale d'au moins 15 % couplée à une diminution d'au moins 10 % du volume tumoral sur le scanner définit désormais les bons répondeurs à l'Imatinib selon les critères Choi. Le taux de réponse après trois mois d'Imatinib chez 50 patients traités par Imatinib est de 88 % selon les critères Choi contre 16 % selon les critères RECIST [199]. Ce taux de 88 % correspond effectivement à la proportion de patients réellement répondeurs à l'Imatinib.

La fiabilité des critères Choi semble se poursuivre durant toute la durée du traitement (Figure 12). Les mesures sont reproductibles dans le temps et par des radiologues différents dans une fourchette de 10 % des valeurs observées initialement [200]. Ces critères Choi sont utilisés en routine dans un peu plus d'un quart des patients, alors que le Pet-scan est toujours aussi peu utilisé hors étude clinique (9% des patients présentant une GIST) [204]. En routine, les conférences de consensus ont conclu que la réalisation d'un Pet-scan au ¹⁸F¹⁸FDG n'était pas recommandée, sauf pour éventuellement mettre en évidence une progression douteuse au scanner ou, après progression, pour prouver une efficacité précoce de l'augmentation de dose d'Imatinib [202,203].

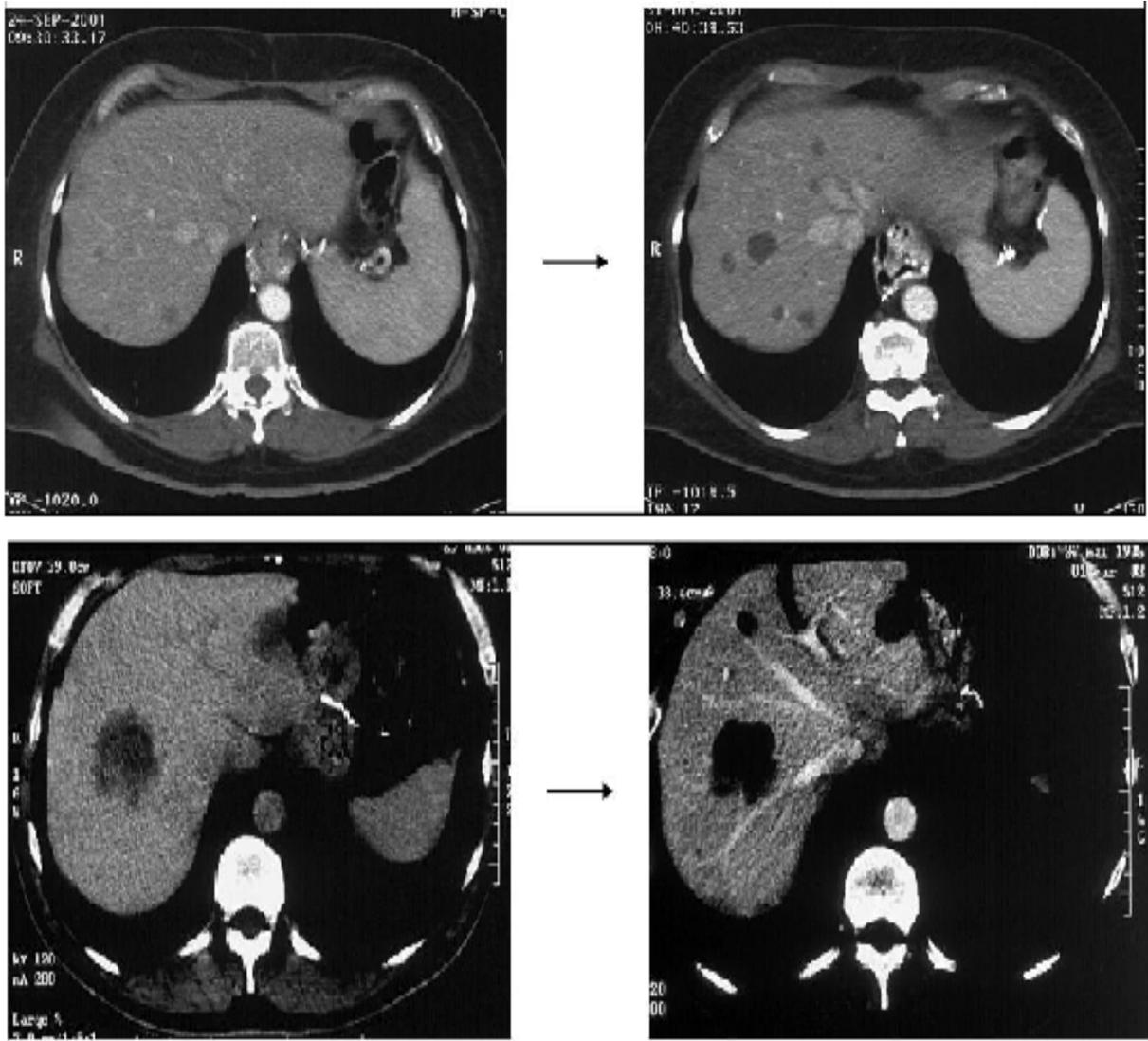


Figure 10: Fausse progression sous imatinib. Une authentique réponse tumorale peut se traduire par une hémorragie intralésionnelle ou une dégénérescence myxoïde qui entraîne une augmentation de volume de la lésion cible. Des études histologiques montrent qu'il s'agit pourtant d'authentiques réponses tumorales.[201]

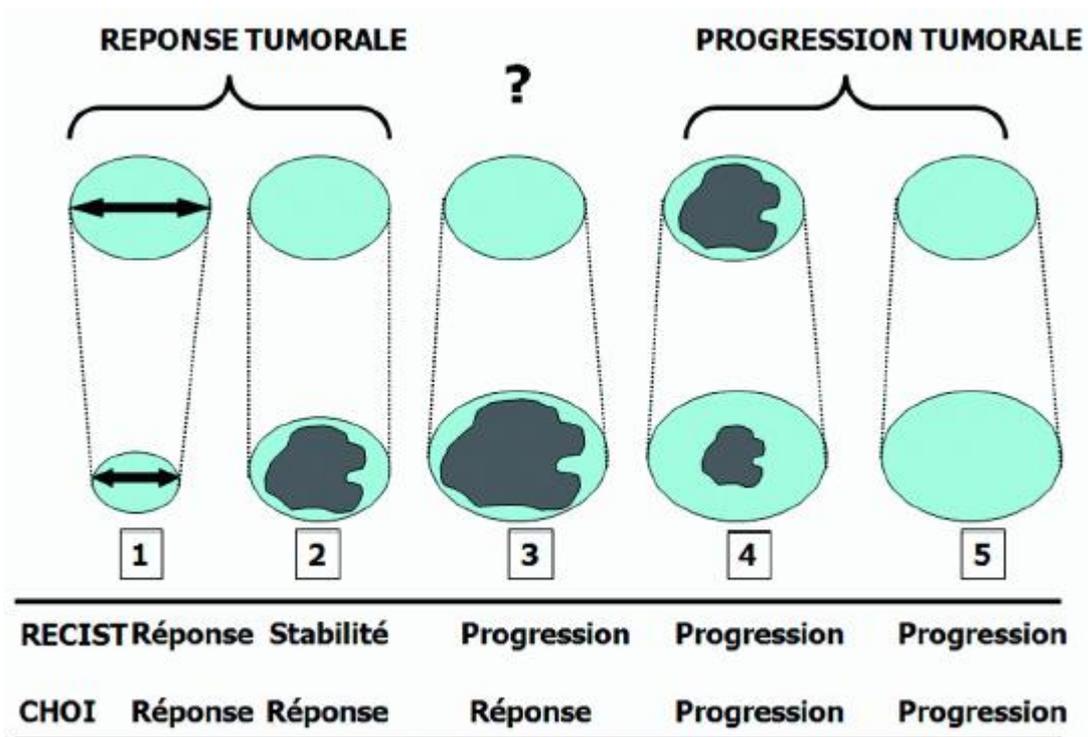


Figure 11: comparaison schématique de la réponse tomодensitométrique aux thérapies ciblées selon les critères RECIST et Choi.[207]

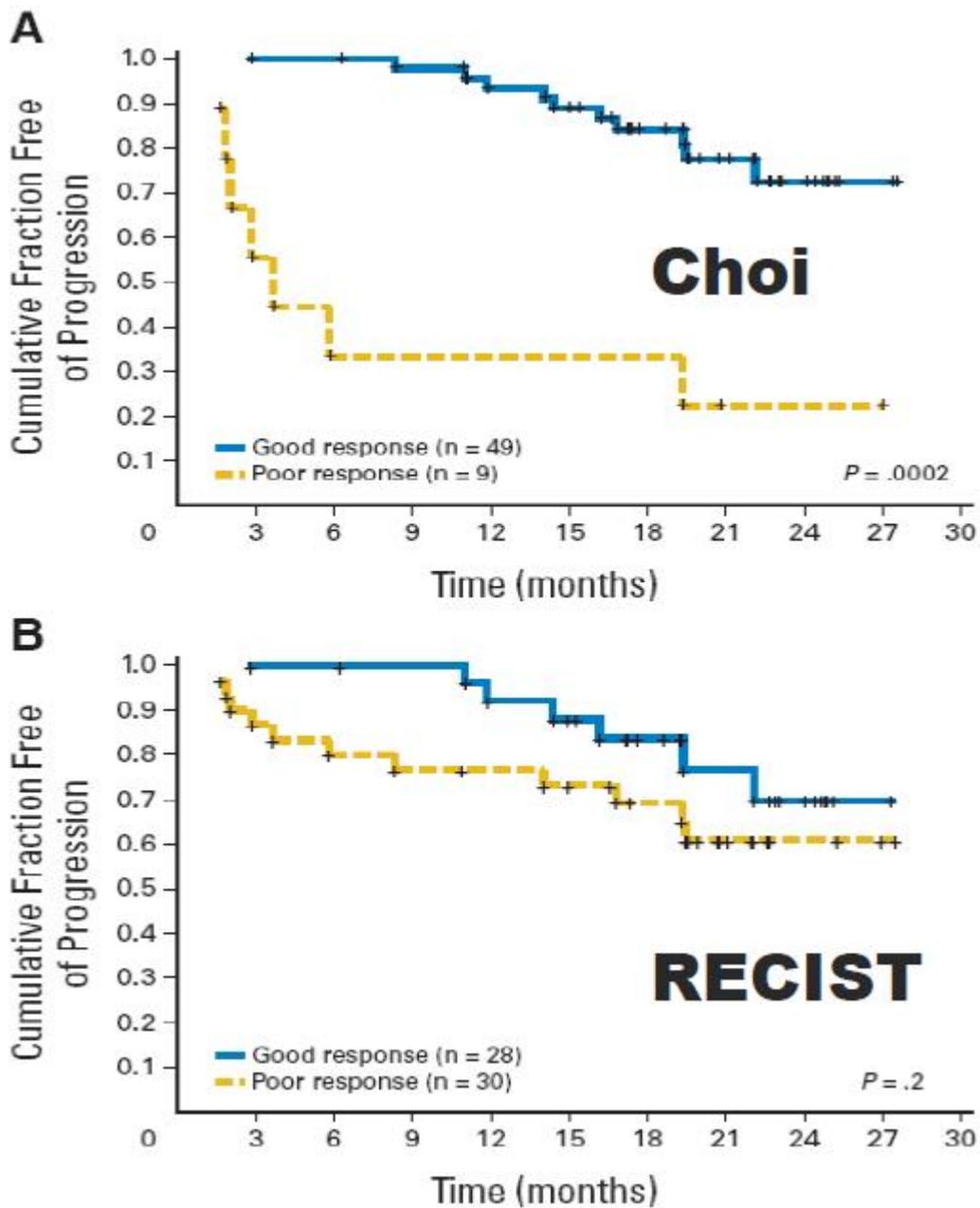


Figure 12: Corrélation entre la réponse thérapeutique PFS et la réponse au traitement selon les critères de CHOI et RECIST. Quand la réponse a été évaluée selon les critères de CHOI, une différence significative de la PFS a été observée entre les bon et mauvais répondeurs.[206]

F- SUIVI DES PATIENTS TRAITES :

La majorité des récurrences surviennent dans les 5 ans (en particulier les deux premières années surtout pour les patients à haut risque), des récurrences très tardives sont possibles. 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 [46,47,193].

Les protocoles de surveillance proposés correspondent à des *avis d'experts*, les modalités optimales de suivi restent à définir [46,47,193] :

- 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 annuellement.
- 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.

MATERIELS ET METHODES

Notre travail est une étude rétrospective sur une période s'étalant de janvier 2001 au juillet 2012. Il porte sur les cas de GISTs colligés et pris en charge aux services de gastroentérologie, chirurgie viscérale A et B, anatomopathologie et au service d'oncologie médicale du CHU HASSAN II de FES.

Notre but est de rapporter les caractéristiques épidémiologiques et clinico-pathologiques de nos patients, et surtout de discuter leur prise en charge multidisciplinaire.

Nous avons inclus dans notre étude tous les cas de tumeurs digestives diagnostiquées comme GISTs. Puis dans l'analyse des résultats thérapeutiques, nous avons retenu uniquement les cas de tumeurs stromales prouvées par étude immunohistochimique ou biomoléculaire, dont l'évolution est connue.

Toutes les données anamnestiques, cliniques, paracliniques, et thérapeutiques ont été recueillies à partir du dossier médical de chaque patient et rapportées sur des fiches synoptiques, préalablement rédigées après revue de littérature.

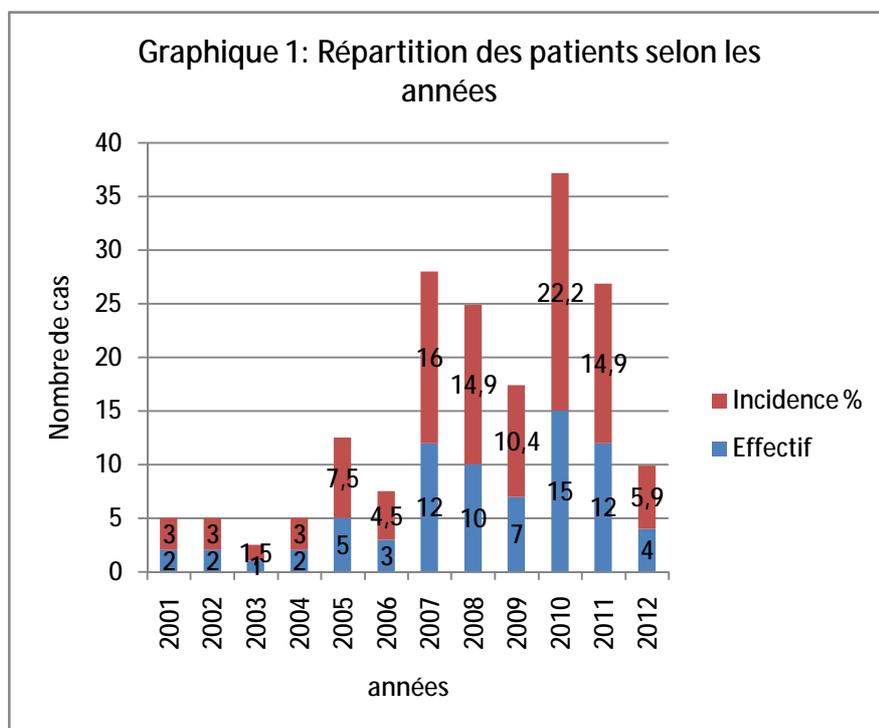
Les données statistiques ont été calculées en utilisant le logiciel EPI-INFO version 6.

RESULTATS

A. DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES :

75 cas de tumeurs stromales digestives ont été répertoriés au CHU HASSAN II de FES, au cours des 11 dernières années.

La répartition des patients durant cette période est caractérisée par une incidence plus élevée au cours des 5 dernières années (2007-2012) (Graphique 1). Ceci peut être expliqué par la mise en place de moyens diagnostiques de plus en plus performants aussi bien en imagerie qu'en histologie au sein de notre formation d'une part, et d'autre part, par la disponibilité d'une structure de soins médicaux en cancérologie.



B. CARACTERISTIQUES CLINIQUES :

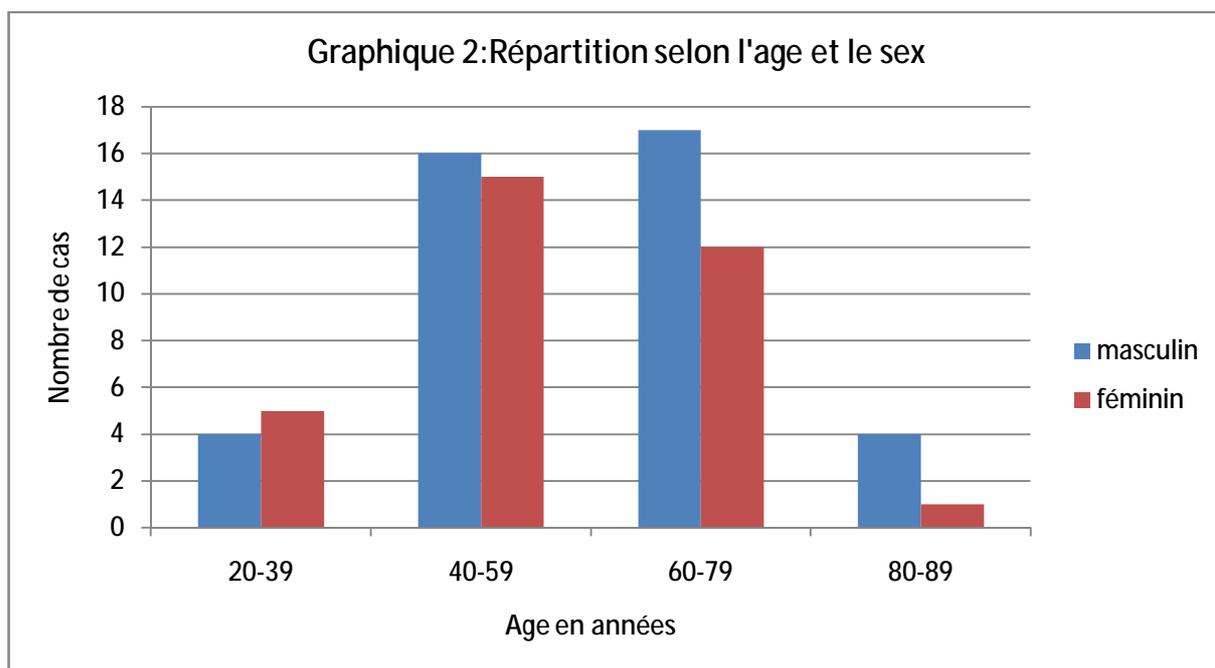
1- Sexe :

Les deux sexes ont été représentés aux fréquences de 56.7% (n=42) pour le sexe masculin, et 44.6% (n=33) pour le sexe féminin, avec une nette prédominance masculine.

2- Age :

L'âge de survenue de la tumeur variait entre 25 et 86 ans avec une moyenne de 57.45 ans.

Les patients âgés entre 40 et 59ans étaient les plus fréquemment touchés. (Graphique 2)



3- Antécédents :

Les principales tares notées dans notre série furent l'hypertension artérielle (n=8), le diabète (n=5) ou l'association des deux dans 3 cas. Dans 2 cas, une cardiomyopathie dilatée a été rapportée.

2 patientes ont été traitées pour tumeur du col utérin de type histologique imprécis, 5 et 7 ans avant le diagnostic de la maladie en cours successivement.

La neurofibromatose type 1 était associée dans 1 cas.

La notion de tabagisme chronique fût retrouvée chez 5 patients avec sevrage au moment du diagnostic.

4- Délai de consultation

Le délai de consultation est le temps mis par le malade à consulter pour des signes fonctionnels récents. Ce temps retrouvé à l'interrogatoire dans notre série peut être expliqué par une latence de plusieurs mois d'évolution qui est alors mal mémorisée, ou par l'attribution de la symptomatologie à une autre affection du fait de la rareté de cette entité tumorale jusqu'à là mal connue.

Le délai de consultation moyen était de 9 mois (extrêmes : 1-60mois).

5- Signes fonctionnels :

Le mode de révélation principal dans notre série était l'hémorragie digestive qui a été notée dans 49.3% des cas (n=37), et qui était sous forme de :

- Hématémèses dans 16.2% des cas (n=6).
- Mélèna dans 72.9% des cas (n=27).
- Réctorragies dans 10.8% des cas (n=4).

L'hémorragie digestive était bien tolérée pendant longtemps chez la quasi-totalité de nos patients, alors que 2 cas ont nécessité une transfusion en urgence.

Le deuxième signe révélateur était des douleurs abdominales isolées dans 14.6% des cas (n=6), ou associées à :

- une distension abdominale en rapport avec la masse tumorale dans 25.7% des cas (n=9),
- à un syndrome hémorragique dans 17 cas soit 2.85% des cas,
- ou à des vomissements chroniques dans 17.14% des cas (n=6).

Un seul cas a été révélé par des vomissements chroniques isolés évoluant depuis 5 ans avec retentissement sur l'état général.

Dans 2 cas, les patients se sont présentés avec un syndrome abdominal aigu à type d'occlusion intestinale (n=1), et péritonite (n=1).

Sur le plan biologique, une anémie hypochrome microcytaire a été retrouvée chez 6 patients chiffrée en moyenne à 9.5g/dl.

6- Score OMS :

L'état général de nos patients était généralement conservé dans la majorité des cas. Il a été apprécié selon le score OMS quotté de 0 à 4.

C. Caractéristiques de la tumeur :

1- Données de l'endoscopie :

L'exploration endoscopique était effectuée chez tous les patients présentant une hémorragie digestive, des épigastalgies et des vomissements chroniques. Soit 57 cas (77%).

Elle a permis de visualiser la tumeur sous différentes formes endoscopiques, soit sous forme de :

- Masse sous muqueuse dans 38.6% des cas (n=22). (Figure13)
- Compression extrinsèque dans 8.7% des cas (n=5)
- Formation polypoïde dans 19.3% des cas (n=11).
- Processus ulcérobourgeonnant dans 10.5% des cas (n=6).
- Ulcération muqueuse dans 7% des cas (n=4). (Figure14)

Un aspect endoscopique normal a été décrit dans 9 cas soit 15.7%.

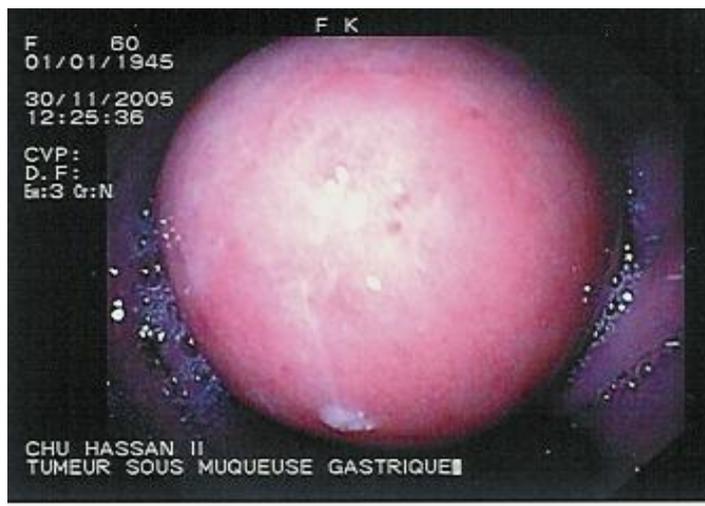


Figure 13: vue endoscopique d'une tumeur stromale faisant saillie dans la lumière.[232]



Figure 14: vue endoscopique d'une GIST sous cardiale fundique recouverte d'une muqueuse ulcérée. [232]

2- Données paracliniques :

a- L'échographie abdominale était réalisée chez 33 patients (44.6%). Elle avait objectivé :

- Une masse d'échostructure tissulaire homogène dans 75,75% des cas (n=25), renfermant des zones kystiques dans 16% des cas (n=4),
- Un épaissement pariétal dans 9% des cas (n=3),
- Un rétrécissement intestinal avec dilatation d'amont dans un seul cas.

Le siège de la tumeur n'a pu être précisé que dans 7 cas (21.21%).

Dans 4 cas, l'échographie était sans particularités.

b- Les résultats scannographiques ont pu être recueillis chez 64 patients uniquement. La tumeur a été visualisée sous forme d'une masse tissulaire hétérogène dans 68.75% des cas (n=44), une masse sous muqueuse dans 18.75% des cas (n=12), un épaissement pariétal dans 7.8% (n=5) et une distension intestinale en amont d'une sténose tumorale dans 1.5% des cas (n=1).

Une invagination grêlo-grêlique était révélatrice dans 1 seul cas soit 1.5%.

La TDM abdominale était non concluante dans un seul cas, ce qui a conduit à la réalisation d'une artériographie digestive, et qui a permis de localiser la tumeur au niveau grêlique.

Des adénopathies locorégionales, caractérisées comme pathologiques, ont été observées sur la TDM chez 3 patients.

c- L'échoendoscopie était faite chez un patient présentant des vomissements chroniques avec dénutrition, et chez qui la fibroscopie digestive avait montré un aspect de compression extrinsèque gastrique et la TDM n'a pas montré d'anomalies. L'échoendoscopie avait objectivé une formation polypoïde antrale avec épaissement sous muqueux.

d- Le TOGD était réalisé dans deux cas avec des images radiologiques superposables à celles d'une tumeur bénigne réalisant une image lacunaire régulière.

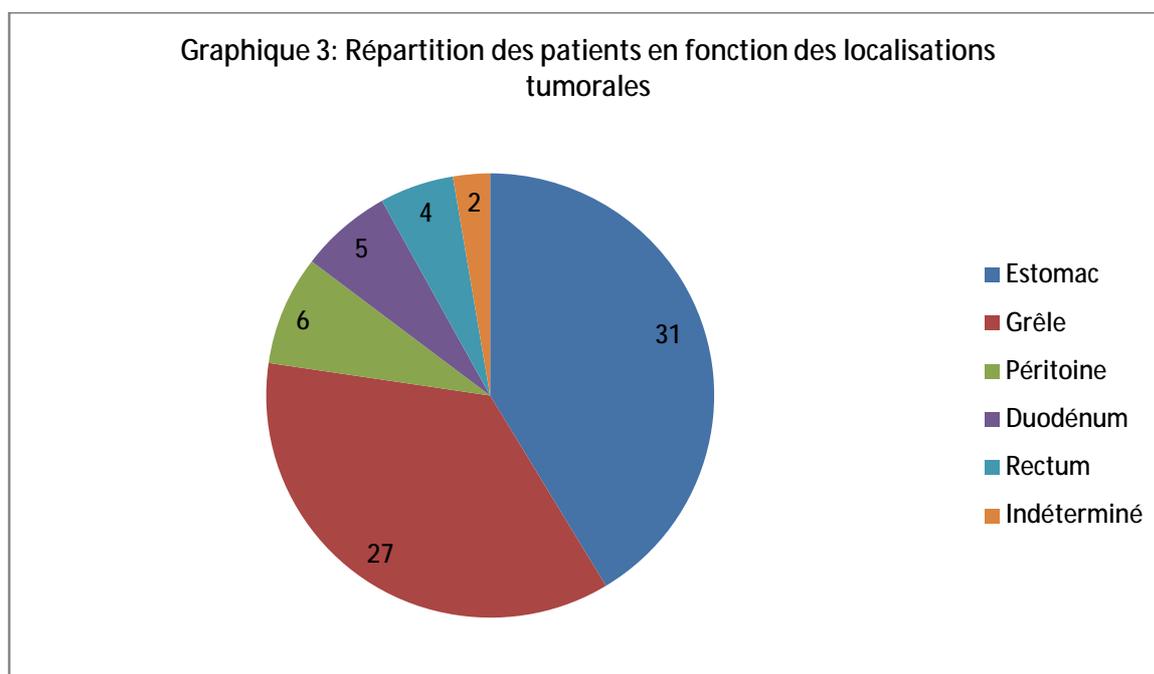
3- Localisation et stade de la tumeur :

Les différents examens réalisés ont permis de préciser la localisation de la tumeur dans certains cas, et d'apprécier l'extension locorégionale et à distance.

a- Localisation tumorale :

La localisation gastrique représentait 41.9% des cas (n=31), 36.5% des tumeurs (n=27) siégeaient au niveau du grêle, 8.1% (n=6) au niveau du péritoine, 6.75% (n=5) au niveau duodénal, et 4 tumeurs étaient de localisation rectale (4%).

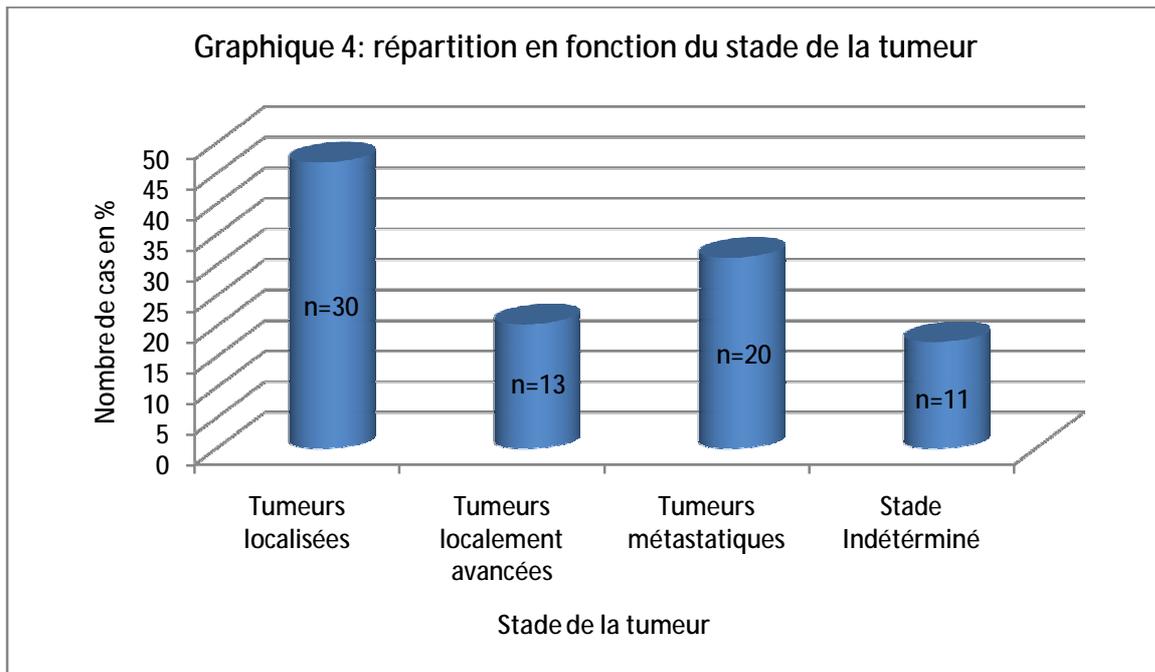
Dans 2 cas, le siège n'a pu être déterminé. Graphique 3.



A noter que 20.27% (n=15) de ces localisations étaient découvertes en peropératoire.

b- Stade de la tumeur :

30 patients sur 64 présentaient des tumeurs localisées d'emblée résecables soit 46.8%, dans 20.31 % des cas (n=13) les tumeurs étaient localement avancées, et 31.25 % des patients (n=20) se sont présentés avec une tumeur d'emblée métastatique. Graphique 4.



4- Données anatomopathologiques :

Les biopsies ont été réalisées chez tous les patients présentant une tumeur localement avancée ou métastatique. Elle était non contributive dans 2 cas.

Pour la taille et le grade histopronostique, seules les tumeurs résecuées ont été étudiées, soit 37 cas.

a- Taille de la tumeur :

La taille tumorale variait entre 1.5 et 26cm avec une moyenne de 8cm.

b- Type cellulaire :

Sur le plan histologique, le type cellulaire fusiforme était prédominant (Figure 15-a), il était observé dans 75% des cas, le type épithéloïde était présent dans 7.7% des cas (Figure 15-b), et le type mixte dans 17.3% des cas.

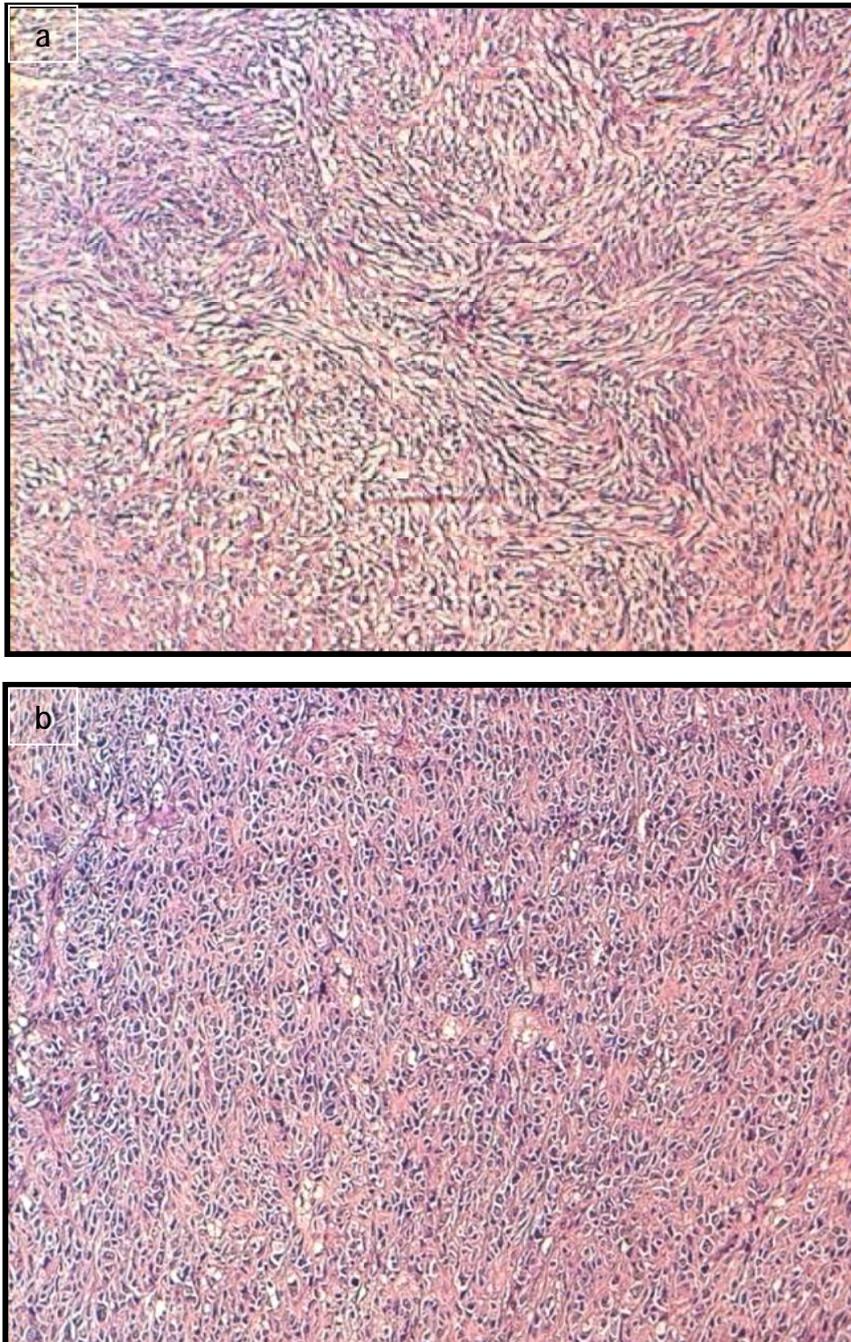


Figure 15 : a- Prolifération tumorale fusiforme, b- Prolifération tumorale épithéloïde. [233]

c- Profil immunohistochimique :

Dans notre série, l'analyse de l'expression du CD117 était faite dans 58 cas: 89.6% (n=52) des tumeurs ont montré une forte expression du CD117 (Figure 16-a), alors que l'immunomarquage à ce marqueur est revenu négatif dans 6 cas soit 10.34%.

L'immunomarquage au CD34 était recherché dans 68 cas. Il est revenu positif dans 54.41% des cas (n=37) (Figure 16-b), dont 10.81% (n=4) étaient CD117 négatif.

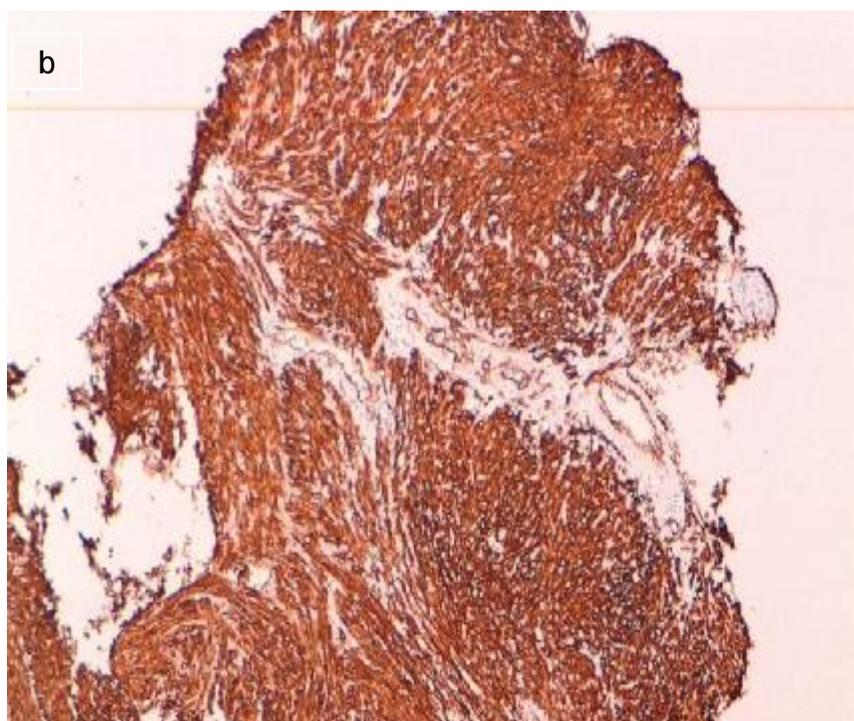
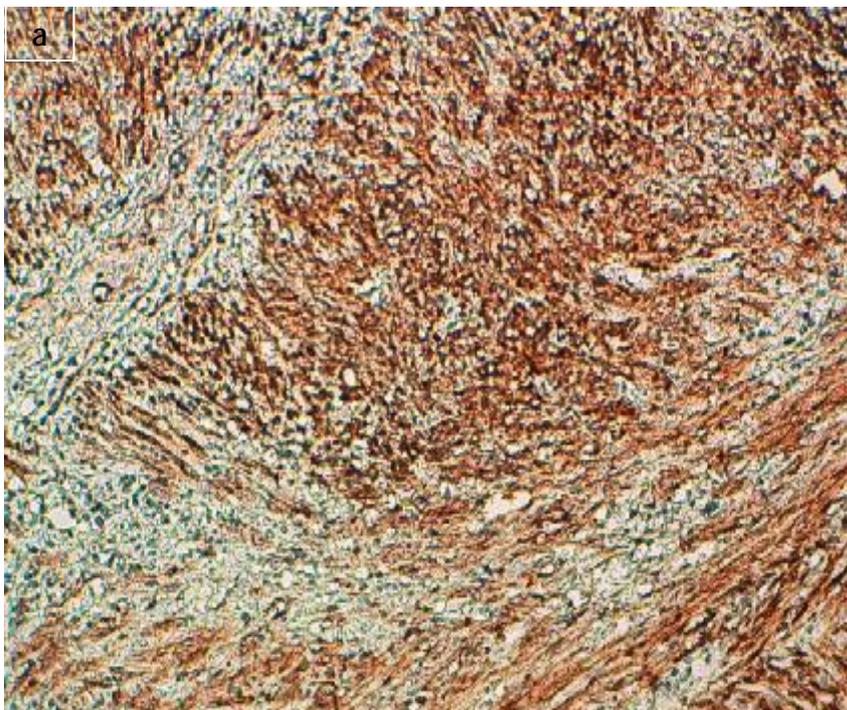


Figure 16 : Images montrant l'aspect immunohistochimique de 2 cas de GISTs :
a- immunomarquage diffus au CD117, b-immunomarquage au CD34. GX100.

[233]

6 cas sur 12 présentaient une différenciation musculaire, et une différenciation nerveuse était retrouvée dans 1 seul cas sur 10.

d- Profil moléculaire :

La recherche de mutation KIT ou PDGFR α dans notre série a pu être effectuée chez une seule patiente. Et en se basant sur les données d'un travail mené au laboratoire d'anatomie pathologique du CHU Hassan II en 2007 [234], on a pu connaître le profil mutationnel chez 10 autres patients de notre série.

Les mutations retrouvées sont des mutations de l'exon 11 du gène KIT dans sept cas.

La recherche de mutation du PDGFR α a été réalisée dans trois cas, lorsque la mutation du kit n'a pas été retrouvée ou faite, elle a décelé une mutation de l'exon8 dans un seul cas, et une mutation de l'exon 18 dans le deuxième cas. Dans l'autre cas aucune anomalie n'a été retrouvée.

e- Grade histopronostique :

Selon la classification histopronostique établie par Fletcher et al, 48.6% des tumeurs étaient de haut risque de malignité (n=18/37), 27% (n=10/37) de risque intermédiaire, et 24.3% (n=9/37) des tumeurs étaient classées de bas risque.

5- Associations tumorales synchrones :

Le développement synchrone ou métachrone d'une tumeur stromale et d'une tumeur de type histologique différent est rare, et découvert de façon fortuite durant le traitement chirurgical de ces dernières, et ces tumeurs sont réputées être de faible potentiel de malignité.

Dans notre série, 4 cas d'associations tumorales synchrones ont été observés.

Les autres types histologiques associés furent : un adénocarcinome colique, un léiomyosarcome utérin, un adénocarcinome prostatique et un adénocarcinome gastrique en bague à chaton.

Dans la moitié des cas, les GISTs étaient de haut potentiel de malignité, contrairement à ce qui est connu. (Tableau 1).

Tableau1 : caractéristiques des patients présentant une association synchrone d'une GIST et un autre type de cancer.

cas	age	sexe	Localisation des GISTs	Grade de malignité	Extension des GISTs	Type histologique associé	Traitement reçu	Evolution
1	52 ans	F	Epiploon	Bas	Localisée	Léiomyosarcome utérin	chirurgie	Bonne avec un recul de 12mois.
2	64 ans	F	Grêle	Bas	Localisée	Adénocarcinome liberkhunien colique	chirurgie	Bonne avec un recul de 14mois.
3	80 ans	M	Estomac	Haut	Métastatique	Adénocarcinome gastrique en bague à châton	aucun*	Décès après 3mois.
4	83 ans	M	Estomac	Haut	Localisée	Adénocarcinome prostatique	Chirurgie (TRT médical refusé)	Bonne avec un recul de 11mois.

*Patient suivi pour cardiomyopathie avec une fraction d'éjection inférieure à 30%, ayant contre indiqué un traitement médical.

D. Prise en charge thérapeutique :

1- Traitement chirurgical :

La prise en charge thérapeutique a débuté par un geste chirurgical adapté à la localisation tumorale et son extension locorégionale, chez 50 patients, dont 66% (n=33) étaient des tumeurs localisées, 16% était des tumeurs localement avancées (n=7) et 20% des tumeurs étaient d'emblée métastatiques (n=10).

La résection était macroscopiquement complète chez 32 patients ayant une tumeur localisée, dans 2 cas de tumeurs métastatiques et 6 cas de tumeur localement avancée.

Une résection type R2 fût réalisée chez un patient ayant refusé une gastrectomie totale pour une GIST gastrique localisée, dans un cas de tumeur localement avancée, et chez 8 patients ayant une tumeur métastatique.

Le curage ganglionnaire était pratiqué chez 3 patients après constatation d'envahissement ganglionnaire macroscopique. Ces adénopathies correspondaient histologiquement à une adénite réactionnelle (n=2) ou tuberculeuse (n=1).

L'évolution a pu être précisée chez uniquement 11 patients de ceux qui n'ont pas reçu de traitement médical soit par défaut de moyens ou non indication :

- 3 cas de décès ont été observés, en rapport avec des complications post-opératoires immédiates à type de fistule biliaire, choc septique et embolie pulmonaire respectivement. Dans 2 cas, les tumeurs étaient d'emblée métastatiques, et le 3^{ème} cas était celui d'une GIST localement avancée, et dont la résection fût R2.
- Dans 6 cas de GISTs localisées, les patients sont en rémission complète après un recul médian de 31 mois.
- 1 cas de récurrence a été noté après un délai de 6 mois de la cure chirurgicale, et qui correspondait à une GIST localisée à haut risque de malignité.

- Dans un cas de tumeur stromale duodénale avec des métastases péritonéales localisées une réduction chirurgicale macroscopiquement complète a été faite avec bonne évolution après un recul de 12mois.

2- Traitement médical :

Parmi 37 malades éligibles à un traitement médical par Imatinib, seuls 24 ont pu en bénéficier et être évalués, et ce par manque de moyens et en raison de la non disponibilité de ce traitement dans notre structure avant l'année 2011.

Dans 34.61 % des cas (n=9), l'Imatinib était instauré comme traitement adjuvant, dans 23 % des cas (n=6) en situation néoadjuvante et dans 34.61 % des cas (n=9) l'Imatinib était indiqué comme traitement palliatif.

Dans un seul cas, l'abstention thérapeutique était valable à cause de l'insuffisance cardiaque que présentait le patient, et qui contre-indiquait tout traitement.

Tous nos patients mis sous traitement médical ont bénéficié d'un suivi régulier selon les recommandations internationales, par un bilan biologique évaluant la tolérance du traitement à 15 et 30 jours du début du traitement puis tous les 3mois. L'évaluation de la réponse au traitement se faisait tous les 3 mois par une TDM thoraco-abdomino-pelvienne de façon comparative, selon les critères RECIST.

Le tableau 2 résume les caractéristiques cliniques des patients ayant bénéficié de l'Imatinib en situation adjuvante ainsi que leur évolution.

Tableau 2 : caractéristiques cliniques des patients sous Imatinib en adjuvant.

Nombre de cas	Délai entre diagnostic et début de l'Imatinib (mois)	localisation	Résection chirurgicale	Risque de malignité	Analyse biomoléculaire	Durée optimale de l'Imatinib 400mg/j (mois)	Durée de prise de l'Imatinib (mois)	Evolution
Cas n°1	5	grêle	R0	Haut	-	12	12	Rémission complète après un recul de 15 mois.
Cas n°2	1	grêle	R0	Intermédiaire	-	12	6 (arrêt par manque de moyens)	Décès après un recul de 17 mois
Cas n°3	-	grêle	R0	Haut	-	12	12	Rémission complète après un recul de 52 mois.
Cas n°4	-	duodénum	R0	-	-	12	12	Rémission complète après un recul de 17 mois.

Cas n°5	5	estomac	R0	Haut	Mutation de l'exon 18 du PDGFR α	12	6 (perdu de vue)	Rémission complète après un recul de 6 mois.
Cas n°6	4	estomac	R0	Haut	-	12	8 (arrêt par manque de moyens)	Rémission complète après un recul de 46 mois.
Cas n°7	-	estomac	R0	Intermédiaire	-	12	7 (arrêt par manque de moyens)	Rémission complète après un recul de 11 mois.
Cas n°8	-	Grêle	R2	-	-	12	3 (arrêt par manque de moyens)	rechute métastatique après 48 mois de recul puis décès.
Cas n°9	-	Estomac	R0	Haut	-	12	12	Récidive métastatique après 24 mois.

(-) : Données manquantes.

Pour les tumeurs localement avancées, on a observé une réponse complète (Figures 17a et b) dans un cas et une réponse partielle dans un autre cas après 6 et 8 mois de traitement néoadjuvant respectivement, ce qui a permis une résection chirurgicale complète R0 suivie d'un traitement adjuvant pendant 12 et 36 mois respectivement. L'étude anatomopathologique des 2 pièces tumorales est revenue en faveur de GISTs gastriques à haut risque de malignité dans les 2 cas.

Leur évolution était marquée par une récurrence métastatique après un an de traitement adjuvant et un suivi de 15 mois dans un cas. Dans l'autre cas la patiente s'est portée hors de vue après 3ans de traitement adjuvant.

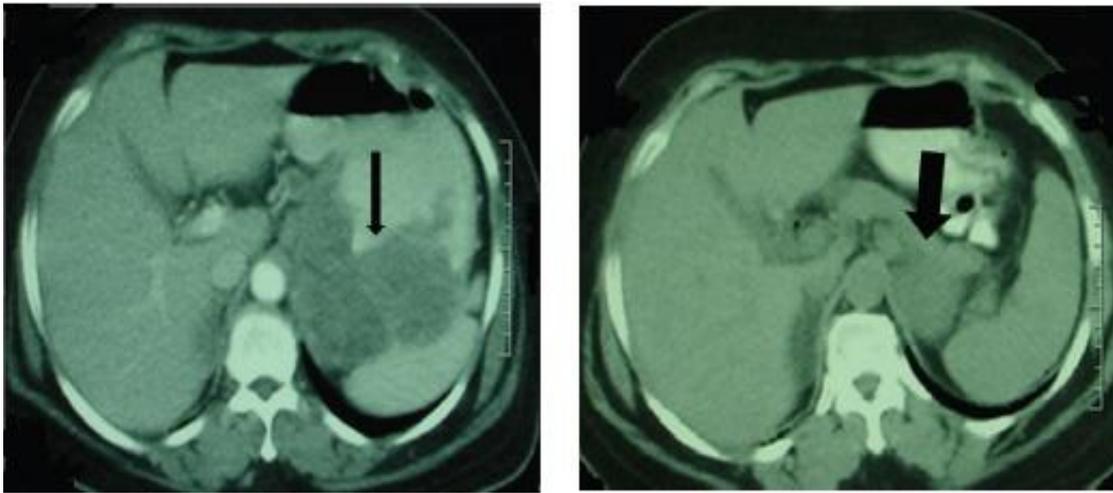


Figure 15A: aspect scannographique avant (a) et après (b) 6 mois de traitement néoadjuvant par Imatinib : réponse complète radiologique.[235]

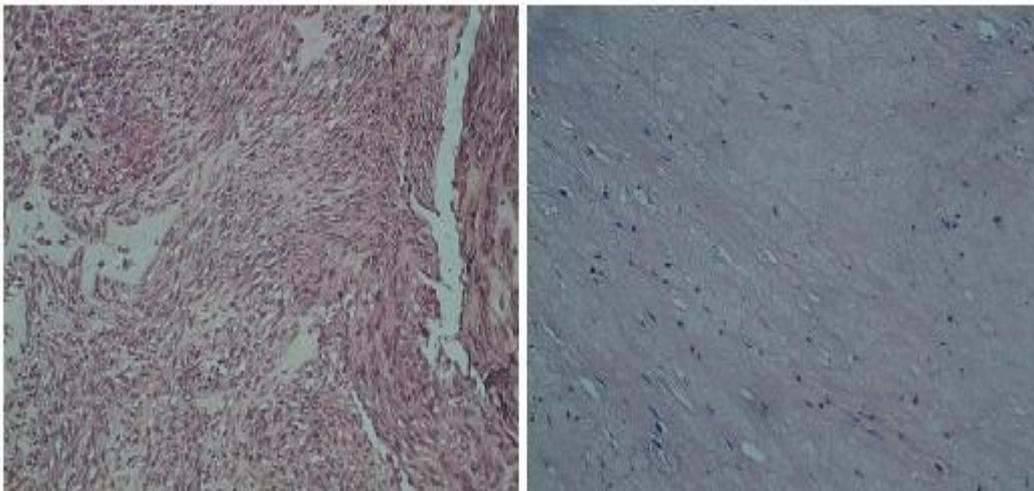


Figure 15B : aspect histologique de la tumeur : c) aspect cellulaire fusiforme avant le traitement, d) réponse histologique complète sur la pièce opératoire [235].

2 patients sont décédés après 10 et 60 jours de traitement néoadjuvant respectivement.

Une stabilisation de la maladie tumorale était obtenue dans 2 cas après 3 mois d'Imatinib. Ces deux patients sont toujours sous traitement, et une évaluation radiologique est prévue chez eux dans 3 mois.

En situation palliative, une cytoréduction chirurgicale était réalisée chez 5 malades suivies d'une thérapie à base d'Imatinib, tandis que les 4 autres cas, l'Imatinib était instauré d'emblée à la dose de 400mg/j. Une amélioration subjective était rapportée dans tous les cas. Une stabilisation de la maladie tumorale était obtenue dans 3 cas, et une progression diffuse dans 3 cas. 4 cas de décès ont été notés et qui ont été jugés comme non liés au traitement.

Un traitement de 2^{ème} ligne était démarré chez 2 patients à base d'Imatinib 800mg/J, dont un a reçu le Sunitinib en 3^{ème} ligne après progression. (Tableau 3).

Tableau 3: caractéristiques des patients métastatiques ayant bénéficié d'une thérapie ciblée.

cas	Localisation de la Tumeur primitive	Sites métastatiques	Traitement Adjuvant antérieur	Cytoréduction Chirurgicale primitive	Résection des métastases	Réponse tumorale Sous 400mg/j d'Imatinib	Réponse tumorale sous 800mg/j d'Imatinib	Réponse tumorale sous Sunitinib	Evolution
1	Estomac	Foie	non	non	non	Réponse partielle après 3 mois de traitement puis stabilité.	-	-	Toujours stabilité après 15 mois de traitement.
2	Grêle	Péritoine	oui	oui	non	-	Progression après 24 mois de traitement.	Réponse partielle après 3 mois puis Stabilité après 36 mois.	Toujours sous Sunitinib.
3	Grêle	Péritoine	non	oui	oui	Stabilité après 6mois de traitement*.	Non indiqué	Non indiqué	Rechute métastatique après 36 mois de suivi.
4	Grêle	Péritoine.	non	oui	non	Stabilité après 24mois de traitement.	-	-	Rechute métastatique et locale après 24 mois de surveillance.

5	Grêle	Foie-péritoine-surrénale	non	oui	non	Progression après 9mois de traitement.	-	-	Décès après un recul de 11mois.
6	Estomac	Foie-péritoine-poumon.	non	non	non	N'a pas pu être évalué.	-	-	Décès 2mois après début du traitement
7	Péritoine	Foie-poumon	non	oui	non	N'a pas pu être évalué.	-	-	Décès après 1mois de traitement.
8	Grêle	Foie	oui	non	non	Progression après 24mois de traitement.	Progression après 3mois de traitement.	N'a pas pu être évalué.	Décès 2mois après début du Sunitinib.
9	Grêle	Foie	oui	non	oui	Stabilité après 38 mois de traitement.	-	-	Malade toujours sous Imatinib.

(*): Traitement fût arrêté par manque de moyens.

3- Tolérance du traitement :

Les différents effets indésirables des traitements médicaux, observés dans notre série ont été gradés selon le CTCAE version 4.0.

1) Imatinib :

Le traitement par Imatinib dans notre série était généralement bien toléré. Les principaux effets secondaires rapportés étaient de grade 1 et 2 et d'ordre : hématologique : anémie (n=4), digestifs diarrhées (n=2), et œdème (n=2).

Un syndrome main-pied était observé dans 2 cas.

Les toxicités grade 3 et 4 doses limitantes sont survenues chez 3 patients. Elles sont à type de : neutropénie (n=1), anémie (n=1), et rash cutané (n=1).

2) Sunitinib :

Le principal effet secondaire observé chez le patient mis sous Sunitinib était l'hypothyroïdie sous 50mg/j 4 semaines sur 6. Le patient est bien équilibré sous traitement substitutif, et tolère bien la dose de 37.5mg/j de Sutent.

E- Survies :

En raison de l'effectif restreint des patients chez qui l'évolution a pu être précisée. Seule la survie sans progression a été calculée et elle était de 19 mois.

DISCUSSION

Les tumeurs stromales gastro-intestinales ou «GISTs», justifient un regain d'intérêt depuis une dizaine d'années. Elles étaient autrefois connues sous le grand spectre des tumeurs conjonctives. La meilleure connaissance de leur physiopathologie et le développement de l'immunohistochimie en ont fait une entité à part, dont le diagnostic repose aujourd'hui sur l'anatomopathologie et la mise en évidence de deux marqueurs caractéristiques : la protéine Kit et le DOG1.

Toujours considérées comme des tumeurs rares, bien que leur incidence soit difficile à estimer, leur connaissance est nécessaire pour le pathologiste digestif qui sera, au cours de son activité, amené à les diagnostiquer. Les GISTs sont en effet les tumeurs conjonctives les plus fréquentes du tube digestif.

Toutefois, même si des recommandations sont éditées pour la prise en charge de ces tumeurs, ces dernières soulèvent encore de nombreux problèmes pour le clinicien, aussi bien diagnostiques que thérapeutiques. Ceci nous a poussé à faire ce travail afin d'évaluer nos pratiques thérapeutiques vis-à-vis de ces tumeurs.

A- Epidémiologie :

L'incidence de ces tumeurs reste difficile à évaluer précisément, elle est certainement sous évaluée à cause de l'absence de critères pathologiques bien définis et spécifiques des GISTs au cours des dernières décennies, la latence clinique de certaines formes tumorales qui restent non diagnostiquées, et les études d'incidence qui sont rétrospectives [208].

Toutefois grâce à des études récentes, l'incidence est évaluée à environ 600 à 800 nouveaux cas par an en France, et près de 3000 cas par an aux états unis [47,209].

Dans le monde arabe, l'incidence semble être plus importante et ce à la lumière d'une série égyptienne qui a rapporté un chiffre de 127 cas de GISTs

répertoriés au département de chirurgie du National cancer Institute of Cairo sur une période de 10 ans[211]. Mais en l'absence d'étude épidémiologique randomisée, on ne peut pas conclure sur ce point.

Selon le registre du service d'oncologie médicale, les tumeurs stromales digestives représentent 0.95% des tumeurs malignes répertoriées au service durant les 5 dernières années, et 5.11% des tumeurs digestives après les adénocarcinomes colorectaux.

Dans notre série, le nombre moyen de cas diagnostiqués par an est de 6.7, soit une incidence annuelle moyenne de 9.75%. Cette incidence est certainement sous estimée en raison de l'absence de marqueur diagnostique disponible dans la plupart des laboratoires d'anatomie pathologique de notre région avant l'année 2007. Parmi toutes les séries marocaines sur les GISTs et qui ont été publiées sur PubMed, notre série reste à notre connaissance la plus synthétique, et d'effectif plus important par rapport à celles rapportées par le centre hospitalier de Rabat : 22 cas de tumeurs stromales colligées au service de chirurgie viscérale d'Avicenne sur une période de 10ans [212].

Les GISTs ont été rapportées chez tous les groupes d'âge, y compris les nouveau-nés [7,8]. Cependant, elles restent extrêmement rares avant 30 ans [47].

Dans notre série, l'âge moyen de survenue se situait aux environs de 57.45ans, âge inférieur à ce qui est décrit dans la littérature (66-69 ans). De même, la fréquence des cas avant 30ans est plus importante chez nous que dans la littérature. Aucun cas de GIST pédiatrique n'a été rapporté dans notre structure.

En ce qui concerne le sex ratio la plupart des études ne mentionnent aucune différence de sex ratio, d'autres notent une nette prédominance masculine comme dans notre série.

B- Circonstances de découverte :

Les GISTs sont souvent asymptomatiques, avant que le volume tumoral en lui-même ne soit responsable de symptômes cliniques et de complications. Elles peuvent être découvertes fortuitement lors d'investigations effectuées pour une autre affection, ou révélées par des symptômes non spécifiques comme : un saignement digestif extériorisé, une douleur ou masse abdominale palpable [1,17,18].

Dans notre série, l'hémorragie digestive était révélatrice dans 49.3% des cas. Les douleurs abdominales étaient présentes dans 51.35%. Un syndrome abdominal aigu était révélateur dans 2.7% des cas.

Du fait de leur caractère non spécifique, les symptômes évoluent le plus souvent sur plusieurs mois, ce qui explique le retard diagnostique observé dans notre étude et qui est de 9mois en moyenne.

C- Bilan radiologique :

L'imagerie, guidée par la symptomatologie clinique, et incluant l'échographie abdominale, l'écho-endoscopie, la TDM, permet le plus souvent de poser le diagnostic, faire un bilan d'extension locorégional afin d'évaluer les possibilités chirurgicales et guider d'éventuelles biopsies.

Dans notre série, l'échographie abdominale était contributive dans la détection de la tumeur primitive dans 75% des cas en montrant l'aspect d'une masse d'échostructure tissulaire au dépend de la paroi digestive.

La TDM a permis de visualiser la tumeur dans sa forme typique (masse tissulaire hétérodense à développement exo ou endoluminal [20,25]) dans 68% des cas.

L'écho-endoscopie n'était réalisée que dans 1 seul cas, vu la non disponibilité de cet appareil dans notre structure avant la fin de l'année 2009.

Ainsi, l'échographie et la TDM restent limitées dans certains cas de GISTs localisées, de petite taille et à développement strictement intrapariétal [20]. De ce fait, le diagnostic de tumeur stromale doit être évoqué même devant des images radiologiques peu spécifiques accompagnant des signes cliniques sans cause apparente, et donc pousser les investigations radiologiques vers des moyens plus performants comme l'entéroscanner et l'échoendoscopie en fonction du siège présumé de la tumeur.

Maintenant avec l'amélioration technique des appareillages scannographiques et la disponibilité de l'échoendoscopie on peut estimer un diagnostic plus précis.

D-Endoscopie :

En endoscopie oeso-gastro-duodénale ou colorectale, les GISTs apparaissent habituellement sous forme de tumeurs sous muqueuses recouvertes de muqueuse normale avec parfois une ombilication ou une ulcération. Cet aspect n'est pas spécifique, mais par argument de fréquence permet d'évoquer le diagnostic surtout au niveau gastrique [219]. Cependant, l'endoscopie ne permet pas de différencier ces lésions d'autres lésions sous muqueuses.

Dans notre série, l'endoscopie a aidé au diagnostic en montrant l'aspect de formation sous muqueuse dans 38.6% des cas. Dans 19.3% des cas, l'aspect était celui d'une formation polypoïde, processus ulcérobourgeonnant dans 10.5% des cas, une compression extrinsèque dans 8.7% des cas, et une simple ulcération muqueuse dans 7% des cas.

Dans 15.7% des cas, l'endoscopie était normale.

E- Localisation et stade de la tumeur :

Les tumeurs stromales peuvent se développer sur tout le tube digestif avec une fréquence décroissante de l'estomac vers le rectum.

Cette répartition topographique rapportée dans la littérature est superposable à nos constatations, avec une fréquence un peu plus élevée dans notre série des GISTs péritonéales : 6%.

Les tumeurs d'emblée métastatiques dans notre série représentaient une incidence plus élevée que celle rapportée dans la littérature, et qui est de 31,25%. Cela est dû à la latence clinique de ces tumeurs et le long délai de consultation.

F- Etude anatomopathologique :

L'étude au microscope optique dans notre série retrouve les trois types histologiques, fusiforme, épithéloïde, et mixte avec des fréquences différentes à ceux rapportées dans la littérature, notamment en ce qui concerne le type mixte qui vient au deuxième rang après le type fusiforme. Cependant on n'a pas retrouvé d'association entre le type cellulaire de la tumeur et sa localisation contrairement aux données de la littérature.

L'étude immunohistochimique est une étape indispensable à la démarche diagnostique devant une tumeur mésenchymateuse digestive. Selon les différents consensus publiés depuis 2002, ne peuvent être formellement considérées comme GISTs que les tumeurs exprimant le CD117 en immunohistochimie [4,197]. Les autres marqueurs immunohistochimiques utiles, actuellement recommandés pour le diagnostic des GISTs sont les suivants: la protéine DOG1 qui semble avoir un intérêt pour le diagnostic des GISTs KIT négative avec une sensibilité proche de 100%, le CD34 (60- 70%) et l'actine musculaire lisse (30-40%) [13,48,220].

Actuellement, la société européenne d'oncologie (ESMO) recommande l'utilisation du CD117 et la protéine DOG1 comme marqueurs diagnostiques [46].

Dans notre série, et sur les cas où l'immunomarquage au CD117 était recherché, 89.65% des tumeurs exprimaient le CD117, tandis que 10.34% des GISTs était Kit négatifs.

Dans les cas où le CD117 était négatif ou non fait, le diagnostic des GISTs était retenu soit devant la positivité de l'immunomarquage au CD34 (n=4), ou surtout sur l'aspect histologique caractéristique mais non spécifique notamment la cellularité (n=12). Ceci est dû à nos moyens diagnostiques limités à l'époque (période 2001-2009) tant sur le plan immunohistochimie que sur le plan biologie moléculaire.

G-Associations pathologiques :

1- GIST et maladie de RECKLINGHAUSEN :

Les GISTs survenant dans le cadre d'une maladie de Recklinghausen n'ont pas de particularités morphologiques mais elles sont souvent multiples, exprimant fortement le CD117, de faible malignité et rarement associées à une mutation des gènes Kit et PDGFR α [213,214].

Dans notre série, un seul cas de GIST jéjunale associé à une neurofibromatose de type 1 était observé. Il s'agissait d'un jeune homme de 33ans, connu porteur d'une neurofibromatose type 1 et chez qui une GIST jéjunale à faible risque de malignité était diagnostiquée suite à un syndrome subocclusif. Le diagnostic était retenu devant la positivité du CD34. La biologie moléculaire a révélé une mutation de l'exon 11 du gène Kit à type de délétion. Le malade est resté asymptomatique après un recul de 13mois puis, il s'est porté hors de vue.

2- GIST et autres tumeurs synchrones :

La coexistence simultanée de GIST avec d'autres types histologiques de tumeurs est rare, mais plus fréquente qu'on ne le pensait auparavant. Maiorana et al. estiment que 11.5% des GISTs gastriques sont associées avec d'autres tumeurs malignes gastriques [215]. Les autres séries rapportent une incidence entre 14 et 33.3% [216,217,218].

Plusieurs hypothèses ont été avancées pour expliquer cette association. Il s'agirait d'un agent oncogène capable d'induire des tumeurs d'histotypes différents, une altération génétique commune ou une association fortuite dans les pays à forte incidence.

Les tumeurs synchrones aux GISTs les plus fréquemment rapportées dans la littérature sont : les adénocarcinomes du tractus gastrointestinal (47%), les adénocarcinomes de la prostate (9%), les lymphomes digestifs (7%), les cancers du sein (7%), les cancers du rein (6%), les cancers du poumon (5%) et les cancers du tractus génital féminin dans 5% des cas. Autres tumeurs synchrones ont été également rapportées comme les sarcomes des tissus mous (3%), les mélanomes (2%) et les séminomes (1%) [218].

On a observé dans notre étude 4 cas de tumeurs stromales découvertes fortuitement soit lors du traitement chirurgical ou lors du bilan radiologique des autres cancers associés, ce qui correspondait à une fréquence de 5,4% [208].

Ces GISTs étaient de haut grade de malignité dans la moitié des cas, contrairement à aux données des autres séries rapporté dans la littérature. Les 2 autres cas, correspondaient à des GISTs de bas grade de malignité.

H-Prise en charge thérapeutique :

1- Traitement chirurgical :

Le bénéfice indiscutable de l'Imatinib en situation adjuvante ou néoadjuvante ne doit pas occulter de l'importance du geste chirurgical initial qui reste la pierre angulaire du traitement curatif des GISTs localisées. La qualité du geste chirurgical (R0 versus R1) semble avoir un impact pronostique : dans une étude monocentrique rétrospective, un tiers des patients ayant bénéficié d'une exérèse R0 ont rechuté contre 56% des patients ayant subi une exérèse R1[221]. Si la différence n'est pas significative dans cette série, il faut rester prudent sur ces résultats et toujours considérer une exérèse R1 comme non optimale jusqu'à la preuve du contraire sur des séries plus importantes. Quant aux résections R2, elles représentent bien sûr un facteur pronostique défavorable indépendant, confirmé sur une série italienne de 929 GISTs [223].

Il n'existe pas de consensus sur les marges optimales de résection. Une marge de 1 à 2 cm est considérée comme raisonnable par analogie aux autres sarcomes digestifs [224]. Il n'est pas démontré que des marges plus importantes apportent un bénéfice supplémentaire.

Le curage ganglionnaire n'est pas systématique en dehors de la constatation d'un envahissement ganglionnaire, et ceci vu la rareté des métastases au niveau des ganglions. Chez les 3 patients qui ont bénéficié d'un curage ganglionnaire dans notre série, aucun envahissement ganglionnaire tumoral n'a été retrouvé.

Dans notre série, une résection macroscopiquement complète était réalisée dans 80% des GISTs opérées d'emblée.

Pour les GISTs non résécables métastatiques ou non, en règle générale, les résections R1/R2, la réduction du volume tumoral ou les procédures chirurgicales mutilantes ne sont plus recommandées, vu le risque d'essaimage péritonéal et de

complications post opératoires [57]. Au lieu de cela, il conviendrait d'instaurer un traitement systémique le plus rapidement possible.

Dans notre série, 3 cas de décès ont été observés chez les patients ayant subi une cytoréduction chirurgicale avant traitement médical. Dans le cas de GIST avec métastase péritonéale localisée, l'évolution était bonne après chirurgie de la tumeur primitive et exérèse des métastases péritonéales, sur un recul de 12mois.

Ceci appuie fortement les recommandations de la littérature, et qui sont en faveur de l'instauration d'un traitement médical pour toute GIST d'emblée non résécable.

2- Traitement médical :

La découverte des anomalies moléculaires impliquées dans la pathogénie des tumeurs stromales gastro-intestinales et la preuve qu'un traitement spécifique ciblant ces anomalies pouvait être efficace, ont constitué une des premières preuves du concept de thérapie ciblée. En effet, l'inhibition de ces récepteurs par des petites molécules inhibitrices de tyrosine kinase, comme l'Imatinib ou le Sunitinib a permis d'obtenir des résultats thérapeutiques spectaculaires dans une pathologie où les cytotoxiques conventionnels avaient une efficacité quasi-nulle.

Dans les GISTs localisées, l'efficacité d'un traitement adjuvant par Imatinib a été prouvée pour les tumeurs à risque élevé ou intermédiaire de rechute. Le standard actuel sur la durée du traitement est de 3 ans et ce à la lumière des résultats de l'étude SSGXVII qui nous a démontré une réduction du risque de rechute de 65.6% à 5 ans versus 47.9% pour un an d'Imatinib, dans les cas de GISTs à haut risque notamment : un diamètre tumoral supérieur à 10cm, un index mitotique supérieur à 10 mitoses par 50 champs, les tumeurs de plus de 5 cm avec un index

mitotique supérieur à 5/50 champs, et une rupture tumorale spontanée ou post-chirurgicale [100].

L'Imatinib est également utilisé en situation néoadjuvante pour simplifier le geste de résection, le traitement principal restant l'exérèse la plus complète possible [46,47].

En situation métastatique, la première ligne est toujours l'Imatinib, à la dose de 400 mg/j, sauf pour les GISTs porteuses de mutation de l'exon 9 de Kit où une dose initiale de 800 mg/j est recommandée.

Dans notre série, 6 patients ont bénéficié d'un traitement adjuvant optimale pendant 12 mois dans 5 cas, et 36 mois dans un seul cas, et dont 2 patients avaient été mis initialement sous traitement néoadjuvant. Une rémission complète était observée chez ces patients après une médiane de suivi de 24.5 mois. Une récurrence métastatique était observée dans 2 cas, soit sous forme de lésions hépatiques localisées, ayant justifiées une métastasectomie d'emblée suivie d'un traitement par Imatinib, dans le premier cas, soit sous forme de sarcomatose diffuse et qui a conduit à la mise en route de l'Imatinib comme traitement palliatif dans l'autre cas, et ce après respectivement 24 et 48 mois de recul.

2 cas de décès sont survenus chez 2 patients n'ayant pas reçu de traitement adjuvant optimale.

En fait, la reprise chirurgicale en cas de récurrence se discute toujours, et en absence de recommandations consensuelles, la reprise chirurgicale en cas de rechute localisée résécable doit être discutée au cas par cas en réunion de concertation pluridisciplinaire.

Malheureusement ces résultats ne peuvent être comparés à ceux rapportés dans la littérature vue l'hétérogénéité de la durée du traitement et le faible effectif de nos patients.

Pour les GISTs localement avancées ou métastatiques, tous les référentiels actuels recommandent l'utilisation de l'Imatinib comme traitement de premier choix au lieu d'une chirurgie mutilante et ce en raison du bénéfice apporté en survie médiane et qui est passé de 19 mois à 4.8 ans.

Ceci dit, une recherche mutationnelle est également recommandée à la recherche d'une résistance primaire à la dose 400mg/j d'Imatinib et qui est secondaire à une mutation de l'exon 9 de KIT, et qui implique une dose élevée de 800mg/j d'Imatinib d'emblée [122].

Dans notre série, Une réponse complète fût obtenue dans un seul cas sur 4 des tumeurs localement avancées, ce qui est rarement rapporté dans la littérature. Cependant les difficultés rencontrées dans la rapidité du diagnostic et l'administration du traitement se sont traduites par 2 cas décès.

En situation palliative, la cytoréduction chirurgicale en dehors des situations d'urgence n'a pas de place actuellement et seul l'Imatinib en première ligne thérapeutique est le standard [46,47,197].

Dans notre série, la survie sans progression était de 19 mois. Dans les 2 cas où l'Imatinib fût interrompu après 6 et 24 mois de stabilité tumorale, une rechute métastatique est survenue après 24 et 36 mois. Ce risque de rechute avait été démontré par l'étude BFR14. En effet, on a observé chez les patients porteurs de GISTs métastatiques ou non résécables dont l'Imatinib avait été interrompu après un an de maintien sous contrôle de la tumeur avec ce traitement, un risque élevé de rechute avec une survie médiane sans rechute de 12.6 mois [92,93].

Le Sunitinib en deuxième intention est indiqué à partir du moment où une progression de la maladie ou une intolérance à l'Imatinib est observée avec la dose la plus forte. Dans notre étude 2 patients furent mis sous Sunitinib après progression sous Imatinib (fortes doses) 800mg/j. chez l'un d'eux, une stabilité fût

obtenue sur une durée de 36mois. L'autre patient est décédé après 2 mois du début de traitement.

Sur le plan tolérance, la majorité des effets secondaires observés étaient de faible grade et généralement superposables a ceux rapportés dans les essais cliniques (diarrhées, œdème facial, anémie).

Aucun évènement grave à type de défaillance cardiaque ou hémorragie digestive n'est survenu sous traitement.

L'anémie sous Imatinib souvent rapportée dans la littérature, est souvent multifactorielle (déficit en vitamine B12 par exemple), comme elle peut être liée à un saignement de la tumeur en cas de masse tumorale importante, dans 5% des cas [47]. Un seul patient dans notre série a présenté une anémie dose limitante répétitive après plusieurs transfusions et après arrêt du traitement. Des explorations biologiques et endoscopiques sont en cours chez ce patient afin d'expliquer ce syndrome.

La neutropénie avec ou sans fièvre est rarement observée sous Imatinib, et elle est généralement réversible après arrêt temporaire du traitement. Dans notre série, un seul cas a présenté une neutropénie grade 4 (PNN < 500/mm³) sous Imatinib, et ayant mené à l'interruption du traitement puis l'administration des facteurs de croissance vu sa persistance.

Le rash cutané est souvent décrit comme effet secondaire fréquent, il est généralement résolutif spontanément sans recours à l'arrêt du traitement [47]. Un seul cas de rash cutané secondaire à l'Imatinib a été observé dans notre série et ayant nécessité l'arrêt du traitement et mise en route de mesure symptomatique après aggravation.

L'hypothyroïdie sous Sunitinib fût décrite récemment comme un effet secondaire fréquent auprès des autres effets déjà rapportés notamment : l'anémie, la fatigue, et des troubles digestifs comme la diarrhée, et les vomissements. Dans notre série, le patient ayant présenté une hypothyroïdie sous Sunitinib est bien équilibré sous traitement substitutif, et tolère bien la dose réduite et continue de Sutent : 37.5mg/j et qui a été jugée comme efficace et bien tolérée par les essais.

CONCLUSION

Les tumeurs stromales digestives représentent les tumeurs mésoenchymateuses les plus fréquentes du tractus digestif.

Leur symptomatologie est peu spécifique, dominée par l'hémorragie digestive et la douleur abdominale.

L'expression du proto-oncogène C-KIT, un récepteur membranaire à activité tyrosine-kinase est considérée comme caractéristique spécifique des GISTs.

L'aspect histologique est souvent évocateur. Le recours à l'immunohistochimie est nécessaire pour obtenir un diagnostic définitif.

Leur évaluation pronostique n'est pas toujours aisée. Les paramètres prédictifs les plus discriminants de malignité sont : la taille de la tumeur et son index mitotique.

L'endoscopie et surtout l'échoendoscopie avec aspiration à l'aiguille fine jouent un rôle important dans le diagnostic et le suivi.

La tomodensitométrie reste l'examen le plus utilisé dans notre contexte, aussi bien dans un but diagnostique, que pour le suivi post-thérapeutique.

La résection chirurgicale est le traitement de choix des tumeurs localisées.

L'imatinib, en tant que nouveauté thérapeutique, est un exemple de thérapie ciblée, (inhibiteur sélectif de la tyrosine-kinase), pour les GISTs localisées, non résecables et métastatiques.

La survie est liée au caractère complet de la chirurgie.

La surveillance prolongée est nécessaire du fait du risque de récurrence même d'une tumeur à un potentiel de malignité réduit.

Outre les modifications radicales dans la prise en charge et le pronostic de ces tumeurs, ce type de traitement ouvre de nouvelles perspectives en oncologie.

A travers cette série du CHU qui illustre la prise en charge multidisciplinaire de ce type de tumeur, un projet d'étude moléculaire fera suite à ce travail, ainsi que la réalisation du premier registre régional des GISTs, qui sera l'occasion de bien comprendre cette pathologie, et ainsi optimiser sa prise en charge pour s'inscrire dans toutes les évolutions récentes liées aux développements moléculaires et thérapeutiques.

RESUMES

RESUME

Classiquement considérées comme rares, les tumeurs stromales digestives forment néanmoins la majorité des tumeurs mésoenchymateuses du tube digestif. Elles s'intègrent dans un nouveau cadre nosologique depuis la découverte de l'expression par les cellules tumorales de la protéine C-KIT.

Notre étude rétrospective porte sur 75 cas de tumeurs stromales digestives, répertoriés et pris en charge aux services de gastroentérologie, chirurgie viscérale A et B, anatomopathologie et au service d'oncologie médicale du CHU HASSAN II de Fès.

L'âge moyen de nos patients était de 57.45 ans, avec des extrêmes de 25 à 86 ans.

Les hémorragies digestives et les douleurs abdominales constituaient le principal mode de révélation.

Les localisations grêlique et gastrique étaient prédominantes.

46.8% des tumeurs étaient localisées, 20.31% localement avancées, et 31.25% des patients ont présenté une tumeur d'emblée métastatique.

Le diagnostic de GIST a été retenu après étude anatomopathologique, soit devant l'aspect macroscopique typique de la tumeur, la positivité de l'immunomarquage au CD117 ou au CD34, ou devant la présence de mutation KIT ou PDGFR α .

La prise en charge thérapeutique a consisté en une résection chirurgicale adaptée à la localisation tumorale et à son extension régionale.

Le traitement médical à base d'Imatinib était administré chez 26 malades. Le Sunitinib était indiqué dans 2 cas, dans le cadre d'une progression sous Imatinib.

Les tumeurs stromales digestives sont des tumeurs développées dans l'épaisseur de la paroi du tube digestif, et sont plus fréquentes au niveau de l'estomac et de l'intestin grêle.

La confirmation du diagnostic repose essentiellement sur l'étude immunohistochimique, en montrant une forte expression par les cellules tumorales, des marqueurs C-KIT et DOG1.

Le seul traitement efficace est la résection chirurgicale complète. Le développement récent d'inhibiteurs spécifiques et efficaces des tyrosines kinases est un nouvel espoir dans la prise en charge des GISTs malignes.

ABSTRACT

Classically considered as rare, the gastrointestinal stromal tumors (GIST) represent the majority of the mesenchymal tumors of the digestive tract. Since the discovery of the c-kit protein expression by tumoral cells, the GIST belong to a new classification of tumors.

Our retrospective study includes 75 patients with GIST, managed at the departements of gastroenterology, surgery A and B, medical oncology and pathology at HASSAN II hospital university of Fes.

The age of the patients ranges from 25 to 86 years with a median age of 57.45 years.

Digestive haemorrhage and abdominal pain are the most common symptoms.

The most common anatomic sites of tumor origin were the stomach and the small intestine.

46.8% of tumors were localized, 20.31% were locally advanced and 31.25% of patients had metastatic tumor.

The diagnosis of GIST was based on the typical histologic appearance of the tumor, immunospecificity for KIT protein, or the detection of KIT or PDGFR α mutation.

The therapeutic management consisted of surgical resection adapted to the tumor location and its regional expansion.

Imatinib was administred in 26 patients. Sunitinib was indicated in tow cases after progression on Imatinib.

The GIST are developed in the wall of digestive tract, they can occur in different regions but they are more common in stomach and small intestine.

The diagnostic of GIST is mainly based on the immunohistochemical analysis, showing a strong expression of KIT and DOG1 markers.

The surgery is the only effective treatment for GIST. However, the development of specific inhibitors of tyrosine-kinase is a new hope for treatment of malignant GIST.

ملخص

رغم اعتبارها نوعا نادرا من الأورام، تعتبر الأورام السدوية بالجهاز الهضمي النوع الأكثر انتشارا من بين الأورام الملتحمية.

إنها تدخل ضمن إطار مرضي مختلف منذ اكتشاف إفراز البروتين C-KIT من طرف خلايا الورم .

تتعلق دراستنا بخمسة وسبعون حالة تم تشخيصها بكل من مصلحة الجهاز الهضمي، الجراحة العامة ا و ب، ا امراض السرطان و مصلحة التشريح الدقيق بالمستشفى الجامعي الحسن الثاني بفاس.

متوسط العمر لهذه الحالات هو 57.45 سنة لطرفين حديين من 25 إلى 86 سنة.

يشكل نزيف الجهاز الهضمي و آلام البطن أهم علامات اكتشاف المرض.

كان العلاج بالنسبة لمرضانا جراحيا في معظم الحالات و ذلك حسب تموضع الورم و امتداده.

أما العلاج الطبي الذي يعتمد على المثبط الإنتقالي لتيروسين كيناز فقد استعمل في 26 حالة.

ارتكز التشخيص بالأساس على الدراسة النسيجية للقطعة المستأصلة ، إيجابية خلايا الورم

ل CD117 و CD34 , أو إلى وجود طفرة KIT أو PDGFR α .

تتطور الأورام السدوية الهضمية في مستوى جدارا الجهاز الهضمي و يمكن أن تتموضع

في كل مستويات هذا الجهاز لكنها تبقى أكثر ترددا في منطقة المعدة و المعى الدقيق.

اساس تشخيص هذا النوع من الامراض هو ايجابية C-KIT و DOG1 .

و يبقى العلاج الوحيد الفعال حاليا هو الجراحة لكن التطور الجديد للمثبطات الانتقالية

لتيروسين كيناز يشكل أملا جديدا لعلاج النوع الخبيث لهذه الأورام.

BIBLIOGRAPHIE

1. Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors-definition, clinical, histological, immunohistochemical and molecular genetic features and differential diagnosis. *Virchows Arch* 2001 ; 438 : 1-12.
2. Kemmer K, Corless CL, Fletcher JA, Mc Greevey L, Haley A, Griffith D, et al. Gut pace maker cells : the interstitial cells of Cajal (ICC). *Am J Pathol* 2003 ; 39 : 137-61.
3. Sirkar K, Hewlett BR, Huizinga JD, Chorneyko K, Berezin I, Ridell RH. Interstitial cells of Cajal as precursors of gastrointestinal stromal tumors. *Am J Surg Pathol* 1999 ; 23 : 377-89.
4. Fletcher CD, Berman JJ, Corless C, Gorstein F, Lasota J, Longley BJ et al. Diagnosis of gastrointestinal stromal tumors : A consensus approach. *Hum pathology* 2002 ; 33 : 459-65.
5. Blay JY, Bonvalot S, Casali P, Choi H, Debiec-Richter M, Dei Tos AP et al. Consensus Conference of 20-21 March 2004, under the auspices of ESMO. *Ann oncol* 2005 ; 26 : 566-78.
6. Demetri GD, Bnejamin RS, Blanke CD, Blay JY, Casali P, Choi H et al. NCCN Task Force report : management of patients with gastrointestinal stromal tumor (GIST) – update of the NCCN clinical paractice guidelines. *J Natl Compr Canc Netw.*2007 : 5 Suppl 2: S1-29; quiz S30.
7. Tryggvason G, Gislason HG, Magnusson MK, et al. Gastrointestinal stromal tumors in Iceland, 1990-2003: the Icelandic GIST study, a population-based incidence and pathologic risk stratification study. *Int J Cancer* 2005;117:289-293.
8. 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 populationbased study in western Sweden. *Cancer* 2005;103:821-829.

9. Cypriano MS, Jenkis JJ, Papo AS, Rao BN, Daw NC. Pediatric gastrointestinal stromal tumors and leiomyosarcoma. *Cancer* 2004 ; 101 : 39-50.
10. Price VE, Zielenska M, Chilton-MacNeill S, Smith CR, Pappo AS. Clinical and molecular characteristics of pediatric gastrointestinal stromal tumors (GISTs). *Pediatric Blood Cancer* 2005 ; 4 :20-4.
11. Btaes AW, Feakins RM, Scheimberg. Congenital gastrointestinal stromal tumor is morphologically indistinguishable from the adult form, but does not express CD117 and carries a favourable prognosis. *Histopathology* 2000; 37 :316-22.
12. O'Riain C, Corless CL, Heinrich MC, Keegan D, Vioreanu M, Maguire D, et al. Gastrointestinal stromal tumors : insights from a new familial GIST kindred with unusual genetic and pathologic features. *Am J Surg Pathol* 2005 ; 29 : 1680-3.
13. Miettinen M, Fetscher JF, Sobin LH, Lasota J. Gastro intestinal stromal tumors in patients with neurofibromatosis 1 : a clinicopathologic and molecular genetic study of 45 cases. *Am J Surg Pathol* 2006 ; 30 : 90-6.
14. Carney JA. Gastric stromal sarcoma, pulmonary chondroma and extraadrenal paraganglioma (Carney triad) : natural history, adrenocortical component and possible familial occurrence. *Mayo Clin Proc* 1999 ; 74 : 543-52.
15. Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors: pathology and prognosis at different sites. *Semin Diagn Pathol* 2006;23:70-83.
16. Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors: review on morphology, molecular pathology, prognosis, and differential diagnosis. *Arch Pathol Lab Med* 2006;130:1466-1478.
17. Ludwig DJ, Traverso LW. Gut stromal tumours and their clinical behavior. *Am J Surg* 1997;173:390-4.

18. Catena F, Pasqualini E, Campione O. Gastrointestinal Stromal Tumours: Experience of an Emergency Surgery Department. *Dig Surg* 2000;17:503-7.
19. Miettinen M, Sarlomo-Rikala M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumours. *Ann Chir Gynaecol* 1998;87:278-81.
20. Landi B, Bouche O, Blay JY. Gastrointestinal stromal tumors (GISTs). *Gastroenterol Clin Biol* 2006.
21. Polkowski M, Butruk E. Submucosal lesions. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2005;15:33-55.
22. Nickl N. Endoscopic approach to gastrointestinal stromal tumors. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2005;15:455-466.
23. Pennazio M. Small-intestinal pathology on capsule endoscopy: tumors. *Endoscopy* 2005;37:1008-1017.
24. Brand B, Oesterhelweg L, Binmoeller KF, et al. Impact of endoscopic ultrasound for evaluation of submucosal lesions in gastrointestinal tract. *Dig Liver Dis* 2002;34:290-297.
25. LANDI B., LECOMTE T., BERGER A., CELLIER C. Traitement des tumeurs stromales digestives. *Gastroenterol Clin Biol* 2004 ; 28 : 893 – 901.
26. CAUNEDO A., HERRERIAS JM. Tumeurs intestinales, quelle stratégie proposer ? *Acta endoscopia* 2005 ; 35 (2) : 157 – 165.
27. Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors definition, clinical, histological, immunohistochemical, and molecular genetic features and differential diagnosis. *Virchows Arch* 2001 ; 438 : 1-12.
28. Mazur MT, Clark HB. Gastric stromal tumors Reappraisal of histogenesis. *Am J Surg Pathol* 1983 ; 68 : 507-19.

29. Hirota S, Isozaki K, Monyama Y, Hashimoto K, Nishida T, Ishiguro S et al. Gain-of function mutations of c-Kit in human gastrointestinal stromal tumors. *Science* 1998 ; 279 :577-80.
30. Corless CL, Fletcher JA, Heinrich MC. Biology of gastrointestinal stromal tumors. *J Clin Oncol* 2004 ;2004 22 :3813-25.
31. Corless CL, Schroeder A, Griffith D, et al. PDGFRA mutations in gastrointestinal stromal tumors: frequency, spectrum and in vitro sensitivity to imatinib. *J Clin Oncol* 2005;23:5357-5364.
32. Lasota J, Dansonka-MieszKowska A, Stachura T, Schneider-Stock R, Kallajoki M, Steigen SE, et al. Gastrointestinal stromal tumors with internal tandem duplications in 3' end of KIT juxtamembrane domain occur predominantly in stomach and generally seem to have a favorable course. *Mod Pathol* 2003 ; 16 :1257-64.
33. Sakurai S, Hasegawa T, Sakuma Y, Takazawa Y, Motegi A, Nakajima T et al. Myxoid epithelioid gastrointestinal stromal tumor with mast cell infiltrations : a subtype of GIST with mutations of platelet-derived growth factor receptor alpha gene. *Hum Pathol* 2004 ; 35 :1223-30.
34. Lasota J, Dansonka-Mieszkowska A, Sobin LH, Miettinen M.A. Great majority of GISTs with PDGFRA mutations represent gastric tumors of low or no malignant potential. *Lab Invest* 2004 ; 84 :874-83.
35. Lasota J, Kapczynski J, Sarlomo-Rikala M, Schneider-Stock R, Stachura T, Kordek R et al. KIT 1530ins6 mutation defines a subset of predominantly malignant gastrointestinal stromal tumors of intestinal origin. *Hum Pathol* 2003 ; 34 :1306-12.

36. Emile JF, Theou N, Tabone S, Cortez A, Terrier P, Chaumette MT et al. Clinicopathologic, phenotypic and genotypic characteristics of gastrointestinal mesenchymal tumors. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004 ; 2 :597-605.
37. Lasota J, Miettinen M. Clinical significance of oncogenic KIT and PDGFR α mutations in gastrointestinal stromal tumors. *Histopathology* 2008 ; 53 :245-66.
38. Debiec-Rychter M, Wasag B, Stul M, et al. gastrointestinal stromal tumors (GISTs) negative for KIT (CD117 antigen) immunoreactivity. *J Pathol* 2004 ; 202 ;430-438.
39. P. Reichardt, J-Y. Blay, I. Boukovinas, et al. Adjuvant therapy in primary GIST: state-of-the-art 2012.
40. Gold JS, Gonen M, Gutierrez A et al. Development and validation of a prognostic nomogram for recurrence-free survival after complete surgical resection of localised primary gastrointestinal stromal tumour : a retrospective analysis. *Lancet Oncol* 2009 ; 10 :1045-1052.
41. Rutkowski P, Bylina E, Wozniak A et al. Validation of the Joensuu risk criteria for primary resectable gastrointestinal stromal tumour - The impact of tumour rupture on patient outcomes. *Eur J Surg Oncol* 2011; 37: 890-896.
42. Fletcher CD, Berman JJ, Corless C et al. Diagnosis of gastrointestinal stromal tumors: A consensus approach. *Hum Pathol* 2002; 33: 459-465.
43. Went PT, Dirnhofer S, Bundi M, Mirlacher M, Schrami P, Mangialaio S et al. Prevalence of KIT expression in human tumors. *J Clin Oncol* 2004 ; 22 :4514-22.
44. Miettinen M, Sarlomo-Rikala M, Sobin LH, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors and leiomyosarcomas in the colon : a clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular genetic study of 44 cases. *Am J Surg Pathol* 2000 ; 24 :1339-52.

45. Blay JY, Landi B, Bonvalot S, Monges G, Ray-Coquard I, Duffaud F, et al. Recommendations for the management of GIST patients. Bull Cancer 2005 ; 92 :907-18.
46. Blay JY, Blomqvist C. Gastrointestinal stromal tumors: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol (2012) 23 (suppl 7).
47. 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.
48. Miettinen M, El-Rifai W, Sobin LH, Lasota J. Evaluation of malignancy and prognosis of gastrointestinal stromal tumors : a review. Hum Pathol 2002 ; 33 : 478-83.
49. Ng EH, Pollock RE, Munsell MF, Atkinson EN, Romsdahl MM. Prognostic factors influencing survival in gastrointestinal leiomyosarcomas. Implications for surgical management and staging. Ann Surg 1992 ; 215 : 68-77.
50. Known SJ. Korean gastric study cancer group. Surgery and prognostic factors for gastric stromal tumor. World J Surg 2001 ; 25 : 290-5.
51. Rouquie D, Bonvalot S. Chirurgie des tumeurs stromales gastro-intestinales aux stades localisé et métastatique. Bulletin du Cancer 2006 ; 93, 167-72.
52. Bonvalot S. An update of the surgical indications for gastrointestinal stromal tumors. J Chir 2008 ; 145 (suppl3) :6S8-6S11.

53. Casali PG, Blay JY. Gastrointestinal stromal tumors : ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2010;21. Suppl 5:v98-102.
54. 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]
55. Pierie JP, Choudry U, Muzikanski A, Yeap BY, Souba WW, Ott MJ. The effect of surgery and grade on outcome of gastrointestinal stromal tumors. *Arch Surg* 2001 ; 136 : 383-9.
56. Aparicio T, Boige V, Sabourin JC, Crenn P, Ducreux M, Le Cesne A, et al. Prognostic factors after surgery of primary resectable gastrointestinal stromal tumours. *Eur J Surg Oncol* 2004 ; 30 : 1098-103.
57. De Matteo RP, Lewis JJ, Leung D, Mudan SS, Woodruff JM, Brennan MF. Two hundred gastrointestinal stromal tumors : recurrence patterns and prognostic factors for survival. *Ann Surg* 2000 ; 231 : 51-8.
58. Rajan DK, Soulen MC, Clark TW, et al. Sarcomas metastatic to the liver: response and survival after cisplatin, doxorubicin, mitomycin-C, ethiodol, and polyvinyl alcohol chemoembolization. *J Vasc Interv Radiol* 12:187-193, 2001
59. Mavligit GM, Zukwiski AA, Ellis LM, et al. Gastrointestinal leiomyosarcoma metastatic to the liver: Durable tumor regression by hepatic chemoembolization infusion with cisplatin and vinblastine. *Cancer* 75:2083-2088, 1995.
60. Ronald P, Dematteo, MD et al. Clinical Management of Gastrointestinal Stromal Tumors: Before and After STI-571. *Human pathology*. 2002 Volume 33, No5.
61. 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

62. 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.
63. 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.
64. Bonvalot S, Eldweny H, Pechoux CL, et al. Impact of surgery on advanced gastrointestinal stromal tumors (GIST) in the imatinib era. *Ann Surg Oncol* 2006;13:1596-1603.
65. Mussi C, Ronellenfitsch U, Jakob J, et al. Post-imatinib surgery in advanced/metastatic GIST: is it worthwhile in all patients? *Ann. Oncol* 2010;21:403-408.
66. Ye YJ, Gao ZD, Poston GJ, Wang S. Diagnosis and multi-disciplinary management of hepatic metastases from gastrointestinal stromal tumour (GIST). *Eur J Surg Oncol* 2009;35:787-792.
67. Maluccio MA, Covey AM, Schubert J, et al. Treatment of metastatic sarcoma to the liver with bland embolization. *Cancer* 2006;107:1617-1623.
68. Avritscher R, Gupta S. Gastrointestinal stromal tumor: role of interventional radiology in diagnosis and treatment. *Hematol Oncol Clin North Am* 2009;23:129-137.
69. Pawlik TM, Vauthey JN, Abdalla EK, et al. Results of a single-center experience with resection and ablation for sarcoma metastatic to the liver. *Arch Surg* 2006;141:537-543; discussion 543-534.
70. Jaques DP, Coit DG, Casper ES, Brennan MF. Hepatic metastases from soft-tissue sarcoma. *Ann Surg* 1995 ; 221 : 392-7.

71. DeMatteo RP, Shah A, Fong Y, Jarnagin WR, Blumgart LH, Brennan MF. Results of hepatic resection for sarcoma metastatic to liver. *Ann Surg* 2001 ; 234 : 540-7.
72. Adam R, Bonvalot S, Vibert E, Le Cesne A. Métastases hépatiques des sarcomes et tumeurs stromales. In : *Chirurgie des métastases hépatiques des cancers non colorectaux non endocrines. Rapport présenté au 107^e congrès de l'AFC. Monographie de l'Association Française de Chirurgie. Paris : Arnette, 2005.*
73. Plaat BE, Holema H, Molenaar WM, et al. Soft tissue leiomyosarcomas and malignant gastrointestinal stromal tumors : differences in clinical outcome and expression of multidrug resistant proteins. *J Clin Oncol* 2000 ; 18 : 3211-20.
74. Blanke CD, Corless CL. State-of-the art therapy for gastrointestinal stromal tumors. *Cancer Invest* 2005;23:274-280.
75. Ryan DP, Puchalski T, Supko JG, et al. A phase II and pharmacokinetic study of ecteinascidin 743 in patients with gastrointestinal stromal tumors. *Oncologist* 2002;7:531-538.
76. Trent JC, Beach J, Burgess MA, et al. A two-arm phase II study of temozolomide in patients with advanced gastrointestinal stromal tumors and other soft tissue sarcomas. *Cancer* 2003;98:2693-2699.
77. Joensuu h, Roberts PJ, Maarit SR et al. Effect of the tyrosine kinase inhibitor STI 571 in a patient with a metastatic gastrointestinal stromal tumor. *N Engl J Med* 2001; 344: 1052-6.
78. Heinrich MC, Griffith DJ, Druker BJ, et al. Inhibition of c-kit receptor tyrosine kinase activity by STI 571, a selective tyrosine kinase inhibitor. *Blood* 2000;96:925-932.

79. Druker BJ, Tamura S, Buchdunger E, et al. Effects of a selective inhibitor of the Abl tyrosine kinase on the growth of Bcr-Abl positive cells. *Nat Med* 1996;2:561-566.
80. Lyseng-Williamson K, Jarvis B. Imatinib. *Drugs* 2001; 61:1765-1774; discussion 1775-1776.
81. Novartis Pharmaceuticals Corporation. Product information (US): Gleevec® (imatinib mesylate) tablets 100 and 400mg. Accessed 2009 May 22. Available from: URL: <http://www.fda.gov/cder>.
82. Peng B, Lloyd P, Schran H. Clinical pharmacokinetics of imatinib. *Clin Pharmacokinet* 2005; 44: 879-894.
83. Joensuu h, Roberts PJ, Maarit SR et al. Effect of the tyrosine kinase inhibitor STI 571 in a patient with a metastatic gastrointestinal stromal tumor. *N Engl J Med* 2001; 344: 1052-6.
84. Demetri GD, von Mehren M, Blanke CD et al. Efficacy and safety of imatinib mesylate in advanced gastrointestinal stromal tumors. *N Engl J Med* 2002; 347: 472-480.
85. Van Oosterom AT, Judson I, Verweij J et al. Safety and efficacy of Imatinib (STI 571) in metastatic gastrointestinal stromal tumors : a phase I study. *Lancet* 2001;358:1421-3.
86. Dagher R, Cohen M, Williams G, et al. Approval summary: imatinib mesylate in the treatment of metastatic and/or unresectable malignant gastrointestinal stromal tumors. *Clin Cancer Res* 2002;8:3034-3038.
87. Van Oosterom AT, Judson I, Verweij J, et al. Safety and efficacy of imatinib (STI571) in metastatic gastrointestinal stromal tumours: a phase I study. *Lancet* 2001;358:1421-1423.

88. J. Verweij, P. G. Casali, J. Zalcborg, A. Le Cesne. et al. Early efficacy comparison of two doses of imatinib for the treatment of advanced gastro-intestinal stromal tumors (GIST): Interim results of a randomized phase III trial from the EORTC-STBSG, ISG and AGITG. ASCO 2003 Abstract No. 3272.
89. 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;26:626–632.
90. Verweij J, Casali PG, Zalcborg J, et al. Progression-free survival in gastrointestinal stromal tumours with high-dose imatinib: randomised trial. *Lancet* 2004;364:1127–1134.
91. Gastrointestinal Stromal Tumor Meta-Analysis Group. Comparison of two doses of imatinib for the treatment of unresectable or metastatic gastrointestinal stromal tumors: a meta-analysis of 1640 patients. *J Clin Oncol* 2010;28:1247–1253.
92. Results of the BFR14 prospective French Sarcoma Group randomized phase III trial. Influence of imatinib interruption and imatinib rechallenge on the residual tumor volume in patients with advanced GIST. *J Clin Oncol* 29: 2011 (suppl; abstr 10054).
93. Updated survival results from the prospective randomized phase III BFR14 trial. Effect of five years of imatinib on cure for patients with advanced GIST. *J Clin Oncol* 30, 2012 (suppl; abstr 10095)
94. Widmer N, Decosterd LA, Leyvraz S, et al. Relationship of imatinib-free plasma levels and target genotype with efficacy and tolerability. *Br J Cancer* 2008;98:1633–1640.

95. Delbaldo C, Chatelut E, Re M, et al. Pharmacokinetic-pharmacodynamic relationships of imatinib and its main metabolite in patients with advanced gastrointestinal stromal tumors. *Clin Cancer Res* 2006;12:6073–6078.
96. Demetri GD, Wang Y, Wehrle E, et al. Imatinib plasma levels are correlated with clinical benefit in patients with unresectable/metastatic gastrointestinal stromal tumors. *J Clin Oncol* 2009;27:3141–3147.
97. DeMatteo RP, Owzar K, Antonescu CR, et al. Efficacy of adjuvant imatinib mesylate following complete resection of localized, primary gastrointestinal stromal tumor (GIST) at high risk of recurrence: the U.S. Intergroup phase II trial ACOSOG Z9000. Presented at the 2008 ASCO Gastrointestinal Cancers Symposium; January 25–27, 2008; Orlando, Florida. Abstract 8.
98. DeMatteo R, Owzar K, Maki R, et al. Adjuvant imatinib mesylate increases recurrence free survival (RFS) in patients with completely resected localized primary gastrointestinal stromal tumor (GIST): North American Intergroup Phase III trial ACOSOG Z900. Presented at the 43rd ASCO Annual Meeting; June 1–5, 2007; Chicago, Illinois. Abstract 10079.
99. Dematteo RP, Ballman KV, Antonescu CR, et al. Adjuvant imatinib mesylate after resection of localised, primary gastrointestinal stromal tumour: a randomised, double blind, placebo controlled trial. *Lancet* 2009;373:1097–1104.
100. Joensuu H, Eriksson M, Sundby Hall K et al. One vs three years of adjuvant imatinib for operable gastrointestinal stromal tumor: a randomized trial. *JAMA* 2012; 307(12): 1265–1272.
101. Eisenberg BL, Harris J, Blanke CD et al. Phase II trial of neoadjuvant/adjuvant imatinib mesylate (IM) for advanced primary and metastatic/recurrent operable gastrointestinal stromal tumor (GIST): early results of RTOG 0132/ACRIN 6665. *J Surg Oncol* 2009; 99: 42–47.

102. McAuliffe JC, Hunt KK, Lazar AJ, et al. A randomized, phase II study of preoperative plus postoperative imatinib in GIST: evidence of rapid radiographic response and temporal induction of tumor cell apoptosis. *Ann Surg Oncol* 2009;16:910–919.
103. Hohenberger P, Oladeji O, Licht T, et al. Neoadjuvant imatinib and organ preservation in locally advanced gastrointestinal stromal tumors (GIST). *J Clin Oncol* 2009;27(Suppl 1):Abstract 10550.
104. Fiore M, Palassini E, Fumagalli E, et al. Preoperative imatinib mesylate for unresectable or locally advanced primary gastrointestinal stromal tumors (GIST). *Eur J Surg Oncol* 2009;35:739–745.
105. 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.
106. 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.
107. Di Battista M, Saponara M, Pantaleo MA, Catena F, Santini D, Lolli C, et al. Microscopic margins of resection in gastrointestinal stromal tumor: an analysis of 122 patients. *J Clin Oncol* 2009 ; 27 : 15s, (suppl; abstr 10554).
108. Guilhot F. Indications for imatinib mesylate therapy and clinical management. *Oncologist* 2004;9:271–281.
109. Kerkela R, Grazette L, Yacobi R, et al. Cardiotoxicity of the cancer therapeutic agent imatinib mesylate. *Nature Med* 2006;12:881–882.
110. Joensuu H, Trent JC, Reichardt P. Practical management of tyrosine kinase inhibitor-associated side effects in GIST. *Cancer Treat Rev* 2011; 37: 75–88.

111. Ganjoo KN, Demetri GD, Jacobs C, Patel S. Acute myeloid leukemia in patients with gastrointestinal stromal tumors treated with Gleevec. *Leuk Lymphoma* 2009;50:1882–1884.
112. Kerkela R, Grazette L, Yacobi R, et al. Cardiotoxicity of the cancer therapeutic agent imatinib mesylate. *Nature Med* 2006;12:881–882.
113. Ferrero D, Pogliani EM, Rege-Cambrin G, et al. Corticosteroids can reverse severe imatinib-induced hepatotoxicity. *Haematologica* 2006;91:ECR27.
114. Benjamin RS, Debiec-Rychter M, Le Cesne A, et al. Gastrointestinal stromal tumors II: medical oncology and tumor response assessment. *Semin Oncol* 2009;36:302–311.
115. De Giorgi U. KIT mutations and imatinib dose effects in patients with gastrointestinal stromal tumors. *J Clin Oncol* 2007 ; 25 : 1146–7.
116. Heinrich MC, Corless CL, Blanke CD, et al. Molecular correlates of imatinib resistance in gastrointestinal stromal tumors. *J Clin Oncol* 2006;24:4764–4774.
117. Debiec-Rychter M, Sciot R, Le Cesne A, Schlemmer M, Hohenberger P, van Oosterom AT, et al. KIT mutations and dose selection for imatinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumours. *Eur J Cancer* 2006; 42 : 1093–103.
118. Zhu MJ, Ou WB, Fletcher CD, Cohen PS, Demetri GD, Fletcher JA. KIT oncoprotein interactions in gastrointestinal stromal tumors : therapeutic relevance. *Oncogene* 2007 ; 26: 6386–95.
119. Gronchi A, Fiore M, Radaelli S, et al. Perioperative morbidity in metastatic gastrointestinal stromal tumors undergoing surgery of residual disease following imatinib. *J Clin Oncol* 2007 ; 25 (suppl; abstr 10043).

120. Raut C.P., et al. Cytoreductive surgery in patients with metastatic gastrointestinal stromal tumor treated with sunitinib malate. *Ann Surg Oncol* 2010;17:407-415.
121. Heinrich c, Christofer L et al. Kinase Mutations and Imatinib Response in Patients With Metastatic Gastrointestinal Stromal Tumor. *J Clin Oncol* 21:4342-4349.
122. Van Glabbecke et al ASCO2007. Comparison of Two Doses of Imatinib for the Treatment of Unresectable or Metastatic Gastrointestinal Stromal Tumors: A Meta-Analysis of 1,640 Patients MetaGIST. *J Clin Oncol* 2010, 28:1247-1253.
123. Liegl B, Kepten I, Lee C et al. Heterogeneity of kinase inhibitor resistance mechanisms in GIST. *J Pathol* 2008, 216:64-74.
124. Maleddu A, Pantaleo MA, Nannini M et al. Mechanisms of secondary resistance to tyrosine kinase inhibitors in gastrointestinal stromal tumours (review). *Oncol Rep* 2009, 21:1359-1366.
125. Heinrich MC, Corless CL, Blanke CD, Demetri GD, Joensuu H, Roberts PJ, et al. Molecular correlates of imatinib resistance in gastrointestinal stromal tumors. *J Clin Oncol* 2006 ; 24 : 4764-74.
126. Debiec-Rychter M, Cools J, Dumez H, Sciot R, Stul M, Mentens N, et al. Mechanisms of resistance to imatinib mesylate in gastrointestinal stromal tumors and activity of the PKC412 inhibitor against imatinib-resistant mutants. *Gastroenterology* 2005 ; 128 : 270-9.
127. Tamborini E, Pricl S, Negri T, Lagonigro MS, Miselli F, Greco A, et al. Functional analyses and molecular modeling of two c-Kit mutations responsible for imatinib secondary resistance in GIST patients. *Oncogene* 2006 ; 25 :6140-6.

128. Wardelmann E, Merkelbach-Bruse S, Pauls K, Thomas N, Schildhaus HU, Heinicke T, et al. Polyclonal evolution of multiple secondary KIT mutations in gastrointestinal stromal tumors under treatment with imatinib mesylate. *Clin Cancer Res* 2006 ; 12 : 1743-9.
129. Burger H, Nooter K. Pharmacokinetic resistance to imatinib mesylate: role of the ABC drug pumps ABCG2 (BCRP) and ABCB1 (MDR1) in the oral bioavailability of imatinib. *Cell Cycle* 2004;3:1502-1505.
130. Antonescu CR, Besmer P, Guo T, Arkun K, Hom G, Koryotowski B, et al. Acquired resistance to imatinib in gastrointestinal stromal tumor occurs through secondary gene mutation. *Clin Cancer Res* 2005 ; 11 : 4182-90.
131. Théou N, Gil S, Devocelle A, Julié C, Lavergne-Slove A, Beauchet A, et al. Multidrug resistance proteins in gastrointestinal stromal tumors : site dependent expression and initial response to imatinib. *Clin Cancer Res* 2005 ;11 : 7593-8.
132. Mahadevan D, Cooke L, Riley C, Swart R, Simons B, Della Croce K, et al. A novel tyrosine kinase switch is a mechanism of imatinib resistance in gastrointestinal stromal tumors. *Oncogene* 2007 ; 26 : 3909-19.
133. Doucet L. Définition, données récentes en anatomopathologie et biologie moléculaire des tumeurs stromales gastro-intestinales. *Bull Cancer* 2006 ; 93 (numéro spécial) : S157-65.
134. Burger H, van Tol H, Brok M, et al. Chronic imatinib mesylate exposure leads to reduced intracellular drug accumulation by induction of the ABCG2 (BCRP) and ABCB1 (MDR1) drug transport pumps. *Cancer Biol Ther* 2005;4:747-752.

135. Zalcbberg JR, Verweij J, Casali PG, Le Cesne A, Reichardt P, Blay JY, et al. Outcome of patients with advanced gastro-intestinal stromal tumours crossing over to a daily imatinib dose of 800 mg after progression on 400 mg. *Eur J Cancer* 2005 ; 41 : 1751-7.
136. 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
137. Morgan A, Demetri GS, Fletcher JA, George S, Desai J, Maki RG, et al. Patients with imatinib mesylate-resistant GIST exhibit durable responses to sunitinib malate. *Eur J Cancer* 2005 (suppl 3) : 421.
138. Raut CP, Van Den Abbeele A, Ramaiya N, Morgan JA, George S, Quigley MT, et al. Patterns of PET response after long-term sunitinib therapy in patients with imatinib-resistant gastrointestinal stromal tumors. *J Clin Oncol* 2006 ; 24 (suppl; abstr 9547).
139. George S, Blay JY, Casali PG, Le Cesne A, Morgan JA, Pokela J, et al. Continuous daily dosing of sunitinib malate compares favorably with intermittent dosing in patients with advanced GIST. *J Clin Oncol* 2007 ; 25 (suppl; abstr 10015).
140. Bui BN, Italiano A, Miranova A. Trough imatinib plasma levels in patients treated for advanced gastrointestinal stromal tumors evidence of large interpatient variations under treatment with standard doses. *J Clin Oncol* 2008 ; 26 (suppl; abstr 10564).
141. Casali PG, Fumagalli E, Bello A, George S. Safety and tolerability of sunitinib initiated 24 hours after the last dose of imatinib in advanced GIST. *J Clin Oncol* 2008 ; 26 (suppl; abstr 10557).

142. Reichardt P, Kang Y, Ruka W, Seddon B, Guerriero A, Breazna A, et al. Detailed analysis of survival and safety with sunitinib in a worldwide treatment-use trial of patients with advanced GIST. *J Clin Oncol* 2008 ; 26 (suppl; abstr 10548).
143. Blackstein M, Huang X, Demetri GD, Casali PG, Garrett CR, Schöffski P, et al. Evaluation of soluble KIT as a potential surrogate marker for TTP in sunitinib treated patients with advanced GIST. *J Clin Oncol* 2007 ; 25 (suppl; abstr 10007).
144. Heinrich MC, Corless CL, Liegl B, Fletcher CD, Raut CP, Donsky R, et al. Mechanisms of sunitinib malate (SU) resistance in gastrointestinal stromal tumors. *J Clin Oncol* 2007 ; 25 (suppl; abstr10006).
145. Azizi M, Chedid A, Oudard S. Home blood-pressure monitoring in patients receiving sunitinib. *N Engl J Med* 2008;358:95–97.
146. Zhu X, Stergiopoulos K, Wu S. Risk of hypertension and renal dysfunction with an angiogenesis inhibitor sunitinib: systematic review and meta-analysis. *Acta Oncol* 2009;48:9-17.
147. Chu TF, Rupnick MA, Kerkela R, et al. Cardiotoxicity associated with tyrosine kinase inhibitor sunitinib. *Lancet* 2007;370:2011–2019.
148. Bello CL, Mulay M, Huang X, et al. Electrocardiographic characterization of the QTc interval in patients with advanced solid tumors: pharmacokinetic-pharmacodynamic evaluation of sunitinib. *Clin Cancer Res* 2009;15:7045–7052.
149. Torino F, Corsello SM, Longo R, et al. Hypothyroidism related to tyrosine kinase inhibitors: an emerging toxic effect of targeted therapy. *Nat Rev Clin Oncol* 2009;6:219–228.

150. Desai J, Yassa L, Marqusee E, et al. Hypothyroidism after sunitinib treatment for patients with gastrointestinal stromal tumors. *Ann Intern Med* 2006;145:660–664.
151. Heinrich MC, Maki RG, Corless CL, Antonescu CR, Fletcher JA, Fletcher CD, et al. Sunitinib response in imatinib-resistant GIST correlates with KIT and PDGFRA mutation status. *J Clin Oncol* 2007 ; 24(suppl 18S) : 9502.
152. Prenen H, Cools J, Mentens N, Folens C, Sciot R, Schöffski P, et al. Efficacy of the kinase inhibitor SU11248 against gastrointestinal stromal tumor mutants refractory to imatinib mesylate. *Clin Cancer Res* 2006 ; 12 : 2622–7.
153. Michael C, Heinrich 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 ; 26:5352–5359.
154. Bennazouz abderrazak. Les indications chirurgicales dans les tumeurs stromales d'origine digestive a propos de 13 cas experience du service de chirurgie viscerale du CHU de rabat. Thèse num M2442008 2008.
155. Reichardt P, Kang YK, RukaW, Seddon B, Baum CM, Demetri GD. Subpopulation analyses in a worldwide treatment-use trial of sunitinib in GIST patients with resistance or intolerance to prior imatinib therapy. *J Clin Oncol* 2007 ; 25(suppl 18S) : 10022.
156. Gajiwala KS, Wu JC, Christensen J, et al. KIT kinase mutants show unique mechanisms of drug resistance to imatinib and sunitinib in gastrointestinal stromal tumor patients. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2009;106:1542–1547.
157. Guo T, Hajdu M, Agaram NP, et al. Mechanisms of sunitinib resistance in gastrointestinal stromal tumors harboring KITAY502–3ins mutation: an in vitro mutagenesis screen for drug resistance. *Clin Cancer Res* 2009;15:6862–6870.

158. Wilhelm SM, Carter C, Tang L, Wilkie D, McNabola A, Rong H, et al. BAY 43-9006 exhibits broad spectrum oral antitumor activity and targets the RAF/MEK/ERK pathway and receptor tyrosine kinases involved in tumor progression and angiogenesis. *Cancer Res* 2004 ; 64 : 7099-109.
159. Guo T, Agaram NP, Wong GC, Hom G, D'Adamo D, Maki RG, et al. Sorafenib inhibits the imatinib-resistant KITT670I gatekeeper mutation in gastrointestinal stromal tumor. *Clin Cancer Res* 2007 ; 13 : 4874-81.
160. Guida T, Anaganti S, Provitera L, Gedrich R, Sullivan E, Wilhelm SM, et al. Sorafenib inhibits imatinib-resistant KIT and platelet-derived growth factor receptor beta gatekeeper mutants. *Clin Cancer Res* 2007 ; 13 : 3363-9.
161. Wiebe L, Kasza KE, Maki RG, et al. Activity of sorafenib (SOR) in patients (pts) with imatinib (IM) and sunitinib (SU)-resistant (RES) gastrointestinal stromal tumors (GIST): a phase II trial of the University of Chicago Phase II Consortium [abstract]. *J Clin Oncol* 2008;26(Suppl 1):Abstract 10502.
162. Reichardt P, Montemurro M, Gelderblom H, et al. Sorafenib fourth-line treatment in imatinib-, sunitinib-, and nilotinib-resistant metastatic GIST: a retrospective analysis [abstract]. *J Clin Oncol* 2009;27(Suppl 1):Abstract 10564.
163. George S et al. Efficacy and Safety of Regorafenib in Patients With Metastatic and/or Unresectable GI Stromal Tumor After Failure of Imatinib and Sunitinib: A Multicenter Phase II Trial. *JCO*.2011.39.9394.abstract 10007.
164. Demetri GD et al. Randomized phase III trial of regorafenib in patients (pts) with metastatic and/or unresectable gastrointestinal stromal tumor (GIST) progressing despite prior treatment with at least imatinib (IM) and sunitinib (SU): GRID trial. *J Clin Oncol* 30, 2012 (suppl; abstr LBA10008).

165. Dewaele B, Wasag B, Cools J, et al. Activity of dasatinib, a dual SRC/ABL kinase inhibitor, and IPI-504, a heat shock protein 90 inhibitor, against gastrointestinal stromal tumor-associated PDGFRAD842V mutation. *Clin Cancer Res* 2008;14:5749–5758.
166. Demetri GD, Lo Russo P, MacPherson IR, et al. Phase I dose-escalation and pharmacokinetic study of dasatinib in patients with advanced solid tumors. *Clin Cancer Res* 2009;15:6232–6240.
167. Evans TR, Morgan JA, van den Abbeele AD, McPherson IR, George S, Crawford D, et al. Phase I dose-escalation study of the SRC and multi-kinase inhibitor BMS-354825 in patients with GIST and other solid tumors. *J Clin Oncol* 2005; 23(suppl 16S) : 3034.
168. Jonathan C et al. A phase II study of dasatinib for patients with imatinib-resistant gastrointestinal stromal tumor (GIST). *J Clin Oncol* 29: 2011 (suppl; abstr 10006).
169. Montemurro M et al. Dasatinib first-line treatment in gastrointestinal stromal tumors: A multicenter phase II trial of the SAKK (SAKK 56/07). *J Clin Oncol* 30, 2012 (suppl; abstr 10033).
170. Weisberg E, Manley PW, Breitenstein W, Brügger J, Cowan-Jacob SW, Ray A, et al. Characterization of AMN107, a selective inhibitor of native and mutant Bcr-Abl. *Cancer Cell* 2005 ; 7 : 129-41.
171. Weisberg E, Wright RD, Jiang J, Ray A, Moreno D, Manley PW, et al. Effects of PKC412, nilotinib, and imatinib against GIST-associated PDGFRA mutants with differential imatinib sensitivity. *Gastroenterology* 2006 ;131 : 1734-42.

172. Prenen H, Guetens G, de Boeck G, Debiec-Rychter M, Manley P, Schoffski P, et al. Cellular uptake of the tyrosine kinase inhibitors imatinib and AMN107 in gastrointestinal stromal tumor cell lines. *Pharmacology* 2006 ; 77 : 11-6.
173. White DL, Saunders VA, Quinn SR, Manley PW, Hughes TP. Imatinib increases the intracellular concentration of nilotinib, which may explain the observed synergy between these drugs. *Blood* 2007 ; 109 : 3609-10.
174. Demetri GD, Casali PG, Blay JY, et al. A phase I study of single agent nilotinib or in combination with imatinib in patients with imatinib-resistant gastrointestinal stromal tumors. *Clin Cancer Res* 2009;15:5910-5916.
175. Montemurro M, Schoffski P, Reichardt P, et al. Nilotinib in the treatment of advanced gastrointestinal stromal tumours resistant to both imatinib and sunitinib. *Eur J Cancer* 2009;45:2293-2297.
176. Bui B, Blay J, Duffaud F, Hermine O, Le Cesne A. Preliminary efficacy and safety results of Masitinib administered, front line in patients with advanced GIST : a phase II study. *J Clin Oncol* 2007 ; 25(suppl 18S) : 10025.
177. Axel Le Cesne et al. Masitinib in imatinib-naive advanced gastrointestinal stromal tumor (GIST): Five-year follow-up of the French Sarcoma Group phase II trial. *J Clin Oncol* 27:15s, 2009 (suppl; abstr 10507).
178. Adenis A, Le Cesne A et al. Masitinib mesylate in imatinib-resistant advanced GIST: A randomized phase II trial. *J Clin Oncol* 30, 2012 (suppl; abstr 10007).
179. Soria JC, Zurlo A, Blay JY, Bui BN, Massard C, Hermine O, et al. Final results of a phase I trial of masitinib (AB1010) in solid tumors. 2007 AACR annual meeting : abstract 946.

180. Benjamin R, Schöffski P, Hartmann JT, Bui BN, Duyster J, Schuetze S, et al. Initial results of a multicenter single arm phase 2 study of AMG 706, for the treatment of advanced imatinib-resistant gastrointestinal stroma tumors. 2006 ; CTOS 12th annual meeting : abstract 641.
181. Fabbro D, Ruetz S, Bodis S, Pruschy M, Csermak K, Man A, et al. PKC412, a protein kinase inhibitor with a broad therapeutic potential. *Anticancer Drug Des* 2000 ; 15 : 17-28.
182. Weisberg E, Boulton C, Kelly LM, Manley P, Fabbro D, Meyer T, et al. Inhibition of mutant FLT3 receptors in leukemia cells by the small molecule tyrosine kinase inhibitors PKC412. *Cancer Cell* 2002 ; 1 : 433-43.
183. Reichardt P, Pink D, Lindner T, Heinrich MC, Cohen PY, Wang Y. A phase I/II trial of the oral PKC-inhibitor PKC412 in combination with imatinib mesylate in patients with gastrointestinal stromal tumor refractory to IM. *J Clin Oncol* 2005 ; 23(suppl 16S) : 3016.
184. Joensuu H, De Braud F, Coco P, De Pas T, Putzu C, Spreafico C, et al. Phase II, open-label study of PTK787/ZK222584 for the treatment of metastatic gastrointestinal stromal tumors resistant to imatinib mesylate. *Ann Oncol* 2008 ; 19 : 173-7.
185. Wood JM, Bold G, Buchdunger E, Cozens R, Ferrari S, Frei J, et al. PTK787/ZK 222584, a novel and potent inhibitor of vascular endothelial growth factor receptor tyrosine kinases, impairs vascular endothelial growth factor-induced responses and tumor growth after oral administration. *Cancer Res* 2000 ; 60 : 2178-89.
186. Bauer S, Duensing A, Demetri GD, Fletcher JA. KIT oncogenic signaling mechanisms in imatinib-resistant gastrointestinal stromal tumor : PI3-kinase/AKT is a crucial survival pathway. *Oncogene* 2007.

187. Schffski.P et al. A phase I-II study of everolimus (RAD001) in combination with imatinib in patients with imatinib-resistant gastrointestinal stromal tumors. *Ann Oncol* (2010).
188. Van der Graaf, et al. Pazopanib for metastatic soft-tissue sarcoma (PALETTE): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial *J Clin Oncol* 2011 ; 29 (Suppl.) : abst LBA10002.
189. Heinrich MC et al. Crenolanib inhibits the drug-resistant PDGFRA D842V mutation associated with imatinib-resistant gastrointestinal stromal tumors. *Clin Cancer Res.* 2012 Aug 15;18(16):4375-84.
190. Pan J, Quintás-Cardama A, Kantarjian HM, Akin C, Manshour T, Lamb P, et al. EXEL-0862, a novel tyrosine kinase inhibitor, induces apoptosis in vitro and ex vivo in human mast cells expressing the KIT D816V mutation. *Blood* 2007 ; 109 : 315-22.
191. Demetri GD, George S, Morgan JA, Wagner A, Quigley MT, Polson K, et al. Inhibition of the heat shock protein 90 (Hsp90) chaperone with the novel agent IPI-504 to overcome resistance to tyrosine kinase inhibitors in metastatic Gist : updated results of a phase I trial. *J Clin Oncol* 2007 ; 25(suppl18S) : 10024.
192. Lansiaux A, Bailly C. [Flavopiridol, a cyclin-dependent kinase inhibitor]. *Bull Cancer* 2000 ; 87 : 697-701.
193. Tumeurs stromales gastro-intestinales. TNCD version 09/09/11.
194. Kawanowa K, sakumai Y, Sakura S, et al. High incidence of microscopic gastrointestinal stromal tumors in the stomach. *Hum Pathol.* 2006;37:1527-35.
195. 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.

196. Polkowski M, Butruk E. Submucosal lesions. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2005;15:33-55.
197. 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.
- 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
198. Le Cesne A, Van Glabbeke M, Verweij J. Is a stable disease according to RECIST criteria a real stable disease in GIST patients treated with imatinib included in the intergroup EORTC/ISG/AGITG trial? *J Clin Oncol* 2006 ; 24 (suppl; abstr 9510).
199. Choi H. Response evaluation of gastrointestinal stromal tumors. *Oncologist* 2008 ; 13 (Suppl 2) : 4-7.
200. Bulusu VR, Fawcett S, Moyle P, Carroll N. Interobserver variability of size and density measurements on CT in patients with metastatic GIST on imatinib mesylate. *J Clin Oncol* 2008 ; 26 (suppl; abstr 10563).
201. Fayette J et al. Traitement médical des tumeurs stromales gastro-intestinales localisées et avancées : standards thérapeutiques en 2006. *Bulletin du Cancer*. Volume 93, 173-80, Avril 2006.
202. Van den Abbeele AD, Badawi RD. Use of positron emission tomography in oncology and its potential role to assess response to imatinib mesylate therapy in gastrointestinal stromal tumors (GISTs). *Eur J Cancer* 2002 ; 38(Suppl 5) : S60-S65.

203. Stroobants S, Goeminne J, Seegers M, Dimitrijevic S, Dupont P, Nuyts J, et al. ¹⁸FDG-Positron emission tomography for the early prediction of response in advanced soft tissue sarcoma treated with imatinib mesylate (Glivec). *Eur J Cancer* 2003 ; 39 : 2012-20.
204. Blanke CD, Pisters PW, Trent JC, von Mehren M, Picus J, Stealey E, et al. Analysis of an observational registry of gastrointestinal stromal tumor patients in the USA: reGISTry. *J Clin Oncol* 2008 ;26 (suppl; abstr 21502).
205. Choi H, Charnsangavej C, de Castro Faria S, Tamm EP, Benjamin RS, Johnson MM, et al. CT evaluation of the response of gastrointestinal stromal tumors after imatinib mesylate treatment : a quantitative analysis correlated with FDG PET findings. *Am J Roentgenol* 2004 ; 183 : 1619-28.
206. Benjamin et al. We should Desist to use RECIST at least in GIST. *J of Clinical Oncology* 2007.
207. Vullierme MP. Diagnostic, prise en charge et suivi des tumeurs stromales gastrointestinales (gist). *Société française de radiologie, JFR* 2008.
208. Nilsson B et al. Gastrointestinal stromal tumors : the incidence, prevalence, clinical course, and prognostication in the preimatinib era- a population based study in western Sweden. *Cancer* 2005 :103 :821-9.
209. Balaton AJ, Coindre JM, Cvitkovic F. Tumeurs stromales digestives. *Gastroentérol Clin Biol* 2001, 25: 473-82.
210. Al-Kalaawy M et al. Gastrointestinal stromal tumors (GISTs), 10-year experience: Patterns of failure and prognostic factors for survival of 127 patients. *Journal of the Egyptian National Cancer Institute* (2012) 24, 31-39.
211. R. MBIDA, M. ELABS. Les tumeurs stromales gastro-intestinales. A propos de 22 cas. *Med MAGHREB* 2006

212. Mussi C, Schildhaus HU, Gronchi A, et al. Therapeutic consequences from molecular biology for gastrointestinal stromal tumor patients affected by neurofibromatosis type 1. *Clin Cancer Res* 2008;14:4550–4555.
213. Shinomura Y, Kinoshita K, Tsutsui S, Hirota S. Pathophysiology, diagnosis, and treatment of gastrointestinal stromal tumors. *J Gastroenterol* 2005;40:775–780.
214. Maiorana A, Fante R, Maria Cesinaro A, Adriana and Fano R. Synchronous occurrence of epithelial and stromal tumors in the stomach. A report of 6 cases. *Arch Pathol Lab Med* 124(5): 682-686, 2000.
215. Liszka L, Zielinska-Pajak E, Pajak J, Gołka D and Huszno J: Coexistence of gastrointestinal tumors with other neoplasms. *J. Gastroenterol* 42(8): 641-649, 2007.
216. Wronski M, Ziarkiewicz-Wroblewska B, Gornicka B, Cebulski W, Slodkowski M, Wasiutynski A and Krasnodebski IW. Synchronous occurrence of gastrointestinal stromal tumors and other primary gastrointestinal neoplasms. *World J Gastroenterol* 12(33): 5360-5362, 2006.
217. Agaimy A et al. occurrence of other malignancies in patients with gastrointestinal stromal tumors. *Semin Diag Pathol* 2006 ;23 :120-129.
218. B.Landi. place de l'endoscopie dans les GIST.
219. West RB, Corless CL, Chen X, Rubin BP, Subramanian S, Montgomery K, et al. The novel marker, DOG 1, is expressed ubiquitously in gastrointestinal stromal tumors irrespective of KIT or PDGFRA mutation status. *Am J Pathol* 2004 ; 165 : 107-113.
220. Di Battista M, Saponara M, Pantaleo MA, Catena F, Santini D, Lolli C, et al. Microscopic margins of resection in gastrointestinal stromal tumor: an analysis of 122 patients. *J Clin Oncol* 2009 ; 27 :15s, (suppl; abstr 10554).

221. Dei Tos AP, Rossi S, Messerini L, Bearzi I, Mazzoleni G, Capella C, et al. The natural history of imatinib-naïve GIST: a retrospective analysis of 929 cases with long-term follow-up. *J Clin Oncol* 2009 ; 27 : 15s (suppl; abstr 10555).
222. Blanke C. GIST: not just for surgeons anymore! *World J Surg* 2005;29:362.
223. LEHNERT T. Gastrointestinal sarcoma (GIST) : a review of surgical management. *Ann Chir gynecol* 1998 ; 87 : 297–305.
224. Michael C, Heinrich et al. Kinase Mutations and Imatinib Response in Patients With Metastatic Gastrointestinal Stromal Tumor. *J. Clinic Oncology*, 2003.
225. Castelfidone E et al. GISTs – Gastrointestinal Stromal Tumors. Edition Springer 2011.
226. Chu D, Lacouture ME, Weiner E, Wu S. Risk of hand-foot skin reaction with the multitargeted kinase inhibitor sunitinib in patients with renal cell and non-renal cell carcinoma: a meta-analysis. *Clin Genitourin Cancer* 2009;7:11–19.
227. Otani Y, Furukawa T, Yoshida M, et al. Operative indications for relatively small (2-5 cm) gastrointestinal stromal tumor of the stomach based on analysis of 60 operated cases. *Surgery* 2006;139:484–492.
228. Nakamori M, Iwahashi M, Nakamura M, et al. Laparoscopic resection for gastrointestinal stromal tumors of the stomach. *Am J Surg* 2008;196:425–429.
229. Nishimura J, Nakajima K, Omori T, et al. Surgical strategy for gastric gastrointestinal stromal tumors: laparoscopic vs. open resection. *Surg Endosc* 2007;21:875–878.
230. Blanke CD, Demetri GD, von 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;26:620–625.

231. Ait El Haj S. les tumeurs stromales gastriques. Thèse de doctorat en médecine n°37/09. Service de gastroentérologie CHU Hassan II de Fès.
232. Iconographie du service d'anatomie pathologique CHU Hassan II de Fès.
233. Arifi S. Biologie des tumeurs stromales digestives. Thèse de doctorat en médecine n° 01/07. Service d'anatomie pathologique CHU Hassan II de Fès.
234. El Mesbahi O et al. Pathological complete response in advanced gastric stromal tumor after imatinib mesylate therapy : a case report. J of medical case reports 2011, 5 :197.