

**ASSOCIATION FRANÇAISE DES PATIENTS DU GIST**

**A.F.P.G.**

**Ensemble**



**contre**

**le GIST**

**MIEUX CONNAÎTRE SA MALADIE**



**L**e voyage fascinant de l'exploration scientifique du microcosme de la carcinogenèse jusqu'à l'application thérapeutique chez l'homme ne trouve pas de meilleure illustration qu'en la découverte quasi simultanée d'une anomalie moléculaire spécifique et causale d'une tumeur maligne (GIST ou tumeur stromale gastro-intestinale) et le médicament spécifique de cette anomalie moléculaire (Imatinib/Glivec®).

Cette découverte tant espérée a ouvert des perspectives considérables dans le domaine de l'Oncologie Médicale. L'imatinib a révolutionné le pronostic et le traitement des GIST localement avancés inopérables et/ou métastatiques avec une survie augmentée de 200% à 2 ans. Il s'agit de la plus grande avancée thérapeutique dans le domaine d'une tumeur solide avancée inopérable depuis 30 ans et de la première tumeur solide où le concept anomalie moléculaire spécifique-traitement spécifique efficace s'applique en Oncologie.

Les GIST restent cependant une maladie «orpheline» compte-tenu de leur incidence relativement faible et encore largement méconnues dans la communauté scientifique. Les stratégies et les essais thérapeutiques sont en constante évolution.

La création d'une association de patients (Ensemble contre le GIST) et d'un site internet sur cette thématique rare va incontestablement permettre d'optimiser la prise en charge des patients atteints de cette maladie en France. Par une meilleure connaissance de cette pathologie, une actualisation constante des essais thérapeutiques en cours, les effets secondaires des médicaments utilisés et des échanges fructueux entre les patients eux-mêmes, cette brochure et le site internet d'« ensemble contre le GIST » constituent des outils incontournables pour tous les acteurs impliqués dans cette thématique. Sans la volonté, le désir permanent d'avancer et l'optimisme débordant d'Estelle Lecoinge, ce travail n'aurait pu voir le jour. Par votre interactivité, vos échanges et vos remarques, «Ensemble contre le GIST» va incontestablement ouvrir de nouveaux horizons à tous les patients souffrant de cette pathologie.

**Dr. Axel LE CESNE,**  
Institut Gustave Roussy,  
Villejuif



Les informations contenues dans cette brochure ne sauraient constituer un diagnostic ou une recommandation thérapeutique que seul un médecin peut établir après examen(s). Elles ne doivent en aucun cas se substituer à un avis médical.

## Mieux connaître sa maladie

# SOMMAIRE

- 1 ..... **GIST : Définition**
- 2 ..... **Les origines des GIST**
- 3 ..... **Les GIST dans la population**
- 4 ..... **Symptômes des GIST**
- 5 ..... **Diagnostic des GIST**
- 6 ..... **Les GIST métastatiques**
- 7 ..... **Les cas particuliers**
- 8 ..... **Pronostic des GIST**
- 9 ..... **Surveillance des GIST**
- 10 ..... **GIST et imatinib**
- 11 ..... **Les effets indésirables**
- 12 ..... **Les contre-indications**
- 13 ..... **Les réponses à l'imatinib**
- 14 ..... **GIST et chirurgie**
- 15 ..... **Les résistances aux traitements**
- 16 ..... **Les traitements contre la résistance**
- 17 ..... **Foire aux questions**
- 18 ..... **Lexique** (*mots imprimés en bleu*)

# 1. GIST : Définition

« GIST » est l'acronyme anglais utilisé pour désigner les « **Tumeurs** Stromales Gastro Intestinales ».

C'est un cancer digestif rare appartenant à une catégorie de tumeurs **malignes** appelées « **sarcomes** ». Plus spécifiquement, les GIST appartiennent à la famille des « sarcomes des tissus mous et des viscères ».

Les GIST représentent 10 à 15% des sarcomes et moins de 1% de l'ensemble des tumeurs digestives.

Ces tumeurs peuvent survenir à n'importe quel endroit du tube digestif : depuis l'œsophage jusqu'au rectum.

LOCALISATION DES TUMEURS PRIMAIRES	POURCENTAGE DE PATIENTS
Estomac	60 à 70%
Intestin grêle	20 à 30%
Gros intestin	10%
Région rectale et péri-anale	Moins de 5%
Œsophage, <b>mésentère</b> , appendice	Moins de 1%
Tumeurs multi-focales	Moins de 5%



**Attention :** *Le GIST n'est pas un cancer digestif comme les autres. Ses origines, ses mécanismes et sa prise en charge sont particuliers et ne peuvent en aucun cas être assimilés à d'autres cancers digestifs plus répandus comme le carcinome de l'estomac ou du côlon.*

## 2. Les origines des GIST

Les origines des GIST sont encore inconnues. A ce jour, aucune étude ne permet de mettre en évidence le caractère héréditaire des ces tumeurs. Nous savons cependant qu'elles se développent à partir des cellules de « Cajal » qui sont situées dans les parois du tube digestif et permettent sa contraction autonome.

En 1998, des chercheurs japonais découvrent, à la surface de ces cellules, la présence d'une **protéine** de la famille des **récepteurs de tyrosine kinase** : la protéine «KIT» ou « CD117», autrefois appelée «c-kit». Cette découverte a véritablement marqué un tournant décisif dans l'histoire des GIST car les études démontrent que la protéine «KIT» est anormalement activée chez la plupart des patients atteints de GIST.

Dans la majorité des cas, cette protéine est activée à la suite d'une modification spontanée, d'informations génétiques contenues dans son gène également appelé « **KIT** ». Cette modification imprévue s'appelle une « **mutation** ».

Tous les patients n'ont pas la même mutation : celles-ci varient d'un individu à l'autre selon la partie du gène sur laquelle elle survient.

Une fois activée, la protéine transmet à l'intérieur de la cellule cancéreuse une série d'informations qui entraîneront sa multiplication, faciliteront sa croissance et favoriseront sa propagation dans l'organisme.

### 3. Les GIST dans la population

Le diagnostic de « GIST » étant très récent, aucune étude n'est encore en mesure de quantifier avec précision le nombre de patients atteints de GIST en France ou dans le monde.

Toutefois, l'estimation actuelle fait état d'une incidence de 15 nouveaux patients sur 1 million par an, soit environ 800 à 900 nouveaux cas par an en France.

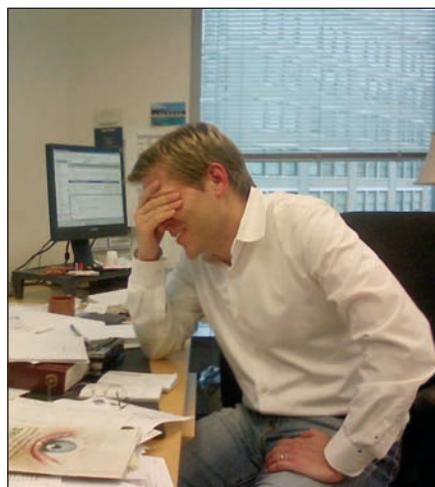
L'âge moyen d'un patient GIST au moment du diagnostic est de 55 ans mais les GIST peuvent survenir à tous les âges de la vie.

La proportion hommes/femmes et à peu près équivalente.



### 4. Symptômes des GIST

Les GIST peuvent évoluer sur plusieurs mois, voire même sur plusieurs années, c'est pourquoi les symptômes sont rares à un stade précoce de la maladie, même avec une tumeur localement avancée.



La découverte des GIST est souvent fortuite : à la suite d'un examen de routine ou d'une intervention chirurgicale. Elle survient parfois dans un contexte d'urgence, lorsque la tumeur se rompt et provoque une hémorragie digestive.

Néanmoins, certains symptômes peuvent être révélateurs d'une tumeur GIST et doivent, par conséquent, faire l'objet d'une consultation médicale dans les plus brefs délais :

- Anémie
- Fatigue
- Malaises
- Troubles digestifs
- Masse abdominale palpable
- Gêne ou douleur abdominale répétée
- Vomissements de sang
- Présence de sang dans les selles



*Ces symptômes sont ceux de toutes tumeurs digestives. Ils ne sont pas spécifiques aux GIST.*

## 5. Diagnostic des GIST

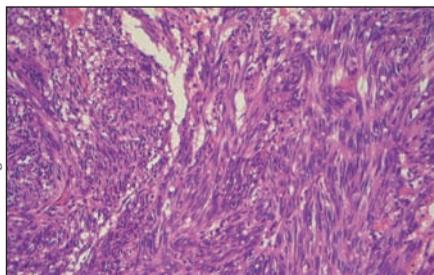
Si la présence de tumeurs est souvent révélée par des examens d'imagerie comme le scanner, l'écho-endoscopie ou la fibroscopie, seule l'**analyse pathologique** de la tumeur permet de poser le diagnostic de GIST avec certitude. C'est une étape incontournable du diagnostic.

Réalisée par un médecin pathologiste, elle s'effectue sur les tissus tumoraux recueillis lors d'une intervention chirurgicale ou par le biais d'une **ponction-biopsie**.

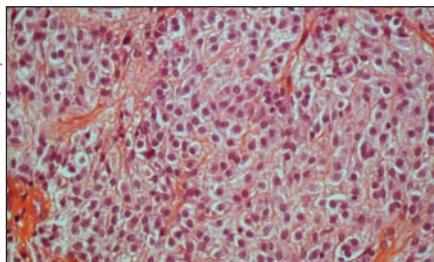
L'objectif de l'analyse pathologique est d'identifier la présence de la protéine « KIT » à la surface des cellules tumorales afin d'établir le diagnostic de GIST. Elle se déroule en 2 temps :

- **Analyse histologique** des cellules tumorales : Observation des cellules au microscope.

Dans les cas des GIST, les cellules peuvent être de trois formes :



**Fuselées dites «fusiformes» (La plus répandue)**



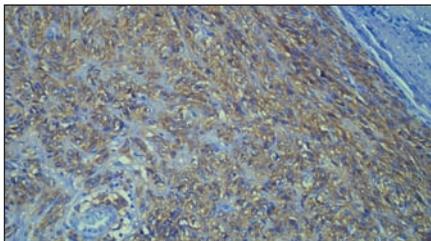
**Rondes, dites «épithélioïdes»**

**NB : Certaines tumeurs présentent les deux types de cellules.**

- **Analyse immuno-histochimique** : Recherche de l'expression de la protéine «KIT».

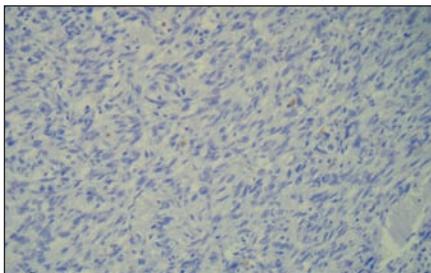
Le médecin pathologiste applique des **anti-corps** CD117 sur les échantillons de tissus tumoraux.

- **Pour 95% des patients, les anti-corps se fixent sur leur cible.**



La coloration brune des tissus tumoraux indique que la protéine «KIT» est exprimée. On dit alors que la tumeur est «KIT Positif». **Le diagnostic de GIST est confirmé.**

- **Pour 5% des cas, les anti-corps ne se fixent pas.**



Les tissus tumoraux ne se colorent pas, ce qui indique que la protéine «KIT» n'est pas exprimée. On dit alors que la tumeur est «KIT Négatif», c'est à dire « sans mutation du gène «KIT». A ce stade, **le diagnostic de GIST n'est pas encore confirmé.**

Ce profil particulier entraînera alors la recherche systématique d'autres mutations éventuelles du gène «KIT» ou «**PDGFRa**» pour confirmer ou non le diagnostic de GIST.

## 6. Les GIST métastatiques

Comme la plupart des cancers, les GIST présentent un risque de métastase.

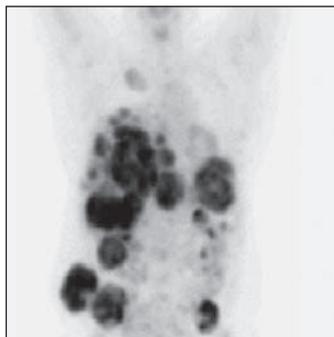
La métastase désigne le processus au cours duquel les cellules cancéreuses de la tumeur initiale, dite « primaire » ou « primitive », vont se propager dans l'organisme pour atteindre un ou plusieurs autres organes et former de nouvelles tumeurs appelées « métastases » ou « lésions secondaires ».

En général, les GIST métastasent surtout au niveau du foie et de la **cavité péritonéale**, très rarement au niveau des poumons (moins de 5 % des patients) et des os.

 **Attention** : Les GIST présentant des métastases au foie ne sont pas des cancers du foie, même si la tumeur initiale localisée sur un autre organe a pu être complètement retirée. Seule la localisation de la tumeur primaire importe.

L'évaluation du risque de métastase repose principalement sur le potentiel de malignité de la tumeur, lequel s'évalue à partir des critères suivants :

- Taille de la lésion primaire
- Localisation
- Nombre de divisions cellulaires ou « mitoses »



Source : Dr Le Cesne, I.G.R., Villejuif

Image PETscan avant traitement

On estime que plus le potentiel de malignité est élevé, plus le risque de métastase est grand.

POTENTIEL DE MALIGNITE	TUMEURS INTESTINALES	TUMEURS GASTRIQUES
<b>Très faible</b>	Taille < 2 cm* < 5/50 mitoses**	Taille < 2 cm < 5/50 mitoses
<b>Faible</b>	Taille entre 2 et 5 cm < 5/50 mitoses	Taille < 5 cm < 5/50 mitoses
<b>Intermédiaire</b>	Taille < 5 cm Entre 6 et 10/50 mitoses	Taille 5-10 cm < 5/50 mitoses
<b>Elevé</b>	Taille > 5 cm > 5/50 mitoses ou Toute taille > 10/50 mitoses	Taille > 10 cm > 5/50 mitoses ou Toute taille > 10/50 mitoses

\* Plus grande dimension    \*\* Nombre de mitoses pour 50 grands champs

## 7. Les cas particuliers

Bien qu'étant déjà très rares à l'origine, les GIST se déclinent également dans des formes encore plus rares, voire marginales avec des mécanismes de fonctionnement qui demeurent inconnus à ce jour...

### Les GIST pédiatriques

Les cas pédiatriques sont exceptionnels. Certaines études tendent à démontrer que les GIST pédiatriques développent des mécanismes de fonctionnement et de réponses aux traitements différents de ceux observés chez les GIST adultes. C'est une maladie rare au sein d'une maladie rare.

Toutefois, certaines caractéristiques ont pu être mises en évidence :

- Prédominance féminine
- Fréquente localisation de la tumeur primitive au niveau de l'estomac
- **Nodules** multiples
- Cellules de forme « épithélioïde » ou cellules « mixtes »
- Absence de mutation du gène « *KIT* » et/ou du PDGFRa

### Les GIST familiales

Si aucune étude n'a permis d'établir à ce jour le caractère héréditaire des GIST, il existe de rares cas familiaux disséminés à travers le monde. Ces cas restent très exceptionnels (moins de 1% ).

### La triade de Carney

C'est un syndrome extrêmement rare combinant les trois tumeurs suivantes :

- GIST
- Chondrome pulmonaire
- Paragangliome extra-surrénalien

### La neurofibromatose de type 1

La neurofibromatose figure parmi les maladies génétiques les plus fréquentes.

Elle constitue également l'un des premiers facteurs de prédispositions familiales connus pour les GIST.

On estime que 5% des patients atteints de cette pathologie développeront probablement une GIST au cours de leur vie.

## 8. Pronostic des GIST

L'évolution potentielle d'une tumeur dépend d'un ensemble de facteurs variant d'un patient à l'autre :

- La localisation de la tumeur primaire (estomac, intestin ou autre...)
  - La taille de la tumeur
  - Le nombre de divisions cellulaires ou «mitoses»
  - La forme des cellules tumorales
  - La nature des mutations des gènes « *KIT* » ou « *PDGFRa* »
  - La présence ou non de métastases
- La possibilité ou non d'être opéré
  - L'âge et l'état général du patient, etc...

**Pour ces raisons, il n'est donc pas possible de définir une valeur pronostique applicable à l'ensemble des individus.**

Les deux facteurs pronostiques les plus significatifs dans les GIST localisés opérés sont ceux permettant d'évaluer le risque de rechute, à savoir :

- **La taille de la tumeur**
- **Le nombre de division cellulaires (mitose)**

# 9. Surveillance des GIST

La prise en charge des patients atteints de GIST implique obligatoirement la mise en place d'un suivi médical rigoureux visant non seulement à observer l'activité tumorale mais également à évaluer la réponse au traitement.

Conformément au consensus relatif à la prise en charge des GIST, défini par un groupe d'experts européens, ce suivi s'articule principalement autour des trois catégories d'examen suivantes :

- **Analyses de sang** : pour évaluer la tolérance de l'organisme au traitement.
- **Examen clinique** : pour recueillir des informations sur l'état général du patient, le retentissement des différents traitements proposés et/ou effectués, et d'évaluer les symptômes cliniques en rapport avec la maladie.
- **Imagerie** : pour évaluer la réponse au traitement mais aussi de pouvoir détecter d'éventuels signes de récidence.

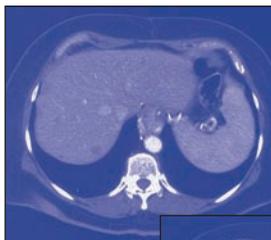
## Techniques d'imagerie

- **Scanner** : Pour le suivi du traitement ou la planification d'une intervention chirurgicale.
- **IRM** : Contrôle des GIST rectaux et métastasés au foie.
- **Echo-doppler, endoscopie** : Pour le suivi des petites tumeurs de l'estomac et/ou de l'œsophage .
- **PETscan** : En cas de suspicion de métastase ou pour l'évaluation de la réponse au traitement en prévision d'une intervention chirurgicale.

 **Attention** : Au scanner, la lecture des clichés requiert une bonne connaissance des GIST et du traitement car il arrive que des signes de réponses positives au traitement soit interprétés comme des signes de progression de la maladie en raison d'une augmentation du volume tumoral.

**Or, la réponse positive au traitement entraîne parfois :**

- Des saignements intra-tumoraux provoquant une augmentation du volume de la tumeur.
- La persistance de lésions résiduelles sous traitement mais n'ayant plus d'activité tumorale.



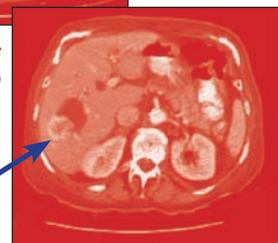
*Exemple de fausse progression*

*Saignements intra-tumoraux*



*Exemple de vraie progression*

*Un nodule dans une masse*

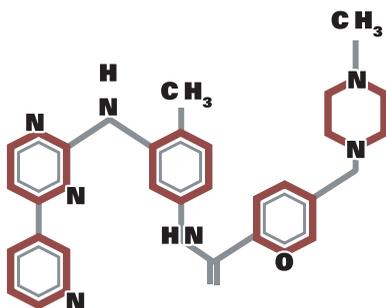


Source : Dr Le Casne, I.G.R, Villejuif

Aussi, nous vous recommandons d'inviter votre radiologue à entrer en contact avec l'un des centres spécialisés dans le traitement des GIST afin qu'il puisse recueillir les informations nécessaires à une bonne interprétation des images.

# 10. GIST et imatinib

En 2000, un médicament élaboré à partir d'une molécule appelée « imatinib mésylate », et initialement conçu pour traiter les cas de L.M.C. (Leucémie Myéloïde Chronique), est aussi administré aux patients atteints de GIST : son nom commercial est le GLIVEC®.



Son apparition a littéralement révolutionné la prise en charge des GIST traditionnellement réputées pour leur haute résistance aux chimiothérapies classiques et a permis aux patients inopérables et/ou métastatiques de rallonger considérablement leur espérance de vie.

Si aujourd'hui l'imatinib ne semble pas suffire pour « guérir » les GIST, cette molécule offre, de par son action d'**inhibition** de croissance sur les cellules cancéreuses, de nouvelles perspectives d'avenir, avec un possible accès à la chirurgie, pour les patients d'emblée inopérables et/ou présentant une forme métastatique de la maladie.

## Mode d'emploi

Ce médicament se présente sous la forme de comprimés qu'il faut absorber au milieu d'un repas avec un grand verre d'eau non gazeuse afin de réduire les risques d'irritations gastro-intestinales.

La dose initiale prescrite est de 400mg/jour mais peut évoluer jusqu'à 800mg/jour si votre médecin l'estime nécessaire.

## L'imatinib peut être prescrit pour :

### • Les GIST non opérables et/ou métastatiques

Dans la plupart des cas, l'oncologue ou le gastro-entérologue prescrira de l'imatinib pour tenter de :

- Diminuer le volume de la tumeur avant une intervention.
- Stopper la **progression** de la maladie.

L'administration de ce traitement doit obligatoirement être combinée à un suivi médical rigoureux incluant des examens d'imagerie et des bilans sanguins réguliers.

### • Prévenir la rechute de la maladie

On parle alors de **traitement « adjuvant »**.

Cette prescription particulière de l'imatinib ne s'adresse qu'aux personnes ayant subi une **ablation** complète de la tumeur et ne présentant aucun signe visible de la maladie (pas de métastase, ni de signe de récurrence).

 **Attention** : L'imatinib en traitement adjuvant ne peut être proposé que dans le cadre d'une étude clinique, cette molécule n'étant initialement pas commercialisée pour cette indication.

## Durée du traitement

La durée nécessaire du traitement est encore en cours d'évaluation.

 **Il est déconseillé de l'interrompre ou de l'arrêter sans en discuter avec votre médecin, sous risque de rechute ou de progression de la maladie.**

# 11. Les effets indésirables

L'imatinib n'est pas une chimiothérapie classique, c'est un **traitement anti-cancéreux** qui ne s'attaque qu'aux cellules malignes. De ce fait, il est peu toxique pour l'organisme. Ses effets indésirables sont habituellement mineurs et permettent au patient de mener une vie proche de la normale.

Détail important, il n'entraîne pas la perte totale des cheveux.

*Les effets les plus fréquemment rapportés sont les suivants :*

- La fatigue
- L'anémie
- Les oedèmes péri-orbitaires
- Les crampes musculaires
- Les nausées
- Les troubles digestifs
- Les rashes cutanés

Ils tendent généralement à s'atténuer ou à disparaître dans le temps.

 Toutefois, leur apparition doit être signalée au médecin qui pourra, si besoin, vous prescrire un traitement adapté pour rendre ces effets moins gênants.



Plus rarement, des troubles plus sévères pourront être observés :

- Insuffisance hépatique, rénale ou cardiaque
- Hémorragies
- Modification significative du bilan hématologique

 **Attention :** *Devant l'apparition de l'un de ces troubles ou d'une toxicité sévère quelle qu'elle soit, une consultation d'urgence s'impose.*

*Si vous ne parvenez pas à joindre rapidement le médecin en charge de votre traitement, le mieux est d'interrompre transitoirement le traitement pour que ces effets cessent dans l'attente de votre consultation.*

# 12. Les contre-indications

*L'imatinib n'est pas compatible avec :*

- **Une grossesse** : en raison des risques majeurs qu'il présente pour le développement du fœtus.
- **L'allaitement**

L'imatinib n'est **absolument pas compatible** avec les deux médicaments suivants :

- Le paracétamol en administration continue ou semi-continue
- Les anti-coagulants oraux de type « anti-vitamine K »

 **Baucoup de médicaments sont susceptibles d'interférer dans l'efficacité de l'imatinib. C'est pourquoi il est préférable d'éviter toute pratique d'auto-médication et de discuter avec votre médecin avant d'y associer un quelconque médicament.**

La consommation de jus de pamplemousse est proscrite pendant toute la durée du traitement en raison d'une mauvaise réabsorption du médicament.

# 13. Les réponses à l'imatinib

Deux types de réponses à l'imatinib peuvent être observés :

## La nécrose tumorale

L'imatinib bloque la division cellulaire et détruit les cellules exprimant la protéine « KIT ».

Dans l'hypothèse d'une efficacité optimale, on pourra alors observer les réactions suivantes :

- Une liquéfaction de la tumeur, résultant de la nécrose tumorale et de la dévascularisation de la tumeur
- La réduction progressive, limitée ou importante, de son volume (permettant éventuellement d'envisager l'ablation des lésions résiduelles par chirurgie ou radiofréquence)
- Rarement, la disparition complète des lésions.

## La stabilisation

L'action de l'imatinib bloque la croissance des tumeurs et empêche la propagation des cellules cancéreuses dans l'organisme.

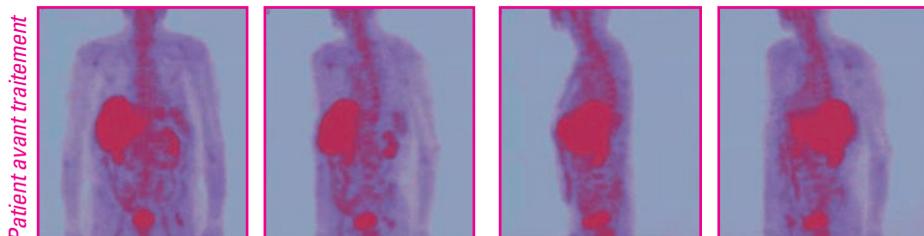
**La stabilisation concerne entre 30 et 35% des patients traités.**

La non réduction du volume des tumeurs n'est pas un facteur péjoratif en soi car **le pronostic reste le même pour les 3 cas de figure suivants qui correspondent tous à une réponse objective au traitement :**

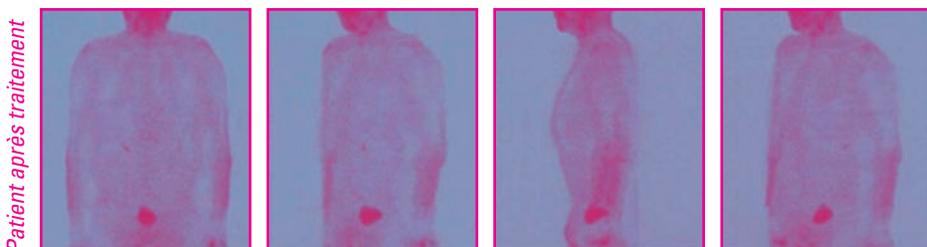
- Disparition complète de la tumeur
- Réduction objective du volume tumoral (supérieure à 50%)
- Stabilisation de la maladie.

## Exemple de réponse objective observée par imagerie de type «PETscan»

Lorsqu'elles sont actives, les cellules tumorales absorbent le glucose injecté pour l'examen et permettent ainsi de révéler les tumeurs à l'image comme sur les clichés ci-dessous :



Après quelques semaines de traitement, l'activité des cellules tumorales connaît une nette régression et se traduit par une disparition des tumeurs au PETscan :



Cette réaction est observée chez la plus grande majorité des patients (75%).



**Attention :** ces images ne signifient pas que la tumeur a véritablement disparu de l'organisme car celle-ci demeurera visible au scanner et ne peut diminuer que très modérément dans le temps. Ces clichés ne traduisent en réalité qu'une diminution du potentiel agressif des cellules tumorales sous traitement.

Remerciements : Das Lebenshaus

# 14. GIST et chirurgie

La chirurgie reste le premier traitement curatif des GIST et fait partie intégrante de la prise en charge thérapeutique du patient.

Le choix de la technique opératoire repose sur plusieurs critères :

- Sa localisation
- Son accessibilité
- Sa taille
- L'état général du patient

## Traitement chirurgical des tumeurs primaires

Lorsque l'intervention est réalisable, l'ablation complète de la tumeur doit être privilégiée car elle demeure à ce jour le traitement de référence pour les tumeurs primitives et constitue un facteur de bon pronostic pour le patient.

### • Pour les GIST de l'estomac

La surface à retirer dépend principalement de la taille de la tumeur.

La plupart du temps, le chirurgien effectue une gastrectomie partielle ou atypique. Ce type d'opération consiste à prélever la tumeur dans son intégralité, ainsi qu'une marge de tissus sains autour de celle-ci pour limiter le risque de propagation d'éventuelles cellules résiduelles au reste de l'organe et de prévenir ainsi le risque de rechute loco-régionale. Si la tumeur s'avère trop volumineuse, le chirurgien peut être amené à effectuer une gastrectomie totale, c'est à dire qu'il retirera l'estomac dans son intégralité.

Les plus petites lésions, inférieures à 3 cm, peuvent également être retirées par **laparoscopie** mais cette méthode est encore loin de faire l'unanimité au sein du corps médical... Le risque de rompre la tumeur et d'ensemencer la cavité abdominale de cellules cancéreuses étant important.



Tumeur ulcérée sous-muqueuse dans le corps de l'estomac

Source : Dr Brugge, Massachusetts General Hospital, Boston, USA

### • Pour les GIST de l'intestin grêle

L'ablation de la portion d'intestin sur laquelle se situe la tumeur, assortie à une marge de sécurité allant de 2 à 5 cm de part et d'autre de la masse est généralement suffisante. Contrairement à d'autres types de tumeurs digestives, il n'est pas nécessaire d'effectuer un **curage ganglionnaire** car les **ganglions** sont exceptionnels, voire même jamais atteints, dans le cas des GIST.

## Traitement chirurgical des métastases hépatiques

En situation de rechute métastatique (atteinte abdominale, métastases hépatiques ou les deux), le traitement de référence devient alors médicamenteux. La place de la chirurgie, notamment des métastases hépatiques, n'est pas clairement établie autour des traitements systémiques. Il n'a pas encore été démontré que la chirurgie des lésions visibles, même complète, soit plus bénéfique qu'un traitement médicamenteux sur le long terme.

La chirurgie des métastases hépatiques garde donc ses indications préférentielles lorsque les lésions sont peu nombreuses, accessibles sur le plan chirurgical et plus ou moins bien contrôlées par les traitements généraux. **Elle doit être discutée au cas par cas avec une équipe pluridisciplinaire.**

## • La résection du foie

La particularité du foie réside dans sa faculté de **régénération**. De ce fait, le chirurgien a la possibilité de retirer entre 50 et 60% de l'organe, lequel se reconstituera naturellement en quelques semaines ou quelques mois.



Toutefois, certains cas de figure ne permettent pas aux malades de pouvoir bénéficier de cette intervention déjà lourde et rendent, de fait, l'intervention impraticable :

- Présence de métastases sur les différentes parties du foie, impliquant une ablation de l'organe supérieure à 60 ou 70%.
- Apparition de nouvelles métastases hépatiques à la suite d'une première intervention.
- Métastases localisées sur certaines parties vitales du foie.
- Patient atteint d'une autre affection grave.
- Patient présentant des problèmes cardiaques.
- Mauvais état général du patient.

## • L'ablation par radiofréquence (ARF)

L'ablation par radiofréquence est une option thérapeutique possible pour les patients inopérables, réfractaires aux traitements médicamenteux ou récidivant à la suite d'une intervention chirurgicale. C'est une technique moins invasive qui permet au médecin d'exercer un contrôle local de la tumeur.

Cette méthode, qui consiste à placer sous anesthésie une électrode émettant un courant électrique alternatif à haute fréquence au sein de la tumeur afin de détruire la lésion en cuisant littéralement les tissus tumoraux,

se montre particulièrement efficace sur les tumeurs de petites tailles. C'est pourquoi elle est généralement préconisée pour traiter :

- Une métastase hépatique dont le diamètre ne doit pas dépasser 4 cm.
- Plusieurs lésions ne mesurant pas plus de 3 cm chacune.

Les risques de complications graves pour le patient sont nettement inférieurs à ceux encourus dans le cadre d'une chirurgie hépatique traditionnelle.

La plupart des tumeurs traitées par ARF ne récidivent pas. Néanmoins, si malgré tout des lésions devaient réapparaître, de nouvelles séances de traitement par radiofréquence pourront éventuellement être envisagées.

## Suivi post-opératoire

Le potentiel élevé de récurrence est l'une des principales caractéristiques des tumeurs stromales gastro-intestinales, surtout pour les GIST à haut risque de rechute (Tumeurs supérieures à 10 cm ou plus de 5 à 10 mitoses par 50 grands champs). Par conséquent, une intervention chirurgicale, même réussie n'est en rien synonyme de « **guérison** » mais de « **rémission complète** ».

Les patients sous traitement avant la chirurgie doivent absolument poursuivre leur thérapie médicamenteuse car **la non réintroduction des traitements expose le patient à un risque de rechute ou de reprise évolutive plus élevé.**

Un suivi post-opératoire rigoureux et régulier doit être mis en place.

Lorsque la **résection** ou la destruction par ARF de la ou des tumeur(s) a pu être complète, ce suivi s'opère généralement par scanners réalisés à intervalles réguliers :

- Tous les 3 mois les deux premières années
- Tous les 6 mois, les trois années suivantes
- Puis tous les ans durant toute la vie du patient

## 15. Les résistances aux traitements

Si l'imatinib s'avère très efficace pour une large majorité de patients, certains d'entre eux présentent malgré tout des signes manifestes de progression de la maladie. Ces signes sont révélateurs d'un mécanisme de « résistance » et peuvent également être observés chez les patients GIST bénéficiant d'autres traitements.

On observe deux types de résistances :

- **Résistance « primaire »**

La progression de la maladie survient dans les 6 premiers mois qui suivent le démarrage du traitement. Les cas de résistance primaire sont relativement rares puisqu'ils ne concernent qu'à peu près 5% des patients.

- **Résistance « secondaire »**

La progression survient au-delà de la période des 6 mois de traitement.

Cette résistance peut être :

- **« Partielle »**

Apparition d'un nodule au sein d'une masse plus volumineuse.

**Le plus souvent, la résistance partielle est inaugurale d'une résistance générale.**

- **« Générale »**

Progression simultanée de plusieurs ou de la totalité des tumeurs et/ou apparition de nouvelles lésions.

**Dans ces situations, il est important de ne pas perdre l'espoir car la recherche travaille activement à contrer ces mécanismes de résistance.**

## 16. Les traitements contre la résistance

Selon la situation, deux alternatives thérapeutiques peuvent être envisagées par votre médecin :

- **L'augmentation de la dose initiale prescrite**

Augmentation à 600mg ou 800mg/jour.

- **L'introduction dans un autre protocole d'étude clinique**

En cas résistance à l'imatinib, le **traitement de seconde ligne** le plus fréquemment utilisé actuellement est le sunitinib, mieux connu sous le nom de « SUTENT® ».

Cette nouvelle molécule démontre une certaine efficacité chez les patients réfractaires au GLIVEC®.

**D'autres traitements actuellement à l'étude peuvent également vous être proposés.**



# 17. Foire aux questions

## Peut-on dépister une tumeur GIST par hémocult® ?

*En théorie oui, mais on ne connaît pas l'efficacité de cette procédure pour cette tumeur.*

## Puis-je consommer de l'alcool pendant mon traitement ?

*Oui, avec modération.*

## Dois-je suivre un régime particulier pendant mon traitement ?

*Ne pas consommer de jus de pamplemousse pendant toute la durée de votre traitement. Autrement, pas de recommandation alimentaire particulière.*

## Puis-je envisager une grossesse pendant mon traitement ?

*Non, pas dans l'état actuel des connaissances car les risques de mort précoce et de malformations pour le fœtus sont réels. L'utilisation d'une méthode contraceptive pendant la durée de votre traitement est fortement recommandée.*



*En cas de grossesse pendant le traitement, consulter impérativement votre oncologue et un gynécologue obstétricien spécialisé.*

## Y-a-t-il des risques de stérilité pour les hommes ?

*On manque d'informations sur un grand nombre de patients.*

*Toutefois, il est possible que la fertilité soit réduite pendant la durée du traitement.*

## J'ai des métastases hépatiques, une greffe du foie est-elle envisageable ?

*La greffe hépatique n'est pas un standard car le traitement médicamenteux nécessaire pour éviter le rejet de l'organe greffé est susceptible de favoriser la prolifération de métastases sur le foie et/ou la cavité péritonéale.*

## Puis-je transmettre mon GIST à mes enfants ?

*Non. Sauf dans des cas extrêmement rares, les tumeurs GIST ne sont pas héréditaires.*

## En cas d'oubli, dois-je doubler ma dose de traitement la fois suivante ?

*Non, pas si vous vous apercevez de cet oubli le lendemain. Prenez votre traitement comme d'habitude sans modifier votre dosage.*

*En revanche, si vous deviez le prendre dans la journée (matin ou midi) et que vous l'avez oublié, il est possible de reporter la prise au soir.*

## En cas de vomissement, dois-je reprendre une nouvelle dose ?

*Non, si les vomissements surviennent plus de 30 minutes après l'ingestion du traitement.*

## Le traitement me rend malade, puis-je répartir le dosage sur la journée ?

*Oui, il est possible de répartir la prise en deux fois.*

*Pour limiter les risques de désagréments digestifs, notamment les reflux acides, prenez-le au milieu d'un repas avec un grand verre d'eau non gazeuse, sans agrume, ni soda.*

## Paracétamol et imatinib sont-ils compatibles ?

*Pas de manière régulière, car le paracétamol favorise l'augmentation de la toxicité de l'imatinib. Consultez votre médecin.*

## Est-il possible de se faire vacciner contre la grippe pendant la durée du traitement ?

*Oui. Il n'y a pas de contre-indication particulière sur ce point.*

## Est-il possible de se faire vacciner contre les maladies tropicales ?

*Oui, pour tous les vaccins tués. Pour les autres, demander au spécialiste des maladies tropicales.*

## **Ablation**

*Opération visant à retirer une partie ou la totalité d'un organe, d'une tumeur ou d'un membre.*

## **Analyse anatomo-pathologique**

*Analyse des tissus tumoraux permettant de confirmer le diagnostic. Réalisée par un médecin pathologiste, elle comprend trois types d'analyses différentes :*

- **Analyse « macroscopique »**

*Examen à l'œil nu des prélèvements chirurgicaux.*

- **Analyse « histologique »**

*Examen au microscope des prélèvements biopsiques ou opératoires.*

- **Analyse « immunohistochimique »**

*(Indispensable dans le cas des GIST)*

*Recherche et identification des protéines fabriquées par les cellules tumorales.*

## **Anémie**

*Quantité insuffisante de globules rouges.*

*L'anémie se caractérise le plus souvent par une pâleur, une fatigue, un essoufflement, et peut se trouver à l'origine de vertiges et de troubles digestifs.*

## **Anti-corps**

*Protéine présente dans le sang et produite par le système immunitaire. Les anticorps détectent et agissent contre les bactéries et les virus présents dans l'organisme.*

## **Auto-médication**

*Comportement d'un individu tentant de se soigner en consommant des médicaments sans avoir préalablement sollicité un avis médical.*

## **Cavité péritonéale**

*Cavité de l'abdomen, tapissée par une membrane appelée « péritoine », comprenant l'estomac, le foie, les intestins et la rate.*

## **Curage ganglionnaire**

*Méthode chirurgicale consistant à prélever des fragments de ganglions afin de dépister la présence de cellules cancéreuses dans les tissus.*

## **Echographie**

*Technique d'imagerie médicale permettant de visualiser les organes, comme le foie, la rate, les reins ou l'appareil génital féminin, à l'aide d'ultrasons.*

## **Endoscopie**

*Technique d'imagerie médicale permettant de visualiser l'intérieur d'une cavité du corps comme l'estomac ou l'intestin.*

*Cet examen s'effectue à l'aide d'un endoscope, petit tube flexible muni d'une caméra vidéo, que le praticien introduit dans la cavité à observer.*

## **Ganglions**

*Petits nodules localisés dans certaines parties du corps, le long des vaisseaux lymphatiques. Les ganglions, filtrent la lymphe et jouent un rôle important dans la protection de l'organisme contre les infections et les cellules cancéreuses.*

## **Gène**

*Portion d'ADN contenant les informations génétiques nécessaires à la fabrication d'une protéine spécifique.*

## **Gène KIT**

*Nom du gène contenant les informations nécessaires à l'activation de la protéine «KIT».*

## **Guérison**

*En cancérologie, la guérison se caractérise par une disparition définitive de la tumeur pour le restant de l'existence du patient. Elle est généralement déterminée à l'issue d'une longue période de surveillance sans récurrence.*

## **Inhibition**

*Diminution de l'activité d'une enzyme («KIT» par exemple).*

## **IRM (Imagerie par Résonance Magnétique)**

*Technique d'imagerie médicale permettant d'obtenir des images précises du corps ou des organes en exposant le patient à un champ magnétique puissant.*

## **Laparoscopie**

*Technique chirurgicale permettant d'observer l'état des organes de l'abdomen sans recourir à la chirurgie classique.*

## **Mésentère**

*Tissu d'«emballage» et de soutien de l'intestin grêle.*

## **Mutation**

*Modification, spontanée ou non, d'une partie des informations génétiques de l'ADN.*

## **Nécrose tumorale**

Dégradation des tissus tumoraux aboutissant à la mort cellulaire de la tumeur.

## **Nodule**

Formation anormale, généralement arrondie, bénigne ou maligne, qui constitue une petite tuméfaction au sein d'un organe ou à sa surface.

## **PDGFRa**

Protéine responsable de la régulation du processus de croissance et de division cellulaire.

## **PETSCAN**

Terme anglo-saxon utilisé pour désigner la Tomographie par Emission de Positons (TEP).

Le PETSCAN est une technique d'imagerie médicale nécessitant une injection d'un produit radioactif dont la dégradation dans l'organisme permet d'identifier la présence de tissus malades dans le corps.

## **Ponction-biopsie**

Autrement appelé « ponction cytologique », cet examen consiste à introduire une aiguille dans une partie du corps afin de prélever des cellules.

## **Progression**

Evolution de la maladie caractérisée par une augmentation du volume de la / des tumeur(s), un accroissement du nombre de lésions et/ou un envahissement d'autres organes.

## **Protéine**

Composant organique des cellules et des tissus de notre corps. Il existe plusieurs milliers de protéines comme l'hémoglobine, les anticorps ou les enzymes.

## **Protéine Tyrosine Kinase**

Enzyme impliquée dans la communication intra-cellulaire.

## **Récepteur**

Protéine généralement située à la surface des cellules, reconnaissant et relayant des messages chimiques à d'autres cellules en entraînant des réactions spécifiques dans l'organisme.

## **Régénération**

Reconstitution naturelle.

## **Rémission**

Diminution, voire disparition complète, des signes et des symptômes du cancer à la suite d'un traitement.

## **Résection**

Synonyme du mot « ablation ».

## **Sarcome**

Variété rare de tumeur maligne.

## **Scanner**

Le scanner ou TDM (Tomodensitométrie) est une technique d'imagerie médicale utilisant les rayons X afin d'identifier les anomalies éventuelles telles que des lésions tumorales, des oedèmes, des hémorragies ou encore des hématomes.

Le scanner permet d'obtenir des images du coupes du corps.

## **Traitement adjuvant**

Traitement complémentaire prescrit dans le but de limiter les risques de rechute.

Dans le cas des GIST, un traitement adjuvant est souvent proposé à la suite d'une chirurgie ayant permis le retrait complet de la tumeur.

## **Traitement anti-cancéreux**

Traitement chimique dont l'action consiste à bloquer le processus de croissance et de prolifération des cellules cancéreuses dans l'organisme. Contrairement aux chimiothérapies, les traitements anti-cancéreux ne s'attaquent pas aux cellules saines.

## **Traitement de première ligne**

Traitement proposé à la suite du diagnostic.

## **Traitement de seconde ligne**

Seconde option thérapeutique proposée par le médecin lorsque l'action du traitement de première ligne se révèle inefficace ou insuffisante.

## **Tumeur**

Excroissance de tissus résultant de la prolifération anarchique des cellules de certains organes. Les tumeurs peuvent être bénignes ou malignes.

## **Tumeur maligne**

Tumeur cancéreuse susceptible d'envahir les organes voisins et/ou d'autres parties du corps pour former des métastases.



Association Française des Patients du GIST  
« Ensemble contre le GIST »  
Maison du Champ de Mars  
6, cours des Alliés - 35043 Rennes Cédex

# BULLETIN D'ADHÉSION

**Oui, je souhaite adhérer à l'A.F.P.G. : « Ensemble contre le GIST »**

Mlle

Mme

Mr

**Nom**

**Prénom**

**Date de naissance**

**Adresse**

**Téléphone**

**E-mail**

**Cotisation annuelle : 12 euros**

Je souhaite apporter un soutien supplémentaire en faisant un don de  euros

Déductible pour l'année fiscale en cours, au titre de l'article 235bis du Code Général des impôts

Règlement par chèque bancaire ou postale à l'ordre de l'**A.F.P.G. ; « Ensemble contre le GIST »**

A renvoyer avec le présent bulletin d'adhésion à l'adresse de l'association figurant en haut du formulaire

Date

Signature

*« Ensemble nous serons plus forts,  
ensemble nous ferons reculer la maladie »*



[info@ensemblecontrelegist.org](mailto:info@ensemblecontrelegist.org)  
[www.ensemblecontrelegist.org](http://www.ensemblecontrelegist.org)

A.F.P.G. « Ensemble contre le GIST » Membre du Global GIST-Network

