

Tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST)

Cette référence de bonnes pratiques cliniques, dont l'utilisation s'effectue sur le fondement des principes déontologiques d'exercice personnel de la médecine, a été élaborée par un groupe de travail pluridisciplinaire de professionnels de santé des réseaux régionaux de cancérologie de Bourgogne-Franche-Comté (**OncoBFC**) et du Grand Est (**NEON**), en tenant compte des recommandations et réglementations nationales, conformément aux données acquises de la science au **11 octobre 2021**.

1. Généralités

- Les GIST (*Gastro Intestinal Stromal Tumors*) sont les tumeurs conjonctives les plus fréquentes du tube digestif.
- Elles dérivent des cellules de Cajal ou d'un de leurs précurseurs.
- Le plus souvent, elles sont caractérisées par un profil immunohistochimique spécifique, c-Kit/CD117+/DOG.1+.
- Dans la majorité des cas, elles se développent au niveau de l'estomac, du jéjunum, de l'iléon.
- Toute GIST est potentiellement maligne.
- Il s'agit de tumeurs rares dont les prises en charge diagnostique et thérapeutique **doivent obligatoirement faire appel à une équipe pluridisciplinaire**.
- Enregistrement et discussion de la prise en charge dans une RCP du réseau [NetSarc+](#) et relecture par le réseau national de référence pour la prise en charge des sarcomes et tumeurs conjonctives rares ([NetSarc+](#)).

2. Anatomicopathologie

- La 8^{ème} édition de TNM (2017) de GIST :
 - pT1 : tumeur de moins de 2 cm
 - pT2 : tumeur entre 2 cm et moins de 5 cm
 - pT3 : tumeur entre 5 cm et moins de 10 cm
 - pT4 : tumeur de plus de 10 cm.
- Histologie + immunohistochimie (IHC) + biologie moléculaire

2.1. Histologie

3 formes :

- à cellules fusiformes : 70 %
- à cellules épithélioïdes : 20 %
- mixte : 10 %.

2.2. Immunohistochimie

- c-Kit/CD117+ dans 95 % des cas
- CD34+ dans 70 % des cas
- H-caldesmone+ dans 80 % des cas
- DOG.1+ dans 98 % des cas.

2.3. Biologie moléculaire

- La recherche de mutations des gènes *KIT* et *PDGFRA* par une technique de biologie moléculaire, outre qu'elle permet de confirmer le diagnostic dans les cas difficiles, fait désormais partie de la pratique courante dans la prise en charge des GIST. En effet, le type de mutation a une influence sur le pronostic et l'efficacité du traitement en situation adjuvante et métastatique. Le génotypage des GIST est recommandé, à l'exception des GIST à très bas risque de récurrence, notamment GIST non rectale <2 cm.
- Des mutations des gènes *KIT* ou *PDGFRA* sont présentes dans 85 % des GIST. Les mutations de *KIT* (environ 75 % des cas) sont variables dans leur localisation et leur nature (délétions, duplications, substitutions...).
- La mutation siège le plus souvent sur l'exon 11 de *KIT* (environ 65 % des cas). Les autres mutations de *KIT* siègent sur l'exon 9 (moins de 10 % des GIST localisées, 15 % environ des GIST métastatiques) et très rarement sur d'autres exons.
- Les mutations de *PDGFRA* (10 % environ des GIST localisées, 3 % environ des GIST métastatiques) siègent le plus souvent sur l'exon 18 et sont le plus souvent une substitution D842V (résistant à l'imatinib et de meilleur pronostic).
- Dans 15 % des cas environ, on ne retrouve pas de mutation de *KIT* ou de *PDGFRA*. Ces GIST qui étaient regroupées sous le terme Wild Type (WT) correspondent en fait à un groupe hétérogène, où d'autres anomalies moléculaires sont souvent retrouvées : mutations des gènes *NF1*, *BRAF*, *KRAS*, *NRAS*, mutations ou pertes d'expression de sous-unités de la SDH.
- En l'absence de mutation de *KIT* ou de *PDGFRA*, une **immunohistochimie SDH-B** (sous-unité B de la succinate déshydrogénase) est recommandée. En effet, une perte d'expression de SDH-B orientera vers une consultation d'oncogénétique pour rechercher une anomalie constitutionnelle dans le cadre de GIST syndromiques.
- Ces maladies sont différentes sur le plan clinique, moléculaire, pronostique et ne répondent pas forcément aux mêmes traitements.
- L'analyse moléculaire doit être réalisée dans un laboratoire référent.
- La biologie moléculaire est recommandée en cas de forte suspicion de GIST malgré une immunohistochimie négative.
- La conservation de tissu tumoral congelé doit être encouragée dans un but de recherche (dans ce cas, une information écrite doit être délivrée au patient).
- Relecture par le réseau national de référence pour la prise en charge des sarcomes et tumeurs conjonctives rares (NetSarc+).

2.4. Diagnostics différentiels

- Tumeurs musculaires lisses (léiomyome et léiomyosarcome).
- Tumeurs nerveuses (schwannome).
- TNE intestinale.
- Autres sarcomes.
- Fibromatose.

2.5. Critères pronostiques : classification de Miettinen

(Miettinen, 2009 ; Emile, 2009)

- La **classification de Miettinen** prend en compte la localisation tumorale, la taille et l'index mitotique.

Index mitotique	Taille tumorale	Risque de récurrence %			
		Estomac	Jéjunum Iléon	Duodénum	Rectum
≤ 5 mitoses	≤ 2 cm	Aucun 0	Aucun 0	Aucun 0	Aucun 0
	>2 et ≤ 5 cm	Très faible 1,9 %	Faible 4,3 %	Faible 8,3 %	Faible 8,5 %
	>5 et ≤ 10 cm	Faible 3,6 %	Modéré 24 %	Elevé**	Elevé**
	>10 cm	Modéré 12 %	Elevé 52 %	Elevé 34 %	Elevé 57 %
>5 mitoses	≤ 2 cm	Aucun* 0	Elevé** 50 %	ND	Elevé 54 %
	>2 et ≤ 5 cm	Modéré 16 %	Elevé 73 %	Elevé 50 %	Elevé 52 %
	>5 et ≤ 10 cm	Elevé 55 %	Elevé 85 %	Elevé**	Elevé**
	>10 cm	Elevé 86 %	Elevé 90 %	Elevé 86 %	Elevé 71 %

* Le compte mitotique sur "50 hpf" est évalué sur une surface de 5 mm² (soit 20 à 25 champs X 400 sur des microscopes récents)
 ** Très faible nombre de cas

2.6. Autres facteurs de mauvais pronostic

(Miettinen, 2006 ; Emile, 2009 ; Blay, 2005 ; Blay, 2010 ; Casali, 2010 ; Corless, 2008 ; Fletcher, 2002 ; TNCD, 2011)

- Une nécrose tumorale
- Une effraction tumorale
- Une exérèse marginale ou incomplète est un facteur de mauvais pronostic
- Une absence de mutation *KIT/PDGFR alpha*, mutation exon 9 de *KIT* ou exon 18 de *PDGFR alpha* (résistance au traitement)
- Présence d'une maladie métastatique.

- La localisation gastrique a un meilleur pronostic que les autres localisations qui sont par gravité croissante > jéjunum-iléon > duodénum-côlon-rectum-œsophage.

3. Biopsie

3.1. Indications de la biopsie

- La biopsie et ses modalités doivent être discutées en RCP.
- Dans le but d'obtenir une preuve histologique pré-thérapeutique chaque fois que possible :
 - les tumeurs localement avancées, difficilement résécables d'emblée, de localisation délicate (duodénum, rectum) doivent être biopsiées avant d'initier un traitement néo-adjuvant.
 - les tumeurs métastatiques doivent être biopsiées avant d'initier un traitement médical.
 - les petites tumeurs (<2 cm) facilement accessibles à une exérèse chirurgicale à faible morbidité peuvent bénéficier directement d'une résection sans biopsie au préalable.
- Les petites tumeurs difficiles d'accès peuvent bénéficier d'une simple surveillance avec, si possible, une preuve histologique.

3.2. Modalités pratiques

- La microbiopsie est à réaliser de préférence sous échocoscopie ou par voie percutanée sous contrôle échographique ou scannographique à l'aide d'aiguille protégée. Le risque de contamination péritonéal est infime.
- Lorsque cette ponction se fait par échocoscopie, il faut essayer d'obtenir des biopsies à l'aiguille permettant l'extraction de copeaux tissulaires qui, *a priori*, permettent de mieux caractériser la tumeur qu'une simple cytologie.
- Il faut privilégier la fixation dans le formol pour permettre une analyse de biologie moléculaire (Bouin proscrit).

4. Classification

- La 8^{ème} édition de TNM (2017) de GIST est la suivante :
 - T1 : tumeur de moins de 2 cm
 - T2 : tumeur entre 2 cm et moins de 5 cm
 - T3 : tumeur entre 5 cm et moins de 10 cm
 - T4 : tumeur de plus de 10 cm.

5. Bilans

5.1. Circonstances de découverte

- Découverte, lors du bilan, d'un syndrome de masse abdominale.
- Complications liées à la tumeur (altération de l'état général, hémorragie, occlusion, perforation).
- Découverte fortuite lors de la réalisation d'un scanner abdomino-pelvien.

5.2. Bilan d'extension

Le bilan d'extension doit comporter :

- **Si localisation gastrique**
 - scanner thoraco-abdomino-pelvien
 - acquisition volumique en coupes fines
 - avant injection de produit de contraste : étage sus-mésocolique
 - après injection de produit de contraste :
 - phase artérielle sur le thorax et l'étage sus-mésocolique
 - phase portale sur l'étage sus-mésocolique
 - phase post-équilibre sur l'ensemble de la cavité abdomino-pelvienne
 - reformations coronales et sagittales.

- **En cas de localisation de l'intestin grêle**
 - scanner thoraco-abdomino-pelvien
 - entérosscanner : distension de l'ensemble de l'intestin grêle sans ou avec entérolyse
 - mêmes paramètres d'acquisition que pour la localisation gastrique.

- **En cas de localisation colique**
 - scanner thoraco-abdomino-pelvien
 - coloscanner à l'eau : distension du cadre colique avec 1,5 L à 2 L d'eau tiède
 - mêmes paramètres d'acquisition que pour la localisation gastrique
 - endoscopie.

- **En cas de localisation rectale**
 - scanner thoraco-abdomino-pelvien
 - IRM rectale :
 - imageur 1,5 T ou 3 T
 - préparation du patient : distension de l'ampoule rectale avec 100-150 mL de gel d'échographie
 - séquences :
 - Fast Spin Echo T2 sans saturation du signal de la graisse
 - plans frontal, sagittal et axial perpendiculaire à la tumeur
 - coupes de 4 à 5 mm d'épaisseur
 - utilisation d'un petit champ de vue : 24 cm
 - option seulement si tumeur basse : séquence après injection de chélate de gadolinium : 3D Echo de gradient T1 haute résolution (plans axial et frontal).
 - échoendoscopie.

5.3. En option : TEP Scanner

- A faire avant le traitement médical ou si chirurgie lourde.
- Dans le cadre du bilan d'extension et pour évaluation de la réponse au traitement.

5.4. Tumeur de découverte fortuite au scanner

- Vérifier que le patient a bénéficié d'un scanner thoraco-abdomino-pelvien.
- Si paramètres d'acquisition semblent suffisants et pas de lésion secondaire : pas de nouvel examen.
- Pour les GIST gastriques localisées, la FOGD a un intérêt dans le bilan initial pour connaître la distance avec le cardia.
- Sinon refaire l'examen avec les recommandations précédentes.

6. Informations minimales pour présenter un dossier de GIST en RCP

- Données démographiques (date de naissance, lieu d'habitation).
- Médecin correspondant et date du diagnostic.
- Indice OMS, poids habituel, poids actuel, taille.
- Antécédents familiaux de cancer.
- Antécédents personnels (en particulier de chondrome pulmonaire, de paragangliome, d'autres GIST ou de maladie de Recklinghausen. Ces tumeurs font partie de la triade de Carney).
- Comorbidités du patient (cardiaque, rénale, neurologique en particulier).
- Localisation de la tumeur.
- Bilan d'extension tel qu'il est prévu dans la référence.
- Comptes-rendus d'endoscopie ou d'échoendoscopie et résultat anatomo-pathologique des biopsies (si biopsies appropriées selon la référence).
- Comptes-rendus opératoire et anatomo-pathologique précisant le risque selon [Miettinen](#) (si malade déjà opéré), avec en particulier :
 - la taille de la tumeur
 - l'index mitotique
 - l'état des berges
 - l'effraction tumorale constatée en peropératoire
 - l'immuno-marquage, type de mutation.
- Dates : imagerie, anatomo-pathologie, chirurgie.
- Imagerie en coupes.
- Relecture par le réseau de référence en pathologie des sarcomes des tissus mous et des viscères ([NetSarc+](#)).
- Il est recommandé que les dossiers soient discutés en RCP Netsarc+ qui est le réseau de référence labellisé par l'INCa en 2019 pour les sarcomes dont font partie les GIST.
- Liste des RCP sur expertisesarcome.org.

7. Traitement des GIST localisées

7.1. Traitement chirurgical

- Les GIST <2 cm, non opérées doivent faire l'objet d'une **surveillance** attentive par scanner et/ou endoscopie et/ou échoendoscopie à 6 mois, 18 mois puis tous les deux ans, en accord avec les modalités diagnostiques initiales (examen de référence).
- En cas de forme localisée (>2 cm), l'exérèse chirurgicale est le standard.

7.1.1. Etendue de l'exérèse

- L'objectif de la chirurgie est la résection R0 microscopique de la tumeur, sans **effraction** tumorale avec des **marges** de tissu sain. L'énucléation des tumeurs stromales est à déconseiller fortement même pour des petites lésions car elle fait courir un risque non négligeable de marges positives.
 - La chirurgie sous **laparoscopie** est possible, mais elle doit répondre aux règles de la chirurgie carcinologique. Elle est déconseillée en cas de tumeur volumineuse afin de limiter le risque d'effraction tumoral.
 - En cas de chirurgie responsable de séquelles fonctionnelles importantes, un traitement néo-adjuvant doit se discuter si les anomalies moléculaires de la tumeur le permettent. En cas de réponse, la chirurgie est alors réalisée après 6 à 12 mois de traitement médical.
 - Une exérèse programmée R1 peut être une option en accord avec le patient si elle permet d'éviter des séquelles fonctionnelles importantes, notamment en cas de GIST de bon pronostic.
- Pour les tumeurs **<2 cm** :
Cf. [Traitement GIST particulières <2 cm](#)

7.1.2. Marges

- Les organes adjacents envahis doivent être réséqués en bloc, de façon à éviter la rupture de la capsule tumorale et l'essaimage intra-abdominal.

7.1.3. Reprises d'exérèses après chirurgie marginale

- Il n'existe **pas de standard** dans cette situation. Lorsque la **séreuse** n'est pas envahie et que la tumeur est potentiellement curable par la chirurgie, une reprise d'exérèse doit être discutée en réunion pluridisciplinaire en cas de tranches de sections viscérales positives. Lorsque la séreuse est envahie, le pronostic est lié à l'essaimage péritonéal et non plus à la tranche de section viscérale et une reprise d'exérèse n'est pas nécessaire.

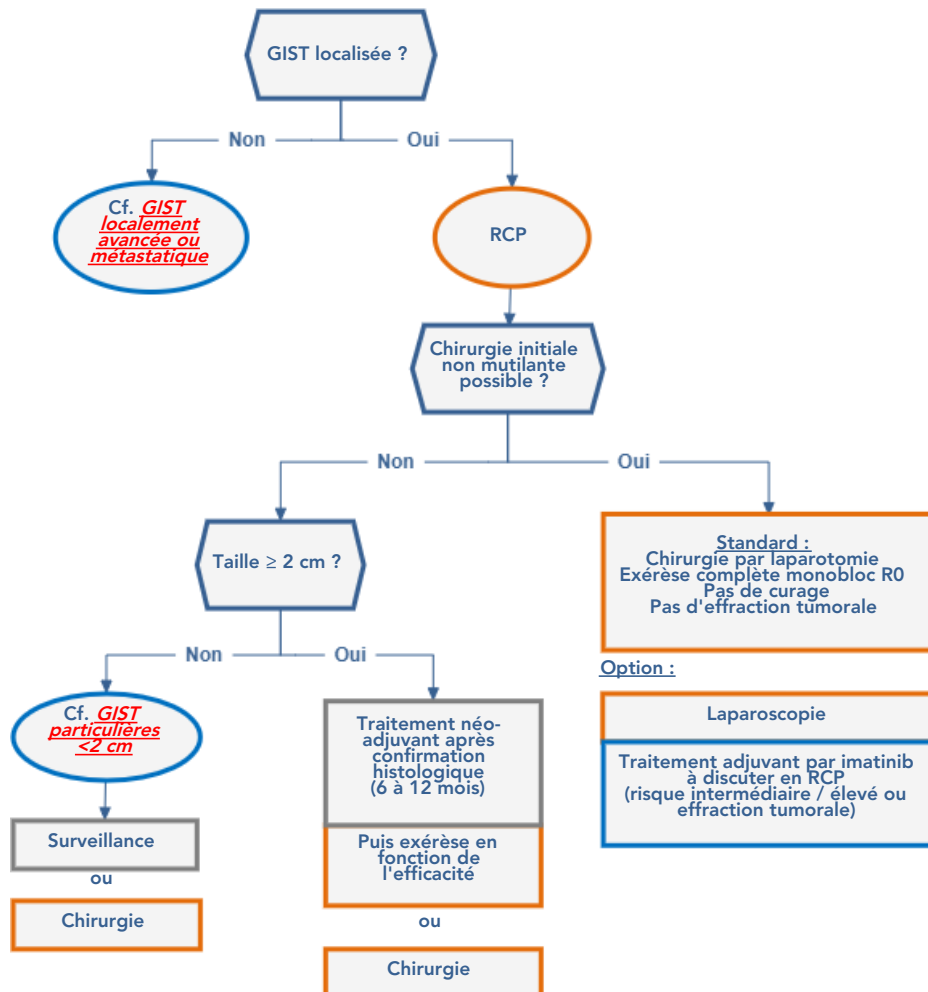
7.1.4. Lymphadénectomie

- Les GIST ne métastasent que rarement vers les ganglions lymphatiques locorégionaux et les récidives ganglionnaires sont exceptionnelles.
La lymphadénectomie ne doit être discutée que dans les cas d'atteinte ganglionnaire évidente ou GIST pédiatrique ou GIST avec perte d'expression SDHB.

7.2. Traitement médical

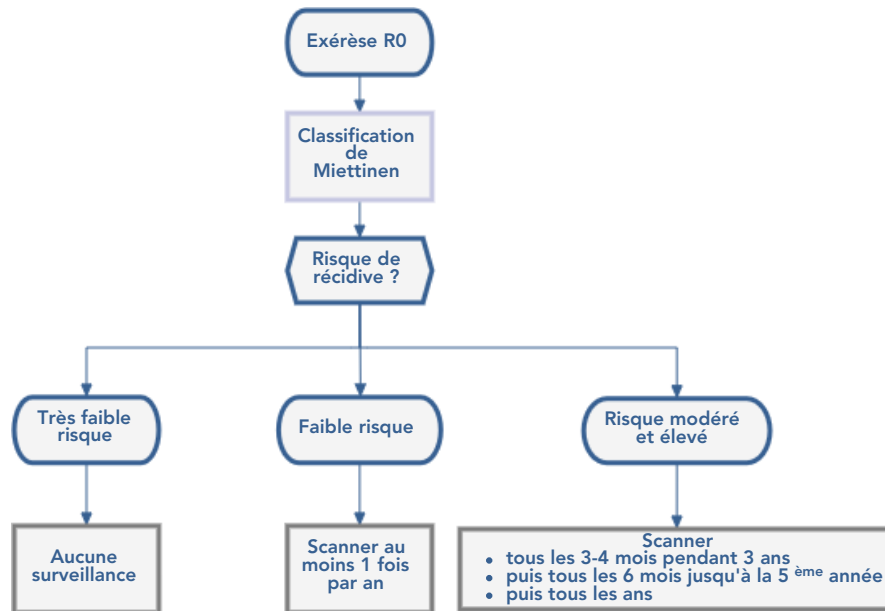
(ESMO, 2020)

- Il est proposé après discussion en RCP (NetSarc+).
- **Privilégier la participation à des essais cliniques existants.**
- En situation **néo-adjuvante**
 - dans les formes difficilement résécables d'emblée du fait de leur localisation anatomique ou de leur taille
 - dans les formes mettant en jeu le pronostic fonctionnel ou nécessitant une chirurgie mutilante
 - dans les formes où la chirurgie fait courir un risque de morbidité important :
 - il repose sur l'imatinib pendant 6 à 12 mois, sous réserve des résultats de l'analyse de biologie moléculaire sur biopsie diagnostique réalisée préalablement
- En situation **adjuvante** : dans les formes à risque intermédiaire et élevé ou en cas d'effraction tumorale :
 - il repose sur l'imatinib, sous réserve des résultats de l'analyse de biologie moléculaire. La durée optimale du traitement par l'imatinib est toujours en cours d'évaluation.
 - pour les formes à risque intermédiaire ou élevé, la durée de traitement actuellement recommandée est au minimum de 3 ans.
 - en cas de rupture tumorale, un traitement au long cours est recommandé.
 - La mutation D842V de *PDGFR alpha* est prédictive d'une absence de réponse à l'imatinib. Il existe un consensus pour ne pas proposer de traitement adjuvant et néo-adjuvant dans cette indication.



8. Surveillance des GIST localisées après exérèse R0

- En fonction du risque d'après la classification de Miettinen.



9. Traitement GIST particulières <2 cm

9.1. GIST gastrique

- Le risque d'évolution maligne des GIST gastriques de moins de deux centimètres paraît très faible.
- Le choix entre surveillance ou résection est donc licite en tenant compte du terrain, de la localisation de la lésion et du caractère symptomatique rendant simple ou complexe son exérèse. Dans tous les cas, une information et une discussion avec le patient sont nécessaires.

9.2. GIST du grêle et du rectum

- Dans tous les cas, la résection est la règle du fait du risque évolutif.
- Option : surveillance à discuter avec le patient en cas de lésions rectales de petites tailles, du fait de la morbidité du geste chirurgical.

9.3. Autres localisations

- Une exérèse chirurgicale est souhaitable mais en cas de risque opératoire élevé ou de geste chirurgical difficile et/ou mutilant, la surveillance est une option.

9.4. Schéma de surveillance

- Les GIST non opérées doivent faire l'objet d'une surveillance attentive par scanner et/ou endoscopie et/ou échocendoscopie à 6 mois, 18 mois puis tous les deux ans, en accord avec les modalités diagnostiques initiales (examen de référence).

10. GIST localement avancées ou métastatiques

10.1. Définition

- GIST opérées avec résection R0/R1 d'un nodule de sarcomatose ou d'une métastase hépatique
- GIST opérées avec résidus R2
- GIST localement avancées inopérables (contre-indication médicale) et/ou non résécables
- GIST métastatiques d'emblée
- GIST perforées (spontanée ou iatrogène).

10.2. Traitement médical

(Hopkins, 2008)

- En cas de GIST métastatique ou localement évoluée, le traitement médical est le standard en première intention.
- **Privilégier la participation à des essais cliniques existants.**

- L'**imatinib** est le traitement de première ligne de référence :
 - dose de 400 mg/jour en continu jusqu'à progression ou intolérance (hors essai thérapeutique) et sous réserve de la biologie moléculaire.
 - le traitement doit être poursuivi au long cours (ré-évolution attendue à l'arrêt), même après exérèse chirurgicale R0.
 - la connaissance du statut mutationnel de *c-Kit* ou *PDGFR alpha* doit être privilégiée : les patients porteurs d'une mutation de l'exon 9 ont une meilleure SSR avec 800 mg/jour, dose standard dans ce sous-groupe.
 - évaluation de la réponse à poursuivre en cours de traitement en raison du risque persistant de progression secondaire.
 - en cas d'échec à 400 mg/jour : vérifier l'observance (possibilité d'un dosage sanguin) et les éventuelles interactions médicamenteuses puis augmenter la dose à 800 mg/jour.
 - augmenter également la dose à 800 mg/jour en cas de mutation de l'exon 9 de *KIT*.

- Si échec ou intolérance : **sunitinib** standard de 2^{ème} ligne : **sunitinib** schéma 50 mg/jour, 4 semaines on/2 semaines off (option 37,5 mg en continu).
- Si échec ou intolérance au sunitinib : **regorafénib** à la posologie de 160 mg (4 comprimés de 40 mg) une fois par jour pendant 3 semaines, suivies d'une semaine de pause.
- Il est préférable de maintenir une antityrosine kinase en phase de progression en l'absence d'autres alternatives.
- La combinaison de plusieurs antityrosines kinases n'est pas recommandée en dehors d'un essai clinique.

- **Cas particuliers :**
 - avapritinib (AYVAKYT[®]) : AMM conditionnelle : mutation de l'exon 18 de *PDGFRA* D842V.
 - ripretinib (QUINLOCK[®]) : AAP nominative : après 3 lignes de traitement.
 - larotrectinib (VITRAKVI[®]) : AMM mais remboursement accordé uniquement pour le traitement des patients pédiatriques : indication si fusion de gène *NTRK* (GIST sans mutation de *KIT* et *PDGFRA*).
 - après validation par la RCP Netsarc+, sous la responsabilité du médecin et après information du patient, possibilité de traitement par un autre TKI déjà évalué en phase 2 (si aucun essai clinique disponible).

10.3. Evaluation de la réponse par imagerie morphologique et fonctionnelle

10.3.1. Scanner thoraco-abdomino-pelvien

- Délai de réalisation : 2 mois après la mise en place du traitement.
- Vérifier que la technique d'acquisition avant traitement est superposable à celle réalisée après traitement pour comparatif.

Traitement des données

- Choix de lésions cibles : mesures comparables avant et après traitement.
- Prise de densité (à prendre dans les lésions initialement décrites avant traitement et sur ces mêmes lésions après traitement, sur l'acquisition réalisée à la phase portale).
- Recherche attentive de prise de contraste tissulaire à la phase artérielle au sein des lésions initialement décrites et recherche de nouvelles lésions hypervascularisées.

Interprétation de l'imagerie des patients sous Imatinib

(Choi, 2004 ; Choi, 2007 ; Benjamin, 2007 ; Holdsworth, 2007 ; Bensimhon, 2008)

- **Attention : critères RECIST NON FIABLES pour l'évaluation des patients sous imatinib**
- Limites :
 - lésions cibles stables ou augmentées en taille mais rémission car évolution tumorale vers la nécrose.
 - apparition de nouvelles lésions sous traitement, qui correspondent en fait à des plages de nécrose consécutives au traitement, non objectivées initialement pour deux raisons : réalisation inadéquate du protocole scanographique (pas de réelle phase artérielle) ou lésion de très petite taille. Ces lésions ne doivent pas faire considérer le patient en maladie progressive mais en maladie stable ou même en rémission.
- Utiliser de préférence les **critères de Choi** :
 - maladie considérée comme stable ou en régression :
 - critères RECIST mais diminution en taille des lésions cibles seulement de 10 % (au lieu de 30 % pour tous les autres types de cancers)
 - et/ou diminution de la densité de 15 % avant et après traitement, étudiée sur la phase portale
 - apparition de fausses nouvelles lésions qui restent hypodenses après injection.
 - maladie progressive :
 - apparition de nouvelles lésions hypervasculaires
 - et/ou augmentation en taille des lésions préexistantes de 20 %
 - et/ou augmentation de la densité >0 % (prise de contraste) des lésions.

10.3.2. Place de la TEP-TDM au 18F-FDG

- Il a été montré que la TEP-TDM au 18F-FDG était susceptible d'identifier précocement, les patients non répondeurs à l'imatinib.
- Si lésion fixante au départ, renouveler l'examen 1 mois après l'institution du traitement.

Traitement des données et critères d'interprétation

(Choi, 2007)

- Il n'existe pas de standard relatif aux critères d'interprétation de la TEP-TDM au 18F-FDG vis-à-vis de la réponse au traitement dans le cas particulier des GIST pour lesquelles les critères EORTC ne peuvent donc être retenus.
- En pratique et à défaut de standard, on utilisera les critères qui définissent les patients répondeurs à deux mois par l'association :
 - d'une diminution relative du SUVmax >70 %
 - d'une valeur de SUVmax après traitement <2,5.
- Remarques :
 - les zones d'intérêt utilisées seront les mêmes que celles utilisées avec le scanner
 - le SUVmax à partir duquel est déterminé la diminution relative de SUVmax est représenté par la moyenne des valeurs de SUVmax des différentes lésions évaluées chez chaque patient.

10.3.3. Options

(en fonction des possibilités des centres) en cours d'évaluation.

Echographie de contraste

(Lassau, 2006)

- A faire sur toutes les lésions accessibles en échographie.

IRM avec séquences de diffusion

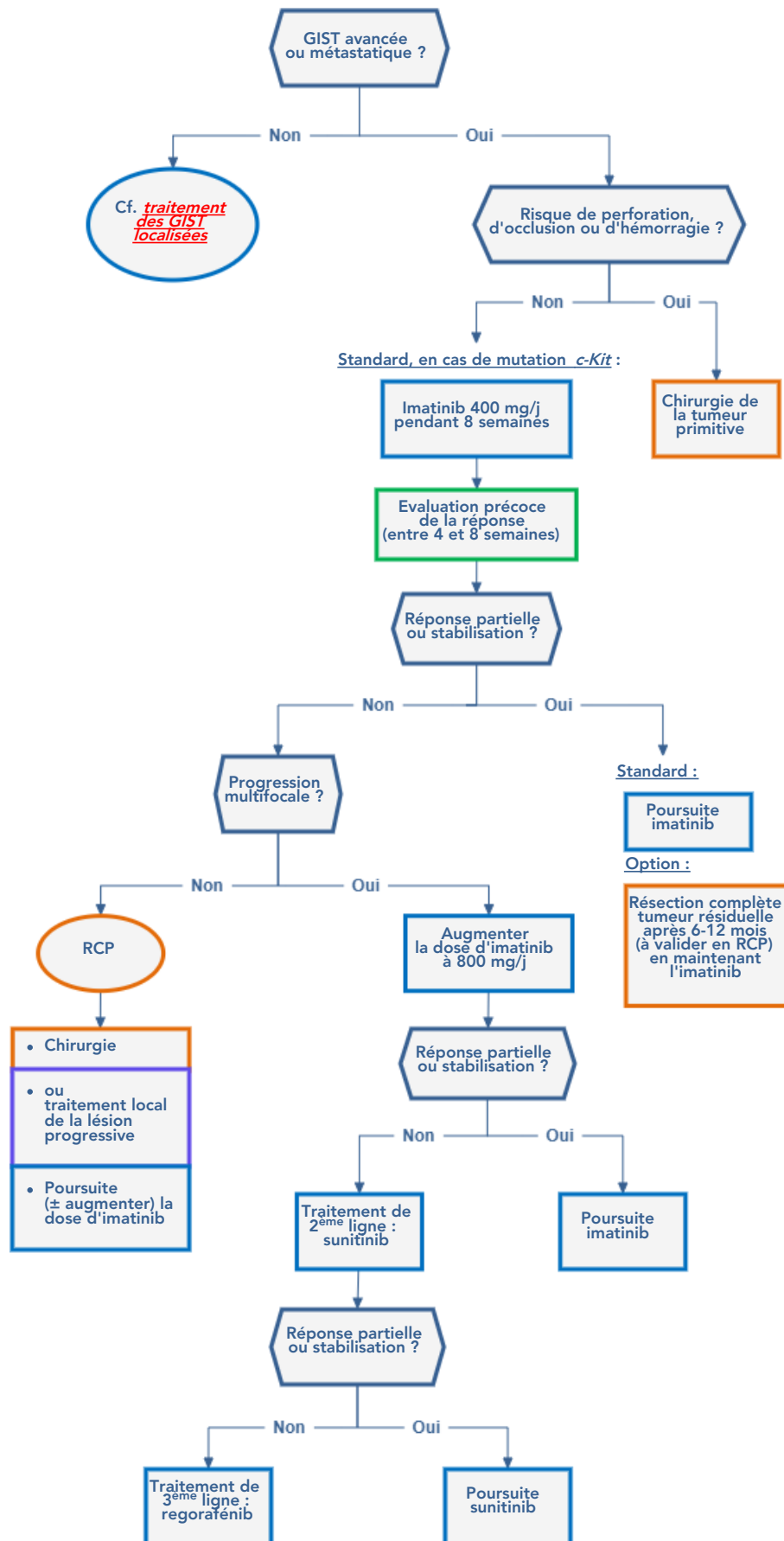
(Deng, 2008 ; Liapi, 2008)

- A faire sur les lésions cibles hépatiques.

10.4. Place de la chirurgie

(ESMO, 2014 ; SOR, 2006)

- Toutes les indications suivantes sont à discuter en RCP **NetSarc+**.
- Si le risque de perforation ou d'hémorragie (lié à la nécrose) ou d'occlusion est majeur, discuter l'exérèse de la tumeur primitive avant d'initier le traitement médical (par imatinib).
- La place de la chirurgie des métastases et des masses résiduelles :
 - L'exérèse complète des lésions résiduelles réalisées chez des patients ayant bien répondu à la thérapie ciblée peut être une option sachant que son intérêt reste incertain.
- L'exérèse doit être réalisée après obtention d'une réponse maximale.
- L'exérèse chirurgicale en phase de progression tumorale n'est pas recommandée. Néanmoins, la chirurgie sur une lésion d'évolution limitée comme « un nodule dans une masse », peut être une alternative au traitement médical.



11. Essais cliniques

Mises à jour via le site HECTOR
(Hébergement des Essais Cliniques et Thérapeutiques en Oncologie Régional) :
<http://hector-essais-cliniques.fr>

- **ATEZOGIST** : Essai randomisé, comparatif, prospectif et multicentrique évaluant l'efficacité de la réintroduction de l'imatinib associé à l'atézolizumab versus la réintroduction de l'imatinib seul chez des patients porteurs de tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST), non opérables en situation avancée, après échec des traitements standards
 - Statut : Ouvert (14-01-2022 - 31-01-2025)
 - Promoteur : Léon Bérard
- **GI-GIST** : Etude GI-GIST : évaluer l'efficacité de l'imatinib en traitement adjuvant chez des patients ayant une tumeur stromale gastro-intestinale de risque intermédiaire avec un index génomique de mauvais pronostic.
 - Statut : Ouvert (01-10-2015 - 01-10-2022)
 - Promoteur : Assistance Publique des Hôpitaux de Marseille (AP-HM)
- **GIST-TEN** : Etude de phase 2, randomisée, évaluant l'intérêt d'interrompre ou de maintenir l'imatinib (Glivec®), chez les patients ayant une tumeur gastro-intestinale stromale (GIST) localement avancée/métastatique après 10 ans de traitement
 - Statut : Ouvert (03-01-2022 - 31-10-2024)
 - Promoteur : Centre Leon Berard
- **IMADGIST** : Etude de phase III, randomisée évaluant l'intérêt clinique de la poursuite ou de l'arrêt d'un traitement adjuvant par imatinib après 3 ans, chez des patients ayant une tumeur stromale gastro-intestinale (GIST) réséquée, présentant un risque significatif de récurrence.
 - Status : Ouvert (09-10-2014 - 31-12-2020)
 - Promoteur : Centre Léon Bérard de Lyon
- **LENVAGIST** : Etude de phase II, multicentrique, comparative, contrôlée contre placebo, en double-insu, de l'efficacité du Lenvatinib chez des patients présentant un GIST localement avancé ou métastatique après échec de l'imatinib et du sunitinib.
 - Statut : Ouvert (17-01-2020 - 31-03-2023)
 - Promoteur : Centre Leon Berard
- Cf. la page relative aux essais cliniques du *GIST support International*.

12. Bibliographie

- Albano, Domenico, et al.
Role of 18F-FDG PET/CT in restaging and follow-up of patients with GIST.
Abdominal Radiology 45.3 (2020): 644-651
- Bauer S, Rutkowski P, Hohenberger P et al.
Long-term follow-up of patients with GIST undergoing metastasectomy in the era of imatinib – analysis of prognostic factors (EORTC-STBSG collaborative study).
Eur J Surg Oncol 2014; 40: 412–419
- Benjamin RS, Choi H, Macapinlac HA et al.
We should desist using RECIST, at least in GIST.
J Clin Oncol.2007;25:1760-4
- Bensimhon D, Soyer P, Brouland JP et al.
Gastrointestinal stromal tumors : role of computed tomography before and after treatment.
Gastroenterol Clin Biol. 2008 ;32:91-7
- Blay JY, Bonvalot S, Casali P et al.
GIST consensus meeting panelists. Consensus meeting for the management of gastrointestinal stromal tumors. Report of the GIST Consensus Conference of 20-21 March 2004, under the auspices of ESMO.
Ann Oncol. 2005; 16:566-78
- Blay JY, von Mehren M, Blackstein ME.
Perspective on updated treatment guidelines for patients with gastrointestinal stromal tumors.
Cancer. 2010 Nov 15;116:5126-37
- ESMO/European Sarcoma Network Working Group. Gastrointestinal stromal tumours
ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up
Ann Oncol. 2015 Sep;26 Suppl 5:v174-7].
Ann Oncol. 2014;25 Suppl 3:iii21-iii26. doi:10.1093/annonc/mdu255
- Casali PG et al.;

ESMO Guidelines Committee, EURACAN and GENTURIS. Gastrointestinal stromal tumours: ESMO-EURACAN-GENTURIS Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up.

Ann Oncol. 2021 Sep 14

- Choi H, Charnsangavej C, de Castro Faria S *et al.*
CT Evaluation of the Response of Gastrointestinal Stromal Tumors After Imatinib Mesylate Treatment : A Quantitative Analysis Correlated with FDG PET Findings.
AJR Am J Roentgenol. 2004; 183:1619-28
- Choi H, Charnsangavej C, Faria SC, Macapinlac HA *et al.*
Correlation of computed tomography and positron emission tomography in patients with metastatic gastrointestinal stromal tumor treated at a single institution with imatinib mesylate : proposal of new computed tomography response criteria.
J Clin Oncol. 2007;25: 1753-9
- Corless CL, Heinrich MC.
Molecular pathobiology of gastrointestinal stromal sarcomas.
Annu Rev Pathol. 2008; 3:557-86
- 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
- Deng J, Virmani S, Young J *et al.*
Diffusion-weighted PROPELLER MRI for quantitative assessment of liver tumor necrotic fraction and viable tumor volume in VX2 rabbits.
J Magn Reson Imaging. 2008, 27:1069-76
- Dimitrakopoulou-Strauss, Antonia, *et al.*
Imaging therapy response of gastrointestinal stromal tumors (GIST) with FDG PET, CT and MRI: a systematic review.
Clinical and translational imaging 5.3 (2017): 183-197
- Emile JF, Scoazec JY, Coindre JM
Tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST) : quoi de neuf en 2009 ?
Ann Pathol. 2009; 29:20-23
- Fletcher CD.
Clinicopathologic correlations in gastrointestinal stromal tumors.
Hum Pathol 2002; 33:455
- Fuster, D., *et al.*
Value of FDG-PET for monitoring treatment response in patients with advanced GIST refractory to high-dose imatinib. A multicenter GEIS study.
The Quarterly Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging : Official Publication of the Italian Association of Nuclear Medicine (AIMN) [and] the International Association of Radiopharmacology (IAR),[and] Section of the Society of. 55.6 (2010): 680-687
- Holdsworth CH, Badawi RD, Manola JB *et al.*
CT and PET : early prognostic indicators of response to imatinib mesylate in patients with gastrointestinal stromal tumor.
AJR Am J Roentgenol. 2007 ;189:W324-30
- Hopkins TG, Marples M, Stark D.
Sunitinib in the management of gastrointestinal stromal tumours (GISTs).
Eur J Surg Oncol. 2008 ;34:844-50
- Hwang, Sang Hyun, *et al.*
Prognostic value of metabolic tumor volume and total lesion glycolysis on preoperative 18 F-FDG PET/CT in patients with localized primary gastrointestinal stromal tumors.
Cancer & metabolism 9.1 (2021): 1-9
- Landi B, Blay JY, Bonvalot S, Brasseur M *et al.*
«Thésaurus National de Cancérologie Digestive (TNCD)» Gastrointestinal stromal tumours (GISTs): French Intergroup Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatments and follow-up (SNFGE, FFCD, GERCOR, UNICANCER, SFCD, SFED, SFRO).
Dig Liver Dis. 2019;51:1223-1231
- Lassau N, Lamuraglia M, Chami L *et al.*
Gastrointestinal stromal tumors treated with imatinib : monitoring response with contrast-enhanced sonography.
AJR Am J Roentgenol. 2006 ;187:1267-73
- Liapi E, Geschwind JF, Vossen JA *et al.*
Functional MRI evaluation of tumor response in patients with neuroendocrine hepatic metastasis treated with transcatheter arterial chemoembolization.

AJR Am J Roentgenol. 2008 ;190:67-73

- Miettinen M, Lasota J.
Gastrointestinal stromal tumors : pathology and prognosis at different sites.
Semin Diagn Pathol. 2006; 23:70-83
- 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
- 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: 2325–2331
- Standards Options Recommendations 2006
Prise en charge des patients adultes atteints de sarcomes des tissus mous, de sarcome utérin ou de tumeur stromale gastro-intestinale.
Oncol. 2007 ; 9 : 173-177
- **Thésaurus National de Cancérologie Digestive. Chapitre GIST**
- Van den Abbeele, Annick D.
The lessons of GIST—PET and PET/CT: a new paradigm for imaging.
The oncologist 13 (2008): 8-13
- Wang D, Zhang Q, Blanke CD et al.
Phase II trial of neoadjuvant/adjuvant imatinib mesylate for advanced primary and metastatic/recurrent operable gastrointestinal stromal tumors: long-term follow-up results of Radiation Therapy Oncology Group 0132.
Ann Surg Oncol 2012; 19:1074–1080