

ANNEE: 2009

THESE N°: 145

**LES GIST DU CARDIA:  
UNE LOCALISATION RARE**

A propos d'un cas et revue de la littérature

THESE

*Présentée et soutenue publiquement le :.....*

PAR

**Mlle Imane BENNANI**

*Née le 16 Janvier 1985 à Agadir*

Pour l'Obtention du Doctorat en  
Médecine

**MOTS CLES:** Gist – Cardia – Chirurgie - Imatinib.

JURY

**Mr. A. BELKOUCHI**

Professeur de Chirurgie Générale

**Mr. R. MOHSINE**

Professeur de Chirurgie Générale

**Mr. L. IFRINE**

Professeur de Chirurgie Générale

**Mme. N. MAHASSINI**

Professeur d'Anatomie Pathologique

**Mr. F. SABBAH**

Professeur de Chirurgie Générale

**PRESIDENT**

**RAPPORTEUR**



*Dédicaces*

*A mes très chers parents,*

*Aucun mot ne saurait exprimer l'admiration et le profond respect que j'ai pour vous.*

*Rien de tout cela n'aurait été possible sans votre soutien inébranlable tout au long de ces années...*

*A toi père. Tu m'as transmis ta force de travail mais aussi ta grande sensibilité.*

*A toi mère, pour tout l'amour que tu m'as apporté et la sagesse que tu as su me transmettre.*

*Je vous témoigne tout mon amour en vous dédiant ce travail.*

## *A ma famille,*

*A mes oncles, **Abderrahman**, Saad et feu Abdelkrim... Je vous considère et vous considèrerai toujours comme des pères.*

*A mes tantes, Salma, **Najah** et **Marie-claude**. A l'image de mes oncles, je vous porte profondément dans mon cœur.*

*A mes cousins et cousines adorés : **Mouna**, Mehdi et **Isham**.*

*A feu ma grand-mère, dont je garde de merveilleux souvenirs...*

*A ma Dada, une grande dame, à qui je voue un grand respect et beaucoup d'amour.*

*A ma famille paternelle, en particulier mon oncle Hmed, ma tante Fatiha et ses enfants **Lamiae**, **Mounia**, **Simo** et **Hicham**.*

*A mes amis,*

*A mes amis d'enfance : Amalia, Dounia, Ghyzlane... et les tous les autres.*

*A mes amis et collègues médecins :*

*Doudouj : A toutes ces périodes d'examens passées ensemble !*

*Dalal et Sihame, mes amies de cœur.*

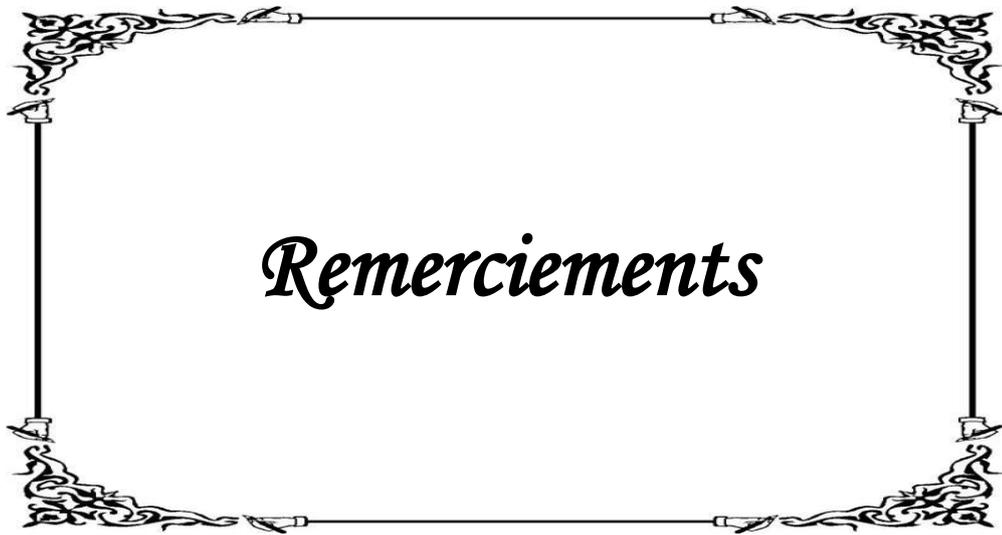
*Moad, Smires, Youssef, Bena, Korchi, Ghita, Mehdi, Imane, Youssef et tous les autres...*

*A Fahd. Tes conseils sont d'une grande sagesse.*

*A Sasser, Simo, Moulay, et Samy.*

*A Nizar. Pour ta gentillesse et ton sens de l'hospitalité.*

*A toi Ali, ta force et ton optimisme ont été d'une grande aide...*



*Remerciements*

*A notre maître et président de thèse*  
*Monsieur le professeur ABDELKADER BELKOUCHI*  
*Professeur de chirurgie générale*  
*Chef de service de la « clinique chirurgicale A »*  
*Hôpital Ibn Sina, CHU de Rabat*

*C'est pour nous un grand honneur de vous avoir comme président de thèse.*

*Votre compétence et vos qualités humaines sont un exemple à suivre.*

*Nous vous prions d'agréer, Monsieur le professeur, l'expression de notre profonde reconnaissance.*

*A notre maître et rapporteur de thèse*  
*Monsieur le professeur RAOUF MOHSINE*  
*Professeur de chirurgie générale*  
*A la clinique chirurgicale A*  
*Hôpital Ibn Sina, CHU de Rabat*

*Pour l'honneur que vous nous avez fait en nous confiant ce sujet de thèse,*

*Pour votre dynamisme et tous les efforts que vous avez consacré à son élaboration,*

*Nous vous remercions de nous avoir si généreusement guidés tout au long de ce travail.*

*Veillez trouver cher Maître, l'assurance de notre profond respect.*

*A notre maître et juge de thèse*  
*Monsieur le professeur LAHSEN IFRINE*  
*Professeur de chirurgie générale*  
*A la clinique chirurgicale A*  
*Hôpital Ibn Sina, CHU de Rabat*

*Nous sommes très sensible à l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger ce travail.*

*Nous vous prions de croire en l'expression de notre profond respect pour votre compétence et sympathie.*

*A Notre maître et juge de thèse  
Monsieur le professeur FARID SABBAN  
Professeur de chirurgie générale  
A la clinique chirurgicale C  
Hôpital Ibn Sina, CHU de Rabat*

*Nous sommes touchés par la grande amabilité avec laquelle vous  
avez accepté de juger ce travail.*

*C'est pour nous l'occasion de vous témoigner notre gratitude.*

*Veillez accepter, Monsieur le Professeur, l'expression de nos  
sincères remerciements.*

*A notre maître et juge de thèse*  
*Madame le professeur NAJAT MAHASSINI*  
*Professeur d'anatomie pathologique*  
*Chef de service d'anatomie pathologique*  
*Hôpital Ibn Sina, CHU de Rabat*

*C'est pour nous un immense plaisir de vous avoir parmi le jury de cette thèse.*

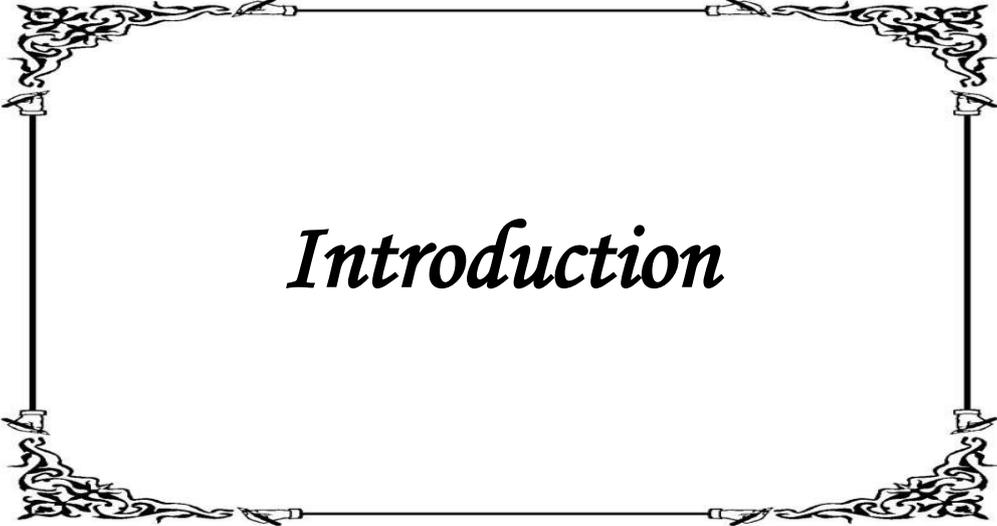
*Nous vous remercions infiniment de nous avoir accordé cet honneur et vous prions de croire en l'expression de notre profond respect pour votre compétence et humanité.*

# Sommaire

<b>INTRODUCTION</b> .....	1
<b>1. MATERIEL ET METHODE : Cas clinique</b> .....	5
1.1. Antécédents .....	6
1.2. Histoire de la maladie .....	6
1.3. Examen clinique .....	6
1.4. Examens paracliniques.....	7
1.5. Attitude thérapeutique.....	11
1.6. Suites opératoires.....	15
1.7. Résultats anatomopathologiques .....	16
1.8. Résultats histopronostiques .....	20
<b>2. DISCUSSION</b> .....	21
<b>2.1 . Historique</b> .....	22
<b>2.2 Rappel anatomo-chirurgical et physiologique</b> .....	24
2.2.1. La jonction oeso-gastrique : définition anatomo-chirurgicale .....	24
2.2.2. Automatisme et contrôle nerveux de la motricité digestive .....	26
<b>2.3. Epidémiologie</b> .....	31
2.3.1.L'âge .....	31
2.3.2.Le sexe.....	31
2.3.3.L'incidence .....	31
2.3.4.Fréquence des tumeurs stromales digestives.....	32
2.3.5.Expérience de la clinique chirurgicale A .....	35
<b>2.4. Pathogénèse</b> .....	38
<b>2.5. Anatomie pathologique</b> .....	42
2.5.1.Aspects macroscopiques et mode d'extension tumoral .....	42
2.5.2.Aspects histologiques .....	45
2.5.3.Immunohistochimie .....	48
<b>2.6. Biologie moléculaire, cytogénétique</b> .....	52
<b>2.7. Diagnostic clinique:</b> .....	55

2.7.1.Circonstances de découverte.....	55
2.7.2.Particularités cliniques de la jonction oesogastrique et implications thérapeutiques.....	56
2.7.3.Terrains particuliers .....	57
2.7.3.1.Neurofibromatose de type I ou maladie de Recklinghausen .....	57
2.7.3.2.Triade de Carney .....	58
2.7.3.3.Les GIST familiales .....	59
2.7.3.4.Les GIST de l'enfant.....	59
<b>2.8. Explorations paracliniques:</b> .....	61
2.8.1.Explorations endoscopiques :.....	61
2.8.1.1.Fibroskopie oesogastroduodénale .....	61
2.8.1.2.Echoendoscopie.....	63
2.8.2. Explorations radiologiques : .....	65
2.8.2.1.Echographie abdominale .....	65
2.8.2.2.Le transit oesogastroduodéal .....	66
2.8.2.3.Scanner abdominal .....	66
2.8.2.4. L'imagerie par résonance magnétique.....	68
2.8.2.5. La tomographie par émission de positons .....	69
2.8.2.6. L'angiographie.....	69
2.8.3.Biologie .....	69
<b>2.9.Diagnostic de certitude</b> .....	70
<b>2.10. Bilan d'extension</b> .....	72
<b>2.11. Diagnostic différentiel des tumeurs stromales</b> .....	74
<b>2.12. Prise en charge thérapeutique</b> .....	77
2.12.1. Moyens thérapeutiques .....	77
2.12.1.1. Résection tumorale.....	77
2.12.1.2. Traitement des métastases hépatiques et /ou péritonéales .....	84
2.12.1.3. Chimiothérapie et radiothérapie .....	87
2.12.1.4. L'Imatinib Mesylate, Glivec ® .....	88
2.12.1.5. Les autres molécules :.....	99

2.12.2. Indications thérapeutiques .....	101
2.12.2.1. GIST localisées, non métastatiques et résécables .....	101
2.12.2.2. GIST avancées .....	104
<b>2.13. Classification tumorale en fonction du risque évolutif .....</b>	<b>108</b>
<b>2.14. Surveillance .....</b>	<b>112</b>
<b>2.15. Evolution et pronostic.....</b>	<b>114</b>
<b>CONCLUSION .....</b>	<b>116</b>
<b>RESUMES.....</b>	<b>119</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE .....</b>	<b>123</b>



*Introduction*

Les tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST) sont les tumeurs mésoenchymateuses les plus fréquentes du tube digestif, principalement localisées dans l'estomac, corps et antrum, beaucoup plus rares au niveau du cardia (1).

Ces tumeurs, longtemps considérées comme des tumeurs conjonctives au même titre que les léiomyomes, ont fait l'objet de nombreuses controverses en termes de définition, d'histogénèse, de classification et de traitement.

La découverte en 1998 (2) de l'expression de la protéine Ckit et CD34 par les cellules tumorales a permis de mieux les caractériser : elles seraient issues des cellules pace maker du tube digestif encore appelées cellules de Cajal présentant des mutations du gène CKIT.

Le diagnostic de certitude de ces tumeurs repose donc sur la mise en évidence de l'expression des récepteurs membranaires CKIT et CD 34 grâce à des techniques immunohistochimiques. (3)

Par ailleurs la mise en évidence de ce récepteur est à l'origine de l'introduction d'une « thérapeutique ciblée » : l'Imatinib Mésylate une molécule anti-tyrosine kinase ayant révolutionné le traitement des GIST localement avancées ou métastasées.

Mais seule la résection chirurgicale reste le traitement curatif de ces tumeurs. (4)

Lors de cette étude, nous avons été amenés à nous poser plusieurs questions :

- ✧ Quelle est l'incidence des tumeurs stromales du cardia comparée à l'incidence des autres tumeurs digestives et des autres localisations digestives des tumeurs stromales?
- ✧ La localisation oesogastrique rare de ces tumeurs, pose le problème du diagnostic positif souvent difficile et confondu avec l'adénocarcinome du cardia (tumeur nettement plus fréquente à cette localisation).
- ✧ Quelles sont les explorations paracliniques les plus utiles au diagnostic de GIST à cette localisation? Le diagnostic de certitude préopératoire par ponction-biopsie est-il utile?
- ✧ Quelle est la stratégie chirurgicale la plus appropriée à cette localisation particulière.

Faut-il préférer la coelioscopie à la chirurgie conventionnelle ?

Quelle voie d'abord faut-il choisir ? Abdominale seule ou combinée (abdomino-thoracique ou abdomino-cervicale).

Quel type de résection faut-il effectuer ? Une gastrectomie polaire supérieure ? Une gastrectomie totale ? Une oesogastrectomie totale ?

- ✧ Quelle est la place de l'Imatinib et des autres molécules antityrosine kinase dans le traitement des GIST ? Leur utilisation en néoadjuvant ou en adjuvant se justifie-t-elle ?

- ✧ Enfin, quel est le pronostic de ces tumeurs et plus particulièrement des tumeurs du cardia ? Quels sont les critères d'évaluation du risque de récurrence ou de métastases ?

Les objectifs de cette mise au point, à partir d'un cas clinique et d'une large revue de la littérature, sont:

- Dans un premier temps, de rappeler les caractéristiques épidémiologiques, cliniques, histologiques, immunohistochimiques et génétiques de ces tumeurs en distinguant à chaque étape les particularités de la localisation œsogastrique.
- Puis d'établir une hiérarchisation des explorations paracliniques utiles au diagnostic et au bilan d'extension des GIST du cardia.
- Enfin de déterminer la prise en charge thérapeutique de ces tumeurs, d'évaluer leur pronostic et la surveillance à poursuivre.



*Matériel et méthode*

## **1. MATERIEL ET METHODE**

C'est à partir de l'étude d'un cas clinique de tumeur stromale du cardia ayant été observé au service de chirurgie A de l'hôpital Avicenne de Rabat et de la lecture critique de plusieurs articles en langues française et anglaise retenus sur plus d'une centaine d'articles selon leur pertinence et leur date de publication récente jusqu'en 2009 et pouvant intéresser au mieux les lecteurs.

### **1.1. Cas clinique:**

Mme B.M, âgée de 54 ans et mère de 2 enfants est hospitalisée dans le service de chirurgie A de l'hôpital Avicenne de Rabat le 15/02/2009 pour dysphagie.

**Dans ces antécédents:** On ne retrouve aucun antécédent particulier

**L'histoire de la maladie:** remonte à 4 mois par l'installation progressive d'une dysphagie aux solides associée à un amaigrissement non chiffré.

La patiente ne se plaint ni de douleurs abdominales, ni de troubles digestifs et n'a jamais décrit de saignements extériorisés.

**L'examen clinique trouve :** une patiente est en assez bon état général

L'examen abdominal est normal (pas de masse abdominale ni d'hépatomégalie)

Les aires ganglionnaires sont libres

Le reste de l'examen clinique est sans particularité.

**Les examens complémentaires réalisés sont:**

➤ **Une fibroscopie oesogastroduodénale qui révèle:**

- Une muqueuse œsophagienne et gastrique normale
- Pas de sténose
- Un signe de ressaut négatif

➤ **Une échographie abdominale qui montre :**

- Un foie de taille normale, d'échostructure homogène et de contours réguliers.
- Les voies biliaires intra-hépatiques et un tronc porte fins.
- Une vésicule biliaire alithiasique à parois fines.
- Les reins et la rate sont sans anomalies
- Le pancréas est d'aspect normal
- Une grosse masse hypoéchogène hétérogène épigastrique bien limitée mesurant 17,50cm et 6cm de grand axe, laminant la veine cave inférieure en avant et située à côté du foie mais sans extension intrahépatique.
- L'absence d'épanchement intrapéritonéal.
- La vessie vide empêche l'exploration de la région pelvienne



**Figure 1 :** Echographie abdominale montrant la tumeur stromal du cardia en contact étroit avec le foie. (Clinique chirurgicale A, Hôpital Ibn Sina)

➤ **Un scanner thoraco-abdomino-pelvien:**

L'examen est réalisé en mode hélicoïdal, après opacification digestive haute avant et après injection intraveineuse de produit de contraste avec reconstruction dans les plans axial et obliques.

Le scanner révèle la présence d'une masse tissulaire mesurant 6,5\*9,5\*15cm, développée dans le médiastin postérieur et se continuant dans l'espace infra-médiastinal en refoulant les piliers du diaphragme.

Elle refoule aussi et lamine la veine cave inférieure en avant et l'aorte en arrière.

Elle est en contact de la petite courbure gastrique, de la face antérieure du pancréas et du bord interne du foie.

Elle adhère à l'oesophage inférieur qui est laminé et discrètement distendu en amont.

Cette masse est de structure hétérogène avec des plages hypodenses et une petite calcification et modérément rehaussée par l'injection de produit de contraste.

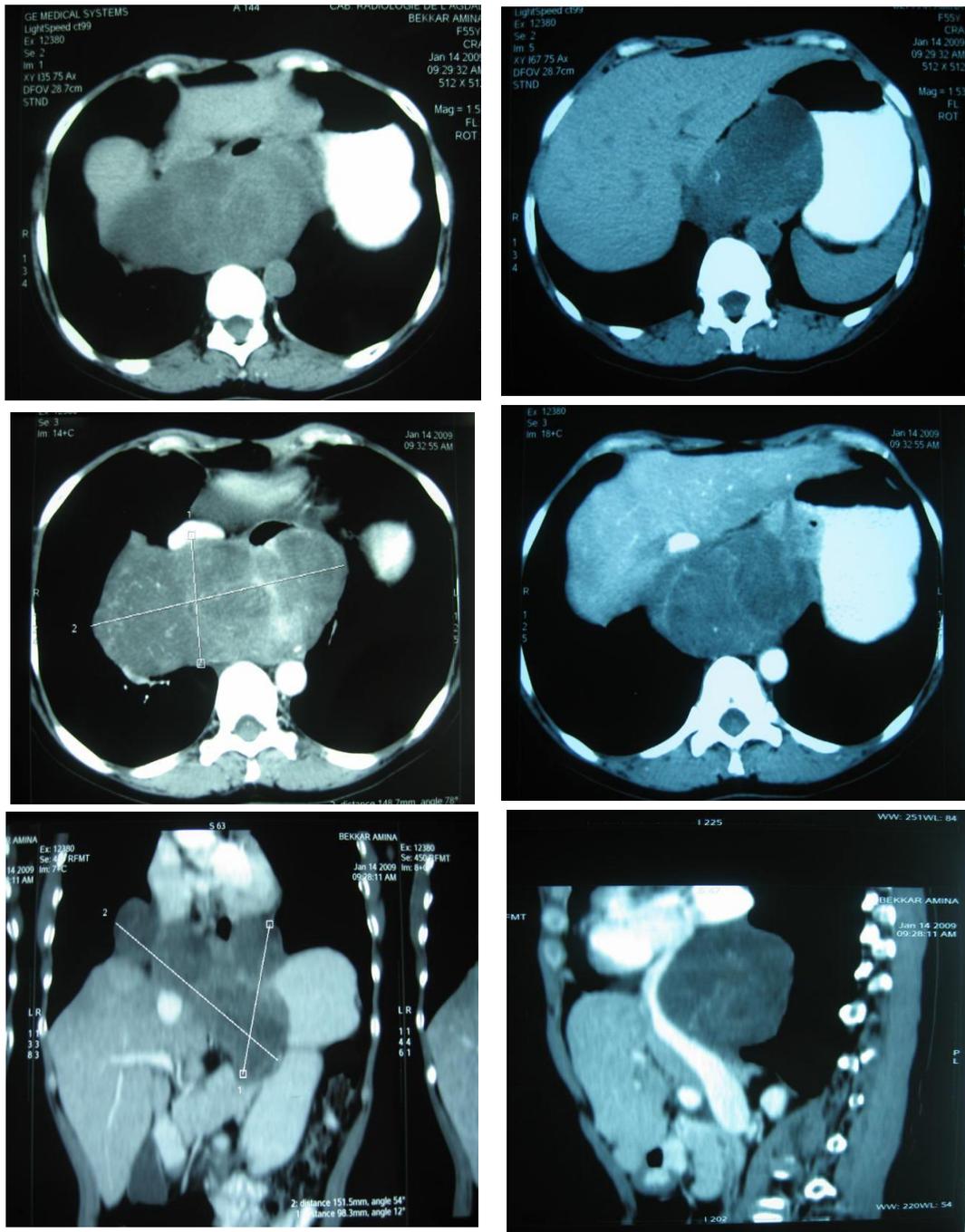
Elle est bien limitée et ne s'accompagne ni d'épanchement pleural, ni d'épanchement intra-médiastinal.

Le foie est de taille normal, de contours réguliers et de densité homogène.

La rate, le pancréas, les reins et les surrénales sont normaux.

Il n'y a pas d'adénopathies profondes intra ou rétropéritonéales ni d'ascite.

Au total : Il s'agit d'une masse médiastinale postérieure se développant dans l'espace inframédiastinal, ayant des rapports intimes avec l'oesophage et la veine cave inférieure.



**Figure 2 :** Scanner abdomino-thoracique avant et après injection de produit de contraste montrant une masse du médiastin postérieur qui s'étend en inframédiastinal. (Clinique chirurgicale A, Hôpital Ibn Sina)

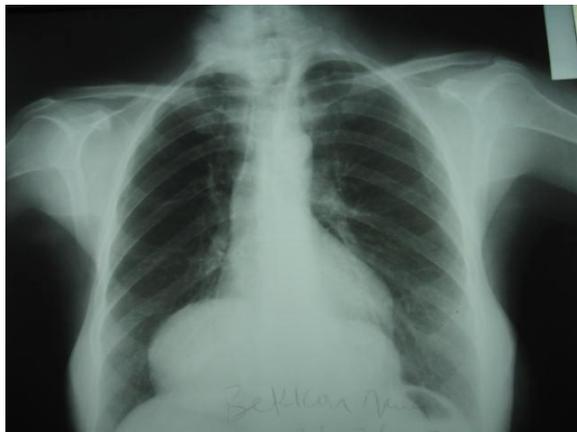
**L'Attitude thérapeutique :**

D'après les données de l'exploration paraclinique, il s'agit d'une volumineuse tumeur médiastinale postérieure à développement intrapéritonéal dont le diagnostic reste incertain.

Une intervention chirurgicale par laparotomie première est décidée, de part le volume tumoral important contre indiquant une coelioscopie et dans le but d'effectuer une exploration complète initiale. L'objectif est de rechercher l'origine de la tumeur et d'évaluer son étendue et sa résecabilité par voie abdominale seule.

**Le bilan d'opérabilité :** Il est en faveur du geste chirurgical:

- Le bilan biologique est normal. Il n'y a pas d'anémie ni d'anomalie du bilan hépatique.
- La radio standard pulmonaire montre un élargissement médiastinal inférieur et un parenchyme pulmonaire normal.
- L'exploration fonctionnelle respiratoire et l'électrocardiogramme sont normaux.



**Figure 3:** Radiologie thoracique standard de face montrant un élargissement du médiastin inférieur.

### **L'intervention chirurgicale :**

Le chirurgien réalise une voie d'abord médiane sus ombilicale élargie en bas.

Il s'agit d'une volumineuse tumeur à développement rétro et latéro-gastrique droit intéressant la partie proximale de l'estomac et le cardia mais qui se développe en intra médiastinal à travers le hiatus oesophagien et dont l'aspect macroscopique évoque fortement une GIST du cardia.

L'exploration permet de confirmer la résécabilité tumorale par l'absence de métastases hépatiques ou de carcinose péritonéale et par l'absence d'envahissement locorégional étendu malgré le volume tumoral important.

L'abord médiastinal inférieur est élargi après ouverture du hiatus oesophagien, dissection des piliers diaphragmatiques puis résection de la plèvre médiastinale.

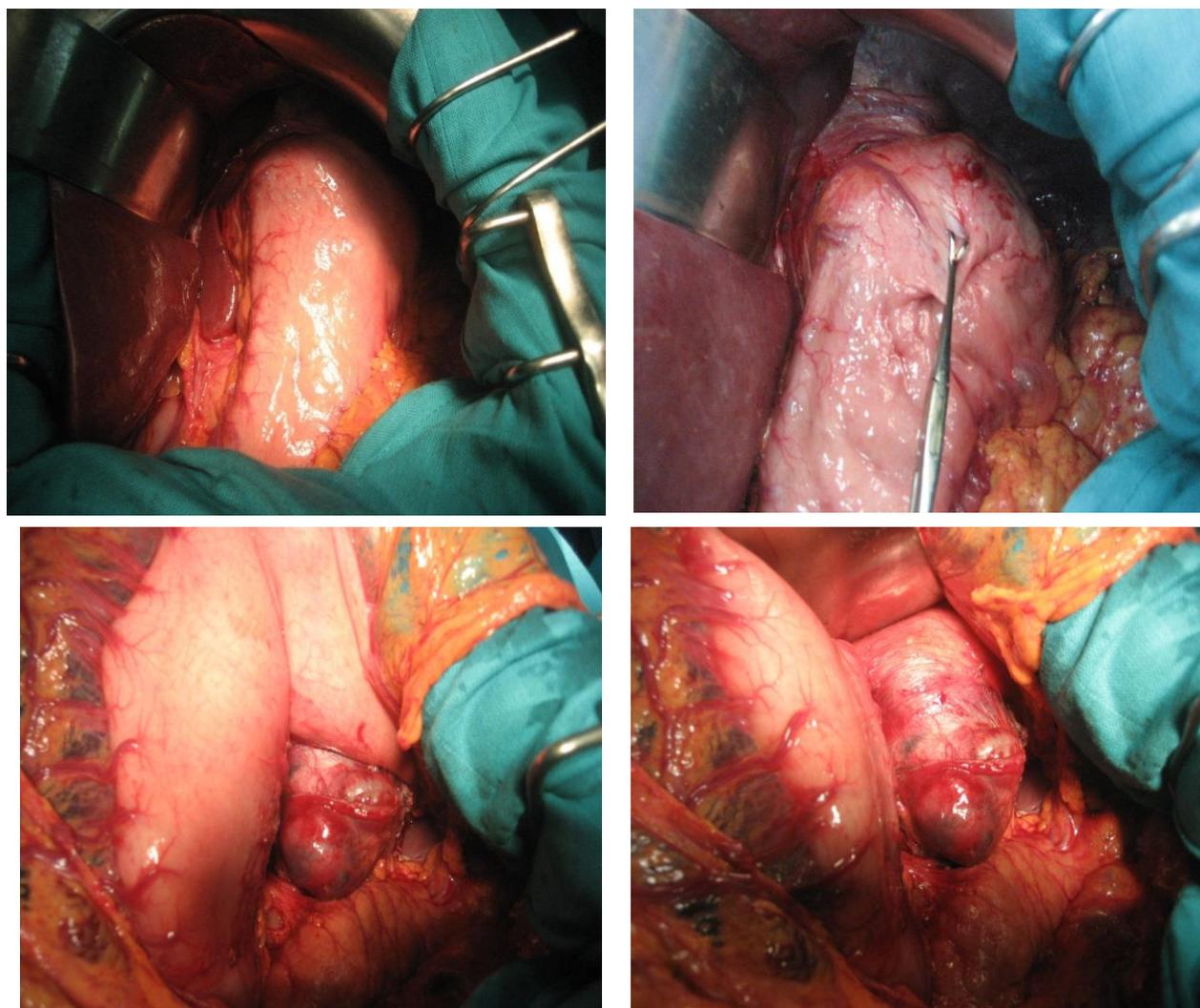
La partie intra-médiastinale de la tumeur est alors libérée non moins sans difficultés.

Une oeso-gastrectomie polaire supérieure sans curage ganglionnaire est réalisée.

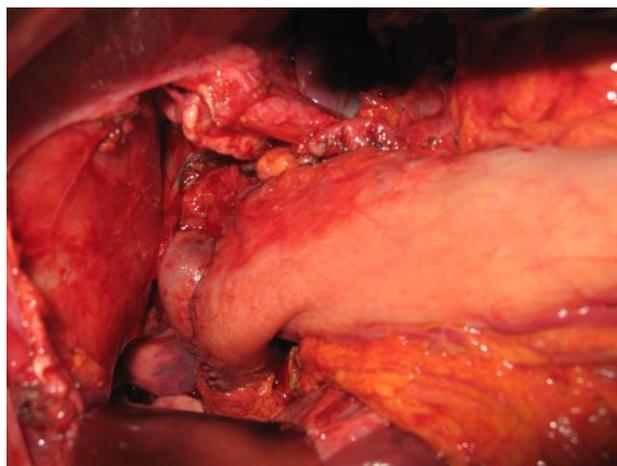
Le rétablissement de la continuité par anastomose oesogastrique termino-latérale en queue de raquette avec mise en place d'un système antireflux et une jéjunostomie temporaire d'alimentation sont effectués.

Deux drains thoraciques bilatéraux sont posés.

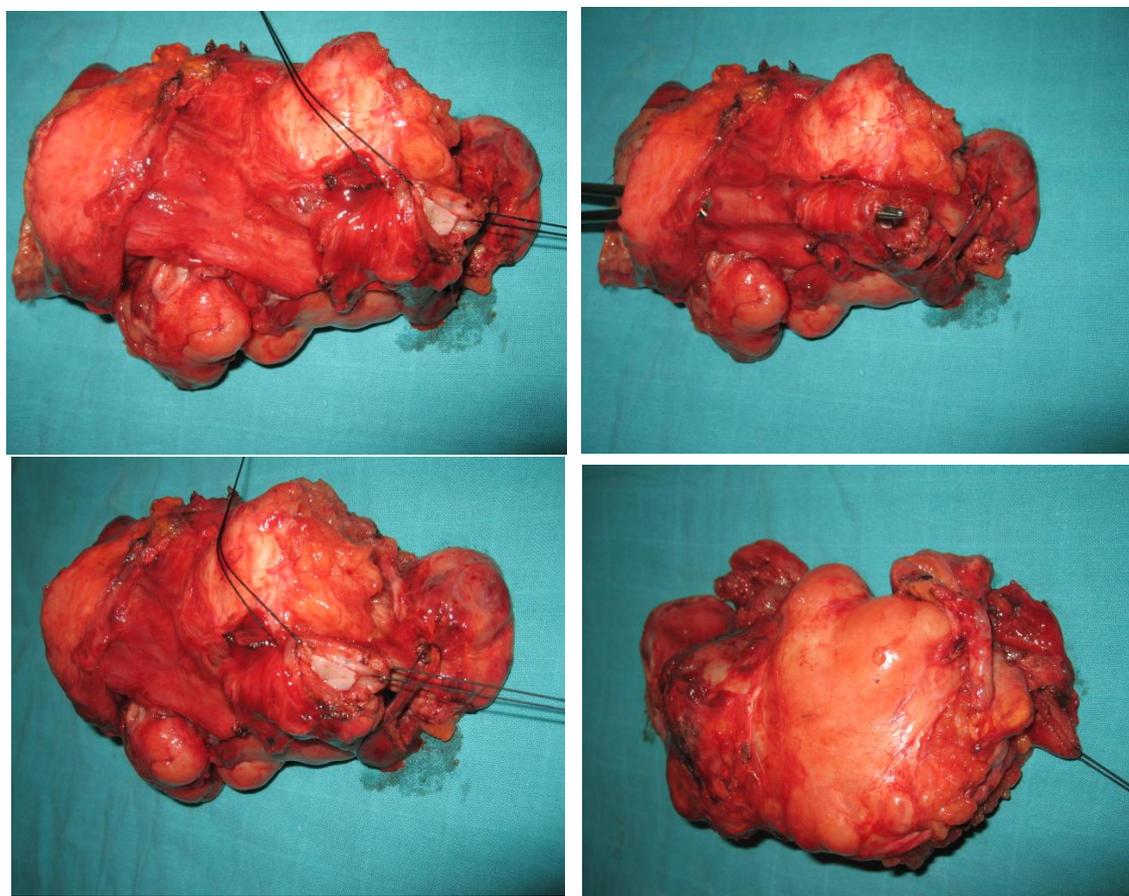
Enfin, la paroi abdominale est fermée plan par plan.



**Figure 4:** Vue per-opératoire de la tumeur  
(Clinique chirurgicale A, Hôpital Ibn Sina)



**Figure 5:** La résection tumorale et l'anastomose oeso-gastrique  
(Clinique chirurgicale A, Hôpital Ibn Sina)



**Figure 6 :** Pièce opératoire  
(Clinique chirurgicale A, Hôpital Ibn Sina)

**Les suites opératoires :**

**Immédiates :**

Elles sont marquées par une infection de la paroi rapidement résolue par des soins locaux.

A J5 de l'intervention survient une pleurésie fébrile bilatérale de faible abondance associée à une hypokaliémie.

La pleurésie est résolue après drainage pleural

La kaliémie se normalise après supplémentation potassique et l'instauration d'une alimentation au Nutrison par la jéjunostomie.

Une opacification à la gastrograffine faite le 01/03/09 ne montre pas de fistule oesophagienne.

Une alimentation normale par voie orale a pu être reprise à J12 de l'intervention.

Un TOGD de contrôle en post-opératoire (26/02/09) ne révèle aucune anomalie notable au niveau de l'anastomose et sur le contenu oesogastrojéjunal.

**A distance :**

4 mois plus tard, une dysphagie est progressivement apparue.

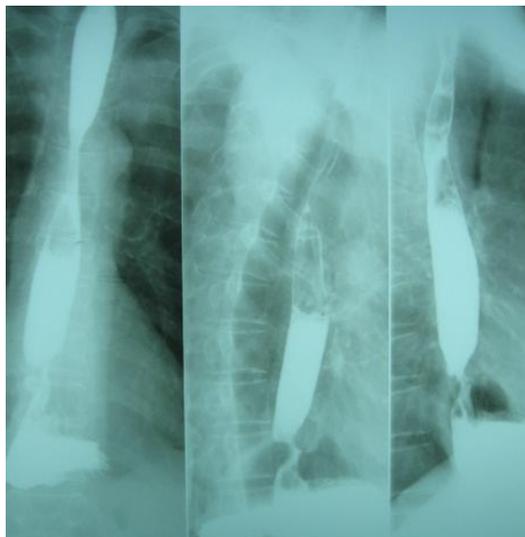
Une FOGD faite le 25/05/09 révèle une sténose serrée irrégulière de l'œsophage à 32 cm des arcades dentaires avec une surélévation infranchissable au fibroscope.

Une première dilatation endoscopique de la sténose oesophagienne avec biopsies est réalisée (10/06/09).

L'examen anatomo-pathologique révèle d'une oesophagite non spécifique sans signes histologiques de malignité.

Une deuxième dilatation est nécessaire 3 mois plus tard.

Actuellement, la malade se porte bien.



**Figure 7:** TOGD post-opératoire montrant la sténose de l'anastomose oesogastrique.  
(Clinique chirurgicale A, Hôpital Ibn Sina)

### **Les résultats anatomopathologiques:**

Ils concernent la pièce opératoire.

#### ➤ **Examen macroscopique :**

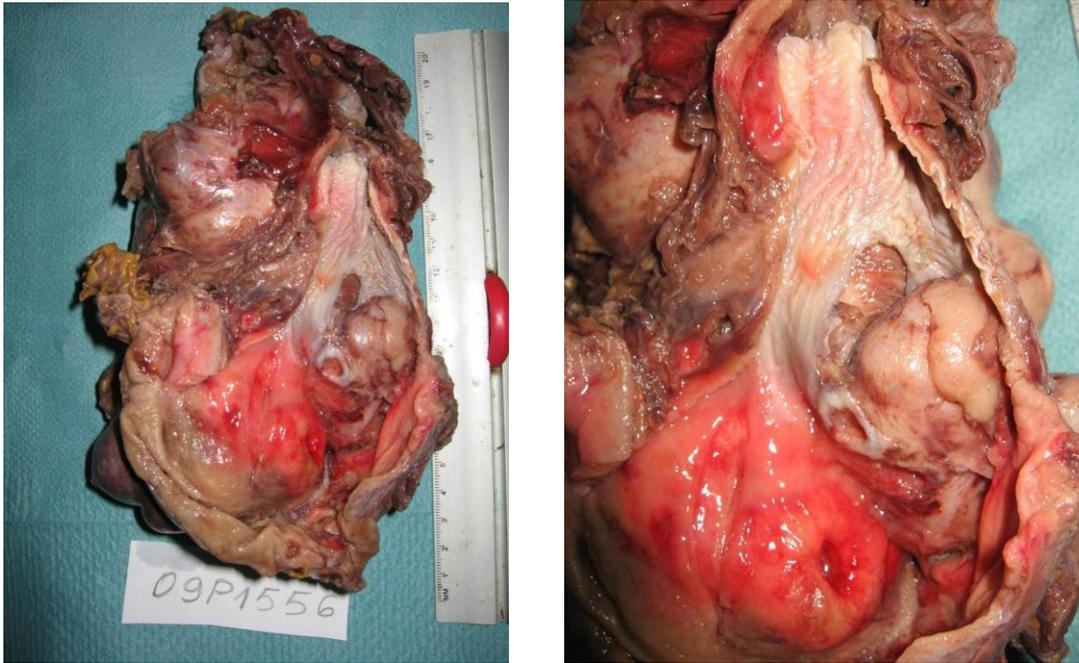
La pièce de résection oesogastrique pesant 600g est parvenue repérée par un fil de suture sur l'œsophage.

Le segment oesophagien mesure 5,5cm de long.

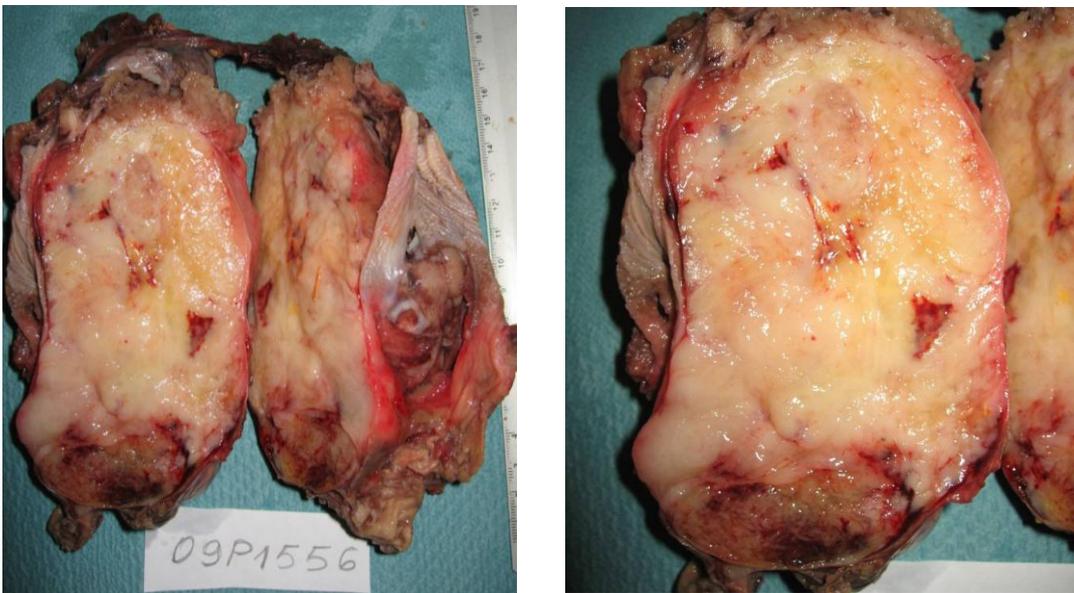
On note la présence d'une lésion polypoïde de siège sous muqueux à cheval entre oesophage et estomac (Il s'agit donc d'une tumeur cardiaque).

Cette lésion mesure 20\*10\*6cm et est délimitée par une fine capsule.

Sa consistance est élastique et friable par endroits.



**Figure 8** : Aspect macroscopique de la tumeur  
(Laboratoire d'anatomie pathologique, Hôpital Ibn Sina)



**Figure 9** : Aspect macroscopique sur pièce ouverte  
(Laboratoire d'anatomie pathologique, Hôpital Ibn Sina)

➤ **Examen microscopique :**

Les prélèvements effectués en différents points de la lésion montrent la présence d'une prolifération cellulaire d'aspect fusiforme.

Les cellules tumorales sont allongées à cytoplasme parfois éosinophile et homogène.

Les noyaux sont parfois ovoïdes, allongés, discrètement irréguliers à chromatine homogène non nucléolée.

Les mitoses sont rares (moins de 5/50 champs au grossissement 400).

Ces cellules s'agencent en faisceaux entrecroisés et évoluent dans un stroma lâche, myxoïde comportant des structures vasculaires à paroi fine.

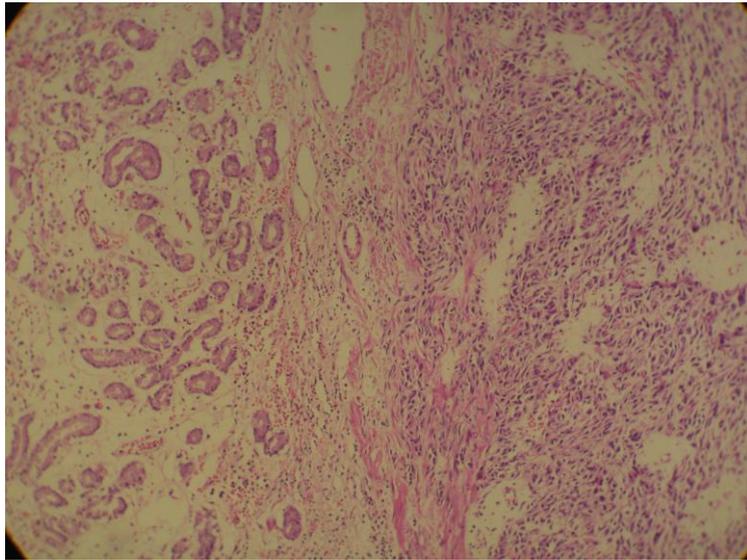
Le processus tumoral semble prendre naissance au niveau de la musculaire muqueuse.

Le revêtement malpighien (oesophagien) est normal.

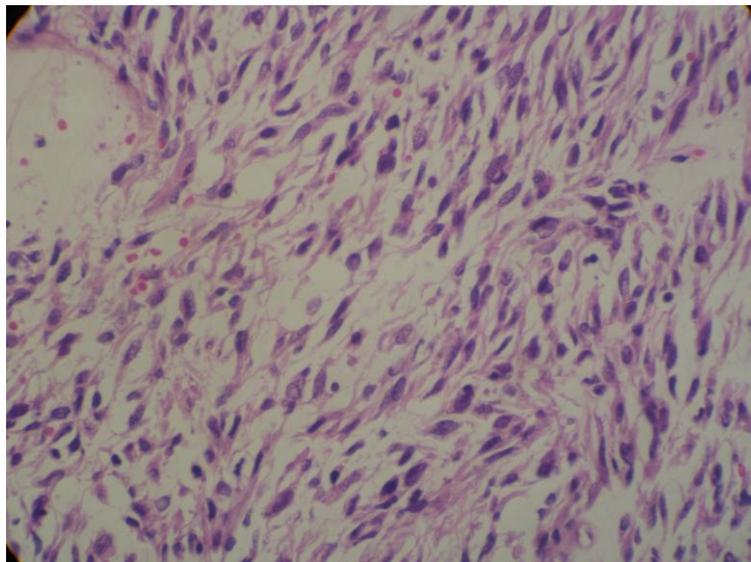
La muqueuse gastrique sous jacente est le siège de lésion d'antrite chronique légère, non atrophique, non active, HP rares sans métaplasie intestinale ou de dysplasie.

Les limites d'exérèse sont saines.

**Conclusion :** Il s'agit d'une tumeur à cellules fusiformes à développement sous muqueux de la région fonctionnelle oesogastrique.



**Figure 10** : Coloration HE. A gauche, épithélium gastrique d'aspect normal.  
A droite, prolifération tumorale faite de cellules fusiformes.  
(Laboratoire d'anatomie pathologique, Hôpital Ibn Sina)

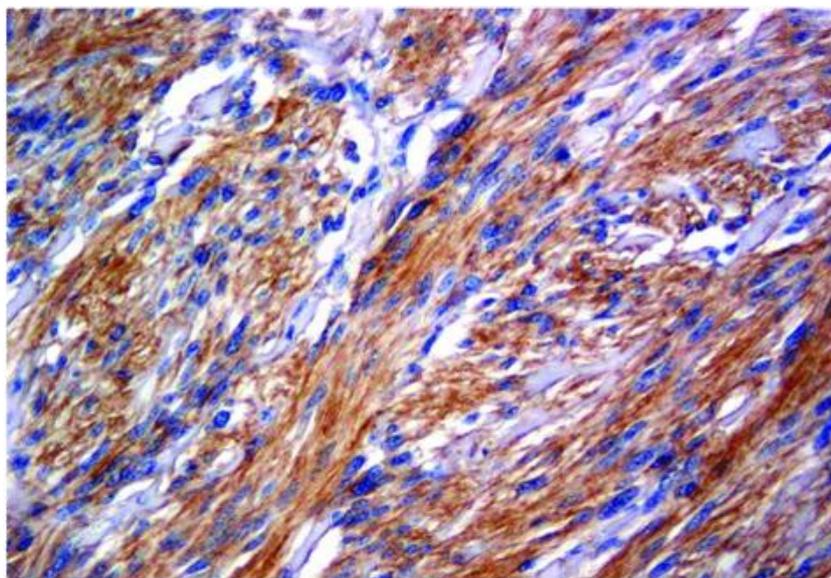


**Figure 11** : Coloration HE. Prolifération tumorale faite de cellules fusiformes  
(Laboratoire d'anatomie pathologique, Hôpital Ibn Sina)

➤ **Complément immunohistochimie :**

Les cellules tumorales expriment les anticorps suivants : CD117, CD34, et Antiactine.

Conclusion : Le profil immunohistochimique est en faveur d'une tumeur stromale.



**Figure 12** : Immunomarquage au CD117

(Laboratoire d'anatomie pathologique, Hôpital Ibn Sina)

**Résultats histopronostiques :**

Il s'agit d'une tumeur stromale du cardia dont le plus grand axe mesure 20cm et dont l'index mitotique est faible (moins de 5 mitoses par 50 champs).

Il faut donc considérer que cette tumeur est de haut grade de malignité.



*Discussion*

## 2. DISCUSSION

### 2.1. Historique :

**Tableau 1 : Terminologie des GIST : (5)**

Année	Dénomination	Acronyme anglo-saxon	Auteurs
Avant 1960	Léiomyomes/ léiomyosarcomes		
1960	Tumeurs myoïdes		Martin et al.
1962	Léiomyomes à cellules bizarres/ léiomyoblastomes		Stout et al.
1977	Léiomyomes cellulaires		Appelman et al.
1983	Tumeurs stromales du tube digestif	GIST	Masur et Clark
1984	Plexomes/plexosarcomes		Herrera et al.
1986	Tumeurs du système nerveux autonome	GIANT	Walker
1992	Tumeurs avec fibres en écheveaux ( Fibres skénoïdes)		Min et al.
1998	Tumeurs des cellules interstitielles pace maker	GIPACT	Kindblom et al.

**GIST= Gastro-intestinal stromal tumors**

**GIANT= Gastro-intestinal autonomous nervous tumors**

**GIPACT= Gastro-intestinal pacemaker cells tumors**

**L'émergence du concept de GIST et identification du rôle de CKIT :**

(6)

Jusque fin des années 1970, les tumeurs mésoenchymateuses du tube digestif étaient classées dans deux grands groupes : les tumeurs musculaires lisses potentiellement malignes et les schwannomes, tumeurs bénignes.

Au début des années 1980, la généralisation des techniques d'immunohistochimie a permis d'identifier et de classer de façon plus précise les tumeurs mésoenchymateuses digestives en se basant sur l'expression spécifique de marqueurs de différenciation cellulaire.

Deux principaux marqueurs ont alors été identifiés sur les cellules tumorales: le CD34 en 1994 et la protéine KIT en 1998 (encore appelée CD117).

L'expression de la protéine KIT est spécifiquement restreinte à une sous population de cellules : les cellules interstitielles de Cajal.

Ces analogies phénotypiques suggèrent donc que les GIST dérivent des cellules interstitielles de Cajal.

La découverte de ce marqueur a certes un intérêt diagnostique mais a aussi ouvert des pistes thérapeutiques avec l'introduction en 2000 d'une thérapeutique ciblée : l'Imatinib Métylate qui a révolutionné la prise en charge des GIST.

## 2.2. Rappel anatomo-chirurgical et physiologique:

### 2.2.1. La jonction œsogastrique : définition anatomo-chirurgicale :

La définition de la JOG varie selon le type d'approche : anatomique, histologique ou chirurgical.

Anatomiquement, la JOG est le lieu où l'œsophage tubulaire rejoint l'estomac sacculiforme, juste sous l'extrémité inférieure de l'œsophage.

Le cardia s'étend sur 1 à 3 cm au dessous de la JOG. (7)

En endoscopie, il s'agit d'une ligne circonférentielle dentelée appelée ligne Z : c'est la transition entre l'épithélium malpighien non kératinisé de l'œsophage et l'épithélium cylindrique de l'estomac. Elle se situe entre 0,5 et 2,5 cm au dessus de la JOG anatomique. (7)

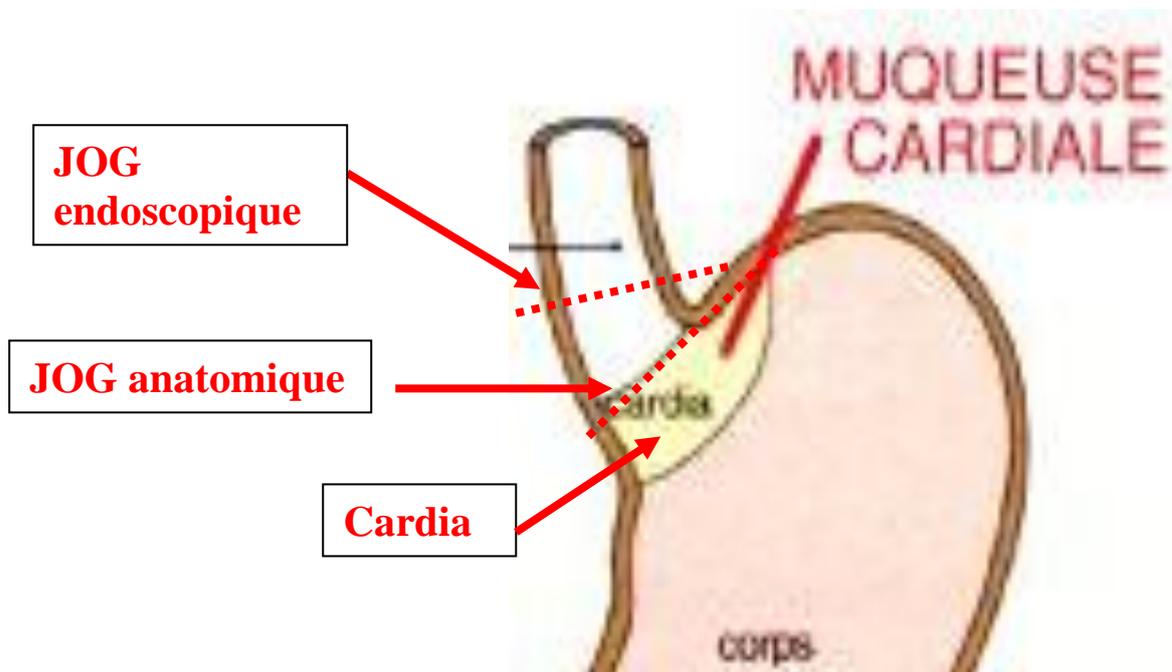


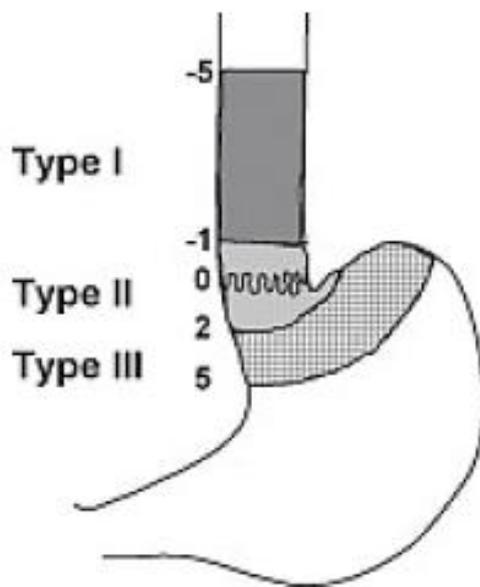
Figure 13 : La jonction oesogastrique.

Définition anatomo-chirurgicale :

Les tumeurs de la JOG sont considérées comme des tumeurs dont le centre est situé entre +5cm/-5cm de la JOG muqueuse.

Dans le cas des adénocarcinomes, la classification de Siewert a permis de mieux individualiser les différentes localisations tumorales du cardia et ainsi de préciser le geste chirurgical le plus adapté à chaque localisation.

Il s'agit d'une définition basée sur les données de la FODG, du TOGD et de l'exploration per opératoire.



**Figure 14** : Classification des cancers du cardia selon Siewert

**Tableau 2 : Classification anatomique de Siewert des carcinomes de la JOG (8, 9, 10)**

<b><u>Type I</u> : localisation oesophagienne prédominante. Sus cardiale.</b>	Centre de la tumeur situé entre 1 et 5cm au dessus de la JOG muqueuse = Tumeurs de l'extrémité inférieure de l'oesophage (souvent développées sur oesophage de Barrett)
<b><u>Type II</u> : localisation cardiale moyenne. Cardiale « vrai »</b>	Centre de la tumeur situé à 1 cm au dessus et 2 cm au dessous de la JOG muqueuse
<b><u>Type III</u>: Localisation gastrique prédominante. Sous cardiale</b>	Centre de la tumeur situé entre 2 à 5 cm au dessous de la JOG muqueuse = Tumeurs gastriques sous cardiales infiltrant l'oesophage distal et la JOG

Par contre, il n'existe à ce jour aucune classification concernant les tumeurs stromales de la localisation oesogastrique.

### **2.2.2. Automatisme et contrôle nerveux de la motricité digestive :**

La paroi digestive est constituée de 2 couches musculaires lisses :

- circulaire interne
- longitudinale externe
- Auxquelles peuvent s'ajouter :
- une couche oblique au niveau de l'estomac
- du muscle strié au niveau de l'oesophage et du sphincter anal externe.

### **Régulation de la motricité digestive par le système nerveux :**

Le système nerveux digestif est constitué de 2 systèmes :

- Le système intrinsèque encore appelé plexus entérique, majoritaire, situé dans la paroi digestive, forme les plexus intramuraux :
  - Le plexus myentérique (ou plexus d'Auerbach) le plus volumineux, situé entre la circulaire interne et longitudinale, est responsable du contrôle moteur.
  - Le plexus sous muqueux (ou de Meissner) est impliqué dans les sécrétions gastro-intestinales et le débit sanguin local.

Le rôle du système intrinsèque est d'assurer la coordination entre les différentes couches musculaires dans le sens oral- aboral : contraction en amont relâchement en aval : c'est la loi de l'intestin, la loi du péristaltisme.

- Le système nerveux extrinsèque situé en dehors de la paroi digestive, possède des fibres à la fois sympathiques et parasympathiques qui envoient des afférences au système intrinsèque et des axones efférents vers le système nerveux central support de la viscéro-sensibilité.

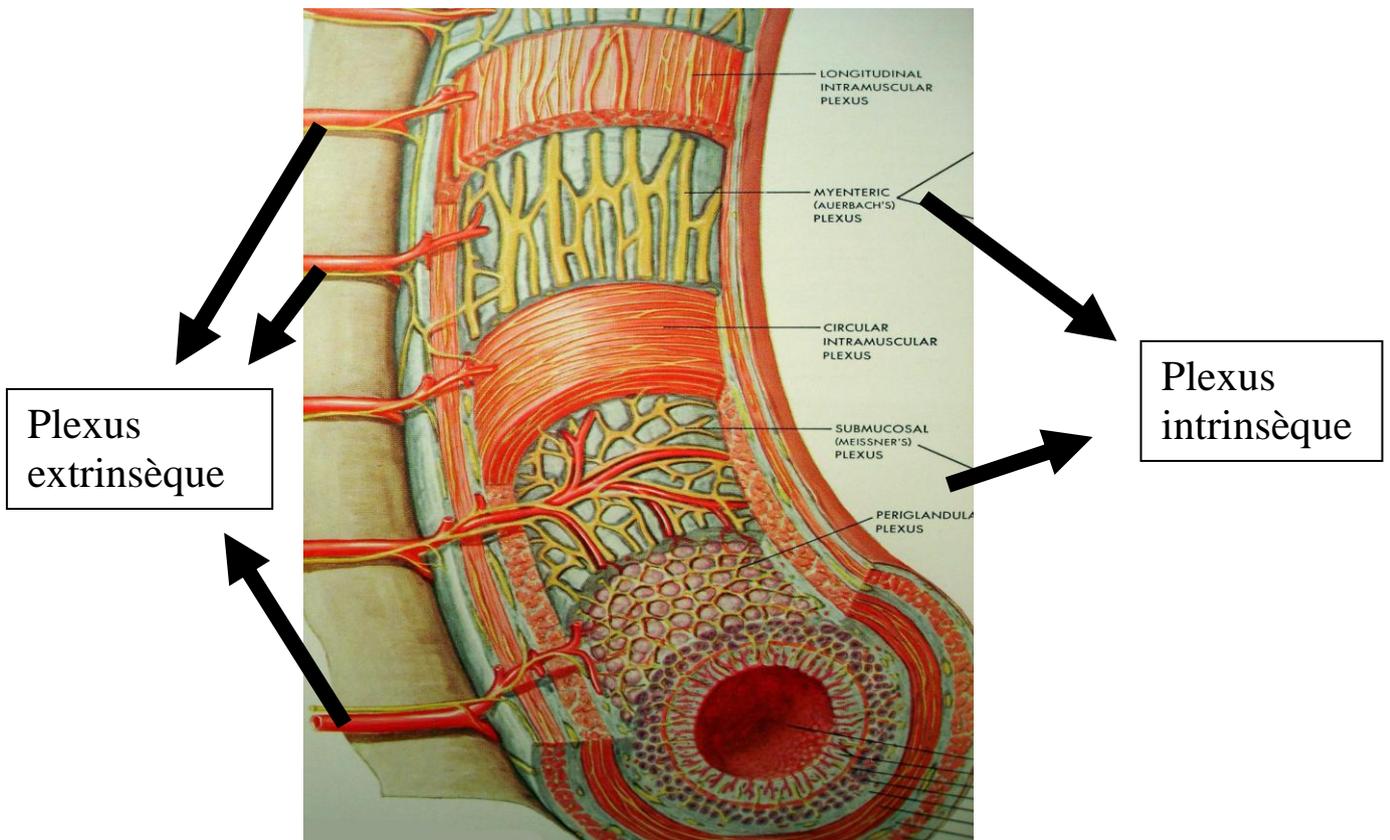


Figure 15 : Innervation intrinsèque et extrinsèque du tube digestif.

### **Automatisme de la motricité digestive :**

La particularité du muscle lisse est qu'il est doté d'automatismes sous le contrôle du système nerveux intrinsèque et extrinsèque digestif.

L'automatisme du tube digestif repose sur l'existence de cellules spécialisées : les cellules interstitielles de Cajal (CIC) qui ne sont pas des cellules nerveuses mais des cellules mésenchymateuses d'origine mésodermique, issues de la splanchnopleure.

Principalement localisées entre les couches musculaires longitudinales et circulaires, au voisinage du plexus myentérique, elles développent de nombreuses ramifications formant un réseau qui se connecte aux cellules musculaires lisses.

Elles sont disséminées tout le long de l'intestin grêle, peuvent se regrouper dans certaines zones et former de véritables *pace maker* locaux (grande courbure de l'estomac, corps de l'estomac) mais sont absentes au niveau de certaines zones : ex grande tubérosité de l'estomac : d'où la rareté des GIST à ce niveau.

Peu de fibres musculaires sont en contact direct avec les neurones du système nerveux intrinsèque. Le plus souvent le contact s'effectue selon une organisation synaptique dite en passage c'est-à-dire que les neurotransmetteurs du système nerveux intrinsèque diffusent à travers les varicosités axonales vers les cellules interstitielles de Cajal. (L'Acétylcholine contrôle la contraction, et le VIP contrôle la relaxation).

Les cellules de Cajal produisent alors des ondes lentes qui se propagent vers les cellules musculaires lisses à travers le réseau de ramifications. Cette onde lente induit une dépolarisation des cellules musculaires et la production d'un potentiel d'action qui lui-même provoque des oscillations régulières du potentiel de repos du muscle lisse : c'est le rythme électrique de base différent à chaque segment du tube digestif.

Ainsi, les cellules de Cajal assurent le relais entre l'innervation intrinsèque intramurale et la musculature lisse et contrôlent la propagation et la fréquence des contractions du tube digestif : elles sont l'îlot central de l'induction et de la régulation du péristaltisme digestif.

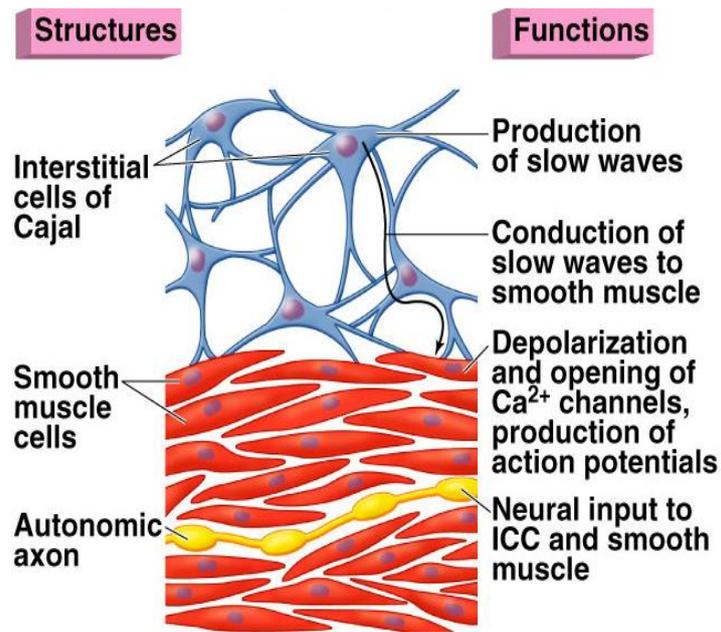


Figure 16 : Fonction des cellules interstitielles de Cajal.

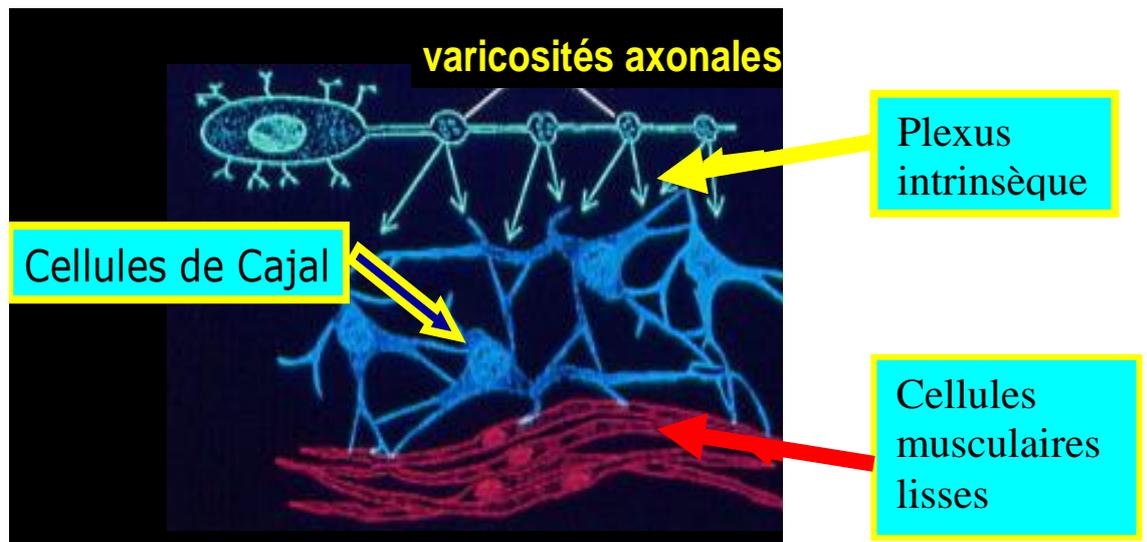


Figure 17 : Couplage entre l'innervation intrinsèque et la musculature lisse par les cellules de Cajal.

## **2.3. Epidémiologie :**

Partiellement connue, l'évaluation du profil épidémiologique de ces tumeurs est essentiellement basée sur des études rétrospectives avec reclassification des tumeurs mésoenchymateuses digestives après immunodétection de la protéine Ckit à la surface des cellules tumorales. (11, 12)

### **2.3.1. L'âge :**

L'âge moyen de diagnostic est de 55 à 65 ans (13) avec un pic de fréquence entre 40 et 50 ans. (14)

Avant 40 ans ces tumeurs sont très rares (moins de 5%). (15)

Les GIST de l'enfant sont exceptionnelles.

### **2.3.2. Le sexe :**

La fréquence des GIST est globalement identique dans les deux sexes. (3, 2)

### **2.3.3. L'incidence:**

L'incidence est estimée entre 10 et 20 nouveaux cas/an/million d'habitants. (4, 16, 11)

Mais la plupart des études ayant été réalisées sur une population caucasienne issue de pays industrialisés, il est difficile de connaître réellement l'incidence des GIST pour l'ensemble des populations.

Une des études la plus fiable est celle réalisée par Nilson et al en suède. (17)

**Tableau3 : Incidence des GIST :**

Pays	Incidence
Suède (Nilson et Al. 1983 2000) (11)	14,5 cas/million d'habitants/an
Islande (18)	11 cas/millions d'hab./an
Pays bas	12,7 cas/millions hab./an
Espagne (1994 2001)	10,9 cas/millions hab./an
France (2000) (19)	7,8 cas/millions hab./an 800 à 1000 nouveaux cas/an (20, 21)
Etats-Unis (National Cancer Institute 1992 2000)	6,8 cas/million hab./an 4500 à 6000 nouveaux cas/ an (21, 22)

**2.3.4. Fréquence des tumeurs stromales digestives :**

*2.3.4.1. Fréquence des tumeurs stromales digestives comparée aux autres tumeurs digestives : (23)*

Les GIST sont des tumeurs rares du tube digestif.

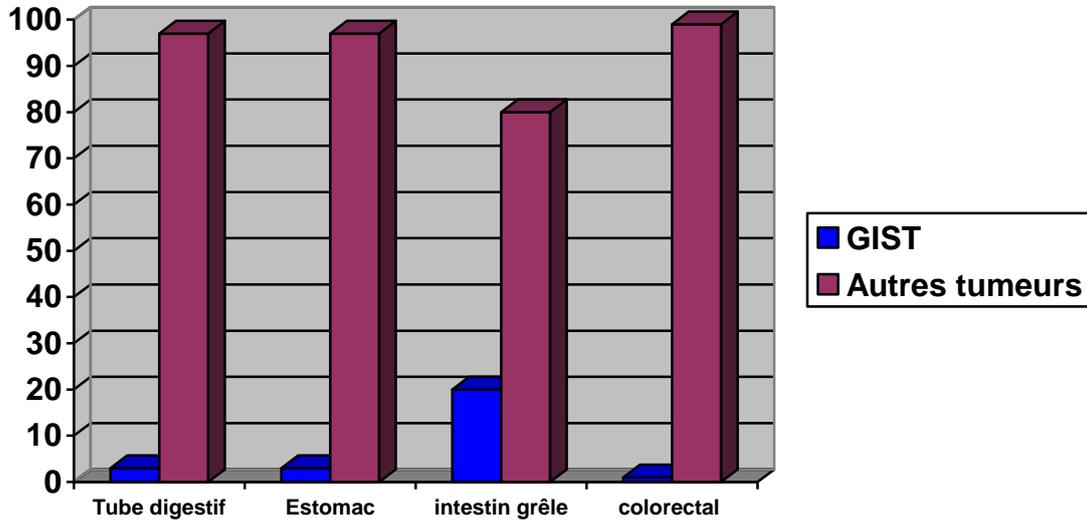
Elles représentent : 0,1 à 3% de toutes les néoplasies digestives

1à 3% des tumeurs gastriques

20% des tumeurs de l'intestin grêle

0,2 à 1% des tumeurs colorectales

**Graphique 1:** Comparaison entre la fréquence des GIST et celle des autres tumeurs digestives selon les localisations



*2.3.4.2. Fréquence des tumeurs stromales digestives comparée aux autres tumeurs mésoenchymateuses : (3, 24, 25)*

Les GIST représentent 20 à 30 % des sarcomes des tissus mous de l'organisme.

Elles sont les tumeurs mésoenchymateuses les plus fréquentes du tube digestif : 80% (21)

95% des tumeurs mésoenchymateuses de l'estomac sont des GIST.

2.3.4.3. Fréquence des tumeurs stromales selon leur localisation et estimation de la fréquence des GIST malignes à chaque site : (3, 6, 25, 26)

- ❖ 60 à 70% des GIST sont situées dans l'estomac :
  - 50% dans le corps
  - 25% dans l'antre
  - 20% dans région pylorique
  - Rares au niveau du cardia
  - 25% d'entre elles sont malignes.
- ❖ 20 à 30% des GIST sont situées dans l'intestin grêle dont 50 % sont malignes.

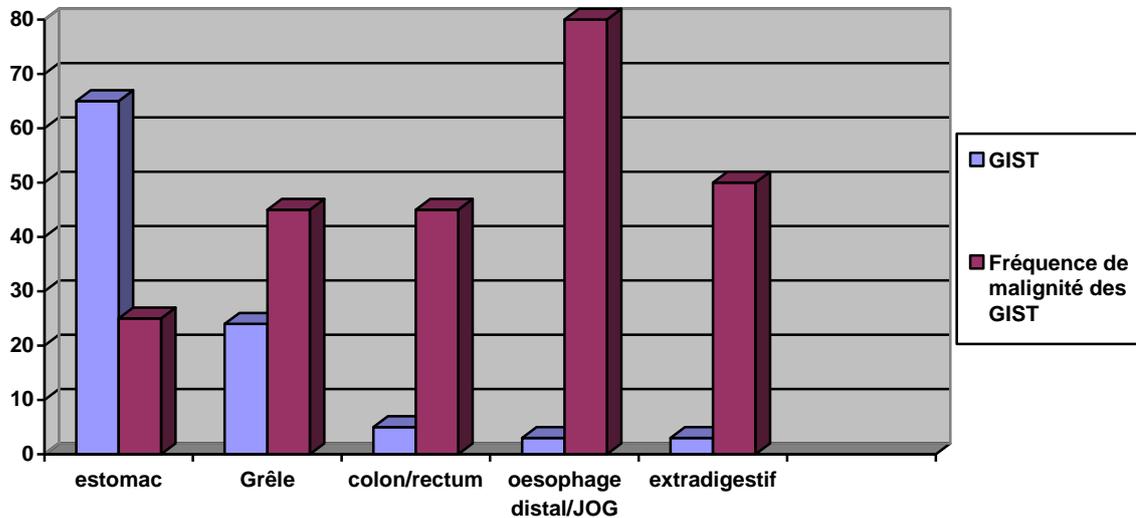
¼ des tumeurs malignes de l'intestin grêle sont des GIST.

- ❖ 5% sont situées au niveau du colon et du rectum dont 40 à 50% sont malignes.
- ❖ L'oesophage distal et la jonction oesogastrique représentent moins de 5% des localisations des GIST. La grande majorité des GIST de cette localisation est maligne.

Selon une étude réalisée par Miettinen, 47% des GIST du cardia et de la jonction oesogastrique étaient malignes. (27)

- ❖ La localisation extra- digestive représente moins de 5% des GIST. (Omentum, péritoine, pancréas, foie). 50% d'entre elles sont malignes.
- ❖ Les tumeurs stromales représentent moins d'1% de l'ensemble des tumeurs malignes du tube digestif. (2)
- ❖ 60 à 80 % des GIST du tube digestif sont bénignes. (28)

**Graphique 2:** Fréquence des GIST selon leur localisation et estimation de la fréquence des GIST malignes à chaque site :



**2.3.5. Expérience de la clinique chirurgicale A, Hôpital Avicenne, Rabat :**

Entre 1999 et 2009, 43 cas de GIST ont été répertoriés dans le service. (29)

GIST de l'œsophage : 01 cas.

GIST de l'estomac : 25 cas.

GIST du cardia : 01 cas.

GIST du duodénum : 04 cas.

GIST du grêle : 10 cas.

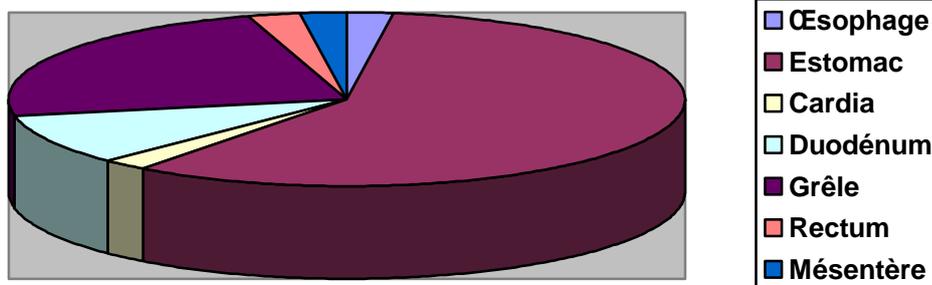
GIST du rectum : 01 cas.

GIST du mésentère : 01 cas.

Les GIST du cardia représentent donc 2% des GIST du tube digestif.

L'incidence des GIST dans le service de chirurgie A est estimée à 4 nouveaux cas par an.

**Graphique 3 :** Tumeurs stromales digestives répertoriées dans le service de Chirurgie A entre 1999 et 2009, selon leur localisation digestive.



Sur les 25 GIST de l'estomac, 10 sont situées au niveau du fundus, 2 au niveau de l'antre, 2 sur la grande courbure, 3 sur la petite courbure, 2 au niveau de la grosse tubérosité, 1 au niveau du cardia. La localisation de 5 de ces tumeurs n'a pas pu être précisée.

La fréquence de chaque segment gastrique est donc :

Fundus : 40%

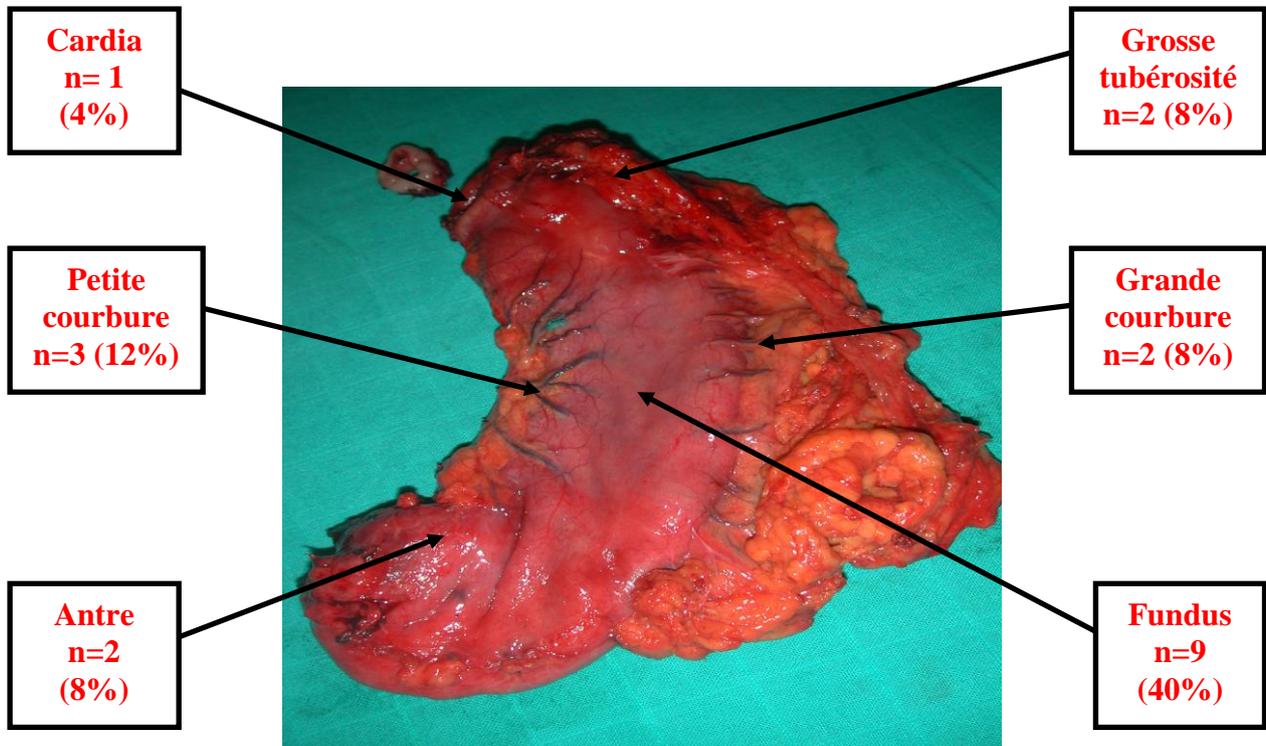
Petite courbure : 12%

Antre : 8%

Grosse tubérosité : 8%

Grande courbure : 8%

Cardia : 4%



**Figure 18** : Fréquence des différentes localisations gastriques des GIST gastriques (1999-2009) de la clinique chirurgicale A (Pr.A.Belkouchi), Hôpital Ibn Sina.

## **2.4. Pathogénèse :**

D'étiologie encore inconnue, le mécanisme de genèse des GIST a cependant pu être expliqué grâce au développement de l'immunohistochimie et aux techniques de biologie moléculaire.

Les GIST sont des proliférations anarchiques des cellules interstitielles de Cajal exprimant de la même façon que celles-ci des protéines de surface spécifiques : KIT et CD34.

### **Expression physiologique de KIT :**

La protéine KIT est un récepteur transmembranaire à activité Tyrosine kinase (principale famille d'oncogènes en pathologie humaine) (24) dont le ligand spécifique est un facteur de croissance : le Stem Cell Factor (SCF).

Les tyrosines kinases sont des systèmes enzymatiques impliqués dans la transduction du signal c'est-à-dire dans la communication biochimique entre l'extérieur et l'intérieur d'une cellule. (30)

L'interaction de kit avec son ligand entraîne la dimérisation de la protéine qui, à son tour, entraîne la phosphorylation et l'activation de la fonction tyrosine kinase de son domaine intracellulaire. Le signal est ainsi « transduit » à travers le cytoplasme jusqu'au noyau de la cellule. L'activation de cette fonction a pour principale conséquence l'induction de la prolifération cellulaire (31, 32). Ceci explique l'efficacité des thérapeutique inhibitrices des tyrosines-kinases : l'Imatinib Mesylate.

Dans l'organisme, l'expression de la protéine KIT n'est pas restreinte aux cellules de Cajal : elle est aussi détectable sur les mastocytes, les cellules souches hématopoïétiques, les cellules germinales gonadiques, les mélanocytes, et certaines cellules épithéliales (cellules annexielles cutanées et cellules ductulaires du sein).

### **Expression pathologique de KIT :**

La biologie moléculaire a permis de comprendre les mécanismes moléculaires responsables de l'émergence des GIST.

Ainsi une mutation du gène KIT a été mise en évidence dans 70 à 80% des GIST (24) : C'est une mutation « gain de fonction » provoquant une activation constitutionnelle de la protéine KIT en l'absence de son ligand et donc une induction permanente de la prolifération cellulaire. (24, 33)

En effet la découverte d'une hyperplasie majeure des cellules de Cajal et d'une augmentation de la fréquence des GIST chez les personnes porteuses d'une mutation constitutionnelle du gène KIT est un argument en faveur de l'hypothèse phylogénique.

Un second gène le PDGFRA (platelet-derived growth-factor receptor alpha), codant pour la chaîne A d'un facteur de croissance le PDGFRA est aussi impliqué dans quelques cas de GIST (5 à 10%) (24).

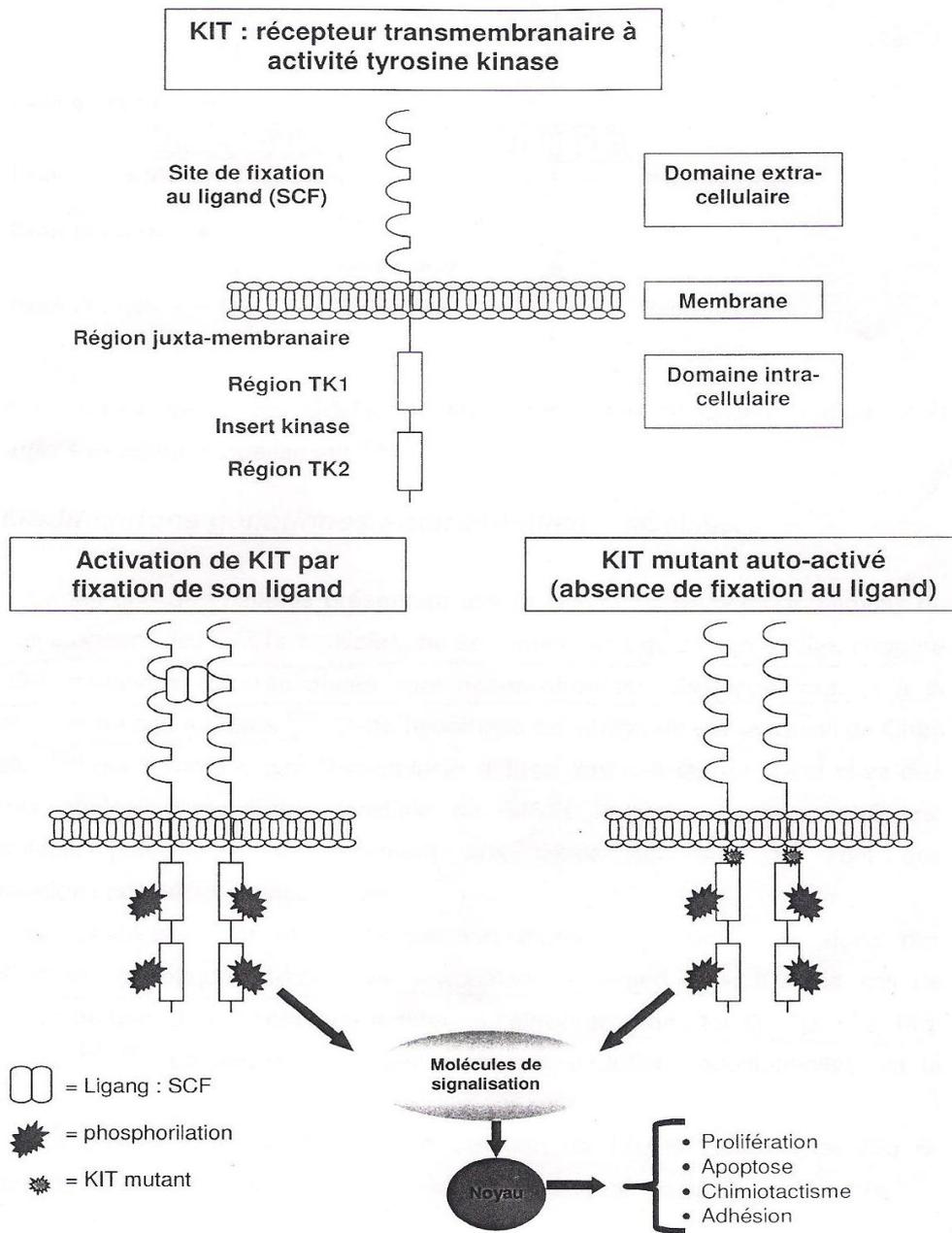
La localisation chromosomique et le type de mutation (délétion, insertion ou substitution) sont variables. Les plus fréquentes sont localisées sur l'exon 9 et 11 de KIT et 18 de PDGFRA.

Mais d'autres évènements génétiques encore inconnus sont nécessaires à l'apparition de la tumeur.

Par exemple, la disparition du gène suppresseur de tumeur NF1 chez les patients atteints de neurofibromatose de type I est associée à une incidence élevée de GIST. (34)

Ou encore, le fait que les patients porteurs d'une mutation du gène C-KIT présentent une hyperplasie majeure des cellules de Cajal mais ne développent de GIST qu'à l'âge adulte suggère que d'autres anomalies génétiques sont nécessaires au développement et à la progression tumorale.

Ces modifications génétiques additionnelles sont appelées « second hit ». Il s'agit soit d'une perte soit d'un gain d'ADN concernant différents chromosomes : 1p, 8p, 9p, 11p, 14q, 17q, 22q. (35)



- 46 -

**Figure 19:** Récepteur KIT et modes d'activation

(Inspiré de Heinrich et Coll.) (27, 36)

## **2.5 Anatomie pathologique:**

La définition actuellement retenue des GIST est une définition anatomopathologique.

Il s'agit de tumeurs conjonctives à cellules fusiformes et/ou épithélioïdes à potentiel évolutif incertain et exprimant l'anticorps CD117 (CKIT). (37)

### **2.5.1. Aspects macroscopiques et mode d'extension tumorale :**

La plupart des tumeurs stromales se développent dans l'épaisseur de la paroi digestive, dans la musculature. Mais elles peuvent aussi se développer dans le mésentère et l'omentum (6)

#### **Extension locorégionale:**

- Extrinsèque (30 à 40% des cas), vers la cavité abdominale, versant séreux (24)
- Intrinsèque (18 à 22% des cas), vers la lumière digestive, ulcérant la muqueuse en surface.
- Intramurale (29 à 44%) dans l'épaisseur de la couche musculaire.
- Soit mixte, à développement intrinsèque et extrinsèque (16 à 20% des cas), réalisant un aspect en sablier.

#### **Extension à distance:**

L'extension lymphatique est rare : les adénopathies sont donc exceptionnelles.

Les métastases à distance par dissémination hématogène est présente dans 50% des cas et dépend du potentiel de malignité de la tumeur.

Ces métastases sont surtout hépatiques (46%), péritonéales (41%), (38) beaucoup plus rarement pleuro-pulmonaires.

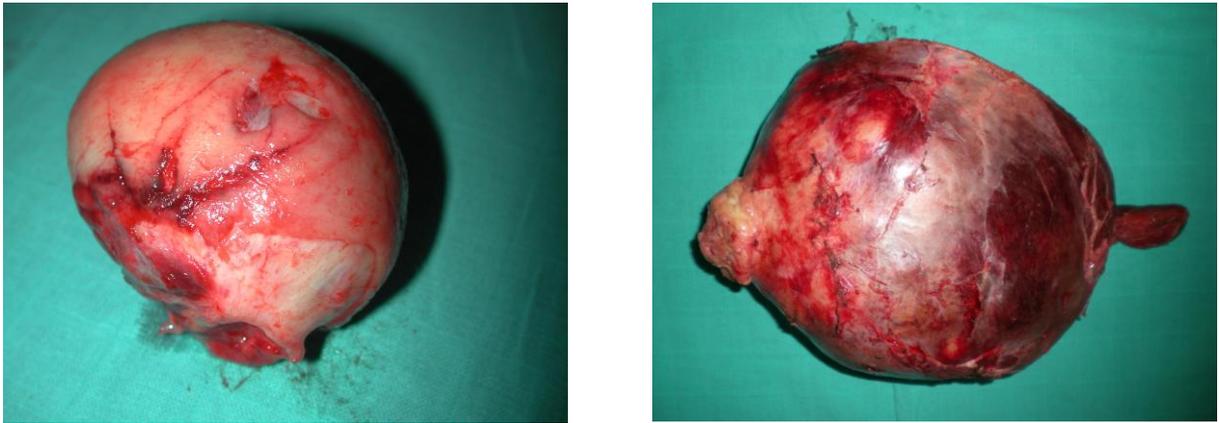
**Aspect macroscopique:**

Bien limitées, arrondies ou ovalaires, à surface lisse ou bosselée parfois entourées d'une pseudocapsule mais souvent non encapsulées, (24) et de consistance ferme. (6)

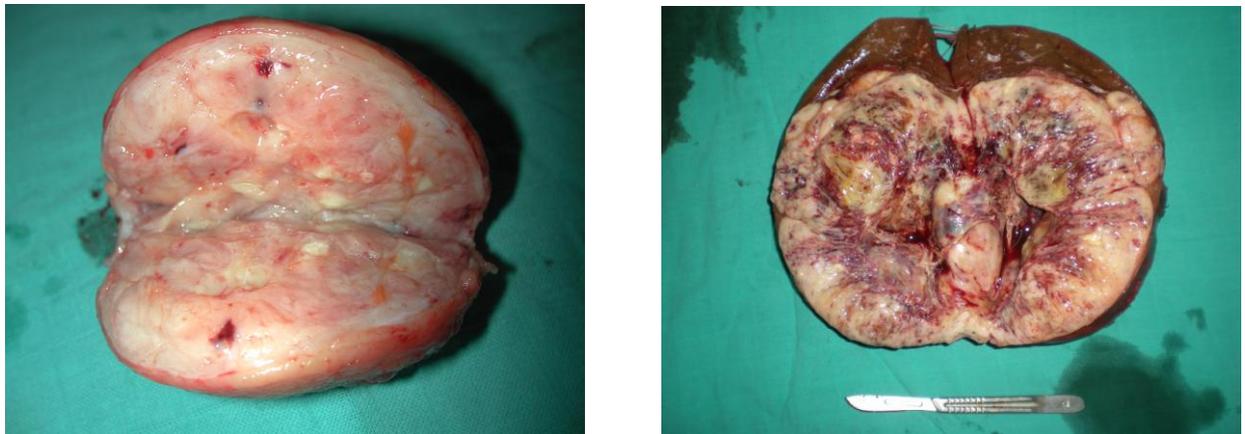
A la coupe, le tissu a un aspect encéphaloïde de couleur blanchâtre avec parfois, en cas de tumeur volumineuse, des remaniements hémorragiques, myxoïdes, nécrotiques ou une dégénérescence pseudocavitaire. (37)

Leur taille est variable de quelques millimètres à plus de 40 cm.

La mesure du diamètre maximal de la tumeur primitive est un paramètre majeur pour l'évaluation du potentiel évolutif. (3)



**Figure 20 :** Aspects macroscopiques de tumeurs stromales de l'estomac.  
(Clinique chirurgicale « A », Hôpital Ibn Sina)



**Figure 21:** Coupes macroscopiques de tumeurs stromales de l'estomac  
A droite, présence de plages de nécrose hémorragique  
(Clinique chirurgicale A, Hôpital Ibn Sina)

### **2.5.2. Aspects histologiques :**

Les GIST ressemblent histologiquement aux tumeurs musculaires lisses et nerveuses comme les léiomyomes, léiomyosarcomes ou schwannomes. (21)

#### **Les cellules :** (37)

- 70% sont fusiformes. Le cytoplasme est peu abondant, non éosinophile, le noyau régulier à chromatine relativement dense.
- 20% sont épithélioïdes. Le cytoplasme est abondant parfois vacuolisé, souvent clair. Le noyau est en position centrale à chromatine relativement dense.
- 10% sont mixtes comportant les 2 contingents cellulaires.

Les cellules ne présentent à ce stade aucune différenciation nette schwannienne ou musculaire.

#### **L'architecture cellulaire :**

Fasciculée, storiforme, palissadique, alvéolaire, en tourbillons, en lobules ou en îlots.

#### **Le stroma :**

Il est souvent grêle, typiquement collagénique, riche en vaisseaux sanguins, parfois abondant, hyalin et myxoïde.

#### **Les remaniements :**

Il peut y avoir des foyers d'hémorragie, de nécrose, ou de kystisation (surtout pour les volumineuses tumeurs).

Il existe des variantes histologiques souvent trompeuses (6) :

- Forme pléiomorphe : cellules tumorales de grande taille à noyau très volumineux, de forme irrégulière à chromatine nucléolée. Le stroma est abondant et souvent remanié.

- Cet aspect doit conduire à formellement éliminer un autre sarcome.
- Forme à stroma myxoïde : stroma extrêmement abondant d'aspect myxoïde où sont dispersées des faisceaux de cellules fusiformes.
- Forme de type carcinoïde ou paragangliome : prolifération de cellules épithélioïdes organisées en massifs ou en lobules d'aspect endocrinoïde séparés par un stroma collagène abondant.

L'aspect histologique des tumeurs stromales peut varier en fonction de leur siège.

Par exemple :

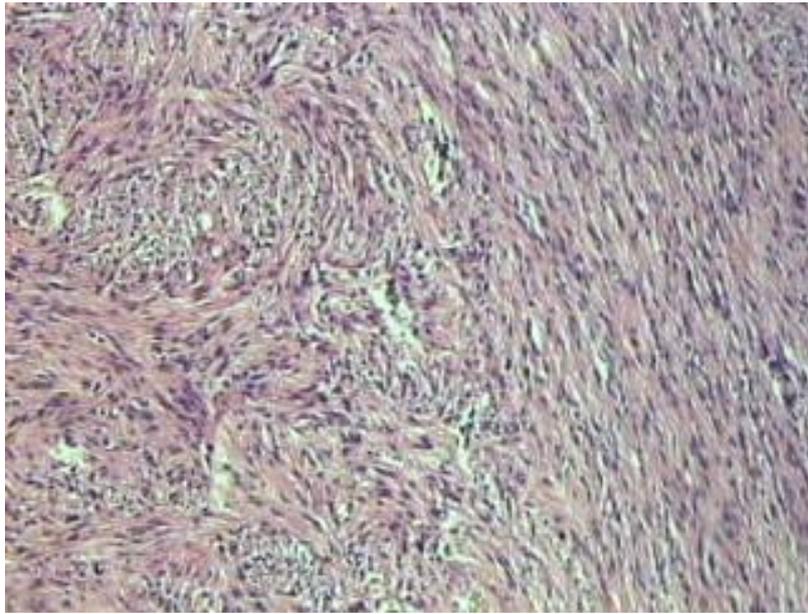
Les tumeurs oesophagiennes, coliques, et rectales sont habituellement fusiformes.

Les tumeurs gastriques ont une histologie plus variable souvent fusiforme, parfois pseudopalissadique (évoquant un schwannome), ou assez souvent épithélioïde.

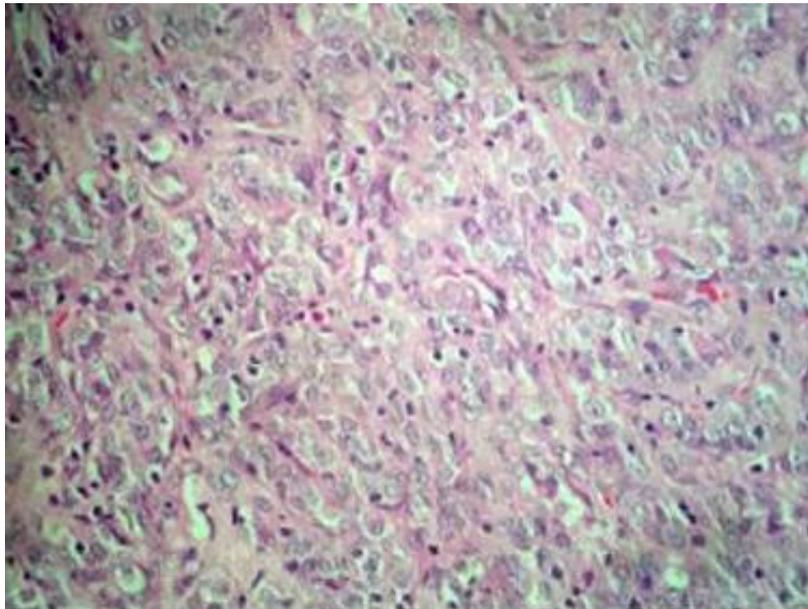
Les tumeurs de l'intestin grêle contiennent parfois des fibres skénoïdes qui sont des globules de collagène extracellulaires très éosinophiles.

Le diagnostic histologique de malignité repose sur la présence: (1, 2)

- d'un index mitotique de plus de 2 à 5 mitoses par dix champs à fort grossissement.
- d'une nécrose.
- d'une hypercellularité.



**Figure 22:** Aspect histologique d'une tumeur stromale à cellules fusiformes  
(laboratoire d'anatomie pathologique, hôpital Ibn Sina)



**Figure 23 :** Aspect histologique d'une tumeur stromale à cellules épithélioïdes  
(laboratoire d'anatomie pathologique, Hôpital Ibn Sina)

### **2.5.3. Immunohistochimie :**

C'est un examen nécessaire au diagnostic car le seul qui permet d'affirmer le diagnostic de GIST et d'éliminer les autres tumeurs mésoenchymateuses du tractus digestif, souvent confondues histologiquement.

Le diagnostic de GIST exige actuellement un immunomarquage positif à l'anticorps anti-CD117. (21)

D'autres marqueurs moins spécifiques sont utiles au diagnostic: Le CD34, la Desmine, le PS100, l'actine musculaire lisse. Mais leur valeur dans le diagnostic des GIST est beaucoup plus limitée que celle de C KIT (21)

### **La protéine KIT (CD117) :**

Les GIST sont définies comme des tumeurs mésoenchymateuses du tube digestif exprimant de façon habituelle mais inconstante la protéine KIT (Dans 90 à 100% des cas ).

Il est actuellement recommandé d'effectuer le marquage de Ckit par l'anticorps polyclonal A4502. (39)

L'interprétation de l'immunomarquage pour KIT peut présenter des difficultés liées :

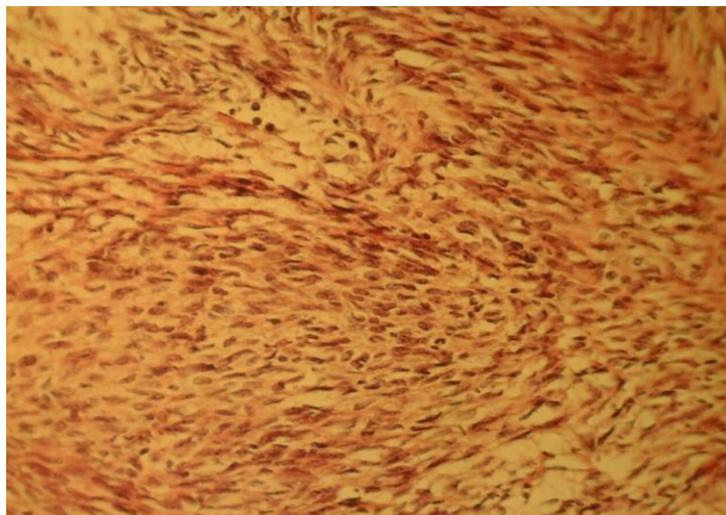
- A la localisation cellulaire du marquage : 90% ont un fort marquage cytoplasmique avec renforcement membranaire, et dans 50 % des cas s'y associe un marquage golgien, en grains isolé ou associé à un marquage cytoplasmique diffus. Mais les deux types de marquage peuvent s'associer dans la même tumeur.

Le marquage est considéré comme positif qu'il soit cytoplasmique, membranaire ou en point juxtanucléaire (39).

- A l'intensité du marquage qui peut être variable, le plus souvent intense et homogène parfois plus faible sans aucune signification particulière mais pouvant poser des problèmes de faux négatifs sur biopsies ou microbiopsies (24)

- Au nombre de cellules KIT positives. Souvent cette positivité est diffuse et homogène dans la tumeur. Parfois seules quelques cellules sont positives. Une positivité très focale moins de 10% des cellules tumorales doit pousser à différencier ces cellules de possibles mastocytes.

Pourtant aucune limite inférieure de positivité pour CKIT n'a été établie pour retenir le diagnostic de GIST.



**Figure 24** : Marquage immunohistochimique d'une tumeur stromale par l'anticorps C KIT  
(Laboratoire d'anatomopathologie, Pr.N.Mahassini, hôpital Ibn Sina)

**Cas particulier des GIST KIT négatives :**

5% des GIST typiques morphologiquement sont KIT négatives.

Avant de retenir le diagnostic de GIST dans ces cas il faut éliminer l'hypothèse d'un faux négatif lié à un problème technique ou d'échantillonnage. (39)

La négativité des cellules tumorales ne peut être affirmée que s'il existe un témoin interne positif (mastocytes, cellules interstitielles de Cajal) (39)

Dans ce cas une étude moléculaire à la recherche d'une mutation du gène KIT ou PDGFRA est recommandée.

La mise en évidence de la seule protéine KIT reste insuffisante pour poser le diagnostic de GIST car ce marqueur n'est pas spécifique des GIST.

D'autres tumeurs expriment le CKIT : séminomes, mélanomes, leucémie myéloïde chronique, carcinomes folliculaires de la thyroïde...

D'autres marqueurs sont donc à rechercher afin d'affirmer ou d'infirmer le diagnostic de GIST.

**La protéine CD34 :**

Un des premiers marqueurs diagnostique découvert .

De rôle encore peu connu, elle fonctionne comme une protéine d'adhésion et sert de récepteur pour la L-sélectine exprimée par les leucocytes.

Exprimée à l'état normal par les cellules souches hématopoïétiques, les cellules endothéliales et certaines cellules fibroblastiques, elle est aussi exprimée par de nombreuses autres tumeurs.

Elle reste de sensibilité inférieure pour le diagnostic de GIST puisque seulement 60 à 70% des tumeurs stromales digestives expriment l'anticorps CD 34 (37), 90% lorsqu'il s'agit des GIST oesophagiennes ou rectales.

**Les autres marqueurs :**

**Tableau 4: Autres marqueurs des tumeurs méenchymateuses du tube digestif**

<b>Anticorps</b>	<b>Commentaires</b>
Protéine S100	Marqueurs des cellules de Schwann
Desmine	Différenciation musculaire (filament intermédiaires des cellules musculaires lisses)
Actine musculaire lisse	Différenciation musculaire lisse
Myogénine	Différenciation musculaire striée
H-caldesmone	Différenciation musculaire lisse (protéine associée à l'actine. H= heavy)
Chromogranine A	Marqueur neuroendocrine

- 20% à 50% des TSD sont positives pour l'actine du muscle lisse. (21)
- 80% des GIST sont H-caldesmones positives. (39)
- Les GIST sont très rarement Desmine positives. (21)
- Une forte positivité de l'actine, desmine et h-caldesmone signe le diagnostic de tumeur musculaire lisse.
- 5% des GIST sont PS100 positives. Si cette positivité est très forte, un schwannome est fortement suspecté. (3)

**De nouveaux marqueurs potentiels de GIST ont été mis en évidence :**

- DOG1 : serait un marqueur cible et spécifique des GIST particulièrement dans le cas des GIST KIT négatives.
- PKC- : protéine kinase C-, protéine de signalisation intracellulaire impliquée dans la transmission des signaux induits par l'activation de KIT ou de PDGFRA. Plusieurs travaux montrent que cette protéine est surexprimée dans les GIST.

**2.6 Biologie moléculaire, cytogénétique :**

Les anomalies moléculaires des gènes KIT et PDGFRA sont responsables de la genèse des GIST.

Actuellement la chromatographie en phase liquide à haute performance dénaturante complétée par le séquençage direct est la stratégie la plus adaptée au diagnostic des mutations de ces gènes. (39)

Pour 50 à 85% des GIST, il existe des mutations du gène KIT portant le plus souvent sur l'exon 11 mais aussi 9 13 et 17.

- L'exon 11 correspond au domaine juxtamenbraire intracytoplasmique de la protéine CKIT (37). Il peut s'agir de délétions de 3 à 63 paires de bases ou encore de duplications en tandem ou de mutations ponctuelles. Cette mutation est plus fréquente dans les tumeurs gastriques.
- L'exon 9 : région extracellulaire de la protéine (37), plus spécifique des tumeurs du grêle.

- L'exon 13 : domaine intracellulaire (37)

Un second gène le PDGFRA codant pour la chaîne A d'un facteur de croissance le PDGFRA est aussi impliqué dans quelques cas de GIST (5 à 10%) (24). Ces mutations se situent surtout sur les exons 12 et 18 et sont plus fréquemment retrouvées dans les GIST gastriques.

La recherche de ces mutations n'est actuellement pas considérée comme nécessaire au diagnostic de GIST (6). Cependant elle est nécessaire au diagnostic des GIST kit négatives ou des GIST d'histologie inhabituelle et est recommandée pour les patients atteints de GIST sévères ou résistantes au traitement par Imatinib : en effet pour la mutation de l'exon 9 un doublement de la dose d'Imatinib est nécessaire (24). La réponse au traitement par Imatinib dépend donc du type de mutation génétique.

D'autres mutations sont corrélées au pronostic tumoral :

Le potentiel agressif des GIST serait corrélé à des remaniements chromosomiques tels que des pertes de bras ou des recombinaisons (24).

Les GIST de bas grade de malignité ont souvent un caryotype normal ou peuvent présenter une délétion isolée du chromosome 14, d'autres délétions associées sont souvent synonyme de GIST de haut grade de malignité. (37)

**Tableau 5 : Les mutations de KIT et PDGFRA dans les GIST (40)**

Gène	Exon	Fréquence	Type de mutation	Sensibilité à l'Imatinib
KIT	9	10%	Unique (insertion)	OUI mieux à 800mg/j
KIT	11	66%	Très variable	OUI
KIT	13	1%	Unique (substitution)	OUI
KIT	17	<1%	Variable	Variable
PDGFRA	12	<1%	Variable	OUI
PDGFRA	14	<1%	Variable	OUI
PDGFRA	18	6%	Variable	Dépend du type de mutation

En conclusion, le diagnostic anatomopathologique de GIST repose sur la confrontation des données histologiques et immunohistochimiques, éventuellement appuyées par des arguments moléculaires dans certaines situations. (6)

## **2.7 Diagnostic clinique :**

### **2.7.1 Circonstances de découverte : (F5, F6, F7, LL)**

Habituellement les symptômes dépendent de la taille et de la localisation tumorale.

Le développement exophytique de ces tumeurs explique leur évolution lente, sur plusieurs mois, voir même sur plusieurs années, c'est pourquoi les symptômes sont rares à un stade précoce de la maladie (41). De plus l'absence de spécificité des signes cliniques contribue au diagnostic tardif.

• 60 à 70% sont symptomatiques, souvent volumineuses (moyenne de 8,9cm).

Elles peuvent se manifester par des signes non spécifiques :

Dysphagie, nausées vomissements, trouble du transit, douleurs abdominales, sensation de pesanteur abdominale ou de ballonnement, masse abdominale parfois septique (7 à 26% des cas), fièvre au long cours dans les GIST malignes. (41)

Mais aussi par des complications :

- Hémorragies digestives aiguës ou chroniques dans 25 à 55% des cas (mode de révélation le plus fréquent dû aux érosions muqueuses de la tumeur) : hématoméses, méléna, hémorragie intrapéritonéale (rare), anémie ferriprive.
- Syndrome occlusif et perforation digestive pour les tumeurs intestinales ou coliques sont rares (moins de 2%).

Toutes ces complications mènent fréquemment à opérer le malade en urgence.

- 10 à 20% sont de découverte fortuite au cours d'une intervention chirurgicale ou d'une exploration endoscopique. Cela concerne surtout les petites tumeurs stromales de moins de 3cm, ou les tumeurs à développement intramural ou endoluminal, le plus souvent détectées dans l'estomac ou le rectum. (42, 43, 44)

- 15 à 50% sont découvertes à un stade métastatique. (24)

- 10% au cours d'autopsies : Une étude récente (45) réalisée sur plus de 98 autopsies de patients âgés de plus de 50 ans a mis en évidence la présence de micro-GIST chez 22% des patients. La majorité de ces micro-GIST n'évolueront jamais vers une tumeur maligne.

### **2.7.2 Particularités cliniques de la jonction oesogastrique et implications thérapeutiques:**

A la frontière entre thorax et abdomen, espace réduit à proximité du médiastin, du diaphragme, de la loge splénique et hépatique, la découverte d'une tumeur de la jonction oesogastrique au stade symptomatique implique souvent une extension locorégionale déjà avancée : palpation d'une masse épigastrique, dysphagie, dyspnée par compression d'une bronche, douleur rétrosternale, dyspepsie, vomissements...

La résection chirurgicale de ces tumeurs avancées impliquera un geste étendu aux organes infiltrés : splénectomie, hépatectomie, résection diaphragmatique avec pour conséquence une morbidité augmentée faisant discuter l'intérêt d'un traitement médical néoadjuvant par Imatinib.

D'autre part, la détection fortuite des tumeurs stromales de cette localisation est de plus en plus fréquente lors d'explorations endoscopiques pour RGO ou autre symptôme ou en peropératoire. Il s'agit souvent de tumeurs de petite taille, de bon pronostic et faisant discuter l'intérêt d'une énucléation endoscopique et/ou d'une surveillance simple ou encore d'une exérèse chirurgicale coelioscopique. (46)

Selon une étude réalisée sur 150 pièces opératoires de résection oesogastrique pour tumeur de l'oesophage ou de la JOG à l'université du Texas, M.D Anderson Cancer Center, Houston, 15 GIST ont été fortuitement découvertes soit une prévalence de 10%.

Ces résultats ont donc suggéré que les GIST infracliniques sont fréquentes au niveau de la JOG (28)

### **2.7.3 Terrains particuliers:**

#### *2.7.3.1 Neurofibromatose de type I ou maladie de Recklinghausen :*

Maladie héréditaire autosomique dominante due à une anomalie sur le chromosome 17, responsable d'une augmentation du risque de tumeur maligne quatre fois plus élevé que celui de la population générale. (48)

Elle peut être responsable de diverses pathologies tumorales digestives, survenant à l'âge moyen de la vie, dont :

- Les tumeurs stromales du tube digestif.

Ces tumeurs qui peuvent être bénignes ou malignes, sont dotées d'une certaine latence mais on estime que 5% des patients atteints de cette pathologie développeront probablement une GIST au cours de leur vie. (41)

Le risque de tumeurs malignes est cependant quatre fois plus élevé au cours de la maladie de Recklinghausen que dans la population générale (47)

Les tumeurs stromales surviennent en général chez des patients déjà porteurs de lésions cutanées et sont souvent multiples.

La découverte de tumeurs stromales multiples doit donc faire rechercher de principe une neurofibromatose chez le patient et sa famille. (37)

Aucune mutation du gène KIT n'a été identifiée.

- Les lésions du système nerveux digestif intrinsèque et de ses tissus de support.
- Les tumeurs endocrines du duodénum et de la région péri ampullaire.
- Les tumeurs diverses non classables dans les catégories précédentes.

#### *2.7.3.2 Triade de Carney :*

Décrite pour la première fois en 1977, elle associe dans sa forme complète :

- Une tumeur stromale gastrique ou oesophagienne.
- Un paragangliome extrasurrénalien (souvent médiastinal).
- Un chondrome pulmonaire.

La forme incomplète est plus fréquente, associant GIST et chondrome pulmonaire. (49)

Selon Carney, cette pathologie atteint essentiellement la femme jeune (1homme pour 5 femmes, âge moyen 23 ans).

Selon Basson (50) il est nécessaire de rechercher une tumeur stromale chez toute femme jeune présentant un paragangliome surrénalien et un chondrome pulmonaire.

Aucune mutation de CKIT n'a été identifiée.

### *2.7.3.3 Les GIST familiales :*

Il s'agit de formes héréditaires dues à des mutations constitutionnelles d'un des deux gènes codant pour la protéine KIT ou PDGFRA (24).

Ces formes sont rares (moins de 1% des GIST) (41) et caractérisées par la présence de multiples tumeurs.

Parfois ces GIST sont associées à une hyperpigmentation de la peau et de la muqueuse, à une urticaire pigmentaire, à de multiples naevi et à une hyperplasie diffuse des cellules de Cajal. (5, 51, 52)

### *2.7.3.4 Les GIST de l'enfant :*

L'analyse de quelques rares cas de GIST pédiatriques très rarement mutées à permis d'individualiser une forme particulière de GIST du sujet jeune (moins de 30 ans).

Les GIST de l'enfant sont caractérisées par

- Une nette prédominance féminine
- Une localisation souvent gastrique faite de multiples nodules
- L'histologie est épithélioïde ou mixte,
- Absence de mutation de kit et/ou PDGFRA
- L'évolution est lente marquée par de fréquentes récives et des métastases ganglionnaires. (53)

**Tableau 6 : classification moléculaire selon Corless et Coll. modifiée (35, 36 ,54)**

<b><u>Type de GIST :</u></b>	<b><u>Expression clinique :</u></b>
<b>GIST sporadique :</b>	
<u>Mutation de c-KIT :</u> Exon 11 Exon 9 Exon 13 Exon 17 <u>Mutation de PDGFRA</u> Exon 12 Exon 18 GIST type sauvage	Meilleure réponse à l'Imatinib Mesylate Réponse intermédiaire à l'Imatinib Mesylate Sensible à l'Imatinib Mesylate in vitro ; réponses cliniques observés. Sensible à Imatinib Mesylate in vitro ; réponses cliniques observés Sensible à Imatinib Mesylate in vitro ; réponses cliniques observées D842V mauvaise réponse à Imatinib Mesylate ; autres mutations sont sensibles Mauvaise réponse à Imatinib Mesylate
<b>GIST familiale :</b>	
<u>Mutation de c-KIT</u> Exon 11 (V559A, delV559, W557R) Exon 13 (K642E) Exon 17 (D820Y) <u>Mutation de PDGFRA :</u> Exon 18 (D846Y) GIST + Paragangliome	Pigmentation cutanée, urticaire pigmentaire, mastocytose Absence de pigmentation cutanée ou de mastocytose Absence de pigmentation cutanée ou de mastocytose ; anomalie du péristaltisme oesophagien. Malformations congénitales des mains (corrélation entre ce phénotype et mutation de PDGFRA non encore établie) Autosomique dominant ; symptômes neuroendocrines.
<b>GIST pédiatrique ou adulte jeune :</b>	
<u>Sporadique :</u> <u>Triade de Carney :</u>	Mutations de c-kit moins courantes que chez adultes GIST gastriques multiples+ chondrome+ paragangliome ou adénome corticosurrénalien ; ratio femme/homme=7/1 ; Absence de mutation c-kit identifiée.
<b>NF1 et GIST :</b>	Absence de mutation KIT identifiée.

## **2.8 Exploration paraclinique :**

L'imagerie joue un rôle important non seulement dans le diagnostic et la localisation des GIST, mais aussi dans le bilan d'extension, le choix thérapeutique, l'évaluation du pronostic et enfin dans le suivi des patients.

Le choix des examens à pratiquer en 1<sup>ère</sup> intention dépend de la taille, de la localisation tumorale mais aussi des circonstances de découverte.(39)

Les explorations essentielles au diagnostic et à la prise en charge des tumeurs stromales de la jonction oeso-gastriques sont l'endoscopie et l'écho-endoscopie. (56)

Dans le cas des volumineuses tumeurs abdominales, la conjonction de plusieurs moyens d'exploration paraclinique est parfois nécessaire afin de mieux en préciser les rapports.

### **2.8.1. Explorations endoscopiques :**

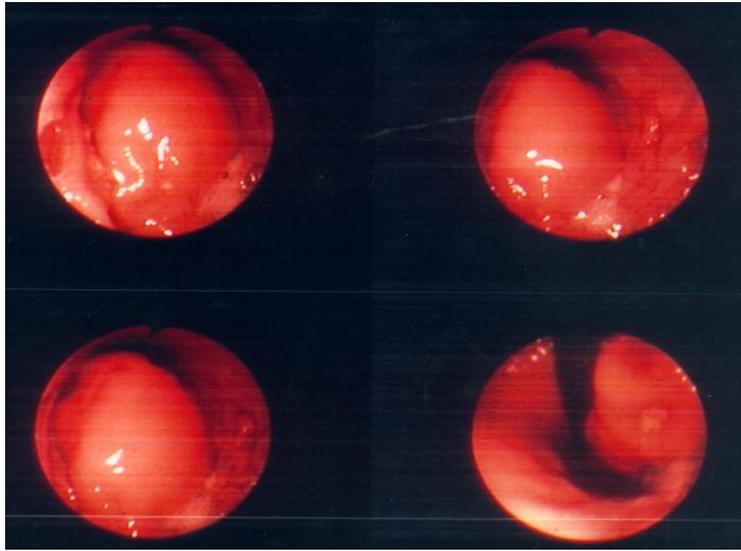
#### *2.8.1.1. La fibroscopie oesogastroduodénale:*

Longtemps asymptomatiques, les GIST sont souvent découvertes fortuitement au cours d'explorations endoscopiques hautes (20% des cas) (56) qui peuvent montrer des tumeur à développement intrinsèque, bombant sous la muqueuse, parfois ulcérées et souvent de petite taille (<5cm). (2)

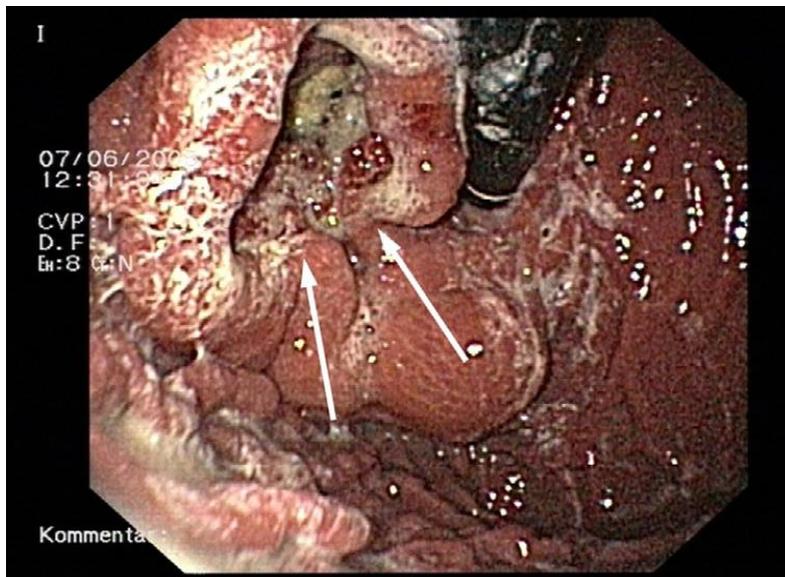
L'aspect endoscopique est celui d'une tumeur sous muqueuse soulevant une muqueuse normale. D'autres signes aspécifiques peuvent être observés, notamment une ulcération au sommet de la tumeur. (37)

Parfois, l'endoscopie est tout a fait normale surtout si la tumeur est à développement extraluminal. (1)

Les biopsies endoscopiques trop superficielles sont souvent négatives et rarement positives en regard d'une ulcération muqueuse. (2)



**Figure 25 :** Aspect endoscopique d'une tumeur stromale gastrique soulevant la muqueuse. (Clinique Médicale C, Hôpital Ibn Sina)



**Figure 26: FOGD :** Lésion ulcérée de la jonction oesogastrique.(57)

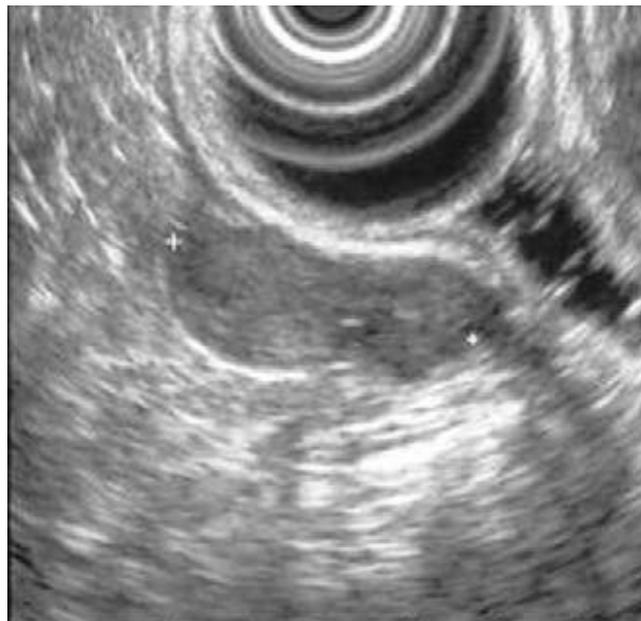
*2.8.1.2. L'échoendoscopie :*

L'échoendoscopie est indispensable pour permettre le diagnostic présomptif de GIST.

D'une sensibilité de 95% et d'une spécificité de 72% dans le diagnostic des GIST, (58) plus particulièrement des GIST de petite taille, de localisation oesogastroduodénale ou rectale et à développement intrinsèque. (56)

Leurs caractéristiques écho-endoscopiques sont souvent typiques:

Image ovale ou arrondie, hypo-échogène, souvent homogène à limites régulières, siégeant dans la couche musculaire (4<sup>ème</sup> couche). (37, 56)



**Figure 27** :Aspect échoendoscopique évoquant une tumeur stromale: Lésion hypoéchogène développée à partir de la 4<sup>ème</sup> couche (muscleuse). (56)

Elle permet l'étude de l'extension locale de la tumeur, surtout vers la séreuse.

Elle est également la meilleure technique de différenciation des GIST des autres tumeurs sous muqueuses ou d'une compression extrinsèque, dont l'aspect endoscopique peut mimer celui d'une tumeur sous muqueuse.(56)

**Tableau 7 : Diagnostic différentiel des GIST en échoendoscopie : (56)**

Lésion sous muqueuse	Couche d'origine	Echogenicité
<b>Lésions bénignes</b>		
Léiomyomes	2 ou 4	Hypo-échogène
Schwannome	3ou 4	Hypo-échogène
Lipome	3	Hyper-échogène
Duplication digestive	Variable	Anéchogène
Pancréas aberrant	2 ou 3 voir 4	Hypo-échogène
Varices	2 ou 3	Anéchogène
<b>Malignes ou à potentiel malin</b>		
GIST	4	Hypo-échogène
Lymphome	2, 3 et 4	Hypo-échogène
Carcinoïde	2 ou 3	Hypo-échogène

Couche1= Muqueuse

Couche2= Sous muqueuse

Couche 3= Musculaire muqueuse

Couche 4= Musculaire

Remarque : le lymphome est une infiltration vers la profondeur du tube digestif

L'échoendoscopie permet aussi d'apprécier certains éléments prédictifs de malignité des GIST (56):

Taille de la tumeur >3-4cm,

Contours mal limités

Infiltration de la graisse ou des organes de voisinage

Nécrose centrale

Zones kystiques intratumorales.

Mais la spécificité et la sensibilité de ces signes sont variables, et opérateurs dépendants.

Enfin, cette technique permet aussi d'obtenir le diagnostic histologique de certitude de GIST grâce à une ponction aspiration guidée par l'échoendoscopie.

(2)

**Dans le cas de notre patiente**, l'échoendoscopie n'était pas justifiée car la fibroscopie était normale.

## **2.8.2. Explorations radiologiques :**

### *2.8.2.1. L'échographie abdominale:*

Non invasif et non irradiant, l'échographie abdominale est l'examen de première intention dans l'exploration d'une masse abdominale ou de douleurs abdominales.

Les tumeurs stromales paraissent plus ou moins hypo-échogènes, arrondies ou ovalaires, bien limitées ou polylobées avec parfois des calcifications, des foyers de nécrose ou des pseudos cavités. (1, 2, 58)

Les volumineuses tumeurs sont hétérogènes et souvent difficiles à rattacher à un organe.



**Figure 28:** Aspect échographique d'une tumeur stromale gastrique  
(coupe axiale transverse) (1)

#### 2.8.2.2. Le transit oesogastroduodéal :

N'a d'intérêt que pour les lésions à développement endoluminal mais ne permet pas de différencier un processus intrinsèque d'une compression extrinsèque. Il est peu utilisé en pratique. (1)

Cependant dans la localisation cardiaque, cet examen serait utile pour préciser le siège de la lésion et son extension vers le haut et le bas.

#### 2.8.2.3. Le scanner abdominal:

Examen de choix dans le bilan de ces tumeurs, pour le diagnostic, le bilan d'extension initial et le suivi après traitement. Elle permet le plus souvent d'évoquer le diagnostic de GIST et de guider une conduite à tenir adaptée. (2)

Le scanner s'effectue avec et sans injection de produit de contraste iodé et avec absorption orale de baryte (entéros scanner) permettant de mieux visualiser les petites tumeurs.

Le diagnostic est suggéré devant : (2)

- Une masse de taille variable souvent plus de 5 cm
- Bien limitée
- En rapport avec une paroi digestive, à développement exophytique le plus souvent.
- Hétérogène par la présence de zones de nécrose, d'hémorragies ou de calcifications.
- Le tissu tumoral est souvent hypervascularisé, donc rehaussé par le produit de contraste, des vaisseaux peuvent être visualisés au sein de la tumeur.
- - La lumière digestive est rétrécie par l'épaississement pariétal.
- - La tumeur est souvent ulcérée ou fistulisée dans la lumière digestive.

Certains critères de malignité sont à rechercher sur le scanner: (1)

Taille >5cm

Contours polylobés

Rehaussement hétérogène

Infiltration mésentérique

Présence d'ulcérations

Caractère exophytique du développement

Origine cardiaque ou corporelle

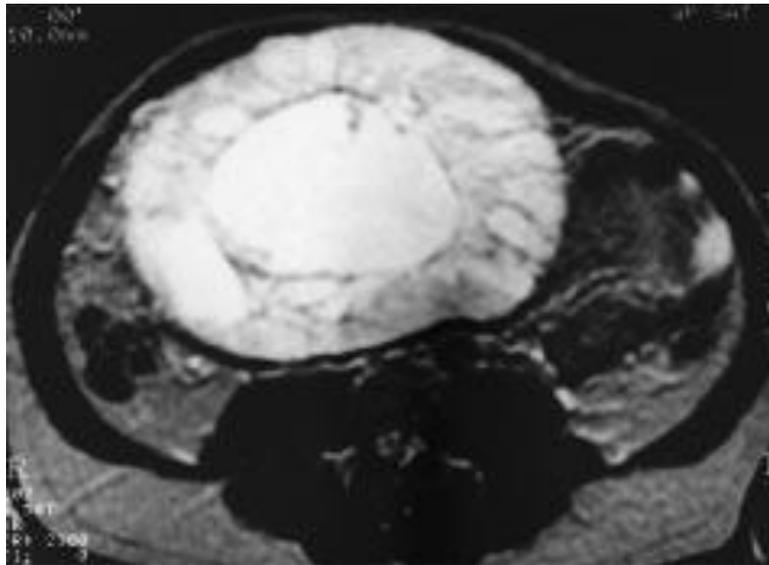
Présence de zones nécrotiques et hémorragiques

Envahissement des organes adjacents

2.8.2.4. L'imagerie par résonance magnétique :

Elle n'est pas utilisée en pratique courante dans le bilan des GIST mais reste supérieure au scanner dans les localisations pelviennes et dans la recherche et la caractérisation des métastases hépatiques.

Les GIST apparaissent comme des masses bien limitées hypodenses en T1 et hyperdenses en T2 avec rehaussement hétérogène après injection de gadolinium et mis en évidence de la nécrose l'aspect hémorragique ou pseudocavitaire. (2)



**Figure 29 :** IRM (coupe axiale T2) : Masse à composante kystique avec cloisons multiples délimitant des logettes avec végétations endoluminales. Le contenu hétérogène de certaines logettes fait suspecter une composante hématique. (1)

*2.8.2.5. La tomographie par émission de positons :*

Cette technique associe la tomographie par émission de positon, qui permet d'obtenir des images fonctionnelles sur le métabolisme de la tumeur et le scanner, qui permet de situer ces images sur le plan anatomique.

Il est surtout utilisé dans le suivie de la régression tumorale sous traitement médical par Imatinib Mesylate car celle-ci est évaluée de façon beaucoup plus précoce et précise qu'avec le scanner. (59, 60)

Il est donc utile dans le bilan des GIST avant l'instauration du traitement par Imatinib et dans l'évaluation de l'efficacité de celui-ci de façon précoce à 1mois, mais également en cas d'images équivoques évoquant des métastases. (39)

Par contre, il n'est pas recommandé d'effectuer un PET-Scann systématiquement chez les patients ayant une GIST localisée avant et après résection complète.

*2.8.2.6. L'angiographie : (1)*

Normalement, elle n'est pas utilisée dans l'évaluation des GIST mais peut être utilisée dans le bilan des hémorragies, avant une embolisation ou un geste chirurgical.

Ces tumeurs sont hypervascularisées et souvent tributaires des artères gastroduodénales ou gastriques gauches.

**2.8.3. Biologie :**

Elle est souvent muette en dehors d'un syndrome inflammatoire ou d'une anémie. (2)

## **2.9 Diagnostic de certitude :**

Le diagnostic de certitude des GIST est un diagnostic histologique reposant sur la mise en évidence de l'expression du marqueur CKIT par les cellules tumorales en immunohistochimie.

Le plus souvent ce diagnostic n'est obtenu qu'en postopératoire grâce à l'étude anatomopathologique de la pièce opératoire.

Actuellement aucun protocole visant au diagnostic pré-thérapeutique de certitude n'a été clairement établi et ceci est dû aux défaillances des techniques classiques de biopsies dans le cas des GIST. De plus il n'existe pas de consensus sur la nécessité d'établir systématiquement un diagnostic préopératoire par microbiopsie.

### **La fibroscopie oesogastroduodénale :**

Les biopsies endoscopiques trop superficielles et de volume insuffisant sont souvent négatives ou rarement positives en regard d'une ulcération de la muqueuse. (1)

Mais selon une étude réalisée par Marini, Ospedale civile, senegalia intéressant 11 patients présentant une GIST entre 12/ 1996 et 01/ 2005 et visant à prouver l'utilité de la FOGD dans le diagnostic des GIST : la conclusion retrouvait une concordance de 80% entre les résultats de la biopsie et les résultats de l'étude anatomopathologique de la pièce opératoire dans les tumeurs digestives hautes. (61)

### **La ponction aspiration sous échoendoscopie:**

Des études récentes (62) ont montré que le diagnostic peut être confirmé dans 80% des cas par ponction-aspiration sous échoendoscopie et ceci grâce à une expérience accrue des opérateurs, à l'utilisation d'aiguilles à ponction de plus gros calibre (22G) permettant des microbiopsies plus profondes et grâce à une meilleure gestion des prélèvements (cytologie par étalement, monocouche en milieu liquide, immunomarquage cKIT) (56)

Mais cette ponction reste délicate du fait de tumeurs souvent très fragiles avec un risque d'essaimage péritonéal théorique et dont les prélèvements sont souvent pauci-cellulaires.

### **La ponction transpariétale échoguidée :**

Elle est possible mais très peu réalisée à cause du risque d'essaimage péritonéale. Elle est surtout indiquée au stade métastatique. (56)

### **Ou encore les biopsies chirurgicales.**

Selon l'étude réalisée sur les cas de GIST répertoriées entre 1999 et 2007 au service de chirurgie A de l'hôpital Ibn Sina, le diagnostic de certitude était contributif dans 47,3% des cas (3cas sur 18 par endoscopie et 6 cas sur 18 par biopsies transpariétales. (29)

En pratique l'intérêt d'une biopsie tumorale à visée diagnostic doit être discuté au cas par cas lors d'une réunion multidisciplinaire en pesant les avantages et les risques potentiels.(63)

Elle est inutile si une intervention chirurgicale est envisagée.

Elle est indiquée en cas :

- De doute diagnostic avec une autre lésion pour laquelle une simple surveillance (pancréas aberrant) ou une approche non chirurgicale est indiquée (lymphome).

- Pour obtenir un diagnostic de certitude en cas de geste chirurgical délicat du fait de la localisation tumorale ou de l'état du patient.
- Ou en cas de GIST avancée ou d'emblée métastatique relevant d'un traitement par Imatinib.

Par contre, en aucun cas l'étude d'une microbiopsie ne permet à elle seule l'évaluation histopronostic de la tumeur du fait de la petite taille des prélèvements (elle ne permet pas une mesure pertinente de l'index mitotique): elle ne renseigne pas de façon certaine sur la malignité tumorale mais peut y contribuer. (62, 64, 65)

### **2.10 Bilan d'extension :**

Le bilan d'extension systématique doit comprendre un scanner abdomino-pelvien avec un passage thoracique, une échographie abdomino-pelvienne si possible avec injection et une IRM pelvienne en cas de tumeur pelvienne. (39)

Le scanner permet : (60)

- Une bonne étude des rapports de la tumeur avec les organes adjacents : en montrant le refoulement des organes et des vaisseaux adjacents par la tumeur ou encore en visualisant des signes d'invasion directs.

- Il n'y a jamais d'adénopathies abdominales car ces tumeurs sont très peu lymphophiles.

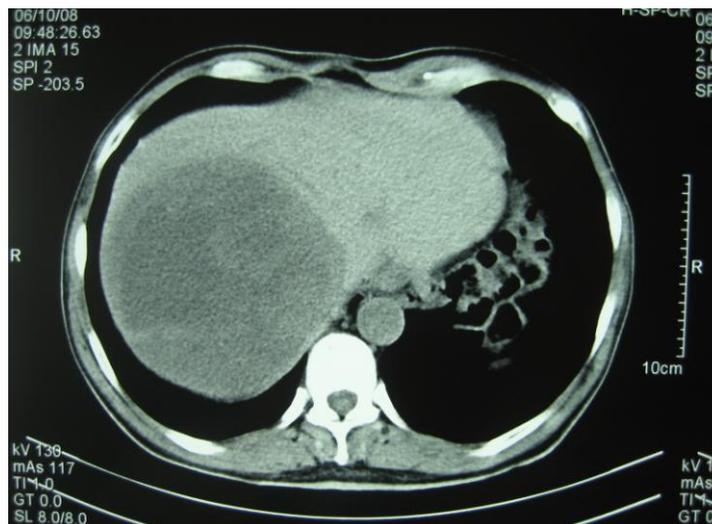
La présence d'adénopathie doit faire évoquer un autre diagnostic : un lymphome ou un adénocarcinome.

-Il permet de détecter des métastases hépatiques, un envahissement péritonéale, des métastases pulmonaires grâce à des coupes thoraciques systématique dans le bilan des GIST.

Les autres examens sont à discuter au cas par cas. (39)



**Figure 30** : Image échographique d'une métastase hépatique de GIST  
(Clinique chirurgicale A, Hôpital Ibn Sina)



**Figure 31** : Image scannographique d'une métastase hépatique de GIST  
(Clinique chirurgicale A, Hôpital Ibn Sina)

## **2.11 Diagnostic différentiel des tumeurs stromales:**

Nombreux sont les diagnostics différentiels des tumeurs stromales. (39)

Elles sont le plus souvent confondues avec les autres tumeurs mésenchymateuses, surtout les tumeurs musculaires lisses, habituellement KIT négatives.

Ainsi le diagnostic repose sur des critères histologiques et immunohistochimiques. (6)

### Les tumeurs bénignes : (6)

- Les tumeurs bénignes conjonctives : Léiomyomes, schwannomes, neurofibromes.
- Les tumeurs desmoïdes du mésentère, qui sont distinguables grâce à des critères histologiques.
- D'autres tumeurs :

Polypes fibroïdes inflammatoires (CD34+KIT-)

Tumeurs myofibroblastiques inflammatoires (actine+ desmine parfois+ CD34- KIT-)

Tumeurs fibreuses solitaires (CD34+ actine- desm- protS100- KIT-)

Tumeurs glomiques de l'estomac (actine+ CD34- KIT parfois +)

### Les tumeurs malignes : (6)

- Les sarcomes : Leiomyosarcomes, liposarcomes dédifférenciés.
- D'autres sarcomes : angiosarcomes, tumeurs malignes des gaines des nerfs périphériques, tumeur neuroectodermique périphérique de type sarcome d'Ewing ou synovialosarcome

- Les métastases digestives, péritonéales ou grêliques de mélanomes peuvent être KIT positives, posant un difficile problème de diagnostic différentiel. Elles ne sont pas rares. C'est la forte positivité PS100 qui doit alerter et faire demander les marqueurs mélanocytaires comme HMB45 et le melanA.
- Le lymphome peut présenter les mêmes aspects au scanner, mais l'atteinte pariétale est circonférentielle, le rehaussement homogène et la présence d'adénopathies permettent d'orienter le diagnostic (2)
- Les carcinomes digestifs larges, exophytiques, sont moins vascularisés, obstructifs, et souvent associés à des adénopathies.
- Les métastases digestives d'autres carcinomes : sein, utérus, poumon.

Un diagnostic particulier : le pancréas aberrant : (56)

Lésion ombiliquée, siégeant préférentiellement sur la grande courbure antrale, elle se développe souvent sur plusieurs couches du tube digestif dont la 4<sup>ème</sup> couche hypoéchogène.

Lésion en forme de croissant de lune, hétérogène aux limites mal définies avec parfois de petites structures canalaire visibles en son sein très évocatrices du diagnostic.

Parfois il existe de volumineux pancréas aberrants pouvant prêter à confusion avec une GIST

**Au niveau de la jonction oesogastrique,** le principal diagnostic différentiel est l'adénocarcinome du cardia, tumeur la plus fréquente à cette localisation.

Le léiomyome y est rare.

**Tableau 10: GIST et diagnostic différentiel : (6, 36)**

	<b>Siège</b>	<b>Macroscopie</b>	<b>Histologie</b>	<b>Immuno-histochimie</b>
<b>GIST</b>	Estomac++	Encéphaloïde bien limitée, arrondie/ovale. 1 à 40mm	Cellules fusiformes le plus souvent parfois épithélioïdes	desmine (rare) Act+ (30-40%) KIT+ (95%) CD34+(60-70%) PS100+ (5%)
<b>Léiomyome intramural</b>	oesophage (1/3 inf)/ rectum rarement le cardia et l'estomac	Intramurale 1 à 3cm jusqu'à 10cm	Paucicellulaire. Cellules musculaires lisses fusiformes, différenciées, cytoplasme abondant très éosinophile, pas de mitose	desmine++ Actine++ CD117- CD34 rare PS100 rare
<b>Schwannomes</b>	Estomac++ Colon	Dans la sous muqueuse et la musculuse Moins de 5cm. Jaunâtre, bien circonscrite	Faisceau de cellules fusiformes au sein d'un stroma fibreux .Infiltrat lymphoïde périphérique ++	Desm- Actine- Cd117- CD34+/- PS100+ GFAP+
<b>Tumeur desmoïde du mésentère</b>	Extraintestinale ou envahit paroi gastrique/intestinale. Isolée ou multiples dans Syndrome de Gardner	5cm diamètre	Fibroblastes et myofibroblastes dans un stroma collagène ou rarement myxoïde	Focalement actine+ ou desm+ CD117 – CD34-
<b>Léiomyosarcome</b>	Rétropéritone Rare dans estomac et intestin		Cellules musculaires lisses différenciées Focalement ou largement pléomorphes	Desmine+ Actine+ CD117- CD34-
<b>Liposarcome dédifférencié</b>	Rétro péritonéale. Peut infiltrer la paroi intestinale		Composante lipomateuse bien différenciée Pléiomorphes ou fusocellulaires	Desm actine parfois+ si composante musculaire CD117-CD34+/- MDM2+CDK+
<b>Métastase de mélanome</b>	Peut envahir les différentes couches pariétales gastriques et intestinales	Aspect plus souvent polypoïde		Actine- desm- CD117+possible PS100+ marqueurs mélaniques+ (tyrosinase melanA,HMB45)

## 2.12. Prise en charge thérapeutique :

### 2.12.1. Moyens thérapeutiques:

La chirurgie est le seul traitement efficace des tumeurs stromales.

Les quelques essais de radiothérapie et de chimiothérapie classique n'ont eu que peu de succès dans la prévention de la récurrence tumorale et dans le traitement des GIST métastatiques.

Mais l'introduction en 2001 de l'Imatinib Mesylate (STI571, Glivec®, Novartis) dans le traitement des GIST a complètement modifié la prise en charge de ces tumeurs, particulièrement des tumeurs métastatiques ou non résecables. (57)

D'autre part avec le développement des méthodes d'investigation, de plus en plus de micro-GIST sont diagnostiquées faisant discuter des prises en charge moins agressives telles que la chirurgie sous laparoscopie. (63)

#### 2.12.1.1. La résection chirurgicale :

##### ➤ Principes de la résection chirurgicale :

- L'objectif de la chirurgie est :

- La résection chirurgicale complète R0 de la tumeur avec des marges de résection saines, sans effraction tumorale, ce qui évite une dissémination péritonéale des cellules tumorales. (6) (4)

- Cependant, le volume tumoral souvent important, et la présence d'une néoangiogénèse péri-tumorale importante rendent une résection complète souvent difficile. (57)

- Les marges de résection :

- Il n'y a pas de consensus sur les marges de résection optimales mais en règle générale au moins 2cm est nécessaire selon Landi. (59) (4)

- Les marges doivent être négatives au niveau des tranches de section du viscère.

- L'influence de la présence de marges positives sur le taux de récurrence et la survie globale est appréciée différemment dans la littérature. Néanmoins, des marges pathologiques aggraveraient le pronostic des tumeurs de faible risque de malignité. (39, 59)

- En cas de tranches de sections viscérales positives et à condition que le patient soit curable chirurgicalement (sérouse non envahie, absence d'effraction tumorale, risque faible ou modéré de malignité), une reprise d'exérèse peut être discutée. (29, 39)

Si la reprise chirurgicale est impossible, peut se discuter le traitement médical par Imatinib. (39)

- Les techniques de résection tumorale:

Les GIST de la JOG sont souvent traitées comme des adénocarcinomes puisque ce sont les tumeurs les plus fréquentes à ce siège, que le tableau clinique est similaire et que le diagnostic de certitude pré-thérapeutique de GIST est rarement obtenu car difficile et encore mal codifié.(57)

Pour les adénocarcinomes de la JOG, le geste chirurgical est parfaitement codifié en fonction de la classification de Siewert : (66)

**Siewert I** : Oesogastrectomie polaire supérieure (OGPS) par :

- Technique de Lewis Santy (thoracotomie+laparotomie)

ou

- Technique Oringger, transhiatale. (Oesophagectomie sans thoracotomie)

**Siewert III** : Gastrectomie totale par voie abdominale pure

**Siewert II** :

- OGPS

ou

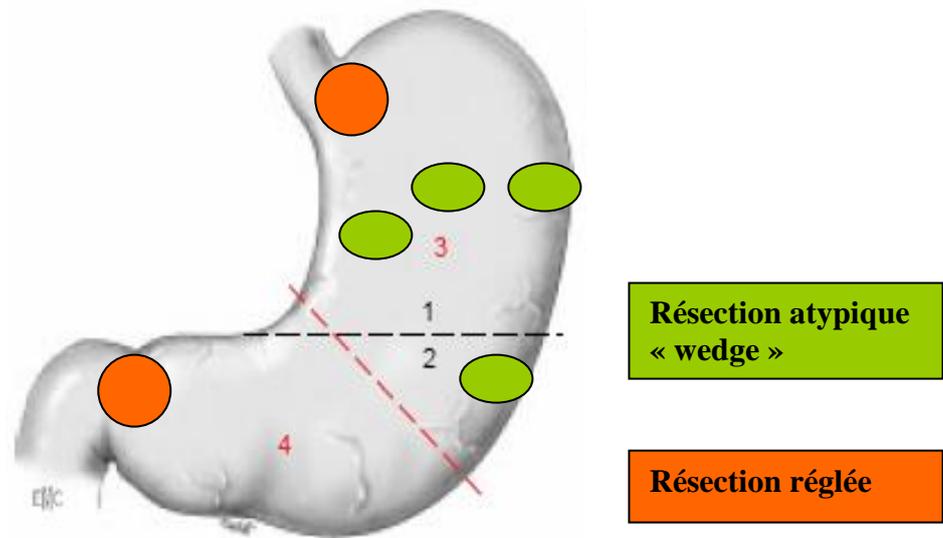
- Oesogastrectomie totale.

➔ Contrairement aux carcinomes, aucune codification n'a été établie pour les GIST de la JOG.

Cependant une oeso-gastrectomie réglée est obligatoire dans les GIST de siège péricardial contrairement aux tumeurs antrales ou fundiques où une gastrectomie atypique « wedge resection », ou une résection segmentaire « à la demande » est possible. (4)

Les techniques de résection chirurgicales sont nombreuses. Le choix doit prendre en compte la taille et la topographie tumorale initiale. (63)

L'énucléation est à proscrire car elle ne permet pas d'avoir une marge de sécurité, ni une exérèse transmurale de la tumeur. (4)



**Figure 32:** Type de résection en fonction de la localisation tumorale.  
1: partie horizontale de l'estomac. 2 : Partie verticale. 3: Fundus. 4 : Antrum

D'autre part, la chirurgie des carcinomes de la JOG nécessite une résection large, un curage ganglionnaire et un rétablissement de la continuité, le plus souvent par anastomose oesogastrique. (57)

Ce geste chirurgical lourd, responsable d'une morbidité élevée, n'est cependant pas le plus adapté aux tumeurs stromales puisque l'on sait que les tumeurs stromales sont très peu lymphophiles.

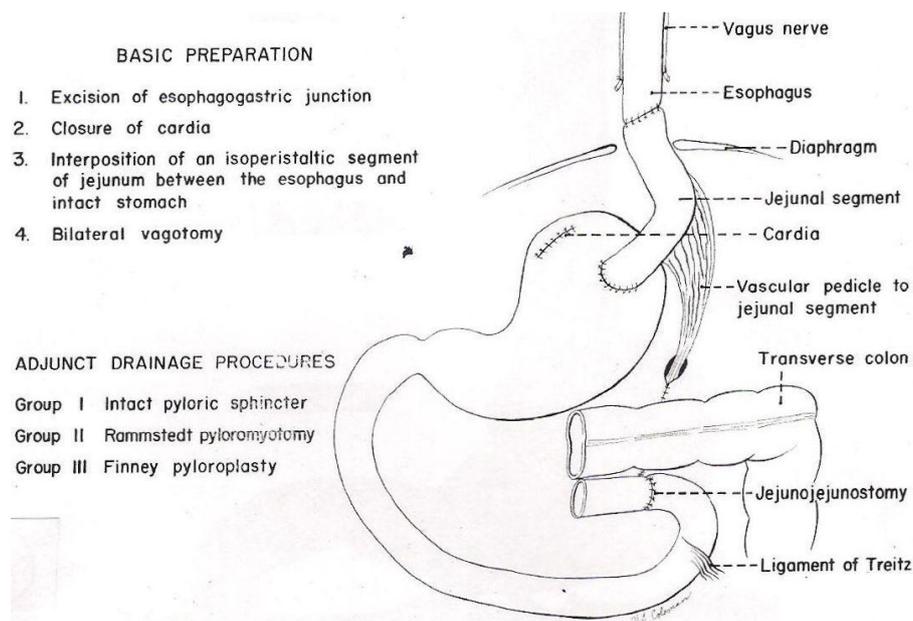
Une approche beaucoup moins radicale est plus adaptée : une résection plus limitée, sans curage ganglionnaire, avec reconstruction de la jonction oesogastrique prévenant les complications post-opératoires du reflux gastro-oesophagien. (57)

- Le rétablissement de la continuité :

Le type de rétablissement le plus souvent effectué est une gastroplastie puisqu'une exérèse élargie de la tumeur n'est pas nécessaire (Marges de 2cm sans curage ganglionnaire).

Seule une tumeur très volumineuse étendue à une grande partie l'oesophage et/ou à l'estomac nécessite une résection complète d'un ou des 2 viscère avec dans ces cas une jéjunoplastie sur anse en Y ou une coloplastie.

D'après Wilko Staiger et Al, la technique de Merendino devrait être considérée comme la technique de reconstruction la plus adaptée après résection des GIST de la jonction oesogastrique. (57)



**Figure 33:** Technique chirurgicale de Merendino (67)

Cette technique consiste en la résection tumorale suivie de la reconstruction de la JOG par interposition d'un segment jéjunale pédiculé entre l'œsophage et l'estomac dans le médiastin inférieur, associée à une vagotomie bilatérale et à une pyloroplastie.

La voie d'abord utilisée est une thoraco-phréno-laparotomie.

La reconstruction d'une JOG fonctionnelle et compétente est donc possible, prévenant le reflux et l'oesophagite (4), ceci grâce à la muqueuse jéjunale qui est nettement plus résistante aux sécrétions acides gastriques que la muqueuse gastrique ou duodénale. (67)

- Le curage ganglionnaire :

Le curage lymphatique n'est pas réalisé de manière systématique. (63)

Elle n'est exigée que dans les cas d'atteinte ganglionnaire évidente. (39)

- **La chirurgie sous laparoscopie :**

Selon l'European Society of Medical Oncology, la chirurgie sous laparoscopie est possible dans le cas de petites tumeurs, entre 2 et 5 cm, intramurales, dont la séreuse est indemne et pour lesquelles une résection avec marges saines, sans risque d'effraction peut être effectuée par un opérateur entraîné. (63, 66, 68, 69)

Selon Lai, il faut exclure de cette technique les tumeurs à large pédicule et celles de la région pylorique ou cardiale. (70)

Cette technique permet de réduire la morbidité post-opératoire : moins de dysphagie, pas d'éventration, une hospitalisation plus courte et un rétablissement plus rapide avec de bons résultats de survie à court terme. (29)

Dans la plus grande série prospective de patients porteurs de GIST gastrique et ayant bénéficié d'une résection mini-invasive, Novitsky et al (29) a démontré une survie de 3ans de 96% et une survie sans récurrence de 92%.

Cependant, il existe une controverse sur l'augmentation du risque d'essaimage tumoral lors du pneumopéritoine induit par la laparoscopie.

Il est nécessaire d'avoir la possibilité permanente de convertir cette laparoscopie en laparotomie. (71, 72)

➤ **La résection par voie endoscopique :**

Malgré les progrès au cours de ces dernières années de l'endoscopie thérapeutique, son utilisation dans la résection de nombreux cancers superficiels par mucoséctomie, ce traitement n'est pas à recommander actuellement pour les GIST.

Le développement des GIST dans la musculature expose à des complications, surtout aux perforations. De plus les marges de résection sont souvent insuffisantes par endoscopie. (56, 73)

➤ **La résection par technique combinée :**

Dallemagne et son équipe (74) ont effectué une résection combinée par laparoscopie et fibroscopie d'une GIST du cardia de 3mm chez un patient âgé de 75ans. L'endoscopie au fibroscope souple assiste la résection par laparoscopie en permettant d'ajuster la zone de résection.

Le but de l'intervention est une résection macroscopiquement complète de la tumeur avec une pseudocapsule intacte et des marges d'exérèse d'au moins 1,5cm.

Le principal challenge de cette technique combinée est de préserver la jonction oesogastrique.

**Chez notre patiente**, nous avons ainsi réalisé une gastrectomie polaire supérieure réglée comme l'impose la localisation cardiaque, suivie d'une reconstruction d'un système antireflux,

La voie d'abord était abdominale pure en dépit du volume tumoral car aucun curage ganglionnaire n'était nécessaire, les marges de résection ont été respectées et la tumeur était extirpable par cette voie seule.

#### *2.12.1.2. Ablation des métastases hépatiques et/ ou péritonéales :*

##### ➤ **Résection chirurgicale des métastases hépatiques :**

En situation de tumeur stromale métastatique (atteinte abdominale, métastases hépatiques ou les deux), le traitement de référence est médicamenteux.

La place de la chirurgie dans la résection des métastases hépatiques, n'est pas clairement établie. (53)

Il n'a pas encore été démontré que la chirurgie des lésions visibles, même complète, soit plus bénéfique qu'un traitement médicamenteux sur le long terme.

La chirurgie des métastases hépatiques garde donc ses indications préférentielles lorsque les lésions sont peu nombreuses, accessibles sur le plan chirurgical et plus ou moins bien contrôlées par les traitements généraux.

Elle doit être discutée au cas par cas avec une équipe pluridisciplinaire.

Cependant la résection de métastases hépatiques est rarement discutée du fait de leur caractère souvent diffus ou de lésions extra-hépatiques associées.

Selon une série de 131 malades atteints de métastases hépatiques de tumeurs stromales ou de leiomyosarcomes, 34 ont bénéficiés d'une résection macroscopiquement complète (75).

Le taux de survie à 3ans était de 58%.

La résection secondaire de métastases hépatiques après un traitement médical par Imatinib reste à évaluer. (66)

➤ **Ablation par radiofréquence (ARF) des métastases hépatiques :**

L'ablation par radiofréquence est une option thérapeutique possible pour les patients inopérables, réfractaires aux traitements médicamenteux ou récidivant à la suite d'une intervention chirurgicale.

C'est une technique moins invasive permettant un contrôle local de la tumeur.

Cette méthode, qui consiste à placer sous anesthésie une électrode émettant un courant électrique alternatif à haute fréquence au sein de la tumeur afin de détruire la lésion se montre particulièrement efficace sur les tumeurs de petites tailles.

C'est pourquoi elle est généralement préconisée pour traiter :

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

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

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

➤ **Chimio-embolisation intra-artérielle hépatique :**

L'efficacité de cette technique est mal évaluée dans le traitement des métastases hépatiques des tumeurs stromales. (4)

**Tableau 11 : Deux essais de phase II de chimio-embolisation intra-artérielle hépatique incluant de faibles effectifs de malades.  
(76, 77)**

	<b>Nombre de malades et traitement :</b>	<b>Taux de réponse objectives :</b>	<b>Médiane de survie :</b>
<b>Etude 1 :</b>	14 malades. Embolisation par particules de polyvinyl mélangées à du cisplatine puis de la vinblastine.	70% (après 2 séances)	18 mois
<b>Etude 2 :</b>	16 malades dont 11 avaient une tumeur stromale. Association de Doxorubicine et Mitomycine C	13%	20 mois

➤ **Péritonectomies, chimiothérapie intrapéritonéale : (4)**

Les récurrences sont constantes après excision des nodules de carcinose péritonéale.

La chimiothérapie intra-péritonéale a été étudiée dans quelques séries dont les résultats divergent. (78)

L'intérêt de la résection de la carcinose péritonéale avec chimiothérapie intra-péritonéale n'est donc pas démontré dans les tumeurs stromales digestives. Ce traitement ne doit être discuté que dans des centres spécialisés chez des malades résistants à l'Imatinib.

L'intérêt de la photothérapie dynamique intrapéritonéale après chirurgie de cytoréduction péritonéale d'une tumeur maligne localisée au péritoine a été évaluée dans deux études de phase II. Les premiers résultats montrent un effet modeste de ce traitement sur le contrôle local de la maladie. (79)

2.12.1.3. *Chimiothérapie et radiothérapie :*

L'efficacité de la chimiothérapie dans les tumeurs stromales est faible avec des taux de réponse de 0 à 10% (4)

La radiothérapie à visée palliative et en traitement adjuvant est inefficace. Mais elle n'a été que peu évaluée du fait de volumineuses tumeurs primitives et du contact de celles-ci à des organes qui ne tolèrent que de faibles doses d'irradiation. (4)

2.12.1.4. L'Imatinib Mesylate, Glivec® :

Anciennement STI571 et initialement utilisée dans le traitement de la leucémie myéloïde chronique, le Glivec est un inhibiteur sélectif de protéines tyrosine kinases en particulier de c-kit, de bcr-abl (oncoprotéine), c-abl (protéine kinase intracellulaire), et du récepteur du PDGFRA au niveau de leur site de fixation de l'ATP. (4, 21, 30)

Elle inhibe spécifiquement une voie de signalisation impliquée dans la prolifération cellulaire.

C'est en 2000 que le premier patient atteint d'une GIST métastatique a bénéficié du traitement par Imatinib.

L'efficacité du traitement par le Glivec a d'abord été suggérée par les résultats spectaculaires obtenus dans une observation de tumeurs stromales digestives métastatiques (80) : l'Imatinib a amélioré la survie des patients métastatiques de 50%. (63)

Puis elle a été confirmée dans le cadre de deux grands essais cliniques de grande ampleur : une étude phase I réalisée en Europe (81) par l'EORTC, et un essai phase II développé aux Etats-Unis. (82)

**Tableau 12:** Taux de réponse au GLIVEC dans les tumeurs stromales avancées ou métastatiques au cours de deux essais cliniques : (37)

Résultats	Etude de phase II Américaine (n=86)			Etude de l'EORTC (n=36)
	400mg/j	600mg/j	Total	
<b>Réponse partielle</b>	50%	68%	59%	69%
<b>Stabilisation</b>	27%	24%	26%	19%
<b>Progression</b>	21%	5%	13%	11%

(En cas de progression tumorale à la dose de 400 les patients recevaient 600mg)

Selon cette étude la dose toxique limitante est de 500mg ×2 par jour et la dose maximale tolérée de 400mg×2 par jour.

Les résultats spectaculaires de cette étude ont permis l'approbation du Glivec dans les tumeurs stromales et ainsi l'autorisation de mise sur le marché en février 2002 aux Etats-Unis et en juin 2002 en France. (37)

D'autres essais multicentriques randomisés de phase III notamment menés par l'EORTC (organisation Européenne de recherche et de traitement du cancer) ont étayé l'efficacité du Glivec dans le traitement des GIST (83, 84) avec 50,3% de réponse objective à la dose de 400mg/j.

Un bénéfice significatif en terme de « survie sans progression » a été rapporté concernant la réponse à un dosage élevé d'Imatinib (800mg/jour) comparé au dosage standard (400mg/jour) chez les patients présentant une mutation de l'exon 9. (85)

❖ **Pharmacologie :**

Administration : per os.

Comprimés pelliculés dosées à 100mg ou 400mg

Biodisponibilité : 96%

½ vie 18h : 1 prise quotidienne

Métabolisme hépatique. Elimination essentiellement biliaire.

Interaction avec les autres molécules métabolisées par l'isoenzyme CYP3A4 du cytochrome P450 en particulier le paracétamol ou la warfarine. (4)

❖ **Dose quotidienne et durée du traitement :**

Même si la dose optimale à administrer et la durée du traitement font encore l'objet de nombreuses études, actuellement il est acquis que la dose quotidienne de 400mg reste la dose standard, et qu'elle doit être administrée jusqu'à progression tumorale ou jusqu'à toxicité limitante. (4)

Le maintien du traitement par Imatinib en post opératoire est toujours sujet à débat.

Mais l'expérience de plusieurs centres (57) recommande un traitement d'au moins 12mois par l'Imatinib.

L'étude Française de phase III randomisé BFR 14, s'intéressant à l'interruption de la thérapie, a abouti à la mise en évidence d'un risque élevé de progression rapide en cas d'arrêt du traitement : 66% de progression en cas de prise discontinuée contre 15% en cas de prise continue. (83)

❖ **Le coût du traitement :**

Le coût est d'environ 2922 \$ pour un traitement d'un mois à la dose de 400mg/j (86)

Au Maroc, une boîte de Glivec (traitement d'un mois) coûte 27090 dhs. (29)

Se pose donc le problème de l'observance thérapeutique car au Maroc, la plupart des malades ne bénéficient pas de couverture sociale et ne peuvent se permettre un tel traitement au long cours.

❖ **Tolérance :**

Les effets secondaires relativement fréquents, surviennent dans les premiers mois de traitement mais sont souvent d'intensité modérée et régressent au cours du traitement.

Tous les effets secondaires sont dose-dépendants sauf pour la neutropénie. (4)

Les trois effets secondaires les plus fréquents sont :

- Oedèmes (90% des cas): périorbitaires, rarement périphériques
- Asthénie (75% des cas). Multifactorielle. La diminution de la fatigue est un signe d'efficacité du traitement.
- Troubles digestifs (50% des cas): Nausées, vomissements, diarrhées. Il est conseillé de prendre l'Imatinib au milieu d'un repas. Lopéramide et métoclopramide sont efficaces.

Mais aussi crampes musculaires, arthralgies, céphalées, éruption cutanée.

Rarement des toxicités plus sévères peuvent survenir :

- Anémie (93% des cas)
- Neutropénie (42% des cas)
- Thrombocytopénie (moins de 5% des cas)
- Toxicité hépatique : un bilan hépatique est nécessaire avant le début du traitement puis tous les 3mois puis 6mois.
- Surcharge hydro-sodée majeure avec pleurésie
- Hémorragie digestive d'origine tumorale (moins de 5% des cas) surtout en cas de GIST volumineuse.

La toxicité hématologique est plus fréquente chez les patients anémiques car le taux d'hémoglobine modifie certains paramètres pharmacocinétiques de l'Imatinib en particulier son volume de distribution. (4)

La toxicité à plus long terme reste inconnue vu le recul encore limité avec ce traitement. (4)

❖ **Contre-indications :**

Grossesse, Allaitement.

❖ **Interactions médicamenteuses :**

Paracétamol, anticoagulant oraux de type « anti-vitamine K ».

❖ **Evaluation de la réponse tumorale à l'Imatinib:**

La régression tumorale est évaluée par imagerie qui permet d'associer aspects morphologiques et fonctionnels.

L'Imatinib interrompt la prolifération tumorale dans plus de 85% des GIST avancées. (40)

Trois types de réponses au traitement peuvent être observés (41) :

- Une stabilisation de la maladie. (15 à 20%)
- Une réduction progressive, limitée, ou importante du volume tumoral (65 à 70%)
- Rarement la disparition complète de la tumeur (5%)

La réponse est obtenue après 12 à 15 semaines de traitement mais beaucoup de patients obtiennent des bénéfices subjectifs dès les premiers jours.

Cependant les modalités optimales d'évaluation de la réponse tumorale restent encore à définir. (66) afin d'évaluer le plus précocement et le plus simplement la réponse tumorale au traitement. (6).

**Par TDM :**

- Il s'agit de l'examen le plus utilisé dans l'évaluation de la réponse tumorale à l'Imatinib.
- Il est sensible pour l'évaluation de la régression tumorale sous Imatinib, mais ne peut apporter de réponse qu'après 3 à 6 mois de traitement (médiane de 4 mois) (4, 57)
- Cet examen montre une diminution du nombre et de la taille des lésions, une diminution de leur densité et de leur rehaussement après injection de produit de contraste et leur transformation pseudo-kystique due à la dégénérescence fibro-myxoïde tumorale sous Imatinib. (60)
- Choi et al. ont ainsi proposé comme critères de réponse au traitement, une diminution de plus de 10 % de la mesure unidimensionnelle des

lésions ou une diminution de plus de 15 % de la densité après injection des lésions après traitement (en unité Hounsfield) (84)

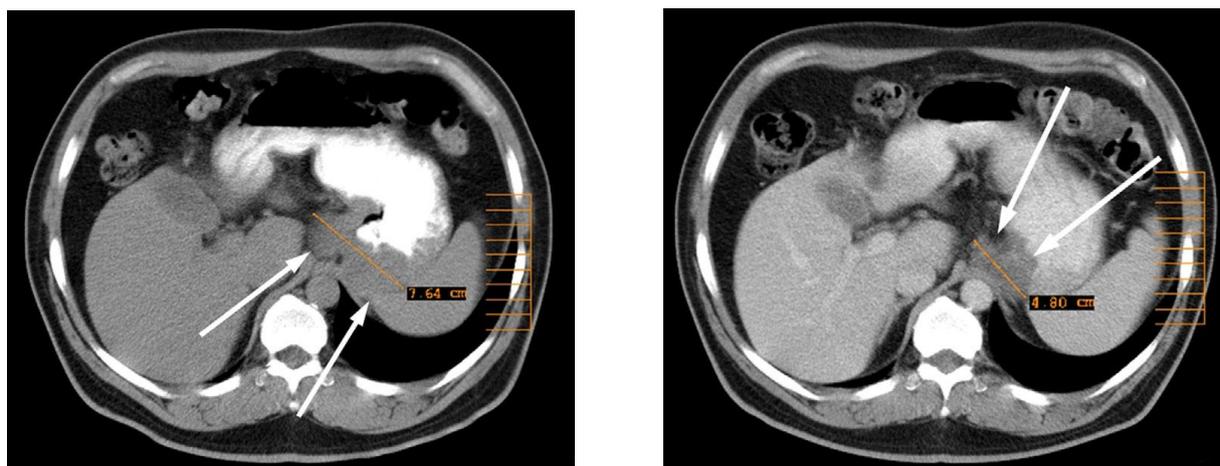
Fausses progressions :

- Certaines métastases hépatiques hypervascularisées d'une GIST, au départ invisibles au scanner, peuvent devenir hypodenses sur les images de suivi après traitement par Imatinib : cette particularité ne doit pas être confondue avec une progression tumorale. (4)
- Attention aux fausses progressions tumorales : augmentation du volume tumorale sous Glivec dû aux hémorragies intratumorales ou aux persistances de résidus tumoraux sous traitement mais inactifs.

Progression sous traitement :

- L'augmentation du nombre et de la taille des lésions rehaussées ou l'apparition de nodules prenant le contraste au sein de nodules qui paraissent quiescent « image de nodule dans le nodule » sont des éléments en faveur d'un échappement ou d'une résistance à l'Imatinib.

En cas d'augmentation du volume tumoral au scanner ou de discordance entre le tableau clinique et les résultats du scanner, il est préférable de pratiquer une TEP et/ou un échodoppler injecté.(39)



**Figure 27:** Evaluation de la régression tumorale sous Imatinib par scanner à 6 mois. (57)

Première figure : Scanner initial d'une tumeur stromale avancée de la JOG avant traitement néo-adjuvant par Imatinib.

Deuxième figure : scanner de la même tumeur après 6mois de traitement par Imatinib montrant une nette régression.

### **Par TEP :**

Le meilleur moyen d'évaluer la réponse à l'Imatinib est la tomographie par émission de positon au 18 Fluoro-desoxy-glucose.

Beaucoup plus sensible que le scanner, elle permet de détecter plus de lésions que le scanner et de visualiser une régression du métabolisme tumoral et de la néoangiogénèse péri-tumorale dès 24 à 72 heures et de l'évaluer dès le 8<sup>ème</sup> jour. (57)

Mais actuellement elle est surtout utilisée dans les cas difficiles où il existe un doute entre lésion active et cicatricielle (tissu nécrotico-fibreux). (4)

**L'échodoppler avec injection de produit de contraste :**

La vascularisation tumorale est variable. L'importance de cette vascularisation est évaluée par l'échodoppler injecté : la diminution de la prise de contraste est un témoin d'efficacité du traitement (87).

Cet examen permet ainsi une évaluation précoce de la réponse à un faible coût, avec peu d'effets secondaires, ce qui peut renforcer la place de cet examen dans l'évaluation de la réponse tumorale sous Imatinib et la surveillance des GIST. (2)

**Une nouvelle modalité d'évaluation du traitement par l'Imatinib : IGFBP-3 :**

L'Insuline-like Growth Factor Binding Protein-3 est impliquée dans la fixation de l'IGF sur son récepteur entraînant une inhibition de la prolifération cellulaire et une apoptose.

Imatinib suractive le gène codant pour l'IGFBP-3.

Une expression élevée de IGFBP-3 témoigne de la bonne réponse tumorale, précocement (dès 24heure). (88)

**En conclusion** : Plusieurs paramètres sont prédictifs du contrôle tumoral par Imatinib : (39)

- 1) Une amélioration clinique symptomatique sous traitement
- 2) La réponse sur la TDM et la diminution de la densité
- 3) Une diminution de la captation de la FDG lors de la TEP
- 4) Une diminution de la prise de contraste en écho-doppler.

❖ **Résistance au traitement et facteurs prédictifs de l'efficacité du traitement :**

Il existe une relation entre le type de mutation observée sur le gène KIT et la réponse au traitement.: c'est l'élément essentiel de la réponse tumorale à l'Imatinib. (4)

**Tableau 13: Pourcentage de réponse à l'Imatinib en fonction du type de mutation observé dans l'étude EORTC phase II, essai Américain : (4)**

<b>Mutation</b>	<b>Pourcentage de malades</b>	<b>Pourcentage de réponse au traitement</b>
<b>Exon 11</b>	70%	83%
<b>Exon 9</b>	17%	46%
<b>Aucune mutation détectée</b>	13%	8%

Environ 10 à 15% des malades présentent une résistance primaire au Glivec® (absence de réponse au bout de 6 mois de traitement). Il est recommandé de vérifier l'observance du patient avant de conclure à une résistance primaire.

Cette résistance est souvent associée à des mutations de l'exon 9 de c-kit ou D842V de PDGFRA (89). Il convient donc de rechercher le type de mutation génétique en cas de résistance primaire à l'Imatinib.

L'évolution au long terme des malades traités par Imatinib est mal connue mais environ 15% développent une résistance secondaire après 1 an de traitement (reprise évolutive partielle ou généralisée).

La résistance au traitement par Imatinib peut être localisée (une seule ou un nombre limité de lésions) ou multifocale, et peut correspondre soit : (39)

- 1) A une authentique nouvelle lésion sur le site de la tumeur initiale
- 2) A une authentique nouvelle métastase
- 3) A l'augmentation de la taille des lésions préexistantes avec une majoration de la symptomatologie clinique, par l'image « de nodule dans un nodule » au scanner ou ré augmentation de la densité tumorale ou par une augmentation de la captation du FDG à la TEP
- 4) Au développement de nodules intra-tumoraux (image de « nodule dans le nodule » au scanner) ou à l'augmentation de la partie tissulaire d'une lésion hypodense.

Le traitement locorégional de l'échappement localisé de métastases hépatiques et/ou péritonéales est de mise par résection chirurgicale, radiofréquence ou cryochirurgie voir chimio-embolisation. (4)

L'échappement multifocale nécessite lui une majoration du traitement par Imatinib à 800mg/j. (4)

Les mécanismes de ces résistances primaires ou secondaires possibles sont :

- L'acquisition d'une nouvelle mutation de c-KIT ou de PDGFRA.
- L'amplification génomique de C-KIT
- L'activation d'un autre récepteur tyrosine-kinase
- L'activation fonctionnelle de c-kit ou PDGFRA non liée à une mutation somatique.(4)

La réponse à l'Imatinib est aussi corrélée au taux d'hémoglobine : élevée en l'absence d'anémie, basse en cas d'anémie. (4) La prescription d'érythropoïétine peut donc se discuter.

❖ **Survie des patients sous Imatinib :**

Le taux de réponse objective sous Imatinib est de 50% mais le taux de réponse complète (Rémission complète) n'est que de 5%. (4)

30 à 35% des malades sont stables.

La survie moyenne est de 58 mois (90). 90% survivent à 1 an (6)

Les patients ayant une réponse partielle et ceux ayant une stabilisation tumorale ont une espérance de vie très proche.

Ceux qui présentent une résistance primaire à l'Imatinib ont une faible espérance de vie. (91)

La durée de la réponse au traitement est en moyenne d'environ 2 ans mais peu atteindre 5 ans selon Joensuu. (91)

2.12.1.5. **Les autres molécules :**

➤ **Le Sunitinib, SUTENT® (SU 11248) :**

C'est une autre molécule inhibitrice de tyrosine-kinase indiquée en seconde ligne dans le traitement des patients ayant eu une résistance ou une intolérance à l'Imatinib. (92)

Dans une étude randomisée multicentrique (93), le Sunitinib a prouvé son efficacité chez des patients qui présentaient une résistance ou une intolérance à l'Imatinib.

Elle a une action inhibitrice sélective de plusieurs récepteurs : PDGF-r, c-KIT, VEGFr et une activité antitumorale et antiangiogénique.

Sa tolérance est superposable à celle de l'Imatinib.

➤ **Le Nilotinib, (AMN107):**

Après échec des deux molécules Imatinib et Sunitinib dans le traitement des GIST, aucune thérapeutique de troisième intention n'a encore été établie et les chances de survie s'effondrent.

Cependant, le Nilotinib est une molécule très prometteuse qui reste en cours d'évaluation.

C'est une seconde génération d'anti-tyrosine kinase inhibant spécifiquement le KIT, PDGFRA, BCR-ABL qui est couramment utilisé dans le traitement des Leucémie lymphoïde chronique. (92)

Une étude clinique de phase I a démontré l'activité du Nilotinib, soit seul, soit combiné avec l'Imatinib, dans le traitement des patients GIST ayant connu un échec à l'Imatinib en raison d'une résistance ou d'une intolérance et au Sunitinib, traitement de seconde ligne. (94)

18 patients ont reçu 400mg 2 fois par jour de Nilotinib durant 27 semaines : 14 ont eu un contrôle de la maladie (réponse partielle ou stabilisation). La survie médiane était de 24 semaines.

Une autre étude rétrospective concernant 52 patients ayant présentés des résistances à l'Imatinib et au Sunitinib soit par progression ou par intolérance tumorale a permis de démontrer l'efficacité du Nilotinib chez ces patients après administration d'une dose de 800mg/j durant 1 à 2 semaines (400mg 2 fois par jour).(92)

10% (5 patients) des patients ont biens répondu au Nilotinib et 37% (19 patients) ont présenté une stabilisation de la progression tumorale.

Le traitement était généralement bien toléré malgré une intolérance chez 12% d'entre eux.

La médiane de survie sans progression tumorale est estimée à 12 semaines et la survie médiane globale de 34 semaines. (92)

Le Nilotinib a ainsi prouvé son efficacité dans les GIST résistantes à l'Imatinib et au Sunitinib. (92)

### **2.12.2. Les indications thérapeutiques :**

Les décisions thérapeutiques initiales découlent du bilan lésionnel effectué qui permet de différencier les GIST localisées non métastatiques et résécables des autres formes.

En 2004, la Société Européenne d'Oncologie Médicale (ESMO), en collaboration avec le réseau américain « National Comprehensive Cancer Network » a mis en place un consensus relatif à la prise en charge des GIST. (84).

### **GIST localisées, non métastatiques et résécables :**

#### **Référence :**

Le traitement des GIST localisées est la chirurgie d'exérèse à visée carcinologique. (6, 57)

Chaque GIST doit être considérée comme potentiellement maligne et doit être réséquée. (63)

### **Alternatives :**

L'utilité d'un geste chirurgical et l'intérêt d'une exérèse sous laparoscopie sont discutés pour les GIST de petite taille, (moins de 5 cm), siégeant dans des localisations de bon pronostic (57, 63). D'après Lai, les tumeurs de siège cardiaal en sont exclues et ne devraient bénéficier que d'une résection chirurgicale.

Une surveillance par écho-endoscopie pourrait être une option pour les GIST gastriques sous- muqueuses, de moins de 2cm de diamètre, asymptomatiques, d'allure bénigne et dont l'aspect écho-endoscopique n'est pas suspect. (55)

Toutefois, cette attitude thérapeutique n'a jamais pu être validée et l'inconvénient majeur est le risque de perdre de vu les patients.

Cette option n'est actuellement pas recommandée pour les GIST. (56)

### **Essais cliniques :**

Actuellement, se discute l'intérêt de l'Imatinib en traitement adjuvant des tumeurs localisées à haut grade de récidence (étude EORTC) ou après une résection R1.(4)

En éliminant la maladie micrométastatique et en réduisant de fait le taux de récidence, l'Imatinib en traitement adjuvant pourrait s'avérer bénéfique pour les patients atteints de GIST de mauvais pronostic. (95)

Les résultats de l'étude de Phase III **ACOSOG 79001** démarrée en juin 2002, randomisée et menée en double-aveugle par l'Intergroupe Nord-Américain, ont récemment été présentés devant le congrès 2007 de l'American Society of **Clinical Oncology (ASCO)**.

Un accroissement significatif du taux de survie sans récurrence a été signalé, l'Imatinib ayant été administré après résection totale de la tumeur primitive.

L'essai **ACOSOG Z79001** proposant l'Imatinib en adjuvant incluait des patients ayant une GIST primaire de plus de 3 cm et ayant subi une résection totale d'une tumeur KIT+. Pour être éligibles, les patients ne devaient présenter aucun signe visible de maladie au scanner ou à l'IRM post-opératoires. Les patients ont reçu soit 400 mg d'Imatinib soit un placebo, ceci pendant une année. La « **survie sans récurrence** » était l'objectif central de l'étude, la « **survie globale** » et la sécurité constituant deux objectifs secondaires.

Avec un taux de probabilité de 0,33 (entre 0,20 et 0,53, avec un indice de confiance de 95%), les patients sous Imatinib avaient un taux de survie sans récurrence à 1 an de 97%, comparé au taux de survie sans récurrence à 1 an de 83% ( $p < 0,0001$ ) observé chez les patients sous placebo. (95)

D'autre part, le risque relatif des patients ayant une grosse tumeur et traité par l'Imatinib, par comparaison avec un placebo, était d'autant plus faible que leur tumeur était grande.

Le bénéfice de Imatinib en adjuvant dépend donc de la taille de la tumeur.

L'Imatinib a été généralement bien toléré

En conclusion, l'Imatinib délivré en thérapie adjuvante post-opératoire est bien toléré et prolonge la survie sans récurrence des patients atteints de GIST à risque de récurrence. (95)

Dans le cas de notre patiente, s'agissant d'une tumeur stromale du cardia de haut grade de malignité, un traitement adjuvant par Imatinib Mésylate se justifie-t-il compte tenu des résultats des études réalisées?

**D'autres études sont en cours :**

- L'étude **EORTC 62024** est une étude randomisée de phase III qui compare l'effet de l'Imatinib en thérapie adjuvante versus pas de traitement sur la « survie globale » qui est le principal critère d'évaluation de cet essai.(EE)
- L'étude du Groupe Sarcome Scandinave **SSG XVIII/AIO** est une étude non randomisée comparant l'impact d'un an d'Imatinib en thérapie adjuvante contre trois ans sur la « survie sans récurrence », qui est l'objectif premier. (95)

*2.12.2.1. Les GIST avancées :*

➤ **Les tumeurs non résecables d'emblée ou inopérables :**

Il s'agit de tumeurs localement étendues aux organes de voisinage ou inopérables par contre-indication médicale.

Au stade symptomatique, les tumeurs stromales de la JOG souvent volumineuses (plus de 10 cm de diamètre) sont localement avancées, étendues aux organes de voisinages.

Ceci est en rapport avec l'anatomie très étroite de ce carrefour situé entre thorax et abdomen.

Une chirurgie à visée carcinologique implique donc l'exérèse d'un ou plusieurs viscère adjacent, parfois mutilante. Cette attitude agressive reste à moduler en fonction des organes concernés, du terrain et n'est possible que si l'exérèse est complète. (4)

L'indication thérapeutique la plus adaptée est donc un traitement néoadjuvant par l'Imatinib Métylate réduisant le volume tumoral et permettant ainsi un geste chirurgical plus simple, avec moins de complications postopératoires et d'augmenter secondairement les chances de résection complète carcinologique de la tumeur. (4, 57)

Dans 50% des cas, la réduction du volume tumoral est obtenue.

L'intervention chirurgicale doit être réalisée quand la réponse tumorale est maximale, entre 4 et 12 mois et même en cas de réponse complète à cause du risque de résistance secondaire à l'Imatinib.

Imatinib est habituellement arrêté la veille de l'intervention et réintroduit dès la reprise du transit. (60)

La résécabilité complète R0 des tumeurs initialement non résécables après traitement par Imatinib est de 12%. (95)

➤ **Les GIST métastatiques :**

Quelles soient d'emblée ou secondairement métastatiques, celles -ci relèvent d'un traitement médical par l'Imatinib Métylate.

L'exérèse de la tumeur primitive n'est pas recommandée sauf si elle est associée à des signes cliniques de gravité : hémorragie, péritonite.

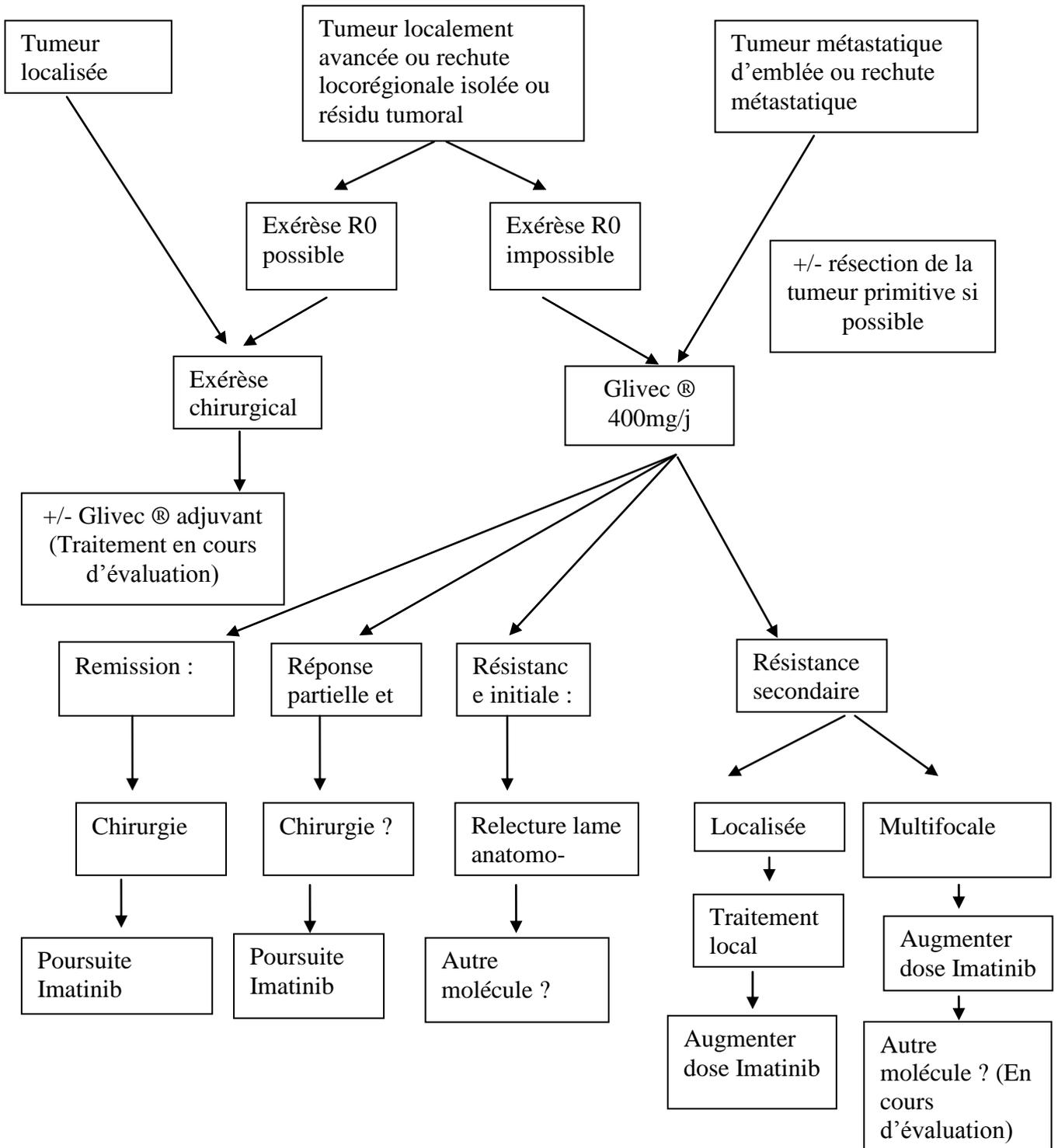
Cependant, certains centres experts recommandent l'exérèse de la tumeur primitive avant le traitement par Imatinib à cause du risque faible (5%) mais néanmoins possible de perforation ou d'hémorragie tumorale sous Imatinib. (4)

L'intérêt de l'exérèse des nodules de carcinose péritonéale ou de métastases hépatiques n'est pas clairement établi même si elle a permis d'améliorer la survie de certains malades. (4)

Les indications d'exérèse de lésions résiduelles après traitement par Imatinib reste à définir. (4)

Le traitement indiqué dans les rechutes métastatiques reste Imatinib (6)

**Algorithme 1:** Stratégie thérapeutique actuelle schématique des tumeurs stromales digestives :



Avec le développement rapide de ce nouvel arsenal thérapeutique il est probable qu'à l'avenir le traitement des tumeurs stromales se fera « à la carte » où le type et la posologie de chaque patient seront adaptés en fonction des mutations détectées dans sa tumeur. (17)

Cependant plusieurs questions restent sans réponse dans la prise en charge des GIST : (63)

- Quelle est la durée optimale du traitement par Imatinib ?
- Quelle est l'efficacité et la toxicité à long terme de cette molécule ?
- Quelle est sa place en situation adjuvante aux tumeurs à haut risque de récurrence ?
- Quelle est la place de la chirurgie des lésions résiduelles post Imatinib ?
- Quel est le traitement le plus optimal et le moins invasif des micro GIST ?
- Quel est le traitement idéal des métastases hépatiques et péritonéales ?

### **2.13. Classification tumorale en fonction du risque évolutif :**

Les GIST peuvent être parfaitement bénignes ou hautement malignes. (6)

Le premier problème posé au pathologiste est donc la prédiction du risque évolutif : risque de récurrences et/ou de métastases.

Les récurrences sont surtout péritonéales et hépatiques. Les rechutes ganglionnaires, osseuses ou pulmonaires sont rares (5%) mais possibles.

L'évaluation du risque de récurrence a une importance capitale pour évaluer le bénéfice potentiel d'un traitement adjuvant par Imatinib pour les tumeurs à haut risque. (17)

A ce jour aucun critère absolu ne permet d'affirmer le potentiel malin des GIST

La présomption de malignité est d'autant plus forte que plusieurs facteurs péjoratifs sont associés.(21)

La taille tumorale et l'index mitotique sont les principaux facteurs pronostic du risque de récurrence et permettent la classification de ce risque pour les tumeurs localisées. (56)

Toutes les tumeurs de plus de 2cm ont un risque de récurrence et les tumeurs de plus de 5 cm doivent être considérées comme malignes. (57)

**Tableau 14: Evaluation du risque évolutif après exérèse d'une tumeur stromale digestive en fonction de la taille et de l'index mitotique (classification de Fletcher) : (4)**

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

CFG= champs à fort grossissement (objectif 40)

Les autres facteurs de risque sont : (4)

- le siège tumoral : les tumeurs de la JOG et de l'oesophage ont un plus mauvais pronostic que les tumeurs gastriques, antrales qui sont d'évolution bénigne. (6)

Selon les études de Miettinen (42) l'évaluation du pronostic tumorale doit prendre en compte la topographie en plus de la taille et de l'index mitotique. C'est une nouvelle classification qui parait plus adaptée pour une prise en charge optimale des patients. (17)

- L'existence d'une perforation tumorale pré ou post opératoire (risque de dissémination péritonéale).

- Le type d'anomalie génétique : L'expression du CD 117 est notée aussi bien dans les GIST d'évolution bénigne que maligne et reste indépendante de leur évolution, (21) mais la survie sans progression tumorale est significativement plus longue en cas de mutation sur l'exon 11 du gène KIT qu'en cas de mutation de l'exon 9. (4)

Cependant, l'intérêt pronostic de ces anomalies génétiques est limité puisqu'en pratique la recherche de mutation n'est pas systématiquement réalisée. (6)

Se pose donc l'intérêt pratique des résultats de biologie moléculaire. (4)

**Tableau 15: Classification pronostic des GIST selon Miettinen et Lasota**

(17)

Index mitotique :	Taille tumorale	Risque de récurrence :	
		Estomac	Grêle
<b>&lt;=5 mitoses</b>	<= 2cm	Bénin	Bénin
	>2cm et <= 5cm	Très faible	Faible
	>5cm et <=10cm	Faible	Modéré
	>10cm	Modéré	Elevé
<b>&gt;5mitoses</b>	<= 2cm	Bénin	Elevé
	>2 cm et <=5cm	Modéré	Elevé
	>5cm et <=10cm	Elevé	Elevé
	>10cm	Elevé	Elevé

Nombre de mitose sur une surface de 5mm<sup>2</sup> (surface d'étude recommandée)

Pour certains, l'indice de prolifération KI67, évalué à l'aide de l'anticorps anti-Ki67, aurait une meilleure sensibilité que l'index mitotique dans l'évaluation du risque de récurrence.

Plus il est élevé plus le risque le serait.

Une valeur supérieure à 10% serait prédictive du risque de rechute, cependant il n'y a pas encore de valeur seuil validée. (6)

#### **2.14. Surveillance:**

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

Il n'existe à ce jour aucun consensus définissant clairement le protocole de surveillance après résection d'une GIST. (41)

#### **Le suivi nécessite :**

- Un examen clinique : qui évalue l'état général du patient, la tolérance des traitements, recherche des symptômes évoquant une récurrence tumorale
- Des analyses de sang : qui permettent d'évaluer la tolérance du traitement par l'organisme
- Un examen d'imagerie : qui évalue la réponse au traitement et recherche des récurrences et/ou métastases :

**Surtout le scanner abdominal:** Pour le suivi du traitement ou la planification d'une intervention chirurgicale. C'est l'examen le plus souvent utilisé en pratique dans la surveillance des GIST.

Les autres examens sont en option et doivent être choisis au cas par cas :

**L'échographie abdominale :** Elle peut être une alternative au scanner.

**Le rythme de surveillance :** Plusieurs rythmes de surveillance sont proposés .

**Tableau 15 : Proposition de surveillance pour les GIST : (97)**

Examens	1 <sup>ère</sup> et 2 <sup>ème</sup> année	3 <sup>ème</sup> année	4 <sup>ème</sup> et 5 <sup>ème</sup> année	Au-delà de 5 ans
<b>Examen clinique</b>	Tous les 3mois	Tous les 4mois	Tous les 6 mois	Tous les ans
<b>Echographie abdominale</b>	Tous les 3 mois	Tous les 4mois	Tous les 6mois	Tous les ans
<b>Radiographie pulmonaire</b>	Tous les 3mois	Tous les 4mois	Tous les 6 mois	Tous les ans
<b>Endoscopies</b>	En cas de symptômes	En cas de symptômes	En cas de symptômes	En cas de symptômes

En France, les recommandations pour le suivi tumoral sont basées sur le scanner abdomino-pelvien dont le rythme diffère selon le risque : (67)

Pour les tumeur à risque élevé

- Tous les 3mois pendant 2 ans
- Tous les 6 mois pendant 5ans.
- Puis tous les ans durant toute la vie du patient

Pour les tumeur à risque intermédiaire :

- A 3 mois
- Puis tous les 6mois pendant 5ans
- Puis annuels

Pour les tumeurs à faible risque :

- A 6mois
- Puis tous les ans pendant 5 ans

Les tumeurs à très faible risque ne nécessitent pas de surveillance systématique.

**Suivi des patients sous traitement par Imatinib :**

**Tableau 15 : Modalités de surveillance lors de la première année de traitement par Imatinib :**

	<b>TDM avec mesures de densité</b>	<b>TEP</b>	<b>Echo-doppler contraste</b>
<b>J7</b>	Non	Non	Non
<b>J28</b>	Option	Option	Option
<b>Tous les 3mois</b>	Oui	Option selon TDM	Option selon TDM

Cependant, la période de suivi reste encore mal déterminée. (21)

**2.15. Evolution et pronostic:**

➤ **Evolution après résection complète de la tumeur primitive :**

Environ 80% des malades sans métastases, ayant une tumeur localisée, bénéficient d'une exérèse complète initiale.

Leur pronostic de survie à 5ans est de 48 à 80% (98). Ce grand écart s'explique par la variation du risque en fonction du siège de la tumeur avec un pronostic plus favorable pour l'estomac que pour l'intestin grêle.

Les GIST de faible risque ont un pronostic de survie à 5ans de 95% (identique à celui de la population générale) qui tombe de 0 à 30% pour les GIST à haut risque (98).

La médiane de survie est de 60 mois. (83)

Après une résection complète on peut observer :

- Une rémission.
- L'apparition d'une nouvelle lésion sur le site de la résection ou non.
- L'apparition d'une métastase

La majorité des récurrences post-opératoires surviennent dans les 5 ans, le risque étant maximal dans les 2 premières années. Mais des rechutes tardives à 10 ans sont décrites. (4)

En cas de résection incomplète ou d'effraction tumorale, la survie à 5ans chute à 10 % mais ceci était valable avant l'ère de l'Imatinib. (29)

La survie médiane pour les patients présentant une récurrence est de moins de 1 an. (37)

➤ **Pour les tumeurs avancées :**

Le pronostic des tumeurs métastatiques dépend essentiellement de la réponse au traitement par l'Imatinib.

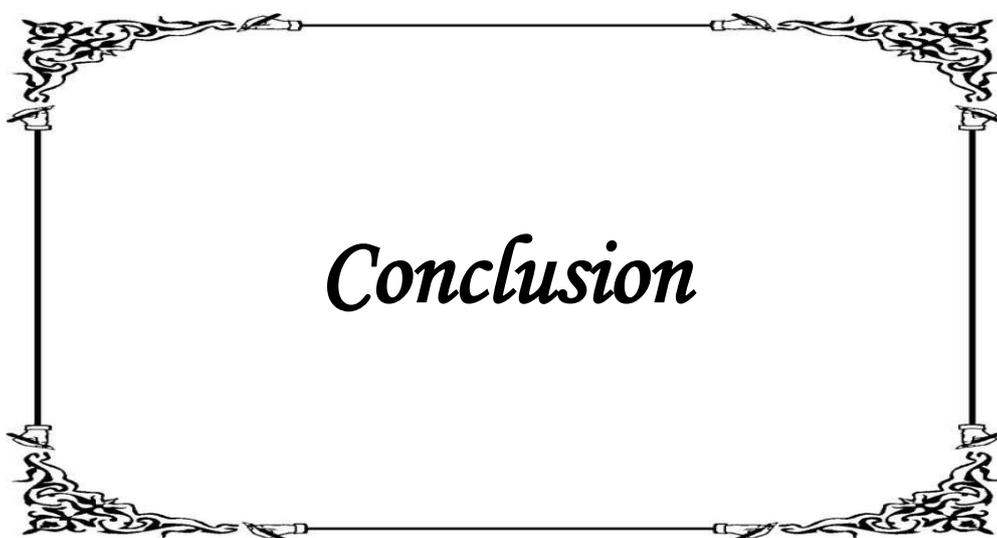
Le seul facteur de réponse au traitement clairement identifié aujourd'hui est l'existence et le type de mutations génétiques. (6)

72% des patients métastatiques ayant reçu de l'Imatinib survivent à 2ans (étude EORTC phase III) contre seulement 41% pour ceux n'ayant pas reçu d'Imatinib (étude rétrospective du Memorial de New York) (63)

La survie sans progression et la survie globale des tumeurs d'emblée métastatiques ont donc été bouleversées par l'Imatinib :

- Le Glivec permet d'obtenir une réponse tumorale chez 85 à 90% des patients.
- La médiane de survie a été considérablement améliorée, passant de moins de 12 mois avant l'ère de l'Imatinib à presque 5 ans actuellement (85) chez 80 % des patients sous Glivec (2) contre seulement 50% auparavant.

D'autre part, la médiane de survie après exérèse complète d'une métastase hépatique est de 39mois et la survie à 5ans de 30.



Les tumeurs stromales sont des tumeurs rares du tube digestif (moins de 3%) d'autant plus lorsqu'il s'agit de la jonction oesogastrique qui est exceptionnelle.

Cependant leur incidence au sein de la clinique chirurgicale A est en nette augmentation.

Ceci s'explique par la généralisation des techniques d'immunohistochimie et une meilleure connaissance de cette pathologie

La fibroscopie associée à l'échoendoscopie sont les examens de référence pour le diagnostic présomptif des tumeurs de la JOG.

D'autre part, ces deux méthodes d'exploration permettent parfois d'obtenir le diagnostic de certitude préthérapeutique par ponction biopsie, qui peut être indiqué en cas de doute diagnostic ou en cas de contre-indication au geste chirurgical (tumeurs inextirpables ou métastatiques).

Le traitement curatif de référence des GIST localisées est la chirurgie.

A ce jour, aucune codification chirurgicale n'est établie pour les tumeurs stromales de la JOG. Cependant, il est acquis qu'une résection chirurgicale réglée des GIST de la JOG est obligatoire. Mais le curage ganglionnaire n'étant pas obligatoire et les marges de résection peu étendues (moins de 2cm), un geste moins radical est plus adapté.

La chirurgie laparoscopique est peu recommandée mais est possible pour certaines tumeurs sélectionnées selon des critères bien établis.

Les GIST localement étendues, non résecables, doivent bénéficier d'un traitement néoadjuvant par Imatinib Mesylate dans le but de réduire le volume tumoral et ainsi d'effectuer une résection plus économique limitant les complications post-opératoires.

Les GIST métastatiques relèvent d'un traitement par Imatinib, cette molécule ayant nettement amélioré le pronostic de ces tumeurs.

Enfin, la localisation oesogastrique des GIST est de mauvais pronostic car la grande majorité d'entre elles est maligne. Cependant, il est nécessaire de prendre en compte la taille tumorale et l'index mitotique dans l'évaluation du risque de récurrence et/ou de métastase.



*Résumés*

## **Résumé**

Longtemps considérées comme des tumeurs conjonctives, les tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST) sont actuellement mieux définies grâce à la généralisation des techniques d'immunohistochimie : il s'agit de tumeurs mésenchymateuses du tube digestif issues de la prolifération anarchique des cellules interstitielles de Cajal et exprimant de façon habituelle mais inconstante la protéine KIT.

Bien qu'elles soient rares, ces tumeurs sont les tumeurs mésenchymateuses les plus fréquentes du tube digestif, souvent de localisation gastrique, antrale et fundique, rarement cardiaque.

L'objectif de notre travail est d'étudier la localisation cardiaque exceptionnelle de ces tumeurs, qui pose à la fois un problème diagnostique et thérapeutique.

### **METHODE :**

Nous avons étudié de manière rétrospective le cas d'une patiente hospitalisée à la clinique chirurgicale A de l'hôpital Ibn Sina de Rabat pour dysphagie, et dont le diagnostic mis en évidence est celui d'une tumeur stromale du cardia.

En parallèle, une large revue de la littérature a été sélectionnée selon la pertinence des articles et leur date de publication récente jusqu'en 2009.

### **RESULTATS :**

Les GIST du cardia représentent moins de 5% des GIST du tube digestif, 2% dans l'étude réalisée au sein de la clinique chirurgicale A.

La symptomatologie clinique souvent tardive n'est pas spécifique, d'où la difficulté diagnostique, et implique souvent une extension locorégionale déjà avancée à cette localisation.

La fibroscopie et l'échoendoscopie, complétées par le scanner abdomino-pelvien, sont les examens de référence pour le diagnostic présomptif des tumeurs de la JOG.

Le diagnostic de certitude préthérapeutique par ponction biopsie peut être utile dans certains cas mais doit être discuté au cas par cas à cause du risque de perforation et d'essaimage péritonéal.

Le traitement curatif, de référence, des GIST localisées est la chirurgie.

La difficulté chirurgicale est due à l'absence de codification du geste chirurgicale pour les tumeurs stromales de la JOG. Cependant, il est acquis qu'une résection chirurgicale réglée des GIST de la JOG est obligatoire et qu'un geste moins radical est plus adapté car le curage ganglionnaire n'est pas obligatoire et les marges de résection peu étendues (moins de 2cm).

Les GIST avancées relèvent d'un traitement par Imatinib Mesylate, molécule ayant nettement amélioré le pronostic des GIST localement étendues ou métastatiques.

Enfin, la localisation oesogastrique des GIST doit être considérée comme une localisation de mauvais pronostic. Actuellement, se discute l'intérêt de l'Imatinib en traitement adjuvant des tumeurs localisées à haut risque de récurrence.

## **Abstract**

Considered as mesenchymal tumors for a long time, gastrointestinal stromal tumors (GIST) are currently better defined through the generalization of immunohistochemistry: these mesenchymal tumors of the digestive tract are brought about by the uncontrolled proliferation of interstitial cells of Cajal and expressing, usually but not constantly, the KIT protein. Although rare, these tumors are the most frequent mesenchymal tumors of the gastrointestinal tract, often located in the stomach, antrum and fundus, and rarely in the cardia.

The aim of our work is to study the exceptional cardiac localization of these tumors, which imply both diagnosis and therapeutical issues.

### **METHOD:**

We studied retrospectively the case of a patient hospitalized in the Surgical Clinic at the Ibn Sina hospital in Rabat for dysphagia, and whose diagnosis revealed a stromal tumor of the cardia. Moreover, a broad literature review has been selected among relevant articles and recently published papers, until 2009.

### **RESULTS:**

Cardia GIST represent less than 5% of GIST of the gastrointestinal tract and 2% in the study conducted in the surgical clinic A. The clinical symptoms are often delayed and not specific and often involve a locoregional extension already advanced in that location.

The endoscopy and endoscopic ultrasound, supplemented by abdominal pelvic scanner are reference examinations in presumptive diagnosis of JOG tumors.

The definitive diagnosis by biopsy prior to therapy may be useful in some cases (likely diagnosis or cons-indication to surgery) but should be discussed on a case by case basis because of the perforation risk and peritoneal dissemination.

The reference treatment for localized GIST is surgery. But surgery is difficult due to the lack of codification of surgery for JOG stromal tumor. However, it is assumed that a set of surgical resection of JOG GIST is compulsory and a less radical gesture is more appropriate because the lymph node dissection is not mandatory and the resection margins are of small extent (less than 2cm).

Advanced GISTs are treated by Imatinib Mesylate, a molecule wich substantially improved the prognosis of GIST locally advanced or metastatic.

Finally, the gastroesophageal location of GIST should be considered as a location with poor prognosis in terms of the high incidence of malignant GIST at this level. The benefit of Imatinib in adjuvant treatment of localized high risk tumours is currently discuss.

### ملخص

أصبحت اليوم أورام الأنسجة السدوية الجهاز الهضمي معروفة بشكل أفضل بفضل تعميم تقنيات كيمياء النسيج المناعية، بعد أن ظلت ولفترة طويلة تعتبر أوراما رباطية. ويتعلق الأمر بأورام اللحمية المتوسطة للقناة الهضمية تنتج عن الانتشار العشوائي للخلايا الخالية لكاخال، وتفرز بروتين "كيت" بوتيرة اعتيادية لكنها متقلبة.

ورغم ندرتها، فيعتبر هذا النوع من الأورام من أكثر أورام اللحمية المتوسطة شيوعا في القناة الهضمية، إذ غالبا ما تظهر داخل التجويف المعدي، والغاري والقاعي، وغالبا ما تطل الفوهة الفؤادية. ويهدف عملنا دراسة التمرکز الاستثنائي لهذه الأورام في الفوهة الفؤادية، وهو ما يطرح مشكلا ذا بعدين على مستوى التشخيص ومستوى العلاج. الطريقة :

قمنا بدراسة بأثر رجعي لحالة مريضة نقلت إلى الجناح الجراحي A بمستشفى ابن سينا بالرباط تعاني من عسر البلع، حيث تبين من التشخيص من وجود ورم سدوي بالفوهة الفؤادية. وموازة مع ذلك، تم اختيار مراجع كثيرة تتعلق بالموضوع حسب أهمية المقالات وحادثة تاريخ نشرها إلى حدود سنة 2009. النتائج :

تمثل أنسجة الجهاز الهضمي المتصلة بالفوهة الفؤادية اقل من 5٪ من أنسجة الجهاز الهضمي، بينما تمثل 2٪ في الدراسة المنجزة بالجناح الجراحي A. وتكون الأعراض السريرية غالبا متأخرة ولا يمكن تحديدها جيدا، وغالبا ما تنطوي على تمدد موضعي متقدم متصل بالفوهة الفؤادية. ويعتبر التنظير اللفي والتنظير الداخلي بالموجات فوق الصوتية، مدعومين بمفراس البطن والحوض، الاختبارات المرجعية لتشخيص احتمال وجود أورام بالموصل المريئي المعدي. وقد يكون التشخيص للتيقن قبل العلاج عن طريق الخزع بالإبر مفيدا في بعض الحالات (شك في نتيجة التشخيص أو نتائج غير مرغوب في حال إجراء العملية جراحية)، ولكن ينبغي أن تناقش بالنسبة لكل حالة على حدة بسبب خطر انثقاب وتعشيش المنطقة أمام الصفاق.

وتعتبر الجراحة العلاج المرجعي لأورام الأنسجة السدوية للجهاز الهضمي. وتكمن صعوبة الجراحة في غياب تدوين لمرحل العملية الجراحية لأورام النسيج السدوي للموصل المريئي المعدي. ومع ذلك، فمن المعلوم أن الاستئصال الجراحي لأنسجة الجهاز الهضمي والموصل المريئي المعدي يعتبر ضروريا، وأنه يمكن اللجوء إلى حل أقل ضررا لأن دون تشريح العقدة الليمفاوية ليس ضروريا وأن الجزء المستأصل يكون صغيرا (أقل من 2 سنتمتر).

ويتم علاج ورم الأنسجة السدوية للجهاز الهضمي المشخص في مرحلة متقدمة باستعمال مركب إيماتينب ميزيلات، وهي جزيئة مكنت بشكل كبير من تحسين علاج أورام الأنسجة السدوية للجهاز الهضمي المنتشرة أو المكتشفة في مرحلة متقدمة.

وأخيراً، ينبغي اعتبار تمركز أورام الأنسجة السديوية بمنطقة المريء والمعدة على أنه تشخيص خطير بالنظر للتكرار المرتفع لأورام الأنسجة المعدية المريئية الخبيثة في هذا المستوى. وحالياً، تتم مناقشة أهمية استعمال مركب الإيماتينيب في العلاج المكمل للأورام الموضعية التي تتميز بخاصية الانتكاس.



## *Bibliographie*

- [1] **F.Mignon, C.Julié, R.Izzillo, A.Luciani, F.Guichoux, B.Mesurrolle, M. ElHajam, SD Qanadli, S Chagnon et P Lacombe.** Imagerie des tumeurs stromales gastriques : corrélations radio-anatomopathologiques. A propos de quatre cas. *J Radiol* 2000, 81 : 874-881.
- [2] **D.Bassou, A.Darbi, A.Harket, M.Chamssi, T.Amezyane, J.El Fenni, K.Sair, S.Semlali, M..Atmane, H.Boundin, M.Benameur, A.El Kharras.** Tumeur stromale digestive : apport du scanner et corrélations pathologiques. *Feuillets de Radiologie* 2008, 48, n°1, 39-44.
- [3] **Jean-François Emile, Jean-Baptiste Bachet, Séverine Tabone-Eglinger, Sabrina Brahimi.** Histologie et pathologie moléculaire des tumeurs stromales gastrointestinales (GIST). *Revue Francophone des Laboratoires*- Janvier 2008 ; 398 : 53-58
- [4] **Bruno Landi, Thierry Lecomte, Anne Berger, Christophe Cellier.** Traitement des tumeurs stromales digestives. *Gastroenterol Clin Biol* 2004 ; 28 : 893-901
- [5] **Balaton JA, Coindre JM, Cvitkovic F.** Tumeurs stromales digestives. *Gastroenterol Clin Biol* 2001 ;25 :473-482
- [6] **Jean-Michel Coindre, Jean-François Emile, Geneviève Monges, Dominique Ranchère-Vince, Jean-Yves Scoazec.** Tumeurs stromales gastro-intestinales : définition, caractéristiques histologiques, immunohistochimiques et génétiques, stratégie diagnostique. *Ann pathol* 2005 ; 25 : 358-85.
- [7] **A. Sauvanet, J-P Triboulet** avec la collaboration de C. Mariette. *Cancer du Cardia.* Editions Arnette. Paris Oct 2003
- [8] **Siewert JR, Stein HJ, Feith M, et al.** Histologic tumor type is an independent prognostic parameter in esophageal cancer: lessons from more than 1,000 consecutive resections at a single center in the western world. *Ann Surg* 2001 ; 234 : 360-7.
- [9] **Siewert JR.** Surgical résection for cancer of cardia. *Sem Surg Oncol* 1999; 17: 125-131

- [10] **Siewert JR, Stein HJ.** Classification of adenocarcinoma of the oesophagogastric junction. *BJS* 1998; 85: 1457-59
- [11] **Nilson B, Bumming P, Meis-Kindblom JM, Oden A, Dortok A, Gustavsson B et al.** Gastrointestinal stromal tumors : the incidence, prevalence, clinical course, and prognostication in the preimatinib mesylate a population-based study in western Sweden. *Cancer* 2005; 103: 821-829
- [12] **Hasegawa T, Matsuro Y, Shimoda T, Hirohashi S.** Gastrointestinal stromal tumor : consistent CD117 immunostaining for diagnosis, and prognosis classification based on tumor size and MIB-1 grade. *Hum Pathol* 2002; 33: 669-676
- [13] **Reichardt P, Pink D, Mrozek A, Lindner T, Hohenberger P.** Gastrointestinal stromal tumors (GIST). *Gastroenterol* 2004, 42:327-331.
- [14] **Bellil K, Haouet S, Bellil-Ben Haha S, Jouini S et al.** Tumeurs stromales du tube digestif: etude épidémiologique et évolutive à propos de 40 cas. *Tunis Med* 2006 ; 84 (1) : 26-29
- [15] **Tornillo L, Terracciano LM.** An update on molecular genetics of gastrointestinal stromal tumors. *J Clin Pathol* 2006; 59 (6): 557-563
- [16] **Monges G, Coindre J.M, Scoazec J.Y, Bouvier A, Blay J.Y, Loria-Kanza Y, Mathieu-Boue A, Bisot-Locard S.** Incidence of gastrointestinal stromal tumors (GISTs) in France: results of the PROGIST survey conducted among pathologists. *J Clin Oncol. ASCO 2007, Ann Meet Proc, Part I, Vol25, 18S, 2007, 10047*
- [17] **Jean-François Emile, Jean-Yves Scoazec, Jean-Michel Coindre.** Tumeurs stromales gastrointestinales (GIST):quoi de neuf en 2009 ? *Annales de pathologie* 2009, 29:20-23
- [18] **Tryggvason G, Gislason HG, Magnusson MK, Jonasson JG.** Gastrointestinal stromal tumors in Iceland, 1990-2003: The Icelandic GIST study, a population-based incidence and pathologic risk stratification study. *Int J Cancer* 2005; 1/7: 289-293.

- [19] **Brun-Stang C, Bedossa P, Blay J-Y, J-M C, Le Cesne A, Monges G et al.** Les tumeurs stromales gastrointestinales : prévalence et incidence en France (Résumé). *Gastroenterol Clin Biol* 2004 ; 28 : A206.
- [20] **Ray-Coquard I, Le Cesne A, Blay JY.** STI571 et tumeurs stromales digestives. *Bull Cancer* 2001 ; 88 : 661-662
- [21] **A.Lahmar-Boufaroua, S.Ben Slama, S.Bouraoui, L.Gharbi, C.Goutallier, S.Manai, W.Gharbi, S.Mzabi-Regaya.** Revision de 32 Tumeurs Mesenchymateuses Gastro-intestinales avec le CD117. *La Tunisie Medicale-* 2009 ; Vol 87 (N 02) : 133-136
- [22] **Rubin BP.** Gastrointestinal stromal tumors : an update. *Histopathology* 2006 Jan; 48(1): 83-96.
- [23] **Bartolotta TV, Sakuna Y, Sakurai S et al.** Gastrointestinal stromal tumour : 40-row multislice computed tomography findings. *Radiol Med (Torino)* 2006; 111(5): 651-660
- [24] **J-F Emile.** Tumeurs stromales gastrointestinales (GIST) : définition, physiopathologie. *J Chir* 2008, 145- Supplément 3.
- [25] **Saber Remy Ayman.** Tumeur stromale gastrointestinale (GIST). Thèse de médecine, Faculté mixte de médecine et de pharmacie de Rouen, 2003, N°45.
- [26] **Miettinen M, Lasota J.** Gastrointestinal stromal tumors (GISTs): definition, occurrence, pathology, differential diagnosis and molecular genetics. *Pol J Pathol* 2003; 54 (1):3-24
- [27] **Heinrich MC, Rubin BP, Longley BJ, Fletcher JA.** Biology and genetic aspects of gastrointestinal stromal tumors: KIT activation and cytogenetic alterations. *Hum Pathol* 2002; 33 (5): 484-95

- [28] **Ahmet Basoglu, MD, Ekrem Kaya, MD, Burain Celik, MD, and Levent Yildiz, MD, Samsun and Bursa, Turkey.** Giant gastrointestinal stromal tumor of the esophagus presenting with dyspnea. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2006; 131: 1198-9
- [29] **Sanae Abakka.** Traitement chirurgical des GIST du tractus gastro-intestinal : Expérience de la clinique chirurgicale « A ». Thèse de médecine, Faculté de médecine et de pharmacie de Rabat, Université Mohammed V Souissi Rabat, 2007, N°262.
- [30] **M.Bennani, Pr. R Mohsine, L El Kihal, L Ifrine, I Benelberhdadi, S Balafrej.** Tumeur stromale de l'oesophage à propos d'un cas. *Acta endoscopica* oct 2005 Vol 35 N°5 767-774
- [31] **Gibson PC, Cooper K. CD117 (KIT) :** a diverse protein with selective applications in surgical pathology. *Adv Anat Pathol* 2002; 9: 65-69.
- [32] **Duensing A, Heinrich MC, Fletcher JA, McGreevey L, Haley A, Griffith D et al.** Gut pacemaker cells: the interstitial cells of Cajal (ICC). *Am J Pathol* 2003; 39; 137-161
- [33] **Hirota S, Isozaki K, Moriyama Y, Hashimoto K, Nishida T, Ishiguro S et al.** Gain-of-function mutations of c-kit in human gastrointestinal stromal tumors. *Science* 1998; 279: 577-580.
- [34] **Kawanowa K, Sakuma Y, Sakurai S et al.** High incidence of microscopic gastrointestinal stromal tumors in the stomach. *Hum Pathol* 2006; 37 (12): 1527-35
- [35] **Corless CL, Fletcher JA, Heinrich MC.** Biology of gastrointestinal stromal tumors; *J Clin Oncol* 2004; 22 (18): 3813-25
- [36] **Frédéric Ringenbach.** Les tumeurs stromales gastrointestinales (GISTs) : identification au sein des tumeurs mésenchymateuses du tractus digestif et incidence dans le Doubs. Etude rétrospective de 230cas sur 10ans (1990-2000). Thèse de médecine, Faculté de médecine et de pharmacie de Besançon, Université de Franche-Comte, 2005,N°05-015.

- [37] **Petitjean B, Beaulieu S, Louboutin-Sanchez A, Bergue A.** Tumeurs stromales digestives. Anatomopathologie, diagnostic et traitement. Encycl Med Chir, Gastro-entérologie, 9-027-A-15, 2003, 6p.
- [38] **Burkill GJ, Badran M, Al-Muderis O, Meirion Thomas J, Judson IL, Fisher C, et al.** Malignant gastrointestinal stromal tumour: Distribution, imaging features and pattern of metastatic spread. Radiology 2003;226:527-32.
- [39] **J-Y Blay.** Recommandations pour la prise en charge des tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST). Consensus. Bull Cancer 2005 ;92 (10) : 907-18
- [40] **Corless CL, Fletcher JA, Heinrich MC.** Biology of gastrointestinal stromal tumors. J Clin Oncol 2004; 22: 3813-3825
- [41] **Livret GIST** de l'association française des patients du GIST : « Ensemble contre le GIST » URL :<http://www.ensemblecontrelegist.org>.
- [42] **Miettinen M, El-Rifai W, Sobinb L, Lasota J.** Evaluation of malignancy and prognosis of gastrointestinal tumors: A review. Human pathol 2002; 33 (5): 478-482.
- [43] **Miettinen M, Majidi M, Jerz Laosta.** Pathology and diagnostic criteria of gastrointestinal stromal tumors (GIST), a review. Eur J Cancer 2002; 38 (Suppl 5):s39-s51
- [44] **Pidhorecky I, Cheney RT, Kraybill WG and Gibbs JF.** Gastrointestinal stromal tumors: current diagnosis, biologic behaviour and management. Ann Surg Oncol 2000; 7 (9): 705-712.
- [45] **Agaimy A, Wünsch PH, Hofstaedter F, Blaszyk H, Rümmele P, Gaumann A, et al.** Minute gastric sclerosing stromal tumors (GIST tumorlets) are common in adults and frequently show c-kit mutations. Am J Surg Pathol 2007; 31:113-20.
- [46] **C. Abraham, M. Krasinskas, L. Hofstetter, G. Swisher, Tsung-Teh Wu.** « Sedling » **mesenchymal** tumors (Gastrointestinal stromal tumors and leiomyomas)

- are common incidental tumors of the esophagogastric junction. *Am J Pathol*. Vol 31, N°11, 2007.
- [47] **J. Giuly, B. Monges, R. Picaud, D. Giuly, C. Leroux, R. Nguyen Cat.** Maladie de Recklinghausen et tumeurs stromales digestives. *Ann Chir* 2002 ; 127 : 477-9
- [48] **Guily J, Monges B, Picaud R, Guily D, Leroux C, Nguyen Cat R.** Maladie de Recklinghausen et tumeurs stromales digestives. 2002 ; 127 : 477-9
- [49] **Carney JA.** Gastric stromal sarcoma, pulmonary chondroma, and extra-adrenal paraganglioma (carney Triad): natural history, adrenocortical component, and possible familial occurrence. *Mayo Clin Proc* 1999 ; 74 (6) : 543-52.
- [50] **Basson MD, Modlin IM, Flynn SD.** Current clinical and pathologic perspectives on gastric stromal tumors. *Surg Gynecol Obstet* 1992; 175 (5): 477-89.
- [51] **Isozakik TB, Belghiti J, Schiffmann S, Hirota S, Vanderwiden JM.** Germline-activating mutation in the kinase domain of kit gene in familial gastro-intestinal stromal tumors. *Am J Clin Pathol* 2000; 157: 581-5
- [52] **Joensuu H, Fletcher C, Dimitrijevic S, Silberman S, Roberts P and George Demetri.** Management of malignant gastrointestinal stromal tumors. *Lancet Oncol* 2002; 3 : 655-664
- [53] **Corless CL, Heinrich MC.** Molecular pathobiology of gastrointestinal stromal sarcomas. *Annu Rev Pathol Mech Dis* 2008; 3: 557-86
- [54] **Chompret A, Kannengiesser C, Barrois M, Terrier P, Dahan P, Tursz T, et al.** PDGFRA germline mutation in a family with multiple cases of gastrointestinal stromal tumors. *Gastroenterology* 2004; 126 (1): 318-321.
- [55] **Ka-Ho Lok,** Lawrence Lai, Hak-Lim Yiu, Ming-Leung Szeto, Siu-Kee Leung. Endosonographic Surveillance of Small Gastrointestinal Tumors Originating from Muscularis Propria. *J Gastrointestin Liver Dis*, June 2009 Vol.18 No 2, 177-180
- [56] **B.Landi.** Place de l'endoscopie dans les GIST. *J Chir* 2008, 145- Supplément 3.

- [57] **Wilko I Saiger, Ulrich Ronellenfitsch, Geaorg Kaehler, Hans Ulrich Schildhaus, Antonia Dimitrakopoulou-strauss, Matthias HM Schwarzbach and Peter Hohenberger.** The Merendino procedure following preoperative imatinib mesylate for locally advanced gastrointestinal stromal tumor of the esophagogastric junction. *World Journal of surgical oncology* 2008; 6:37 1-6
- [58] **Darnell A, Dalmau E, Pericay C et al.** Gastrointestinal stromal tumors. *Adbom Imaging* 2006 Feb 7.
- [59] **Charles Vialle.** Tumeurs stromales digestives(GIST). Prise en charge en 2007. Thèse de médecine, Faculté de médecine de Limoges, Université de Limoges, 2007, N°164.
- [60] **D Bensimhon, P Soyer, M Boudiaf, Y Fargeaudou, J Nemeth, M Pocard, I Idy-Peretti, X Dray, S Martin-Grivaud, F Duchat, L Hamzi et R Rymer .** Imagerie des tumeurs stromales digestives. *J Radiol* 2009;90:469-80
- [61] **F. Marini, F. Albanese, M. Bavosi, F. Ridolfi, P. Quagliarini, E. Brunelli.** Gastrointestinal stromal tumors : Clinical presentation and usefulness of upper gastrointestinal endoscopy in a serie of 11 patients. *Digestive and liver disease*2006, Vol 38, supplement 1: S197
- [62] **Ando N, Goto H, Niwa Y, et al.** The diagnosis of GI stromal tumors with EUS-guided fine needle aspiration with immunohistochemical analysis. *Gastrointest Endoscopy* 2002; 55: 37-43
- [63] **S.Bonvalot.** Actualisation des indications chirurgicales des tumeurs stromales gastrointestinales. *J Chir* 2008, 145, supplément 3.
- [64] **Logrono R, Bhanot P, Chaya C et al.** Imaging, morphologic, and immunohistochemical correlation in gastrointestinal stromal tumors. *Cancer* 2006 Aug 25; 108(4): 257-66
- [65] **Elliott DD, Fanning CV, Caraway NP.** The utility of fine-needle aspiration in the diagnosis of gastrointestinal stromal tumors: a cytomorphic and immunohistochemical analysis with emphasis on malignant tumors. *Cancer* 2006 Feb 25; 108 (1): 49-55

- [66] **Catena et al** ; *J Gastrointest surg* 2008 ; 12 : 561-68
- [67] **K. Alvin Merendino, M.D., and David H. Dillard, M.D.** The concept of sphincter substitution by interposed jéjunal segment for anatomic and physiologic abnormalities at the esophagogastric junction. Seattle, Washington. *Journal of surgery* 1955; vol 142 number 3, 486-507
- [68] **Otani Y, Kitajima M.** Laparoscopic surgery for GIST: too soon to decide. *Gastric Cancer* 2005; 8 (3): 135-6
- [69] **Otani Y, Furukawa T, Yoshida M et al.** Operative indications for relatively small (2-5cm) gastrointestinal stromal tumor of the stomach based on analysis of 60 operated cases. *Surgery* 2006; 139(4): 484-92
- [70] **Lai IR, Lee WJ, Yu SC.** Minimally invasive surgery for gastric stromal cell tumors : intermediate follow-up results. *J Gastrointest Surg* 2006; 10 (4): 563-6
- [71] **Bedard EL, Mamazza J, Schalachta CM et al.** Laparoscopic resection of gastrointestinal stromal tumors : not all tumors are created equal. *Surg Endosc* 2006; 20(3): 500-3
- [72] **Granger SR, Rollins MD, Mulvihill SJ et al.** Lessons learned from laparoscopic treatment of gastric and gastroesophageal junction stromal cells tumors. *Surg Endosc* 2006 ; 20 (8): 1299-1304
- [73] **Kaehler GF, Langner C, Suhan KL et al.** Endoscopic full-thickness resection of the stomach : an experimental approach. *Surg Endosc* 2006; 20(3): 519-21
- [74] **Dallemagne B, Perretta S, Asakuma M, Mutter D, Marescaux J.** Laparoscopic transgastric resection of a cardiac stromal tumor. Publié en juin 2009 ; 9 (6). Site de publication d'enregistrement vidéo de chirurgie. URL : <http://www.websurg.com>
- [75] **Dematteo RP, Shah A, Fong Y, Jarnagin WR, Blumgart LH, Brennan MF.** Results of hepatic resection for sarcoma metastatic to liver. *Ann Surg* 2001; 234: 540-7

- [76] **Mavligit GM, Zukiwski AA, Salem PA, Lamki L, Wallace S.** Regression of hepatic metastases from gastrointestinal leiomyosarcoma after hepatic arterial chemoembolisation. *Cancer* 1991; 68: 321-3
- [77] **Rajan DK, Soulen MC, Clarck TW, Baum RA, Haskal ZJ, Shlansky-Goldberg RD, et al.** Sarcomas metastatic to the liver: response and survival after cisplatin, doxorubicin, mitomycin-C, ethiodol and polyvinyl alcohol chemoembolisation. *J Vasc Interv Radiol* 2001; 12: 187-93
- [78] **Sugarbaker PH.** Intraperitoneal chemotherapy and cytoreductive surgery for the prevention and treatment of peritoneal carcinomatosis and sarcomatosis. *Semin Surg Oncol* 1998; 14: 254-61
- [79] **Bauer TW, Hahn SM, Spitz FR, Kachyr A, Glatstein E, Fraker DL.** Preliminary report of photodynamic therapy for intraperitoneal sarcomatosis. *Ann Surg Oncol* 2001; 8: 254-9
- [80] **Joensuu H, Roberts Pjarlomorikala M, Andersson LC, Tervahartiala P, Tuveson D, et al.** Effect of the tyrosine kinase inhibitor STI 571 in a patient with a metastatic gastrointestinal stromal tumor. *N Engl J Med* 2001; 344: 1052-1056.
- [81] **Van Oosteron AT, Judson I, Verweij J, Stroobants S, Donato Di Paola E, Dimitrijevic S et al.** Safety and efficacy of imatinib (STI 571) in metastatic gastrointestinal stromal tumours a phase I study. *Lancet* 2001; 358: 1421-1423
- [82] **Blanke CD, Von Mehren M, Joensuu H et al.** Evaluation of the safety and efficacy of an oral molecularly targeted therapy, STI 571, in patients (Pts) with unresectable or metastatic gastrointestinal stromal tumors (GISTs) expressing c-kit (CD117) Abstract 1. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2001.
- [83] **Bonvalot S.** Traitement chirurgical des GIST à l'heure du Glivec. *Ann Chir* 2005 ; 130 (3) : 144-51
- [84] **Choi H, Charnsangavej C, Faria SC, et al.** Correlation of computed tomography and positron emission tomography in patients with metastatic gastrointestinal stromal

- tumor treated at a single institution with imatinib mesylate: proposal of new computed tomography response criteria. *J Clin Oncol* 2007;25:1753-9.
- [85] **Pr. Heikki Joensuu & Dr. George Demetri.** Discours d'ouverture du symposium GIST de Barcelone Symposium GIST. ECCO 14, Septembre 2007. Barcelone (Espagne). Site de l'association française des patients du GIST. URL :<http://www.ensemblecontrelegist.org>.
- [86] Centre d'information sur le médicament au Québec. URL : <http://www.ciminfo.org>
- [87] **Lassau N, Lamuraglia M, Chami L et al.** Gastrointestinal stromal tumors treated with imatinib : monitoring response with contrast-enhanced sonography. *AJR Am J Roentgenol.* 2006 Nov; 187 (5): 1267-1273
- [88] **Trent JC, Ramdas L, Dupart J et al.** Early effects of imatinib mesylate on the expression of insulin-like growth factor binding protein-3 and positron emission tomography in patients with gastrointestinal stromal tumors. *Cancer* 2006; 107(8): 1898-908
- [89] **Tornillo L, Terracciano LM.** An update on molecular genetics of gastrointestinal stromal tumors. *J Clin Pathol* 2006; 59 (6): 557-63.
- [90] **Gold JS, Van der Zwan SM, Gonen M et al.** Outcome of metastatic GIST in the Era before Tyrosine Kinase Inhibitors. *Ann Surg Oncol* 2007; 14(1): 134-42
- [91] **Joensuu H.** Gastrointestinal stromal tumor (GIST). *Ann Oncol* 2006 Sep, 17 Suppl 10 ; x280-x286
- [92] Montemurro M et al., Nilotinib in the treatment of advanced gastrointestinal stromal tumours resistant to both imatinib and sunitinib, *Eur J Cancer* (2009), doi:10.1016/j.ejca.2009.04.030
- [93] **Sabrina Rossi, Angelo P. Dei Tos.** Advances in Gastrointestinal Stromal Tumor Therapy. *Adv Anat Pathol* July 2007. Vol 14, N4

- [94] **Blay JY, Casali PG, Reichardt P, et al.** A phase I study of nilotinib alone and in combination with imatinib in patients with imatinib-resistant gastrointestinal stromal tumors (GIST): study update. *J Clin Oncol* 2008;26. Abstract 10553.
- [95] **Dr. Peter Reichardt.** Amélioration de la survie sans récurrence des GIST précoces traités par imatinib en situation adjuvante. Symposium GIST. ECCO 14, Septembre 2007. Barcelone (Espagne). Site de l'association française des patients du GIST: « Ensemble contre le GIST » URL :<http://www.ensemblecontrelegist.org>
- [96] **Goh BK, Chow PK, Chuah KL et al.** Pathologic, radiologic and PET scan response of gastrointestinal stromal tumors after neoadjuvant treatment with imatinib mesylate. *Eur J Surg Oncol* 2006 Jul 11
- [97] Pr. JY Blay. Focus en hépatogastroentérologie N°2 juin 2000
- [98] **Shailaja Shukla, Sanjeet K. Singh, Mukta Pujani.** Multicentric Malignant Gastrointestinal Stromal Tumor. *The Saudi Journal of Gastroenterology* 2009 15(1): 45-8

الأورام الأنسجة السدوية للجهاز الهضمي  
في الفوهة الفوادية : تمرکز استثنائي  
بصدد حالة واحدة واستعراض الأدبيات

## أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم : .....

من طرف

الآنسة : إيمان بناني  
المزداة في: 16 يناير 1985 بأكاير

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية: أورام الأنسجة السدوية للجهاز الهضمي – الفوهة الفوادية –  
الجراحة – الإيماتينيب.

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس

السيد: عبد القادر بلكوشي  
أستاذ في الجراحة العامة  
السيد: رؤوف محسن  
مشرف  
أستاذ في الجراحة العامة  
السيد: لحسن إفرين  
أستاذ في الجراحة العامة  
السيدة: نجاة محاسيني  
أستاذة في التشريح المرضي  
السيد: فريد الصباح  
أستاذ في الجراحة العامة