

LISTE DES ABREVIATIONS

AFIP	: ARMED FORCED INSTITUTE OF PATHOLOGY
AMM	: AUTORISATIONS DE MISE SUR LE MARCHÉ
ASCO	: AMERICAN SOCIETY OF CLINICAL ONCOLOGY
ATP	: ADENINE TRIPHOSPHATE
BCR ABL	: BREAKPOINT CLUSTER REGION-ABELSON LEUKEMIA
CD34	: HEMATOPOIETIC PROGENITOR CELL ANTIGEN CD34
CFG	: CHAMPS A FORT GROSSISSEMENT
CIC	: CELLULE INTERSTITIEL DE CAJAL.
C-KIT	: RECEPTEUR DU FACTEUR DE CROISSANCE SCF (STEM CELL FACTOR),
DOG-1	: DECOUVERT SUR LA GIST 1
ESMO	: EUROPEAN SOCIETY FOR MEDICAL
FGD	: 18-FLUORO-2-DESOXY-D-GLUCOSE
FOGD	: FIBROSCOPIE OESOGASTRODUODÉNALE
GANT	: GASTRO-INTESTINAL NEUR TUMOR
GIST	: TUMEUR STROMALE GASTRO-INTESTINALE (GASTRO INTESTINAL STROMA TUMORS)
HPF	: CHAMP A FORT GROSSISSEMENT (HIGH POWER FIELD)
IRM	: IMAGERIE PAR RESONANCE MAGNETIQUE
KI 67	: L'ANTIGÈNE KI-67
LMC	: LEUCEMIE MYÉLOÏDE CHRONIQUE
ND	: RISQUE NON DÉTERMINÉ
NETSARC	: RESEAU LABELISE PAR L'INCA DES CENTRES DES SARCOMES DES TISSUS MOUS ET DES VISCÈRES
NIH	: NATIONAL INSTITUTE OF HEALTH
NSE	: ENOLASE NEURONALE SPÉCIFIQUE
OMS	: ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTÉ
PCNA	: PROLIFÉRANT CELL NUCLEAR ANTIGEN
PDGFRA	: PLATELET-DERIVED GROWTH FACTOR RECEPTOR ALPHA
PS100	: PROTÉINE S 100
RCP	: RÉUNIONS DE CONCERTATION PLURIDISCIPLINAIRE

RECIST : RESPONSE EVALUATION CRITERIA IN SOLID TUMORS
TDM : TOMODENSITOMETRIE
TEP : TOMOGRAPHIE PAR EMISSION DE POSITRON
VEGF : VASCULAR ENDOTHELIAL GROWTH FACTOR

PLAN

INTRODUCTION	9
PARTIE THEORIQUE	11
I. Définition	12
II. Historique et étiopathogénie.....	13
III. Epidémiologie	16
IV. Clinique	17
1. Circonstance de découverte	17
2. Association pathologique.....	17
V. Paraclinique.....	19
1. Biologie	19
2. Endoscopie	19
3. Echoendoscopie	20
4. Imagerie	21
a. Echographie	21
b. Tomodensitométrie	21
c. Imagerie par résonance magnétique	23
d. Pet-scanner	24
VI. Anatomopathologie	24
1. Macroscopique.....	24
2. Microscopique	25
3. Immunohistochimie.....	26
4. Biologie moléculaire	26
VII. Facteurs pronostiques	27
1. Critère clinique	27
2. Critère morphologique.....	28
3. Critère immunohistochimique	29

4. Classification pronostique.....	31
VIII. Traitement	33
1. Moyen	33
a. Chirurgie	33
b. Traitement systémique.....	38
2. Stratégie thérapeutique.....	41
3. Annexes: algorithmes de prise en charge	44
IX. Surveillance.....	46
PARTIE PRATIQUE.....	49
Matériel et méthode.....	50
Résultat	55
I. Etude épidémiologique	56
1. Nombre des patients.....	56
2. Age et sexe.....	57
II. Etude clinique.....	59
1. Délai de consultation	59
2. Signes révélateurs.....	59
3. Répartition des malades selon le siège de la lésion.....	61
III. Etude paraclinique	62
1. Tomodensitométrie.....	62
2. Echographie.....	62
3. Fibroscopie œsogastroduodénale	63
IV. Les métastases viscérales.....	64
V. Etude anatomopathologie	65
1. Taille tumorale.....	65
2. Type cellulaire	66

3. Index mitotique	67
4. Nécrose	68
5. Profil immunohistochimique	69
VI. Facteurs histopronostiques des tumeurs stromales	73
1. Tumeurs localisées	73
a. Clinique	73
b. Anatomopathologique	74
c. Immunohistochimique	75
d. Facteur génétique.....	75
2. Tumeurs avancées	75
VII. Classification pronostique.....	76
VIII. Traitement et évolution	77
1. Traitement chirurgical seul.....	78
2. Traitement médical en adjuvant d'une chirurgie	83
3. Traitement médical en néoadjuvant d'une chirurgie	89
4. Traitement médical seul (GIST métastatique)	91
IX. Suivre et surveillance.....	93
Discussion	94
I. Etude épidémiologique	95
1. Fréquence.....	95
2. Age et sexe.....	95
3. Localisation	96
II. Etude clinique.....	99
1. Délai de consultation	99
2. Circonstance de découverte	99
3. Associations pathologiques.....	102

a. Triade de carney.....	102
b. Maladie de Rechlinghausen.....	102
c. Formes familiales	103
III. Etude paraclinique	103
1. Imagerie	103
a. Tomodensitométrie	103
b. Echographie	104
2. Endoscopie	105
IV. Etude anatomopathologie	106
1. Etude morphologique.....	106
a. Macroscopique	106
b. Microscopique.....	107
2. Immunohistochimique	107
V. Facteurs pronostiques.....	110
1. Taille tumorale.....	111
2. Index mitotique	112
3. Localisation tumorale.....	112
4. Autres facteurs	113
5. Classification pronostique.....	113
VI. Bilan pré-thérapeutique.....	115
1. Bilan d'extension	115
2. Bilan d'opérabilité.....	116
VII. Traitement et évolution.....	116
1. Traitement chirurgical seul.....	116
a. Principe de la chirurgie	116
b. Evolution	118

2. Traitement médical en adjuvant d'une chirurgie	119
a. Chirurgie.....	119
b. Traitement systémique.....	121
c. Evolution.....	124
3. Traitement médical en néoadjuvant d'une chirurgie.....	125
a. Principe	125
b. Evolution.....	126
4. Traitement médical seul.....	127
a. Imatinib	127
b. Sunitinib	129
c. Evolution.....	129
CONCLUSION	132
RESUMES	133
BIBLIOGRAPHIE	140

INTRODUCTION

Les tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST) sont des tumeurs mésenchymateuses rares qui peuvent se développer au dépend du tractus gastro-intestinal.

Elles se révèlent souvent par une hémorragie digestive aiguë ou chronique, ou par des symptômes liés à un effet de masse comme elles peuvent être de découverte fortuite.

Le diagnostic peut être évoqué en tomodensitométrie (TDM). Les biopsies endoscopiques

sont généralement négatives. L'indication d'une Ponction biopsie (par voie échoendoscopique, percutanée ou opératoire) doit être posée au cas par cas.

Les GIST se caractérisent histologiquement par une prolifération des cellules le plus souvent fusiformes ou épithélioïdes.

Le traitement de choix pour les GIST reste encore la chirurgie et représente le seul traitement potentiellement curatif de ces tumeurs. Par principe, les GIST doivent être abordés chirurgicalement dans le but de réaliser une chirurgie curative avec résection complète de la tumeur.

L'utilisation des traitements ciblés avec des inhibiteurs de tyrosine kinase tel l'imatinib, constitue l'un des progrès thérapeutiques majeurs dans le traitement des GIST.

Les facteurs pronostiques les plus reconnus sont : le taux de mitoses intratumorales et la taille de la tumeur. Ces deux critères sont d'ailleurs à la base de l'échelle pronostique utilisée actuellement pour les GIST.

Le but de notre travail est d'évaluer le profil épidémiologique, clinique, para clinique de ces tumeurs, de préciser le rôle actuel de la chirurgie à l'ère du traitement médical et finalement d'étudier le profil évolutif des GIST avec différents traitements.

PARTIE THEORIQUE

I. Définition :

Les GIST sont définies comme des tumeurs mésoenchymateuses prenant naissance dans la paroi du tube digestif, éventuellement du mésentère, présentant des caractéristiques histologiques évocatrices et exprimant habituellement, mais non constamment, la protéine c-kit ou PDGFRA[1].

La définition actuelle des GIST exclut spécifiquement les tumeurs musculaires lisses [2], (léiomyomes et léiomyosarcomes), les schwannomes et les neurofibromes ainsi que d'autres tumeurs mésoenchymateuses, plus rares, qui sont identifiées sur la base de leurs caractéristiques histologiques et immuno-histochimiques propres et de l'absence de l'expression de KIT ou PDGFRA.

Cette définition repose sur un ensemble d'arguments :

- Cliniques : siège.
- Morphologiques : histologie conventionnelle.
- Immunohistochimiques : expression de la protéine c-kit.

Chacun de ces arguments présente des exceptions et des cas particuliers.

En l'état actuel des connaissances, il est donc difficile de proposer une définition à la fois simple, complète, univoque et parfaitement satisfaisante des GIST.

II. Historique et Etiopathogénie :

Les tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST) représentent la plus grande révolution des dix dernières années dans le domaine des tumeurs mésenchymateuses. Auparavant la morphologie distinguait principalement deux catégories des tumeurs mésenchymateuses du tube digestif : les schwannomes et les tumeurs musculaires lisses (léiomyomes et léiomyosarcomes), en se basant sur leur ressemblance avec les gaines nerveuses et les cellules musculaires lisses. Les applications immunohistochimiques et les données de la biologie moléculaire ont permis l'individualisation des tumeurs stromales, qui sont maintenant reconnues comme une entité distincte de première importance parmi les tumeurs mésenchymateuses bénignes et malignes du tractus gastro-intestinal.

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

Avant les années 1980, les tumeurs classées comme tumeurs musculaires lisses étaient considérées comme potentiellement malignes alors que les lésions classées comme schwannomes étaient habituellement bénignes [1] Mais, l'utilisation de la microscopie électronique au début des années 1970 montre que très peu de ces tumeurs dérivent des cellules musculaires lisses ou nerveuses [3] [4].

Au début des années 1980, l'introduction des techniques immunohistochimiques, a permis d'identifier et classer de manière objective les tumeurs mésenchymateuses digestives, en se fondant sur leur profil d'expression des marqueur de différenciation [5][6].Mais ces marqueurs immunohistochimiques ne permettent pas d'identifier avec précision ces nouvelles tumeurs. [5][7] C'est dans ce contexte que le terme de « tumeur stromale » a été proposé pour la première fois en 1983, pour désigner des tumeurs gastriques de « phénotype nul ».La

présence de PS100 dans quelques tumeurs mésoenchymateuses digestives suggère cependant une origine nerveuse [4].

Des études complémentaires en microscopie électronique ont mis en évidence des cellules de Schwann et des neurofilaments de type axone, initialement appelées «plexosarcomes » [8].En 1984 deviendront plus connues sous le nom de tumeurs gastro-intestinales du système nerveux autonome ou GANT (pour Gastro-intestinal Autonomic Nerve Tumor)[9][10].La poursuite des études immunohistochimiques des tumeurs mésoenchymateuses digestives a permis d'identifier de nouveaux marqueurs diagnostiques. Les deux principaux marqueurs identifiés ont été successivement la protéine CD34 en 1994 [10], puis en 1998, la protéine KIT, encore appelée CD117[12].Les GIST sont donc définies comme des tumeurs mésoenchymateuses du tube digestif exprimant la protéine KIT.

2. 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] [3]. 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] [14]. 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 PDGFRA, pouvaient être impliquées dans un petit nombre de cas de GIST authentiques. [1][15] 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] [16].

3. Les cellules interstitielles de Cajal (CIC):

Les CIC sont des cellules allongées munies de longs prolongements cytoplasmiques, intercalées entre les couches musculaires du tube digestif. Ces cellules interstitielles gardèrent longtemps leurs secrets, la coloration utilisée par Cajal étant délicate à reproduire... Grâce aux progrès technologiques du XXe siècle, le microscope électronique à transmission permet la caractérisation ultra structurale de ces cellules, et les techniques de biologie moléculaire en assurent la détection en routine. En effet, une technique immunohistochimique révèle la présence, sur la membrane cellulaire, de KIT, récepteur à activité tyrosine kinase. Cette protéine a aidé à comprendre quelques fonctions des cellules interstitielles de Cajal dans la motilité digestive et a favorisé le développement d'une nouvelle classe thérapeutique spécifique, les inhibiteurs d'activité tyrosine kinase [17].

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] [18].

III. Epidémiologie :

Les tumeurs stromales gastro-intestinales sont les tumeurs mésoenchymateuses les plus fréquentes du tube digestif représentant ainsi entre 1 et 3 % des cancers digestifs [19] [20] mais près de 20 % des cancers de l'intestin grêle [21]. La plupart des tumeurs, anciennement classées comme léiomyomes, Schwannomes, léiomyoblastomes ou léiomyosarcomes sont actuellement reconnues comme étant des GIST sur des critères histologiques et immunohistochimiques [22].

L'incidence actuelle des GIST est estimée à 1/100000/an [23] avec une prévalence plus marquée entre la cinquième et la septième décennie [20]. Il existe une très légère prédominance masculine et le pic de fréquence se situe entre 50 et 70 ans (âge médian au moment du diagnostic d'environ 61 ans [24][25][26]).

Les GIST peuvent se rencontrer chez des patients plus jeunes, mais exceptionnellement chez l'enfant. Aucune prédominance raciale n'est retrouvée dans la littérature [27].

La localisation gastrique est la plus fréquente (60–70%), suivie de l'intestin grêle (20–30%). Le colon, le rectum ou l'œsophage représentent moins de 10% des tumeurs stromales gastro-intestinales (tableau 1) [27] [24] [28].

Tableau 1 : Fréquence des GIST selon la localisation.

localisation	Fréquence
Estomac	60 a 70 %
Intestin grêle	20 a 30 %
Colon, Rectum	5 a 10 %
Œsophage	< 5 %
Formes extra-digestives (mésentère)	< 5 %
Hépatique, pancréatique	Exceptionnel

IV. Clinique :

1. Circonstance 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 [25] [26].

Les symptômes les plus fréquents des tumeurs stromales digestives (TSD) œsophagiennes sont la dysphagie et la perte de poids. Les GIST 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 GIST rectales, elles se manifestent le plus souvent par des rectorragies ou des douleurs rectales [29].

2. Association pathologique :

a. Triade de Carney [30][31]:

Il s'agit d'une association lésionnelle rare avec environ 100 cas rapportés dans la littérature, identifiée pour la première fois par Carney en 1977. D'étiologie incertaine, elle est caractérisée par l'association de plusieurs tumeurs :

- tumeurs stromales gastriques multiples.
- chondrome pulmonaire.
- paragangliome extra-surrénalien fonctionnel.

La triade de Carney affecte préférentiellement les femmes et se caractérise au niveau de l'estomac par une maladie multifocale, nécessitant souvent de nombreuses interventions chirurgicales [24].

b. 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 GIST sont découvertes chez des adultes ayant déjà des lésions cutanées. Les GIST 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 GIST multiples doit faire rechercher une neurofibromatose chez le malade et sa famille [32] [33].

c. Les formes familiales :

Il existe des rares formes familiales de tumeurs stromales gastro-intestinales, le plus souvent liées à une mutation du gène KIT. Elles sont à suspecter notamment en cas de GIST multiples, chez un sujet de moins de 50 ans avec antécédent familial de tumeur stromale [34].

Dans les syndromes familiaux, une consultation d'oncogénétique après information et accord du patient est recommandée.

V. Paraclinique :

1. 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 choléstase hépatique en cas de lésions hépatiques secondaires, une hyperleucocytose modérée en cas de complication infectieuse tumorale peuvent être observées [35].

2. 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 colorectale, les GIST, 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 [36]. Lorsque la GIST 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 [37]. L'endoscopie permet de pratiquer des biopsies lésionnelles et en périphérie, mais la sensibilité des biopsies pour le diagnostic de malignité de ces GIST est peu fiable, car les biopsies sont souvent trop superficielles [38].

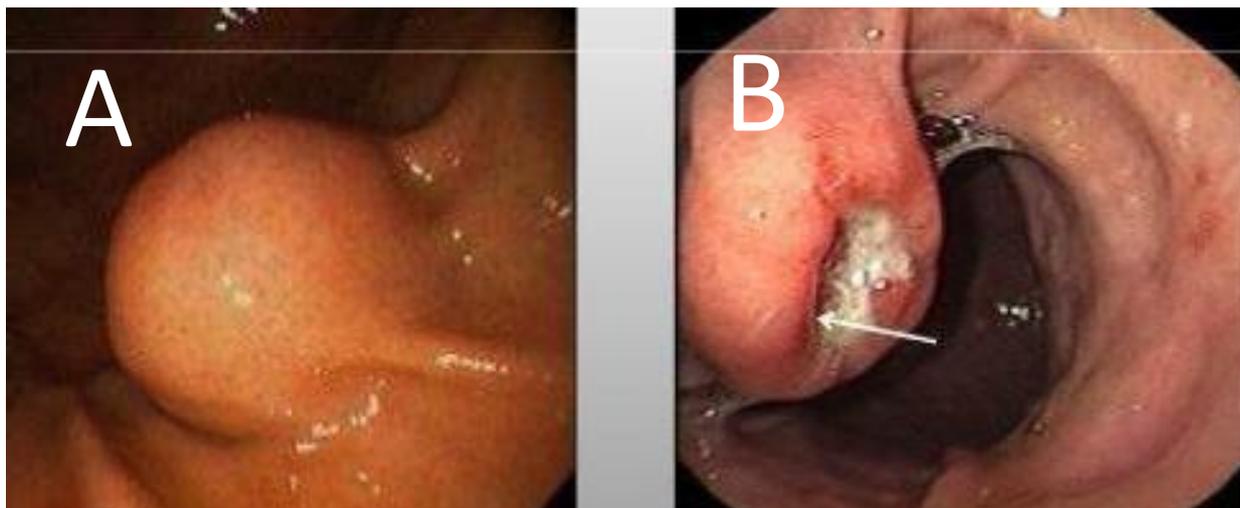


Figure 1 : aspect endoscopique d'une tumeur stromale gastro-intestinale gastrique sous muqueuse (A), ulcérée en son sommet (B) [65].

3. Échoendoscopie :

Actuellement, l'échoendoscopie joue un rôle décisif dans l'évaluation, le diagnostic et éventuellement la prise en charge des GIST. L'échoendoscopie permet de porter le diagnostic de tumeurs sous muqueuse en montrant l'existence d'une quatrième couche hypoéchogène [44] correspondant à la musculature et dans une minorité des cas, à partir de la seconde couche hypoéchogène correspondant à la musculature muqueuse [39].

L'échoendoscopie permet de différencier une GIST d'une compression extrinsèque[40]. Les constatations échoendoscopiques peuvent être très utiles dans la détection des GIST malignes [41]. 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 [42]. La sensibilité de la ponction sous échoendoscopie pour le diagnostic de malignité des lésions sous-muqueuses est décevante [43].

4. Imagerie :

a. Echographie :

Les GIST 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 [45].

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 [46]. 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 [47].

b. Tomodensitométrie :

Dans le cadre d'un bilan de GIST avant ou après traitement, une acquisition multiphasique devrait être réalisée (sans, puis après injection de produit de contraste iodé aux temps artériel et portal) afin d'objectiver, notamment, des métastases hépatiques hypervascularisées pouvant ne pas être visualisées sur un examen monophasique au temps veineux [96].

Les tumeurs stromales gastriques peuvent se présenter sous la forme de petits nodules muraux avec un rehaussement intense et homogène après injection [54][48] [49][51]. Plus volumineuses, leur développement est le plus souvent hexophytique et, parfois, l'origine gastrique est difficile à affirmer, notamment dans les formes pédiculées. Cela peut mener à une confusion avec un pseudo kyste ou une tumeur mucineuse du pancréas [48]. Le rehaussement des grosses tumeurs est principalement périphérique avec un centre souvent remanié et hypodense pouvant correspondre à de la nécrose, à de l'hémorragie, ou à des formations kystiques [48]

[49] [50] [51][52]. Une ulcération de la muqueuse gastrique est possible, se manifestant par le passage du produit de contraste oral dans la tumeur ou la présence de gaz au sein de celle-ci. Rarement, un niveau liquide ou des calcifications sont visibles [53][48] [49][50][51] [52]. L'envahissement vasculaire est rare ; lorsqu'il est présent, la TDM permet de l'évaluer grâce aux reconstructions multiplanaires [53] [48].

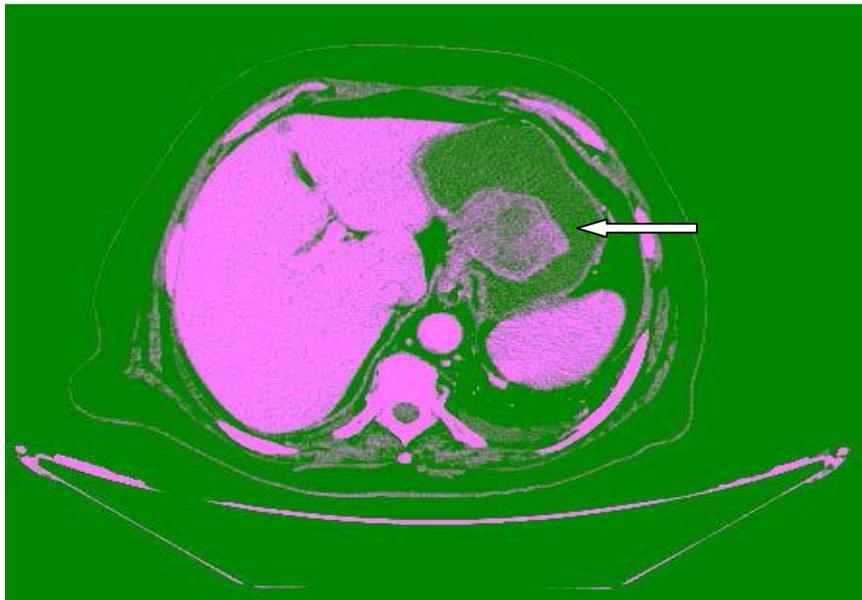


Figure 2 : aspect TDM coupe axiale d'une tumeur stromale gastro-intestinale gastrique. (Cas du service de radiologie CHU HASSAN II FES).

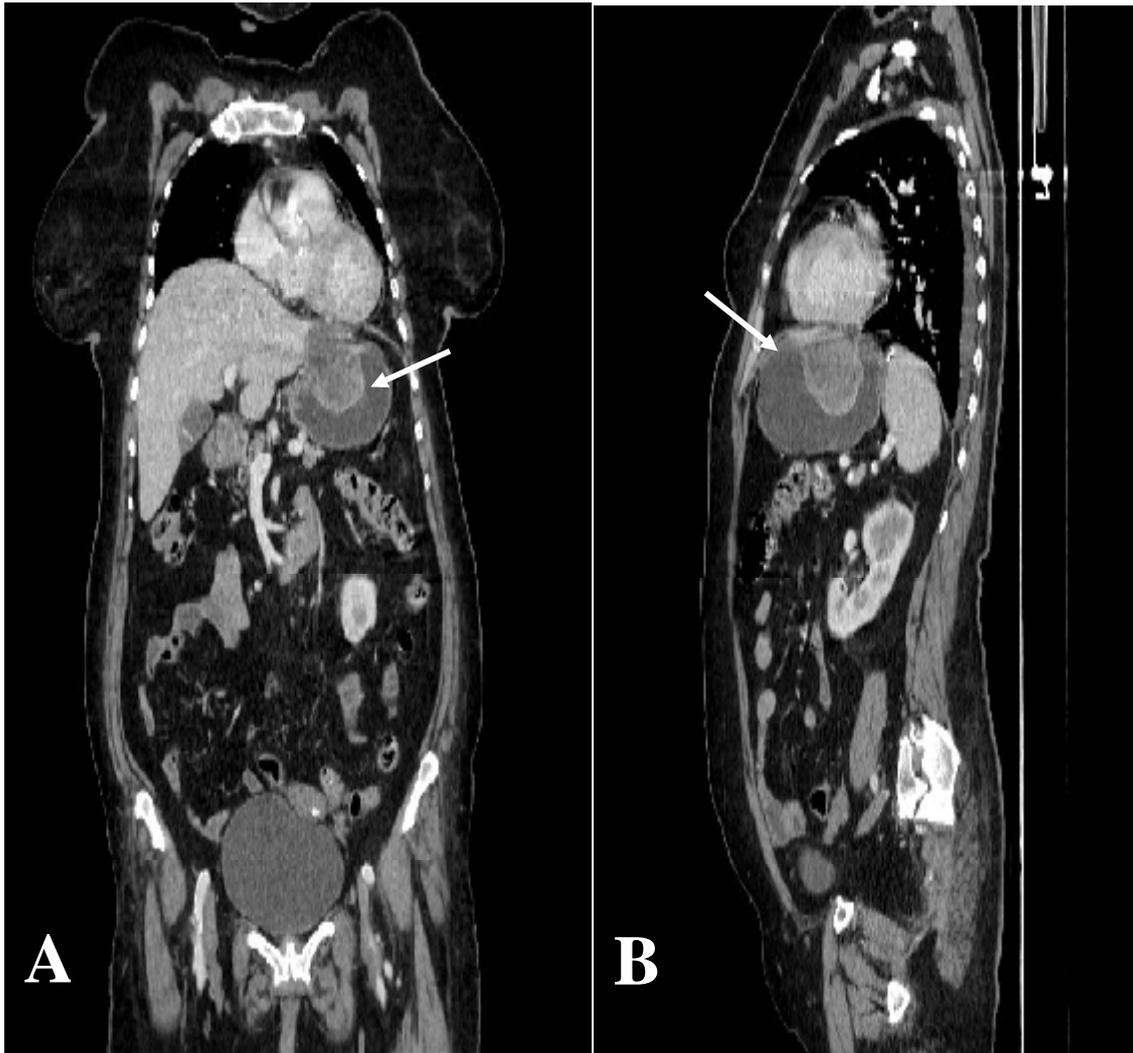


Figure 3 : aspect TDM coupe coronale (A) et sagittale (B) d'une tumeur stromale gastro-intestinale gastrique. (Cas du service de radiologie CHU HASSAN II FES).

c. Imagerie par résonance magnétique :

Les lésions tumorales apparaissent comme des proliférations assez bien délimitées mais hétérogènes avec des zones nécrotiques 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 [39].

d. PET– scanner:

Intérêt surtout pour le suivi des patients sous traitement médical.

Fondé sur le métabolisme in vivo du fluoro-2-désoxy D glucose, le PET scanner semble être le meilleur examen radiologique pour évaluer précocement l'efficacité du traitement par l'imatinib [55] [57]. Il se discute aussi pour des lésions suspectes de métastases [55][57] Sachant qu'il existe 15% de faux négatifs [56].

VI. Anatomopathologie :

Le diagnostic de GIST est de plus en plus fréquemment évoqué par les radiologues, devant une tumeur hyper vascularisée développée à partir de la paroi de l'estomac ou du grêle et sans métastase ganglionnaire. Toutefois, seule l'analyse histologique permet de confirmer le diagnostic de GIST [58].

1. Macroscopique :

Les GIST sont des tumeurs bien limitées mais sans encapsulation, qui se développent préférentiellement sur le versant séreux de la paroi digestive. Lors de la macroscopie, la mesure du diamètre maximal de la tumeur primitive est un paramètre majeur pour l'évaluation du potentiel évolutif. Il est important de bien échantillonner la tumeur, pour le diagnostic différentiel avec d'autres sarcomes (exemple : liposarcome), et parce qu'il peut exister des variations dans l'index de prolifération. À l'histologie, la densité cellulaire est généralement forte et homogène, et des remaniements nécrotiques, œdémateux et/ou hémorragiques sont d'autant plus fréquents que les tumeurs sont de grande taille [58].

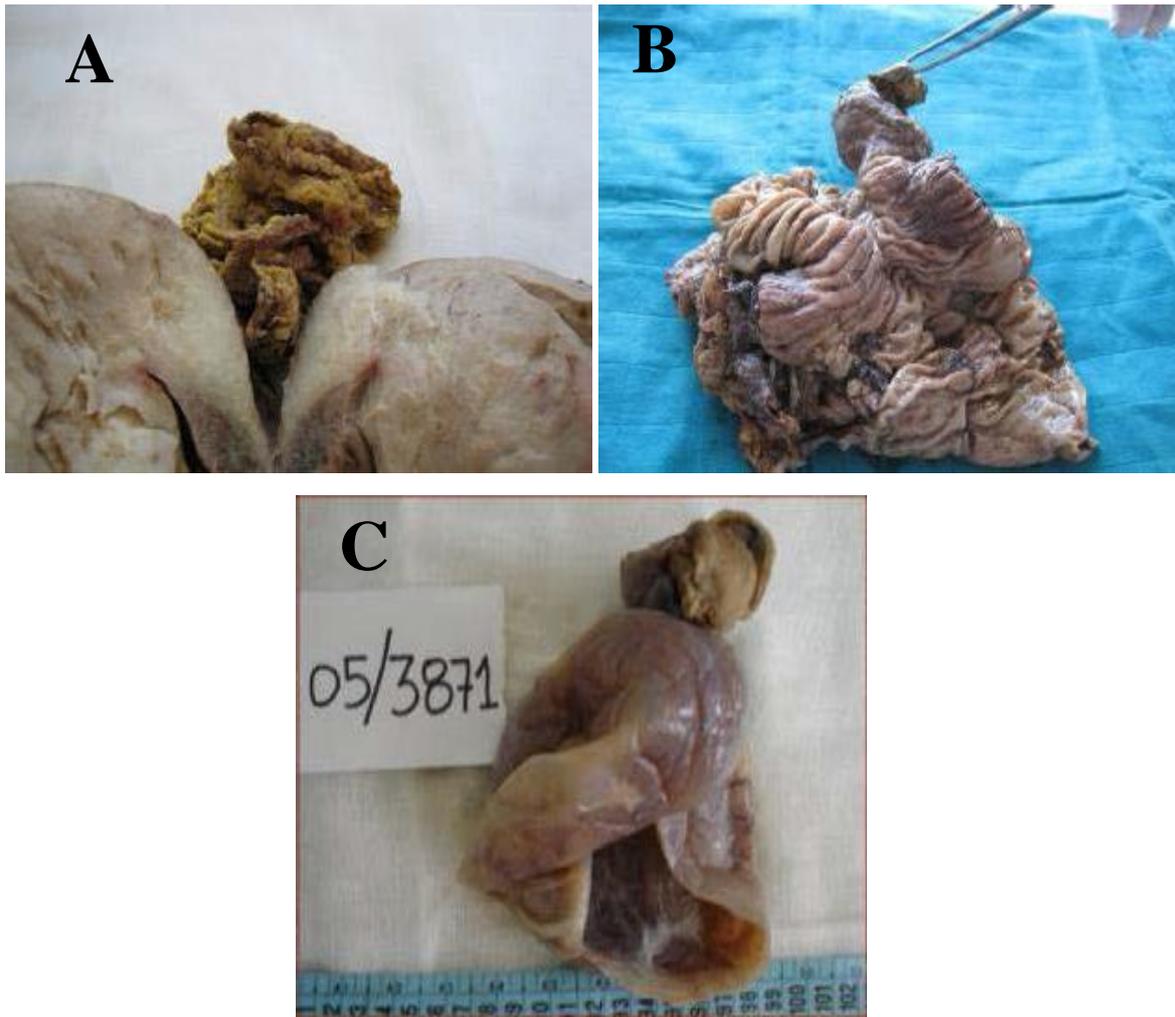


Figure 4: Aspect macroscopique respectivement d'une GIST de siège gastrique (A : dans sa forme kystique) de siège grêlique (B), et de siège colique (C) → cas diagnostiqués et répertoriés au service d'anatomopathologie de CHU Hassan II Fès [156].

2. Microscopique :

Les cellules sont fusiformes dans 70 % des cas, avec une architecture le plus souvent fasciculée, évoquant une prolifération musculaire lisse. Plus rarement, les cellules fusiformes se disposent en palissade ou en « bulbe d'oignon ». Les cellules fusiformes ont un noyau ovalaire court, et un cytoplasme éosinophile qui présente

fréquemment des pseudo-vacuolisations évocatrices du diagnostic. Le stroma tumoral est généralement très peu abondant, constitué de capillaires sanguins, et peut, dans les localisations intestinales, contenir des fibres skénoïdes très spécifiques du diagnostic. Dans environ 20 % des cas, les cellules sont épithélioïdes. Ce type histologique est plus fréquent dans les localisations gastriques. Les autres variantes histologiques sont plus rares, avec des variantes mixtes (fusiformes et épithélioïdes).

3. Immunohistochimie :

L'immunohistochimie est une étape indispensable à la démarche diagnostique positive et différentielle.

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 [60] [61] [62].

4. Biologie moléculaire :

Il est bien démontré aujourd'hui que la très grande majorité des GIST s'associent à des altérations dans deux gènes cibles : KIT et PDGFRA.

Ces deux gènes codent pour une protéine appartenant à la famille des récepteurs à activité tyrosine kinase de type III dont la mutation joue un rôle fondamental dans l'initiation tumorale et l'induction du processus de tumorigenèse par l'activation permanente des voies de signalisation cellulaire aboutissant à une

prolifération cellulaire anarchique. Par ailleurs, le type de mutation a une influence sur le pronostic et l'efficacité du traitement en situation adjuvante et métastatique.

La recherche de mutations *KIT* et *PDGRA* reste réservée à des laboratoires spécialisés, sans intérêt non pas juste pour le diagnostic qui est en règle obtenu par l'histologie et l'immunohistochimie, Elle s'inscrit dans l'évaluation de la sensibilité aux thérapeutiques ciblées [59].

Tableau 2 : 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		

VII. Facteurs pronostiques :

En dehors d'une invasion des organes adjacents ou de l'existence de métastases hépatiques ou péritonéales au moment du diagnostic, il n'existe aucun critère formel de malignité de ces tumeurs dont l'évolution est difficile à prévoir. De nombreux facteurs prédictifs de survie ont été analysés : cliniques, morphologiques et anatomo-pathologiques.

1. Critères cliniques :

a. L'âge :

Dans certaines études, le jeune âge semble un critère de bon pronostic, alors que le sujet âgé a plus de risque de décéder soit par des complications de la tumeur soit d'une cause indépendante [23] [72].

b. Le sexe :

Dans des études récentes, en analyse multi-variée, la survie à 5 ans a été meilleure pour les malades de sexe féminin que pour ceux de sexe masculin [73] [74].

c. Le caractère asymptomatique et la découverte fortuite :

Ces éléments sont en faveur de la bénignité, mais la présence d'hémorragie digestive traduisant une ulcération muqueuse et un envahissement locorégional semblent de mauvais pronostic [75].

d. La localisation tumorale :

L'expérience clinique confirme en effet que la proportion de formes bénignes et malignes varie beaucoup en fonction du siège de la tumeur. Dans la plupart des études, la grande majorité des tumeurs de siège gastrique sont d'évolution bénigne (notamment lorsqu'elles sont de siège antral) [84], alors que la plupart des tumeurs de siège colique et œsophagien se comportent comme des tumeurs malignes. Il est cependant difficile de déterminer si ces différences de comportement tumoral traduisent des différences biologiques réelles entre des tumeurs de siège différent ou si elles sont dues à des biais dans les circonstances de diagnostic, en particulier à un diagnostic plus précoce dans certaines localisations.

2. Critères morphologiques :

Les critères morphologiques présomptifs de la malignité sont [75] [76] [77] :

- La taille > 3cm.
- Les limites irrégulières.
- La forte échogénicité.
- La présence de ganglions anormaux.
- Le caractère inhomogène de la tumeur (foyer de nécrose).

- L'envahissement de voisinage et de la graisse.
- La présence de métastases.

3. Critères anatomopathologiques :

a. La macroscopie :

✚ la taille de la tumeur :

Une tumeur de plus de 5cm de diamètre est considérée actuellement comme maligne, cependant des tumeurs plus petites ont pu se révéler métastatiques. Pour certains auteurs, le seuil semble varier en fonction du site tumoral [72] [78].

✚ La nécrose tumorale :

La nécrose tumorale est un argument classique de malignité en cancérologie [81].

b. Microscopique [77] [80]:

✚ Le type cellulaire et la différenciation :

Le type cellulaire épithélioïde est surreprésenté dans les tumeurs malignes dans certaines études notamment au niveau du grêle, mais dans d'autres études, ce critère reste sans valeur prédictive. Ailleurs, selon certains auteurs, les tumeurs stromales à différenciation mixte (Myogénique et Neurogénique) ou indifférenciées sont des tumeurs malignes ou potentiellement malignes.

La cellularité :

L'étude de la cellularité permet de confronter la richesse cellulaire au potentiel malin des tumeurs stromales. Une forte densité cellulaire est constamment retenue comme facteur d'agressivité.

✚ Le pléomorphisme cellulaire et les atypies cytonucléaires :

Dans la plupart des études, le pléomorphisme n'est pas corrélé à une évolution tumorale agressive. Par contre, les atypies cytonucléaires sont citées comme un facteur de mauvais pronostic bien qu'elles existent dans des tumeurs bénignes. Sont également défavorables, l'irrégularité des contours cellulaires, l'augmentation du rapport nucléo-cytoplasmique et les nucléoles proéminents.

✚ Index mitotique :

Il constitue le critère prédictif le plus important dans la plupart des séries de la littérature [83] [84]. Le nombre de mitose doit être évalué sur 5mm². Cela correspond, sur les microscopes actuels, à 20 à 25 champs au grossissement x 40 au lieu des « 50 champs à fort grossissement (HPF : Hig Power Field) » indiqués dans les anciennes publications [86] [25].

c. Les facteurs immunohistochimiques [82] :

✚ L'antigène PCNA (proliferating cell nuclear antigen) :

Cette protéine peut être identifiée immunohistochimiquement sur des coupes issues de matériel fixé et inclus en paraffine. Une corrélation entre le niveau d'expression du PCNA et d'autres indicateurs de la prolifération cellulaire a pu être observée et son rôle pronostique a pu être établi pour un certain nombre de néoplasme comme l'hémangiopéricytome, le lymphome digestif et les tumeurs stromales.

✚ L'index MIB-1 :

Une étude d'anatomopathologistes et chirurgiens français confirme l'intérêt de l'anticorps MIB-1 ou Kit 67, marqueur de prolifération, dans l'identification de sous populations de tumeurs stromales du tractus gastro-intestinal d'évolution péjorative.

4. Classification pronostique :

Deux principales classifications du risque ont été établies pour évaluer la probabilité de récurrence d'une tumeur stromale gastro-intestinale après résection chirurgicale : la classification Fletcher (ou NIH) et la classification Miettinen (ou AFIP).

a. Classification selon Fletcher (ou NIH) :

Elle a été mise au point en 2002 lors d'un consensus organisé par le National Institute of Health (NIH) et permet de prédire le risque de récurrence ou de métastase d'une GIST primaire réséquée chirurgicalement. Elle ne s'applique pas aux GIST déjà métastatiques au moment du diagnostic (ou lorsqu'il existe une perforation tumorale).

Cette classification se base sur la taille de la tumeur et l'index mitotique [88].

Tableau 3 : classification des GIST selon Fletcher [88].

Risque de Malignité	Index mitotique	Taille
Très bas risque	< 5 mitoses/50 CFG	< 2 cm
Bas risque	< 5 mitoses/50 CFG	2–5 cm
Risque intermédiaire	6–10 mitoses/50 CFG	< 5 cm
	< 5 mitoses/50 CFG	5–10 cm
Haut risque	> 5 mitoses/50 CFG	> 5 cm
	Indifférent	> 10 cm
	> 10 mitoses/50 CFG	Indifférent

b. Classification selon Miettinen (ou AFIP) :

La classification NIH a été affinée suite à des études rétrospectives réalisées en 2006 par Miettinen et al. De l'AFIP (Armed Forces Institute of Pathology) et portant sur plus de 1600 patients [24] [25] [92] [89].

La classification AFIP s'appuie sur la précédente en prenant en compte la localisation de la tumeur dans l'évaluation du risque.

Tableau 4: classification des GIST selon Miettinen.

Index mitotique	Taille tumorale	Risque de récurrence			
		Estomac	Jéjunum Iléon	Duodénum	Rectum
≤ 5 mitoses	≤ 2 cm	Aucun	Aucun	Aucun	Aucun
	>2 et ≤ 5 cm	Très faible	Faible	Faible	Faible
	>5 et ≤ 10 cm	Faible	Modéré	Elevé	Elevé
	>10 cm	Modéré	Elevé	Elevé	Elevé
>5 mitoses	≤ 2 cm	Aucun	Elevé	ND	Elevé
	>2 et ≤ 5 cm	Modéré	Elevé	Elevé	Elevé
	>5 et ≤ 10 cm	Elevé	Elevé	Elevé	Elevé
	>10 cm	Elevé	Elevé	Elevé	Elevé

-Le compte mitotique sur "50 hpf" est évalué sur une surface de 5 mm² (soit 20 à 25 champs X 400 sur des microscopes récents).

-ND : pas de données disponibles (aucune tumeur de ce type incluse dans l'étude).

c. Classification selon Joensuu :

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 [66].

Tableau 5: risque de récurrence dans les GIST localisées résectionnées selon Joensuu [66].

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

VIII. Traitement :

Le développement de thérapeutiques ciblées a complètement révolutionné la prise en charge des tumeurs stromales digestives agressives récidivantes avec métastases. Cependant, la chirurgie reste le traitement de choix des tumeurs stromales localisées. Ainsi comme toute chirurgie, les patients doivent être opérables et doivent bénéficier d'un bilan d'extension (échographie abdominale, un scanner abdomino-pelvien, un TEP-scanner au FDG-glucose en cas de doute sur une lésion métastatique en TDM et/ou IRM) afin d'avoir une cartographie lésionnelle avant la décision thérapeutique.

1. Moyen :

a. Chirurgie :

La chirurgie est le seul traitement potentiellement curatif des GIST pouvant être réséqués. L'objectif principal de ce processus est de garantir l'obtention de marges de résection claires lors d'une résection complète de la tumeur et de pouvoir l'extirper sans rupture de la pseudocapsule de la tumeur; néanmoins, de larges marges ne présentent aucun avantage pour le contrôle des maladies. La chirurgie conservatrice doit être la procédure de choix en raison du comportement d'infiltration locale des GIST; la lymphadénectomie n'est pas nécessaire en raison de l'affection lymphatique, qui est rare . Une exploration approfondie du foie et du péritoine pariétal est importante pour objectiver d'éventuelles métastases [63].

i. Voie d'abord :

La chirurgie conventionnelle :

Les incisions médianes verticales présentent l'avantage d'être vite ouvertes vite fermées, elles n'impliquent pas de section musculaire, aucun sacrifice nerveux sont peu hémorragiques et extensibles en cas de nécessité. Elles constituent la référence

en matière de chirurgie abdominale, montrant tout, des coupes au Douglas. Leurs inconvénients reposent essentiellement sur la section du tendon intermédiaire de la sangle des muscles larges, impliquant des troubles respiratoires. Les éventrations semblent, sur de grandes séries, deux fois plus fréquentes que dans les incisions transversales [64].

La coeliochirurgie :

La chirurgie sous laparoscopie doit être évitée en raison du risque plus élevé de rupture tumorale et de dissémination péritonéale consécutive. Néanmoins, une résection sous laparoscopie peut être réalisée dans les cas de petites tumeurs intramurales, dont la séreuse est indemne. La résection doit alors être effectuée avec des marges saines, sans effraction tumorale et avec une extraction protégée [69] [67].

ii. Principe de la chirurgie :

La résection chirurgicale complète en monobloc de la tumeur (résection R0) est le seul traitement potentiellement curatif [97] [98]. 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 [95] [101]. 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].

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].

iii. **Marge de sécurité :**

Les tranches de section doivent être indemnes d'infiltration tumorale au niveau de l'organe d'où provient la tumeur, mais il n'existe pas de consensus sur les marges optimales de résection. Une marge de 1 à 2 cm est considérée comme raisonnable. Il n'est pas démontré que des marges plus importantes apportent un bénéfice supplémentaire [103] [104] [105] [106].

iv. **Curage ganglionnaire :**

Le curage ganglionnaire n'est pas systématique, car les métastases ganglionnaires sont rares (moins de 10 %) et le risque de récurrence ganglionnaire est limité (moins de 5 %) [102]. Ainsi, en dehors de la constatation d'un envahissement macroscopique, le curage ganglionnaire n'a donc pas d'indication.

v. **Type de chirurgie :**

✚ Tumeurs localisées :

Le geste chirurgical dépend du siège de la tumeur :

Pour une tumeur gastrique, dépend du siège de la tumeur antral ou fundique, une gastrectomie atypique (WEDGE résection) 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 [93] [94] [95].

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 [93] [94] [95].

Pour les tumeurs du colon : En dépit du fait que le côlon est un endroit rare pour les GIST, les patients porteurs de tumeurs à cet endroit présentent un pronostic beaucoup plus sombre, avec un taux de mortalité spécifique plus élevé et un pourcentage plus élevé de patients atteints d'une maladie à distance. En raison des caractéristiques intrinsèques des tumeurs à GIST, une résection large n'est pas nécessaire et la colectomie segmentaire est l'approche standard; De plus, comme mentionné précédemment, la GIST ne métastase pas par voie lymphatique, la résection mésocolique est donc inutile [99].

Pour les tumeurs du Rectum: Les résultats dans les zones du côlon ou du rectum semblent être pires que ceux situés dans l'estomac. La GIST rectale peut nécessiter une amputation abdomino-périnéale pour obtenir une résection chirurgicale complète. Pour éviter une intervention chirurgicale longue et contraignante, l'imatinib-mésylate néoadjuvant doit être envisagé pour réduire la taille de la tumeur et faciliter la résection chirurgicale complète en augmentant les marges négatives et en diminuant la chirurgie radicale épargnant le sphincter. La chirurgie laparoscopique préservant le sphincter est sûre et réalisable après un traitement néoadjuvant du mésylate d'Imatinib. La résection mésorectale pour les GIST rectales n'est pas nécessaire en raison de l'absence de dissémination lymphatique. La chirurgie endoscopique transanale a été utilisée pour le traitement local de GIST à faible risque de récurrence après un suivi de 18 mois [99].

Pour les tumeurs œsophagiennes : La localisation **œsophagienne** d'une GIST est peu fréquente. Robb et al. ont proposé que l'énucléation de la tumeur soit sans danger pour les GIST œsophagiens <65 mm, à condition que des marges négatives et une pseudo capsule intacte puissent être atteintes. Le choix entre œsophagectomie et énucléation pour des tumeurs comprises entre 65 et 90 mm doit être clarifié, la décision étant influencée par l'emplacement, le risque malin, la comorbidité du patient et la présence d'une atteinte muqueuse. Le traitement néoadjuvant est indiqué dans le but de réduire la tumeur primitive [99].

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. Ce type d'intervention est néanmoins déconseillé pour les GIST du rectum du fait du risque évolutif [94] [95].

Tumeurs localement avancées :

Une exérèse large parfois mutilante n'est permise 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) [96]. Dans ces cas, l'évaluation précoce de la réponse au traitement est nécessaire (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, une expertise multidisciplinaire dans la prise en charge de ces patients [40].

b. Traitement systémique :

i. Imatinib :

Avant la découverte de l'imatinib, il n'existait pas de traitement pour les GIST inopérables ou métastatiques, dont l'issue était inévitablement fatale [110]. Les GIST constituent une cible idéale pour les ITK car d'une part ces tumeurs sont chimio-résistantes, et d'autre part la grande majorité d'entre elles expriment la forme activée de la protéine KIT. L'imatinib a été validée par « The US Food and Drug Administration » en mai 2001 pour le traitement de la leucémie myéloïde chronique (LMC), et en février 2002 pour le traitement des GIST [114].

 **Bases moléculaires et pharmacologie :**

L'imatinib, dérivé de la phénylaminopyrimidine, est une petite molécule qui inhibe de façon sélective l'activité enzymatique de certaines protéines à activité tyrosine kinase. Elle bloque la phosphorylation de la protéine de fusion BCR-ABL, exprimée dans la LMC, ainsi que les récepteurs KIT et PDGFRA, présents dans les GIST [114] [115] [116]. L'imatinib entre en compétition avec l'ATP sur le site de liaison de la kinase l'empêchant ainsi de transférer le groupement phosphate de l'ATP sur les résidus tyrosine du substrat. Cette action bloque le signal en aval de la kinase, inhibant ainsi la prolifération cellulaire [111].

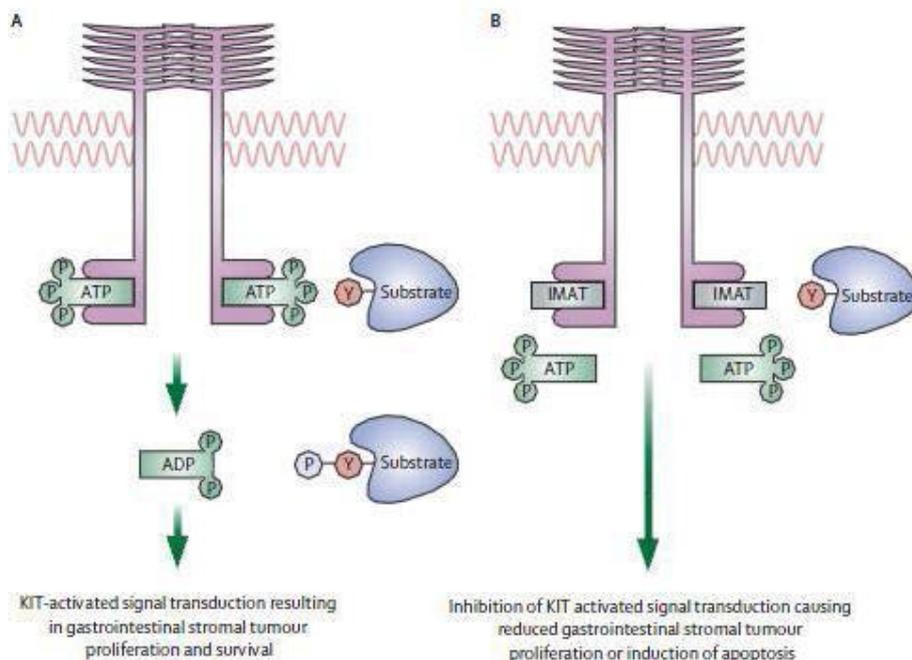


Figure 5 : mécanisme d'action de l'imatinib [111].

✚ Efficacité :

L'efficacité de l'imatinib (molécule inhibitrice de tyrosine-kinases dont KIT et PDGFRA) dans les tumeurs stromales localement avancées ou métastatiques est maintenant bien établie. En revanche, Son intérêt dans certains cas en adjuvant à la chirurgie a été démontré mais ses modalités restent discutées.

Les modalités optimales d'administrations ne sont pas définitivement établies et les pratiques sont susceptibles d'évoluer rapidement (dose optimale, durée du traitement, etc). La dose recommandée est actuellement d'un comprimé à 400 mg/j en une prise au milieu d'un repas.

Les patients ayant une mutation de c-kit sur l'exon 9 ont une survie sans progression augmentée en cas de traitement par 800 mg/j. Cependant, cette posologie ne peut cependant être recommandée même si l'on dispose du génotypage de la tumeur. Il est classiquement recommandé de poursuivre le

traitement à la dose de 400mg/j jusqu'à progression, intolérance, ou refus du patient. Et l'interruption du traitement n'est pas recommandée lors de la progression, mais une augmentation de dose doit être discutée. Il n'est pas recommandé de diminuer la dose en l'absence de toxicité majeure car le risque de progression de la maladie est supérieur.

La résistance au traitement peut être primaire dans les 6 premiers mois (10 % environ), ou secondaire. Dans ce dernier cas, on peut distinguer résistance partielle (évolution au niveau d'une ou d'un nombre limité des lésions métastatiques) et multifocale (sur plusieurs lésions), qui surviennent avec une fréquence similaire.

L'arrêt de l'imatinib sans mise en route d'un autre traitement par inhibiteur de tyrosine-kinase peut être associé à une poussée évolutive des clones tumoraux toujours sensibles même chez des patients en progression, avec un risque de progression plus rapide et intense.

En l'absence d'inclusion dans un essai thérapeutique avec une nouvelle molécule, une augmentation des doses d'imatinib à 800 mg est alors proposée [117].

ii. Sunitinib (Sutent®) :

Le sunitinib est un inhibiteur oral de tyrosine-kinase agissant sur plusieurs récepteurs tyrosine kinase transmembranaires (KIT, VEGF, PDGF). La posologie classique (AMM) est de 50 mg/j 4 semaines sur 6 [117].

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 résecable, résistants ou intolérants à l'imatinib et au Sunitinib [125]. 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. 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[117].

c. Radio-chimiothérapie :

L'efficacité de la chimiothérapie systémique dans les GIST est très faible, avec des taux de réponse de 0% à 10% [165].

2. Stratégie thérapeutique :

Toutes les décisions thérapeutiques concernant une GIST doivent faire l'objet d'une concertation multidisciplinaire [128] :

a. GIST résécable non métastatique, résection R0 :

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

b. GIST résécable non métastatique, résection R1 ou R2 :

Discuter une reprise chirurgicale, surtout en cas de résection R2 car la valeur prédictive d'une résection R1 n'est pas clairement établie. 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'ensemencement 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 le patient est potentiellement curable par la chirurgie (séreuse non envahie, pas d'effraction tumorale et lésion de faible ou intermédiaire de malignité, car dans le cas contraire le risque est surtout métastatique).

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.

Imatinib en adjuvant postopératoire pendant 3 ans si GIST risque élevé ou au moins 1 an si risque intermédiaire de récurrence en cas de résection R1.

Imatinib en postopératoire sans limitation de durée si résection R2 et pas de reprise chirurgicale possible.

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

Imatinib en adjuvant postopératoire si GIST risque élevé ou intermédiaire de récurrence.

d. GIST non résécable, non métastatique :

Traitement par imatinib 400 mg/j.

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

e. GIST métastatique :

Traitement par imatinib 400 mg/j (niveau de la recommandation : grade A). Exérèse de la tumeur primitive à discuter si risque de complication.

Traitement par imatinib 800 mg/j d'emblée si mutation de l'exon 9.

f. Progression sous imatinib 400 mg/j

Avis auprès d'une réunion de concertation pluridisciplinaire du réseau NETSARC (réseau labellisé par l'Inca des centres experts des sarcomes des tissus mous et des viscères).

Pas d'arrêt immédiat de l'imatinib avant la prise de décision thérapeutique.

Vérifier l'observance du traitement.

Augmentation de l'imatinib à 800 mg/j en première intention.

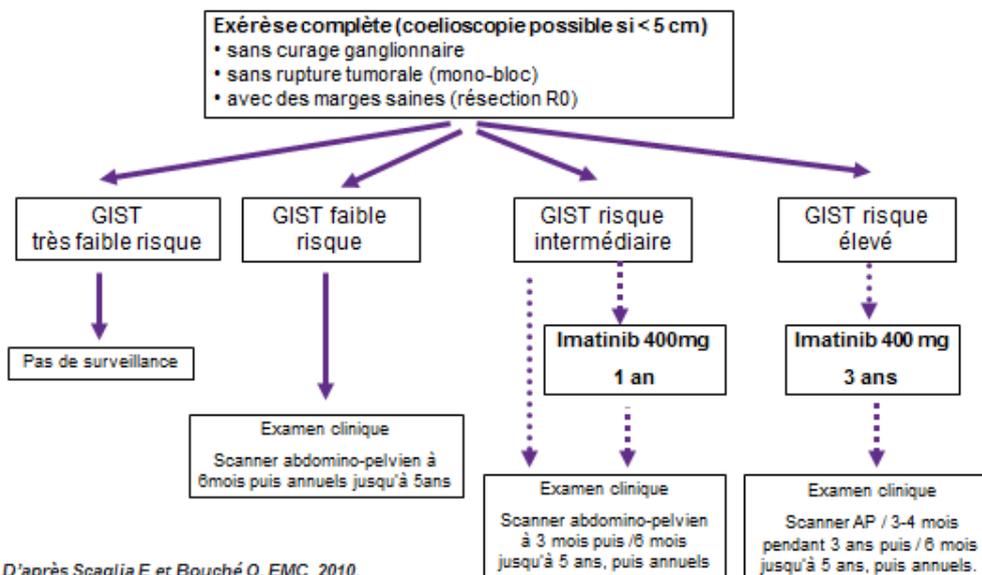
Traitement par sunitinib en deuxième intention (50 mg/j 4 semaines sur 6) si échec ou impossibilité d'augmentation de dose d'imatinib (niveau de la recommandation: grade A).

g. Progression sous imatinib 800 mg/j et sunitinib :

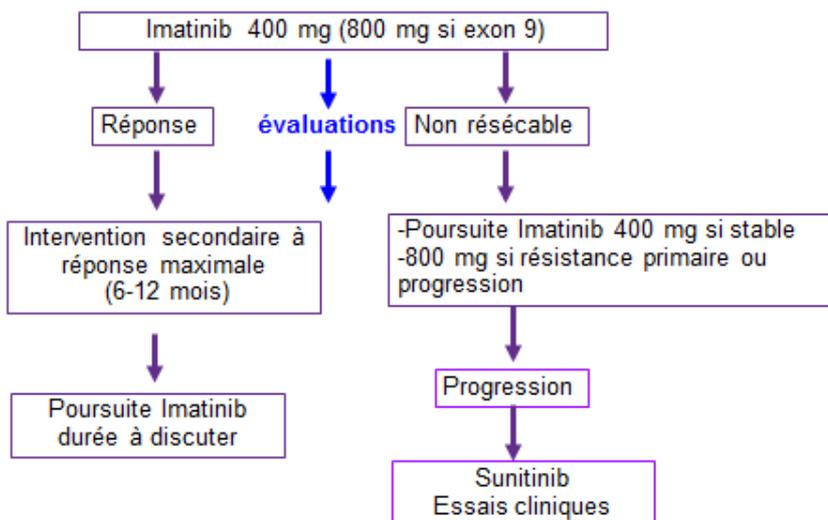
Avis auprès d'un centre régional de référence (réseau NETSARC) pour traitement dans un essai thérapeutique. Regorafenib 160 mg/j 3 semaines sur 4.

3. Annexes : algorithmes de prise en charge :

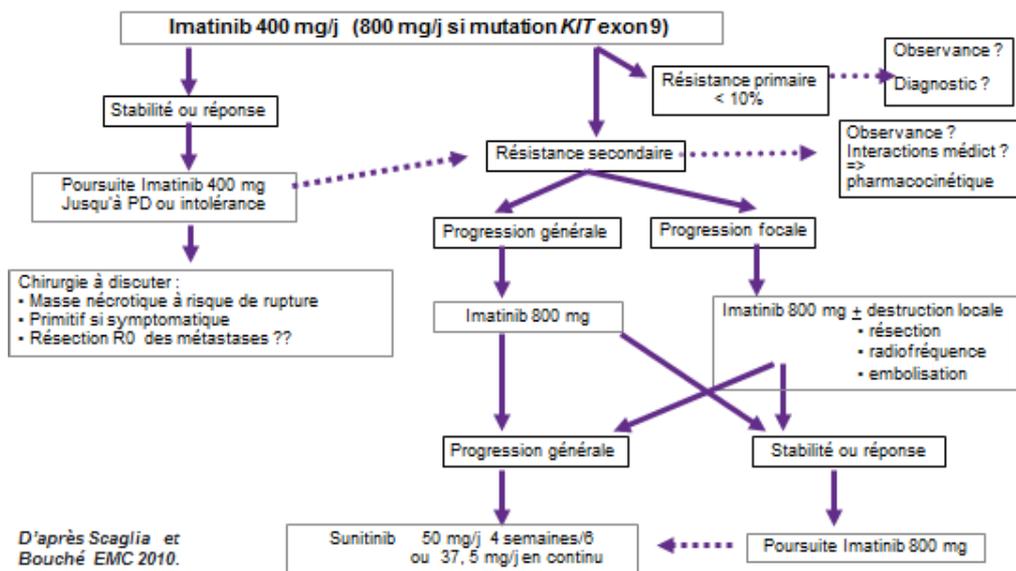
Annexe 2. GIST localisées résécable



Annexe 3. GIST non résécables ou de résécabilité douteuse ou en cas de chirurgie mutilante « évitable »



Annexe 4. GIST métastatiques



IX. Surveillance :

Il n'existe pas de données dans la littérature permettant d'affirmer qu'un protocole précis de surveillance apporte un bénéfice en termes de pronostic.

Les protocoles de surveillance proposés correspondent à des avis d'experts

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 [155].

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.

1. Après résection à visée curative [109]:

✓ **Référence :**

Examen clinique et scanner spiralé abdomino-pelvien ou IRM abdominal.

- 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.

✓ **Options :**

Échographie abdominale.

2. Au cours d'un traitement par imatinib [107] [108] :

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 [108] : 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 [108].

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 fluorodésoxyglucose (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, la réponse tomодensitométrique (taille et densité), TEP et écho-Doppler, sont toutes prédictives du contrôle tumoral par l'imatinib [109].

PARTIE PRATIQUE

MATERIEL ET METHODE

Ce travail est une étude rétrospective des cas de tumeurs stromales gastro-intestinales prises en charge par les 2 services de la chirurgie viscérale au sein du **Centre Hospitalier Universitaire Hassan II**, sur une période de dix ans (entre 2007 et 2017).

1. Critères d'inclusion :

- Les patients ayant développé une tumeur stromale gastro-intestinale, et qui sont pris en charge par les services de chirurgie viscérale du **Centre Hospitalier Universitaire Hassan II** pendant une période de 10 ans s'étendant du mois de janvier 2007 jusqu'au mois de décembre 2017.
- Les patients âgés de plus de 16 ans.

2. Critères d'exclusion :

- On a exclu l'étude des GIST chez les enfants les nourrissons et les nouveau-nés.
- Tout patient porteur de tumeur du type histologique autre que GIST.
- Tout patient n'ayant pas eu de preuve histologique.

ANALYSE DES RESULTATS

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

N° :

Nom :

IP :

Délais symptômes/Diagnostic :

Délais diagnostic/ traitement :

ATCD Personnel / Familiaux :

Symptomatologie clinique :

OMS :

Echographie :

TDM : avant : après :

FOGD :

Colonoscopie :

Siège :

Taille :

Extension :

Métastases :

Complications :

Anatomo-pathologie : macro : cellule :

Immuno-histochimie : CD117 : / CD34 : / PS100 : / AML :

Grade pronostic :

Bilan pré-chimiothérapie :

Traitement chirurgicale :

Type de la chirurgie :

- Date :
- Indication :
- Type de résection :
- Suite postopératoire :

Indication du traitement médicale :

- Traitement imatinib :
- Situation : adjuvant : / néo adjuvant : / métastatique :
- Dose :
- Tolérance : diarrhée : / anémie : / thrombopénie : / œdème : / réaction allergique :

Evaluation :

Changement de dose : motif: / date : / évaluation :

Changement de traitement :

- Spécialité :
- Décision :
- Tolérance :

RESULTATS

I. ETUDES EPIDIMIOLOGIQUE :

1. nombre des patients :

Durant la période concernée par notre étude, du mois de janvier 2007 jusqu'au mois de décembre 2017, 94 patients porteurs de GIST étaient pris en charge par les 2 services de chirurgie viscérale (A et B). Avec une moyenne de 9.4 patients/année le maximum de cas était enregistré en 2010 et le minimum en 2015 avec respectivement 14 et 2 patients.

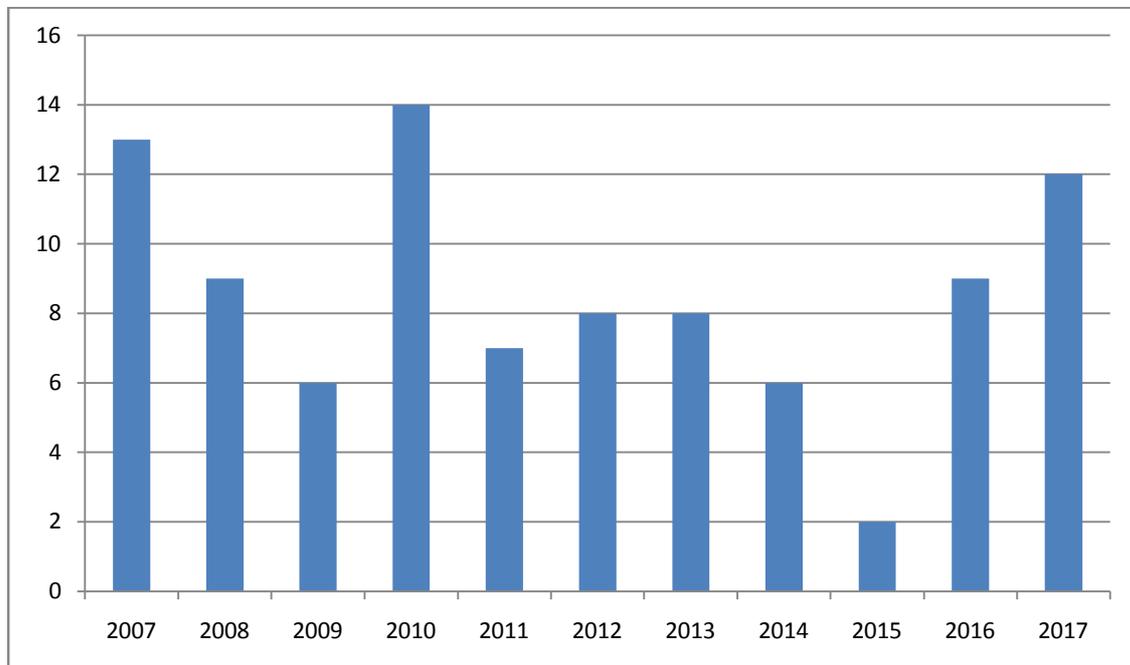


Figure 6 : l'évolution des nombres des patients de l'année 2007 à l'année 2017.

2. Age et sexe :

La répartition des patients a montré une légère prédominance féminine avec un sexe ratio homme /femme de 0.9, en effet les femmes représentent 51.85% contre 48.42% pour les hommes.

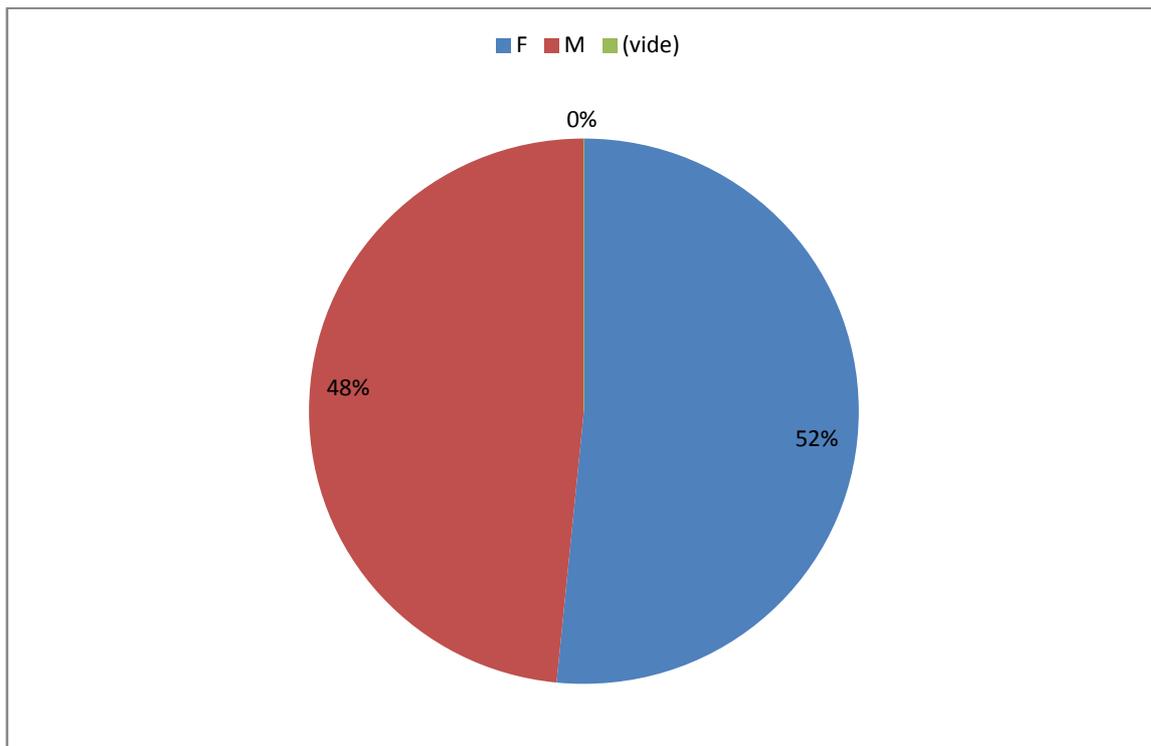


Figure 7 : Répartition des patients en fonction du sexe.

La moyenne d'âge était de 56.76 ans avec des extrêmes d'âges allant de 25 ans à 85 ans et un écart type de 12.75. Avec une prédominance féminine entre 40 et 60 ans.

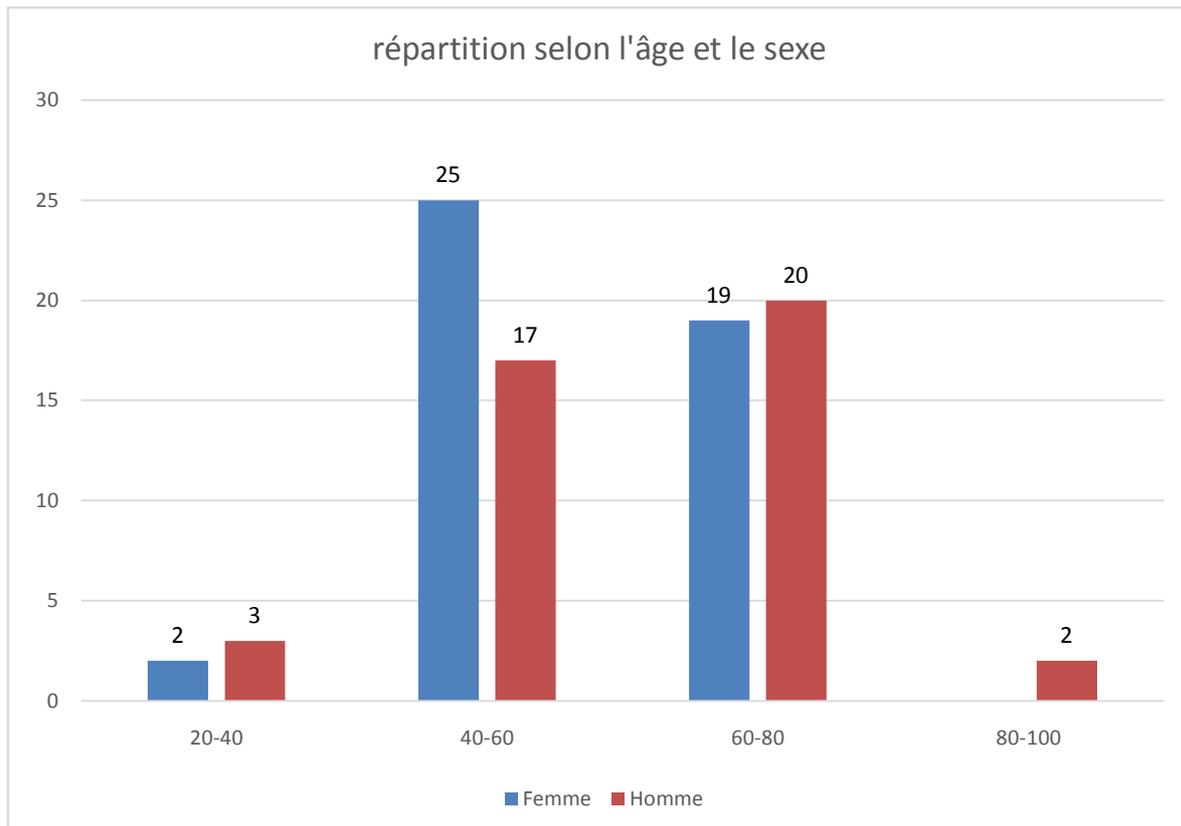


Figure 8: répartition des malades selon le sexe et la tranche d'âge.

II. ETUDE CLINIQUE :

1. Le délai de consultation :

Le délai entre le début de la symptomatologie et la consultation était compris entre 2 et 22 mois avec une moyenne de 12 mois.

2. signes révélateurs :

- le mode de révélation principal dans notre série était la douleur épigastrique chez 54 malades soit (57.44%).
- le syndrome hémorragique : il a été observé chez 49 malades soit (52.12%).
- Le syndrome anémique : il a été observé chez 14 patients soit (14.89%) avec une anémie hypochrome microcytaire.
- Les vomissements : ont été observé chez 14 patients dans notre série, soit (14.89%).
- L'altération de l'état général : elle a été observé chez 10 patients soit (10.63%).
- Distension abdominale : elle a été observé chez 6 patients soit (6.38%).
- Arrêt des matières et des gaz a été observé chez 4 patients soit (4.25%).

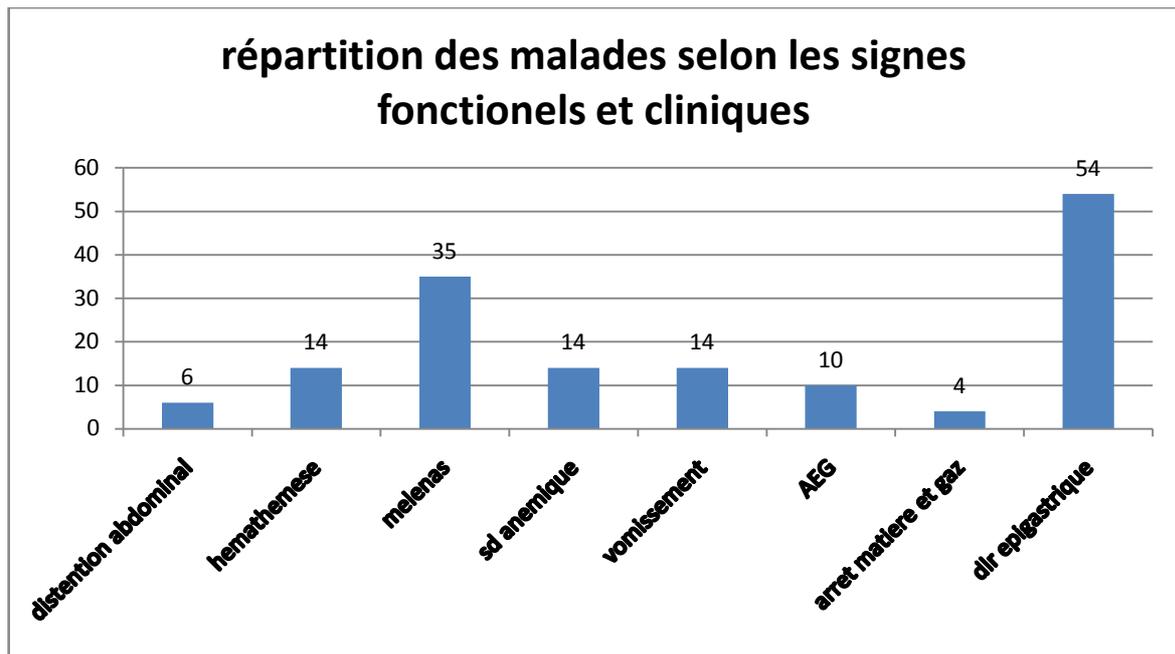


Figure 9: répartition des malades selon les signes fonctionnels et l'examen clinique.

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

La localisation gastrique était la plus fréquente avec 44 cas soit (47%) des malades, suivie de l'intestin grêle chez 38 malades (40.42%), le colon chez 4 malades (4.25%) et l'œsophage chez un malade (1.06%).

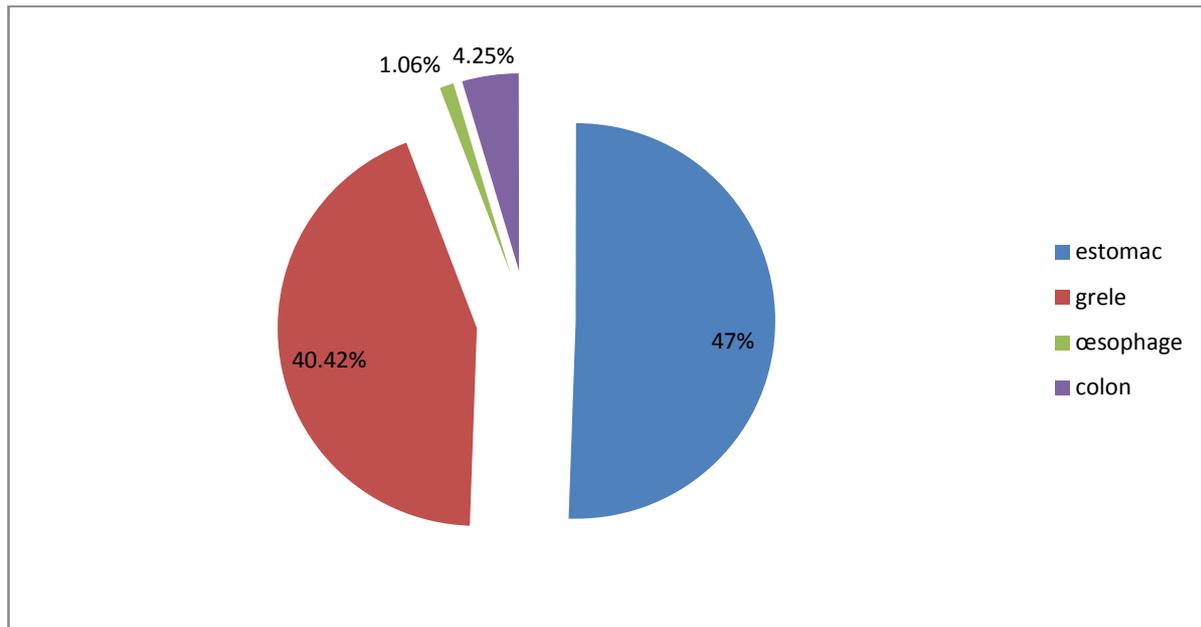


Figure 10 : Répartition des tumeurs stromales en fonction du siège.

III. Etude paraclinique:

1. Tomodensitométrie :

Le scanner a été réalisé chez 87 de nos patients soit (92.55%), il a permis 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 17 cas à des métastases hépatiques soit (18.08%) et dans 10 cas à des métastases péritonéales soit (10.63%).

2. Echographie :

L'échographie abdominale était pratiquée chez 47 de nos malades soit (50%). Elle a objectivé une masse d'échostructure tissulaire hypoéchogène occupant la paroi gastrique ou intestinale dans 30 cas soit (31.91%), un épaissement dans 15 cas soit (15.95%) et elle était normale chez deux malades soit (2.12%).

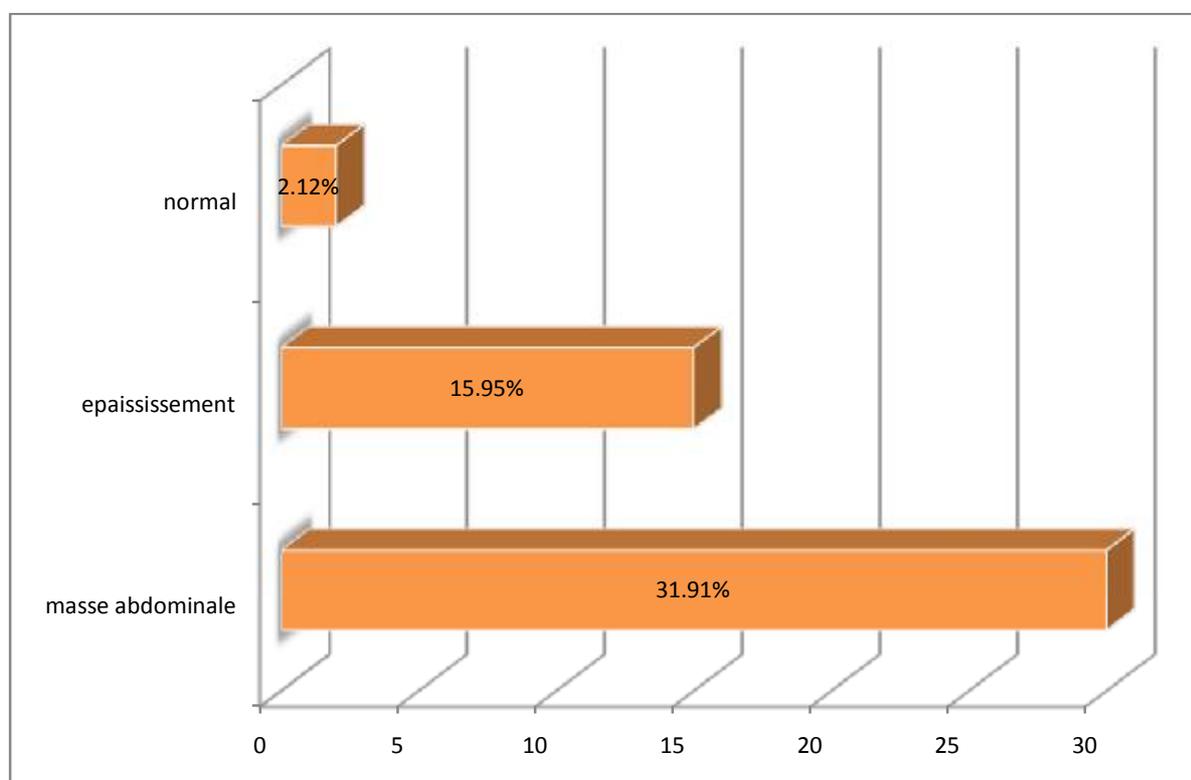


Figure 11 : résultat de l'échographie.

3. Fibroscope œsogastroduodénale (FOGD) :

Une fibroscopie gastroduodénale a été réalisé chez 42 de nos malades soit (4.68%).

- Elle a été normale chez 5 malades soit (5. 31%).
- Elle a permis de visualiser la tumeur sous différentes formes endoscopiques dans (39.36%) des cas, soit sous forme d'une masse sous muqueuse ou d'un processus ulcéro- bourgeonnant.

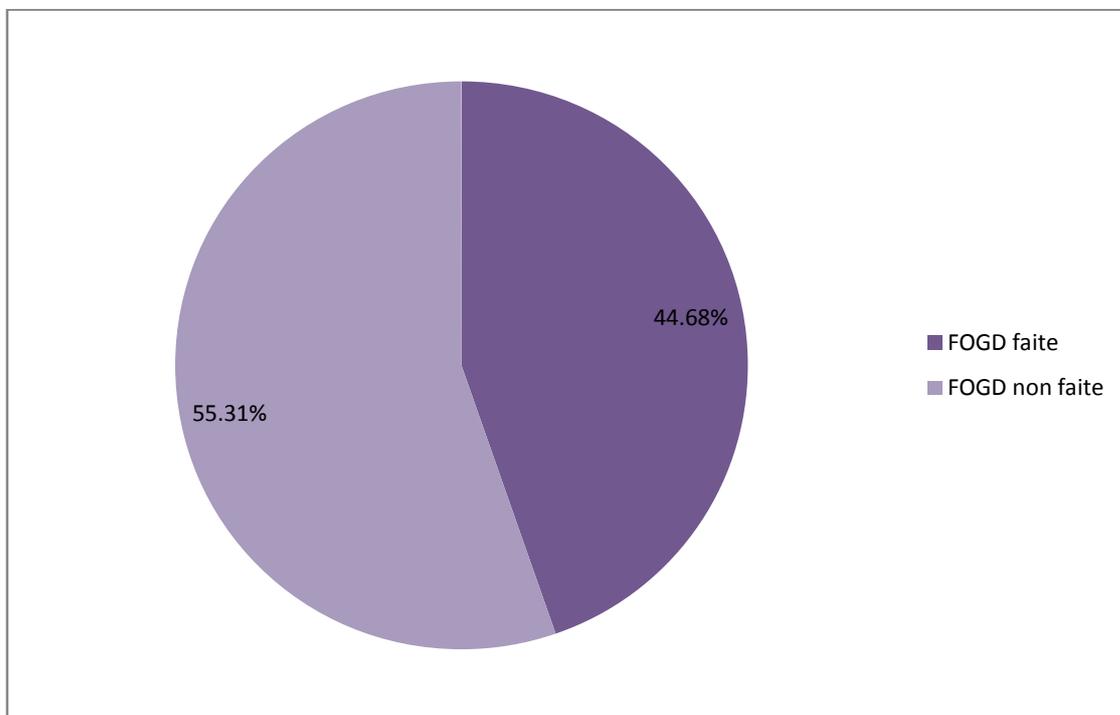


Figure 12: nombre des patients qui ont fait une FOGD.

IV. Les métastases viscérales:

17 patients soit (18.08%) des patients ont présenté des métastases, représentées essentiellement par des métastases péritonéales, pulmonaires et hépatiques.

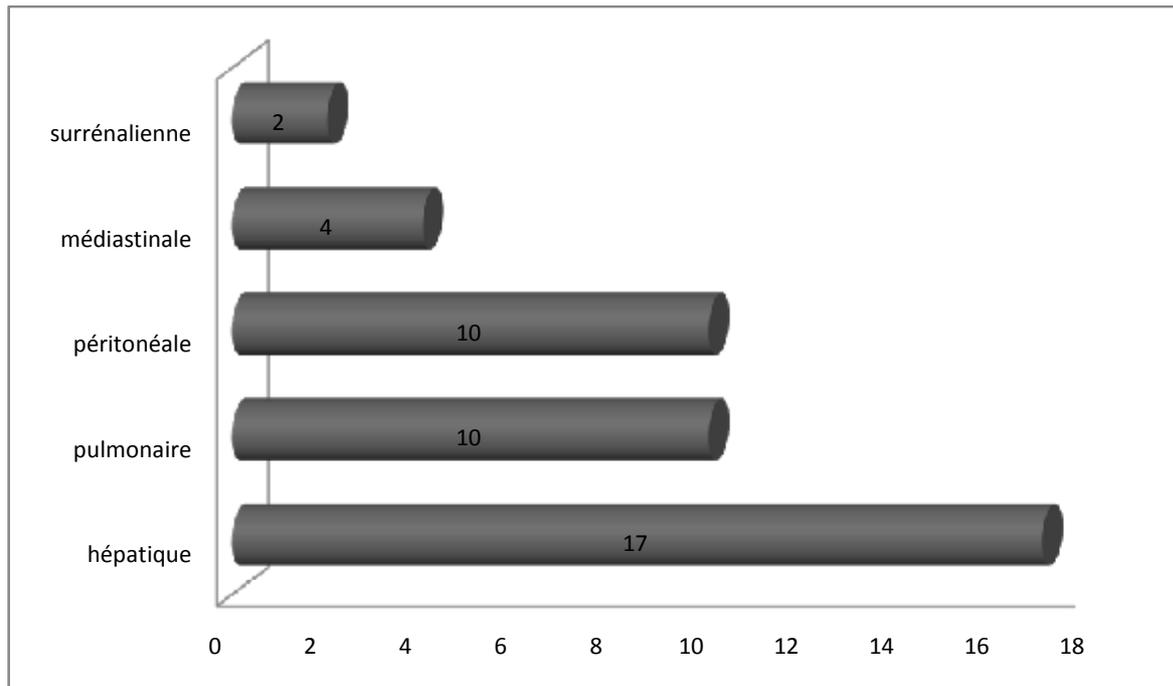


Figure 13 : Les principales localisations métastatiques viscérales.

V. Etude anatomopathologie :

Les pièces opératoires de tous nos malades opérés ont bénéficié d'une étude anatomopathologique et immunohistochimique, pour préciser leurs tailles, leurs types cellulaires, ainsi que leurs profils immunohistochimiques et les classer selon la classification de Miettinen.

1. taille tumorale :

La taille tumorale varie entre 1.5 cm et 30 cm avec une moyenne de 8.8 cm.

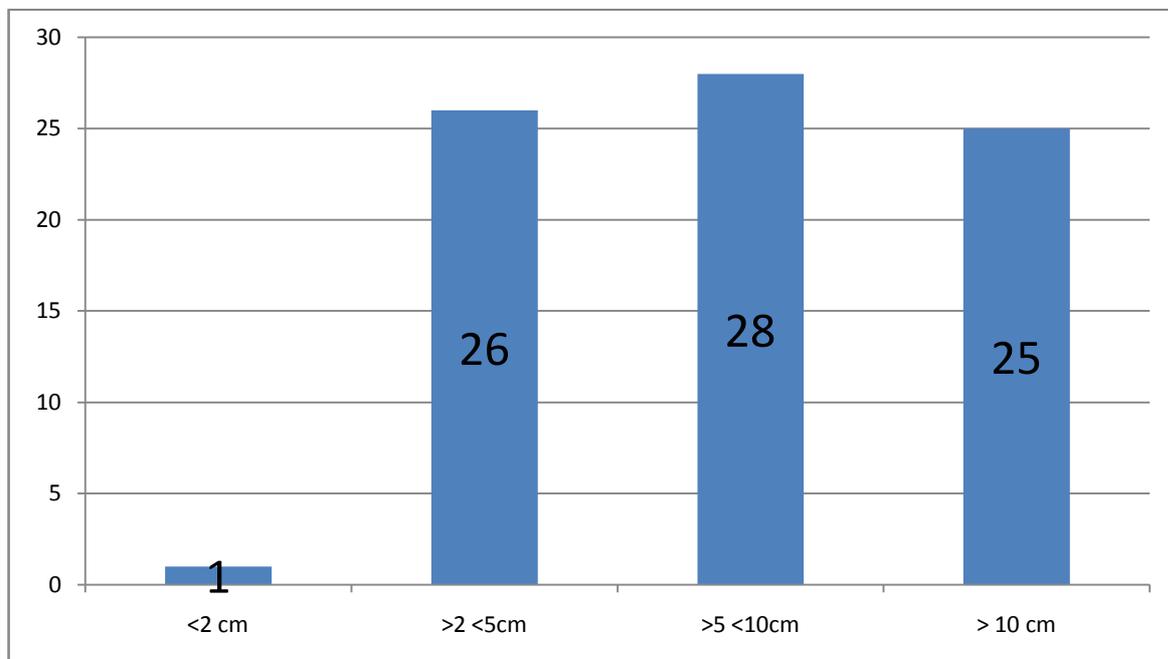


Figure 14 : répartition des cas selon la taille tumorale.

2. type cellulaire :

Sur le plan histologique on a 3 types cellulaires avec prédominance des cellules fusiformes dans (87%) des cas.

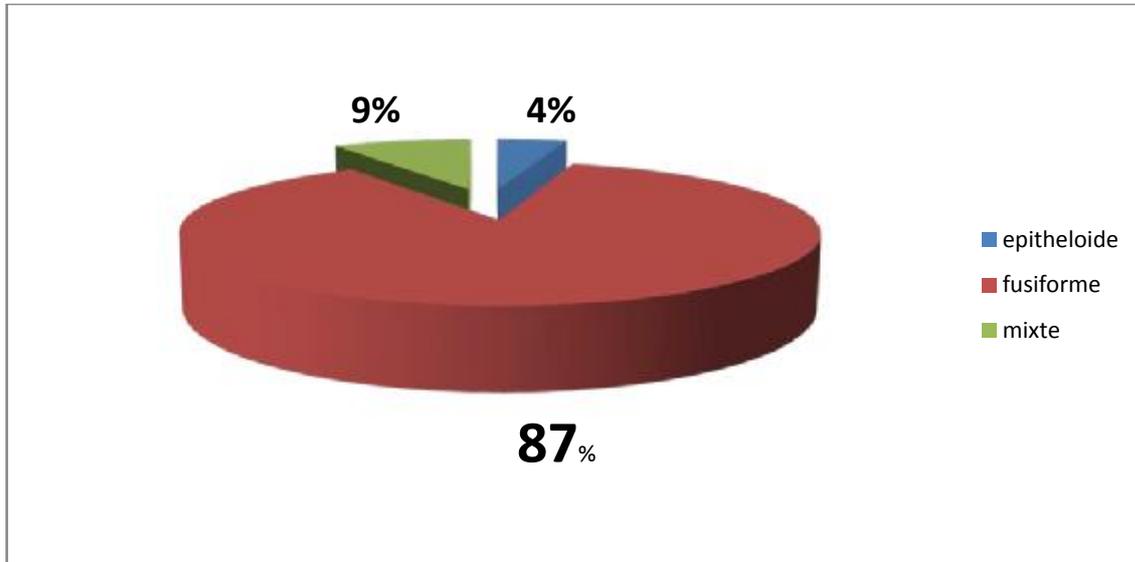


Figure 15 : répartition des malades selon le type cellulaire.

3. Index mitotique :

En se référant à la classification de Miettinen, les mitoses étaient supérieures à 5 mitoses/50 CFG dans 62 cas (66%) et inférieures à 5 mitoses/50 CFG dans (20%).

Dans 13 cas soit (14%), l'index mitotique n'a pas pu être déterminé vu le caractère des biopsies réalisées.

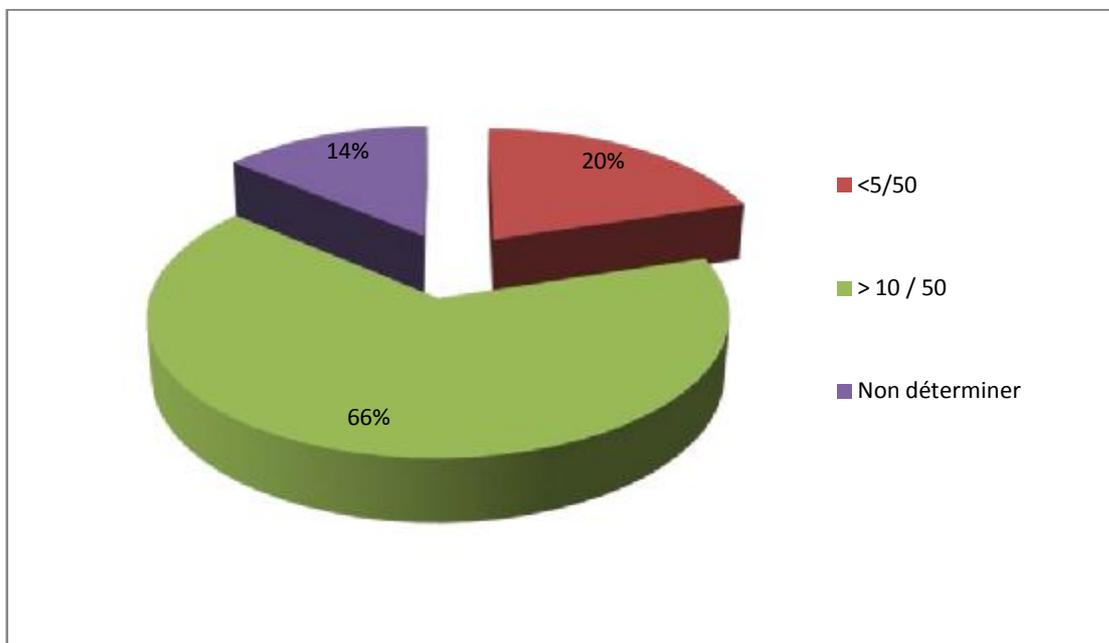


Figure 16 : L'index mitotique par 50 CFG.

4. Nécrose :

L'analyse histologique a mis en évidence la présence de matériel nécrotique dans (29.78%).

Dans notre série on remarque que les tumeurs nécrosées sont de grande taille.

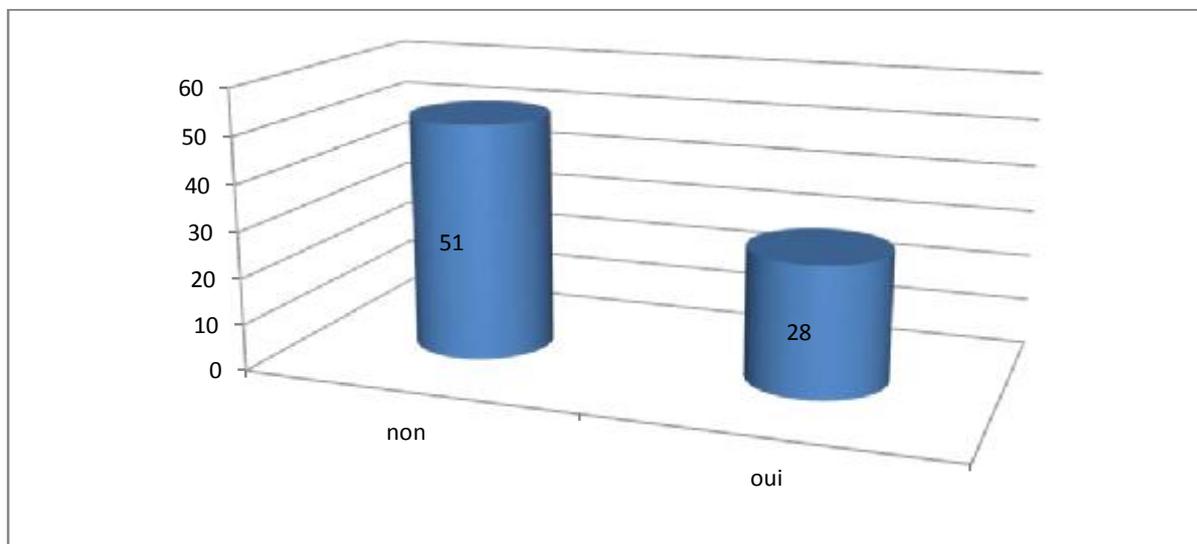


Figure 17 : présence de la nécrose à l'étude macroscopique dans notre série.

5. Profil immunohistochimique :

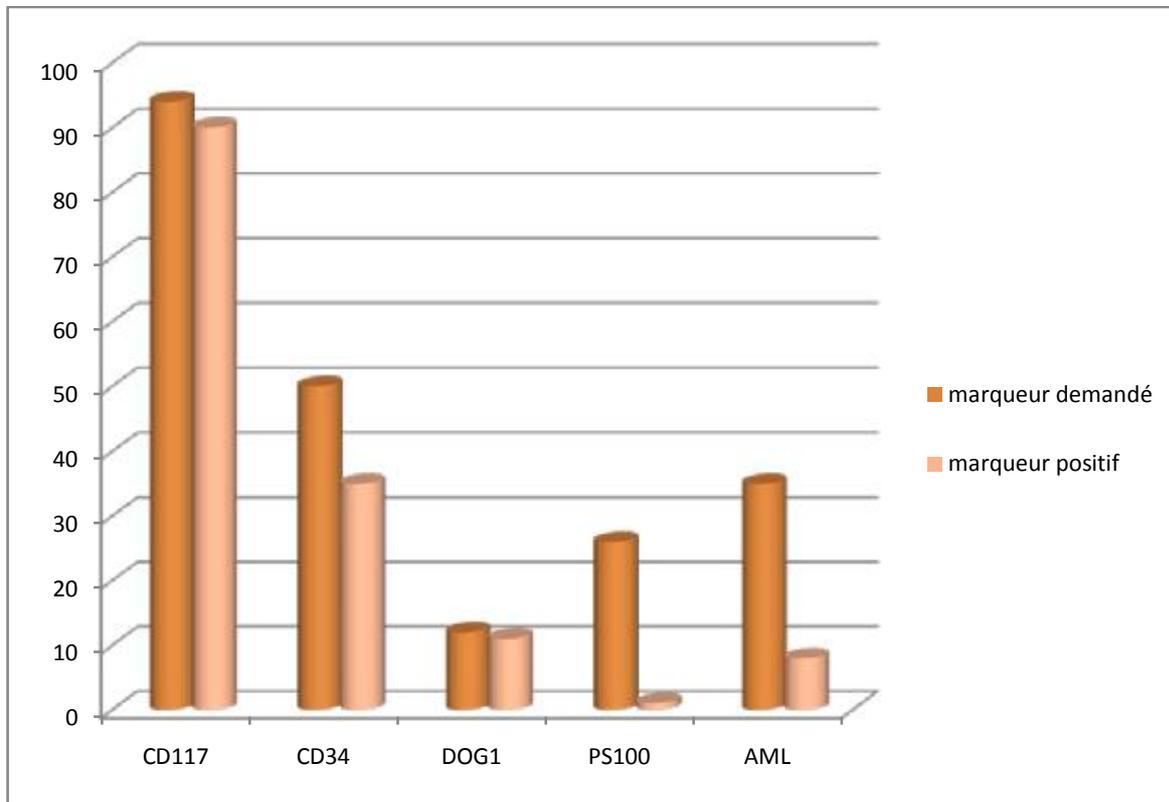


Figure 18 : Caractéristiques immunohistochimiques des tumeurs dans notre série.

a. CD117 :

Le CD117 également connu sous le nom de protéine KIT ou encore c-Kit, est maintenant reconnu comme marqueur de référence dans la confirmation du diagnostic des GIST.

Dans notre série l'analyse de marqueur CD117 a été faite chez tous les malades.

95.94% des tumeurs ont montré une forte expression du CD117 alors que l'immunomarquage à ce marqueur est revenu négatif dans 4 cas soit (4,25%).

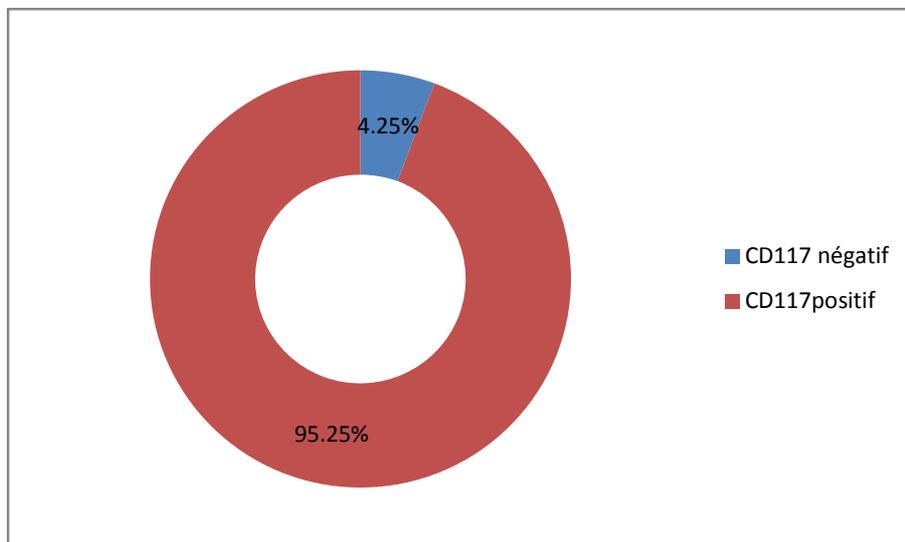


Figure 19 : Profil immunohistochimique des GIST pour le CD117.

b. CD34 :

La protéine CD34 a été l'un des premiers marqueurs diagnostiques des GIST, mais elle est moins sensible que le c-kit.

Le CD34 a été fait chez 50 malades, il était positif dans 35 des cas soit (70%).

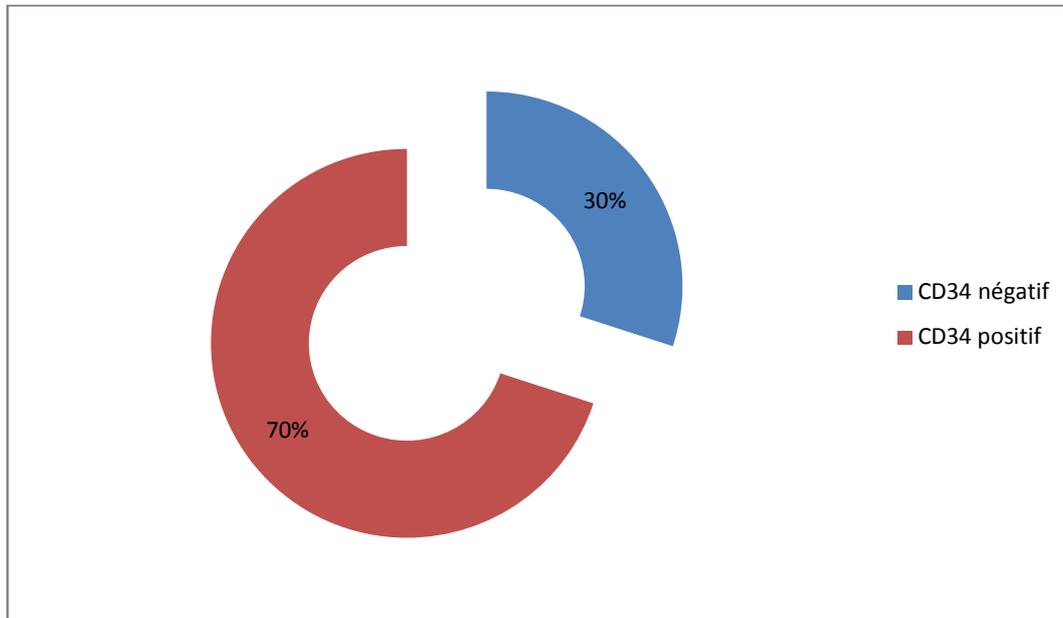


Figure 20 : Profil immunohistochimique des GIST pour le CD34.

c. DOG-1 :

Le DOG-1 est un marqueur de découverte récente, Il est très sensible et spécifique pour le diagnostic des GIST.

Le DOG-1 a été fait chez 11 patients, il était positif dans 10 cas soit (90.9 %).

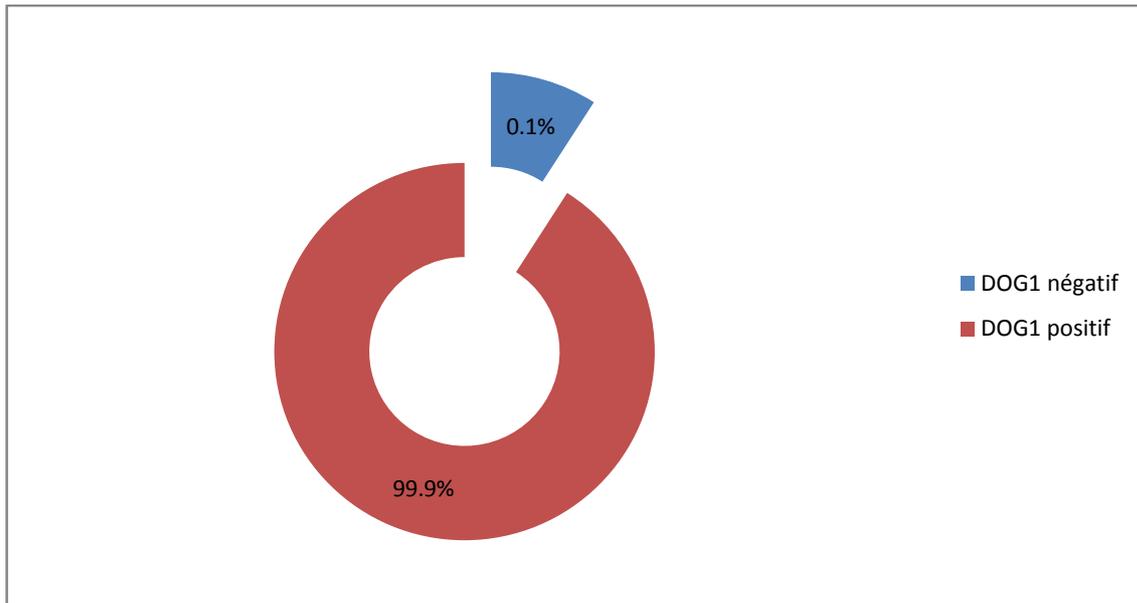


Figure 21 : Profil immunohistochimique des GIST pour le DOG1.

VI. Facteurs histopronostiques des tumeurs stromales :

L'évolution des GIST couvre un large spectre, depuis des formes parfaitement bénignes jusqu'à des formes hautement malignes.

Le premier problème posé au pathologiste est donc la prédiction du risque évolutif et depuis l'introduction d'un traitement efficace dans les formes malignes, l'Imatinib, une deuxième question se pose au pathologiste : la prédiction de la réponse au traitement.

Il faut donc distinguer les facteurs pronostiques des GIST localisées relevant d'un traitement chirurgical, de celui des GIST avancées ne relevant plus que d'un traitement médical.

1. Tumeurs localisées :

a. Clinique :

i. Siège de la tumeur :

Le siège de la tumeur est un facteur pronostic non négligeable, certaines localisations pour une taille et un index mitotique identiques ont globalement un pronostic plus défavorable que les autres.

ii. Autres facteurs :

Le sexe, l'âge ont été considérés comme des facteurs peuvent influencés le pronostic des malades, mais de faible crédibilité.

Dans notre série : la moyenne d'âge était de 56.76 ans avec une légère prédominance féminine.

b. Anatomopathologique :

i. Taille :

La taille de la tumeur dans son grand diamètre constitue un facteur pronostique important.

Dans notre série : La taille tumorale varie entre 1.5 cm et 30 cm avec une moyenne de 8.8 cm.

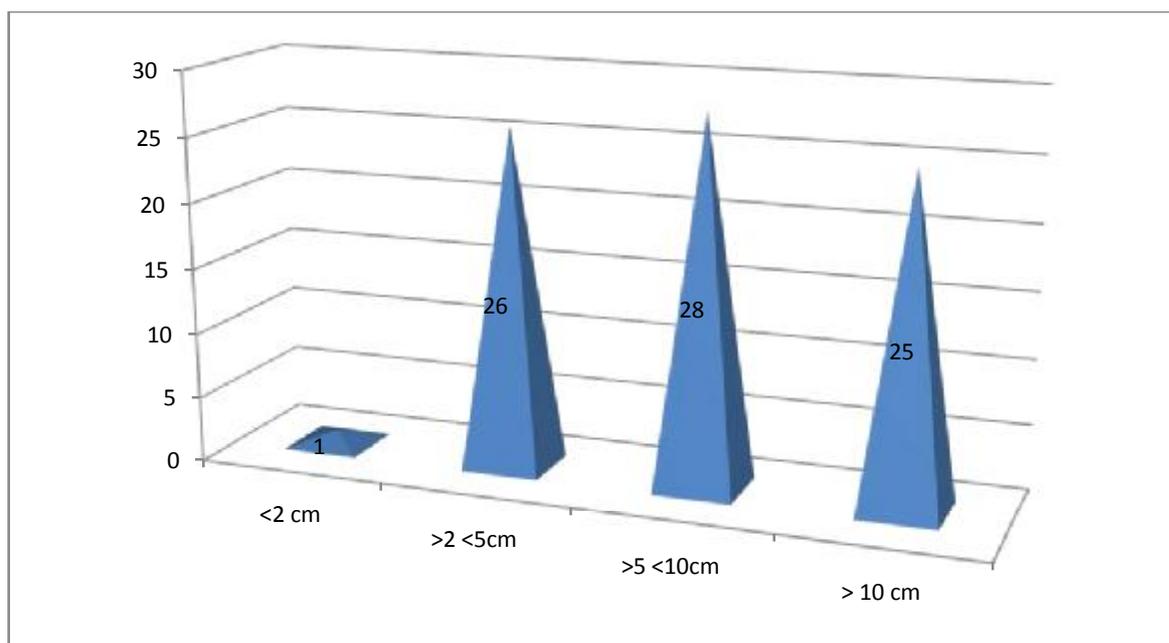


Figure 22 : répartition des cas selon la taille tumorale.

ii. Index mitotique :

Il s'agit du critère le plus important à prendre en compte pour évaluer le potentiel évolutif et le pronostic, il est mesuré par le compte du nombre de mitose pour 50 champs à fort grossissement.

Tableau 6 : répartition des malades selon l'index mitotique.

Nombre des patients	Index mitotique
19 patients soit (20.21%)	< 5 / 50
21 patients soit (22.34%)	6-10 / 50
41 patients soit (43.61%)	> 10 / 50

c. Immunohistochimie :**i. Antigène KI67 :**

C'est une protéine dont le marquage par anticorps ki-67 a été étudié dans différentes tumeurs et qui traduit la prolifération cellulaire.

Dans notre série la recherche de l'antigène ki-67 était faite chez 5 malades soit (4.7%).

- index > 10% : chez 2 malades soit (0.1%).
- index <1% : chez 2 malades soit (0.1%).
- le résultat a été non reçu chez un malade soit (0.05%).

d. Facteurs génétiques :

Le type de mutation a une influence sur le risque de récurrence. Il a été constaté que les patients ayant une mutation du gène PDGFRA ont un risque de récurrence moindre que ceux ayant une mutation du gène KIT.

2. Tumeurs avancées :

Les tumeurs avancées relèvent d'un traitement médical et leur pronostic dépend donc essentiellement de la réponse au traitement par l'imatinib.

Dans les GIST avancées, la question posée au pathologiste est donc essentiellement celle de la prédiction de la réponse au traitement par imatinib. Le seul facteur clairement identifié aujourd'hui est l'existence et le type de mutation.

Toutefois, bien qu'il ait été clairement montré que les tumeurs présentant une mutation dans l'exon 11 de KIT sont plus sensibles au traitement que les tumeurs présentant un autre type de mutation, la sensibilité au traitement n'est pas nulle pour les autres tumeurs. Le traitement médical doit donc être prescrit dans tous les cas.

Dans notre série 8 patients avaient une tumeur avancée soit (8.51%).

VII. Classifications pronostiques :

Pour évaluer la probabilité de récurrence et de métastases d'une tumeur stromale gastro-intestinale après la résection chirurgicale, Deux principales classifications de risque ont été établies la classification de Fletcher ou (NIH) et la classification de Miettinen ou (AFIP).

1. Classification de Fletcher ou (NIH) :

Le risque de malignité selon la classification de Fletcher peut être coté en quatre grades : très faible, faible, intermédiaire et élevé.

Cette classification ne s'applique pas aux GIST déjà métastatiques au moment du diagnostique.

2. Classification selon Miettinen ou (AFIP) :

La classification AFIP (ARMED FORCED INSTITUTE OF PATHOLOGY) s'appuie sur la précédente en prenant compte la localisation de la tumeur dans l'évaluation du risque.

Dans notre série le risque de récurrence ou de métastases selon Miettinen :

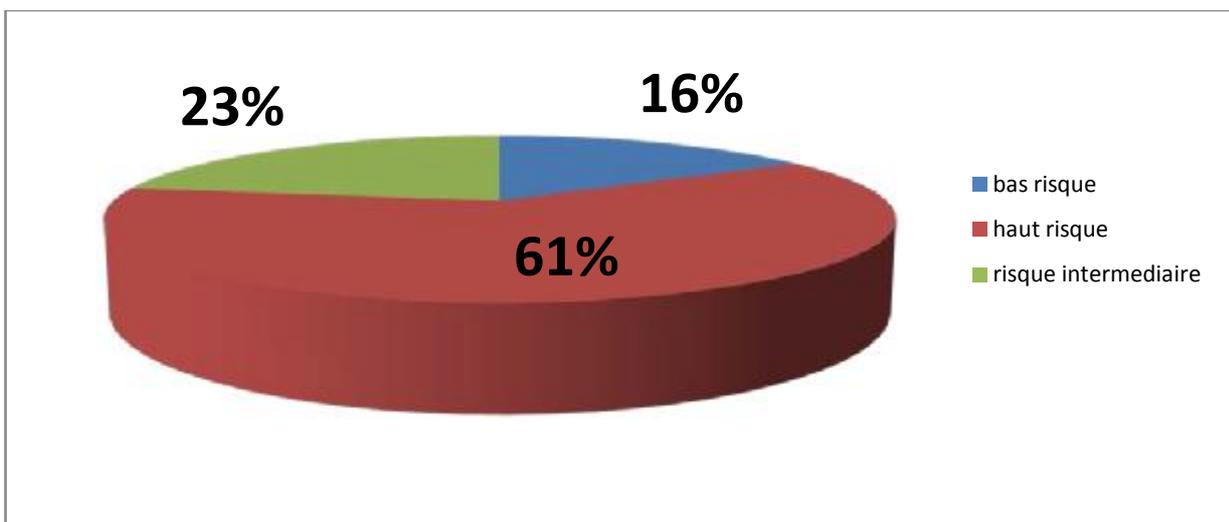


Figure 23 : répartition du risque selon la classification de Miettinen.

VIII. Traitement et évolution :

Dans notre série la prise en charge a consisté en :

- Un traitement chirurgical seul chez 13 patients soit (14%).
- Un traitement médical en adjuvant d'une chirurgie chez 63 malades soit (67%).
- Un traitement médical en néo-adjuvant d'une chirurgie chez 6 malades soit (6.38%).
- Un traitement systémique seul chez 12 malades soit (13%).

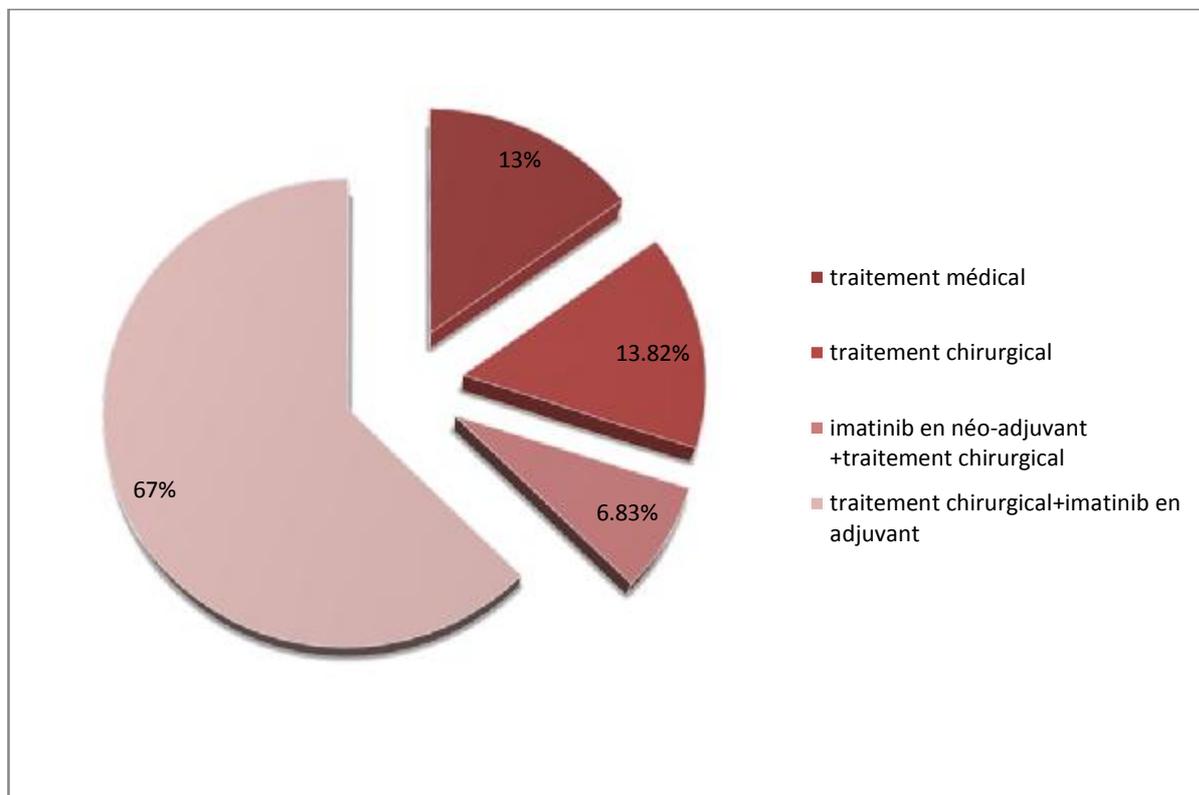


Figure 24 : répartition des malades selon le type de traitement.

1. Traitement chirurgical seul :

La chirurgie est le traitement curatif des tumeurs stromales digestives localisées.

Les métastases sont principalement péritonéales et hépatiques.

Dans notre série le traitement chirurgical seul était indiqué chez 13 malades soit (14%).

a. Le bilan d'opérabilité :

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

b. Voies d'abord :

La chirurgie conventionnelle:

Les incisions médianes verticales présentent l'avantage d'être vite ouvertes vite fermées, elles n'impliquent pas de section musculaire, aucun sacrifice nerveux, sont peu hémorragiques et extensibles en cas de nécessité. Elles constituent la référence en matière de chirurgie abdominale.

Les voies d'abord utilisées en chirurgie tumorale digestive sont :

- La médiane sous ombilicale.
- la médiane sus ombilicale.
- La médiane à cheval sur l'ombilic.

La coeliochirurgie :

La chirurgie sous laparoscopie doit être évitée en raison du risque plus élevé de rupture tumorale et de dissémination péritonéale consécutive. Néanmoins, une résection sous laparoscopie peut être réalisée dans les cas de petites tumeurs intramurales, dont la séreuse est indemne.

c. Principe de la chirurgie :**i. Type de la chirurgie :**

Comme les GIST ont tendance à être appendues à l'organe primitif, et non pas à s'infiltrer de façon diffuse, les experts considèrent que la résection atypique de l'estomac, avec marges de sécurité (WEDGE résection) ou la résection segmentaire d'organe constituent le traitement approprié. Cependant, concernant les tumeurs primitives œsophagiennes, duodénales et rectales, la résection atypique est souvent techniquement irréalisable et les résections anatomiques constituent donc le traitement de choix. Les organes adjacents envahis doivent être réséqués en bloc, de façon à éviter la rupture de la capsule tumorale et l'essaimage intra-abdominal.

Dans notre série 13 malades avaient bénéficiés d'un traitement chirurgical seul soit (14%), le geste chirurgical a été adapté à la localisation tumorale et à son extension locorégionale (voir tableau 7).

ii. Type de résection :

Le traitement principal des GIST localisées est la résection chirurgicale complète en mono bloc de la tumeur avec des marges saines (résection R0). Les berges d'exérèse doivent être indemnes d'infiltration tumorale, mais il n'existe pas de consensus sur les marges de sécurité optimales nécessaires entre le bord de la tumeur et la tranche de section chirurgicale. La plupart des auteurs considèrent qu'une marge de 1 à 2 cm est généralement suffisante.

Dans notre série la résection chirurgicale était de type R0 chez les patients qui ont bénéficiés d'un traitement chirurgical seul.

Tableau 7 : tableau récapitulatif de la localisation des tumeurs du geste chirurgical et du type de résection.

Cas	Localisation de la tumeur	Geste chirurgical	Type de résection	La cause pour laquelle les patients n'ayant pas reçus un traitement adjuvant
Cas n° :1	Grêle	Résection grêlique +anastomose	R0	-
Cas n° :2	Duodénum	Résection élargie (tumeur+péritoine+épiploon+graisse)	R0	Tumeur a faible risque de récidence
Cas n° :3	Estomac	Gastrectomie totale	R0	Patient décédé en réanimation
Cas n° :4	Estomac	WEDGE résection	R0	Tumeur a faible risque de récidence
Cas n° :5	Estomac	Gastrectomie totale	R0	Patient perdu de vue après le geste opératoire
Cas n° :6	Estomac	Résection tumoral atypique	R0	Tumeur a faible risque de récidence
Cas n° :7	Grêle	Résection grêlique + anastomose	R0	Patient décédé en réanimation
Cas n° :8	Estomac	WEDGE résection	R0	-
Cas n° :9	Estomac	Gastrectomie partielle	R0	Tumeur a faible risque de récidence
Cas n° :10	Estomac	WEDGE Résection élargie au foie	R0	Patient perdu de vue, revenu 1 an et 1/2 après le geste opératoire, TDM normal, décision : pas d'intérêt a un traitement imatinib + surveillance
Cas n° :11	Grêle	Résection grêlique+anastomose	R0	Tumeur a faible risque de récidence
Cas n° :12	Estomac	WEDGE résection	R0	Tumeur a faible risque de récidence
Cas n° :13	Estomac	Tumérectomie	R0	Décision prise avec consentement de patient

iii. Curage ganglionnaire :

Les tumeurs stromales gastro-intestinales ne métastasent que rarement vers les ganglions lymphatiques locorégionaux et les récurrences ganglionnaires sont exceptionnelles, si bien que la lymphadénectomie n'est exigée que dans les cas d'atteinte ganglionnaire évidente.

Dans notre série le curage ganglionnaire n'a pas été fait chez nos patients.

iv. Les suites post opératoires :

Dans notre série les suites postopératoires étaient :

- ✓ Simples : chez 10 patients soit (77%).
- ✓ Fistules anastomotiques : chez un patient soit (7.69 %).
- ✓ Deux malades sont décédés en réanimation soit (15.38%).
 - Un patient par état de choc hémorragique.
 - Un patient par ictère hémolytique.

d. Evolution :

- Une rémission chez 7 patients soit (54%).
- Une récurrence locale et/ou métastatique chez 2 malades soit (15%).
- Deux patients sont décédés soit (16%).
 - ✓ un patient était décédé en réanimation par choc hémorragique.
 - ✓ Un patient était décédé en réanimation le 2ème jour par ictère hémolytique.
- Deux patients étaient perdus de vue soit (15%) après la 1 ère consultation, et dont l'évolution est restée inconnue.

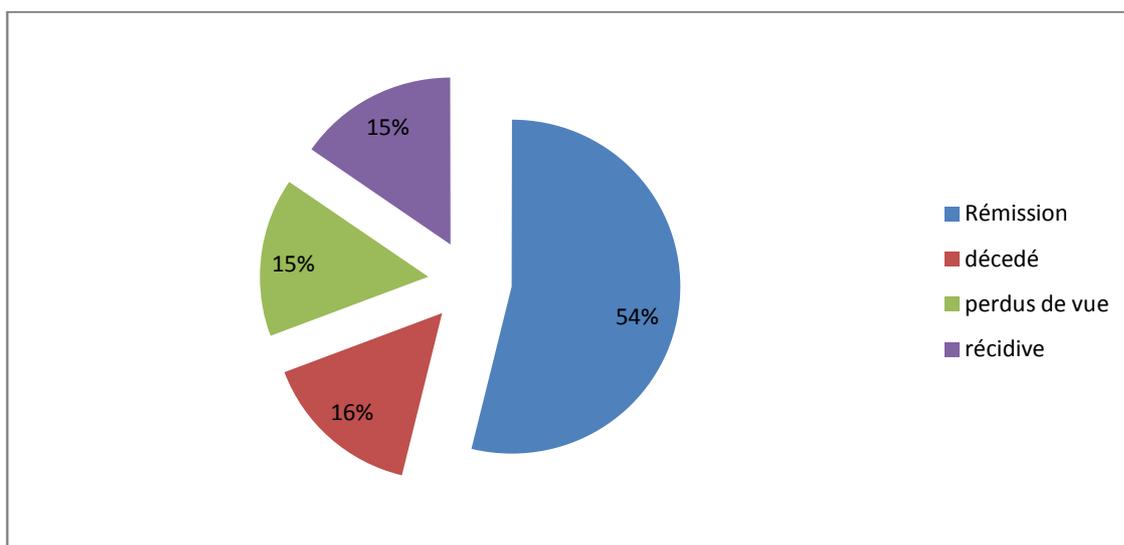


Figure 25: évolution des patients ayant bénéficiés seulement d'un traitement chirurgical dans notre série.

2. Traitement médical en adjuvant d'une chirurgie :

Il est également important de développer de nouveaux traitements plus efficaces pour les patients à haut risque atteints de GIST qui sont résistants à l'imatinib.

Dans notre série le traitement chirurgical suivi d'imatinib en adjuvant était indiqué chez 63 malades présentant une GIST soit (67%), mais seulement 50 patients soit (53%) l'ont reçu.

a. Chirurgie :

Le geste chirurgical a été adapté à la localisation tumorale et à son extension locorégionale.

i. Type de chirurgie :

La résection chirurgicale chez les patients qui ont reçu imatinib en adjuvant d'une chirurgie.

Tableau 8 : Les gestes chirurgicaux réalisés chez nos patients bénéficiés d'un traitement imatinib en adjuvant d'une chirurgie.

Geste chirurgical	Nombre de malades
Tumérectomie	15 patients soit (20.77%)
Gastrectomie totale+anastomose Oeso- jéjunale	7 patients soit (15.58%)
Gastrectomie partielle	6 patients soit (9.09%)
WEDGE résection	5 patients soit (9.09%)
Résection grêlique + anastomose	23 patients soit (36.36%)
Résection colique	4 patients soit (5.19%)
Résection de la partie perforée du grêle + double stomie	1 patient soit (1.29%)
Réduction tumorale + omentectomie	1 patient soit (1.29%)
Résection tumorale + résection de 3 nodules péritonéaux	1 patient soit (1.29%)

ii. Type de résection

La résection chirurgicale était de type :

R0 : chez 48 patients soit (50 %).

R1 : chez 4 patients soit (4.25%).

R2 : chez 7 patients soit (7.44 %).

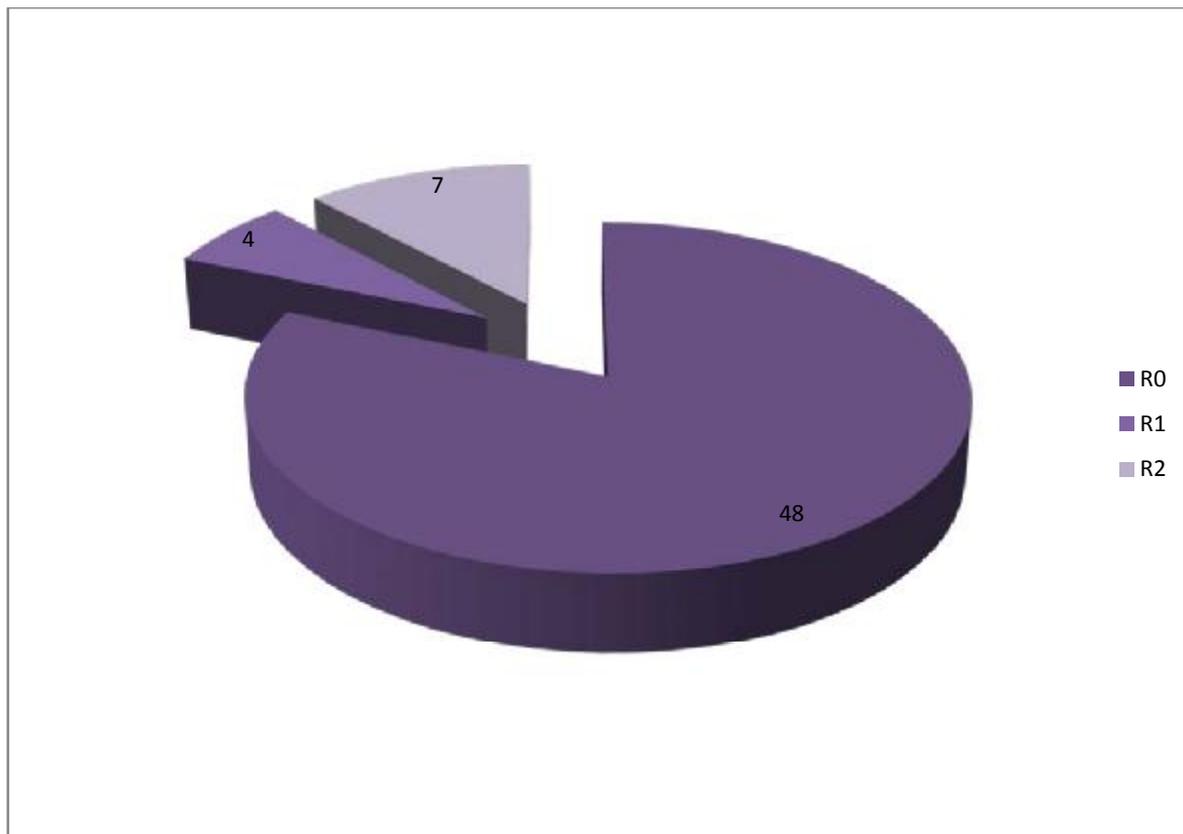


Figure 26 : Evaluation de la résection chirurgicale de nos cas qui ont reçu imatinib en adjuvant d'une chirurgie.

iii. Les suites post opératoires :

Les suites postopératoires étaient :

- ✓ Simples : chez 56 patients soit (59.57%).
- ✓ Infection de la paroi : chez 5 patients soit (5.31%).
- ✓ Embolie pulmonaire : chez un patient soit (1.06%).
- ✓ Hypotension avec saignement important : chez un malade soit (1.06%).

b. Traitement médical :**i. Situation :**

En adjuvant d'une chirurgie, l'imatinib était indiqué chez 63 soit (67%) mais seulement 50 patients soit (53.19%) l'ont reçu, la dose habituelle dans ce cas était 400mg/j. une augmentation de la dose à 800mg/j était indiquée chez 3 malades au cours de la surveillance.

ii. indication de traitement médical :

Nombre de malades	Grade histo-pronostique Miettinen
38 malades soit (60%)	Haut grade
19 malades soit (30%)	Grade intermédiaire

- Un seul malade soit (1.58%) a reçu l'imatinib même si le grade histo-pronostique était faible, car la résection était type R2.
- Trois malades soit (5%) ont reçu l'imatinib, malgré que le grade histo-pronostique n'était pas précisé, car la résection était type R2.
- Deux malades soit (3%) ont reçu l'imatinib malgré que le grade histo-pronostique n'était pas précisé, car la résection était type R1.

iii. Dose initiale :

- 400mg/j : chez 48 malades soit (96%).
- 300 mg/j : chez un malade, son état était cachectique, soit (2%).
- 800mg/j chez un malade soit (2%).

iv. Changement de la dose :**Tableau 9 : changement de la dose dans notre série.**

Nombre des cas	Dose initiale	Dose modifiée	Cause
3	400mg/j	800mg/j	Progression tumorale
1	400mg/j	Arrêt du traitement	Effet secondaire important
1	400mg/j	300mg/j	Interaction avec traitement anti - bacillaire
2	400mg/j	200mg/j	Réaction allergique sévère
1	400mg/j	200mg/j	Insuffisance rénale aigue
1	400mg/j	Arrêt du traitement	Neutropénie

v. Changement de traitement :**Tableau 10 : changement de traitement.**

Traitement initial	Grade	Nouveau traitement reçu	Dose	Date	Indication
Chirurgie +imatinib en adjuvant	Haut grade	Sunitinib	50mg/j 4 semaine /6	Après 9 mois d'imatinib	Récidive +métastase péritonéale

vi. Tolérance :

La tolérance au traitement médical en adjuvant était bonne chez 41 patients soit (82%),

9 patients soit (18%) ont présenté une intolérance faite de :

- ✓ Anémie + œdème de visage : chez un patient soit (2%).
- ✓ Intolérance digestive : chez 3 malades soit (6%).
- ✓ Réaction allergique +thrombose du membre inférieur chez un malade soit (2%).
- ✓ Neutropénie périphérique +insuffisance rénale aigue : chez un patient soit (2%).
- ✓ Thrombopénie chez un malade soit (2%).
- ✓ Réaction allergique diffuse chez 2 patients soit (4%).

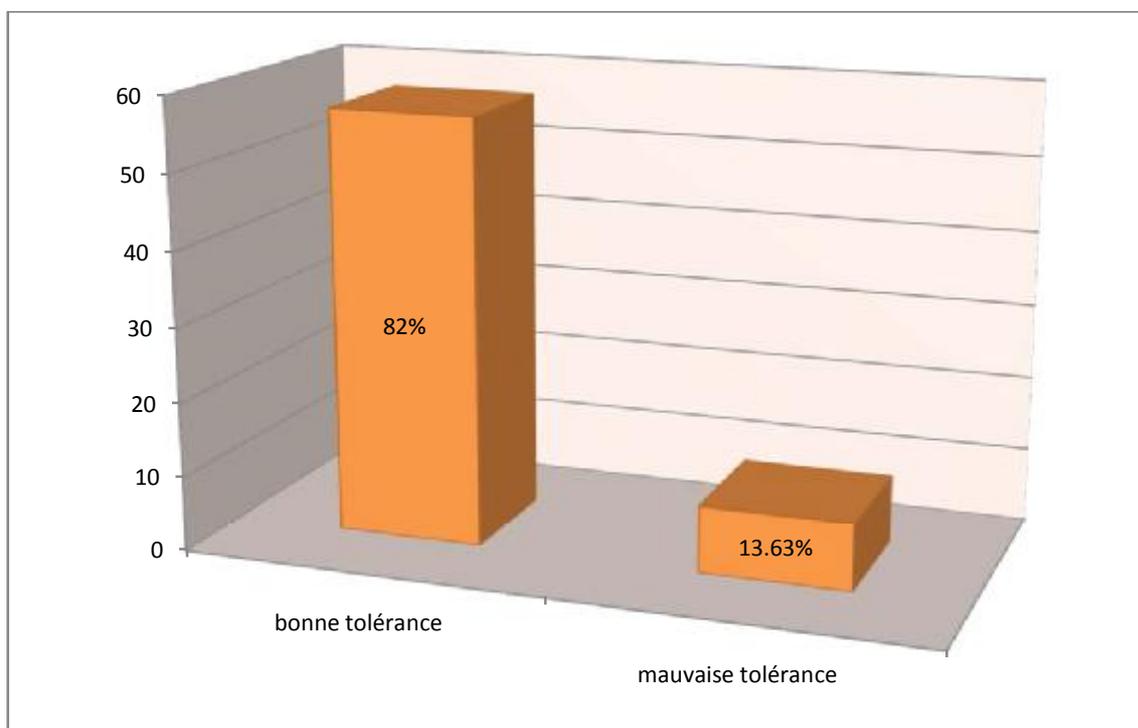


Figure 27: tolérance au traitement médical en adjuvant.

c. Evolution :

-une rémission chez 30 patients soit (58%).

-une stabilisation chez 6 malades soit (12 %).

-une récurrence locale et/ou métastatique chez 4 malades soit (8%).

-une progression chez 4 malades soit (8%).

- trois patients sont décédés soit (6%).

✓ Un patient après 12 mois

✓ Un patient par embolie pulmonaire dans les 6 mois du post opératoire.

✓ Un patient après 18 mois.

-trois patients étaient perdus de vue soit (6%) après la 1 ère consultation, et dont l'évolution est restée inconnue.

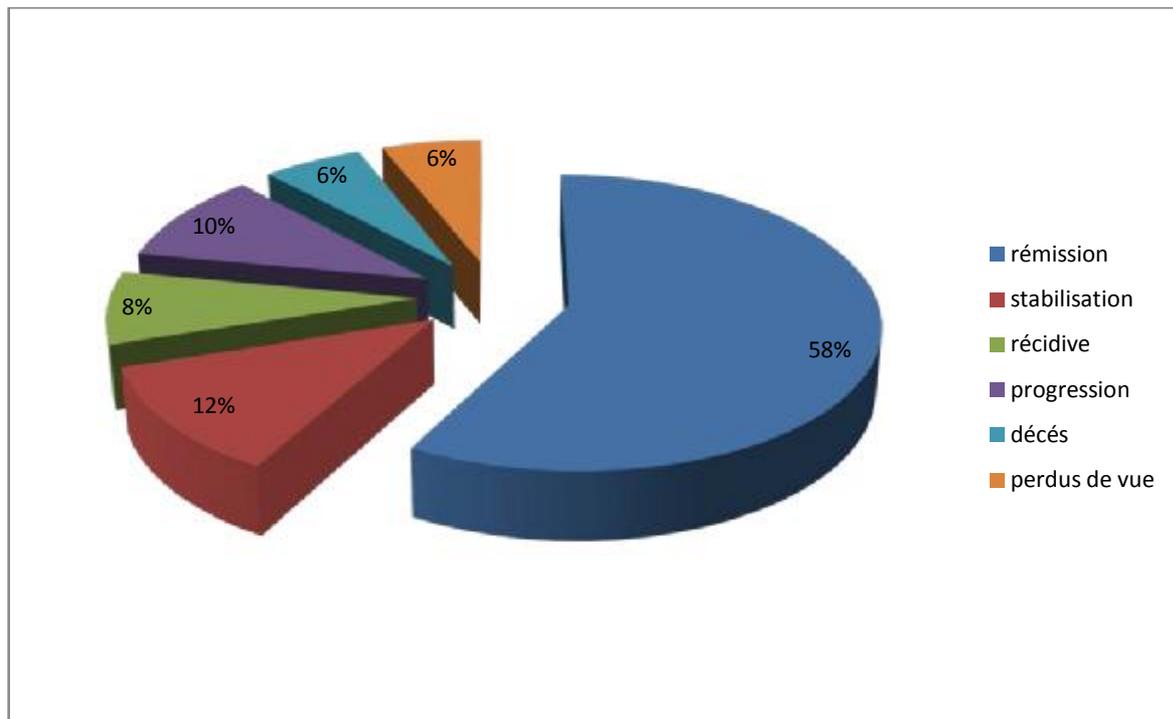


Figure 28 : évolution des patients ayant reçu un traitement médical en adjuvant d'une chirurgie dans notre série.

3. Traitement médical en néo-adjuvant d'une chirurgie :

a. Indication :

Tableau 11 : traitement médical en néo-adjuvant.

Cas	Indication d'imatinib en néo-adjuvant	Durée
1	Tumeur localement avancée mesurant 25 cm dans son grand axe	8 mois
2	Tumeur localement avancée mesurant 30 cm dans son grand axe	12 mois
3	tumeur localement avancée	-
4	tumeur localement avancée	-
5	Tumeur localement avancée mesurant 20 cm dans son grand axe	-
6	tumeur localement avancée	-

b. Traitement médical :

En néo adjuvant, le traitement était indiqué chez 6 malades soit (6.38%).

(Tableau 10)

i. Dose :

400mg/j chez 5 malades soit (83.33%).

200mg /j chez un malade soit (16.66%).

ii. Tolérance :

Dans notre série la tolérance au traitement médical en adjuvant était bonne chez 4 malades soit (67%).

2 patients soit (33%) ont présenté une intolérance faite de :

- ✓ Rash cutané chez un patient soit (16%).
- ✓ Neutropénie périphérique chez un patient soit (16%).

c. Chirurgie :

Tableau 12 : le geste chirurgical et le type de résection des malades ayant reçus le traitement médical en néo-adjuvant d'une chirurgie.

cas	Geste chirurgical	Type de résection
1	Gastrectomie totale élargie au foie	R0
2	Gastrectomie totale	R0
3	Non opéré (décédé)	-
4	Non opéré (décédé)	-
5	Perdu de vue	-
6	Perdu de vue	-

d. Evolution :

- une rémission chez 2 patients soit (33%).
- Deux patients sont décédés soit (34%)
- Deux patients étaient perdus de vue soit (33%) % après la 1 ère consultation, et dont l'évolution est restée inconnue.

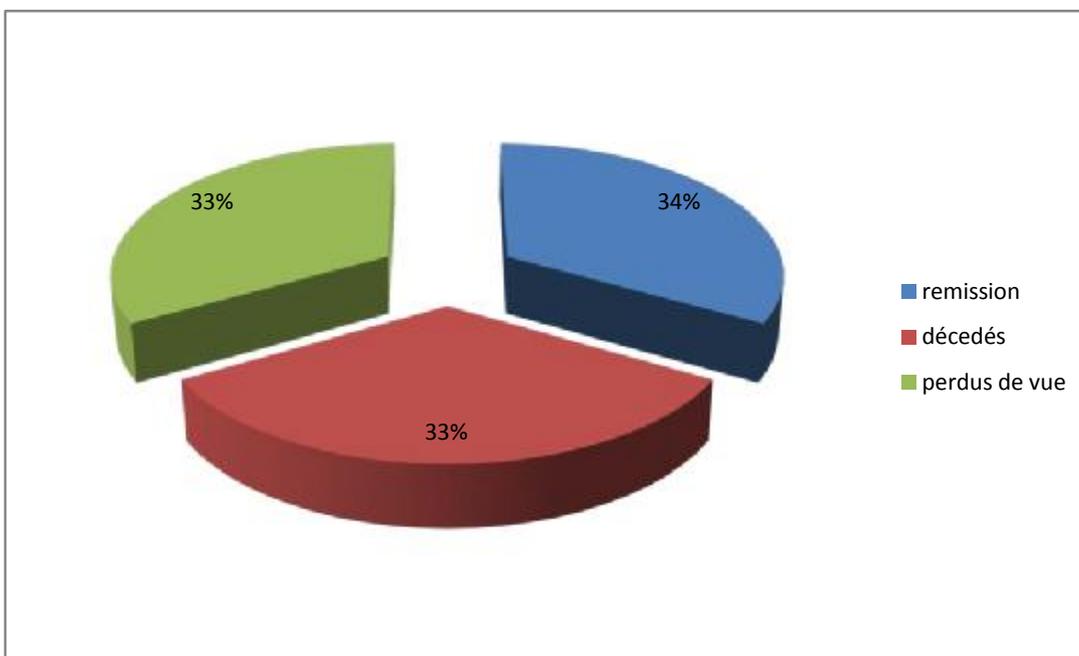


Figure 29: l'évolution des patients ayant reçu un traitement médical en néo-adjuvant d'une chirurgie dans notre série.

4. Traitement médical seul (GIST métastatique) :

12 malades soit (13%) dans notre série ont bénéficié juste d'un traitement médical.

a. Contre indication à la chirurgie :

Tableau 13 : contre indication a la chirurgie chez les patients non opérer.

CAS	Contre indication a la chirurgie
1	Tumeur localement avancée (œsogastrique) +métastases péritonéale.
2	Tumeur récidivante +métastases hépatique et péritonéale
3	Tumeur de grande taille, extension locorégionale importante+métastases hépatiques.
4	Extension locorégionale importante + métastases hépatiques, péritonéales, surrénaliennes et pulmonaires.
5	Patient âgé (81 ans) + pathologie cardiaque (FE=59%).
6	Extension locorégionale importante (grêle+ colon).
7	Tumeur de grande taille, patient âgé de 78 ans +état général altéré.
8	Extension locorégionale importante + métastases hépatiques et pulmonaires.
9	Tumeur localement avancée + métastases hépatiques, pulmonaires, surrénaliennes.
10	Tumeur localement avancée +métastases
11	Extension locorégionale importante + métastases hépatiques+pulmonaires, péritonéales.
12	Tumeur localement avancée + métastases hépatiques et péritonéales.

b. Traitement médical :

i. Dose initiale :

La dose initiale était 400mg/j chez tous les patients.

ii. Changement de dose :

Nombre des cas	Dose initiale	Dose modifiée	Cause
1	400mg/j	800mg/j	Progression tumorale
1	400mg/j	200mg/j	Réaction allergique sévère

iii. Changement de traitement :

Traitement initial	Grade	Nouveau traitement reçu	Dose	Date	Indication
Imatinib	Haut grade	sunitinib	50mg/j 4semaine / 6	Après 12 mois d'imatinib	Progression +carcinose péritonéale

iv. Tolérance :

La tolérance au traitement médical était bonne chez tous les patients, sauf un seul patient qui a présenté une intolérance faite d'une réaction allergique sévère.

c. Evolution :

- Une stabilisation chez 5 malades soit (41%).
- Une progression chez 3 malades soit (25%).
- Deux patients sont décédés soit (17%) dont la date est non précisée.
- deux patients étaient perdus de vue soit (17%) après la 1 ère consultation, et dont l'évolution est restée inconnue.

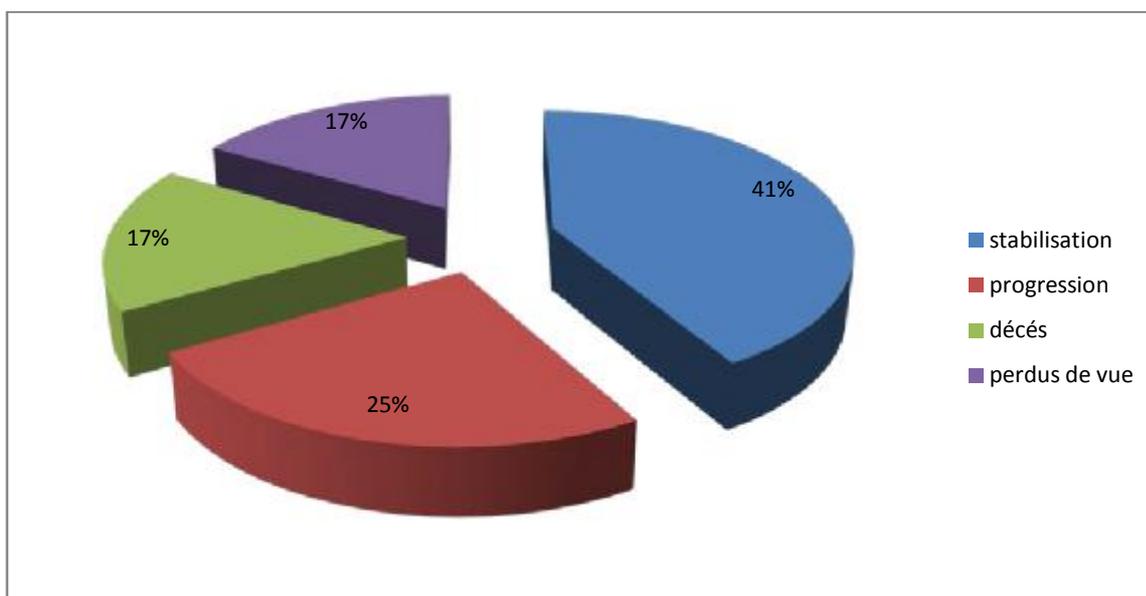


Figure 30: l'évolution des patients ayant reçu seulement un traitement médical dans notre série.

IX. suivie et surveillance :

Dans notre série, le suivi des malades s'étendait entre 6 mois et 5 ans avec une moyenne de 21.5 mois.

Ce suivie était basé sur un examen clinique ainsi que sur un examen complémentaire fait d'un bilan biologique et radiologique.

DISCUSSION

I. Etude épidémiologique :

1. fréquence :

Les tumeurs stromales gastro-intestinales sont des tumeurs mésoenchymateuses se développant le plus souvent à partir des cellules de Cajal de la paroi du tube digestif, elles sont exceptionnellement extradigestives. Bien que les GIST soient les sarcomes les plus fréquents du tube digestif, elles ne constituent toutefois que 0,2% des tumeurs malignes digestives pour une incidence en Suède et en France estimée à environ 12–15/1 000 000 d'habitants par an [133] [134].

Des études menées aux Etats-Unis déclarent 7–20 cas par million d'habitants par an [133].

Dans notre série, le nombre moyen des cas diagnostiqués par an est de 9.4 cas /an.

2. Age et sexe :

Les tumeurs stromales digestives surviennent chez les adultes de tout âge, avec un pic de fréquence entre 40 et 60 ans et un âge moyen de survenue de 58 ans [129] [135]. Elles peuvent néanmoins se rencontrer chez les jeunes mais exceptionnellement chez les enfants [132] [130].

Dans notre série: la répartition des patients a montré une légère prédominance féminine avec un sexe ratio homme/femme de 0.9, la moyenne d'âge était de 56.76 ans ce qui concorde avec les données de la littérature avec des extrêmes allant de 25 ans à 85 ans et un écart-type de 12.75, avec une prédominance féminine entre 40 et 60 ans.

L'âge moyen est variable selon les séries, mais il reste situé entre 50 et 60 ans.

Tableau 14 : Comparaison de la Moyenne d'âge et le sexe ratio dans différentes séries.

Séries	Age moyen	Sexe ratio
G, Piessen; C. Gronnier, enquêtes AFC – Europe [13]	63 ans	1.17
Kjetil Søreide, Oddvar M. Sandvik [68]	60.5 ans	Proche de 1
Panagiota Economopoulou et AL [70]	67 ans	1.6
Jun Ho Yi, Byeong–Bae Park[71]	55 ans	1.04
Markku Miettinen et Jerzy Lasota [90]	57 ans	0.4
Olivier Bouche, et Jean–Yves Blay France [87]	60 ans	1.4
l'hôpital Charles Nicolle, Tunisie [101]	66 ans	0.8
Joensuu H ¹ , Eriksson M [100]	55 ans	1
Notre série	56.76 ans	0.9

3. Localisation :

Dans toutes les études publiées, la localisation la plus fréquente des GIST est l'estomac, où siègent 60 à 70 % des cas [136] [137], les autres localisations sont, par ordre de fréquence décroissant, 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 extradigestives, notamment mésentériques, représentent moins de 5 % des cas [138].

Dans notre série la localisation gastrique était la plus fréquente (50.57%) des malades, suivie de l'intestin grêle (31.91%), le colon (4.59%), et l'œsophage (1.14%). Ce ci rejoint les fréquences rapportées dans la littérature.

Tableau 14 : Comparaison du siège de GIST entre les séries.

Série	Siège de la tumeur				
	Estomac	Intestin grêle	Duodénom	Colon	Œsophage
Markku Miettinen et Jerzy Lasota [90]	67%	23%		6%	0.6%
Olivier Bouche, et 2,9 Jean-Yves Blay France [87]	46%	36.5%	8.6%	16%	-
Kjetil Søreide, Oddvar M. Sandvik [68]	36%	40%	8%	12%	-
Panagiota Economopoulou et al [70]	66.6%	13.3%	-	13.3%	-
Joensuu H, Eriksson M [100]	65%	24%	-	8%	-
l'hôpital Charles Nicolle, Tunisie [101]	54.1%	16.6%	12.5%	4.16%	-
Notre série	50.57%	31.91%	8.04%	4.59%	1.14%

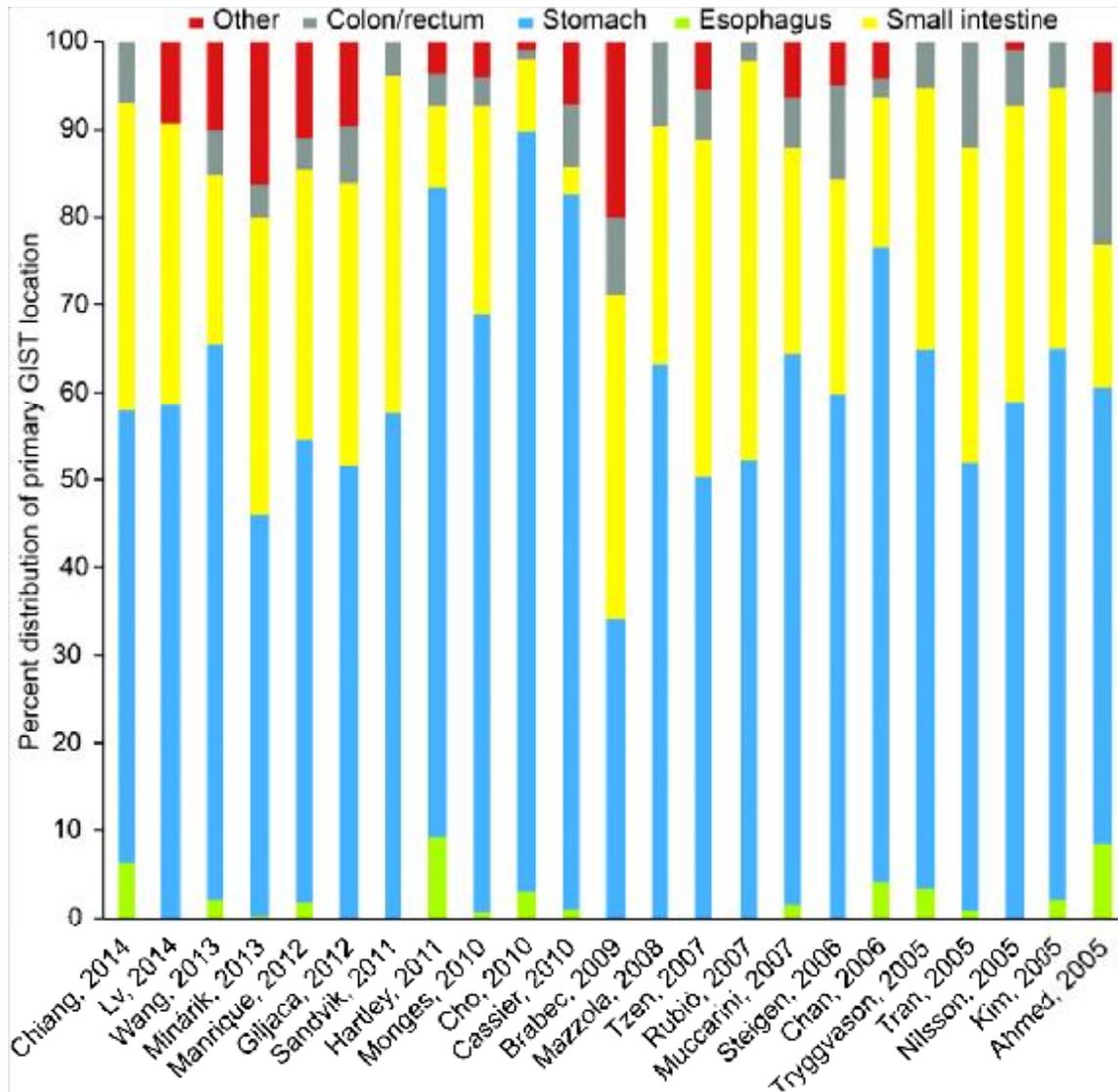


Figure 31 : Répartition de la localisation anatomique des GISTs dans différentes études [140].

II. Etude clinique :

1. Délai de consultation :

Le délai entre le début de la symptomatologie et la consultation était compris entre 2 et 22 mois avec une moyenne de 12 mois.

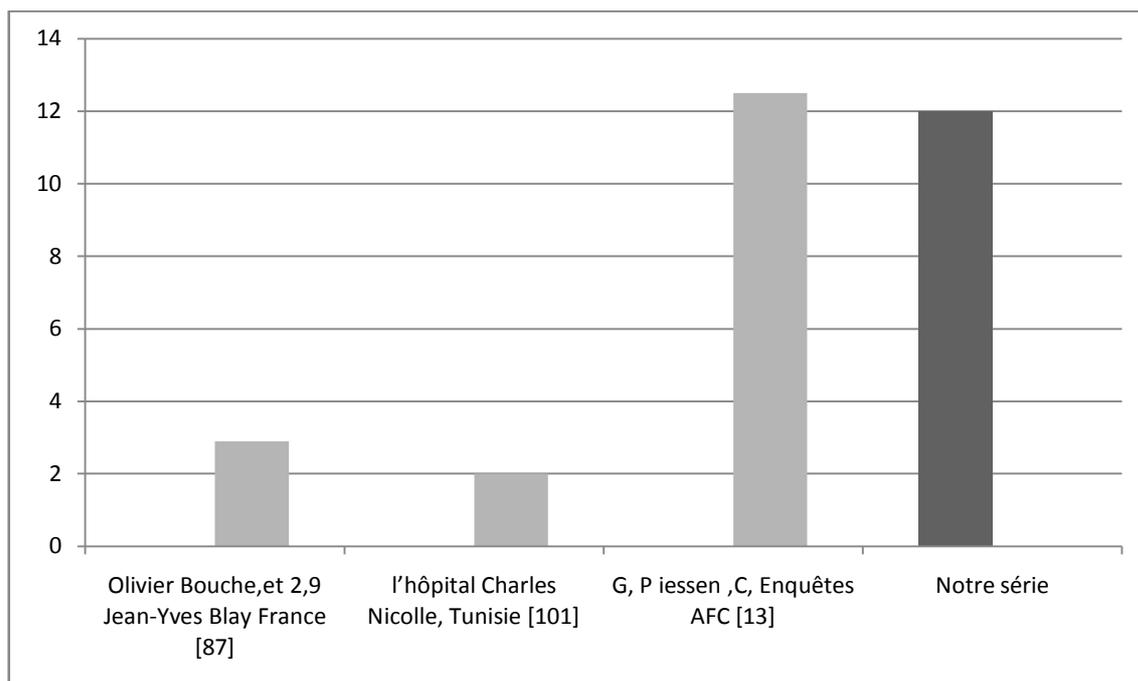


Figure 32: délai de consultation dans différentes études.

2. Circonstance de découverte :

De nombreux GIST peuvent être identifiés cliniquement en raison des symptômes tels que saignements gastro-intestinaux et anémie subséquente, satiété précoce, distension abdominale et inconfort et / ou douleur dus à la compression tumorale .Cependant, les GIST sont parfois asymptomatiques jusqu'aux stades avancés en raison d'une localisation sous-muqueuse et d'un comportement non invasif par rapport aux carcinomes. Les examens gastro-intestinaux, y compris l'endoscopie, révèlent parfois des GIST asymptomatiques, en particulier dans

l'estomac. Par conséquent, les examens médicaux de dépistage du cancer peuvent augmenter la détection de GIST asymptomatique dans l'estomac [122].

Tableau 15 : Comparaison du Mode de découverte dans différentes séries.

Série	Découverte fortuite
Panagiota Economopoulou et AL [70]	20%
Kjetil Søreide, Oddvar M. Sandvik [68]	8%
G, Piessen; C. Gronnier, enquêtes AFC- Europe [13]	52.9%
l'hôpital Charles Nicolle, Tunisie [101]	12.5%
Notre série	0%

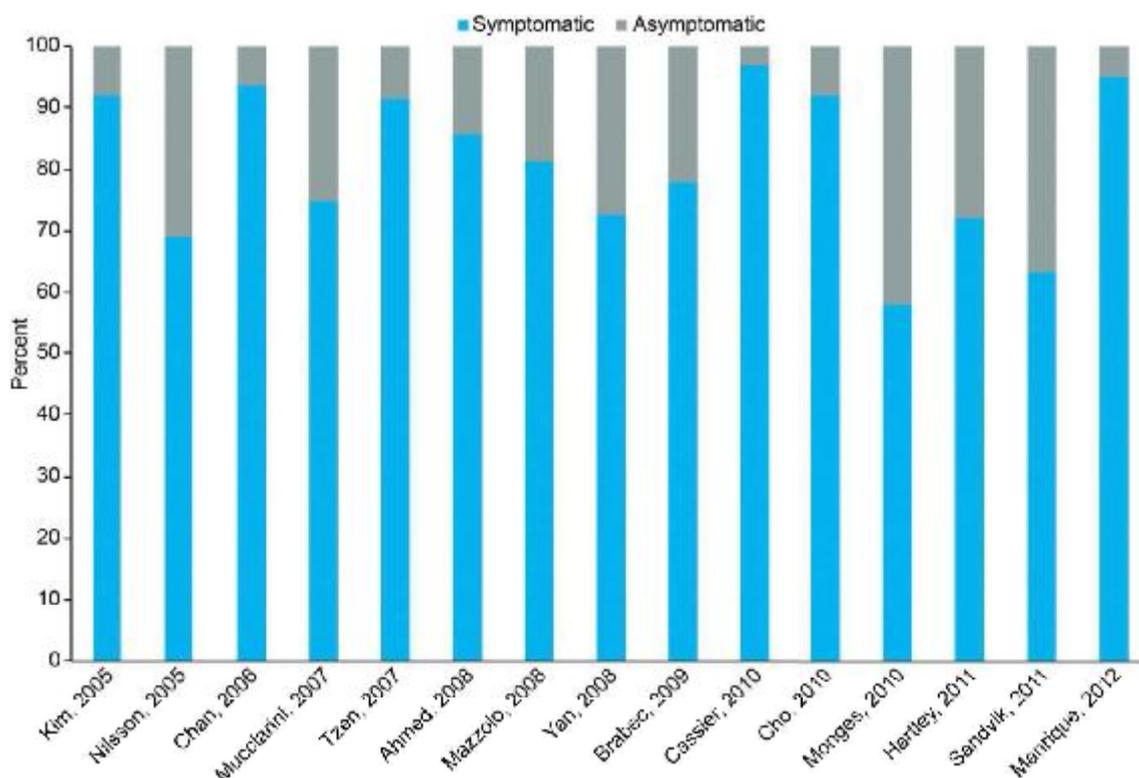


Figure 33: Répartition de la présentation clinique symptomatique ou fortuite dans différentes études [140].

Dans notre série tous les malades avaient présentés une symptomatologie clinique.

Le symptôme le plus fréquent est la douleur épigastrique (57.44%) suivie par les hémorragies digestives dans (52.12% des cas), Cependant, la revue de la littérature retrouve que les hémorragies digestives sont le plus souvent révélatrices des GIST (48% des cas) quant à la douleur sa fréquence n'excède pas (36% des cas) [141]. Les autres signes fonctionnels dépendent étroitement du siège de la tumeur.

Tableau 16 : tableau comparatif de la symptomatologie des GIST dans différentes séries.

Différentes séries	Les signes fonctionnels par ordre de fréquence
Olivier Bouche,et 2,9 Jean-Yves Blay France [87]	La douleur abdominale était le motif de consultation le plus fréquent (58.8%), suivie des signes généraux (46.29%), d'une masse abdominale (35%), de l'hémorragie digestive (31.4%) et puis des vomissements (18%).
l'hôpital Charles Nicolle, Tunisie [101]	La douleur abdominale était le motif de consultation le plus fréquent (60%), suivie de l'hémorragie digestive (33 %) et des vomissements (16 %)
G,Piessen; C,enquêtes AFC – Europe [3]	L'hémorragie digestive était le motif de consultation le plus fréquent (35.5%), suivie de la douleur abdominale (30.6%).
Kjetil Søreide, Oddvar M. Sandvik [68]	L'hémorragie digestive était le motif de consultation le plus fréquent (48%), suivie de la douleur abdominale (47.8%), er de la masse abdominale (24%).
Notre série	La douleur abdominale était le motif de consultation le plus fréquent (57.44%), suivie de l'hémorragie digestive (52.12%).

3. Associations pathologiques :

a. Triade de Carney :

La triade de Carney est un syndrome tumoral multifocal rare ; décrite en 1977 associant : GIST gastriques multiples (initialement léiomyosarcome épithélioïde) paragangliome extra surrénalien et chondrome pulmonaire, ou plus souvent deux de ces tumeurs.

Secondairement ont été ajouté les léiomyomes de l'œsophage et l'adénome de la surrénale.

Dans une série de 104 patients, Zhang et al [141] ont montré une très nette prédominance féminine (88%), un âge médian au diagnostic de GIST plus jeune (médian 22 ans), avec par contre des tumeurs exclusivement gastriques par définition. La triade de Carney ne paraît pas génétiquement transmise [141].

b. Maladie de Recklinghausen :

Dans la neurofibromatose de Von Recklinghausen, les facteurs de risque ne sont pas connus. Des associations pathologiques rares ont été décrites [142] [100]. Hausen est une maladie génétique relativement fréquente (1/3000 environ) à transmission autosomique dominante.

Les sujets présentent à des degrés divers des neurofibromes cutanés et des taches café au lait auxquels peut s'associer un retard mental dû à des troubles de l'apprentissage et/ou de la mémoire [144]. Les patients atteints de neurofibromatose ont un risque accru de développer une tumeur maligne, notamment des GIST, qui semblent même être le type le plus fréquent de tumeur maligne. Sur le plan clinique 5% des patients développent des tumeurs stromales digestives symptomatiques et souvent multiples, les GIST dans le contexte de NF1 sont caractérisées par une origine le plus souvent au niveau de l'intestin grêle (duodénum, jéjunum ou iléon, 98% des cas de la série de Miettinen et al [145] et

leur caractère souvent multifocal. Sur le plan moléculaire, la majorité des cas ne présente pas de mutation de KIT ou de PDGFRA, et ces tumeurs sont moins sensibles aux inhibiteurs de tyrosine kinase comme l'imatinib.

Dans notre série, on note la présence d'association pathologique chez deux patients faite d'une neurofibromatose type 1 + GIST.

c. Formes familiales :

Plusieurs mutations germinales de KIT (exon 8, 11, 13, 17) et de PDGFRA (exon 12 et 18) ont été décrites. La transmission est autosomique dominante. Les sujets atteints peuvent développer des GIST assez précocement à l'âge adulte (après 18 ans), cependant le risque augmente surtout après 40 ans [146] [147]. Les GIST sont en règle multifocaux et affectent principalement l'estomac et l'intestin grêle.

III. Etude paraclinique :

1. Imagerie :

L'imagerie radiologique est un moyen incontournable qui 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 des signes d'appels.

a. La tomодensitométrie :

La tomодensitométrie est actuellement l'examen d'imagerie de référence, les tumeurs stromales digestives sont habituellement hétérogènes, à contours nets, hypervasculaires, avec un développement exophytique [148], elle est considérée comme la méthode d'imagerie de référence pour le diagnostic, le bilan d'extension et pour le suivi thérapeutique des GISTs [149] [150] [151].



Figure 34 : Coupe axiale (A) et coronale (B) passant par l'estomac montrant un volumineux processus tissulaire relativement régulier à centre détergé en regard de la petite courbure, se rehaussant de façon hétérogène. Communication avec la lumière gastrique à travers un collet de 3 mm [151].

Dans notre série : Le scanner a été réalisé chez 87 de nos patients soit (92.55%), il a permis 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 17 cas à des métastases hépatiques soit (18.08%) et dans 10 cas à des métastases péritonéales soit (10.63%).

b. Echographie :

L'échographie constitue le premier examen non invasif important dans l'exploration d'une masse abdominale en précisant ses dimensions, son siège, ses contours, mais la détermination du point de départ n'est pas toujours facile.

Certains caractères permettent la suspicion de malignité qui doit être confirmée par d'autres examens : taille tumorale, forte échogénicité, bords irréguliers, images kystiques intra-tumorales.

Dans notre série, l'échographie abdominale était pratiquée chez 47 de nos malades soit (50%). Elle a objectivé une masse d'échostructure tissulaire hypoéchogène occupant la paroi gastrique ou intestinale dans 30 cas soit (31.91%), un épaissement dans 15 cas soit (15.95%) et elle était normale chez deux malades soit (2.12%).

2. Endoscopie :

La fibroscopie œsogastroduodénale permet le diagnostic des tumeurs digestives hautes, œsophagiennes, 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 bombante à muqueuse normale ou ulcérée [152].

Une fibroscopie gastroduodénale a été réalisée chez 42 de nos malades soit (44.68%).

- Elle a été normale chez 5 malades soit (5.31%).
- Elle a permis de visualiser la tumeur sous différentes formes endoscopiques dans (39.36%) des cas, soit sous forme d'une masse sous muqueuse ou d'un processus ulcéro-bourgeonnant.

IV. Etude anatomo-pathologique :

Le diagnostic de GIST peut être évoqué par la clinique ou la radiologie mais seule l'histologie peut le confirmer par l'étude anatomopathologique d'une biopsie ou d'une pièce d'exérèse chirurgicale.

1. Etude morphologique :

a. Macroscopique :

Les GIST sont des tumeurs pseudo-encapsulées, même en cas de GIST maligne, contenant souvent des foyers d'hémorragie et de nécrose. Elles sont souvent associées à des ulcérations de la muqueuse expliquant leur mode de présentation sous la forme d'hémorragies digestives [153].

Leur taille varie de quelques millimètres à > 40cm, les tumeurs exophytiques sont classiquement les plus volumineuses [152] [155].

Dans notre série, la taille des tumeurs variait entre 1,5cm et 30 cm avec une moyenne de 8.8 cm ce qui rejoint parfaitement les données de la littérature. Les GISTs sont le plus souvent de taille importante.

Tableau 17 : Comparaison de la taille tumorale dans différentes séries.

Série	Taille tumorale	Taille moyenne
<u>Markku Miettinen et Jerzy Lasota</u> [90]	1.5–12cm	5 cm
G,Piessen; C,enquêtes AFC– Europe [13]	0.3–40cm	5.5 cm
Jun Ho Yi, Byeong–Bae Park [71]	–	9.0cm
Panagiota Economopoulou et AL [70]	0.4–22cm	–
Kjetil Søreide, Oddvar M. Sandvik [68]	0.8–24cm	8.25cm
Notre série	1.5– 30 cm	8.8 cm

b. Microscopique :

Histologiquement, les tumeurs stromales digestives sont constituées dans 70% des cas de cellules fusiformes d'allure conjonctive, plus rarement de cellules rondes ou polygonales d'aspect épithéloïde dans 20% des cas et dans 5% des cas on retrouve une association plus ou moins mêlée d'aspects fusiforme et épithéloïde correspondant à la variante mixte [3].

Dans notre série, Sur le plan histologique on a 3 types cellulaires avec prédominance des cellules fusiformes dans 87% des cas.

Tableau 18 : Comparaison du type cellulaire dans différentes séries.

Séries	Type cellulaire		
	Fusifforme	Epithéloïde	Mixte
<u>Markku Miettinen et Jerzy Lasota [90]</u>	61.6%	11.66%	33.3%
G,Piessen; C,enquêtes AFC - Europe [13]	75.8%	5.2%	15%
Panagiota Economopoulou et AL [70]	66.6%	6.6%	26.6%
Jun Ho Yi, Byeong-Bae Park [71]	52.9%	29.4%	17.7%
Kjetil Søreide, Oddvar M. Sandvik [68]	84,7%	12,5%	2,7%
Notre série	87%	4%	9%

2. Immunohistochimie :

Le diagnostic des tumeurs stromales digestives suspecté sur la morphologie et l'histologie de la lésion doit être confirmé par une étude immunohistochimique ; qui permet d'éliminer les autres types histologiques confondus avec les tumeurs stromales, en se basant sur la positivité et la négativité des marqueurs tumoraux [158] [152] [160].

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 l'h-caldesmine), les marqueurs utiles pour l'évaluation du pronostic [161].

Ces tumeurs exprimant le CD117 ou C-kit dans 90–95% des cas et le CD44 dans 60–80% [100].

La suggestion que la positivité au C-kit est requise pour le diagnostic de GIST est donc remise en question. [163] En effet, Il existe de rares exceptions, représentant au maximum 5% des cas, où la protéine C-kit n'est pas détectable par immunohistochimie. Ces tumeurs peuvent être appelées GIST C-kit négatives ou plutôt « Tumeurs stromales à cellules fusiformes ou épithéloïdes compatibles avec une GIST » [153].

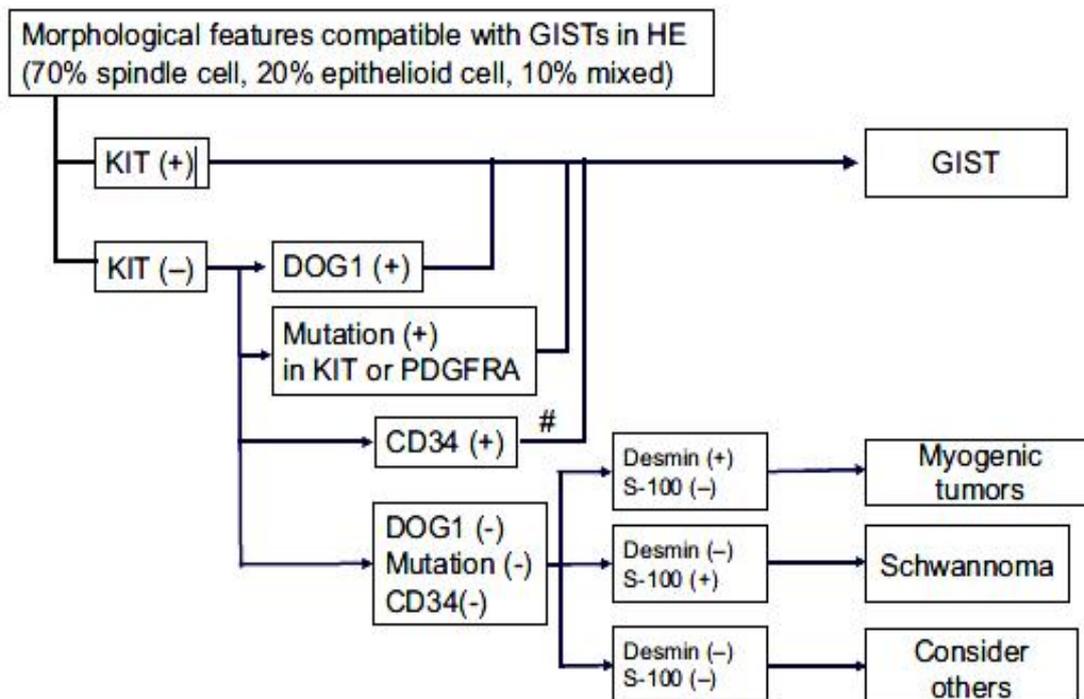


Figure 35 : L'algorithmique du diagnostic anatomopathologique des GISTs par l'immunohistochimie et le génotypage. (HE): hématoxyline-éosine [79].

La protéine KIT (CD117) est le marqueur de référence. Selon les différents consensus publiés depuis 2002, ne peuvent être formellement considérées comme GIST que les tumeurs exprimant le C- KIT en immunohistochimie [164]. Elle est positive dans 95 % des cas sous la forme d'un marquage membranaire et cytoplasmique intense et diffus de l'ensemble des cellules tumorales [27].

A l'état pathologique, on retrouve le CD34 dans de nombreuses tumeurs mésoenchymateuses, il est le premier marqueur diagnostique utilisé : 60 à 70 % des tumeurs stromales sont CD34+ La fréquence de cette positivité est corrélée à la localisation tumorale [152] [168].

Tableau 19 : Comparaison du profil immunohistochimique des tumeurs stromales digestives pour le CD117 et le CD34 entre différentes études.

Série	CD117+	CD34+
<u>Markku Miettinen et Jerzy Lasota [90]</u>	98.11%	84.61%
l'hôpital Charles Nicolle, Tunisie [101]	100%	–
Panagiota Economopoulou et AL [70]	86.8%	100%
G, Piessen; C, enquêtes AFC – Europe [13]	95.2%	82.6%
Jun Ho Yi, Byeong-Bae Park [71]	92.2%	8.6%
Kjetil Søreide, Oddvar M. Sandvik [68]	98%	–
Notre série	95.94%	70%

La protéine DOG1 est proposée comme un marqueur sensible et spécifique des GIST. Ce marqueur paraît avoir un intérêt particulier dans le diagnostic des GIST associées à une mutation du gène *DPDGFRA*, où la protéine KIT est indétectable dans plus de 60 % des cas, alors que DOG1 y semble constamment exprimée [163].

Dans notre série, le DOG1 a été fait chez 11 patients, il était positif dans 10 cas soit 90.9%.

V. Facteurs pronostiques :

Les GIST sont des tumeurs ayant probablement toutes un certain potentiel de malignité [170]. Des rechutes tardives sont possibles même pour les petites GIST. Certains auteurs ont proposé de classer les tumeurs stromales digestives en fonction de leur risque de comportement agressif. L'évaluation du pronostic après la résection complète d'une GIST primitive est cruciale. En effet, plus d'un tiers des patients opérés n'auront jamais de récurrence beaucoup de patients décéderont de l'évolution tumorale [170].

1. Taille tumorale :

Est un facteur important et la difficulté est d'établir un seuil de malignité. Ainsi des tumeurs de plus petite taille moins de 2 cm sans mitose visible ont pu se révéler métastatiques. Cependant Une tumeur de plus de 5 cm de diamètre est actuellement considérée comme maligne [176] [171] [172].

Des séries récentes suggèrent la fréquence élevée de GIST gastriques de petite taille (< 10 mm de diamètre) chez l'adulte après 50 ans, dont l'évolutivité n'est pas certaine et qui pourraient même régresser [173] [174]. La mutation de KIT est un phénomène précoce, mais d'autres anomalies seraient responsables de l'évolutivité ou non des petites GIST.

Dans une série européenne de 1413 patients, le diamètre maximal médian des lésions était 5.5 cm, dont 8.4% < 2cm, 39.8% >2 et < 5cm, 32.7% > 5 et <10 cm, 18.2 % > 10 cm [13].

Dans notre série la taille tumorale variait entre 1.5 cm et 30 cm avec une moyenne de 8.8 cm.

Tableau 20: répartition des patients selon la taille de la tumeur.

Taille de la tumeur	Nombre de cas	Pourcentage %
< 2cm	1	1.25%
>2 cm < 5 cm	26	32.5%
>5cm <10 cm	28	35%
>10 cm	25	31.25%

2. Index mitotique :

Pose le même problème de valeur seuil. La tendance actuelle est de la prudence au delà de 5 mitoses pour 50 champs [171][172] [28]. Le compte mitotique est un facteur pronostique dans la quasi-totalité des études et un élément majeur dans les classifications de Fletcher et de Miettinen. Ce compte mitotique est évalué sur 50 champs au fort grossissement ($\times 400$) lorsque la taille des prélèvements le permet.

Tableau 21: pourcentages des malades avec un index mitotique au-delà de 5/50 dans différentes séries.

Séries	Pourcentage des malades avec un index mitotique au-delà de 5/50
G,Piessen; C,enquêtes AFC - Europe [13]	13%
Kjetil Søreide, Oddvar M. Sandvik [68]	44%
l'hôpital Charles Nicolle, Tunisie [101]	78.6%
Notre série	77 %

3. Localisation tumorale :

De grandes séries rétrospectives ont permis de préciser ces données, mettant en évidence en outre l'importance du siège de la tumeur sur le risque de récurrence [161] [128].

Les localisations, œsophagienne, duodénale et iléale qui ont une taille et un index mitotique égaux, ont une évolution plus péjorative que les tumeurs stromales gastriques.

Dans notre série la localisation gastrique était la plus fréquente (50.57%) des malades, suivie de l'intestin grêle (31.91%), le colon (4.59%), et l'œsophage (1.14%). Ce ci rejoint les fréquences rapportés dans la littérature.

4. Autres facteurs :

L'âge, le sexe, la présence de nécrose, la cellularité, ont été considérés comme des facteurs peuvent influencés le pronostique des malades, mais dans des analyses univariées, ce qui leur retire beaucoup de crédibilité.

5. Classification pronostique:

Afin de déterminer ce risque de récidence, le National Institute of Health (NIH) a proposé en 2002 une classification pronostique se basant sur deux critères histologiques: la taille de la tumeur dans son plus grand diamètre et l'index mitotique pour 50 champs à fort grossissement.

En 2006, Miettinen a démontré en s'appuyant sur une large série de l'Armed Forced Institute of Pathology (AFIP) que le siège de la tumeur, pour une même taille et un même index mitotique, est également un facteur pronostic. Ainsi les GIST grêliques auraient un pontentiel de récidence plus important que celles gastriques [15].

Dans différentes études le Risque évolutif des patients selon la classification de NIH.

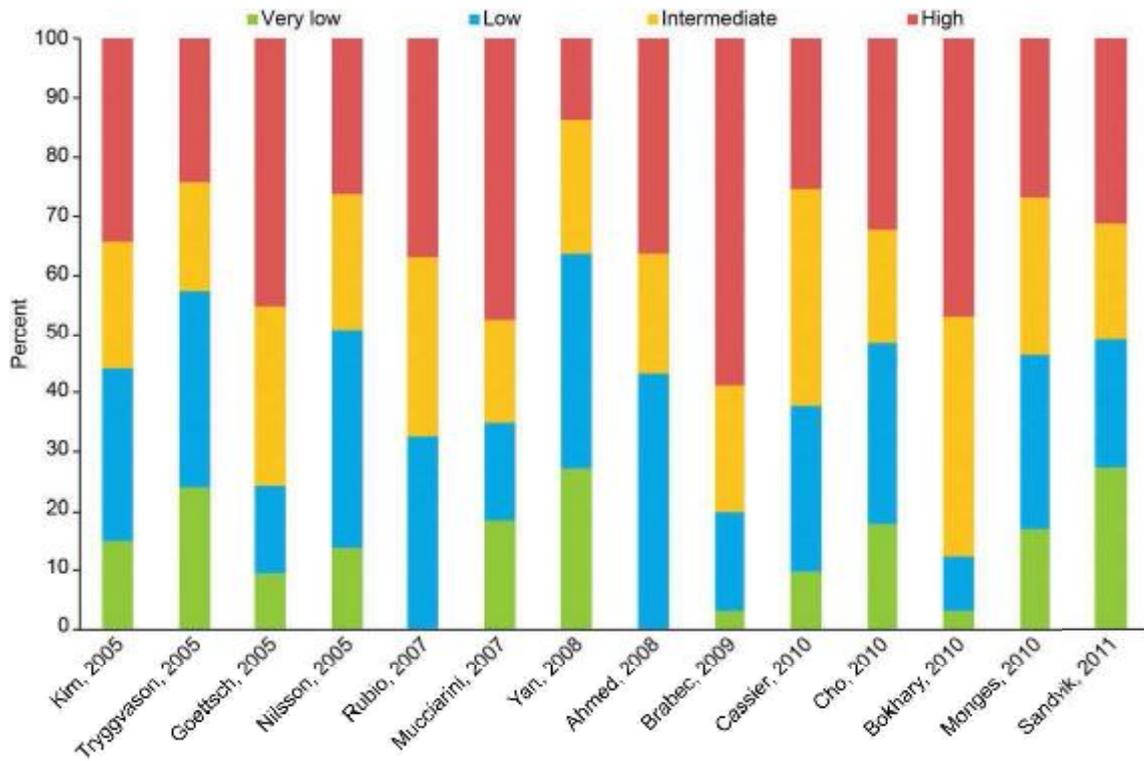


Figure 36 : Répartition des catégories de risque de rechute selon la classification NIH dans différentes études [140].

Le Risque évolutif de nos patients selon la classification De l'AFIP (Miettinen).

Tableau 22 : le risque évolutif selon la classification de Miettinen dans différente série.

	Haut risque	Risque intermédiaire	Bas risque
Kjetil Søreide, Oddvar M. Sandvik [68]	42.6%	19%	38.4%
l'hôpital Charles Nicolle, Tunisie [101]	31.71%	24.39%	43.9%
Notre série	61%	23%	16%

En comparant nos résultats à ceux de la littérature, on remarque que nos patients ont un risque élevé de récurrence, cela peut être expliqué par la taille tumorale qui est le plus souvent importante et qui influence directement le classement.

66.25 % de nos patients avaient une GIST supérieure à 5 cm.

VI. Bilan pré-thérapeutique :

1. Bilan d'extension :

Actuellement, les experts recommandent, pour apprécier la résectabilité et détecter des métastases, la réalisation d'un scanner spirale abdominopelvien trois temps avec un passage thoracique [26] [91].

L'échoendoscopie est généralement réalisée à l'étape diagnostique dans les GIST de taille limitée du tractus digestif haut ou du rectum. L'imagerie par résonance magnétique (IRM) est indiquée en cas de GIST du rectum. La tomographie par émission de positons-scan (TEP-scan) est utile en cas de doute diagnostique.

Dans notre série 92.55% des patients ont bénéficié d'une TDM dans le cadre de leur bilan d'extension ce qui concorde avec les dernières recommandations.

2. Bilan d'opérabilité

Orienté par les antécédents, l'examen clinique et la consultation d'anesthésie [40].

Dans notre série 87% des malades étaient opérables.

VII. Traitement et évolution :

1. Traitement chirurgical seul :

a. Principes de la chirurgie :

La prise en charge chirurgicale des GIST est importante, non seulement dans un but thérapeutique car elle constitue un traitement potentiellement curatif, mais également dans un but diagnostique. En effet, de nombreux diagnostics de GIST ne sont posés qu'après une étude anatomo-pathologique de la pièce de résection. [177]

Le traitement principal des GIST localisées est la résection chirurgicale complète en mono bloc de la tumeur avec des marges saines (résection R0). Les berges d'exérèse doivent être indemnes d'infiltration tumorale, mais il n'existe pas de consensus sur la distance de sécurité optimale nécessaire entre le bord de la tumeur et la tranche de section chirurgicale. La plupart des auteurs ne considèrent qu'une marge de 1 à 2 cm est généralement suffisante [175].

Un deuxième point primordial est d'éviter une perforation per-opératoire qui puisse entraîner une dissémination péritonéale. Selon l'ESMO (European Society for Medical Oncology), l'effraction tumorale expose le patient à un risque équivalent à celui d'un patient métastatique. Même si la cœlioscopie est envisageable pour les

tumeurs stromales de petite taille, lorsqu'il n'y a pas de risque de rupture, la voie d'abord à privilégier reste la laparotomie [176] [95] [178].

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 [181] ainsi la médiane de survie sans récurrence locale était de l'ordre de 5 ans chez les patients ayant bénéficié d'une résection segmentaire, versus 1 an chez ceux qui avaient eu une simple énucléation [181].

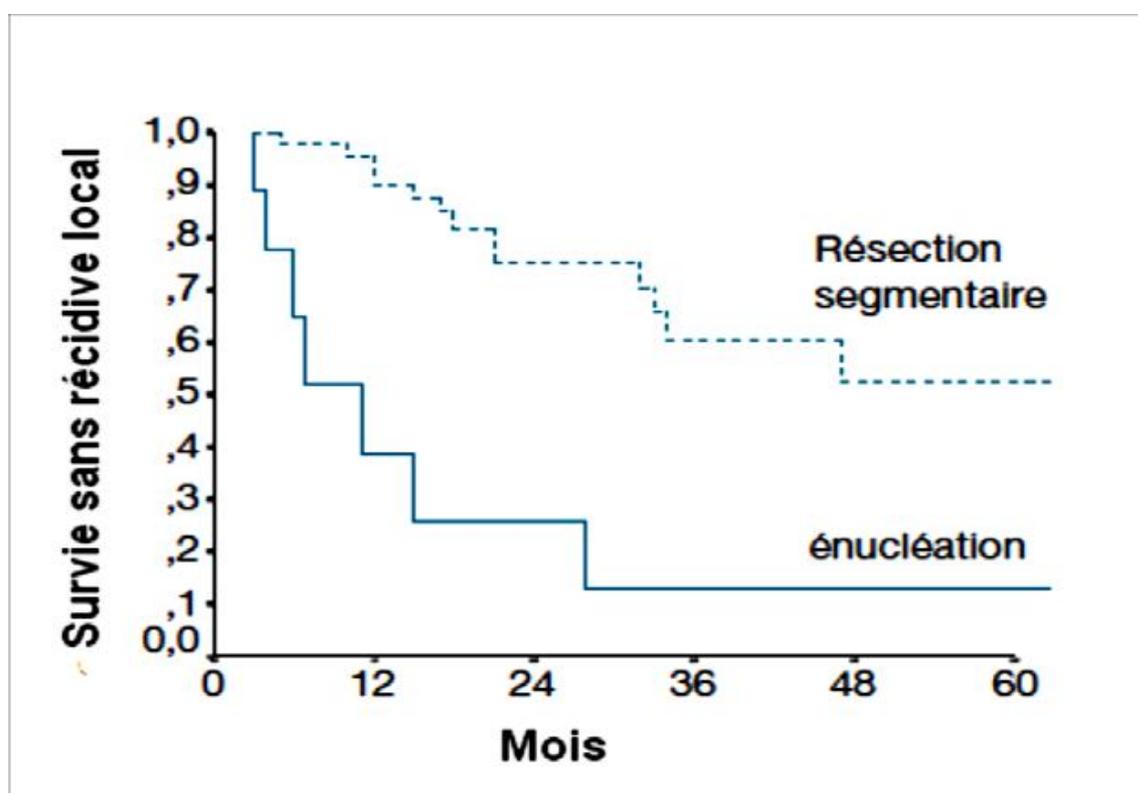


Figure 37: Influence de la technique chirurgicale sur la survie sans récurrence locale [184].

Le curage ganglionnaire associé n'est pas systématique en raison du très faible risque d'envahissement ganglionnaire inférieur à 10 % et le risque de récurrence ganglionnaire inférieur à 5 %.

Dans notre série le curage ganglionnaire n'a pas été fait chez nos patients.

En cas d'adhérence avec un viscère de voisinage, il est recommandé d'en effectuer l'exérèse plutôt que de réaliser une libération difficile pouvant entraîner une rupture tumorale et altérer le pronostic [183] [185].

Dans notre série la chirurgie seule a été indiquée chez 14% de nos patients, le geste chirurgical a été adapté à la localisation tumorale et à son extension locorégionale, et le type de résection était R0.

Tableau 23 : Comparaison de la marge d'exérèse R0 dans différentes études.

Etude	Marge d'exérèse R0
Panagiota Economopoulou et AL [70]	100%
l'hôpital Charles Nicolle, Tunisie [101]	83.33%
Notre série	100%

b. Evolution :

L'évolution des GIST est divergente entre différentes séries.

Dans l'étude **Ng** et **Al** la rémission a été notée chez 80% des patients au cours du suivi après résection complète [143].

Dans une étude rétrospective au **Memorial Sloan-Kettering** Cancer Center sur 60 patients, une rémission locale a été déterminée chez 76% des patients [143].

Un chiffre beaucoup plus bas de 44% a été rapporté par **Conlon et al** [143].

Dans notre série la récurrence a été déterminée chez 15% des patients, un chiffre beaucoup plus bas. Et une rémission chez 54% des patients.

Vu le taux faible de récurrence et le pourcentage de rémission élevé chez des patients ayant un bas grade selon Miettinen et qui ont bénéficié d'une chirurgie

type R0, on conclue que la chirurgie est un traitement curatif adéquat pour ces patients.

2. Traitement médical en adjuvant d'une chirurgie :

L'introduction de l'imatinib (inhibiteur de première intention de la tyrosine kinase) a considérablement amélioré la gestion des GIST, prolongeant la survie sans récurrence après la chirurgie. Un traitement adjuvant avec l'imatinib pendant trois ans est recommandé pour les patients atteints de GIST à haut risque ayant subi une résection macroscopique complète de la tumeur (R0 et R1) car il améliore la survie globale et la survie sans récurrence [154].

Dans notre série le traitement chirurgical suivi d'imatinib en adjuvant était indiqué chez 63 malades soit (67%), mais seulement 50 patients soit (53%) l'ont reçu.

a. Chirurgie :

La résection chirurgicale complète est l'intervention de première intention chez les patients atteints de GIST primaire. La majorité des GIST proviennent de la musculature de la paroi de l'estomac ou de la paroi intestinale et présentent un schéma de croissance exophytique plutôt que d'infiltrer l'organe, ce qui entraîne une saillie du tissu d'origine et explique le fait que les marges chirurgicales de résection négatives sont relativement faciles à obtenir. La marge de résection microscopique n'est pas corrélée à la survie et n'est pas jugée aussi importante que le transfert direct des cellules tumorales dans la cavité péritonéale, bien que le nombre relativement faible de sujets dans cette étude de Matteo *et al*/interdit une conclusion finale. Pour cette raison, les résections en coin ou les résections segmentaires de l'organe sous-jacent sont couramment utilisées pour traiter les GIST primaires et Shiu *et al*/a même signalé que la résection large n'avait aucun bénéfice connu [143].

i. Geste chirurgical :

Le geste chirurgical dépend du siège de la tumeur :

✚ Tumeur gastrique :

Pour une tumeur gastrique du siège antral ou fundique, une gastrectomie atypique (WEDGE résection) ou segmentaire est indiquée avec une marge de sécurité.

Les tumeurs de siège péri-cardial ou pré-pylorique imposent une gastrectomie réglée.

En cas de volumineuse tumeur, une gastrectomie totale peut être imposée par des contraintes anatomiques [188].

Dans notre série :

- Une gastrectomie totale a été faite chez 15.58% de nos patients.
- Une gastrectomie partielle a été faite chez 9.09% de nos patients.
- Résection atypique (WEDGE résection) a été faite chez 9.09% de nos patients.

✚ Pour les tumeurs du grêle, une résection segmentaire du grêle est indiquée.

Dans notre série une résection grêlique a été faite chez 32 % de nos patients.

✚ Pour les tumeurs du rectum et du côlon, une chirurgie réglée est nécessaire.

✚ Pour les tumeurs œsophagiennes, une oesophagectomie doit être discutée.

En cas de petites tumeurs intra-murales (< 2 cm), les interventions d'énucléations sont déconseillées car les marges seront positives [187] [191].

ii. Curage ganglionnaire :

Le curage ganglionnaire n'est pas systématique, car les métastases ganglionnaires sont rares (moins de 10 %) et le risque de récurrence ganglionnaire est limité (moins de 5 %) [102].

b. Traitement systémique :

i. Imatinib :

L'efficacité de l'imatinib (molécule inhibitrice de tyrosine kinase aussi bien pour C-kit et PDGFRA) dans les tumeurs stromales localement avancées ou métastatiques est maintenant bien établie (niveau de la recommandation : grade A) [100] [189] [190] [193].

Ainsi qu'en situation adjuvante à la chirurgie [194].

Dans notre série, L'imatinib était indiqué chez 63 de nos patients soit (67 %), en adjuvant. Du fait de son prix élevé et du niveau socioéconomique bas de la plupart de nos patients, ce traitement n'a pas été pris par certains malades.

Tableau 24: Comparaison du traitement par Imatinib en adjuvant dans différentes études.

Séries	Imatinib en adjuvant
Panagiota Economopoulou et AL [70]	53.3%
G,Piessen; C,enquêtes AFC [13]	64%
l'hôpital Charles Nicolle, Tunisie [101]	29.7%
Notre série	67%

✚ En situation adjuvante [128] [70] :

L'AMM a été attribuée à l'imatinib en adjuvant en 2009 avec l'intitulé suivant (qui ne fait pas mention de durée de traitement) : « traitement adjuvant des patients adultes présentant un risque significatif de rechute après résection d'une tumeur stromale gastro-intestinale GIST KIT (CD117) positive ; les patients qui présentent un faible ou très faible risque ne doivent pas être traités ».

L'utilisation des classifications AFIP proposée par Miettinen et al, associée à la présence ou non d'une perforation, ou de celle proposée par Joensuu (NIH modifiée) semble judicieuse pour estimer le risque de récurrence. La durée du traitement adjuvant par imatinib recommandée est d'au moins 3 ans dans les GIST à haut risque ou perforés. Il est possible qu'une durée plus longue soit plus efficace, mais il n'existe pas d'élément actuellement pour l'affirmer. Dans les GIST à risque intermédiaire, l'information et l'avis du patient sont des éléments importants pour la décision thérapeutique. Si un traitement adjuvant est décidé, sa durée n'est pas clairement déterminée. Une durée de 3 ans (plutôt que 1 an) est préconisée. Le génotypage est essentiel dans la décision.

✚ Tolérance et effet secondaire :

Des effets secondaires surviennent chez la majorité des patients, mais le plus souvent d'intensité modérée et régressant au cours du traitement.

La tolérance de l'imatinib est dose-dépendante.

Les effets secondaires augmentent avec des doses croissantes d'imatinib, 800 mg/jour étant la dose maximale tolérée.

La dose actuellement recommandée est de 400 mg/jour et s'accompagne d'effets secondaires légers à modérés (grade 1 ou 2), disparaissant au-delà de 8 semaines de traitement.

Les effets secondaires les plus fréquents sont l'asthénie, une nausée transitoire liée à la prise du médicament, de l'œdème fréquemment localisé en région péri-orbitaire , de la diarrhée, une douleur abdominale, des crampes musculaires, une éruption cutanée, des troubles hématologiques (anémie et neutropénie) [196] [197].

Les toxicités hépatiques, avec surtout une cytolyse, doivent être dépistées par une surveillance biologique systématique ; un mécanisme immunoallergique a été évoqué à son origine et certains patients peuvent effectivement poursuivre leur traitement sous couvert de corticoïdes. Cette toxicité peut conduire parfois à des réductions des doses ou même à des arrêts de traitement. Il faut aussi rappeler ici que l'imatinib est métabolisé en quasi-totalité par l'isoenzyme 3A4 du cytochrome P450 et que ce traitement est très sensible aux interférences médicamenteuses [197].

Dans la littérature l'imatinib est généralement bien toléré [197].

Panagiota Economopoulou et al ont précisés que La majorité des patients tolèrent bien un traitement par imatinib avec une légère toxicité.

M Schlemmer a rapporté que 74% des patients ont eu des effets secondaires liés directement au traitement par Imatinib. Les événements indésirables les plus fréquents ont été la diarrhée (29% des patients), des nausées (27%), œdème de la paupière (23%), œdème périphérique (22%), crampes musculaires (15%) et la fatigue (13%). La majorité de ces effets secondaires étaient d'intensité légère à modérée [91].

Dans notre série, parmi les patients traités par imatinib 17.64 % des cas ont présentés des effets secondaires.

ii. Sunitinib (Sutent) :

Le sunitinib est un inhibiteur oral de tyrosine-kinase agissant sur plusieurs récepteurs tyrosine kinase transmembranaires (KIT, VEGF, PDGF). La posologie classique (AMM) est de 50 mg/j 4 semaines sur 6 [128].

Dans notre série, en adjuvant d'une chirurgie un seul patient a été traité par sunitinib.

c. Evolution :

Les études de phase II, les études de cohorte et les rapports de cas ont généralement indiqué une tendance montrant que le traitement adjuvant à l'imatinib améliore la survie sans récurrence après la résection de la GIST localisée.

Toutes Les études comparant le traitement avec l'imatinib par rapport à l'absence de traitement adjuvant après une chirurgie indiquent une amélioration majeure de la survie sans récurrence chez les patients traités par l'imatinib adjuvant. Dans une étude, seulement (4%) des patients sous imatinib ont récidivé, contre (67%) des patients sous placebo [157].

Dans une autre étude, les taux de survie sans récurrence d'un an et de 2 ans étaient relativement plus élevés dans le groupe recevant l'imatinib adjuvant par rapport au groupe témoin (100% contre 89,8%, 94,4% contre 60,0%) [159].

Une étude américaine randomisée de phase III multicentrique, réalisées chez 713 patients, comparant imatinib postopératoire et placebo pendant un an, a montré une diminution significative du risque de récurrence chez les patients traités par imatinib, 8% patients imatinib et 20% placebo avaient présenté une récurrence[162].

MR RONALD et DEMATTEO ont conclu que le traitement adjuvant à l'imatinib est sans danger et semble améliorer la survie sans récurrence par rapport au placebo après la résection d'une tumeur stromale gastro-intestinale primitive [162].

Dans notre série 4% des patients ont présenté une récurrence parmi les patients bénéficiés d'un traitement médical en adjuvant d'une chirurgie, et une rémission chez 58 % des cas.

Tableau 25 : pourcentage de récurrence des patients reçus imatinib en adjuvant d'une chirurgie.

Etude	Pourcentage de récurrence
Ronald P DeMatteo [162]	8%
Li J, Gong FJ [159]	9%
Nilsson B, Sjolund K [157]	4%
Notre série	8%

Le traitement médical en adjuvant d'une chirurgie a été indiqué dans notre série dans des réunions de concertations pluridisciplinaires, s'il existe un risque significatif de récurrence.

4% des patients ont présenté une récurrence parmi les patients bénéficiés d'un traitement médical en adjuvant d'une chirurgie, et une rémission chez 58 % des cas.

Ce taux faible de récurrence, et élevé de rémission montre l'intérêt de l'imatinib en adjuvant à la chirurgie.

3. Traitement médical en néo-adjuvant d'une chirurgie :

a. Principe :

Les tumeurs localement évoluées correspondant souvent à des tumeurs de plus de 10 cm de diamètre, et qui sont étendues à d'autres organes de voisinage.

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 pourrait permettre de limiter le geste chirurgical initial et d'augmenter secondairement les chances de résection complète. La chirurgie est alors envisagée quand la réponse maximale est observée (après 6 à 12 mois de traitement) [190].

Dans notre série la résection après un traitement néo–adjuvant était indiquée en RCP chez 6.39% de nos patients.

Tableau 26: Comparaison du traitement par Imatinib en néo–adjuvant dans différentes études.

Séries	Néo–adjuvant
Panagiota Economopoulou et AL [70]	26.6%
G,Piessen; C,enquêtes AFC [13]	8.08%
l'hôpital Charles Nicolle, Tunisie [101]	12.5%
Notre série	6.38%

b. Evolution :

ANDTBACKA et AL ont réalisé une étude chez 35 patients avaient une tumeur localement avancée et qui ont été traités par imatinib en néo–adjuvant qui a montré une diminution significative du volume de la tumeur dont 32% ont réussi une résection chirurgicale complète [165].

Dans une étude qui inclus 19 patients avec une GIST résécable, 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. La médiane de survie sans progression était de 46 mois [124].

Dans une étude analyse les résultats du traitement de 86 patients atteints de GIST localement avancées. Les analyses de survie ont montré une amélioration significative de l'évolution et de la survie globale chez les patients recevant un traitement néoadjuvant de l'imatinib avec une progression de la maladie qui a été enregistrée que chez deux patients. Le traitement par l'imatinib néoadjuvant a augmenté le taux de résections R0 et de préservation d'organes [166].

Dans notre série le traitement médical en néo-adjuvant était indiqué chez 6 malades soit (6.38%), avec une dose de 400mg/j chez 83.3%.

Le traitement par l'imatinib néo-adjuvant a permis la résection R0 chez 33%.

Tableau 27: résection R0 après imatinib en néo-adjuvant.

Série	Pourcentage de résection R0
Hou YY, Zhou Y [165]	32%
G,Piessen; C,enquêtes AFC [13]	44%
Notre série	33%

L'imatinib en néo-adjuvant a permis d'améliorer l'évolution des tumeurs localement avancées, en facilitant le geste chirurgical et permettant la résection R0.

4. Traitement médical seul (GIST métastatique) :

a. imatinib

Avant la découverte de l'imatinib, il n'existait pas de traitement pour les GIST inopérables ou métastatiques, dont l'issue était inévitablement fatale [110]. Les GIST constituent une cible idéale pour les ITK car d'une part ces tumeurs sont chimio-

résistantes, et d'autre part la grande majorité d'entre elles expriment la forme activée de la protéine KIT. L'imatinib a été validé par « The US Food and Drug Administration » en février 2002 pour le traitement des GIST [114].

Traitement par imatinib 400 mg/j (niveau de la recommandation : grade A).
Exérèse de la tumeur primitive à discuter si risque de complication.

Traitement par imatinib 800 mg/j d'emblée si mutation de l'exon 9.

Lorsque le génotype de la tumeur n'est pas connu, la dose d'imatinib est de 400 mg/j en une prise au milieu d'un repas. Selon l'accord d'experts Le génotypage des tumeurs est recommandé [194] [100]. La posologie de 800 mg/j d'emblée est recommandée en cas de GIST avec une mutation de l'exon 9.

Une méta-analyse de 2 essais de phase III a montré que les patients ayant une mutation de KIT sur l'exon 9 (10 % environ) avaient une survie sans progression augmentée en cas de traitement par 800 mg/j d'emblée (19 mois vs 6 mois ; $p = 0,017$) [194]. La survie globale était supérieure, mais de manière non significative, en cas de traitement par 800 mg/j d'emblée (35 mois vs 28 mois ; $p = 0,15$) [111]. Cependant, l'échantillon était limité ($n = 91$), et le cross over autorisé lors d'une progression à 400 mg/j, ce qui influence les résultats de survie globale.

Par ailleurs, des données rétrospectives suggèrent que l'imatinib est peu ou pas actif chez les patients ayant une mutation de l'exon 18 de PDGFRA de type D842V [202].

Il est recommandé dans le cadre de l'AMM de poursuivre le traitement à la dose de 400 mg/j jusqu'à progression, intolérance, ou refus du patient. Une augmentation de dose d'imatinib ou un changement d'inhibiteur de tyrosine-kinases doivent être discutés. Il n'est pas recommandé de diminuer la dose en l'absence de toxicité majeure, du fait d'un risque de progression accru. Un essai du Groupe français sarcome (essai BFR 14) a testé l'utilité ou non de la poursuite de

l'imatinib après 1 an, 3 ans ou 5 ans de traitement chez les patients stables ou répondeurs : la survie sans progression était significativement allongée en cas de poursuite de l'imatinib [194]. Dans notre série l'imatinib a été indiqué chez 13% de nos malades avec une dose de 400mg/j ; une augmentation de dose chez un patient a cause de la progression tumorale.

b. Sunitinib :

Le sunitinib est un inhibiteur oral de tyrosine-kinase agissant sur plusieurs récepteurs tyrosine kinase transmembranaires (KIT, VEGF, PDGF). La posologie classique (AMM) est de 50 mg/j 4 semaines sur 6 [128].

Dans notre série le changement de traitement a été indiqué chez un seul malade après une progression sous imatinib.

c. Evolution :

Imatinib est devenu une cible thérapeutique universelle. L'efficacité clinique prononcée de l'imatinib dans la GIST a été confirmée il y a un demi-siècle et demi. Dans le cadre avancé / métastatique, l'imatinib offre un taux de contrôle global de la maladie de 80% (réponse objective ou maladie stable), une survie médiane sans progression (SSP) d'environ 20 mois et une survie globale médiane d'environ 50 mois [167].

Dans un essai randomisé de phase II sur le mésylate d'imatinib à doses standard et supérieures chez des patients atteints de tumeurs stromales gastro-intestinales non résécables Près de 50% des patients atteints de GIST avancée traités par mésylate d'imatinib ont survécu pendant plus de 5 ans, quelle que soit la dose initiale de 400 ou 600 mg /j [169].

Dans notre série le traitement médical était indiqué dans les tumeurs non résécables et métastatiques, qui a permis la stabilisation de la maladie dans 41% des cas.

On conclue que l'Imatinib reste le traitement de référence pour les tumeurs non résectables et métastatiques.

Comparaison de l'évolution de nos patients en fonction des différentes prises en charges.

Tableau 28 : évolution des patients dans notre série en fonction des différentes prises en charge.

	Rémission	décès	progression	Stabilisation	récidive
traitement chirurgical seul	54%	16%	–	–	15%
traitement médical en adjuvant d'une chirurgie	58%	6%	8%	12%	8%
traitement médical en néo-adjuvant d'une chirurgie	33%	34%	–	–	–
traitement systémique seul	–	17%	25%	41%	–

En analysant ces résultats on note que la rémission chez les malades qui ont bénéficié d'un traitement imatinib en adjuvant d'une chirurgie, est relativement supérieure à celle des malades qui ont bénéficié d'un traitement chirurgical seul, malgré que le risque de récurrence chez la deuxième catégorie est plus élevée que la première.

D'autres études sont nécessaires non seulement pour mieux comprendre l'intérêt des différentes modalités thérapeutiques avec les indications actuelles, mais aussi pour évaluer l'intérêt du traitement imatinib en adjuvant chez les patients présentant une tumeur stromale gastro-intestinale quelque soit le degré du risque de récurrence.

CONCLUSION

Les tumeurs stromales digestives représentent les tumeurs mésoenchymateuses les plus fréquentes du tractus digestif.

Leur symptomatologie est peu spécifique, dominée par l'hémorragie digestive et la douleur abdominale.

La tomodensitométrie reste l'examen le plus utilisé dans notre contexte, aussi bien dans un but diagnostique, que pour le suivi post thérapeutique.

L'aspect histologique est souvent évocateur. Le recours à l'immunohistochimie est nécessaire pour obtenir un diagnostic définitif. Les GIST sont en règles positifs pour KIT(CD117) dans 95%, le marqueur DOG1 semble être aussi très spécifique, bien que son utilité en routine soit discutée, il peut apporter une information supplémentaire dans les cas négatifs pour KIT.

La prise en charge requiert une approche multidisciplinaire faisant appel à la chirurgie, qui reste le seul traitement curatif, et aux inhibiteurs de KIT, avec en chef de file l'imatinib. Ce dernier est le premier médicament intelligent en oncologie médicale ayant révolutionné le traitement des GIST malignes ou à potentiel malin.

Dans notre contexte, le niveau socio-économique constitue un véritable obstacle pour le clinicien limitant la qualité de prise en charge thérapeutique. Toutefois, des efforts considérables sont en cours afin d'améliorer l'accès aux thérapies ciblées pour les patients à revenus modestes.

Une surveillance prolongée reste toujours nécessaire du fait de la récurrence tardive des tumeurs même à potentiel de malignité réduit.

La survie est liée au caractère complet de la chirurgie et aux autres facteurs pronostiques de la tumeur.

RESUME

Résumé

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

Actuellement, elles sont bien caractérisées avec la découverte récente de la mutation du gène C-KIT et l'expression par les cellules tumorales de la protéine CKIT.

Le but de notre travail est d'analyser, au sein de l'hôpital CHU Hassan II à FES, 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 de 94 cas colligés aux services de chirurgie viscérale B et A étalée sur 10 ans (depuis janvier 2007 jusqu'à décembre 2017)

L'âge moyen de nos patients était de 56.76 ans, avec des extrêmes de 25- 85 ans, et une prédominance féminine entre 40 -60 ans.

La symptomatologie n'étant pas spécifique, Les circonstances de découverte étaient dominées par les douleurs abdominales dans 57.44%, l'hémorragie digestive dans 52.12%.

La localisation gastrique était la plus fréquente avec 44 cas soit (50.57%) des malades, suivie de l'intestin grêle chez 37 malades (39.36%).

Le scanner a été le moyen diagnostique le plus utilisé dans notre série.

La taille tumorale variait de 3 et 30 cm avec une moyenne de 8.8cm.

Les métastases sont principalement péritonéales et hépatiques.

Le diagnostic a été confirmé par l'étude anatomopathologique de la pièce opératoire : les cellules tumorales prenaient un aspect fusiforme exprimant le CD34 et/ou C-KIT.

Le traitement de choix pour les GIST reste encore la chirurgie et représente le seul traitement potentiellement curatif de ces tumeurs.

Dans notre série la prise en charge a consistée en :

- Un traitement chirurgical seul dans 12.76%.
- Un traitement médical en adjuvant d'une chirurgie dans 67% des cas.
- Un traitement médical en néo-adjuvant d'une chirurgie dans 6.38% des cas.
- Un traitement systémique seul dans 13%.

Dans notre série, le suivi des malades s'étendait entre 6 mois et 5 ans avec une moyenne de 21.5 mois.

Ce suivie était basé sur un examen clinique ainsi que sur un examen complémentaire fait d'un bilan biologique et radiologique.

L'évolution globale de nos patients était marquée par :

- une rémission dans 48%.
- une progression dans 8.6%
- une stabilisation dans 13.58%.
- une récurrence dans 7.4%.
- 2.4% sont décédés.

Nos cas ont été discutés tout en faisant le point sur les nouvelles acquisitions thérapeutiques.

SUMMARY

Digestive stromal tumors are rare mesenchymal tumors that have recently made much progress both diagnostically and therapeutically.

Currently, they are well characterized with the recent discovery of the C-KIT gene mutation and the expression of the CKIT protein by tumor cells.

The aim of our work is to analyze the epidemiological aspects of GISTs at the CHU Hassan II hospital in FES, and to study the clinical and paraclinical characteristics as well as their therapeutic and evolutionary modalities through a retrospective study of 94 Cases collected at the B and A visceral surgery departments over 10 years (from January 2007 to December 2017)

The average age of our patients was 56.76 years old, with extremes of 25–85 years, and a female predominance between 40–60 years old.

The symptomatology was not specific, The circumstances of discovery were dominated by abdominal pain in 57.44%, digestive hemorrhage in 52.12%.

The gastric localization was the most frequent with 44 cases (50.57%) of the patients, followed by the small intestine in 37 patients (39.36%).

The scanner has been the most used diagnostic tool in our series.

The tumor size ranged from 3 and 30 cm with an average of 8.8 cm.

Metastases are mainly peritoneal and hepatic.

The diagnosis was confirmed by the pathological study of the specimen: the tumor cells took a fusiform appearance expressing CD34 and / or C-KIT.

The treatment of choice for GISTs is still surgery and represents the only potentially curative treatment of these tumors.

In our series the care has consisted in:

- Surgical treatment alone in 12.76%.

- Medical treatment as an adjunct to surgery in 67% of cases.
- Neo–adjuvant medical treatment of surgery in 6.38% of cases.
- Systemic treatment alone in 13%.

Patients were followed between 6 months and 5 years with an average of 21.5 months, the surveillance was based primarily on clinical examination and CT.

The evolution of our patients was marked by:

- A remission in 48%.
- An increase in 8.6%
- A stabilization in 13.58%.
- A recurrence in 7.4%.
- 2.4% died.

Our cases were discussed while taking stock of new therape.

خلاصة

تعتبر أورام أنسجة الجهاز الهضمي من الأورام النادرة التي أحدثت تقدماً كبيراً على مستوى ميداني التشخيص والعلاج.

لكن الملاحظ في الوقت الراهن أن الاكتشاف الأخير للطفرة الجينية C-KIT أصبح يميز هذه الأورام بشكل جيد على اعتبار أن هذه الخلايا تفرز بروتين KIT-C.

وللتذكير فإن الهدف من هذا العمل بالمستشفى الجامعي الحسن الثاني CHU هو تحليل ودراسة الجوانب والخصائص السريرية والمعدات شبه السريرية ، فضلا عن الطرق العلاجية وتتبع حالات المرضى من خلال دراسة تتبعية استطلاعية لأربعة وتسعين حالة التي تم جمعها على مستوى أقسام جراحة الجهاز الهضمي أ و ب خلال مدة عشرة سنوات "من يناير 2007 إلى دجنبر 2017" فكانت النتائج كالتالي :

- متوسط سن المرضى محدد في سن 56.76 ، حيث كان سن أصغر مريض 25 سنة بينما كان أكبرهم يبلغ سنه 85 سنة، مع هيمنة المرض عند الإناث في السن بين 40-60 سنة.

- إن أعراض هذا المرض لم تكن محددة، فكانت نسبة المرضى الذين يكتشفون المرض عن طريق آلام في البطن هي 57.44 % ، وعن طريق نزيف في الجهاز الهضمي هي 52.12 %.

- أن الورم يصيب المعدة عند (50.57 %) من المرضى ، تليها الأمعاء الدقيقة في 37 مريضا بنسبة 39.36 %

-إن جهاز السكاثير كان هو الأداة التشخيصية الأكثر استخداماً في تحليلنا.

- تراوح حجم الورم من 3 سم كأصغر ورم و 30 سم كأكبر ورم بمتوسط 8.8 سم.

مع الإشارة أن الورم ينتشر في الغالب في الكبد والصفاق المصلي الشفاف.

- أن تشخيص الورم عن طريق التشريح: يوضح أن الخلايا السرطانية لها شكل مغزلي لتعبير عن

CD34 أو C-KIT أو هما معا.

- العلاج الفعال لهذه أورام لا يزال هو الجراحة ويمثل العلاج الوحيد المحتمل لهذه الأورام.

بخصوص أشكال العلاجات في موضوع بحثنا تتكون من :

- العلاج عن طريق الجراحة بخصوص 12.76٪.
 - العلاج الطبي عن طريق الأدوية كإضافة للعملية الجراحية بخصوص 67 ٪ من الحالات.
 - العلاج الطبي عن طريق الأدوية كمساعد قبل الجراحة بخصوص 6.38 ٪ من الحالات.
 - العلاج الطبي عن طريق الأدوية بخصوص 13 ٪.
- وكان تتبع حالة المرضى بمتوسط 21.5 شهرًا، ويستند هذا التتبع في المقام الأول على الفحص السريري و الخضوع لجهاز السكاكير.

وعند تتبع حالة المرضى كانت النتائج كالتالي :

- 48 ٪ تماثلوا إلى الشفاء،
 - 8.6 ٪ زاد حجم الورم بالنسبة لهم،
 - 13.58 ٪ استقر حجم الورم،
 - 7.4 ٪ تعرضوا للورم من جديد،
 - 2.4- ٪ تعرضوا للوفاة،
- وتجدر الإشارة إلى أن تحليل حالات المرضى اقترنت بتسليط الضوء على أهم المستجدات العلاجية.

BIBLIOGRAPHIE

- 1 – JM. COINDRE, JF. EMILE, G. MONGES, D. RANCHER-VINCE, JY. SCOAZEC Tumeurs stromales gastro-intestinales : définition, caractéristique histologiques immuno-histochimique et génétiques, stratégie diagnostique ann Pathol 2005 25 :358-85.
- 2 – MR ABDERRAZAK BENAZZOUZ Les indications chirurgicales dans les tumeurs stromales. Thèse de médecine de la faculté de médecine et de pharmacie de RABAT.N°244.2008.
- 3 – 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: 59-65.
- 4 – MAZUR MT, CLARK HB. Gastric stromal tumors: reappraisal of histogenesis. Am. J.Surg. Pathol , 1983, 7 507-519.
- 5 – APPELMAN HD. Mesenchymal tumors of the gut: historical perspectives, new approaches, new results, and does it make any difference? Monogr. Pathol., 1990, 31,220-246.
- 6 – 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, 6 139-144.
- 7 – HURLIMANN J, GARDIOL D. Gastrointestinal stromal tumours: an immunohistochemical study of 165 cases. Histopathology, 1991, 19, 311-320.

- 8 – HERRERA GA, PINTO DE MORAES HP, GRIZZLE WE, HAN SG. Malignant small bowel neoplasm of enteric plexus derivation (plexosarcoma): light and electron microscopic study confirming the origin of the neoplasm. *Dig. Dis. Sci.*, 1984, 29, 275–284.
- 9 – ERLANDSON RA, KLIMSTRA DS, WOODRUFF JM. Subclassification of gastrointestinal stromal tumors based on evaluation by electron microscopy and immunohistochemistry. *Ultrastruct. Pathol.*, 1996 20, 373–393
- 10 – LAUWERS GY, ERLANDSON RA, CASPER ES, BRENNAN MF, WOODRUFF JM. Gastrointestinal autonomic nerve tumors: a clinicopathological immunohistochemical, and ultrastructural study of 12 cases. *Am. J. Surg. Pathol.*, 1993, 17, 887–897.
- 11 – MIETTINEN M, VIROLAINEN M, SARLOMO–RIKALA M. Gastrointestinal stromal tumors: value of CD34 antigen in their identification and separation from true leiomyomas and schwannomas. *Am. J. Surg. Pathol.* 1995, 19, 207–216.
- 12 – SARLOMO–RIKALA M, KOVATICH AJ, BARUSEVICIUS A, MIETTINEN M. CD117: a sensitive marker for gastrointestinal stromal tumors that is more specific than CD34. *Mod. Pathol.*, 1998, 11, 728–734.
- 13 – G, Piessen, G, Ronnier, C, Brigrand , enquete AFC , GIST , livre, 2014.

- 14 – 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.
- 15 –] 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.
- 16 – 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.
- 17 – . Florence BERNEX *Bull. Acad. Vét. France* — 2006 – Tome 159.
- 18 – Gibson PC, Cooper K. CD117 (KIT): a diverse protein with selective applications in surgical pathology. *Adv Anat Pathol* 2002 ; 9 : 65–9.
- 19 – Busher P . villigger P , Egger J et AL, Management of gastrointestinal stromal tumors : From diagnosis to treatment. *Swiss Med Wkly* 2004 ;134:145–53.
- 20 – [Dmetri G, Blancke C Optimal management of patients with gastrointestinal stromal tumors (GIST) : Expansion and update of NCCN Clinical Guidelines. *J Natl Comp Cancer Network* 2004 ;2(Suppl.):1–26.

- 21 – F. cière ,E Carola, C H alimi , A. De Gramoond , S Bonvalot , Y lariss ,Actualités sur les tumeurs stromales gastrointestinales: à partir de sept observations de tumeurs malignes. RevMéd Int ; 23 :499–507.
- 22 – Miettinen, el-Ralfal ,W Lhls , Lasota , Evaluation of malignancy and prognosis of gastrointestinal stromal tumors : A review. Hum Pathol , 2002 ;33:478–83.].
- 23 – [Nisson B, Bumming P, Meis-Kindblom ,JM et ALGastrointestinal stromal tumors the incidence, prevalence clinical course and prognostication in the preimatinib mésylate era–a population based study in western Sweden, Cancer 2005 ; 103 : 821 – 829.
- 24 – [Demetri GD, Mehren M von, 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. 1 avr 2010;8(Suppl 2):S-1-S-41.
- 25 – 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. Janv 2005;29(1):52–68.
- 26 –] Miettinen M, Makhlof H, Sobin LH, Lasota J. Gastrointestinal tumors of the jejunum and ileum: a clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular genetic study of 906 cases before imatinib with long-term follow-up. Am J Surg Pathol. 2006;30: 477–89.

- 27 – Scaglia E, Jazeron J-F, Diebold M-D, Bouche O. Tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST). EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Gastro-entérologie. 2010;9-027-A-15.2.
- 28 – . Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors (GISTs): definition, occurrence, pathology, differential diagnosis and molecular genetics. Pol J Pathol. 2003;54(1):3-24].
- 29 – Hicham Chenani les tumeurs stromales du tube digestif , universite hassan ii faculte de medecine et de pharmacie de casablanca , these N°330.
- 30 – Pidhorecky I, Cheney RT, Kraybill WG, Gibbs JF. Gastrointestinal stromal tumors: current diagnosis, biologic behavior, and management. Ann Surg Oncol. Oct 2000;7 (9) :705-22.
- 31 – Zhang L, Smyrk TC, Young WF, Stratakis CA, Carney JA. Gastric stromal tumors in Carney triad are different clinically, pathologically, and behaviorally from sporadic gastric gastrointestinal stromal tumors: findings in 104 cases. Am J Surg Pathol. Janv 2010;34(1):53-64.
- 32 – M. Tamim, F. Abi. Thèse sur les tumeurs stromales digestives a propos de 10 cas. Thèse en Médecine, 2005
- 33 – Stroobants S., Goeminne J., Seegers M., Dimitrijevic S., Dupont P., Nuyts J, Et Al.

- 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.
- 34 – Landi B, Blay JY, Bonvalot S, Bouche O, Coindre JM, Pr Emile JF et al. Tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST). *Thesaurus National de Cancerologie Digestive*. 2016.
- 35 – Dei Tos AP, Laurino L, Bearzi I, Messerini L, Farinati F. Gastrointestinal stromal tumors: the histology report. *Dig Liver Dis* 2011;43S:S304–9.
- 36 – Rejchrt S., Tycovaver A., Bures J. Tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST). *Acta Andoscopica* 2005 ; 35 (2) : 195 – 203
- 37 – De Saint Aubin Somerhausen N, Fletcher Cdm. Gastrointestinal stromal tumors : an update. *Sarcoma* 1998 ; 2 : 133 – 41.
- 38 – 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].
- 39 – Conlon KC, Casper ES, Brennan MF. Primary gastrointestinal sarcomas: analysis of prognostic variables. *Ann Surg Oncol* 1995;2: 26–31.
- 40 – 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.

- 41 – Rejchrt S., Tycovaver A., Bures J. Tumeurs stromales gastro intestinales (GIST).
Acta Andoscopica 2005 ; 35 (2) : 195 – 203.
- 42 – Cohen K, Petit T, Teissier J Et Merran S. Tumeur stromale digestive. J Radiol
2004 ; 85 : 1911 – 4.
- 43 – 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.
- 44 – 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.
- 45 – De Saint Aubin Somerhausen N, Fletcher Cdm. Gastrointestinal stromal tumors :
an
update. Sarcoma 1998 ; 2 : 133 – 41.
- 46 – 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.
- 47 – Wiersema Mj., Vilman P., Giovannini M., Chank Kj., Wiersema Lm.
Endoscopy-guided fine-needle aspiration biopsy : diagnostic accuracy and
complication
assessment. Gastroenterology 1997 ; 112 : 1087 – 1095.

- 48 – D. Bensimhona, P. Soyera,* , J.-P. Broulandb, M. Boudiafa Y. Fargeaudoua, R. Rymera. Tumeurs stromales digestives : rôle de la tomodensitométrie avant et après traitement Gastrointestinal stromal tumors: Role of computed tomography before and after treatment. Gastroentérologie Clinique et Biologique (2008) 32, 91—97.
- 49 – Karen. Horton, Krishna Juluru, Elizabeth Montgomery et Elliot K. Fishman. Computed Tomography Imaging of Gastrointestinal Stromal Tumors With Pathology Correlation.J Comput Assist Tomogr 2004;28:811–817.
- 50 – Hyo–Cheol Kim,Jeong Min Lee,Seung Hong Choi,Kyoung Won Kim,Se Hyung Kim,Jae Young Lee et al. Imaging of Gastrointestinal Stromal Tumors.J Comput Assist Tomogr 2004;28:596– 604.
- 51 – S,Milinkevitch S,Ardilouze P,Hannequin J,Maurel C,Jouhannaud A,Momouh A,Tasu JP. Aspect tomodensitometrique des tumeurs stromales gastro intestinale. Velasco;CHU la Miletrie 86021 Poitiers.
- 52 – L.Jarbouii, E.Daoud, , Y.Ouled Hmeidi i, M. Amouri , S. Makni , F.Frikha et al. Imagerie en coupe des tumeurs stromales gastrointestinale. CHU Habib Bourguiba, Sfax,Tunisie
www.congres.jfradio.cyim.com/data/moduleposterelectronique/PDF/2006/128aa05e-3f98-49c7-9b6a-5c7516c2ceed.pdf.

- 53 – Maria D. Lozano, J. Rodriguez, Salvador Martí n Algarra, Angel Panizo, Jesu ´s J. Sola and Javier . Fine-Needle Aspiration Cytology and Immunocytochemistry in the Diagnosis of 24 Gastrointestinal Stromal Tumors: A Quick, Reliable Diagnostic Method. *Diagnostic Cytopathology*, Vol 28, No 3 131.
- 54 – 50JF Mignon , C Julié , R Izzillo, A Luciani, F Guichoux, B Mesurolle et al. Imagerie des tumeurs stromales gastriques : corrélation radioanatomopathologiques à propos de quatre cas. *J Radiol* 2000; 81 : 874–881.
- 55 – J,Y.Blay. S.Bonvalot. Consensus meeting for the management of GIST. Report of the GIST consensus conference of 20–21 March 2004, under the auspices of ESMO.
- 56 – Jérôme Fayette, Pierre méeus, Isabelle Ray-Coquard, Dominique Ranchère, et al. Traitement médical des tumeurs stromales gastro-intestinales localisées et avancées : standards thérapeutiques en 2006. *Bull Cancer* 2006 ;93 :S173–80
- 57 – Van deu Abeele AD, Badawi RD, use of positron emission tomography in oncology A and its potential role to assess response of gastrointestinal stromal tumors after imatinib mesylate treatment: a quantitative analysis correlated with FDG PET findings. *Am J, Raeutgenol* 2004; 183: 1619– 28.
- 58 – . *Revue Francophone des Laboratoires* Volume 2008, Issue 398, January 2008, Pages 53–58.

- 59 – . 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.
- 60 – 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.
- 61 – 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.
- 62 – Dei Tos AP, Laurino L, Bearzi I, Messerini L, Farinati F. Gastrointestinal stromal tumors: the histology report. Dig Liver Dis 2011;43S:S304–9.
- 63 – [Juan Manuel Sanchez-Hidalgo , Manuel Duran-Martinez , Rafael Molero-Payan , Sébastien Rufian-Peña , Alvaro Arjona-Sanchez , Angela Casado-Adam , Antonio Cosano-Alvarez et Javier Briceño-Delgado ,WORLD JOURNAL OF GASTROENTEROLOGIE. 2018]
- 64 – DEBIEC RYCHTER M, COOLS H, DUMEZ H, SCIOT R, STUL M, MENTENS N ET AL. Mechanisms of resistance to imatinib mesylate in gastrointestinal stromal tumors and activity of the PKC 412 inhibitor against imatinib in resistance mutant. Gastroenterology 2005 ;128: 270–9.

- 65 – Stanislas Rejchrt, Věra Ty Čová, Jan Bureš Published 2008 in Acta Endoscopica , semantic scholar.
- 66 – Dr Bruno LANDi, Dr Sylvie Bonvalot , Pr Olivier Bouché, Pr Jean–Michel Coindre, Pr Jean–François Émile, Dr Axel Le Cesne , Pr Thierry Lecomte, tumeurs stromales gastro intestinales mise a jour **Société Savante des maladies et cancers de l'appareil digestif, 2016**
- 67 – VAN OOSTERM A, REICHARDT P, BLAY JY, DUMEZ H, FLETCHER J, DEBEIC RYCHTER M ET AL. A phase 1/ 2 trial of the oral m Tor inhibitor everolimus and imatinib mesylate in patients with GIST refractory to IM. Study update. Proc am soc clin oncol 2005;23 abstract 9033.
- 68 – Kjetil Søreidea,b,* , Oddvar M. Sandvika, Jon Arne Søreidea,b, Vanja Giljacac, Andrea Jureckovad, V. Ramesh Bulusue Cancer Epidemiology Global epidemiology of gastrointestinal stromal tumours (GIST): A systematic review of population–based cohort studies 40 (2016) 39–46
- 69 – MUNA SABAH, MARY LEADER AND ELAINE KAY. Gastrointestinal stromal tumors: anupdate. Current diagnostic pathology 2005, Vol 2: 400–410.
- 70 – Panagiota Economopoulou Anna Koumarianou, Panagiotis Kaunis, Konstantinos Laschos, Petroula Arapantoni–Dadioti, George Martikos et al. Gastrointestinal Stromal Tumors (GIST): A Prospective Analysis and an Update on Biomarkers and Current Treatment Concepts Biomarkers in Cancer 2015;7(S1) 1–7 doi:10.4137/BIC.S25045

- 71 – Jun Ho Yi, Byeong-Bae Park, Jung Hun Kang, In Gyu Hwang, Dong Bok Shin, Sun Jin Sym et al. Retrospective analysis of extra-gastrointestinal stromal tumors. *World J Gastroenterol* 2015 February 14; 21(6): 1845–1850
- 72 – BASSON MD , MODLIN IM, FLYNN SD. Current clinical and pathologic perspectives on gastric stromal tumors. *Surg Gynecol Obstet* 1992 ; 175 : 477–89.
- 73 – Ray-Coquard I, Le Cesne A, Michallet V, Boukovinas I, Ranchere D, Thiesse P, al. Gastro-intestinal stromal tumors : news and comments. *Bull Cancer* 2003 ; 90 : 69–76.
- 74 – HANDRA LUCA A , FLEJOU JF , MOLAS J . Familial multiple gastrointestinal stromal tumors with associated abnormalities of the myenteric plexus layer and skenoïd fibres. *Histopathology* 2001 ; 39 (4) : 359–63.
- 75 – PAUPARD T , DELHOUSTAL L , VAN AGT E et al.
Tumeurs stromales gastrointestinales GIST malignes : une nouvelle forme de néoplasie familiale au 1er degré. Aspects diagnostiques et thérapeutiques 2001.
- 76 – LEE JR , JOSHI V , GRIFFEN JW et al. Gastrointestinal autonomic nerve tumor : immunohistochemical and molecular identity with gastrointestinal stromal tumors.
Am J Surg Pathol 2001; 25 (8) :979–87.

- 77 – MIETTEN M , SARLOMO – RIKALA M, SOBIN LH et al. Gastrointestinal stromal tumors and leiomyosarcomas in the colon : Clinicopathologis , immunohistochemical and molecular genetic study of 44 cases . Am J Surg Pathol 2000 . 24 (10) : 1339–52.
- 78 – O'BRIEN , KAPUSTA L, DARDICK L et al. Multiple familial gastrointestinal autonomic nerve tumors and smallintestinal neuronal dysplasia Am J Surg Pathol 1999 ; 23 (2) : 198–204.
- 79 – 61–CARNEY JA. The triad of gastric epitheloid leiomyosarcoma ,functioning extra–adrenal paraganglioma and pulmonary chondrome. Cancer 1979 ; 43 : 374 – 82.
- 80 – TWOREK JA , GOLDBLUM JR, WEISS SW et al. Stromal tumors of the abdominal colon :a clinicopathologic study of 20 cases. Am J surg pathol 1999 ; 23 (8) : 937–45.
- 81 – BAGNOLO F, BONASSI U, SCELISI et al. Gastric stromal tumor : a rare neoplasm presenting with gastrointestinal bleeding. Eur J gastroentrol hepatol 1998 ; 10: 791 –4.
- 82 – BOUDET MJ , MESTIER PH LES TUMEURS STROMALES DU TUBE DIGESTIF. J CHIR 2001 ; 138 : 104–108.
- 83 – GUNAWWAN GD , BERGMANNF , HORJ , ETAL Biological ad clinicalsignificance of cytogenetic abnormalities in low– risk and high–risk gastrointestinal tumors. Hum pathol,2002 ; 33 : 316 – 21

- 84 – Miettinen , Sobin LH, Lasota J Gastro-intestinal stromal tumors of the stomach : a clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular genetic study of 1765 cases with long-term follow-up. Am J Surg Pathol, 2005 ; 29 : 52-68.
- 85 – Bedosa P Les tumeurs stromales du tube digestif. Ann Pathol , 1997; 17 (suppl) : 76 – 78.
- 86 – 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.
- 87 – Olivier Bouche, Axel Le Cesne ; Maria Rios ; Loic Chaigneau ; Antoine Italiano ; Florence Duffaud ; Thierry Lecomte , Dominique Arsène ; Sylvain Manfredi ; Thomas Aparicio ; Phane Remy ; Nicolas Isambert ; Olivier Collard, Frank Priou ; Francis Bertucci ; Roland Sambuc Se ; Genevieve Bisot-Locard ; Olivier Bourges ; Sylvie Chabaud ; Jean-Yves Blay ; *Une étude observationnelle en situation*
- 88 – Fletcher CDM, Berman JJ, Corless C, Gorstein F, Lasota J, Longley BJ, et al. Diagnosis of gastrointestinal stromal tumors: A consensus approach. Hum Pathol. mai 2002;33(5):459-65.
- 89 – Retes FA, Martins B da C, Sorbello MP, Sato CFM, Kawaguti FS, Maluf-Filho F, et al. Endoscopic hemostasis of a bleeding gastric gastrointestinal stromal tumor (gist) with endoloop placement. Arq Bras Cir Dig. 2015;28(1):89-90.

- 90 – Markku Miettinen , MD, ^{1, 2} Zeng-Feng Wang , PhD, ¹ Maarit Sarlomo-Rikala , MD, ³ Czeslaw Osuch , MD, ⁴ Piotr Rutkowski , MD, ⁵ et Jerzy Lasota , MD ÉTUDE GÉNÉTIQUE CLINICOPATHOLOGIQUE, IMMUNOHISTOCHÉMIQUE ET MOLÉCULAIRE DE 66 GISTS GASTRIQUES AVEC UNE PREDILECTION POUR LES JEUNES ÂGES
- 91 – M. Schlemmer, S. bauer, R. Schütte, J. t. Hartmann, c. bokemeyer, c. Hosius, P. Reichardt Activity and side effects of imatinib in patients with gastrointestinal stromal tumors: data from a german multicenter trial. Eur J Med Res (2011) 16: 206–212].
- 92 – Miettinen M, Makhlouf H, Sobin LH, Lasota J. Gastrointestinal tumors of the jejunum and ileum: a clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular genetic study of 906 cases before imatinib with long-term follow-up. Am J Surg Pathol. 2006;30: 477–89.
- 93 – 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.
- 94 – 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.

- 95 – 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.
- 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 – 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.
- 98 – 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
- 99 – Juan Manuel Sanchez-Hidalgo , Manuel Duran-Martinez , Rafael Molero-Payan , Sébastien Rufian-Peña , Alvaro Arjona-Sanchez , Angela Casado-Adam , Antonio Cosano-Alvarez et Javier Briceño-Delgado, *WORLD JOURNAL OF GASTROENTEROLOGIE*. 2018.
- 100 – Demetri GD. NCCN Task update on the management of patients with GIST. *J Natl Compr Canc Netw* 2010;8(Suppl. 2):S1–41
- 101 – Hanène Boudabous, Youssef Chaker, Ramzi Nouria, Chadli Dziri ; etude tumeurs stromales gastro-intestinale.

- 102 – Jean Luc Bouillot ,Laurent , Bresler ,Pierre Louis, Fgniez , Guysamama , Yves Parent et La société française de chirurgie Exérèse laparoscopique des tumeurs sous-muqueuses bénignes de l'estomac A propos de 65 cas© Masson, Paris, . Gastroenterol Clin Biol 2003;27:272–276
- 103 – Lehnertt Gastrointestinal sarcoma (GIST) : a review of surgical management. Ann Chir gyn accol 1998 ; 87 : 297 – 305.
- 104 – Dematto PR ,Heinrich MC , Elrifai WN , Demetri G, clinical management of gastrointestinal stromal tumors : before and after STI-571. Hum Pathol, 2002; 33 : 466 – 77.
- 105 – Balaton AJ , Tumeurs stromales gastro-intestinale : a consensus approach. Hum Pathol,2002 ; 33 : 466 – 77.
- 106 – Heinrich , Corless CL ,Dionsin GA , activating mutations in gastrointestinal stromal tumors. Science, 2003; 299 : 708 – 10.
- 107 – 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.
- 108 – Druker BJ, Tamura S, Buchdunger E et al. Effects of a selective inhibitor of the Abltyrosine kinase on the growth of Bcr–Abl positive cells. Nat Med 1996;2:561–6.

- 109 – <http://www.tncd.org/Tumeurs> stromales gastro-intestinales (GIST) (Dernière mise à jour le 25/07/2015).
- 110 – Joensuu. H, Erikson.M et al. One vs three years of adjuvant Imatinib for operable gastrointestinal stromal tumor: a randomized trial. JAMA 2012; 307 (12): 1265–1272.
- 111 – R Penzel, S Aulmann, M Moock, M Schwarzbach, R J Rieker Mechtersheimer. The location of KIT and PDGFRA gene mutations in gastrointestinal stromal tumours is site and phenotype associated. J. Clin. Pathol 2005;58;634–639.
- 112 – VAN OOSTEROM AT, JUDSON I, VERWEIJ J, STROOBANTS S, DONATO DI PAOLA E, DIMITRIJEVIC S. Safety and efficacy of imatinib (STI571) in metastatic gastrointestinal stromal tumors : a phase I study. Lancet 2001 ; 358 : 1421–3.
- 113 – 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.
- 114 – SAVAGE DG, ANTMAN KH. Imatinib mesylate: a new oral targeted therapy. N. Engl. J.Med., 2002, 346 683–693.
- 115 – HEINRICH MC, BLANKE CD, DRUKER BJ, CORLESS CL. Inhibition of KIT tyrosine kinase activity: a novel molecular approach to the treatment of KIT-positive malignancies. J. Clin. Oncol., 2002, 20, 1692–1703.

- 116 – BUCHDUNGER E, CIOFFI CL, LAW N, STOVER D, OHNO-JONES S, DRUKER BJ et al. Abl protein-tyrosine kinase inhibitor STI571 inhibits in vitro signal transduction mediated by c-Kit and platelet-derived growth factor receptors. *J. Pharmacol. Exp. Ther*, 2000, 295, 139-145.
- 117 – Zalcborg JR, Verweij J, Casali PG, J, et al. Outcome of patients with advanced gastro-intestinal stromal tumours crossing over to a daily imatinib dose of 800 mg after progression on 400 mg. *Eur J Cancer* 2005 ;41:1751-7.
- 118 – Van Glabbeke MM, Owzar K, Rankin C, et al. Comparison of two doses of imatinib for the treatment of unresectable or metastatic gastrointestinal stromal tumors (GIST): A meta-analysis based on 1,640 patients . *J Clin Oncol* 2007 25: 10004 (abstract).
- 119 – Kindler HL, Campbell NP, Wroblewski K, Maki RG, D'Adamo DR, Chow WA, et al. Sorafenib in patients with imatinib and sunitinib-resistant gastrointestinal stromal tumors : Final results of a University of Chicago Phase II Consortium trial. *J Clin Oncol* 2011;29 (suppl):abstr 10009.
- 120 – European Medicines Association. Annex I: summary of product characteristics. Accessed November 8, 2010.
- 121 – 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](http://www.fda.gov/aboutfda/centersoffices/CDER/ucm129210.htm); 2008. Accessed June 1, 2010.

- 122 – Toshirou Nishida , ¹ Jean-Yves Blay , ² Seiichi Hirota , ³ Yuko Kitagawa , ⁴ et Yoon-Koo Kang , Le diagnostic, le traitement et le suivi standard des tumeurs stromales gastro-intestinales basés sur les recommandations, PMC.
- 123 – 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.
- 124 – 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.
- 125 – 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.
- 126 – VAN OOSTERM A, REICHARDT P, BLAY JY, DUMEZ H, FLETCHER J, DEBEIC RYCHTER M ET AL. A phase 1 / 2 trial of the oral m Tor inhibitor everolimus and imatinib mesylate in patients with GIST refractory to IM. Study update. Proc am soc clin oncol 2005;23 abstract 9033.

- 127 – Ray-Coquard I, Le Cesne A, Michallet V, Boukovinas I, Ranchere D, Thiesse P et al. Gastro-intestinal stromal tumors : news and comments. *Bull Cancer* 2003 ; 90 : 69–76.
- 128 – Thésaurus national de cancérologie digestive. Chapitre 12, Tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST) 2013. Disponible sur : www.tncd.org.
- 129 – [Miettinen M, M. H. (2006). . 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 , 30:47.
- 130 – Alberini JL, A. N. (2007). . Place de l'imagerie par Tomographie par émissions de positrons pour les tumeurs stromales gastro-intestinales. *Gastroentérologie Clinique et Biologique* , 31:585–93.
- 131 – Fletcher CD, B. J. (s.d.). diagnostic of gastro intestinal stromale tumors. *Hum Pathol* , 33:459.
- 132 – Monges G, B.-L. S. (2010). I. The estimated incidence of gastrointestinal stromal tumors in France. *Results of PROGIST study conducted among pathologists. Bulletin de Cancer* , 97:10016–22.
- 133 – Monges G, C. J.-K. (2007). Incidence of gastrointestinal stromal tumors (GISTs) in France: results of the Progist survey conducted among pathologists. *Asco Meeting Abstracts* , 25: 10047.

- 134 – Nilsson B, B. P.-K. (2005). a Gastrointestinal stromal tumors. *western Sweden.cancer* , 103: 82.
- 135 – Strickland L, L. G.-C.-C. (2001). Gastrointestinal stromal tumors. *Cancer Control* , 8:252–61.
- 136 – Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors–definition, clinical,histological, immunohistochemical, and molecular genetic features and differentialdiagnosis. *Virchows Arch* 2001 ; 438 : 1–12.
- 137 – 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.
- 138 – M. LABCHARA ABDELILAH, M. CHOHOABDELKRIM, LES TUMEURS STROMALES GASTRO-INTESTINALES (A propos de 23 cas), UNIVERSITE SIDI MOHAMMED BEN ABDELLAH FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE, FES.
- 139 – Rammohan A, Sathyanesan J, Rajendran K, Pitchaimuthu A, Perumal SK, Srinivasan U et al. A gist of gastrointestinal stromal tumors: a review. *World J Gastrointest Oncol.* 5:102–112.
- 140 – Kjetil Søreidea,b, Oddvar M. Sandvika, Jon Arne Søreidea,b, Vanja Giljacac, Andrea Jureckovad et al. Global epidemiology of gastrointestinal stromal

- tumours (GIST): A systematic review of population-based cohort studies *Cancer Epidemiology* 40 (2016) 39-46)
- 141 – Zhang L, Smyrk TC, Young WF, Jr., Stratakis CA, Carney JA. Gastric stromal tumors in Carney triad are different clinically, pathologically and behaviorally from sporadic gastric gastrointestinal stromal tumors: findings in 104 cases. *Am J Surg Pathol* 2010 Jan;34(1):53-64.
- 142 – Casali P.G, Blay J.Y. ESMOGuidelinesWorking Group. Gastrointestinal stromal tumors: ESMOclinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann. Oncol.*, 2010, 21,98-102.
- 143 – Amitabh Thacoor ☒; Tumeurs stromales gastro-intestinales: avancées dans les options de gestion chirurgicale et pharmacologique ; 2018.
- 144 – Cichowski K, Jacks T. NF1 tumor suppressor gene function: narrowing the GAP. *Cell* 2001 Feb 23;104(4) : 593-604.
- 145 – Miettinen M, Fetsch JF, Sobin LH, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors in patients with neurofibromatosis 1: a clinicopathologic and molecular genetic study of 45 cases. *Am J Surg Pathol* 2006 Jan;30(1):90-6.
- 146 – Kleinbaum EP, Lazar AJ, Tamborini E, McAuliffe JC, Sylvestre PB, Sunnenberg TD, et al. Clinical, histopathologic, molecular and therapeutic findings in a large kindred with gastrointestinal stromal tumor. *Int J Cancer* 2008 Feb 1;122(3):711-8.

- 147 – Maeyama H, Hidaka E, Ota H, Minami S, Kajiyama M, Kuraishi A, et al. Familial gastrointestinal stromal tumor with hyperpigmentation: association with a germline mutation of the c-kit gene. *Gastroenterology* 2001 Jan;120(1):210-5.
- 148 – D.Bensimhon⁽¹⁾P.Soyer⁽¹⁾M.Boudiaf⁽¹⁾Y.Fargeaudou⁽¹⁾J.Nemeth⁽²⁾M.Pocard⁽³⁾I.Idy-Peretti⁽⁴⁾X.Dray⁽³⁾S.Martin-Grivaud⁽¹⁾F.Duchat⁽¹⁾L.Hamzi⁽¹⁾R.Rymer⁽¹⁾, Imagerie des tumeurs stromales digestives, ***Journal de Radiologie*** Volume 90, Issue 4, April 2009, Pages 469–480.
- 149 – Blay JY, Landi B, Bonvalot S, et al. Recommendations for the management of GIST patients. *Bull Cancer* 2005; 92: 907–918
- 150 – King DM. The radiology of gastrointestinal stromal tumours (GIST). *Cancer Imaging* 2005; 5: 15015–15016.
- 151 – Welker JA, Henshaw RM, Jelinek J, Shmookler BM, Malawer MM. The percutaneous needle biopsy is safe and recommended in the diagnosis of musculoskeletal masses. *Cancer* 2000; 89: 2677–2686.
- 152 – 149–Balaton AJ, Coindre JM, Cvitkovic F. Tumeurs stromales digestives. *Gastroenterol Clin Biol* 2001;25:473.
- 153 – Habib Bellamlih,^{1,&} Lamia Bouimetarhan,¹ Touriya Amil,¹ Hassan Ennouali,¹ Naoufal Chouaib,² Said Jidane,² Mostafa Rafai,² Ahmed Belkouch,² et Lahcen Belyamani Tumeur digestif rares, tumeur stromal gastro intestinal (GIST) : a propos d'un cas de localisation grelique et revue de la littérature, the pan africain médical journal.

- 154 – Kazuya Akahoshi , Masafumi Oya , Tadashi Koga et Yuki Shiratsuchi ; Gestion clinique actuelle de la tumeur stromale gastro-intestinale word of jornal gastroenterology 2018.
- 155 – Petitjean B, Beaulieu S, Louboutin-Sanchez A et Bergue A. Tumeurs stromales digestives. Anatomopathologie, diagnostic et traitement. Encyclopédie Médico-Chirurgicale Gastro-entérologie 2003,9-027-A-15, 6 p.
- 156 – Mme ALAMI Houda, Mme. CHBANI LAILA Professeur agrégé d'Anatomie pathologique, LES TUMEURS STROMALES GASTRO-INTESTINALES (GIST) : ASPECTS PATHOLOGIQUES ET MOLÉCULAIRES Expérience de l'unité de pathologie moléculaire (Etude rétrospective concernant 59 cas), 2017,UNIVERSITÉ SIDI MOHAMMED BEN ABDELLAH FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE Fès, thèse Fès, 30.
- 157 – Nilsson B, Sjolund K, Kindblom LG, Meis - Kindblom JM, Bumming P, O Nilsson, Andersson J, Ahlman H. Un traitement adjuvant à l'imatinib améliore la survie sans récidence chez les patients présentant un risque élevé de tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST) à haut risque . *Br J Cancer* 2007 ; **96** : 1656-8.
- 158 – M. Elabsi, M. Amraoui, J. Mederhri, M. Elouanani, M. Echarrab,Elami,A. Errougani et al. Les tumeurs stromales digestives réflexion à propos d'un cas a développement exogastrique. *Rev Med Liege* 2002; 57 : 12 : 789-792.

- 159 – Li J, Gong FJ, Li J, Wu WA, Shen L. Traitement adjuvant à l'imatinib chez les patients atteints de tumeur stromale gastro-intestinale (GIST) présentant un risque intermédiaire ou élevé: analyse d'une étude de contraste monocentrique . *J Clin Oncol* 2009 ; 27 (Suppl): abstr. 10556 google scholar.
- 160 – Petitjean B, Beaulieu S, Louboutin-Sanchez A et Bergue A. Tumeurs stromales digestives. Anatomopathologie, diagnostic et traitement. Encyclopédie Médico-Chirurgicale Gastro-entérologie 2003,9-027-A-15, 6p.
- 161 – 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.)
- 162 – Prof Ronald P DeMatteo MD ^aKarla V Ballman PhD ^bCristina R Antonescu MD ^{un}Robert G Maki MD ^{un}professeur Peter WT Pisters MD ^cGeorge D Demetri MD ^dMartin E Blackstein MD ^eProf Charles D Blanke MD ^fMargaret von Mehren MD ^gProf Murray F Brennan MD ^{un}professeur Shreyaskumar Patel MD ^cMartin D McCarter MD ^hJonathan A Polikoff MD ⁱBenjamin R Tan MD ^jKouros Owzar PhD ^kau nom de l'Atelier de groupe GIST auprès de l'American College of Surgeons Oncology Group (ACOSOG).
- 163 – Laurent Doucet. Définition, données récentes en anatomopathologie et biologie moléculaire des tumeurs stromales gastro-intestinales. *Bull Cancer*. 2006;93(numéro spécial):S157-S165.)

- 164 – Jean-Michel Coindre(1), Jean-François Émile(2), Geneviève Monges(3) Tumeurs stromales gastro-intestinales : définition, caractéristiques histologiques, immunohistochimiques et génétiques, stratégie diagnostique, *Ann Pathol* 2005 ; 25 : 358-85.
- 165 – Hou YY, Zhou Y, Lu SH, Qi WD, Xu C, Hou J, Tan YS. Traitement néoadjuvant au mésylate d'imatinib pour tumeur stromale gastro-intestinale maligne rectale . *World J Gastroenterol* 2009 ;15 : 1910-3].
- 166 – P Arkhiri I. Poddubnaya S. Nered V.Y. Bokhian I. Peregorodiev M.P. Nikulin I.S. Stilidi ; The role of neo adjuvant imatinib therapy of patients with primary locally advanced GIST;2016].
- 167 – Perspectives sur l'évolution de la gestion de l'état de l'art des tumeurs stromales gastro-intestinales Zoltan Szucs¹ et Robin L. Jones ;2018.
- 168 – Adriana HANDRA-LUCA, Pierre NAHON, Jean-François FLÉJOU, Georges MOLAS, Sylvie DUBOIS, Alain SAUVANET et al. Hétérogénéité immunohistochimique et ultrastructurale des tumeurs stromales digestives. *Gastroenterol Clin Biol* 2001;25:664-668.
- 169 – Blanke CD¹, Demetri GD, von Mehren M, Heinrich MC, Eisenberg B, JA Fletcher, Corless CL, Fletcher CD, Roberts PJ, Heinrich D, Wehrle E, Nikolova Z, Joensuu H. ; Résultats d'un essai randomisé de phase II sur le mésylate d'imatinib à doses standard et supérieures chez des patients atteints de tumeurs stromales gastro-intestinales non résecables ou métastatiques exprimant la KIT ;2018]

- 170 - JF EMILEA, JY SCOAZECC AND JM COINDRE Tumeurs stromales gastrointestinales (GIST) : quoi de neuf en 2009 ? February 2009, Vol 29, Pages 20-23.
- 171 - MUNA SABAH, MARY LEADER AND ELAINE KAY. Gastrointestinal stromal tumors: an update. Current diagnostic pathology 2005, Vol 2: 400-410.
- 172 - M MIETTINEN, W EL RIFAI, H SOBIN AND J LASOTA. Evaluation of malignancy and prognosis of gastrointestinal stromal tumors: A review, Human Pathol (33) 2002: 478-483
- 173 - Kawanowa K, sakumai Y, Sakura S, et al. High incidence of microscopic gastrointestinal stromal tumors in the stomach. Hum Pathol. 2006;37:1527-35
- 174 - Agaimy A, Wünsch PH, Hofstaedter F, et al. Minute gastric sclerosing stromal tumors (GIST tumorlets) are common in adults and frequently show c-KIT mutations. Am J Surg Pathol 2007;31:113-20
- 175 - Poveda A, Muro XG del, Lopez-Guerrero JA, Cubedo R, Martinez V, Romero I, et al. GEIS guidelines for gastrointestinal sarcomas (GIST). Cancer Treatment Reviews. 1 avr 2017;55:107-19.
- 176 - Landi B, Lecomte T, Berger A, Cellier C. Traitement des tumeurs stromales digestives. Gastroenterol Clin Biol. 2004;28:893-901.

- 177 – Landi B, Blay JY, Bonvalot S, Bouche O, Coindre JM, Pr Emile JF et al. Tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST). Thesaurus National de Cancerologie Digestive. 2016. Disponible sur: <http://www.tncd.org/>
- 178 – Bonvalot S, Rouquie D, Vanel D, Domont J, Le Cesne A.
Chirurgie des tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST) aux stades localises et metastatiques. Oncologie. 2007;9:102-106.
- 179 – Poveda A, Muro XG del, Lopez-Guerrero JA, Cubedo R, Martinez V, Romero I, et al. GEIS guidelines for gastrointestinal sarcomas (GIST). Cancer Treatment Reviews. 1 avr 2017;55:107-19.
- 180 – Landi B, Lecomte T, Berger A, Cellier C. Traitement des tumeurs stromales digestives. Gastroenterol Clin Biol. 2004;28:893-901.
- 181 – 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
- 182 – Bonvalot S, Rouquie D, Vanel D, Domont J, Le Cesne A.
Chirurgie des tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST) aux stades localises et metastatiques. Oncologie. 2007;9:102-106.
- 183 – 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.

- 184 – 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
- 185 – Known SJ. Korean gastric study cancer group. Surgery and prognostic factors for gastric stromal tumor. *World J Surg*. 2001;25:290–5.
- 186 – 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.
- 187 – Known SJ. Korean gastric study cancer group. Surgery and prognostic factors for gastric stromal tumor. *World J Surg*. 2001;25:290–5.
- 188 – Jeong IH, Kim JH, Lee SR, Kim JH, Hwang JC, Shin SJ, et al. Minimally invasive treatment of gastric gastrointestinal stromal tumors: laparoscopic and endoscopic approach. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech*. 2012 ;22:244–50.
- 189 – Casali PG, Jost L, Reichardt P, Schlemmer M, Blay JY, ESMO Guidelines Working Group. Gastrointestinal stromal tumors: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2009; 20 Suppl 4: iv 35–38.

- 190 – Le Cesne A, Landi B, Bonvalot S, Monges G, Ray-Coquard I, Duffaud F, et al.
Recommandations pour la prise en charge des tumeurs stromales gastro-intestinales.
Hépatogastro 2005; 5 : 377–379.
- 191 – Otto C, Agaimy A, Braun A, et al.
Multifocal gastric gastrointestinal stromal tumors (GISTs) with lymph node metastases in children and young adults: a comparative clinical and histomorphological study of three cases including a new case of Carney triad.
Diagn Pathol. 2011;6 :doi: 10.1186/1746-1596-6-52.
- 192 – Jeong IH, Kim JH, Lee SR, Kim JH, Hwang JC, Shin SJ, et al. Minimally invasive treatment of gastric gastrointestinal stromal tumors: laparoscopic and endoscopic approach. Surg Laparosc Endosc Percutan Tech. 2012 ;22:244–50.
- 193 – Le Cesne A, Ray-Coquard I, Nguyen Bui B, Adenis A, Rios M, Bertucci F.
Discontinuation of imatinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumours after 3 years of treatment: an open-label multicentre randomised phase 3 trial. Lancet Oncol 2010; 11: 942–949.
- 194 – EL KHAL, AFIFI R, et al, Tumeurs stromales gastro-intestinales grêliques et à différenciation schwannienne. médecine et chirurgie digestives 1999.9-5-283-286.
- 195 – Cassier PA, Fumagalli E, Rutkowski P, Schöffski P, Van Glabbeke M, Debiec-Rychter M et al. Outcome of patients with platelet-derived growth factor

receptor alpha-mutated gastrointestinal stromal tumors in the tyrosine kinase inhibitor era. Clin Cancer Res. 2012;18:4458-64.

196 - R Penzel, S Aulmann, M Moock, M Schwarzbach, R J Rieker et Mechtersheimer. The location of KIT and PDGFRA gene mutations in gastrointestinal stromal tumours is site and phenotype associated. J. Clin. Pathol 2005;58;634-639.

197 - ORDIJ, 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.