

Université de Montréal

**THÉRAPIE PROLONGÉE AU MESYLATE D'IMATINIB AVANT LA CHIRURGIE POUR LES  
TUMEURS STROMALES GASTROINTESTINALES AVANCÉES; RÉSULTATS D'UNE  
ÉTUDE PROSPECTIVE DE PHASE II**

Par

Doyon, Caroline, M.D.

Programme de Sciences Biomédicales

Faculté de Médecine

Mémoire présenté à la Faculté des études supérieures  
En vue de l'obtention du grade de M. SC. en Sciences Biomédicales  
Option recherche clinique

Décembre 2010

© Caroline Doyon, 2010

Université de Montréal  
Faculté des études supérieures

Ce mémoire intitulé :

**Thérapie prolongée au mesylate d'imatinib avant la chirurgie pour les tumeurs stromales  
gastrointestinales avancées; Résultats d'une étude prospective de phase II**

Présenté par

Caroline Doyon, M.D.

A été évalué par un jury composé des personnes suivantes:

Érica Patocskai, PhD

Président-rapporteur

Pierre Dubé, M.D., M.Sc.

Directeur de recherche

Lucas Sidéris, M.D.

Co-directeur de recherche

Carole Richard, M.D.

Membre du jury

## Résumé :

Les tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST) sont les néoplasies mésoenchymateuses les plus communes du système gastro-intestinal. Le traitement curatif standard de cette pathologie est la chirurgie, avec l'obtention de marges microscopiques négatives. Les résultats impressionnants obtenus sur la prolongation de la survie avec l'administration d'imatinib (IM) chez les patients atteints de maladie métastatique et non-réséquable ont suggéré aux cliniciens que ce même médicament pourrait aussi collaborer à l'obtention de marges négatives plus aisément lors de cancer avancé. Jusqu'à présent, aucune étude prospective n'a caractérisée l'effet d'une thérapie néoadjuvante prolongée à l'IM sur la qualité de la résection chirurgicale subséquente. L'objectif de ce projet de maîtrise était d'évaluer l'efficacité de l'imatinib utilisé avant la chirurgie (néoadjuvant) jusqu'à l'obtention d'une réponse maximale, en vue d'augmenter le taux de résection microscopique complète (R0) dans le traitement chirurgical des GIST à haut risque de résection microscopique incomplète (R1) ou impossible (R2).

Pour ce faire, une étude prospective multicentrique de phase II a été réalisée. Le traitement néoadjuvant à l'IM a été instauré chez des patients porteurs d'une GIST localement avancée ou métastatique. Au total, quatorze patients ont reçu une dose de 400-600 mg/d d'IM pour une durée de 6-12 mois avant la chirurgie.

Quatorze patients ont été inclus dans l'étude. Onze ont eu une chirurgie à visée curative, un patient a démontré une maladie non-réséquable suite à une laparotomie exploratrice et 2 patients ont refusé la chirurgie. Tous ont eu une résection avec des marges microscopiques négatives. Après un suivi moyen de 48 mois, tous les patients opérés étaient vivants et 7 sans évidence de récurrence.

L'utilisation prolongée (12 mois) d'IM dans un contexte néoadjuvant est faisable, sécuritaire, efficace et comporte peu de toxicité. De plus, cette approche est associée à des hauts taux de résection complète (R0), tout en permettant une chirurgie moins extensive. Des études de phase III actuellement en cours sont nécessaires afin de confirmer nos résultats.

**Mots-clés :**

GIST

Tumeur stromale gastrointestinale

Mesylate d'imatinib

Gleevec

Néoadjuvant

Pré-opératoire

Chirurgie

Chimiothérapie

Cancer

---

**Abstract:**

Gastrointestinal stromal tumor (GIST) is the most common mesenchymal malignancy of the GI tract. The current standard of care for GIST is surgical complete resection with negative margins. The agent response rate as well as survival advantages obtained with imatinib mesylate in patients with metastatic and/or non-resectable GIST has lead clinicians to evaluate this therapy as neoadjuvant treatment in patients with locally advanced or metastatic but potentially resectable GIST. This study was designed to evaluate the efficacy of neoadjuvant use of imatinib mesylate until maximal clinical response in potentially resectable GIST patients (locally advanced or metastatic), in order to provide preliminary data regarding the efficacy of this approach in the surgical treatment of GIST at high-risk of incomplete microscopic (R1) or macroscopic (R2) margins.

A prospective multicenter phase II trial was designed. Fourteen consecutive patients diagnosed with advanced GIST received Imatinib at dose of 400 mg/d to 600 mg/d, given from 6 to 12 months prior to surgery.

Among the 14 patients included, 11 underwent surgery and had a complete microscopic resection (R0). After a median follow-up of 48 months, all operated patients were alive and 7 without evidence of recurrence.

The prolonged use (12 months) of neoadjuvant Imatinib is feasible, safe, efficient and associated with low toxicity. Furthermore, it is associated with a high rate of microscopic resection (R0) and a less extensive surgical approach. Phase III study with higher cohorts are necessary to confirm our primary results.

**Keywords:**

GIST

Gastrointestinal stromal tumor

Imatinib Mesylate

Gleevec

Neoadjuvant

Preoperative

Surgery

Chemotherapy

Cancer

## TABLE DES MATIÈRES

Table des matières .....	vii
Liste des figures et tableaux .....	x
Annexe des abréviations .....	xi
Remerciements .....	xiv
Préambule .....	15
<b>Section 1 : Notions de base sur les GIST.....</b>	<b>17</b>
<b>Survol historique.....</b>	<b>17</b>
<b>Caractéristiques biomoléculaires.....</b>	<b>17</b>
<b>Caractéristiques histopathologiques.....</b>	<b>21</b>
<b>Caractéristiques cliniques par type de mutation .....</b>	<b>21</b>
<b>Épidémiologie .....</b>	<b>22</b>
<b>Stratification du risque et facteurs pronostiques .....</b>	<b>23</b>
<i>TNM (version 7) .....</i>	<i>23</i>
<i>Table de risque du NIH.....</i>	<i>27</i>
<i>Table de risque de l'AFIP de Miettinen et Lasota .....</i>	<i>28</i>
<i>Système de stratification TGM.....</i>	<i>30</i>
<i>Autres facteurs pronostiques .....</i>	<i>32</i>
<i>Conclusions sur les facteurs pronostiques.....</i>	<i>33</i>
<b>Statut mutationnel et pronostic .....</b>	<b>33</b>
<b>Progression moléculaire et pronostic .....</b>	<b>33</b>
<b>Présentation clinique.....</b>	<b>36</b>
<b>Diagnostic .....</b>	<b>37</b>
<i>La biopsie .....</i>	<i>38</i>
<i>La pathologie .....</i>	<i>38</i>
<i>Imagerie.....</i>	<i>39</i>
<i>Diagnostic différentiel.....</i>	<i>40</i>
<b>Traitement chirurgical du GIST .....</b>	<b>41</b>
<i>Chirurgie dans le GIST primaire localisé :.....</i>	<i>41</i>
<i>Suivi après résection .....</i>	<i>44</i>
<i>Taux de survie après chirurgie pour le GIST primaire localisé.....</i>	<i>44</i>
<i>Chirurgie dans la maladie non-réséquable, récidivante et métastatique .....</i>	<i>45</i>
<i>Alternatives à la chirurgie dans la maladie métastatique .....</i>	<i>47</i>
<b>Section 2 : Mesylate d'imatinib .....</b>	<b>49</b>
<b>Pharmacologie.....</b>	<b>49</b>
<b>IM dans la leucémie myéloïde chronique .....</b>	<b>49</b>
<b>IM dans les GIST.....</b>	<b>50</b>

<i>IM comme inhibiteur de c-kit</i> .....	50
<i>Le premier patient porteur d'un GIST traité par IM</i> .....	50
<i>Les études cliniques</i> .....	51
<i>L'optimisation de la dose d'IM</i> .....	51
<b>Résistance à l'IM et prédiction de la réponse dans la maladie avancée</b> .....	<b>52</b>
<i>Résistance primaire à l'IM</i> .....	52
<i>Résistance secondaire à l'IM</i> .....	53
<b>Toxicités et prise en charge</b> .....	<b>56</b>
<i>Les symptômes gastrointestinaux</i> .....	56
<i>La chute de l'hémoglobine</i> .....	56
<b>Interactions médicamenteuses</b> .....	<b>57</b>
<b>Section 3 : Le traitement médical du GIST en 2010</b> .....	<b>58</b>
<b>Maladie récidivante, avancée et métastatique</b> .....	<b>58</b>
<i>Mesylate d'imatinib</i> .....	58
<i>Sunitinib malate</i> .....	58
<i>Nouvelles thérapies</i> .....	60
<i>Continuation de la thérapie tyrosine kinase dans la maladie avancée</i> .....	62
<i>Monitoring de la réponse par imagerie</i> .....	62
<b>Maladie primaire localisée</b> .....	<b>65</b>
<i>Mesylate d'imatinib en adjuvant</i> .....	65
<i>Mesylate d'imatinib en néoadjuvant</i> .....	69
<b>Section 4 : Objectifs de ce mémoire</b> .....	<b>72</b>
<b>Section 5 : Méthodologie</b> .....	<b>73</b>
<b>Conception de l'étude</b> .....	<b>73</b>
<b>Population à l'étude</b> .....	<b>73</b>
<i>Population ciblée</i> .....	73
<i>Critères d'inclusion</i> .....	74
<i>Critères d'exclusion</i> .....	74
<b>Données de base</b> .....	<b>75</b>
<b>Évaluation durant le traitement</b> .....	<b>76</b>
<b>Traitement après la chirurgie</b> .....	<b>77</b>
<b>Traitement des données</b> .....	<b>77</b>
<b>Éthique et confidentialité</b> .....	<b>77</b>
<b>Section 6: Objectifs de l'étude</b> .....	<b>78</b>
<b>Objectif primaire</b> .....	<b>78</b>
<b>Objectifs secondaires</b> .....	<b>78</b>
<b>Section 7 : Manuscrit de l'article</b> .....	<b>79</b>
<b>Plan des présentations et publication</b> .....	<b>79</b>
<b>Contribution des auteurs</b> .....	<b>79</b>

---

<b>Annexe: Figures et tableaux du manuscrit .....</b>	<b>99</b>
<b>Section 8 : Discussion .....</b>	<b>107</b>
<b>Section 9 : Conclusion .....</b>	<b>112</b>
<b>Section 10 : Références .....</b>	<b>113</b>

---

## **LISTE DES FIGURES ET TABLEAUX**

Figure 1: Structure moléculaire des récepteurs tyrosine kinase .....	18
Tableau 2: Site anatomique/groupe pronostique selon le site d'origine .....	25
Tableau 3: Classification du risque d'agressivité d'un GIST selon le NIH .....	27
Tableau 4: Stratification du risque selon Mettinem et Lasota (AFIP) .....	29
Figure 2: Nomogramme du MSKCC .....	30
Tableau 5: Stratification du risque TGM .....	31
Figure 3: Pronostic selon le stade TGM .....	32
Figure 4: Changements génomiques dans le transcriptome et pronostic .....	35
Figure 5 : Courbes de survie reliées aux mutations génomiques .....	35
Tableau 6: Diagnostic différentiel des GIST.....	40
Figure 6: Relation entre les génotypes de KIT et PDGFRA et la réponse à l'IM .....	55
Tableau 7 : Réponse au Sunitinib selon les mutations génotypiques primaires et secondaires	60
Tableau 8 : Critères RECIST modifiés; modifications majeures .....	63
Tableau 9 : Critères de Choi .....	64

---

## ANNEXE DES ABRÉVIATIONS

**ADN** : Acide désoxyribo-nucléique

**ASCO** : *American society of clinical oncology*

**AJCC**: *American joint committee of cancer*

**AFIP**: *Armed Forces Institute of Pathology*

**ACOSOG**: *American College of Surgeons Oncology Group*

**c-kit** : Gène KIT

**EORTC** : *European organization for research and treatment of cancer*

**ESMO**: *European society for medical oncology*

**FDA**: *Food and Drug Administration*

**GIST**: *Gastrointestinal stromal tumour*

**HPF**: *High-power field*

**IM**: Mesylate d'imatinib

**IRM** : Imagerie par résonance magnétique

**KIT** : Protéine KIT

**LMC** : Leucémie myéloïde chronique

**MSKCC** : *Memorial Sloan-Kettering Cancer Center*

**NCCN**: *National comprehensive cancer network*

**NIH**: *National institute of health*

**PDGFRA et PDGFR- $\alpha$** : *Platelet-derived growth factor receptor alpha*

**RECIST**: *Response evaluation criteria in solid tumours*

**TK**: Tyrosine kinase

**TNM** : Classification tumeur, nodule, métastase

**R0**: Résection chirurgicale avec marges microscopiques négatives

**R1** : Résection chirurgicale avec marges microscopiques positives

**R2** : Résection chirurgicale avec marges macroscopiques positives

**SEER database**: Base de données de la *Surveillance epidemiology and end results*

**VEGF**: *Vascular endothelial growth factor*

Pour et grâce à ma famille,  
Sans qui rien de ce dont je suis si fière  
N'aurait pu s'accomplir

## REMERCIEMENTS

Je tiens d'abord à remercier mon directeur de recherche, le Dr Pierre Dubé, de m'avoir donné la chance d'entreprendre ce projet et de m'avoir permis d'accomplir ce rêve que j'avais depuis longtemps, celui de terminer ma maîtrise en recherche. Vous avez cru en moi dès le départ et m'avez toujours soutenu dans ce projet malgré toutes vos responsabilités professionnelles et personnelles. Je vous remercie de votre dévouement à la recherche et de votre temps que vous donnez sans compter. Votre dynamisme, votre rigueur scientifique et votre enthousiasme font de vous un modèle comme clinicien ainsi que comme chercheur, un modèle que je n'oublierai jamais. Ce serait un honneur pour moi de pouvoir m'associer à vous dans des projets de recherche futurs.

Je remercie mon co-directeur de maîtrise, le Dr Lucas Sidéris, de m'avoir encadré et encouragé durant la rédaction de l'article. Votre analyse critique, vos commentaires judicieux et votre entière disponibilité ont été très appréciés.

Je remercie beaucoup mon directeur de programme, le Dr Jean-François Latulippe, pour sa compréhension et son support, maintes fois renouvelés, afin de me permettre d'accomplir ce projet d'envergure.

Nos remerciements sincères à la compagnie Novartis, pour leur subvention sans restriction dans ce projet. Un remerciement particulier à Mr Daniel Hébert, directeur médical chez Novartis pour ses conseils dans la conception de l'étude.

Merci à la formidable unité de recherche en chirurgie oncologique et particulièrement à Mme Jacinthe Lasalle pour son support dans le monitoring de l'étude.

## PRÉAMBULE

Malgré le fait qu'elles soient rares, les tumeurs stromales gastrointestinales (GIST) sont les néoplasies mésoenchymateuses les plus communes (80 %) du système gastrointestinal (GI) [1]. Le GIST est une entité distincte du sarcome seulement depuis le début des années 2000 [2]. Ce sont les marqueurs immunohistochimiques se rapportant au GIST qui ont permis de clarifier son entité unique, en plus de caractériser son étiologie et sa pathogenèse au niveau moléculaire. Ces découvertes ont mené à l'avancement des stratégies diagnostiques, offrant ainsi de nouvelles options thérapeutiques ciblées autres que la chirurgie pour la prise en charge du GIST, permettant aux patients d'avoir un meilleur pronostic.

Avant la découverte du mesylate d'imatinib (IM) en 2001, le GIST était résistant à toute forme de chimiothérapie conventionnelle [3-5] et était associé à des taux de survie de moins de 10 % à 30 mois [6], tel qu'observé dans la plupart des sarcomes intra-abdominaux. L'arrivée de l'IM a littéralement modifié le tableau clinique de la dernière décade à tel point qu'il est désormais possible de contrôler cette maladie et ce, peu importe le stade. Ainsi, les patients aux prises avec une maladie localisée peuvent désormais espérer de meilleures chances de guérison et ceux aux prises avec une maladie de stade plus avancé peuvent espérer une survie significativement plus longue et de qualité.

La première partie de ce mémoire démystifiera cette pathologie et son évolution physiopathologique et biomoléculaire. Ensuite, les récentes avancées cliniques et génétiques depuis le diagnostic jusqu'au traitement seront révisées. L'essentiel des modalités thérapeutiques, soit la chirurgie et les thérapies ciblées, seront revues et mises en perspective en fonction des différents stades de la maladie et quelques-unes des lacunes actuelles dans la littérature au sujet du GIST y seront présentées. Finalement, les objectifs de ce mémoire seront énoncés.

La deuxième section de ce mémoire est divisée en 2 parties. Dans la première partie, il sera question de la méthodologie d'un essai prospectif multicentrique portant sur l'administration d'IM en préopératoire (néo-adjuvant) chez des patients porteurs d'un GIST localement avancé et à haut risque de résection incomplète (de type R1 et R2). La deuxième partie contient le manuscrit tel que soumis pour publication dans le « *Journal of Clinical Oncology* ». Cet article supporte l'utilisation de l'IM en néoadjuvant chez des patients porteurs de GIST localement avancés. L'originalité de notre publication est qu'il s'agit d'un essai prospectif multicentrique enregistré au « *National Institute of Health* » des États-Unis et qu'il s'agit de la première série prospective à utiliser l'IM en préopératoire jusqu'à l'obtention de la réponse maximale de la tumeur. De plus, cette étude est, au meilleur de notre connaissance, l'étude publiée avec le plus long suivi jusqu'à présent.

Dans la troisième et dernière section de ce mémoire, une discussion portant sur les divers aspects abordés dans ce mémoire et dans l'article a été incluse.

## SECTION 1 : NOTIONS DE BASE SUR LES GIST

### Survol historique

Jusque dans les années 70, on confondait le GIST avec les néoplasies sarcomateuses dérivant du muscle lisse, comme le léiomyome, le léiomyosarcome et même le léiomyome bizarre [7]. L'utilisation ultérieure de la microscopie électronique a permis de démontrer que seul un petit nombre de ces tumeurs présentait une réelle différenciation musculaire lisse, résultat confirmé dans les années 80 par l'immunohistochimie. Ceci a conduit à une classification plus générique de ces néoplasies, nommées alors tumeurs stromales en 1983 par Mazur et Clark [8].

Les recherches qui suivirent ont permis de montrer que certaines tumeurs stromales du tractus GI exprimaient aussi des antigènes de la crête neurale, tels que la protéine S-100 et l'énolase, puis des études complémentaires confirmèrent une différenciation mixte musculaire lisse et neurale de ce type de tumeur [9]. Son origine cellulaire s'est précisée de plus belle lorsqu'il a été démontré que les cellules tumorales du GIST provenaient du même précurseur que les cellules interstitielles de Cajal, les cellules «*pacemaker*» du plexus myentérique gastrointestinal [10]. Mais ce n'est qu'en 1998, suite à la découverte du rôle central de l'activation constitutionnelle du gène c-kit et de l'expression de la protéine KIT par presque toutes les tumeurs, que le GIST est devenu une entité distincte [5].

### Caractéristiques biomoléculaires

Plus de 95% des GIST expriment la protéine KIT (cluster de différenciation 117 [CD 117]), un récepteur transmembranaire de type tyrosine-kinase (TK) qui a normalement comme ligand un facteur de croissance des cellules souches. L'activation normale du récepteur KIT engendre la phosphorylation et la transduction de plusieurs cascades d'activation comme les voies PI3K/AKT, RAS/RAF/MAPK et STAT3. Ces cascades d'activation jouent un rôle important dans l'érythropoïèse, la lymphopoïèse, la gamétogénèse et le chimiotactisme entre autre [11].

Soixante-cinq à 85% des GIST présentent des mutations du proto-oncogène *c-kit* (chromosome 4q12) codant pour la protéine KIT [12]. Ces mutations modifient la fonction de la protéine KIT en l'activant de façon constitutive, représentant ainsi l'élément clé menant à la transformation maligne du GIST [5, 13]. Basées sur leur localisation au sein de la protéine, les mutations sont divisées en 2 catégories : 1) Les mutations du domaine régulateur du récepteur (extracellulaire et juxtamembranaire); 2) Les mutations du domaine enzymatique (TK1 et TK2) [14, 15] (Voir figure 1).

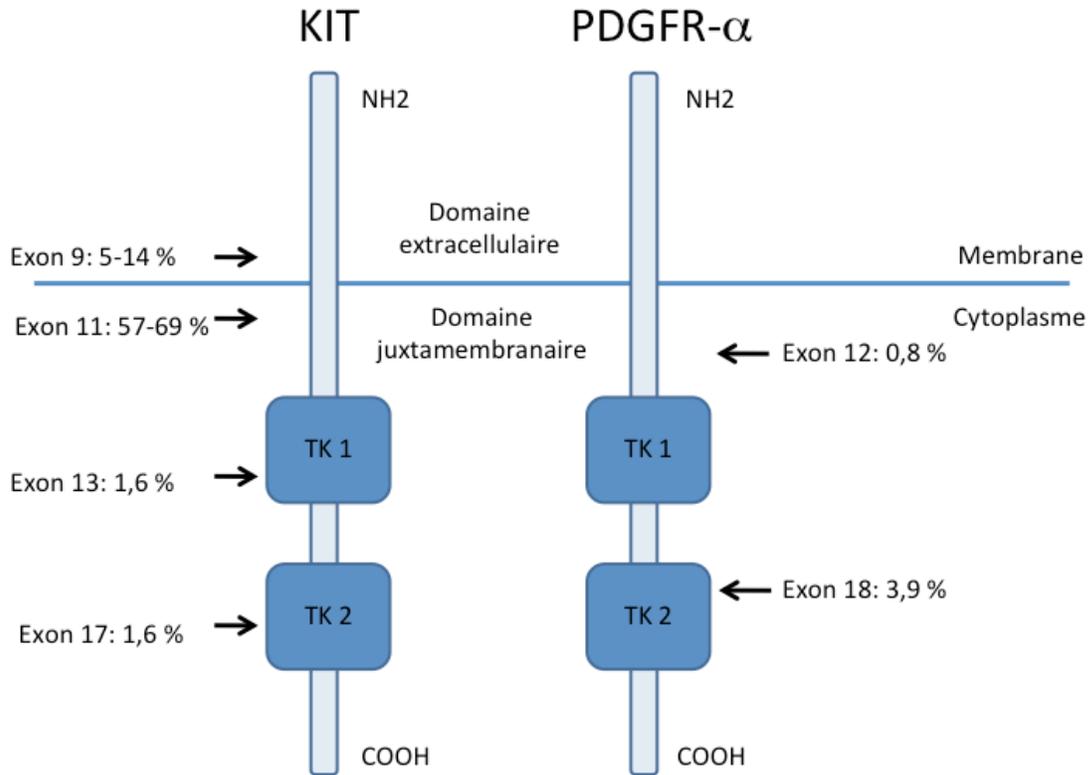
La mutation de l'exon 9 fait partie du domaine extracellulaire du récepteur, tandis que les mutations de l'exon 11, 13 et 17 font partie du domaine juxtamembranaire.

La plupart des mutations du gène *c-kit* impliquent l'exon 11 (domaine juxtamembranaire) et consistent principalement en des délétions ou des mutations ponctuelles.

Les mutations de l'exon 9 (domaine extracellulaire) sont le deuxième type de mutations les plus communes, suivi par les mutations de l'exon 13 (domaine TK1) et de l'exon 17 (TK2) [15, 16]. Toutes ces mutations affectent la fonction d'autorégulation de la protéine KIT, activent constitutivement la phosphorylation de celle-ci et ce, indépendamment du ligand. Ce mécanisme induit une prolifération cellulaire incontrôlée et l'inhibition de l'apoptose au sein de la cellule interstitielle de Cajal, qui devient éventuellement tumorale [17].

#### **Figure 1: Structure moléculaire des récepteurs tyrosine kinase**

[18]



- PDGFR-  $\alpha$  : « *Platelet-derived growth factor receptor alpha* »
- TK : Domaine tyrosine kinase

La distinction entre ces différentes mutations génotypiques est importante, puisque celles-ci conduisent à des morphologies différentes et sont associées à des comportements tumoraux clinico-pathologiques spécifiques. Par exemple, le site de la mutation affectera l'agressivité de même que la résistance de la tumeur à un traitement standard. Ce sujet sera développé plus loin.

À noter que l'expression de la protéine KIT (ou CD 117) n'est pas unique aux GIST. Elle est aussi présente dans une grande variété de tissus normaux au niveau du tractus GI (mastocytes) et en dehors du tractus GI (mélanocytes, cellules basales de l'épiderme, glandes mammaires, salivaires et sudoripares). Le CD 117 peut se retrouver également dans une grande variété de tumeurs comme le mélanome, carcinome de l'endomètre, carcinome anaplasique à petites cellules du poumon, sarcome d'Ewing et lymphome anaplasique entre autre [19].

Environ 10% des GIST ne présentent aucune mutation KIT et près de la moitié de ces tumeurs présentent un gain de fonction constitutif du récepteur TK PDGFR- $\alpha$  sur le chromosome 4p [20]. La majorité des mutations de PDGFR- $\alpha$  (PDGFRA) affectent le domaine TK2 sur l'exon 18. Ces mutations mènent à l'activation spontanée de cascades d'activation similaires à KIT [20] (Voir figure 1).

Par contre, ce ne sont pas tous les GIST qui expriment KIT ou PDGFRA. En effet, environ 10-15 % de ces tumeurs ne possèdent aucune mutation au sein des 2 gènes décrites précédemment, on les appelle « *wild-type* », c'est-à-dire un gène non muté et fonctionnel. Toutefois, elles expriment d'autres types de mutations en aval de KIT de PDGFRA dans la cascade menant à la transformation maligne du GIST. Récemment, plusieurs gènes ont été démontrés comme prédisposant à la malignité du GIST dans les tumeurs *c-kit* et PDGFRA

négatives, comme la mutation du gène BRAF [21, 22], du gène NF1 (*neurofibromatosis type 1*) [23] et l'amplification du récepteur IGF-1 (*insulin growth-factor type 1*) par exemple [24].

D'autres marqueurs immunohistochimiques peuvent être exprimés par les GIST. Par exemple, DOG-1 (*discovered on GIST-1*) (87% des GIST), BCL-2 (80%), la protéine kinase C  $\theta$  (80%), la protéine G-couplée au récepteur 20 (80%), CD 34 (60-70%), la maspine (66%), l'actine musculaire spécifique (50%) et l'actine musculaire lisse (30-40%). D'autres marqueurs sont exprimés dans des proportions beaucoup moindres comme le marqueur S-100 (10%), la desmine (5%) et la kératine (1-2%) [7, 25-27].

### Caractéristiques histopathologiques

Les cellules tumorales qui composent les GIST présentent des séquences histologiques caractéristiques. Comme dans les sarcomes en général, leur morphologie cellulaire mésenchymateuse peut être fusiforme (70%), épithélioïde (20%) ou parfois pléomorphe (10%). Toutefois, cette distinction histologique ne semble pas être associée avec une signification pronostique [13]. En ce qui concerne le stroma, 5% des lésions montrent que ce dernier peut être myxoïde. Parfois, en particulier au niveau de l'intestin grêle, le stroma peut présenter un aspect tumoral évoquant les carcinomes [7], compliquant ainsi le diagnostic final.

### Caractéristiques cliniques par type de mutation

Les mutations de KIT au niveau de l'exon 11 (70-75% des cas) sont les plus fréquentes, peu importe que ce soit au niveau de l'estomac, de l'intestin grêle ou du rectum, et leur phénotype démontre plutôt des cellules fusiformes (56-80%) [28]. Les mutations KIT de l'exon 9 (environ 13%) sont les mutations les plus fréquemment retrouvées dans l'intestin grêle [29, 30] et la morphologie épithélioïde ou mixte est plus fréquente qu'avec tout autre type de mutation [11, 28, 31].

Presque tous les GIST exprimant une mutation PDGFRA sont de morphologie épithélioïde ou mixte (92%) [32, 33], et sont retrouvés la majorité du temps dans les GIST de l'estomac [34, 35]. Comme décrit plus loin dans la section : statut mutationnel et pronostic (p.32), l'importance de détecter le statut mutationnel d'un GIST vient dans le fait que certaines tumeurs ont une progression plus agressive et/ou sont résistantes aux agents chimiothérapeutiques actuels à cause de leur statut mutationnel.

Bien que l'on rapporte quelques cas de GIST avec plusieurs types de mutations sur un même gène pour une même tumeur [36, 37], en règle générale les GIST expriment seulement une mutation à la fois. En effet, la plupart des GIST expriment une mutation exclusive soit pour KIT ou pour PDGFR [20]. En outre, les GIST qui présentent une mutation du gène PDGFR expriment le récepteur KIT à des niveaux moindres qu'une cellule normale [32].

## Épidémiologie

Le diagnostic d'un GIST se fait généralement chez l'adulte dans la 5<sup>ème</sup> ou 6<sup>ème</sup> décennie. L'âge moyen au diagnostic est de 63 ans. Vingt pourcent des GIST sont diagnostiqués avant 50 ans et ils sont très rares chez l'enfant (< 1%). La majorité des GIST chez les enfants sont indolents et ne sont pas associés aux mutations KIT et PDGFR comme chez l'adulte [38, 39]. Les hommes et les femmes sont également atteints dans la plupart des études, malgré une légère prédominance chez l'homme dans quelques études [12, 40]. Aucun facteur étiologique contributif faisant partie des habitudes de vie ou de l'environnement n'a été identifié jusqu'à présent [41]. Selon les données SEER (*Surveillance epidemiology and end results*) de l'institut National du Cancer, les GIST représentent 2,2% des cancers gastriques, 13,9% des cancers du grêle et 0.1% de tous les cancers colorectaux [42].

L'incidence du GIST a augmenté dramatiquement depuis les années 1990. Cette augmentation est principalement expliquée par l'efficacité du diagnostic [43]. L'incidence

annuelle canadienne du GIST est d'environ 0,91 par 100,000 habitants [44] alors que l'incidence mondiale se situe entre 0,68 à 1,5 par 100,000 habitants [38, 45, 46]. Selon les bases de données du SEER de 1997 à 2004, l'incidence serait plus fréquente chez les caucasiens (72.2%) par rapport aux Afro-Américains (15.6%) et aux Hispanophones (9.1%) [42].

### **Stratification du risque et facteurs pronostiques**

La détermination du stade de la maladie selon des facteurs pronostiques clairs chez les patients aux prises avec un cancer digestif courant ne semble pas adaptée aux patients porteurs d'un GIST. Il s'agit d'une entité nouvelle et différente. Sauf pour la maladie de stade IV (métastatique), le stade est insuffisant pour déterminer le pronostic, ainsi que le plan de traitement. La classification TNM dans le GIST est un outil utile, mais elle doit être utilisée en combinaison avec d'autres échelles d'évaluation du risque afin d'avoir une idée plus précise sur le risque de récurrence, surtout pour les GIST de stade I, II et III.

Bien qu'il persiste encore quelques lacunes, les récentes avancées scientifiques et biomoléculaires dans le domaine du GIST nous ont permis d'établir avec plus de précision le pronostic des patients ainsi qu'une orientation plus claire dans leur plan de traitement. Il est maintenant universellement accepté que les deux facteurs pronostiques les plus importants et les plus utilisés dans les GIST primaires sont l'index mitotique de la tumeur et sa taille. Récemment, le site tumoral a été identifié comme troisième facteur pronostique significatif sur l'agressivité tumorale. C'est principalement sur ces facteurs que sont basés la plupart des systèmes d'évaluation du risque de récurrence actuels en ce qui à trait au GIST.

### ***TNM (version 7)***

L'American Joint Comitee on cancer (AJCC) a introduit en janvier 2010 des nouveaux critères de stratification du risque de récurrence pour les GIST selon le système TNM (tumeur, ganglion, métastase), ce qui pour la première fois distingue le GIST des autres tumeurs des

tissus mous. Ce système emploie essentiellement les critères de Mettinem et Lasota (incluant le site de la tumeur, sa taille et l'index mitotique) et ajoute la catégorie métastase [47, 48]. Ses nouveaux ajouts importants sont une catégorie pour l'index mitotique dans le TNM et la différenciation du stade selon le site tumoral (voir tableaux 1 et 2). Cette méthode de stratification n'a pas encore été comparée aux autres en ce qui a trait à l'estimation du pronostic. Elle est tout de même préférée par plusieurs pathologistes, à cause de l'universalité de ce système pour tous les types de tumeurs. Selon plusieurs auteurs, la classification TNM est un outil utile mais qui doit être utilisé en combinaison avec d'autres afin de déterminer le risque de récurrence et le plan thérapeutique, surtout chez les patients aux prises avec un GIST de stade I, II ou III [49, 50].

**Tableau 1: Classification TNM de l'AJCC (version 7) [47]**

<b>Tumeur primaire (T) *</b>
TX: Tumeur primaire ne peut pas être déterminée
T0: Aucune évidence de tumeur primaire
T1: Tumeur ≤ 2 cm
T2: Tumeur > 2 cm et ≤ 5 cm
T3: Tumeur > 5 cm et ≤ 10 cm
T4: Tumeur ≥ 10 cm
<b>Adénopathies régionales (N)</b>
NX: Adénopathies régionales ne peuvent pas être déterminées
N0: Aucune métastase régionale
N1: Présence de métastases régionales
<b>Métastase à distance (M)</b>
M0: Aucune métastase à distance
M1: Présence de métastase à distance
<b>Index mitotique</b>
Index mitotique faible: ≤ 5 par 50 HPF
Index mitotique élevé: > 5 par 50 HPF

\*: Diamètre le plus large

HPF: « *High-power Field* »

**Tableau 2: Site anatomique/groupe pronostique selon le site d'origine [47]**

<b>GIST gastrique<sup>1</sup></b>	<b>T</b>	<b>N</b>	<b>M</b>	<b>Index mitotique</b>
Stade IA	T1 ou T2	N0	M0	Faible
Stade IB	T3	N0	M0	Faible
Stade II	T1 T2 T4	N0 N0 N0	M0	Haut Haut Faible
Stade IIIA	T3	N0	M0	Haut
Stade IIIB	T4	N0	M0	Haut
Stade IV	N'importe quel T N'importe quel T	N1 N'importe quel N	M0 M1	N'importe quel taux
<b>GIST intestin grêle<sup>2</sup></b>				
Stade I	T1 ou T2	N0	M0	Faible
Stade II	T3	N0	M0	Faible
Stade IIIA	T1 T4	N0 N0	M0 M0	Haut Faible
Stade IIIB	T2 T3 T4	N0	M0	Haut
Stade IV	N'importe quel T N'importe quel T	N1 N'importe quel N	M0 M1	N'importe quel taux

<sup>1</sup> Aussi utilisé pour les tumeurs de l'épiploon

<sup>2</sup> Aussi utilisé pour œsophage, colorectale, mésentère et péritoine

### Table de risque du NIH

En 2002, le NIH (*National Institute of Health*) a été le premier à mettre sur pied un système de stratification du potentiel agressif et récidivant des GIST en les divisant en 4 groupes selon la taille de la tumeur et son index mitotique: Risque très faible, faible, intermédiaire et élevé [7] (voir tableau 3). Ce système de stratification est d'ailleurs préconisé par les recommandations canadiennes dans l'évaluation du risque de récurrence des GIST [51]. Trois grandes études rétrospectives ont corroboré l'efficacité de cette table de risque à prédire de façon rigoureuse le comportement biologique de la tumeur et le risque de récurrence du GIST [38, 46, 52].

Toutefois, cette table de risque contient quelques lacunes. En effet, plusieurs auteurs dénoncent que ce système manque de précision dans la stratification, surtout dans la caractérisation entre les tumeurs de haut-grades et de très haut-grades [53, 54]. De plus, ce système ne s'applique pas aux GIST métastatiques. Finalement, la table de risque du NIH attribue une importance équivalente à l'index mitotique et à la taille tumorale sur le taux de récurrence, alors qu'il a clairement été démontré que l'index mitotique contribuait plus significativement au pronostic que la taille de la tumeur [55].

**Tableau 3: Classification du risque d'agressivité d'un GIST selon le NIH [7]**

	Taille <sup>1</sup> (cm)	Index mitotique (/50 HPF)
Très faible risque	<2	<5
Faible risque	2-5	<5
Risque intermédiaire	<5	6-10
Haut risque	>5 >10 N'importe quelle taille	<5 >5 >10

<sup>1</sup> : Diamètre le plus large

### *Table de risque de l'AFIP de Miettinen et Lasota*

Les recommandations 2010 du NCCN (*National comprehensive cancer network*) [49] et de l'ESMO (*European society for medical oncology*) [50] se basent sur ce système de stratification qui tient compte du site de la tumeur en plus de la taille et de l'index mitotique. En effet, il a été démontré par 3 études de Miettinen et Lasota du « *Armed Forces Institute of Pathology* » (AFIP) [2, 12, 30] qui comptait plus de 1684 patients, que pour une tumeur de même taille et de même index mitotique, un GIST gastrique a un meilleur pronostic qu'une tumeur du rectum, du colon ou de l'intestin grêle. Cette étude est la plus grosse série jamais publiée sur le GIST et pour laquelle des résultats de survie à long-terme avant l'ère de l'IM sont disponibles.

Suite à ces résultats, un système de classification incluant le site de la tumeur a été suggéré [56], puis adapté par le NCCN en 2010 (voir tableau 4) [49]. Le NCCN ajoute la stratification du pronostic des patients avec un GIST plus petit que 2 cm avec un index mitotique plus grand que 5 par HPF. Ce système plus complet a été démontré supérieur en terme de prédiction du pronostic [57, 58], mais il est aussi beaucoup plus fastidieux puisqu'il contient plus de 8 groupes différents [13].

**Tableau 4: Stratification du risque selon Miettinen et Lasota (AFIP) [56]**

Paramètres tumoraux		Risque de progression de la maladie <sup>2</sup> (%) basé sur le site d'origine			
Index mitotique (/50 HPF)	Taille <sup>1</sup> (cm)	Estomac	Jéjunum/iléon	Duodénum	Rectum
≤5	≤2	Aucun (0)	Aucun (0)	Aucun (0)	Aucun (0)
	>2, ≤5	Très faible (1.9)	Faible (4.3)	Faible (8.3)	Faible (8.5)
	>5, ≤10	Faible (3.6)	Modéré (24)	ND	ND
>5	>10	Modéré (10)	Haut (52)	Haut (34)	Haut (57)
	≤2	Faible (0)	Haut <sup>3</sup>	ND	Haut (54)
	>2, ≤5	Modéré (16)	Haut (73)	Haut (50)	Haut (52)
>5	>5, ≤10	Haut (55)	Haut (85)	ND	ND
	>10	Haut (86)	Haut (90)	Haut (86)	Haut (71)

<sup>1</sup>: Diamètre le plus large

<sup>2</sup>: Définit comme métastases ou décès relié à la tumeur

<sup>3</sup>: Petit nombre de cas

ND: Non-disponible car données insuffisantes

- Échelle de stratification basée sur 1055 tumeurs gastriques, 629 tumeurs de l'intestin grêle, 144 tumeurs duodénales, 111 tumeurs rectales

### Nomogramme du MSKCC

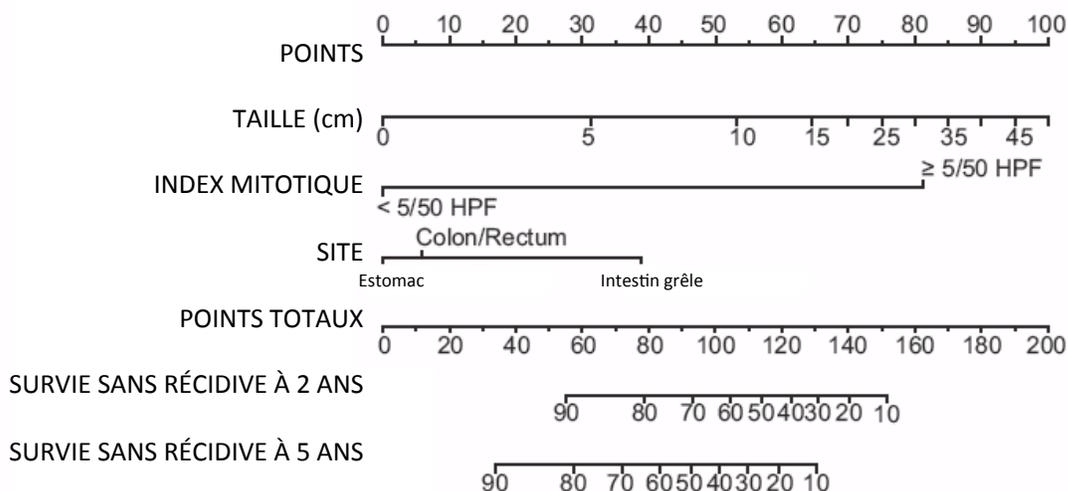
Gold et ses collègues du « *Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (MSKCC)* ont récemment développé un nomogramme afin de prédire la survie sans récurrence selon la taille, l'index mitotique et le site du GIST primaire (voir figure 2) [59]. Cet outil a été élaboré à l'aide de 127 patients de MSKCC et ensuite testé sur 2 populations différentes de 360 patients au total, (du groupe Espagnol sur le sarcome et le groupe de la clinique Mayo). Celui-ci a été ensuite comparé aux 2 autres systèmes actuels de stratification, soit celui du NIH et celui de l'AFIP.

Des points sont assignés pour la taille, l'index mitotique et le site d'origine de la tumeur en dessinant une ligne qui rejoint toutes les valeurs correspondantes de la tumeur. La somme

des 3 points est soulignée sur la ligne des « points totaux », correspondant aux prédictions de survie sans récurrence.

Il s'est avéré que les probabilités de concordance entre la survie sans récurrence prédite et survenues se sont trouvées plus exactes avec l'utilisation du nomogramme qu'avec les 2 autres systèmes pour la prédiction de la survie sans récurrence à 2 ans et à 5 ans. Les auteurs en concluent qu'il pourrait être un bon outil afin de sélectionner les patients qui pourraient bénéficier de la thérapie adjuvante.

**Figure 2: Nomogramme du MSKCC [59]**



Adapté de Gold J.S. et al., *Lancet Oncol* 2009

### Systeme de stratification TGM

Récemment, Woodall et ses collègues ont voulu proposer un système d'évaluation plus simple du risque de comportement malin en se servant de la base de données SEER [40]. Cette révision comprenait 2537 patients et tenait compte de plusieurs facteurs clinico-pathologiques ainsi que de la survie des patients. Après un suivi moyen de 21 mois, un système

TGM (tumeur, grade et métastase) simple, analogue à celui de l'AJCC et impliquant la maladie métastatique a été suggéré (voir tableau 5). Par contre, il contient aussi plusieurs lacunes. Entre autre, il ne tient pas compte de l'index mitotique ni du site de la tumeur, considérés comme des facteurs pronostiques indépendants très importants dans les GIST [13].

**Tableau 5: Stratification du risque TGM [40]**

Stade	T <sup>1</sup>	G <sup>2</sup>	M <sup>3</sup>	No. (%) de patients (N=1175)	<i>P-value</i>
I	T1	G1	M0	187 (15.9)	ND <sup>4</sup>
II	T2	G1	M0	153 (13.0)	0.08
III	N'importe quel T	G2	M0	196 (16.7)	< 0.001
IV	N'importe quel T	N'importe quel G	M1	639 (54.4)	< 0.001

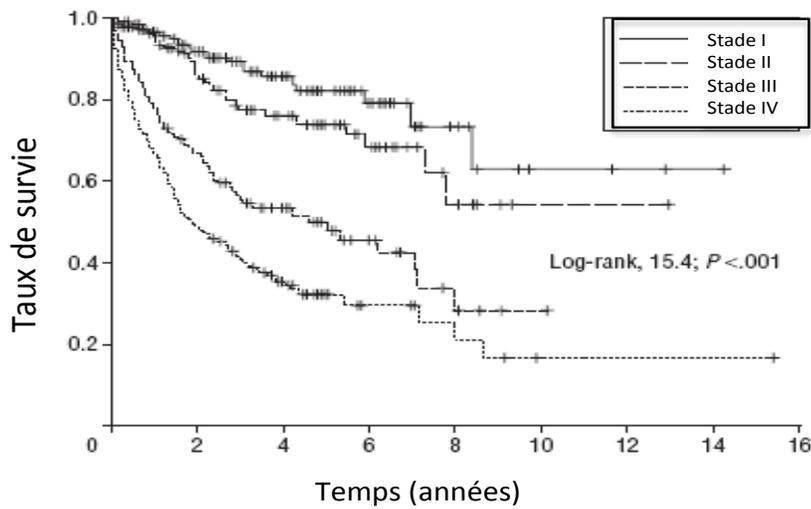
1: T1: Tumeur ≤ 70 mm/ T2: Tumeur > 70 mm

2: G1: Grade I et II (bien différencié et moyennement différencié) / G2: Grade III et IV (mal différencié et non-différencié)

3: M0: Aucune maladie métastatique / M1: Présence de maladie métastatique

4: ND : Non disponible

Figure 3: Pronostic selon le stade TGM [40]



I	187	118	56	26	10	4	3
II	153	110	46	24	8	2	2
III	196	94	38	18	7	2	1
IV	639	188	42	10	7	2	2

#### Autres facteurs pronostiques

D'autres facteurs de mauvais pronostic ont été démontrés dans les GIST et jusqu'à présent, aucun algorithme n'en tient compte. Entre autre, la rupture tumorale a été associée à un taux de récurrence de presque 100% à 19 mois de suivi dans une étude [60]. La nécrose tumorale et la morphologie épithélioïde ont aussi été démontrés comme des facteurs significatifs de mauvais pronostic dans quelques études [61, 62], ainsi qu'une positivité nucléaire de  $\geq 10\%$  du marqueur de l'index de prolifération tumorale Ki-67 [63] et du facteur de transcription E2F1 [64, 65]. Comme dans la plupart des cancers, l'obtention de marges microscopiques négatives est l'un des facteurs sinon le facteur le plus déterminant dans le pronostic des patients dans les GIST à haut risque [53, 66].

### Conclusions sur les facteurs pronostiques

Malheureusement, aucun système ne fait encore l'unanimité. La classification de l'AJCC est encore la plus utilisée par les pathologistes, si ce n'est que parce qu'elle est universelle pour tous les cancers.

### Statut mutationnel et pronostic

Le facteur pronostic le plus prometteur actuellement est le statut mutationnel des exons KIT et PDGFRA. En effet, alors que certaines mutations confèrent un diagnostic favorable comme les mutations du gène PDGFRA exons 12 et 18 [28, 67], d'autres mutations comme celles de l'exon 9, 11, 13 et 17 du gène c-kit pourraient être associées à une maladie plus agressive [62, 68, 69].

Si l'on ne tient pas compte de la résistance des tumeurs à l'IM, la mutation connue la plus influente sur le pronostic serait celle de l'exon 11 [70]. En effet, plusieurs études ont démontré que des délétions dans l'exon 11 du gène c-kit au niveau des codons 557 à 559 étaient associées à une survie sans récurrence diminuée et un risque augmenté de métastases [62, 71-74]. Par contre, des études récentes à grande échelle n'ont pas réussi à démontrer l'effet de ces délétions sur le taux de récurrence ou sur la survie sans récurrence [28, 58]. Il faudra donc attendre des résultats positifs concluants avant de pouvoir utiliser les mutations génétiques dans l'arbre décisionnel du bénéfice de la thérapie adjuvante et néoadjuvante.

### Progression moléculaire et pronostic

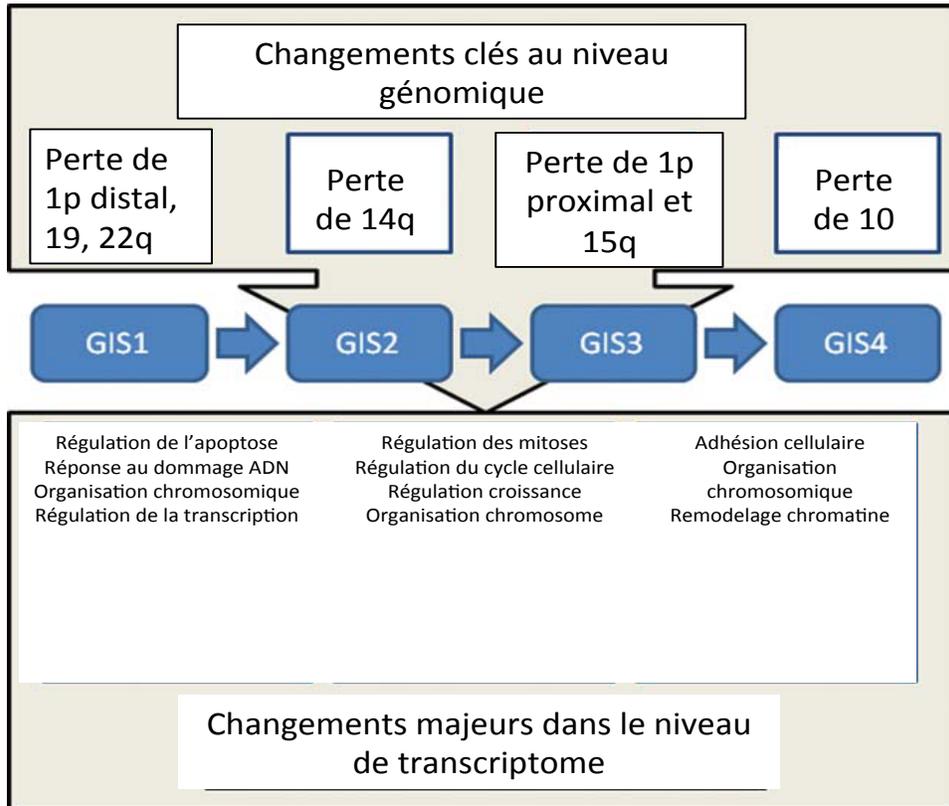
En plus des mutations primaires activant soit le gène *c-kit* ou PDGFRA, des études cytogénétiques ont permis d'identifier plusieurs des aberrations génomiques menant à la malignité du GIST [75-78]. En effet, ces études moléculaires ont permis de retracer une séquence de tumorigénèse semblable au cancer colorectal, basé sur l'instabilité chromosomique. Ces informations mutationnelles semblent avoir une valeur pronostique

indépendante en ce qui a trait à l'agressivité du GIST, en plus d'être utiles pour son diagnostic différentiel.

Des études récentes plus poussées impliquant l'hybridation du génome par puce à ADN « *DNA microarray* », ont permis de dessiner une séquence substantielle des aberrations génomiques menant au GIST malin, ainsi que leur séquence chronologique [78-81]. Ce profil a mené Ylipaa et ses collègues [80] à créer un système pronostique constitué de 4 groupes successifs, basé sur les différentes séquences d'altérations chromosomiques du GIST. Également, plus les mutations progressent, plus le nombre de copies des gènes mutés augmente, plus la survie des patients est faible (voir figures 4 et 5). Il n'est pas encore démontré si la mutation *c-kit* ou PDGFRA est l'évènement déclencheur, mais une séquence initiale caractéristique a été retrouvée dans plusieurs études, soit une perte partielle du chromosome distal 1p, 14q, 19 et 22q [79, 80].

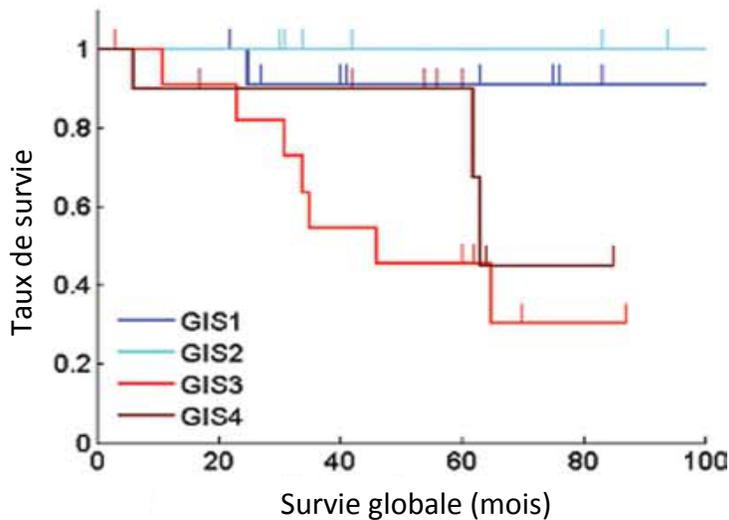
À l'heure actuelle, aucune étude n'a comparé l'efficacité pronostique de cette nouvelle classification à celles déjà utilisées, ce qui en fait une classification accessoire et très dispendieuse.

Figure 4: Changements génomiques dans le transcriptome et pronostic [80]



Adapté de Ylipa et al., *Cancer*, 2010

Figure 5 : Courbes de survie liées aux mutations génomiques [80]



Adapté de Ylipa et al., *Cancer*, 2010

## Présentation clinique

Le comportement clinique des GIST est très variable. La tumeur peut suivre un cours indolent et bénin ou elle peut être très agressive et envahir les structures adjacentes et/ou à distance. Les GIST sont des lésions originaires de la *muscularis propria*, donc intramuraux. Ils sont le plus souvent exophytiques soit intraluminal ou soit extraluminal au viscère atteint. Ils sont la plupart du temps solitaires (95%) mais rarement, ils peuvent se présenter de façon multifocale, surtout dans les cas de mutations germinales du gène *c-kit*. [43]

Les tumeurs peuvent surgir n'importe où dans le système gastrointestinal et peuvent atteindre des dimensions de 40 cm de diamètre [82]. La majorité des GIST proviennent de l'estomac (40-60%) et de l'intestin grêle (30-35%). Ils se présentent moins fréquemment au niveau colorectal (3-5%) et au niveau de l'œsophage (1%).

La plupart sont confinés dans une mince pseudo-capsule [83]. Rarement, les tumeurs se présentent de façon primaire extra-intestinale au niveau du mésentère, de l'épiploon, de l'appendice, de la vésicule biliaire, du pancréas ou du rétropéritoine. [40, 56, 84]. Environ 20-25% des GIST gastriques et 50% des GIST de l'intestin grêle sont malins [13].

Leur présentation initiale est généralement locale mais jusqu'à 10% des patients se présentent en plus avec une atteinte ganglionnaire et 25-45% ont une atteinte métastatique [7, 85]. Plus de 10-30% des tumeurs sont trouvées de façon fortuite par imageries radiologiques ou par endoscopie [49].

Les symptômes varient avec la localisation et la taille du GIST et sont non-spécifiques. La manifestation la plus fréquente de cette tumeur est le saignement gastrointestinal (40-65%), soit par hématurie ou méléna, causé par la formation d'ulcères au niveau de la muqueuse sous-jacente à la tumeur [13]. D'autres symptômes sont généralement associés avec la

grosseur de la masse abdominale : la douleur, l'anorexie, les nausées et vomissements, la perte de poids et la satiété précoce.

L'examen physique est souvent peu contributif. Parfois, l'examen peut révéler une masse abdominale. Rarement, certains patients peuvent se présenter avec des manifestations de saignement digestif, d'obstruction intestinale ou de perforation.

Quarante à 80% des tumeurs récidivent malgré une résection initiale complète. Les sites les plus communs de métastases sont le foie (50-65%) et la cavité péritonéale (21-43%). Les métastases ganglionnaires, pulmonaires et osseuses sont rares [63, 85-88].

Il existe certaines prédispositions qui peuvent mener au GIST dans moins de 5% des cas [13]. Des mutations héréditaires au niveau des exons 8, 11, 13 et 17 du gène *c-kit* et de l'exon 12 du gène PDGFRA ont été identifiées. Les personnes affectées peuvent développer des tumeurs multifocales aussi jeunes que 18 ans. Ces tumeurs sont parfois associées à l'urticaire pigmentée [89]. De plus, certains syndromes prédisposent au GIST. Par exemple, la neurofibromatose de type I [90] et le syndrome de Carney (une association entre le GIST, le paragangliome et le chondrome pulmonaire) sont les deux syndromes principaux associés au GIST [91].

## Diagnostic

Selon les recommandations Européennes (ESMO) [50, 92], Américaines (NCCN) [49] et Canadiennes [51], le diagnostic du GIST devrait se baser sur la morphologie de la tumeur, sur le site, ainsi que sur l'immunohistochimie. Alors que l'ESMO et le NCCN suggèrent une biopsie ou une excision pour tout nodule  $\geq 2$ cm, les recommandations Canadiennes indiquent que même les lésions  $< 1$ cm devraient être excisées à cause du risque rapporté de métastases. Le NCCN mentionne que la taille de 2 cm est arbitraire et que la décision de procéder à la biopsie ou de

simplement observer le patient revient à la décision du chirurgien [93]. L'ESMO mentionne que les nodules plus petits que 2 cm sont difficiles à biopsier et recommandent un suivi par échographie. Ils réservent l'excision seulement pour les nodules œsophagiens, gastriques et duodénaux qui augmentent en taille ou les nodules pour lesquels l'endoscopie ne permet pas le suivi.

Pour les nodules rectaux, l'endoscopie endo-rectale et l'imagerie par résonance magnétique (IRM) suivi d'une biopsie et d'une excision élargie est l'approche standard. De plus, la biopsie de la lésion primaire doit être faite peu importe la taille si la thérapie néoadjuvante est considérée ou si une résection multi-viscérale est planifiée. Finalement, la biopsie est proposée pour tout nodule métastatique dans les 3 guides.

#### *La biopsie*

La biopsie au trocart est préférée à la biopsie à l'aiguille fine car l'analyse est plus sensible quant au diagnostic définitif. Peu importe la méthode, elle comporte un risque théorique de dissémination tumorale péritonéale et d'hémorragie et quelques cas ont été rapportés [94]. Il est donc recommandé de faire une biopsie pour tout nodule  $\geq 2$ cm, mais ceci peut être évité chez les patients avec une tumeur primaire évaluée comme réséquable à l'imagerie [49].

#### *La pathologie*

En ce qui a trait à l'immunohistochimie sur la biopsie tumorale, l'ESMO ne fait pas de recommandations spécifiques. Par contre, le guide Canadien et le NCCN sont beaucoup plus spécifiques au sujet de l'analyse pathologique.

Le NCCN pour sa part recommande le marquage immunohistochimique KIT et la corroboration avec le site tumoral. Ils mentionnent que pour toutes tumeurs, la taille et l'index mitotique devraient être répertoriés dans le rapport de pathologie final. De plus, les patients éligibles au traitement néoadjuvant devraient tous avoir une biopsie (préférentiellement par trocart)

mentionnant l'index mitotique. Si ce dernier compte moins que 50 HPF, le marqueur Ki-67 devrait être ajouté à l'immunohistochimie pour supporter la valeur de l'index mitotique. Si le marquage est négatif pour KIT, l'analyse mutationnelle de KIT et PDGFR devrait être faite. Si l'analyse mutationnelle est négative, le marquage de DOG-1 peut aider au diagnostic dans le cas de tumeurs morphologiquement caractéristiques de GIST.

Mentionnons que le NCCN ne recommande pas l'analyse mutationnelle génotypique de façon routinière lors du diagnostic d'une tumeur primaire, car les données sont actuellement insuffisantes pour supporter leur utilisation dans la stratification du risque et le pronostic sur le risque de récurrence. Par contre, ces renseignements peuvent être utiles après l'analyse du spécimen afin de sélectionner les patients qui bénéficieront de thérapie adjuvante après une résection complète chez les patients à haut-risque. De plus, l'analyse mutationnelle devrait être considérée dans la maladie métastatique et/ou avancée qui ne répond pas à l'IM, ainsi que dans les cas où le site primaire n'est pas gastrique (Il sera discuté plus tard de la résistance à l'IM secondaire à la mutation de l'exon 9).

Le guide Canadien pour sa part recommande l'inclusion de la morphologie de la tumeur, la cellularité, le degré d'atypie cellulaire, la taille tumorale ainsi que les facteurs associés à l'agressivité du GIST soit la nécrose, le degré d'invasion, le statut des marges et l'index mitotique. L'immunohistochimie standard est aussi de mise, soit les marqueurs KIT, CD34, l'actine musculaire lisse, la protéine S-100, la desmine et la vimentine. De plus, le guide Canadien recommande une analyse mutationnelle des exons KIT dans le cas d'une tumeur KIT-négative afin de confirmer le diagnostic.

### *Imagerie*

L'imagerie dans le diagnostic est plus utile pour déterminer le stade de la tumeur que pour son diagnostic [83]. Elle est toutefois indispensable pour la bonne prise en charge avant,

pendant et après la chirurgie. L'ESMO recommande un CT-Scan abdominopelvien avec contraste *per os*, intra-rectal et intraveineux. De plus, ils mentionnent que l'IRM est une bonne alternative et le recommandent en première ligne dans le cas de GIST rectal. Le NCCN indique que, en plus du CT-Scan abdominopelvien ou de l'IRM, une écho-endoscopie, des tests de fonction hépatique et sanguins, ainsi qu'une évaluation préopératoire de la résectabilité de la tumeur et/ou de la maladie métastatique devrait être réalisés. Le guide Canadien recommande d'emblé un CT-Scan abdominopelvien et un PET-Scan, sauf pour les petits GIST gastriques (<1cm) trouvés fortuitement. À noter que le PET-Scan est utilisé surtout pour le suivi clinique de la réponse au traitement à l'IM [95], mais il a été démontré récemment comme collaborant à la stratification du risque tumoral avec la mesure du taux de captation du (18)F-fluorodeoxyglucose [96].

#### *Diagnostic différentiel*

Depuis la découverte du marqueur KIT et l'évolution de l'immunohistochimie, l'incertitude face au diagnostic du GIST se fait de plus en plus rare. Le diagnostic le plus confondant morphologiquement avec le GIST sont les tumeurs du muscle lisse, comme le léiomyome et le léiomyosarcome. Ensuite viennent les tumeurs d'origine neurale, comme les schwannomes, les neurofibromes et les tumeurs malignes du tissu nerveux périphérique [13, 97]. Pour une description détaillée du diagnostic différentiel du GIST, voir le tableau 6.

#### **Tableau 6: Diagnostic différentiel des GIST**

Origine musculaire	Leiomyome Leiomyosarcome
Origine nerveuse	Schwannome "Malignant peripheral nerve sheath tumor" Neurofibrome
Origine neuroendocrinienne	Tumeur neuroendocrine Carcinoïde Carcinosarcome
Origine de collagène	Tumeur desmoïde Tumeur fibreuse solitaire Polype fibroïde inflammatoire
Origine des tissus sous-cutanés et articulaires	Angiosarcome Sarcome à cellules claires Liposarcome Sarcome synovial
Origine de la plèvre	Mesotheliome
Origine épithéliale	Carcinome dédifférencié Carcinome sarcomatoïde
Origine de la peau	Mélanome métastatique

## Traitement chirurgical du GIST

### *Chirurgie dans le GIST primaire localisé :*

#### *Principes de traitement*

La chirurgie avec résection microscopique complète (R0) demeure le traitement standard chez les patients avec un GIST primaire sans évidence de métastase et devrait être le traitement initial si la tumeur est réséquable en totalité avec une morbidité acceptable [49, 51, 92, 98]. Pour réaliser une résection microscopique négative, une chirurgie en bloc est parfois de mise, lorsque la tumeur devient adhérente aux structures adjacentes. Par contre, la résection anatomique, la dissection lymphatique formelle et la résection large de tissus adjacents ne démontre aucun bénéfice [49, 87, 98]. La valeur de l'obtention de marges microscopiques négatives est incertaine avec des GIST  $\geq 10$  cm, car en fait la tumeur risque de partager une

surface de contact n'importe où avec le péritoine et souvent la résection complète impliquerait une chirurgie très morbide [85].

En plus des marges, une attention particulière devrait être portée à l'obtention d'une pseudo-capsule intacte, car les risques de dissémination reliés à la rupture capsulaire sont associés avec un risque de récurrence de pratiquement 100% à 1 an [60, 99].

Lors de la laparotomie, l'abdomen devrait être minutieusement exploré au niveau des surfaces péritonéales, particulièrement au niveau du petit épiploon dans le cas des GIST gastriques, ainsi qu'au niveau des surfaces recto-vaginale, hépatique et vésicale, afin d'identifier des métastases [85].

#### *Marges microscopiques positives (R1)*

La prise en charge des marges microscopiques positives (R1) au rapport de pathologie n'est pas bien définie pour le GIST. La décision de retourner ou non en salle d'opération dépend entre autre de l'opinion du chirurgien lors de la résection initiale, c'est-à-dire s'il peut reprendre la marge positive sans morbidité significative associée. De plus, aucune évidence dans la littérature ne démontre un avantage sur la survie et la récurrence d'une ré-excision de marges microscopiques positives. D'autres alternatives comme l'observation et l'IM en adjuvant doivent être considérées par l'équipe multidisciplinaire et le patient. Si la décision est prise de retourner en salle d'opération et que la marge positive est repérée, une résection plus large devrait être envisagée si faisable techniquement [49].

#### *GIST < 2cm*

Le traitement des GIST < 2cm est encore controversé et leur potentiel malin et métastatique est peu étudié. Toutefois, il est connu que ces tumeurs, aussi petites soient-elles, peuvent arborer des mutations KIT et peuvent être précurseurs de GIST malins [13, 100, 101]. Certains auteurs ont suggéré un algorithme afin de guider la conduite chirurgicale lors de la

découverte fortuite d'une tumeur de 2 cm et moins [102]. Cette approche constitue une opinion d'experts basée sur des études rétrospectives à grande échelle (2B) et recommande une surveillance endoscopique aux 6 à 12 mois possible pour les GIST < 2cm qui ne présentent pas de caractéristiques de haut risque à l'écho-endoscopie soit; des bordures irrégulières, des composantes kystiques, l'ulcération et des foyers échogéniques et hétérogènes.

Étant donné le manque de données probantes sur le traitement conservateur et les limitations de la surveillance par écho-endoscopie, il est fortement recommandé d'avoir une discussion avec le patient concernant la possibilité de potentiel malin de tous les GIST, ainsi que les risques et bénéfices d'exams sériés par rapport à l'excision chirurgicale. De plus, un traitement conservateur comporte le risque de perte au suivi car une étude rapporte un faible taux de compliance avec seulement 50% des patients se rendant à une année de suivi [102].

#### *Chirurgie laparoscopique*

Le rôle de la chirurgie laparoscopique a évolué rapidement dans la résection des GIST. Elle doit respecter les mêmes règles oncologiques de base que la chirurgie ouverte, soit la résection complète et l'absence de rupture capsulaire, ainsi que la préservation du nerf vague et préféablement, la sortie de la tumeur dans un sac protecteur [49, 103]. Plusieurs études rétrospectives ont démontré que pour des cas sélectionnés, la chirurgie laparoscopique était sécuritaire, faisable et associée avec des taux de résection R0 (98%), de récurrence (2.8% à 50 mois) et de survie (99% à 1 an) comparables à la chirurgie ouverte [103-106]. De plus, elle offre une mortalité et morbidité faible et n'est pas associée à une augmentation de pertes sanguines ou de rupture capsulaire peropératoire [107-109].

Alors que certains auteurs recommandent de restreindre la laparoscopie aux tumeurs gastriques plus petites que 5 cm à faible risque de récurrence [110], d'autres n'imposent aucune limite en taille [107, 111]. Par contre, pour les tumeurs plus grandes que 5 cm, la chirurgie

devient techniquement difficile et il est suggéré d'utiliser la technique de laparoscopie assistée (hand-port) [49, 111]. La chirurgie laparoscopique pour d'autres sites que l'estomac commence à être explorée, mais demeure limitée [112].

### *Suivi après résection*

La prise en charge optimale des GIST en postopératoire requiert une approche multimodale avec la contribution d'un oncologue médical, d'un chirurgien oncologue, d'un radiologue et d'un pathologiste [49]. L'ESMO n'évoque aucune recommandation en terme de temps, mais mentionne que le suivi devrait être fait selon l'évaluation du risque de récurrence [92]. Les recommandations du NCCN mentionnent qu'un examen physique et un CT scan abdominopelvien devrait être fait chaque 3 à 6 mois, mais que pour les tumeurs à très faible risque, l'intervalle du suivi peut être raisonnablement allongé [49]. Le guide Canadien recommande le même intervalle, mais précise que le suivi devrait se prolonger pour au moins 5 ans après la chirurgie [51].

Puisque le risque de métastases pulmonaires est rare dans le GIST, la radiographie du poumon ou le scan thoracique ne sont pas indiqués de routine dans le cadre du suivi des patients. Compte tenu de quelques cas rapportés au sujet de récurrences métastatiques plus de 10 ans après le diagnostic [113], il est recommandé que les patients soient suivis à vie.

### *Taux de survie après chirurgie pour le GIST primaire localisé*

La survie associée à la chirurgie seule pour le GIST primaire localisé est plus favorable que pour les autres types de sarcomes en général avec 56-90% de résection R0, 1.2% de mortalité peropératoire et 40-65% de survie globale à 5 ans [54, 63, 85]. De plus, la résection R0 confère une diminution de 57% de mortalité comparé à la résection R1 ou R2 [53, 66]. Par contre, malgré la résection R0 d'une tumeur primaire sans évidence de métastase, la survie

sans récurrence et la survie globale à 5 ans sont seulement de 43-49% et de 42-70% respectivement [54, 62, 63, 114].

#### *Chirurgie dans la maladie non-résécuable, récidivante et métastatique*

Malgré une résection R0, le risque de récurrence après résection d'un GIST peut être élevé, surtout pour les tumeurs à haut risque (de 39% à 90%) [7, 13, 38, 46], démontrant ainsi le caractère biologique agressif de la tumeur. En outre, avant l'ère de l'IM, le délai moyen avant la récurrence se situait autour de 2 ans [85, 115] et certaines séries démontraient des taux de survie sans récurrence de seulement 10% à 5 ans [115]. Les GIST récidivants sont le plus souvent métastatiques; la maladie se retrouve typiquement dans l'abdomen et implique soit le péritoine, le foie ou les deux.

Pour la maladie métastatique, la survie médiane avant l'ère de l'IM oscillait entre 9 et 23 mois et seulement 30% des patients pouvaient avoir une résection chirurgicale [85]. De plus, les options thérapeutiques étaient limitées, car la réponse aux agents de chimiothérapie conventionnels ainsi qu'à la radiothérapie étaient faibles.

Les recommandations du NCCN, de l'ESMO et Canadiennes sont claires et recommandent l'IM comme traitement initial standard chez les patients avec une maladie non-résécuable, récidivante ou métastatique. Les 3 guides recommandent une dose de départ de 400 mg/jour, sauf pour les patients avec une ou des mutations de l'exon 9, pour lesquels une dose initiale de 800 mg/jour est suggérée.

#### *Chirurgie dans la maladie localement avancée ou non-résécable*

Dans certains cas, l'obtention de marges R0 peut s'avérer impossible résultant en des résultats fonctionnels inacceptables ou une morbidité élevée, ceci malgré l'absence de maladie métastatique. L'ESMO, le NCCN et le guide Canadien suggèrent tous l'utilisation de l'IM en néoadjuvant dans les cas de tumeurs primaires localement avancées marginalement

réséquables, dans le but de faciliter l'obtention de marges R0, ainsi que dans le but de diminuer la morbidité due à la résection de plusieurs organes, aux saignements, à la rupture capsulaire, et aux complications post-opératoires [49, 51, 92].

La durée de la thérapie néoadjuvante peut s'étendre de 6 à 12 mois selon la stabilité de la tumeur, sa réséquabilité ou sa progression [116, 117]. Toutefois, la durée optimale de traitement n'est pas encore établie dans la littérature, car aucune étude prospective n'a été publiée à ce sujet. Il en revient donc à la décision du clinicien du moment optimal de la chirurgie pour chaque patient. Ce sujet, qui fait partie de la partie intégrante de ce mémoire, sera discuté plus en profondeur dans une section subséquente.

#### *Chirurgie dans la maladie récidivante et métastatique*

Puisque que le taux de réponse complète sous IM est seulement de 5% et aussi parce que le délai moyen avant l'acquisition de résistances secondaires est d'environ 2 ans [118], la chirurgie a été ajoutée au traitement médical de patients sélectionnés avec une maladie métastatique. Hypothétiquement, les patients chez qui le traitement médical aurait rendu la tumeur réséquable auraient une survie sans récurrence plus longue avec une résection chirurgicale.

Plusieurs études rétrospectives [119-124] et 1 étude prospective [125] ont évalué l'impact d'une chirurgie précédée d'un traitement préopératoire de cytoréduction à l'IM sur la survie des patients avec un GIST métastatique. Les conclusions de ces études ont été remarquablement consistantes; le pronostic de survie suivant la chirurgie corrèlent avec la réponse tumorale à l'IM. Par exemple, dans l'étude de Rault et ses collègues [119], une résection R0 a été obtenue chez 78%, 25% et 7% des patients avec une maladie stable, avec une progression limitée et avec une progression diffuse respectivement sous IM ( $p < 0.001$ ), leurs taux de survie sans récurrence étant de 80%, 33% et 0% respectivement ( $p < 0.001$ ), et leurs

survies à 12 mois de 95%, 86% et 0% respectivement ( $p < 0.001$ ). Les patients métastatiques qui présentaient initialement une progression diffuse sous IM n'ont pas bénéficié d'une survie prolongée, avec une survie sans récurrence de 2,9 mois et d'un délai moyen avant décès de 5,6 mois.

Ainsi, les indications possibles de chirurgie dans les cas de GIST récidivants ou métastatiques sont : 1) Une maladie stable réséquable avec une morbidité acceptable 2) Lorsque des clones isolés progressent sous IM après une réponse initiale (signe de l'acquisition de résistances secondaires), 3) pour les urgences chirurgicales (perforation, hémorragie, obstruction) [49]. À noter que ces recommandations sont des recommandations d'experts et sont encore pour l'investigation.

Toutefois, les experts s'entendent pour poursuivre l'IM après la chirurgie et ceci est supporté par l'étude randomisée BFR14 [126, 127]. Puisque le délai moyen avant l'acquisition de résistance secondaire est d'environ 2 ans, une chirurgie planifiée devrait être exécutée après 6 à 12 mois de traitement à l'IM. Une étude est actuellement en cours afin d'évaluer l'utilité de la chirurgie dans la maladie métastatique réséquable qui répond à l'IM [128].

#### *Alternatives à la chirurgie dans la maladie métastatique*

Certaines alternatives se présentent [129-133] à la chirurgie hépatique extensive, qui est souvent nécessaire. Entre autre, l'ablation par radiofréquence ou la cryoablation concomitante à la chirurgie hépatique peut s'avérer nécessaire dans les cas de métastases non-réséquables. L'ablation percutanée peut être considérée dans les cas de lésions hépatiques plus petites que 5 cm. L'embolisation de l'artère hépatique devrait être considérée pour la maladie plus avancée ainsi que pour la maladie hépatique progressive sous IM chez des patients non-candidats au Sunitinib [129-133].



## SECTION 2 : MESYLATE D'IMATINIB

### Pharmacologie

L'IM (Gleevec<sup>TM</sup>, Glivec<sup>®</sup>, CGP 57148 ou le STI-571; Novartis pharmaceutique) est le premier médicament de la catégorie des inhibiteurs de tyrosines kinases. Il s'agit d'une petite molécule inhibitrice de la 2-phénylaminopyrimidine qui empêche la fixation de l'adénosine triphosphate (ATP), ce qui inhibe la phosphorylation du substrat et bloque l'activation des tyrosines kinases Abelson, KIT et PDGFR.

L'IM est rapidement absorbé lorsque pris oralement, ce qui en fait un médicament hautement biodisponible. Quatre-vingt-dix-huit pourcent d'une dose administrée *per os* sera retrouvée dans le compartiment vasculaire. Une fois absorbé, l'IM est métabolisé principalement dans le foie par le cytochrome P450 3A4 mais aussi par d'autres isoformes : 1A2, 2D6, 2C9 et le 2C19. Le métabolite principal de l'IM est la pipérazine N-deméthylée qui est aussi actif. Les métabolites de l'IM sont éliminés principalement dans la bile et les selles et seulement 25% de l'IM est éliminé non-métabolisé.

### IM dans la leucémie myéloïde chronique

Avant d'être en investigation dans les GIST, l'IM (STI571) a été d'abord reconnu comme thérapie active dans la leucémie myéloïde chronique (LMC). La grande caractéristique cytogénétique de cette maladie est le chromosome philadelphia, un chromosome 22 raccourci par une translocation impliquant le bras long du chromosome 9 et 22 [134]. La protéine résultante de ce gène est la protéine oncogénique de fusion BCR-ABL (Abelson), qui est exprimée dans la majorité des LMC [135]. Puisqu'il était déjà reconnu que l'IM inhibait l'activité de la kinase ABL [136], l'hypothèse puis la démonstration *in vitro* et *in vivo* que l'IM exerçait aussi une activité anti-tumorale contre l'activité de cette protéine de fusion a mené aux premières études cliniques en 1998 [137]. En effet, ces études ont démontré que plus de 97%

des patients qui avaient reçu l'IM avaient eu une réponse complète [138]. Ceci représentait une amélioration significative comparativement à la thérapie à l'interféron, qui était à ce moment la thérapie standard pour la LMC [139].

## IM dans les GIST

### *IM comme inhibiteur de c-kit*

Malgré qu'il ait été désigné originalement pour cibler les gènes PDGFR et ABL, l'IM a aussi été démontré comme inhibiteur efficace de la protéine KIT, qui comme les deux autres kinases, contient des récepteurs ATP structurellement similaires [140, 141]. Des études subséquentes ont permis de démontrer que l'IM avait une activité autant contre la protéine native que pour la protéine mutante et induisait l'apoptose dans les cellules tumorales *in vivo* de GIST exprimant la protéine mutante KIT [142]. Puisque la mutation KIT était exprimée dans la plupart des GIST et qu'elle était aussi liée à la pathogénèse des GIST, ces trouvailles ont mis en évidence que l'IM était en effet intéressant dans l'investigation d'une thérapie potentielle pour les patients atteints de GIST.

### *Le premier patient porteur d'un GIST traité par IM*

La première étude clinique a été conduite en 2000 chez un patient atteint d'un GIST métastatique présentant une mutation dans l'exon 11 du gène *c-kit* [143]. Ce patient progressait malgré un traitement de chimiothérapie conventionnelle. Après seulement 2 semaines de traitement, une réduction tumorale significative de plus de 40% a été observé et 75% de la tumeur était disparue après 8 mois avec des effets secondaires mineurs et aucune complication. De plus, la détection à la tomographie par émission de positron par captation du 18F-fluoro-2-deoxy-D-glucose a permis de mettre en évidence la réduction précoce de l'activité métabolique de la tumeur en réponse à l'IM [144].

### *Les études cliniques*

Ce succès a mené à la première étude clinique de phase II chez les patients avec un GIST avancé ou métastatique, soit l'étude B2222 [145]. Basées sur les expériences utilisant l'IM dans la LMC, les mêmes doses ont été utilisées soit 400 mg ou 600 mg par jour dans l'étude B2222. Les résultats de cette étude ont démontré qu'une réponse soutenue était obtenue chez plus de 68% des patients et que 15,6% avaient une réponse durable pour plus d'un an, allongeant ainsi la survie moyenne de 20 à 57 mois chez les patients avec un GIST avancé. Ces résultats préliminaires ont été suffisamment positifs pour être approuvés par la «*Food and Drug Administration*» (FDA) en 2002 dans le traitement des patients avec un GIST non-réséquable ou métastatique.

Plus tard, des études de phase II et III à longue échéance soit l'étude S0033/CALBG et l'étude de L'EORTC 62005 ont corroboré les résultats obtenus précédemment, avec 5% de réponse complète, 60% de réponse partielle, 25% de maladie stable avec en somme environ 85% de contrôle de la maladie grâce à l'IM [6, 118, 146]. De plus, la survie globale médiane des patients était maintenant augmentée à plus de 51 mois, comparativement à 24 mois [85, 115]. Notamment, les patients qui avaient obtenu une réponse partielle ou une maladie stable avaient une survie estimée à 5 ans de 55%, comparativement à seulement 9% chez les patients qui avaient progressé sous IM [146]. Après 18 mois de suivi, entre 66% et 73% des patients demeuraient sans progression de leur tumeur.

### *L'optimisation de la dose d'IM*

L'étude SWOG S0033/CALGB 150105 [146] et celle de l'EORTC 62005[6] ont aussi comparé la dose standard d'IM (400 mg par jour) à des hautes doses (800 mg par jour) chez des patients avec un GIST avancé, permettant ainsi aux patients progressant avec la dose standard d'escalader la dose. Le dosage maximal toléré dans ces études a été établi à 400 mg deux fois par jour (800 mg par jour), car 500 mg deux fois par jour menait à des effets

secondaires importants comme de l'œdème, des nausées, des problèmes de toxicité hématologique et de la fatigue généralisée.

Tandis que l'étude S0033 n'a pas pu démontrer de différence significative sur la survie sans récurrence et la survie globale entre les 2 doses, le rapport initial de l'EORTC suggérait que la haute dose prolongeait la survie sans récurrence. Toutefois, avec un suivi prolongé de 40 mois, la survie sans récurrence s'est avérée être identique entre les 2 doses dans un rapport subséquent de l'EORTC [147]. De plus, aucune différence dans la réponse de la tumeur au traitement n'a été démontrée entre la dose standard et la haute dose.

Une méta-analyse récente incluant ces 2 études et regroupant plus de 1640 patients avec un suivi moyen de 45 mois a démontré qu'il y avait un léger mais significatif avantage de la dose de 800 mg sur la survie sans récurrence, mais aucun avantage sur la survie globale [148]. Par contre, dans la sous-catégorie de patients qui exprimaient une mutation de l'exon 9, la haute dose d'IM conférait un bénéfice substantiel en terme de survie sans récurrence ainsi qu'une tendance vers une augmentation de la survie globale comparativement à la dose standard [148].

## Résistance à l'IM et prédiction de la réponse dans la maladie avancée

### *Résistance primaire à l'IM*

Bien que l'IM ait amélioré significativement la survie du GIST comparativement aux thérapies conventionnelles, il n'est pas curatif. En effet, entre 3% et 67% (en moyenne 10-15%) des patients ne répondent pas au médicament et progressent durant le traitement, dépendant des mutations génotypiques associées à leur maladie [14, 149, 150]. L'augmentation de la croissance tumorale dans les 6 mois suivant l'initiation de la thérapie à l'IM est considérée comme une résistance primaire. Plus spécifiquement, les patients avec une mutation dans l'exon 9 du gène *c-kit*, dans le gène *PDGFRA*, ainsi que dans les tumeurs exprimant le gène « wild type » de *c-kit* ou *PDGFRA* sont plus enclins à exprimer une résistance primaire à l'IM

que les tumeurs exprimant une mutation KIT dans l'exon 11, la mutation D842V [14, 49, 118, 149-151] (voir figure 6).

En plus du génotype des kinases exprimées par la tumeur, l'expression du facteur endothélial vasculaire (VEGF) a été identifiée comme un prédicteur précoce de l'échec au traitement à l'IM [152, 153]. Ainsi, les patients qui expriment le VEGF dans leurs cellules tumorales pourraient bénéficier de thérapies alternatives telles le malate de sunitinib (SUTENT®, SU11248; Pfizer, NY), qui cible les récepteurs KIT, PDGFR et VEGF [154].

#### *Résistance secondaire à l'IM*

Tel que mentionné précédemment, entre 66% et 73% des patients demeurent sans progression de leur maladie après 18 mois de suivi [6, 118]. Toutefois, le délai moyen jusqu'à l'acquisition de résistances secondaires et de progression de la maladie se situe autour de 18 à 26 mois chez plus de 50% des patients [6, 155].

La progression tumorale après 6 mois de traitement chez un patient qui répondait initialement est considérée comme une résistance secondaire et cette dernière est typiquement causée par des mutations acquises de KIT ou PDGFRA qui détruisent les sites d'action de l'IM, sans perdre leur activation constitutionnelle [156, 157]. Il est à noter que ces mutations ne sont pas présentes avant l'initiation de l'IM et qu'elles affectent les mêmes exons que les mutations primaires [150]. De plus, il semblerait que l'inhibition de la voie de signalisation PI3-K/AKT soit beaucoup plus efficace que la voie MEK/MAPK lors de la thérapie ciblée chez les patients atteints de GIST résistants à l'IM avec des mutations secondaires [158]. Chez les patients qui acquièrent une résistance secondaire et qui progressent avec 400 mg par jour d'IM, le tiers des patients répondent favorablement (réponse partielle ou stabilité de la maladie) à une augmentation de la dose d'IM à 600 mg par jour sans augmentation du taux de cardiotoxicité [146, 159].



Figure 6: Relation entre les génotypes de KIT et PDGFRA et la réponse à l'IM [49]

		B2222 (n=127)			EORTC 62005 (n=377)			SWOG S0033 (n=428)		
Gène	Exon	Réponse objective* (%)	Stabilité (%)	Progressive (%)	Réponse objective (%)	Stabilité (%)	Progressive (%)	Réponse objective (%)	Stabilité (%)	Progressive (%)
KIT	9	48	26	17	34	47	17	37	38	9
	11	84	8	5	68	25	3	63	19	6
	13	100	0	0	67	33	NR	40	20	20
	17	50	0	50	67	33	NR	25	50	25
PDGFRA	12	67	0	33	30	30	40	100	NR	NR
	18	0	0	67	30	30	40	25	50	25
Wild-type		0	33	56	23	50	19	37	28	18

NR: Non-reporté

PDGFRA: platelet derived growth factor receptor alpha

RECIST: Response evaluation criteria for solid tumors

SWOG: Southwest oncology group

Wild-type: Aucune mutation dans KIT ou PDGFRA

\*Réponse objective: Défini comme une réponse complète ou partielle par les critères de RECIST 1.1

## Toxicités et prise en charge

L'œdème, la diarrhée, la nausée, la fatigue, les crampes musculaires, les symptômes gastrointestinaux et le rash cutané sont les toxicités non-hématologiques les plus communes rapportées [160]. Ces effets secondaires, dans la majorité des cas s'améliorent avec la thérapie prolongée. Les effets secondaires sérieux comme la toxicité pulmonaire et hépatique, les troubles hématologiques et les saignements gastro-intestinaux surviennent chez moins de 5% des patients. Finalement, toutes complications comme l'occlusion, la perforation et la péritonite sont des indications de chirurgie d'urgence.

### *Les symptômes gastrointestinaux*

Les symptômes gastro-intestinaux peuvent s'atténuer en prenant la médication avec de la nourriture, ce qui ne diminue pas l'absorption du médicament. Les inhibiteurs de la pompe à proton peuvent aussi apaiser les effets secondaires. Les diarrhées sont le plus souvent contrôlées par des petites doses de loperamide. Des études récentes démontrent un bénéfice de l'administration concomitante de stéroïdes à l'IM chez les patients atteints de toxicité hépatique [161].

### *La chute de l'hémoglobine*

Les patients avec une tumeur volumineuse (> 10 cm) ont 5% de risque d'hémorragie qui survient surtout dans les premières 4 à 8 semaines après l'initiation du traitement. Des transfusions peuvent être requises. Un saignement entraînant une chute d'hémoglobine (HB) de plus de 2g/dL requiert l'arrêt temporaire de l'IM jusqu'à stabilisation. Une intervention chirurgicale ne devrait être considérée que dans les cas de non-résolution du saignement.

L'anémie peut être d'une autre origine que le saignement, comme par exemple la déficience en vitamine B12, la déficience en fer ou la suppression de l'hématopoïèse par le traitement tyrosine kinase lui-même.

### Interactions médicamenteuses

Les inhibiteurs du CYP3A4 comme la kétoconazole, le jus de pamplemousse et le jus de pomme grenade augmentent le niveau plasmatique d'IM. À l'inverse, les inducteurs du CYP3A4 peuvent diminuer la concentration plasmatique de l'IM. Par exemple, le rifampin et la phénytoïne augmentent la clearance de l'IM par 3,8 fois et réduit les niveaux plasmatiques de 70%. L'IM est un inhibiteur compétitif du CYP3A4 et il possède donc le potentiel d'augmenter les concentrations d'autres médicaments aussi métabolisés par le même cytochrome comme la warfarine et le midazolam. Dans ce cas, l'ajustement des doses d'IM peut s'avérer nécessaire [49].

## SECTION 3 : LE TRAITEMENT MÉDICAL DU GIST EN 2010

### Maladie récidivante, avancée et métastatique

#### *Mesylate d'imatinib*

L'IM est le traitement standard accepté dans le traitement des GIST de stade avancé ou métastatique [49, 51, 92]. La dose standard de départ est de 400 mg par jour, suivi d'une augmentation à 600-800 mg par jour selon la tolérance du patient si la maladie progresse ou exprime une mutation secondaire. Le NCCN, l'ESMO et le guide Canadien recommande une dose de départ à 800 mg par jour pour les tumeurs arborant une mutation dans l'exon 9, ainsi que pour les tumeurs exprimant une mutation D842V du gène PDGFRA dans le guide Canadien [51].

#### *Sunitinib malate*

Puisque 10-15% des patients présentent une résistance primaire à l'IM, que 50% des patients sous IM développeront éventuellement une résistance secondaire à l'IM et qu'un 4% additionnel sont d'emblée intolérants à l'IM [6, 155, 162], de nouvelles thérapies ciblées ont été développées. La thérapie alternative la plus utilisée est le Sunitinib malate, qui a été approuvé par la FDA en 2006 comme traitement de deuxième ligne chez les patients qui ont un GIST et qui progressent ou qui sont intolérants à l'IM [163]. Celui-ci est un inhibiteur oral des récepteurs tyrosine kinase de type KIT, PDGFR, VEGFR. Il possède une activité anti-tumorale et anti-angiogénique directe [163-165].

Tandis que des études de phase I et II ont démontré que Sunitinib 50 mg/jour (4 semaines sur 6) a été identifié comme la dose maximale tolérée [166], une étude de phase II et une de phase III ont démontré un délai avant progression significativement prolongé chez les patients avec un GIST avancé qui sont résistants ou intolérants à l'IM par rapport au placebo (34 vs 6.4 semaines) [167, 168]. Dans ces études, plus de 53% des patients ont obtenu un

bénéfice clinique, 13% ont eu une réponse partielle et 40% une maladie stable. De plus, la survie globale se révéla être le double dans le groupe Sunitinib par rapport au groupe placebo (107 vs 36 semaines). En outre, il a été montré comme équivalent de prendre une dose journalière de 37.5 mg comparativement à 50 mg/jour 4 semaines sur 6. Après un échec à IM, l'ESMO et le NCCN supportent l'utilisation du Sunitinib, tandis que les recommandations Canadiennes, faites avant l'approbation du Sunitinib n'en font pas mention, mais recommandent d'inclure le patient dans des études cliniques.

Les effets secondaires du Sutinib ont été généralement de légers à modérés et étaient contrôlables sans avoir à cesser le traitement. Les effets secondaires les plus communs étaient très similaires à ceux de l'IM et se présentaient généralement en proportion égale, avec toutefois avec une gravité plus élevée. La fatigue (47%), les nausées (36%), l'anorexie (28%) et la dysphagie (25%) et l'hypothyroïdie (10%) étaient les effets secondaires les plus fréquents. Malgré que la proportion ait été faible (6%), l'incidence de cardiotoxicité a été plus fréquente que dans les études sur l'IM, malgré l'absence d'explications à ce résultat [167].

Comme l'effet des mutations génotypiques de la tumeur inflige sur l'efficacité de l'IM, le statut mutationnel agit tout autant sur l'efficacité du Sunitinib. Récemment, Heinrich et ses collègues ont démontré que l'activité du Sunitinib est largement influencée par les mutations primaires et secondaires de la tumeur [169] (voir tableau 7). En effet, dans leur étude, les taux de réponse étaient supérieurs chez les patients présentant une mutation de l'exon 9 de KIT que ceux qui avaient une mutation de l'exon 11 (58% vs 34%). De plus, la survie sans récurrence et la survie globale étaient significativement augmentées chez les patients présentant une mutation dans l'exon 9 de KIT, ainsi que chez les patients sans mutation KIT ou PDGFR. Chez les patients avec des mutations secondaires de KIT, la survie sans récurrence et la survie globale étaient plus longues chez les patients arborant des mutations des exons 13 et 14, que chez ceux avec des mutations des exons 17 et 18. Finalement, aucun bénéfice de l'introduction du

Sunitinib n'a été démontré chez les patients avec une mutation dans le gène PDGFR (exon 12 et 18).

**Tableau 7 : Réponse au Sunitinib selon les mutations génotypiques primaires et secondaires [169]**

Mutation primaire (n=77)		Mutation secondaire (n=65)	
Mutation	Bénéfice clinique (%)	Mutation	Bénéfice clinique (%)
KIT exon 9	58	Aucune	62
		KIT exon 13	100
KIT exon 11	34	KIT exon 17	0
		Aucune	10
		KIT exon 13 ou 14	59
KIT exon 13	100	KIT exon 17 ou 18	10
		KIT exon 17	100
PDGFRA exon 12	0	PDGFRA exon 18	0
PDGFRA exon 18	0	Aucune	0
Wild-type	56	Aucune	50

### *Nouvelles thérapies*

Certaines mutations, comme la mutation KIT D816H/V et D842V qui confèrent à la tumeur une résistance à l'IM est aussi résistante au Sunitinib [170, 171]. De plus, certaines mutations secondaires, comme par exemple de l'exon 17 et 18 de KIT qui encodent pour un « *loop* » d'activation, sont aussi résistantes au Sunitinib [169]. Les options sont encore limitées chez les patients résistants à l'IM et au Sunitinib.

### *Nilotinib*

Le Nilotinib est un inhibiteur tyrosine kinase de seconde génération qui atteint des concentrations intracellulaires plus importantes dans le GIST que l'IM, suggérant qu'il possède une certaine activité au niveau des cellules résistantes à l'IM [172, 173]. Une étude de phase I a démontré que le nilotinib (400 mg deux fois par jour), seul ou en combinaison avec l'IM était bien toléré et actif chez les patients résistants aux deux premières lignes de traitement, induisant 10% de réponse et 37% de contrôle de la maladie [173]. Deux études de phase III sont actuellement en cours afin de déterminer s'il y a un avantage de donner le nilotinib sur la survie sans progression et la survie globale par rapport au support clinique seul chez les patients résistants à l'IM et au sunitinib [174, 175].

### *Sorafénib*

Un autre inhibiteur tyrosine kinase de seconde génération, le sorafénib a déjà été approuvé dans le traitement du carcinome cellulaire du rein et du carcinome hépatocellulaire. Les résultats préliminaires d'une étude de phase II multicentrique ont démontré qu'il induisait une réponse partielle dans 13%, une réponse stable chez 58% d'entre eux et une survie à un an de 62% lorsque utilisé en troisième ligne dans le traitement des GIST non-réséquables KIT positifs résistants aux traitements de première et deuxième lignes [176].

### *Autres inhibiteurs TK*

D'autres agents comme le masitinib, le dasatinib, les inhibiteurs de mTOR et de la « *heat shock protein* » (HSP90) sont actuellement évalués dans des études cliniques, mais leurs résultats n'ont pas atteint un niveau d'activité tel pour les recommander en tant qu'option de traitement chez les patients résistant à l'IM et au Sunitinib.

### *Continuation de la thérapie tyrosine kinase dans la maladie avancée*

Les 3 guides de pratique (Américain, Européen et Canadien) font part de la continuation de la thérapie tyrosine kinase autant que possible chez les patients avec un GIST avancé. La décision de cesser la thérapie dépend de plusieurs facteurs: le taux de progression, la tolérabilité du médicament, les préférences du patient, le but de la thérapie, la qualité de vie ainsi que le rapport entre les risques et les bénéfices à poursuivre la thérapie. L'arrêt de la thérapie anti-tyrosine kinase même chez un patient qui montre une progression de la maladie a été démontré comme accélérant la progression. Ceci est expliqué par la perte de contrôle sur les souches cellulaires tumorales encore sensibles à la thérapie tel que démontré par l'étude BFR14 [126]. De plus, il a été démontré dans cette même étude de phase III chez les patients avec un GIST avancé qui présentaient une maladie stable ou qui répondaient à l'IM que la discontinuation de la thérapie résultait en une diminution significative de la survie sans progression (85% de progression vs 31% chez les patients qui avaient continués la thérapie). Chez les patients qui n'avaient pas progressé depuis 3 ans, l'arrêt de la thérapie était associée à une survie sans récurrence de 32% comparativement à 92% chez les patients qui l'avaient maintenue. À noter que lors de la réintroduction de l'IM chez ces patients, plus de 93% de réponse clinique a été obtenue [177].

### *Monitoring de la réponse par imagerie*

Chez les patients avec une maladie avancée, un suivi rapproché par imagerie devrait être effectué afin de suivre la réponse au traitement médical. Les critères d'évaluation de la réponse tumorale à la thérapie tyrosine kinase les plus utilisés sont encore les critères RECIST (*EORTC Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*). Ceux-ci, maintenant reconnus comme insuffisants dans l'évaluation de la réponse tumorale [178, 179], sont basés sur la taille unidimensionnelle de la tumeur. Ils ne tiennent pas compte des changements dans le

métabolisme, de la densité et de la diminution intra-tumorale de la vascularisation, qui sont tous des facteurs indicatifs de réponse tumorale à la thérapie.

Malgré la révision récente de ces critères en 2010 (voir tableau 8) [180] et bien qu'ils soient encore utiles dans le contexte d'une maladie progressive, ils sont insuffisants pour le suivi de la maladie chez un patient qui n'a présenté aucune progression après 6 mois de traitement [181].

**Tableau 8 : Critères RECIST modifiés; modifications majeures**

Critères	RECIST 1.0	RECIST 1.1
Mesure de la taille tumorale globale	Maximum de 10 lésions (5 par organe)	Maximum de 5 lésions (2 par organe)
Taille minimale mesurable	CT: 10 mm (spirale) ou 20 mm (non-spirale)	CT: 10 mm (épaisseur<5mm) ou 2x l'épaisseur de la tranche
Spécification sur adénopathies	Non mentionné	CT: > 15 mm < 10 mm: non pathologique
Maladie progressive	>20% d'augmentation de la plus petite lésion	> 20% d'augmentation de la plus petite lésion <u>et</u> >5mm d'augmentation de la taille

Au CT scan, une tumeur qui répond à l'IM montre une disparition des nodules rehaussants et de la vascularisation tumorale, une augmentation de l'homogénéité tumorale et une diminution de la densité peu importe la taille de la tumeur, ceci représentant de la nécrose ou de la dégénération myxoïde tumorale tel que démontré par Choi et ses collaborateurs [178]. En corrélant les pertes de densité et la diminution de taille tumorale au CT scan avec les résultats obtenus par FDG-PET Scan, Choi a pu établir de nouveaux critères de réponse au

traitement [182]. Selon ceux-ci, une réponse clinique est définie comme étant une diminution de la taille tumorale de 10% ou plus, ou une diminution de sa densité de 15% ou plus (voir tableau 9) [183].

**Tableau 9 : Critères de Choi**

Réponse	Définition
Réponse complète	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Disparition de toutes les lésions</li> <li>• Aucune nouvelle lésion</li> </ul>
Réponse partielle	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Diminution dans la taille de <math>\geq 10\%</math> ou une diminution de la densité tumorale de <math>\geq 15\%</math> au CT</li> </ul>
Maladie stable	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ne rencontre pas les critères de réponse complète et partielle, ni de progression</li> <li>• Aucune détérioration des symptômes reliées à la la progression</li> </ul>
Maladie progressive	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Augmentation dans la taille tumorale de <math>\geq 10\%</math> et qui ne rencontre pas les critères de réponse partielle selon la densité tumorale au CT scan</li> <li>• Nouvelle lésions</li> <li>• Nouveaux nodules intra-tumoraux ou augmentation dans la taille des nodules intra-tumoraux existants</li> </ul>

En comparant les critères RECIST aux siens, Choi et ses collègues ont pu déterminer que ces derniers étaient plus prédictifs de la progression tumorale [182]. Toutefois, les critères de Choi n'ont pas encore été universellement acceptés et des études cliniques de phase III devront vérifier la validité de ces critères avant d'en préconiser leur utilisation de façon standard.

Pour les patients avec une maladie avancée, L'ESMO, le NCCN et le guide Canadien recommandent tous un suivi par CT scan. Selon l'ESMO, le FDG-PET Scan peut être utile si une réponse précoce au traitement est nécessaire ou si le CT scan est ambigu, tandis que le NCCN le recommande lors de maladie métastatique complexe chez des sujets candidats à la chirurgie ou chez des patients sous thérapie tyrosine kinase après un échec à l'IM (qui ont souvent une réponse mixte). Le guide Canadien pour sa part le recommande d'emblée à tous les 3 mois en plus du CT scan. L'IRM est l'examen de choix pour caractériser et suivre les métastases hépatiques dans les 3 guides.

### **Maladie primaire localisée**

La chirurgie est la pierre angulaire du traitement du GIST primaire réséquable lorsqu'il n'y a aucune évidence de métastase [49, 51, 92]. Toutefois, seulement 46% de la population atteinte de GIST se présente sans métastase et un nombre très faible de patients avec métastases sont candidats à la chirurgie [85, 132]. De plus, la chirurgie seule est rarement curative puisque 40-90% des patients récidivent localement ou à distance à long-terme et 50% le font dans les 16-24 premiers mois suivant leur chirurgie [85, 184-187]. Même avec une résection en marges microscopiques négatives (R0), la survie sans récurrence et la survie globale ont été rapportés à 49% et 65% respectivement [54, 62]. Ces données mettent clairement en évidence que la chirurgie seule ne suffit pas et souligne le besoin d'effectuer des études prospectives afin d'évaluer l'efficacité de la thérapie systémique préopératoire et postopératoire dans les GIST primaires réséquables.

### *Mesylate d'imatinib en adjuvant*

À cause du haut taux de récurrences des GIST suite à une résection en marges R0, et puisque les résultats sur la survie sans progression chez les patients avec un GIST avancé et métastatique sont impressionnants grâce à l'IM, la rationnelle de tester l'IM en adjuvant dans les

cancers primaires résectés était logique. Après la parution de résultats intéressants dans quelques publications d'études non-randomisées portant sur l'administration d'IM en adjuvant dans le GIST résectable [188-191], 4 études multicentriques ont vu le jour dans le but d'évaluer l'efficacité de l'IM en adjuvant dans les GIST à haut-risque de récurrence selon la classification de l'AFIP (voir tableau 4).

La faisabilité et la sécurité du traitement adjuvant à l'IM a été discuté pour la première fois en 2005 au congrès de « *American Society of Clinical Oncology* » (ASCO). Cette étude de phase II de l' «*American College of Surgeons Oncology Group* » (ACOSOG) Z9000 a évalué l'efficacité de l'IM (400 mg par jour) en postopératoire donné pendant 1 an aux patients avec un GIST à très-haut risque de récurrence [192]. Quarante-deux pourcent des patients de l'étude ont complété la thérapie sans qu'il n'y ait eu de toxicité de grade 3 ou plus.

En 2007, les résultats de l'analyse intérimaire de l'étude de phase III randomisée contrôlée ACOSOG Z9001 (n=713) ont été publiés. Cette étude multicentrique à double-aveugle portait sur l'administration d'adjuvant durant une période d'un an chez les patients avec une tumeur primaire localisée de 3 cm de diamètre ou plus suivant une résection complète (R0). Les patients étaient randomisés selon qu'il prenait 400 mg d'IM par jour versus un placebo pendant une année complète. Ces résultats ont montré une différence significative dans la survie sans récurrence entre les patients sous IM par rapport au groupe placebo (98% versus 83%,  $p < 0.001$ ) [193].

Basé sur ces résultats, l'IM 400 mg par jour a été approuvé par la *FDA* en décembre 2008 dans les GIST plus grand que 3 cm, mais aucune spécification n'a été donnée quant à la durée de la thérapie. Les résultats finaux de l'étude Z9001 ont récemment été publiés et montrent 30% de récurrences à deux ans dans le groupe de patients sous IM, comparativement à 70% dans

le groupe placebo ( $p > 0.001$ , HR : 0.35) [194]. Toutefois, aucune différence significative n'a été démontrée au niveau de la survie globale.

Une sous-analyse subséquente a déterminé que chaque sous-groupe (intermédiaire, haut et très haut-risque) bénéficiait d'une survie sans récurrence prolongée, sauf pour le groupe à bas-risque, qui n'a pas pu être évalué [194].

Une autre sous-analyse de l'étude Z9001 qui a été présentée à l'ASCO GI en 2008 [192] a étudié le taux de récurrences selon les mutations génotypiques. Au total, 40 patients étaient inclus avec un suivi moyen de 2 ans. Cette sous-analyse a démontré que les patients qui présentaient une mutation dans l'exon 9 de KIT étaient à plus haut risque de récurrence. Les mutations de l'exon 11 n'augmentaient pas le risque de récurrence par rapport à la population sans mutation et les patients avec une mutation de l'exon 18 du gène PDGFRA ainsi que les patients sans aucune mutation étaient à très faible risque de récurrence (survie sans récurrence à 2 ans de 100%). D'autant plus qu'il est démontré que les patients présentant des mutations du PDGFRA et ceux qui ne présentent aucune mutation KIT sont des faibles répondeurs de l'IM (voir figure 6), les auteurs en conclurent que les mutations génotypiques pourraient devenir importantes dans l'évaluation des patients qui bénéficieront de la thérapie adjuvante.

Une récente étude Chinoise prospective multicentrique de phase II (16 hôpitaux) a aussi évalué l'efficacité de l'IM en adjuvant chez les patients avec résection complète évalués avec un risque intermédiaire ou un haut-risque de récurrence [195]. L'étude n'est pas complétée, mais les résultats préliminaires montrent un taux de récurrence de 3.92% après 385 jours de suivi moyen.

### *Guidelines*

Tandis que le NCCN recommande l'IM en adjuvant après une résection complète d'un GIST de risque intermédiaire ou haut-risque de récurrence pour une durée d'au moins un an, l'ESMO mentionne qu'il n'y a aucune étude qui prouve actuellement qu'il y a un bénéfice sur la

survie globale du patient d'administrer l'IM en adjuvant chez les patients avec résection complète. Ils approuvent toutefois le traitement comme option pour une durée d'un an en adjuvant dans les GIST à haut-risque de récurrence. Le guide Canadien (publié en 2006) ne le recommande pas comme thérapie standard mais suggère d'enrôler les patients à haut-risque dans des études cliniques. En outre, il est important de mentionner que cette décision doit être prise avec l'accord du patient car pour l'instant, l'adjuvant dans le GIST réséquant a été démontré comme procurant un délai dans la récurrence et non comme un traitement menant à la guérison.

#### *Durée du traitement*

Aucun guide de pratique ne statue quant à la durée optimale de traitement adjuvant, mais les auteurs d'études sur l'adjuvant dans le GIST s'entendent pour dire que la discontinuation de l'IM n'est pas recommandée sauf lors de toxicités significatives ou lors de progression de la maladie sous IM [196]. D'ailleurs, la publication récente de LeCesne et ses collègues appuie cet énoncé [197]. En effet, cette étude a démontré que la survie sans progression à 2 ans dans les GIST avancés était de 80% chez les patients qui avaient continué le traitement, comparativement à seulement 16% chez les patients qui avaient cessé le traitement après 3 ans de stabilité de la maladie sous IM auparavant ( $p < 0.001$ ), ceci sans acquisition de résistances secondaires. Même si la population à l'étude n'est pas la même (cancer avancé versus primaire réséquant), il est quand-même de mise de pouvoir s'y référer pour nous aider à déterminer la prise en charge optimale du patient avec un GIST.

#### *Études en cours sur l'adjuvant*

Plusieurs études prospectives randomisées sont actuellement en cours afin de déterminer la durée de la thérapie adjuvante. L'étude Scandinave/Allemande prévoit avoir des résultats préliminaires à l'ASCO 2011 à savoir s'il y a un bénéfice de poursuivre l'IM en adjuvant

à 3 ans [198], tandis que l'étude de l'EORTC 62024 et l'étude PERSIST-5 étudient actuellement le bénéfice de l'adjuvant à 2 et 5 ans [199, 200].

#### *Mesylate d'imatinib en néoadjuvant*

Le rôle de l'IM en préopératoire dans les cas de GIST primaires localisés est en fonction de la chirurgie prévue et de la décision mutuelle du clinicien et du patient. La thérapie néoadjuvante n'a pas encore sa place dans les cas de GIST primaires localisés avec un bon potentiel de résection R0 sans morbidité ou dysfonction sévère associée à la chirurgie et sans évidence de maladie métastatique. Toutefois, dans certains cas, l'obtention de marges R0 peut sembler impossible malgré l'absence de maladie métastatique.

Étant donné le succès obtenu avec l'IM dans la maladie métastatique, il serait acceptable de croire que l'utilisation de l'IM dans les cas de tumeurs avancées aiderait à diminuer la taille de la tumeur, par le fait même de diminuer la perte potentielle d'organes non atteints et d'avoir une chance de curabilité chez un patient initialement considéré comme non opérable.

#### *Recommandations*

Malgré le fait qu'il n'y ait que deux études prospectives jusqu'à présent sur le sujet, l'ESMO, le NCCN et le guide Canadien suggèrent tous de considérer l'utilisation de l'IM en néoadjuvant dans les cas de tumeurs primaires localement avancées marginalement résectables. Ce traitement préopératoire aurait potentiellement pour but (tel qu'énoncé dans les conclusions de quelques études rétrospectives) de faciliter l'obtention de marges microscopiques négatives ainsi que de diminuer la morbidité de la chirurgie due à la résection de plusieurs organes, aux saignements, à la rupture capsulaire, et aux complications post-opératoires [49, 51, 92].

### *IM en préopératoire dans les tumeurs avancées*

Plusieurs études rétrospectives ont montré le rôle de l'IM en néoadjuvant dans les GIST primaires avancés non-réséquables dans l'augmentation du taux de résection curative [117, 119, 123, 124, 201-203]. RTOG 0132 a été la première étude prospective non-randomisée de phase II qui a évalué l'utilité de l'IM préopératoire chez les patients avec une tumeur primaire avancée (n=30) potentiellement réséquable [125]. Comme dans toutes les études antérieures, les complications et toxicités secondaires à l'IM ont été minimales. Après l'administration d'IM (600 mg par jour) pour une durée de 8 à 12 semaines, la chirurgie a pu être complétée chez 86% des patients et 77% ont bénéficié d'une résection R0, comparé à 40% à 80% sans traitement néoadjuvant dans des études antérieures avec une cohorte comparable [53, 85, 86]. Après 3 ans de suivi moyen, la survie sans récurrence et la survie globale à 2 ans était de 83% et 93% respectivement, comparativement à des survies sans récurrence de 9 à 20 mois avant l'ère de l'IM [85].

Une autre petite étude du MD Anderson Cancer Center ont randomisé 19 patients qui ont reçu de façon succincte l'IM en préopératoire avec un groupe rétrospectif de 27 patients ayant les mêmes caractéristiques mais n'ayant pas reçu l'IM pré-opératoire [153]. Cette étude a démontré que l'administration d'IM en néoadjuvant seulement 3 à 7 jours avant la chirurgie apportait précocement des modifications sur le métabolisme, le débit sanguin et l'apoptose de la tumeur, ainsi qu'une survie sans récurrence à 2 ans de 87% (pas de valeur de survie mentionnée pour le groupe naïf à l'IM).

Des séries rétrospectives de grande envergure ont obtenu des résultats similaires avec des taux de survie sans récurrence et de survie globale à 2 ans de 60 à 90% et de 90% à 100% respectivement [177, 201, 204]. Une étude prospective intéressante est actuellement en cours afin de démontrer l'avantage de l'IM en néoadjuvant dans les tumeurs avancées sur les taux de résection R0 ainsi que sur la préservation d'organes [205].

Par contre, il faut tenir compte dans les taux de survie rapportés dans les études de néoadjuvant ci-haut mentionnées que tous les patients ont reçu 2 ans d'IM en adjuvant en plus du néoadjuvant, ce qui ne nous permet donc pas de statuer sur le réel avantage de l'IM en préopératoire.

#### *Durée de la thérapie préopératoire*

Selon les quelques études rétrospectives effectuées sur la thérapie préopératoire dans le GIST avancé, le délai avant la réponse tumorale maximale peut s'étendre de 6 à 12 mois et le « momentum » de la chirurgie devrait être évalué selon la stabilité de la tumeur, son potentiel de réséquabilité complète ou sa progression [116, 117]. Toutefois, la durée optimale de traitement n'est pas encore établie dans la littérature, car aucune étude prospective n'a été publiée à ce sujet. Il en revient donc actuellement à la décision du chirurgien quant à la durée du traitement avant d'opérer le patient.

## **SECTION 4 : OBJECTIFS DE CE MÉMOIRE**

Dans les deux seules études prospectives faites au sujet de la thérapie néoadjuvante dans le cas du GIST avancé, la durée maximale du traitement préopératoire a été de 12 semaines, ce qui est nettement insuffisant si l'on veut atteindre notre but principal, c'est-à-dire de diminuer la taille tumorale à son minimum afin de donner toutes les chances au patient d'avoir un traitement à potentiel curatif. Bien qu'elles aient été utiles afin d'évaluer la tolérabilité et la sécurité de la thérapie en préopératoire, ces études ne répondent pas à ces questions :

- 1. L'administration d'IM pendant 12 mois est-elle tolérable et sécuritaire pour le patient?**
  
- 2. L'administration préopératoire d'IM permet-elle de diminuer la taille tumorale de façon à rendre la chirurgie possible et/ou moins morbide chez un patient avec une tumeur avancée initialement considérée comme non-réséquable ?**
  
- 3. Peut-on croire que la thérapie néoadjuvante à l'IM peut améliorer le taux de résection R0 dans les GIST avancés?**
  
- 4. Est-il possible d'améliorer la survie sans récurrence et la survie globale chez un patient opéré avec une tumeur avancée en lui administrant une thérapie néoadjuvante?**

Ce mémoire, basé sur une étude prospective multicentrique de phase II, a été réalisé pour répondre précisément à ces 4 questions.

## SECTION 5 : MÉTHODOLOGIE

### Conception de l'étude

L'étude GAP (NCT00290485) est une étude de phase II multicentrique (10 centres). Les patients ont reçu IM 400 mg ou 600 mg PO par jour s'ils n'ont pas présenté de réponse à la semaine 9. S'il n'y a eu aucune toxicité ni complication significative, la durée du traitement préopératoire a varié entre 28 et 60 semaines, basé sur les données de Haller et ses collègues [117]. La décision de procéder à la chirurgie a été prise par le chirurgien en fonction de la résectabilité de la tumeur et de sa réponse au traitement et a pu être effectuée à tout moment durant le traitement.

Un consentement libre et éclairé a été obtenu de tous les patients précédant les procédures liées à l'étude. Une analyse intérimaire a été prévue après l'intégration de 15 patients dans l'étude: S'il n'y avait pas de réponse satisfaisante au traitement néoadjuvant, l'étude aurait été interrompue. De plus si l'analyse intérimaire avait montré que plus de 8 patients avaient dû prendre 600 mg par jour d'IM pour avoir un bénéfice clinique apparent, cette dose aurait été débütée initialement chez les patients subséquents.

La poursuite du traitement à l'IM après la chirurgie sera à la discrétion du clinicien, mais il est recommandé de poursuivre la thérapie jusqu'à la progression de la maladie [197].

### Population à l'étude

#### *Population ciblée*

Les patients sélectionnés sont ceux avec un GIST initialement non-résectable ou qui est à très-haut risque d'avoir une résection R1 ou R2 ou qui comporte une morbidité fonctionnelle inacceptable. Ces patients n'ont jamais eu un traitement à l'IM dans le passé et sont éligibles à la chirurgie si la tumeur répond au traitement pré-opératoire. Les patients métastatiques peuvent

participer à l'étude s'il est convenu que la maladie devienne réséquable advenant une réponse au traitement.

#### *Critères d'inclusion*

Un GIST initialement à haut risque de résection R1-2 ou impossible est considéré si :

1. Lorsque l'équipe chirurgicale évalue le risque de résection incomplète (R1 ou R2) supérieur à 20%
2. Lorsque la résection du GIST nécessite une procédure très morbide
3. Lorsqu'un GIST est concomitant à  $\geq 3$  structures intra-abdominales ou à un vaisseau intra-abdominal majeur (CT-Scan ou IRM)
4. Lorsque le GIST est considéré à très haut risque de récurrence. Par exemple dans le cas d'une récurrence, de métastases ou lorsque la tumeur est en contact étroit avec une structure qui ne peut pas être réséquée

Tous les patients doivent rencontrer les critères suivants :

1. Patient âgé de 18 ans et plus
2. Statut de performance ECOG de 0,1 ou 2
3. Une confirmation du diagnostic immunohistochimique de la surexpression de KIT
4. Une maladie mesurable au CT-Scan ou à l'IRM et qui répond aux critères RECIST [206]
5. Avoir une espérance de vie d'au moins 6 mois
6. Compliance au protocole pour toute la durée de l'étude
7. Donner un consentement libre et éclairé avant le début des procédures spécifiques à l'étude, avec le droit de se retirer de l'étude à n'importe quel moment sans préjudice.

#### *Critères d'exclusion*

Les patients qui rencontre n'importe quel de ces critères suivants sera exclu :

1. Avoir reçu l'IM dans le passé
2. Avoir reçu un cycle complet de radiothérapie dans les 3 mois précédant l'inclusion à l'étude. Un cycle court de radiothérapie pour contrôler un saignement est permis.
3. Avoir reçu une chimiothérapie systémique dans les 4 semaines précédant l'inclusion à l'étude Avoir reçu des stéroïdes dans les 4 semaines précédant l'inclusion à l'étude
4. Être enceinte ou allaitant
5. Femme en âge de procréer sans test de grossesse, susceptible de tomber enceinte ou avec un test positif
6. Histoire de cancer antérieur dans les 5 ans précédents, sauf pour un cancer épidermoïde de la peau guérit ou un carcinome in-situ du col utérin
7. Évidence clinique de métastases cérébrales
8. Ayant subi un infarctus du myocarde dans les derniers 3 mois
9. N'importe quelle condition médicale qui est contre-indiquée à une chirurgie potentielle
10. Syndrome de malabsorption ou inhabilité à prendre la médication orale
11. N'importe quelle maladie sérieuse non-contrôlée concomitante
12. N'importe quelle des valeurs de laboratoire suivantes :
  - a. Décompte neutrophillique  $< 1.5 \times 10^9/L$
  - b. Décompte plaquettaire  $< 80\,000 \times 10^9/L$
  - c. AST ou ALT  $> 2 \times$  la normale
13. Chirurgie majeure dans les 4 semaines précédant le traitement ou absence de résolution complète des effets d'une chirurgie majeure.

### Données de base

Cette période inclut 7 jours avant le jour 1 du traitement. Si l'imagerie initiale (CT-Scan ou IRM) n'était pas faite précédant la période de base, elle est obligatoirement effectuée avant le jour 1. Les paramètres suivants sont notés durant cette période : Les signes vitaux, le poids,

le score ECOG, une formule sanguine et électrolytique complète ainsi que la complétion du questionnaire SF36.

### Évaluation durant le traitement

L'évaluation radiologique de la réponse tumorale se fera aux semaines 7, 15, 23, 31, 39 et 47. L'examen clinique sera effectué aux quatre semaines durant tout le traitement. Si la résection est possible, l'analyse pathologique de la réponse tumorale sera effectuée selon la taille tumorale, le pourcentage de nécrose et la viabilité résiduelle de la tumeur.

Les spécimens seront aussi analysés pour les mutations génotypiques de KIT (exons 9, 11, 13, 17) et PDGFRA (exons 12 et 18). Les marges et l'index mitotique par 50 « high power field » seront aussi déterminés après une fixation rapide à la formaline.

Les maladies concomitantes, les effets secondaires et leur degré, la compliance au traitement seront continuellement recensés depuis la première dose d'IM jusqu'à 28 jours après la dernière dose. Les effets secondaires seront grades selon le « National Cancer Institute Common toxicity Criteria », version 2.0 [207]. De plus, les signes vitaux, le poids, une formule sanguine complète, un bilan électrolytique, l'évaluation de performance ECOG et l'examen physique seront effectués aux quatre semaines. Le questionnaire sur la qualité de vie sera réévalué à chaque mois jusqu'à la fin du traitement.

Si une chirurgie est planifiée, un CT-Scan du thorax devra être effectué en dedans de 4 semaines avant la chirurgie.

La fin de l'étude est la journée où le patient cessera sa médication.

Les complications chirurgicales seront évaluées à l'aide de la classification de Dindo [208].

### Traitement après la chirurgie

La décision de continuer l'IM ou non sera à la discrétion du clinicien. La radiothérapie sera permise. Le suivi clinique et radiologique (facultatif) sera effectué à chaque 3 à 6 mois pour 5 ans.

### Traitement des données

La survie sans récurrence a été évaluée à partir de la date de la chirurgie. La survie globale a été mesurée à partir du début du traitement à l'IM. Les courbes de Kaplan-Meier ont été utilisées pour l'estimation de la survie sans récurrence et la survie globale à 5 ans. Les données ont été analysées utilisant SPSS version 11.0 pour Mac OS X [209].

### Éthique et confidentialité

L'investigateur s'assurera que l'étude sera conforme avec les principes de la déclaration d'Helsinki, avec la charte Canadienne des droits et libertés et nécessitera l'approbation du comité éthique de son hôpital d'attache. Il est aussi de la responsabilité du chercheur ou d'un représentant légal d'obtenir de chaque patient participant à l'étude un consentement éclairé écrit avant le début de l'étude. Tout amendement au protocole initial devra être approuvé par le comité éthique de l'hôpital d'attache.

Le clinicien doit aussi s'assurer que l'anonymat du sujet à l'étude est maintenu. L'investigateur devra répertorier les données sur le sujet par des codes et devra s'assurer que ces données soient gardées strictement confidentielles.

## SECTION 6: OBJECTIFS DE L'ÉTUDE

### Objectif primaire

Démontrer que l'utilisation prolongée de l'IM chez les patients avec un GIST à haut risque de résection R1, R2 ou impossible peut mener à la résection chirurgicale complète chez au moins 20% des patients.

### Objectifs secondaires

1. Évaluer la réponse clinique au traitement
2. Évaluer la réponse radiologique au traitement
3. Évaluer la réponse pathologique au traitement
4. Comparer la réponse clinique et pathologique
5. Évaluer l'effet de l'IM sur l'expression moléculaire des différents exons
6. Évaluer l'impact de l'IM sur la résection chirurgicale
7. Évaluer la toxicité des patients sous traitement
8. Évaluer le temps requis pour accomplir la meilleure réponse radiologique
9. Évaluer si l'IM 600 mg PO DIE permet d'obtenir une réponse chez les patients qui progressent sous IM 400 mg PO DIE
10. Évaluer la qualité de vie des patients sous l'IM
11. Évaluer l'impact de l'IM de l'IM sur la morbidité de la chirurgie
12. Évaluer la survie sans récurrence
13. Évaluer la survie globale
14. Évaluer si le taux de réponse à l'IM est prédictif de la survie globale et de la survie sans récurrence

## SECTION 7 : MANUSCRIT DE L'ARTICLE

### Plan des présentations et publication

Le manuscrit de ce mémoire a été soumis pour publication à la revue *Journal of Clinical Oncology*.

Les résultats intérimaires ont été présenté au congrès de l'*European Society of Surgical Oncology* en septembre 2008 à La Haye en Hollande et nous prévoyons présenter les résultats finaux au congrès de l'*American Society of Clinical Oncology* en 2011.

### Contribution des auteurs

Caroline Doyon :

Recueil de données, analyse des résultats, réalisation des courbes Kaplan-Meier, rédaction complète de l'article.

Lucas Sidéris :

Co-investigateur. Co-supervision de l'étude. Recrutement et suivi de cas dans l'étude. Correction critique de l'article.

Guy Leblanc :

Recrutement et suivi de cas dans l'étude.

Yves-Eugène Leclerc :

Recrutement et suivi de cas dans l'étude.

Dominique Boudreau :

Présentation des résultats préliminaire au congrès de l'*European Society of Surgical Oncology* en septembre 2008 à La Haye en Hollande.

Pierre Dubé :

Investigateur principal. Supervision de l'ensemble de l'étude. Correction de l'article.

**Manuscrit:****PROLONGED THERAPY WITH IMATINIB MESYLATE BEFORE SURGERY FOR  
ADVANCED GASTROINTESTINAL STROMAL TUMOR****RESULTS OF A PHASE II TRIAL**

Doyon C., Sidéris L., Leblanc G., Leclerc YE., Boudreau, D., Dubé P.

Department of Surgery, Maisonneuve-Rosemont Hospital, University of Montreal, Montreal, QC,  
Canada

**Corresponding author:**

**Pierre Dubé. MD**

**Hôpital Maisonneuve-Rosemont**

**ABSTRACT**

**PURPOSE:** Proven efficacy of Imatinib Mesylate in gastrointestinal stromal tumour (GIST) has led to its use in advanced disease and more recently, in adjuvant and neoadjuvant setting. The purpose of this study was to evaluate the optimal neoadjuvant imatinib duration to reduce the morbidity of surgery and increase the possibility of resection completeness in advanced tumour.

**PATIENTS AND METHOD:** Patients with advanced GIST were enrolled into an open-label multicenter trial and received imatinib 400 mg to 600 mg daily for a maximum of 12 months, followed by en bloc resection. Data were prospectively collected regarding tumour assessment, response rate, surgical characteristics, recurrence and survival.

**RESULTS:** Fourteen consecutive patients with advanced GIST were enrolled. According to RECIST criteria, 6 patients had a partial response and 8 a stable disease. The overall tumour size reduction was 25% and there was no tumour progression. Eleven patients underwent tumour resection and all had R0 resection. After a median follow-up of 48 months, 4-year OS and DFS were 100% and 64% respectively.

**CONCLUSION:** This prospective trial showed that one year of neoadjuvant imatinib in advanced GIST is safe and efficient and associated with high rate of complete microscopic resection. It is not associated with increased resistance, progression or complication rates.

## INTRODUCTION

Gastrointestinal stromal tumour (GIST) is the most common mesenchymal malignancy of the gastrointestinal tract [1]. Soon after Kindblom et al. have provided evidence that GIST is a distinct entity by sharing features with the interstitial cells of Cajal [10], encoding gain-of-function mutations were found on the C-KIT and platelet-derived growth factor alpha (PDGFR- $\alpha$ ) genes [5, 20], now known as hallmarks in tumorigenesis of GIST [79, 80, 210].

Surgery has historically been the only curative option for GIST, but long-term survival rates were low, with about 20 % of patients alive at 10 years [85]. In advanced GIST, best supportive care was the only option in most cases due to general resistance to conventional chemotherapy [88].

Imatinib Mesylate (Gleevec<sup>TM</sup>; Novartis, Basel, Switzerland) [211] (IM), a tyrosine kinase inhibitor of the constitutive activity of C-KIT and PDGFR- $\alpha$  [212], has revolutionized the management of unresectable, recurrent and metastatic GIST, with significant improvement on progression-free (PFS) and overall survival (OS) [6, 118, 145, 213, 214]. In the last five years, there has been a growing interest about the potential advantages of IM in high-risk and potentially curable disease. Recently, treatment recommendations from the European Society for Medical Oncology (ESMO) and the National Comprehensive Cancer Network (NCCN) added the option of adjuvant imatinib for patients at high-risk of relapse [49, 215], based primarily on recurrence-free survival (RFS) gains obtained in the ACOSOG Z9001 trial [194]. On the other hand, many questions regarding the use of IM in advanced GIST remain unanswered. Numerous retrospective studies have supported the use of preoperative IM to downsize large tumours in order to decrease the risk of perioperative complications and increase the feasibility of surgery [119, 123, 201, 216-221]. Furthermore, two recent prospective phase II studies using IM as neoadjuvant and adjuvant treatment in potentially resectable GIST reported promising

results regarding safety, tolerability and tumour response [125, 153]. In both of these studies, preoperative IM was used for a maximum of 12 weeks, and one may question whether maximal tumour response had been achieved prior to surgery, since there is evidence in the literature that tumour response may take several months to occur in advanced disease [117].

This prospective phase II trial was designed to evaluate the efficacy of prolonged preoperative IM on the microscopically complete resection rate (R0) of potentially resectable advanced GIST and to observe whether its prolonged use achieved better maximal tumour response.

## METHODS

GAP study (NCT00290485) was a phase II registered prospective nonrandomized, one-arm multicenter trial. In addition to usual eligibility criteria, patients must have had positive KIT receptor marker and locally advanced or metastatic but potentially resectable GIST. Eastern cooperative oncology group performance score was recorded for each patient. Advanced GIST was defined as a tumour with a significant risk of non-R0 resection, as judged on the imaging. These tumours could have been adherent to significant intra-abdominal organs (ex: liver, kidney, oesophagus, rectum, etc), or display a single resectable metastatic site. Exclusion criteria were prior systemic chemotherapy, radiotherapy and/or IM treatment.

After signing informed consent, patients started IM at a dose of 400 mg daily. In the case of no radiological response at week 7, IM was escalated to a daily dose of 600 mg. After week 9, if progressive disease was seen on radiological examination, laparotomy was performed when feasible. Initially, preoperative treatment duration was planned for 6 months. However, based on the results published by Haller et al. regarding maximal tumour response and IM treatment duration [117], an amendment was brought to the study after the first 3 patients and duration of neoadjuvant IM was increased to 12 months, except in cases of disease progression or complications during treatment. Clinical assessment and complete blood count were performed every 4 weeks until surgery. Adverse event severity was graded according to the National Cancer Institute Common toxicity Criteria, version 2.0 [207]. Radiologic (CT-Scan or MRI) response was evaluated according to RECIST criteria [206] at weeks 7, 15, 23, 31, 39 and 47. The same imaging modality was used once started with a patient. IM was stopped one day prior to surgery.

Surgical specimens were assessed for C-KIT and PDGFR- $\alpha$  mutation, size, margins, necrosis, and rate of mitosis/50 high power field (HPF) after rapid fixation with formalin.

Surgical complications were graded according to Dindo's classification [208]. The first follow-up visit occurred one month after discharge, and every 3 months thereafter with clinical and radiological assessment. Post-operative treatment was left at the surgeon's discretion.

Time to recurrence and RFS were both measured from date of surgery. Overall survival (OS) was measured from the beginning of IM treatment. Kaplan-Meier's survival curves was established for RFS probabilities [209]. Data were analyzed using SPSS version 11.0 for Mac OS X.

## RESULTS

A total of fifteen patients were accrued in the study between July 2004 and April 2007. One patient had to be excluded from the study due to a misdiagnosis. A total of 14 consecutive patients were included in the study. Baseline patient characteristics are provided in table 1. The majority of patients' tumours were primary advanced GIST (n=12), but 2 patients had recurrent GIST: one recurrence was local (stomach) and the other confined to the liver. Median tumour diameter at diagnosis was 9.4 cm (1.7-17.3).

IM was started at 400 mg daily and had to be upgraded from 400 mg to 600 mg daily at week 9 in 7 patients because of non-response or stability according to RECIST criteria. Median duration of preoperative treatment was 9 months. Nine patients (64%) completed 12 months of IM treatment. Two patients (14%) underwent surgery after 6 months of treatment (before the amendment), and 3 patients after 4, 2.4 and 2 months respectively. Two of these patients underwent surgery before 12 months because of stable disease according to RECIST but progressing according to the clinician, and the other patient had to discontinue IM after 2 months because of upper gastrointestinal bleeding.

IM was generally well tolerated with minor toxicity. One patient (7%) reported grade 3 nausea. There were 3 adverse events related to tumour bleeding and one required a semi-urgent surgical resection, but these events are probably due to tumour-response instead of drug-related events [207].

The evolution of clinical response to preoperative IM for each patient is reported in figure 1 and total response rates to preoperative IM treatment are reported in table 2. Figure 2 compares the evolution in time of mean tumour size for patients responding to 400 mg vs 600 mg of neoadjuvant IM treated for 12 months. According to RECIST criteria, neither had progressive disease nor complete response. Eight patients presented a stable disease and 6

had a partial response. Three patients never had any reduction in tumour size despite that all were switched to 600 mg/d IM dosage.

Ten of 14 patients (71%) underwent elective surgery after their preoperative treatment. One had semi-urgent surgery after 8 weeks of treatment because of gastric bleeding. One patient was found to have a non-resectable tumour intra-operatively and two patients refused surgery. Surgical strategy before and after preoperative IM treatment is detailed in table 3.

There were no perioperative deaths but six patients had postoperative complications. There was one grade I delirium, 3 grade II cardiac complications consisting in non-Q wave myocardial ischemia and one pulmonary oedema, all treated with drugs only. There were 2 grade III anastomotic leaks: one post-oesophagectomy that was drained in the operating room and one post total gastrectomy that was treated conservatively.

Specimen pathological analysis revealed that all patients who underwent tumour resection (n=11) had an R0 resection (negative microscopic margins). Varying amount of necrosis was present in all surgical specimens and 3 of them (27%) showed complete tumour necrosis.

Median follow-up time following IM initiation was 50.8 months (n=14) and median follow-up time following surgery was 48 months (n=11). At the time of data analysis, 7 patients did not have any evidence of recurrence, 4 patients were alive with recurrence (one with ocular and pulmonary metastasis and the 3 others with stable metastatic recurrence in the liver), 1 patient was dead and one was lost to follow-up. Median time to recurrence was 20.1 months. All patients with recurrence were still under tyrosine kinase inhibitor treatment (IM, Sunitinib or Nilotinib). Among the 3 patients who did not undergo surgery (2 refusal, 1 unresectable), one died from a non-GIST related cause, one was lost to follow-up with progressive disease, and one presented a stable disease on IM with a median follow-up of 41 months.

Median OS and RFS for all patients (n=14) were 51 months and 44 months respectively. Four-year OS and RFS rates for patients who underwent surgery were 100% and 64% respectively. The estimated 5-year RFS is reported in Figure 3.

When looking at the 7 recurrence-free patients, 4 had a partial response to preoperative IM and 3 had a stable disease. Among the 4 patients who had a recurrence, one initially presented a partial response and 3 a stable disease.

## DISCUSSION

Therapy with preoperative IM in marginally operable GIST is now recommended for consideration in both ESMO and NCCN guidelines [49, 215]. Despite two recently published prospective trials using preoperative IM in advanced resectable GIST [125, 153], to our knowledge, there have been no prospective reports using preoperative IM until maximal tumour response had been reached (between 6 and 12 months) [117]. The use of preoperative IM for twelve weeks or less is now proven to be safe and feasible with few adverse effects. It is also associated with tumour downsizing, necrosis and decrease in glucose uptake [125, 153]. But the major interest with preoperative IM in advanced GIST is its potential value as a method for tumour downsizing, where the goal is a less extensive surgery with less complications and a more complete resection [103].

Despite the small number of patients, this study showed that the administration of preoperative IM for at least 6 months in marginally operable GIST patients should be considered. It is safe, effective, and decreases the extent of surgery and possibly surgical morbidity. It has also resulted in a high rate of complete microscopic resection (R0) in marginally resectable local or metastatic GIST (100% vs. 40% to 82% in historical data [85, 222]). Furthermore, this R0 rate is higher than what has been reported in previous retrospective and prospective studies using preoperative IM (100% vs. 77% [223]). This could be explained by the fact that prolonged duration of preoperative IM administration (2.1 months versus 6 to 12 months in our study) induced a greater decrease in tumour size preoperatively and allowed for less morbid surgery (as shown by table 2 and 3), with better chances to obtain negative margins.

It is noteworthy that in our study, patients who did not initially respond to IM 400 mg daily did not seem to benefit more from increasing the dose to 600 mg. In responders, best maximal

response was obtained at 6 months. There was neither any clinical advantage nor any deleterious effect to prolong preoperative IM for 12 months before undergoing surgery.

As already discussed by Gold and De Matteo in an editorial [224], it is very difficult to prove that preoperative treatment improves resectability. This was the case in our study since some patients still had to undergo high-risk surgery even with a good preoperative response. Nonetheless, our study showed that only 36% of patients had multiple organ resections. There were no perioperative deaths and the 18% rate of postoperative surgical complications is acceptable considering the extent of surgery.

Timing of surgery for patients being treated with preoperative treatment is still debated by many authors and remains unclear. Some advocate the fact that giving IM for a longer period could predispose to secondary *c-kit* mutations, allowing for disease progression due to molecular evolution of resistant clones, thus decreasing the patient's chance to be amenable for surgery and prognosis [119]. Others give approximately 6 months of treatment before surgery [114, 203], based on cohort studies that have shown that maximum tumour response to IM occurs between 2.7 and 9 months [6, 118]. Haller and colleagues [117] have suggested operating as soon as curative tumour resection without morbid surgery or function sparing surgery can be carried out, and we agree with this. Our results have demonstrated that, like Gronchi and colleagues proposed [123], 6 to 12 months (average 9 months) of preoperative treatment achieved the best tumour response and did not seem to induce secondary resistance/progression in patients during the course of treatment.

When looking at the 4 patients who presented a recurrence, all initially had an R0 resection of their tumour. This supports the fact that other factors are to be considered to predict patterns of recurrence. Tumour mitotic rate, size and location of the tumour, *c-kit* codons 557 to 559 exon 11 deletion, exon 13 and 17 mutations and intraoperative tumour capsule rupture have

all recently been proven to be independent predictors of recurrence [28, 58, 60, 225]. Future adjuvant and neoadjuvant trials should take these factors into consideration.

As stated in the recent literature [182, 226-228], we also think that RECIST criteria are probably not the best to evaluate GIST response to IM. Two patients who presented a stable and partial disease response respectively with RECIST criteria were revealed to have a complete pathologic response with no viable tumour measurable on surgical specimens at final analysis. Another patient, who had a stable tumour according to RECIST with a slight increase in tumour volume, showed partial pathological response with over 30% of necrosis. These results support the idea of adding new criteria like tumour density in the evaluation of IM response as proposed by Choi [182].

This prospective study had a relatively small group of patients, which is not unique to our study with such a rare disease. However, it is yet the only multi-institutional trial that has addressed the question of preoperative IM for a prolonged period until maximal tumour response has been reached. With a median postoperative follow-up of 48 months, survival results are mature. In marginally resectable GIST, we recommend at least 6 months of preoperative IM to all patients. If the patient does not respond to IM or if bleeding occurs, laparotomy should be the best therapeutic option at any time. This approach is feasible, safe, and is not associated with increased resistance, progression, or complication rates. However, it requires case by case evaluation. A phase III study with larger patient population would be necessary to confirm our primary results. Interesting ongoing prospective studies are actually recruiting [128, 205].

## REFERENCES

1. Joensuu H, Fletcher C, Dimitrijevic S, et al: Management of malignant gastrointestinal stromal tumours. *Lancet Oncol* 3:655-64, 2002

2. Kindblom LG, Remotti HE, Aldenborg F, et al: Gastrointestinal pacemaker cell tumor (GIPACT): gastrointestinal stromal tumors show phenotypic characteristics of the interstitial cells of Cajal. *Am J Pathol* 152:1259-69, 1998
3. Hirota S, Isozaki K, Moriyama Y, et al: Gain-of-function mutations of c-kit in human gastrointestinal stromal tumors. *Science* 279:577-80, 1998
4. Heinrich MC, Corless CL, Duensing A, et al: PDGFRA activating mutations in gastrointestinal stromal tumors. *Science* 299:708-10, 2003
5. Hur K, Lee HJ, Woo JH, et al: Gene expression profiling of human gastrointestinal stromal tumors according to its malignant potential. *Dig Dis Sci* 55:2561-7, 2010
6. Ylipaa A, Hunt KK, Yang J, et al: Integrative genomic characterization and a genomic staging system for gastrointestinal stromal tumors. *Cancer*, 2010
7. Yang J, Du X, Lazar AJ, et al: Genetic aberrations of gastrointestinal stromal tumors. *Cancer* 113:1532-43, 2008
8. DeMatteo RP, Lewis JJ, Leung D, et al: Two hundred gastrointestinal stromal tumors: recurrence patterns and prognostic factors for survival. *Ann Surg* 231:51-8, 2000
9. Plaat BE, Hollema H, Molenaar WM, et al: Soft tissue leiomyosarcomas and malignant gastrointestinal stromal tumors: differences in clinical outcome and expression of multidrug resistance proteins. *J Clin Oncol* 18:3211-20, 2000
10. Novartis Pharmaceuticals Corporation: Gleevec (imatinib) Prescribing Information. . East Hanover, NJ, Novartis Pharmaceuticals Corporation, 2010

11. Cassier PA, Blay JY: Imatinib mesylate for the treatment of gastrointestinal stromal tumor. *Expert Rev Anticancer Ther* 10:623-34, 2010
12. van Oosterom AT, Judson IR, Verweij J, et al: Update of phase I study of imatinib (STI571) in advanced soft tissue sarcomas and gastrointestinal stromal tumors: a report of the EORTC Soft Tissue and Bone Sarcoma Group. *Eur J Cancer* 38 Suppl 5:S83-7, 2002
13. Demetri GD, von Mehren M, Blanke CD, et al: Efficacy and safety of imatinib mesylate in advanced gastrointestinal stromal tumors. *N Engl J Med* 347:472-80, 2002
14. Verweij J, Casali PG, Zalcberg J, et al: Progression-free survival in gastrointestinal stromal tumours with high-dose imatinib: randomised trial. *Lancet* 364:1127-34, 2004
15. Blanke CD, Demetri GD, von Mehren M, et al: Long-term results from a randomized phase II trial of standard- versus higher-dose imatinib mesylate for patients with unresectable or metastatic gastrointestinal stromal tumors expressing KIT. *J Clin Oncol* 26:620-5, 2008
16. Zhu J, Yang Y, Zhou L, et al: A long-term follow-up of the imatinib mesylate treatment for the patients with recurrent gastrointestinal stromal tumor (GIST): the liver metastasis and the outcome. *BMC Cancer* 10:199, 2010
17. Casali PG, Jost L, Reichardt P, et al: Gastrointestinal stromal tumors: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 19 Suppl 2:ii35-8, 2008

18. Demetri GD, von Mehren M, Antonescu CR, et al: NCCN Task Force report: update on the management of patients with gastrointestinal stromal tumors. *J Natl Compr Canc Netw* 8 Suppl 2:S1-41; quiz S42-4, 2010
19. 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* 373:1097-104, 2009
20. Gronchi A, Fiore M, Miselli F, et al: Surgery of residual disease following molecular-targeted therapy with imatinib mesylate in advanced/metastatic GIST. *Ann Surg* 245:341-6, 2007
21. Mussi C, Ronellenfitch U, Jakob J, et al: Post-imatinib surgery in advanced/metastatic GIST: is it worthwhile in all patients? *Ann Oncol* 21:403-8, 2010
22. Saied GM, Kensarah AM: Six months neoadjuvant imatinib improves resectability potential of gastric stromal tumors in Egyptian patients. *Int J Surg* 8:105-8, 2010
23. von Mehren M, Watson JC: Perioperative tyrosine kinase inhibitors for GIST: standard ... or an idea that needs further investigation? *Oncology (Williston Park)* 23:65-6, 2009
24. Seshadri RA, Rajendranath R: Neoadjuvant imatinib in locally advanced gastrointestinal stromal tumors. *J Cancer Res Ther* 5:267-71, 2009
25. Fiore M, Palassini E, Fumagalli E, et al: Preoperative imatinib mesylate for unresectable or locally advanced primary gastrointestinal stromal tumors (GIST). *Eur J Surg Oncol* 35:739-45, 2009

26. Hohenberger P, Licht T, Dimitrakopoulou-Strauss A, Jakob J, Pink D, Schwarzbach M, Ströbel P, Reichardt P, and Wardelmann E: Neoadjuvant imatinib and organ preservation in locally advanced gastrointestinal stromal tumors (GIST). *JCO* 27, 2009
27. Andtbacka RH, Ng CS, Scaife CL, et al: Surgical resection of gastrointestinal stromal tumors after treatment with imatinib. *Ann Surg Oncol* 14:14-24, 2007
28. 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* 24:2325-31, 2006
29. Eisenberg BL, Harris J, Blanke CD, et al: Phase II trial of neoadjuvant/adjuvant imatinib mesylate (IM) for advanced primary and metastatic/recurrent operable gastrointestinal stromal tumor (GIST): early results of RTOG 0132/ACRIN 6665. *J Surg Oncol* 99:42-7, 2009
30. McAuliffe JC, Hunt KK, Lazar AJ, et al: A randomized, phase II study of preoperative plus postoperative imatinib in GIST: evidence of rapid radiographic response and temporal induction of tumor cell apoptosis. *Ann Surg Oncol* 16:910-9, 2009
31. Haller F, Detken S, Schulten HJ, et al: Surgical management after neoadjuvant imatinib therapy in gastrointestinal stromal tumours (GIST) with respect to imatinib resistance caused by secondary KIT mutations. *Ann Surg Oncol* 14:526-32, 2007
32. Cancer therapy evaluation program: Common toxicity criteria manual—Common toxicity criteria, version 2.0. Bethesda, MD, National Cancer Institute, [http://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic\\_applications/docs/ctcmanual\\_v4\\_10-4-99.pdf](http://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/ctcmanual_v4_10-4-99.pdf), 1999

33. Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, et al: New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. European Organization for Research and Treatment of Cancer, National Cancer Institute of the United States, National Cancer Institute of Canada. *J Natl Cancer Inst* 92:205-16, 2000
34. Dindo D, Demartines N, Clavien PA: Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Ann Surg* 240:205-13, 2004
35. Kaplan E MP: Nonparametric estimator from incomplete observations. . *J Am Stat Assoc.* 53:457-81, 1958
36. Hohenberger P, Eisenberg B: Role of surgery combined with kinase inhibition in the management of gastrointestinal stromal tumor (GIST). *Ann Surg Oncol* 17:2585-600, 2010
37. McGrath PC, Neifeld JP, Lawrence W, Jr., et al: Gastrointestinal sarcomas. Analysis of prognostic factors. *Ann Surg* 206:706-10, 1987
38. Eisenberg BL, Harris J, Blanke CD, et al: Phase II trial of neoadjuvant/adjuvant imatinib mesylate (IM) for advanced primary and metastatic/recurrent operable gastrointestinal stromal tumor (GIST): Early results of RTOG 0132/ACRIN 6665. *J Surg Oncol*, 2008
39. Gold JS, Dematteo RP: Neoadjuvant therapy for gastrointestinal stromal tumor (GIST): racing against resistance. *Ann Surg Oncol* 14:1247-8, 2007
40. Gold JS, Dematteo RP: Combined surgical and molecular therapy: the gastrointestinal stromal tumor model. *Ann Surg* 244:176-84, 2006

41. DeMatteo RP, Maki RG, Singer S, et al: Results of tyrosine kinase inhibitor therapy followed by surgical resection for metastatic gastrointestinal stromal tumor. *Ann Surg* 245:347-52, 2007
42. Hohenberger P, Ronellenfisch U, Oladeji O, et al: Pattern of recurrence in patients with ruptured primary gastrointestinal stromal tumour. *Br J Surg*, 2010
43. Dematteo RP, Gold JS, Saran L, et al: Tumor mitotic rate, size, and location independently predict recurrence after resection of primary gastrointestinal stromal tumor (GIST). *Cancer* 112:608-15, 2008
44. Braggio E, Braggio Dde A, Small IA, et al: Prognostic relevance of KIT and PDGFRA mutations in gastrointestinal stromal tumors. *Anticancer Res* 30:2407-14, 2010
45. Sanchez Hidalgo JM, Rufian Pena S, Ciria Bru R, et al: Gastrointestinal stromal tumors (GIST): a prospective evaluation of risk factors and prognostic scores. *J Gastrointest Cancer* 41:27-37
46. Choi H, Charnsangavej C, Faria SC, 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* 25:1753-9, 2007
47. Benjamin RS, Choi H, Macapinlac HA, et al: We should desist using RECIST, at least in GIST. *J Clin Oncol* 25:1760-4, 2007
48. Phongkitkarun S, Phaisanphrukkun C, Jatchavala J, et al: Assessment of gastrointestinal stromal tumors with computed tomography following treatment with imatinib mesylate. *World J Gastroenterol* 14:892-8, 2008

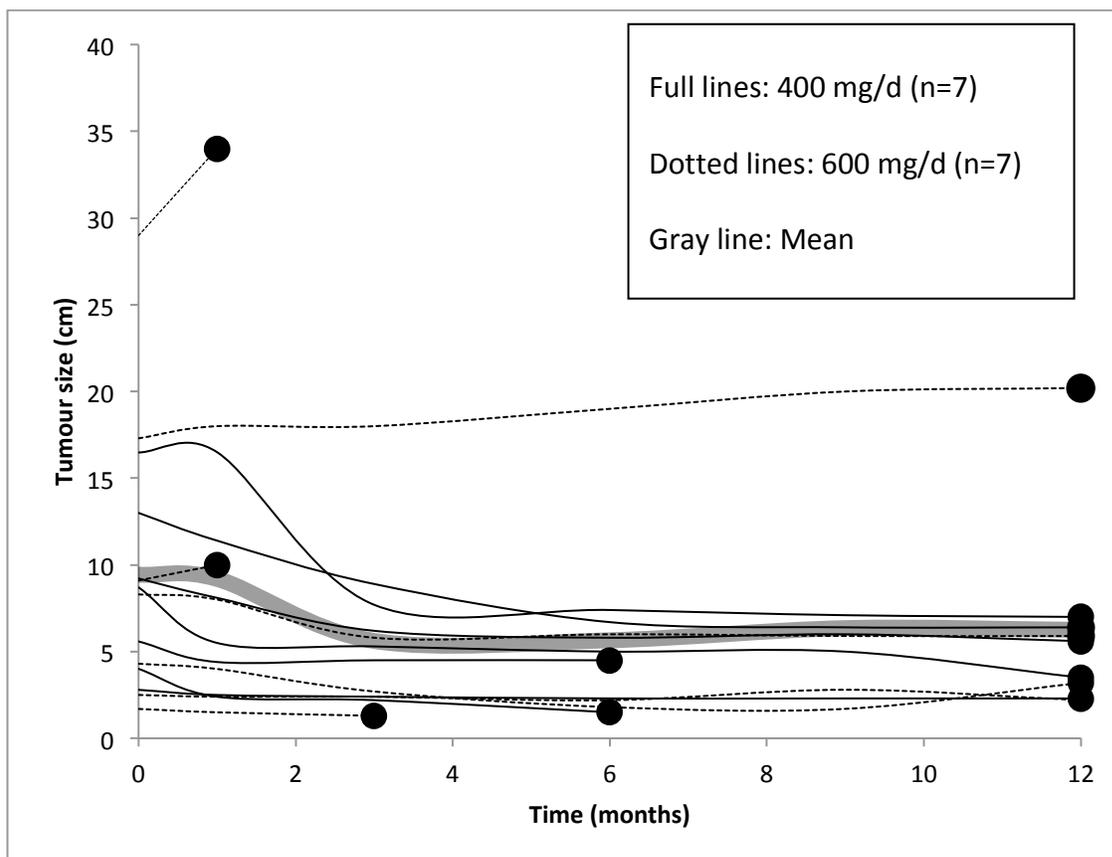
49. Mabilie M, Vanel D, Albiter M, et al: Follow-up of hepatic and peritoneal metastases of gastrointestinal tumors (GIST) under Imatinib therapy requires different criteria of radiological evaluation (size is not everything!!!). Eur J Radiol, 2008

50. Munchen. TU: Open-label trial of neoadjuvant imatinib mesylate in patients with locally advanced malignant GIST expressing c-kit or platelet-derived growth factor receptor-alpha. NCT00112632. ClinicalTrial.gov., Assessed oct 05

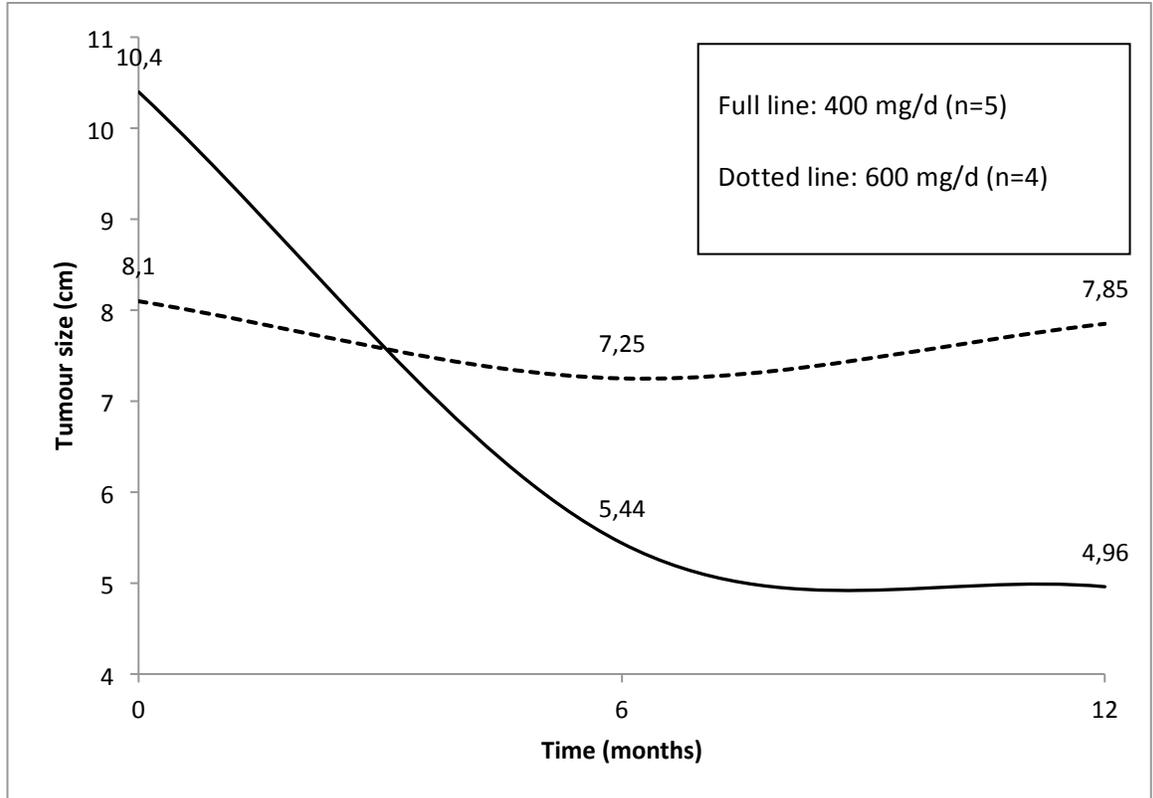
51. EORTC: Imatinib Mesylate With or Without Surgery in Treating Patients With Metastatic Gastrointestinal Stromal Tumor That is Responding to Imatinib Mesylate. NCT00956072. ClinicalTrial.gov. Assessed oct 05

## Annexe: Figures et tableaux du manuscrit

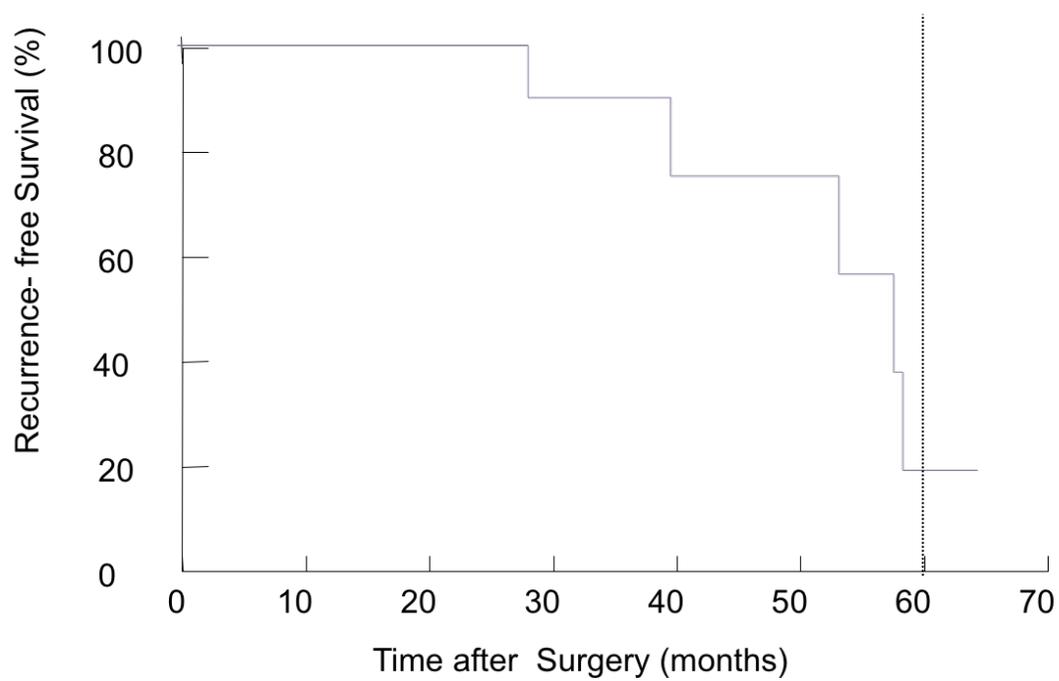
**Figure 1: Tumor size evolution for each patient compared to mean tumor size (gray line) (n=14)**



**Figure 2: Mean tumor size in time in patients responding to neoadjuvant imatinib treated for 12 months (n=9)**



**Figure 3: Recurrence-free survival after surgery with median F/U of 48 months**  
**(n=11)**



**Table 1: Patients and tumor characteristics (n=14)**

<b>CHARACTERISTICS</b>	<b>No. (Range)</b>
<b>Mean age (years)</b>	64 (39 to 64)
<b>Gender (Male / female)</b>	12 / 2
<b>Tumor diameter (cm)</b>	9.4 (1.7 to 29)
<b>Disease status at diagnosis</b>	-
Locally advanced	12
Metastatic & local recurrence	1 & 1
<b>Performance status at diagnosis (ECOG)</b>	-
0 / 1 / 2	10 / 2 / 2
<b>Disease location</b>	-
Stomach / duodenum	9 / 2
Liver / oesophagus / rectum	1 / 1 / 1

**Table 2: Response to neoadjuvant imatinib (NAI)**

Patient	Tumor site	Largest tumor diameter BEFORE NAI (cm)	Largest tumor diameter AFTER NAI (cm)	Change in tumor size (%)	Duration of NAI (months) and final dosage of imatinib (mg)	RECIST response
1	Rectum	2,5	2,2	<b>-12,0</b>	12 (600)	SD <sup>i</sup>
2	Stomach	8,3	5,9	<b>-28,9</b>	12 (600)	PR <sup>ii</sup>
3	Stomach	4	1,5	<b>-62,5</b>	6 (400)	PR
4	Duodenum	13	6,4	<b>-50,8</b>	12 (400)	PR
5	Stomach	16,5	7	<b>-57,6</b>	12 (400)	PR
6	Stomach	8,7	3,5	<b>-59,8</b>	12 (400)	PR
7	Stomach	17,3	20,2	<b>16,8</b>	12 (600)	SD
8	Stomach	9,1	10	<b>9,9</b>	2 (600)	SD
9	Liver	1,7	1,3	<b>-23,5</b>	4 (600)	SD
10	Esophagus	9,2	5,6	<b>-39,1</b>	12 (400)	PR
11	Duodenum	2,8	2,3	<b>-17,9</b>	12 (400)	SD
12	Stomach	4,3	3,2	<b>-25,6</b>	12 (600)	SD
13	Stomach	29	34	<b>17,2</b>	2.4 (600)	SD
14	Stomach	5,6	4,5	<b>-19,6</b>	6 (400)	SD
<i>M<sup>iii</sup></i>	-	9,4	7,7	<b>-25,2</b>	9	SD

**Table 3: Surgical strategy before and after neoadjuvant imatinib, resection performed and resection margins**

Patient	No. of organs planned to be resected BEFORE NAI <sup>iv</sup> (details)	No. of organs resected AFTER NAI (details)	Changes in resection due to NAI	No. of organs resected	Resection margins
1	1 <sup>v</sup> (with colostomy)	1 <sup>vi</sup> (no colostomy)	↓	1	R0
2	1 (STG <sup>vii</sup> )	1 (WG <sup>viii</sup> )	↓	1	R0
3	1 (STG)	1 (WG)	↓	1	R0
4	4 (Whipple, RC <sup>ix</sup> , kidney)	3 (Whipple, RC)	↓	3	R0
5	3 (STG, SP <sup>x</sup> and PA <sup>xi</sup> )	3 (WG, SP and PA)	↓	3	R0
6	1 (Antrectomy)	1 (Antrectomy)	=	0 <sup>xii</sup>	NA <sup>xiii</sup>
7	2 (Stomach + liver)	2 (Stomach + liver)	=	0 <sup>xiv</sup>	NA
8	2 (STG + left liver)	2 (STG + left liver <sup>xv</sup> )	=	2	R0
9	1 (Liver)	1 (Liver)	=	1	R0
10	4 (esophagectomy + trachea + pericardia + vertebral body)	1 (Oesophagus)	↓	1	R0
11	2 (Whipple)	2 (Whipple)	=	0 <sup>xvi</sup>	NA
12	2 (STG + PA)	1 (STG)	↓	1	R0
13	3 (STG + SP + PA)	3 (STG + SP + PA)	=	3	R0
14	1 (Antrectomy)				

**Legend table 2:**

<sup>1</sup> SD : Stable disease (Less than 30% reduction or 20% increase in largest diameter)

<sup>1</sup> PR : Partial response (30% reduction or more in largest diameter)

<sup>1</sup> M: Mean

**Legend table 3:**

<sup>1</sup> NAI : Neo-adjuvant imatinib

<sup>1</sup> Abdominoperineal resection

<sup>1</sup> Low anterior resection with primary anastomosis

<sup>1</sup> STG : Subtotal gastrectomy

<sup>1</sup> WG : Wedge gastrectomy

<sup>1</sup> RC : Right hemicolectomy

<sup>1</sup> SP : Spleen

<sup>1</sup> PA : Pancreas

<sup>1</sup> Patient refused laparotomy

<sup>1</sup> Not applicable

<sup>1</sup> NR : Non resectable due to multiple liver metastasis

<sup>1</sup> Semi-elective procedure for gastric bleeding

<sup>1</sup> Patient refused Whipple procedure (segmental duodenal resection was not possible)

## SECTION 8 : DISCUSSION

Alors que l'efficacité de l'IM a clairement été démontrée chez les patients porteurs d'un GIST non-réséquable ou métastatique, peu d'études prospectives ont été menées à terme au sujet de son utilisation dans un contexte pré et post-opératoire (néoadjuvant et adjuvant). Lorsqu'utilisée seule, la résection chirurgicale semble insuffisante car seulement 35% des patients ne présentent aucune récurrence 5 ans après la chirurgie. Soixante-cinq pourcent des patients sont alors aux prises avec une récurrence locale et/ou à distance (métastatique) [85]. D'autre part, lorsqu'utilisé seul, seulement 5% des patients ont une réponse complète avec le traitement à l'IM et les tumeurs qui apparaissent non-viables à l'imagerie contiennent en fait des cellules toujours actives à l'analyse pathologique [6, 143, 145]. Le mariage entre l'IM en néoadjuvant et la résection chirurgicale serait donc un moyen d'améliorer les chances de guérison et le pronostic du patient aux prises avec un GIST présentant des facteurs à haut-risque de récurrence.

Bien que la thérapie préopératoire (néoadjuvante) avec l'IM dans les GIST localement avancés et à haut risque de résection R1/R2 est maintenant suggérée dans les recommandations Américaines, Européennes et Canadiennes [49, 51, 215], seulement deux études prospectives ont jusqu'à présent été publiées à ce sujet [125, 153]. Ces études ont démontré que l'utilisation de l'IM pour 12 semaines ou moins est sécuritaire, faisable et avec peu d'effets secondaires. Elles ont aussi prouvé que l'utilisation d'IM néoadjuvant diminue la captation du glucose par la tumeur (donc son métabolisme), ce qui entraîne une diminution de la néo vascularisation péri-tumorale. Ces altérations expliqueraient en partie la diminution de la fragilité de la tumeur et donc, le risque de rupture peropératoire. De plus, la réduction de la taille tumorale améliore les chances de procéder à une résection complète de type R0 ce qui risque d'avoir un impact sur le pronostic.

Malgré les récentes avancées faites grâce à l'IM, plusieurs questions restent en suspens au sujet de son utilisation en néoadjuvant car aucune des deux études prospectives qui ont étudié la question n'ont évalué l'effet d'une thérapie prolongée à l'IM, c'est-à-dire jusqu'à l'atteinte de la réponse tumorale maximale. Il est probable qu'une utilisation préopératoire supérieure à 6 mois pourrait permettre une amélioration du taux de résection R0 car plusieurs études rétrospectives ont démontré que l'IM continue d'entraîner une diminution significative de la masse tumorale jusqu'à 6 à 12 mois après le début du traitement [117]. Cette limitation dans le temps à l'administration d'IM en néoadjuvant dans les études antérieures est d'autant plus surprenante puisque l'intérêt principal d'administrer un traitement préopératoire est sa valeur potentielle comme méthode de cytoréduction de la tumeur, dans le but premier de diminuer l'extension de la chirurgie afin de diminuer la morbidité et les complications associées, ainsi que d'améliorer le taux de résection R0 [103]. C'est principalement sur ce point que notre étude nous permet de faire avancer les connaissances sur ce sujet.

Malgré le nombre limité de patients dans notre étude, nous avons démontré que l'administration d'IM en néoadjuvant pour une durée 6 à 12 mois dans les GIST avancés à haut risque de résection R1/R2 devait être considéré. Administré pendant 6 à 12 mois avant la chirurgie, l'IM est sécuritaire et n'augmente pas la morbidité chirurgicale. De plus, l'IM s'est montré efficace en permettant de diminuer l'étendue de la résection chirurgicale et en maximisant les chances d'obtenir une résection de type R0.

Nous avons observé 100% de résection de type R0 dans notre étude autant dans le groupe à haut risque de résection R1/R2 que chez les patients porteurs de métastases. Lorsque comparées aux séries historiques de chirurgie seule où l'on observe de 40% à 82% de résection R0 [85, 222], nos données supportent l'utilisation d'IM préopératoire dans le but d'augmenter le taux de résection R0. Le taux de résection R0 de 100% observé dans notre étude est plus élevé que ce qui a été reporté dans les études rétrospectives et prospectives utilisant la thérapie

préopératoire (100% versus 77% [223]). Ceci pourrait être expliqué par le fait que nous avons administré l'IM pendant 12 mois au lieu des quelques semaines rapportées dans ces études (2.1 mois), ce qui a probablement contribué à faciliter le geste chirurgical, diminuer l'étendue de la résection et augmenter le taux de résection R0 (voir les tables 2 et 3 de l'article).

Par ailleurs, nous avons observé que les patients qui n'avaient pas répondu initialement à l'IM 400 mg par jour n'ont pas bénéficié de l'augmentation de la dose à 600 mg par jour. Chez les patients qui ont obtenu un bénéfice clinique à la thérapie, la réponse maximale de la tumeur a été objectivée après 6 mois de traitement. Il n'y a généralement pas eu d'avantage ou d'effet délétère de prolonger la thérapie jusqu'à 12 mois avant de procéder à la chirurgie.

Tel que discuté par Gold et DeMatteo dans un récent éditorial [224], il est difficile de prouver dans une étude clinique qu'un traitement préopératoire (néoadjuvant) améliore la réséquabilité. C'est aussi valable dans notre étude. Toutefois, seulement 36% des patients avec un cancer marginalement réséquable ont dû avoir une résection d'organes multiple. Quelques patients ont tout de même dû subir une résection multi-organes et/ou complexe à haut-risque de complications malgré une bonne réponse préopératoire à l'IM. Il n'y a eu aucun décès peropératoire et 18% de complications mineures à modérées.

Le délai avant la chirurgie chez les patients sous traitement préopératoire est encore débattu par plusieurs auteurs. Certaines données supportent que le fait de donner l'IM pour une période prolongée pourrait prédisposer au développement de mutations génotypiques secondaires, conduisant à l'évolution de clones résistants au traitement ce qui pourrait expliquer la résistance au traitement et la progression de la maladie, diminuant ainsi les chances du patients d'être candidat à la chirurgie [119]. À l'inverse, Blanke et al, dans une étude de phase III, infirmèrent cette hypothèse en démontrant qu'après 18 mois sous IM, les deux tiers des patients étaient sans évidence de progression de la maladie [146]. D'autres études supportent

l'étude de Blanke et al. en démontrant que le délai moyen jusqu'à l'acquisition de résistances secondaires et de progression de la maladie se situe autour de 18 à 26 mois [6, 118].

D'autres auteurs administrent l'IM pendant 6 mois avant la chirurgie [114, 203]. Leur conduite est supportée par des études de cohorte qui ont démontré que la réponse maximale de la tumeur à l'IM se situait entre 2.7 et 9 mois [6, 118]. Haller et ses collaborateurs [117] ont suggéré d'opérer aussi tôt que la résection devenait curative avec une morbidité acceptable et/ou que la fonction de l'organe atteint était préservée. Nous sommes d'accord avec cet énoncé dans le contexte où nos résultats ont démontré, tel que proposé par Gronchi et ses collaborateurs [123], que 6 à 12 mois (moyenne de 9 mois) de traitement préopératoire à l'IM menait à une réponse maximale de la tumeur sans risquer une progression tumorale.

Lorsqu'on s'attarde aux 4 patients qui ont présenté une récurrence, tous avaient initialement eu une résection R0 de leur tumeur. Ceci appuie le fait que d'autres facteurs de mauvais pronostic doivent être considérés dans le risque de récurrence. Par exemple, l'index mitotique, la taille, la localisation tumorale, la rupture capsulaire ainsi que différentes mutations (exon 11 (codon 557 à 559), 13 et 17 du gène *c-kit*) ont aussi été démontré comme prédicteurs indépendants de récurrence [28, 58, 60, 225]. Les études futures concernant l'IM comme néoadjuvant et adjuvant devraient tenir compte de ces facteurs dans l'inclusion des sujets à l'étude.

Tel que rapporté dans la littérature [43, 182, 226-228] ainsi que dans les plus récents guides de pratique [43, 49], nous croyons aussi que les critères RECIST ne sont pas suffisants pour évaluer la réponse des GIST à l'IM en préopératoire. Dans notre étude, 2 patients qui présentaient respectivement une réponse partielle et une maladie stable à l'imagerie selon les critères RECIST se sont avérés avoir une réponse pathologique complète lors de l'analyse pathologique du spécimen avec 100% de nécrose tumorale. Un autre patient qui présentait une

légère augmentation de la taille de sa tumeur sans toutefois répondre aux critères de progression selon RECIST a présenté lors de l'analyse pathologique finale une réponse partielle, avec plus de 30% de nécrose du spécimen. Ces résultats appuient l'idée proposée par Choi et ses collègues d'ajouter de nouveaux critères pour caractériser la réponse clinique par CT scan comme la densité tumorale, qui différencie de façon très sensible la nécrose des tissus tumoraux actifs [182].

## SECTION 9 : CONCLUSION

Cette étude prospective contient un nombre relativement petit de patients, ce qui n'est pas unique à notre étude à cause de la faible incidence de la maladie. Par contre, ceci est jusqu'à présent la seule étude multicentrique qui a adressé la question de l'utilisation de l'IM comme thérapie préopératoire pour une durée prolongée, supérieure à 6 mois, jusqu'à l'atteinte de la réponse tumorale maximale. Avec un suivi post-opératoire moyen de 48 mois, les résultats obtenus sur la survie sont matures et le suivi est le plus long publié à date concernant l'IM en néoadjuvant dans les GIST.

Dans les cas de patients porteurs de GIST à haut risque de résection de type R1/R2 ou à haut potentiel morbide, nous recommandons un minimum de 6 mois de traitement préopératoire avec l'IM. Si la tumeur diminue pendant la thérapie néoadjuvante, cette dernière doit être poursuivie jusqu'à l'obtention de la réponse maximale au traitement. Par contre, nous ne croyons pas qu'il y ait d'avantage à prolonger l'IM néoadjuvant au delà de 12 mois. Pendant l'administration de l'IM néoadjuvant, s'il y avait progression de la maladie ou si la médication devait être interrompue, la chirurgie semble être la meilleure option si une résection complète est envisageable.

L'IM administré avant la chirurgie, même pendant 12 mois, n'augmente pas les risques de complications post-opératoires ni les risques de résistance au traitement.

Pour confirmer nos résultats, une étude de phase III est requise et 2 sont actuellement en cours [128, 205].

## SECTION 10 : RÉFÉRENCES

1. Joensuu, H., et al., *Management of malignant gastrointestinal stromal tumours*. Lancet Oncol, 2002. **3**(11): p. 655-64.
2. Miettinen, M. and J. Lasota, *Gastrointestinal stromal tumors--definition, clinical, histological, immunohistochemical, and molecular genetic features and differential diagnosis*. Virchows Arch, 2001. **438**(1): p. 1-12.
3. Trent, J.C., et al., *A two-arm phase II study of temozolomide in patients with advanced gastrointestinal stromal tumors and other soft tissue sarcomas*. Cancer, 2003. **98**(12): p. 2693-9.
4. de Pas, T., et al., *Gastrointestinal stromal tumors: should they be treated with the same systemic chemotherapy as other soft tissue sarcomas?* Oncology, 2003. **64**(2): p. 186-8.
5. Hirota, S., et al., *Gain-of-function mutations of c-kit in human gastrointestinal stromal tumors*. Science, 1998. **279**(5350): p. 577-80.
6. Verweij, J., et al., *Progression-free survival in gastrointestinal stromal tumours with high-dose imatinib: randomised trial*. Lancet, 2004. **364**(9440): p. 1127-34.
7. Fletcher, C.D., et al., *Diagnosis of gastrointestinal stromal tumors: A consensus approach*. Hum Pathol, 2002. **33**(5): p. 459-65.
8. Mazur, M.T. and H.B. Clark, *Gastric stromal tumors. Reappraisal of histogenesis*. Am J Surg Pathol, 1983. **7**(6): p. 507-19.
9. Newman, P.L., C. Wadden, and C.D. Fletcher, *Gastrointestinal stromal tumours: correlation of immunophenotype with clinicopathological features*. J Pathol, 1991. **164**(2): p. 107-17.
10. Kindblom, L.G., et al., *Gastrointestinal pacemaker cell tumor (GIPACT): gastrointestinal stromal tumors show phenotypic characteristics of the interstitial cells of Cajal*. Am J Pathol, 1998. **152**(5): p. 1259-69.
11. Fletcher, J.A., *Role of KIT and platelet-derived growth factor receptors as oncoproteins*. Semin Oncol, 2004. **31**(2 Suppl 6): p. 4-11.
12. Miettinen, M., L.H. Sobin, and J. Lasota, *Gastrointestinal stromal tumors of the stomach: a clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular genetic study of 1765 cases with long-term follow-up*. Am J Surg Pathol, 2005. **29**(1): p. 52-68.
13. Miettinen, M. and J. Lasota, *Gastrointestinal stromal tumors: review on morphology, molecular pathology, prognosis, and differential diagnosis*. Arch Pathol Lab Med, 2006. **130**(10): p. 1466-78.
14. Heinrich, M.C., et al., *Kinase mutations and imatinib response in patients with metastatic gastrointestinal stromal tumor*. J Clin Oncol, 2003. **21**(23): p. 4342-9.

15. Longley, B.J., M.J. Reguera, and Y. Ma, *Classes of c-KIT activating mutations: proposed mechanisms of action and implications for disease classification and therapy*. Leuk Res, 2001. **25**(7): p. 571-6.
16. Rubin, B.P., et al., *KIT activation is a ubiquitous feature of gastrointestinal stromal tumors*. Cancer Res, 2001. **61**(22): p. 8118-21.
17. Chan, P.M., et al., *Autoinhibition of the kit receptor tyrosine kinase by the cytosolic juxtamembrane region*. Mol Cell Biol, 2003. **23**(9): p. 3067-78.
18. Bayraktar, U.D., S. Bayraktar, and C.M. Rocha-Lima, *Molecular basis and management of gastrointestinal stromal tumors*. World J Gastroenterol, 2010. **16**(22): p. 2726-34.
19. Graadt van Roggen, J.F., M.L. van Velthuisen, and P.C. Hogendoorn, *The histopathological differential diagnosis of gastrointestinal stromal tumours*. J Clin Pathol, 2001. **54**(2): p. 96-102.
20. Heinrich, M.C., et al., *PDGFRA activating mutations in gastrointestinal stromal tumors*. Science, 2003. **299**(5607): p. 708-10.
21. Agaram, N.P., et al., *Novel V600E BRAF mutations in imatinib-naive and imatinib-resistant gastrointestinal stromal tumors*. Genes Chromosomes Cancer, 2008. **47**(10): p. 853-9.
22. Joensuu, H., *Gastrointestinal stromal tumor (GIST)*. Ann Oncol, 2006. **17 Suppl 10**: p. x280-6.
23. Mussi, C., et al., *Therapeutic consequences from molecular biology for gastrointestinal stromal tumor patients affected by neurofibromatosis type 1*. Clin Cancer Res, 2008. **14**(14): p. 4550-5.
24. Pantaleo, M.A., et al., *Insulin-like growth factor 1 receptor expression in wild-type GISTs: a potential novel therapeutic target*. Int J Cancer, 2009. **125**(12): p. 2991-4.
25. Espinosa, I., et al., *A novel monoclonal antibody against DOG1 is a sensitive and specific marker for gastrointestinal stromal tumors*. Am J Surg Pathol, 2008. **32**(2): p. 210-8.
26. Adim, S.B., et al., *Maspin expression in gastrointestinal stromal tumors*. World J Surg Oncol, 2010. **8**: p. 22.
27. Segal, N.H., et al., *Classification and subtype prediction of adult soft tissue sarcoma by functional genomics*. Am J Pathol, 2003. **163**(2): p. 691-700.
28. Braggio, E., et al., *Prognostic relevance of KIT and PDGFRA mutations in gastrointestinal stromal tumors*. Anticancer Res, 2010. **30**(6): p. 2407-14.
29. Corless, C.L., J.A. Fletcher, and M.C. Heinrich, *Biology of gastrointestinal stromal tumors*. J Clin Oncol, 2004. **22**(18): p. 3813-25.
30. Miettinen, M., et al., *Gastrointestinal stromal tumors of the jejunum and ileum: a clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular genetic study of 906 cases before imatinib with long-term follow-up*. Am J Surg Pathol, 2006. **30**(4): p. 477-89.

31. Antonescu, C.R., et al., *Association of KIT exon 9 mutations with nongastric primary site and aggressive behavior: KIT mutation analysis and clinical correlates of 120 gastrointestinal stromal tumors*. Clin Cancer Res, 2003. **9**(9): p. 3329-37.
32. Penzel, R., et al., *The location of KIT and PDGFRA gene mutations in gastrointestinal stromal tumours is site and phenotype associated*. J Clin Pathol, 2005. **58**(6): p. 634-9.
33. Medeiros, F., et al., *KIT-negative gastrointestinal stromal tumors: proof of concept and therapeutic implications*. Am J Surg Pathol, 2004. **28**(7): p. 889-94.
34. Wardelmann, E., et al., *Association of platelet-derived growth factor receptor alpha mutations with gastric primary site and epithelioid or mixed cell morphology in gastrointestinal stromal tumors*. J Mol Diagn, 2004. **6**(3): p. 197-204.
35. Wasag, B., et al., *Differential expression of KIT/PDGFRA mutant isoforms in epithelioid and mixed variants of gastrointestinal stromal tumors depends predominantly on the tumor site*. Mod Pathol, 2004. **17**(8): p. 889-94.
36. Miettinen, M. and J. Lasota, *Gastrointestinal stromal tumors (GISTs): definition, occurrence, pathology, differential diagnosis and molecular genetics*. Pol J Pathol, 2003. **54**(1): p. 3-24.
37. Kitamura, Y., S. Hirota, and T. Nishida, *Gastrointestinal stromal tumors (GIST): a model for molecule-based diagnosis and treatment of solid tumors*. Cancer Sci, 2003. **94**(4): p. 315-20.
38. Nilsson, B., et al., *Gastrointestinal stromal tumors: the incidence, prevalence, clinical course, and prognostication in the preimatinib mesylate era--a population-based study in western Sweden*. Cancer, 2005. **103**(4): p. 821-9.
39. Miettinen, M., J. Lasota, and L.H. Sobin, *Gastrointestinal stromal tumors of the stomach in children and young adults: a clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular genetic study of 44 cases with long-term follow-up and review of the literature*. Am J Surg Pathol, 2005. **29**(10): p. 1373-81.
40. Woodall, C.E., 3rd, et al., *An evaluation of 2537 gastrointestinal stromal tumors for a proposed clinical staging system*. Arch Surg, 2009. **144**(7): p. 670-8.
41. Blanke, C., B.L. Eisenberg, and M. Heinrich, *Epidemiology of GIST*. Am J Gastroenterol, 2005. **100**(10): p. 2366.
42. Gustafsson, B.I., et al., *Uncommon cancers of the small intestine, appendix and colon: an analysis of SEER 1973-2004, and current diagnosis and therapy*. Int J Oncol, 2008. **33**(6): p. 1121-31.
43. Blay, J.Y., M. von Mehren, and M.E. Blackstein, *Perspective on updated treatment guidelines for patients with gastrointestinal stromal tumors*. Cancer, 2010.
44. Yan, B.M., et al., *Epidemiology of gastrointestinal stromal tumors in a defined Canadian Health Region: a population-based study*. Int J Surg Pathol, 2008. **16**(3): p. 241-50.

45. Tran, T., J.A. Davila, and H.B. El-Serag, *The epidemiology of malignant gastrointestinal stromal tumors: an analysis of 1,458 cases from 1992 to 2000*. *Am J Gastroenterol*, 2005. **100**(1): p. 162-8.
46. Tryggvason, G., et al., *Gastrointestinal stromal tumors in Iceland, 1990-2003: the icelandic GIST study, a population-based incidence and pathologic risk stratification study*. *Int J Cancer*, 2005. **117**(2): p. 289-93.
47. *AJCC Cancer Staging Manual, Seventh Edition*, Springer Science and Business Media LLC, [www.springer.com](http://www.springer.com). 2010.
48. Edge, S.B. and C.C. Compton, *The American Joint Committee on Cancer: the 7th edition of the AJCC cancer staging manual and the future of TNM*. *Ann Surg Oncol*, 2010. **17**(6): p. 1471-4.
49. Demetri, G.D., et al., *NCCN Task Force report: update on the management of patients with gastrointestinal stromal tumors*. *J Natl Compr Canc Netw*, 2010. **8 Suppl 2**: p. S1-41; quiz S42-4.
50. Casali, P.G. and J.Y. Blay, *Gastrointestinal stromal tumours: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up*. *Ann Oncol*, 2010. **21 Suppl 5**: p. v98-102.
51. Blackstein, M.E., et al., *Gastrointestinal stromal tumours: consensus statement on diagnosis and treatment*. *Can J Gastroenterol*, 2006. **20**(3): p. 157-63.
52. Rutkowski, P., et al., *Risk criteria and prognostic factors for predicting recurrences after resection of primary gastrointestinal stromal tumor*. *Ann Surg Oncol*, 2007. **14**(7): p. 2018-27.
53. Bummig, P., et al., *Population-based study of the diagnosis and treatment of gastrointestinal stromal tumours*. *Br J Surg*, 2006. **93**(7): p. 836-43.
54. Hassan, I., et al., *Surgically managed gastrointestinal stromal tumors: a comparative and prognostic analysis*. *Ann Surg Oncol*, 2008. **15**(1): p. 52-9.
55. Bearzi, I., et al., *Gastrointestinal stromal tumor. A study of 158 cases: clinicopathological features and prognostic factors*. *Anal Quant Cytol Histol*, 2006. **28**(3): p. 137-47.
56. Miettinen, M. and J. Lasota, *Gastrointestinal stromal tumors: pathology and prognosis at different sites*. *Semin Diagn Pathol*, 2006. **23**(2): p. 70-83.
57. Goh, B.K., et al., *Which is the optimal risk stratification system for surgically treated localized primary GIST? Comparison of three contemporary prognostic criteria in 171 tumors and a proposal for a modified Armed Forces Institute of Pathology risk criteria*. *Ann Surg Oncol*, 2008. **15**(8): p. 2153-63.
58. Dematteo, R.P., et al., *Tumor mitotic rate, size, and location independently predict recurrence after resection of primary gastrointestinal stromal tumor (GIST)*. *Cancer*, 2008. **112**(3): p. 608-15.
59. Gold, J.S., et al., *Development and validation of a prognostic nomogram for recurrence-free survival after complete surgical resection of localised primary gastrointestinal stromal tumour: a retrospective analysis*. *Lancet Oncol*, 2009. **10**(11): p. 1045-52.

60. Hohenberger, P., et al., *Pattern of recurrence in patients with ruptured primary gastrointestinal stromal tumour*. Br J Surg, 2010.
61. Koay, M.H., et al., *Gastrointestinal stromal tumours (GISTs): a clinicopathological and molecular study of 66 cases*. Pathology, 2005. **37**(1): p. 22-31.
62. Singer, S., et al., *Prognostic value of KIT mutation type, mitotic activity, and histologic subtype in gastrointestinal stromal tumors*. J Clin Oncol, 2002. **20**(18): p. 3898-905.
63. Wu, T.J., et al., *Surgical treatment and prognostic analysis for gastrointestinal stromal tumors (GISTs) of the small intestine: before the era of imatinib mesylate*. BMC Gastroenterol, 2006. **6**: p. 29.
64. Tetikkurt, U.S., et al., *Predicting malignant potential of gastrointestinal stromal tumors: Role of p16 and E2F1 expression*. Appl Immunohistochem Mol Morphol, 2010. **18**(4): p. 338-43.
65. Haller, F., et al., *Prognostic role of E2F1 and members of the CDKN2A network in gastrointestinal stromal tumors*. Clin Cancer Res, 2005. **11**(18): p. 6589-97.
66. Langer, C., et al., *Prognostic factors influencing surgical management and outcome of gastrointestinal stromal tumours*. Br J Surg, 2003. **90**(3): p. 332-9.
67. Lasota, J. and M. Miettinen, *Clinical significance of oncogenic KIT and PDGFRA mutations in gastrointestinal stromal tumours*. Histopathology, 2008. **53**(3): p. 245-66.
68. Lasota, J., et al., *Clinicopathologic profile of gastrointestinal stromal tumors (GISTs) with primary KIT exon 13 or exon 17 mutations: a multicenter study on 54 cases*. Mod Pathol, 2008. **21**(4): p. 476-84.
69. Kim, T.W., et al., *Prognostic significance of c-kit mutation in localized gastrointestinal stromal tumors*. Clin Cancer Res, 2004. **10**(9): p. 3076-81.
70. Joensuu, H., *Risk stratification of patients diagnosed with gastrointestinal stromal tumor*. Hum Pathol, 2008. **39**(10): p. 1411-9.
71. Wardelmann, E., et al., *Deletion of Trp-557 and Lys-558 in the juxtamembrane domain of the c-kit protooncogene is associated with metastatic behavior of gastrointestinal stromal tumors*. Int J Cancer, 2003. **106**(6): p. 887-95.
72. Andersson, J., et al., *Gastrointestinal stromal tumors with KIT exon 11 deletions are associated with poor prognosis*. Gastroenterology, 2006. **130**(6): p. 1573-81.
73. Lasota, J., et al., *KIT codon 558 insertions in gastrointestinal stromal tumors. Analysis of 17 rare KIT mutants*. Hum Pathol, 2008. **39**(12): p. 1728-36.
74. Martin, J., et al., *Deletions affecting codons 557-558 of the c-KIT gene indicate a poor prognosis in patients with completely resected gastrointestinal stromal tumors: a study by the Spanish Group for Sarcoma Research (GEIS)*. J Clin Oncol, 2005. **23**(25): p. 6190-8.

75. Sandberg, A.A. and J.A. Bridge, *Updates on the cytogenetics and molecular genetics of bone and soft tissue tumors. gastrointestinal stromal tumors*. Cancer Genet Cytogenet, 2002. **135**(1): p. 1-22.
76. El-Rifai, W., et al., *DNA sequence copy number changes in gastrointestinal stromal tumors: tumor progression and prognostic significance*. Cancer Res, 2000. **60**(14): p. 3899-903.
77. Gunawan, B., et al., *An oncogenetic tree model in gastrointestinal stromal tumours (GISTs) identifies different pathways of cytogenetic evolution with prognostic implications*. J Pathol, 2007. **211**(4): p. 463-70.
78. Heinrich, M.C., et al., *Biology and genetic aspects of gastrointestinal stromal tumors: KIT activation and cytogenetic alterations*. Hum Pathol, 2002. **33**(5): p. 484-95.
79. Yang, J., et al., *Genetic aberrations of gastrointestinal stromal tumors*. Cancer, 2008. **113**(7): p. 1532-43.
80. Ylipaa, A., et al., *Integrative genomic characterization and a genomic staging system for gastrointestinal stromal tumors*. Cancer, 2010.
81. Silva, M., et al., *Chromosome copy number changes carry prognostic information independent of KIT/PDGFR $\alpha$  point mutations in gastrointestinal stromal tumors*. BMC Med, 2010. **8**: p. 26.
82. Emory, T.S., et al., *Prognosis of gastrointestinal smooth-muscle (stromal) tumors: dependence on anatomic site*. Am J Surg Pathol, 1999. **23**(1): p. 82-7.
83. Pithorecky, I., et al., *Gastrointestinal stromal tumors: current diagnosis, biologic behavior, and management*. Ann Surg Oncol, 2000. **7**(9): p. 705-12.
84. Reith, J.D., et al., *Extragastrointestinal (soft tissue) stromal tumors: an analysis of 48 cases with emphasis on histologic predictors of outcome*. Mod Pathol, 2000. **13**(5): p. 577-85.
85. DeMatteo, R.P., et al., *Two hundred gastrointestinal stromal tumors: recurrence patterns and prognostic factors for survival*. Ann Surg, 2000. **231**(1): p. 51-8.
86. Pierie, J.P., et al., *The effect of surgery and grade on outcome of gastrointestinal stromal tumors*. Arch Surg, 2001. **136**(4): p. 383-9.
87. Fong, Y., et al., *Lymph node metastasis from soft tissue sarcoma in adults. Analysis of data from a prospective database of 1772 sarcoma patients*. Ann Surg, 1993. **217**(1): p. 72-7.
88. Plaat, B.E., et al., *Soft tissue leiomyosarcomas and malignant gastrointestinal stromal tumors: differences in clinical outcome and expression of multidrug resistance proteins*. J Clin Oncol, 2000. **18**(18): p. 3211-20.
89. Rubin, B.P., M.C. Heinrich, and C.L. Corless, *Gastrointestinal stromal tumour*. Lancet, 2007. **369**(9574): p. 1731-41.

90. Fuller, C.E. and G.T. Williams, *Gastrointestinal manifestations of type 1 neurofibromatosis (von Recklinghausen's disease)*. *Histopathology*, 1991. **19**(1): p. 1-11.
91. Carney, J.A., et al., *The triad of gastric leiomyosarcoma, functioning extra-adrenal paraganglioma and pulmonary chondroma*. *N Engl J Med*, 1977. **296**(26): p. 1517-8.
92. Casali, P.G., et al., *Gastrointestinal stromal tumours: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up*. *Ann Oncol*, 2009. **20 Suppl 4**: p. 64-7.
93. Demetri, G.D., et al., *NCCN Task Force report: management of patients with gastrointestinal stromal tumor (GIST)--update of the NCCN clinical practice guidelines*. *J Natl Compr Canc Netw*, 2007. **5 Suppl 2**: p. S1-29; quiz S30.
94. Davies, A.R., W. Ahmed, and S.F. Purkiss, *Port site metastasis following diagnostic laparoscopy for a malignant Gastro-intestinal stromal tumour*. *World J Surg Oncol*, 2008. **6**: p. 55.
95. Basu, S., et al., *FDG-PET and PET/CT in the clinical management of gastrointestinal stromal tumor*. *Nucl Med Commun*, 2008. **29**(12): p. 1026-39.
96. Otomi, Y., et al., *Relationship between FDG uptake and the pathological risk category in gastrointestinal stromal tumors*. *J Med Invest*, 2010. **57**(3-4): p. 270-4.
97. Parfitt, J.R., et al., *Gastrointestinal stromal tumors: a contemporary review*. *Pathol Res Pract*, 2006. **202**(12): p. 837-47.
98. Gervaz, P., O. Huber, and P. Morel, *Surgical management of gastrointestinal stromal tumours*. *Br J Surg*, 2009. **96**(6): p. 567-78.
99. Heinrich, M.C. and C.L. Corless, *Gastric GI stromal tumors (GISTs): the role of surgery in the era of targeted therapy*. *J Surg Oncol*, 2005. **90**(3): p. 195-207; discussion 207.
100. Chetty, R., *Small and microscopically detected gastrointestinal stromal tumours: an overview*. *Pathology*, 2008. **40**(1): p. 9-12.
101. Rossi, S., et al., *Molecular and clinicopathologic characterization of gastrointestinal stromal tumors (GISTs) of small size*. *Am J Surg Pathol*, 2010. **34**(10): p. 1480-91.
102. Sepe, P.S. and W.R. Brugge, *A guide for the diagnosis and management of gastrointestinal stromal cell tumors*. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2009. **6**(6): p. 363-71.
103. Hohenberger, P. and B. Eisenberg, *Role of surgery combined with kinase inhibition in the management of gastrointestinal stromal tumor (GIST)*. *Ann Surg Oncol*, 2010. **17**(10): p. 2585-600.
104. Warsi, A.A. and P.M. Peyser, *Laparoscopic resection of gastric GIST and benign gastric tumours: evolution of a new technique*. *Surg Endosc*, 2010. **24**(1): p. 72-8.
105. Sasaki, A., et al., *Tailored laparoscopic resection for suspected gastric gastrointestinal stromal tumors*. *Surgery*, 2010. **147**(4): p. 516-20.

106. Silberhumer, G.R., et al., *Surgery for gastrointestinal stromal tumors of the stomach*. J Gastrointest Surg, 2009. **13**(7): p. 1213-9.
107. Nishimura, J., et al., *Surgical strategy for gastric gastrointestinal stromal tumors: laparoscopic vs. open resection*. Surg Endosc, 2007. **21**(6): p. 875-8.
108. Huguet, K.L., et al., *Laparoscopic gastric gastrointestinal stromal tumor resection: the mayo clinic experience*. Arch Surg, 2008. **143**(6): p. 587-90; discussion 591.
109. Stotland, P.K., et al., *Safe implementation of laparoscopic gastrectomy in a community-based general surgery practice*. Surg Endosc, 2009. **23**(2): p. 356-62.
110. Otani, Y., et al., *Operative indications for relatively small (2-5 cm) gastrointestinal stromal tumor of the stomach based on analysis of 60 operated cases*. Surgery, 2006. **139**(4): p. 484-92.
111. Sokolich, J., et al., *Expanding the indications for laparoscopic gastric resection for gastrointestinal stromal tumors*. JSLS, 2009. **13**(2): p. 165-9.
112. Nakamura, T., et al., *Gastrointestinal stromal tumor of the rectum resected by laparoscopic surgery: report of a case*. Surg Today, 2007. **37**(11): p. 1004-8.
113. Sauseng, W., et al., *Clinical, radiological, and pathological findings in four children with gastrointestinal stromal tumors of the stomach*. Pediatr Hematol Oncol, 2007. **24**(3): p. 209-19.
114. Gold, J.S. and R.P. Dematteo, *Combined surgical and molecular therapy: the gastrointestinal stromal tumor model*. Ann Surg, 2006. **244**(2): p. 176-84.
115. Ng, E.H., et al., *Prognostic factors influencing survival in gastrointestinal leiomyosarcomas. Implications for surgical management and staging*. Ann Surg, 1992. **215**(1): p. 68-77.
116. Bummig, P., et al., *Neoadjuvant, adjuvant and palliative treatment of gastrointestinal stromal tumours (GIST) with imatinib: a centre-based study of 17 patients*. Br J Cancer, 2003. **89**(3): p. 460-4.
117. Haller, F., et al., *Surgical management after neoadjuvant imatinib therapy in gastrointestinal stromal tumours (GISTs) with respect to imatinib resistance caused by secondary KIT mutations*. Ann Surg Oncol, 2007. **14**(2): p. 526-32.
118. Blanke, C.D., et al., *Long-term results from a randomized phase II trial of standard- versus higher-dose imatinib mesylate for patients with unresectable or metastatic gastrointestinal stromal tumors expressing KIT*. J Clin Oncol, 2008. **26**(4): p. 620-5.
119. Raut, C.P., et al., *Surgical management of advanced gastrointestinal stromal tumors after treatment with targeted systemic therapy using kinase inhibitors*. J Clin Oncol, 2006. **24**(15): p. 2325-31.
120. Sym, S.J., et al., *Surgical intervention following imatinib treatment in patients with advanced gastrointestinal stromal tumors (GISTs)*. J Surg Oncol, 2008. **98**(1): p. 27-33.

121. Bauer, S., et al., *Resection of residual disease in patients with metastatic gastrointestinal stromal tumors responding to treatment with imatinib*. *Int J Cancer*, 2005. **117**(2): p. 316-25.
122. DeMatteo, R.P., *Treatment of advanced gastrointestinal stromal tumor: a marriage of targeted therapy and surgery?* *Ann Surg Oncol*, 2007. **14**(1): p. 1-2.
123. Gronchi, A., et al., *Surgery of residual disease following molecular-targeted therapy with imatinib mesylate in advanced/metastatic GIST*. *Ann Surg*, 2007. **245**(3): p. 341-6.
124. Rutkowski, P., et al., *Surgical treatment of patients with initially inoperable and/or metastatic gastrointestinal stromal tumors (GIST) during therapy with imatinib mesylate*. *J Surg Oncol*, 2006. **93**(4): p. 304-11.
125. Eisenberg, B.L., et al., *Phase II trial of neoadjuvant/adjuvant imatinib mesylate (IM) for advanced primary and metastatic/recurrent operable gastrointestinal stromal tumor (GIST): early results of RTOG 0132/ACRIN 6665*. *J Surg Oncol*, 2009. **99**(1): p. 42-7.
126. Blay, J.Y., et al., *Prospective multicentric randomized phase III study of imatinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumors comparing interruption versus continuation of treatment beyond 1 year: the French Sarcoma Group*. *J Clin Oncol*, 2007. **25**(9): p. 1107-13.
127. Adenis A, C.P., Bui BN et al. , *Does interruption of imatinib (IM) in responding patients after three years of treatment influence outcome of patients with advanced GIST included in the BFR14 trial?* *J. Clin. Oncol.*, 2008. **26**(Suppl.)((Abstract 10522)).
128. EORTC, *Imatinib Mesylate With or Without Surgery in Treating Patients With Metastatic Gastrointestinal Stromal Tumor That is Responding to Imatinib Mesylate*. NCT00956072. *ClinicalTrial.gov*. Assessed oct 05.
129. Avritscher, R. and S. Gupta, *Gastrointestinal stromal tumor: role of interventional radiology in diagnosis and treatment*. *Hematol Oncol Clin North Am*, 2009. **23**(1): p. 129-37, ix.
130. Kobayashi, K., et al., *Hepatic artery chemoembolization for 110 gastrointestinal stromal tumors: response, survival, and prognostic factors*. *Cancer*, 2006. **107**(12): p. 2833-41.
131. Maluccio, M.A., et al., *Treatment of metastatic sarcoma to the liver with bland embolization*. *Cancer*, 2006. **107**(7): p. 1617-23.
132. Pawlik, T.M., et al., *Results of a single-center experience with resection and ablation for sarcoma metastatic to the liver*. *Arch Surg*, 2006. **141**(6): p. 537-43; discussion 543-4.
133. Ye, Y.J., et al., *Diagnosis and multi-disciplinary management of hepatic metastases from gastrointestinal stromal tumour (GIST)*. *Eur J Surg Oncol*, 2009. **35**(8): p. 787-92.
134. Lugo, T.G., et al., *Tyrosine kinase activity and transformation potency of bcr-abl oncogene products*. *Science*, 1990. **247**(4946): p. 1079-82.
135. Nowell, P.C. and D.A. Hungerford, *Chromosome studies on normal and leukemic human leukocytes*. *J Natl Cancer Inst*, 1960. **25**: p. 85-109.

136. Mauro, M.J., et al., *STI571: a paradigm of new agents for cancer therapeutics*. J Clin Oncol, 2002. **20**(1): p. 325-34.
137. Capdeville, R., S. Silberman, and S. Dimitrijevic, *Imatinib: the first 3 years*. Eur J Cancer, 2002. **38 Suppl 5**: p. S77-82.
138. Kantarjian, H., et al., *Hematologic and cytogenetic responses to imatinib mesylate in chronic myelogenous leukemia*. N Engl J Med, 2002. **346**(9): p. 645-52.
139. O'Brien, S.G., et al., *Transient response to imatinib mesylate (STI571) in a patient with the ETV6-ABL t(9;12) translocation*. Blood, 2002. **99**(9): p. 3465-7.
140. Heinrich, M.C., et al., *Inhibition of c-kit receptor tyrosine kinase activity by STI 571, a selective tyrosine kinase inhibitor*. Blood, 2000. **96**(3): p. 925-32.
141. Buchdunger, E., et al., *Abl protein-tyrosine kinase inhibitor STI571 inhibits in vitro signal transduction mediated by c-kit and platelet-derived growth factor receptors*. J Pharmacol Exp Ther, 2000. **295**(1): p. 139-45.
142. Tuveson, D.A., et al., *STI571 inactivation of the gastrointestinal stromal tumor c-KIT oncoprotein: biological and clinical implications*. Oncogene, 2001. **20**(36): p. 5054-8.
143. Joensuu, H., et al., *Effect of the tyrosine kinase inhibitor STI571 in a patient with a metastatic gastrointestinal stromal tumor*. N Engl J Med, 2001. **344**(14): p. 1052-6.
144. Van den Abbeele, A.D. and R.D. Badawi, *Use of positron emission tomography in oncology and its potential role to assess response to imatinib mesylate therapy in gastrointestinal stromal tumors (GISTs)*. Eur J Cancer, 2002. **38 Suppl 5**: p. S60-5.
145. Demetri, G.D., et al., *Efficacy and safety of imatinib mesylate in advanced gastrointestinal stromal tumors*. N Engl J Med, 2002. **347**(7): p. 472-80.
146. Blanke, C.D., 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**(4): p. 626-32.
147. Casali, P.G., Verweij, J., Kotasek, D. et al., *Imatinib Mesylate in advanced gastrointestinal stromal tumors (GIST): survival analysis of the intergroup EORTC/ISG/AGITG randomized trial in 946 patients*. Eur J Cancer, 2005. **3 (suppl)**.
148. 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**(7): p. 1247-53.
149. Debiec-Rychter, M., et al., *KIT mutations and dose selection for imatinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumours*. Eur J Cancer, 2006. **42**(8): p. 1093-103.
150. Heinrich, M.C., et al., *Correlation of Kinase Genotype and Clinical Outcome in the North American Intergroup Phase III Trial of Imatinib Mesylate for Treatment of Advanced Gastrointestinal*

- Stromal Tumor: CALGB 150105 Study by Cancer and Leukemia Group B and Southwest Oncology Group.* J Clin Oncol, 2008. **26**(33): p. 5360-5367.
151. Debiec-Rychter, M., et al., *Use of c-KIT/PDGFR $\alpha$  mutational analysis to predict the clinical response to imatinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumours entered on phase I and II studies of the EORTC Soft Tissue and Bone Sarcoma Group.* Eur J Cancer, 2004. **40**(5): p. 689-95.
  152. McAuliffe, J.C., et al., *Association of intratumoral vascular endothelial growth factor expression and clinical outcome for patients with gastrointestinal stromal tumors treated with imatinib mesylate.* Clin Cancer Res, 2007. **13**(22 Pt 1): p. 6727-34.
  153. McAuliffe, J.C., et al., *A randomized, phase II study of preoperative plus postoperative imatinib in GIST: evidence of rapid radiographic response and temporal induction of tumor cell apoptosis.* Ann Surg Oncol, 2009. **16**(4): p. 910-9.
  154. Mendel, D.B., et al., *In vivo antitumor activity of SU11248, a novel tyrosine kinase inhibitor targeting vascular endothelial growth factor and platelet-derived growth factor receptors: determination of a pharmacokinetic/pharmacodynamic relationship.* Clin Cancer Res, 2003. **9**(1): p. 327-37.
  155. Van Glabbeke, M., et al., *Initial and late resistance to imatinib in advanced gastrointestinal stromal tumors are predicted by different prognostic factors: a European Organisation for Research and Treatment of Cancer-Italian Sarcoma Group-Australasian Gastrointestinal Trials Group study.* J Clin Oncol, 2005. **23**(24): p. 5795-804.
  156. Heinrich, M.C., et al., *Molecular correlates of imatinib resistance in gastrointestinal stromal tumors.* J Clin Oncol, 2006. **24**(29): p. 4764-74.
  157. Tamborini, E., et al., *Functional analyses and molecular modeling of two c-Kit mutations responsible for imatinib secondary resistance in GIST patients.* Oncogene, 2006. **25**(45): p. 6140-6.
  158. Wang, C.M., et al., *Molecular mechanisms of secondary imatinib resistance in patients with gastrointestinal stromal tumors.* J Cancer Res Clin Oncol, 2010. **136**(7): p. 1065-71.
  159. Verweij, J., et al., *Imatinib does not induce cardiac left ventricular failure in gastrointestinal stromal tumours patients: analysis of EORTC-ISG-AGITG study 62005.* Eur J Cancer, 2007. **43**(6): p. 974-8.
  160. Guilhot, F., *Indications for imatinib mesylate therapy and clinical management.* Oncologist, 2004. **9**(3): p. 271-81.
  161. Ferrero, D., et al., *Corticosteroids can reverse severe imatinib-induced hepatotoxicity.* Haematologica, 2006. **91**(6 Suppl): p. ECR27.
  162. Blay, J.Y., *Pharmacological management of gastrointestinal stromal tumours: an update on the role of sunitinib.* Ann Oncol, 2010. **21**(2): p. 208-15.

163. Pharmaceuticals, P., *Sutent (sunitinib) prescribing information*. New York: Pfizer Pharmaceuticals. 2010.
164. Polyzos, A., *Activity of SU11248, a multitargeted inhibitor of vascular endothelial growth factor receptor and platelet-derived growth factor receptor, in patients with metastatic renal cell carcinoma and various other solid tumors*. J Steroid Biochem Mol Biol, 2008. **108**(3-5): p. 261-6.
165. Younus, J., et al., *Sunitinib malate for gastrointestinal stromal tumour in imatinib mesylate-resistant patients: recommendations and evidence*. Curr Oncol, 2010. **17**(4): p. 4-10.
166. Inc., P., *A phase I/II study of SU011248 in the treatment of patients with malignant gastrointestinal stromal tumor who are intolerant of, or with disease progressing on imatinib mesylate*. . 2007.
167. Demetri, G.D., 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**(9544): p. 1329-38.
168. George, S., 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**(11): p. 1959-68.
169. Heinrich, M.C., 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**(33): p. 5352-9.
170. Gajiwala, K.S., et al., *KIT kinase mutants show unique mechanisms of drug resistance to imatinib and sunitinib in gastrointestinal stromal tumor patients*. Proc Natl Acad Sci U S A, 2009. **106**(5): p. 1542-7.
171. Guo, T., et al., *Mechanisms of sunitinib resistance in gastrointestinal stromal tumors harboring KITAY502-3ins mutation: an in vitro mutagenesis screen for drug resistance*. Clin Cancer Res, 2009. **15**(22): p. 6862-70.
172. Prenen, H., et al., *Cellular uptake of the tyrosine kinase inhibitors imatinib and AMN107 in gastrointestinal stromal tumor cell lines*. Pharmacology, 2006. **77**(1): p. 11-6.
173. Demetri, G.D., et al., *A phase I study of single-agent nilotinib or in combination with imatinib in patients with imatinib-resistant gastrointestinal stromal tumors*. Clin Cancer Res, 2009. **15**(18): p. 5910-6.
174. Pharmaceuticals, N., *Efficacy and Safety of AMN107 Compared With Current Treatment Options in Patients With GIST Who Have Failed Both Imatinib and Sunitinib (ENEST)*.
175. Pharmaceuticals, N., *Phase III, Open-label Study of Nilotinib Versus Imatinib in GIST Patients (ENESTg1)*.

176. Wiebe L., K.K.E., Maki R. G., et al., *Activity of sorafenib (SOR) in patients (pts) with imatinib (IM) and sunitinib (SU)-resistant (RES) gastrointestinal stromal tumors (GIST): A phase II trial of the University of Chicago Phase II Consortium.* J Clin Oncol 2008. **26**((suppl 1)).
177. Le Cesne, A., et al., *Phase II study of oral masitinib mesilate in imatinib-naive patients with locally advanced or metastatic gastro-intestinal stromal tumour (GIST).* Eur J Cancer, 2010. **46**(8): p. 1344-51.
178. Choi, H., 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**(6): p. 1619-28.
179. Therasse, P., E.A. Eisenhauer, and J. Verweij, *RECIST revisited: a review of validation studies on tumour assessment.* Eur J Cancer, 2006. **42**(8): p. 1031-9.
180. van Persijn van Meerten, E.L., H. Gelderblom, and J.L. Bloem, *RECIST revised: implications for the radiologist. A review article on the modified RECIST guideline.* Eur Radiol, 2010. **20**(6): p. 1456-67.
181. Le Cesne, A., et al., *Absence of progression as assessed by response evaluation criteria in solid tumors predicts survival in advanced GI stromal tumors treated with imatinib mesylate: the intergroup EORTC-ISG-AGITG phase III trial.* J Clin Oncol, 2009. **27**(24): p. 3969-74.
182. Choi, H., 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**(13): p. 1753-9.
183. Choi, H., *Critical issues in response evaluation on computed tomography: lessons from the gastrointestinal stromal tumor model.* Curr Oncol Rep, 2005. **7**(4): p. 307-11.
184. Eisenberg, B.L. and I. Judson, *Surgery and imatinib in the management of GIST: emerging approaches to adjuvant and neoadjuvant therapy.* Ann Surg Oncol, 2004. **11**(5): p. 465-75.
185. Heinrich, M.C., et al., *Inhibition of KIT tyrosine kinase activity: a novel molecular approach to the treatment of KIT-positive malignancies.* J Clin Oncol, 2002. **20**(6): p. 1692-703.
186. Roberts, P.J. and B. Eisenberg, *Clinical presentation of gastrointestinal stromal tumors and treatment of operable disease.* Eur J Cancer, 2002. **38 Suppl 5**: p. S37-8.
187. Blanke, C.D., B.L. Eisenberg, and M.C. Heinrich, *Gastrointestinal stromal tumors.* Curr Treat Options Oncol, 2001. **2**(6): p. 485-91.
188. Benjamin, R.S., et al., *Management of gastrointestinal stromal tumors in the imatinib era: selected case studies.* Oncologist, 2006. **11**(1): p. 9-20.
189. Nilsson, B., et al., *Adjuvant imatinib treatment improves recurrence-free survival in patients with high-risk gastrointestinal stromal tumours (GIST).* Br J Cancer, 2007. **96**(11): p. 1656-8.

190. Lai, I.R., R.H. Hu, and K.J. Chang, *Is imatinib justified as an adjuvant chemotherapy for patients with recurrent gastrointestinal stromal tumors*. Hepatogastroenterology, 2005. **52**(63): p. 826-8.
191. Jacobs, K., C. de Gheldere, and P. Vanclooster, *A ruptured gastrointestinal stromal tumour of the transverse mesocolon: a case report*. Acta Chir Belg, 2006. **106**(2): p. 218-21.
192. DeMatteo R.P., O.K., Antonescu C.R., et al., *Efficacy of adjuvant imatinib mesylate following complete resection of localized, primary gastrointestinal stromal tumor (GIST) at high-risk of recurrence: The U.S. Intergroup phase II trial ACOSOG Z9000. Presented at the 2008 ASCO Gastrointestinal Cancers Symposium*. 2008.
193. DeMatteo R, O.K., Maki R, et al, *Adjuvant imatinib mesylate increases recurrence free survival (RFS) in patients with completely resected localized primary gastrointestinal stromal tumor (GIST): North American Intergroup Phase III trial ACOSOG Z9001. Presented at the 43rd ASCO Annual Meeting; June 1–5, 2007; Chicago, Illinois. . 2007*.
194. Dematteo, R.P., et al., *Adjuvant imatinib mesylate after resection of localised, primary gastrointestinal stromal tumour: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial*. Lancet, 2009. **373**(9669): p. 1097-104.
195. Group, W.H.Z.a.C.G.C., *Efficacy and safety of adjuvant post-surgical therapy with imatinib in patients with high risk of relapsing GIST*. Journal of Clinical Oncology, ASCO Annual Meeting Proceedings, 2007. **Vol 25, No 18S (June 20 Supplement)**.
196. Demetri George D. , M.J.-Y.B., MD, PhD; Florence Duffaud, MD, PhD, *Optimizing the Management of Resectable Gastrointestinal Stromal Tumors*. Medscape general surgery education, 2010.
197. Le Cesne, A., et al., *Discontinuation of imatinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumours after 3 years of treatment: an open-label multicentre randomised phase 3 trial*. Lancet Oncol, 2010. **11**(10): p. 942-9.
198. SSGXVIII/AIO, S.S.G., *Short (12 months) vs. long (36 months) duration of adjuvant treatment with the tyrosine kinase inhibitor imatinib mesylate of operable GIST with a high risk of recurrence. NCT00116935*. ClinicalTrial.gov., Assesed 27 feb 2009.
199. PERCIST-5, *A Phase II, Non-Randomized, Open-Label Multicenter Study of 5 Year Adjuvant Imatinib Mesylate (Gleevec®) in Patients at Significant Risk for Recurrence Following Complete Resection of Primary Gastrointestinal Stromal Tumor (GIST)*.
200. 62024, E., *Intermediate and High Risk Localized, Completely Resected, Gastrointestinal Stromal Tumors (GIST) Expressing KIT Receptor: A Controlled Randomized Trial on Adjuvant Imatinib Mesylate (Glivec) Versus No Further Therapy After Complete Surgery*. Assesed december 2010.
201. Andtbacka, R.H., et al., *Surgical resection of gastrointestinal stromal tumors after treatment with imatinib*. Ann Surg Oncol, 2007. **14**(1): p. 14-24.
202. Bonvalot, S., et al., *Impact of surgery on advanced gastrointestinal stromal tumors (GIST) in the imatinib era*. Ann Surg Oncol, 2006. **13**(12): p. 1596-603.

203. DeMatteo, R.P., et al., *Results of tyrosine kinase inhibitor therapy followed by surgical resection for metastatic gastrointestinal stromal tumor*. *Ann Surg*, 2007. **245**(3): p. 347-52.
204. Cirocchi, R., et al., *Efficacy of surgery and imatinib mesylate in the treatment of advanced gastrointestinal stromal tumor: a systematic review*. *Tumori*, 2010. **96**(3): p. 392-9.
205. Munchen., T.U., *Open-label trial of neoadjuvant imatinib mesylate in patients with locally advanced malignant GIST expressing c-kit or platelet-derived growth factor receptor-alpha*. *NCT00112632*. *ClinicalTrial.gov*. Assessed oct 05.
206. Therasse, P., et al., *New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors*. *European Organization for Research and Treatment of Cancer, National Cancer Institute of the United States, National Cancer Institute of Canada*. *J Natl Cancer Inst*, 2000. **92**(3): p. 205-16.
207. *Cancer therapy evaluation program: Common toxicity criteria manual—Common toxicity criteria, version 2.0*. Bethesda, MD, National Cancer Institute, 1999, [http://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic\\_applications/docs/ctcmanual\\_v4\\_10-4-99.pdf](http://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/ctcmanual_v4_10-4-99.pdf)
208. Dindo, D., N. Demartines, and P.A. Clavien, *Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey*. *Ann Surg*, 2004. **240**(2): p. 205-13.
209. Kaplan E, M.P., *Nonparametric estimator from incomplete observations*. . *J Am Stat Assoc*. , 1958. **53**: p. 457-81.
210. Hur, K., et al., *Gene expression profiling of human gastrointestinal stromal tumors according to its malignant potential*. *Dig Dis Sci*, 2010. **55**(9): p. 2561-7.
211. *Novartis Pharmaceuticals Corporation: Gleevec (imatinib) Prescribing Information*. . East Hanover, NJ, Novartis Pharmaceuticals Corporation, 2010.
212. Cassier, P.A. and J.Y. Blay, *Imatinib mesylate for the treatment of gastrointestinal stromal tumor*. *Expert Rev Anticancer Ther*, 2010. **10**(5): p. 623-34.
213. van Oosterom, A.T., et al., *Update of phase I study of imatinib (STI571) in advanced soft tissue sarcomas and gastrointestinal stromal tumors: a report of the EORTC Soft Tissue and Bone Sarcoma Group*. *Eur J Cancer*, 2002. **38 Suppl 5**: p. S83-7.
214. Zhu, J., et al., *A long-term follow-up of the imatinib mesylate treatment for the patients with recurrent gastrointestinal stromal tumor (GIST): the liver metastasis and the outcome*. *BMC Cancer*, 2010. **10**: p. 199.
215. Casali, P.G., et al., *Gastrointestinal stromal tumors: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up*. *Ann Oncol*, 2008. **19 Suppl 2**: p. ii35-8.
216. Mussi, C., et al., *Post-imatinib surgery in advanced/metastatic GIST: is it worthwhile in all patients?* *Ann Oncol*, 2010. **21**(2): p. 403-8.

217. Saied, G.M. and A.M. Kensarah, *Six months neoadjuvant imatinib improves resectability potential of gastric stromal tumors in Egyptian patients*. *Int J Surg*, 2010. **8**(2): p. 105-8.
218. von Mehren, M. and J.C. Watson, *Perioperative tyrosine kinase inhibitors for GIST: standard ... or an idea that needs further investigation?* *Oncology* (Williston Park), 2009. **23**(1): p. 65-6.
219. Seshadri, R.A. and R. Rajendranath, *Neoadjuvant imatinib in locally advanced gastrointestinal stromal tumors*. *J Cancer Res Ther*, 2009. **5**(4): p. 267-71.
220. Fiore, M., et al., *Preoperative imatinib mesylate for unresectable or locally advanced primary gastrointestinal stromal tumors (GIST)*. *Eur J Surg Oncol*, 2009. **35**(7): p. 739-45.
221. Hohenberger P., O.O., Licht T., Dimitrakopoulou-Strauss A., Jakob J., Pink D., Schwarzbach M., Ströbel P., Reichardt P. and Wardelmann E., *Neoadjuvant imatinib and organ preservation in locally advanced gastrointestinal stromal tumors (GIST)*. *JCO*, 2009. **27**(15S).
222. McGrath, P.C., et al., *Gastrointestinal sarcomas. Analysis of prognostic factors*. *Ann Surg*, 1987. **206**(6): p. 706-10.
223. Eisenberg, B.L., et al., *Phase II trial of neoadjuvant/adjvant imatinib mesylate (IM) for advanced primary and metastatic/recurrent operable gastrointestinal stromal tumor (GIST): Early results of RTOG 0132/ACRIN 6665*. *J Surg Oncol*, 2008.
224. Gold, J.S. and R.P. Dematteo, *Neoadjuvant therapy for gastrointestinal stromal tumor (GIST): racing against resistance*. *Ann Surg Oncol*, 2007. **14**(4): p. 1247-8.
225. Sanchez Hidalgo, J.M., et al., *Gastrointestinal stromal tumors (GIST): a prospective evaluation of risk factors and prognostic scores*. *J Gastrointest Cancer*. **41**(1): p. 27-37.
226. Benjamin, R.S., et al., *We should desist using RECIST, at least in GIST*. *J Clin Oncol*, 2007. **25**(13): p. 1760-4.
227. Phongkitkarun, S., et al., *Assessment of gastrointestinal stromal tumors with computed tomography following treatment with imatinib mesylate*. *World J Gastroenterol*, 2008. **14**(6): p. 892-8.
228. Mabile, M., et al., *Follow-up of hepatic and peritoneal metastases of gastrointestinal tumors (GIST) under Imatinib therapy requires different criteria of radiological evaluation (size is not everything!!!)*. *Eur J Radiol*, 2008.
-

