



TUMEURS STROMALES GASTRO-INTESTINALES (GIST)

Référentiel Nord Pas de Calais

TUMEURS STROMALES GASTRO-INTESTINALES (GIST)

REFERENTIEL NORD PAS DE CALAIS

Le Référentiel adopté par le groupe de travail de cancérologie digestive est le thésaurus «Tumeurs Stromales Gastro-intestinales (GIST)» de la Société Nationale Française de Gastroentérologie.

Les adaptations, compléments et actualisation sont notifiés par **surlignement** et renvoi aux propositions régionales Nord Pas de Calais du présent document.

(Note réseau : dans la formulation finale électronique, le fait de pointer sur « PROPOSITION REGIONALE N°X », renvoi directement au document page **18**)

- ✓ **Date du référentiel adopté** : 06 août 2008
- ✓ **Date de validation** : 06 août 2008
- ✓ **Date d'actualisation** :

AVERTISSEMENT

Ce référentiel constitue des propositions thérapeutiques qui servent de fondements aux avis émis en réunion de concertation pluridisciplinaire. Il doit être apprécié sous la responsabilité de médecins dans le respect des principes déontologiques d'indépendance et d'exercice personnel de la médecine conformément à l'article 64 du code de déontologie médicale, et en fonction de l'état pathologique du patient.

Ce référentiel a été élaboré par des professionnels de santé sur base de leur expertise, de l'état des connaissances scientifiques au moment de leur élaboration. Ainsi, il ne peut être exclu qu'au moment de leur consultation pour la pratique médicale quotidienne, les données mises à disposition soient incomplètes, inexactes ou obsolètes. Il revient aux professionnels de santé de déterminer et de décider, sous leur responsabilité, de faire ou non application des référentiels.

Conformément à la circulaire du 22 février 2005 relative à l'organisation des soins en cancérologie, « lorsque le praticien propose au patient de ne pas appliquer l'avis de la RCP mais de recourir à un autre traitement, il doit pouvoir le justifier et il est nécessaire de le mentionner dans le dossier ».

* * * * *

Article 64 (article r.4127-64 du code de la santé publique)

« Lorsque plusieurs médecins collaborent à l'examen ou au traitement d'un malade, ils doivent se tenir mutuellement informés ; chacun des praticiens assume ses responsabilités personnelles et veille à l'information du malade.

Chacun des médecins peut librement refuser de prêter son concours, ou le retirer, à condition de ne pas nuire au malade et d'en avvertir ses confrères. »

REMERCIEMENTS

Nous remercions chaleureusement les professionnels de santé d'avoir contribué au travail de ce référentiel régional et la Société Nationale Française de Gastroentérologie pour sa mise à disposition des recommandations nationales comme base de travail.

SOMMAIRE

1. GROUPE DE TRAVAIL.....	5
2. SYNTHÈSE	6
3. TUMEURS STROMALES GASTRO-INTESTINALES (GIST)	7 - 17
➤ 3.1. Bilan préthérapeutique	7-8
3.1.1. Bilan d'extension	7
3.1.2. Biopsies	7-8
3.1.3. Syndromes familiaux	8
3.1.4. Bilan d'opérabilité	8
3.1.5. Cas particuliers des GIST de taille inférieure à 2 cm	8
➤ 3.2. Analyse histologique	9
➤ 3.3. Surveillance	9-11
3.3.1. Après résection à visée curative	9-10
3.3.2. Critères d'évaluation par imagerie et surveillance au cours d'un traitement par imatinib	10-11
➤ 3.4. Traitement	11-17
3.4.1. Traitement chirurgical	11-13
3.4.2. Chimiothérapie, radiothérapie	14
3.4.3. Imatinib (Gilevec®)	14-15
3.4.4. Sunitinib (Sutent®)	15
3.4.5. Indications thérapeutiques	15-17
4. PROPOSITIONS REGIONALES NORD PAS DE CALAIS	18
5. REFERENCES SCIENTIFIQUES	19 - 21
6. ANNEXES	22 - 33
Annexe A : Collège Digestif	22-25
Annexe B : Collège Anapath	26-27
Annexe C : Collège Imagerie	28-30
Annexe D : Collège Oncologie	31-32
Annexe E : Collège Pharmacie (Groupe de relecture)	33

1. GROUPE DE TRAVAIL

Coordinateur : J-P. TRIBOULET, Chirurgie Digestive et Générale, C.H.R.U, Lille

A. ADENIS, Oncologie Médicale, C.O.L, Lille

C. ASSILA, Chirurgie Générale, C.H, Seclin

E. BELGUEDJ, Radio-diagnostic, Clinique Radiologique du Pont St Vaast, Lille

P-Y. BUGNON, Chirurgie Générale, Polyclinique, Hénin-Beaumont

F. CACCIAPALLE, Chirurgie Viscérale, CH.R De St Omer Site Helfaut, Saint-Omer

P. CATALA, Gastro-Entérologie-Hépatologie, C.H Germont Et Gauthier, Beuvry

S. CATTAN, Gastro-Entérologie-Hépatologie, C.H.R.U, Lille

J-Y. CHARBONNIER, Chirurgie Générale, C.H, Fourmies

J. CHARNEAU, Gastro-Entérologie-Hépatologie, C.H, Boulogne-Sur-Mer

J-F. CRINQUETTE, Gastro-Entérologie, Lille

A. DABROWSKI, Chirurgie Viscérale, C.H, Seclin

T. DAVION, Gastro-Entérologie-Hépatologie, C.H, Lens

A. DELZENNE, Chirurgie Générale, Clinique Médico-chirurgicale, Bruay-La-Buissière

B. DESROUSSEAUX, Chirurgie Générale, G.H.I.C.L, Lomme

G. DESSEAUX, Gastro-Entérologie-Hépatologie, Hôpital Provo, Roubaix

S. DHARANCY, Gastro-Entérologie-Hépatologie, C.H.R.U, Lille

S. DOMINGUEZ, Gastro-Entérologie-Hépatologie, C.O.L, Lille

T. DUGUE, Chirurgie Générale, C.H Saint Philibert, Lille

G. GOEGEBEUR, Gastro-Entérologie-Hépatologie, C.H, Seclin

R. HAMMI, Gastro-Entérologie, C.H, Cambrai

M. HEBBAR, Oncologie Médicale, C.H.R.U, Lille

G. HECQUET-POUDONSON, Gastro-Entérologie-Hépatologie, Clinique Chirurgicale Saint Roch, Roncq

E. JANICKI, Gastro-Entérologie-Hépatologie, C.H, Arras

O. KLEIN, Gastro-Entérologie, Valenciennes

H. LEROI, Gastro-Entérologie-Hépatologie, Maubeuge

E. LORIDAN, Chirurgie Générale, Saint Étienne au Mont

P. MARTIN, Oncologie Radiothérapie, Lille

P. MATHURIN, Gastro-Entérologie-Hépatologie, C.H.R.U, Lille

Z. MERAD-BOUDIA, Oncologie Médicale, C.H, Boulogne Sur Mer

X. MIRABEL, Oncologie Radiothérapie, C.O.L, Lille

C. PLANE, Gastro-Entérologie-Hépatologie, C.H. Germont Et Gauthier, Beuvry

F-R. PRUVOT, Chirurgie Digestive, C.H.R.U, Lille

E. RAD, Oncologie Médicale, Hôpital Provo, Roubaix

H. RHLIOUCH, Oncologie Radiothérapie, Arras

D. ROUMILHAC, Chirurgie Viscérale, Hôpital Provo, Roubaix

J-E. TECHER, Chirurgie Viscérale, C.H, Calais

P. TIRY, Chirurgie Digestive, Clinique Chirurgicale, Saint-Omer

S. TRUANT, Chirurgie Générale, C.H.R.U, Lille

E. VAILLANT, Gastro-Entérologie-Hépatologie, Lille

P. VERMEULEN, Oncologie Hématologie, C.H Sambre Avesnois, Maubeuge

D. WOELFFLE, Chirurgie Générale, Clinique Tessier, Valenciennes

A. ZAHREDINE, Chirurgie Générale, C.H, Boulogne-Sur-Mer

2. SYNTHÈSE

Les GIST sont des tumeurs mésoenchymateuses se développant dans la majorité des cas aux dépens de l'estomac et du grêle, plus rarement du rectum, du colon, de l'œsophage ou du mésentère.

BILAN D'EXTENSION

Référence :

Scanner spiralé abdomino pelvien trois temps avec un passage thoracique.

Alternatives :

Echographie abdominale, écho endoscopie, IRM (en cas de GIST rectal)

TEP en cas de doute métastatique en TDM et/ou en IRM

SURVEILLANCE APRES RESECTION A VISEE CURATIVE D'UNE TUMEUR LOCALISEE

Référence :

Examen clinique et scanner spiralé abdomino pelvien

Pas d'indication à un traitement adjuvant hors protocole

GIST RESECABLE NON METASTATIQUE RESECTION R1, R2

Références :

- Discuter une reprise chirurgicale : discutable lorsque la séreuse est envahie et donc le pronostic lié surtout à l'essaimage péritonéal. En revanche, la reprise chirurgicale se discute lorsque des tranches de section sont positives et qu'une chirurgie curable est envisageable.
- Si une reprise chirurgicale n'est pas possible ou que la résection est de type R2, il faut discuter un traitement par IMATINIB et une reprise chirurgicale dans un deuxième temps.

GIST DE RESECABILITE DOUTEUSE OU CHIRURGIE MUTILANTE (ŒSOPHAGE OU RECTUM EN PARTICULIER)

Référence :

Discuter un traitement néo-adjuvant par IMATINIB, résection chirurgicale secondaire dans un centre spécialisé.

GIST NON RESECABLE NON METASTATIQUE

Référence :

Traitement par IMATINIB 400 mg/jour

Résection chirurgicale secondaire dans un centre spécialisé, au maximum de la réponse objective après 6 à 12 mois d'IMATINIB.

GIST METASTATIQUE

Référence :

Traitement par IMATINIB 400mg/jour

Exérèse de la tumeur primitive à discuter si risques de complications

Exérèse de métastases nécrotiques sous IMATINIB à discuter si risques de complications

3. TUMEURS STROMALES GASTRO-INTESTINALES **(GIST)**

Responsable du chapitre : Dr Bruno LANDI

Hôpital Européen Georges Pompidou, Service de Gastroentérologie, 20 Rue Leblanc – 75015 Paris
Groupe de travail (auteurs et relecteurs) : Voir le chapitre GIST dans la [liste complète des auteurs du Thésaurus National de Cancérologie Digestive](#).

Les GIST sont des tumeurs mésenchymateuses se développant dans la majorité des cas aux dépens de l'estomac et du grêle, plus rarement du rectum, du côlon, de l'oesophage ou du mésentère. Dérivant des cellules de Cajal ou d'un de leur précurseur, et de phénotype typiquement CD117/KIT+ (98%) CD34+ (70%), elles sont caractérisées par la fréquente expression des protéines KIT (80%), ou PDGFRA (5%) mutées activées de manière mutuellement exclusive. Un de ces récepteurs trans-membranaire est spontanément activé après mutation somatique des gènes KIT ou PDGFR dans plus de 85% des cas.

3.1. Bilan préthérapeutique

3.1.1 - Bilan d'extension

Références

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

Alternatives

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

3.1.2 - Biopsies

Les biopsies endoscopiques sont généralement négatives. Il n'existe pas, contrairement aux autres sarcomes, de consensus sur la nécessité ou non d'un diagnostic pré-opératoire par ponction-biopsie (par voie écho-endoscopique, percutanée ou opératoire) en cas de tumeur résecable. Pour certains, un tel geste comporte un risque hémorragique et potentiellement de dissémination péritonéale lorsqu'elle est faite par voie percutanée ou coelioscopique. Cependant une chirurgie d'emblée peut constituer un geste chirurgical inadéquat pour certains autres types tumoraux (lymphomes, angiosarcomes).

Références [1,2,3,4]

Si la tumeur paraît résecable et le patient est opérable, une ponction biopsie pré-opératoire doit être discutée en colloque multidisciplinaire. Elle n'est pas nécessaire en cas de forte suspicion de GIST si une chirurgie non mutilante est envisagée (avis d'experts). Elle est recommandée si le choix du traitement repose sur un diagnostic histologique certain, notamment quand un traitement médical de première intention est discuté (accord d'experts) :

- doute diagnostique avec une autre tumeur nécessitant une chimiothérapie première, par exemple lymphome, sarcome, tumeur neuroectodermique périphérique (PNET), séminome, tumeur germinale non séminomateuse
- localisation ou extension faisant discuter un traitement initial par imatinib
- tumeur non résecable (localement avancée) et/ou métastatique

Quelle voie de ponction ?

Si la lésion n'est pas résecable du fait d'un envahissement loco-régional ou de métastases à distance, une biopsie de la lésion la plus facilement accessible est réalisée : biopsie hépatique à l'aiguille fine sous contrôle radiologique (échographie ou scanographie) en cas de métastase hépatique, ou biopsie de la tumeur primitive sous contrôle écho-endoscopique ou radiologique. La ponction sous échoendoscopie quand elle est possible peut être privilégiée par rapport à la voie transpariétale dans les GIST non métastatiques (accord d'experts).

3.1.3 - Syndromes familiaux

- Formes familiales de tumeurs stromales multiples (exceptionnelles)
- Triade de Carney (très rare) : tumeurs stromales gastriques multiples, chondrome pulmonaire et paragangliome extra-surrénalien.
- Neurofibromatose de type 1.

On recommande dans ces cas une consultation d'oncogénétique après information et accord du patient (accord d'experts).

3.1.4 - Bilan d'opérabilité

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

3.1.5 - Cas particuliers des GIST de taille inférieure à 2 cm

Des séries récentes suggèrent la fréquence élevée de GIST gastriques proximales de petite taille (< 10 mm de diamètre) chez l'adulte après 50 ans, dont l'évolutivité n'est pas certaine et qui pourraient même régresser [5,6]. La mutation de KIT est un phénomène précoce, mais d'autres anomalies aboutiraient à l'évolutivité ou non des petites GIST. De plus, le risque d'évolution maligne des GIST de l'estomac semble très faible ou nul quand elles mesurent moins de 2 cm de diamètre (cf tableau du chapitre 12.3.1) [2,7]. La vitesse de croissance éventuelle des petites GIST gastrique semble variable. De ce fait, le choix entre surveillance ou résection est licite pour les GIST de l'estomac de moins de 2 cm de diamètre, en tenant compte de l'existence éventuelle de symptômes (exceptionnels à cette taille), du terrain et de la localisation de la lésion dans l'estomac rendant simple ou complexe sa résection. Dans tous les cas, une information et une discussion avec le patient est nécessaire.

Aucun schéma de surveillance n'est validé [8], mais une surveillance par endoscopie et/ou échoendoscopie par exemple à 6 mois ou 1 an puis annuelle jusqu'à 2 ans ou 3 ans puis tous les 2 ans semble raisonnable en fonction du terrain (avis d'expert).

Pour les GIST du rectum ou du grêle de moins de 2 cm de diamètre, la résection est la règle malgré une taille limitée du fait du risque évolutif (notamment si l'index mitotique est élevé : tableau du chapitre 12.3.1) [9]. Une histologie peut être nécessaire en pré-opératoire quand il existe un doute sur la nature exacte de la lésion (par exemple pour différencier un léiomyome ou une GIST du rectum)

3.2. Analyse histologique

Le diagnostic de GIST est effectué sur un examen histologique standard, avec relecture par un expert dans les cas délicats. L'immuno-histochimie est nécessaire au diagnostic (accord d'experts). Le marqueur indispensable est KIT (CD117/KIT), avec une positivité de 95% des GIST. L'expression de KIT n'est pas spécifique des GIST, d'autres tumeurs digestives peuvent être positives. D'autres marqueurs sont recommandés pour étayer le diagnostic en cas de négativité (CD34, desmine, h-caldesme, protéine S100) (accord d'experts). [1,2,3,4,8,15,16,17]

Pour affirmer formellement un diagnostic de GIST négatif pour l'expression de CD117, il est recommandé de rechercher une mutation des gènes *KIT* et *PDGFRA* (accord d'experts). En dehors des GIST KIT négatives, la recherche de mutations des gènes *KIT* et *PDGFRA* par une technique de biologie moléculaire reste actuellement une procédure de recherche dans le cadre d'études (comme par exemple l'étude d'épidémiologie moléculaire des GIST en France coordonnée par le Pr JF Emile ; www.gist-france.org) ou d'essais thérapeutiques. Cependant, la topographie des mutations est très fortement corrélée à l'efficacité des inhibiteurs de tyrosine kinase, et dans un futur proche on peut escompter délivrer un traitement adapté au génotype de la tumeur.

D'autres tumeurs, conjonctives, mélanocytaires ou endocrines, peuvent simuler une GIST. Les tumeurs les plus fréquemment confondues avec une GIST sont les tumeurs musculaires lisses et les fibromatoses.

3.3. Surveillance

3.3.1 - Après résection à visée curative

Les GIST sont des tumeurs ayant probablement toutes un certain potentiel de malignité [4]. Pour les tumeurs localisées, une classification histo-pronostique fondée sur la taille de la tumeur et l'index mitotique, a été établie en 2002 lors d'un consensus, même si elle n'a pas été validée prospectivement (tableau) [4]. Le nombre de mitoses est évalué sur 50 champs à objectif 40. D'autres paramètres topographiques, histologiques, immuno-histochimiques et moléculaires sont en cours d'évaluation.

Risque évolutif	Diamètre maximal	Index mitotique
Très faible risque	< 2 cm	< 5/50 CFG
Faible risque	2-5 cm	< 5/50 CFG
Risque intermédiaire	< 5 cm 5-10 cm	6-10/50 CFG < 5/50 CFG
Risque élevé	> 5 cm > 10 cm " Quel qu'il soit "	> 5/50 CFG " Quel qu'il soit " > 10/50 CFG

CFG : champs à fort grossissement

De grandes séries rétrospectives récentes ont permis de préciser ces données, mettant en évidence en outre l'importance du siège de la tumeur sur le risque de récurrence [7].

Estimation du taux de récurrence ou de décès relié à la maladie en fonction de la taille, de l'index mitotique et du siège de la tumeur (d'après 7)

Groupes pronostiques	Diamètre maximal (cm)	Index mitotique **	gastrique	Jéjuno-iléal	duodéal	rectal
1	≤2	≤5	0	0	0	0
2	>2≤5	≤5	1.9%	4.3%	8.3%	8.5%
3a	>5≤10	≤5	3.6%	24%	-*	-*
3b	>10	≤5	12%	52%	34%	57%
4	≤2	>5	0	50%	-*	54%
5	>2≤5	>5	16%	73%	50%	52%
6a	>5≤10	>5	55%	85%	-*	-*
6b	>10	>5	86%	90%	86%	71%

- nombre de patients insuffisant pour l'estimation
- ** pour 50 champs à fort grossissement

Si la majorité des récurrences surviennent dans les 5 ans (en particulier les deux premières années), des récurrences très tardives sont possibles [2,18,19]. Il n'existe pas de données dans la littérature permettant d'affirmer qu'un protocole précis de surveillance apporte un bénéfice en terme de pronostic. Les protocoles de surveillance proposés correspondent à des avis d'experts, les modalités optimales de suivi restant à définir.

Références

Examen clinique et Scanner spiralé abdomino-pelvien (accord d'experts)

Alternative

Echographie abdominale (avis d'experts)

- Tumeurs à *risque élevé* : Examen clinique et Scanner spiralé abdomino-pelvien tous les 3-4 mois pendant 3 ans, puis tous les 6 mois jusqu'à 5 ans, puis annuels.
- Tumeurs à *risque intermédiaire* : Examen clinique et Scanner spiralé abdomino-pelvien à 3 mois puis tous les 6 mois jusqu'à 5 ans, puis annuels.
- Tumeurs à *faible risque* : Examen clinique et Scanner spiralé abdomino-pelvien à 6 mois puis annuels jusqu'à 5 ans.
- Tumeurs à *très faible risque* : Pas de surveillance systématique

3.3.2 - Critères d'évaluation par imagerie et surveillance au cours d'un traitement par imatinib

La tomodensitométrie avec injection de produit de contraste est actuellement l'imagerie la plus communément utilisée dans l'évaluation de la réponse (accord d'experts). Il a été cependant montré que les critères OMS et RECIST de réponse tumorale ne sont pas clairement 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 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 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 envisagé avant l'arrêt de ce traitement. [1,2,3,5,6,7,8,20]

Des critères d'évaluation tomодensitométriques appropriés aux GIST ont été proposés pour définir le contrôle de la maladie sous imatinib [2]:

- taille (mesure unidimensionnelle) > 10% et/ou
- Diminution de la densité après injection (mesurée en unités Hounsfield) d'au moins 15%

Ces critères ont une sensibilité de 97% et une spécificité de 100% pour différencier les bons des mauvais répondeurs. De plus, ils sont corrélés avec le temps jusqu'à progression, contrairement aux critères RECIST [2].

La progression tumorale en cas de maladie métastatique traitée par imatinib peut être localisée (par exemple porter sur 1 ou 2 métastases, apparition d'un " nodule dans la masse " nécrotique), soit être diffuse. Les progressions focales représentent environ 50 % des progressions. Les modifications de densité intratumorales précèdent en moyenne de 6 mois les augmentations de taille des métastases.

La TEP au FDG a montré une sensibilité élevée dans la détection de la réponse tumorale précoce.

La TEP est toutefois coûteuse et d'accessibilité limitée.

L'écho-Doppler avec injection de produit de contraste pourrait permettre comme la TEP une évaluation précoce de la réponse par évaluation de la perfusion intra-tumorale des métastases hépatiques. Des logiciels permettent désormais d'obtenir une évaluation quantitative. Des études multicentriques destinées à mieux évaluer cette technique, notamment dans les GIST, sont en cours.

L'amélioration symptomatique, les réponses tomодensitométrique (taille et densité), TEP (SUV max ou évaluation visuelle) et écho-Doppler (dB), sont toutes prédictives du contrôle tumoral par l'imatinib [3].

REFERENCE

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

ALTERNATIVES

- Echo-Doppler avec injection de produit de contraste (pré-thérapeutique puis réalisable dès J7 ou J 28, puis tous les 3 mois) (en cours d'évaluation, accord d'experts)
- TEP au FDG (pré-thérapeutique puis réalisable dès J7 ou J 28, puis tous les 3 mois) (accord d'experts)

3.4. Traitement

3.4.1 - Traitement chirurgical

3.4.1.1. Principes de la chirurgie

La résection chirurgicale [1,2,3] complète en mono-bloc de la tumeur (résection R0) est le seul traitement potentiellement curatif des tumeurs stromales digestives. Il est essentiel d'**éviter une perforation per-opératoire** qui entraîne une dissémination péritonéale et une survie similaire à celle des patients ayant eu une exérèse incomplète dans certaines études. Ces lésions souvent nécrotiques, sont fragiles et doivent donc être manipulées avec la plus grande précaution [21]. Il n'existe pas de consensus sur les marges optimales de résection. Les énucléations "simples" sont grevées d'un risque de récurrence significativement plus élevé que les résections segmentaires

[22]. Une **marge** de 1 à 2 cm est généralement considérée comme suffisante mais ce point sera peut être remis en question dans le futur.

En cas d'exérèse incomplète (même si le pronostic associé à une résection R1 reste l'objet de discussions), ou d'exérèse de nodules métastatiques péritonéaux associés, le pronostic spontané est mauvais.

Le curage ganglionnaire n'est pas systématique, car les métastases ganglionnaires sont rares et le risque de récurrence ganglionnaire limité [21].

3.4.1.2. Tumeurs non métastatiques

a - Tumeurs localisées

Le geste chirurgical dépend du siège de la tumeur.

- Pour une tumeur gastrique, de siège antral ou fundique, une gastrectomie atypique (*wedge resection*) ou segmentaire est indiquée avec une marge de sécurité. La résection sous coelioscopie est une option possible si on ne prend pas le risque d'une effraction tumorale. Elle doit être réservée aux petites tumeurs (moins de 5 cm) dont la séreuse n'est pas envahie. Plus que la taille elle-même, l'important est d'éviter une rupture de la tumeur en per-opératoire. Les tumeurs de siège péricardial ou pré-pylorique imposent une gastrectomie réglée. En cas de volumineuse tumeur, une gastrectomie totale peut être imposée par des contraintes anatomiques.
- Pour les tumeurs du grêle, une résection segmentaire de grêle est indiquée.
- Pour les tumeurs du rectum et du côlon, une chirurgie réglée est nécessaire.
- Pour les tumeurs œsophagiennes, contrairement aux léiomyomes, l'exérèse des GIST par énucléation sous thoracoscopie n'est pas le standard. Une œsophagectomie doit être discutée.
- En cas de petites tumeurs intramurales (< 2 cm), les interventions d'énucléations sont dans l'ensemble déconseillées car les marges seront positives. Cependant, dans certaines localisations difficiles (œsophage et duodénum), une résection localisée peut être discutée à condition d'avoir informé le patient des avantages et des inconvénients potentiels, et d'assurer un suivi régulier [3,21]. Ce type d'intervention est néanmoins déconseillé pour les GIST du rectum du fait du risque évolutif.
- Lorsque la lésion est résécable, un traitement néo-adjuvant par imatinib n'est pas indiqué [1,2]. En revanche, l'imatinib peut être indiqué après concertation pluridisciplinaire quand on estime qu'il peut modifier le geste opératoire en simplifiant la chirurgie ou en permettant une résection moins mutilante (préservation sphinctérienne pour le rectum par exemple). Ceci nécessite un suivi attentif afin de dépister précocement les 10% de GIST d'emblée résistants à l'imatinib. Par ailleurs, cette option s'adresse à des patients qui ne présentent pas un risque de complication chirurgicale de la tumeur (hémorragie en particulier).

b- Tumeurs localement avancées

Les tumeurs localement évoluées correspondent souvent à des tumeurs de plus de 10 cm de diamètre, et qui sont étendues à d'autres organes de voisinage dans plus de la moitié des cas.

Une exérèse large parfois mutilante n'est licite que si l'exérèse est complète. Cette attitude agressive est à moduler en fonction des organes concernés et du terrain. L'alternative d'un traitement néo-adjuvant est raisonnable quand la résection semble incertaine en pré-opératoire. Il pourrait permettre de limiter le geste chirurgical initial et d'augmenter secondairement les chances de résection complète. La chirurgie est alors envisagée quand la réponse maximale est observée

(après 6 à 12 mois de traitement) [23]. Dans ces cas, l'évaluation précoce de la réponse au traitement est nécessaire (par exemple par TEP-scan après 2 à 4 semaines de traitement), et si possible déterminer le génotype de la tumeur afin d'estimer sa sensibilité au traitement par imatinib. Il faut aussi tenir compte du risque de complications sévères liées à la tumeur primitive (hémorragie, perforation, rupture tumorale) sous imatinib, même s'il semble limité. Cette approche doit être réservée à des centres ayant une expertise multidisciplinaire dans la prise en charge de ces patients.

3.4.1.3. Tumeurs métastatiques

Les métastases sont principalement intra-abdominales, péritonéales et hépatiques.

Les études portant sur la résection de métastases hépatiques de GIST avant l'ère de l'imatinib sont d'effectifs souvent restreints en dehors des séries du Memorial de New York qui rapporte 56 patients [21] et de celle de l'AFC (Association Française de Chirurgie) [24] qui en rapporte 158. La médiane de survie après exérèse complète est de 39 mois et la survie à 5 ans de 30%. Bien entendu, ces résultats doivent être interprétés prudemment car il s'agit d'études rétrospectives et les patients opérés sont ceux qui avaient les meilleurs facteurs pronostiques. Le délai entre le traitement de la tumeur primitive et le diagnostic des métastases est un facteur essentiel retrouvé dans une analyse multivariée [27].

L'imatinib est le traitement de référence de ces patients. L'exérèse de la tumeur primitive est indiquée en cas de signes cliniques de gravité (occlusion, hémorragie), et est à discuter de manière multidisciplinaire (tenant compte du terrain et de l'importance du geste chirurgical) avant le traitement par imatinib afin d'éviter la survenue de complications locales (avis d'experts).

L'exérèse de volumineuses masses nécrotiques après traitement par imatinib, symptomatiques, et dont le risque de rupture semble important est préférable à une chirurgie en urgence pour complication (accord d'experts) [21]. Une telle chirurgie ne peut être décidée que par une équipe entraînée.

La place de la chirurgie d'exérèse ou de la radiofréquence de métastases chez les patients répondeurs ou stables après traitement par imatinib et chez qui une résection R0 serait possible mais reste à préciser [25,26,27]. Sa faisabilité a été bien montrée, mais son intérêt en terme de survie n'est pas établi. Un essai randomisé est nécessaire et est en cours d'élaboration. Toute chirurgie dans ce cadre doit être discutée en comité multidisciplinaire, car actuellement l'imatinib est le traitement de référence dans cette indication.

Une exérèse ou une destruction par radiofréquence de métastases peuvent être envisagées en cas de progression focale de la maladie sous imatinib. Ce type de traitement pas d'intérêt en cas de progression diffuse sous traitement médical (accord d'expert) [25,26].

La découverte per-opératoire d'une maladie métastatique limitée (par exemple une carcinose péritonéale localisée) lors de la résection de la tumeur primitive pose un problème thérapeutique délicat. L'intérêt d'un traitement post-opératoire par imatinib après résection initiale macroscopiquement complète d'une maladie métastatique sans traitement médical préalable est possible mais n'est pas démontré en l'absence d'étude spécifique. Un traitement dans ce cadre doit donc être discuté en comité multidisciplinaire au cas par cas (absence d'accord d'experts). En revanche, la poursuite du traitement par imatinib après chirurgie d'exérèse de métastases chez un patient déjà traité est nécessaire (accord d'experts).

3.4.2 - Chimiothérapie, radiothérapie

Traitements des formes avancées ou métastatiques [5,10]

L'efficacité de la chimiothérapie systémique dans les tumeurs stromales est très faible, avec des taux de réponse de 0 à 10%. La radiothérapie n'a été utilisée que ponctuellement à visée symptomatique dans des cas de tumeurs fixées, responsables de douleurs ou hémorragiques. Les données limitées dont on dispose suggèrent que la radiothérapie est inefficace ou peu efficace à visée palliative. Une radiothérapie à visée symptomatique peut être rarement indiquée.

Traitement adjuvant

La radiothérapie n'a été utilisée en adjuvant que dans de petites séries de patients qui avaient des facteurs de mauvais pronostic (envahissement local, marges envahies, rupture tumorale), sans que son intérêt puisse être démontré. Il n'existe aucun élément en faveur de la chimiothérapie en situation adjuvante autres que celles des études générales sur les sarcomes.

3.4.3 - Imatinib (Glivec®)

L'efficacité de l'imatinib [1,2,8,11,12,13,14] (molécule inhibitrice de tyrosine-kinases dont KIT et PDGFRA) dans les tumeurs stromales localement avancées ou métastatiques est maintenant bien établie (*niveau de la recommandation: grade A*). En revanche, son bénéfice en traitement adjuvant ou néo-adjuvant à la chirurgie n'est pas encore parfaitement connu. On dispose des résultats préliminaires d'un essai randomisé américain qui a étudié après résection de GIST de plus de 3 cm de diamètre l'intérêt d'un traitement adjuvant par imatinib 400 mg/j pendant 1 an versus chirurgie seule. A 1 an, le taux de récurrence était significativement inférieur dans le groupe imatinib adjuvant. Les patients ayant les tumeurs les plus volumineuses tiraient les plus de bénéfice du traitement adjuvant. L'intérêt du traitement adjuvant à plus long terme n'est pas encore déterminé, notamment son impact sur la survie globale et le risque de développement de résistance secondaire.

Les modalités optimales d'administrations ne sont pas définitivement établies, et les pratiques sont susceptibles d'évoluer rapidement (dose optimale, durée du traitement, etc...). La dose recommandée, dans les cas où le génotype de la tumeur n'est pas connu, est de un comprimé à 400 mg/j en une prise au milieu d'un repas. Le génotypage des tumeurs est désormais recommandé, en particulier pour les tumeurs devant bénéficier d'un traitement par imatinib (NCNN, ESMO).

Une méta-analyse de 2 essais de phase III a montré que les patients ayant une mutation de KIT sur l'exon 9 (10 % des patients environ) ont une survie sans progression significativement augmentée en cas de traitement d'emblée par 800 mg/j (19 mois vs 6 mois ; $p = 0,017$) [28]. La survie globale était supérieure, mais de manière non significative, en cas de traitement d'emblée par 800 mg/j (35 mois vs 28 mois ; $p = 0,15$) [28]. Cependant, l'échantillon de patients était relativement limité ($n = 91$), et le cross over autorisé lors d'une progression à 400 mg influence les résultats de survie globale. De plus, les diminutions de doses pour toxicité sont plus fréquentes à 800 mg/j d'emblée. La posologie de 800 mg/j d'emblée est recommandée si on sait qu'il s'agit d'une tumeur avec une mutation de l'exon 9 (avis d'experts).

Il est recommandé dans le cadre de l'AMM de poursuivre le traitement à la dose de 400mg/j jusqu'à progression, intolérance, ou refus du patient. En fait, l'interruption du traitement n'est pas recommandée lors de la progression (accord d'expert), mais une augmentation de dose doit être discutée (cf infra). Il n'est pas recommandé de diminuer la dose en l'absence de toxicité majeure, car le risque de progression de la maladie est supérieur. Un essai du Groupe Français Sarcome (BFR 14) qui a testé l'utilité ou non de la poursuite de l'imatinib après 3 ans de traitement chez les patients stables ou répondeurs, a montré que la survie sans progression à 1 an était de 88 % chez les patients ayant poursuivi l'imatinib versus 25 % en cas d'arrêt ($p < 0,001$).

PROPOSITION REGIONALE 1

Des effets secondaires surviennent chez la majorité des patients, mais le plus souvent d'intensité modérée et régressant au cours du traitement. La tolérance de l'imatinib est dose-dépendante. Les trois effets secondaires les plus fréquents sont les œdèmes, l'asthénie, et les troubles digestifs. L'observance du traitement doit être surveillée par le médecin à chaque consultation.

La résistance au traitement peut être primaire (dans les 6 premiers mois) (10 % environ), ou secondaire. Il faut avant de conclure à une résistance éliminer un problème d'observance ou d'interactions médicamenteuses susceptible de diminuer l'exposition à l'imatinib. Dans le cas de résistance secondaire, on peut distinguer les résistances partielles (évolution au niveau d'une ou d'un nombre limité des lésions métastatiques) et les résistances multifocales (sur plusieurs lésions), qui surviennent avec une fréquence similaire. Il convient de savoir que l'arrêt de l'imatinib peut alors être associé à une poussée évolutive des clones tumoraux toujours sensibles même chez des patients en progression. En l'absence d'inclusion dans un essai thérapeutique avec une nouvelle molécule, une augmentation des doses d'imatinib à 800 mg est alors proposée [30]. Elle permet une stabilisation transitoire de la maladie chez 30 à 40 % des patients. Une demande d'avis auprès d'un pôle régional de cancérologie (Mesure 30 du plan Cancer) est recommandée.

3.4.4 - Sunitinib (Sutent®)

Le sunitinib [31,32] est un inhibiteur oral de tyrosine-kinase agissant sur plusieurs récepteurs tyrosine kinase transmembranaires (KIT, VEGF, PDG.). Son efficacité a été démontrée par une étude de phase III multicentrique réalisée chez 312 patients avec une GIST métastatique ou non résecable ayant une résistance ou une intolérance à l'imatinib (la dose médiane quotidienne d'imatinib antérieurement reçue était de 800 mg). La posologie classique (AMM) est de 50 mg/j 4 semaines sur 6. Un traitement continu à la dose de 37,5 mg /j aurait une efficacité similaire dans les GIST avec un profil de tolérance comparable dans une étude non contrôlée.

3.4.5 - Indications thérapeutiques

Toutes les décisions thérapeutiques concernant une GIST doivent faire l'objet d'une concertation multidisciplinaire. Un avis auprès d'un pôle régional de cancérologie est recommandé dans tous les cas atypiques ou de prise en charge délicate, ou pouvant faire l'objet d'une inclusion dans un essai thérapeutique. La majorité des recommandations émanent de l'avis d'experts.

3.4.5.1. GIST résecable non métastatique, résection R0

3.4.5.1.1. Référence

- Chirurgie seule (*niveau de la recommandation: grade A*).
- Le traitement adjuvant post-opératoire par imatinib n'est pas encore validé, il n'a donc pas d'indication hors protocole (des données supplémentaires seront disponibles en juin 2008)

3.4.5.1.2. Alternatives

Cas particulier des petites GIST (avis d'experts) :

- Si GIST de l'estomac < 2 cm de diamètre: Surveillance possible ou résection chirurgicale. Surveillance par endoscopie et/ou échoendoscopie par exemple à 6 mois ou 1 an, puis annuelle jusqu'à 2 ou 3 ans puis tous les 2 ans en fonction du terrain et de la croissance éventuelle de la lésion
- Si GIST de l'estomac > 2 cm de diamètre: résection chirurgicale
- Si GIST du grêle, du rectum ou du duodénum : résection chirurgicale quelle que soit la taille (cf chapitre 12.1.5). Pour les GIST rectales une résection segmentaire est recommandée

3.4.5.1.3. Essai(s) clinique(s)

- Essai adjuvant EORTC 62024 : chirurgie suivie d'imatinib 2 ans versus chirurgie seule (tumeur à haut risque ou à risque intermédiaire de récurrence, résection R0 ou R1)

3.4.5.2. *GIST résécable non métastatique, Résection R1 ou R2*

3.4.5.2.1. Référence

- Discuter une reprise chirurgicale (avis d'experts). Lorsque la séreuse est envahie (GIST de grande taille) ou qu'il y a eu une effraction tumorale, le pronostic est surtout lié à l'essaimage péritonéal et non plus à la tranche de section viscérale et une reprise d'exérèse n'est donc pas utile. En revanche, la reprise se discute lorsque les tranches de section sont positives et que le patient est potentiellement curable par la chirurgie (séreuse non envahie, pas d'effraction tumorale et lésion de risque faible ou intermédiaire de malignité, car dans le cas contraire le risque est surtout métastatique)
- Si une reprise n'est pas possible, que la résection est R2 (macroscopiquement incomplète) il faut discuter un traitement par imatinib et une reprise chirurgicale dans un deuxième temps (avis d'experts).

3.4.5.2.2. Essai(s) clinique(s)

- Essai adjuvant EORTC 62024 : chirurgie suivie d'imatinib 2 ans versus chirurgie seule (R1 à haut risque ou à risque intermédiaire)
- Essai BFR14 (pour les R2) : si réponse ou stabilité après 5 ans d'imatinib arrêt versus poursuite de l'imatinib

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

3.4.5.3.1. Référence

- Discuter un traitement néo-adjuvant par imatinib 400 mg/j en vérifiant qu'il n'y a pas de résistance primaire à l'imatinib (accord d'experts).
- Résection chirurgicale secondaire dans un centre spécialisé à discuter au maximum de la réponse objective après 6 à 12 mois d'imatinib (accord d'experts).

3.4.5.3.2. Essai(s) clinique(s)

- Absence d'essai néo-adjuvant activé en France
- Essai BFR14 si la tumeur n'a pu être réséquée : si réponse ou stabilité après 5 ans d'imatinib arrêt versus poursuite de l'imatinib

3.4.5.4. *GIST non résécable, non métastatique*

3.4.5.4.1. Référence

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

3.4.5.4.2. Alternative(s)

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

3.4.5.4.3. Essai(s) clinique(s)

- Essai BFR14 (pour les R2) : si réponse ou stabilité après 5 ans d'imatinib arrêt versus poursuite de l'imatinib

3.4.5.5. *GIST métastatique*

3.4.5.5.1. Référence

- Traitement par imatinib 400 mg/j (niveau de la recommandation : grade A)>
- Exérèse de la tumeur primitive à discuter si risque de complication (accord d'experts)
- Exérèse de métastases nécrotiques sous imatinib à discuter si risque de complication (accord d'experts)

3.4.5.5.2. Alternative(s)

- Traitement par imatinib 800 mg/j d'emblée si mutation de l'exon 9 connue (avis d'experts)
- Si réponse ou stabilité et résection R0 potentiellement possible : résection ou radiofréquence des métastases après traitement par imatinib (procédure expérimentale), et poursuite de l'imatinib en post-opératoire (avis d'experts).
- Exérèse de métastases nécrotiques sous imatinib à discuter si risque de complication, en particulier de rupture de masses liquéfiées (accord d'experts)

Cas particulier : Résection initiale (avant tout traitement par imatinib) complète (R0) d'une maladie métastatique limitée dans le même temps que la tumeur primitive : Traitement complémentaire par imatinib à discuter au cas par cas en comité multidisciplinaire.

3.4.5.5.3. Essai(s) clinique(s)

- Essai BFR14 : si réponse ou stabilité après 5 ans d'imatinib arrêt versus poursuite de l'imatinib
- Essai randomisé de phase III masitinib (AB1010) versus imatinib en première ligne **PROPOSITION REGIONALE 2**
- Projet d'essai EORTC : résection versus pas de résection des métastases (ouverture prévue en septembre 2008)

3.4.5.6. Progression sous imatinib 400mg/j

3.4.5.6.1. Référence

- Avis auprès d'un pôle régional de cancérologie **PROPOSITION REGIONALE 3**
- Augmentation de l'imatinib à 800 mg/j en première intention (accord d'experts).
- Traitement par sunitinib en deuxième intention (50 mg/j 4 semaines sur 6) si échec ou impossibilité d'augmentation de dose d'imatinib (*niveau de la recommandation: grade A*)

3.4.5.6.2. Alternative(s)

- Résection ou radiofréquence voire embolisation des métastases si progression focale sous imatinib et augmentation de l'imatinib à 800 mg/j si possible (avis d'experts)
- Traitement par sunitinib en continu à la dose de 37,5 mg/j plutôt qu'en traitement séquentiel à la dose de 50 mg/j 4 semaines sur 6.

3.4.5.6.3. Essai(s) clinique(s)

- Essai de troisième ou quatrième ligne de nouvelles molécules en monothérapie ou en association à l'imatinib (Avis auprès d'un pôle régional de cancérologie)

4. PROPOSITIONS REGIONALES NORD PAS DE CALAIS

PROPOSITION REGIONALE 1 : 3.4.3. TRAITEMENT – IMATINIB (GILVEC®)

« Un essai du Groupe Français Sarcome (BFR 14) qui a testé l'utilité ou non de la poursuite de l'imatinib après 3 ans de traitement chez les patients stables ou répondeurs, a montré que la survie sans progression à 1 an était de 88 % chez les patients ayant poursuivi l'imatinib versus 25 % en cas d'arrêt (p < 0,001) »

Remplacer par :

« Un essai du Groupe Français Sarcome (BFR 14) qui a testé l'utilité ou non de la poursuite de l'imatinib après 5 ans de traitement chez les patients stables ou répondeurs, a montré que la survie sans progression à 1 an était de 88 % chez les patients ayant poursuivi l'imatinib versus 25 % en cas d'arrêt (p < 0,001) »

PROPOSITION REGIONALE 2 : 3.4.5. TRAITEMENT - INDICATIONS THERAPEUTIQUES – GIST METASTATIQUE

- « Essai randomisé de phase III masitinib (AB1010) versus imatinib en première ligne »

Remplacer par :

« Essai multicentrique de phase III comparant l'imatinib à l'AB1010 (nouvel inhibiteur de tyrosine-kinase) dans le traitement de 1ère ligne des GIST métastatiques »

PROPOSITION REGIONALE 3 : 3.4.5. TRAITEMENT - INDICATIONS THERAPEUTIQUES – PROGRESSION SOUS IMATINIB 400 mg/j- REFERENCE

- « Avis auprès d'un pôle régional de cancérologie »

Remplacer par :

- « La discussion auprès d'un pôle régional peut se justifier par les situations suivantes :
 - GIST métastatique : progression sous imatinib (options thérapeutiques, évaluation de l'observance sous traitement, dosage de l'imatinibémie)
 - GIST métastatique : métastases stabilisées ou en réponse entre 6 et 12 mois et potentiellement résécables R0
 - GIST localement évolué avec résection possible mais geste chirurgical mutilant: discussion d'un traitement néoadjuvant par imatinib
 - GIST métastatique avec mutation de l'exon 9
 - GIST métastatique ayant progressé sous imatinib et sunitinib »

5. REFERENCES SCIENTIFIQUES

1.	Blay JY, Bonvalot S, Casali P, Choi H, Debiec-Richter M, Dei Tos AP, 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;16:566-78.
2.	Joensuu H, Fletcher C, Dimitrijevic S, Silberman S, Roberts P, Demetri G. Management of malignant gastrointestinal stromal tumours. Lancet Oncol 2002;3:655-6.
3.	Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors - definition, clinical, histological, immunohistochemical and molecular features and differential diagnosis. Virchows Arch 2001;438:1-12.
4.	Fletcher CDM, Berman J, Corless C, Gorstein F, Lasota J, Longley BJ et al. Diagnosis of gastrointestinal stromal tumors: a consensus approach. Hum Pathol 2002;33:459-65.
5.	Landi B, Lecomte T, Berger A, Cellier C Traitement des tumeurs stromales digestives. Gastroenterol Clin Biol 2004;28:893-901.
6.	Stroobants S, Goeminne J, Seegers M, Dimitrijevic S, Dupont P, Nuyts J, et al. 18FDG-Positron emission tomography for the early prediction of response in advanced soft tissue sarcoma treated with imatinib mesylate. Eur J Cancer 2003;39:2012-20.
7.	Lassau N, Lamuraglia M, Leclere J, Rouffiac V. Functional and early evaluation of treatments in oncology: interest of ultrasonographic contrast agents. J Radiol. 2004 ;85 :704-12.
8.	Le Cesne A, Landi B, Bonvalot S et al. Recommandations pour la prise en charge des tumeurs stromales gastro-intestinales. Hépatogastro 2005 ; 5 : 377-9.
9.	Plaat BE, Hollema H., Molenaar W.M., et al. Soft tissue leiomyosarcomas and malignant gastrointestinal stromal tumors: differences in clinical outcome and expression of multidrug resistance proteins. J Clin Oncol 2000;18:3211-20.
10.	Van Oosterom AT, Judson I, Verweij J, Stroobants S, Donato di Paola E, Dimitrijevic S et al. Safety and efficacy of imatinib (STI571) in metastatic gastrointestinal stromal tumours: a phase I study. Lancet 2001;358:1421-3.
11.	Demetri GD, Von Mehren M, Blanke CD, Van den Abbeele AD, Eisenberg B, Roberts PJ et al. Efficacy and safety of imatinib in advanced gastrointestinal stromal tumors. N Engl J Med 2002;347:472-80.
12.	Verweij J, Casali PG, J Zalberg J, Le Cesne A, Reichard P, Blay JY, et al. Progression-free survival in gastrointestinal stromal tumours with high-dose imatinib: randomised trial.. Lancet 2004;364:1127-34.
13.	RS Benjamin, C Rankin, C Fletcher, C Blanke, M Von Mehren, R Maki, et al. Phase III doserandomized study of imatinib mesylate (Glivec, STI571) for GIST : Intergroup

	S0033 early results. Proc Am Soc Clin Oncol 2003;22:a3271(abstract).
14.	Savage DG, Antman KH. Imatinib- a new oral targeted therapy. N Engl J Med. 2002 Feb 28;346(9):683-93
15.	Hirota S, Isozaki K. Pathology of gastrointestinal stromal tumors. Pathol Int 2006;56:1-9
16.	Miettinen M, Makhlof H, Sobin LH, Lasota J. Gastrointestinal tumors of the jejunum and ileum: a clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular genetic study of 906 cases before imatinib with long-term follow-up. Am J Surg Pathol 2006;30:477-89.
17.	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;29:52-68.
18.	Nilsson B, Bumming P, Meis-Kindblom JM, et al. Gastrointestinal stromal tumors: the incidence, prevalence, clinical course, and prognostication in the preimatinib mesylate era--a population-based study in western Sweden. Cancer 2005;103:821-9.
19.	Dematteo RP, Lewis JJ, Leung D, Mudan S, Woodruff JM, Brennan M. Two hundred gastrointestinal stromal tumors : recurrence patterns and prognostic factors for survival. Ann Surg 2000; 231:51-8.
20.	Fayette J, Méeus P, Ray-Coquard I, et al. Traitement médical des tumeurs stromales gastro-intestinales localisées et avancées : standards thérapeutiques en 2006. Bull Cancer 2006 : 93 ; S173-180.
21.	Rouquié D, Bonvalot S. Chirurgie des tumeurs stromales gastro-intestinales aux stades localisé et métastatique. Bull Cancer 2006 : 93 ; S167-72.
22.	Aparicio T, Boige V, Sabourin JC, Crenn P, Ducreux M, Le Cesne A, Bonvalot S. Prognostic factors after surgery of primary resectable gastrointestinal stromal tumours. Eur J Surg Oncol 2004;30:1098-103
23.	Bonvalot S, Eldweny H, Le Pechoux C, Vanel D, Terrier P, Cavalcanti A, Robert C, Lassau N, Le Cesne A. Impact of Surgery on Advanced Gastrointestinal Stromal Tumors (GIST) in the Imatinib Era. Ann Surg Oncol 2006 Sep 7 [Epub ahead of print]
24.	Adam R, Bonvalot S, Vibert E, Le Cesne A. Métastases hépatiques des sarcomes et tumeurs stromales. In Chirurgie des métastases hépatiques des cancers non colorectaux non endocrines. Rapport présenté au 107ème congrès de l'AFC. Monographie de l'Association Française de Chirurgie 2005. Editions Arnette. p 279-302.
25.	Bauer S, Hartmann JT, de Wit M, et al. Resection of residual disease in patients with metastatic gastrointestinal stromal tumors responding to treatment with imatinib. Int J Cancer 2005;117:316-25
26.	Rutkowski P, Nowecki Z, Dziewirski W, et al. Surgical treatment of patients with initially inoperable and/or metastatic gastrointestinal stromal tumors (GIST) during therapy with imatinib mesylate. J Surg Oncol 2006;93:304-11

27.	Raut CP, Posner M, Desai J, et al. Surgical management of advanced gastrointestinal stromal tumors after treatment with targeted systemic therapy using kinase inhibitors. J Clin Oncol 2006;24:2325-31.
28.	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;42:1093-103.
29.	Zalcberg JR, Verweij J, Casali PG, J, et al. Outcome of patients with advanced gastrointestinal stromal tumours crossing over to a daily imatinib dose of 800 mg after progression on 400 mg. Eur J Cancer 2005 ;41:1751-7
30.	Faivre S, Delbaldo C, Vera K et al. Safety, pharmacokinetic, and antitumor activity of SU11248, a novel oral multitarget tyrosine kinase inhibitor, in patients with cancer. J Clin Oncol 2006; 24:25-35.
31.	Casali PG, Garrett CR, Blackstein ME et al . Updated results from a phase III trial of sunitinib in GIST patients (pts) for whom imatinib (IM) therapy has failed due to resistance or intolerance. Proc Am Soc Clin Oncol 2006; 25, A9513 (abstract).
32.	Heinrich MC, Maki RG, Corless CL et al. Sunitinib response in imatinib-resistant GIST correlates with KIT and PDGFRA mutation status. Proc Am Soc Clin Oncol 2006;25, A9502 (abstract).
33.	Demetri GD, Van Oostroom AT, Blackstein M et al. Phase III multicenter randomized double blind placebo-controlled trial of SU11248 in patients following failure of imatinib for metastatic GIST. Proc Am Soc Clin Oncol 2005; 24, A 4000 (abstract).

6. ANNEXES

Annexe A

COLLEGE DIGESTIF

C. ADAMSKI, Chirurgie Générale, Polyclinique, Grande-Synthe
A. ADENIS, Oncologie Médicale, C.O.L, Lille
F. ANSARI, Chirurgie Générale, Clinique De La Villette, Dunkerque
J. ANSIAUX, Chirurgie Générale, C.H. Sambre Avesnois, Maubeuge
A. AOUAKLI, Gastro-Entérologie-Hépatologie, C.H.A.M, Rang du Fliers
C. ASSILA, Chirurgie Générale, C.H, Seclin
M-C. BARANZELLI-LEGHIE, Anapath Cytologie, C.O.L, Lille
B. BAZIN, Gastro-Entérologie, Tourcoing
E. BELGUEDJ, Radio-Diagnostic, Clinique Radiologique Du Pont Saint Vaast, Douai
G. BERETVAS, Chirurgie Générale, C.H., Armentières
A. BERNOU, Radiothérapie, C.H, Boulogne Sur Mer
D. BERTAUX, Chirurgie Générale, Clinique De La Victoire, Tourcoing
M. BERTRAND, Chirurgie Générale, Polyclinique, Grande-Synthe
D. BINOT, Chirurgie Viscérale, Centre MCO Cote D'opale, Saint Martin Boulogne
N. BIRON, Gastro-Entérologie-Hépatologie, C.H. Sambre Avesnois, Maubeuge
J-P. BIZARD, Chirurgie Viscérale, Clinique Bon Secours, Arras
P. BOHON, Gastro-Entérologie, C.H, Fourmies
D. BOLLENGIER, Chirurgie Générale, Clinique Lille Sud, Lesquin
A. BORUCHOWICZ, Gastro-Entérologie-Hépatologie, C.H, Valenciennes
B. BOUCHE, Gastro-Entérologie-Hépatologie, Liévin
A. BOULINGUEZ, Radio-Diagnostic, Clinique Médicale Des Dentellières, Valenciennes
F. BOUNOUA, Chirurgie Viscérale, C.H, Armentières
J. BOUREZ, Chirurgie Générale, Lille
A. BRENNER, Chirurgie Viscérale, Clinique Ambroise Paré, Beuvry
J. BRIDOUX, Chirurgie Viscérale, Polyclinique Vauban, Valenciennes
P-Y. BUGNON, Chirurgie Générale, Polyclinique, Hénin-Beaumont
P. BUGNON BOULENGER, Chirurgie Générale, Polyclinique, Hénin-Beaumont
J-P. BUISSART, Radio-Diagnostic, C.H, Seclin
P. BULOIS, Gastro-Entérologie-Hépatologie, C.H.R.U, Lille
V. CABARET-JACQUET, Anapath Cythologie, C.O.L, Lille
F. CACCIAPALLE, Chirurgie Viscérale, C.H.R De St Omer Site Helfaut, Saint-Omer
V. CANVA, Gastro-Entérologie-Hépatologie, C.H.R.U, Lille
D. CARLIER, Oncologie Radiothérapie, Centre Léonard De Vinci, Douai
P. CATALA, Gastro-Entérologie-Hépatologie, C.H. Germont Et Gauthier, Beuvry
S. CATTAN, Gastro-Entérologie-Hépatologie, C.H.R.U, Lille
J-Y. CHARBONNIER, Chirurgie Générale, C.H, Fourmies
J. CHARNEAU, Gastro-Entérologie-Hépatologie, C.H, Boulogne-Sur-Mer
J. CHEVERT, Chirurgie Générale, Polyclinique Vauban, Valenciennes
S. CHOQUE, Pédiatrie, C.H Sambre Avesnois, Maubeuge
L. CHOSSIERE, Oncologie Radiothérapie, Dunkerque
R. COLLET, Gastro-Entérologie, Centre MCO Cote D'opale, Saint Martin Boulogne
J. COLLETAS, Chirurgie Générale, Clinique Saint Amé, Lambres les Douai
C. COLLIN, Chirurgie Générale, Maison de Santé Sainte Marie, Cambrai

J-F. COLOMBEL, Gastro-Entérologie-Hépatologie, C.H.R.U, Lille
N. CORMAN, Chirurgie Viscérale, C.H, Tourcoing
J-F. CRINQUETTE, Gastroentérologie, Lille
A. DABROWSKI, Chirurgie Viscérale et Digestive, Clinique Chirurgicale, Saint-Omer
D. DARRAS, Chirurgie Générale, Clinique Des Acacias, Cucq
T. DAVION, Gastro-Entérologie-Hépatologie, C.H, Lens
J. DEBAT, Gastro-Entérologie-Hépatologie, C.H, Boulogne-Sur-Mer
N. DEGRAVE, Gastro-Entérologie-Hépatologie, C.H, Armentières
D. DEGROOTE, Sénologie Chirurgie Digestive, C.H, Boulogne-Sur-Mer
H. DELACROIX, Chirurgie Générale, Clinique Du Croisé Laroche, Marcq-en-Barœul
O. DELEMAZURE, Radio-Diagnostic, Clinique Médico-Chirurgicale, Bruay-La-Buissière
L. DELHOUSTAL, Gastro-entérologie, C.H, Dunkerque
N. DELIGNY-BOULANGER, Oncologie Médicale, Clinique Médicale Des Dentellières, Valenciennes
A. DELZENNE, Chirurgie Générale, Clinique Médico-Chirurgicale, Bruay-La-Buissière
F. DENYS, Chirurgie Générale, C.H, Denain
B. DEQUIEDT, Chirurgie Viscérale, Polyclinique De Riaumont, Liévin
G. DEREGNAUCOURT, Maladie De L'appareil, Clinique Anne D'Artois, Béthune
H. DEREUX, Chirurgie Générale, Polyclinique De Riaumont, Liévin
C. DESAUW, Médecine Interne, G.H.I.C.L, Lille
P. DESREUMAUX, Gastro-Entérologie-Hépatologie, C.H.R.U, Lille
B. DESROUSSEAUX, Chirurgie générale, G.H.I.C.L, Lomme
G. DESSEAUX, Gastro-Entérologie-Hépatologie, Hôpital Provo, Roubaix
A. DEVIENNE, Maladie De L'appareil, Liévin
E. DEVOUGE, Pédiatrie, C.H, Arras
F. DEVROEDE, Radio-Diagnostic, Wattrelos
V. DEWAILLY, Chirurgie Générale, Clinique Du Parc, Maubeuge
A. DEWAILLY, Gastro-Entérologie-Hépatologie, Hénin-Beaumont
S. DHARANCY, Gastro-Entérologie-Hépatologie, C.H.R.U, Lille
S. DOMINGUEZ, Gastro-Entérologie-Hépatologie, C.O.L, Lille
M. DOUTRIAUX, Chirurgie Générale, C.H, Valenciennes
A. DUFHILO, Chirurgie Générale, Polyclinique de la Thiérache, Wignehies
T. DUGUE, Chirurgie Générale, G.H.I.C.L, Lille
E. DUPIRE, Chirurgie Viscérale, Clinique Saint Amé, Lambres Les Douai
D. DUTHOIT, Anapath, Dunkerque
G. DUVAL, Chirurgie Générale, C.H, Armentières
A. EDRISS, Chirurgie Générale, C.H, Arras
F. EL YAFI, Gastro-Entérologie-Hépatologie, C.H Sambre Avesnois, Maubeuge
J-P. EVRARD, Gastro-entérologie, Carvin
S. FARESS, Chirurgie Générale, Polyclinique du Ternois, Saint-Pol-Sur-Ternoise
I. FARRE-OUSTELAND, Anapath, C.O.L, Lille
B. FILOCHE, Gastro-Entérologie-Hépatologie, G.H.I.C.L, Lomme
L. FINET, Gastro-Entérologie, Polyclinique, Grande-Synthe
D. FOISSEY, Gastro-Entérologie-Hépatologie, Lille
A. FOURNIER, Chirurgie Viscérale, Clinique Sainte Catherine, Sainte Catherine Les Arras
T. FOURURE, Chirurgie Générale, Polyclinique Riaumont, Liévin
G. FROMONT, Chirurgie Générale, Polyclinique, Bois Bernard
L. GASNAULT, Oncologie Médicale, Centre Joliot-Curie, Saint-Martin-Boulogne
Y. GHEYSSENS, Maladie De L'appareil Digestif, Arras
H. GHISBAIN, Chirurgie Générale, Polyclinique Du Parc, Maubeuge
M. GHRIB, Maladie De L'appareil, C.H, Cambrai

C. GIRAUD-GENOUVILLE, Oncologie Médicale, Centre Léonard De Vinci, Douai
G. GOEGEBEUR, Gastro-Entérologie-Hépatologie, C.H, Seclin
B. GRANDMAISON, Gastro-Entérologie, Calais
A. HACCART, Chirurgie Générale, C.H.A.M, Rang-du-Fliers
R. HAMMI, Gastro-Entérologie, C.H, Cambrai
F. HANSSENS, Chirurgie Viscérale digestive et gynécologie, Maison de Santé Sainte Marie, Cambrai
M. HEBBAR, Oncologie Médicale, C.H.R.U, Lille
G. HECQUET-POUDONSON, Gastro-Entérologie-Hépatologie, Clinique Chirurgicale Saint Roch, Roncq
M. HERJEAN, Chirurgie Digestive, Centre MCO Côte d'Opale, Saint Martin Boulogne
A. HEZAM, Maladie De L'appareil Digestif, C.H, Cambrai
P. HOUCKE, Gastro-Entérologie-Hépatologie, Lille
P. HUILLET, Chirurgie Générale, Polyclinique Du Parc, Saint-Saulve
A. IDRISSE, Chirurgie Viscérale, C.H, Dunkerque
K. IDRISSE KAITOUNI, C.H Sambre Avesnois, Maubeuge
E. JANICKI, Gastro-Entérologie-Hépatologie, C.H, Arras
J.F. JEU, Chirurgie Générale, Polyclinique, Grande-Synthe
O. KLEIN, Gastro-Entérologie, Valenciennes
P. KOSYDAR, Chirurgie Générale, Polyclinique, Hénin-Beaumont
V. KYNDT-POTTIER, Oncologie Médicale, Centre Léonard De Vinci, Douai
J.E. LABERENNE, Gastro-Entérologie-Hépatologie, C.H, Seclin
G. LAFFINEUR, Gastro-Entérologie-Hépatologie, C.H, Calais
A. LAMBLIN, Chirurgie Générale, Polyclinique Riaumont, Liévin
P. LANNOY, Maladie De L'appareil, Bruay-La-Buissière
F. LASOU, Chirurgie Générale, Polyclinique Vauban, Valenciennes
J.F. LAURENT, Chirurgie Générale, Polyclinique, Hénin-Beaumont
F. LEDUC, Anapath, Lille
S. LEMAN, Chirurgie Générale, Polyclinique du Parc, Saint Saulve
N. LERICHE, Oncologie Médicale, C.H, Tourcoing
H. LEROI, Gastro-Entérologie-Hépatologie, Clinique Du Parc, Maubeuge
M. LEROY DOUCY, Gastro-Entérologie-Hépatologie, C.H.R De St Omer Site Helfaut, Saint-Omer
D. LESCUT, Gastro-Entérologie-Hépatologie, C.H.R.U, Lille
J-M. LOEZ, Clinique Des 2 caps, Coquelles
P. LOEZ, Chirurgie Générale, Calais
E. LORIDAN, Chirurgie Générale, Saint Étienne au Mont
B. LUGEZ, Chirurgie Viscérale, Clinique Bon Secours, Arras
A. MANADIL, Chirurgie Générale, C.H., Hazebrouck
R. MARTI, Maladie De L'appareil, C.H, Calais
P. MARTIN, Oncologie Radiothérapie, Lille
P. MATHURIN, Gastro-Entérologie-Hépatologie, C.H.R.U, Lille
C. MAUCOUR, Chirurgie Générale, Polyclinique, Hénin-Beaumont
V. MAUNOURY, Gastro-Entérologie-Hépatologie, C.H.R.U, Lille
P. MEIGNE, Chirurgie Médicale, C.H, Douai
Z. MERAD-BOUDIA, Oncologie Médicale, C.H, Boulogne-sur-Mer
O. MERLIER, Chirurgie Viscérale, Polyclinique Vauban, Valenciennes
N. MERZOUG, Gastro-Entérologie-Hépatologie, C.H, Hirson
J-P. MICHAUX, Chirurgie Générale, Clinique Des Acacias, Cucq
X. MIRABEL, Oncologie Radiothérapie, C.O.L, Lille
L. MOREL, Gastro-Entérologie-Hépatologie, Bruay-la-Buissière

P. MULLIEZ, Chirurgie Générale, Clinique Chirurgicale D'Hesdin, Marconne
D. NGARDOMTE, Chirurgie Digestive, C.H, Denain
B. NOTTEGHEM, Gastro-Entérologie-Hépatologie, Roubaix
C. OUDAR, Chirurgie Digestive, Polyclinique Du Parc, Saint-Saulve
M. OUGHRIS, Gastro-Entérologie-Hépatologie, C.H, Lens
D. PASQUIER, Oncologie Radiothérapie, C.O.L, Lille
A. PATOIR, Chirurgie, Clinique Anne D'Artois, Béthune
T. PAUPART, Gastro-entérologie, C.H, Dunkerque
G. PAVY, Chirurgie Générale, Clinique Bon Secours, Arras
C. PLANE, Gastro-Entérologie-Hépatologie, C.H Germont Et Gauthier, Beuvry
G. POYET, Chirurgie Viscérale, Polyclinique, Bois Bernard
F-R. PRUVOT, Chirurgie Digestive, C.H.R.U, Lille
G. QUARTIER, Gastro-entérologie, C.H, Dunkerque
J.F. QUINTON, Gastro-Entérologie, Marly
E. RAD, Oncologie Médicale, Hôpital Provo, Roubaix
H. RHLIOUCH, Oncologie Radiothérapie, Arras
F. RICHET, Chirurgie Générale, Polyclinique Vauban, Valenciennes
J-Y-M. ROBIN, Anapath, C.O.L, LILLE
J-D. RODRIGUEZ, Chirurgie Gastro-entérologie, Clinique Anne D'Artois, Béthune
O. ROMANO, Gastro-Entérologie-Hépatologie, C.H.R.U, Lille
D. ROUMILHAC, Chirurgie Viscérale, Hôpital Provo, Roubaix
J-M. ROUX, Maladie de l'appareil, Calais
A. SAUDEMONT, Chirurgie Digestive, C.H.R.U, Lille
D. SEGUY, Gastro-Entérologie-Hépatologie, C.H.R.U, Lille
C-E. SKAF, Chirurgie Générale, C.H, Cambrai
M. SMITH, Radio-Diagnostic, G.H.I.C.L, Lomme
N. SZERZYNA, Chirurgie Digestive, Clinique des Hêtres, Le Cateau Cambrésis
P. TACCOEN, Chirurgie Générale, Polyclinique De La Louvière, Lille
J-E. TECHER, Chirurgie Viscérale, C.H, Calais
J-L. THELU, Gastro-Entérologie, Arras
J-J. THUROTTE, Chirurgie Générale, Clinique du Cambrésis, Cambrai
P. TIRY, Chirurgie Digestive, Clinique Chirurgicale, Saint-Omer
M. TISON, Chirurgie Générale, Clinique De La Villette, Dunkerque
H. TOURSEL, Chirurgie Viscérale, Clinique De La Lorraine, Calais
J-P. TRIBOULET, Chirurgie Digestive et Générale, C.H.R.U, Lille
S. TRUANT, Chirurgie Générale, C.H.R.U, Lille
E. VAILLANT, Gastro-Entérologie-Hépatologie, Lille
C-E. VAN AGT, Chirurgie Générale, C.H, Dunkerque
P. VANDERMOLEN, Gastro-Entérologie-Hépatologie, C.H.A.M, Rang-du-Fliers
L. VANSEYMORTIER, Chirurgie générale, C.O.L, Lille
F. VARLET, Oncologie Médicale, C.H, Boulogne-Sur-Mer
P. VERBECQ, Radio-Diagnostic, Lille
P. VERMEULEN, Oncologie Médicale, C.H Sambre Avesnois, Maubeuge
M-O. VILAIN-COUSIN, Anapath, C.O.L, Lille
M. VINCENDET, Gastro-entérologie, CMCO Cote D'opale, Saint Martin Boulogne
P. WAGHEMACKER, Maladie De L'appareil, Polyclinique, Grande-Synthe
J-C. WEBER, Maladie De L'appareil, Clinique Chirurgicale D'Hesdin, Marconne
J-L. WILLOCQUET, Maladie De L'appareil Digestif, C.H, Denain
D. WOELFFLE, Chirurgie Générale, Clinique Teissier, Valenciennes
A. ZAHREDINE, Chirurgie Générale, C.H. Boulogne-Sur-Mer
A. ZELLWEGER, Gastro-Entérologie, Seclin

COLLEGE ANATOMOPATHOLOGIE

S. AUBERT, Anapath, C.H.R.U, Lille,
D. AUGUSTO, Anapath, Lille,
C. BARANZELLI-LEGHIE, Anapath Cytologie, C.O.L, Lille,
M. BETHOUART, Anapath, Lille,
S. BISIAU-LECONTE, Anapath, C.H, Valenciennes,
T. BLEHAUT, Anapath, Douai,
M. BONNIERE, Anapath, Lille,
X. BONNIERE, Anapath, Valenciennes,
B. BOUCHIND'HOMME, Anapath, C.H.R.U, Lille
A. BRUNIAU, Anapath, Lille
M.P. BUISINE, Biologie-Anapath, Lille
D. BUOB, Anapath, C.H.R.U, Lille,
V. CABARET-JACQUET, Anatomie Cytologie, C.O.L, Lille,
F. CARPENTIER, Anapath, Hôpital Provo, Roubaix,
M-C. COPIN, Anapath, C.H.R.U, Lille,
P. COPPE, Anapath, Dunkerque,
H. COTTEN, Anapath, Centre de Pathologie Liberté, Lille,
P. COURTIN, Anapath, Cabinet d'anatomie Pathologique, Tourcoing,
C. CREUSY-GUILBERT, Anapath, G.H.I.C.L, Lille,
C. DELATTRE, Anapath, C.H.R.U, Lille,
C. DELERIVE, Anapath, Lille,
B. DELOBEL, Biologie, G.H.I.C.L, Lille,
J. DELPLACE, Anapath, Centre de Pathologie Liberté, Lille,
B. DEMOL, Anapath, Béthune,
L. DEVISME, Anapath, Lille,
M. DRIDBA, Anapath, Saint-Omer,
F. DUPONT-EVRARD, Anapath, Valenciennes,
D. DUTHOIT, Anapath, Dunkerque,
M-O. FARINE, Anapath, C.H.R.U, Lille,
I. FARRE-OUSTELAND, Anapath, C.O.L, Lille,
C. FROMENTIN, Anapath, C.H, Lens,
F. GARCIA- PIMENTA, Anapath, Valenciennes,
D. GEORGES, Radio-Diagnostic, Dunkerque,
S. GONZALEZ, Anapath, C.H.R.U, Lille,
B. GOSSELIN, Anapath, C.H.R.U, Lille,
P. GOSSET, Anapath, G.H.I.C.L, Lille,
S. GUERiot, Anapath, Polyclinique, Hénin-Beaumont,
P. GUILLOU, Anapath, Dunkerque,
F. LEDUC, Anapath, Lille,
C. LEFEBVRE-LEROY, Anapath, Lille,
X. LEROY, Anapath, C.H.R.U, Lille,
E. LETEURTRE, Anapath, C.H.R.U, Lille,
K. LLINARES, Anapath, C.H, Valenciennes,
D. LOCQUET, Anapath, Douai,
T. MALARD, Anapath, Valenciennes,
E. MARTIN DE LASSALLE, Anapath, C.H.R.U, Lille,
C-A. MAURAGE, Anapath, C.H.R.U, Lille,

M-E. MOLL, Anapath, Lille,
P-Y. PAQUET, Anapath, Lille,
S. PAPADOPOULOS, Anapath, G.H.I.C.L, LILLE
M. PARENT, Anapath, Douai,
M-L. PETIT, Anapath, Douai,
S. PETIT, Anapath, C.H, Lens et, C.H.R.U, Lille,
F. PRYFER, C.H.R.U, Lille,
J-Y-M. ROBIN, Anapath, C.O.L, Lille,
S. SALINGUE, Anapath, COL, Lille
M-D. TARTAR, Anapath, Douai,
J-P. TRIBOULET, Chirurgie Digestive et Générale, C.H.R.U, Lille
A. VERBERT-SCHERRER, Anapath, Hôpital Provo, Roubaix,
P. VERHULST-TOULEMONDE, Anapath, C.O.L, Lille,
M-O. VILAIN-COUSIN, Anapath, C.O.L, Lille,
A. WACRENIER-VANLEENE, Anapath, C.H.R.U, Lille,

COLLEGE IMAGERIE

C. AIOUAZ, C.H, Armentières
A. AMARA, Radiologie, C.H, Dunkerque
S. AMICO, Radiologie, Médecine Nucléaire, C.H, Boulogne-Sur-Mer
P. ANDRIS, Radiologie, Clinique Radiologique, Boulogne-Sur-Mer
D. ARTAUD, Radio-Diagnostic, Beuvry
F. AUQUIER, Radio-Diagnostic, Cambrai
F. BACHELLE, Radio-Diagnostic, C.O.L, Lille
A. BAILLIEZ, Médecine Nucléaire, Lille
A. BEAUGUITTE, Radio-Diagnostic, Clinique Radiologique du Pont Saint Vaast, Douai
E. BELGUEDJ, Radio-Diagnostic, Clinique Radiologique du Pont Saint Vaast, Douai
B. BENABDALLAH, Gynécologie, Arras
A. BERTAL, Radiologie, Clinique Radiologique, Boulogne-Sur-Mer
P. BESSON, Electro-Radiologie, Lille
D. BLANC, Médecine Nucléaire, Polyclinique De La Louvière, Lille
F. BONNEL, Radio-Diagnostic, Clinique Radiologique du Pont Saint Vaast, Douai
M. BOUKHELIFA, Radio-Diagnostic, Clinique Du Parc, Croix
A. BOULINGUEZ, Radio-Diagnostic, Clinique Médicale Des Dentelières, Valenciennes
N. BOUMAAD, Pneumologie, C.H, Armentières
S. BOURY, Radio-Diagnostic et Imagerie Médicale, C.H.R.U, Lille
J-P. BUISSART, Radio-Diagnostic, C.H, Seclin
M-J. CABANEL, C.H, Béthune
V. CABARET-JACQUET, Anatomie Cytologie C.O.L, Lille
M. CALZADA-NOCAUDIE, Médecine Nucléaire, C.H.R.U, Lille
P. CARPENTIER, Médecine Nucléaire, C.O.L, Lille
J-M. CATESSON, Radio-Diagnostic, Clinique Radiologique du Pont Saint Vaast, Douai,
A. CATTEAU, Radio-Diagnostic, Saint-Pol-Sur-Mer
L. CEUGNART, Imagerie Médicale, C.O.L, Lille
P. CHASTANET, Radio-Diagnostic, C.H.R.U, Lille
C. CHAVERON, Radio-Diagnostic, C.O.L, Lille
P. COCKENPOT, Radio-Diagnostic, Dunkerque
J-M. COLOMBANI, Radio-Diagnostic, Polyclinique, Bois-Bernard
P. CUINGNET, C.H, Valenciennes
J-F. CUSSAC, Radio-Diagnostic, Béthune
J-L. DEHAENE, Radio-Diagnostic, Lille
M. DELABRE, Radio-Diagnostic, Tourcoing
F. DELBOS, Radiologie, Lillers
O. DELEMAZURE, Radio-Diagnostic, Bruay-La-Buissière
M. DELEPLACE, Radiologie, Arras
J-C. DELESALLE, Radiologie, Clinique Radiologique, Boulogne-Sur-Mer
X. DEQUIEDT, Radio-Diagnostic et imagerie médicale, Cambrai
F. DESCHILDRE, Radio-Diagnostic, Lille
L. DESCHILDRE-MASQUELIER, Radio-Diagnostic, C.O.L, Lille
C. DESMETTRE, Radio-Diagnostic, Valenciennes
E. DEVOS, Sailly-la-Boisson
F. DEVROEDE, Radio-Diagnostic, Watrelos
B. DIEU, Radiologie, Clinique Radiologique, Boulogne-Sur-Mer
P. DOBBELAERE, Radio-Diagnostic, C.H, Valenciennes

C. DOUMBIA, Chirurgie Orthopédique, C.H, Douai
M-T. DOUTRIAUX, Radio-Diagnostic, Condé-Sur-Escaut
J-P. DUFOUR, Radio-Diagnostic, Coudekerque Branche
F. DUMONT, Radiologie, Clinique Radiologique, Boulogne-Sur-Mer
J-L. DUPONCHELLE, Radio-Diagnostic, Clinique Radiologique du Pont Saint Vaast, Douai
D-J. DUQUENNE, Radio-Diagnostic, Wattignies
P. DURETZ, Radio-Diagnostic, Lille
O. ERNST, Radio-Diagnostic et Imagerie Médicale, C.H.R.U, Lille
F. FABER, Radio-Diagnostic, Clinique Radiologique du Pont Saint Vaast, Douai
I. FARRE-OUSTELAND, Anapath, C.O.L, Lille
H. FOUCART, Radio-Diagnostic, Lens
L. GAILLANDRE, Radio-Diagnostic, Lille
H. GAUTHIER, Médecine Nucléaire, C.O.L, Lille
D. GEORGES, Radio-Diagnostic, Dunkerque,
M-F. GUAQUIERE, Radio-Diagnostic, Lambersart
S. GUERLOT, Anapath, Polyclinique, Hénin-Beaumont
J-C. GUILBEAU, Polyclinique, Bois-Bernard
F. HELLAL, C.H, Armentières
D. HERBEAU, Radio-Diagnostic, Lille
J-F. HERMANT, Radiologie, C.H, Dunkerque
C. HOSSEIN-FOUCHER, Médecine Nucléaire, C.H.R.U, Lille
J-L. HOUSSIN, Radio-Diagnostic, Lille
D. HUGLO, Médecine Nucléaire, C.H.R.U, Lille
C. IFFENECKER, Oncologie-Radiothérapie, Clinique Radiologique, Boulogne-Sur-Mer
J. JAUMAIN, Radio-Diagnostic, Lille
K. JAZMATTI, Radio-Diagnostic, Lens
M. JOMBART, C.H, Fourmies
E. KAMUS, Radio-Diagnostic, La Bassée
I. LAMBERT, Radio-Diagnostic, Centre Bourgogne, Lille
E. LE MAREC, Radio-Diagnostic, Clinique De La Victoire, Tourcoing
J-C. LE VAN AN, Radio-Diagnostic et Imagerie Médicale, Clinique Radiologique, Boulogne-Sur-Mer
P. LECOUFFE, Médecine Nucléaire, Arras
H. LEGGHE, Radio-Diagnostic, Clinique Radiologique du Pont Saint Vaast, Douai
B. LEMAIRE, Médecine Nucléaire, Polyclinique De La Louvière, Lille
P. LEMAIRE, Radio-Diagnostic, Bully-Les-Mines
L. LEMAITRE, Imagerie Médicale, C.H.R.U, Lille
B. LEMOINE, Radio-Diagnostic, C.H, Calais
J-M. LORPHELIN, Polyclinique, Bois Bernard
C. LUTUN THOMINE, Radio-Diagnostic, Villeneuve d'Ascq
E. MAHZYNSKI, Rhumatologie, Armentières
B. MAKKI, Médecine Nucléaire, C.H, Béthune
B. MANDOUZE, Radiologie, Clinique Radiologique, Boulogne-Sur-Mer
P. MASSON, Radiologie, Clinique Radiologique du Pont Saint Vaast, Douai
M. MEDJAHDI, Radio-Diagnostic, Polyclinique, Hénin-Beaumont
J-P. MERLIN, Radio-Diagnostic, Calais
N. MERLIN, Radio-Diagnostic, Calais
J-C. MEUNIER, Radio-Diagnostic, La Madeleine
P. MOIRIGNOT, Radio-Diagnostic, Valenciennes
Y. MOUCHON, Radio-Diagnostic, Bergues
D. PASQUIER, Oncologie-Radiothérapie, C.O.L, Lille,

L. PETYT, Radio-Diagnostic, Béthune
H. PEZZETTA, Radio-Diagnostic, Clinique Radiologique du Pont Saint Vaast, Douai
O. PILVEN, Radiologie, Clinique Radiologique, Boulogne-Sur-Mer
J-P. PRUVO, Imagerie Médicale, C.H.R.U, Lille
J. QUATREBOEUFS, Electro-Radiologie, Maubeuge
P. RANDON, Radiologie, Clinique Radiologique, Boulogne-Sur-Mer
C. RENAN, Radio-Diagnostic, Lille
O. RENOUARD, Radio-Diagnostic, Lille
M. REZGUI, Médecine Nucléaire, C.H, Boulogne-Sur-Mer
P. RINGART, Radio-Diagnostic, Berck-Sur-Mer
R. SABOR, Radio-Diagnostic, C.H, Fourmies
J. SAINT-MICHEL, Radio-Diagnostic, Dunkerque
A. SALENGRO, Radiologie, Dunkerque
M. SMITH, Radio-Diagnostic, G.H.I.C.L, Lomme
L. SPELEERS, Radio-Diagnostic, Clinique Médicale Des Dentellières, Valenciennes
B. SPILLIAERT, Radiologie, Clinique Radiologique, Boulogne-Sur-Mer
C. SULMAN, Médecine Nucléaire, Polyclinique De La Louvière Lille
B. SUTTER, Médecine Nucléaire, Institut Calot, Berck-Sur-Mer
A. SUZANNE, Radio-Diagnostic, C.H, Boulogne-Sur-Mer
M A. TAYEB, Radio-Diagnostic, C.H, Calais
J-M. TEINTENIER, Radio-Diagnostic, La Bassée
J-P. TRIBOULET, Chirurgie Digestive et Générale, C.H.R.U, Lille
J-P. URBAIN, Radio-Diagnostic, Clinique Médicale Des Dentellières, Valenciennes
M-A. VANDEPUTTE, Imagerie Médicale, Hénin-Beaumont
P. VERBECQ, Radio-Diagnostic, Centre Bourgogne, Lille
M-O. VILAIN-COUSIN, Anapath, C.O.L, Lille

COLLEGE ONCOLOGIE

A. ADENIS, Oncologie Médicale, C.O.L, Lille
P. ANDRIS, Radiologie, Clinique Radiologique, Boulogne-Sur-Mer,
A. AULIARD, Oncologie Radiothérapie, Clinique Médicale des Dentellières, Valenciennes
M-C. BARANZELLI-LEGHIE, Anatomie Cytologie, C.O.L, Lille
Y. BELKACEMI, C.O.L, Lille
S. BERGER, Oncologie Médicale, G.H.I.C.L, Lille
A. BERNOU, Radiothérapie, C.H, Boulogne-Sur-Mer
A. BERTAL, Radiologie, Clinique Radiologique, Boulogne Sur Mer
J. BONNETERRE, Oncologie Médicale, C.O.L, Lille
N. BOUMAAD, Pneumologie, C.H, Armentières
V. CABARET-JACQUET, Anatomie Cytologie, C.O.L, Lille
B. CASTELAIN, Oncologie Radiothérapie, C.O.L, Lille
S. CATTAN, Gastro-Entérologie-Hépatologie, C.H.R.U, Lille
A. CATY, Oncologie, C.O.L, Lille
J-C. CHARDON, Radiothérapie, Centre Joliot Curie, Saint-Martin-Boulogne
A. CHEVALIER-PLACE, Gynécologie, C.O.L, Lille
L. CHOSSIERE, Oncologie Radiothérapie, Dunkerque
B. COCHE-DEQUEANT, Oncologie Radiothérapie, C.O.L, Lille
E. DANSIN, Pneumologie Allergologie, C.O.L, Lille
F. DARLOY, Oncologie Radiothérapie, Clinique Radiologique Du Pont Saint Vaast, Douai
X. DE CORDOUE, Oncologie Radiothérapie, Centre Bourgogne, Lille
M. DEGARDIN, Oncologie Médicale, C.O.L, Lille
N. DELIGNY-BOULANGER, Oncologie Médicale, Clinique Médicale des Dentellières, Valenciennes
C. DESAUW, Médecine Interne, G.H.I.C.L, Lille
L. DESCHILDRE-MASQUELIER, Radio-Diagnostic, C.O.L, Lille
E. DEVOS, Sailly-la-Boisson
C. DEWITTE, Médecine Générale, C.H de Sambre Avesnois, Maubeuge
S. DOMINGUEZ, Gastro-Entéro-Hépatologie, C.O.L, Lille
C. DUFOUR-CUISSET, Oncologie Radiothérapie, Clinique Médicale Des Dentellières, Valenciennes
D. DUTHOIT, Anapath, Dunkerque
M. FARES, Oncologie Radiothérapie, Centre Pierre Curie, Beuvry
I. FARRE-OUSTELAND, Anapath, C.O.L, Lille
M-L. FEUTRIE-VILLET, Médecine Interne, C.H, Armentières
M. FINCK, Oncologie Radiothérapie, Clinique Du Parc, Croix
M-R. FORTAINE, Anesthésie Réanimation, C.H.R.U., Boulogne-sur-Mer
L. GASNAULT, Oncologie Médicale, Centre Joliot-Curie, Saint-Martin-Boulogne
Y. GHEYSSENS, Maladie De L'appareil Digestif, Arras
S. GUERIOT, Anapath, Polyclinique, Hénin-Beaumont
M. HEBBAR, Oncologie Médicale, C.H.R.U, Lille
J. HERNANDEZ, Radiothérapie, Centre Joliot-Curie, Saint Martin Boulogne
F. HOHNADEL, Béthune
C. IFFENECKER, Oncologie Radiothérapie, Clinique Radiologique, Boulogne Sur Mer
A. JOVENIAUX, Oncologie Médicale, C.O.L, Lille
A H. KOUTO, Oncologie Radiothérapie, Polyclinique De La Louvière, Lille
E. LARTIGAU, Oncologie Radiothérapie, C.O.L, Lille

J-C LE VAN AN, Radio-diagnostic et Imagerie Médicale Clinique Radiologique, Boulogne Sur Mer
N. LEFEBVRE, Anesthésie, Clinique Teissier, Valenciennes
N. LERICHE, Oncologie Médicale, C.H, Tourcoing
X. LIEM, Oncologie Radiothérapie, Lille
P. MAES-DOMBROWSKI, Oncologie Médicale, Centre Bourgogne, Lille
M. MAHIEU, Néphrologie, C.H, Hazebrouck
B. MANDOUZE, Radiologie, Clinique Radiologique, Boulogne-Sur-Mer
Z. MERAD-BOUDIA, Radio Diagnostic, C.H, Boulogne Sur Mer
S. MERCIER, Pédiatrie, Marcq-en-Barœul
P. MEYER, Oncologie Radiothérapie, Centre Gray, Maubeuge
J.-F. MINNE, Oncologie Radiothérapie, Clinique Médicale des Dentellières, Valenciennes
P. MITAL, Oncologie Radiothérapie, Centre Oncologie Radiothérapie, Arras
X. MIRABEL, Oncologie Radiothérapie, C.O.L, Lille
D. PASQUIER, Oncologie Radiothérapie, C.O.L, Lille
N. PENEL, Oncologie Médicale, C.O.L, Lille
R. PEREIRA, Oncologie Radiothérapie, Clinique Du Parc, Croix
C. PILLET, Pédiatrie, Erquinghem Lys
O. PILVEN, Radiologie, Clinique Radiologique, Boulogne-Sur-Mer
B. PREVOST, Oncologie Radiothérapie, C.O.L, Lille
E. RAD, Oncologie Médicale, Hôpital Provo, Roubaix
P. RECLOUX, Médecine Interne, C.H, Fourmies
H. RHLIOUCH, Oncologie Radiothérapie, Arras
J-Y-M. ROBIN, Anapath, C.O.L, Lille
V. SERVENT, Gynécologie Médicale Cancérologie, C.O.L, Lille
M. TOKARSKI, Oncologie Radiothérapie, C.H, Lens
J-P. TRIBOULET, Chirurgie Digestive et Générale, C.H.R.U, Lille
L. UCLA ROUGEAULT, Oncologie Radiothérapie, Maison de Santé Sainte Marie, Cambrai
A. VAN BOXSOM-DU CREST, Oncologie Médicale, C.H, Armentières
L. VANLEMMENS-CREUZE, Oncologie Médicale, C.O.L, Lille
E. VANLERENBERGHE, Gynécologie, C.O.L, Lille
F. VARLET, Oncologie Médicale, C.H, Boulogne-sur-Mer
P. VENNIN, Cancérologie, C.O.L, LILLE
M-O. VILAIN-COUSIN, Anapath, C.O.L, Lille
J-L. WILLOCQUET, Maladie de L'appareil Digestif, C.H, Denain
C. ZUSSY, Pharmacie, C.H, Arras

COLLEGE PHARMACIE (GROUPE DE RELECTURE)

F. BARRIER, Pharmacie, C.H, Dunkerque
H. BUISSART, Pharmacie, Croix
J-L. CAZIN, Pharmacie, C.O.L, Lille
D. DAUTEL, Pharmacie, C.H, Valenciennes
J. DEBLOCK, Pharmacie, C.H, Calais
C. DEBRUILLE, Pharmacie, C.H, Douai
L. DELEMER, Pharmacie, Polyclinique Du Bois, Lille
E. DESAINTFUSCIEN, Pharmacie, C.H, Armentières
P. GOSSELIN, Pharmacie, C.O.L, Lille
M-N. LEFEBVRE, Pharmacie, C.H.R.U, LILLE
C. MAILLY, Pharmacie, Polyclinique De Flandre, Coudekerque Branche
P. ODOU, Pharmacie, C.H, Dunkerque
C. SCHLEMMER, Pharmacie, C.H.R.U, Lille
J. SCOYEZ, Pharmacie, Polyclinique De La Louvière, Lille,
B. THIELEMANS, Pharmacie, C.H.R.U, Lille
J-M. TRIVIER, Pharmacie, Omédit Nord Pas De Calais, Lille
M. YILMAZ, Pharmacie, C.H.R.U, Lille