

**ARTICLE ORIGINAL****IMPACT DE L'IMATINIB EN NEOADJUVANT SUR LA PRESERVATION SPHINCTERIEENNE, LA SURVIE SANS RECIDIVE ET LA SURVIE GLOBALE DANS LES GIST DU RECTUM****IMPACT OF IMATINIB IN NEOADJUVANT THERAPY ON THE SPHINCTER PRESERVATION, ON SURVIVAL AND OVERALL SURVIVAL WITHOUT RECIDIVE IN RECTAL GIST****ZONGO N, ZIDA M, TOURÉ M, KHALIL A, LOI V, IACOBONNE M, PEDICONNE R, RADAIS F, HOURY S.***Service de Chirurgie Digestive de l'Hôpital Tenon, Paris Est.**Auteur correspondant : Dr ZONGO Nayi - Ouagadougou, Burkina Faso Email : [colsa3@yahoo.fr](mailto:colsa3@yahoo.fr)***Résumé**

**Objectif :** Evaluer l'impact de l'imatinib en néoadjuvant sur la conservation sphinctérienne et la survie dans les GIST du rectum. **Patients et Méthodes :** Etude rétrospective portant sur les quatre patients suivis dans le service de chirurgie digestive de l'hôpital Tenon pour un GIST rectal entre 2005 et 2012. Toutes les tumeurs exprimaient fortement les C-Kit. Ont été inclus, les patients traités par imatinib en néoadjuvant. L'impact de l'imatinib sur le geste chirurgical a été obtenu en comparant l'indication initiale et le geste réalisé après imatinib. **Résultats :** La taille tumorale moyenne au diagnostic était de 4,62 (3 et 6) cm et de 2,45 (0 et 6) cm respectivement au diagnostic et à la fin du traitement par imatinib. La durée moyenne de l'imatinib en néoadjuvant était de quatre mois L'indication chirurgicale était une amputation abdomino-périnéale dans trois cas à cause des rapports des tumeurs avec le système sphinctérien. Après le traitement par imatinib, aucune amputation n'a été réalisée. Nous avons pratiqué une résection locale de la tumeur dans deux cas et une résection antérieure basse dans un cas. Dans le dernier cas, aucun geste n'a été réalisé. Une urticaire a été notée dans un cas obligeant l'arrêt du traitement au bout d'un mois. Dans ce dernier cas, la réduction de la taille tumorale n'était pas notable, mais les signes rectaux avaient disparus. Tous les patients sont vivants avec une survie sans récurrence (SSR) moyenne de 22 mois. **Conclusion :** L'imatinib en néoadjuvant permet la préservation sphinctérienne dans les GIST du rectum. Elle diminue le risque de récurrence et améliore la survie globale (SG). Les GIST du rectum étant rares et rapportés essentiellement par des études cas-cliniques, il reste nécessaire d'entreprendre des études de grande taille pour mieux appréhender l'impact de l'imatinib préopératoire sur le geste chirurgical, la SSR, et la SG.

**Mots clés :** GIST - Rectum - Imatinib - conservation sphinctérienne

**Summary**

**Objective:** To evaluate the impact of neoadjuvant imatinib in sphincter preservation and survival in GIST rectum. **Patients and Methods:** Retrospective study of four patients treated in the department of Surgery at Tenon Hospital for rectal GIST between 2005 and 2012. All tumors strongly expressed the C-Kit. Were included, patients treated with neoadjuvant imatinib. The impact of imatinib on the surgery was obtained by comparing the initial indication and the gesture made after imatinib. **Results:** The mean tumor size at diagnosis was 4.62 (3 and 6) and 2.45 cm (0 to 6) cm respectively at diagnosis and at the end of treatment with imatinib. The average duration of neoadjuvant imatinib was four months The indication for surgery was abdominoperineal resection in three cases because of reports of tumors with sphincter system. After treatment with imatinib, no amputation was performed. We performed a local resection of the tumor in two cases and a low anterior resection in one case. In the latter case, no action has been made. Urticaria was noted in one case requiring discontinuation of treatment after a month. In the latter case, the reduction in tumor size was not significant, but the rectal signs had disappeared. All patients are alive with disease-free survival (DFS) average of 22 months. **Conclusion:** The neoadjuvant imatinib allows sphincter preservation in rectal GIST. It decreases the risk of recurrence and improves overall survival (OS). GIST of the rectum are rare and reported primarily by clinical case studies, it is necessary to undertake large studies to better understand the impact of preoperative imatinib on surgery, SRH, and OS.

**Keywords:** GIST - Rectum - Imatinib - sphincter preservation

## INTRODUCTION

Les GIST sont les tumeurs mésenchymateuses les plus fréquentes du tube digestif [1 ; 2]. La chirurgie reste l'essentiel du traitement [3 ; 4 ; 5] et leur pronostic s'est amélioré de façon extraordinaire depuis la première utilisation de l'Imatinib en 2001[3]. Initialement, l'imatinib était indiqué dans les tumeurs métastatiques et non resecables en première intention et dans les tumeurs à haut risque de récurrence en adjuvant [4 ; 6 ; 7 ; 8]. Son succès a suscité d'énormes espoirs en néoadjuvant. Ainsi dès 2009, la National Comprehensive Cancer Network (NCCN) et l'European society of medical oncology (ESMO) recommandaient son utilisation en néoadjuvant dans les GIST, à chaque fois qu'on peut espérer une facilitation du geste chirurgical, une résection R0, une conservation d'organe [9 ; 10]. Les études qui ont permis ces recommandations, comportaient en majorité des GIST gastriques et intestinaux. Les GIST du rectum se caractérisent par leur rareté. Ils représentent moins de 5% de l'ensemble des GIST et sont essentiellement rapportés par des études cas-cliniques [4 ; 8]. A partir de quatre observations, nous ferons une revue de la littérature dans le but d'évaluer l'impact de l'imatinib en néoadjuvant sur la conservation sphinctérienne et la survie dans les GIST du rectum.

## OBSERVATIONS

**Observation 1** : Mr RD, 39 ans, à consulté en juin 2005 pour une rétention aiguë d'urine, des ténésmes rectaux et des rectorragies. Il a été noté une volumineuse masse rectale prise initialement pour un abcès de la marge anale et mise à plat. Il s'agissait d'une tumeur nécrosée. Des biopsies ont montré qu'il s'agissait d'une tumeur stromale avec nécrose hémorragique, une à deux mitoses par champs au fort grossissement, C-kit +. Le scanner notait une masse au dessus des releveurs de l'anus mesurant 6 cm de diamètre. Il n'y avait pas d'envahissement de la graisse péri-rectale. Le PET scann de septembre 2005 montrait une hyperfixation intense à la face postérieure du rectum. Le patient a été mis sous imatinib pendant 6 mois. Une exérèse chirurgicale première aurait nécessité une amputation abdomino-périnéale compte tenue de la position de la lésion immédiatement sus-anale. Après 6 mois de traitement par imatinib, il a été noté une réponse très significative puisqu'au toucher rectale, en février

2006, la lésion n'était plus perceptible. Une écho-endoscopie notait un petit noyau résiduel de 10 mm environ qui a été tatoué pour permettre le repérage opératoire. Sous anesthésie générale, l'examen notait une petite tumeur d'environ 7 à 8 mm. Après la mise en place des écarteurs de Parks, la lésion a été repérée, car il existait une ulcération de 3 à 4 mm et une coloration bleutée liée au tatouage. Il a été réalisée une résection large de la lésion, prenant la musculature et passant même dans la graisse retro rectale. Au fur et à mesure de la dissection et de la résection, la paroi rectale a été fermée par des points séparés totaux de vicryl 3/0. Huit points ont été mis pour fermer la brèche. L'hémostase a été satisfaisante. L'anatomopathologie de la pièce opératoire notait un prélèvement macroscopique mesurant 2,5 cm de hauteur sur 1,5 cm de largeur. Le GIST a été très remanié par le traitement, en grande partie fibreuse de 1x1, 8 cm. Une des sections chirurgicales passait au contact de la tumeur. A la RCP, il a été opté pour la poursuite de l'imatinib pendant 18 mois. Les contrôles cliniques et écho-endoscopiques et scannographiques après 4,5 ans ne notait aucun stigmate de récurrence locale, ni de métastase.

**Observation 2** : Mr CA, 53 ans, a consulté pour une tumeur sus anale de la face antérieure du rectum découvert au cours d'explorations pour des douleurs hypogastriques et dysurie en 2009. Il était suivi depuis 2005 pour un adénome de la prostate, avec dysurie, une pollakiurie diurne et nocturne. Les biopsies prostatiques étaient négatives. L'IRM de février 2009, notaient la présence d'une masse de 30 mm située entre l'apex prostatique et la paroi antérieure du rectum dont l'origine et la nature étaient difficiles à déterminer. Il avait été évoqué soit un nodule d'adénome à développement extra prostatique, soit un reliquat embryonnaire. Cette lésion était passée de 25 mm à 30 mm sur les échographies de 2004 à 2009. L'écho endoscopie montrait une formation ovalaire de 24 mm x19 mm, développée au niveau de la face antérieure, du bas rectum et respectant 5 mm de la paroi rectale au dessus du sphincter interne. Cette masse laissait une empreinte sur la face postérieure de la prostate dont elle était clairement séparée. Elle était développée à partir de la musculature rectale. L'histologie des pièces biopsiques notait une tumeur stromale de la paroi rectale fixant de façon homogène le CD 34 et le c-KIT. Une proposition de résection antérieure du rectum avec anastomose colo-anale et une iléostomie de protection était faite.

Craignant la stomie, le patient a alors consulté à l'hôpital Tenon. Il a donc été proposé un traitement par imatinib pendant 3 mois dans l'optique de réduire la taille de la masse et permettre une résection trans-anale. Compte tenu de la persistance des troubles urinaires, une résection endoscopique de prostate avant la chirurgie rectale a été réalisée. L'anatomie pathologique a noté un adénocarcinome de prostate représentant moins de 1% des coupeaux de résection. Il était décidé une surveillance pour le cancer de la prostate. Après 3 mois de traitement par imatinib, les seuls effets secondaires notés étaient des crampes et des larmoiements modérés. La lésion du rectum n'avait pas beaucoup diminuée de taille au toucher rectale. Une exérèse locale endo-anale a été faite le 8 décembre 2009. Les suites opératoires étaient simples et le patient est sorti de l'hôpital au troisième jour postopératoire. L'examen histologique confirmait une tumeur stromale mesurant 2 cm de grand axe, sans mitose, sans nécrose. Les recoupes étaient saines. Il a été décidé une surveillance. Après 34 mois de suivi, il n'a été noté aucun stigmate de récurrence locale ni de métastase.

**Observation 3 :** M<sup>me</sup> HE, 89 ans est suivie depuis 2009 pour une masse de la cloison recto-vaginale basse. Elle avait comme antécédent un carcinome mammaire traité par chirurgie et radiothérapie en 2007, en rémission complète. La masse mesurait 3,5 cm (IRM ET TDM) et évoquait un sarcome ou un GIST sans localisation secondaire. Une biopsie prévue en novembre 2009 n'a pas pu être faite. La lésion fixait initialement le fluorodéoxyglucose (FDG) avec une réponse métabolique complète lors du test thérapeutique à l'imatinib en novembre 2009. Le diagnostic de GIST a été retenu.

Le toucher rectal notait une masse de 4 cm environ de la cloison recto-vaginale. Un traitement par imatinib néoadjuvant a donc été poursuivi à partir de novembre 2009 pendant 6 mois. Compte tenu de son âge, et de la bonne réponse, on a opté pour une surveillance sans chirurgie. Trente et un mois après la fin de l'imatinib, Mme HE était, sans plainte, la réponse clinique était complète, et le TEP scann n'a pas noté d'hypermétabolisme. Il n'y avait pas de localisation à distance.

**Observation 4 :** Mme FC, est suivie pour une tumeur anale. L'histoire de la maladie est celle de l'apparition de trouble sphinctérien urinaire et digestif rattachés dans un premier temps à la polyradiculonévrite pour laquelle elle est suivie. Les symp-

tômes se sont exacerbés en septembre 2011, marqués surtout par des douleurs anales. Il a été décidé une IRM du pelvis pour explorer ces troubles. Cette IRM a montré une lésion de 45 mm de diamètre dépendante du rectum et descendant jusqu'au pôle supérieur du sphincter interne, d'aspect évocateur de tumeur mésoenchymateuse. L'échoendoscopique a confirmé la tumeur d'allure mésoenchymateuse de la face postérieure droite du bas rectum dont le pôle inférieur est immédiatement sus-sphinctérien. La lésion mesurait 45 mm de grand axe, elle était au contact du bord supérieur du sphincter interne au niveau de la jonction anorectale. La masse refoulait le releveur de l'anus. L'histologie et l'immunohistochimie ont noté une tumeur stromale rectale avec une forte expression du C-Kit, une forte expression du DOG1 et une absence d'expression de la PS100. L'index de prolifération était bas. Une coloscopie a permis l'ablation d'un polype bénin du bas fond caecal et a montré une voussure du très bas rectum. La scintigraphie a montré un foyer rectal hyper métabolique. Le scanner n'a pas montré de localisation à distance ni d'adénopathies locorégionales. Au toucher rectale, la lésion était postéro-latérale droite, mesurant 5 à 6 cm. Il a été décidé un traitement néoadjuvant par imatinib. Sous traitement, on notait une disparition de la symptomatologie anale douloureuse et au toucher rectal, la masse semblait avoir ramollie.

Après 1 mois de traitement, la patiente a présenté une réaction allergique majeure sous forme d'éruption diffuse prurigineuse avec œdème diffus imposant l'arrêt de l'imatinib. On a alors noté une réapparition de la symptomatologie douloureuse moins d'un mois après l'arrêt de l'imatinib. Il a donc été décidé une résection chirurgicale. Une résection recto-sigmoïdienne intersphinctérienne partielle droite, avec une anastomose colo-anale après une confection d'un réservoir a été faite le 8 juin 2012. La résection rectale a été basse, inter-sphinctérienne à droite. L'histologie de la pièce opératoire notait un GIST rectale de 6 cm dans sa plus grande dimension, avec des cellules fusiformes, un nombre de mitoses faible, la résection était complète. Compte tenu de la localisation rectale, malgré ces critères histologiques et de l'allergie qu'elle a présentée, il a été décidé un traitement par imatinib en adjuvant sous couvert d'un suivi dermatologique. La fermeture de l'iléostomie a été faite. Elle va bien 5 mois après la chirurgie.

## DISCUSSION

Nos quatre patients ont tous été traités par l'imatinib en néoadjuvant. Aucune amputation abdomino-périnéale n'a été nécessaire. Dans deux cas, il s'agissait de résection antérieure dont une résection recto-sigmoïdienne basse inter sphinctérienne (cas n° 2 ; 4). Dans le troisième cas, une exérèse locale a été réalisée (cas n°1). Le cas n° 3 n'a pas été opéré à cause de son âge avancé (89 ans) conforté par une réponse clinique et métabolique complète.

La chirurgie est, et reste le traitement standard des GIST [11]. Cependant elle n'est possible que dans 50% des cas et une récurrence est observée dans la moitié des cas [12]. Les GIST sont des tumeurs mésenchymateuses, à cellules fusiformes, souvent épithélioïdes, rarement mixtes, siégeant le long du tube digestif. Elles expriment dans la grande majorité des cas le récepteur de surface c-KIT ou CD117 et le CD34.

Le c-KIT à activité tyrosine kinase à pour ligand spécifique, un facteur de croissance, le stem cell factor. Sa mutation entraîne une prolifération cellulaire anarchique avec absence d'apoptose. Il en résulte une croissance tumorale. Cette mutation peut porter sur l'exon 11 ou l'exon 9 de la c-KIT ou sur le gène PDGFRA.

La présence de mutation entraîne un « gain de fonction » et est prédictive d'une bonne réponse à l'imatinib [13 ; 14]. Depuis que le cas anecdotique a été rapporté en 2001 montrant l'efficacité de l'imatinib [15], il est utilisé en adjuvant en cas de risque élevé de récurrence. Les facteurs prédictifs de récurrence sont une taille supérieure à 5 cm, un index mitotique élevé, la présence d'une ulcération, d'une nécrose [13 ; 14].

Son succès en adjuvant a généré un espoir en néoadjuvant. Depuis de nombreuses études s'y sont consacrées et ont montré son efficacité sur la réduction des récurrences.

L'intérêt de l'imatinib en néoadjuvant a surtout été montré par une étude de phase II du RTOG [16]. A partir de 63 patients traités par imatinib en néoadjuvant pendant 8 à 12 semaines et en adjuvant pendant 12 mois, 52 ont été analysés. Trente avaient une tumeur localement avancée et 22 étaient récidivantes ou métastatiques. La chirurgie a été possible dans 45 cas. Après deux ans de la fin de l'imatinib adjuvant, la survie sans progression et la survie globale sont respectivement de 82% et 93% pour des tumeurs localement avancées. Cela démontre que l'imatinib

en préopératoire permet d'améliorer le taux de résectabilité et la survie [16]. Ce gain de survie est confirmé après un recul de 5 ans [17]. L'imatinib en néoadjuvant permet de réduire la taille tumorale, de faciliter le geste chirurgical et de préserver des organes [3 ; 11 ; 18].

Le principe est l'administration de 400 mg par jour jusqu'à l'obtention d'une réduction maximale de la taille tumorale à condition de ne pas entraîner des effets secondaires inacceptables. En cas de mutation sur l'exon 9 une dose plus élevée sera utilisée (800 mg/jour) [4]. Ceci nécessite un suivi attentif afin de dépister précocement les 10% de GIST d'emblée résistants à l'imatinib. Le maléate de sunitinib est utilisée en seconde ligne en cas de résistance ou d'intolérance à l'imatinib [19].

Les GIST les plus fréquentes sont les localisations gastriques et intestinales. Les localisations rectales restent rares et représentent moins de 5% [20].

L'imatinib en préopératoire permet une conservation sphinctérienne dans les GIST du rectum et améliore la survie sans récurrence et la survie globale [5 ; 8 ; 21 ; 22].

En passant en revue 32 cas de GIST du rectum japonais publiés avant et après 2001, Hamada et al, notaient un nombre plus important d'amputation abdomino-périnéale (20/32) voire d'exentération (1/32), ainsi que de récurrence dans le groupe traité avant l'Ere de l'imatinib. Ces résultats contrastent avec le nombre croissant de résection antérieure voire de résection locale, l'absence d'amputation abdomino-périnéale, le faible taux de récurrence dès que l'imatinib a été utilisé en néoadjuvant dans les GIST du rectum comme indiqué dans le tableau I [5 ; 8 ; 21 ; 22].

Dans une des plus grosses séries des GIST du rectum et la plus récente, portant sur 39 cas, Jacob et al notent que l'imatinib (IM) en préopératoire permet un taux de résection R0 statistiquement significative par rapport au groupe n'ayant pas reçu IM en néoadjuvant ( $p=0,02$ ). En outre parmi ceux qui ont eu une chirurgie (36/39), toutes les récurrences locales et les métastases après la chirurgie, surviennent volontiers dans le groupe sans IM en néo-adjuvant et sont absents dans le groupe avec IM en néo-adjuvant (16/36). Avec un recul de 41 mois, Elle améliore la survie sans récurrence ( $p<0,01$ ), sans progression ( $p<0,01$ ), et la survie globale ( $p=0,03$ ) [4]. D'autres auteurs ont noté les mêmes constats [8].

Un bel exemple de l'efficacité de l'imatinib en

**Tableau I : Tableau récapitulatif des GIST du rectum montrant l'impact de l'imatinib en néoadjuvant sur le geste chirurgical et la survie [5 ; 8 ; 21 ; 22]**

Auteurs	Taille i cm	Durée mois	Taille f cm	Geste prévu	Geste réalisé	SSR mois
Ebihara 2008	8	NS	4	AAP	RA	24
Hamada 2008	3	3	1	AAP	RL 4 <sup>e</sup> récurrence	40
Hou 2009	7	1,5	4	AAP	RA	57
Yoon 2011 2 cas	9	9	6,1	AAP	RAB iléostomie	6
	11,3	9	8,2	AA P	RAB	12
Nos 4 cas 2012	3	3	2	RA	RL	34
	6	6	1,8	AAP	RL	18
	3,5	6	0	AAP	-	31
	6	1	6	AAP	RAB	5

**RA** : Résection antérieure, **AAP** : Amputation abdomino-périnéale, **RAB** : résection antérieure basse, **Taille i** = taille initiale, **Taille f** : taille après imatinib neoadjuvant, **SSR** = survie sans récurrence

pré-opératoire a été rapporté par Hamada et al, qui ont publié une GIST rectale récidivée trois fois après une résection locale [8]. Après la troisième récurrence, l'imatinib en néo-adjuvant à la dose de 400 mg par jour pendant 3 mois a permis une résection R0 et une survie sans récurrence avec un recul de 40 mois [8].

En outre des tumeurs de haut risque de récurrence sur les biopsies préopératoires se sont révélées à très faible risque de récurrence après IM en néoadjuvant (réduction importante de la taille, résection R0 sans rupture, nombre de mitose faible ou nulle). L'IM en adjuvant n'a par conséquent plus été nécessaire [5 ; 21 ; 22]. Bien entendu, ces résultats sont rapportés par des études à faible niveau de preuve (cas-cliniques).

Dans nos cas, l'imatinib neoadjuvant a permis d'éviter les AAP, d'éviter les stomies tant indésirables pour les patients (cas 1), de réaliser une résection locale au lieu d'une résection antérieure (cas 1), de réduire les signes rectaux (douleurs, ténésmes) (cas 4). Aucune récurrence ou métastase n'a été noté chez nos patients qui sont sans plaintes cliniques après des délais de 34 ; 54 ; 31 et 5 mois.

L'efficacité de l'imatinib en préopératoire est consensuelle, mais on note une absence de consensus sur la durée du traitement, le moment optimal pour la chirurgie secondaire [22].

L'objectif de la chirurgie secondaire à l'imatinib

est de mettre le patient en rémission complète au moment où la réponse à l'imatinib est maximale [7]. Il se situerait entre 6 et 12 mois après le début du traitement par l'imatinib, avant l'apparition d'une résistance secondaire, lorsque la réduction maximale possible de volume tumorale est obtenue, lorsque qu'on note une absence de poursuite de la réduction de la taille tumorale entre deux TDM ou IRM [7 ; 22].

La courte durée des traitements par imatinib en neoadjuvant, respectivement 1 mois (cas n°4) et 3 mois (cas n° 2) pourrait expliquer les réponses modestes. Dans le cas n°4, l'arrêt du traitement ayant été obligatoire devant l'apparition d'effets secondaires inacceptables à type d'urticaire important. Hormis ce cas, en Générale, l'imatinib avec ses multiples effets bénéfiques ne présente que peu d'effets secondaires généralement de grade faible à modéré (I à II).

Il s'agit essentiellement d'œdèmes particulièrement périorbitaire, de dermite et rash cutané, de fatigue, de diarrhée, de douleurs musculo-squelettiques, de céphalées, de douleurs abdominales, de desquamation, d'otorrhées [2 ; 8].

## CONCLUSION

L'imatinib en neoadjuvant permet la préservation sphinctérienne dans les GIST du rectum. Cependant

la durée du traitement, le moment optimal pour la chirurgie secondaire restent sans consensus. L'utilisation en préopératoire de l'imatinib augmente le taux de résection complète (R0) avec conservation sphinctérienne, diminue le risque de récurrence locale et de progression à distance. La survie globale est

également meilleure. Etant donné la rareté des GIST du rectum, rapportés essentiellement par des études cas-cliniques, il reste nécessaire d'avoir des études de grande taille pour mieux apprécier l'impact de l'imatinib préopératoire sur le geste chirurgical et la survie.

## REFERENCES

- 1) **Kobayashi M, Okamoto K, Nakatani H, Okabayashi T, Namikawa T, Ichikawa K, Kitagawa H, Araki K.** Complete remission of recurrent gastrointestinal stromal tumors after treatment with imatinib: report of a case. *Surg Today*. 2006;36(8):727-32.
- 2) **Ladouceur R.** Un nouvel espoir pour les tumeurs stromales gastro-intestinales. *Med Pal*, 2004, 3: 109-112
- 3) **Eisenberg BL, Trent JC.** Adjuvant and neoadjuvant imatinib therapy: current role in the management of gastrointestinal stromal tumors *Int. J. Cancer* 2011;129, 2533-2542
- 4) **Jakob J, Mussi C, Ronellenfitch U, Wardelmann E, Negri T, Gronchi A, Hohenberger P.** **Gastrointestinal Stromal Tumor of the Rectum: Results of Surgical and Multimodality Therapy in the Era of Imatinib.** *Ann Surg Oncol* 2012
- 5) **Hou YY, Zhou Y, Lu SH, Qi WD, Xu C, Hou J, Tan YS.** Imatinib mesylate neoadjuvant treatment for rectal malignant gastrointestinal stromal tumor. *World J Gastroenterol*. 2009; 21;15(15):1910-3.
- 6) **Schlemmer M, Schinwald N, Bruns C, Berger F, Reichardt P.** Response to nilotinib as a first-line treatment for metastatic gastrointestinal stromal tumors. *J Gastrointest Cancer*. 2012;43(2):385-7.
- 7) **S. Bonvalot.** Traitement chirurgical des GIST à l'heure du Glivec. *Ann chir* 2005, 130(3):144-151
- 8) **Hamada M, Ozaki K, Horimi T, Tsuji A, Nasu Y, Iwata J, Nagata Y.** Recurrent rectal GIST resected successfully after preoperative chemotherapy with imatinib mesylate. *Int J Clin Oncol*. 2008 ;13(4):355-60
- 9) **Casali PG, Blay JY.** Gastrointestinal stromal tumours: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2010;21Suppl 5: v98-102.
- 10) National Comprehensive Cancer Network. Clinical practice guidelines in oncology. Soft tissue sarcoma. V.2.2010. [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/f\\_guidelines.asp](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp). Accessed March 24, 2011.
- 11) **Fernandes GS, I Cotti GC Castro, Freitas ID, Cutait BI, Paulo MR.** Downstaging of a rectal gastrointestinal stromal tumor by neoadjuvant imatinib therapy allowing for a conservative surgical approach. *Clinics* 2009;64(8):819-21
- 12) **Hohenberger P, Eisenberg B.** Role of Surgery Combined with Kinase Inhibition in the Management of Gastrointestinal Stromal Tumor (GIST). *Ann Surg Oncol* 2010;17:2585-2600
- 13) **Coindre JM, Émile JF, Monges G, Ranchère-Vince D, Scoazec JY.** Tumeurs stromales gastro-intestinales : définition, caractéristiques histologiques, immunohistochimiques et génétiques, stratégie diagnostique. *Ann Pathol* 2005, 25(5):358-385
- 14) **Foo1 WC, Liegl-Atzwanger B, Lazar1 AJ.** Pathology of Gastrointestinal Stromal Tumors. *Clinical Medicine Insights: Pathology* 2012;5 23-33
- 15) **Joensuu H, Roberts PJ, Sarlomo-Rikala M, Andersson LC, Tervahartiala P, Tuveson D, Silberman S, Capdeville R, Dimitrijevic S, Druker B, Demetri GD.** Effect of the tyrosine kinase inhibitor STI571 in a patient with a metastatic gastrointestinal stromal tumor. *N Engl J Med* 2001;344(14):1052-6.
- 16) **Eisenberg BL, Harris J, Blanke CD, Demetri GD, Heinrich MC, Watson JC, Hoffman JP, Okuno S, Kane JM, von Mehren M.** Phase II trial of neoadjuvant/adjuvant imatinib mesylate (IM) for advanced primary and metastatic/recurrent operable gastrointestinal stromal tumor (GIST): early results of RTOG 0132/ACRIN 6665. *J Surg Oncol*. 2009;99(1):42-7.
- 17) **Wang D, Zhang Q, Blanke CD, Demetri GD, Heinrich MC, Watson JC, Hoffman JP, Scott Okuno.** Phase II Trial of Neoadjuvant/adjuvant Imatinib Mesylate for Advanced Primary and Metastatic/recurrent Operable Gastrointestinal Stromal Tumors: Long-term Follow-up Results of Radiation Therapy Oncology Group 0132 *Ann Surg Oncol* 2012 19:1074-1080
- 18) **Sjo'lund K, Andersson A, Nilsson E, Nilsson O, Ahlman Hk.** Downsizing Treatment with Tyrosine Kinase Inhibitors in Patients with Advanced Gastrointestinal Stromal Tumors Improved Resectability *World J Surg* 2010; 34:2090-2097.
- 19) **Bonvalot S.** Actualisation des indications chirurgicales des tumeurs stromales gastro-intestinales. *J Chir* 2008;145(S3):8-11
- 20) **Yucela AF, Hutb HSA, Kocakusakb A, Pergela A, Barutc G, Dikicid S.** Gastrointestinal Stromal Tumors with Unusual Localization: Report of Three. Cases with a Brief Literature. *Review Case Rep Gastroenterol* 2010;4:250-260
- 21) **Ebihara Y, Okushiba S, Kawarada Y, Kitashiro S, Katoh H, Kondo S.** Neoadjuvant imatinib in a gastrointestinal stromal tumor of the rectum: report of a case. *Surg Today*. 2008;38(2):174-7.
- 22) **Yoon KJ, Kim NK, Lee KY, Min BS, Hur H, Kang J, Lee S.** Efficacy of imatinib mesylate neoadjuvant treatment for a locally advanced rectal gastrointestinal stromal tumor. *J Korean Soc Coloproctol*. 2011;27(3):147-52.