

REMERCIEMENTS

« A notre Professeur Monsieur MELLAS Nawfel »

Je tiens à exprimer ma profonde gratitude cher Professeur, pour votre accueil chaleureux au sein de votre service et pour votre soutien inébranlable tout au long de mon parcours professionnel. Votre sagesse, votre expertise et votre dévouement envers l'avancement de la médecine ont été une source d'inspiration constante pour moi.

Vous avez été bien plus qu'un superviseur académique ; vous avez été un guide bienveillant, partageant votre expérience et vos connaissances avec générosité. Vos conseils éclairés et vos encouragements ont été des catalyseurs essentiels dans mon parcours académique et professionnel.

Votre vision éclairée et votre leadership ont créé un environnement propice à l'apprentissage et à l'épanouissement professionnel. Je suis reconnaissante d'avoir eu l'opportunité de bénéficier de votre expertise et de votre mentorat, qui ont profondément enrichi ma formation médicale.

Je vous remercie de votre attention et de votre écoute, puisse Dieu Tout-Puissant vous accorder prospérité et bonheur

« A notre Maître Madame ARIFI Samia »

Je tiens à exprimer ma profonde gratitude pour l'enseignement et l'accompagnement que vous m'avez prodigué tout au long de mes études en oncologie. Votre soutien indéfectible et Votre encouragement lors des moments de doute et de difficulté ont rendu l'apprentissage stimulant et passionnant.

Votre présence bienveillante a été une source de motivation essentielle tout au long de ce parcours académique ; Encore une fois, merci infiniment pour votre attention, votre écoute et votre soutien, Au fil des années, retrouvez dans ce travail l'expression de ma sincère gratitude

« A notre Maître Madame BENBRAHIM Zineb »

Je vous remercie de vos efforts et dévouement continus. Votre Amour pour le métier, votre bonté et votre foi ont tellement rajouté au service, à la vie de vos petits patients et à notre formation.

Veillez croire Madame que vous êtes un exemple de modestie, générosité et de persévérance et sous votre tutelle, j'ai appris à exercer avec rigueur et empathie. Tout mot de remerciement ne pourrait exprimer ma grande reconnaissance

« A notre Maître Madame OUALLA Karima »

Je voudrai exprimer ma gratitude pour l'influence positive que vous avez eu sur mon parcours professionnel et personnel. Votre passion pour l'oncologie, votre expertise et votre dévouement ont été une source constante d'inspiration pour moi, et je suis reconnaissante de l'impact que cela a eu sur ma vie.

Votre abord facile et votre sens de l'écoute sont des atouts qui me fascinent. Veillez trouver, ici, l'expression de mon grand respect

« A notre Maître Madame AMAADOUR Lamiae »

Je tiens à vous exprimer ma gratitude pour votre gentillesse et votre sourire toujours présent. Votre attitude bienveillante a rendu nos journées plus lumineuses et à contribuer à créer un environnement de travail agréable et positif. Veillez retrouver dans ce travail l'expression de ma profonde reconnaissance et de ma sincère gratitude

« A mon encadrant de mémoire Dr HENON Clemence »

Je tiens tout particulièrement à exprimer ma profonde gratitude vous, dont l'expertise, le soutien et les conseils avisés ont été des piliers essentiels tout au long de la réalisation de ce mémoire. Votre disponibilité, votre dévouement et votre passion pour la médecine ont été une source d'inspiration constante. Je suis reconnaissante pour votre patience, votre accompagnement attentif et vos encouragements qui m'ont permis de progresser dans mes recherches et de m'épanouir sur le plan académique.

« A ma famille, mes amis ... »

Je souhaite exprimer ma reconnaissance envers mes parents, mon mari, ma sœur, mon frère et toute ma famille et ma belle-famille, pour leur soutien inconditionnel tout au long de ce parcours professionnel. Leur amour, leur compréhension et leur encouragement ont été des sources de force et de motivation alors que je naviguais à travers les défis et les réussites de ma carrière.

Je souhaite exprimer ma profonde gratitude envers mes amis et envers tous ceux qui ont contribué à mon parcours professionnel jusqu'à ce jour. Les années passées dans le domaine médical ont été enrichissantes et gratifiantes, et je suis reconnaissante pour chaque personne qui a croisé mon chemin et m'a aidé à grandir en tant que professionnel de la santé.

PLAN :

REMERCIEMENTS	2
PLAN :	5
LISTE DES TABLEAUX :	8
LISTE DES FIGURES	9
INTRODUCTION	1
MATERIELS ET METHODES	3
1- MATERIEL DE L'ETUDE :	3
1-1 CADRE ET TYPE DE L'ETUDE :	3
1-2 PARTICIPANTS A L'ETUDE :	3
1-3 CRITERES D'INCLUSION :	3
1-4 CRITERES D'EXCLUSION :	3
2- METHODES D'ETUDES :	4
2-1 FICHE D'EXPLOITATION :	4
2-2 ANALYSE DES DONNEES :	7
RESULTATS	8
1- ETUDE DESCRIPTIVE :	8
1-1 DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES :	8
A- Incidence :	8
B- Répartition selon l'âge	8
C- Répartition selon le sexe	9
1-2 DONNEES CLINIQUES :	9
A- Etat général	9
B- Répartition selon le Mode de découverte (signes cliniques) :	10
C- Répartition selon la localisation	11
D- Répartition selon le Stade de la tumeur au diagnostic :	11
E- Répartition selon le nombre de sites métastatiques :	12
F- Répartition selon le nombre de sites métastatiques :	12
1-3 DONNEES ANATOMO-PATHOLOGIQUES :	13
A- Moyens de confirmation diagnostique :	13
B- Répartition selon le type histologique	13
C- Immunohistochimie	14
D- Statut moléculaire	14
1-4 FACTEURS PRONOSTIQUES	15
A- Taille tumorale :	15

B-	Index mitotique :	16
C-	Classification histo-pronostique de Miettinen	16
1-5	Données Thérapeutiques	17
A-	Répartition des patients par nombre d'essais thérapeutiques	17
B-	Résumé des Détails des Essais Cliniques sur les Tumeurs Stromales Gastro-Intestinaux (GIST) Référencés dans Notre Série	18
2-	ETUDE ANALYTIQUE	20
2-1	DEFINITION DES GROUPES DE PATIENTS EN FONCTION DU NOMBRE D'ESSAIS CLINIQUES	20
2-2	SURVIE GLOBALE :	21
DISCUSSION		23
1-	DEFINITION :	23
2-	HISTORIQUE :	25
3-	Epidémiologie des GIST	26
3-1	ÂGE DE PRESENTATION	27
3-2	INCIDENCE GEOGRAPHIQUE :	27
3-3	SEXE :	27
3-4	ORIGINE ETHNIQUE :	27
4-	DIAGNOSTIC CLINIQUE ET PARACLINIQUE DES GIST	28
4-1	SELON LA LOCALISATION :	28
4-2	SELON L'ÂGE :	28
4-3	LES SYNDROMES GENETIQUES :	29
4-4	EXAMEN PHYSIQUE	30
4-5	EXAMEN PARACLINIQUE	30
5-	CARACTERISTIQUES MACROSCOPIQUES ET HISTOLOGIQUES DES GIST	31
6-	CARACTERISTIQUES IMMUNOHISTOCHEMISTIQUES DES GIST	35
6-1	KIT (CD117) :	35
6-2	DOG-1 ET PKC-THETA :	35
6-3	AUTRES MARQUEURS :	35
7-	CARACTERISTIQUES MOLECULAIRES :	36
7-1	MUTATIONS DU KIT :	37
7-2	MUTATIONS PDGFRA :	38
7-3	AUTRES MUTATIONS :	39
8-	RESISTANCE L'IMATINIB :	39
8-1	RESISTANCE PRIMAIRE :	39
8-2	RESISTANCE SECONDAIRE :	40
9-	DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL :	41
10-	ETUDE PRONOSTIQUE ET ESTIMATION DU RISQUE DE RECIDIVE :	43
10-1	APRES RESECTION A VISEE CURATIVE	43
10-2	INFLUENCE DU GENOTYPE ET D'AUTRES FACTEURS BIOLOGIQUES SUR LE RISQUE DE RECIDIVE	45
10-3	CRITERES D'EVALUATION PAR IMAGERIE ET SURVEILLANCE AU COURS D'UN TRAITEMENT PAR INHIBITEUR DE TYROSINE-KINASE POUR GIST AVANCEE OU METASTATIQUE	45
45		
11-	PRISE EN CHARGE MEDICALE STANDARD DES GISTS :	46
11-1	TRAITEMENT EN SITUATION NEOADJUVANTE :	46

11-2	TRAITEMENT ADJUVANT PAR IMATINIB	46
11-3	TRAITEMENT MEDICAL DES GIST METASTATIQUES ET LOCALEMENT AVANCEES :	47
12-	ESSAIS THERAPEUTIQUES :	51
12-1	DEFINITION D'UN ESSAI CLINIQUE :	51
12-2	COMMENT SE DEROULENT LES ETAPES DU DEVELOPPEMENT D'UN MEDICAMENT ?	51
13-	CONTEXTUALISATION DES RESULTATS :	54
13-1	LES POINTS FORTS	55
13-2	LES POINTS A AMELIORER	55
	CONCLUSION	56
	RESUME :	57
	ملخص	62
	REFERENCES	64

LISTE DES TABLEAUX :

<i>Tableau 1 Fiche d'exploitation utilisée dans la série :</i>	<u>6</u>
<i>Tableau 2:Résumé des Détails des Essais Cliniques sur les GIST Référencés dans la Série étudié</i>	<u>20</u>
<i>Tableau 3: Définition nombre d'essai par Groupe</i>	<u>21</u>
<i>Tableau 4:Taux de survie global par groupe</i>	<u>21</u>
<i>Tableau 5: Survie moyenne en mois en fonction des groupes de patients</i>	<u>21</u>
<i>Tableau 6:les différentes toxicités présentées par nos patients</i>	<u>23</u>
<i>Tableau 7:Répartition des patients avec au moins une toxicité de grade ≥ 3 en fonction des groupes des patients</i>	<u>23</u>
<i>Tableau 8: Diagnostic différentiel en immunohistochimie des GIST</i>	<u>42</u>
<i>Tableau 9: Estimation du risque de récurrence ou de décès lié à la maladie dans les GIST localisées réséquées dans des groupes définis par la taille, l'index mitotique et le siège de la tumeur (AFIP : Armed Forces Institute of Pathology) (d'après Miettinen)</i>	<u>44</u>
<i>Tableau 10: Estimation du risque de récurrence dans les GIST localisées réséquées dans la classification de Joensuu dérivée de celle du NIH68</i>	<u>44</u>

LISTE DES FIGURES

Figure 1:Flowchart de la population étudiée	8
Figure 2:Répartition des patients par tranche d'âge.....	9
Figure 3: Répartition des patients en fonction du sexe	9
Figure 4:Répartition des patients selon les signes fonctionnels et cliniques	10
Figure 5:Répartition des patients selon La localisation de la tumeur primitive	11
Figure 6:Répartition des patients selon La localisation de la tumeur primitive	11
Figure 7: Répartition des patients selon le nombre de sites métastatiques.....	12
Figure 8: Répartition des patients selon le site métastatique.....	13
Figure 9:Répartition des patients selon le moyen de confirmation diagnostique	13
Figure 10:Répartition des patients selon le type histologique de la tumeur.....	14
Figure 11:Répartition des patients selon les caractéristiques immunohistochimiques de la tumeur	14
Figure 12:Répartition des patients selon le statut moléculaire de la tumeur	15
Figure 13:Répartition des patients selon la taille de la tumeur en cm.....	16
Figure 14:Répartition des patients selon l'index mitotique	16
Figure 15:Répartition des patients selon la classification histo-pronostique de Miettine	17
Figure 16:Répartition des patients par nombre d'essais thérapeutiques	17
Figure 17:Fonction de survie selon Kaplan Meier selon les groupes identifiés.....	22
Figure 18:Aspect macroscopique typique d'une GIST, ici gastrique : la lésion est nodulaire, bien limitée, blanchâtre à la coupe, avec des remaniements hémorragiques et nécrotiques	33
Figure 19:Aspect épithélioïde est plus rare (20 % des cas).	33
Figure 20:Aspect fusiforme est le plus typique et le plus.....	33
Figure 21:La présence de fibres skénoïdes, qui apparaissent sous forme de globules extracellulaires très éosinophiles, est typique des GIST de l'intestin grêle.	34
Figure 22:Les rares formes pléiomorphes ne doivent pas être.....	34
Figure 23:Structure KIT et PDGFRA, domaines, exons codants et mutations primaires communes avec fréquence.	36
Figure 24: Mutations de résistance secondaire de KIT (les mutations les plus fréquentes se trouvant dans les exons 13, 14, 17, 18) avec leur fréquence et mutation de résistance primaire de PDGFRA (exon 18 p.Asp842Val).	41
Figure 25: les étapes du développement d'un médicament lors d'un essai clinique	53

INTRODUCTION

Les tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST) représentent un groupe hétérogène de tumeurs rares, dérivées du tissu conjonctif du tractus gastro-intestinal. Bien qu'elles soient rares par rapport à d'autres néoplasies, les GIST ont suscité un intérêt considérable au sein de la communauté médicale en raison de leurs caractéristiques cliniques et biologiques uniques. Leur compréhension a considérablement évolué au cours des dernières décennies, et elles sont devenues un modèle exemplaire pour l'oncologie moléculaire et la médecine de précision.

Les GIST se distinguent par leur origine dans les cellules du tractus gastro-intestinal, avec des sites de prédilection tels que l'estomac et l'intestin grêle. Cependant, ces tumeurs peuvent survenir dans d'autres parties du tube digestif, bien que plus rarement. Leur comportement biologique peut varier considérablement, allant de tumeurs bénignes à des tumeurs malignes agressives.

L'avènement de l'immunohistochimie et la caractérisation moléculaire des mutations du gène KIT (récepteur au facteur de croissance des cellules souches) ont révolutionné le diagnostic des GIST et ont permis le développement de traitements ciblés spécifiques, tels que l'imatinib, qui a considérablement amélioré le pronostic de nombreux patients.

✓ Les objectifs principaux de notre étude sont les suivants :

Déterminer la meilleure séquence thérapeutique : Nous visons à établir la séquence optimale des traitements qui offre le meilleur taux de survie globale. Cette approche repose sur des essais thérapeutiques menés pour évaluer l'efficacité des différentes options disponibles.

Mesurer l'efficacité des traitements non standard : Étant donné que les traitements pour cette pathologie complexe ne suivent pas tous des normes standardisées, nous voulons identifier ceux qui sont les plus efficaces pour traiter ce type de cancer. Cela permettra d'orienter les pratiques cliniques vers les options les plus prometteuses.

✓ En parallèle, les objectifs secondaires incluent :

Évaluer la tolérance des traitements : Nous étudions la tolérance des patients aux différents traitements, un facteur essentiel pour déterminer la faisabilité des protocoles thérapeutiques dans la pratique clinique.

Notre étude contribue à combler des lacunes dans le traitement de cette maladie complexe et offre des recommandations fondées sur des données pour optimiser les soins tout en prenant en compte les contraintes de la disponibilité des traitements dans certains centres.

Dans une seconde partie, ce mémoire a pour objectif de fournir une vue d'ensemble complète des tumeurs stromales gastro-intestinales, en se penchant sur leur épidémiologie, leur pathogenèse, leur diagnostic, leur classification histologique, leur gestion thérapeutique, et les défis actuels dans la prise en charge de ces tumeurs. De plus, ce travail se penchera sur les récentes avancées en matière de recherche et les implications pour la pratique clinique.

À travers cette analyse approfondie, nous espérons contribuer à l'acquisition de connaissances essentielles sur les GIST et à l'amélioration de la qualité des soins apportés aux patients atteints de cette maladie complexe

MATERIELS ET METHODES

1- MATERIEL DE L'ETUDE :

1-1 CADRE ET TYPE DE L'ETUDE :

Il s'agit d'une étude rétrospective descriptive, monocentrique, qui porte sur 47 cas consécutifs de GIST inclus de façon itératifs dans des essais cliniques phase II et III, pris en charge au niveau l'institut de GUSTAVE ROUSSY, Paris, sur une période de 15 ans allant de 2008 au 2023. Une recherche approfondie dans les bases de données PubMed et Google Scholar a été effectuée pour trouver les sources bibliographiques que nous permettrons de discuter les résultats trouvés et rédiger cette étude.

1-2 PARTICIPANTS A L'ETUDE :

Le recueil des données était effectué à partir des dossiers patients du service d'oncologie médicale pour l'ensemble des dossiers inclus durant la période de l'étude. Pour chaque patient nous avons recueilli les données suivantes : âge au diagnostic, le sexe, le tableau clinique inaugural, la localisation, les caractéristiques anatomopathologiques et immunohistochimiques, les thérapeutiques reçues et les aspects évolutifs de la maladie.

Une fiche d'exploitation a été utilisée pour la collecte des données de chacun des dossiers inclus.

1-3 CRITERES D'INCLUSION :

Tout patient, adulte, suivi pour un GIST confirmé histologiquement, pris en charge au sein de l'institut Gustave Roussy et qui est inclus de façon itérative dans plus d'un essai clinique thérapeutique phase II ou III.

1-4 CRITERES D'EXCLUSION :

Tous les patients admis dans le service pour tumeur digestive d'autre nature qu'une GIST, Les dossiers incomplets, Les patients sans preuves histologiques, les patients inclus dans un seul essai clinique, les patients sous traitement standard et habituel des GISTs par IMATINIB

Dans notre série, nous avons exclu les patients ne répondant pas aux critères moléculaires de présélection ainsi que ceux présentant des comorbidités considérées comme critères d'exclusion dans Chaque essai.

On a exclu aussi les patients ayant une altération de l'état général ou ayant décédés au cours de la période de la sélection pour chaque essai, les patients ayant retiré leur consentement pour un essai avant le début de la cure.

2- METHODES D'ETUDES :

2-1 FICHE D'EXPLOITATION :

<u>Index patient</u>
<u>Age de diagnostic</u>
<u>Sexe</u>
<u>OMS au moment du diagnostic</u>
<u>Date de diagnostic</u>
<u>Localisation du primitif :</u> <input checked="" type="checkbox"/> Estomac <input checked="" type="checkbox"/> Duodénum <input checked="" type="checkbox"/> Intestin grêle <input checked="" type="checkbox"/> Rectum <input checked="" type="checkbox"/> Autre
<u>Taille de la tumeur</u>
<u>Index mitotique</u>
<u>Classification du risque de Miettinen :</u> <input checked="" type="checkbox"/> Very low risk <input checked="" type="checkbox"/> Low risk <input checked="" type="checkbox"/> Intermédiate <input checked="" type="checkbox"/> High
<u>Surexpression C-KIT en IHC :</u> <input checked="" type="checkbox"/> OUI <input checked="" type="checkbox"/> Non
<u>Mutation primaire :</u> <input checked="" type="checkbox"/> Kit <input checked="" type="checkbox"/> PDGFRA <input checked="" type="checkbox"/> NF1 <input checked="" type="checkbox"/> SDHA <input checked="" type="checkbox"/> BRAF <input checked="" type="checkbox"/> Type sauvage <input checked="" type="checkbox"/> Indéterminée
<u>Chirurgie :</u> <input checked="" type="checkbox"/> Oui <input checked="" type="checkbox"/> Non
<u>Chirurgie d'emblée :</u> <input checked="" type="checkbox"/> Oui <input checked="" type="checkbox"/> Non
<u>Date de chirurgie</u>
<u>Type de chirurgie</u>
<u>Métastatique :</u> <input checked="" type="checkbox"/> Oui <input checked="" type="checkbox"/> Non
<u>Métastatique d'emblée :</u> <input checked="" type="checkbox"/> Oui <input checked="" type="checkbox"/> Non
<u>Nombre de Sites de métastases :</u>

<u>Site de métastases :</u> <ul style="list-style-type: none">✓ Péritoine✓ Foie✓ Poumon✓ Ganglions
Traitement
<u>Essai 1 :</u> <ul style="list-style-type: none">✓ Molécule utilisée✓ OMS de Baseline✓ Ligne thérapeutique✓ Date de début de traitement✓ Date d'arrêt de traitement✓ Cause d'arrêt de traitement✓ Date de Meilleure réponse✓ Progression :<ul style="list-style-type: none">❖ Oui❖ Non✓ Date de progression✓ Toxicité\geq3 :<ul style="list-style-type: none">❖ Digestive❖ Hématologique❖ Sd main-pied❖ Autres
<u>Essai 2 :</u> <ul style="list-style-type: none">✓ Molécule utilisée✓ OMS de Baseline✓ Ligne thérapeutique✓ Date de début de traitement✓ Date d'arrêt de traitement✓ Cause d'arrêt de traitement✓ Date de Meilleure réponse✓ Progression :<ul style="list-style-type: none">❖ Oui❖ Non✓ Date de progression✓ Toxicité\geq3 :<ul style="list-style-type: none">❖ Digestive❖ Hématologique❖ Sd main-pied❖ Autres
<u>Essai 3 :</u> <ul style="list-style-type: none">✓ Molécule utilisée✓ OMS de Baseline✓ Ligne thérapeutique✓ Date de début de traitement✓ Date d'arrêt de traitement✓ Cause d'arrêt de traitement✓ Date de Meilleure réponse✓ Progression :<ul style="list-style-type: none">❖ Oui❖ Non✓ Date de progression✓ Toxicité\geq3 :<ul style="list-style-type: none">❖ Digestive❖ Hématologique❖ Sd main-pied❖ Autres

<p>Essai 4 :</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ Molécule utilisée ✓ OMS de Baseline ✓ Ligne thérapeutique ✓ Date de début de traitement ✓ Date d'arrêt de traitement ✓ Cause d'arrêt de traitement ✓ Date de Meilleure réponse ✓ Progression : <ul style="list-style-type: none"> ❖ Oui ❖ Non ✓ Date de progression ✓ Toxicité\geq3 : <ul style="list-style-type: none"> ❖ Digestive ❖ Hématologique ❖ Sd main-pied ❖ Autres
<p>Essai 5 :</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ Molécule utilisée ✓ OMS de Baseline ✓ Ligne thérapeutique ✓ Date de début de traitement ✓ Date d'arrêt de traitement ✓ Cause d'arrêt de traitement ✓ Date de Meilleure réponse ✓ Progression : <ul style="list-style-type: none"> ❖ Oui ❖ Non ✓ Date de progression ✓ Toxicité\geq3 : <ul style="list-style-type: none"> ❖ Digestive ❖ Hématologique ❖ Sd main-pied ❖ Autres
<p>Nombre d'essais cliniques</p>
<p>Survie</p>
<p>Date de dernière nouvelle</p>
<p>Décès :</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ Oui ✓ Non
<p>Date de décès</p>
<p>Cause de décès :</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ GIST ✓ Non GIST

Tableau 1 Fiche d'exploitation utilisée dans la série :

2-2 ANALYSE DES DONNEES :

La saisie et l'analyse des données ont été faites en utilisant le logiciel statistique pour les sciences sociales (IBM Corp, Armonk, NY, États-Unis; SPSS Software version 27) nous avons utilisé un niveau de signification de $p < 0.05$ pour tous les tests.

Les fréquences et les pourcentages ont été utilisés pour rapporter les variables catégorielles, les variables quantitatives ont été exprimées en moyennes avec valeurs extrêmes. Les variables qualitatives ont été exprimées en effectifs et pourcentages.

RESULTATS

1- ETUDE DESCRIPTIVE :

1-1 DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES :

A- Incidence :

Au cours de notre étude, qui s'est déroulée sur une période de 15 ans allant de 2008 à 2023, nous avons initialement inclus 47 cas consécutifs de GIST. Ces patients ont été sélectionnés de manière itérative pour participer à des essais cliniques de phases II et III, organisés à l'institut GUSTAVE ROUSSY, Paris.

Cependant, après avoir appliqué des critères d'exclusion (comme illustré dans la Figure (1), le nombre de patients retenus pour l'analyse finale s'est réduit à 39. Ces 39 patients ont participé à plus d'un essai clinique consacré aux GIST.

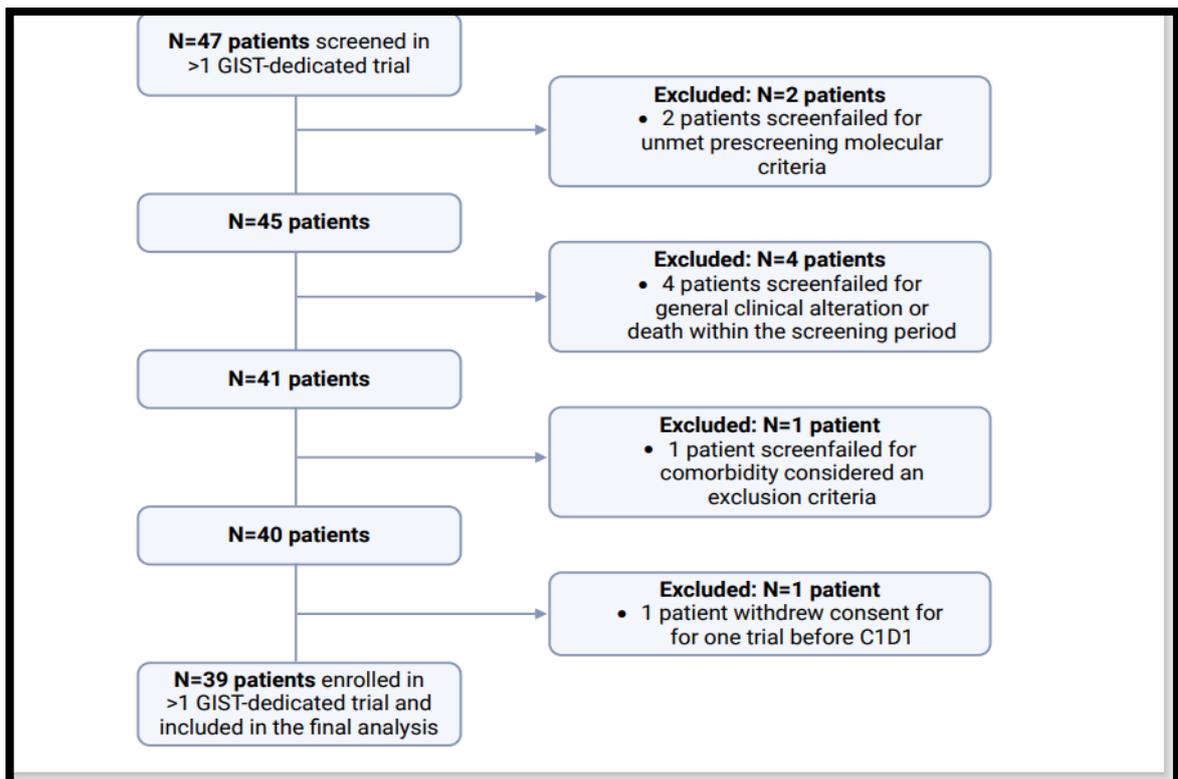


Figure 1:Flowchart de la population étudiée

B- Répartition selon l'âge

- L'âge a été défini comme l'âge du patient lors du moment de diagnostic
- La tranche d'âge la plus fréquente est la tranche **148-88**].
- L'âge moyen de nos patients était de **67** ans avec des extrêmes allant de de 38 à 94 ans

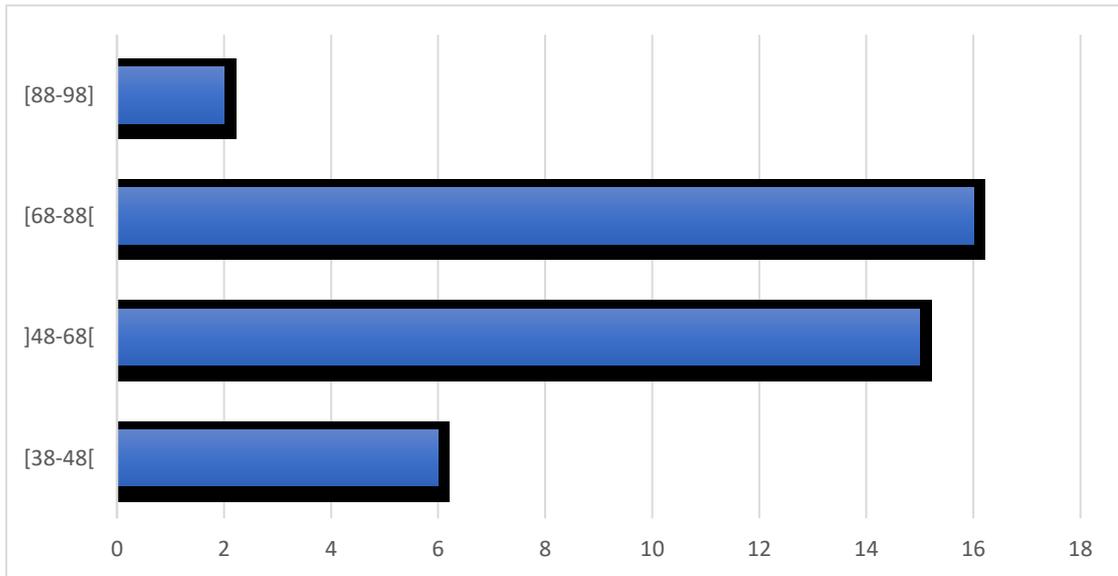


Figure 2: Répartition des patients par tranche d'âge

C- Répartition selon le sexe

Notre série comporte 20 patientes de sexe féminin (51%) et 19 hommes (49%) soit un sexe-ratio(H/F) de 0.95

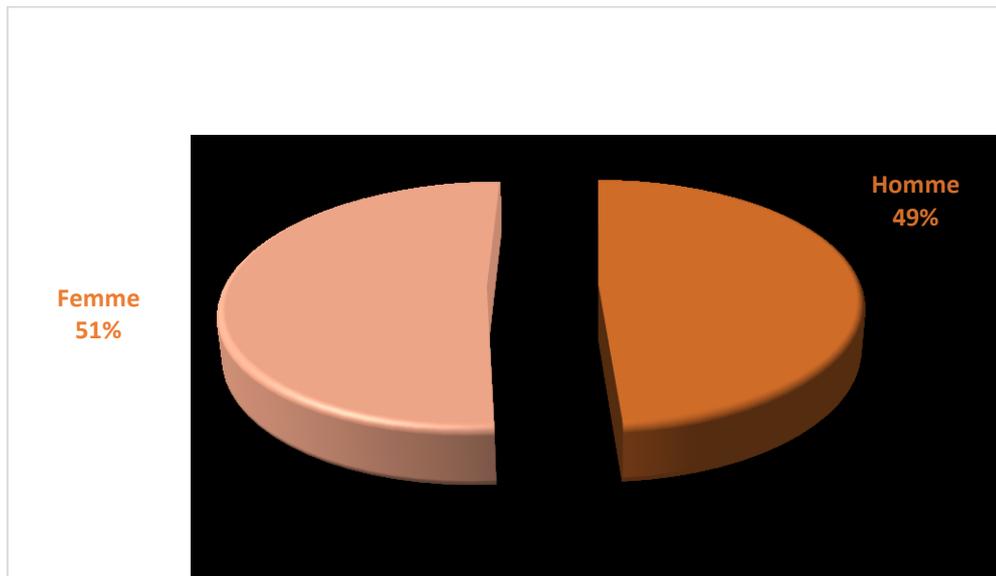


Figure 3: Répartition des patients en fonction du sexe

1-2 DONNEES CLINIQUES :

A- Etat général

Dans notre série, tous nos patients avaient un bon état général au moment de diagnostic (OMS 0-1)

B- Répartition selon le Mode de découverte (signes cliniques) :

- Le mode de révélation principal dans notre série était le syndrome douloureux chez 30 patients soit 78% :
 - **Les épigastralgies** : 26 patients soit 86,6%.
 - **Une douleur abdominale atypique** : 4 patients soit 13,4%.
- L'examen clinique a révélé la palpation d'une **masse abdominale** dans 25 cas soit 64% et une sensibilité abdominale dans tous les cas
- Les autres modes de révélations sont :
 - **Le syndrome anémique** : 20 patients soit 51%, avec sur le plan biologique une anémie hypochrome microcytaire chiffrée en moyenne à 8,68 g/dl.
 - **Le syndrome occlusif** était retrouvé chez 6 patients chacune soit 15 %.
 - **Le syndrome hémorragique** : Il a été observé chez 3 patients sous forme d'hématémèse isolée soit 8%.

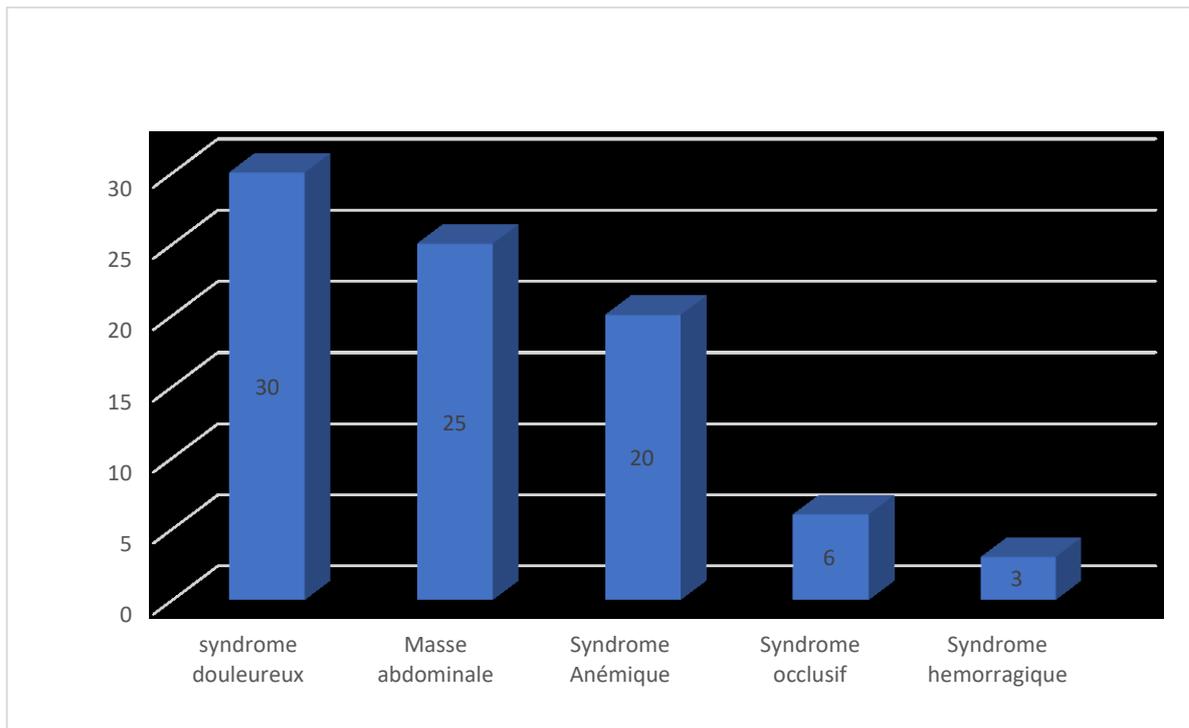


Figure 4: Répartition des patients selon les signes fonctionnels et cliniques

C- Répartition selon la localisation

La localisation la plus fréquente était l'intestin grêle dans 20 cas, suivie par l'estomac dans 10 cas, jéjunum et duodénum (n=3), Notre série a recensé également : 2 cas de siège rectal, 4 cas avaient d'autres localisations.

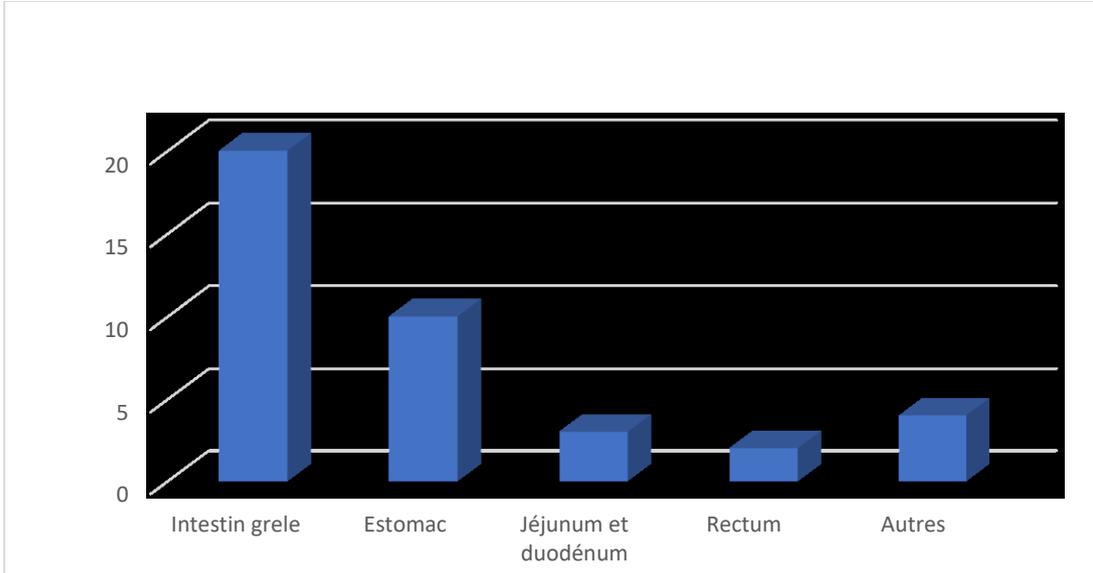


Figure 5: Répartition des patients selon La localisation de la tumeur primitive

D- Répartition selon le Stade de la tumeur au diagnostic :

Le diagnostic a été fait à un stade précoce dans **48,72%** des cas (**n=19**), on avait vingt tumeurs en situations métastatiques (**51,28%**)

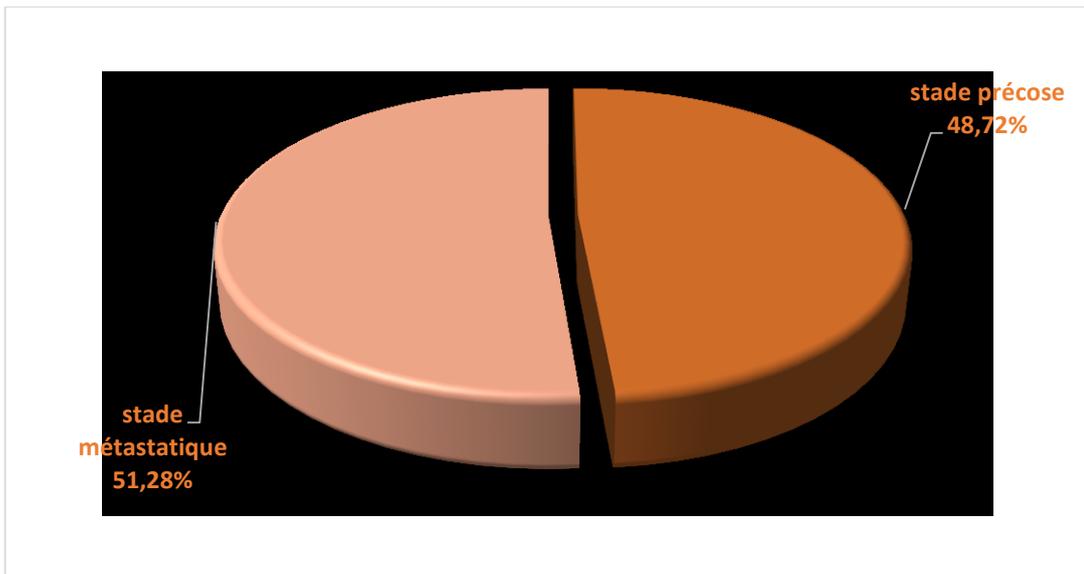


Figure 6: Répartition des patients selon La localisation de la tumeur primitive

E- Répartition selon le nombre de sites métastatiques :

22 patients avaient un seul site métastatique au diagnostic (56.41%) tandis que 13 patients avaient 2 sites métastatiques (33.33%) et 3 avaient 3 sites métastatiques (7.69%), 1 seul patient qui n'avait pas de métastases à distance.

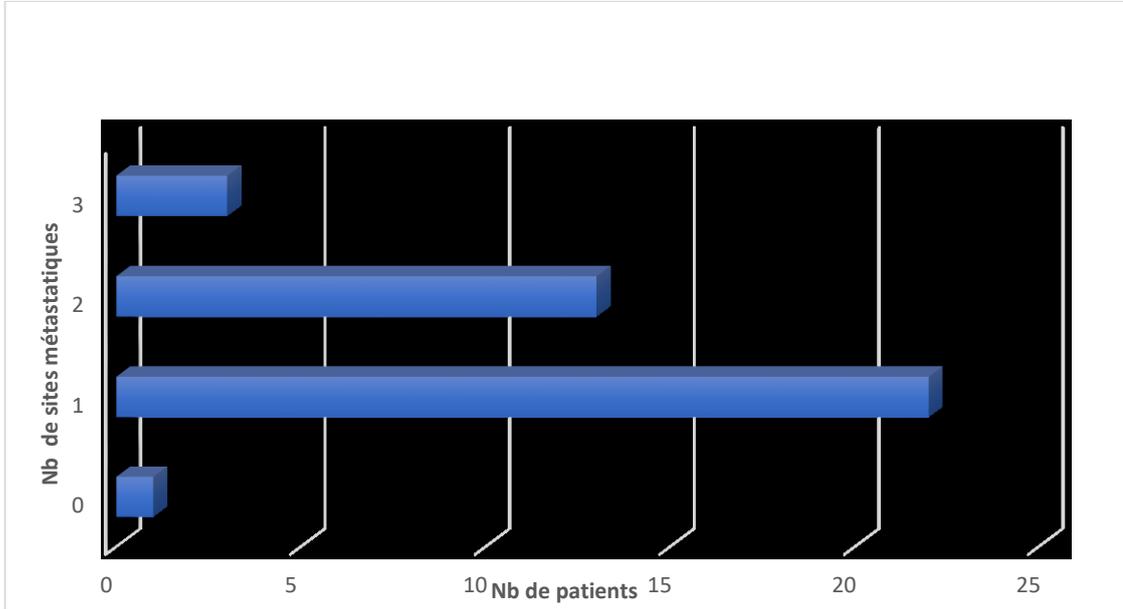


Figure 7: Répartition des patients selon le nombre de sites métastatiques

F- Répartition selon le nombre de sites métastatiques :

Dans notre étude, plus de la moitié des patients présentaient des métastases hépatiques, soit 67 % (26 patients). Les métastases péritonéales étaient également fréquentes, touchant 64 % des patients (25 cas). Deux patients présentaient des métastases pulmonaires, tandis qu'un seul patient avait des métastases ganglionnaires.

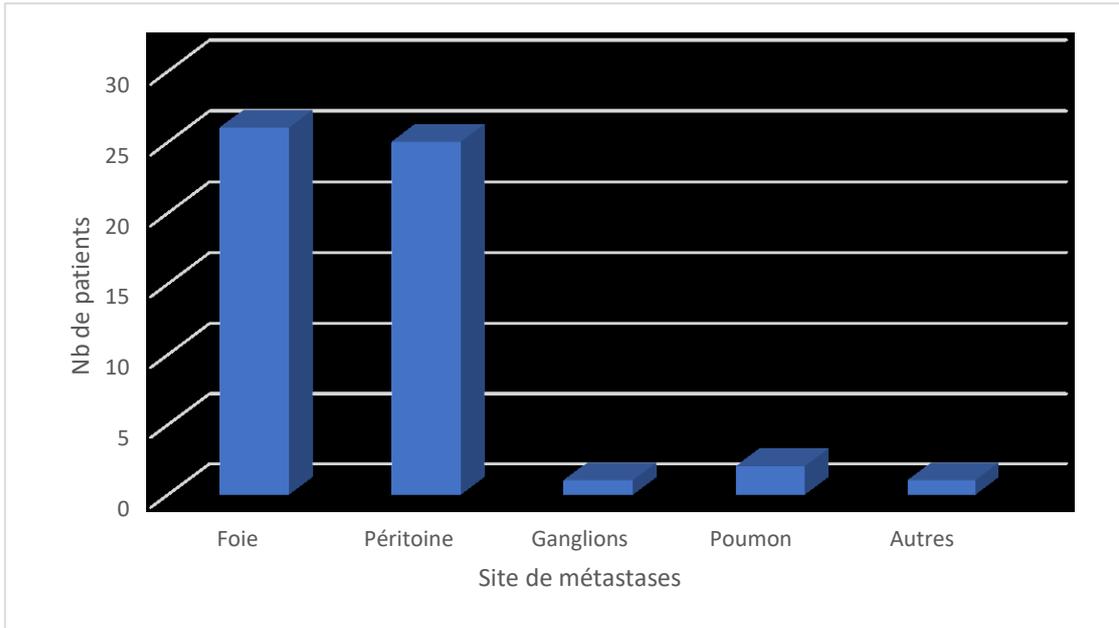


Figure 8: Répartition des patients selon le site métastatique

1-3 DONNEES ANATOMO-PATHOLOGIQUES :

A- Moyens de confirmation diagnostique :

Le diagnostic histologique a été posé dans 76.92% des cas par abord chirurgical (n=30), la biopsie sous endoscopie a permis de confirmer le diagnostic chez 9 patients (23.07%)

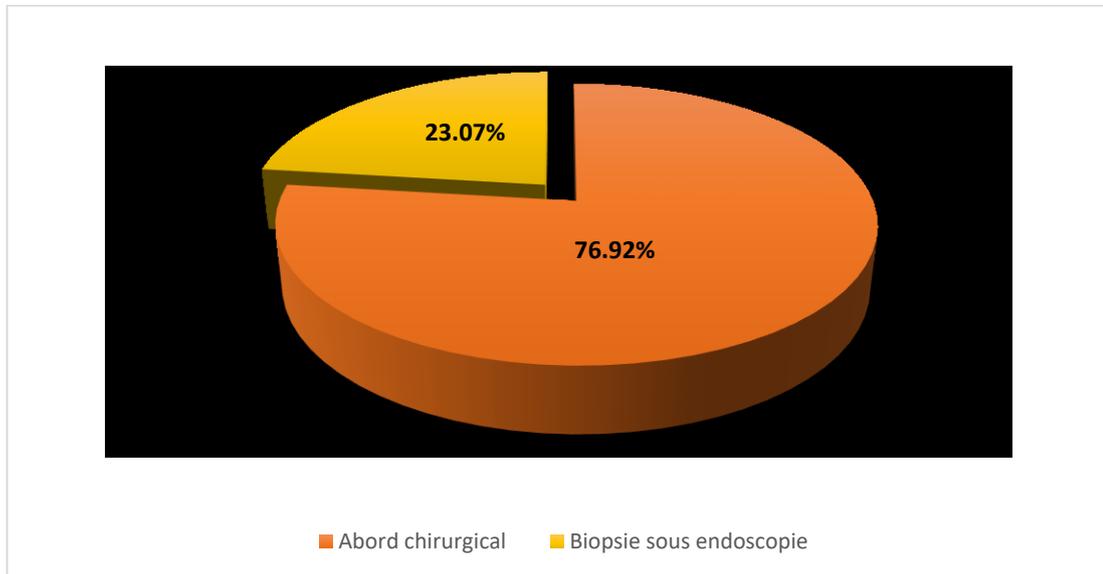


Figure 9: Répartition des patients selon le moyen de confirmation diagnostique

B- Répartition selon le type histologique

La principale forme histologique était le GIST fusiforme (89.9%), tandis que la forme mixte et la forme épithélioïde ont été retrouvées respectivement chez 3 et un seul patient.

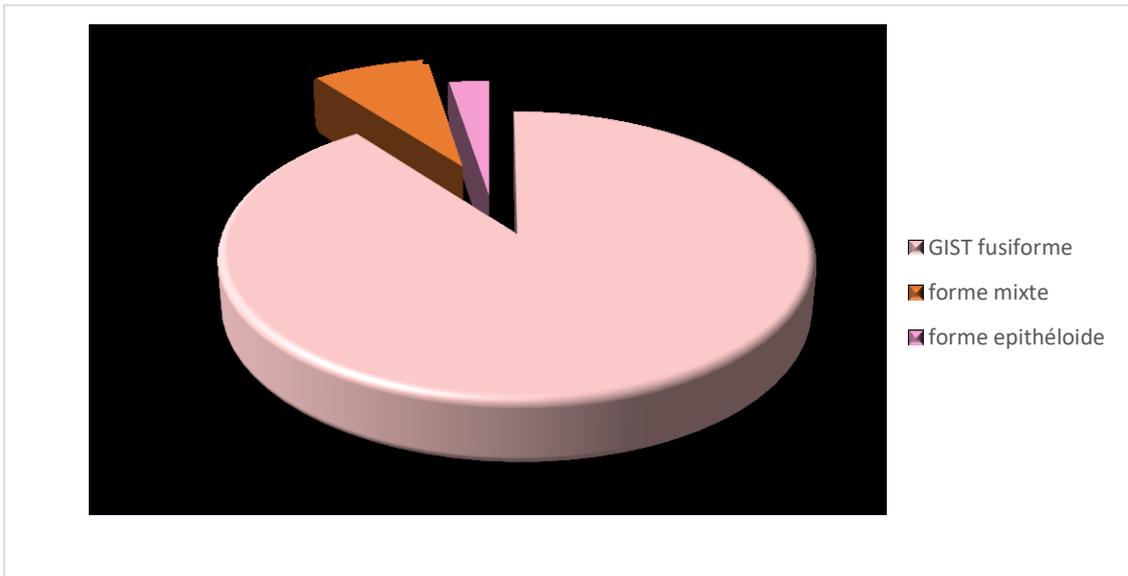


Figure 10: Répartition des patients selon le type histologique de la tumeur

C- Immunohistochimie

L'immunohistochimie a été faite chez tous nos patients, dont 35 avaient une forte expression c-KIT (89.74%), seulement 4 prélèvements étaient C-kit négatifs soit 10.26%. Les autres marqueurs immunohistochimiques n'étaient pas réalisés systématiquement.

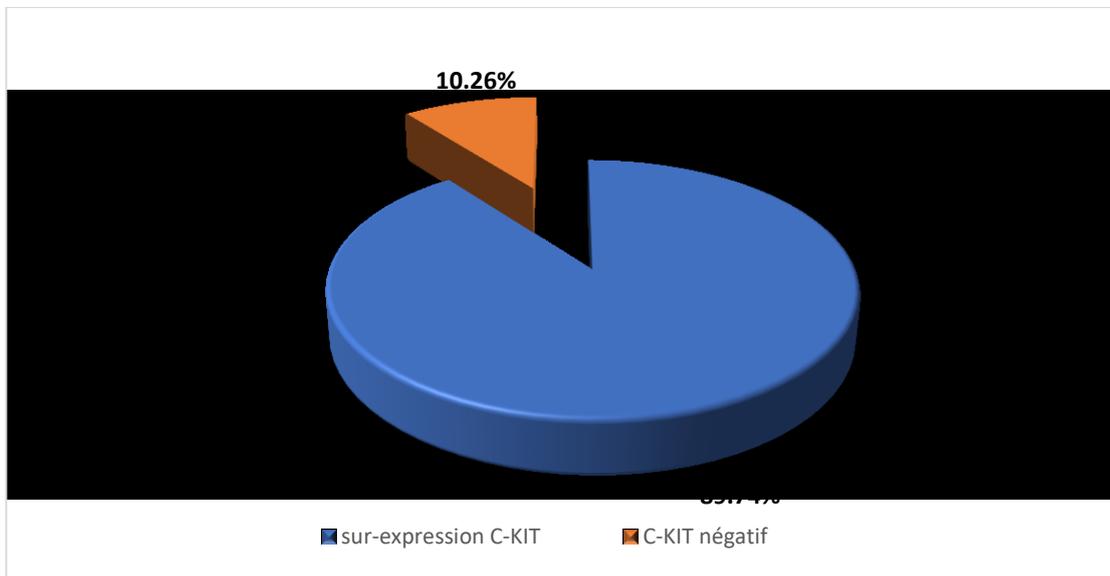


Figure 11: Répartition des patients selon les caractéristiques immunohistochimiques de la tumeur

D- Statut moléculaire

La biologie moléculaire a été réalisée sur l'ensemble de nos patients, révélant une mutation du gène C-kit chez 35 d'entre eux, soit 89,74%.

Parmi ces cas, 24 patients ont pu être identifiés avec précision quant à la mutation spécifique :19 présentaient une mutation exon 11 (54,28%), 2 une mutation exon 9 (5,71%), 1 une mutation exon 18 (2,85%), 1 une mutation exon 17 (2,85%), et 1 seul une mutation exon 13 (2,85%). De plus, un patient présentait une mutation NF1 (2,56%), tandis qu'un seul patient était de type sauvage (Wild type). Le statut moléculaire de 8 patients demeurait inconnu.

A noter qu'il n'y avait aucun patient présentant de mutation PDGFRA, SDHA ou BRAF.

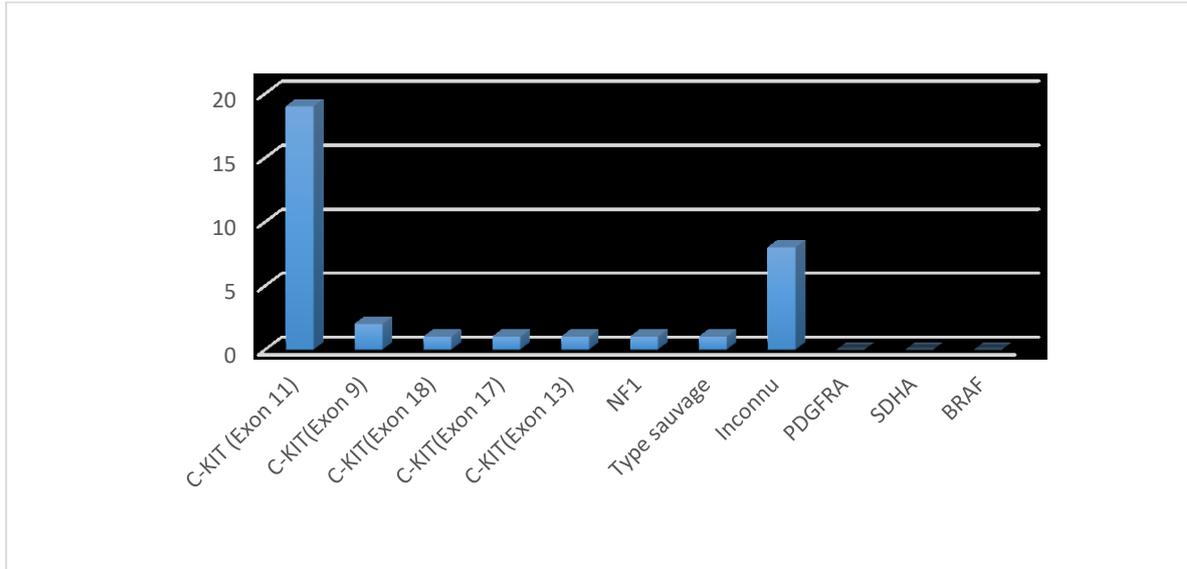


Figure 12: Répartition des patients selon le statut moléculaire de la tumeur

1-4 FACTEURS PRONOSTIQUES

A- Taille tumorale :

La taille des tumeurs des patients de notre série variait entre 2.5 cm et 24 cm avec une moyenne de 13.65 cm

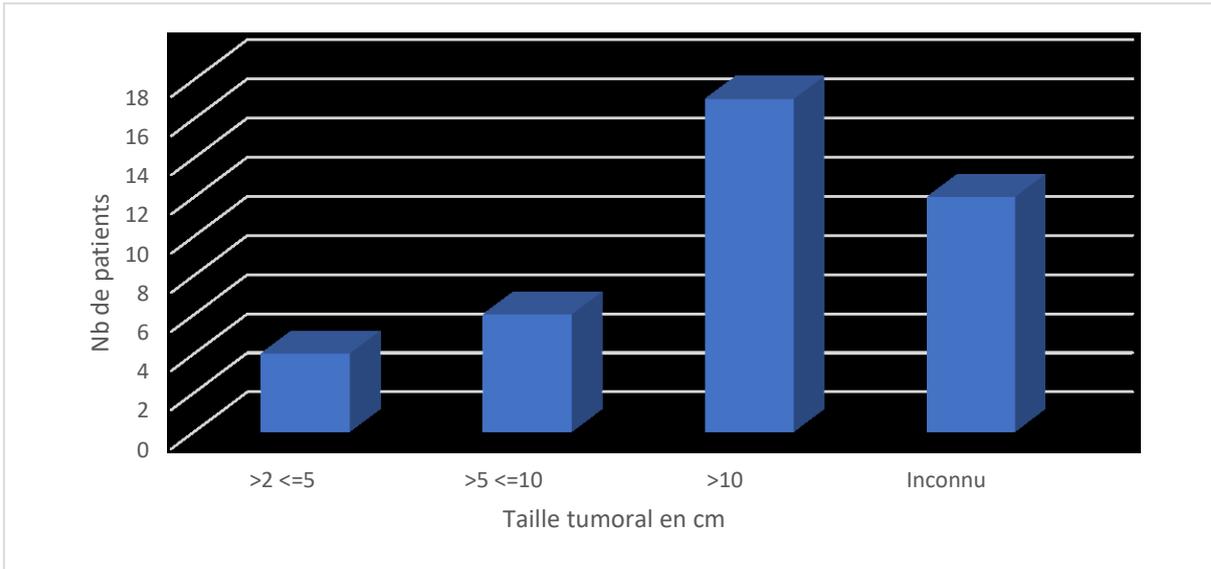


Figure 13: Répartition des patients selon la taille de la tumeur en cm

B- Index mitotique :

L'index mitotique a été calculé chez 16 patients (41.02%) dont 8 avaient un index ≤ 5

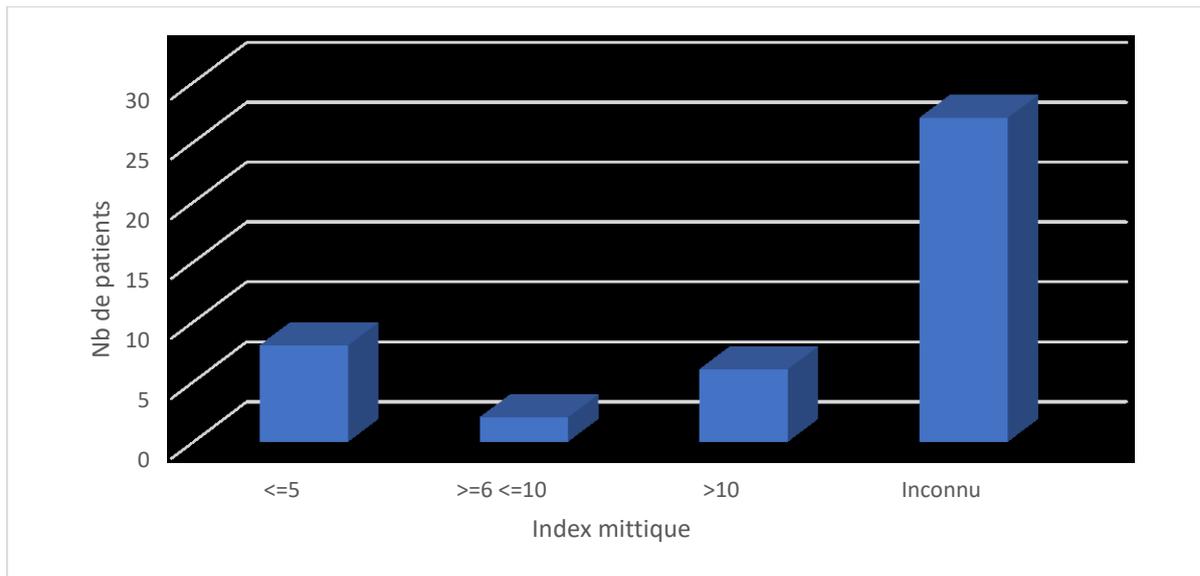


Figure 14: Répartition des patients selon l'index mitotique

C- Classification histo-pronostique de Miettinen

L'évaluation du risque évolutif selon la classification histo-pronostique de Miettinen a permis de classer les tumeurs en des tumeurs à faibles risques de récurrence chez (10.26 %, n=4), à risque intermédiaire chez (2.56%, n=1) et à haut risque de récurrence chez (58.97%, n=11), alors que pour 11 malades soit 28%, on n'a pas pu conclure le risque de récurrence.

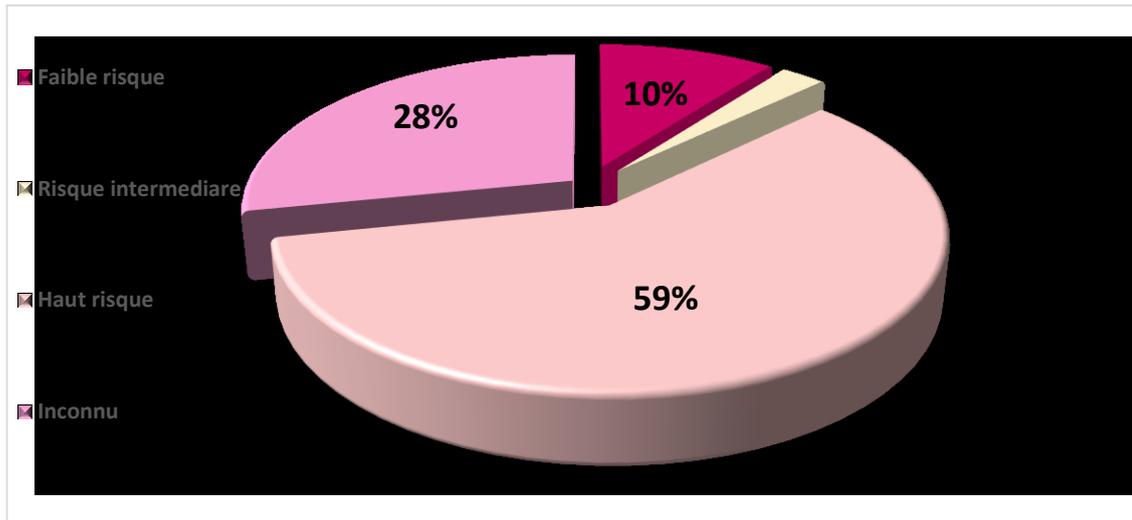


Figure 15: Répartition des patients selon la classification histo-pronostique de Miettine

1-5 Données Thérapeutiques

A- Répartition des patients par nombre d'essais thérapeutiques

Au total, 30 patients ont été intégrés progressivement dans deux essais thérapeutiques, tandis que 7 autres ont participé à trois essais. Un patient a été inclus dans quatre essais, et un autre dans cinq essais thérapeutiques, toujours de manière itérative.

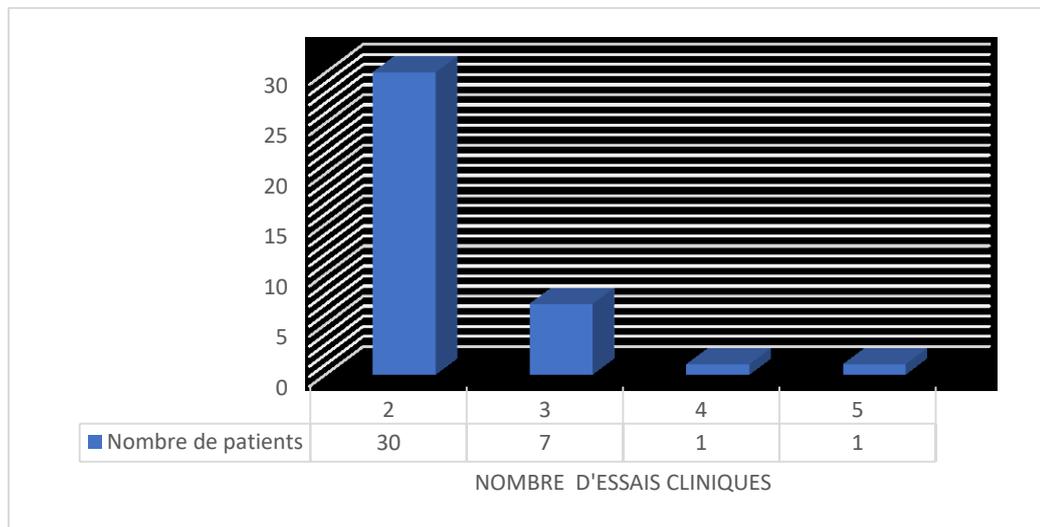


Figure 16: Répartition des patients par nombre d'essais thérapeutiques

B- Résumé des Détails des Essais Cliniques sur les Tumeurs Stromales Gastro-Intestinales (GIST) Référencés dans Notre Série

Nom de L'étude	Molécule étudiée	Type de la molécule	Phase d'étude	Objectif de l'étude
BF14	Imatinib	TKI	III	Évaluer si l'interruption du traitement pouvait être une option envisageable pour les patients métastatiques qui avaient préalablement répondu à l'imatinib.
AB1010	Masitinib	TKI	II	Évaluer le Masitinib comme traitement de première intention de la GIST avancée.
GIST TEN	Imatinib	TKI	II	Évaluer l'intérêt d'interrompre ou de maintenir l'imatinib chez les patients ayant une GIST localement avancée/métastatique après 10 ans de traitement.
REGOMUNE	Regorafenib+ Avelumab	TKI +antiPDL 1	II	Évaluer l'association du Regorafenib et de l'Avelumab dans les GISTs
LENVAGIST	Lenvatinib	TKI	II	Évaluer l'efficacité du Lenvatinib chez les patients présentant une GIST localement avancé ou métastatique résistant au moins à l'imatinib et au Sunitinib
ATEZOGIST	Atézolizumab + Imatinib	TKI+AntiP DL1	II	Évaluer l'efficacité de la réintroduction de l'imatinib associé à l'atézolizumab versus la réintroduction de l'imatinib seul chez des patients porteurs une GIST avancée, après échec des traitements standards
INTRIGUE	Ripretinib vs Sunitinib	TKI vs TKI	III	Évaluer le Ripretinib (150 mg/j) versus le Sunitinib (50 mg/j x 4 sem / 6) en 2ème ligne après échec de l'imatinib chez les patients ayant une GIST avancée.
PAZOGIST	Pazopanib + BSC	TKI vs BSC	II	Évaluer l'efficacité du Pazopanib chez des patients ayant une GIST avancée, réfractaire au traitement à l'imatinib et au Sunitinib
BLU-285-1303	Avapritinib vs regorafenib	TKI vs TKI	III	Comparer l'efficacité de l'Avapritinib avec celle du Regorafenib chez des patients ayant une GIST avancée
BLU-285-1408	Avapritinib	TKI	II	Étude d'extension ouverte pour évaluer l'innocuité d'un traitement à long terme par l'Avapritinib chez les patients ayant déjà participé à une étude sur l'Avapritinib
DOVIGIST	DOVITINIB	TKI	II	Évaluer l'activité antitumorale du Dovitinib en deuxième intention chez les patients atteints d'une GIST réfractaire à l'imatinib
CYCLIGIST	PD-0332991	Anti CDK4/6	II	Évaluer l'efficacité et la tolérance de PD-0332991, chez des patients ayant une GIST avancée et qui ont progressés lors d'un traitement par imatinib et Sunitinib
CABOGIST	Cabozantinib	TKI	II	Évaluer l'efficacité et la tolérance du Cabozantinib chez des patients ayant une GIST qui ont progressé sous un traitement néoadjuvant, adjuvant ou palliatif avec l'imatinib et le Sunitinib.

ALTGIST	Régime alterné (Imatinib-Regorafenib)	2 TKI vs TKI	II	Comparer l'efficacité et la tolérance d'un traitement par Imatinib et Régorafénib administré alternativement par rapport à l'Imatinib seul
AB11002	Masitinib vs Sunitinib	TKI vs TKI	III	Comparer l'efficacité et l'innocuité du Masitinib au Sunitinib chez les patients atteints d'une GIST après progression avec l'imatinib comme traitement de première intention
IPI504	IPI504 vs placebo	Inhibitor of heat-shock protein90 (Hsp90)	II	Evaluer l'efficacité et l'innocuité de l'IPI-504 chez des patients atteints de GIST métastatique et/ou non résecable après l'échec d'au moins l'imatinib et le Sunitinib
AVE8062	L'Ombabuline (AVE8062) + CMT à base de platine	L'agent perturbateur vasculaire + CMT	II	Evaluer la synergie entre l'ombabuline, un perturbateur vasculaire, et divers agents de chimiothérapie chez des patients atteints de tumeurs malignes solides avancées.
IMADGIST	Imatinib	TKI	III	Évaluer l'intérêt clinique de la poursuite ou de l'arrêt d'un traitement adjuvant par imatinib après 3 ans, chez des patients ayant une GIST réséquée, présentant un risque significatif de récurrence.
AVIATOR	Avapritinib	TKI	II	Etude de suivi à long terme des patients atteints de GIST présentant la mutation PDGFRA D842V et traités par Avapritinib
BAY 73-4506/14874	Regorafenib	TKI	III	Etude contrôlée par placebo évaluant l'efficacité et l'innocuité de régorafénib chez les sujets atteints d'une GIST avancée dont la maladie a progressé après un traitement antérieur par l'imatinib et le Sunitinib
SU011248	SU011248	TKI	III	Évaluer l'innocuité et l'efficacité du SU11248 chez les patients atteints d'une GIST dont la maladie a échoué au traitement par l'imatinib
EORTC 62005	Imatinib à deux doses	TKI	III	Essai international évaluant l'activité clinique d'Imatinib à deux doses chez des patients atteints d'une GIST avancée exprimant le récepteur KIT tyrosine kinase (CD117)

2- ETUDE ANALYTIQUE

2-1 DEFINITION DES GROUPES DE PATIENTS EN FONCTION DU NOMBRE D'ESSAIS CLINIQUES

Tableau 2:Résumé des Détails des Essais Cliniques sur les GIST Référencés dans la Série étudié

Dans notre étude, nous avons classé les patients atteints de tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST) en fonction du nombre d'essais cliniques auxquels ils ont été inclus.

- **Groupe A** : Comprend des patients qui ont été inclus de manière itérative dans deux essais cliniques distincts.

- **Groupe B** : Regroupe ceux qui ont participé à trois essais cliniques,
- **Groupe C** : Rassemble ceux qui ont été inclus dans quatre essais.
- **Groupe D** : Englobe les patients ayant participé à cinq essais cliniques.

Groupe	Nombre d'Essais
A	2
B	3
C	4
D	5

Tableau 3: Définition nombre d'essai par Groupe

Cette classification nous permet de mieux comprendre la répartition des patients dans les différents essais et de tirer des conclusions sur leur impact sur le traitement et les résultats.

2-2 SURVIE GLOBALE :

2-2-1 Taux de survie globale :

Groupe de patients	Taux de survie
A	80%
B	85.7%
C	100%
D	0%

Tableau 4:Taux de survie global par groupe

2-2-2 Médiane et moyenne de survie globale :

Groupe de patients	Survie moyenne (mois)
A	87
B	54
C	60
D	52

Tableau 5: Survie moyenne en mois en fonction des groupes de patients

2-2-3 Courbe de survie Kaplan Meier

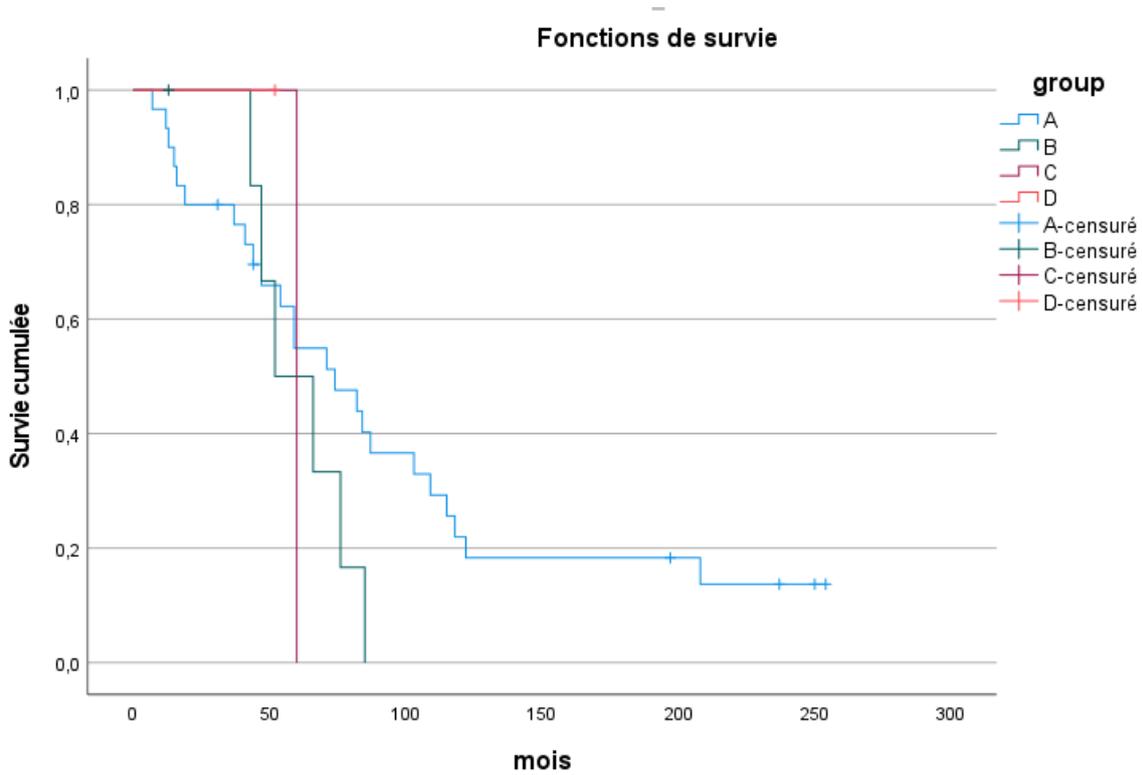


Figure 17: Fonction de survie selon Kaplan Meier selon les groupes identifiés

2-2-4 Tolérance

La proportion des patients ayant présenté au moins un effet secondaire évalué comme lié au traitement ≥ 3 était de 36% (14 patients).

La proportion d'effets indésirables de grade 3 ou 4 en fonction des groupes des patients prédéfinis est plus fréquente dans le groupe A =28%, résumée dans le tableau ci-dessous (toutes toxicités confondues) tableau (6)

Les différents effets indésirables sont résumés dans le tableau ci-dessous

L'arrêt définitif du traitement pour cause d'effet indésirable n'a été observé chez aucun patient

Toxicités grade ≥ 3	Nombre de patients	Pourcentage
Asthénie	12	31%
Diarrhées	10	25%
Eruption cutanée	8	20.5%
Sd main-pied	8	20.5%
Œdème périorbitaire	5	13%

Autres	4	10.25%
---------------	---	--------

Tableau 6:les différentes toxicités présentées par nos patients

Groupe de patients	Nombre de patients avec au moins une toxicité de grade ≥ 3	Pourcentage
A	11	28%
B	5	13%
C	1	2.5%
D	1	2.5%

Tableau 7:Répartition des patients avec au moins une toxicité de grade ≥ 3 en fonction des groupes des patients

DISCUSSION

1-DEFINITION :

Les GIST sont définies comme des tumeurs mésenchymateuses du tube digestif, éventuellement du mésentère, présentant des caractéristiques histologiques évocatrices (prolifération de cellules le plus souvent fusiformes, parfois épithélioïdes, rarement

pléiomorphes) et exprimant habituellement, mais non constamment, la protéine KIT, à un niveau suffisant pour permettre sa détection par une technique immunohistochimique.

Comme on le voit, la définition des GIST repose sur un ensemble d'arguments cliniques (siège), morphologiques (histologie conventionnelle) et immunohistochimiques (expression de la protéine KIT) chacun de ces arguments présente des exceptions et des cas particuliers.

Le siège d'abord : les GIST sont typiquement des tumeurs du tube digestif (où elles peuvent survenir dans n'importe quel segment, avec cependant des fréquences variables) ; on admet cependant que des GIST primitives peuvent aussi se développer dans le mésentère et l'omentum, généralement à proximité de l'estomac ou de l'intestin grêle, mais sans connexion directe avec le tube digestif.

L'examen macroscopique a un rôle essentiel dans le diagnostic de GIST mésentérique primitive : il n'est pas exceptionnel de rencontrer des GIST primitivement digestives mais avec un fort développement intra-abdominal qui rend difficile l'identification de leur point de départ pour mémoire, rappelons qu'il a été décrit des cas exceptionnels de tumeurs présentées comme des GIST, de siège intrahépatique ou intra-pancréatique.

La présentation histologique : elle est en pratique très évocatrice dans un cas typique, où les cellules tumorales adoptent une morphologie fusiforme, la plus fréquente, ou épithélioïde, plus rare

Les caractéristiques immunohistochimiques : la très grande majorité des GIST expriment de façon constante et intense la protéine KIT ; l'expression de KIT n'est cependant pas suffisante pour poser un diagnostic de GIST : il faut insister sur le fait que ce marqueur n'est pas spécifique des GIST.

Il est maintenant largement admis que de rares cas de GIST authentiques, présentant un aspect histologique typique, ne présentent pas d'expression détectable de la protéine KIT par les techniques immunohistochimiques conventionnelles ; dans ces cas, il est cependant recommandé de confirmer le diagnostic de GIST par d'autres arguments, notamment en recourant à des Techniques de biologie moléculaire Il faut remarquer que la définition habituelle des GIST, telle qu'elle est proposée ci-dessus, n'inclut pas de référence aux données moléculaires et génétiques.

Il est cependant bien démontré aujourd'hui que la très grande majorité des GIST s'associent à des anomalies moléculaires dans deux gènes cibles : KIT (qui code pour la protéine KIT) et PDGFRA (qui code pour la chaîne A du récepteur du PDGF).

Enfin, il faut souligner qu'en l'état actuel des connaissances, il est donc difficile de donner une définition à la fois simple, complète, univoque et parfaitement satisfaisante des GIST. Cette difficulté illustre bien le fait que le diagnostic de GIST repose sur la confrontation des données histologiques et immunohistochimiques, éventuellement appuyées par des arguments Moléculaires.

Un point est essentiel : les données immunohistochimiques ne doivent jamais être interprétées isolément mais toujours dans le contexte de l'aspect histologique qui est un élément d'orientation déterminant.

2- HISTORIQUE :

Les tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST) sont un domaine relativement récent de la médecine en termes de reconnaissance et de compréhension.

Jusqu'aux années 1980, les tumeurs mésenchymateuses du tube digestif ont été classées dans deux grands groupes : les tumeurs musculaires lisses, incluant plusieurs variantes morphologiques, et les schwannomes.¹

La distinction entre les deux groupes se faisait sur des arguments morphologiques, peu sensibles et peu spécifiques. Malgré ses limites, le diagnostic différentiel entre ces deux groupes de tumeurs était considéré comme important : en effet, les tumeurs classées comme musculaire lisses étaient considérées comme potentiellement malignes alors que les lésions classées comme schwannomes étaient habituellement bénignes.

Au début des années 1980, la généralisation des techniques immunohistochimiques a permis d'espérer pouvoir disposer de moyens simples pour identifier et classer de manière précise et objective les tumeurs mésenchymateuses digestives, en se fondant sur leur profil d'expression de marqueurs de différenciation cellulaire, musculaires lisses ou schwanniens.²

Cet espoir a cependant été globalement déçu, notamment en raison de l'hétérogénéité d'expression de ces marqueurs, de leur fréquente Co-expression au sein d'une même tumeur (tumeurs dites « bi-phénotypiques ») enfin de leur absence complète d'expression dans certaines lésions morphotype dit nul).

C'est dans ce contexte que le terme de tumeur stromale a été proposé pour la première fois en 1983, par Mazur et Clark³ pour désigner des tumeurs gastriques morphologiquement classées comme léiomyomes, mais de phénotype nul, c'est-à-dire sans marqueurs immunohistochimiques et sans signes ultrastructuraux témoignant d'une différenciation musculaire lisse ou schwannienne.

Le terme de « tumeur stromale » a été repris par d'autres auteurs pour désigner des tumeurs similaires dans le reste du tube digestif avant de s'imposer comme un terme générique pour désigner spécifiquement un groupe de tumeurs mésenchymateuses digestives.⁴

La poursuite des études immunohistochimiques des tumeurs mésenchymateuses digestives a permis d'identifier des marqueurs diagnostiques nouveaux.

Les deux principaux marqueurs identifiés ont été successivement le CD34 en 1994⁵, puis, en 1998, la protéine KIT, encore appelée CD117 selon la terminologie standardisée des antigènes leucocytaires.⁶

L'identification de ces deux marqueurs a grandement contribué à l'émergence et à la reconnaissance du concept de tumeur stromale gastro-intestinale.

L'expression de CD34 a cependant été rapidement reconnue comme relativement peu sensible (puisque'elle est présente dans seulement 60 à 70 % des cas) et peu spécifique (car elle est présente dans de nombreux autres types de tumeurs mésenchymateuses, y compris

digestives). Il n'en a pas été de même pour la protéine KIT, qui s'est révélée non seulement comme un excellent marqueur diagnostique mais aussi comme une piste essentielle pour mieux comprendre la pathogénie de ces tumeurs et comme une cible thérapeutique extrêmement prometteuse.

La protéine KIT est un récepteur transmembranaire à activité tyrosine kinase, dont le ligand spécifique est un facteur de croissance, le stem cell factor (SCF) .⁷

L'interaction de KIT avec son ligand entraîne la dimérisation de la protéine, ce qui, à son tour, entraîne la phosphorylation et l'activation de la fonction tyrosine kinase de son domaine intracellulaire. ⁷

L'activation de cette fonction permet à la protéine KIT de phosphoryler à son tour des protéines intracellulaires effectrices qui assurent la transmission du signal. La principale conséquence de l'activation de la protéine KIT est l'induction de la prolifération cellulaire.

Dans la paroi digestive normale, l'expression de la protéine KIT est spécifiquement restreinte à une sous-population de cellules d'origine musculaire, les cellules interstitielles de Cajal, Ces cellules sont les cellules pacemaker de la paroi gastro-intestinale: elles sont localisées autour du plexus myentérique et sont responsables de l'induction et de la régulation de l'activité péristaltique de la musculature lisse digestive.^{8 9}

Les cellules de Cajal ont la particularité d'exprimer KIT : ces analogies phénotypiques suggèrent que les GIST pourraient dériver des cellules interstitielles de Cajal ; Une autre hypothèse est que les cellules tumorales des GIST pourraient dériver du précurseur commun aux cellules musculaires lisses intestinales et aux cellules de Cajal. ¹⁰

L'expression de la protéine KIT dans l'organisme n'est pas restreinte aux seules cellules de Cajal : KIT est en effet détectable sur les mastocytes les cellules souches hématopoïétiques, les cellules germinales gonadiques, les mélanocytes, certaines cellules épithéliales ⁸

La biologie moléculaire a confirmé l'intérêt de l'étude de la protéine KIT pour la compréhension des mécanismes moléculaires responsables de l'émergence des GIST Il a été montré par la suite que des anomalies d'un second gène, PDGFRA, codant pour la chaîne A du récepteur pour un autre facteur de croissance, le PDGF, pouvaient être impliquées dans un petit nombre de cas de GIST authentiques.

Enfin, KIT s'est révélée une cible thérapeutique majeure. L'utilisation d'antagonistes pharmacologiques de KIT, dont le prototype est l'imatinib, représente aujourd'hui une approche thérapeutique très efficace dans la prise en charge des formes métastatiques¹¹

3- Epidémiologie des GIST

Les GIST sont des néoplasmes rares qui représentent environ 1 à 2 % des cancers gastro-intestinaux primitifs^{12 13}. Malgré leur rareté, les GIST sont les néoplasmes mésenchymateux (c'est-à-dire non épithéliaux) les plus courants du tractus gastro-intestinal^{13 14}

3-1 ÂGE DE PRESENTATION

- **Adultes** – Les GIST surviennent principalement chez les personnes âgées, l'âge médian du diagnostic se situant entre 65 et 69 ans ^{15 16}
Les GIST surviennent rarement chez les personnes de moins de 40 ans,¹⁵ Cependant, l'âge du diagnostic peut varier entre 10 et 100 ans.
- **Patients pédiatriques** – Environ 0,4 à 2 % des GIST surviennent chez les enfants et les jeunes adultes de moins de 20 ans ¹⁷. Chez les patients pédiatriques atteints de GIST, l'âge médian au moment du diagnostic est de 15 ans^{17 18}, Ces patients ont généralement une prédisposition génétique sous-jacente à ces néoplasmes.¹⁹

3-2 INCIDENCE GEOGRAPHIQUE :

L'incidence des GIST varie en fonction de l'emplacement géographique. Dans une revue systématique de 29 études menées dans 19 pays, les taux d'incidence les plus fréquemment rapportés se situaient entre 10 et 15 cas par million d'habitants et par an¹⁵.

Les taux d'incidence les plus élevés ont été observés en Chine (Hong Kong et Shanghai), à Taïwan, en Corée et en Norvège (19 à 22 cas par million d'habitants par an), tandis que les taux d'incidence les plus faibles ont été observés dans la province chinoise du Shanxi (4,3 cas par million d'habitants par an) ainsi qu'en République tchèque et en Slovaquie (5,2 cas par million d'habitants par an).

Aux États-Unis et au Canada, l'incidence des varie GIST entre environ 7 et 8 cas par million d'habitants par année ^{15 20 21 22}.

Il est important de noter que l'incidence des GIST dépend également de la disponibilité de critères diagnostiques pathologiques précis et est sujette à un biais de sélection.

De plus, la plupart des GIST sont diagnostiquées fortuitement, de sorte que l'incidence réelle de cette maladie peut être difficile à déterminer avec précision.

Alors que certaines données de biopsie suggèrent que les GIST gastriques sont plus fréquentes qu'on ne l'estimait auparavant (avec des tumeurs de <1 cm identifiés dans jusqu'à 35 % des cas) ²³²⁴, d'autres données suggèrent que seules quelques tumeurs microscopiques atteignent une taille cliniquement pertinente avec un potentiel malin, ce qui est cohérent avec le taux d'incidence annuel relativement faible de cette maladie ²⁵.

3-3 SEXE :

Les GIST sont aussi fréquentes chez les hommes que chez les femmes (rapport 1 :1) ¹⁵. Cependant, les tumeurs déficientes en succinate déshydrogénase (SDH), le plus souvent observées chez les patients pédiatriques, sont deux fois plus fréquentes chez les femmes que chez les hommes ²⁶.

3-4 ORIGINE ETHNIQUE :

Aux États-Unis, les GIST sont plus fréquentes chez les Afro-Américains que chez les autres ethnies^{27 20}

Dans une analyse de la base de données SEER de 7204 patients atteints de GIST diagnostiqués entre 2002 et 2015, les Afro-Américains avaient le taux d'incidence global le plus élevé (13,7 cas par million d'habitants), suivis des Asiatiques/insulaire du Pacifique (11 cas par million d'habitants), des Américains blancs (6,5 cas par million d'habitants) et des Amérindiens/Autochtones de l'Alaska (2,8 cas par million d'habitants ²⁷).

4- DIAGNOSTIC CLINIQUE ET PARACLINIQUE DES GIST

4-1 SELON LA LOCALISATION :

4-1.1 Tumeur primitive

Les GIST se produisent dans tout le tractus gastro-intestinal (GI), de l'œsophage à l'anus. Dans le tractus gastro-intestinal, les sites tumoraux primitifs sont plus fréquents dans l'estomac (40% à 60%) et le jéjunum/iléon (25% à 30%) ^{21 28 29}.

Les sites moins fréquents comprennent l'œsophage (≤ 1 %), le duodénum (5 %), le colorectum (5 à 15 %) et l'anus ($< 0,5$ %) ³⁰.

Les tumeurs stromales extra-gastro-intestinales (EGIST) sont des tumeurs rares ($< 5\%$) qui ne sont pas associées à la paroi intestinale et qui se produisent dans le rétropéritoine, le mésentère et l'épiploon^{31 17 32 28} ; Cependant, il pourrait également s'agir de métastases d'une tumeur primitive non détectée.

La présentation des GIST varie en fonction de la localisation de la tumeur primitive. Par exemple, les TSGI impliquant le tractus gastro-intestinal supérieur (p. ex., l'estomac, l'intestin grêle ou l'œsophage) peuvent présenter des saignements gastro-intestinaux, une dysphagie ou un ictère obstructif, tandis que ceux impliquant le côlon ou le rectum peuvent présenter une constipation, une occlusion intestinale ou une hésitation urinaire chez les hommes (en raison d'une tumeur rectale contiguë à la prostate).

4-1.2 Maladie métastatique

Environ 10 à 20 % des patients présentent une maladie **métastatique**. Les patients atteints d'une maladie multifocale sont généralement classés comme étant à un stade avancé (métastatique), bien que certains (en particulier ceux atteints de maladies héréditaires rares) soient affectés par plusieurs primitifs.

Les sites de métastases les plus courants sont le foie, l'épiploon et le péritoine, et ceux-ci peuvent présenter des douleurs abdominales ou une occlusion intestinale.

Les TSGI métastasent rarement dans les ganglions lymphatiques abdominaux (sauf chez les patients pédiatriques) ou à l'extérieur de la cavité abdominale. Les métastases pulmonaires sont également rares avec les TSGI, contrairement à la plupart des sarcomes des tissus mous.

4-2 SELON L'AGE :

Les patients adultes atteints de GIST ont généralement un tableau clinique différent de celui des patients pédiatriques,

Adultes — Les patients adultes atteints de TSGI présentent généralement les symptômes suivants :

- ✓ Saignements gastro-intestinaux manifestes ou occultes : 28 % (intestin grêle) et 50 % (gastrique)
- ✓ Découverte fortuite (asymptomatique) : 13 à 25 %
- ✓ Douleur/inconfort abdominal : 8 à 17 %
- ✓ Abdomen aigu : 2 à 14 %
- ✓ Masse abdominale asymptomatique : 5 %

Les patients atteints de TSGI peuvent présenter un large éventail de symptômes. La plupart des patients présentant des masses sous-épithéliales sont asymptomatiques et leurs tumeurs sont souvent découvertes fortuitement.

Par exemple, les TSGI peuvent être détectées lors d'une étude endoscopique ; interventions chirurgicales électives (p. ex., sleeve gastrectomie pour les patients obèses) ; ou sur l'imagerie effectuée à d'autres fins. D'autres patients présentant une progression endoluminale indolente de la tumeur primitive peuvent présenter des symptômes chroniques non spécifiques (p. ex., satiété précoce ou ballonnements).

Cependant, certaines tumeurs peuvent éventuellement devenir suffisamment grosses pour s'ulcérer ou causer de la douleur. Dans certaines circonstances, ces patients peuvent présenter des symptômes qui nécessitent une évaluation clinique urgente tels qu'une rupture tumorale, un saignement gastro-intestinal, une perforation intestinale ou une obstruction gastro-intestinale.³³

4-3 LES SYNDROMES GENETIQUES :

Bien que la majorité des TSGI soient sporadiques, environ 5 % des patients atteints de TSGI présentent l'un des nombreux syndromes génétiques associés au développement de ces tumeurs. Ces syndromes génétiques comprennent le syndrome GIST familial primitif, la neurofibromatose de type 1 (NF1), le syndrome de Carney-Stratakis et la triade de Carney

4-3.1 Syndrome GIST familial primitif :

Les patients atteints du syndrome de tumeur stromale gastro-intestinale familiale primitive (GIST) ont des tumeurs caractérisées par des mutations héréditaires dans les gènes *KIT* ou du récepteur alpha du facteur de croissance dérivé des plaquettes (*PDGFRA*).³⁴

Ces familles ont une prédisposition au développement précoce des TSGI dans plusieurs sites primaires, tels que l'estomac et l'intestin grêle. De plus, les patients présentant des mutations germinales *KIT* présentent parfois une hyperpigmentation cutanée, une dysphagie ou des tumeurs nerveuses autonomes gastro-intestinales (GI), telles que les paragangliomes.³⁴

En revanche, les patients présentant des mutations germinales de *PDGFRA* présentent souvent une fibromatose intestinale et des polypes fibromes inflammatoires, un diagnostic anciennement classé comme neurofibromatose intestinale/neurofibromatose 3b (INF/NF3b)³⁵

4-3.2 Neurofibromatose de type 1 :

Les patients atteints de NF1 ont une incidence élevée de GIST, qui surviennent le plus souvent dans l'intestin grêle (>70%)³⁶.

Les TSGI associées à la NF1 sont souvent multifocales, ont une histologie fusiforme et ont de faibles taux de mitose. Les mutations somatiques dans les gènes *KIT* ou *PDGFRA* sont rares parmi ces tumeurs, contrairement aux cas sporadiques de GIST. Néanmoins, le *KIT* est souvent exprimé dans ces tumeurs de type sauvage *KIT/PDGFRA*, mais le mécanisme de surexpression n'est pas clair. De plus amples détails sur les caractéristiques cliniques et le diagnostic de la NF1 sont discutés séparément.

4-4 EXAMEN PHYSIQUE

Chez tous les patients chez qui l'on soupçonne une TSGI, l'examen physique doit comprendre un examen abdominal détaillé.

Les TSGI peuvent se présenter sous forme de masses abdominales palpables dues à la tumeur primitive ou à des métastases intra-abdominales (p. ex., foie, épiploon ou péritoine).

Les signes d'abdomen aigu ou de péritonite peuvent indiquer la présence d'un saignement gastro-intestinal, d'une rupture tumorale, d'une perforation intestinale ou d'une obstruction gastro-intestinale. Cependant, la plupart des patients atteints de GIST localisés peuvent ne pas avoir de résultats d'examen physique spécifiques, car certaines tumeurs se présentent sans symptômes et les métastases extra-abdominales sont rares.

4-5 EXAMEN PARACLINIQUE

Les TSGI sont détectées soit fortuitement chez les patients asymptomatiques, soit lors de l'évaluation du patient symptomatique. En tant que tel, l'évaluation diagnostique chez les patients atteints de GIST nécessite souvent une attention particulière aux résultats cliniques spécifiques ainsi qu'à un niveau élevé de suspicion pour la maladie. Des procédures d'imagerie et d'endoscopie sont nécessaires à l'évaluation diagnostique initiale des TSGI.

Chez les patients chez qui on suspecte une GIST, nous suggérons une imagerie par tomodensitométrie (TDM) pour l'évaluation initiale de la tumeur primaire. L'imagerie par résonance magnétique (IRM) est une alternative raisonnable chez les patients qui ne peuvent pas recevoir de produit de contraste TDM ou qui ont un primitif rectal.

Nous ne choisissons généralement pas la tomographie par émission de positons (TEP) utilisant le fluorodésoxyglucose (FDG-PET) en combinaison avec la TDM (TEP-TDM) pour évaluer la tumeur primitive car elle n'est pas suffisamment spécifique pour poser un diagnostic préopératoire.

L'imagerie par tomodensitométrie peut également évaluer l'étendue de la masse primaire, y compris l'invasion locale dans les structures adjacentes. Cependant, il peut être difficile d'identifier l'emplacement principal d'une grande masse sur la TDM en raison de la croissance exophytique. La tomodensitométrie permet également de mieux visualiser l'épaisseur de l'intestin grêle et la présence d'une perforation intestinale par rapport à l'IRM³⁷

IRM : Bien que la TDM demeure l'étude d'imagerie diagnostique initiale préférée pour l'évaluation d'une TSIG suspectée, l'IRM de l'abdomen et du bassin a un rendement diagnostique comparable à celui de la TDM et ne présente pas d'exposition aux rayonnements³⁸. L'IRM peut également être proposée comme alternative à la TDM chez les patients qui ne peuvent pas recevoir de produit de contraste par voie intraveineuse.

L'IRM peut également être préférée à la TDM pour évaluer les TSIG rectales primaires ou celles qui font l'objet d'une évaluation préopératoire. Les petites TSIG à l'IRM apparaissent rondes et symétriques, tandis que les TSIG plus grandes sont asymétriques et lobulées

TEP-TDM : La TEP-TDM n'a pas remplacé la TDM ou l'IRM comme modalité d'imagerie initiale de choix chez les patients suspectés d'avoir une TSIG. L'imagerie TEP-TDM est très sensible pour détecter les tumeurs avec un métabolisme élevé du glucose, y compris les GIST³⁹ ; Cependant, il n'est pas suffisamment spécifique pour poser un diagnostic préopératoire.

Endoscopie haute avec EUS : L'endoscopie haute avec échographie endoscopique (EUS) est la procédure de diagnostic préférée pour caractériser davantage les tumeurs gastro-intestinales supérieures (GI) suspectes de GIST impliquant l'estomac, l'intestin grêle ou l'œsophage

Coloscopie : La coloscopie est utilisée pour identifier les masses suspectes de GIST présentes dans le côlon, le rectum et l'anus. Les TSIG colorectales sont extrêmement rares et représentent environ 0,1% de toutes les tumeurs colorectales⁴⁰

EUS rectal versus IRM L'échographie endoscopique rectale (EUS) et/ou l'imagerie par résonance magnétique (IRM) peuvent jouer un rôle dans l'évaluation diagnostique des GIST rectaux suspectés. Une approche d'imagerie similaire peut également être utilisée pour les patients atteints de TSIG anale extrêmement rares

5- CARACTERISTIQUES MACROSCOPIQUES ET HISTOLOGIQUES DES GIST

Les GIST typiques constituent des lésions nodulaires développées dans l'épaisseur de la paroi digestive, s'étendant du côté séreux lorsqu'elles sont volumineuses (figure 18). À la coupe, les tumeurs sont bien limitées, non encapsulées, de consistance très ferme et de couleur blanchâtre. Les lésions de petite taille sont habituellement homogènes. Les lésions les plus volumineuses présentent souvent des remaniements nécrotiques ou hémorragiques, voire pseudo-kystiques.

Le diagnostic des TSIG est établi à l'aide de l'anatomopathologie de l'immunohistochimie (IHC) et de l'identification des mutations spécifiques de la maladie caractéristiques de ces néoplasmes.

La morphologie cellulaire des TSGI varie de la forme principalement fusiforme à celle d'épithélioïde. Histologiquement, l'apparition de ces tumeurs se situe généralement dans l'une des trois catégories relativement uniformes suivantes :

- Type de cellule de fuseau : 70 %
- Type épithélioïde : 20 %
- Type mixte : 10 %

✚ **Les GIST de type cellule fusiforme** sont composées de cellules éosinophiles relativement uniformes disposées en faisceaux courts .⁴¹

Par rapport aux léiomyomes, le cytoplasme éosinophile est plus pâle et a souvent un aspect fibrillaire. Les noyaux ont tendance à être uniformes, et il peut y avoir des vacuoles cytoplasmiques juxta nucléaires et des palissades nucléaires. Le collagène stromal est minime dans la plupart des cas, et l'hémorragie stromale est une caractéristique courante. Un pléomorphisme cytologique marqué est rare et devrait soulever la possibilité d'un diagnostic alternatif s'il est présent.

✚ **Les TSGI de type épithélioïde** sont composées de cellules arrondies avec un cytoplasme variablement éosinophile ou clair⁴² . Ils ont tendance à avoir des noyaux ronds à ovales avec de la chromatine vésiculaire, et l'architecture peut être imbriquée, ce qui peut entraîner une confusion avec un néoplasme épithélial ou mélanocytaire.

Il est intéressant de noter que les TSGI de type épithélioïde sont plus souvent négatives à l'expression de KIT, hébergent des mutations du récepteur alpha du facteur de croissance dérivé des plaquettes (*PDGFRA*) et sont présentes le plus souvent dans l'estomac

✚ **Les GIST de type mixte** peuvent présenter des zones de transition abrupte entre les zones fusiformes et épithélioïdes ou un mélange complexe des deux types de cellules

Des variantes histologiques rares existent et sont parfois trompeuses. La forme pléiomorphe (**figure 22**) est caractérisée par la présence de cellules tumorales de grande taille, à noyau très volumineux, de forme irrégulière, à chromatine nucléolée ; certaines cellules peuvent être multinucléées ; le stroma est abondant et souvent remanié. Un aspect pléiomorphe s'observe souvent de manière focale, à proximité d'une zone remaniée.

La présence d'un tel aspect de façon diffuse est inhabituelle et doit amener, avant de conclure au diagnostic de GIST pléiomorphe, à éliminer formellement un autre sarcome.

L'aspect histologique peut varier avec le siège de la tumeur. Les tumeurs de siège œsophagien, colique et rectal sont habituellement de type fusiforme. Les tumeurs de siège gastrique ont un aspect histologique plus variable, souvent fusiforme, parfois pseudo-palissadique (pouvant évoquer un schwannome), assez fréquemment épithélioïde (correspondant à l'ancien léiomyoblastome ou tumeur myoïde).

Les tumeurs de l'intestin grêle contiennent parfois un matériel extracellulaire particulier, correspondant à des globules de collagène, décrites par Min sous le nom de fibres skénoïdes **figure (21)**

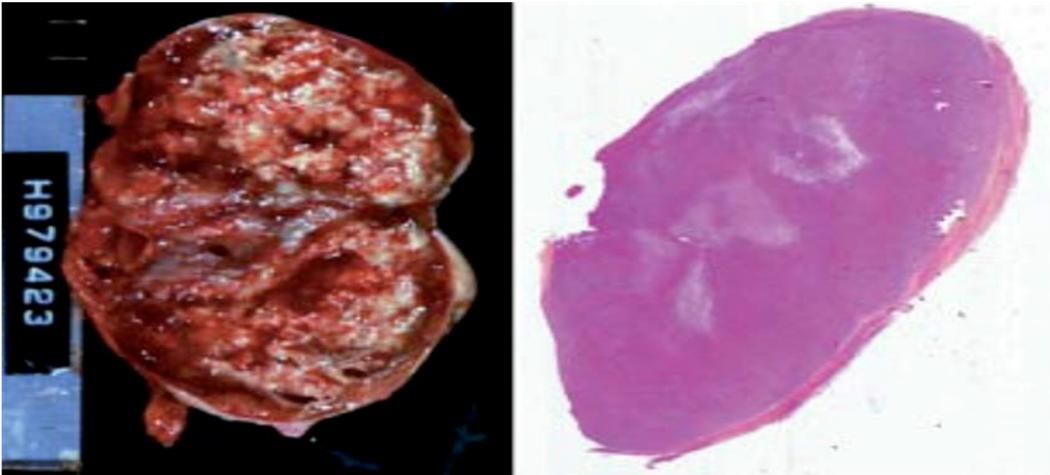


Figure 18:Aspect macroscopique typique d'une GIST, ici gastrique : la lésion est nodulaire, bien limitée, blanchâtre à la coupe, avec des remaniements hémorragiques et nécrotiques

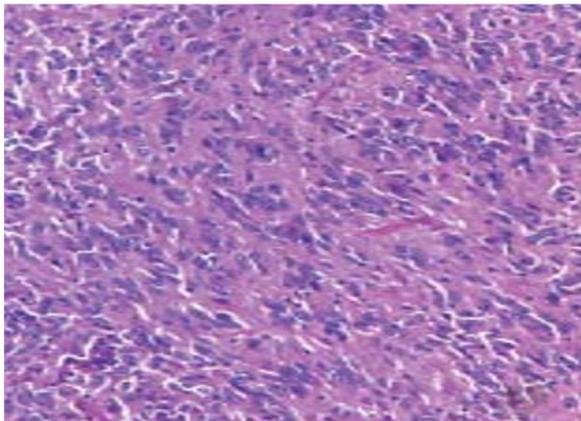


Figure 20:Aspect fusiforme est le plus typique et le plus fréquent (70 % des cas).

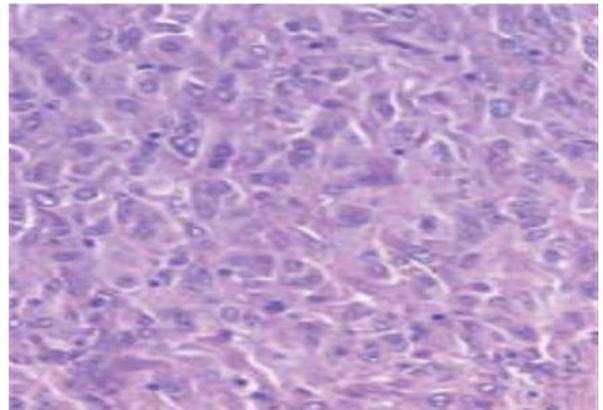


Figure 19:Aspect épithélioïde est plus rare (20 % des cas).

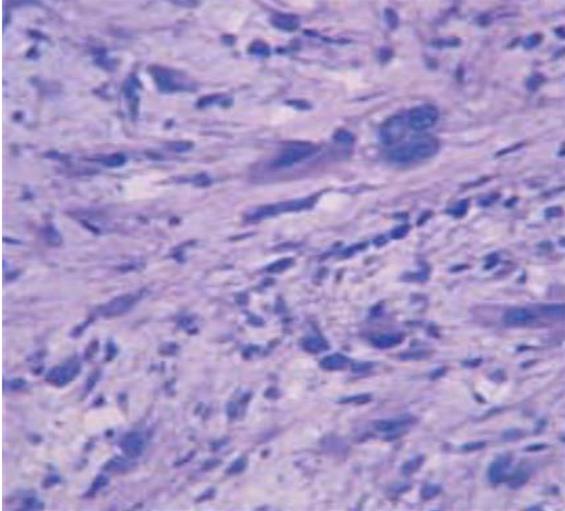


Figure 22: Les rares formes pléiomorphes ne doivent pas être interprétées à tort comme des sarcomes d'autre origine.

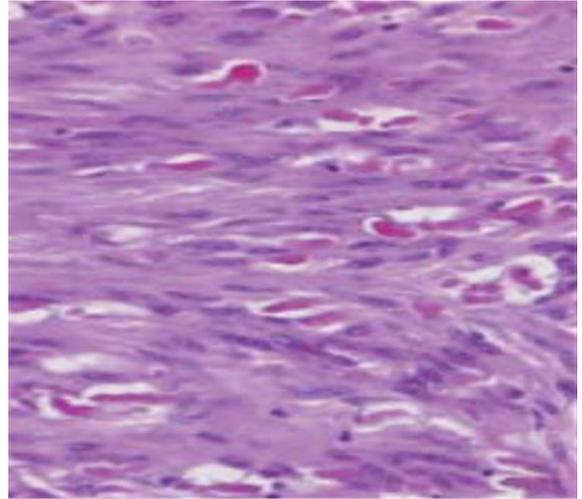


Figure 21: La présence de fibres skénoïdes, qui apparaissent sous forme de globules extracellulaires très éosinophiles, est typique des GIST de l'intestin grêle.

6- CARACTERISTIQUES IMMUNOHISTOCHIMIQUES DES GIST

La coloration IHC peut aider à distinguer les GIST des autres tumeurs sous-épithéliales qui peuvent survenir dans le tractus gastro-intestinal

6-1 KIT (CD117) :

Le marqueur diagnostique le plus important de GIST est la surexpression quasi universelle du récepteur tyrosine kinase **KIT (CD117)**, qui est facilement identifiable par une coloration positive de l'IHC , Cependant, la relation entre l'expression de la protéine KIT (CD117) et la mutation *KIT* dans les GIST n'est pas tout à fait simple

Environ 95 % des TSGI sont positifs pour l'expression du KIT sur l'IHC, et la majorité sont dues à des mutations connues du *KIT*. Cependant, certains GIST qui expriment KIT sont négatifs pour la mutation *KIT*.

Les GIST qui sont négatifs pour l'expression du KIT sur IHC représentent 4 à 5 % des cas. Au sein de ce petit sous-ensemble de tumeurs, beaucoup *n'ont* pas non plus de mutations KIT, et certaines hébergent plutôt des mutations activatrices dans le gène *PDGFRA*⁴³, En revanche, dans certains GIST qui n'expriment pas KIT sur IHC, des mutations du gène *KIT* ont été détectées, ce qui suggère que le silençage transcriptionnel s'est produit via un mécanisme différent Ce phénomène a également tendance à se produire dans le cadre d'un mécanisme de résistance pendant le traitement par l'imatinib⁴⁴

Chez ces patients et chez ceux dont le diagnostic n'est pas clair, une analyse mutationnelle est nécessaire pour confirmer le diagnostic de GIST

6-2DOG-1 ET PKC-THETA :

DOG-1 (découvert sur GIST-1) et **PKC-thêta** (protéine kinase C thêta) sont deux marqueurs immunohistochimiques qui sont positifs dans GIST, quel que soit le statut mutationnel *KIT* ou *PDGFRA*. DOG-1 en particulier est devenu un marqueur de diagnostic largement utilisé en plus du KIT IHC⁴⁵

6-3AUTRES MARQUEURS :

Entre 60 et 70 % des TSGI sont positifs pour le **CD34** ; 30 à 40 pour cent pour l'**actine des muscles lisses** ; 5 pour cent pour la **protéine S-100** ; et 1 à 2 pour cent pour la **desmine ou la kératine**⁴⁶.

7- CARACTERISTIQUES MOLECULAIRES :

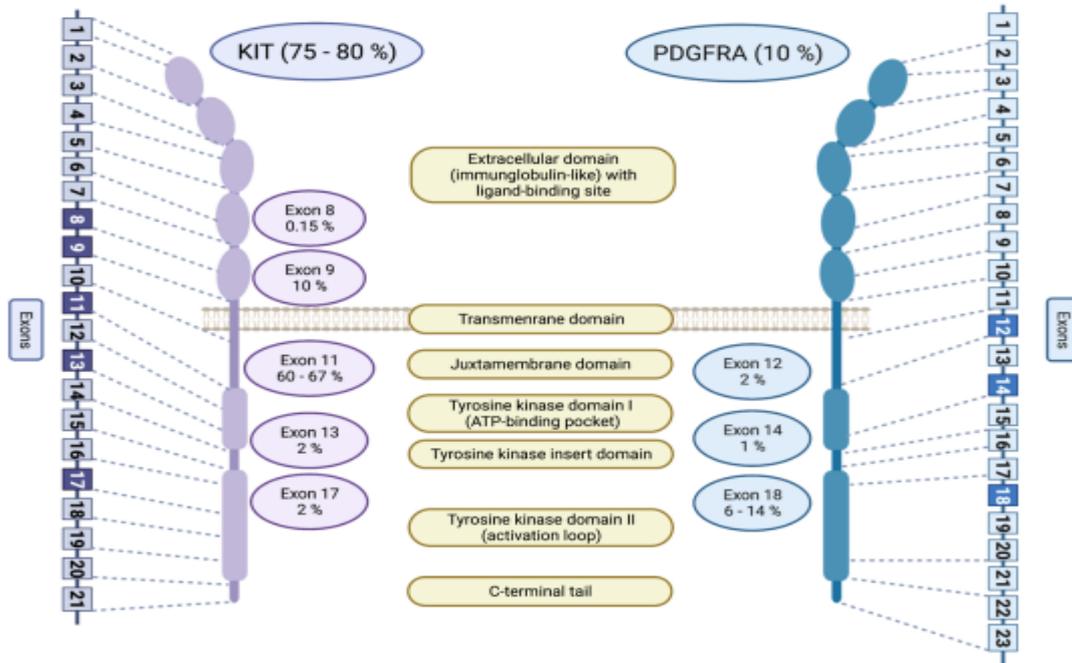


Figure 23: Structure KIT et PDGFRA, domaines, exons codants et mutations primaires communes avec fréquence.

Les altérations moléculaires couramment identifiées dans les TSGI comprennent des mutations dans KIT, PDGFRA et la famille des gènes SDH. D'autres aberrations moléculaires peuvent être présentes mais sont beaucoup moins fréquentes

Parallèlement à l'instauration d'un traitement de première intention par l'imatinib, une évaluation du statut mutationnel de la tumeur *KIT/PDGFRA* à l'aide de techniques de séquençage de l'ADN est conseillée lors de l'évaluation initiale de la plupart des patients diagnostiqués avec GIST, car les réponses cliniques au traitement systémique (p. ex., imatinib et autres inhibiteurs de la tyrosine kinase) sont en corrélation avec le génotype tumoral.

L'approche des tests moléculaires varie en fonction des pratiques institutionnelles et des techniques disponibles (p. ex., séquençage de nouvelle génération [NGS] par rapport à l'évaluation des mutations individuelles)

S'ils sont poursuivis, au minimum, les tests moléculaires devraient permettre d'évaluer la présence de mutations KIT. Si aucune mutation *du KIT* n'est détectée, un test réflexe peut être effectué pour les mutations *du PDGFRA*. Si la tumeur est négative pour les mutations *KIT* et *PDGFRA*, un test de panel étendu peut être envoyé pour évaluer les mutations moins courantes. Les tumeurs déficientes en SDH sont généralement diagnostiquées sur la base d'un examen pathologique expert de la morphologie tumorale et de l'immunohistochimie.

7-1 MUTATIONS DU KIT :

Environ 95 % des TSGI chez l'adulte surexpriment le récepteur de la tyrosine kinase, le KIT. Environ 80 % des TSGI présentent des mutations du gène KIT qui conduisent à l'activation constitutive du récepteur *KIT*⁴⁷.

Le proto-oncogène *KIT* a été postulé pour jouer un rôle important dans la tumorigenèse, dans les cellules normales, l'activité tyrosine kinase du récepteur KIT est régulée par la liaison du ligand endogène pour le récepteur (connu sous le nom de ligand KIT ou facteur de cellules souches [SCF]) Les mutations de KIT, cependant, conduisent à une activation indépendante du ligand de *KIT* ; Il en résulte une activation constitutive des voies de signalisation en aval qui stimulent la survie, la croissance et la prolifération des cellules

Les mutations *KIT* dans GIST peuvent se produire dans différents exons du gène et peuvent être des mutations ponctuelles, des délétions ou des insertions.

Les mutations primaires du *KIT* dans les GIST se produisent le plus souvent dans les exons 11 et 9 et plus rarement dans les exons 13, 17, 14 et 18.

7-1-1 Exon 11 :

L'exon 11 est la mutation KIT la plus courante et se produit dans environ 70 % des TSGI nouvellement diagnostiquées Cette mutation code pour le domaine juxta membranaire intracellulaire du récepteur. Cette région a généralement une fonction auto-inhibitrice de l'activation de la kinase, qui est atténuée par la mutation.

7-1-2 Exon 9 :

Les mutations de l'exon 9 *KIT* sont détectées dans 12 à 15 % des cas. Cette mutation affecte le domaine de dimérisation extracellulaire et permet la dimérisation des récepteurs en l'absence de ligand et l'activation ultérieure de la kinase.

7-1-3 Autres mutations du KIT :

Les **mutations du KIT** dans les exons 13, 14, 17 et 18 sont rares et se produisent dans environ 1 à 2 % des cas⁴⁸

Ces mutations affectent le domaine kinase (les mutations des exons 13 et 14 modifient la liaison à l'ATP ; les mutations des exons 17 et 18 modifient la boucle d'activation) Bien qu'ils soient peu fréquents dans les TSGI nouvellement diagnostiqués, ils sont observés à une fréquence élevée comme des mutations secondaires dans les TSGI qui développent une résistance à l'imatinib

7-1-4 KIT de type sauvage :

Environ 15 % des GIST n'ont pas de mutations dans le gène *KIT* (c'est-à-dire qu'ils sont de type sauvage *KIT*). La pathogenèse de ces sous-ensembles est discutée ci-dessous.

7-2 MUTATIONS PDGFRA :

Un sous-ensemble de GIST dépourvus de mutations KIT présentent des mutations activatrices dans le gène du récepteur alpha du facteur de croissance dérivé des plaquettes tyrosine kinase (PDGFRA)^{49 43}

KIT et PDGFRA sont des mutations oncogéniques mutuellement exclusives dans les GISTs. De plus, les mutations de PDGFRA sont plus susceptibles de se produire dans les GIST qui n'expriment pas l'IHC de KIT. Les patients présentant des mutations de PDGFRA ont des tumeurs qui apparaissent le plus souvent dans l'estomac et présentent une maladie plus indolente ^{50 51}

Il existe diverses altérations moléculaires dans la voie PDGFRA, notamment ^{49 52}:

7-2-1 Exon 18 :

L'exon 18 est la mutation PDGFRA la plus courante et représente environ 80 à 90 % des mutations PDGFRA. Cette mutation affecte la boucle d'activation dans le deuxième domaine tyrosine kinase.

7-2-2 D842V :

Les mutations de l'exon 18 de D842V se produisent dans environ 62 % des mutations de PDGFRA. Cette isoforme mutante confère une résistance significative à l'imatinib^{53 43} et nécessite l'utilisation d'inhibiteurs alternatifs de la tyrosine kinase tels que l'Avapritinib et le Ripretinib.

7-2-3 Non-D842V :

Des mutations de l'exon 18 non-D842V se produisent dans environ 27 % des mutations de PDGFRA. En général, les mutations non-D842V de l'exon 18 confèrent une sensibilité à l'imatinib ⁵²

7-2-4 Exon 12 :

L'exon 12 représente environ 9 % des mutations de PDGFRA et affecte le domaine juxta membranaire du récepteur.

7-2-5 Autres mutations :

Les mutations de PDGFRA dans d'autres exons tels que ceux des exons 14 et 10 sont relativement rares.

Les patients atteints de GIST de type sauvage KIT/PDGFRA (c'est-à-dire des tumeurs sans mutations détectables dans KIT ou PDGFRA) représentent environ 10 à 15 % de tous les cas de GIST.

Les GIST de type sauvage KIT/PDGFRA sont observés chez les patients atteints de syndromes tels que le syndrome de Carney-Stratakis (mutations du gène SDH), la triade de Carney (changements épigénétiques affectant le promoteur de la succinate déshydrogénase C [SDHC]) et ceux atteints de NF1 (mutation du gène NF1) ⁵⁴

7-3 AUTRES MUTATIONS :

Un certain nombre de GIST de type sauvage KIT/PDGFR α présentent d'autres anomalies génétiques qui s'excluent mutuellement des mutations KIT et PDGFR α . Certaines de ces altérations moléculaires peuvent être ciblées par les thérapies systémiques disponibles et peuvent avoir des implications thérapeutiques importantes dans les TSGI.

À titre d'exemples :

7-3-1 BRAF

Des mutations de BRAF V600E peuvent être détectées chez jusqu'à 13 % des patients atteints de GIST de type sauvage KIT/PDGFR α et ces tumeurs peuvent être traitées par anti BRAF plus inhibiteurs de la MEK⁵⁵

7-3-2 NF-1

Les GIST associés à la neurofibromatose de type 1 (NF1) présentent une signalisation accrue par le biais de la cascade de signalisation de la protéine kinase activée par les mitogènes (MAPK), ce qui augmente la possibilité d'un traitement par inhibiteurs de la MEK. ⁵⁶

7-3-3 NTRK

Des fusions de gènes impliquant le récepteur neurotrophique de la tyrosine kinase de type 3 (NTRK3) ou le récepteur 1 du facteur de croissance des fibroblastes (FGFR1) ont été identifiées chez des patients atteints de GIST de type sauvage KIT/PDGFR α .

8- RESISTANCE L'IMATINIB :

8-1 RESISTANCE PRIMAIRE :

La résistance primaire à l'imatinib signifie une progression dans les 6 mois suivant le traitement ⁵⁶

Les causes courantes de résistance primaire à l'imatinib sont les mutations de l'exon 9 du KIT,

PDGFR α exon 18 p.Asp842Val mutation et GIST de type sauvage.⁵³

Il a été démontré que les mutations de l'exon 9 KIT répondent mal à la dose standard d'imatinib (400mg), par conséquent, L'escalade de la dose à 800 mg d'imatinib par jour a donc démontré une réduction du risque pour 61 % des patients.⁵⁷

L'Avapritinib est un nouveau TKI de type I pour KIT et PDGFR α .⁵⁸ Avant l'Avapritinib, les patients présentant des mutations de l'exon 18 p.Asp842Val de PDGFR α avaient un mauvais pronostic, étant résistants à l'imatinib ⁵⁹

Une étude, portant sur 58 patients atteints de GIST à un stade avancé et présentant des mutations du gène PDGFR α , traités par imatinib, a montré un pronostic plus défavorable dans les cas de mutation de l'exon 18 p.Asp842Val par rapport à d'autres mutations PDGFR α .⁶⁰

NAVIGATOR, étude prospective de phase 1, a inclus 56 patients atteints de GIST métastatique ou non résécable présentant une mutation primaire de l'exon 18 de PDGFR α p.Asp842Val, traités par Avapritinib. Dans ce groupe, le taux de réponse global (ORR) était de 91 (mPFS) de 34 mois et la durée de survie moyenne (mOS) non atteinte.

Une RC a été observée chez 9 et une réponse partielle (RP) chez 79 % des patients⁵⁹. Sur la base de l'essai NAVIGATOR l'Avapritinib est désormais le traitement de première intention en cas de mutation de l'exon 18 de PDGFRA p.Asp842Val dans les GIST avancés⁶¹
62

Les GIST de type sauvage KIT et PDGFRA présentent des mutations dans les gènes codant pour le complexe SDH ou dans des gènes impliqués dans les voies RAS/RAF/MEK et PI3K/AKT/mTOR, ainsi que des altérations NF1, NTRK, FGFR et sont généralement résistantes à l'imatinib. ainsi que des altérations NF1, NTRK, FGFR et sont généralement résistantes à l'imatinib.⁶³

8-2 RESISTANCE SECONDAIRE :

- *La résistance secondaire se développe après la réponse initiale au traitement. principalement en raison d'une ou plusieurs mutations supplémentaires dans KIT ou PDGFRA, rarement en raison de mutations dans d'autres gènes conducteurs oncogéniques⁶⁴*
- *Les mutations secondaires de KIT affectent la liaison de l'imatinib.*
- *La liaison à l'imatinib est affectée par des mutations dans les exons 13 et 14 (poche de liaison à l'ATP) et dans les exons 17 et 18 (boucle d'activation)*
- *Le diagnostic et le traitement des tumeurs stromales gastro-intestinales présentant des mutations résistance secondaire sont compliqués en raison de l'hétérogénéité intra lésionnelle (différentes mutations dans une lésion) et inter lésionnelle (différentes mutations dans différentes lésions).*
- *Des mutations de résistance secondaires ont été détectées dans la poche de liaison à l'ATP (exon 13 ou 14) avec 42,9 - 50 % et dans la boucle d'activation (exon 17 ou 18) avec 50 - 57,1 %.*
- *La mutation de résistance secondaire la plus fréquente était p.Val654Ala dans l'exon 13 de KIT. Aucune mutation de résistance secondaire n'a été trouvée dans les KIT ou PDGFRA de type sauvage⁶⁵*
- *Une autre étude a confirmé les résultats précédents, montrant que la mutation de résistance secondaire la plus fréquente de l'exon 13 de KIT est p.Val654Ala, et que les mutations les plus fréquentes de l'exon 17 concernent les codons 820, 822 ou 823*
- *Dans un groupe de 109 patients atteints de GIST résistants à l'imatinib, des mutations dans les gènes de signalisation en aval ont été détectées chez 20 d'entre eux (18 %) à savoir NF1, PTEN, KRAS, PIK3CA, TSC2, TSC1, AKT3, BRAF.⁴⁷*

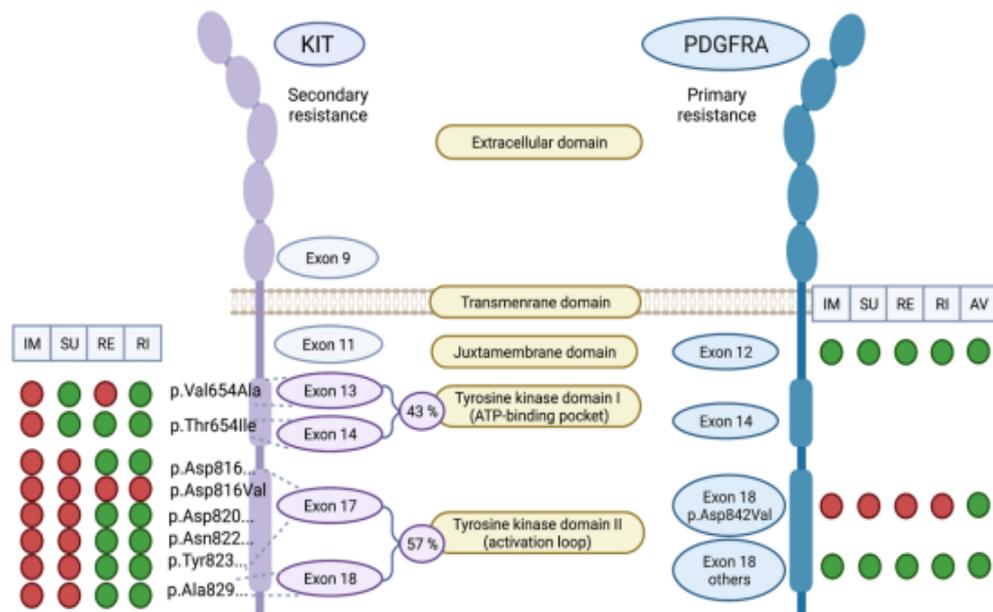


Figure 24: Mutations de résistance secondaire de KIT (les mutations les plus fréquentes se trouvant dans les exons 13, 14, 17, 18) avec leur fréquence et mutation de résistance primaire de PDGFRA (exon 18 p.Asp842Val).

9- DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL :

Le diagnostic différentiel d'une tumeur sous-épithéliale survenant dans le tractus gastro-intestinal (GI) comprend à la fois des tumeurs bénignes et malignes, dont beaucoup se présentent de manière similaire aux GIST. La distinction entre ces tumeurs et les GIST est basée sur l'immunohistochimie et les altérations moléculaires spécifiques aux GISTs⁶⁶

Les tumeurs bénignes comprennent le léiomyome, le schwannome et les tumeurs desmoïdes, Les tumeurs malignes comprennent le léiomyosarcome, le mélanome malin, la tumeur maligne de la gaine des nerfs périphériques, la tumeur myofibroblastique inflammatoire et le carcinome métaplastique (sarcomatoïde)

Par microscopie optique seule, la distinction entre les GIST et les autres tumeurs (en particulier les léiomyomes du tractus gastro-intestinal, les léiomyosarcomes et les schwannomes) peut être difficile car les résultats histologiques observés sur les coupes colorées à l'hématoxyline et à l'éosine (H & E) ne sont pas liés de manière fiable ou spécifique à l'immunophénotypage ou à la génétique moléculaire des lésions

Marqueurs	GIST	Léiomyomes	léiomyosarcomes	Schwannomes
Actine	+/-	+	+	-
Desmine	+	-	+/-	-
NSE	+/-	-	-	+
PS100	-	-	-	+
Vimentine	+	-	+/-	-
CD34	+	-	-	-
CD117	+	-	-	-

Tableau 8: Diagnostic différentiel en immunohistochimie des GIST

10-ETUDE PRONOSTIQUE ET ESTIMATION DU RISQUE DE RECIDIVE :

10-1 APRES RESECTION A VISEE CURATIVE

Dans environ 85 % des cas les GIST sont diagnostiquées au stade localisé. Le taux de récurrence spontanée des patients opérés et ayant une résection complète est d'environ 40 % à 10 ans. Les récurrences sont essentiellement hépatiques ou péritonéales, parfois locorégionales dans les GIST gastriques ou rectales. La plupart surviennent dans les 5 ans, surtout les 2-3 premières années. Des récurrences plus tardives sont rares. L'estimation du risque de récurrence est primordiale pour l'indication ou non d'un traitement adjuvant qui est désormais un standard dans certains cas et pour adapter la surveillance⁶⁷

Pour les GIST localisées, le risque de récurrence est actuellement évalué en fonction de la localisation primitive, de la taille et de l'index mitotique (paramètre le plus important) évalué sur 5 mm². D'autres paramètres sont également importants, notamment la rupture tumorale dans la cavité abdominale, spontanée ou peropératoire, où le risque de récurrence péritonéale est majeur⁶⁸

La combinaison de ces marqueurs pronostiques a permis de définir des groupes de patients ayant différents niveaux de risque de récurrence.

Une douzaine de classifications pour estimer le risque de récurrence des GIST après résection R0 ont été proposées. Elles sont toutes valables, et présentent toutes des limites. Elles sont basées sur des séries historiques rétrospectives avant l'avènement du traitement adjuvant, et elles n'intègrent pas les données moléculaires.

Il en existe 2 grands types :

Celles classant les patients dans des groupes de risque de récurrence estimé (NIH, NIH modifiée par Joensuu...). Les groupes ont été initialement définis de la manière suivante :

haut risque (>30 % de risque de récurrence) , risque intermédiaire (10-30 %), faible (< 10 %) et très faible risque (0-2 %). Cela est arbitraire mais reste assez généralement admis.

Celles estimant de manière chiffrée (0 à 100 %) le risque de récurrence (AFIP, nomogrammes, courbes de niveaux de Joensuu...).

La première classification histo-pronostique du risque de récurrence fondée sur la taille de la tumeur et l'index mitotique, a été établie en 2002 lors d'un consensus . L'index mitotique est le facteur pronostique de récurrence le plus important (et la perforation le cas échéant). Le nombre de mitoses doit désormais être évalué sur 5 mm² . Cela correspond, sur les microscopes actuels, à 20 à 25 champs au grossissement x 40 au lieu des « 50 champs à fort grossissement (HPF) » indiqués dans les anciennes publications. D'autres paramètres topographiques, histologiques, immunohistochimiques et moléculaires impactent le risque de récurrence.⁶⁸

De grandes séries rétrospectives ont permis de préciser ces données, mettant en évidence en outre, l'influence du siège de la tumeur et d'une perforation tumorale (pronostic similaire à une GIST métastatique) sur le risque de récurrence .⁶⁹

Toutes les classifications sont utilisables en pratique, et aucune n'est parfaite. Les classifications AFIP de Miettinen et NIH modifiée par Joensuu (tableaux ci-dessous) sont les plus utilisées. Une classification TNM est disponible (UICC TNM8) et intègre les principaux facteurs pronostiques. Elle est encore peu utilisée en pratique.⁶⁹

Elle vise notamment à mieux scinder les GIST à risque intermédiaire et élevé, et intègre le caractère péjoratif d'une perforation

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

Tableau 9: Estimation du risque de récurrence ou de décès lié à la maladie dans les GIST localisées réséquées dans des groupes définis par la taille, l'index mitotique et le siège de la tumeur (AFIP : Armed Forces Institute of Pathology) (d'après Miettinen)

* nombre de patients insuffisant pour l'estimation.

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

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

Tableau 10: Estimation du risque de récurrence dans les GIST localisées réséquées dans la classification de Joensuu dérivée de celle du NIH68

10-2 INFLUENCE DU GENOTYPE ET D'AUTRES FACTEURS BIOLOGIQUES SUR LE RISQUE DE RECIDIVE

Le génotype est un outil complémentaire pour évaluer le risque de récurrence. Ces données commencent à s'ajouter progressivement aux critères histologiques qui restent prépondérants pour estimer le risque de récurrence.⁷⁰

La relation entre génotype et risque de récurrence est complexe à analyser pour plusieurs motifs. D'une part, parce qu'il existe une grande variété de mutations possibles au niveau de l'exon 11 de KIT⁷¹. Dix mutations représentent cependant plus de 50 % de l'ensemble des mutations permettant certaines corrélations génotype/pronostic.

D'autre part, outre sa valeur pronostique, la mutation a également une valeur prédictive de réponse au traitement par imatinib. Ainsi les mutations de l'exon 11 de KIT sont les plus sensibles à l'imatinib, alors que la mutation PDGFRA D842V est généralement résistante.⁶⁷

En pratique, les GIST avec mutation de KIT ont un risque de récurrence supérieur à celles avec mutation de PDGFRA, les GIST sans mutation KIT/PDGFRA ayant un risque intermédiaire entre ces deux groupes. Parmi les mutations de l'exon 11 de KIT, les délétions ont un risque de récurrence supérieur aux substitutions et les duplications (plus rares) ont un meilleur pronostic⁷⁰

10-3 CRITERES D'EVALUATION PAR IMAGERIE ET SURVEILLANCE AU COURS D'UN TRAITEMENT PAR INHIBITEUR DE TYROSINE-KINASE POUR GIST AVANCEE OU METASTATIQUE

La tomodensitométrie avec injection de produit de contraste est l'imagerie la plus utilisée dans l'évaluation de la réponse (accord d'experts). Il a été montré que les critères RECIST de réponse tumorale n'étaient pas complètement adaptés à l'évaluation de la réponse tumorale dans les GIST traitées par imatinib.

En cas de réponse, la masse devient hypodense et la partie prenant le contraste ainsi que la vascularisation tumorale diminuent en quelques semaines. Ces modifications ne sont pas toujours associées à une diminution de taille de la tumeur qui est plus lente, et peut même dans certains cas augmenter initialement.

La mesure de la densité tumorale, en unités Hounsfield, est nécessaire. La diminution de la vascularisation tumorale évaluée par exemple par scanner dynamique ou Doppler avec injection de produit de contraste, traduit aussi l'efficacité du traitement (accord d'experts). Une augmentation de taille pouvant traduire l'efficacité du traitement, une revue de l'imagerie dans un pôle régional de cancérologie doit être envisagée avant son arrêt.

Des critères d'évaluation tomodensitométriques appropriés aux GIST ont été proposés pour définir le contrôle de la maladie sous imatinib⁷² : diminution de la taille (mesure unidimensionnelle) > 10 % et/ou diminution de la densité après injection (en unités Hounsfield) d'au moins 15 %. Ces critères ont d'excellentes sensibilité et spécificité pour différencier les bons des mauvais répondeurs

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

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

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

11- PRISE EN CHARGE MEDICALE STANDARD DES GISTS :

11-1 TRAITEMENT EN SITUATION NEOADJUVANTE :

Un traitement néoadjuvant par imatinib est discuté dans des cas particuliers, où l'objectif est la préservation d'organe et/ou l'augmentation du taux de résection R0 .

Il s'agit soit de tumeurs résécables mais avec une chirurgie mutilante où un downstaging permettrait une chirurgie avec un meilleur résultat fonctionnel (par exemple GIST du bas rectum), soit de tumeurs de résécabilité borderline

Il n'y a pas d'étude randomisée ayant réellement évalué sa place et les modalités de prescription. La dose la plus étudiée est 400 mg/j, L'attitude proposée par des chirurgiens experts est de réaliser un scanner tous les 2-3 mois et d'opérer lorsque le volume tumoral est le plus faible, ou après une stabilité sur 2 imageries consécutives, après un traitement de l'ordre de 6 à 12 mois, qui permet d'obtenir un taux de réponse objective maximal.⁷³

11-2 TRAITEMENT ADJUVANT PAR IMATINIB

La décision de traitement adjuvant doit se faire en fonction du potentiel de récurrence de la tumeur (très faible, faible, intermédiaire, et haut risque de récurrence) et de la sensibilité potentielle à l'imatinib L'analyse histologique de la pièce opératoire est donc primordiale, ainsi que le génotype.

L'imatinib est un inhibiteur de tyrosine-kinases, dont KIT et PDGFRA, développé initialement dans la leucémie myéloïde chronique, puis dans les GIST métastatiques dans les années 2000; *Plusieurs études de phase III ont testé l'imatinib en situation adjuvante, mais selon des modalités et estimations du risque de récurrence différents.*

L'essai multicentrique américain ACOSOG Z9001 a évalué la survie sans récurrence chez plus de 700 patients présentant une GIST de taille supérieure ou égale à 3 cm, randomisés

entre imatinib 400 mg/j ou placebo pendant un an. À un an, la survie sans récurrence était de 98 % dans le bras imatinib contre 82 % dans le bras placebo ($p < 0,0001$), sans bénéfice sur la survie globale. 74

Les sous-groupes à faible et très faible risque selon la classification AFIP ne présentaient aucun bénéfice à l'imatinib. Secondairement, le génotypage des tumeurs a permis d'observer un gain significatif en survie sans récurrence uniquement pour les mutations de l'exon 11 (mais les autres sous-groupes sont d'effectifs plus faibles). L'essai multicentrique européen AIO-SSG a évalué la survie sans récurrence chez environ 400 patients atteints de GIST perforées et à haut risque de rechute selon la classification.

Les patients étaient traités par imatinib pendant 1 ou 3 ans après la chirurgie. La survie sans récurrence était de 66 % versus 48 % en faveur du traitement du bras 3 ans ($p < 0,0001$) (suivi médian de 54 mois), avec cette fois-ci un gain en survie globale : 92 % dans le bras 3 ans contre 82 % ($p=0,019$).⁷⁵

Les résultats après un suivi médian de 7,5 ans montrent que la supériorité du schéma imatinib 3 ans se maintient dans le temps. Cette étude a permis à l'imatinib 400 mg/jour pendant une durée de 3 ans de devenir le standard thérapeutique en cas de GIST à haut risque de récurrence. Enfin, l'étude de l'EORTC a comparé pour des GIST à risque élevé ou intermédiaire de rechute selon la classification NIH, imatinib pendant 2 ans ou surveillance. Elle a évalué quant à elle la survie sans échappement à l'imatinib. Elle confirme l'intérêt de l'imatinib sur la survie sans récurrence chez les patients à haut risque de rechute, mais en cas de récurrence, la survie sans échappement à l'imatinib à 5 ans était similaire dans les 2 bras (87 % contre 84 %), ainsi que la survie globale. Cette étude suggère donc un effet suspensif plus que curatif de l'imatinib. 76

Il n'y a pas d'intérêt au traitement adjuvant des GIST avec mutation D842V de l'exon 18 de PDGFRA, considérée comme une mutation de résistance à l'imatinib et associée à un risque de récurrence spontané plus faible (accord d'experts)

En cas de mutation de l'exon 9 et de GIST wild type chez des patients à risque élevé de rechute, l'indication reste maintenue (sauf en cas de neurofibromatose de type 1) selon les avis d'experts, mais le réel bénéfice chez ces sous-groupes reste vraiment à confirmer. Compte tenu de l'intérêt d'une dose d'imatinib augmentée à 800 mg/j en cas de mutation de l'exon 9 de KIT dans les GIST avancées, certains experts préconisent cette dose en situation adjuvante pour ce génotype, mais cette attitude demanderait à être confirmée par un essai spécifique

11-3 TRAITEMENT MEDICAL DES GIST METASTATIQUES ET LOCALEMENT AVANCEES :

Les tumeurs métastatiques et localement avancées non résécables représentent 10-15 % des GIST au moment du diagnostic. Les principaux sites métastatiques des GIST sont le foie et le péritoine (on parle alors de sarcomatose péritonéale). Les métastases ganglionnaires sont anecdotiques, la voie hématogène étant la principale voie de diffusion tumorale. Les autres sites métastatiques sont rares (poumon, plèvre...), principalement en cas de GIST rectales et/ou de GIST multi-traitées

11-3-1 Traitement de première ligne :

Différentes chimiothérapies ont été testées dans le passé dans les GIST sans réelle efficacité. Les données sur la radiothérapie sont limitées, et les indications à but symptomatique (douleurs, hémorragie...) restent exceptionnelles avec peu de recul sur son efficacité. Les ITK ont spectaculairement amélioré le pronostic des GIST avancées.

L'imatinib est le seul traitement de première ligne avec une survie à un an d'environ 90 % dès les premiers essais comparés à 40 % avec les anciennes chimiothérapies qui ne sont pas efficaces. Dans l'essai initial randomisé de phase II chez 147 patients, une réponse partielle était observée dans 54 % des cas, une stabilité dans 28 %, soit plus de 80 % de contrôle tumoral.⁶⁷

L'efficacité de l'imatinib était maintenue chez environ 30 % des patients à 5 ans, et 20 % à 9 ans. Le pronostic des patients était similaire en cas de réponse ou de stabilité. Le statut mutationnel a un impact pronostique majeur : les survies sans progression et globales sont significativement meilleures en cas de mutation de l'exon 11 de KIT par rapport à une mutation de l'exon 9, elle-même de meilleur pronostic que les GIST wild-type. La posologie recommandée d'imatinib est de 400 mg/jour en continu jusqu'à progression ou intolérance, sauf en cas de mutation de l'exon 9 de KIT (800 mg/jour).

La tolérance à l'imatinib est globalement bonne, ses effets indésirables fréquents étant l'apparition d'œdème de la face prédominant en périorbitaire, asthénie, diarrhée, myalgies, rash cutané, et une toxicité hématologique prédominant sur les globules rouges. Des toxicités beaucoup plus rares mais sévères ont été rapportées : hémorragies digestives, hémopéritoine, anasarque, ou hépatite⁷².

Il a été montré que les patients qui rechutent après un traitement adjuvant par imatinib conservent une sensibilité à l'imatinib lors de sa reprise. En cas de rechute, le standard thérapeutique est donc la reprise de l'imatinib.

L'étude BFR14 évaluant l'arrêt de l'imatinib comparé à sa poursuite chez des patients en réponse ou stabilité prolongées a montré que l'arrêt s'accompagne de reprises évolutives dans la grande majorité des cas, que l'imatinib soit arrêté après 1, 3 ou 5 ans de traitement.

Ce même essai met en évidence que la reprise de l'imatinib en cas de progression ou récurrence à l'arrêt de ce dernier permet de nouveau un contrôle tumoral chez 94 % des patients ayant été mis en pause, sans effet négatif sur la survie globale, mais au prix d'un pronostic cependant plus péjoratif chez les patients ayant ré-évalué précocement et d'une réponse objective moins importante qu'initialement. La pause thérapeutique n'est donc pas recommandée, mais peut constituer une alternative chez certains patients demandeurs dont la tolérance est médiocre

11-3-2 Progression sous Imatinib :

La résistance primaire à l'imatinib, c'est-à-dire survenant dans les 6 premiers mois, est rare. On l'observe dans 5 % environ dans les études récentes. Il faut savoir remettre en cause le diagnostic de GIST, surtout si une double lecture pathologique ou un génotypage n'ont pas été réalisés initialement. Il ne faut pas méconnaître une fausse progression radiologique, les GIST étant imparfaitement évaluées par les critères RECIST qui ne prennent pas en compte la variation de densité des lésions secondaires liée à des

phénomènes de remaniement tumoral, pouvant se traduire par une augmentation initiale de la taille

Il est également indispensable de vérifier l'observance au traitement et de possibles interactions médicamenteuses (par exemple les inhibiteurs de la pompe à protons), et dans l'hypothèse d'une sous-exposition médicamenteuse, réaliser un dosage du taux plasmatique de l'imatinib. Il existe en effet une variation interindividuelle importante. En cas de progression avérée, doubler la posologie à 800 mg/ jour permettait un nouveau contrôle temporaire de la maladie chez 30 à 40 % des patients. En cas de résistance primaire ou secondaire due à une sous-exposition, une augmentation des doses quotidiennes est à privilégier. Sinon un changement de ligne d'ITK ou l'inclusion dans un essai thérapeutique sont nécessaires⁷⁷

11-3-3 Traitement de deuxième ligne et au-delà :

- Les résistances secondaires sont le plus souvent liées à l'émergence de nouvelles mutations de KIT, notamment en cas de mutation initiale sur l'exon 11. Ces mutations secondaires sont le plus souvent sur les exons 13 ou 17 de KIT, et associées à une sensibilité variable aux différents ITK. Elles peuvent être variées et hétérogènes chez un même patient ⁶⁷
- **Le Sunitinib** est un ITK agissant sur plusieurs récepteurs tyrosine kinase transmembranaires (KIT, VEGF, PDGF) . Il s'agit du seul ITK ayant une AMM en deuxième ligne. Son efficacité a été démontrée par une étude de phase III multicentrique chez 312 patients avec une GIST métastatique ou non résécable ayant une résistance ou une intolérance à l'imatinib⁷⁸. La posologie classique est de 50 mg/j, 4 semaines sur 6. Les principaux effets indésirables sont : asthénie, diarrhée, nausées, décoloration cutanée, HTA, syndrome mains-pieds et toxicités hématologiques^{78 79}. Un essai de phase II réalisé à une posologie de 37,5 mg/ jour en continu a suggéré une efficacité similaire avec une meilleure tolérance. L'observance du traitement est essentielle et le traitement doit être personnalisé (posologie, schéma intermittent ou continu) selon la tolérance⁸⁰ .
- La prise en charge précoce et efficace des effets secondaires est indispensable. Du fait d'importantes variations inter-individuelles, l'analyse des interactions médicamenteuses et les dosages plasmatiques du sunitinib peuvent être une aide à l'adaptation des doses.
- **Le regorafenib** est un ITK proche du sorafenib, agissant sur plusieurs récepteurs tyrosine kinase transmembranaires. Il s'agit du seul ITK ayant une AMM en troisième ligne, en cas d'échec et / ou intolérance de l'imatinib et du sunitinib. Son efficacité a été démontrée en troisième ligne dans un essai de phase III après échec ou intolérance de l'imatinib et du sunitinib et offre une médiane de survie sans progression significativement augmentée (4,8 mois contre 0,9 mois dans le groupe placebo⁸¹.
- La posologie recommandée est de 160 mg/ jour, 3 semaines sur 4. Les effets indésirables de grade 3 ou plus étaient observés relativement fréquemment

(hypertension artérielle 23 %, un syndrome main-pied 20 %, diarrhée 5 %). Comme pour tous les ITK, la prévention et la prise en charge des effets secondaires, l'adaptation des doses à la tolérance et la personnalisation du traitement sont essentiels pour l'observance et l'efficacité du traitement.

- **Le ripretinib** a été évalué dans un essai randomisé de phase III contre placebo avec cross over en 4^{ème} ligne thérapeutique. (Essai Invictus)⁸². Cet essai montre une amélioration significative de la PFS, et une supériorité en faveur du ripretinib pour le taux de réponse (11% vs 0%) et pour la survie (médiane de survie 6 mois vs non atteinte >15 mois). Le médicament est disponible dans le cadre d'un accès précoce post-AMM à compter du 11/04/2022 en cas de GIST avancée ayant reçu au préalable un traitement par 3 ITK dont l'imatinib.
- **L'Avapritinib** a montré un taux de réponse de 88% et une médiane de survie sans progression proche de 24 mois pour les patients porteurs de mutations PDGFRA D842V inopérables ou métastatiques. Les données d'efficacité et de tolérance sont encore limitées. La prescription d'Avapritinib devra être prise après proposition issue d'une RCP avec un centre de référence et de compétences dans la prise en charge des sarcomes (recommandation HAS). Il dispose d'une AMM européenne dans les GIST inopérables ou métastatiques avec mutation PDGFRA D842V (pas de spécification de ligne thérapeutique) et est disponible en pharmacie hospitalière⁸³. Il conviendra de prendre en compte la toxicité neurologique notable spécifique de ce médicament (inexpliquée à ce jour) revêtant 2 aspects : les hémorragies intracrâniennes rares et les troubles cognitifs de sévérité variable conduisant à diminuer la dose ou l'arrêt transitoire du traitement.
- Il a été montré que même en cas de résistance aux ITK, leur arrêt pouvait être associé à une accélération de la progression. En effet, certains clones restent probablement sensibles au traitement. Ainsi une réintroduction de l'imatinib est préférable à l'interruption complète du traitement après la troisième ligne. D'autres ITK, comme le sorafenib ou le Pazopanib, ont certainement un intérêt, mais n'ont pas fait l'objet d'essais de phase III et n'ont pas d'AMM

À tous les stades de la maladie, il faut privilégier une inclusion dans les essais thérapeutiques. De nouvelles molécules prometteuses peuvent être accessibles dans les GIST métastatiques. Il s'agit principalement d'inhibiteurs multikinases ayant une efficacité sur des mutations de KIT classiquement dites secondaires (exon 13-14/17-18) (par exemple ponatinib, Blu-285, DCC-2618...). Certains ont une efficacité potentielle en cas de mutation PDGFRA D842V (Blu-285, crenolanib). Des inhibiteurs de VEGFR2 sont en cours d'évaluation (par exemple vandetanib, cabozantinib) et des essais précoces d'immunothérapie programmés (pembrolizumab)

Dans des cas ponctuels, notamment en cas de progression sur quelques lésions, des traitements locorégionaux tels que destructions par radiofréquence ou micro-ondes, embolisation hépatique peuvent avoir un intérêt

12- ESSAIS THERAPEUTIQUES :

12-1 DEFINITION D'UN ESSAI CLINIQUE :

Les essais cliniques sont des études scientifiques effectuées chez l'homme en vue du développement des connaissances biologiques et médicales. En cancérologie, les essais cliniques impliquent les personnes atteintes d'un cancer.

Les essais cliniques sont aussi appelés « essais thérapeutiques » et font partie des « études cliniques ».

Ils définissent une situation expérimentale qui teste chez les patients de nouveaux médicaments, de nouvelles associations de médicaments, de nouveaux diagnostics (ex : test biologique), de nouvelles techniques de chirurgie, de radiothérapie, des dispositifs médicaux, de nouvelles façons d'administrer un traitement (ex : comprimé plutôt que perfusion), etc...

L'objectif des essais cliniques est de répondre à des questions non encore résolues ou de valider des hypothèses portant sur la tolérance, l'utilisation ou l'efficacité :

- Quelle est la dose du médicament pouvant être administrée sans effet indésirable important ?
- Le médicament /dispositif/stratégie thérapeutique (ou l'association de médicaments) est-il efficace ?
- Quels en sont les effets secondaires (toxicité) ?

Un médicament en cours de développement est appelé médicament expérimental.

Ces essais cliniques sont conduits par un promoteur (laboratoire pharmaceutique, centre hospitalier (Centre de Lutte contre le Cancer, Centre Hospitalier Universitaire) qui porte la responsabilité de l'étude.

Ils sont mis en œuvre par un médecin (appelé médecin investigateur) en collaboration avec une équipe médicale et de recherche, et dans le respect d'un cadre réglementaire éthique (protection et bien être des participants) et scientifique (méthodologie précise, bonnes pratiques, balance bénéfiques/risques).

12-2 COMMENT SE DEROULENT LES ETAPES DU DEVELOPPEMENT D'UN MEDICAMENT ?

Le développement d'un médicament contre le cancer (chimiothérapie, immunothérapie, thérapie ciblée...) est un parcours long.

Afin d'obtenir une autorisation pour être prescrit aux patients (Autorisation de Mise sur le Marché ou AMM) un médicament suit un circuit de développement qui comprend plusieurs étapes, de la phase préclinique aux phases cliniques.

Une quinzaine d'années s'écoulent entre les premiers travaux scientifiques (recherche fondamentale) et la commercialisation d'un médicament. Un parcours long qui aura raison de nombreuses molécules se révélant trop toxiques et/ou inefficaces.

Environ 1 seule molécule sur 1000 sera finalement mise sur le marché. Un médicament peut être disponible en France mais pas dans un autre pays, ou vice-versa. En effet, le

dossier d'AMM d'un médicament doit être validé par les autorités de santé spécifiques (Agence Européenne du Médicament en Europe, Agence Nationale de Sécurité du Médicament en France) d'un continent et d'un pays.

A noter qu'en France, pour être remboursé par la Sécurité Sociale, un médicament doit également obtenir un avis favorable de commissions spécialisées (Commission de la Transparence et Commission d'évaluation économique et de santé publique de l'HAS *).

12-2-1 Phase préclinique

Il s'agit, dans le cas de médicaments, de recherches faites en laboratoire sur des cellules (recherche in vitro) et chez l'animal (recherche in vivo). Cette phase permet de connaître le mécanisme d'action de la molécule et ses potentiels effets toxiques (fertilité, effet mutagène...) et d'étudier son devenir de son absorption à son élimination. Des résultats dans cette phase sont nécessaires pour autoriser les premiers essais cliniques chez l'homme.

12-2-2 Phase I « évaluation de la toxicité/choix de la dose »

Les essais cliniques de phase I sont effectués dans certaines structures habilitées par les Agences Régionales de Santé (ARS). C'est le cas du Centre Léon Bérard qui est également un centre labellisé par l'Institut National du Cancer (INCa) pour mener ces essais en oncologie. L'autorisation de lieu de recherche garantit que ces études sont prises en charge par une équipe médicale spécialisée dans un environnement spécialement organisé pour prendre en charge ce type d'essais cliniques complexes.

Ces essais évaluent les premières administrations du médicament ou d'une association de médicaments chez l'homme. Ils permettent de déterminer la dose optimale à administrer, étudient les manifestations qui surviennent chez les participants (toxicités éventuelles) et de quelle façon se comporte le médicament dans l'organisme de son absorption à son élimination.

Ces essais cliniques appelés précoces impliquent peu de patients (en général entre 20 et 80) mais pouvant présenter en oncologie des tumeurs de localisations différentes. Ils sont complexes à mettre en place et ont de nombreuses procédures à suivre (prises de sang, électrocardiogrammes, biopsies de la tumeur, visites médicales, ...).

12-2-3 Phase II « évaluation de la tolérance et de l'efficacité »

Ces essais concernent un plus grand nombre de patients, présentant en oncologie un type homogène de tumeur. Ils vont permettre de confirmer la dose optimale du médicament (ou de l'association de médicaments) déterminée lors des phases I, d'améliorer la compréhension des effets secondaires et d'obtenir des données d'efficacité préliminaires.

12-2-4 Phase III « essais comparatifs »

Ces essais concernent plusieurs centaines jusqu'à plusieurs milliers de participants selon les situations. Ils servent à démontrer l'intérêt du traitement et à comparer son efficacité par rapport soit à un placebo, soit au traitement de référence (traitement déjà prouvé efficace et prescrit dans la même indication).

Ces essais comparatifs utilisent le tirage au sort des médicaments à l'étude, afin qu'un patient ait la même probabilité de recevoir le médicament de référence (ou le placebo) que le médicament expérimental. Ce tirage au sort est appelé « randomisation » et permet de rendre homogène les groupes de patients qui seront comparés pour évaluer l'efficacité du médicament expérimental par rapport au médicament de référence.

De cette façon, si une différence d'efficacité est constatée à la fin de l'essai en faveur du médicament expérimental, elle ne pourra être attribuée qu'à une activité biologique supérieure de ce médicament, et non à des différences entre les caractéristiques des patients.

12-2-5 Phase IV « évaluation après commercialisation »

L'évaluation des médicaments ne s'arrête pas avec les résultats des essais de phase III et l'AMM. En effet, la tolérance et l'activité des médicaments en pratique courante, c'est-à-dire sur la population d'usage des traitements. Cette population d'usage est beaucoup plus diversifiée que celle des essais cliniques (par exemple : présence d'autres maladies chroniques, prise simultanée d'autres traitements...). C'est pour cela que la survenue d'éventuels effets secondaires très rares, inattendus ou à distance, est enregistrée au niveau national dans le cadre du réseau de pharmacovigilance ; et que des études cliniques dites « en vie réelle » permettent de documenter l'efficacité des traitements commercialisés en conditions réelles d'utilisation.

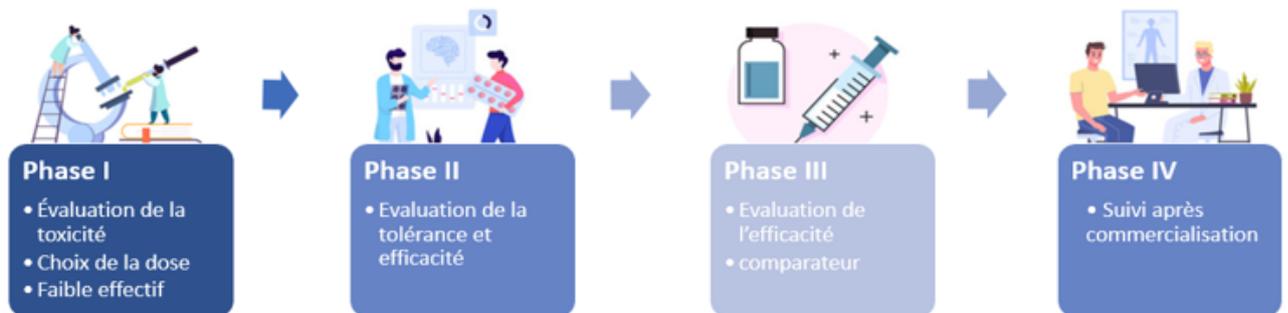


Figure 25: les étapes du développement d'un médicament lors d'un essai clinique

13-CONTEXTUALISATION DES RESULTATS :

Les résultats de notre étude fournissent des données précieuses sur les patients atteints de GIST ayant participé à des essais cliniques dans un centre spécialisé sur une période de 15 ans. Notre cohorte, bien que rétrospective et monocentrique, met en lumière des aspects importants de la prise en charge des GIST, tant en termes d'efficacité thérapeutique que de tolérance aux traitements.

Notre analyse révèle des tendances similaires à celles observées dans des études précédentes sur les GIST. Par exemple, la localisation la plus fréquente des tumeurs dans notre cohorte était l'intestin grêle, suivi de l'estomac, ce qui concorde avec les données épidémiologiques courantes sur les GIST. De plus, la prévalence de la forme fusiforme parmi les tumeurs étudiées (89,9 %) reflète également des schémas bien documentés dans la littérature sur les GIST.

La proportion élevée de patients présentant des mutations du gène c-KIT (89,74 %) correspond aux attentes pour ce type de tumeurs, confirmant l'importance des analyses moléculaires dans le diagnostic et le suivi des GIST. La forte expression de c-KIT détectée par immunohistochimie chez la plupart des patients soutient l'utilisation de thérapies ciblées comme l'imatinib, ce qui est également cohérent avec les recommandations actuelles.

Les taux de survie globale dans notre étude diffèrent selon le nombre d'essais cliniques auxquels les patients ont participé. Cela pourrait indiquer que l'accès à plusieurs thérapies expérimentales peut influencer positivement la survie des patients, mais des recherches supplémentaires sont nécessaires pour comprendre les mécanismes sous-jacents et pour évaluer le poids d'autres facteurs tels que le stade de la maladie ou les mutations génétiques spécifiques.

Les effets secondaires de grade ≥ 3 ont été observés chez 36 % des patients, ce qui souligne l'importance d'une surveillance étroite lors de l'administration de traitements cliniques. Bien que ce taux puisse sembler élevé, aucun patient n'a dû interrompre définitivement le traitement en raison d'effets indésirables, ce qui peut indiquer une tolérance relative aux traitements expérimentaux chez cette population.

Enfin, les taux de récurrence et de risque évolutif selon la classification histo-pronostique de Miettinen montrent une répartition des risques similaire à celle des études antérieures, avec une majorité de patients classés à haut risque de récurrence. Ces résultats suggèrent que la stratification des patients selon les risques demeure essentielle pour personnaliser les approches thérapeutiques et améliorer les résultats cliniques.

13-1 LES POINTS FORTS

Notre étude offre des points forts qui mettent en évidence la pertinence des essais cliniques pour les patients atteints de tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST). L'analyse de notre cohorte rétrospective, menée sur 15 ans, démontre une large gamme d'observations cliniques, dont certaines confirment des tendances déjà observées dans d'autres études. Par exemple, la localisation prédominante des tumeurs dans l'intestin grêle et l'estomac s'accorde avec la littérature existante. De plus, la prévalence des mutations du gène c-KIT et de la forme fusiforme parmi nos patients confirme l'importance des analyses moléculaires et des approches thérapeutiques ciblées comme l'imatinib.

Le taux de survie globale varie selon le nombre d'essais cliniques auxquels les patients ont participé, ce qui peut indiquer une relation entre l'accès à de multiples traitements expérimentaux et l'amélioration des taux de survie. Ces résultats soulignent le potentiel des essais cliniques pour améliorer les options thérapeutiques des patients atteints de GIST. Enfin, bien que des effets secondaires de grade ≥ 3 aient été observés chez 36 % des patients, aucun n'a dû arrêter le traitement définitivement en raison de ces effets, ce qui suggère une tolérance relative aux traitements expérimentaux.

13-2 LES POINTS A AMELIORER

Bien que notre étude ait mis en lumière des aspects importants des essais cliniques chez les patients atteints de GIST, plusieurs points pourraient être améliorés pour accroître la fiabilité et la portée des résultats. Tout d'abord, le caractère monocentrique de l'étude limite la généralisation des résultats. L'élargissement de l'étude à plusieurs centres permettrait d'obtenir une cohorte plus diversifiée et représentative.

De plus, la forte proportion de patients présentant des métastases au moment du diagnostic souligne la nécessité de stratégies de dépistage précoce. Les taux de survie varient entre les différents groupes, mais le groupe D, avec un taux de survie globale de 0 %, suggère des besoins d'optimisation des thérapies et d'une meilleure stratification des patients selon leurs risques.

Enfin, des recherches supplémentaires sont nécessaires pour mieux comprendre les mécanismes sous-jacents des effets secondaires liés aux essais cliniques et pour déterminer des approches visant à minimiser les risques tout en maximisant les bénéfices. Ces améliorations potentielles permettraient de renforcer la crédibilité de l'étude et d'orienter les futures recherches sur les GIST.

CONCLUSION

En conclusion, notre étude descriptive sur les patients suivis pour une tumeur stromale gastro-intestinale (GIST) et inclus dans plusieurs essais thérapeutiques de manière itérative a révélé plusieurs limites importantes. Tout d'abord, le nombre d'individus inclus dans notre analyse était limité, ce qui peut influencer la généralisabilité de nos résultats. De plus, l'étude était de nature rétrospective et monocentrique, ce qui pourrait introduire un biais de sélection et limiter la représentativité de notre cohorte. Le manque de données de biologie moléculaire a également restreint notre capacité à effectuer des analyses approfondies sur les mécanismes sous-jacents des GIST et à évaluer pleinement l'efficacité des traitements.

En outre, notre étude était confrontée à l'absence d'une cohorte comparative, ce qui aurait pu fournir des informations précieuses sur l'efficacité relative des différents protocoles thérapeutiques. Malgré ces limitations, notre travail offre une vue d'ensemble importante sur la gestion clinique des patients atteints de GIST et souligne la nécessité d'une collecte systématique et approfondie des données cliniques et biologiques pour guider les décisions thérapeutiques.

L'objectif principal de notre étude était de déterminer la meilleure séquence thérapeutique cohérente pour chaque patient, en tenant compte des données disponibles sur l'efficacité et la tolérance des différents traitements. En ce sens, notre travail apporte des éclaircissements précieux sur les stratégies thérapeutiques possibles et met en évidence l'importance d'une approche individualisée dans la prise en charge des GIST.

En ce qui concerne les perspectives, Nous sommes impatients d'attendre les résultats de l'essai INSIGHT, une étude de phase 3, randomisée, multicentrique et ouverte, qui évaluera l'efficacité du Ripretinib par rapport au Sunitinib chez des patients atteints d'une tumeur stromale gastro-intestinale avancée précédemment traitée par l'imatinib portant des mutations de l'exon KIT 11 + 17 et/ou 18. Ces résultats pourraient avoir un impact significatif sur les futures lignes directrices de traitement et sur la qualité des soins dispensés aux patients atteints de GIST.

Enfin, des études futures devraient également se concentrer sur l'intégration de la biologie moléculaire et de l'imagerie avancée pour une meilleure caractérisation des tumeurs et une personnalisation accrue des traitements.

RESUME :

Analyse rétrospective des traitements et de leur sécurité chez les patients atteints de tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST) inscrits de façon itérative dans des essais cliniques de phase II et III à l'Institut Gustave Roussy

Les tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST) représentent un groupe hétérogène de tumeurs rares, dérivées du tissu conjonctif du tractus gastro-intestinal. Bien qu'elles soient rares par rapport à d'autres néoplasies, les GIST ont suscité un intérêt considérable au sein de la communauté médicale en raison de leurs caractéristiques cliniques et biologiques uniques. Leur compréhension a considérablement évolué au cours des dernières décennies, et elles sont devenues un modèle exemplaire pour l'oncologie moléculaire et la médecine de précision.

Les GIST se distinguent par leur origine dans les cellules du tractus gastro-intestinal, avec des sites de prédilection tels que l'estomac et l'intestin grêle. Cependant, ces tumeurs peuvent survenir dans d'autres parties du tube digestif, bien que plus rarement. Leur comportement biologique peut varier considérablement, allant de tumeurs bénignes à des tumeurs malignes agressives.

L'avènement de l'immunohistochimie et la caractérisation moléculaire des mutations du gène KIT (récepteur au facteur de croissance des cellules souches) ont révolutionné le diagnostic des GIST et ont permis le développement de traitements ciblés spécifiques, tels que l'imatinib, qui a considérablement amélioré le pronostic de nombreux patients.

✓ Les principaux objectifs de notre étude sont les suivants :

Trouver la meilleure séquence de traitement : Nous voulons identifier la série de traitements qui offre le meilleur taux de survie globale. Cela implique d'examiner différents essais cliniques pour comprendre quelles thérapies sont les plus efficaces.

Évaluer l'efficacité des traitements non standards : Comme il n'existe pas de protocole standardisé pour traiter cette pathologie complexe, nous cherchons à déterminer quels traitements offrent les meilleurs résultats, même s'ils ne sont pas largement disponibles dans tous les centres médicaux.

✓ Les objectifs secondaires comprennent :

Analyser la tolérance aux traitements : Nous examinons comment les patients réagissent à différents traitements pour identifier les effets secondaires et les niveaux de tolérance, ce qui peut aider à personnaliser les soins en fonction des besoins individuels.

Pour ce faire, on a pensé à réaliser cette étude, qui est une cohorte rétrospective, monocentrique s'étalant sur une période de 15 ans allant de 2008 à 2023, nous avons initialement inclus 47 cas consécutifs de GIST. Ces patients ont été sélectionnés

de manière itérative pour participer à des essais cliniques de phases II et III, organisés à l'institut GUSTAVE ROUSSY, Paris.

Cependant, après avoir appliqué des critères d'exclusion (comme illustré dans la Figure 1), le nombre de patients retenus pour l'analyse finale s'est réduit à 39. Ces 39 patients ont participé à plus d'un essai clinique consacré aux GIST

L'âge moyen de nos patients était de 67 ans, avec une fourchette allant de 38 à 94 ans, et un sexe-ratio de 0,95 (H/F). Le principal motif de consultation dans notre série était le syndrome douloureux, rapporté par 30 patients, soit 78 %. Lors de l'examen clinique, une masse abdominale a été palpée chez 25 patients (64 %), et une sensibilité abdominale a été notée chez tous les patients.

La localisation la plus fréquente des tumeurs était l'intestin grêle, avec 20 cas, suivie par l'estomac avec 10 cas. Le diagnostic a été posé à un stade précoce dans 48,72 % des cas (19 patients), tandis que 20 tumeurs étaient métastatiques, représentant 51,28 % des cas.

La majorité des patients présentait des métastases hépatiques (67 %, soit 26 patients), et des métastases péritonéales étaient présentes dans 64 % des cas (25 patients). La forme histologique la plus courante était le GIST fusiforme (89,9 %), tandis que les formes mixte et épithélioïde ont été observées respectivement chez trois et un patient.

L'immunohistochimie a été effectuée chez tous les patients, avec 89,74 % (35 patients) montrant une forte expression du c-KIT. Seulement 10,26 % des patients (4) étaient c-KIT négatifs. En ce qui concerne la biologie moléculaire, 89,74 % des patients présentaient une mutation du gène c-KIT.

L'évaluation du risque évolutif selon la classification histo-pronostique de Miettinen a permis de classer les tumeurs : 10,26 % (4 patients) étaient à faible risque de récurrence, 2,56 % (1 patient) à risque intermédiaire, et 58,97 % (11 patients) à haut risque de récurrence. Pour 28 % des cas (11 patients), le risque de récurrence n'a pas pu être déterminé.

Dans notre étude, nous avons classé les patients atteints de tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST) en fonction du nombre d'essais cliniques auxquels ils ont participé. Le groupe A comprend les patients ayant participé à deux essais cliniques, le groupe B ceux ayant pris part à trois essais, le groupe C ceux ayant participé à quatre essais, et le groupe D ceux ayant pris part à cinq essais.

Les taux de survie globale étaient de 80 % pour le groupe A, 85,7 % pour le groupe B, 100 % pour le groupe C, et 0 % pour le groupe D. La survie moyenne était de 87 mois pour le groupe A, 54 mois pour le groupe B, 60 mois pour le groupe C, et 52 mois pour le groupe D, avec un intervalle de confiance à 95 % pour chacun de ces groupes.

La proportion des patients ayant présenté des effets secondaires de grade ≥ 3 était de 36 % (14 patients). Le taux d'effets indésirables de grade 3 ou 4 était le plus élevé dans le groupe A, avec 28 %. Aucun patient n'a dû arrêter définitivement le traitement en raison d'effets indésirables.

ABSTRACT

Retrospective Analysis of Treatments and Their Safety in Patients with Gastrointestinal Stromal Tumors (GIST) Enrolled Iteratively in Phase II and III Clinical Trials at the Gustave Roussy Institute

Gastrointestinal stromal tumors (GISTs) represent a heterogeneous group of rare tumors derived from the connective tissue of the gastrointestinal tract. Despite their rarity compared to other neoplasms, GISTs have garnered considerable interest within the medical community due to their unique clinical and biological characteristics. Our understanding of these tumors has evolved significantly over the past decades, making them a prime example of molecular oncology and precision medicine.

GISTs are characterized by their origin in cells of the gastrointestinal tract, with common sites including the stomach and small intestine. However, these tumors can also occur in other parts of the digestive tract, albeit less frequently. Their biological behavior can vary greatly, from benign tumors to aggressive malignancies.

The advent of immunohistochemistry and the molecular characterization of mutations in the KIT gene (stem cell factor receptor) have revolutionized the diagnosis of GISTs and paved the way for targeted treatments such as imatinib, which have significantly improved the prognosis for many patients.

The main objectives of our study are:

Finding the optimal treatment sequence: We aim to identify the treatment sequence that offers the best overall survival rate. This involves analyzing various clinical trials to understand which therapies are most effective.

Evaluating the efficacy of non-standard treatments: Since there are no standardized protocols for this complex pathology, we aim to determine which treatments yield the best results, even if they are not widely available in all medical centers.

The secondary objectives include:

Analyzing treatment tolerance: We assess how patients respond to different treatments to identify adverse effects and tolerance levels, which can help tailor care to individual needs.

To achieve this, we conducted a retrospective cohort study at a single center over a 15-year period from 2008 to 2023, initially enrolling 47 consecutive cases of GIST. These patients were iteratively selected to participate in phase II and III clinical trials conducted at the Gustave Roussy Institute in Paris.

However, after applying exclusion criteria (as illustrated in Figure 1), the number of patients included in the final analysis was reduced to 39. These 39 patients participated in more than one clinical trial dedicated to GIST. The mean age of our patients was 67 years, with a range from 38 to 94 years, and a sex ratio of 0.95 (M/F). The primary symptom in our series was pain syndrome, reported by 30 patients (78%). During the clinical examination, an abdominal mass was palpable in 25 patients (64%), and abdominal sensitivity was noted in all cases.

The most common tumor site was the small intestine, with 20 cases, followed by the stomach with 10 cases. The diagnosis was made at an early stage in 48.72% of cases (19 patients), while 20 tumors were metastatic, representing 51.28% of cases.

The majority of patients had hepatic metastases (67%, or 26 patients), and peritoneal metastases were present in 64% of cases (25 patients). The most common histological form was spindle cell GIST (89.9%), while mixed and epithelioid forms were observed in three and one patient, respectively.

Immunohistochemistry was performed on all patients, with 89.74% (35 patients) showing strong c-KIT expression. Only 10.26% (4 patients) were c-KIT negative. Regarding molecular biology, 89.74% of patients had a KIT gene mutation.

Risk assessment according to Miettinen's histo-prognostic classification allowed us to classify the tumors: 10.26% (4 patients) were at low risk of recurrence, 2.56% (1 patient) at intermediate risk, and 58.97% (11 patients) at high risk of recurrence. For 28% of cases (11 patients), the risk of recurrence could not be determined.

In our study, we classified patients with GIST based on the number of clinical trials in which they participated. Group A includes patients who participated in two clinical trials, Group B those who participated in three trials, Group C those who participated in four trials, and Group D those who participated in five trials.

The overall survival rates were 80% for Group A, 85.7% for Group B, 100% for Group C, and 0% for Group D. The mean survival time was 87 months for Group A, 54 months for Group B, 60 months for Group C, and 52 months for Group D, with a 95% confidence interval for each group.

The proportion of patients who experienced adverse events of grade ≥ 3 was 36% (14 patients). The rate of grade 3 or 4 adverse events was highest in Group A, at 28%. No patient had to stop treatment permanently due to adverse events.

ملخص

تحليل رجعي للعلاجات وأمانها لدى مرضى أورام الجهاز الهضمي المستروما (GIST) المسجلين بشكل متكرر في التجارب السريرية للمرحلتين الثانية والثالثة في معهد جوستاف روسي

تمثل أورام الجهاز الهضمي المستروما (GIST) مجموعة متنوعة من الأورام النادرة المستمدة من النسيج الضام في الجهاز الهضمي. وعلى الرغم من ندرتها مقارنة بأورام أخرى، فإن هذه الأورام حظيت باهتمام كبير داخل المجتمع الطبي بسبب خصائصها السريرية والبيولوجية الفريدة. تطور فهم هذه الأورام بشكل كبير على مدى العقود الماضية، وأصبحت مثالاً رائداً في مجال الأورام الجزيئية والطب الدقيق.

تتميز أورام GIST بأصلها في خلايا الجهاز الهضمي، حيث توجد بشكل شائع في المعدة والأمعاء الدقيقة. ومع ذلك، يمكن أن تحدث في أجزاء أخرى من الجهاز الهضمي، وإن كان ذلك أقل تكراراً. ويمكن أن يختلف سلوكها البيولوجي بشكل كبير، من أورام حميدة إلى أورام خبيثة عدوانية.

أحدثت تقنية المناعية النسيجية والتوصيف الجزيئي للطفرات في جين KIT (مستقبل عامل الخلايا الجذعية) ثورة في تشخيص أورام GIST ومهدت الطريق لعلاجات موجهة مثل الإيماتينيب، والتي حسنت بشكل كبير من التوقعات للعديد من المرضى.

الأهداف الرئيسية لدراستنا هي:

إيجاد أفضل تسلسل علاجي: نهدف إلى تحديد تسلسل العلاجات الذي يقدم أفضل معدل للبقاء على قيد الحياة بشكل عام. يشمل ذلك تحليل العديد من التجارب السريرية لفهم أي العلاجات هي الأكثر فعالية.

تقييم فعالية العلاجات غير القياسية: نظراً لعدم وجود بروتوكول قياسي لعلاج هذه الحالة المعقدة، نسعى إلى تحديد العلاجات التي تقدم أفضل النتائج، حتى لو لم تكن متاحة على نطاق واسع في جميع المراكز الطبية.

الأهداف الثانوية تشمل:

تحليل تحمل العلاجات: نقوم بتقييم كيفية استجابة المرضى للعلاجات المختلفة لتحديد الآثار الجانبية ومستويات التحمل، مما يمكن أن يساعد في تخصيص الرعاية وفقاً للاحتياجات الفردية. لتنفيذ ذلك، أجرينا دراسة رجعية لعدد من المرضى في مركز واحد على مدى 15 عامًا من 2008 إلى 2023، وقد تم إدراج 47 حالة متتالية من أورام GIST بشكل ميدني. تم اختيار هؤلاء المرضى بشكل متكرر للمشاركة في التجارب السريرية للمرحلتين الثانية والثالثة التي تم تنظيمها في معهد جوستاف روسي في باريس.

ومع ذلك، بعد تطبيق معايير الاستبعاد (كما هو موضح في الشكل 1)، تم تقليص عدد المرضى في التحليل النهائي إلى 39 مريضاً. شارك هؤلاء المرضى في أكثر من تجربة سريرية واحدة مخصصة لأورام GIST.

كان متوسط عمر مرضانا 67 عامًا، مع نطاق بين 38 و94 عامًا، ونسبة الجنس 0.95 (ذكر/أنثى). كان السبب الرئيسي للزيارة في سلسلتنا هو الألم، وقد أبلغ عنه 30 مريضًا (78%). أثناء الفحص السريري، تم اكتشاف كتلة في البطن في 25 مريضًا (64%)، وتم ملاحظة حساسية في البطن في جميع الحالات.

كانت المواقع الأكثر شيوعًا للأورام هي الأمعاء الدقيقة، مع 20 حالة، تليها المعدة مع 10 حالات. تم تشخيص المرض في مرحلة مبكرة في 48.72% من الحالات (19 مريضًا)، بينما كانت 20 ورها في مرحلة نقيية، مما يمثل 51.28% من الحالات.

كان معظم المرضى يعانون من نقائل في الكبد (67%، أو 26 مريضًا)، وكانت النقائل البريتونية موجودة في 64% من الحالات (25 مريضًا). كانت الشكلية النسيجية الأكثر شيوعًا هي أورام GIST ذات الخلايا المغزلية (89.9%). بينما تم ملاحظة الشكل المختلط والشكل الظهاري على التوالي في ثلاثة مريض واحد.

تم إجراء الفحص المناعي النسيجي لجميع المرضى، حيث أظهرت 89.74% (35 مريضًا) تعبيرًا قويًا لجين c-KIT، وكان 10.26% فقط من المرضى (4 مرضى) سلبيين لجين c-KIT. وبالنسبة للأحياء الجزئية، كانت 89.74% من المرضى يعانون من طفرة في جين c-KIT.

أتاح تقييم الخطر التطوري وفقًا لتصنيف مييتين النسيجي-التنبؤي تصنيف الأورام: 10.26% (4 مرضى) كان لديهم خطر منخفض للانتكاسة، 2.56% (1 مريض) كان لديهم خطر متوسط، و58.97% (11 مريضًا) كان لديهم خطر مرتفع للانتكاسة. وفي 28% من الحالات (11 مريضًا)، لم يكن بالإمكان تحديد خطر الانتكاسة.

في دراستنا، قمنا بتصنيف المرضى المصابين بأورام GIST حسب عدد التجارب السريرية التي شاركوا فيها. المجموعة A تشمل المرضى الذين شاركوا في تجربتين سريريتين، المجموعة B تشمل الذين شاركوا في ثلاث تجارب، المجموعة C تشمل الذين شاركوا في أربع تجارب، والمجموعة D تشمل الذين شاركوا في خمس تجارب.

كانت معدلات البقاء على قيد الحياة 80% للمجموعة A، و85.7% للمجموعة B، و100% للمجموعة C، و0% للمجموعة D. كان متوسط البقاء على قيد الحياة 87 شهرًا للمجموعة A، و54 شهرًا للمجموعة B، و60 شهرًا للمجموعة C، و52 شهرًا للمجموعة D، مع فترات ثقة 95% لكل مجموعة.

كانت نسبة المرضى الذين عانوا من آثار جانبية من الدرجة ≤ 3 هي 36% (14 مريضًا). وكان معدل الآثار الجانبية من الدرجة 3 أو 4 هو الأعلى في المجموعة A، مع 28%. ولم يكن هناك أي مريض اضطر لوقف العلاج نهائيًا بسبب آثار جانبية.

REFERENCES

1. Dei Tos AP. The reappraisal of gastrointestinal stromal tumors: from Stout to the KIT revolution. *Virchows Arch.* 2003;442(5):421-428. doi:10.1007/s00428-003-0782-6
2. Ma CK, Amin MB, Kintanar E, Linden MD, Zarbo RJ. Immunohistologic characterization of gastrointestinal stromal tumors: a study of 82 cases compared with 11 cases of leiomyomas. *Mod Pathol.* 1993;6(2):139-144.
3. Mazur MT, Clark HB. Gastric stromal tumors. Reappraisal of histogenesis. *Am J Surg Pathol.* 1983;7(6):507-519. doi:10.1097/00000478-198309000-00001
4. Miettinen M, Sarlomo-Rikala M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumours. *Ann Chir Gynaecol.* 1998;87(4):278-281.
5. Miettinen M, Virolainen M, Maarit-Sarlomo-Rikala null. Gastrointestinal stromal tumors--value of CD34 antigen in their identification and separation from true leiomyomas and schwannomas. *Am J Surg Pathol.* 1995;19(2):207-216. doi:10.1097/00000478-199502000-00009
6. Sarlomo-Rikala M, Kovatich AJ, Barusevicius A, Miettinen M. CD117: a sensitive marker for gastrointestinal stromal tumors that is more specific than CD34. *Mod Pathol.* 1998;11(8):728-734.
7. Corless CL, Fletcher JA, Heinrich MC. Biology of gastrointestinal stromal tumors. *J Clin Oncol.* 2004;22(18):3813-3825. doi:10.1200/JCO.2004.05.140
8. Gibson PC, Cooper K. CD117 (KIT): a diverse protein with selective applications in surgical pathology. *Adv Anat Pathol.* 2002;9(1):65-69. doi:10.1097/00125480-200201000-00007
9. Rumessen JJ, Vanderwinden JM. Interstitial cells in the musculature of the gastrointestinal tract: Cajal and beyond. *Int Rev Cytol.* 2003;229:115-208. doi:10.1016/s0074-7696(03)29004-5
10. Sircar K, Hewlett BR, Huizinga JD, Chorneyko K, Berezin I, Riddell RH. Interstitial cells of Cajal as precursors of gastrointestinal stromal tumors. *Am J Surg Pathol.* 1999;23(4):377-389. doi:10.1097/00000478-199904000-00002
11. Blay JY, Bonvalot S, Casali P, et al. Consensus meeting for the management of gastrointestinal stromal tumors. Report of the GIST Consensus Conference of 20-21 March 2004, under the auspices of ESMO. *Ann Oncol.* 2005;16(4):566-578. doi:10.1093/annonc/mdi127

12. Beltran MA, Cruces KS. Primary tumors of jejunum and ileum as a cause of intestinal obstruction: a case control study. *Int J Surg*. 2007;5(3):183-191. doi:10.1016/j.ijisu.2006.05.006
13. Miettinen M, Sarlomo-Rikala M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors: recent advances in understanding of their biology. *Hum Pathol*. 1999;30(10):1213-1220. doi:10.1016/s0046-8177(99)90040-0
14. Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors--definition, clinical, histological, immunohistochemical, and molecular genetic features and differential diagnosis. *Virchows Arch*. 2001;438(1):1-12. doi:10.1007/s004280000338
15. Søreide K, Sandvik OM, Søreide JA, Giljaca V, Jureckova A, Bulusu VR. Global epidemiology of gastrointestinal stromal tumours (GIST): A systematic review of population-based cohort studies. *Cancer Epidemiol*. 2016;40:39-46. doi:10.1016/j.canep.2015.10.031
16. Tryggvason G, Gíslason HG, Magnússon MK, Jónasson JG. 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):289-293. doi:10.1002/ijc.21167
17. Joensuu H, Hohenberger P, Corless CL. Gastrointestinal stromal tumour. *Lancet*. 2013;382(9896):973-983. doi:10.1016/S0140-6736(13)60106-3
18. Joensuu H, Vehtari A, Riihimäki J, et al. Risk of recurrence of gastrointestinal stromal tumour after surgery: an analysis of pooled population-based cohorts. *Lancet Oncol*. 2012;13(3):265-274. doi:10.1016/S1470-2045(11)70299-6
19. Benesch M, Wardelmann E, Ferrari A, Brennan B, Verschuur A. Gastrointestinal stromal tumors (GIST) in children and adolescents: A comprehensive review of the current literature. *Pediatr Blood Cancer*. 2009;53(7):1171-1179. doi:10.1002/pbc.22123
20. Ma GL, Murphy JD, Martinez ME, Sicklick JK. Epidemiology of gastrointestinal stromal tumors in the era of histology codes: results of a population-based study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2015;24(1):298-302. doi:10.1158/1055-9965.EPI-14-1002
21. Tran T, Davila JA, El-Serag HB. The epidemiology of malignant gastrointestinal stromal tumors: an analysis of 1,458 cases from 1992 to 2000. *Am J Gastroenterol*. 2005;100(1):162-168. doi:10.1111/j.1572-0241.2005.40709.x
22. Patel N, Benipal B. Incidence of Gastrointestinal Stromal Tumors in the United States from 2001-2015: A United States Cancer Statistics Analysis of 50 States. *Cureus*. 2019;11(2):e4120. doi:10.7759/cureus.4120
23. Kawanowa K, Sakuma Y, Sakurai S, et al. High incidence of microscopic gastrointestinal stromal tumors in the stomach. *Hum Pathol*. 2006;37(12):1527-1535. doi:10.1016/j.humpath.2006.07.002
24. Agaimy A, Wünsch PH, Hofstaedter F, et al. Minute gastric sclerosing stromal tumors (GIST tumorlets) are common in adults and frequently show c-KIT mutations. *Am J Surg Pathol*. 2007;31(1):113-120. doi:10.1097/01.pas.0000213307.05811.f0
25. Cassier PA, Ducimetière F, Lurkin A, et al. A prospective epidemiological study of new incident GISTs during two consecutive years in Rhône Alpes region: incidence and molecular

- distribution of GIST in a European region. *Br J Cancer*. 2010;103(2):165-170. doi:10.1038/sj.bjc.6605743
26. Prakash S, Sarran L, Socci N, et al. Gastrointestinal stromal tumors in children and young adults: a clinicopathologic, molecular, and genomic study of 15 cases and review of the literature. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2005;27(4):179-187. doi:10.1097/01.mph.0000157790.81329.47
27. Ulanja MB, Rishi M, Beutler BD, et al. Racial Disparity in Incidence and Survival for Gastrointestinal Stromal Tumors (GISTs): an Analysis of SEER Database. *J Racial Ethn Health Disparities*. 2019;6(5):1035-1043. doi:10.1007/s40615-019-00605-9
28. Liegl B, Hornick JL, Lazar AJF. Contemporary pathology of gastrointestinal stromal tumors. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2009;23(1):49-68, vii-viii. doi:10.1016/j.hoc.2008.12.002
29. DeMatteo RP, Lewis JJ, Leung D, Mudan SS, Woodruff JM, Brennan MF. Two hundred gastrointestinal stromal tumors: recurrence patterns and prognostic factors for survival. *Ann Surg*. 2000;231(1):51-58. doi:10.1097/00000658-200001000-00008
30. Singhal S, Singhal A, Tugnait R, et al. Anorectal gastrointestinal stromal tumor: a case report and literature review. *Case Rep Gastrointest Med*. 2013;2013:934875. doi:10.1155/2013/934875
31. Reith JD, Goldblum JR, Lyles RH, Weiss SW. Extragastric (soft tissue) stromal tumors: an analysis of 48 cases with emphasis on histologic predictors of outcome. *Mod Pathol*. 2000;13(5):577-585. doi:10.1038/modpathol.3880099
32. Miettinen M, Monihan JM, Sarlomo-Rikala M, et al. Gastrointestinal stromal tumors/smooth muscle tumors (GISTs) primary in the omentum and mesentery: clinicopathologic and immunohistochemical study of 26 cases. *Am J Surg Pathol*. 1999;23(9):1109-1118. doi:10.1097/00000478-199909000-00015
33. Miettinen M, Sobin LH, Lasota J. 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):52-68. doi:10.1097/01.pas.0000146010.92933.de
34. Maeyama H, Hidaka E, Ota H, et al. Familial gastrointestinal stromal tumor with hyperpigmentation: association with a germline mutation of the c-kit gene. *Gastroenterology*. 2001;120(1):210-215. doi:10.1053/gast.2001.20880
35. de Raedt T, Cools J, Debiec-Rychter M, et al. Intestinal neurofibromatosis is a subtype of familial GIST and results from a dominant activating mutation in PDGFRA. *Gastroenterology*. 2006;131(6):1907-1912. doi:10.1053/j.gastro.2006.07.002
36. Miettinen M, Fetsch JF, Sobin LH, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors in patients with neurofibromatosis 1: a clinicopathologic and molecular genetic study of 45 cases. *Am J Surg Pathol*. 2006;30(1):90-96. doi:10.1097/01.pas.0000176433.81079.bd

37. Tateishi U, Hasegawa T, Satake M, Moriyama N. Gastrointestinal stromal tumor. Correlation of computed tomography findings with tumor grade and mortality. *J Comput Assist Tomogr.* 2003;27(5):792-798. doi:10.1097/00004728-200309000-00018
38. A systematic review on the clinical diagnosis of gastrointestinal stromal tumors - PubMed. Accessed March 7, 2024. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18668671/>
39. Kim SJ, Lee SW. Performance of F-18 FDG PET/CT for predicting malignant potential of gastrointestinal stromal tumors: A systematic review and meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol.* 2018;33(3):576-582. doi:10.1111/jgh.14015
40. Reddy RM, Fleshman JW. Colorectal gastrointestinal stromal tumors: a brief review. *Clin Colon Rectal Surg.* 2006;19(2):69-77. doi:10.1055/s-2006-942347
41. Fletcher CDM, Berman JJ, Corless C, et al. Diagnosis of gastrointestinal stromal tumors: a consensus approach. *Int J Surg Pathol.* 2002;10(2):81-89. doi:10.1177/106689690201000201
42. Miettinen M, Sobin LH, Sarlomo-Rikala M. Immunohistochemical spectrum of GISTs at different sites and their differential diagnosis with a reference to CD117 (KIT). *Mod Pathol.* 2000;13(10):1134-1142. doi:10.1038/modpathol.3880210
43. Heinrich MC, Corless CL, Duensing A, et al. PDGFRA activating mutations in gastrointestinal stromal tumors. *Science.* 2003;299(5607):708-710. doi:10.1126/science.1079666
44. Liegl B, Hornick JL, Corless CL, Fletcher CDM. Monoclonal antibody DOG1.1 shows higher sensitivity than KIT in the diagnosis of gastrointestinal stromal tumors, including unusual subtypes. *Am J Surg Pathol.* 2009;33(3):437-446. doi:10.1097/PAS.0b013e318186b158
45. Novelli M, Rossi S, Rodriguez-Justo M, et al. DOG1 and CD117 are the antibodies of choice in the diagnosis of gastrointestinal stromal tumours. *Histopathology.* 2010;57(2):259-270. doi:10.1111/j.1365-2559.2010.03624.x
46. Diagnosis of gastrointestinal stromal tumors: A consensus approach - PubMed. Accessed March 7, 2024. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12094370/>
47. KIT extracellular and kinase domain mutations in gastrointestinal stromal tumors - PubMed. Accessed March 7, 2024. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10702394/>
48. Lasota J, Corless CL, Heinrich MC, 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):476-484. doi:10.1038/modpathol.2008.2
49. Medeiros F, Corless CL, Duensing A, et al. KIT-negative gastrointestinal stromal tumors: proof of concept and therapeutic implications. *Am J Surg Pathol.* 2004;28(7):889-894. doi:10.1097/0000478-200407000-00007
50. Joensuu H, Rutkowski P, Nishida T, et al. KIT and PDGFRA mutations and the risk of GI stromal tumor recurrence. *J Clin Oncol.* 2015;33(6):634-642. doi:10.1200/JCO.2014.57.4970

51. Lasota J, Dansonka-Mieszkowska A, Sobin LH, Miettinen M. A great majority of GISTs with PDGFRA mutations represent gastric tumors of low or no malignant potential. *Lab Invest.* 2004;84(7):874-883. doi:10.1038/labinvest.3700122
52. Corless CL, Schroeder A, Griffith D, et al. PDGFRA mutations in gastrointestinal stromal tumors: frequency, spectrum and in vitro sensitivity to imatinib. *J Clin Oncol.* 2005;23(23):5357-5364. doi:10.1200/JCO.2005.14.068
53. Hirota S, Ohashi A, Nishida T, et al. Gain-of-function mutations of platelet-derived growth factor receptor alpha gene in gastrointestinal stromal tumors. *Gastroenterology.* 2003;125(3):660-667. doi:10.1016/s0016-5085(03)01046-1
54. Gasparotto D, Rossi S, Polano M, et al. Quadruple-Negative GIST Is a Sentinel for Unrecognized Neurofibromatosis Type 1 Syndrome. *Clin Cancer Res.* 2017;23(1):273-282. doi:10.1158/1078-0432.CCR-16-0152
55. Novel V600E BRAF mutations in imatinib-naive and imatinib-resistant gastrointestinal stromal tumors - PubMed. Accessed March 7, 2024. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18615679/>
56. Corless CL. Gastrointestinal stromal tumors: what do we know now? *Mod Pathol.* 2014;27 Suppl 1:S1-16. doi:10.1038/modpathol.2013.173
57. Debiec-Rychter M, Sciot R, Le Cesne A, et al. KIT mutations and dose selection for imatinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumours. *Eur J Cancer.* 2006;42(8):1093-1103. doi:10.1016/j.ejca.2006.01.030
58. Bauer S, George S, von Mehren M, Heinrich MC. Early and Next-Generation KIT/PDGFR Kinase Inhibitors and the Future of Treatment for Advanced Gastrointestinal Stromal Tumor. *Front Oncol.* 2021;11:672500. doi:10.3389/fonc.2021.672500
59. Jones RL, Serrano C, von Mehren M, et al. Avapritinib in unresectable or metastatic PDGFRA D842V-mutant gastrointestinal stromal tumours: Long-term efficacy and safety data from the NAVIGATOR phase I trial. *Eur J Cancer.* 2021;145:132-142. doi:10.1016/j.ejca.2020.12.008
60. Cassier PA, Fumagalli E, Rutkowski P, et al. Outcome of Patients with Platelet-Derived Growth Factor Receptor Alpha–Mutated Gastrointestinal Stromal Tumors in the Tyrosine Kinase Inhibitor Era. *Clinical Cancer Research.* 2012;18(16):4458-4464. doi:10.1158/1078-0432.CCR-11-3025
61. Casali PG, Blay JY, Abecassis N, et al. Gastrointestinal stromal tumours: ESMO-EURACAN-GENTURIS Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2022;33(1):20-33. doi:10.1016/j.annonc.2021.09.005
62. NCCN Guidelines® Insights: Gastrointestinal Stromal Tumors, Version 2.2022 - PubMed. Accessed March 7, 2024. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36351335/>
63. Schaefer IM, Mariño-Enríquez A, Fletcher JA. What is New in Gastrointestinal Stromal Tumor? *Adv Anat Pathol.* 2017;24(5):259-267. doi:10.1097/PAP.000000000000158
64. Corless CL, Barnett CM, Heinrich MC. Gastrointestinal stromal tumours: origin and molecular oncology. *Nat Rev Cancer.* 2011;11(12):865-878. doi:10.1038/nrc3143

65. Heterogeneity of kinase inhibitor resistance mechanisms in GIST - PubMed. Accessed March 7, 2024. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18623623/>
66. Graadt van Roggen JF, van Velthuysen ML, Hogendoorn PC. The histopathological differential diagnosis of gastrointestinal stromal tumours. *J Clin Pathol*. 2001;54(2):96-102. doi:10.1136/jcp.54.2.96
67. Casali PG, Blay JY, Abecassis N, et al. Gastrointestinal stromal tumours: ESMO-EURACAN-GENTURIS Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2022;33(1):20-33. doi:10.1016/j.annonc.2021.09.005
68. Risk stratification of patients diagnosed with gastrointestinal stromal tumor - PubMed. Accessed March 7, 2024. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18774375/>
69. Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors: pathology and prognosis at different sites. *Semin Diagn Pathol*. 2006;23(2):70-83. doi:10.1053/j.semdp.2006.09.001
70. Joensuu H, Rutkowski P, Nishida T, et al. KIT and PDGFRA mutations and the risk of GI stromal tumor recurrence. *J Clin Oncol*. 2015;33(6):634-642. doi:10.1200/JCO.2014.57.4970
71. Frequencies of KIT and PDGFRA mutations in the MolecGIST prospective population-based study differ from those of advanced GISTs - PubMed. Accessed March 8, 2024. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21953054/>
72. von Mehren M, Randall RL, Benjamin RS, et al. Gastrointestinal stromal tumors, version 2.2014. *J Natl Compr Canc Netw*. 2014;12(6):853-862. doi:10.6004/jnccn.2014.0080
73. Rutkowski P, Gronchi A, Hohenberger P, et al. Neoadjuvant imatinib in locally advanced gastrointestinal stromal tumors (GIST): the EORTC STBSG experience. *Ann Surg Oncol*. 2013;20(9):2937-2943. doi:10.1245/s10434-013-3013-7
74. Corless CL, Ballman KV, Antonescu CR, et al. Pathologic and molecular features correlate with long-term outcome after adjuvant therapy of resected primary GI stromal tumor: the ACOSOG Z9001 trial. *J Clin Oncol*. 2014;32(15):1563-1570. doi:10.1200/JCO.2013.51.2046
75. Joensuu H, Eriksson M, Sundby Hall K, et al. One vs three years of adjuvant imatinib for operable gastrointestinal stromal tumor: a randomized trial. *JAMA*. 2012;307(12):1265-1272. doi:10.1001/jama.2012.347
76. Casali PG, Le Cesne A, Poveda Velasco A, et al. Time to Definitive Failure to the First Tyrosine Kinase Inhibitor in Localized GI Stromal Tumors Treated With Imatinib As an Adjuvant: A European Organisation for Research and Treatment of Cancer Soft Tissue and Bone Sarcoma Group Intergroup Randomized Trial in Collaboration With the Australasian Gastro-Intestinal Trials Group, UNICANCER, French Sarcoma Group, Italian Sarcoma Group, and Spanish Group for Research on Sarcomas. *J Clin Oncol*. 2015;33(36):4276-4283. doi:10.1200/JCO.2015.62.4304
77. Demetri GD, Wang Y, Wehrle E, et al. Imatinib plasma levels are correlated with clinical benefit in patients with unresectable/metastatic gastrointestinal stromal tumors. *J Clin Oncol*. 2009;27(19):3141-3147. doi:10.1200/JCO.2008.20.4818

78. Efficacy and safety of sunitinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumour after failure of imatinib: a randomised controlled trial - PubMed. Accessed March 10, 2024. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17046465/>
79. Les génotypes kinases primaires et secondaires sont en corrélation avec l'activité biologique et clinique du sunitinib dans la tumeur stromale gastro-intestinale résistante à l'imatinib | Journal d'oncologie clinique. Accessed March 10, 2024. <https://ascopubs.org/doi/full/10.1200/JCO.2007.15.7461>
80. George S, Blay JY, Casali PG, et al. Clinical evaluation of continuous daily dosing of sunitinib malate in patients with advanced gastrointestinal stromal tumour after imatinib failure. *European Journal of Cancer*. 2009;45(11):1959-1968. doi:10.1016/j.ejca.2009.02.011
81. Demetri GD, Reichardt P, Kang YK, et al. Efficacy and safety of regorafenib for advanced gastrointestinal stromal tumours after failure of imatinib and sunitinib (GRID): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2013;381(9863):295-302. doi:10.1016/S0140-6736(12)61857-1
82. Blay JY, Serrano C, Heinrich MC, et al. Ripretinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumours (INVICTUS): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2020;21(7):923-934. doi:10.1016/S1470-2045(20)30168-6
83. Heinrich MC, Jones RL, von Mehren M, et al. Avapritinib in advanced PDGFRA D842V-mutant gastrointestinal stromal tumour (NAVIGATOR): a multicentre, open-label, phase 1 trial. *Lancet Oncol*. 2020;21(7):935-946. doi:10.1016/S1470-2045(20)30269-2