



ROYAUME DU MAROC
UNIVERSITE SIDI MOHAMMED BEN ABDELLAH
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
FES



Année 2016

Thèse N° 250/16

LES TUMEURS STROMALES GASTRO-INTESTINALES (A propos de 23 cas)

THESE

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 14/12/2016

PAR

M. LABCHARA ABDELILAH

Né le 18 JUIN 1990 à Meknès

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

MOTS-CLES :

GIST - Diagnostic - Chirurgie - Thérapie ciblée

JURY

M. CHOHO ABDELKRIM	PRESIDENT ET RAPPORTEUR
Professeur de Chirurgie Générale	
M. TAHIRI MOULAY EL HASSAN	} JUGES
Professeur agrégé de Chirurgie Générale	
M. ZAINOUN BRAHIM	
Professeur agrégé de Radiologie	
M. BAZINE AZIZ	MEMBRE ASSOCIÉ
Professeur assistant d'oncologie médicale	

SOMMAIRE

LISTE DES ABREVIATIONS.....	4
INTRODUCTION	7
PARTIE THEORIQUE	10
I. Historique et étiopathogénie	11
1. Apports de la microscopie électronique et de l'immunohistochimie.....	12
2. Les cellules interstitielles de Cajal (CIC)	13
3. Apport de la biologie moléculaire	13
II. Epidémiologie	14
III. Anatomie pathologie.....	15
1. Macroscopie.....	15
2. Microscopie.....	16
3. Immunohistochimie.....	17
4. Biologie moléculaire	19
IV. Diagnostic	20
1. Etude clinique	20
2. Etude paraclinique	21
3. Diagnostic différentiel	28
4. Bilan préthérapeutique	30
V. Facteurs Pronostiques.....	32
VI. Prise en charge Thérapeutique	35
1. Buts	35
2. Moyens	35
3. Indications thérapeutiques	45
VII. Surveillance	48
1. Après résection à visée curative	48
2. Au cours d'un traitement par imatinib	48

PARTIE PRATIQUE.....	54
I. Objectifs	55
II. Malades et méthodes	56
III. Résultats	61
1. Etude épidémiologique.....	61
2. Etude clinique	63
3. Etude paraclinique.....	66
4. Traitement	75
5. Surveillance et évolution	77
IV. Discussion	78
1. Epidémiologie et clinique.....	78
2. Etude paraclinique.....	82
3. Traitement	85
4. Surveillance et évolution	88
CONCLUSION	89
RESUMES	92
REFERENCES	98

LISTE DES ABREVIATIONS

AEG	: Altération De l'Etat Général
AFC	: Association Française De Chirurgie
AFIP	: Armed Forces Institute Of Pathology
AMG	: Amaigrissement
AMM	: Autorisation De Mise Sur Le Marché
ARC	: Association Radio-Chimiothérapie
ASCO	: American Society Of Clinical Oncology
ATP	: Adénosine Triphosphate
Bcr-Abl	: Breakpoint Cluster Region-Abelson Leukemia
CHU	: Centre Hospitalier Universitaire
CIC	: Cellules Interstitielles De Cajal
CRP	: Protéine C Réactive
CTCAE	: Common Terminology Criteria for Adverse Events
DOG1	: Discovered On GIST 1
EMA	: European Medicines Agency
EORTC	: European Organisation For Research And Treatment Of Cancer
ESMO	: European Society For Medical Oncology
F	: Féminin
FDA	: Food And Drug Administration
FDG	: Fluor-Désoxy-Glucose
GIST	: Tumeur Stromale Gastro-Intestinale
IHC	: Immunohistochimie
IRM	: Imagerie Par Résonance Magnétique
ITK	: Inhibiteur De Tyrosine Kinase
KIT	: Protéine KIT
Kit	: Gène Kit
M	: Masculin
NCCN	: National Comprehensive Cancer Network
NFS	: Numération Formule Sanguine
PAS	: Periodic Acid Schiff
PDGF	: Platelet Derived Growth Factor
PDGFRA	: Platelet Derived Growth Factor Receptor Alpha
PET	: Positron Emission Tomography
PKC	: Protéine Kinase C

PNET	: Peripheric Neuroectodermic Tumor
PS100	: Protéine S100
RCP	: Réunion Pluridisciplinaire
SCF	: Stem Cell Factor
SMA	: Actine Musculaire Lisse
TDM	: Tomodensitométrie
TOGD	: Transit Oeso-Gastroduodéal
TSD	: Tumeurs Stromales Digestives

INTRODUCTION

Les tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST) sont les tumeurs mésoenchymateuses les plus fréquentes du tube digestif. Elles peuvent se développer à partir de tous les segments du tractus digestif, depuis l'œsophage jusqu'à l'anus, ainsi qu'exceptionnellement, à partir du mésentère et du péritoine. Elles sont toutefois plus fréquentes au niveau de l'estomac (deux tiers des cas) et de l'intestin grêle (un quart des cas). L'âge médian au diagnostic est de 60 ans. La fréquence est identique dans les deux sexes et actuellement évaluée à 10 à 20 nouveaux cas par million d'habitants par an [1].

Les circonstances de découverte les plus fréquentes sont des douleurs abdominales, des hémorragies digestives hautes type hématomèse ou méléna, des troubles du transit ou une masse abdominale. Toutefois, ces tumeurs restent longtemps peu symptomatiques ; de ce fait, beaucoup sont découvertes fortuitement ou à un stade métastatique. Le diagnostic peut être évoqué en tomodensitométrie (TDM), devant une tumeur développée à partir de la paroi de l'estomac ou du grêle, hypervascularisée et sans métastases ganglionnaires. Les biopsies endoscopiques sont généralement négatives. L'indication d'une ponction biopsie (par voie échographique, percutanée ou opératoire) doit être posée au cas par cas. Un tel geste comporte un risque hémorragique et potentiellement de dissémination péritonéale lorsqu'elle est faite par voie percutanée ou cœlioscopique. Elle est indispensable en cas de doute diagnostique avec un autre type tumoral qui pourrait nécessiter un traitement ou une chirurgie différents, en cas de résecabilité douteuse, de chirurgie lourde ou mutilante ou de discussion de traitement néo-adjuvant. Les GIST se caractérisent histologiquement par une prolifération de cellules le plus souvent fusiformes ou épithélioïdes. Le diagnostic doit être confirmé par l'immunohistochimie (IHC), avec une positivité de KIT dans 95 % des cas, ou par la biologie moléculaire, avec des mutations de KIT ou de PDGFRA dans 85 % des cas. Avant 1998, le diagnostic de GIST était

rarement réalisé, faute de marqueur spécifique, et les GIST étaient le plus souvent confondues avec des léiomyomes, des léiomyosarcomes, des schwannomes ou des tumeurs desmoides abdominales [1,2].

La résection chirurgicale complète en monobloc de la tumeur (résection R0) est le seul traitement potentiellement curatif. Il est essentiel d'éviter une perforation per-opératoire qui entraîne une dissémination péritonéale et une survie similaire à celle des patients ayant eu une exérèse incomplète dans certaines études. Le risque de récurrence ou de métastase est actuellement évalué grâce à la localisation initiale, la taille tumorale et l'activité mitotique. Des métastases se développent chez 30 à 50 % des patients atteints de GIST. Elles sont totalement résistantes aux chimiothérapies conventionnelles, mais l'utilisation des traitements ciblés avec des inhibiteurs de tyrosine kinase tel l'imatinib constitue l'un des progrès thérapeutiques majeurs de la cancérologie des dix dernières années [3,4].

Le but de notre travail est d'analyser, au sein de l'hôpital militaire Moulay Ismail à Meknès, les aspects épidémiologiques des GIST et d'étudier les caractéristiques cliniques et paracliniques ainsi que leurs modalités thérapeutiques et évolutives à travers une étude rétrospective étalée sur une période de 05 ans (depuis janvier 2011 jusqu'à décembre 2015), de tous les patients avec un GIST, tout stade confondu.

PARTIE THEORIQUE

I. Historique et étiopathogénie:

Le terme de tumeur stromale a évolué avec le temps, et ces tumeurs ont longtemps fait l'objet de controverses en terme d'histogénèse, de classification et de pronostic. Jusque dans les années 1980, les tumeurs mésenchymateuses du tube digestif ont été classées dans deux grands groupes : les tumeurs musculaires lisses, incluant plusieurs variantes morphologiques, et les schwannomes [1,2]. La distinction entre les deux groupes se faisait sur des arguments morphologiques, peu sensibles et peu spécifiques. Malgré ces limites, le diagnostic différentiel entre ces deux groupes de tumeurs était considéré comme important : en effet, les tumeurs classées comme musculaires lisses étaient considérées comme potentiellement malignes alors que les lésions classées comme schwannomes étaient habituellement bénignes.

Au début des années 1980, la généralisation des techniques immunohistochimiques a permis d'espérer pouvoir disposer de moyens simples pour identifier et classer de manière précise et objective les tumeurs mésenchymateuses digestives, en se fondant sur leur profil d'expression de marqueurs de différenciation cellulaire, musculaires lisses ou schwanniens [1 ;3 ;4]. Cet espoir a cependant été globalement déçu, notamment en raison de l'hétérogénéité d'expression de ces marqueurs, de leur fréquente co-expression au sein d'une même tumeur (tumeurs dites « bi-phénotypiques»), enfin de leur absence complète d'expression dans certaines lésions morphologiquement typiques (tumeurs de phénotype dit nul). C'est dans ce contexte que le terme de tumeur stromale a été proposé pour la première fois en 1983, par Mazur et Clark [1 ;5] pour désigner des tumeurs gastriques morphologiquement classées comme léiomyomes, mais de phénotype nul, c'est-à-dire sans marqueurs immunohistochimiques et sans signes ultrastructuraux témoignant d'une différenciation musculaire lisse ou schwannienne.

Le terme de « tumeur stromale » a été repris par d'autres auteurs pour désigner des tumeurs similaires dans le reste du tube digestif avant de s'imposer comme un terme générique pour désigner spécifiquement un groupe de tumeurs mésoenchymateuses digestives [1 ;6] .

1. Apports de la microscopie électronique et de l'immunohistochimie :

La poursuite des études immunohistochimiques des tumeurs mésoenchymateuses digestives a permis d'identifier des marqueurs diagnostiques nouveaux. Les deux principaux marqueurs identifiés ont été successivement le CD34 en 1994 [1;7 ; 8] puis en 1998, la protéine Kit, encore appelée CD117. L'identification de ces deux marqueurs a grandement contribué à l'émergence et à la reconnaissance du concept de tumeur stromale gastro-intestinale. L'expression de CD34 a cependant été rapidement reconnue comme relativement peu sensible (puisque'elle est présente dans seulement 60 à 70 % des cas) et peu spécifique (car elle est présente dans de nombreux autres types de tumeurs mésoenchymateuses, y compris digestives). Il n'en a pas été de même pour la protéine Kit, qui s'est révélée non seulement comme un excellent marqueur diagnostique mais aussi comme une piste essentielle pour mieux comprendre la pathogénie de ces tumeurs et comme une cible thérapeutique extrêmement prometteuse.

La protéine KIT est un récepteur transmembranaire à activité tyrosine kinase, dont le ligand spécifique est un facteur de croissance, le stem cell factor (SCF) [1, 9,10]. L'interaction de Kit avec son ligand entraîne la dimérisation de la protéine, ce qui, à son tour, entraîne la phosphorylation et l'activation de la fonction tyrosine kinase de son domaine intracellulaire [1;10]. L'activation de cette fonction permet à la protéine KIT de phosphoryler à son tour des protéines intracellulaires effectrices qui

assurent la transmission du signal. La principale conséquence de l'activation de la protéine KIT est l'induction de la prolifération cellulaire.

2. Les cellules interstitielles de Cajal (CIC):

Dans la paroi digestive normale, l'expression de la protéine KIT est spécifiquement restreinte à une sous-population de cellules d'origine musculaire, les cellules interstitielles de Cajal [1;9]. Ces cellules sont les cellules pacemaker de la paroi gastro-intestinale : elles sont localisées autour du plexus mésentérique et sont responsables de l'induction et de la régulation de l'activité péristaltique de la musculature lisse digestive [1;11;12]. Les cellules de Cajal ont la particularité d'exprimer KIT : ces analogies phénotypiques suggèrent que les GIST pourraient dériver des cellules interstitielles de Cajal [1;13;14]. Une autre hypothèse est que les cellules tumorales des GIST pourraient dériver du précurseur commun aux cellules musculaires lisses intestinales et aux cellules de Cajal.

L'expression de la protéine KIT dans l'organisme n'est pas restreinte aux seules cellules de Cajal : KIT est en effet détectable sur les mastocytes (qui, du fait de leur distribution ubiquiste, fournissent d'excellents contrôles internes pour l'immunohistochimie), les cellules souches hématopoïétiques, les cellules germinales gonadiques, les mélanocytes, certaines cellules épithéliales (notamment les cellules annexielles cutanées et les cellules ductulaires du sein) [1 ; 9].

3. Apport de la biologie moléculaire :

La biologie moléculaire a confirmé l'intérêt de l'étude de la protéine KIT pour la compréhension des mécanismes moléculaires responsables de l'émergence des GIST. Des mutations du gène *KIT* ont en effet été mises en évidence dans des formes familiales de GIST et dans de nombreux cas sporadiques [1; 15;16]. Il s'agit le plus

souvent de mutations « gain de fonction », qui se traduisent par une activation constitutionnelle de la protéine correspondante, entraînant une induction permanente de la prolifération cellulaire [1 ; 17]. Il a été montré par la suite que des anomalies d'un second gène, *PDGFRA*, codant pour la chaîne A du récepteur pour un autre facteur de croissance, le PDGF, pouvaient être impliquées dans un petit nombre de cas de GIST authentiques [1 ; 18 ; 19]. Enfin, la protéine KIT s'est révélée une cible thérapeutique majeure. L'utilisation d'antagonistes pharmacologiques de KIT, dont le prototype est l'imatinib, représente aujourd'hui une approche thérapeutique très efficace dans la prise en charge des formes métastatiques [1 ; 20].

II. Epidémiologie

L'incidence des GIST est estimée à 12 cas pour un million d'habitants par an, avec une médiane d'âge de survenue qui se situe entre 50 et 70 ans, elles sont rarement observées chez la population pédiatrique avec seulement 140 cas rapportés dans la littérature, sans prédominance de sexe [25 ; 26 ; 27].

Les localisations les plus fréquemment rencontrées sont : l'estomac (60 %), l'intestin grêle et le côlon (30 %), et elles sont rarement observées au niveau de l'œsophage et au niveau de l'anus [25;28].

Les métastases concomitantes se voient dans 25 à 30 % des cas, avec comme localisation fréquente le foie et le mésentère, et elles sont souvent associées à un mauvais pronostic [25;29].

III. Anatomopathologie

Le diagnostic des GIST peut être évoqué par la clinique ou la radiologie, mais seule l'histologie peut confirmer le diagnostic. La biopsie se fait en per-opératoire. Pour les tumeurs métastatiques ou inopérables, elle se fait au niveau du site primitif ou métastatique. Enfin cette biopsie n'est pas obligatoire en cas de forte suspicion de GIST si une chirurgie est envisagée [25 ; 30 ; 31].

1. Macroscopie :

Il s'agit de tumeurs bien limitées, non encapsulées, qui se développent surtout sur le versant séreux du tube digestif. La mesure du diamètre maximale est un paramètre important pour la classification pronostique (figure 1) [25 ; 32].

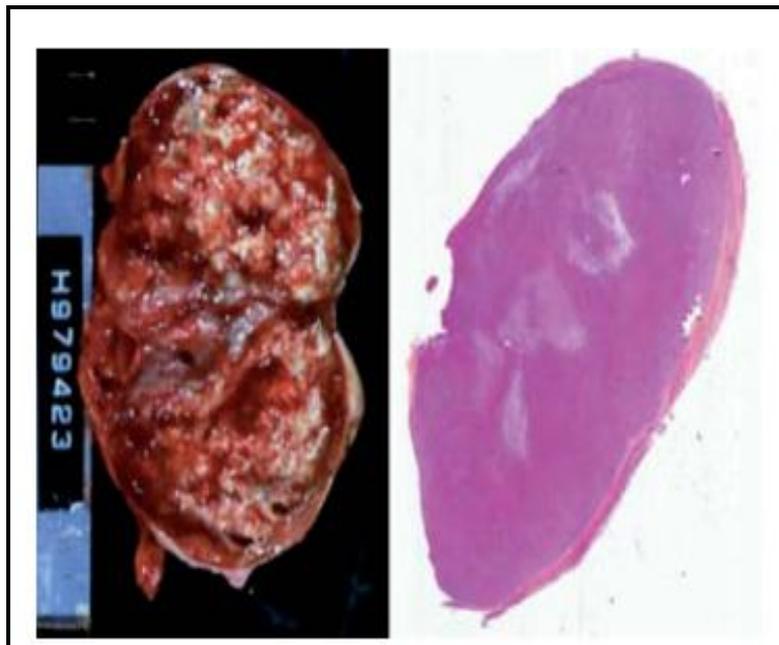


Figure 1 : Aspect macroscopique typique d'une GIST, ici gastrique : la lésion est nodulaire, bien limitée, blanchâtre à la coupe, avec des remaniements hémorragiques et nécrotiques, ces derniers bien visibles sur la coupe montée correspondante [1].

2. Microscopie :

Il existe une grande diversité morphologique. Les cellules sont fusiformes dans 70 % des cas avec une architecture fasciculée, et dans 20 % des cas les cellules sont épithélioïdes et se localisent préférentiellement au niveau de l'estomac, et enfin, on peut avoir des variantes mixtes (figure 2) [25 ; 32].

Les GIST ont le plus souvent une activité mitotique faible et la nécrose est présente dans 20 % des cas [25 ; 33].

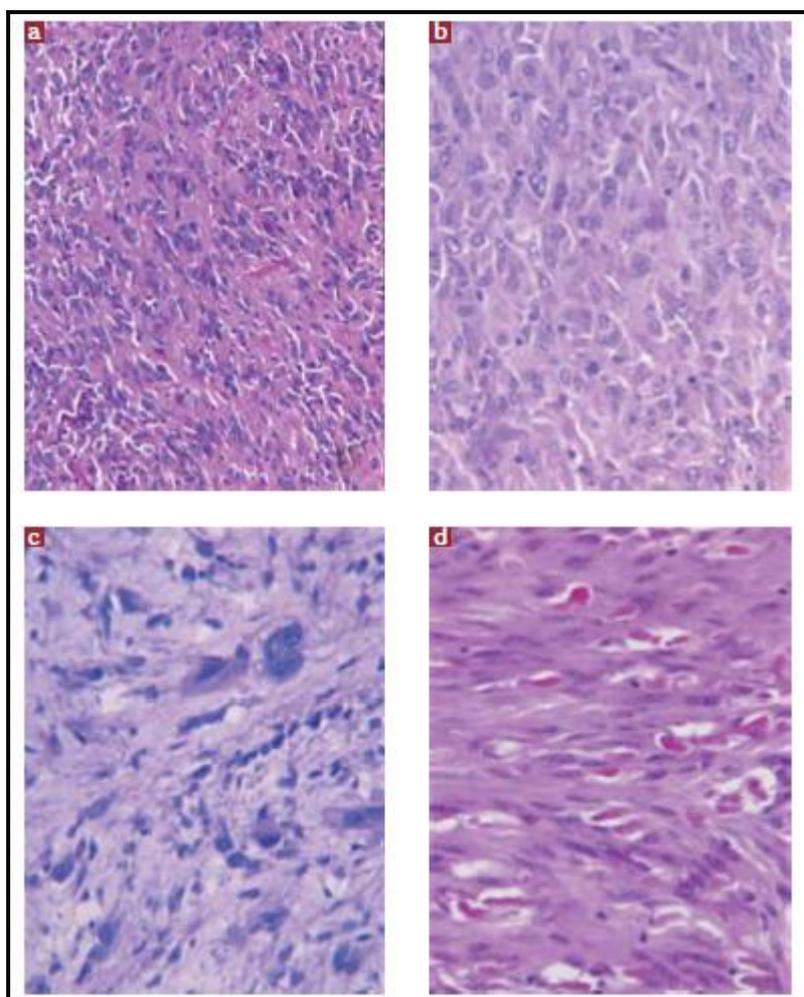


Figure 2 : Aspects histologiques des GIST: l'aspect fusiforme (a) est le plus typique et le plus fréquent (70 % des cas). L'aspect épithélioïde (b) est plus rare (20 % des cas). Les rares formes pléiomorphes (c) ne doivent pas être interprétées à tort comme des sarcomes d'autre origine. La présence de fibres skénoïdes, qui apparaissent sous forme de globules extracellulaires très éosinophiles, est typique des GIST de l'intestin grêle (d). HES, grossissements originaux : a et b, x150, c et d, x230 [1].

3. Immunohistochimie :

Les GIST expriment le CD 117 ou le c-Kit dans 90 à 95 % des cas, le CD 34 dans 60 à 80 % des cas, la NSE dans 85 à 90 % des cas, la H Caldesmone dans 50 à 80 % des cas, l'actine dans 40 % des cas, la protéine S100 dans 5 à 15 % des cas. Dernièrement, il y a eu le développement de deux marqueurs ; le DOG-1 exprimé par toutes les GIST et le PKC thêta exprimé dans 90 à 100 % des cas. Ces deux marqueurs sont positifs même dans les GIST à Kit et PDGFR négatives (figure 3) [25 ; 29 ; 33].

Le diagnostic différentiel immunohistochimique se fait essentiellement avec les léiomyosarcomes, les synovialosarcomes, les dermatofibrosarcomes, le sarcome folliculaire à cellules dendritiques, perivascular epitheloid cell et les schwanomes [25 ; 33].

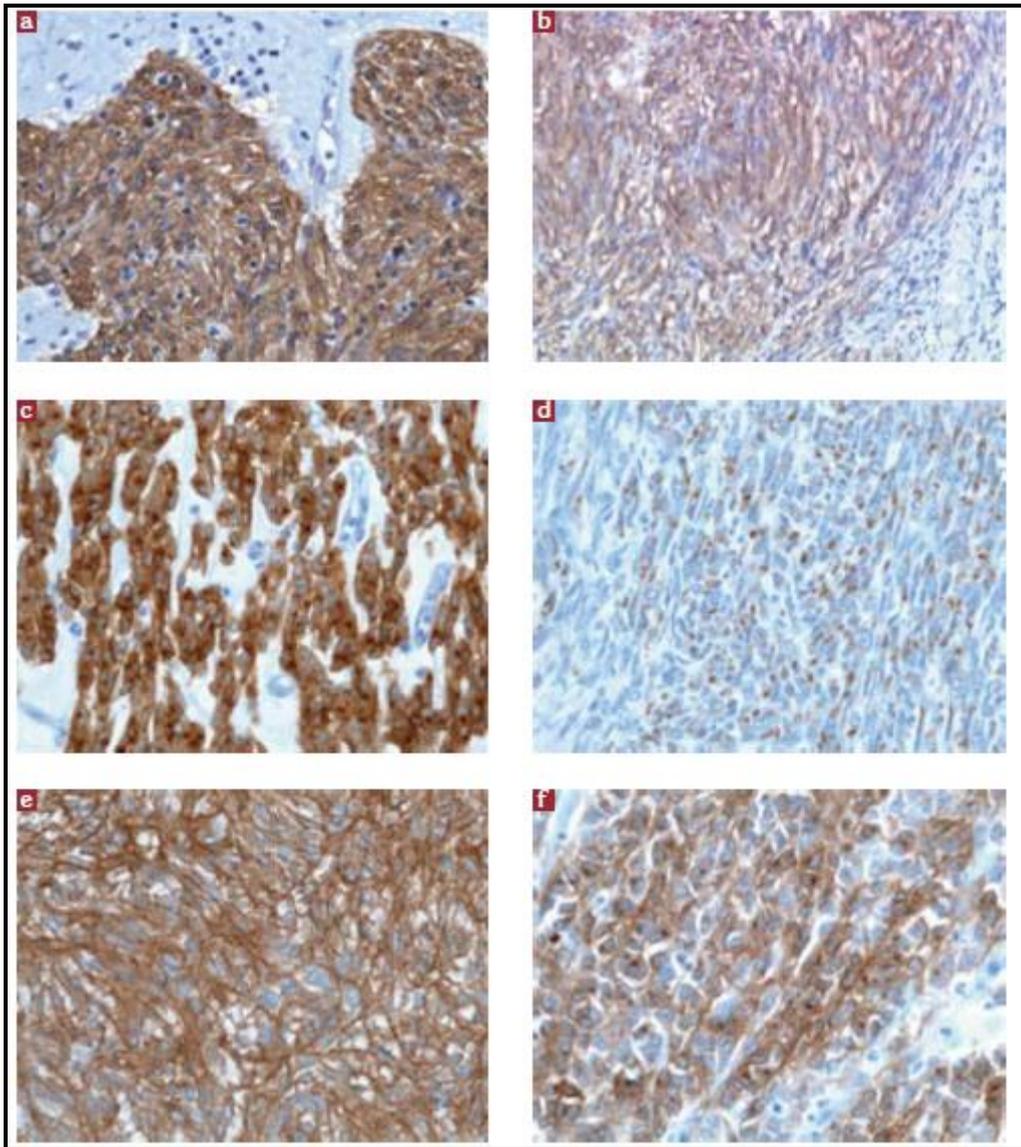


Figure 3 : Caractères immunohistochimiques des GIST : expression de KIT. Les différents profils d'expression de la protéine KIT dans les GIST sont illustrés : marquage diffus et intense, le plus fréquent (a) ; marquage diffus d'intensité moindre (b) ; marquage cytoplasmique avec renforcement ponctué « dot-like » (c) ; marquage ponctué « dot-like » presque exclusif, plus rare (d) ; marquage cytoplasmique et membranaire en théorie fréquent mais souvent difficile à différencier du marquage cytoplasmique (e) ; marquage composite et hétérogène (f). Immunoperoxydase, grandissement original : x200 [1].

4. Biologie moléculaire :

La recherche de mutations a un double intérêt, pronostique et thérapeutique. Elle est recommandée en cas de forte suspicion de GIST malgré une immunohistochimie négative (tableau 1) [25].

Tableau 1 : Les mutations KIT et PDGFR les plus fréquentes

Mutation KIT	Fréquence (%)	Mutation PDGFR	Fréquence (%)
Exon 11	67	Exon 12 et 14	2
Exon 9	10	Exon 18	5
Exon 13 et 17	3		

Enfin une équipe chinoise a étudié les mutations de c-Kit et l'expression des marqueurs immunohistochimiques chez 145 patients avec un GIST. Ils ont trouvé une corrélation entre l'expression de certains marqueurs immunohistochimiques et la présence de mutation de c-Kit. Ainsi pour les patients exprimant le CD 117 (S100+ et/ou CD34+), la mutation de c-Kit est présente dans 80 % des cas, et pour les patients n'exprimant pas le CD117, la probabilité de mutation KIT dans le GIST CD117- avec CD34+ SMA+ S100-, CD34- SMA- S100+ et CD34+SMA- S100+ était de 100 %, 100 %, et 67 %, respectivement [25 ; 34].

IV. Diagnostic

1. Etude clinique :

a. Circonstances de découverte :

En général, les GIST restent pendant longtemps asymptomatiques, et ne deviennent symptomatiques que lorsqu'elles augmentent de volumes ou entraînent une complication. Leur découverte peut être fortuite, lors de la réalisation d'une endoscopie digestive haute, ou d'un scanner pour une autre pathologie ou d'une intervention chirurgicale abdominale. Ce mode de révélation représente environ 20 % des cas [35 ; 36].

Les symptômes les plus fréquents des tumeurs stromales digestives (TSD) œsophagiennes sont la dysphagie et la perte de poids. Les TSD gastriques peuvent se révéler par un saignement gastro-intestinal (20 à 50%) ou une masse palpable (25 à 40%). Les tumeurs stromales du grêle apparaissent le plus fréquemment au niveau du jéjunum, puis l'iléon et le duodénum, et elles se manifestent par un saignement, une douleur abdominale, une masse palpable, une occlusion ou une perforation. Quant aux TSD rectales, elles se manifestent le plus souvent par des rectorragies ou des douleurs rectales [37].

b. Associations pathologiques :

i. Triade de Carney :

La triade de Carney est une entité rare (une soixantaine de cas depuis sa description en 1977) qui associe des tumeurs stromales gastriques multiples, un chondrome pulmonaire et un paragangliome extrasurrénalien. Elle intéresse les adolescentes et les femmes jeunes, l'âge moyen est de 16,5 ans. Dans une série de 79 patientes, identifiées par Carney, la majorité présentait une association de deux de ces tumeurs (pouvant survenir de manière métachrone), et une évolution lente (80% des patients étaient vivants avec un recul médian de 20 ans [37 ; 38 ; 39 ; 40]).

ii. Maladie de Recklinghausen :

La prévalence des GIST dans la maladie de Recklinghausen ou la neurofibromatose type I, est de 25% dans les études autopsiques. Elle est de 5% pour les tumeurs révélées cliniquement. Habituellement, les TSD sont découvertes chez des adultes ayant déjà des lésions cutanées [41, 39]. Les TSD survenant dans le cadre d'une maladie de Recklinghausen n'ont pas de particularités morphologiques mais elles sont souvent multiples et de faible malignité. En pratique la découverte de TSD multiples doit faire rechercher une neurofibromatose chez le malade et sa famille.

iii. Formes familiales :

De rares cas familiaux de TSD multiples, ont été décrits. Ils sont le plus souvent liés à une mutation du gène KIT50. Ils se caractérisent par la présence de tumeurs multiples associées à une hyperpigmentation cutanée et muqueuse, une urticaire pigmentaire, une mastocytose systémique et une hyperplasie diffuse des plexus méésentériques du tractus digestif [42 ; 43 ; 44 ; 45].

2. Etude paraclinique :

a. Biologie :

Elle n'est pas contributive. L'anémie chronique en rapport avec un saignement occulte peut être un signe d'appel et révéler une tumeur stromale silencieuse. Un syndrome inflammatoire biologique, une cytolyse et où une cholestase hépatique en cas de lésions hépatiques secondaires, une hyperleucocytose modérée en cas de complication infectieuse tumorale peuvent être observées [46].

b. Endoscopie :

Elle est souvent réalisée devant l'existence des symptômes que présente le malade, comme l'hémorragie digestive haute, la douleur l'anémie. En endoscopie, oeso-gastro-duodénale ou colrectale, les TSD apparaissent habituellement sous

forme de tumeurs sous-muqueuses, arrondie ; faisant saillie dans la lumière. La lésion est couverte de muqueuse normale, avec parfois une ombilication ou une ulcération. Cependant, l'endoscopie seule ne permet pas de différencier ces lésions d'autres lésions sous-muqueuses [47].

Lorsque la TSD est développée dans l'épaisseur de la paroi ou vers l'extérieur, la paroi peut être normale ou paraître simplement rigidifiée ou encore présenter une voussure, posant le problème de diagnostic différentiel avec une compression extrinsèque [48].

L'endoscopie permet de pratiquer des biopsies lésionnelles et en périphérie, mais la sensibilité des biopsies pour le diagnostic de malignité de ces TSD est peu fiable, car les biopsies sont souvent trop superficielles [49].

c. Echoendoscopie :

Actuellement, l'échoendoscopie joue un rôle décisif dans l'évaluation, le diagnostic et éventuellement la prise en charge des TSD. L'échoendoscopie permet de porter le diagnostic de tumeurs sous muqueuse en montrant l'existence d'une quatrième couche hypoéchogène [50] correspondant à la musculature et dans une minorité des cas, à partir de la seconde couche hypoéchogène correspondant à la musculature muqueuse [51].

L'échoendoscopie permet de différencier une TSD d'une compression extrinsèque (figure 4 et 5) [52]. Les constatations échoendoscopiques peuvent être très utiles dans la détection des TSD malignes [47]. L'échoendoscopie permet de guider le geste thérapeutique, et c'est une technique de choix dans la surveillance des malades opérés à la recherche d'une récurrence locale [53]. La sensibilité de la ponction sous échoendoscopie pour le diagnostic de malignité des lésions sous-muqueuses est décevante [54].

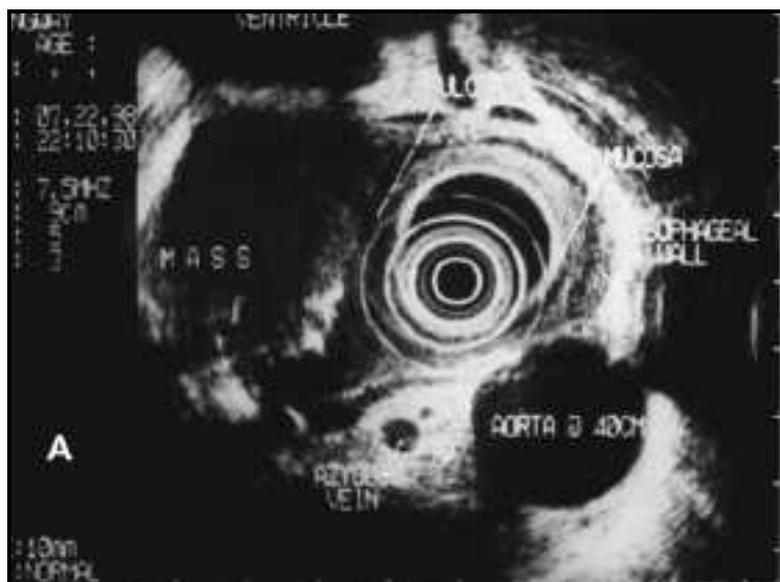


Figure 4 : Image échoendoscopique d'une lésion hypoéchogène développée aux dépens de la paroi œsophagienne [52].



Figure 5: Image échoendoscopique d'une lésion hypoéchogène développée aux dépens de la 4ème couche hypoéchogène gastrique [52].

d. Echographie :

Les TSD se présentent le plus souvent comme une masse arrondie de la paroi digestive. Si elle est de grande taille, son volume contraste avec l'absence de ganglion. Plus rarement la masse est mal limitée, multiple, endophytique ou polyploïde [55]. L'aspect échographique de la masse est variable selon l'existence ou non d'une communication avec la lumière digestive. Ainsi, le centre de la masse peut être liquidien en cas de nécrose tumorale et hyperéchogène excentré en cas de communication avec le tube digestif [56].

L'échographie permet de faire le bilan d'extension local et régional à la recherche de métastases. Elle permet également de guider les ponctions biopsies pour confirmer le diagnostic [57].

e. Tomodensitométrie :

L'étude scannographique abdominale, par l'amélioration technique des appareillages et une opacification digestive correcte, vient compléter l'arsenal des examens d'investigation du tube digestif. Elle permet une étude globale du tube digestif, de sa paroi et de l'atmosphère graisseuse péri-digestive [56 ; 51 ; 58 ; 59]. L'aspect typique d'une tumeur stromale est une masse de taille variable (de quelques centimètres à plusieurs dizaines), de densité tissulaire bien limitée avec un rehaussement en périphérie, un développement endo ou exoluminal et une hétérogénéité de densité reflétant les plages de nécrose et les cavités kystiques. Dans les formes malignes d'évolution avancée, le scanner permet de mettre en évidence une carcinose péritonéale, un éventuel envahissement d'organes de voisinage, des métastases hépatiques et de l'ascite.

En revanche, la TDM ne peut pas détecter les tumeurs centimétriques et infracentimétriques du fait d'un potentiel réduit de caractérisation des tissus.

Les critères de malignités scannographiques des GIST sont : le volume tumoral, le rehaussement hétérogène, les foyers nécrotiques, et la présence de métastases [60]. Ainsi la tomodensitométrie occupe une place importante, car en plus de son grand intérêt diagnostique, elle nous permet une surveillance post-thérapeutique de nos malades.

f. Imagerie par résonnance magnétique :

Les lésions tumorales apparaissent comme des proliférations assez bien délimitées mais hétérogènes avec des zones nécrotique et/ou kystiques. En T1, on retrouve une masse iso intense par rapport au muscle, alors qu'en T2 la masse est hyper intense par rapport à la graisse. Parfois, la masse est hypo intense en T2. Après injection, une prise de contraste péri-tumorale peut être constatée. Cet examen permet une détection spécifique des petites lésions [51].

g. Artériographie hypersélective :

Rarement réalisée, trouve une lésion avec une hyper vascularisation centrale [50].

h. Transit oeso-gastro-duodenal:

Dans le cas typique, il montre une image lacunaire arrondie et régulière, mais en cas de développement sous muqueux l'image radiologique peut évoquer une compression extrinsèque. La sensibilité de cet examen est de 70% [61].

i. Transit du grêle :

Le transit du grêle est l'examen fondamental dans le diagnostic des tumeurs conjonctives du grêle. Cependant, des faux négatifs ont été rapportés dans la littérature en raison du développement sous-séreux de la tumeur [62 ; 51]. La sensibilité de l'examen est améliorée par le double contraste. L'aspect radiologique varie en fonction de l'implantation tumorale dans la paroi et du degré d'invasion des tuniques adjacentes à partir de la couche d'origine [51]. Lorsque la tumeur a un

développement intraluminal, ce qui est rare, elle se traduit par une image lacunaire arrondie bien limitée, recouverte par les plis de la muqueuse. Ces plis sont étirés et parfois légèrement effacés lorsque la tumeur est volumineuse [51, 57, 63, 64]. Une tumeur à développement exoluminal, réalise une empreinte extrinsèque sur l'anse digestive [64] Les tumeurs à développement sousmuqueux ont tendance à effacer les plis normaux et à éroder la muqueuse, responsables ainsi d'une ulcération centrale avec un profond cratère faisant communiquer la tumeur avec la lumière digestive [65, 66, 67]. Les tumeurs à développement extraluminal sous-séreux, au stade de nécrose tumorale, peuvent communiquer avec le tube digestif, déterminant une flaque remplie de baryte, suspendue, communiquant avec la lumière digestive par un fin pertuis [68].

j. Opacification colique :

Le lavement baryté peut être fait par la méthode dite « standard » (situation d'urgence ou patient âgé) ou en double contraste. Ce dernier permet une exploration efficace de l'ensemble du cadre colique, sous réserve d'une préparation satisfaisante du patient et d'une technique correcte.

A l'heure actuelle, l'opacification colique n'est indiquée en première intention que dans les situations suivantes :

- Contre-indication à la coloscopie.
- Suspicion de perforation ou de fistule, on utilise alors un produit hydrosoluble comme la Gastrografine®.
- Suspicion d'obstruction.

k. Tomographie par émission de positron :

La tomographie par émission de positons ou PET-scan était une méthode sensible et plus précoce pour prédire la réponse au traitement par imatinib [69]. Chez les patients répondeurs, des réductions significatives de l'intensité de la fixation du 18-fluoro-2-désoxy-D-glucose étaient observées par cet examen parfois dès la 24

ème heure [61]. Le PET-Scan reste un outil « scientifique » et non pas un examen de routine. Cette imagerie sophistiquée pourrait être « détrônée » par des techniques radiologiques moins coûteuses, plus faciles et tout aussi informatives comme l'échodoppler avec injection de produit de contraste (Sonovue) couplé à un logiciel de perfusion et permettant de prédire rapidement les patients sensible ou résistant à l'imatinib[70]. Actuellement, il est surtout utilisé dans les cas difficiles où il existe un doute entre lésion active et cicatricielle [69].

l. Entéroscopie, entéroscanner et vidéocapsule :

L'entéroscopie, l'entéroscanner et la vidéo capsule sont les examens les plus sensibles pour visualiser une tumeur du grêle [71].

m. Ponction biopsie à l'aiguille fine :

Les biopsies endoscopiques sont souvent trop superficielles, donc non contributives, car la tumeur se développe dans la sous séreuse et épargne le plus souvent la muqueuse. Dans une étude de Colon et al, seulement 49% des biopsies étaient positives, avant le diagnostic histologique de certitude de la pièce de résection chirurgicale [67]. Vu ces résultats décevants, la ponction-biopsie à l'aiguille fine, ou « fine needle aspiration », guidée par l'échographie, le scanner ou au cours d'une endoscopie, a été proposée en préopératoire.

Pour certains, il n'y aurait pas d'avantage à une telle procédure, car l'exploration abdominale est inévitable et le diagnostic final doit être porté sur la pièce d'exérèse complète. De plus, la sensibilité de la ponction pour le diagnostic de malignité des lésions sous muqueuses est décevante. Cependant, Ando et al ont montré dans leur étude de 23 cas, qui a comparé les résultats anatomopathologiques de la cytoponction à l'aiguille fine et ceux de la pièce opératoire, que cette technique avec l'étude immunohistochimique a une place de plus en plus importante pour un apport diagnostique avant l'acte chirurgical [68 ;69 ;72]. Par contre, pour d'autres auteurs, la

biopsie percutanée préopératoire est rarement discutée, en raison de son risque théorique de dissémination néoplasique le long du trajet de l'aiguille.

3. Diagnostic différentiel :

Le diagnostic différentiel est aussi bien radiologique qu'anatomopathologique.

Le premier diffère en fonction de la localisation. Il se fait essentiellement avec les lymphomes, les adénocarcinomes, les autres tumeurs mésenchymateuses (schwannomes, léiomyomes), les tumeurs carcinoïdes et avec les tumeurs prostatiques si la localisation est colique ou rectale [73].

Quant au diagnostic différentiel anatomopathologique des GIST, il se pose avec les autres tumeurs mésenchymateuses :

- Léiomyome et léiomyosarcome : Ils sont rares et siègent surtout au niveau de l'œsophage où ils constituent les tumeurs mésenchymateuses les plus fréquentes, ils peuvent siéger également au niveau du rectum. Ils sont formés de grandes cellules fusiformes, à limites nettes, à cytoplasme éosinophile fibrillaire avec des noyaux à bout arrondi. Sur le plan immunohistochimique, ces tumeurs expriment fortement la desmine et l'alpha actine musculaire lisse. La distinction est importante pour le traitement des tumeurs malignes car la conséquence thérapeutique est totalement différente [74,75].
- Schwannome : C'est une tumeur développée à partir des cellules de Schwann qui engainent les axones des neurones périphériques. Sa localisation dans le tube digestif est rare, essentiellement l'estomac et plus exceptionnellement le rectum. Histologiquement, le schwannome est fait de cellules fusiformes, l'agencement se fait en palissades ou en nodules de Verocay. Le stroma peut être le siège de remaniements dégénératifs donnant des plages myxoïdes et des zones nécrotico-hémorragiques. L'absence ou la présence de ces remaniements définit

le type A ou d'Antoni. Le recours au marquage immunohistochimique montre une positivité typique pour la protéine S100 et à la protéine gliale fibrillaire [76,77].

- Sarcome de kaposi : Il survient généralement chez les patients immunodéprimés. Histologiquement, il peut ressembler à une tumeur stromale. Cependant, la partie profonde du chorion et la sous-muqueuse sont toujours occupées par des cellules fusiformes, par de nombreuses fentes vasculaires, par une infiltration hémorragique et par des amas de pigments ferriques. En outre, les cellules fusiformes présentent au sein de leur cytoplasme des globules hyalins positifs au PAS (périodic acid schiff). Deux anti-corps sont d'une aide précieuse pour le différencier des tumeurs stromales [78]: Le CD31 (marqueur endothélial spécifique) est positif dans le sarcome de kaposi et négatif dans les tumeurs stromales. · Le CD117 qui est presque toujours exprimé dans les tumeurs stromales, ne l'est que rarement dans le sarcome de kaposi.
- Carcinome sarcomatoïde : Ces tumeurs malignes simulent les sarcomes, cependant elles renferment des éléments épithéliaux. Elles infiltrant très souvent la muqueuse dans les formes exophytiques, alors que l'ulcération muqueuse est exceptionnelle. L'analyse immunohistochimique montre un marquage positif pour la cytokeratine, pour le CD34 et le CD117 [74].
- Tumeur fibreuse solitaire : Tumorales expriment Son siège de prédilection est la plèvre, cependant il peut exister des localisations extra-thoraciques en particulier rétro-péritonéales ou péritonéales. Ces tumeurs sont faites de cellules fusiformes agencées sans ordre, en des zones hypo ou hyper cellulaires, au sein desquelles on peut observer du collagène de type chéloïdien et une vascularisation de type hémangiopéricytaire. Ces proliférations constamment le

CD34, mais sont négatives pour l'ensemble des marqueurs musculaires lisses et nerveux et aussi pour le CD117 [79].

- Mélanome : Il peut être soit primitif soit secondaire. Les cellules mélaniques peuvent prendre parfois l'aspect de cellules fusiformes, épithélioïdes ou pléiomorphes. Ces tumeurs expriment le CD 117 dans 36% des cas. Elles présentent une positivité vive pour la PS100, le CD34 est négatif. Les marqueurs mélaniques sont positifs [80].
- Séminome : Des séminomes peuvent se développer dans le rétropéritoine ou donner des métastases au niveau intestinal. Les cellules séminomateuses expriment le c-kit. Le CD34 et la h-caldesmone sont négatifs [81,82].

4. Bilan préthérapeutique:

a. Bilan d'extension:

i. Référence :

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

ii. Options :

Échographie abdominale (avis d'expert) ;

Écho-endoscopie (généralement réalisée à l'étape diagnostique dans les GIST de taille limitée du tractus digestif haut ou du rectum) (accord d'experts) ;

IRM (notamment en cas de GIST du rectum) (accord d'experts) ;

TEP-Scan (scintigraphie au FDG-glucose) en cas de doute sur une lésion métastatique en TDM ou IRM (accord d'experts) [83].

b. Biopsies :

Les biopsies endoscopiques sont généralement négatives. L'indication d'une ponction biopsie (par voie écho-endoscopique, percutanée ou opératoire) doit être

posée au cas par cas. Un tel geste comporte un risque hémorragique et potentiellement de dissémination péritonéale lorsqu'elle est faite par voie percutanée ou coelioscopique. Elle est recommandée de manière générale dans les sarcomes en pré-opératoire, et tout particulièrement dans les GIST surtout en cas de doute diagnostique avec un autre type tumoral qui pourrait nécessiter un traitement ou une chirurgie différents, en cas de résecabilité douteuse, de chirurgie lourde ou mutilante, de discussion de traitement néo-adjuvant.

i. Références : Si la tumeur paraît résécable et que le patient est opérable, une ponction biopsie préopératoire doit être discutée en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP). Elle est recommandée mais non indispensable en cas de forte suspicion de GIST si une chirurgie limitée et non mutilante est possible (avis d'expert). Elle est indispensable si le choix du traitement repose sur un diagnostic histologique certain (accord d'experts) :

- Doute diagnostique avec une autre tumeur nécessitant une chimiothérapie première ou une chirurgie différente, par exemple lymphome, autres sarcomes ou tumeur desmoïde, tumeur neuroectodermique périphérique (PNET), séminome, tumeur germinale non séminomateuse.
- Localisation ou extension faisant discuter un traitement initial par imatinib.
- Tumeur non résécable (localement avancée) et/ou métastatique.
- Chirurgie importante ou mutilante.

ii. Quel type de biopsie ? La biopsie peut porter sur la tumeur primitive ou la(les) métastase(s). Si la lésion n'est pas résécable du fait d'un envahissement loco-régional ou de métastases, une biopsie de la lésion la plus accessible est réalisée : biopsie hépatique à l'aiguille fine sous contrôle radiologique (échographie ou scanographie) en cas de métastase hépatique, ou biopsie de la tumeur primitive sous contrôle écho-endoscopique ou radiologique. La ponction sous écho-endoscopie doit être privilégiée

par rapport à la voie transpariétale dans les GIST non métastatiques (accord d'experts). La biopsie doit être réalisée en centre spécialisé quand le risque de complication est important (GIST kystiques ou hémorragiques).

La biopsie doit être de taille suffisante pour le diagnostic histologique et la recherche de mutation de KIT ou PDGFRA. Elle doit être fixée dans du formol à 4 % et non dans du liquide de Bouin qui ne permet pas le génotypage. Le génotypage peut se faire sur les fragments fixés au formol, ou sur un fragment congelé avec une rentabilité supérieure [83].

c. Bilan d'opérabilité :

Il est orienté par les antécédents, l'examen clinique et la consultation d'anesthésie [83].

V. Facteurs Pronostiques :

Les GIST sont des tumeurs ayant probablement toutes un certain potentiel de malignité, en dehors des micro-GIST [84]. Pour les tumeurs localisées, une classification histo-pronostique du risque de récurrence fondée sur la taille de la tumeur et l'index mitotique, a été établie en 2002 lors d'un consensus [85]. L'index mitotique est le facteur pronostique de récurrence le plus important. Le nombre de mitoses doit être évalué sur 5 mm² [86]. Cela correspond, sur les microscopes actuels, à 20 à 25 champs au grossissement x 40 au lieu des « 50 champs à fort grossissement (HPF) » indiqués dans les anciennes publications. D'autres paramètres topographiques, histologiques, immuno-histochimiques et moléculaires interviennent sur le risque de récurrence. De grandes séries rétrospectives ont permis de préciser ces données, mettant en évidence en outre, l'influence du siège de la tumeur et d'une perforation tumorale (risque très élevé) sur le risque de récurrence [87]. D'autres classifications que celle du NIH sont donc actuellement plutôt utilisées en pratique (Miettinen et Joensuu tableaux ci-dessous) [87,88].

Tableau 2 : Estimation du risque de récurrence ou de décès lié à la maladie dans les GIST localisées résectionnées dans des groupes définis par la taille, l'index mitotique et le siège de la tumeur (d'après Miettinen [87]). Les chiffres sont basés sur le suivi à long terme d'études portant sur 1055 GIST gastriques, 629 GIST jéjuno-iléales, 144 GIST duodénales et 111 GIST rectales (AFIP : Armed Forces Institute of Pathology).

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

* nombre de patients insuffisant pour l'estimation

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

Tableau 3 : Estimation du risque de récurrence dans les GIST localisées résectionnées dans la classification de Joensuu dérivée de celle du NIH. Elle vise notamment à mieux scinder les GIST à risque intermédiaire et élevé, et intègre le caractère péjoratif d'une perforation [88].

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

L'index mitotique et la taille étant des variables continues, les limites indiquées dans ces classifications doivent être interprétées judicieusement. Des « contour maps » pronostiques (cartes d'isolignes, c'est-à-dire de répartition de même valeur du risque de récurrence) qui incorporent l'index mitotique et la taille comme des variables

continues ont été définies par Joensuu et al. à partir de séries de patients n'ayant pas reçu de traitement adjuvant [89]. Elles peuvent être consultées dans l'article ou par exemple à l'adresse suivante : <https://liferaftgroup.org/contour-maps-for-estimating-the-risk-of-recurrence-after-surgery>.

Le type de mutation a une influence sur le risque de récurrence. Les patients ayant une mutation PDGFRA ont un risque de récurrence moindre que ceux ayant une mutation de KIT. Le type de mutation de KIT intervient aussi, mais comme le nombre de mutations possibles sur l'exon 11 est important, les corrélations sont délicates. Il a par exemple été récemment montré que les patients ayant une duplication de l'exon 11 ou une délétion sur un seul codon de l'exon 11 ont un taux de rechute plus faible [90]. Ces données s'intégreront progressivement à la pratique.

VI. Prise en charge thérapeutique :

1. Buts :

Le but du traitement des GIST est d'obtenir la guérison. Si la guérison n'est pas possible, le traitement cherche à arrêter l'évolution le plus longtemps possible pour permettre au malade de mener une vie aussi proche de la normale que possible en atténuant les symptômes de la maladie [83].

2. Moyens :

Avant les années 2000, la chirurgie ne permettait que 50 % de survie à cinq ans, les patients inopérables avaient une survie inférieure à un an, et la chimiothérapie était inefficace avec seulement 5 % de survie globale et trois mois de survie sans progression. Et enfin la radiothérapie ne permettait que moins de 5 % de taux de survie globale [25].

a. Chirurgie

Le but de cette chirurgie est d'obtenir une réponse maximale avec des marges négatives après une chirurgie de cytoréduction maximale, sans rupture capsulaire.

i. Principes de la chirurgie

La résection chirurgicale complète en monobloc de la tumeur (résection R0) est le seul traitement potentiellement curatif [91,92]. Il est essentiel d'éviter une perforation per-opératoire qui entraîne une dissémination péritonéale et une survie similaire à celle des patients ayant eu une exérèse incomplète dans certaines études. Ces lésions souvent nécrotiques, sont fragiles et doivent donc être manipulées avec la plus grande précaution [93,94]. Il n'existe pas de consensus sur la marge optimale de résection, qui peut probablement être de 1 cm ou moins dès lors que la résection est R0. Les énucléations " simples " sont classiquement grevées d'un risque de récurrence plus élevé que les résections segmentaires, tout du moins pour les GIST gastriques et rectales [95].

Le curage ganglionnaire n'est pas la règle, car les métastases ganglionnaires sont rares et le risque de récurrence ganglionnaire limité, sauf dans les formes pédiatriques.

En cas d'exérèse incomplète (R2) ou d'exérèse de nodules métastatiques péritonéaux associés, le pronostic spontané est mauvais. Le cas des résections R1 reste l'objet de discussions, car il n'a pas été démontré qu'une résection R1 était associée à un moins bon pronostic [96].

ii. Chirurgie dans les tumeurs non métastatiques :

- Tumeurs localisées :

Le geste chirurgical dépend du siège de la tumeur.

- Pour une tumeur gastrique, de siège antral ou fundique, une gastrectomie atypique (wedge resection) ou segmentaire est indiquée avec une marge de

sécurité. La résection sous coelioscopie est une option possible si on ne prend pas le risque d'une effraction tumorale. Elle doit être réservée aux petites tumeurs (< 5 cm). Plus que la taille elle-même, l'important est d'éviter une rupture de la tumeur en per-opératoire. Les tumeurs de siège péri-cardial ou pré-pylorique peuvent nécessiter une gastrectomie réglée. En cas de volumineuse tumeur, une gastrectomie totale peut être imposée par des contraintes anatomiques. Les équipes asiatiques pratiquent de plus en plus des résections endoscopiques pour les petites GIST gastriques, éventuellement par une approche combinée avec la coelioscopie, mais cela reste à valider.

- Pour les tumeurs du grêle, une résection segmentaire est indiquée. Dans le cas particulier des atteintes duodénales, une résection élective conservant le pancréas peut être une option [97].
- Pour les tumeurs du rectum et du côlon, une chirurgie réglée est recommandée.
- Pour les tumeurs œsophagiennes, l'exérèse des GIST par énucléation sous thoracoscopie quand elle est possible est une alternative à l'œsophagectomie [98].
- En cas de petites tumeurs intramurales (< 2 cm), les énucléations sont déconseillées. Cependant, dans certaines localisations délicates (œsophage et duodénum), une résection localisée peut être discutée à condition d'avoir informé le patient des avantages et des inconvénients potentiels, et d'assurer un suivi régulier [94]. Ce type d'intervention est néanmoins déconseillé pour les GIST du rectum du fait du risque évolutif.

- Tumeurs localement avancées :

Une exérèse large parfois mutilante n'est licite que si l'exérèse est complète. Cette attitude agressive est à moduler en fonction des organes concernés et du terrain.

L'alternative d'un traitement néo-adjuvant est raisonnable quand la résection semble incertaine en préopératoire. Il pourrait limiter le geste chirurgical initial et augmenter les chances de résection complète. La chirurgie est alors envisagée quand la réponse maximale est observée (après 6 à 12 mois de traitement) [94]. Dans ces cas, l'évaluation précoce de la réponse au traitement est nécessaire (par exemple par TEP-scan après 2 à 4 semaines de traitement), et il faut si possible déterminer le génotype de la tumeur afin d'estimer sa sensibilité à l'imatinib. Il faut aussi tenir compte du

risque de complications sévères liées à la tumeur primitive (hémorragie, perforation, rupture tumorale) sous imatinib, même s'il semble limité. Cette approche doit être réservée à des centres experts.

- iii. Chirurgie dans les tumeurs métastatiques :*

Les métastases sont principalement péritonéales et hépatiques.

Les études portant sur la résection de métastases hépatiques de GIST avant l'ère de l'imatinib sont d'effectifs restreints en dehors des séries du Mémorial de New York qui rapportait 56 patients et de l'Association française de chirurgie (AFC) [99] avec 158 patients. La médiane de survie après exérèse complète était de 39 mois et la survie à 5 ans de 30 %. Bien entendu, ces résultats doivent être interprétés prudemment car il s'agit d'études rétrospectives et les patients opérés avaient les meilleurs facteurs pronostiques. Le délai entre le traitement de la tumeur primitive et le diagnostic des métastases est un facteur essentiel en analyse multivariée.

L'imatinib est le traitement de référence de première ligne. L'exérèse de la tumeur primitive est indiquée en cas de signes cliniques de gravité (occlusion, hémorragie), et est à discuter de manière multidisciplinaire (tenant compte du terrain et de l'importance du geste chirurgical) avant le traitement par imatinib afin d'éviter la survenue de complications locales (avis d'expert). Le risque de perforation ou d'hémorragie de la tumeur primitive survenant sous imatinib n'est pas précisément connu (et souvent rapporté pour l'ensemble d'une population ayant ou non le primitif en place), probablement limité (2,7 % d'hémorragie tumorale et 2,7 % d'hémorragie haute ou de perforation dans une étude, pas de perforation dans deux autres études) [100,101]. L'exérèse de volumineuses masses nécrotiques après traitement par imatinib, symptomatiques, et dont le risque de rupture semble important est préférable à une chirurgie en urgence pour complication (accord d'experts) [94]. Une telle chirurgie ne peut être décidée que par une équipe entraînée.

Chez les patients répondeurs ou stables sous imatinib et potentiellement accessibles à une résection R0, la place de la chirurgie d'exérèse ou de la radiofréquence de métastases reste à préciser [94,95]. Sa faisabilité a été montrée, mais son intérêt en termes de survie n'est pas établi.

Deux essais randomisés (poursuite de l'imatinib versus chirurgie + poursuite de l'imatinib) ont été suspendus du fait d'un recrutement trop lent. C'est d'autant plus dommage que dans l'essai chinois, qui n'a inclus que 41 patients, il existait une tendance (non significative) en faveur du bras chirurgie [102]. Toute chirurgie dans ce cadre doit être discutée en réunion pluridisciplinaire (RCP), car actuellement l'imatinib est la référence en première intention [103]. L'imatinib peut être arrêté la veille ou quelques jours avant la chirurgie et repris dès que le transit le permet.

Une exérèse ou une destruction par radiofréquence de métastases peuvent être envisagées en cas de progression focale de la maladie sous imatinib. Ce traitement n'a pas d'intérêt en cas de progression diffuse sous traitement médical (accord d'experts) [94,104].

La découverte per-opératoire d'une maladie métastatique limitée lors de la résection de la tumeur primitive pose un problème délicat. Il n'a pas été montré de bénéfice d'une réduction tumorale initiale des métastases et la résection du primitif seul associée à un traitement par TKI semble préférable. Après résection initiale macroscopiquement complète d'une maladie métastatique sans traitement médical préalable (par exemple une sarcomatose localisée), l'intérêt de l'imatinib en post-opératoire est très probable. Cette situation n'ayant pas fait l'objet d'essais spécifiques, son indication et sa durée (comme un traitement adjuvant ou jusqu'à progression) doivent être discutés en RCP au cas par cas (avis d'expert).

Après exérèse de métastases chez un patient déjà traité, la poursuite de l'imatinib est nécessaire (accord d'experts) [94].

b. Thérapeutiques ciblées :

i. Imatinib :

C'est un inhibiteur sélectif de protéine tyrosine kinase (en particulier c-Kit, de c-abl, de bcr-abl et du récepteur du PDGF). L'imatinib a été utilisé initialement pour le traitement des leucémies myéloïdes chroniques [105–107]. L'imatinib entraîne une inhibition compétitive de la fixation d'ATP au niveau du Kit, ainsi une inhibition de la phosphorylation et par conséquent une interruption des voies de signalisation (MAP-K et AKT) [108]. L'étude pilote a été réalisée en mars 2000 chez une patiente avec une

GIST métastatique, ayant eu de l'imatinib à la dose de 400 mg/j. Les résultats ont été spectaculaires, avec réduction importante de la taille des lésions [109].

- En cas de métastases :

C'est un standard à partir des résultats de l'étude pilote, le groupe de l'EORTC a mené une phase I incluant 40 patients (36 patients avec un GIST et quatre autres sarcomes) [110]. Vu les résultats prometteurs et la bonne tolérance du traitement, deux principales études phase II ont été menées en parallèle (B2222 et EORTC) ainsi qu'une troisième étude B1202 [111–113]. L'étude B2222 a été réalisée en 2002 par Demetri, elle a inclut 147 patients avec une GIST non résequable ou métastatique. Deux bras ont été constitués, un bras A (n = 74) recevant 400 mg d'imatinib par jour et un bras B (n = 73) recevant 600 mg/j avec possibilité de cross-over vers 600 mg si progression sous 400 mg. Pour une médiane de suivi de 71 mois, le taux de réponse a été de 53,7 %, la médiane de survie sans progression a été de 24 mois (20 mois [400 mg/j] vs 26 mois [600 mg/j] ; p = 0,3712) et la survie globale à un an a été de 88 % identique pour les deux groupes [114,115]. L'actualisation de cette étude après neuf ans de suivi a été présentée à l'American Society of Clinical Oncology (ASCO) : 2011, le temps jusqu'à progression est de 14 % et le taux de survie globale à neuf ans est de 35 % [116]. La seconde étude randomisée phase II est celle de EORTC, ayant inclus 51 patients avec une GIST métastatique ou avancé ou autres sarcomes des tissus mous, la dose d'imatinib administrée a été de 800 mg/j. Les résultats ont été les suivants : la réponse complète était de 4 %, la réponse partielle était de 67 %, une stabilisation a été notée dans 19 % des cas et une progression chez 11 % des malades, avec un bon profil de tolérance [111].

À partir des résultats de ces deux études phase II, l'imatinib est devenu un standard dans les GIST métastatiques (EMA : European Medicines Agency en 2001 et Food and Drug Administration [FDA] en 2002) [117,118]. Dose optimale d'imatinib en

cas de métastase. Une métaanalyse (METAGIST) a été réalisée à partir de deux études randomisées phase III (EU-AUS et US-CDN) [119]. Cette étude a inclus 1640 patients avec une GIST métastatique ou localement avancée. Il y avait deux bras, un bras recevant : 400 mg et un bras 800 mg. Pour une durée de suivi de 46 mois, la survie sans progression et la survie globale ont été identiques dans les deux bras, avec un profile de toxicité dose-dépendante. Il y avait un seul facteur prédictif de réponse, mutation de l'exon 9 du cKit [120]. À partir des résultats de cette étude, les guidelines National Comprehensive Cancer Network (NCCN) et European Society for Medical Oncology (ESMO) recommandent de commencer par une dose initiale de 400 mg/j ou bien une dose de 800 mg en cas de présence de mutation de l'exon 9 [121]. Durée optimale d'imatinib en cas de métastase. Pour répondre à la question de la durée du traitement, une étude phase III randomisée BFR14 a comparé le traitement en continu versus interruption. Cette étude a inclus 182 patients avec une GIST métastatique ou localement avancé, la dose administrée d'imatinib était de 400 mg. La PFS était supérieure dans le bras continu 18 mois (95 % CI 15,0–23,6) ($p = 0,0001$) versus six mois dans le bras interruption (95 % CI 3,5–9,7) [122]. L'actualisation de ces résultats à trois ans et à cinq ans de suivi a toujours montré un bénéfice en faveur du bras continue, en termes de survie sans progression (12,2 mois, 6,3 mois à cinq ans et trois ans respectivement) [123]. Que faire en cas de progression sous 400 mg d'imatinib ? Une étude a inclus 133 patients parmi les 976 patients de l'étude EORTC, ayant progressé sous 400 mg de l'imatinib, ils ont été mis sous une double dose de 800 mg. Après le cross-over, 23 % de patients étaient toujours en vie après un an de suivi, et la médiane de PFS a été de 81 jours [124].

- En situation adjuvante :

C'est aussi un standard à partir des résultats de trois principales études randomisées phase III qui ont testé l'imatinib en adjuvant. L'étude ACOSOG Z9001 a

inclus 700 patients avec une GIST supérieure à 3 cm après résection. Les patients ont été randomisés en deux bras : un bras recevant l'imatinib à la dose de 400 mg/j et un bras placebo pendant une durée d'un an. La survie sans récurrence à un an était en faveur du bras imatinib, 97 % versus 83 % ($p < 0,001$). Bien que cette étude ait fait émettre quelques critiques, l'imatinib a eu une autorisation de la FDA en janvier 2009, en adjuvant à la dose de 400 mg/j chez les patients avec un GIST Kit positive, à risque intermédiaire ou élevé [125–126]. Durée optimale d'imatinib en adjuvant. L'étude SSGXVIII/AIO a comparé 12 mois du traitement versus 36 mois. L'objectif primaire était la survie sans récurrence (RFS) et les objectifs secondaires étaient : la survie globale, la survie spécifique à la GIST et la tolérance. La survie sans récurrence était plus importante dans le bras 36 mois que 12 mois (HR 0,46, 95 % CI 0,32–0,65 ; $p < 0,0001$; 5-y RFS 65,6 % vs 47,9 %). Le bénéfice a été aussi retrouvé dans la survie globale (HR 0,45, 0,22–0,89 ; $p = 0,019$; 5-y OS 92,0 % vs 81,7 %). Avec une bonne tolérance du traitement [127]. À partir des résultats de cette étude, le standard actuellement est de trois ans en adjuvant.

- En situation néoadjuvante :

Deux études randomisées phase II ont été menées. La première étude a été actualisée à l'ASCO 2011, elle a inclus 30 patients avec un GIST potentiellement résecable (localement avancé : groupe A, métastatique : groupe : B). Les patients ont reçu 600 mg d'imatinib par jour pendant une durée de huit à 12 semaines. Pour un suivi de cinq ans, les résultats sont les suivants : la survie sans progression était de 57 % dans le bras A et 30 % dans le groupe B ; la survie spécifique de la maladie était de 77 % dans les deux groupes ; la survie globale était de 77 % dans le groupe A et de 68 % dans le groupe B, avec une bonne tolérance du traitement [128]. La seconde étude a inclus 19 patients avec une GIST résecable, la dose administrée d'imatinib était de 600 mg/j. La randomisation a été faite en trois groupes en fonction de la durée du

traitement, trois, cinq ou sept jours. On a noté une bonne réponse radiologique (69 % de réponse à la TEP-TDM et 71 % à la TDM), ainsi qu'une corrélation très significative entre le pourcentage de cellules en apoptose et la durée du traitement ($p = 0,04$). La médiane de survie sans progression était de 46 mois [129].

ii. Sunitinib :

Le sunitinib est un inhibiteur oral de tyrosine-kinase agissant sur plusieurs récepteurs tyrosine kinase transmembranaires (KIT, VEGF, PDGF). Son efficacité a été démontrée par une étude de phase III multicentrique chez 312 patients avec une GIST métastatique ou non résécable ayant une résistance ou une intolérance à l'imatinib [130,131]. La posologie classique (AMM) est de 50 mg/j 4 semaines sur 6. Un traitement continu à la dose de 37,5 mg /j aurait une efficacité similaire dans les GIST avec une tolérance comparable d'après une étude de phase II non randomisée [132].

iii. Regorafenib

Le regorafenib est un inhibiteur oral de tyrosine-kinase proche du sorafenib, agissant sur plusieurs récepteurs tyrosine kinase transmembranaires (KIT, VEGF, PDGF). Son efficacité a été démontrée par une étude de phase III multicentrique contre placebo, chez patients avec une GIST métastatique ou non résécable, résistants ou intolérants à l'imatinib et au sunitinib [133]. La dose préconisée est de 160 mg/j 3 semaines sur 4. La médiane de survie sans progression était de 4,8 mois dans le groupe regorafenib contre 0,9 mois dans le groupe ayant reçu le placebo ($p < 0,0001$). Il s'agit donc du traitement standard de troisième ligne en cas d'échec de l'imatinib et du sunitinib. Il dispose d'une AMM européenne depuis juillet 2014.

c. Autres traitements :

L'efficacité de la chimiothérapie systémique dans les tumeurs stromales est très faible, avec des taux de réponse de 0 à 10 % [25]. En ce qui concerne la radiothérapie, elle n'est utilisée que ponctuellement à visée symptomatique dans des cas de tumeurs fixées, responsables de douleurs ou hémorragiques [25].

3. Indications thérapeutiques [83] :

a. GIST résécable non métastatique, résection R0

- Chirurgie d'exérèse R0 (niveau de la recommandation: grade A).
- Imatinib 400 mg/j en adjuvant pendant 3 ans si GIST à haut risque de récurrence (niveau de la recommandation : grade A) sauf si mutation PDGFRA de type D842V ou GIST wild type dans le cadre d'une neurofibromatose.

b. GIST résécable non métastatique, résection R1 ou R2

- Discuter une reprise chirurgicale, surtout en cas de résection R2 car la valeur péjorative d'une résection R1 n'est pas clairement établie (avis d'experts). Lorsque la séreuse est envahie (GIST de grande taille) ou qu'il y a eu une effraction tumorale, le pronostic est surtout lié à l'essaimage péritonéal et non plus à la tranche de section viscérale et une reprise d'exérèse n'est donc pas utile. En revanche, la reprise se discute lorsque que le patient est potentiellement curable par la chirurgie (séreuse non envahie, pas d'effraction tumorale et lésion à risque faible ou intermédiaire de récurrence). L'importance du geste chirurgical et le risque de séquelles associées sont aussi des éléments dont il faut tenir compte.
- Si une reprise n'est pas possible, que la résection est R2 (macroscopiquement incomplète) il faut discuter un traitement par imatinib et une reprise chirurgicale dans un deuxième temps (avis d'expert).

- Imatinib en adjuvant pendant 3 ans si GIST à risque élevé ou intermédiaire de récurrence et résection R1 (avis d'expert).
- Imatinib en post-opératoire sans limitation de durée si résection R2 et pas de reprise chirurgicale possible (avis d'expert).

c. GIST résécable, mais survenant dans un contexte de prédisposition familiale :

- Contexte de neurofibromatose de type 1 : les GIST sont souvent multiples sur le grêle, à ne pas confondre avec des métastases. Le traitement adjuvant par imatinib n'a pas d'intérêt [104].
- Contexte de syndrome de Carney-Stratakis ou de perte d'expression de SDHB (GIST épithélioïdes gastriques du sujet d'âge < 30 ans). Des métastases ganglionnaires ont été rapportées, ce qui peut faire discuter un curage ganglionnaire dans ces formes rares.
- Contexte de mutation germinale de l'exon 13 de KIT : un traitement prolongé par imatinib peut être proposé en cas de GIST symptomatique, de plus de 3 cm et/ou à croissance rapide [134].

d. GIST de résécabilité douteuse ou chirurgie mutilante (œsophage ou rectum en particulier) :

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

e. GIST non résécable, non métastatique :

- Traitement par imatinib 400 mg/j (accord d'experts).

- Résection chirurgicale secondaire dans un centre spécialisé à discuter au maximum de la réponse objective, après 6 à 12 mois d'imatinib (accord d'experts).
- Traitement par imatinib 800 mg/j d'emblée si mutation de l'exon 9 connue (avis d'expert).
- Exérèse de métastases nécrotiques sous imatinib à discuter si risque de complication, en particulier de rupture de masses liquéfiées (accord d'experts).
- Exérèse de métastases nécrotiques sous imatinib à discuter si risque de complication, en particulier de rupture de masses liquéfiées (accord d'experts).

f. Progression sous imatinib 400 mg/j :

- Avis auprès d'une RCP du réseau NETSARC.
- Pas d'arrêt immédiat de l'imatinib avant la décision thérapeutique.
- Vérifier l'observance du traitement.
- Augmentation de l'imatinib à 800 mg/j (avis d'expert)
- Ou sunitinib (50 mg/j 4 semaines sur 6) (niveau de la recommandation : grade A).
- Contrôler l'exposition au traitement (par un dosage plasmatique du taux d'imatinib).
- Résection ou radiofréquence voire embolisation des métastases si progression focale sous imatinib et augmentation de l'imatinib à 800 mg/j (avis d'expert).
- Sunitinib en continu à 37,5 mg/j plutôt qu'à 50 mg/j 4 semaines sur 6.

g. Progression sous imatinib 800 mg/j et sunitinib

- Regorafenib 160 mg/j, 3 semaines sur 4

VII. Surveillance

1. Après résection à visée curative [83]:

a. Références :

Examen clinique et scanner spiralé abdomino-pelvien ou IRM abdominale (accord d'experts) :

- Tumeurs à risque élevé : tous les 3-4 mois pendant 3 ans, puis tous les 6 mois jusqu'à 5 ans, puis annuels
- Tumeurs à risque intermédiaire : à 3 mois puis tous les 6 mois jusqu'à 5 ans, puis annuels
- Tumeurs à faible risque : à 6 mois puis annuels jusqu'à 5 ans
- Tumeurs à très faible risque : pas de surveillance systématique.

b. Options :

Échographie abdominale (avis d'expert).

2. Au cours d'un traitement par imatinib [104,105] :

La tomodensitométrie avec injection de produit de contraste est l'imagerie la plus utilisée dans l'évaluation de la réponse. Il a été cependant montré que les critères OMS et RECIST de réponse tumorale ne sont pas adaptés à l'évaluation de la réponse tumorale dans les GIST traitées par imatinib. En cas de réponse, la masse devient hypodense et la partie prenant le contraste ainsi que la vascularisation tumorale diminuent en quelques semaines. Ces modifications ne sont pas toujours associées à une diminution de taille de la tumeur, qui peut même dans certains cas augmenter initialement. La mesure de la densité tumorale, en unités Hounsfield, est nécessaire. La diminution de la vascularisation tumorale évaluée par exemple par scanner dynamique ou Doppler avec produit de contraste, traduit aussi l'efficacité du traitement. Une

augmentation de taille pouvant traduire l'efficacité du traitement, une revue de l'imagerie dans un pôle régional de cancérologie doit être envisagée avant son arrêt. Des critères d'évaluation tomodensitométriques appropriés aux GIST ont été proposés pour définir le contrôle de la maladie sous imatinib [105] : diminution de la taille (mesure unidimensionnelle) $> 10\%$ et/ou diminution de la densité après injection (en unités Hounsfield) d'au moins 15% . Ces critères ont une sensibilité de 97% et une spécificité de 100% pour différencier les bons des mauvais répondeurs. De plus, ils sont corrélés avec le temps jusqu'à progression, contrairement aux critères RECIST [105].

L'IRM abdominale est une alternative au scanner.

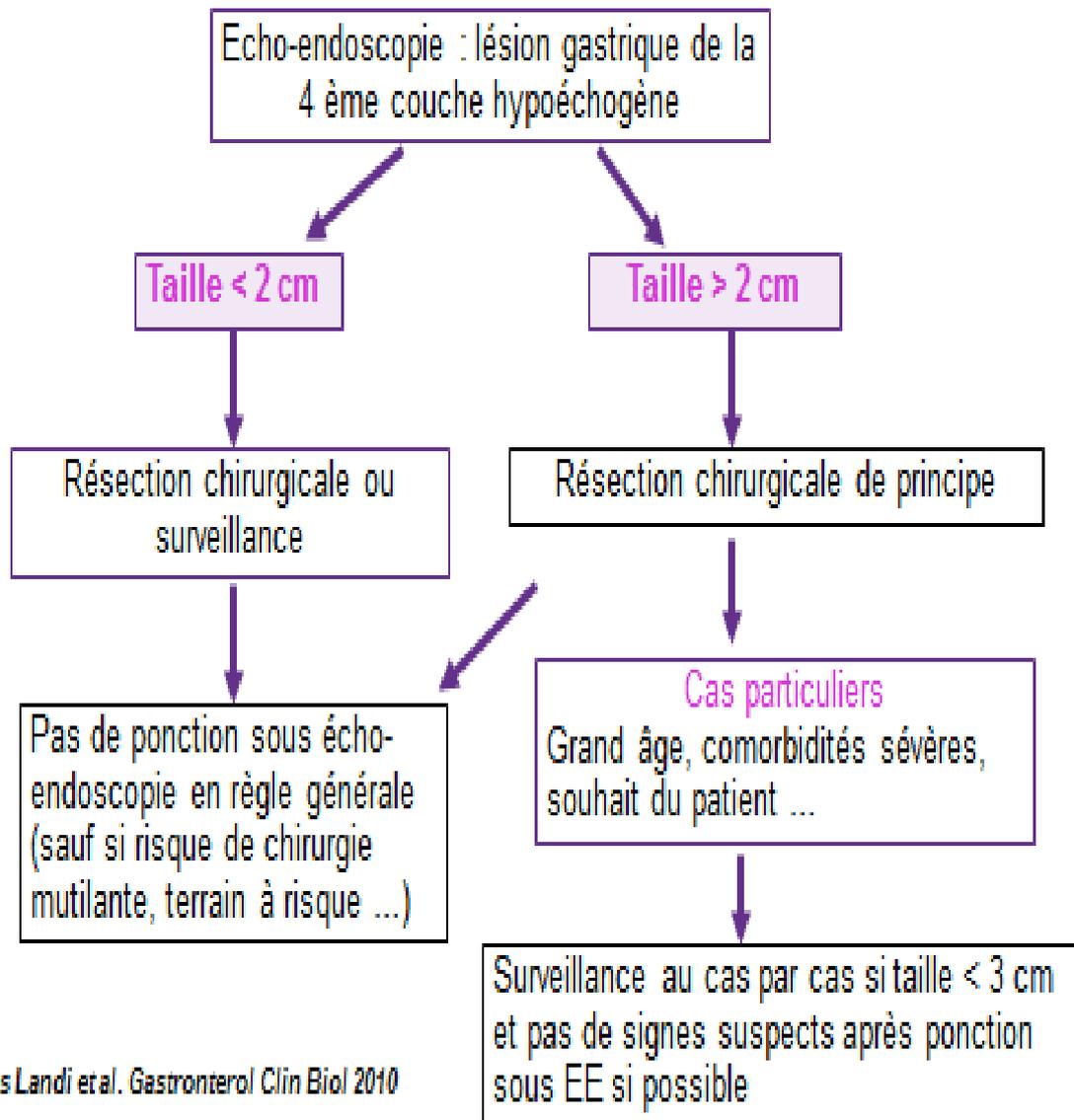
La progression tumorale en cas de maladie métastatique traitée par imatinib peut être localisée (par exemple porter sur 1 ou 2 métastases, apparition d'un " nodule dans la masse " nécrotique), soit être diffuse. Les progressions focales représentent environ 50% des progressions. Les modifications de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

La TEP au FDG a montré une sensibilité élevée dans la détection de la réponse tumorale précoce. La TEP est toutefois coûteuse et d'accessibilité limitée dans certains centres. L'écho-Doppler avec injection de produit de contraste permet comme la TEP une évaluation précoce de la réponse par évaluation de la perfusion intra-tumorale des métastases hépatiques. Des logiciels permettent désormais d'obtenir une évaluation quantitative. Des études multicentriques destinées à évaluer cette technique sont en cours.

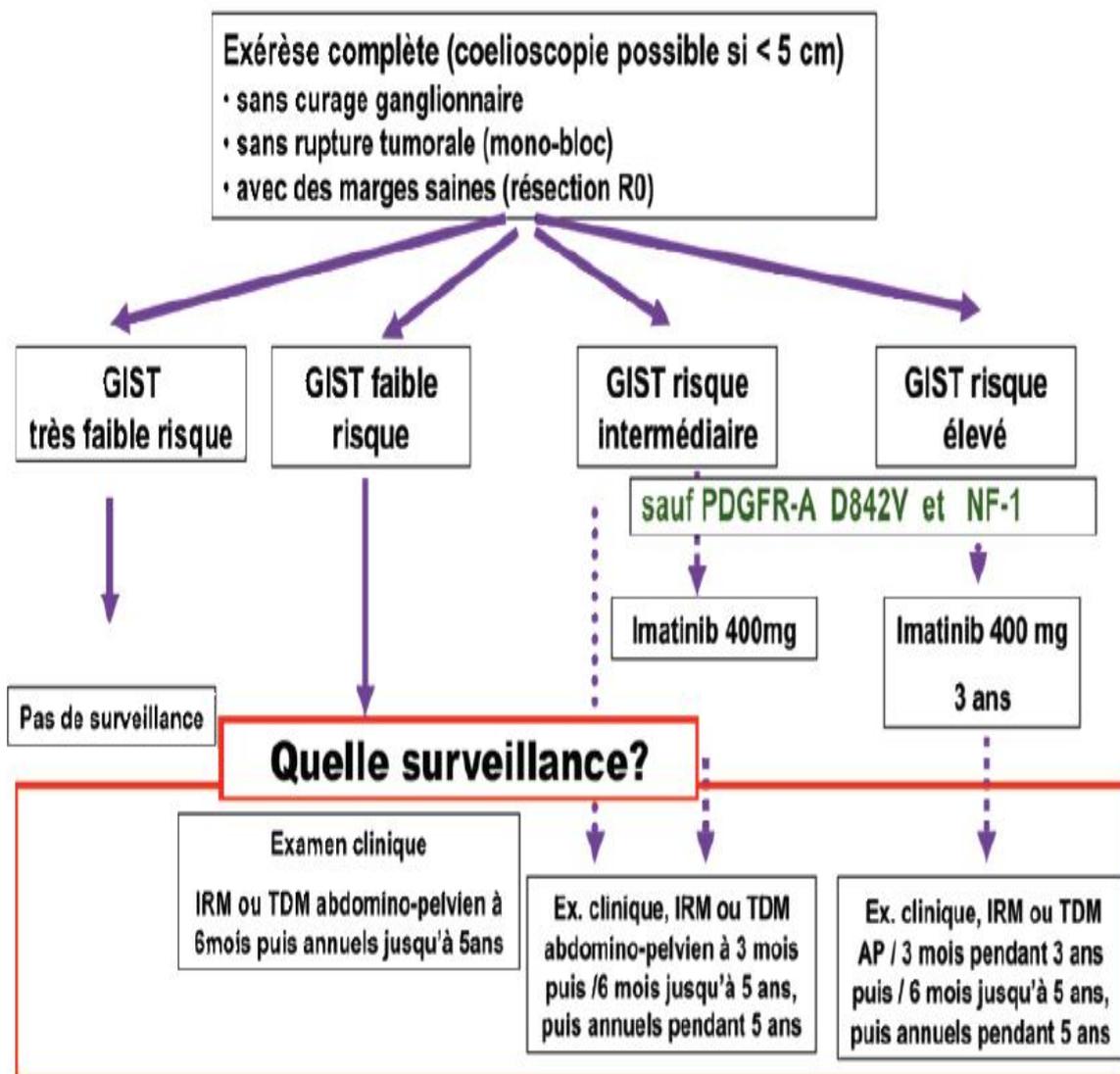
L'amélioration symptomatique, les réponses tomodensitométrique (taille et densité), TEP (SUV max ou évaluation visuelle) et écho-Doppler (dB), sont toutes prédictives du contrôle tumoral par l'imatinib [83].

Annexes : algorithmes de prise en charge (TNCD, GIST, dernière mise à jour le 27/09/2016)

Annexe 1. Suspicion de GIST gastrique localisée de petite taille



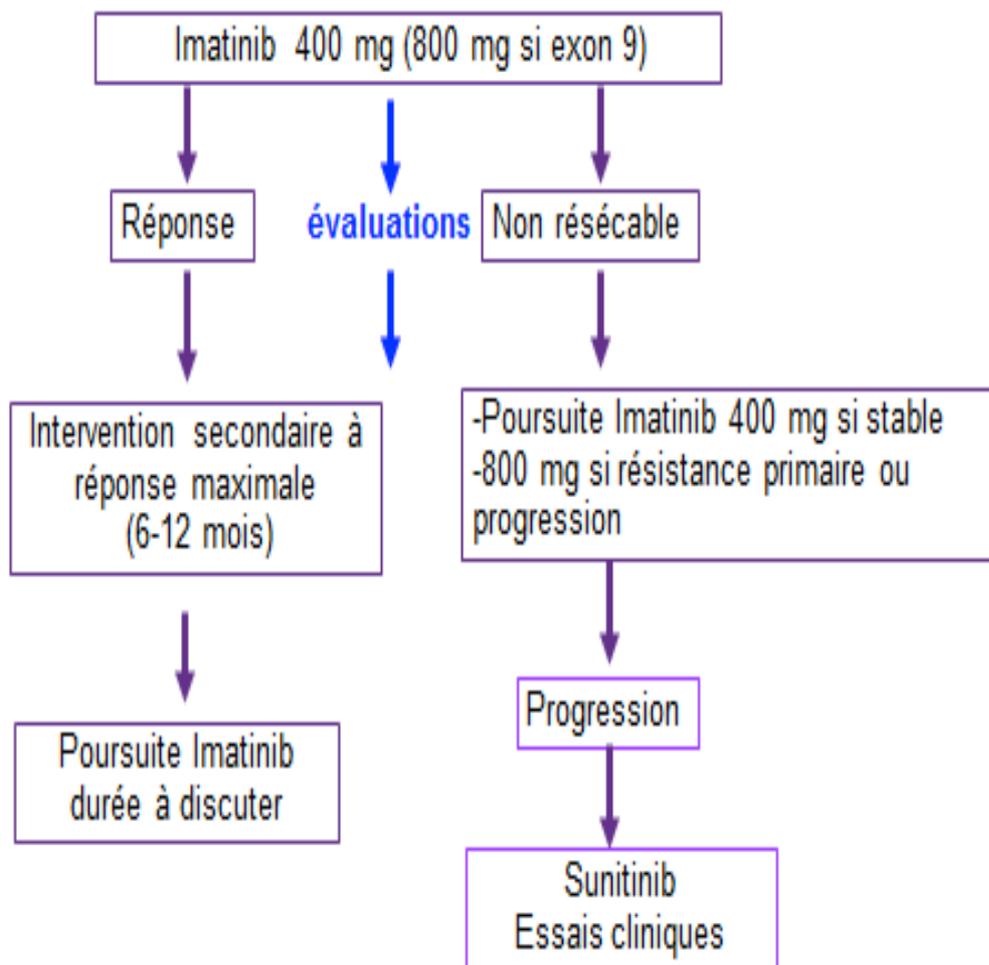
Annexe 2. GIST localisées : prise en charge et surveillance



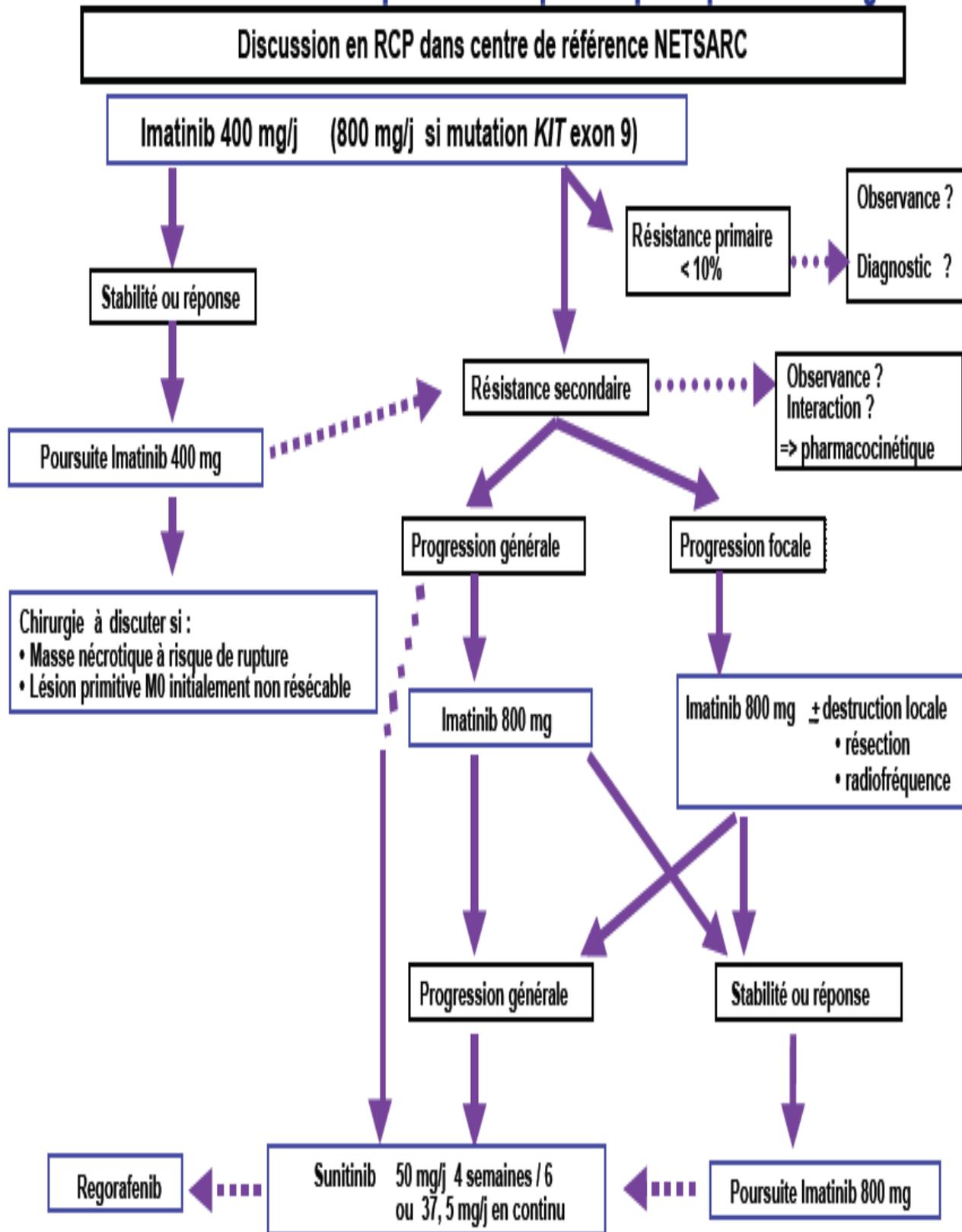
TNCD et ESMO 2014

Scaglia E, Jazeron JF, Bouché O et Diébold MD. EMC 2009

Annexe 3. GIST non résecables ou de résecabilité douteuse ou en cas de chirurgie mutilante « évitable »



Annexe4. GIST métastatique ou inextirpable : quelle prise en charge ?



D'après Scaglia E, Jazeron JF, Bouché O et Diébold MD. EMC 2009

PARTIE PRATIQUE

I. Objectif :

Le but de notre travail est d'analyser, au sein de l'hôpital militaire Moulay Ismail à Meknès, les aspects épidémiologiques des GIST et d'étudier les caractéristiques cliniques et paracliniques ainsi que leurs modalités thérapeutiques et évolutives à travers une étude rétrospective étalée sur une période de 05 ans (depuis janvier 2011 jusqu'à décembre 2015), de tous les patients avec un GIST, tout stade confondu

II. Malades et Méthodes

Pour la réalisation de ce travail, on s'est basé sur les registres du service de chirurgie viscérale et du service d'oncologie médicale de l'hôpital militaire Moulay Ismail de Meknès.

Le tableau suivant présente les critères d'inclusion et les critères d'exclusion :

Tableau 5: Les critères d'inclusion et d'exclusion lors de la sélection des patients.

<i>Les critères d'inclusion</i>	<i>Les critères d'exclusion</i>
Tout patient présenté aux formations sanitaires pour diagnostic pendant la période étalée de l'an 2011 jusqu'à la fin de l'an 2015.	Tout patient se présentant aux formations sanitaires hors la période déjà citée.
Les patients qui sont porteurs d'un GIST.	Tout patient porteur de tumeur du type histologique autre que GIST.
Les patients âgés de plus de 16 ans.	On a exclu l'étude des GIST chez les enfants les nourrissons et les nouveau-nés.
Les patients chez qui une preuve histologique a été conçue.	Tout patient n'ayant pas eu de preuve histologique.

Le recueil des informations a été réalisé au moyen d'une fiche d'exploitation standardisée anonyme, les données recueillies ont été ensuite codées, saisies à l'aide du logiciel Excel Microsoft Office, puis validées pour être analysées par le logiciel Epi info version 7.

Fiche d'exploitation

Identité :

Nom Age Origine Géographique
 Prénom Sexe NSE

<u>Délai d'apparition des symptômes :</u>	<u>Localisation des lésions :</u>

Lésion Unique :

Association avec d'autres lésions :

Clinique :

▣ Les signes révélateurs :

Asymptomatique :

Douleur abdominale :

Epigastrique

Atypique

Occlusion digestive :

Constipation chronique :

Syndrome anémique :

Hémorragie digestive haute ou basse :

AEG AMG Fièvre

⊠Examen clinique :**Palpation d'une masse abdominale :****Sensibilité abdominale :****⊠Diagnostic positif :*****Biologie :****NFS : GB PLQ****HB PNN****VGM****CRP :****Autres :*****Radiologie :****Echographie :****Siège :****Echo structure :****Taille :****TDM :****Siège****Aspect et Densité****Diamètre****Extension aux organes de voisinages****TOGD :****IRM :**

***Endoscopie :**

Localisation :

Aspect :

Biopsie :

***L'analyse anatomopathologique :**

Macroscopique :

Microscopique :

Immuno-histochimique :

▣Pronostic et critères de malignités :

Les données thérapeutiques :

▣Chirurgie :

Chirurgie complète :

Chirurgie incomplète :

Chirurgie palliative :

▣Thérapie génique :

ITK : Imatinib :

Sunitinib :

Autres molécules :

▣ Chimiothérapie :**Protocole :****Dose :****Autres molécules :****Adjuvante :****Néo-adjuvante :****Seule :****ARC :****▣ Radiothérapie :****Appareil :****Volume cible :****Dose :****Complément :****▣ ARC :****Pré-op :****Post-op :****Données évolutives :****▣ Rémission complète :****▣ Récidive :****▣ Métastase :**

III. Résultats

1. Etude épidémiologique :

a. Incidence :

Notre série a comporté vingt trois (23) malades dont l'évolution au fil des années, était d'allure crescendo, débutant de 2 malades en 2011 arrivant jusqu'à 7 malades en 2014 et 2015 (Figure 6) :

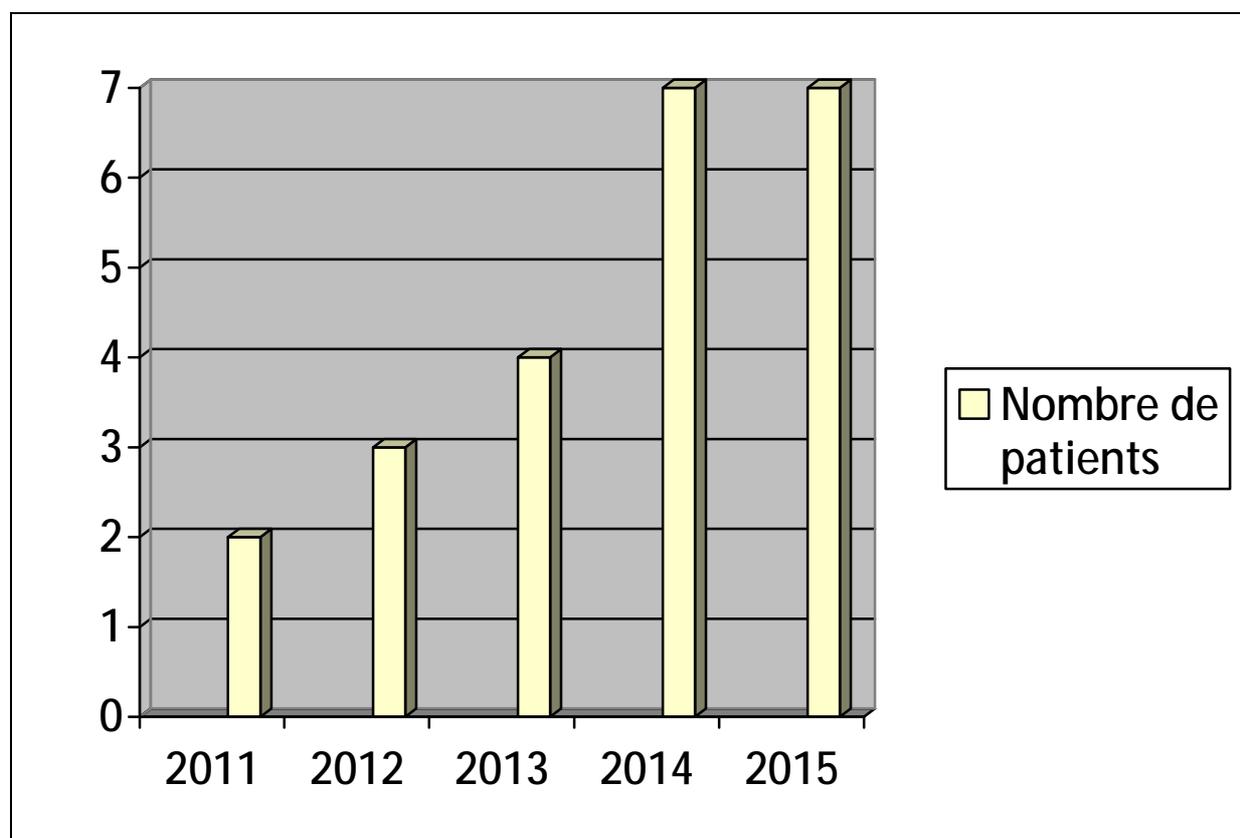


Figure 6: L'évolution des nombres des patients de l'an 2011 à l'an 2015.

b. Age et sexe:

L'âge de nos patients variait entre 28 et 73 ans avec une moyenne de 54,21 ans. En ce qui concerne le sexe, nous avons noté une nette prédominance masculine 16 hommes / 7 femmes : soit un sexe ratio de 2,28. La tranche d'âge entre 40 et 59 ans était la plus fréquemment touchée (Figure 7).

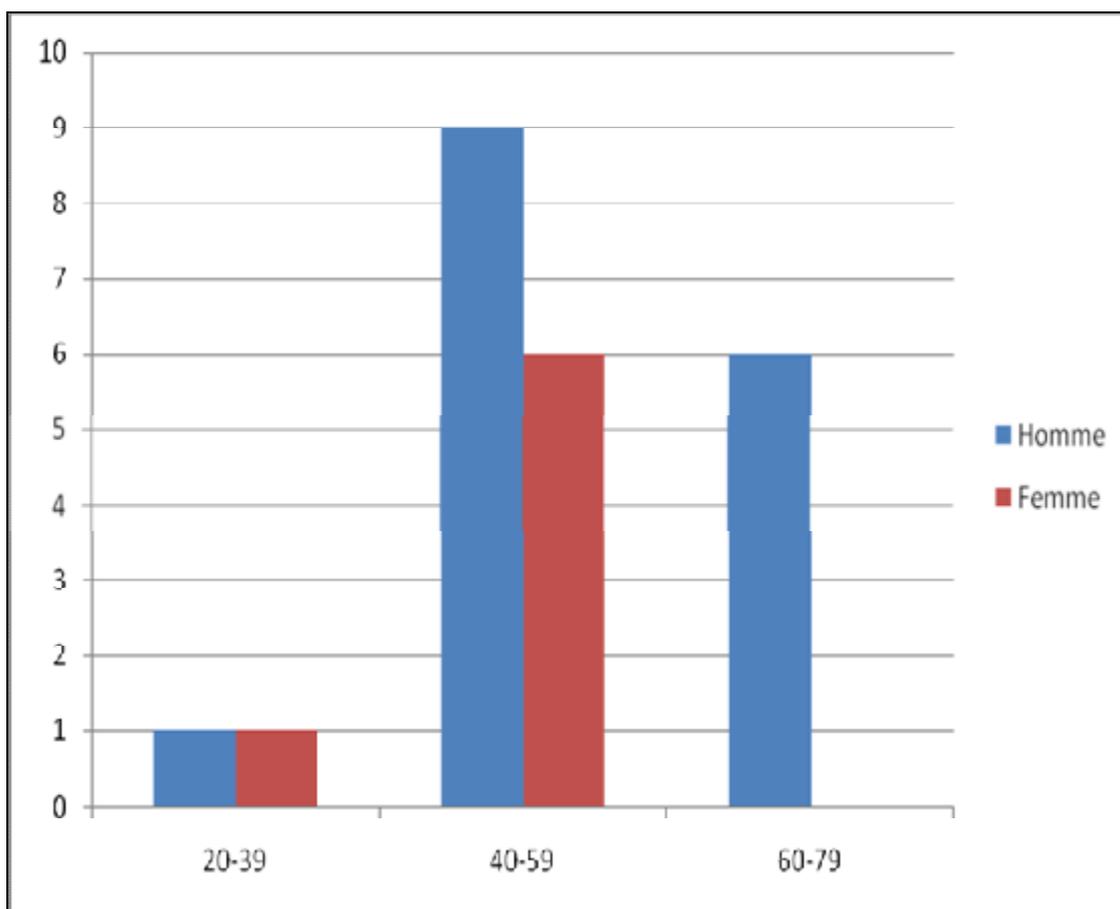


Figure 7: Répartition selon l'âge et le sexe.

2. Etude clinique :

a. Délai de consultation:

Le délai entre le début de la symptomatologie et la consultation était compris entre 1 et 18 mois avec une moyenne de 08 mois (Figure 8). La majorité des patients (78,26 %) ont consulté avant la première année avec un pic de fréquence de 17,39 % à 04mois et 1 an.

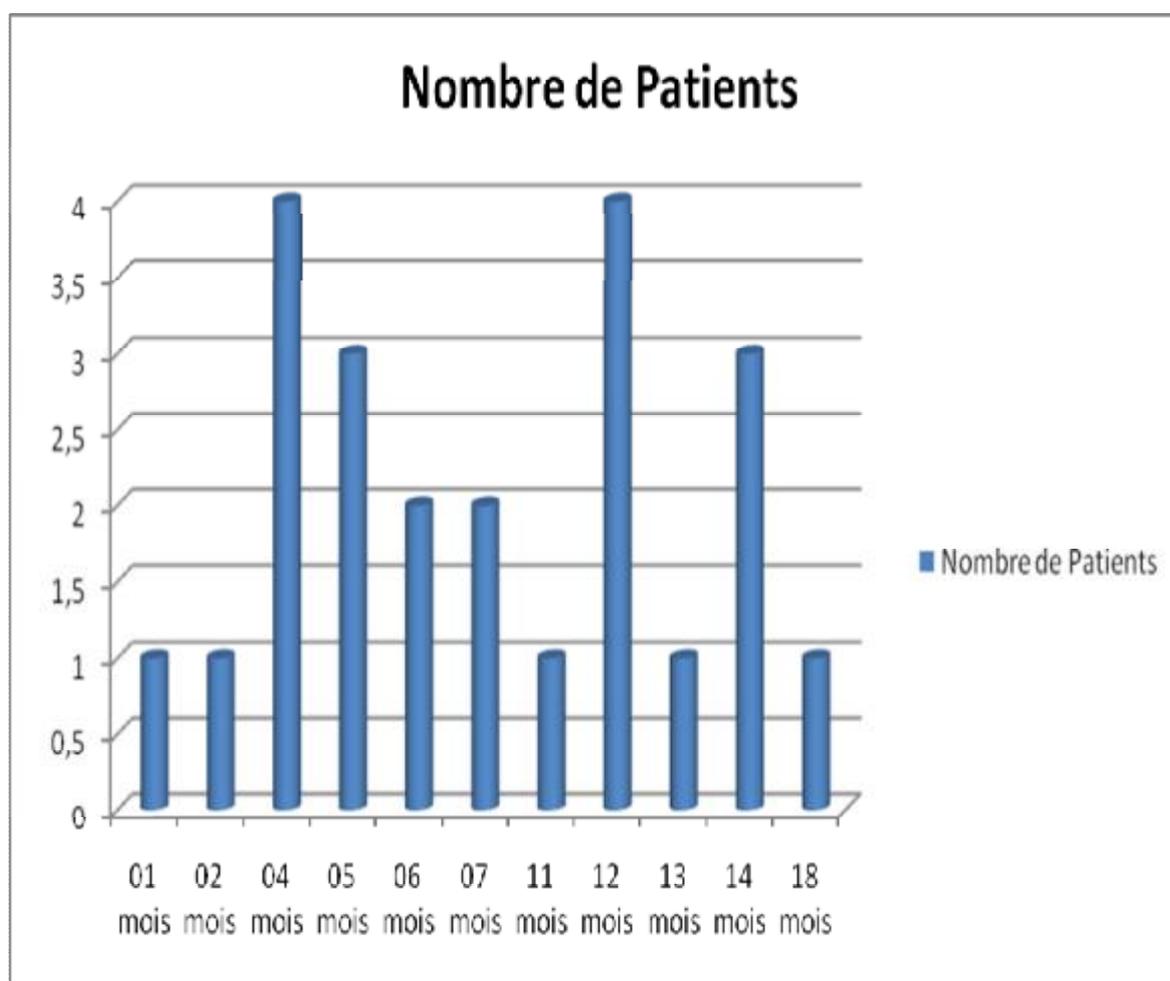


Figure 8: Le délai entre l'installation des symptômes et le diagnostic.

b. Signes révélateurs :

Le mode de révélation principal dans notre série était le syndrome douloureux :

- Les épigastralgies : 17 patients sur 23 soit 73,9%.
- Une douleur abdominale atypique : 4 patients sur 23 soit 17,39%.

Les autres modes de révélations sont :

- Le syndrome hémorragique : Il a été observé chez 1 patient sous forme d'hématémèse isolée soit 4,34%.
- L'altération de l'état général associée à l'amaigrissement : 9 patients sur 23 soit 39,13%, l'association des deux avec une fièvre a été observé dans 2 cas soit 8,69%.
- Le syndrome anémique : 19 patient sur 23 soit 82,6%, avec sur le plan biologique une anémie hypochrome microcytaire chiffrée en moyenne à 8,68 g/dl.
- La constipation chronique et l'occlusion digestive étaient retrouvées chez 4 patients chacune soit 17,39 %.

L'examen clinique a révélé la palpation d'une masse abdominale dans 13 cas soit 56,52% et une sensibilité abdominale dans tous les cas.

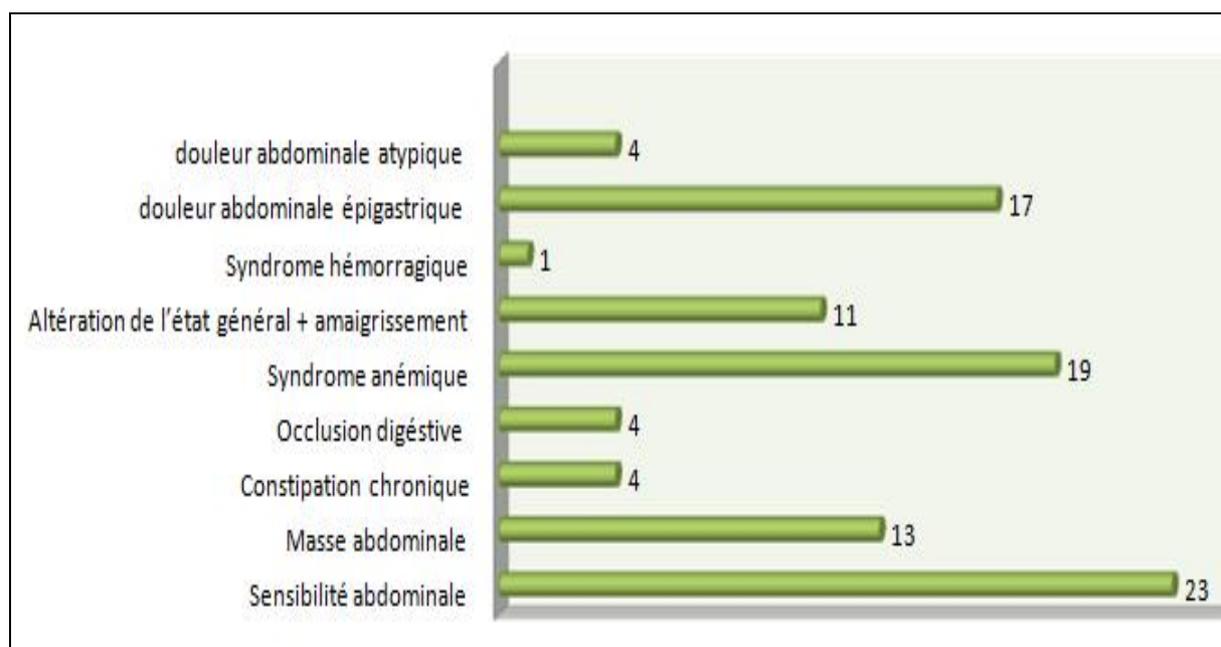


Figure 9 : Répartition des malades selon les signes fonctionnels et cliniques.

c. Répartition des malades selon le siège de la lésion:

La localisation gastrique représentait 16 cas parmi 23 soit 69,56 % des cas, 7 patients avaient une localisation grêlique soit 30,44% (Figure 10).

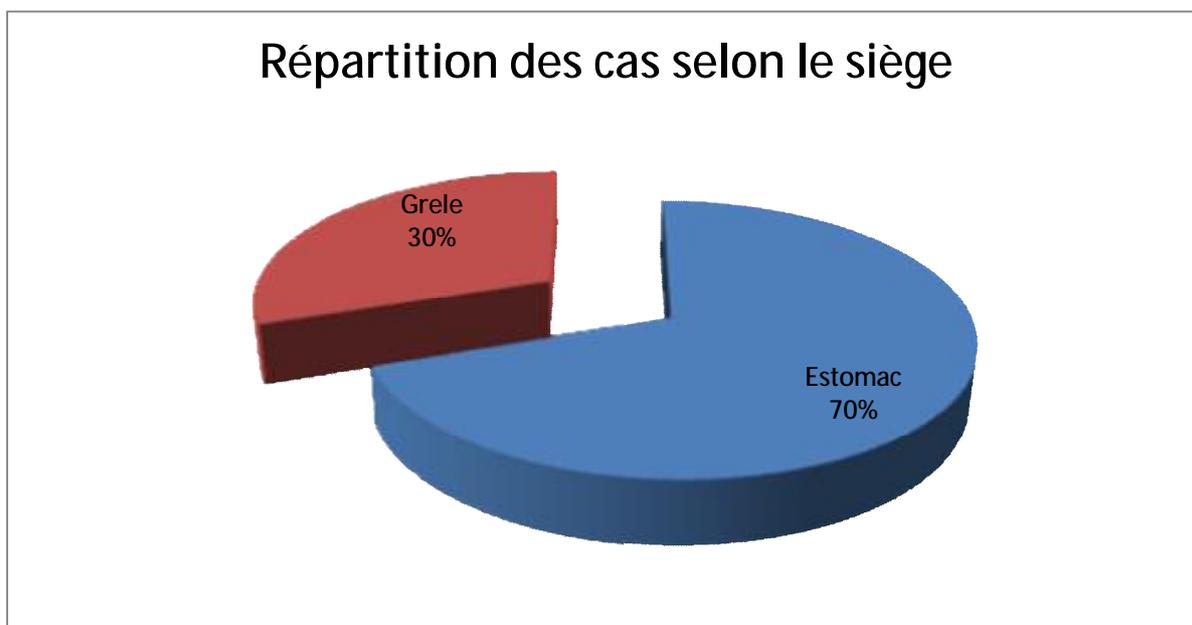


Figure 10: Répartition des malades selon le siège de la lésion.

d. Associations lésionnelles :

Dans notre série aucune de ces associations (la triade de Carney; une Neurofibromatose de Von Recklinghausen; de formes familiales) n'a été observée.

3. Etude paraclinique :

a. Biologie :

Dans 19 cas, une anémie hypochrome microcytaire a été retrouvée avec une moyenne de VGM chiffrée à 8,68 g/dl. La Protéine C-Reactive était élevée chez 25 % des patients avec des taux variables de 11 à 108 mg/l.

b. Radiologie :

i. Echographie :

L'échographie abdominale était pratiquée chez tous les patients. Elle a objectivé une masse d'échostructure tissulaire hypoéchogène occupant la paroi gastrique ou la paroi intestinale, avec visualisation de foie secondaire dans 5 cas soit 21,73%, et la visualisation de lésions péritonéales dans 2 cas soit 8,69%.

ii. Tomodensitométrie :

Le scanner a été réalisé chez tous les patients, en permettant de bien visualiser le processus avec une sensibilité de 100%. La masse visualisée était sous forme d'une image hypodense, hétérogène au dépend de la paroi gastrique ou intestinale, associée dans 6 cas à des métastases hépatiques, dans 2 cas à des métastases péritonéales et dans 2 cas à une association des métastases hépatiques et de carcinose péritonéale.



Figure 11 : Vue scannographique de la tumeur stromale gastrique.



Figure 12 : Masse polylobée intra-péritonéale de la paroi jéjunale à développement exoluminal

c. Endoscopie :

Une fibroscopie oesogastroduodénale a été réalisée chez 16 de nos patients soit 70% des cas, elle a été contributive dans 10 cas et non concluante dans 6 cas. Elle a permis de visualiser la tumeur sous différentes formes endoscopiques, soit sous forme de :

- Masse sous muqueuse dans 22% des cas (n=5) (Figure13A).
- Compression extrinsèque dans 13% des cas (n=3).
- Processus ulcérobourgeonnant dans 8% des cas (n=2) (Figure13 B).

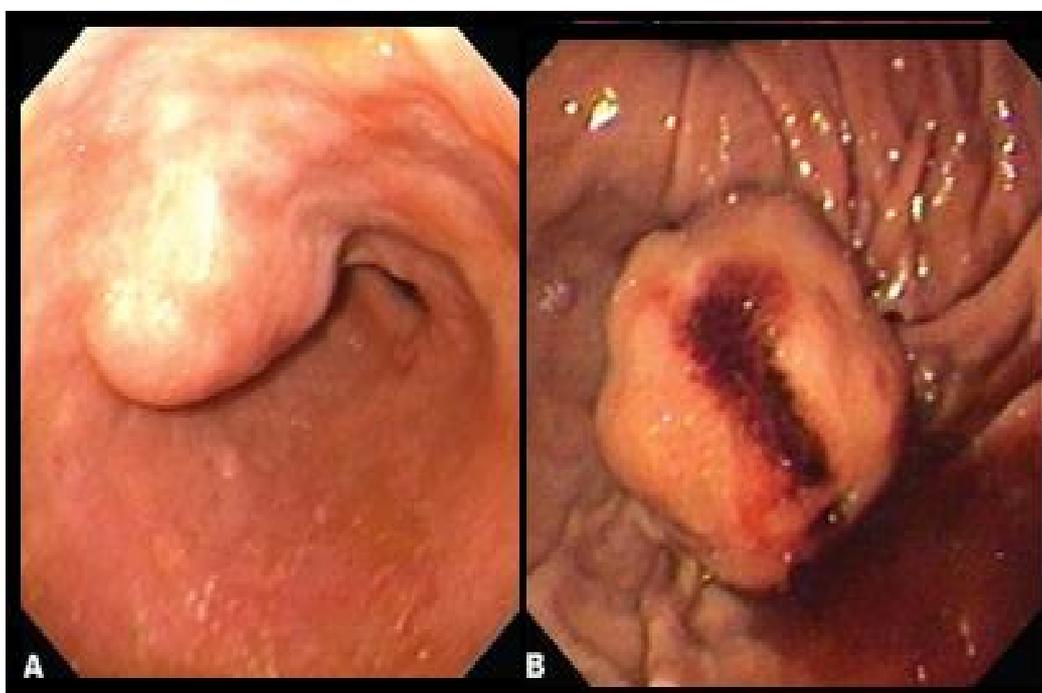


Figure 13 : A : GIST sous forme d'une masse sous muqueuse ; B : GIST sous forme d'un processus ulcérobourgeonnant.

d. Etude anatomopathologique :

Les biopsies ont été réalisées chez tous les patients présentant une tumeur localement avancée ou métastatique. Les tumeurs qui ont été résectionnées sont les seules qui ont bénéficié d'une évaluation de leurs tailles et leurs grades histopronostiques, soit 13 cas.

i. Taille tumorale :

La taille tumorale variait entre 3,9 cm et 6,8 cm avec une moyenne de 5,9 cm (Figure 14).

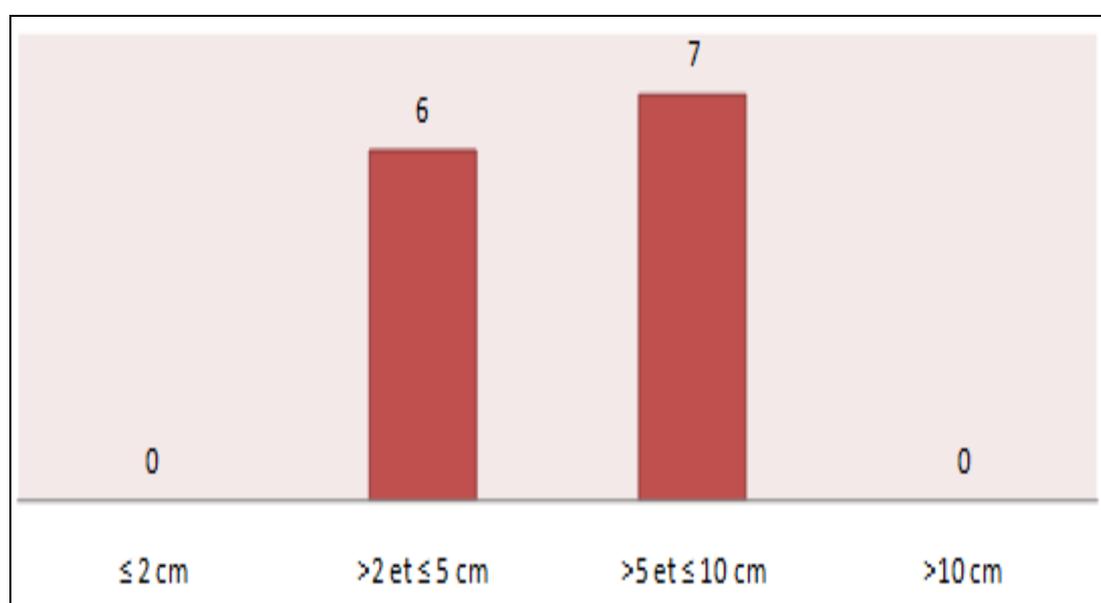


Figure 14 : Répartition des cas selon la taille tumorale

ii. Type cellulaire :

Sur le plan histologique, le type cellulaire fusiforme (figure 15) était prédominant, il était observé dans 73,91% des cas (17 cas), le type épithélioïde (figure 16) était présent dans 26,09% des cas (6 cas), alors que le type mixte n'a pas été retrouvé.

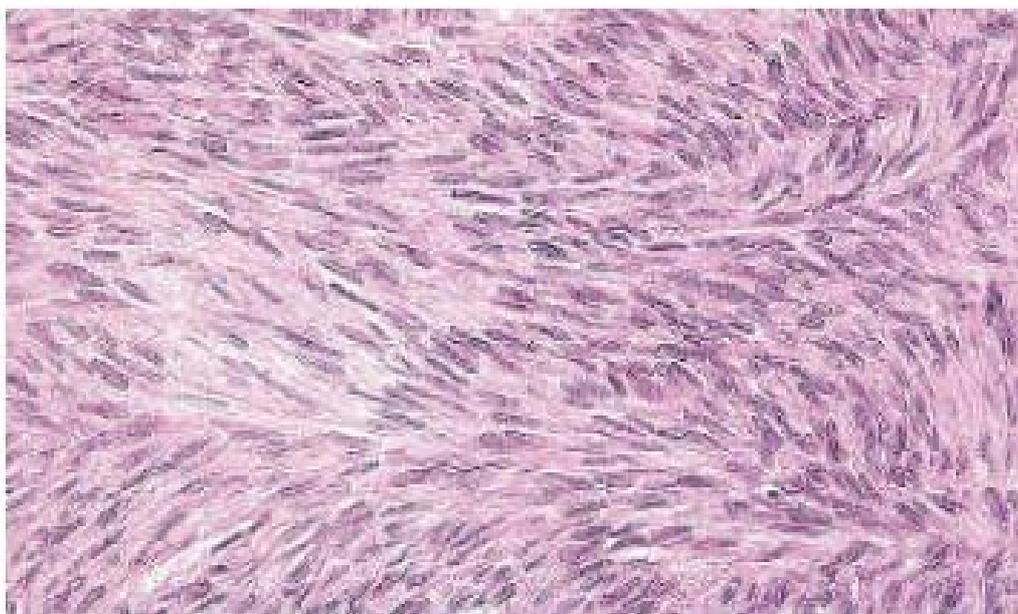


Figure 15: Aspect microscopique d'une tumeur stromale digestive composée de cellules fusiformes

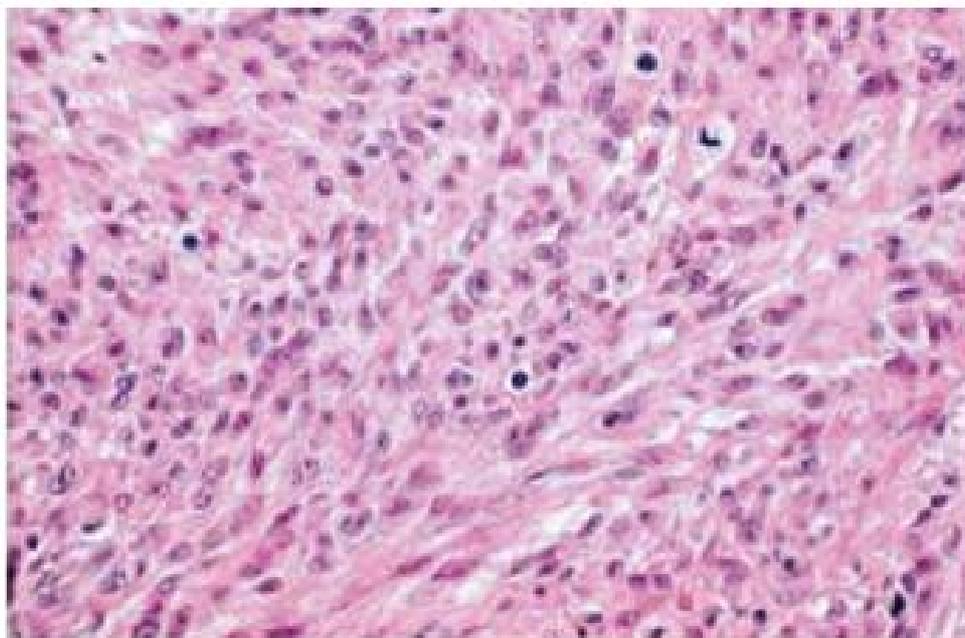


Figure 16 : Aspect microscopique d'une tumeur stromale digestive composée de cellules épithélioïde.

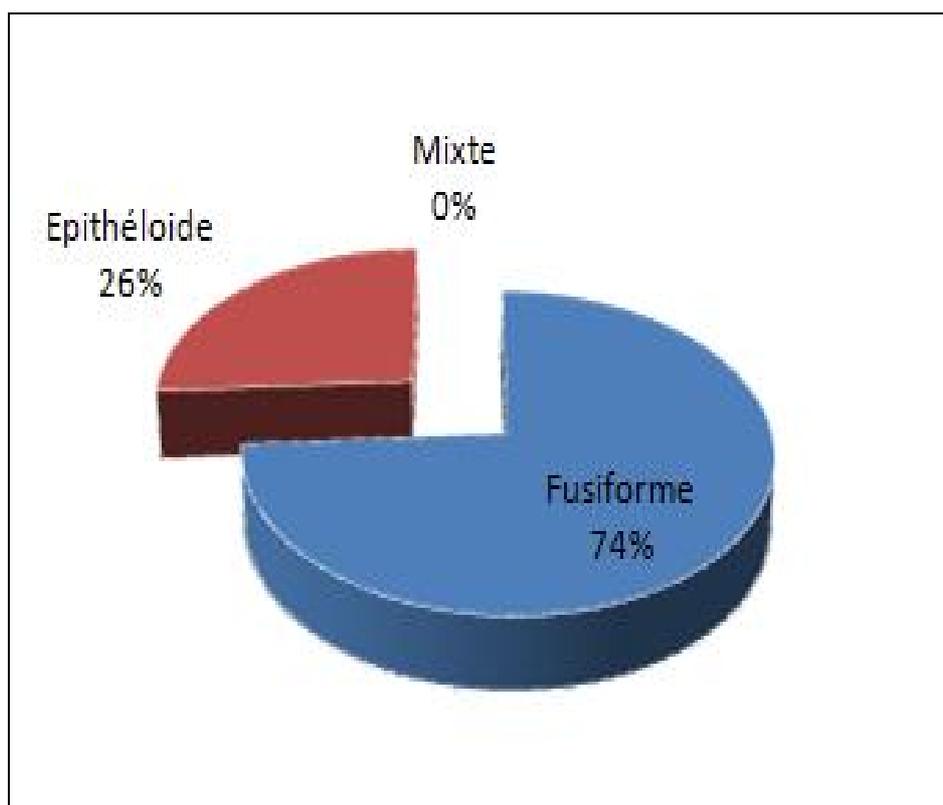


Figure 17 : Répartition des malades selon le type cellulaire.

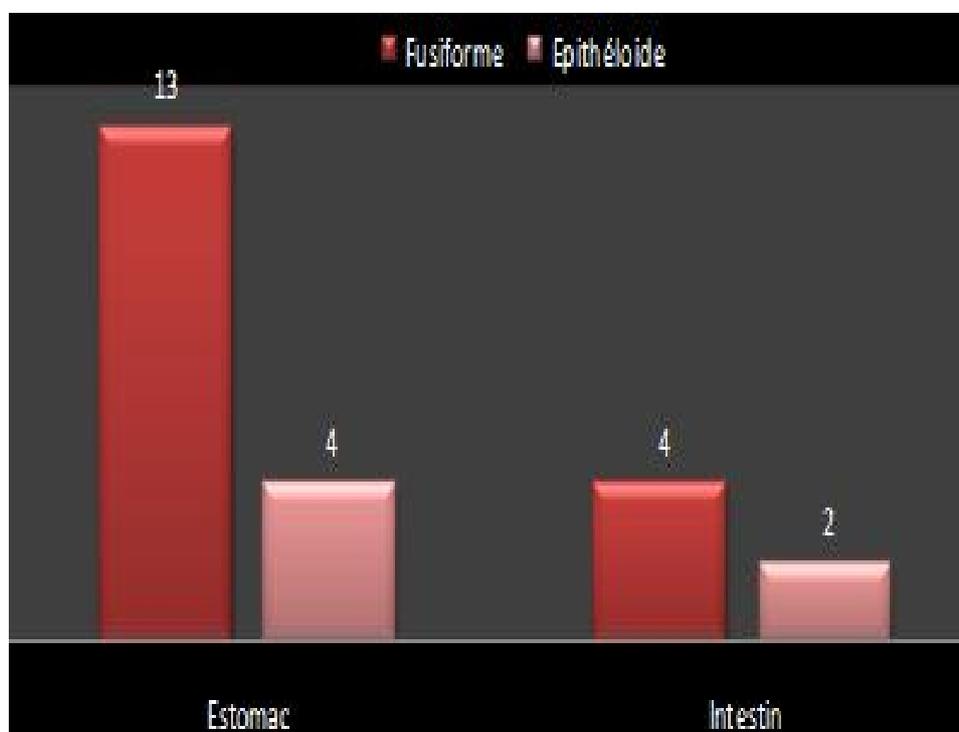


Figure 18 : Répartition des types cellulaires selon la localisation.

iii. Profil immunohistochimique :

Dans notre série, l'analyse de l'expression du CD117 était faite dans tous les cas: 95,65% des tumeurs ont montré une forte expression du CD117 (Figure 19), alors que l'immunomarquage à ce marqueur est revenu négatif dans un seul cas soit 4,35% dont le c-kit était positif (figure 20).

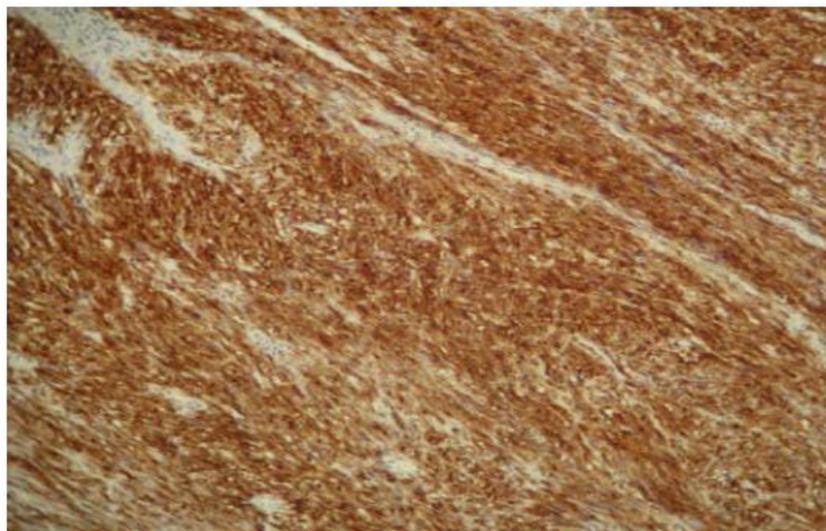


Figure 19 : Etude immunohistochimique confirmant le diagnostic devant la positivité des anticorps anti-CD117.

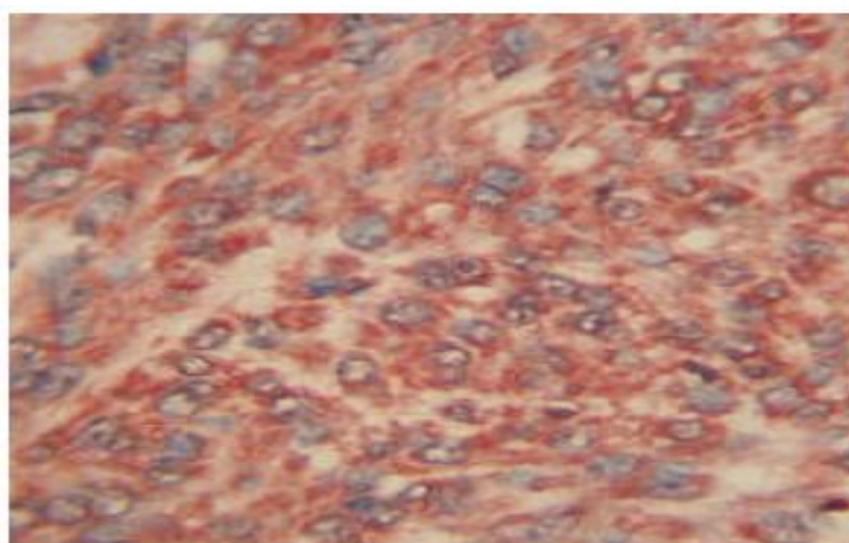


Figure 20 : Marquage immunohistochimique positif d'une tumeur stromale digestive pour la protéine C-Kit.

iii. Critères de malignités :

Afin d'apprécier le degré de malignité des tumeurs stromales de notre série, nous nous sommes basés essentiellement sur la taille tumorale et la localisation (Chez tous les malades avec tumeur résécable) ainsi que sur l'index mitotique soit 13 patients)

Ainsi,

- Pour la taille

- ≤ 2 cm : Aucun patient ne soit (0 %).
- >2 et ≤ 5 cm : 6 patients soit 46,15 %.
- >5 et ≤ 10 cm : 7 patients soit 53,85 %.
- >10 cm : 0 patients soit 0 %.

- Pour l'index mitotique :

- ≤ 5 mitoses : 6 patients soit 46,15 %.
- >5 mitoses : 7 patients soit 53,85 %.

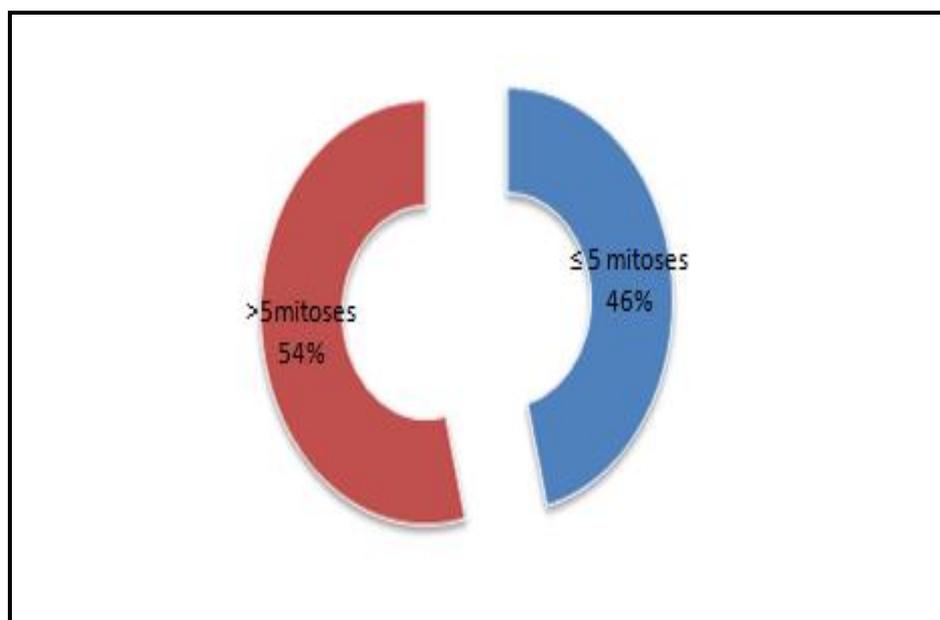


Figure 21: Répartition des cas selon l'index mitotique.

Ainsi on a conclu que :

- 5 patients à haut risque de récurrence soit 38,46 %.
- 6 patients à risque intermédiaire de récurrence soit 46,15 %.
- 2 patients à risque faible de récurrence soit 15,38 %.

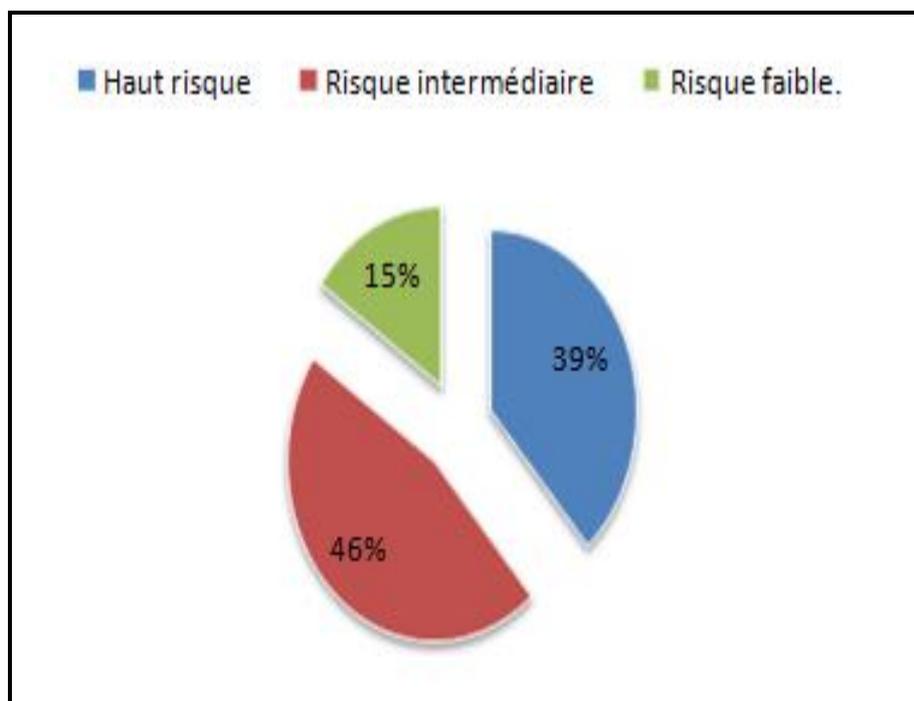


Figure 22 : Répartition des cas selon le risque de récurrence.

4. Traitement :

a. Traitement chirurgical :

Dans notre série, 17 patients soit 73,91% ont été opérés, le geste chirurgical était adapté à la localisation tumorale et à son extension locorégionale. Six patients n'ont pas été opérés vu qu'il s'agissait de : 2 tumeurs avec métastases péritonéales et hépatiques, et 4 avec des métastases hépatiques seulement mais diffuses, toutes mises sous traitement médical à base d'ITK.

La résection était macroscopiquement complète chez 15 cas, dont 2 cas étaient des tumeurs métastatiques avec chirurgie complète du Primitif et du foyer de métastase. Une chirurgie palliative a été réalisée chez 2 patients présentant des métastases hépatiques.

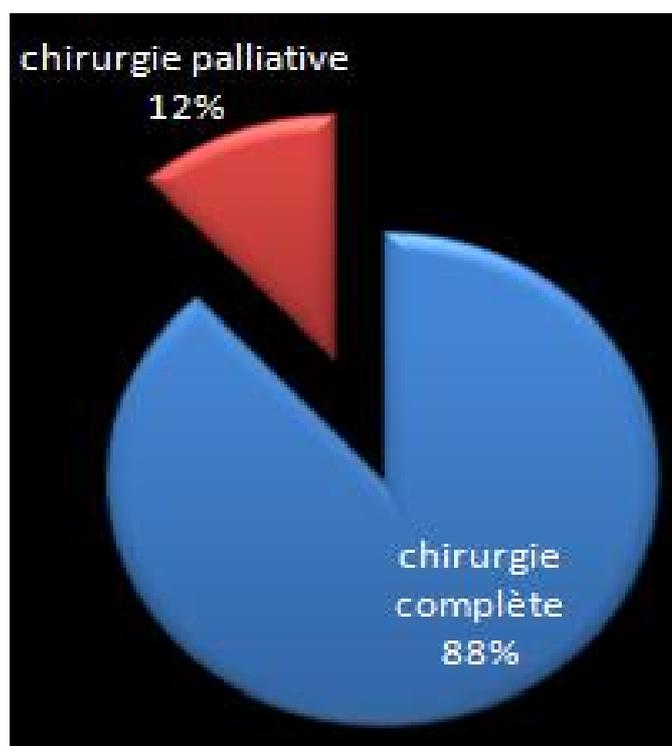


Figure 23 : Type de chirurgie des malades opérés.

b. Traitement médical :

Vingt patients avaient bénéficié d'un traitement médical par ITK dont 12 cas ont été mises sous Imatinib en situation adjuvante, et 8 autres en situation palliative dont 04 ont reçu seulement Imatinib et 04 autres à la fois Imatinib et Sunitinib.

Trois patients n'ont pas été candidats à cette thérapie vu que 02 avaient un risque de récurrence faible et un patient avait une insuffisance cardiaque sévère et qui contre-indiquait tout traitement.

Le traitement par imatinib était préconisé à la dose de 400mg/j en situation adjuvante ou métastatique. La durée du traitement par imatinib en adjuvant était d'un an à trois ans selon qu'il s'agit d'un risque de récurrence intermédiaire ou élevé. Dans les situations palliatives, le traitement par imatinib était poursuivi jusqu'à progression ou intolérance. Si progression, la dose était augmentée à 800 mg/j puis si deuxième progression, on instaure un traitement à base de Sunitinib.

Les différents effets indésirables des traitements médicaux, observés dans notre série ont été gradés selon le CTCAE version 4.0. 1). Le traitement par Imatinib dans notre série était généralement bien toléré. Les principaux effets secondaires rapportés étaient de grades 1 et 2 et d'ordre : hématologique : anémie (n=3), digestifs : diarrhées (n=2), et œdèmes (n=1). Un syndrome main-pied était observé dans 3 cas. Les toxicités grade 3 et 4 doses limitantes sont survenues chez 4 patients. Elles sont à type de : neutropénie (n=1), anémie (n=2), et rash cutané (n=1). Quant au Sunitinib, le principal effet secondaire observé était la fatigue.

5. Surveillance et évolution :

L'évolution a été précisée chez tous les patients. Ils ont bénéficié d'une surveillance régulière clinique et radiologique.

Dans les GIST localisés soit 13 cas, deux patients ont présenté une récurrence métastatique au niveau hépatique à 08 mois et 15 mois d'évolution, dont un est décédé après une année de la rechute. Pour les autres, ils n'ont pas présenté de rechute ni locale ni à distance mais deux patients sont décédés, le premier par une cardiomyopathie sévère et le deuxième par un accident de la voie publique.

Dans les GIST métastatiques et opérés aussi bien sur le primitif que sur les foyers métastatiques, un patient est encore en rémission complète et l'autre a présenté une rechute métastatique hépatique à 12 mois de la chirurgie.

Dans les GIST métastatiques avec ou sans chirurgie palliative, 1 patient a présenté une réponse complète et est encore sous imatinib, 2 autres ont présenté une réponse partielle et un patient, une stabilisation sous imatinib. 04 patients ont présenté une progression sous imatinib après un contrôle de la maladie de 06 mois, 14 mois et 20 mois par imatinib pour trois malades alors que le quatrième a présenté une résistance primaire à l'imatinib à la dose de 400 puis 800 mg/j. Ces 04 patients ont été mis tout d'abord sous imatinib 800 mg/j puis sous sunitinib et sont tous décédés après un suivi médian de 09 mois de la progression.

IV. Discussion

1. Epidémiologie et Clinique :

a. Fréquence et prévalence :

L'épidémiologie des GIST n'est encore que partiellement connue. Elle ne peut se baser que sur des études rétrospectives avec reclassification des tumeurs « mésoenchymateuses digestives » au sens large. Plusieurs séries récentes ont estimés l'incidence des GIST à environ 600 à 800 nouveaux cas par an en France, et près de 3000 cas par an aux états unis [135-136].

L'incidence est plus importante dans le monde arabe, car une série égyptienne a rapporté un chiffre de 127 cas de GIST répertoriés au département de chirurgie du National cancer Institute of Cairo sur une période de 10 ans [137].

Une étude rétrospective a été réalisé au CHU HASSAN II de Fès sur une période s'étalant de janvier 2001 au juillet 2012 portant sur 75 cas a montré un nombre moyen de cas diagnostiqués par an de 6.7, une incidence annuelle moyenne de 9.75%, tout en sachant que cette incidence peut être sous estimée en raison de l'absence de marqueur diagnostique disponible dans la plupart des laboratoires d'anatomie pathologique dans la région avant l'année2007 [138].

Dans notre série, le nombre moyen de cas diagnostiqués par an est de 5,75, soit une incidence annuelle moyenne de 8,36%.

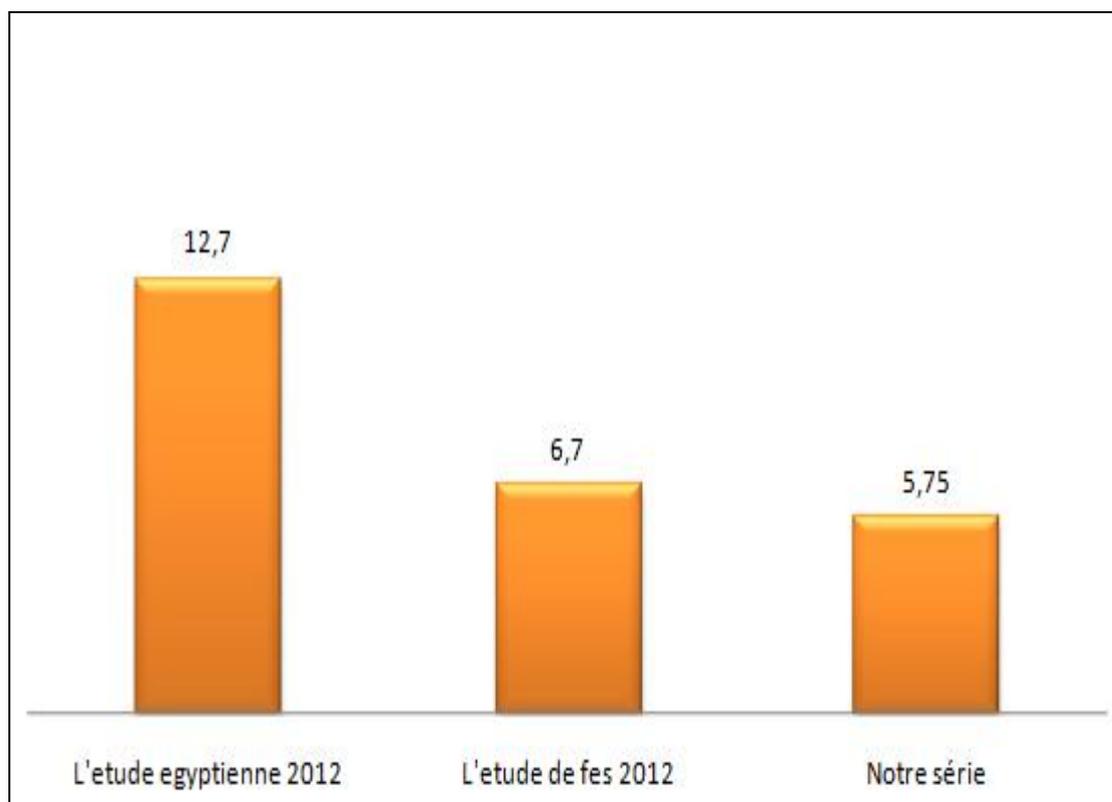


Figure 24 : Nombre moyen de cas diagnostiqués par an.

b. Age et sexe :

Les GIST surviennent chez tous les groupes d'âge, avec de très rares cas décrits chez des enfants [139-140].

Dans notre série, l'âge moyen de survenue se situait aux environs de 54,21ans, plus bas par rapport à celui de l'étude au CHU Hassan II de Fès 57.45ans, et encore inférieur à ce qui est décrit dans la littérature (66-69 ans). Par ailleurs aucun cas de GIST pédiatrique n'a été rapporté dans notre structure.

Concernant le sexe ratio la plupart des études ne mentionnent aucune différence de sexe ratio, alors que plusieurs d'autres rapportent la notion de prédominance masculine, c'est le cas de l'étude faite au CHU Hassan II de Fès en 2012, notre série la rejoint avec un sexe ratio de 2,28

c. Circonstances de découverte :

On note une grande diversité clinique, les symptômes diffèrent en fonction des localisations. Généralement, les GIST peuvent être asymptomatiques ou de découvertes fortuites. Elles peuvent se manifester par des hémorragies digestives, des douleurs abdominales et plus rarement des syndromes occlusifs, des perforations digestives ou bien par la découverte de métastases majoritairement hépatiques [143-144].

Concernant notre série, les symptômes les plus fréquemment rencontrés sont :

- Le syndrome douloureux: révélateur dans 91,29% des cas sous forme des épigastralgies dans 73,9%.; douleur abdominal atypique dans 17,39% ;
- L'hémorragie digestive, révélatrice dans 4,34% des cas, sous forme d'hématémèse isolée, qui traduit une effraction muqueuse digestive ;
- La découverte de la tumeur à l'occasion d'une occlusion digestive était présente dans 17,39% des cas.

Par ailleurs, la découverte fortuite dans notre série n'a pas été rapportée.

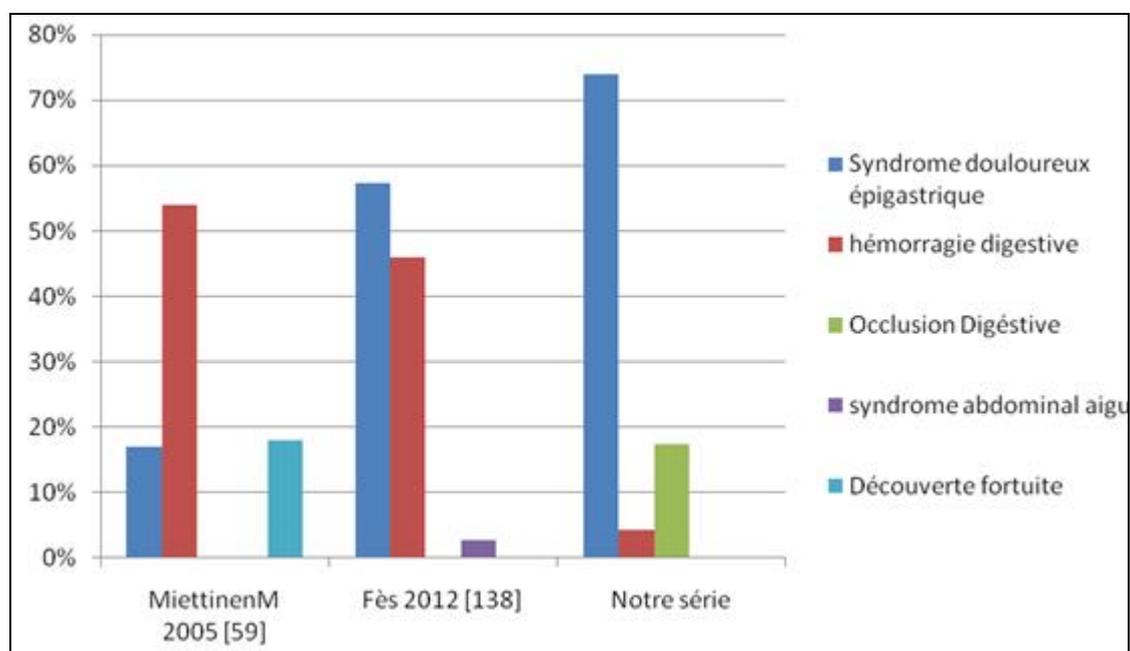


Figure 26 : Répartition comparative des différentes circonstances de découvertes révélatrices.

d. Localisations :

Dans toutes les études publiées, la localisation la plus fréquente des GIST est l'estomac, où siègent 60 à 70 % des cas [141, 142] ; les autres localisations sont, par ordre de fréquence décroissante, l'intestin grêle (20- 30 % des cas), le côlon et le rectum (environ 5 % des cas), l'œsophage (moins de 5 % des cas). Les formes extra-digestives, notamment mésentériques, représentent moins de 5 % des cas.

Notre étude rejoint en général les constatations internationales avec un pourcentage de 70% des tumeurs gastriques et 30% des tumeurs à localisation grêlique. Aucun cas de localisation colorectale, œsophagienne ou bien mésentérique n'a été rapporté. Par ailleurs, les tumeurs d'emblée métastatiques dans notre série représentaient un pourcentage de 43,47%.

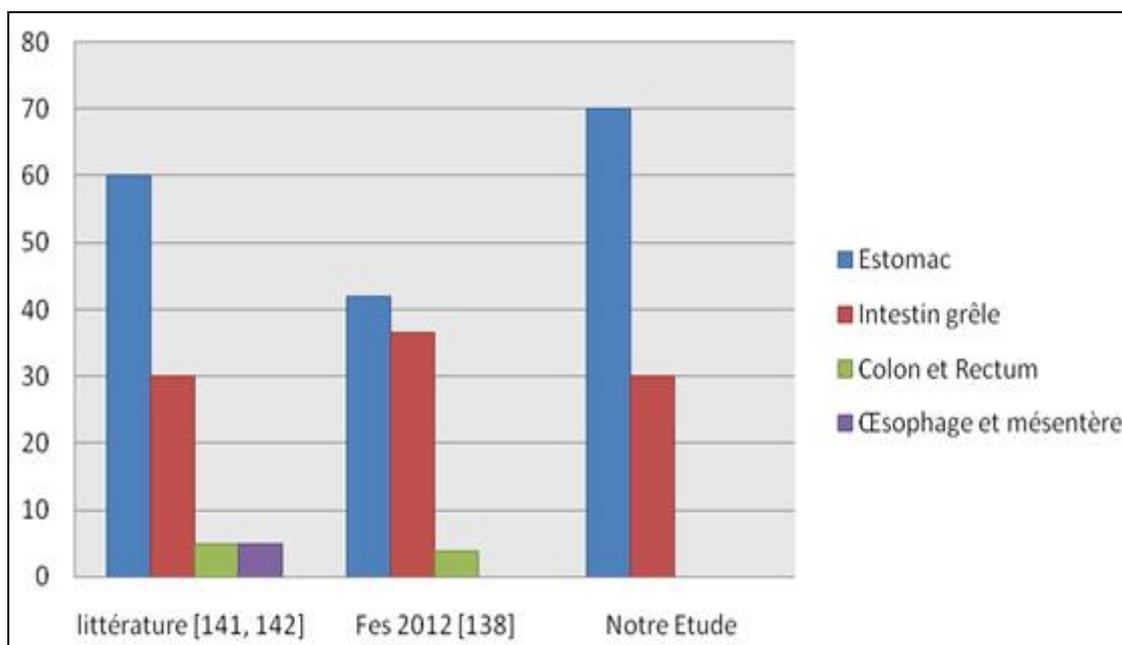


Figure 25 : Répartition comparative selon les localisations tumorales les plus fréquentes.

e. Associations pathologiques :

Les GIST sont généralement sporadiques, mais peuvent parfois s'intégrer dans un cadre pathologique [145,146] :

- Neurofibromatose de type 1 : GIST sans mutation des gènes *KIT* et *PDGFRA* souvent multiples, prédominant dans l'intestin grêle, avec mutation du gène *NF1*.
- Triade de Stratakis-Carney (très rare) : GIST gastriques multiples (en rapport avec une mutation germinale ou une altération épigénétique de la sous-unité A, B, C ou D de la SDH) et paragangliome extra-surrénalien (pas de chondrome pulmonaire).
- Formes familiales de GIST (exceptionnelles), à suspecter notamment en cas de GIST multiples, chez un sujet de moins de 50 ans avec antécédent familial de GIST et/ou avec une hyperplasie des cellules de Cajal [148].

Dans notre série, aucun cas d'association des GIST à l'une de ces maladies n'a été rapporté.

2. Etude paraclinique :

a. Bilan radiologique :

L'imagerie radiologique est un moyen incontournable du diagnostic paraclinique des GIST, car elle permet de poser le diagnostic et de faire un bilan d'extension, elle comprend l'échographie abdominale, le scanner abdomino-pelvien, l'endoscopie, l'écho-endoscopie ainsi que d'autres examens en cas de signes d'appel

i. L'échographie :

Habituellement, quand la tumeur est volumineuse, l'échographie montre une masse échogène avec souvent des cavitations développées aux dépens de la paroi digestive. Mais, cet examen ne permet pas toujours d'affirmer l'origine pariétale de la

lésion. Certains caractères aident au diagnostic de malignité : taille tumorale, forte échogénicité, bords irréguliers, images kystiques intra-tumorales.

Dans notre série, l'échographie abdominale a été réalisée chez tous les patients, elle a montré une image d'écho structure tissulaire hypoéchogène occupant la paroi du tube digestif, et chez 10 cas qui présentent des métastases, elle a objectivé ces métastases dans 8 cas soit 80% dont 2 étaient purement péritonéales, alors qu'en terme de biopsie, sa réalisation a guidé les ponctions biopsies des métastases hépatiques dans 4 cas.

ii. La tomodensitométrie :

La tomodensitométrie (TDM) abdominopelvienne a un double intérêt : le diagnostic et le suivi des patients sous traitements. Les GIST apparaissent sous forme d'une masse arrondie ou ovalaire à limites nettes, développée vers l'extérieur de la paroi digestive. L'appréciation du diamètre tumoral est un paramètre pronostique important [149,150]. En outre, le scanner joue un rôle important dans l'évaluation de l'extension et les rapports de la tumeur avec les organes de voisinages ainsi que dans la détection des métastases à distance.

Dans notre série, le scanner a été réalisé chez tous nos patients, il a visualisé la tumeur dans tous les cas avec une sensibilité de 100% sous forme d'une image hypo dense hétérogène de la paroi du tube digestif du segment atteint. En termes d'extension, les métastases étaient visibles dans les 10 cas, alors que les ponctions biopsies hépatiques scannographiques ont été réalisées que dans 2 cas.

b. L'endoscopie :

La fibroscopie oeso-gastro-duodénale permet le diagnostic des tumeurs digestives hautes, oesophagiennes, gastriques et duodénales, alors que la rectoscopie et la coloscopie explorent les localisations rectales et coliques. En cas de GIST

endophytique, elle permet la visualisation directe de la tumeur sous forme d'une masse bombant à muqueuse normale ou ulcérée [149].

Dans notre série, l'endoscopie a aidé au diagnostic en montrant l'aspect de formation sous muqueuse dans 22% des cas. Dans 13% des cas, l'aspect était celui d'une compression extrinsèque et d'un processus ulcérobourgeonnant dans 8% des cas. Dans 26% des cas, l'endoscopie était normale.

c. Etude anatomo-pathologique :

i. Caractéristiques macroscopiques :

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

Dans notre série, l'aspect macroscopique était en général blanchâtre nodulaire et friable.

ii. Caractéristiques microscopiques :

L'aspect microscopique le plus typique des GIST est l'aspect fusiforme, observé dans environ 70 % des cas [151, 152]. Il est caractérisé par une prolifération relativement dense de cellules fusiformes formant des faisceaux enchevêtrés, pouvant parfois adopter une disposition pseudo-palissadique. Le deuxième aspect microscopique typique des GIST est l'aspect épithélioïde, observé dans environ 20 % des cas [151, 152]; l'aspect épithélioïde est parfois associé avec des zones d'aspect fusiforme : ces formes dites mixtes représentent environ 5 % des cas.

Dans notre série, le type cellulaire fusiforme était prédominant, il était observé dans 73,91% des cas (17 cas), le type épithélioïde était présent dans 26,09% des cas (6 cas), alors que le type mixte n'a pas été retrouvé.

iii. Caractéristiques immunohistochimiques :

L'immunohistochimie a joué un rôle essentiel dans l'émergence et la validation du concept de GIST, elle conserve aujourd'hui une importante fonction diagnostique. Nous étudierons successivement : les marqueurs caractéristiques des GIST : la protéine KIT (CD117) et CD34, les nouveaux marqueurs potentiels des GIST, les autres marqueurs immunohistochimiques susceptibles de compléter la caractérisation phénotypique des GIST : certains d'entre eux datent de « l'ère pré-KIT » (comme l'actine musculaire lisse, la desmine et la protéine S100), d'autres sont d'introduction plus récente (comme la h-caldesme), les marqueurs utiles pour l'évaluation du pronostic [153].

Dans notre série, l'immunomarquage au CD117 était recherché chez tous nos patients, 95,65% des tumeurs exprimaient le CD117, tandis que 4,35% des GIST ne l'exprimaient pas mais exprimaient le C-kit. Les autres marqueurs n'ont pas été recherchés.

3. Traitement :

a. Traitement chirurgical.

Le traitement de référence des GIST localisées est la chirurgie. La résection chirurgicale complète en monobloc de la tumeur (résection R0) est le seul traitement potentiellement curatif [154-155]. Il est essentiel d'éviter une perforation per opératoire qui entraîne une dissémination péritonéale et une survie similaire à celle des patients ayant eu une exérèse incomplète dans certaines études. Ces lésions sont fragiles, et en particulier quand elles sont volumineuses et nécrotiques ou kystiques, et

doivent être manipulées avec précaution. Les énucléations sont grevées d'un risque de récurrence locale significativement plus élevé que les résections segmentaires [154-155]. Par ailleurs une marge de 1 à 2 cm est considérée comme suffisante. Le curage ganglionnaire n'est pas systématique en raison de la rareté des métastases ganglionnaires et le risque de récurrence ganglionnaire limité.

Dans notre série, 73,91% des cas ont été opérés, soit 17 cas. Une laparotomie médiane était programmée dans tous les cas, dont 15 cas ont bénéficié d'une chirurgie complète adaptée à la localisation tumorale et parmi lesquels 2 cas étaient des tumeurs métastatiques avec chirurgie complète du primitif et des foyers métastatiques. Alors qu'une chirurgie palliative a été réalisée chez 2 patients présentant des métastases hépatiques. Le rétablissement de la continuité digestive était une anastomose gastro-gastrique et oeso-jéjunale pour les tumeurs gastriques, alors que pour les tumeurs grêliques, elle était sous forme d'une anastomose termino-terminale.

b. Traitement médical :

i. Imatinib:

C'est un inhibiteur sélectif de protéine tyrosine kinase (en particulier c-Kit, de c-abl, de bcr-abl et du récepteur du PDGF). L'imatinib a été utilisé initialement pour le traitement des leucémies myéloïdes chroniques [156-157]. L'imatinib entraîne une inhibition compétitive de la fixation d'ATP au niveau du Kit, ainsi une inhibition de la phosphorylation et par conséquent une interruption des voies de signalisation (MAP-K et AKT) [158]. L'étude pilote a été réalisée en mars 2000 chez une patiente avec une GIST métastatique, ayant eu de l'imatinib à la dose de 400 mg/j. Les résultats ont été spectaculaires, avec réduction importante de la taille des lésions [159].

ii. Sunitinib:

Le sunitinib est un inhibiteur oral de tyrosine-kinase agissant sur plusieurs récepteurs tyrosine kinase transmembranaires (KIT, VEGF, PDGF). Son efficacité a été démontrée par une étude de phase III multicentrique chez 312 patients avec une GIST métastatique ou non résécable ayant une résistance ou une intolérance à l'imatinib [130,131]. La posologie classique (AMM) est de 50 mg/j 4 semaines sur 6. Un traitement continu à la dose de 37,5 mg /j aurait une efficacité similaire dans les GIST avec une tolérance comparable d'après une étude de phase II non randomisée [132].

Dans notre série : Tous nos patients avaient bénéficié d'un traitement médical par ITK sauf trois patients qui n'ont pas été candidats à cette thérapie vu que 02 avaient un risque de récurrence faible et un patient avait une insuffisance cardiaque sévère et qui contre-indiquait tout traitement. 12 cas ont été mis sous Imatinib en situation adjuvante, et 8 autres en situation palliative dont 04 ont reçu seulement Imatinib et 04 autres ont reçu à la fois Imatinib et Sunitinib.

4. Surveillance et évolution :

Toute tumeur stromale a un risque de récurrence locale et générale du fait d'une évolution particulière, même dix à 20 ans après un traitement supposé curateur. En l'absence de recul suffisant, le suivi après traitement doit être prolongé [154]. En effet, cette surveillance a pour but de :

- Consolider la résection chirurgicale.
- Guetter la survenue d'une complication.
- Guetter la survenue de métastases ou une récurrence locale.

La surveillance doit être régulière tous les trois à six mois, elle est clinique, biologique et radiologique.

Dans notre série, tous nos patients ont bénéficié d'un suivi régulier tous les 3 à 6 mois voire 12 mois après 05 ans de suivi avec un examen clinique et un bilan biologique et radiologique. Dans les GIST opérés avec chirurgie carcinologique complète soit 15 cas, trois patients ont présenté une récurrence métastatique au niveau hépatique dont un est décédé après une année de la rechute. Dans les GIST métastatiques n'ayant pas bénéficié d'une chirurgie carcinologique complète soit 08 patients, 4 patients sont décédés après progression sous imatinib alors que les autres malades sont toujours contrôlés par imatinib.

CONCLUSION

Les tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST) sont les tumeurs mésoenchymateuses les plus fréquentes du tube digestif. Elles peuvent se développer à partir de tous les segments du tractus digestif, depuis l'œsophage jusqu'à l'anus, ainsi qu'exceptionnellement, à partir du mésentère et du péritoine. Elles sont toutefois plus fréquentes au niveau de l'estomac (deux tiers des cas) et de l'intestin grêle (un quart des cas). L'âge médian au diagnostic est de 60 ans. La fréquence est identique dans les deux sexes et actuellement évaluée à 10 à 20 nouveaux cas par million d'habitants par an.

Les circonstances de découverte les plus fréquentes sont des douleurs abdominales, des hémorragies digestives hautes type hématomèse ou méléna, des troubles du transit ou une masse abdominale. Toutefois, ces tumeurs restent longtemps peu symptomatiques ; de ce fait, beaucoup sont découvertes fortuitement ou à un stade métastatique. Le diagnostic peut être évoqué en tomodensitométrie (TDM), devant une tumeur développée à partir de la paroi de l'estomac ou du grêle, hypervascularisée et sans métastases ganglionnaires. Les biopsies endoscopiques sont généralement négatives. L'indication d'une ponction biopsie (par voie échographique, percutanée ou opératoire) doit être posée au cas par cas. Un tel geste comporte un risque hémorragique et potentiellement de dissémination péritonéale lorsqu'elle est faite par voie percutanée ou cœlioscopique. Elle est indispensable en cas de doute diagnostique avec un autre type tumoral qui pourrait nécessiter un traitement ou une chirurgie différents, en cas de résecabilité douteuse, de chirurgie lourde ou mutilante ou de discussion de traitement néo-adjuvant. Les GIST se caractérisent histologiquement par une prolifération de cellules le plus souvent fusiformes ou épithélioïdes. Le diagnostic doit être confirmé par l'immunohistochimie (IHC), avec une positivité de KIT dans 95 % des cas, ou par la biologie moléculaire, avec des mutations de KIT ou de PDGFRA dans 85 % des cas. Avant 1998, le diagnostic de GIST était

rarement réalisé, faute de marqueur spécifique, et les GIST étaient le plus souvent confondues avec des léiomyomes, des léiomyosarcomes, des schwannomes ou des tumeurs desmoides abdominales.

La résection chirurgicale complète en monobloc de la tumeur (résection R0) est le seul traitement potentiellement curatif. Il est essentiel d'éviter une perforation per-opératoire qui entraîne une dissémination péritonéale et une survie similaire à celle des patients ayant eu une exérèse incomplète dans certaines études. Le risque de récurrence ou de métastase est actuellement évalué grâce à la localisation initiale, la taille tumorale et l'activité mitotique. Des métastases se développent chez 30 à 50 % des patients atteints de GIST. Elles sont totalement résistantes aux chimiothérapies conventionnelles, mais l'utilisation des traitements ciblés avec des inhibiteurs de tyrosine kinase tel l'imatinib constitue l'un des progrès thérapeutiques majeurs de la cancérologie des dix dernières années.

RESUME

Les tumeurs stromales digestives sont des tumeurs mésoenchymateuses rares qui ont connu récemment beaucoup de progrès tant sur le plan diagnostique que thérapeutique.

Notre expérience porte sur 23 cas de GIST colligés aux services de chirurgie viscérale et d'oncologie médicale de l'hôpital militaire Moulay Ismail de Meknès étalée sur une période de 05 ans (depuis janvier 2011 jusqu'à décembre 2015).

Dans notre étude rétrospective, La localisation gastrique représentait 16 cas, 7 patients avaient une localisation grêlique. L'âge moyen de nos patients était de 54,21ans, avec des extrêmes de 28 et 73 ans, et une prédominance masculine plus marqué (16 hommes / 7 femmes).

Les douleurs abdominales constituaient le principal mode de révélation de la maladie. Le scanner était le moyens d'imagerie le plus utilisée dans notre série, montrant une taille tumorale variait entre 3,9 cm et 6,8 cm avec une moyenne de 5,9 cm. Le diagnostic des GIST a été retenu après étude anatomopathologique, devant l'aspect macroscopique typique de la tumeur, l'aspect microscopique des cellules, fusiformes ou épithélioïdes, et la positivité de l'immunomarquage au CD117 ou C-Kit.

La prise en charge thérapeutique a consisté en une résection chirurgicale carcinologique complète, adaptée à la localisation tumorale et à son extension régionale, dans 12 cas dont 02 cas avec des métastases hépatiques et qui ont bénéficié d'une chirurgie complète à la fois sur le primitif et sur les métastases. La chirurgie était palliative chez 02 patients métastatiques. Le traitement médical à base d'Imatinib était préconisé chez 20 cas dont 12 cas en situation adjuvante et les autres en situation métastatique.

ABSTRACT

The gastrointestinal stromal tumors are a rare mesenchymal tumors which have seen recently a lot of progress both in the diagnostic and therapeutic.

We report our experience for 23 cases of GIST collected in the oncology department at the military hospital Moulay Ismail Meknès during a period spanning 05 years , (from January 2011 to December 2015).

In our retrospective study, The GIST were located in the stomach in 16 cases, 7 cases were located in the small intestine. The age of the patients ranged from 28 to 73 years with a mean age was of 54,21years with male predominance in the vast majority (16 M / 7 W).

The abdominal pain was the most common symptom of the disease. The scanner was the diagnostic tool the more used in our series. Showing the Tumor size that is ranged from 3,9 cm to 6,8 cm with an average of 5,9 cm. The diagnosis of GIST was based on the typical histological appearance of the tumor, spindle cells, or épithélioïde cells, immunospecificity for CD117 or C-Kit protein.

The therapeutic management consisted of a complete oncologic resection, adapted to the tumor site and its regional extension, in 12 cases of which 02 cases with liver metastases that underwent complete surgery on both primitive and metastasis. The surgery was palliative in 02 metastatic patients. Medical treatment with Imatinib was recommended in 20 cases including 12 cases in the adjuvant setting and the other in the metastatic setting.

مطلق

الأورام المشج يالتمعد يالتمعوية أورام نالرة عرفت مؤخرًا تطوراسواء على سد توى
ال شخصى أولعلا ج.

نعرض في هذال بعث بت نامع 23 حالة منها ته الأورام المسجلة في هذ لحة لمرضى
السرطان المركلال سد شفائي العكري المولى سد لى لمدة 05 سد نوت يننا ير 2011 إلى
جذ بر 2015

خلال هذ الراسال ترجع ية مواضع الأورام تمرکزت في الأمعدة نذ 16 مرضى. بوالمعي
الذ بقى نذ 7 مرضى. م توسط العمر لهذ الحالات هو 54,21 سد نلظر ف يى ين من 28 إلى
73 نة الجنس الذكري هو الأكثر نة.

أهم العلام للشر ير ية لتي كندت عن المرض كات هي ألام بطن البضو ير المقطعي
كن الأكثر سد تعمالا ظهرها جم الأورام الفيد تراوح مبل ين الأورام 3,9 سم و 6,8 سم,
م توسط جم الأورام هو 5,9 سم. ل تكزال شخصى بالأسل على الراسل نذ ية لقطعة
السد ظذ لة ييوا ب ية ليا الورم ل CD117 أو C-kit .

كن للعلا ج ال سد لمرضا نجراد يا في مظم الحالات و ذاك حسب تموضع الورم
ولم تاده. في 42 الة نها 02 الة ماغ بثل في الك بدالتي ء الفياس توجب الخضوع لية
جراد ية لة على الولا م بدائى لاند بثل على حدسوا المعمل ية لجراد ية كانت لطفة في
حالاتن مع و لوند بثل. لعالع الط بي الفيع تمد على المثل لاند تقالتي يروز ين
اكيب ل (ين يب) فقس تعمل في 20 حالة من نها 12 حالع معالج سد و 8 حالات في علا ج
الاند بثل.

REFERENCES

- 1- Coindre JM, Emile JF, Monges G, Rancher D, Scoazec JY. Tumeurs stromales gastro-intestinales : définition, caractéristique histologiques immuno-histochimique et génétiques, stratégie diagnostique *ann Pathol* 2005 25 :358-85
- 2- Dei Tos AP. The reappraisal of gastrointestinal stromal tumors: from Stout to the KIT revolution. *Virchows Arch* 2003 ; 442 : 421-8.
- 3- Hjermstad BM, Sobin LH, Helwig EB. Stromal tumors of the gastrointestinal tract: myogenic or neurogenic? *Am J Surg Pathol* 1987 ; 41 : 383-6
- 4- Ma CK, Amin MB, Kintanar E, Linden MD, Zarbo RJ. Immunohistologic characterization of gastrointestinal stromal tumors: a study of 82 cases compared with 11 cases of leiomyomas. *Mod Pathol* 1993 ; 6 : 139-44.
- 5- Mazur MT, Clark HB. Gastric stromal tumors. Reappraisal of histogenesis. *Am J Surg Pathol* 1983 ; 68 : 507-19.
- 6- Miettinen M, Sarlomo-Rikala M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumours. *Ann Chir Gynaecol* 1998 ; 87 : 278-81.
- 7- Monihan JM, Carr NJ, Sobin LH. CD34 immunoexpression in stromal tumours of the gastrointestinal tract and in mesenteric fibromatoses. *Histopathology* 1994 ; 25 : 469-73.
- 8- Miettinen M, Virolainen M, Maarit Sarlomo R. Gastrointestinal stromal tumors--value of CD34 antigen in their identification and separation from true leiomyomas and schwannomas. *Am J Surg Pathol* 1995 ; 19 : 207-16.

- 9- Gibson PC, Cooper K. CD117 (KIT): a diverse protein with selective applications in surgical pathology. *Adv Anat Pathol* 2002 ; 9 : 65-9.
- 10- Duensing A, Heinrich MC, Fletcher CD, Fletcher JA. Biology of gastrointestinal stromal tumors: KIT mutations and beyond. *Cancer Invest* ; 22 : 106-16.
- 11- Kemmer K, Corless CL, Fletcher JA, mcgreevey L, Haley A, Griffith D et al. Gut pacemaker cells: the interstitial cells of Cajal (ICC). *Am J Pathol* 2003 ; 39 : 137-61.
- 12- Lugli A, Went P, Khanlari B, Nikolova Z, Dirnhofer S. Interstitial cells in the musculature of the gastrointestinal tract: Cajal and beyond. *Virchows Arch* ; 229 : 115-208.
- 13- Kindblom LG, Remotti HE, Aldenborg F, Meis-Kindblom JM. Gastrointestinal pacemaker cell tumor (GIPACT): gastrointestinal stromal tumors show phenotypic characteristics of the interstitial cells of Cajal. *Am J Pathol* 1998 ; 152 : 1259-69.
- 14- Sircar K, Hewlett BR, Huizinga JD, Chorneyko K Berezin I, Riddell RH. Interstitial cells of Cajal as precursors of gastrointestinal stromal tumors. *Am J Surg Pathol* 1999 ; 23 : 377-89.
- 15- Fletcher CD, Berman JJ, Corless C, Gorstein F, Lasota J, Longley BJ et al. Diagnosis of gastrointestinal stromal tumors: A consensus approach. *Hum Pathol* 2002 ; 33 : 459-65.

16- Emile JF, Theou N, Tabone S, Cortez A, Terrier P, Chaumette MT et al. Clinicopathologic, phenotypic, and genotypic characteristics of gastrointestinal mesenchymal tumors. Clin Gastroenterol Hepatol 2004 ; 2 : 597-605.

17- 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 : 577-80.

18- Heinrich MC, Corless CL, Duensing A, mcgreevey L, Chen CJ, Joseph N et al. PDGFRA activating mutations in gastrointestinal stromal tumors. Science 2003 ; 299 : 708-10.

19- Hirota S, Ohashi A, Nishida T, Isozaki K, Kinoshita K, Shinomura Y et al. Gain-of-function mutations of platelet- derived growth factor receptor alpha gene in gastrointestinal stromal tumors. Gastroenterology 2003 ; 125 : 660-7.

20-Blay JY, Bonvalot S, Casali P, Choi H, Debiec-Richter M, Dei Tos AP et al. Consensus meeting for the management of gastrointestinal stromal tumors. Report of the GIST Consensus Conference of 20-21 March 2004, under the auspices of ESMO. Ann Oncol 2005 ; 26 : 566-78.

21- Kindblom LG, Meis-Kindbolm J, Bummig P et al. Incidence, prevalence, phenotype and biologic spectrum of gastrointestinal stromal cell tumors (GIST) – a population-based study of 600 cases. Ann Oncol 2002; 13(Suppl. 5):157 [Abstr Book of the 27th ESMO Congr].

22-Benesch M, Wardelmann E, Ferrari A et al. Gastrointestinal stromal tumors (GIST) in children and adolescents: a comprehensive review of the current literature. *Pediatr Blood Cancer* 2009;53:1171-9.

23-Liegl-Atzwanger B, Fletcher JA, Fletcher CD. Gastrointestinal stromal tumors. *Virchows Arch* 2010;456(2):111-27.

24-Duensing S, Duensing A. Targeted therapies of gastrointestinal stromal tumors (GIST)The next frontiers. *Biochem Pharmacol* 2010;80:575-83.

25- Sekkate, S., Kairouani, M., Abahssain, H., Serji, B., Boutayeb, S., Mrabti, H., & Errihani, H. (2012). Tumeurs stromales gastro-intestinales. *La presse médicale*, 41(10), 917-926.

26- Kindblom LG, Meis-Kindbolm J, Bummig P et al. Incidence, prevalence, phenotype and biologic spectrum of gastrointestinal stromal cell tumors (GIST) – a population-based study of 600 cases. *Ann Oncol* 2002; 13(Suppl. 5):157 [Abstr Book of the 27th ESMO Congr].

27- Benesch M, Wardelmann E, Ferrari A et al. Gastrointestinal stromal tumors (GIST) in children and adolescents: a comprehensive review of the current literature. *Pediatr Blood Cancer* 2009;53:1171-9.

28- Liegl-Atzwanger B, Fletcher JA, Fletcher CD. Gastrointestinal stromal tumors. *Virchows Arch* 2010;456(2):111-27.

29- Duensing S, Duensing A. Targeted therapies of gastrointestinal stromal tumors (GIST)The next frontiers. *Biochem Pharmacol* 2010;80:575-83. 30-Demetri GD. NCCN Task update on the management of patients with GIST. *J Natl Compr Canc Netw* 2010;8(Suppl. 2):S1-41.

31-Tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST). Thésaurus national de cancérologie digestive 2010. [Http://www.snfge.com](http://www.snfge.com).

32-Emilea JF, Bacheta JB, Tabone-Eglinger S, Brahimia S. Histologie et pathologie moléculaire des tumeurs stromales gastro-intestinales. *Rev Fr Lab* 2008 (No. 398).

33-Dei Tos AP, Laurino L, Bearzi I, Messerini L, Farinati F. Gastrointestinal stromal tumors: the histology report. *Dig Liver Dis* 2011;43S:S304-9.

34-Chu-Chung C, Ming-Jen C, Chin-Yuan T. Prediction of KIT mutation in gastrointestinal stromal tumors by the immunoprofile of the tumor cells. *J Formos Med Assoc* 2010;109(1):25-31.

35-Miettinen M, Sobin LH, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors of the stomach: a clinicopathologic immunohistochemical, and molecular genetic study of 1765 cases with long-term follow-up. *Am J Surg Pathol* 2005 Jan;29(1):52-68.

36- Miettinen M., Makhlof H., Sobin L.H., Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors of the jejunum and ileum: a clinicopathologic immunohistochemical, and molecular genetic study of 906 cases before imatinib with long-term follow-up. *Am. J. Surg. Pathol.*, 2006, 30, 477-89.

37- Hicham Chenani les tumeurs stromales du tube digestif , universite hassan ii faculte de medecine et de pharmacie de casablanca , these N°330

38-Srickland L., Leston Gd., Muro-Cacho Ca. Gastrointestinal stromal tumors. *Cancer Control*, 2000 ; 8 : 252 – 261

39-M. Tamim, F. Abi. Thèse sur les tumeurs stromales digestives a propos de 10 cas. Thèse en Médecine, 2005

40-Balaton Aj., Coindre Jm., Cvitrovic F. Tumeurs stromales digestives. *Gastroenterologie clinique et biologique*, 2001 ; 25 : 473 – 482.

41-Stroobants S., Goeminne J., Seegers M., Dimitrijevic S., Dupont P., Nuyts J, Et Al. 18 Fdg-Positron emission tomography for the early prediction of response in advanced soft tissue sarcoma treated with imatinib mesylate (Glivec). *Eur. J. Cancer*, 2003 ; 39 : 2012 – 20.

42-Srickland L., Leston Gd., Muro-Cacho Ca. Gastrointestinal stromal tumors. *Cancer Control*, 2000 ; 8 : 252 – 261

43-Giuly J., Monges B., Picaud R., Giuly D., Leroux C., Cat Rn. Recklinghausen's disease and gastrointestinal stromal tumors. *Ann Chir.*, 2002 ; 127 : 477 – 479.

44- Zoller Met., Remberck B., Oden A., Samuelsson M., ANGEVALL L. Malignant and bening tumors in patients with neurofibromatosis type 1 in a defined Swedish population. *Cancer*, 1997 ; 79 : 2125 – 2131.

45-Clere F., Carola E., Halimi C., De Gramont A., Bonvalot S., Panis Y., Carnot F. Actualités sur les tumeur stromales gastrointestinales : à partir de sept observations de tumeurs maligne. Rev. Med. Interne, 2002 ; 23 : 499 – 507.

46- Dei Tos AP, Laurino L, Bearzi I, Messerini L, Farinati F. Gastrointestinal stromal tumors: the histology report. Dig Liver Dis 2011;43S:S304-9.

47-Rejchrt S., Tycovaver A., Bures J. Tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST). Acta Andosopica 2005 ; 35 (2) : 195 – 203

48-De Saint Aubin Somerhausen N, Fletcher Cdm. Gastrointestinal stromal tumors : an update. Sarcoma 1998 ; 2 : 133 – 41.

49-Isozaki K., Terris B., Belghiti J., Schiffmann S., Hirota S., Vanderwinden Jm. Germline-activating mutation in the kinase domain of kit gene in familial gastrointestinal stromal tumors. Am. J. Clin. Pathol., 2000 ; 157 : 1581 – 5.

50-Ando N., Goto H., Niwa Y., Hirooka Y., Ohmiya N., Nagasaka T., Et Al. The diagnosis of GI stromal tumors with EUS-guided fine needle aspiration with immunohistochemical analysis. Gastrointest Endosc 2002 ; 55 : 37 – 43.

51- Conlon KC, Casper ES, Brennan MF. Primary gastrointestinal sarcomas: analysis of prognostic variables. Ann Surg Oncol 1995;2: 26-31.

52-Maegame H., Hiduka E., Ota H, Et Al. Familial gastrointestinal stromal with hyperpigmentation : association with a germline mutation in the of c-kit gene. Gastroenterology, 2001 ; 120 : 210 – 215.

53-Cohen K, Petit T, Teissier J Et Merran S. Tumeur stromale digestive. J Radiol 2004 ; 85 : 1911 – 4.

54-Joseph-Reinette C., Viguier J., Regimbeau C., De Muret A., De Calan L., Dorval E. Tumeur stromale gastrique à cellules géantes multinucléées de type ostéoclastique au cours d'un syndrome de Lynch II. Gastroenterol Clin Biol 2000 ; 24 : 675 – 678.

55-De Saint Aubin Somerhausen N, Fletcher Cdm. Gastrointestinal stromal tumors : an update. Sarcoma 1998 ; 2 : 133 – 41.

56-Flamenbaum M., Chapuis C., Pezet D., Kemeny J-L., Darcha C., Cassan Ph. Intérêts de l'écho-endoscopie devant une tumeur stromale rectale : à propos d'un cas. Gastroenterol Clin Biol 2004 ; 28 (6 -7) : 614.

57-Wiersema Mj., Vilmann P., Giovannini M., Chank Kj., Wiersema Lm. Endoscopy-guided fine-needle aspiration biopsy : diagnostic accuracy and complication assessment. Gastroenterology 1997 ; 112 : 1087 – 1095

58-Rader Ae., Avery A., Wait Cl, MCGreevey Ls., Faigel D., Heinrich Mc. Fine-needle aspiration biopsy diagnosis of gastrointestinal stromal tumors using morphology, immunocytochemistry, and mutational analysis of c-kit. Cancer Cytopathol 2001 ; 93 : 269 – 85.

59-Giuly J., Monges B., Picaud R., Giuly D., Leroux C., Cat Rn. Recklinghausen's disease and gastrointestinal stromal tumors. Ann Chir., 2002 ; 127 : 477 – 479.

60-Burkill GJ., Badran M., Al Muderis O., Meirion Tj., Judson Ir., Fisher C., Et Al. Malignant gastrointestinal stromal tumor : distribution, imaging features, and patten of mestastatic spread. *Radiology*, 2003 ; 226 : 527 – 532

61-Caunedo A., Herrerias Jm. Tumeurs intestinales, quelle stratégie proposer ? *Acta andoscopia* 2005 ; 35 (2) : 157 – 165.

62- Barrier A., Huguier M., Levard H Et Al. Tumeurs gastriqueconjonctives. Résultats d'une étude multicentrique. *Chirurgie* 1997 ; 26 : 163 – 5.

63- Cherradi N., Mohammadine E., Belmahi A. Les schwannomes digestifs à propos de 12 cas. *Med Chir Dig* 1997 ; 26 : 163 – 5.

64- Megibow A., Balthazar E., Hulnick D., Naidich D., Bosniak M. Ct evaluation of gastrointestinal léiomyomas and léiomyosarcomas. *AJR* 1985 ; 144 : 721 – 3.

65- Oliva L., Derchi Le., Biggi E., Cicio Gr. Echographie du tube digestif. *JEMU* 1986 ; 7 : 137 – 44.

66- Duriez R., Daly Jp., Halperi J., Larroque P., Theyenot J., Pats B. Schwannosarcomes digestifs avec metastases hépatiques : localizations Rares traitées par exérèses locale et hépatectomie partielle. *Ann Med Interne* 1977 ; 128 : 895 – 7.

67- Tissot E., Berger F., Valette Pj., Ayoun Cl., German J. Tumeurs malignes de l'intestin grêle. *Rev Prat* 1985 ; 35 : 2495 – 504.

68- Metges Pj., Delahaye Rp., Rignault D Et Al. Un schwannosarcome duodéal avec métastases hépatiques. J. Radiol 1976 ; 57 : 895 – 9.

69-Landi B., Lecomte T., Berger A., Cellier C. Traitement des tumeurs stromales digestives. Gastroenterol Clin Biol 2004 ; 28 : 893 – 901

70-Lecesne A. Tumeurs stromales-nouveautés épidémiologique et thérapeutiques. POSTU 2005 : 105 - 110.

71-Landi B., Lecomte T., Cellier C. Tumeurs stromales digestives. Post'u nantes, Mars 2002.

72-Corless Cl., Mc Greevey L., Haley A., Town A., Heinrich Mc. Kit mutations are common in incidental gastrointestinal stromal tumors one centimeter or less in size. Am. J. Pathol., 2002 ; 160 : 1564 – 1572.

73-Taieb S, Ceugnart L, Bonodeau¹ F, Vanseymortier L, Adenis A. GIST : rôle de l'imagerie. J Chir 2008;145(Supplément 3):12-7.

74- Katz RI ,Quezado M, Senderwicz Am et al. An intraabdominal small round cell neoplasm with features of primitive neuroectodermal and desmoplastic round cell tumor and a EWS/FLI-1 fusion transcript . Hum Pathol 1997 ;28 : 502-9.

75- Ordi J, De Alava E , Torne A et al. Intra abdominal desmoplastic round cell tumor with EWS/ERG fusion transcript. Am J Surg Pathol 1998 ; 22: 1026-32.

76- Vignot S. Les tumeurs stromales gastro-intestinales. John Libbey eurotext, Paris 2002 :97-2.

77- Mosnier Jf. Les tumeurs stromales gastro-intestinales : du gène au traitement. Hépatogastro 2002 ; 9 : 403-6.

78- Clere F , Carola E , Halimi C Et Al. Actualités sur les tumeurs stromales gastro-intestinales : à partir de sept observations de tumeurs malignes. Rev Med Int 2002 ; 23 : 499-507.

79- Giuly J , Monges B , Picaud R et al. Maladie de recklinghausen et tumeurs stromales digestives. Ann Chir 2002 ; 127, N° 6 : 477-9.

80- Miettinen M, Sarlomo- Rikala M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors : recent advances in understanding of their biology. Hum Pathol 1999 ; 30 : 1213-20.

81- Ishizaki Y , Tada Y, Ishida T et al. Leiomyosarcoma of the small intestine associated with Von Recklinghausen's disease : report of a case . Surgery 1992 ; 111 : 706- 10.

82- Carney Ja. The triad of gastric epithelioid leiomyosarcoma ,functioning extra-adrenal paraganglioma and pulmonary chondroma. Cancer 1979 ; 43 : 374 - 82.

83- [http://www.tncd.org/Tumeurs stromales gastro-intestinales \(GIST\) \(Dernière mise à jour le 25/07/2015\)](http://www.tncd.org/Tumeurs%20stromales%20gastro-intestinales%20(GIST)%20(Derniere%20mise%20a%20jour%20le%2025/07/2015))

84- Demetri GD, von Mehren M, Antonescu CR, dematteo RP, Ganjoo KN, Maki RG, et al. NCCN Task Force report: update on the management of patients with gastrointestinal stromal tumors. J Natl Compr Canc Netw 2010;8 Suppl 2:S1-41

85- Fletcher CDM, Berman J, Corless C, Gorstein F, Lasota J, Longley BJ et al. Diagnosis of gastrointestinal stromal tumors: a consensus approach. *Hum Pathol* 2002;33:459-65.

86-Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors: pathology and prognosis at different sites. *Semin Diagn Pathol* 2006;23:70-83

87- Joensuu H. Risk stratification of patients diagnosed with gastrointestinal stromal tumor. *Hum Pathol* 2008;39:1411-1419.

88- Joensuu H, Vehtari A, Riihimäki J, Nishida T, Steigen SE, Brabec P, et al. Risk of recurrence of gastrointestinal stromal tumour after surgery: an analysis of pooled population-based cohorts. *Lancet Oncol* 2012;13:265-74.

89- Joensuu H, Rutkowski P, Nishida T, Steigen SE, Brabec P, Plank L, et al. KIT and PDGFRA mutations and the risk of GI stromal tumor recurrence. *J Clin Oncol* 2015;33:634-42.

90- Gold JS, Gönen M, Gutiérrez A et al. Development and validation of a prognostic nomogram for recurrence-free survival after complete surgical resection of localized primary gastrointestinal stromal tumour: a retrospective analysis. *Lancet Oncol* 2009;10(11):1045-52.

91- Martin-Broto J, Gutierrez A, Garcia-del-Muro X et al. Prognostic time dependence of deletions affecting codons 557 and/or 558 of KIT gene for relapse-free survival (RFS) in localized GIST: a Spanish Group for Sarcoma Research (GEIS) Study. *Ann Oncol* 2010;21(7):1552-7.

92- Bui BN, Stoeckle E, Kind M, Coindre JM. Tumeurs stromales du tube digestif (GIST). *Oncologie* 2007;9:144-51.

93- Demetri GD. NCCN Task update on the management of patients with GIST. *J Natl Compr Canc Netw* 2010;8(Suppl. 2):S1-41

94-The ESMO/European Sarcoma Network Working Group. Gastrointestinal stromal tumors: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2014;25 Suppl 3:iii21-iii26.

95-Demetri GD, von Mehren M, Antonescu CR, dematteo RP, Ganjoo KN, Maki RG, et al. NCCN Task Force report: update on the management of patients with gastrointestinal stromal tumors. *J Natl Compr Canc Netw* 2010;8 Suppl 2:S1-41

96-Aparicio T, Boige V, Sabourin JC, Crenn P, Ducreux M, Le Cesne A, Bonvalot S. Prognostic factors after surgery of primary resectable gastrointestinal stromal tumours. *Eur J Surg Oncol* 2004;30:1098-103

97-Duffaud F, Meeus P, Bachet JB, Cassier P, Huynh TK, Boucher E, et al. Conservative surgery vs. Duodeneopancreatectomy in primary duodenal gastrointestinal stromal tumors (GIST): a retrospective review of 114 patients from the French sarcoma group . *Eur J Surg Oncol*. 2014;40:1369-75.

98-Robb WB, Bruyere E, Amielh D, Vinatier E, Mabrut JY, Perniceni T, et al. Esophageal gastrointestinal stromal tumor: is tumoral enucleation a viable therapeutic option? *Ann Surg* 2015;261:117-24.

99-Adam R, Chiche L, Aloia T, Elias D, Salmon R, Rivoire M, Jaeck D, et al. Hepatic resection for noncolorectal nonendocrine liver metastases: analysis of 1,452 patients and development of a prognostic model. *Ann Surg* 2006;244:524-35.

100-Demetri GD, Von Mehren M, Blanke CD, Van den Abbeele AD, Eisenberg B, Roberts PJ et al. Efficacy and safety of imatinib in advanced gastrointestinal stromal tumors. *N Engl J Med* 2002;347:472-80.

101-Blanke CD, Rankin C, Demetri GD, et al. Phase III randomized, intergroup trial assessing imatinib mesylate at two dose levels in patients with unresectable or metastatic gastrointestinal stromal tumors expressing the kit receptor tyrosine kinase: S0033. *J Clin Oncol* 2008;26:626-32

102-Du CY, Zhou Y, Song C, Wang YP, Jie ZG, He YL, et al. Is there a role of surgery in patients with recurrent or metastatic gastrointestinal stromal tumours responding to imatinib: a prospective randomised trial in China. *Eur J Cancer* 2014;50:1772-8

103-Bonvalot S, Honoré C. Place de la chirurgie (et autres traitements locaux) dans les tumeurs stromales gastro-intestinales métastatiques. In : Tumeurs stromales gastro-intestinales. C. Brigant, G. Piessen Monographie de l'association Française de chirurgie, Edition Arnette 2015 : pp 71-76.

104-Raut CP, Posner M, Desai J, et al. Surgical management of advanced gastrointestinal stromal tumors after treatment with targeted systemic therapy using kinase inhibitors. *J Clin Oncol* 2006;24:2325-31.

105- Druker BJ, Tamura S, Buchdunger E et al. Effects of a selective inhibitor of the Abl tyrosine kinase on the growth of Bcr-Abl positive cells. *Nat Med* 1996;2:561-6.

106- Carroll M, Ohno-Jones S, Tamura S et al. CGP 57148, a tyrosine kinase inhibitor, inhibits the growth of cells expressing BCR-ABL, TEL-ABL, and TEL-PDGFR fusion proteins. *Blood* 1997;90:4947-52.

107- Buchdunger E, Zimmermann J, Mett H et al. Inhibition of the Abl protein- tyrosine kinase in vitro and in vivo by a 2-phenylaminopyrimidine derivative. *Cancer Res* 1996;56:100-4.

108- Heinrich MC, Griffith DJ, Druker BJ et al. Inhibition of c-kit receptor tyrosine kinase activity by STI 571, a selective tyrosine kinase inhibitor. *Blood* 2000;96:925-32.

109-Joensuu H, Roberts PJ, Sarlomo-Rikala M et al. Effect of the tyrosine kinase inhibitor STI571 in a patient with a metastatic gastrointestinal stromal tumor. *N Engl J Med* 2001;344:1052-6.

110- van Oosterom AT, Judson I, Verweij J et al. Safety and efficacy of imatinib (STI571) in metastatic gastrointestinal stromal tumours: a phase I study. *Lancet* 2001;358:1421-3.

111- Verweij J, Van Oosterom A, Blay JY et al. Imatinib mesylate (STI-571 Glivec, Gleevec) is an active agent for gastrointestinal stromal tumours, but does not yield responses in other soft-tissue sarcomas that are unselected for a molecular target. Results from an EORTC Soft Tissue and Bone Sarcoma Group phase II study. *Eur J Cancer* 2003;39:2006-11.

112- Doi T, Nishida T, Hirota T et al. Phase II clinical study of STI571 in Japanese (Jpn) patients (pts) with malignant gastrointestinal stromal tumors (GIST): results of the B 1201 study. *J Clin Oncol* 2004;22(14S):4078.

113- Nishida T, Shirao K, Sawaki A et al. Efficacy and safety profile of imatinib mesylate (ST1571) in Japanese patients with advanced gastrointestinal stromal tumors: a phase II study (STI571B1202). *Int J Clin Oncol* 2008;13:244-51.

114- Blanke CD, Demetri GD, von Mehren M et al. Long-term results from a randomized phase II trial of standard- versus higher-dose imatinib mesylate for patients with unresectable or metastatic gastrointestinal stromal tumors expressing KIT. *J Clin Oncol* 2008;26:620-5.

115- Pithorecky I, Cheney RT, Kraybill WG, Gibbs JF. Gastrointestinal stromal tumors : current diagnosis, biologic behaviour, and management. *Ann Surg Oncol*. 2000 ; 7 : 705-712.

116- von Mehren M, Heinrich MC, Joensuu H et al. Follow-up results after 9 years (yrs) of the ongoing, phase II B2222 trial of imatinib mesylate (IM) in patients (pts) with metastatic or unresectable KIT+ gastrointestinal stromal tumors (GIST). *J Clin Oncol* 2011;29 [Suppl.: abstr 10016].

117- Dagher R, Cohen M, Williams G et al. Approval summary: imatinib mesylate in the treatment of metastatic and/or unresectable malignant \$ gastrointestinal stromal tumors. *Clin Cancer Res* 2002;8:3034-8.

118- European Medicines Association. Glivec: European Public Assessment Report; 2001.

119- The Gastrointestinal Stromal Tumor metaanalysis Group (metagist). Comparison of two doses of imatinib for the treatment of unresectable or metastatic gastrointestinal stromal tumors: a meta-analysis of 1640 patients. *J Clin Oncol* 2010;28:1247-53.

120- Casali PG, Blay JY. On behalf of the ESMO Guidelines Working Group. Gastrointestinal Tumeurs stromales gastro-intestinales Gastroentérologie tome 41 > n810 > octobre 2012 926 stromal tumours: ESMO Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2010;21(Suppl. 5): v98-102.

121- Blay JY, Le Cesne A, Ray-Coquard I et al. Prospective multicentric randomized phase III study of imatinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumors comparing interruption versus continuation of treatment beyond 1 year: the French Sarcoma Group. *J Clin Oncol* 2007;25:1107-13.

122- Ray-Coquard IL, Bin Bui N, Adenis A et al. Risk of relapse with imatinib (IM) discontinuation at 5 years in advanced GIST patients: results of the prospective BFR14 randomized phase III study comparing interruption versus continuation of IM at 5 years of treatment: a French Sarcoma Group Study. *J Clin Oncol* 2010;28:15s [Suppl.: abstr 10032].

123- Zalcborg JR, Verweij J, Casali PG et al. Outcome of patients with advanced gastrointestinal stromal tumours crossing over to a daily imatinib dose of 800 mg after progression on 400 mg. *Eur J Cancer* 2005;41:1751-7.

124- Dematteo RP, Ballman KV, Antonescu CR et al. Adjuvant imatinib mesylate after resection of localised, primary gastrointestinal stromal tumour: a randomised, doubleblind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2009;373:1097-104.

125- European Medicines Association. Annex I: summary of product characteristics. Accessed November 8, 2010.

126- US Food and Drug Administration. Committee for medicinal products for human use post-authorisation summary of positive opinion for Glivec. <http://www.fda.gov/aboutfda/centersoffices/CDER/ucm129210.htm>; 2008. Accessed June 1, 2010.

127- Joensuu H, Eriksson M, Hatrman J et al. Twelve versus 36 months of adjuvant imatinib (IM) as treatment of operable GIST with a high risk of recurrence: final results of a randomized trial (SSGXVIII/AIO). *J Clin Oncol* 2011;29 [abstr LBA1].

128- Eisenberg BL, Harris J, Blanke C, George D. Phase II trial of neoadjuvant/adjuvant imatinib mesylate (IM) for advanced primary and metastatic/recurrent operable gastrointestinal stromal tumor (GIST): early results of RTOG 0132/ACRIN 6665. *J Surg Oncol* 2009;99(1):42-7.

129- mcauliffe JC, Hunt KK, Lazar AJ et al. A randomized, phase II study of preoperative plus postoperative imatinib in GIST: evidence of rapid radiographic response and temporal induction of tumor cell apoptosis. *Ann Surg Oncol* 2009;16(4):910-9.

130-Demetri GD, van Oosterom AT, Garrett CR, et al. Efficacy and safety of sunitinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumour after failure of imatinib: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2006;368:1329-38

131-Heinrich MC, Maki RG, Corless CL, Antonescu CR, Harlow A, Griffith D, et al. Primary and secondary kinase genotypes correlate with the biological and clinical activity of sunitinib in imatinib-resistant gastrointestinal stromal tumor. *J Clin Oncol* 2008;26:5352-9

132-George S, Blay JY, Casali PG, Le Cesne A, Stephenson P, Deprimo SE, et al.. Clinical evaluation of continuous daily dosing of sunitinib malate in patients with advanced gastrointestinal stromal tumour after imatinib failure. *Eur J Cancer* 2009;45:1959-68

133-Demetri GD, Reichardt P, Kang YK, et al. Efficacy and safety of regorafenib for Advanced gastrointestinal stromal tumors after failure of ilatinib and sunitinib. An international, multicentre, randomized, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet* 2013;381;295-302.

134-Bachet JB, Landi B, Laurent-Puig P, Italiano A, Le Cesne A, Lévy P, et al. Diagnosis, prognosis and treatment of patients with gastrointestinal stromal tumour (GIST) and germline mutation of KIT exon 13. *Eur J Cancer* 2013;49:2531-41.

135-. Demetri GD, von Mehren M, Antonescu CR, dematteo RP, Ganjoo KN, Maki RG, et al. NCCN Task Force report: update on the management of patients with gastrointestinal stromal tumors. J Natl Compr Canc Netw 2010;8 Suppl 2:S1-41.

136-Balaton AJ, Coindre JM, Cvitkovic F. Tumeurs stromales digestives. Gastroentérol Clin Biol 2001, 25: 473-82.

137-Al-Kalaawy M et al. Gastrointestinal stromal tumors (gists), 10-year Experience: Patterns of failure and prognostic factors for survival of 127 Patients. Journal of the Egyptian National Cancer Institute (2012) 24, 31-39.

138-Amaadour Lamiae. Prise En Charge Des Tumeurs Stromales Gastro-Intestinales Thèse Faculte De Medecine Et De Pharmacie 2012 N° 151/12

139-Benesch M, Wardelmann E, Ferrari A, Brennan B, Verschuur A. Gastrointestinal stromal tumors (GIST) in children and adolescents: A Comprehensive review of the current literature. Pediatr Blood Cancer 2009 Dec 15;53(7):1171-9.

140-Miettinen M, Sobin LH, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors of the stomach: a clinicopathologic immunohistochemical, and molecular genetic study of 1765 cases with long-term follow-up. Am J Surg Pathol 2005 Jan;29(1):52-68.

141-Fletcher CD, Berman JJ, Corless C, Gorstein F, Lasota J, Longley BJ et al. Diagnosis of gastrointestinal stromal tumors: A consensus approach. Hum Pathol 2002 ; 33 : 459-65.

142-Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors-definition, clinical, histological, immunohistochemical, and molecular genetic features and differential diagnosis. *Virchows Arch* 2001 ; 438 : 1-12.

143- Suster S. Gastrointestinal stromal tumors. *Semin Diagn Pathol* 1996; 13: 297-313.

144- Balaton AJ, Coindre JM, Cvitkovic F. Tumeurs stromales digestives. *Gastroenterol Clin Biol* 2001;25:473.

145-Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors- definition, clinical, histological, immunohistochemical, and molecular genetic features and differential diagnosis. *Virchows Arch* 2001;438:1—12.

146-Tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST). Thésaurus national de cancérologie digestive. Disponible sur le site : www.snfge.asso.fr (consulté le 26 juin 2009).

147-Kawanowa K, Sakuma Y, Sakurai S, Hishima T, Iwasaki Y, Saito K, et al. High incidence of microscopic gastrointestinal stromal tumors in the stomach. *Hum Pathol* 2006;37:1527—35.

148-Pasini B, mcwhinney SR, Bei T, Matyakhina L, Stergiopoulos S, Muchow M, et al. Clinical and molecular genetics of patients with the Carney-Stratakis syndrome and germline mutations of the genes coding for the succinate dehydrogenase subunits SDHB, SDHC, and SDHD. *Eur J Hum Genet* 2008;16:79-88.

149-Balaton AJ, Coindre JM, Cvitkovic F. Tumeurs stromales digestives. Gastroenterol Clin Biol 2001;25:473.

150-Lewin KJ, Appelman HD. Tumors of the esophagus and stomach. Atlas of Tumor Pathology. Third Series Fascicle 18. Washington, DC: AFIP; 1995.

151-Fletcher CD, Berman JJ, Corless C, Gorstein F, Lasota J, Longley BJ et al. Diagnosis of gastrointestinal stromal tumors: A consensus approach. Hum Pathol 2002 ; 33 : 459-65.

152-Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors-definition, clinical, histological, immunohistochemical, and molecular genetic features and differential diagnosis. Virchows Arch 2001 ; 438 : 1-12.

153-Coindre JM, Émile JF, Monges G, Ranchère-Vince D, Scoazec JY. Tumeurs stromales gastro-intestinales : définition, caractéristiques histologiques, immunohistochimiques et génétiques, stratégie diagnostic. Ann Pathol 2005 ; 25 : 358-85.

154- Blay JY, Landi B, Bonvalot S, Monges G, Ray-Coquard I, Duffaud F, et al. Recommendations for the management of GIST patients. Bull Cancer 2005; 92: 907-18 .

155- Kawanowa K, Sakuma Y, Sakurai S, Hishima T, Iwasaki Y, Saito K, et al. High incidence of microscopic gastrointestinal stromal tumors in the stomach. Hum Pathol 2006;37:1527—35.

156- Druker BJ, Tamura S, Buchdunger E et al. Effects of a selective inhibitor of the Abl tyrosine kinase on the growth of Bcr-Abl positive cells. *Nat Med* 1996;2:561-6.

157- Buchdunger E, Zimmermann J, Mett H et al. Inhibition of the Abl protein- tyrosine kinase in vitro and in vivo by a 2-phenylaminopyrimidine derivative. *Cancer Res* 1996;56:100-4.

158- Heinrich MC, Griffith DJ, Druker BJ et al. Inhibition of c-kit receptor tyrosine kinase activity by STI 571, a selective tyrosine kinase inhibitor. *Blood* 2000;96:925-32.

159- Joensuu H, Roberts PJ, Sarlomo-Rikala M et al. Effect of the tyrosine kinase inhibitor STI571 in a patient with a metastatic gastrointestinal stromal tumor. *N Engl J Med* 2001;344:1052-6.