Thésaurus National de Cancérologie Digestive©

Le Thésaurus est un travail collaboratif sous égide de la Société Nationale Française de Gastroentérologie (SNFGE), de la Fédération Francophone de Cancérologie Digestive (FFCD), du Groupe Coopérateur multidisciplinaire en Oncologie (GERCOR), de la Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer (UNICANCER), de la Société Française de Chirurgie Digestive (SFCD), de la Société Française d'Endoscopie Digestive (SFED), de la Société Française de Radiothérapie Oncologique (SFRO), l'Association de Chirurgie Hépato-Bilio-Pancréatique et Transplantation (ACHBT) et de la Société Française de Radiologie (SFR) (dont Société d'Imagerie Abdominale et Digestive (SIAD) et Fédération de Radiologie interventionnelle (FRI).

Chapitre 12
Tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST)

Date de cette version :
25/11/2019

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

Mise en garde

Du fait de l'actualisation fréquente du TNCD, l'utilisation de ce document imprimé impose de vérifier qu'une version plus récente n'a pas été mise à disposition sur le site. Si la date ci-dessus remonte à plus d'un an, ce document n'est certainement plus à jour et doit être remplacé par un nouveau.

GROUPE DE TRAVAIL : Bruno LANDI (Paris), coordonnateur,
Jean-Yves BLAY (Lyon), Sylvie BONVALOT (Paris), Mathilde BRASSEUR (Reims), Jean-Michel COINDRE (Bordeaux), Jean-François EMILE (Boulogne-Billancourt), Vincent HAUTEFEUILLE (Amiens), Charles HONORE (Villejuif), Eric LARTIGAU (Lille), Axel LE CESNE (Villejuif), Georges MANTION (Besançon), Marc PRACHT (Rennes).

RELECTEURS :
E. BLANCHET (La Rochelle), A. BERGER (Paris), J.-O. BLAY (Clermont-Ferrand), O. BOUCHE (Reims), S. CATTAN (Lille), E. CUELLAR (Toulouse), P. FAJADET (Saint-Jean), R. GUIMBAUD (Toulouse), J.-E. KURTZ (Strasbourg), T. LECOMTE (Tours), L. LELONG (Bayonne), P. MARIANI (Paris), W. MINA (Troyes), T. MORIN Tarbes), L. MOSSER (Rodez), S. ROOS (Albi), D. SMITH (Bordeaux).

Comment citer ce chapitre ?

Gastrointestinal stromal tumours (GISTs): French Intergroup Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatments and follow-up (SNFGE, FFCD, GERCOR, UNICANCER, SFCD, SFED, SFRO).
Landi B, Blay JY, Bonvalot S, Brasseur M, Coindre JM, Emile JF, Hautefeuille V, Honore C, Lartigau E, Mantion G, Pracht M, Le Cesne A, Ducreux M, Bouche O; Thésaurus National de Cancérologie Digestive (TNCD). Dig Liver Dis. 2019 Sep;51(9):1223-1231.doi: 10.1016/j.dld.2019.07.006.

Les GIST sont des tumeurs mésenchymateuses se développant dans la majorité des cas dans l'estomac et le grêle, plus rarement le rectum, le côlon, l'œsophage ou le mésentère. Leur incidence est estimée à environ 15 cas/million d'habitants/an, l'âge médian au diagnostic est d'environ 60 ans, et le *sex-ratio* est d'environ 1/1. Elles dérivent des cellules de Cajal ou d'un de leur précurseur, et sont typiquement de phénotype CD117/KIT+ (95%) et DOG-1+ (95%). Elles présentent très fréquemment des mutations activatrices des gènes codant pour les récepteurs tyrosine-kinase KIT ou PDGFRA. Initialement considérées comme une entité homogène sur le plan nosologique, les GIST constituent en fait un ensemble hétérogène sur le plan de la biologie moléculaire, du comportement clinique et de la réponse au traitement. Les GIST sont généralement sporadiques ce qui n'impose pas de consultation d'oncogénétique en dehors des rares cas associés à des syndromes familiaux (cf. 12.1.3).

La mise à jour 2018 du chapitre GIST a pris en compte la dernière version des recommandations de l'ESMO [1]. Les associations nationales ou internationales de patients jouent un rôle essentiel dans la diffusion de l'information et l'aide à la prise en charge de ces tumeurs rares (http://www.infosarcomes.org). Les formes pédiatriques de GIST ne seront pas traitées ici.

12.1. BILAN PRE-THERAPEUTIQUE

12.1.1. Bilan d'extension

Référence

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

Options

- Écho-endoscopie (généralement réalisée à l'étape diagnostique dans les GIST de taille limitée du tractus digestif haut ou du rectum) ***(accord d'experts)*** *;*
- IRM (notamment en cas de GIST du rectum) ***(accord d'experts)*** *;*
- TEP-Scan (scintigraphie au FDG-glucose) en cas de doute sur une lésion métastatique en TDM ou IRM ***(accord d'experts)***.

12.1.2. Biopsies

Les biopsies endoscopiques sont généralement négatives, car la tumeur se développe dans la musculeuse du tube digestif [1,2]. L'indication d'une ponction-biopsie (par voie écho-endoscopique, percutanée ou opératoire) doit être discutée au cas par cas. Un tel geste comporte un risque hémorragique, et potentiellement de dissémination péritonéale lorsqu'elle est faite par voie percutanée ou coelioscopique. Elle est recommandée en pré-opératoire de manière générale dans les sarcomes. Cependant, dans les GIST, elle est surtout indispensable en cas de doute diagnostique avec un autre type tumoral, de résécabilité douteuse, de chirurgie lourde ou mutilante, ou de nécessité d'un traitement médical initial.

Références

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

- Doute diagnostique avec une autre tumeur nécessitant une chimiothérapie première ou une chirurgie différente ; par exemple : lymphome, autres sarcomes ou tumeur desmoïde, tumeur neuro-endocrine.
- Localisation ou extension faisant discuter un traitement initial par imatinib.
- Tumeur non résécable (localement avancée) et/ou métastatique.
- Chirurgie mutilante.

Quel type de biopsie ?

La biopsie peut porter sur la tumeur primitive ou la(les) métastase(s). Si la lésion n'est pas résécable du fait d'un envahissement loco-régional ou de métastases, une biopsie de la lésion la plus accessible est réalisée : biopsie hépatique sous contrôle radiologique (échographie ou scanographie) en cas de métastase hépatique, ou biopsie de la tumeur primitive sous contrôle écho-endoscopique ou radiologique. La ponction sous écho-endoscopie peut être privilégiée par rapport à la voie percutanée dans les GIST non métastatiques, même si la biopsie pré opératoire diagnostique n'a pas augmenté le risque de rechute des GIST de haut risque dans l'essai randomisé du SSG XVIII/AIO [3]. La biopsie doit être réalisée en centre spécialisé quand le risque de complication est important (GIST kystiques ou hémorragiques).

La biopsie doit être de taille suffisante pour le diagnostic histologique et la recherche de mutation de *KIT* ou *PDGFRA*. Elle doit être fixée dans du formol à 4 %. Le génotypage peut se faire sur les fragments fixés au formol, mais la rentabilité est supérieure sur un fragment congelé.

12.1.3. GIST syndromiques (rares) [4,5]

En l'absence de mutation de *KIT* ou *PDGFRA* une immunohistochimie avec 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 de l'une des sous-unités de SDH. Par ailleurs les GIST avec perte d'expression de SDH-B peuvent donner des métastases dans les ganglions lymphatiques de drainage.

- Neurofibromatose de type 1 : mutation constitutionnelle du gène *NF1*, sans mutation somatique des gènes *KIT* et *PDGFRA*, GIST multiples, prédominant dans l'intestin grêle,
- GIST SDH-dépendantes (très rares) :
    - GIST sans mutation somatique de *KIT* et *PDGFRA*, cellules épithélioïdes, sujet jeune, antécédent familial de GIST. Intérêt de l'immunohistochimie SDH-B.
    - Triade de Carney (très rare) : pas de mutation constitutionnelle mais déficit de la SDH-B, femme jeune, 3 entités synchrones ou métachrones : GIST gastriques multiples, chondrome pulmonaire et paragangliome extra-surrénalien
    - Syndrome (ou dyade) de Carney-Stratakis (mutation constitutionnelle ou altération épigénétique de la sous-unité A, B, C ou D de la SDH) : GIST gastriques multiples, paragangliome extra-surrénalien (pas de chondrome pulmonaire).
- Mutation constitutionnelle de *KIT* ou *PDGFRA* (exceptionnelle) : sujet jeune, antécédent familial de GIST, trouble de la motilité intestinale (dysphagie, constipation), tâches pigmentées cutanées, hyperplasie des cellules de Cajal.

On recommande en cas de suspicion de mutation génétique constitutionnelle une consultation d'oncogénétique après information et accord du patient (***accord d'experts***). Les indications de la consultation d'oncogénétique et l'algorithme

d'analyse génétique constitutionnelle en fonction de l'immunohistochimie SDH-B sont résumés dans l'annexe 1 **(*accord d'experts*)**.

12.1.4. Bilan d'opérabilité

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

12.1.5. Cas particuliers des GIST de taille < 2 cm

Des séries suggèrent une prévalence élevée de GIST gastriques de petite taille (< 10 mm de diamètre) chez l'adulte après 50 ans, dont l'évolutivité n'est pas certaine et qui pourraient même régresser [1]. La mutation de *KIT* est un phénomène précoce, mais d'autres anomalies seraient responsables de l'évolutivité ou non de ces petites GIST. De plus, le risque d'évolution maligne des GIST de l'estomac semble très faible ou nul quand elles mesurent moins de 2 cm (cf. tableau du chapitre 12.3.1) [6]. La vitesse de croissance éventuelle des petites GIST gastriques semble variable. De ce fait, le choix entre surveillance ou résection est licite pour les GIST de l'estomac asymptomatique de moins de 2 cm, en tenant compte du terrain et de la localisation de la lésion dans l'estomac rendant simple ou complexe sa résection (Annexe 2). Dans tous les cas, une information et une discussion avec le patient sont nécessaires. L'exérèse endoscopique de ces petites GIST gastriques est une option qui doit être à l'avenir validée dans un essai prospectif.

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

Pour les GIST du rectum ou du grêle de moins de 2 cm de diamètre, la résection est la règle malgré une taille limitée du fait du risque évolutif (notamment si l'index mitotique est élevé : cf. tableau du chapitre 12.3.1) [1]. Une histologie peut être nécessaire en préopératoire quand il existe un doute sur la nature exacte de la lésion (notamment pour différencier un léiomyome ou une GIST du rectum).

12.2. ANALYSE HISTOLOGIQUE ET MOLECULAIRE

Le diagnostic de GIST est effectué sur un examen histologique standard [1,2]. L'immuno-histochimie est nécessaire au diagnostic ***(accord d'experts).*** Le marqueur indispensable est KIT (CD117), avec une positivité de 95 % des GIST. L'expression de KIT n'est cependant pas spécifique des GIST. Le marqueur DOG-1 est également recommandé et est positif dans 95 % des GIST. D'autres marqueurs sont recommandés pour étayer le diagnostic en cas de négativité (CD34, desmine, protéine S100) **(*accord d'experts*).** D'autres tumeurs, conjonctives, mélanocytaires ou endocrines, peuvent simuler une GIST. Les tumeurs les plus souvent confondues avec une GIST sont les tumeurs musculaires lisses et les fibromatoses.

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

La 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, du fait de son intérêt théranostique. Le génotypage des GIST est recommandé à l'exception des GIST à très bas risque de récidive (cf. 12.3.1) [1,2].

Le type de mutation a une influence sur le pronostic et l'efficacité du traitement en situation adjuvante et métastatique [1] (cf. 12.3.2.). 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 plus 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 (peu sensible à l'imatinib,cf infra-).

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, fusion du gène *NTRK* [7]. Ces maladies sont différentes sur le plan clinique, moléculaire, pronostique, et ne répondent pas forcément aux mêmes traitements. Une recherche de fusion du gène *NTRK* est recommandée pour les GIST avancées (sélection par test immuno-histochimique confirmé par séquençage (NGS ARN) ou séquençage (NGS ARN) d'emblée) [37]. Une immunohistochimie pour la recherche d'expression de la SDH-B est aussi recommandée en cas de GIST sans mutation de *KIT* ou *PDGFRA* mise en évidence, à visée diagnostique en l'absence de thérapie ciblée disponible à ce jour ***(accord d'experts)*** [1].
La collection de tissu congelé doit être encouragée, de nouvelles évaluations moléculaires pouvant être utiles au cours de l'évolution de la maladie, et dans le cadre de la recherche [1]. La mise en place d'un consentement généralisé en cancérologie et la création de tumorothèques est souhaitable.

12.3. ESTIMATION DU RISQUE DE RECIDIVE ET SURVEILLANCE

12.3.1. Après résection à visée curative

L'estimation du risque de récidive est primordiale pour l'indication ou non d'un traitement adjuvant, et pour adapter la surveillance. L'imatinib est en effet le traitement adjuvant standard après résection R0 d'une GIST à haut risque de récidive, et une option en cas de risque intermédiaire (cf. infra-) [1].

Une dizaine de classifications pour estimer le risque de récidive des GIST après résection R0 ont été proposées. Elles présentent toutes des avantages et des inconvénients, et sont basées sur des séries historiques rétrospectives avant l'avènement du traitement adjuvant.

Il en existe 2 grands types :

- Celles classant les patients dans des groupes de risque de récidive estimé (NIH, NIH modifiée par Joenssuu …). Les groupes ont été initialement définis de la manière arbitraire suivante : haut risque (>30 % de risque de récidive), risque intermédiaire (10-30%), faible (<10%) et très faible risque (0-2 %). Cela reste assez généralement admis.
- Celles estimant de manière chiffrée le risque de récidive (AFIP de Miettinen, nomogrammes, « *contour maps* »).

La première classification histo-pronostique du risque de récidive fondée sur la taille de la tumeur et l'index mitotique, a été établie en 2002 lors d'un consensus [8]. L'index mitotique est le facteur pronostique de récidive le plus important. Le nombre de mitoses doit désormais être évalué sur 5 mm² [9]. Cela correspond, sur les microscopes actuels, à 20 à 25 champs au grossissement x 40 au lieu des « 50 champs à fort grossissement (HPF) » indiqués dans les anciennes publications. D'autres paramètres topographiques, histologiques, immuno-histochimiques et moléculaires impactent le risque de récidive.

De grandes séries rétrospectives ont permis de préciser ces données, mettant en évidence en outre, l'influence du siège de la tumeur et d'une perforation tumorale (pronostic similaire à une GIST métastatique) sur le risque de récidive [9]. Toutes les classifications sont utilisables en pratique, et aucune n'est parfaite. Les classifications (AFIP de Miettinen et NIH modifiée par Joensuu tableaux ci-dessous) [9,10] sont les plus utilisées. Une classification TNM est disponible (UICC TNM8) et intègre les principaux facteurs pronostiques [1]. Elle est encore peu utilisée en pratique.

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

GIST rectales Il convient d'y ajouter la perforation qui est associée à un risque élevé de récidive.

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

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

Estimation du risque de récidive dans les GIST localisées réséquées dans la classification de Joensuu dérivée de celle du NIH. Elle vise notamment à mieux scinder les GIST à risque intermédiaire et élevé, et intègre le caractère péjoratif d'une perforation [10]

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

L'index mitotique et la taille étant des variables continues, les limites indiquées dans ces classifications doivent être interprétées judicieusement. Des « *contour maps* » pronostiques (cartes d'isolignes, c'est-à-dire de répartition de même valeur du risque de récidive) qui incorporent l'index mitotique et la taille comme des variables continues ont été définies par Joensuu et al. à partir de séries de patients n'ayant pas reçu de traitement adjuvant [11]. Elles peuvent être consultées par exemple à l'adresse suivante : https://liferaftgroup.org/wp-content/uploads/2012/12/contour_map_top.jpg. Les récidives après chirurgie sont essentiellement hépatiques et/ou péritonéales. L'index mitotique de la tumeur influence la rapidité de survenue d'une récidive. Pour les patients à haut risque de récidive, elles surviennent surtout dans les 3 ans qui suivent

la fin du traitement adjuvant. La majorité des récidives surviennent dans les 5 ans suivant la chirurgie ou la fin du traitement adjuvant. Des récidives plus tardives sont possibles mais rares [1]. Il n'existe pas de données dans la littérature permettant de valider un protocole précis de surveillance. Les protocoles de surveillance proposés correspondent donc à des avis d'experts (annexe 3).

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

Références

- Examen clinique et scanner spiralé abdomino-pelvien ou IRM abdominale ***(accord d'experts*)**
- Pas de rythme de référence établi par un essai (à discuter selon risque de récidive et terrain)
- Scanner thoracique si GIST à haut risque ou GIST rectale au moins 1 fois/an **(avis d'experts)**

Options (*avis d'experts*) (annexe 3)

- Tumeurs à risque élevé (sous imatinib adjuvant) : tous les 3 à 6 mois pendant 3 ans
- Tumeurs à risque élevé (après imatinib adjuvant) : tous les 3 mois pendant 2 ans puis tous les 6 mois pendant 3 ans, puis annuels pendant 5 ans
- Tumeurs à risque intermédiaire (sans imatinib adjuvant) : tous les 3 à 6 pendant 3 ans, puis tous les 6 mois jusqu'à 5 ans, puis annuels jusqu'à 10 ans
- Tumeurs à faible risque : tous les 6 à 12 mois pendant 5 ans
- Tumeurs à très faible risque : pas de surveillance systématique.

12.3.2. Influence du génotype et d'autres facteurs biologiques sur le risque de récidive

Le génotype est un outil complémentaire pour évaluer le risque de récidive. Ces données commencent à s'ajouter progressivement aux critères histo-pathologiques qui restent prépondérants pour estimer le risque de récidive [12]. La relation entre génotype et risque de récidive est complexe à analyser pour plusieurs motifs. D'une part, parce qu'il existe une grande variété de mutations possibles au niveau de l'exon 11 de *KIT*. Dans une étude 138 mutations différentes de *KIT* et *PDGFRA* étaient présentes chez 496 patients [13]. Dix mutations représentaient cependant 56% de l'ensemble des mutations permettant certaines corrélations génotype/pronostic. D'autre part, outre sa valeur pronostique, la mutation a également une valeur prédictive de réponse au traitement par imatinib. Ainsi les mutations de l'exon 11 de *KIT* sont les plus sensibles à l'imatinib, alors que la mutation *PDGFRA* D842V est généralement résistante [1].

En pratique, les GIST avec mutation de *KIT* ont un risque de récidive supérieur à celles avec mutation de *PDGFRA*, les GIST sans mutation *KIT/PDGFRA* ayant un risque intermédiaire entre ces 2 groupes. Parmi les mutations de l'exon 11 de *KIT*, les délétions ont un risque de récidive supérieurs aux substitutions, et les duplications (plus rares) ont un meilleur pronostic (12).

D'autres facteurs moléculaires sont à l'étude. Il a été montré que le niveau de réarrangement du génome tumoral a une valeur pronostique. Un index génomique corrélé au risque de récidive a été déterminé, et est actuellement évalué dans une étude française prospective randomisée pour le traitement adjuvant de GIST de risque intermédiaire de rechute (Essai GI-GIST).

12.3.3. Critères d'évaluation par imagerie et surveillance au cours d'un traitement par inhibiteur de tyrosine-kinase pour GIST avancée ou métastatique [1,2]

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

Des critères d'évaluation tomodensitométriques appropriés aux GIST ont été proposés pour définir le contrôle de la maladie sous imatinib [2] : diminution de la taille (mesure unidimensionnelle) > 10 % et/ou diminution de la densité après injection (en unités Hounsfield) d'au moins 15 %. Ces critères ont d'excellentes sensibilité et spécificité pour différencier les bons des mauvais répondeurs.

L'IRM abdominale est une alternative au scanner.

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

La TEP au FDG a montré une sensibilité élevée dans la détection de la réponse tumorale précoce. Elle est toutefois d'intérêt limité en pratique courante. L'écho-Doppler avec injection de produit de contraste permet aussi une évaluation précoce

de la réponse par évaluation de la perfusion intra-tumorale des métastases hépatiques. Des logiciels permettent désormais d'obtenir une évaluation quantitative. Malgré sa simplicité et des études multicentriques concluantes, sa diffusion en pratique reste limitée.

L'amélioration symptomatique, les réponses tomodensitométrique (taille et densité), TEP (SUV max) et écho-Doppler (dB), sont toutes prédictives du contrôle tumoral par l'imatinib.

Références

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

Options

- Écho-Doppler avec injection de produit de contraste (pré-thérapeutique puis dès J7 ou J28, puis tous les 3 mois) **(*avis d'experts*).**
- TEP au FDG (pré-thérapeutique puis dès J7 ou à J28, puis tous les 3 mois) non recommandé en pratique courante **(*avis d'experts*).**

12.4. TRAITEMENT

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

12.4.1. Traitement chirurgical

12.4.1.1. Principes de la chirurgie

La résection chirurgicale complète en monobloc de la tumeur est le seul traitement potentiellement curatif [1,2]. Il est essentiel d'éviter une perforation per-opératoire qui entraîne un risque de récidive majeur du fait d'une une dissémination péritonéale. Les GIST volumineuses sont fragiles car souvent avec des remaniements kystiques, hémorragiques et/ou nécrotiques. Elles doivent donc être manipulées avec la plus grande précaution [1,2]. Il n'existe pas de consensus sur la marge optimale de

résection, qui peut probablement être limitée, l'important étant une résection microscopiquement complète (R0) sur les tranches de section viscérales. Les énucléations ne sont pas recommandées, car classiquement grevées d'un risque de récidive plus élevé que les résections segmentaires, tout du moins pour les GIST gastriques et rectales [13]. Une chirurgie préservant les organes, c'est-à-dire sans interruption de la continuité digestive, peut être discutée si elle est réalisable avec une marge microscopiquement saine (notamment dans l'estomac). Le curage ganglionnaire n'est pas systématique, car les métastases ganglionnaires sont rares et le risque de récidive ganglionnaire limité, sauf dans les formes pédiatriques. En cas de doute, un picking ganglionnaire est recommandé.

En cas d'exérèse incomplète (R2) ou d'exérèse de nodules métastatiques péritonéaux associés, le pronostic spontané est mauvais. Le cas des résections microscopiquement incomplète (R1) reste l'objet de discussions au cas par cas, car d'une part il n'a pas été démontré qu'une résection R1 était associée à un moins bon pronostic, et d'autre part qu'une reprise chirurgicale, qui n'est pas toujours un geste simple n'a pas démontré de bénéfice sur la survie globale [1]. De plus, il faut tenir compte du risque de récidive à distance.

Un rapport de l'Association française de chirurgie (AFC) sur le traitement des GIST est disponible [14].

12.4.1.2. Tumeurs non métastatiques

Tumeurs localisées
Le geste chirurgical dépend du siège de la tumeur.

- **Pour une tumeur gastrique** de siège antral ou fundique, une gastrectomie atypique (wedge resection possible sans interruption de la continuité digestive) ou segmentaire (pour des raisons anatomiques) est indiquée. Le choix de la technique opératoire (cœlioscopie ou laparotomie) repose sur l'évaluation du risque de perforation per-opératoire. Il est en effet essentiel d'éviter une effraction de la tumeur en per-opératoire qui péjore la survie globale. La résection sous cœlioscopie est possible, mais elle doit être évitée en cas de volumineuse tumeur avec des remaniements importants kystiques, hémorragiques et/ou nécrotiques [15]. Les tumeurs de siège péri-cardial ou pré-pylorique peuvent nécessiter une gastrectomie réglée. En cas de volumineuse tumeur, ou de tumeur proche du cardia, une gastrectomie totale peut être imposée par des contraintes anatomiques. Les équipes asiatiques pratiquent de plus en plus des résections endoscopiques pour les petites GIST gastriques (< 2 ou 3 cm), éventuellement par une approche combinée avec la cœlioscopie, mais cela reste à valider.
- **Pour les tumeurs du grêle**, une résection segmentaire est indiquée.
- **Pour les tumeurs duodénales**, le type de chirurgie (conservatrice ou duodénopancréatectomie céphalique) dépend de la localisation et de la taille tumorale. Une chirurgie conservatrice si elle est possible donne la même survie globale qu'une résection radicale [14].
- **Pour les tumeurs du rectum et du côlon**, une chirurgie réglée est classiquement recommandée. Néanmoins, une résection locale par voie transanale peut être discutée en RCP spécialisée en cas de GIST rectale de petite taille [1].

- **Pour les tumeurs œsophagiennes**, l'exérèse des GIST par énucléation sous thoracoscopie quand elle est possible peut être une alternative à l'œsophagectomie [16].
- **Lorsque la lésion est résécable, un traitement néo-adjuvant par imatinib n'est pas indiqué** [1,2]. En revanche, l'imatinib peut être indiqué après concertation pluridisciplinaire quand on estime qu'il peut modifier le geste opératoire en simplifiant la chirurgie ou en permettant une résection moins mutilante (préservation sphinctérienne pour le rectum par exemple) (cf 12.4.3.3 imatinib en situation néoaduvante) [17]. Ceci nécessite un suivi attentif afin de dépister précocement les 5-10 % de GIST d'emblée résistantes à l'imatinib, et d'évaluer le risque hémorragique notamment lorsque le mode de diagnostic de la tumeur a été un saignement

Tumeurs localement avancées
Une exérèse large parfois mutilante n'est licite que si elle est complète. Cette attitude agressive est à moduler en fonction des organes concernés et du terrain. L'alternative d'un traitement néo-adjuvant est judicieuse quand la résection semble importante ou incertaine en préopératoire, pour limiter le geste chirurgical initial et augmenter les chances de résection complète. La chirurgie est alors envisagée quand la réponse maximale est observée (généralement après 6 à 12 mois de traitement) [1]. Il faut tenir compte du risque de complications sévères liées à la tumeur primitive (hémorragie, perforation, rupture tumorale) sous imatinib, même s'il semble limité Cette approche doit être réservée à des centres experts.

12.4.1.3. Tumeurs métastatiques

Les métastases sont principalement péritonéales et hépatiques.

L'imatinib, un inhibiteur de tyrosine-kinases (ITK) dont KIT et PDGFRA, **est le seul traitement de première ligne** (cf 12.4.3.). La chirurgie n'est pas recommandée initialement au stade métastatique, mais peut être discutée en seconde intention sous traitement médical.

Avant traitement médical, l'exérèse de la tumeur primitive, si elle n'a pas eu lieu précédemment, n'est indiquée qu'en cas de symptômes majeurs (occlusion, hémorragie, perforation). Elle peut être discutée de manière multidisciplinaire en tenant compte du terrain et de l'importance du geste chirurgical avant le traitement par imatinib afin de prévenir la survenue de complications locales **(*avis d'expert*).** Le risque de perforation ou d'hémorragie de la tumeur primitive survenant sous imatinib n'est pas connu précisément et probablement limité (2,7 % d'hémorragie tumorale et 2,7 % d'hémorragie haute ou de perforation dans une étude, pas de perforation dans deux autres études) [18-20].

L'exérèse de volumineuses masses nécrotiques après traitement par imatinib, symptomatiques, et dont le risque de rupture semble important est préférable à une chirurgie en urgence pour complication ***(accord d'experts)*** [1]. Une telle chirurgie doit être discutée en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) et doit être réalisée par une équipe entrainée.

Chez les patients répondeurs ou stables sous imatinib et potentiellement accessibles à une résection complète, la place de la chirurgie d'exérèse ou de la radiofréquence de métastases reste à préciser [1-2]. Sa faisabilité a été démontrée, mais son bénéfice en terme de survie n'est pas établi. Deux essais randomisés (poursuite de l'imatinib versus chirurgie + poursuite de l'imatinib) ont été suspendus du fait d'un recrutement trop lent [21]. Toute chirurgie dans ce cadre doit être discutée en réunion pluridisciplinaire (RCP), car le traitement par imatinib est le traitement de référence [14]. L'imatinib peut être arrêté la veille de la chirurgie et repris dès que le transit le permet.

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

En cas de découverte per-opératoire d'une maladie métastatique lors de la résection de la tumeur primitive, il n'a pas été démontré de bénéfice d'une chirurgie de cytoréduction initiale des métastases et la résection du primitif associée à un traitement médical est indiquée. Après résection initiale macroscopiquement complète d'une maladie métastatique sans traitement médical préalable, un traitement adjuvant par imatinib est justifié (sauf en cas de mutation résistante à l'imatinib, cf infra). Cette situation n'ayant pas fait l'objet d'essais spécifiques, sa durée (comme un traitement adjuvant ou jusqu'à progression) doit être discutée en RCP ***(avis d'expert)***.

Après exérèse de métastases chez un patient en cours de traitement, la poursuite de l'imatinib est indispensable *(accord d'experts)* [1].

12.4.2. Chimiothérapie, radiothérapie

Traitements des formes avancées ou métastatiques
Les chimiothérapies cytotoxiques ne sont pas efficaces dans les GIST. La radiothérapie n'a été utilisée que ponctuellement, le plus souvent à visée symptomatique, pour des tumeurs fixées, responsables de douleurs ou hémorragiques, ou des métastases osseuses. Une série récente (phase 2 sur 25 patients) suggère qu'elle peut permettre dans certains cas des stabilisations de lésions abdominales ou hépatiques évolutives sous ITK [22].

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

12.4.3. Imatinib (Glivec ®)

L'efficacité de l'imatinib a été établie dans les GIST localement avancées ou métastatiques **(*niveau de la recommandation : grade A*)**, puis en situation adjuvante à la chirurgie.

12.4.3.1 Imatinib en situation métastatique

En règle générale, ou lorsque le génotype de la tumeur n'est pas connu, la dose standard d'imatinib est de 400 mg/j, un comprimé en une prise au milieu d'un repas.

Le génotypage des tumeurs est recommandé *(accord d'experts)* [1,2]. Les GIST avec mutation de l'exon 11 de *KIT* sont les plus sensibles à l'imatinib. La posologie de 800 mg/j d'emblée est recommandée en cas de GIST avec une mutation de l'exon 9 ***(avis d'expert).*** Une méta-analyse de 2 essais de phase III a montré que les patients ayant une mutation de *KIT* sur l'exon 9 (10 % environ) avaient une survie sans progression augmentée en cas de traitement par 800 mg/j d'emblée (19 mois *vs* 6 mois ; p = 0,017) [1]. La survie globale était supérieure, mais de manière non significative, en cas de traitement par 800 mg/j d'emblée (35 mois *vs* 28 mois ; p = 0,15) [23]. Cependant, l'échantillon était limité (n =91), et le cross over autorisé lors d'une progression à 400 mg/j. Les GIST sans mutation de *KIT*/ou *PDGFRA* ont globalement une sensibilité moindre à l'imatinib que les GIST avec mutation de l'exon 11 de *KIT*. Par ailleurs, l'imatinib est peu ou pas actif chez les patients ayant une mutation de l'exon 18 de *PDGFRA* de type D842V [24]. Dans ces cas, il reste le traitement de première intention en l'absence d'alternative thérapeutique si le patient ne peut être inclus dans un essai avec un traitement spécifique.

Il est recommandé dans le cadre de l'AMM de poursuivre le traitement par imatinib jusqu'à progression, intolérance ou refus du patient. Une augmentation de dose d'imatinib ou un changement d'inhibiteur de tyrosine-kinases doivent être discutés en cas de progression(*cf infra*). Il n'est pas recommandé de diminuer la dose en l'absence de toxicité majeure, du fait d'un risque de progression accru. Un essai du Groupe français sarcome (essai BFR 14) a testé l'utilité ou non de la poursuite de l'imatinib après 1 an, 3 ans ou 5 ans de traitement chez les patients stables ou répondeurs. La survie sans progression était significativement allongée en cas de poursuite de l'imatinib, et la profondeur de la réponse moindre en cas de réintroduction de l'imatinib à progression [1].

Des effets secondaires surviennent chez la majorité des patients, mais le plus souvent d'intensité modérée et régressant au cours du traitement [1,2]. La tolérance de l'imatinib est dose-dépendante. Les trois effets secondaires les plus fréquents sont les œdèmes, l'asthénie et les troubles digestifs. L'observance du traitement doit être surveillée à chaque consultation. La prise en charge précoce et efficace des effets secondaires est la clé de l'observance aux inhibiteurs de tyrosine-kinases. Les adaptations de doses doivent être faites selon les RPC du produit, et peuvent être modulées en fonction des dosages plasmatiques de l'ITK du fait d'importantes variations inter-individuelles [25].

La résistance au traitement peut être primaire (dans les 6 premiers mois) (< 10 %), ou secondaire (après 6 mois). Il faut, avant de conclure à une résistance, éliminer un problème d'observance ou d'interactions médicamenteuses susceptible de diminuer l'exposition à l'imatinib (notamment jus de pamplemousse, inhibiteurs de la pompe à protons, millepertuis, etc. On peut consulter par exemple à ce sujet le thésaurus en ligne des interactions médicamenteuses de l'ANSM. Un dosage du taux plasmatique résiduel d'imatinib est judicieux. Des taux plasmatiques bas d'imatinib sont associés à

un temps jusqu'à progression et un bénéfice clinique moindres [26]. Le bénéfice d'un monitorage systématique des taux plasmatiques d'imatinib sur l'optimisation de la prise en charge reste à démontrer.

En cas de résistance secondaire avérée, on distingue les résistances partielles (évolution au niveau d'une ou d'un nombre limité de métastases) et les résistances multifocales (sur plusieurs lésions). L'arrêt de l'imatinib sans mise en route d'un autre traitement par inhibiteur de tyrosine-kinase peut être associé à une poussée évolutive des clones tumoraux toujours sensibles même chez des patients en progression, avec un risque de progression plus rapide et intense. En cas de progression focale, un traitement local associé à la poursuite de l'imatinib (à la même dose ou à dose augmentée en cas de mutation de l'exon 9 ou de sous exposition plasmatique si la tolérance le permet) se discute. En cas de progression multifocale, l'inclusion dans un essai thérapeutique avec une nouvelle molécule, une augmentation des doses d'imatinib à 800 mg (qui se discute surtout en cas de taux plasmatique bas d'imatinib ou de GIST avec mutation de l'exon 9 de KIT traitée à dose standard, et permet une stabilisation transitoire chez 30 à 40 % des patients) ou un changement d'inhibiteur de tyrosine-kinase sont indiqués [1]. Une demande d'avis auprès d'une RCP NETSARC est recommandée afin d'optimiser les inclusions dans les essais.

12.4.3.2 Imatinib en situation adjuvante

On dispose des résultats de trois essais de phase III. Dans un essai multicentrique américain, 773 patients avaient une GIST localisée de taille supérieure ou égale à 3 cm et une résection complète dans les 14 à 70 jours précédant l'inclusion [27]. Les patients étaient randomisés entre imatinib 400 mg/j et placebo pendant un an. Le critère principal de l'étude était la survie sans récidive. A un an la survie sans récidive était de 97,7 % dans le bras imatinib versus 82,3 % dans le bras placebo (p<0,0001). Il n'a pas été observé de bénéfice sur la survie globale. Les résultats de l'analyse en sous-groupes selon les classifications NIH de 2002 et AFIP de Miettinen du risque de récidive n'ont pas montré de bénéfice en survie sans récidive dans les groupes à faible et très faible risque. Une analyse secondaire de sous-groupes en fonction du génotype a été rapportée [28]. Un bénéfice significatif en survie sans récidive était observé en cas de mutation de l'exon 11 de *KIT* (présente chez 346 patients), mais pas en cas de mutation de l'exon 9 (35 patients) ou d'absence de mutation détectée (64 patients), notamment en cas de neurofibromatose. En cas de mutation *PDGFRA* (28 patients), il existait un risque de récidive spontané très faible, et aucun bénéfice de l'imatinib en cas de mutation D842V de l'exon 18 (mais bénéfice significatif en cas d'autres mutations de *PDFGRA*).

La seconde étude, européenne, a comparé 1 an contre 3 ans d'imatinib chez 400 patients ayant une GIST à haut risque de rechute (selon la classification de Fletcher de 2002 et donc certains patients étaient à risque intermédiaire selon la classification AFIP), ou une rupture tumorale pré ou péri-opératoire [29]. L'imatinib (400 mg/j) devait être débuté dans les 3 mois qui suivaient l'intervention chirurgicale. A 3 ans, la survie sans récidive était de 87 % dans le bras 3 ans d'imatinib contre 60 % dans le bras 1 an. Avec un suivi médian de 54 mois, la survie sans récidive était de 66 % contre 48 % en faveur du traitement de 3 ans (p<0,0001). La survie globale était meilleure à 5 ans avec un taux de 92 % dans le bras 3 ans contre 82 % dans le bras 1 an (p=0,019). Les résultats actualisés avec un suivi médian de 7,5 ans, la supériorité du schéma 3

ans se maintient en termes de survie sans récidive (p=0,003) et de survie globale : 93 % contre 87 % à 5 ans (p=0,032) [30] Une analyse de sous-groupes en fonction du génotype montrait là encore que les patients ayant une mutation de l'exon 11 de *KIT*, notamment les délétions qui sont le plus fréquentes des mutations, bénéficient le plus du traitement adjuvant.

La troisième étude, réalisée par l'EORTC a comparé imatinib 400 mg/j pendant 2 ans et surveillance chez 908 patients ayant une GIST à risque élevé ou intermédiaire [31]. Le critère principal était la survie sans échappement à l'imatinib (c'est à dire en cas de rechute après réintroduction de l'imatinib dans le groupe traitement adjuvant ou d'emblée dans le groupe surveillance) (IFS), différent de celui des autres études. Si la survie sans récidive était significativement meilleure dans le bras imatinib, l'IFS à 5 ans était similaire (87% contre 84%). Dans les GIST à haut risque, il existait une tendance non significative à une meilleure IFS (79% contre 73%) (p = 0,11). Il n'existait pas de bénéfice en survie globale. Cette étude suggère un effet plus suspensif que curatif de l'imatinib en adjuvant.

L'AMM a été attribuée à l'imatinib en adjuvant en 2009 avec un intitulé qui ne fait mention ni de risque chiffré de récidive ni de durée de traitement : « traitement adjuvant des patients adultes présentant un risque significatif de rechute après résection d'une tumeur stromale gastro-intestinale GIST KIT (CD117) positive ; les patients qui présentent un faible ou très faible risque ne doivent pas être traités ».

Une étude de phase 2 américaine non encore publiée a évalué le risque de récidive chez 91 patient ayant une GIST à risque élevé de récidive (en fait environ 1/3 des malades avaient un risque intermédiaire) traités par imatinib en adjuvant pendant 5 ans. La survie sans récidive estimée à 5 ans était de 90% et à 8 ans de 80%. Dans la plupart des cas, les récidives survenaient chez des patients n'ayant pas une mutation de l'exon 11 de *KIT*.

Des essais randomisés sont en cours (en France : essai IMADGIST pour les patients ayant un risque de récidive estimé > 35 % : 3 ans versus 6 ans d'imatinib).

Références

- Les discordances entre les 2 classifications NIH et AFIP pour estimer le risque de récidive posent un problème d'indication thérapeutique en particulier pour les GIST gastriques de 5 à 10 cm avec moins de 5 mitoses. L'utilisation des classifications AFIP proposée par Miettinen et al., associée à la présence ou non d'une perforation, ou de celles proposée par Joensuu (NIH modifiée ou « *contour maps* ») semble judicieuse pour estimer le risque de récidive ***(avis d'experts)*** [1].
- **La durée du traitement adjuvant par imatinib recommandée est de 3 ans dans les GIST à haut risque de récidive, et d'au moins 3 ans dans les GIST perforées *(accord d'experts).*** Il est possible qu'une durée plus longue soit plus efficace. L'inclusion des patients dans l'essai IMADGIST (cf infra-) doit être favorisée. - En cas de rupture tumorale, en pré ou per-opératoire, le risque de récidive sous forme de sarcomatose péritonéale est majeur. La durée optimale du traitement adjuvant n'est pas définie chez ces patients virtuellement métastatiques qui pourraient bénéficier d'un traitement jusqu'à progression ***(avis d'expert)*** [1].

- Dans les GIST à risque intermédiaire, l'analyse du terrain, le génotypage de la tumeur, l'information et l'avis du patient sont des éléments importants pour la décision thérapeutique. Le traitement adjuvant pour une durée de 3 ans est une option ***(avis d'expert).*** L'inclusion dans l'essai GI-GIST doit être favorisée.
- **La détermination du génotype de la tumeur est recommandée *(accord d'experts)* avant la mise en route d'un traitement adjuvant** [1]**.** Les patients ayant une mutation de l'exon 11 de *KIT* (environ 60 % des patients) sont les plus à même de tirer profit du traitement adjuvant par imatinib. Ceux ayant une mutation de *PDGFRA* de type D842V de l'exon 18 (environ 20% des GIST de l'estomac), mutation de résistance à l'imatinib, ne tirent pas de bénéfice du traitement adjuvant. Leur risque de récidive spontané est très faible. Le bénéfice du traitement adjuvant dans les GIST sans mutation de *KIT*/ou *PDGFRA* ou ayant une mutation de l'exon 9 de *KIT* est mal connu. Si certains experts préconisent l'imatinib à 800 mg/j en adjuvant en cas de mutation de l'exon 9 malgré l'absence d'étude spécifique par analogie à la situation métastatique [1], cette attitude n'est pas partagée par la plupart des experts français. Il sera important à l'avenir de mieux caractériser d'une part le risque de récidive individuel (possiblement par de nouvelles méthodes telles que l'analyse des réarrangements géniques), d'autre part les patients qui bénéficient le plus du traitement adjuvant d'une durée prolongée.

12.4.3.3 Imatinib en situation néo-adjuvante

Il n'y a pas d'étude randomisée ayant évalué la place et les modalités de prescription d'un traitement néoadjuvant par imatinib. L'objectif est la préservation d'organe et l'augmentation du taux de résection R0. La dose la plus étudiée est 400 mg/j, un traitement de l'ordre de 6 à 12 mois permet d'obtenir un taux de réponse objective maximal, de l'ordre de 60 à 80 %. Dans les séries où la durée du traitement néo-adjuvant dépasse 6 mois, le taux de résection R0 est plus élevé, supérieur à 80 %. La durée optimale n'étant pas fixée et dépendant probablement des caractéristiques tumorales (localisation, mutation), l'attitude proposée par des chirurgiens experts est de réaliser un scanner tous les 2-3 mois et d'opérer lorsque le volume tumoral est le plus faible, ou après une stabilité sur 2 imageries consécutives [17]. La médiane de traitement par imatinib dans cette série était de 10 mois.

12.4.4. Sunitinib (Sutent®)

Le sunitinib est un inhibiteur oral de tyrosine-kinase agissant sur plusieurs récepteurs tyrosine kinase transmembranaires (KIT, VEGF, PDGF). Il s'agit du seul inhibiteur de tyrosine-kinase ayant une AMM en deuxième ligne. Son efficacité a été démontrée par une étude de phase III multicentrique chez 312 patients avec une GIST métastatique ou non résécable ayant une résistance ou une intolérance à l'imatinib [32,33]. Les ITK après la première ligne entrainent plus souvent des stabilisations de la maladie que des réponses objectives radiologiques. La posologie classique (AMM) est de 50 mg/j 4 semaines sur 6. Un traitement continu à la dose de 37,5 mg /j aurait une efficacité similaire dans les GIST avec une tolérance comparable d'après une étude de phase II non randomisée [34]. L'observance du traitement est essentielle, et le traitement doit être personnalisé (posologie, schéma intermittent ou continu) selon la tolérance. La

prise en charge précoce et efficace des effets secondaires est là encore indispensable. Du fait d'importantes variations inter-individuelles, les dosages plasmatiques du sunitinib peuvent être une aide à l'adaptation des doses. Les interactions médicamenteuses (notamment avec les inhibiteurs de la pompe à protons) sont à prendre en considération.

12.4.5. **Regorafenib** (Stivarga®)

Le regorafenib est un inhibiteur oral de tyrosine-kinase proche du sorafenib, agissant sur plusieurs récepteurs tyrosine kinase transmembranaires (KIT, VEGF, PDGF). Il s'agit du seul inhibiteur de tyrosine-kinase ayant une AMM en troisième ligne, en cas d'échec et/ou intolérance de l'imatinib et du sunitinib. Son efficacité a été démontrée par une étude de phase III multicentrique contre placebo, chez patients avec une GIST métastatique ou non résécable, résistants ou intolérants à l'imatinib et au sunitinib [35]. La dose préconisée est de 160 mg/j 3 semaines sur 4. Comme pour tous les ITK, la prévention et la prise en charge des effets secondaires, l'adaptation des doses à la tolérance, et la personnalisation du traitement, et sont essentiels pour l'observance.

12.4.6. Autres molécules

Le **larotrectinib** (Vitrakvi®) est efficace en cas de fusion du gène *NTRK* à rechercher pour les GIST *wild type* [36, 37].

De nouvelles molécules prometteuses font l'objet d'études notamment après échappement à l'imatinib et au sunitinib dans les GIST métastatiques, et peuvent être accessibles par l'inclusion dans les essais Il s'agit principalement d'inhibiteurs multikinases ayant une efficacité sur des mutations de *KIT* classiquement dites secondaires (exon 13-14/17-18) (par exemple ponatinib, Blu-285, DCC-2618 …). Certains ont une efficacité potentielle en cas de mutation *PDGFRA* D842V (Blu-285, crenolanib). Des inhibiteurs de VEGFR2 sont en cours d'évaluation (par exemple vandetanib, cabozantinib) et des essais précoces d'immunothérapie programmés (pembrolizumab).

Parmi les inhibiteurs multikinases ayant montré une certaine efficacité dans des phases II mais non développés dans les GIST et n'ayant pas d'AMM on peut citer : le sorafenib (Nexavar®), le pazopanib (Votrient®), le masitinib (essais suspendus), le nilotinib (Tassigna®) (pas de supériorité sur l'imatinib dans les GIST lors de l'analyse intermédiaire d'une phase III en première ligne et moindre efficacité en cas de mutation de l'exon9 de KIT).

12.4.7. Indications thérapeutiques

Toutes les décisions thérapeutiques concernant une GIST doivent faire l'objet d'une RCP. Un avis auprès d'un centre régional de référence dans la prise en charge des sarcomes et tumeurs conjonctives (réseau NETSARC, *https://netsarc.sarcomabcb.org*) est recommandé pour privilégier l'inclusion dans les essais et devrait être systématique notamment dans les cas atypiques ou de prise en charge délicate,. La

majorité des recommandations dans les GIST émanent de l'avis d'experts. Des algorithmes schématisant les principales indications thérapeutiques figurent en annexes (annexes 3 et 4).

12.4.7.1. GIST résécable non métastatique, résection R0

12.4.7.1.1. Références

- **Chirurgie d'exérèse R0 *(niveau de la recommandation : grade A).***
- **Imatinib 400 mg/j en adjuvant pendant 3 ans si GIST à haut risque de récidive (*niveau de la recommandation : grade A*) sauf si mutation PDGFRA de type D842V ou NF1 dans le cadre d'une neurofibromatose.**

12.4.7.1.2. Options

- Imatinib en adjuvant pendant 3 ans si GIST à risque intermédiaire de récidive ***(avis d'expert)***. Tenir compte notamment du terrain, du statut mutationnel de la tumeur (exon 11 de KIT ou non) et des souhaits du patient.
- GIST perforée : pas d'accord sur la durée du traitement adjuvant (3 ans ou plus ?)
- Cas particulier des petites GIST ***(avis d'expert)*** :
  - Si GIST de l'estomac < 2 cm de diamètre : surveillance ou résection chirurgicale. Si surveillance : écho-endoscopie (ou à défaut endoscopie) à 6 mois, 18 mois puis tous les 2 ans, à adapter en fonction du terrain et de la croissance éventuelle de la lésion.
  - Si GIST de l'estomac > 2 cm de diamètre : résection chirurgicale.
  - Si GIST du grêle, du rectum ou du duodénum : résection chirurgicale quelle que soit la taille (cf. chapitre 12.1.5).

12.4.7.2. GIST résécable non métastatique, résection R1 ou R2

12.4.7.2.1. Options

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

- Imatinib en post-opératoire sans limitation de durée si résection R2 et pas de reprise chirurgicale possible ***(avis d'expert*)**.

12.4.7.2.2. Essais cliniques

- **Essai ImadGIST** : étude de phase III, randomisée, multicentrique, évaluant l'intérêt de la poursuite d'un traitement adjuvant par imatinib après 3 ans dans le traitement des GIST (3 ans contre 6 ans). Coordonnateur : Pr JY Blay, Centre Léon Bérard, Lyon.
- **Essai GI-GIST :** étude de phase III, randomisée, multicentrique évaluant l'efficacité d'un traitement adjuvant par imatinib pour les patients avec GIST de risque intermédiaire (selon Miettinen) ayant un Index Génomique de mauvais pronostic. Coordonnateur : Pr S Salas, AP-H Marseille.
- **Essai WIPAGIST** *"Wlld type Paediatric and Adult GIST".* Étude rétrospective des patients atteints de GIST «*wild type*», démographique, clinique et moléculaire. Coordonnateur : Dr Ph Cassier, Centre Léon Bérard, Lyon.

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

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

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

12.4.7.4.1. Options

- **Discuter un traitement néo-adjuvant par imatinib 400 mg/j en vérifiant qu'il n'y a pas de résistance primaire à l'imatinib (*accord d'experts*).**
- **Résection chirurgicale secondaire dans un centre spécialisé à discuter au maximum de la réponse objective, après 6 à 12 mois d'imatinib (*accord d'experts*).**
- **Imatinib en adjuvant pour une durée totale de 3 ans (l'index mitotique avant traitement néoadjuvant n'étant généralement pas connu dans ces cas de volumineuse tumeur) (*accord d'experts*).**

12.4.7.4.2. Essais cliniques

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

12.4.7.5. GIST non résécable, non métastatique

12.4.7.5.1. Références

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

12.4.7.5.2. Options

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

12.4.7.5.3. Essais cliniques

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

12.4.7.6. GIST métastatique

12.4.7.6.1. Références

- **Traitement par imatinib 400 mg/j *(niveau de la recommandation : grade A).***
- **Exérèse de la tumeur primitive à discuter si risque de complication évalué comme important (**en particulier rupture d'un volumineuse tumeur liquéfiée) selon l'importance du geste opératoire (***accord d'experts*).
- **Traitement par imatinib 800 mg/j d'emblée si mutation de l'exon 9 de KIT (*avis d'expert*)**

12.4.7.6.2. Options

- Si réponse ou stabilité et résection R0 potentiellement réalisable : résection et/ou radiofréquence des métastases après traitement par imatinib (procédure expérimentale), et poursuite de l'imatinib en post-opératoire **(*avis d'expert*).**
- Exérèse de métastases nécrotiques sous imatinib si risque de complication, en particulier de rupture de masses liquéfiées **(*accord d'experts*).**
- Cas particulier 1 : résection initiale (avant tout traitement par imatinib) complète d'une maladie métastatique limitée dans le même temps que la tumeur primitive : traitement adjuvant par imatinib si pas de mutation PDGFRAD842V pour une durée indéterminée (3 ans ou plus**)** à discuter en RCP **(*avis d'expert*).**

- Cas particulier 2 : en cas de GIST sans mutation de KIT ou PDGFRA retrouvée, d'évolution lente, recours à la destruction ou à l'exérèse des métastases plus fréquente.
- Dosage plasmatique de l'imatinib

12.4.7.6.3. Essais cliniques

- Prendre contact avec un centre du réseau NETSARC pour information sur les essais en phase de recrutement ou à venir.
- Étude ALT GIST : étude de phase 2, randomisé, comparant l'efficacité et la tolérance d'un traitement par imatinib et régorafénib administré alternativement par rapport à l'imatinib seul, en traitement de première intention, chez des patients ayant une tumeur stromale gastro-intestinale avancée. Coordonnateur : Pr JY Blay, Centre Léon Bérard, Lyon

12.4.7.7. Progression sous imatinib 400 mg/j

12.4.7.7.1. Références

- **Avis auprès d'une RCP du réseau NETSARC.**
- **Pas d'arrêt immédiat de l'imatinib avant la décision thérapeutique.**
- **Authentifier la progression radiologique**
- **Vérifier l'observance du traitement.**
- **Eliminer des interactions médicamenteuses et si possible contrôler l'exposition au traitement (par un dosage plasmatique du taux d'imatinib).**
- **Augmentation de l'imatinib à 800 mg/j si la tolérance à 400 mg/j le permet, surtout si sous-exposition à l'imatinib ou mutation de l'exon 9 de KIT traitée à 400 mg/j *(avis d'expert)***
- **Ou changement d'ITK : sunitinib (50 mg/j 4 semaines sur 6) (*niveau de la recommandation : grade A*).**

12.4.7.7.2. Options

- Résection ou radiofréquence voire embolisation des métastases si progression focale sous imatinib et discuter augmentation de l'imatinib à 800 mg/j **(*avis d'expert*).**
- Sunitinib en continu à 37,5 mg/j plutôt qu'à 50 mg/j 4 semaines sur 6.
- Dosage plasmatique de l'ITK (imatinib, sunitib)

12.4.7.7.3. Essais cliniques

- Prendre contact avec un centre du réseau NETSARC pour information sur les essais en phase de recrutement ou à venir

- Essai BLU GIST BLU-285-1101 : étude de phase 1, en escalade de dose, évaluant la tolérance et l'efficacité du BLU-285, un inhibiteur de PDGFR, chez des patients ayant une tumeur stromale gastro-intestinale (GIST) ou une autre tumeur solide en rechute et réfractaire. Coordonnateur : Pr A Le Cesne, Institut Gustave Roussy, Villejuif
- Essai CABOGIST : phase II multicentrique internationale du cabozantinib. Coordonnateur : Pr JY Blay, Centre Léon Bérard, Lyon

12.4.7.8. Progression après imatinib et sunitinib

12.4.7.8.1. Références

- Regorafenib 160 mg/j, 3 semaines sur 4
- Adaptation du traitement à la tolérance clinique. Prévention et prise en charge précoce des effets secondaires. Vérification de l'observance.

12.4.8.8.2. Options

Non

12.4.7.8.3 Essais cliniques

- Prendre contact avec un centre du réseau NETSARC pour information sur les essais en phase de recrutement ou à venir
- Essai BLU-285-1303 VOYAGER : Étude internationale de phase 3 randomisée, en ouvert, multicentrique, portant sur BLU-285 comparé au régorafénib chez des patients atteints d'une tumeur stromale gastro-intestinale (GIST) localement avancée, non résécable ou métastatique. Coordonnateur : Pr JY Blay, Centre Léon Bérard, Lyon

12.4.7.9. Traitement au-delà de la 3ème ligne

12.4.7.9.1. Références

- **Pas de standard** sauf fusion du gène *NTRK*, **privilégier un essai thérapeutique.**
- **Larotrectinib** (per os 200 mg/j) si fusion du gène *NTRK* (pour GIST sans mutation *KIT* et *PDGFRA*) sans aucune autre option thérapeutique satisfaisante (sélection par test immunohistochimique confirmé par séquencage (NGS ARN) ou séquençage (NGS ARN) d'emblée) (*niveau de la recommandation : grade B*) [36, 37].

12.4.7.9.2. Options

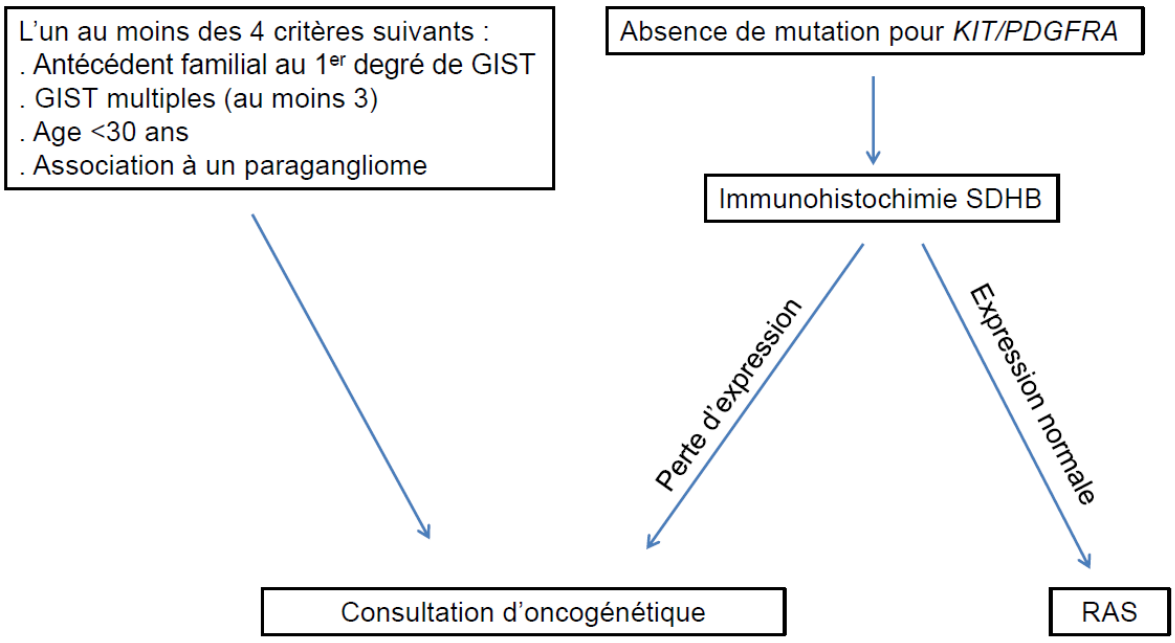
- Autres ITK testés en phase 2 dans les GIST, mais prescription hors AMM sous la responsabilité du médecin et après information du patient, **si pas d'essai disponible**, après validation en RCP NETSARC.

12.4.7.9.3. Essais

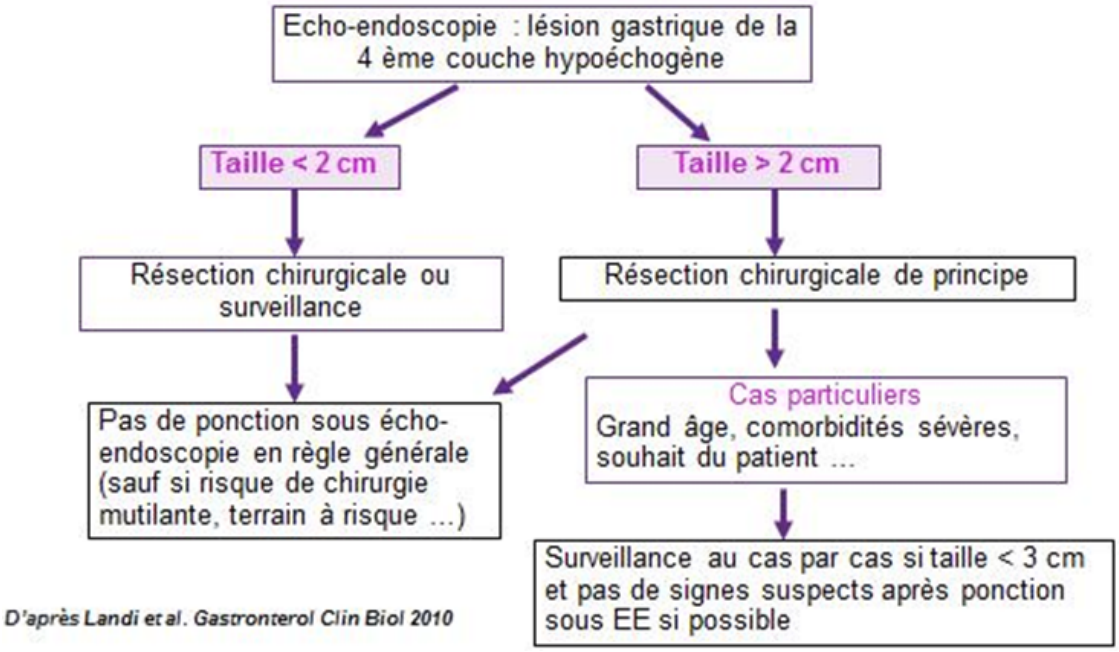
- Prendre contact avec un centre du réseau NETSARC pour information sur les essais en phase de recrutement ou à venir
- Essai INVICTUS: DCC-2618 vs Placebo en 4ème ligne. Coordonnateur : Pr A Le Cesne, Institut Gustave Roussy, Villejuif
- Étude BLU GIST BLU-285-1101 : cf 12.4.6.7.3

12.5. ANNEXES : ALGORITHMES DE PRISE EN CHARGE

Annexe 1. Indications de la consultation d'oncogénétique et algorithme d'analyse génétique constitutionnelle en fonction de l'immunohistochimie SDH

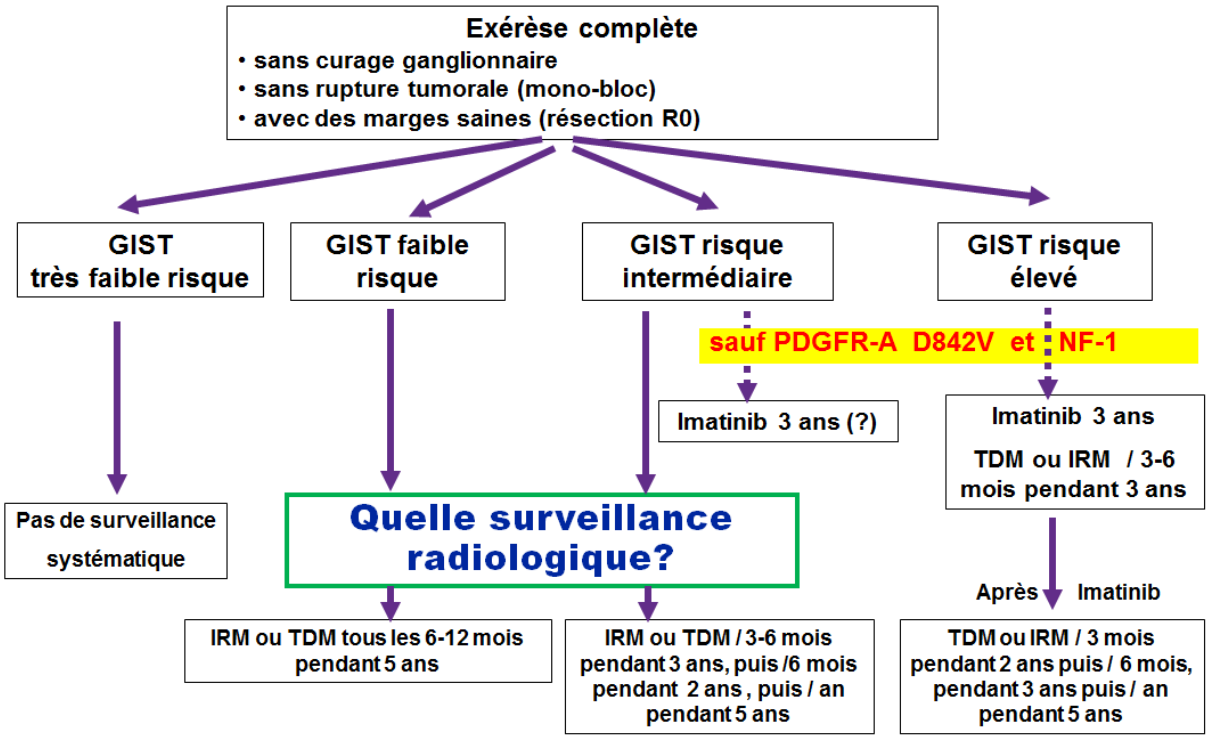


Annexe 2. Algorithme en cas de suspicion de GIST gastrique de petite taille (d'après réf 6.)



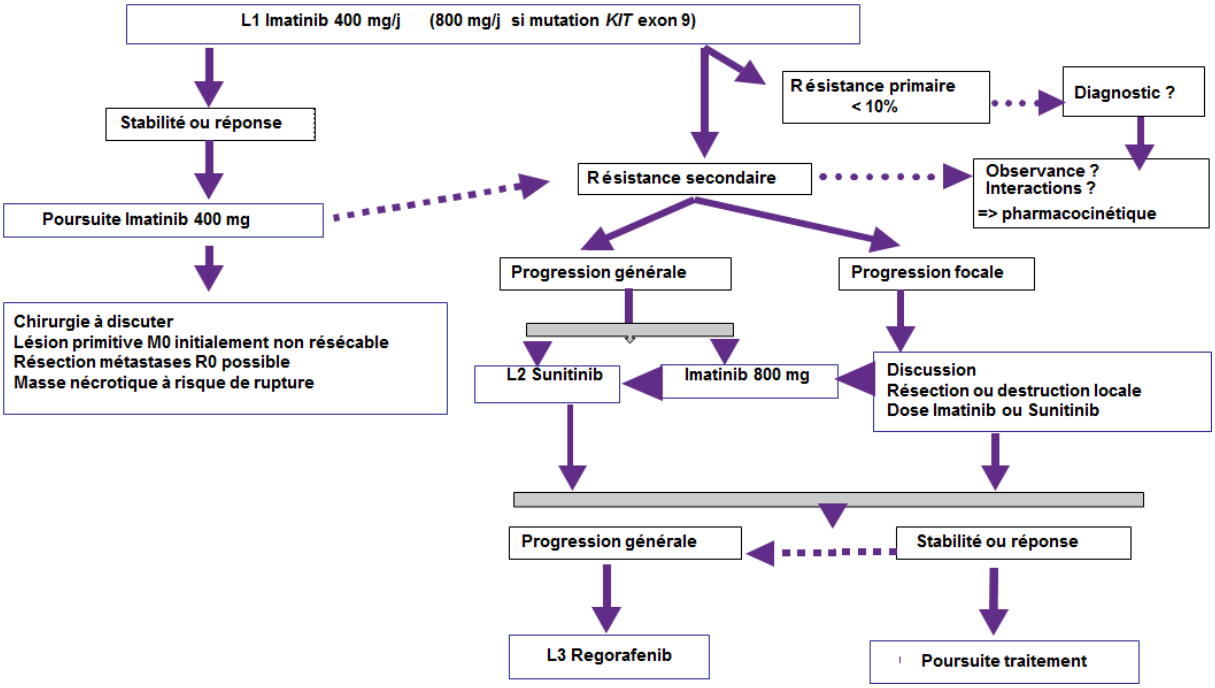
D'après Landi et al. Gastroenterol Clin Biol 2010

Annexe 3. GIST localisées : algorithme de prise en charge et surveillance (d'après réf 1.)



TDM ou IRM : abdomino-pelvienne. GIST à haut risque ou du rectum : TDM thorax en plus 1 fois/an

Annexe 4. GIST métastatiques ou localement avancées : algorithme de prise en charge (d'après réf 1.)



REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Casali PG, Abecassis N, Bauer S, et al. Gastrointestinal stromal tumors: ESMO-EUROCAN clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2018Suppl 0: iv1-iv11
2. von Mehren M, Randall RL, Benjamin RS, et al. .Gastrointestinal stromal tumors, version 2.2014. J Natl Compr Canc Netw 2014;12:853-62.
3. Eriksson M, Reichardt P, Sundby Hall K, et al. Needle biopsy through the abdominal wall for the diagnosis of gastrointestinal stromal tumour - Does it increase the risk for tumour cell seeding and recurrence? Eur J Cancer 2016 ;59:128-133.
4. Ricci R. Syndromic gastrointestinal stromal tumors. Hered Cancer Clin Pract. 2016;14:15. doi: 10.1186/s13053-016-0055-4.
5. Bachet JB, Landi B, Laurent-Puig P, Italiano A, Le Cesne A, Lévy P, et al. Diagnosis, prognosis and treatment of patients with gastrointestinal stromal tumour (GIST) and germline mutation of KIT exon 13. Eur J Cancer 2013;49:2531-41
6. Landi B, Bouché O, Guimbaud R, Chayvialle JA. Gastrointestinal stromal tumors (GIST) <5 cm in size: review of the literature and expert propositions for clinical management. Gastroenterol Clin Biol 2010;34:120-33.

7. Nannini M, Urbini M, Astolfi A, Biasco G, Pantaleo MA. The progressive fragmentation of the KIT/PDGFRA wild-type (WT) gastrointestinal stromal tumors (GIST). J Transl Med 2017;15:113. doi: 10.1186/s12967-017-1212-x
8. Fletcher CDM, Berman J, Corless C, Gorstein F, Lasota J, Longley BJ et al. Diagnosis of gastrointestinal stromal tumors: a consensus approach. Hum Pathol 2002;33:459-65.
9. Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors: pathology and prognosis at different sites. Semin Diagn Pathol 2006;23:70-83
10. Joensuu H. Risk stratification of patients diagnosed with gastrointestinal stromal tumor. Hum Pathol 2008;39:1411-1419.
11. Joensuu H, Vehtari A, Riihimäki J, Nishida T, Steigen SE, Brabec P, et al. Risk of recurrence of gastrointestinal stromal tumour after surgery: an analysis of pooled population-based cohorts. Lancet Oncol 2012;13:265-74.
12. Joensuu H, Rutkowski P, Nishida T, Steigen SE, Brabec P, Plank L, et al. KIT and PDGFRA mutations and the risk of GI stromal tumor recurrence. J Clin Oncol 2015;33:634-42.
13. Emile JF, Brahimi S, Coindre JM, et al. Frequencies of KIT and PDGFRA mutations in the MolecGIST prospective population-based study differ from those of advanced GISTs. Med Oncol 2012;29:1765-72
14. Brigant C, Piessen G. Monographie de l'association Française de chirurgie, Edition Arnette 2015.
15. Piessen G, Lefèvre JH, Cabau M, et al. Laparoscopic Versus Open Surgery for Gastric Gastrointestinal Stromal Tumors: What Is the Impact on Postoperative Outcome and Oncologic Results? Ann Surg 2015;262:831-9.
16. Robb WB, Bruyere E, Amielh D, Vinatier E, Mabrut JY, Perniceni T, et al. Esophageal gastrointestinal stromal tumor: is tumoral enucleation a viable therapeutic option? Ann Surg 2015;261:117-24.
17. Rutkowski P, Gronchi A, Hohenberger P, et al. Neoadjuvant imatinib in locally advanced gastrointestinal stromal tumors (GIST): the EORTC STBSG experience. Ann Surg Oncol 2013; 20: 2937–2943
18. Demetri GD, Von Mehren M, Blanke CD, Van den Abbeele AD, Eisenberg B, Roberts PJ et al.Efficacy and safety of imatinib in advanced gastrointestinal stromal tumors. N Engl J Med 2002;347:472-80.
19. Verweij J, Casali PG, J Zalcberg J, Le Cesne A, Reichard P, Blay JY, et al.Progression-free survival in gastrointestinal stromal tumours with high-dose imatinib: randomised trial.. Lancet 2004;364:1127-34.
20. Blanke CD, Rankin C, Demetri GD, et al. Phase III randomized, intergroup trial assessing imatinib mesylate at two dose levels in patients with unresectable or metastatic gastrointestinal stromal tumors expressing the kit receptor tyrosine kinase: S0033. J Clin Oncol 2008;26:626-32
21. Du CY, Zhou Y, Song C, Wang YP, Jie ZG, He YL,et al. Is there a role of surgery in patients with recurrent or metastatic gastrointestinal stromal tumours responding to imatinib: a prospective randomised trial in China.Eur J Cancer 2014;50:1772-8

22. Joensuu H, Eriksson M, Sundby Hall K, et al . Radiotherapy for GIST progressing during or after tyrosine kinase inhibitor therapy: A prospective study. J Clin Oncol 2016;34:244-50

23. Gastrointestinal Stromal Tumor Meta-Analysis Group (MetaGIST). Comparison of two doses of imatinib for the treatment of unresectable or metastatic gastrointestinal stromal tumors: a meta-analysis of 1,640 patients. J Clin Oncol 2010;28: 1247-53

24. Cassier PA, Fumagalli E, Rutkowski P, Schöffski P, Van Glabbeke M, Debiec-Rychter M,et al. Outcome of patients with platelet-derived growth factor receptor alpha-mutated gastrointestinal stromal tumors in the tyrosine kinase inhibitor era.Clin Cancer Res. 2012;18:4458-64

25. Patrikidou A, Le Cesne A. Key messages from the BFR14 trial of the French Sarcoma Group. Future Oncol 2017;13:273-284.

26. Demetri GD, Wang Y, Wehrle E, Racine A, Nikolova Z, Blanke CD, et al. Imatinib plasma levels are correlated with clinical benefit in patients with unresectable/metastatic gastrointestinal stromal tumors. J Clin Oncol 2009;27:3141-7

27. Dematteo RP, Ballman KV, Antonescu CR, Maki RG, Pisters PW, Demetri GD, et al. Adjuvant imatinib mesylate after resection of localised, primary gastrointestinal stromal tumour: a randomised, double- blind, placebo-controlled trial. Lancet 2009;373:1097-104

28. Corless CL, Ballman KV, Antonescu CR, Kolesnikova V, Maki RG, Pisters PW, et al. Pathologic and molecular features correlate with long-term outcome after adjuvant therapy of resected primary GI stromal tumor: the ACOSOG Z9001 trial. J Clin Oncol 2014;32:1563-70.

29. Joensuu H, Eriksson M, Sundby Hall K, et al. One versus Three years of adjuvant imatinib for operable gastrointestinal stromal tumor : a randomized trial. JAMA 2012; 307:1265-1272

30. Joensuu H, Eriksson M, Sundby Hall K, et al . Adjuvant Imatinib for High-Risk GI Stromal Tumor: Analysis of a Randomized Trial.J Clin Oncol 2016;34:244-50

31. Casali P, Le Cesne A, Poveda Velasco A, et al. Time to Definitive Failure to the First Tyrosine Kinase Inhibitor in Localized GI Stromal Tumors Treated With Imatinib As an Adjuvant: A European Organisation for Research and Treatment of Cancer Soft Tissue and Bone Sarcoma Group Intergroup Randomized Trial in Collaboration With the Australasian Gastro-Intestinal Trials Group, UNICANCER, French Sarcoma Group, Italian Sarcoma Group, and Spanish Group for Research on Sarcomas. J Clin Oncol, 2015, *20* : 4276-83.

32. 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

33. Heinrich MC, Maki RG, Corless CL, Antonescu CR, Harlow A, Griffith D, et al. Primary and secondary kinase genotypes correlate with the biological and clinical activity of sunitinib in imatinib-resistant gastrointestinal stromal tumor. J Clin Oncol 2008;26:5352-9

34. George S, Blay JY, Casali PG, Le Cesne A, Stephenson P, Deprimo SE, et al.. Clinical evaluation of continuous daily dosing of sunitinib malate in patients with advanced gastrointestinal stromal tumour after imatinib failure. Eur J Cancer 2009;45:1959-68

35. Demetri GD, Reichardt P, Kang YK, et al. Efficacity and safety of regorafenib for Advanced gastrointestinal stromal tumors after failure of ilatinib and sunitinib. An international, multicentre, randomized, placebo-controlled phase 3 trial. Lancet 2013;381;295-302.

36. Drilon A, Laetsch TW, Kummar S et al. Efficacy of Larotrectinib in TRK Fusion-Positive Cancers in Adults and Children. N Engl J Med. 2018 Feb 22;378(8):731-739

37. Marchiò C, Scaltriti M, Ladanyi M et al. ESMO recommendations on the standard methods to detect NTRK fusions in daily practice and clinical research. Marchiò et al. Ann Oncol. 2019 Sep 1;30(9):1417-1427