



كلية الطب  
والصيدلة - مراكش  
FACULTÉ DE MÉDECINE  
ET DE PHARMACIE - MARRAKECH

Année 2020

Thèse N° 172

# Les tumeurs stromales de la paroi digestive

## THÈSE

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 05/10/2020

PAR

Mlle. **Hafsa AGOUASSIF**

Née Le 02 Décembre 1993 à Marrakech

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MÉDECINE

## MOTS-CLÉS

Tumeurs stromales gastro-intestinales - Épidémiologie -  
Diagnostic - Traitement - Pronostic

## JURY

M.	<b>R. BENELKHAÏAT</b> Professeur de Chirurgie Générale	PRESIDENT
M.	<b>R. EL BARNI</b> Professeur de Chirurgie Générale	RAPPORTEUR
M.	<b>A. ACHOUR</b> Professeur de Chirurgie Générale	JUGE

إِقْرَأْ بِاسْمِ رَبِّكَ الَّذِي خَلَقَ ۝ خَلَقَ الْإِنْسَانَ

مِنْ عَلَقٍ ۝ إِقْرَأْ وَرَبُّكَ الْأَكْرَمُ ۝ الَّذِي

عَلَّمَ بِالْقَلَمِ ۝ عَلَّمَ الْإِنْسَانَ مَا لَمْ يَعْلَمْ ۝

صدقة الله العظيم



# *Serment d'hippocrate*

*Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale,  
je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.*

*Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.*

*Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades  
sera mon premier but.*

*Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.*

*Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles  
traditions de la profession médicale.*

*Les médecins seront mes frères.*

*Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération  
politique et sociale, ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.*

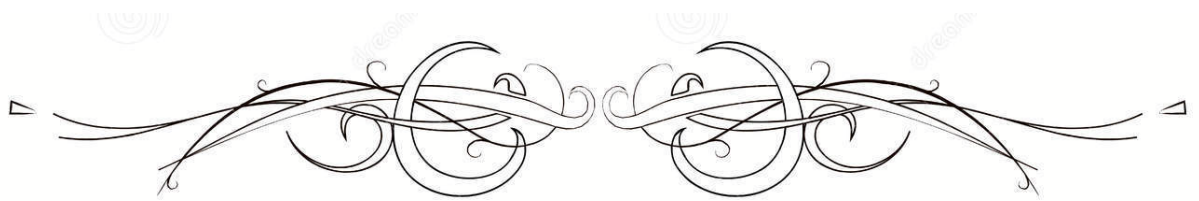
*Je maintiendrai strictement le respect de la vie humaine dès sa conception.*

*Même sous la menace, je n'userai pas mes connaissances médicales  
d'une façon contraire aux lois de l'humanité.*

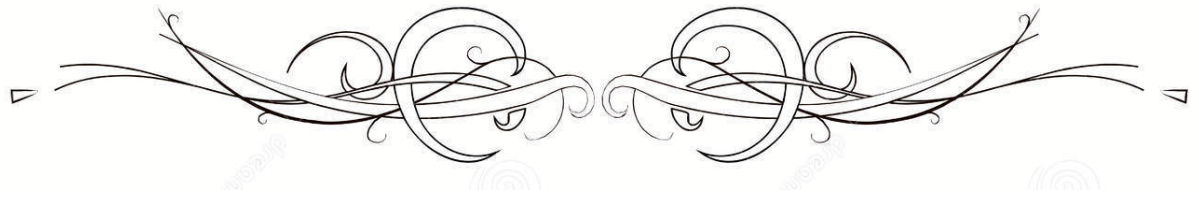
*Je m'y engage librement et sur mon honneur.*

**Déclaration Genève, 1948**





***LISTE DES PROFESSEURS***



**UNIVERSITE CADI AYYAD**  
**FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE**  
**MARRAKECH**

Doyens Honoraires

: Pr. Badie Azzaman MEHADJI  
: Pr. Abdelhaq ALAOUI YAZIDI

**ADMINISTRARATION**

Doyen

: Pr Mohammed BOUSKRAOUI

Vice doyen à la Recherche et la coopération  
aux affaires pédagogiques

: Pr. Mohamed AMINE Vice doyen  
: Pr. Redouane EL FEZZAZI

Secrétaire Général

: Mr. Azzeddine EL HOUDAIGUI

**Professeurs de l'enseignement supérieur**

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABKARI Imad	Traumato- orthopédie	FINECH Benasser	Chirurgie Générale
ABOU EL HASSAN Taoufik	Anesthésie-réanimation	FOURAJI Karima	Chirurgie pédiatrique
ABOUCHADI Abdeljalil	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale	GHANNANE Houssine	Neurochirurgie
ABOULFALAH Abderrahim	Gynécologie-obstétrique	GHOUNDALE ar	Om Urologie
ABOUSSAIR Nisrine	Génétique	HACHIMI Abdelhamid	Réanimation médicale
ADALI Imane	Psychiatrie	HAJJI Ibtissam	Ophtalmologie
ADERDOUR Lahcen	Oto- rhino-laryngologie	HAROU Karam	Gynécologie- obstétrique
ADMOU Brahim	Immunologie	HOCAR Ouafa	Dermatologie
AGHOUTANE El Mouhtadi	Chirurgie pédiatrique	KAMILI El Ouafi El Aouni	Chirurgie pédiatrique
AIT AMEUR Mustapha	Hématologie biologique	KHALLOUKI Mohammed	Anesthésie-réanimation
AIT BENALI Said	Neurochirurgie	KHATOURI Ali	Cardiologie
AIT BENKADDOUR Yassir	Gynécologie-obstétrique	KHOUCHANI Mouna	Radiothérapie
AIT SAB Imane	Pédiatrie	KISSANI Najib	Neurologie
ALAOUI Mustapha	Chirurgie vasculaire péripherique	KOULALI IDRISSE Khalid	Traumato- orthopédie
AMAL Said	Dermatologie	KRATI Khadija	Gastro- entérologie
AMINE Mohamed	Epidemiologie clinique	KRIET Mohamed	Ophtalmologie
AMMAR Haddou	Oto- rhino-laryngologie	LAGHMARI Mehdi	Neurochirurgie
AMRO Lamyae	Pneumo-phtisiologie	LAKMICH Mohamed Amine	Urologie
ANIBA Khalid	Neurochirurgie	LAOUAD Inass	Néphrologie
ARSALANE Lamiae	Microbiologie- virologie	LOUHAB Nissrine	Neurologie

ASMOUKI Hamid	Gynécologie obstétrique	LOUZI Abdelouahed	Chirurgie Générale
ASRI Fatima	Psychiatrie	MADHAR Si Mohamed	Traumato- orthopédie
BASRAOUI Dounia	Radiologie	MANOUDI Fatiha	Psychiatrie
BASSIR Ahlam	Gynécologie obstétrique	MANSOURI Nadia	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale
BELKHOU Ahlam	Rhumatologie	MAOULAININE Fadl mrabih rabou	Pédiatrie
BEN DRISS Laila	Cardiologie	MATRANE Aboubakr	Médecine nucléaire
BENCHAMKHA Yassine	Chirurgie réparatrice et plastique	MOUAFFAK Youssef	Anésthésie-réanimation
BENELKHAÏAT BENOMAR Ridouan	Chirurgie Générale	MOUDOUNI Said Mohammed	Urologie
BENHIMA Mohamed Amine	Traumato- orthopédie	MOUFID Kamal	Urologie
BENJILALI Laila	Médecine interne	MOUTAOUAKIL Abdeljalil	Ophtalmologie
BENZAROUEL Dounia	Cardiologie	MOUTAJ Redouane	Parasitologie
BOUCHENTOUF Rachid	Pneumo-phtisiologie	MSOUGAR Yassine	Chirurgie thoracique
BOUKHANNI Lahcen	Gynécologie-obstétrique	NAJEB Youssef	Traumato- orthopédie
BOUKHIRA Abderrahman	Biochimie- chimie	NARJIS Youssef	Chirurgie Générale
BOUMZEBRA Drissi	Chirurgie Cardio-vasculaire	NEJMI Hicham	Anésthésie-réanimation
BOURRAHOUE Aïcha	Pédiatrie	NIAMANE Radouane	Rhumatologie
BOURROUS Monir	Pédiatrie	NOURI Hassan	Oto- rhino-laryngologie
BOUSKRAOUI Mohammed	Pédiatrie	JALAL Hicham	Radiologie
CHAFIK Rachid	Traumato- orthopédie	OUALI IDRISSE Mariem	Radiologie
CHAKOUR Mohammed	Hématologie biologique	OULAD SAIAD Mohamed	Chirurgie pédiatrique
CHELLAK Laila	Biochimie- chimie	TASSI Noura	Maladies infectieuses
CHERIF IDRISSE EL GANOUNI Najat	Radiologie	TAZI Mohamed Illias	Hématologie clinique

CHOULLI Mohamed Khaled	Neuro pharmacologie	QACIF Hassan	Médecine interne
DAHAMI Zakaria	Urologie	QAMOUSS Youssef	Anesthésie-réanimation
DRAISS Ghizlane	Pédiatrie	RABBANI Khalid	Chirurgie Générale
EL ADIB Ahmed Rhassane	Anesthésie-réanimation	RADA Noureddine	Pédiatrie
EL ANSARI Nawal	Endocrinologie et maladies métaboliques	RAIS Hanane	Anatomie pathologique
EL BARNI Rachid	Chirurgie Générale	RAJI Abdelaziz	Oto rhino laryngologie
EL BOUCHTI Imane	Rhumatologie	ROCHDI Youssef	Oto- rhino- laryngologie
EL BOUIHI Mohamed	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale	SAIDI Halim	Traumato- orthopédie
EL FEZZAZI Redouane	Chirurgie pédiatrique	SAMKAOUI Mohamed Abdenasser	Anesthésie-réanimation
ELFIKRI Abdelghani	Radiologie	SAMLANI Zouhour	Gastro- entérologie
EL HATTAOUI Mustapha	Cardiologie	SARF Ismail	Urologie
EL HAOURY Hanane	Traumato- orthopédie	SORAA Nabila	Microbiologie- virologie
EL HOUDZI Jamila	Pédiatrie	SOUMMANI Abderraouf	Gynécologie- obstétrique
EL KARIMI Saloua	Cardiologie	YOUNOUS Said	Anesthésie-réanimation
EL KHAYARI Mina	Réanimation médicale	ZAHLANE Mouna	Médecine interne
EL MGHARI TABIB Ghizlane	Endocrinologie et maladies métaboliques	ZAHLANE Kawtar	Microbiologie- virologie
EL IDRISSE SLITINE Nadia	Pédiatrie	ZAOUI Sanaa	Pharmacologie
ESSAADOUNI Lamiaa	Médecine interne	ZOUHAIR Said	Microbiologie
FADILI Wafaa	Néphrologie	ZIADI Amra	Anesthésie-réanimation
FAKHIR Bouchra	Gynécologie- obstétrique	ZYANI Mohammad	Médecine interne

**Professeurs Agrégés**

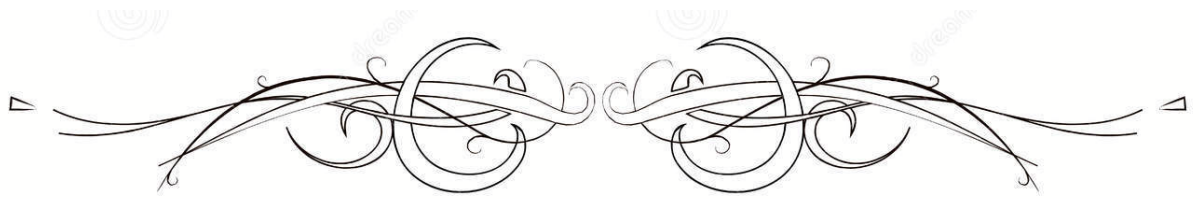
Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABIR Badreddine	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale	GHAZI Mirieme	Rhumatologie
ADARMOUCH Latifa	Médecine communautaire (médecine préventive, santé publique et hygiène)	HAZMIRI Fatima Ezzahra	Histologie-embryologie cytogénétique
ALJ Soumaya	Radiologie	KADDOURI Said	Médecine interne
AIT BATAHAR Salma	Pneumo-phtisiologie	LAHKIM Mohammed	Chirurgie Générale
AISSAOUI Younes	Anésthésie- réanimation	LAKOUICHMI Mohammed	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale
ATMANE El Mehdi	Radiologie	MARGAD Omar	Traumato- orthopédie
BAIZRI Hicham	Endocrinologie et maladies métaboliques	MLIHA TOUATI Mohammed	Oto- rhino- laryngologie
BELBACHIR Anass	Anatomie pathologique	MOUHSINE Abdelilah	Radiologie
BELBARAKA Rhizlane	Oncologie médicale	NADER Youssef	Traumato orthopédie
BENALI Abdeslam	Psychiatrie	IHBIBANE Fatima	Maladies infectieuses
BENJELLOUN HARZIMI Amine	Pneumo-phtisiologie	OUBAHA Sofia	Physiologie
BSISS Mohammed Aziz	Biophysique	TOURABI Khalid	Chirurgie réparatrice et plastique
CHRAA Mohamed	Physiologie	RBAIBI Aziz	Cardiologie
DAROUASSI Youssef	Oto- rhino- laryngologie	SALAMA Tarik	Chirurgie pédiatrique
ELAMRANI Moulay Driss	Anatomie	SAJIAI Hafsa	Pneumo-phtisiologie
EL HAOUATI Rachid	Chirurgie Cardio-vasculaire	SEDDIKI Rachid	Anésthésie- réanimation
EL KAMOUNI Youssef	Microbiologie-virologie	SERGHINI Issam	Anésthésie- réanimation
EL KHADER Ahmed	Chirurgie générale	ZARROUKI Youssef	Anésthésie- réanimation
EL MEZOUARI El Mostafa	Parasitologie- Mycologie	ZEMRAOUI Nadir	Néphrologie
ELOMRANI Abdelhamid	Radiothérapie	ZIDANE Moulay Abdelfettah	Chirurgie thoracique
FAKHRI Anass	Histologie- embryologie cytogénétique		

**Professeurs Assistants**

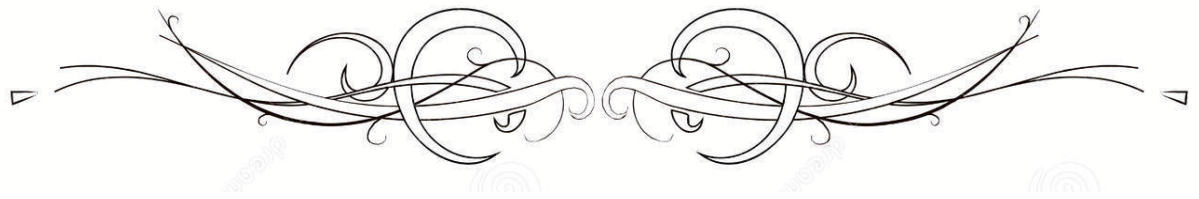
<b>Nom et Prénom</b>	<b>Spécialité</b>	<b>Nom et Prénom</b>	<b>Spécialité</b>
ABDELFETTAH Youness	Rééducation et réhabilitation fonctionnelle	EL HAMZAOUI Hamza	Anésthésie- réanimation
ABDOU Abdessamad	Chirurgie Cardio- vasculaire	ELOUARDI Youssef	Anésthésie-réanimation
ABOULMAKARIM Siham	Biochimie	EL-QADIRY Rabiy	Pédiatrie
ACHKOUN Abdessalam	Anatomie	ELJAMILI Mohammed	Cardiologie
AMINE Abdellah	Cardiologie	EL KHASSOUI Amine	Chirurgie pédiatrique
AIT ERRAMI Adil	Gastro-entérologie	ESSADI Ismail	Oncologie médicale
ALAOUI Hassan	Anésthésie-réanimation	FDIL Naima	Chimie de coordination bio-organique
AKKA Rachid	Gastro-entérologie	FENANE Hicham	Chirurgie thoracique
ARSALANE Adil	Chirurgie thoracique	HAJHOUI Farouk	Neurochirurgie
ARABI Hafid	Médecine physique et réadaptation fonctionnelle	HAJJI Fouad	Urologie
ARROB Adil	Chirurgie réparatrice et plastique	HAMMOUNE Nabil	Radiologie
ASSERRAJI Mohammed	Néphrologie	HAMMI Salah Eddine	Médecine interne
AZIZ Zakaria	Stomatologie et chirurgie maxilla faciale	HAMRI Asma	Chirurgie Générale
BAALLAL Hassan	Neurochirurgie	LAFFINTI Mahmoud Amine	Psychiatrie
BABA Hicham	Chirurgie générale	LAHLIMI Fatima Ezzahra	Hématologie clinique
BELARBI Marouane	Néphrologie	LAHMINE Widad	Pédiatrie
BELLASRI Salah	Radiologie	LALYA Issam	Radiothérapie
BELGHMAIDI Sarah	Ophtalmologie	LAMRANI HANCI Asmae	Microbiologie- virologie
BELHADJ Ayoub	Anesthésie réanimation	LOQMAN Souad	Microbiologie et toxicologie environnementale
BELFQUIH Hatim	Neurochirurgie	MEFTAH Azzelarab	Endocrinologie et maladies métaboliques
BENANTAR Lamia	Neurochirurgie	MILOUDI Mohcine	Microbiologie -virologie
BENNAOUI Fatiha	Pédiatrie	NASSIH Houda	Pédiatrie
BENZALIM Meriam	Radiologie	NASSIM SABAH Taoufik	Chirurgie réparatrice et plastique

BOUTAKIOUTE Badr	Radiologie	JANAH Hicham	Pneumo-phtisiologie
BOUZERDA Abdelmajid	Cardiologie	JALLAL Hamid	Cardiologie
CHAHBI Zakaria	Maladies infectieuses	OUMERZOUK Jawad	Neurologie
CHETOUI Abdelkhalek	Cardiologie	RAISSI Abderrahim	Hématologie clinique
CHETTATI Mariam	Néphrologie	RAGGABI Amine	Neurologie
DARFAOUI Mouna	Radiothérapie	REBAHI Houssam	Anesthésie- réanimation
DAMI Abdallah	Médecine légale	ROUKHSI Redouane	Radiologie
DOUIREK Fouzia	Anesthésie réanimation	RHARRASSI Issam	Anatomie pathologique
EL AMIRI My Ahmed	Chimie de coordination bio-organique	SALLAHI Hicham	Traumatologie- orthopédie
EL-AKHIRI Mohammed	Oto- rhino- laryngologie	SAYAGH Sanae	Hématologie
ELATIQUI Oumkeltoum	Chirurgie réparatrice et plastique	SBAAI Mohammed	Parasitologie-mycologie
ELBAZ Meriem	Pédiatrie	SEBBANI Majda	Médecine Communautaire (Médecine préventive, santé publique et hygiène)
EL FAKIRI Karima	Pédiatrie	WARDA Karima	Microbiologie
EL FADLI Mohammed	Oncologie médicale	ZBITOU Mohamed Anas	Cardiologie
EL GAMRANI Younes	Gastro-entérologie	ZOUIZRA Zahira	Chirurgie Cardio- vasculaire
EL HAKKOUNI Awatif	Parasitologie mycologie		

Liste Arrêtée Le 03/03/2020



***DÉDICACES***



*« Soyons reconnaissants aux personnes qui nous donnent du bonheur ;  
elles sont les charmants jardiniers par qui nos âmes sont fleuries »*

**Marcel Proust.**

*Toutes les lettres ne sauraient trouver les mots qu'il faut,  
Tous les mots ne sauraient exprimer la gratitude,  
l'amour, le respect et la reconnaissance.  
Aussi, c'est tout simplement que :*



*Je dédie cette thése....*

الله

*Louange a`Dieu tout puissant,  
qui m'a permis de voir ce jour tant attendu.*

*A mes très chers parents : Larbi AGOUASSIF et Aïcha Al Gaïd*

*Je ne saurais jamais vous exprimer mon amour et ma gratitude. Vos soins, vos sacrifices et votre soutien permanent m'ont permis d'avancer et d'en arriver là. Vous avez été compréhensifs quand à mes choix et m'avez toujours soutenue quel que soit le prix à payer. Vous êtes des parents en or et je remercie Dieu chaque jour de vous avoir à mes côtés. Je vous aime du fond du cœur.*

*Que ce travail, puisse couronner toutes ces années de labeur et de persévérance au cours desquelles vous étiez présents jour après jour, prêts à m'épauler et me pousser vers l'avant.*

*J'espère avoir exaucé vos rêves de me voir médecin et avoir été à la hauteur de vos attentes.*

*Je prie Dieu, le tout puissant, de vous protéger et de vous procurer santé, bonheur et longue vie incha'Allah.*

*A mes très chères sœurs et frères*

*Ismaïl, Houria, Asma, Hamza, Hajar, et Nazha*

*Je vous dédie ce travail en témoignage de ma gratitude et mon attachement.*

*Puisse nos fraternels liens se pérenniser et consolider d'avantage. Je ne pourrais d'aucune manière exprimer mon immense gratitude pour tous les sacrifices consentis, votre aide et votre générosité extrêmes ont été pour moi une source de courage, de confiance et de patience.*

*Qu'il me soit permis aujourd'hui de vous assurer ma profonde et grande reconnaissance. Qu'Allah vous apporte bonheur et santé, et que tous vos rêves voient le jour.*

*Je suis très fière de vous.*

*Je vous aime beaucoup*

*A toute la famille AGOUASSIF, toute la famille AL GAID*

*Avec toute mon estime et mon affection.*

*Que ce travail vous apporte l'estime et le respect que je porte à votre égard, et soit la preuve du désir que j'aie depuis toujours pour vous honorer.*

*Que Dieu vous accorde santé et longue vie.*

*Avec toute mon affection et mon respect.*

*A` MES CHÈRES AMIES ET COLLEGUES*

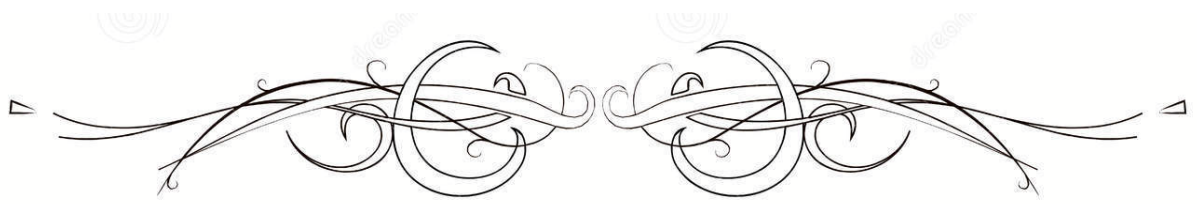
*En particulier ; IBTISSAM BOUNOIR, HIND AIT TALHIQ, MOUAD SAMI IMAM, REDA AIT SAYAD, YOUNES AIT BELLA, MAHMOUD ANOUAR....*

*Et tous ceux et celles que j'ai omis de citer*

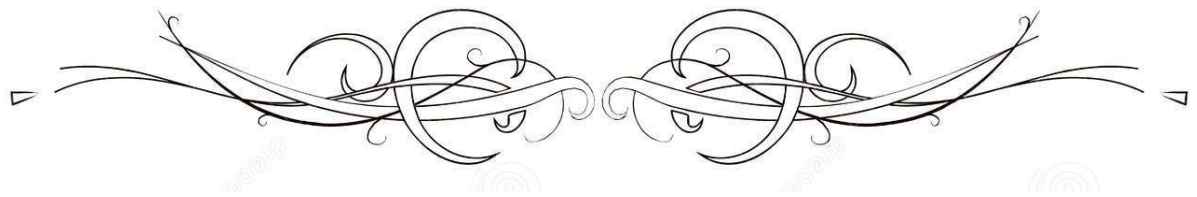
*En souvenir des moments merveilleux que nous avons passés et aux liens solides qui nous unissent.*

*Un grand merci pour votre soutien, vos encouragements, votre aide. J'ai trouvé en vous le refuge de mes chagrins et mes secrets. Avec toute mon affection et estime, je vous souhaite beaucoup de réussite et de bonheur, autant dans votre vie professionnelle que privée.*

*Je prie Allah pour que notre amitié et fraternité soient éternelles...*



***REMERCIEMENTS***



*A` MON MAITRE ET PRE`SIDENT DE THESE  
MONSIEUR LE PROFESSEUR BENELKHAJAT BENOMAR RIDOUAN  
Professeur de l'Enseignement Supérieur de Chirurgie générale IBN  
TOFAIL - Marrakech*

*Vous nous avez accordé un grand honneur en acceptant de présider le  
jury de notre thèse.*

*Puissent des générations et des générations avoir la chance de profiter de  
votre savoir qui n'a d'égal que votre sagesse et votre bonté. Veuillez, Cher  
Maître, trouvez dans ce modeste travail l'expression de notre haute  
considération et notre profond respect pour avoir guidé les premiers pas  
de ma carrière.*

*A` MON MAITRE ET RAPPORTEUR DE THE`SE  
MONSIEUR LE PROFESSEUR EL BARNI RACHID  
Professeur de l'Enseignement Supérieur de Chirurgie générale  
Hôpital militaire Avicenne - Marrakech*

*J'ai été honorée et fière de vous avoir comme rapporteur de thèse. Merci  
pour tout le temps que vous m'avez consacré , et pour tous les efforts que  
vous avez fournis pour mener à bien ce travail. Vos compétences, votre  
bonté et votre modestie n'ont point d'égal. ainsi que vos qualités  
professionnelles ne peuvent que susciter notre grande estime et profond  
respect.*

*J'éprouve pour vous plus grand respect et la plus profonde admiration.  
Veuillez trouver ici, l'assurance de ma sincère reconnaissance.*

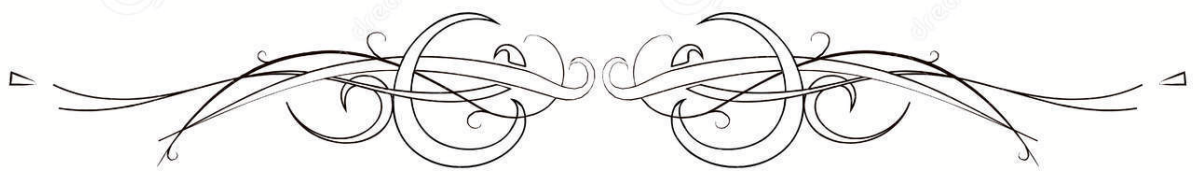
*A` NOTRE MAITRE ET JUGE DE THESE  
MONSIEUR LE PROFESSEUR ACHOUR ABDESSAMAD  
Professeur de l'Enseignement Supérieur de Chirurgie générale  
Hôpital militaire Avicenne - Marrakech  
Merci d'avoir accepté de juger mon travail*

*Votre compétence, votre rigueur et vos qualités humaines exemplaires  
ont toujours suscité mon admiration.*

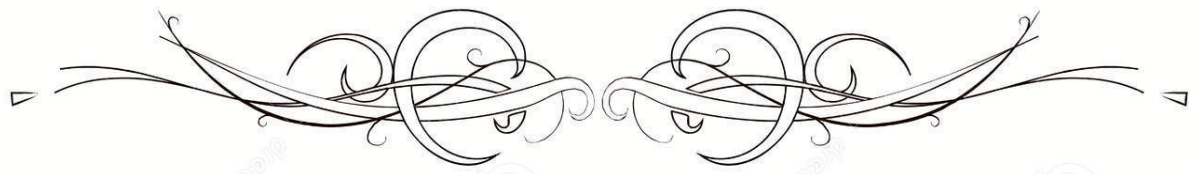
*Je vous exprime ma reconnaissance pour le meilleur accueil que vous  
m'avez réservé.*

*Veillez accepter, cher maître, toute mon estime et mon profond respect.*

*A toute personne qui a contribué  
de près ou de loin à la réalisation de ce travail*



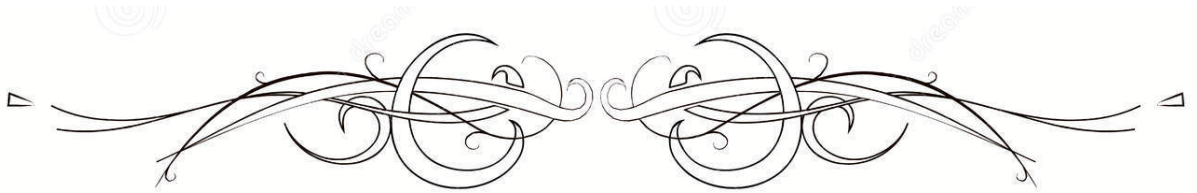
# ***ABBREVIATIONS***



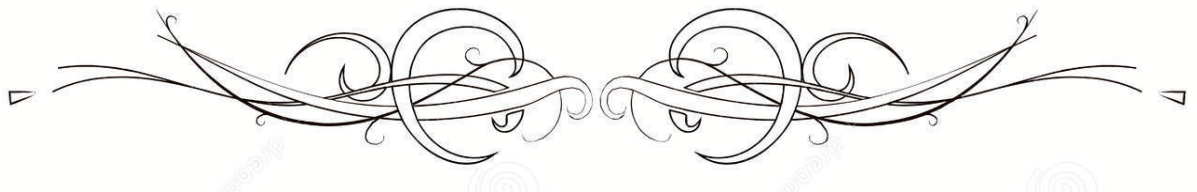
## Liste des abrégés

<b>ABC/PO</b>	: Complexe avidine–biotine peroxydase
<b>AFC</b>	: Association française de chirurgie
<b>AFIP</b>	: Armed forces institute pathology
<b>AML</b>	: Actine musculaire lisse
<b>AMM</b>	: Autorisations de mise sur le marché
<b>ASA</b>	: American Society of Anesthesiologists
<b>ASCO</b>	: American Society of Clinical Oncology
<b>ATCD</b>	: Antécédent
<b>ATP</b>	: Adénosine triphosphate
<b>BCR–ABL</b>	: Breakpoint cluster region–Abelson
<b>CALP</b>	: Calponine
<b>CEAH</b>	: Chimio–embolisation intra–artérielle hépatique
<b>CGH</b>	: Comparative genomichybridization
<b>CHU</b>	: Centre hospitalier universitaire
<b>CIP</b>	: Chimiothérapie intrapéritonéale
<b>CRP</b>	: C Reactive Protein
<b>EE</b>	: Echo–endoscopie
<b>EORTC</b>	: European Organization for Research and Treatment of Cancer
<b>ESMO</b>	: European Society for Medical Oncology
<b>F</b>	: Femme
<b>FFCD</b>	: Federation francophone de cancerologie digestive
<b>FOGD</b>	: Fibroscopie œsogastro–duodénale
<b>GANT</b>	: Gastrointestinal autonomic nerve tumors
<b>GIPACT</b>	: Gastrointestinal interstitial Pacemaker cell Tumors
<b>GIST</b>	: Gastrointestinal stromal tumour
<b>H</b>	: Homme
<b>HCD</b>	: H–caldesmon
<b>HE</b>	: Hématoxyline–éosine
<b>HPF</b>	: High–power fields
<b>HTA</b>	: Hypertension artérielle
<b>ICC</b>	: Interstitial cell of Cajal
<b>IPDC</b>	: Injection du produit de contraste
<b>IRM</b>	: Imagerie par résonance magnétique
<b>ITK</b>	: Inhibiteur de tyrosine kinase
<b>JM</b>	: Juxta–membranaire

<b>LMC</b>	: Leucé miémyéloïde chronique
<b>MSKCC</b>	: Memorial sloan-kettering cancer center
<b>NF1</b>	: Neurofibromatose
<b>NIH</b>	: National institute of health
<b>NSE</b>	: Neuronespécifiqueenolase
<b>OMS</b>	: Organisation mondiale de la santé
<b>PCNA</b>	: Proliferating cell nuclear antigen
<b>PDGF</b>	: Platelet derived growth factor
<b>PDGFRA</b>	: Platelet derived growth factor receptor $\alpha$
<b>Pkch</b>	: Protéine kinase C theta
<b>PNET</b>	: Tumeur neuroectodermiquepériphérique
<b>PS100</b>	: Protéine s100
<b>RCP</b>	: Réunion de concertation pluridisciplinaire
<b>RECIST</b>	: Response Evaluation Criteria In Solid Tumors
<b>REL</b>	: Réticulumendoplasmiquelisse
<b>SCF</b>	: Stem cell factor
<b>SD</b>	: Syndrome
<b>SMA</b>	: Smooth Muscle Actin
<b>TDM</b>	: Tomodensitométrie
<b>TEP- FDG</b>	: Tomographie par émission de positrons utilisant le fluoroxyglucose
<b>TK</b>	: Tyrosine kinase
<b>TOGD</b>	: Transit oesogastro-duodéna1
<b>VEGF</b>	: Vascular Endothelial Growth Factor
<b>VS</b>	: Vitesse de sédimentation



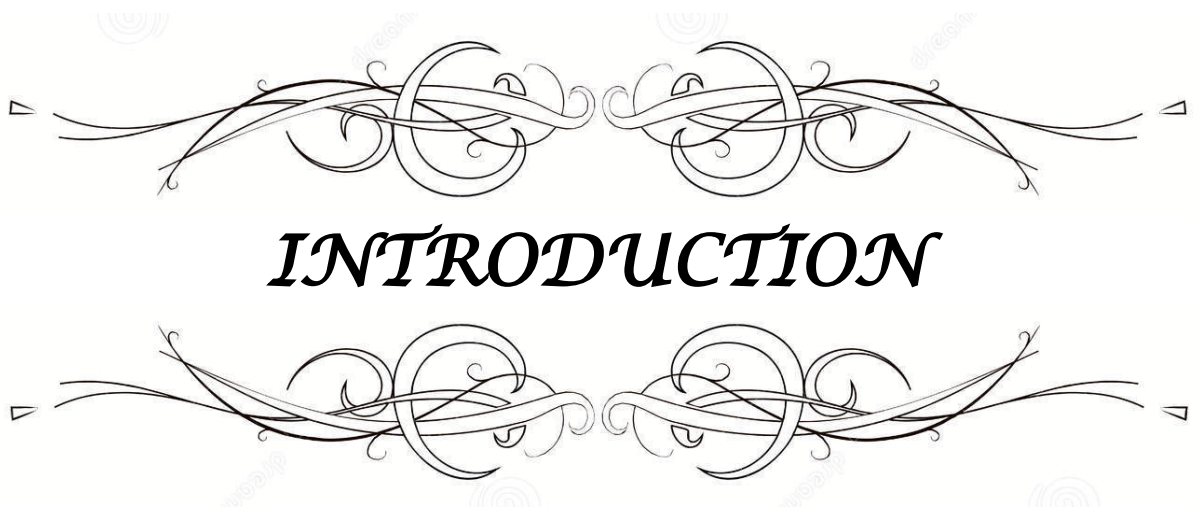
# ***PLAN***



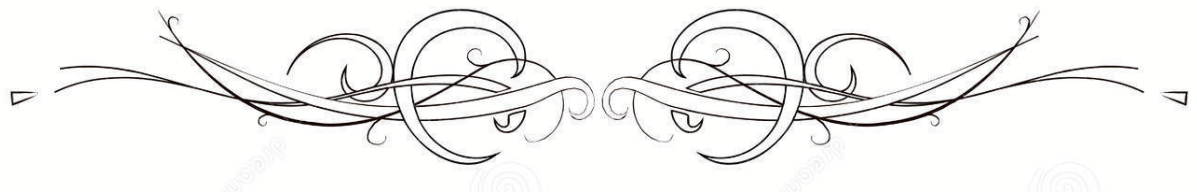
<b>INTRODUCTION</b> .....	<b>1</b>
<b>MATERIELS ET METHODES</b> .....	<b>3</b>
I. But de l'étude.....	4
1. Objectif général :.....	4
2. Objectifs spécifiques :.....	4
II. Matériels et méthodes.....	4
1. Cadre, type et période de l'étude :.....	4
2. Sélection des patients :.....	5
3. Recueil des données :.....	5
4. Analyse des résultats :.....	5
<b>RESULTATS</b> .....	<b>6</b>
I. DONNÉES DEMOGRAPHIQUES ET ÉPIDÉMIOLOGIQUE.....	7
1. Nombre de patients inclus dans l'étude :.....	7
2. Âge :.....	7
3. Sexe :.....	7
4. Niveau socio-économique et couverture sanitaire :.....	8
5. Fréquence hospitalière :.....	8
6. Localisations tumorales :.....	8
II. DONNEES CLINIQUES.....	9
1. Antécédents :.....	9
2. Profil clinique.....	10
III. DONNEES PARACLINIQUES.....	12
1. Exploration biologique :.....	12
2. Exploration morphologique.....	12
IV. RÉPARTITION TUMORALE.....	16
1. Selon la localisation :.....	16
2. Selon les associations lésionnelles (GIST syndromiques) :.....	17
V. MOYENS DE CONFIRMATION DIAGNOSTIQUE.....	17
1. Étude histologique des prélèvements biopsiques:.....	17
2. Étude histologique sur pièces chirurgicales :.....	17
VI. DONNEES ANATOMOPATHOLOGIQUES.....	17
1. Macroscopie :.....	17
2. Microscopie :.....	19
3. Grade histo-pronostique et critères de malignité :.....	20
VII. EXTENSION TUMORALE.....	23
VIII. DONNEES THERAPEUTIQUES ET PRISE EN CHARGE.....	23
1. Traitement chirurgical.....	23
2. Traitement médical :.....	28
IX. EVOLUTION.....	28
X. MORTALITÉ.....	29

<b>DISCUSSION</b>	<b>30</b>
I. DEFINITION	31
II. HISTORIQUE	32
III. ETIOPATHOGENIE	34
1. Origine cellulaire des GIST :	34
2. Pathogénie des GIST : rôle centrale de la protéine KIT :	35
IV. ETUDE EPIDEMIOLOGIQUE :	40
1. Fréquence et incidence :	40
2. Âge :	40
3. Sexe :	41
4. Race :	42
5. Formes familiales ou syndromiques :	42
6. Localisation :	42
V. ETUDE CLINIQUE :	44
1. Circonstances de découverte :	44
2. Délai de consultation :	44
3. Les signes fonctionnels :	45
4. Les signes physiques	47
5. Associations pathologiques :	48
VI. ETUDE PARACLINIQUE	50
1. Explorations radiologiques :	50
2. Explorations digestives :	55
3. Biologie :	58
VII. DIAGNOSTIC POSITIF	59
1. Moyens de confirmation :	59
2. Etude anatomopathologique :	63
VIII. PRONOSTIC ET CRITÈRES DE MALIGNITÉ	75
1. Critères cliniques :	76
2. Critères morphologiques :	76
3. Critères anatomopathologiques :	77
4. Facteurs cytogénétiques et profil mutationnels :	82
IX. DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL	84
1. Léiomyome et léiomyosarcome :	85
2. Schwannome :	85
3. Sarcome de Kaposi :	86
4. Carcinome sarcomatoïde :	86
5. Tumeur fibreuse solitaire :	86
6. Mélanome :	87
7. Séminome :	87
X. PRISE EN CHARGE	87
1. Bilan pré-thérapeutique :	87
2. Traitement :	88
3. Evolution et pronostic :	121

CONCLUSION.....	124
ANNEXES.....	126
RESUMES.....	130
BIBLIOGRAPHIE.....	137



# ***INTRODUCTION***



Les tumeurs stromales digestives ou « Gastro-intestinal stromaltumors » (GIST), sont les tumeurs conjonctives les plus fréquentes du tube digestif avec une incidence allant jusqu'à 14-20 cas par million d'habitants dans le monde et une prévalence d'environ 130 cas par million d'habitants.

Ces tumeurs siègent le plus souvent dans l'estomac, mais elles sont également rencontrées tout le long du tractus digestif, et exceptionnellement dans le mésentère et le rétropéritoine.

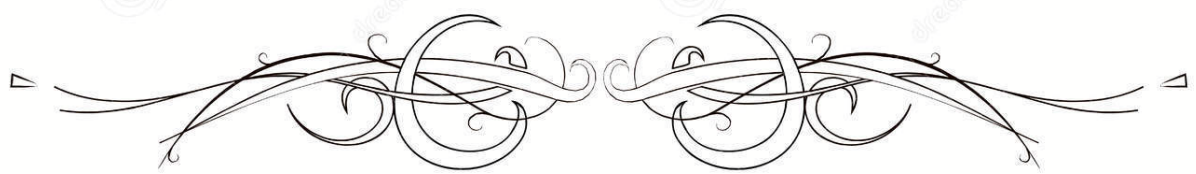
Elles se développent à partir des cellules interstitielles de Cajal «cellules mésenchymateuses pacemaker» présentes à l'état normal entre les couches circulaires interne et longitudinale externe de la musculature digestive.

Ces cellules interviennent dans la régulation de la motilité digestive. Leur histogénèse, leur classification, leurs critères diagnostiques ainsi que leur potentiel évolutif ont fait l'objet de multiples controverses.

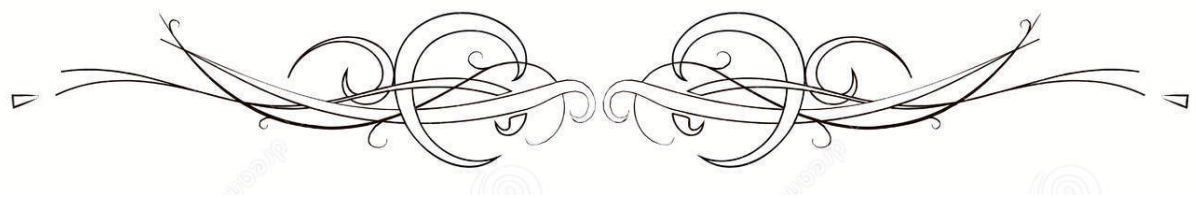
Elles sont le plus souvent asymptomatiques découvertes fortuitement lors de l'endoscopie ou de la chirurgie ou bien se révèlent par des symptômes digestifs peu spécifiques (hémorragie digestive, douleurs abdominales...).

Leur traitement est en général chirurgical; la radiothérapie et la chimiothérapie sont peu efficaces. Cependant une nouvelle molécule, le STI 571 ( imatinib ), qui est un inhibiteur des tyrosines kinases, a montré son efficacité vis-à-vis des tumeurs stromales agressives récidivantes avec des localisations métastatiques. Cette thérapie a changé le pronostic de ces tumeurs.

Le but de notre étude est de mettre le point sur les aspects épidémiologiques, cliniques et thérapeutiques des tumeurs stromales digestives, en nous appuyant sur une étude descriptive rétrospective de 10 cas colligés au service de Chirurgie viscérale de l'hôpital militaire Avicenne de Marrakech pendant une période de 5 ans (janvier 2015-décembre 2019), ainsi que de comparer ces résultats à ceux retrouvés dans la littérature nationale et internationale.



***MATÉRIELS ET MÉTHODES***



## **I. But de l'étude**

### **1. Objectif général :**

Étudier les aspects épidémiologiques, cliniques, morphologiques, anatomopathologiques, thérapeutiques et évolutifs des tumeurs stromales gastro-intestinales.

### **2. Objectifs spécifiques :**

- ✓ Énumérer les principaux tableaux cliniques des tumeurs stromales gastro-intestinales et les circonstances de leur découverte.
- ✓ Mettre le point sur les difficultés rencontrées lors du diagnostic.
- ✓ Décrire les différentes modalités thérapeutiques et leurs résultats.
- ✓ Apprécier le pronostic global des tumeurs stromales gastro-intestinales.

## **II. Matériels et méthodes**

### **1. Cadre, type et période de l'étude :**

C'est une étude rétrospective descriptive réalisée sur 10 patients atteints de tumeurs stromales gastro-intestinales répertoriées au service de chirurgie viscérale de l'hôpital militaire Avicenne de Marrakech durant une période s'étalant sur 5 ans, allant du mois de janvier 2015 au mois de décembre 2019.

## **2. Sélection des patients :**

### **2.1. Critères d'inclusion :**

Nous avons inclus dans notre étude tous les cas de tumeurs digestives diagnostiquées comme GIST au moyen d'investigations paracliniques (notamment histologiques), pendant la période étalée de l'an 2015 jusqu'à la fin de l'an 2019 et dont la prise en charge s'est faite au service de chirurgie viscérale de l'hôpital militaire Avicenne de Marrakech.

### **2.2. Critères d'exclusion :**

Ont été exclus de l'étude les dossiers des malades comportant des données incomplètes concernant des variables majeures telles que les données histologiques, les comptes rendus opératoires et l'évaluation du suivi.

## **3. Recueil des données :**

Le recueil des informations a été réalisé au moyen d'une fiche d'exploitation standardisée anonyme, comportant plusieurs critères démographiques, cliniques, radiologiques, endoscopiques, anatomopathologiques (macroscopiques et microscopiques), thérapeutiques et enfin évolutifs.

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.

## **4. Analyse des résultats :**

Nous avons utilisé le logiciel Excel pour l'analyse statistique. Notre étude était de type descriptif et rétrospectif, les résultats des variables quantitatives ont été convertis en moyennes, et ceux des variables qualitatives en effectifs et en pourcentages.



***RESULTATS***



## I. DONNÉES DEMOGRAPHIQUES ET ÉPIDÉMIOLOGIQUE

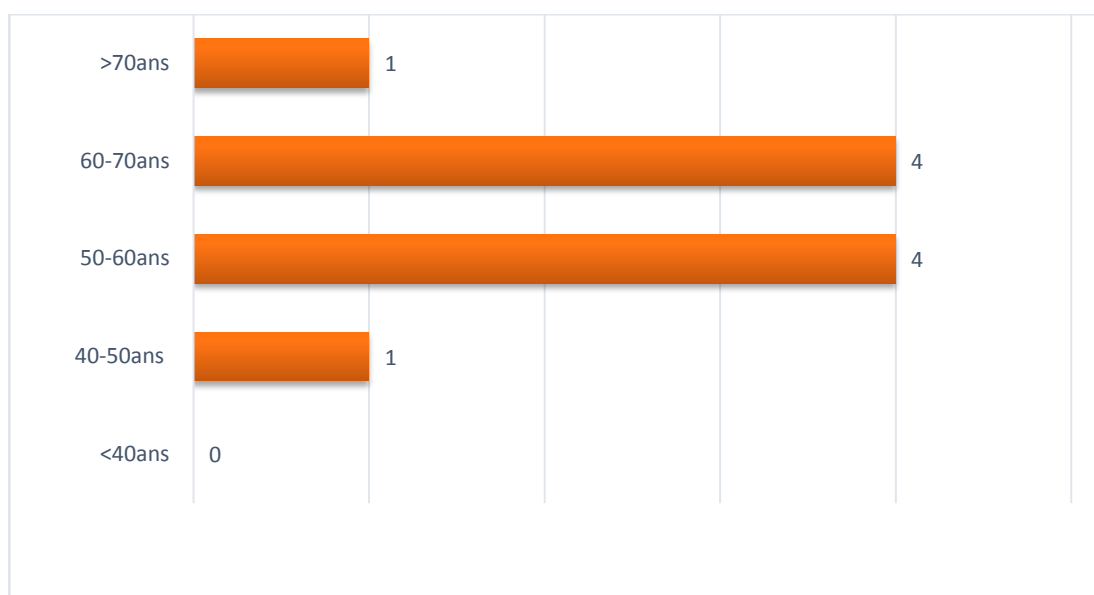
### 1. Nombre de patients inclus dans l'étude :

Le nombre total des patients inclus dans l'étude était de 10 patients.

### 2. Âge :

L'âge de nos patients était compris entre 45 et 78 ans, avec une moyenne de 58,6 ans.

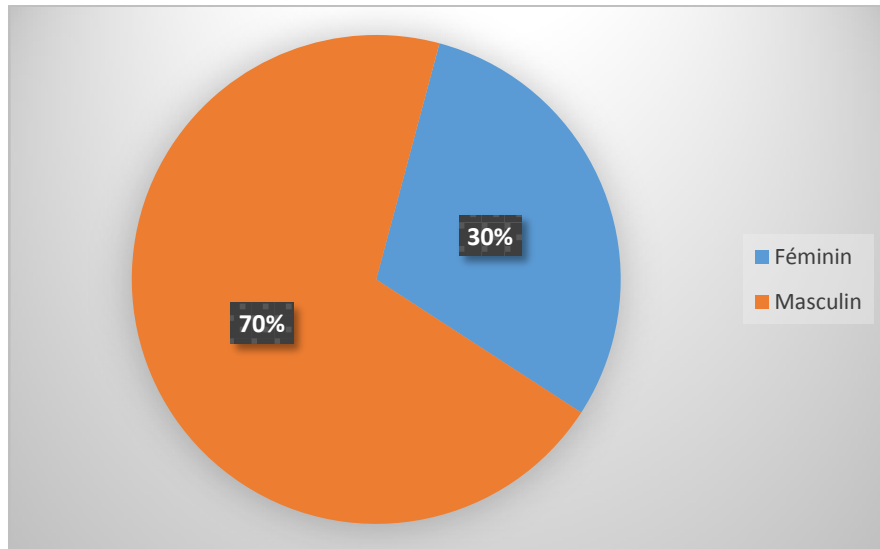
Le graphique ci-dessous correspond à la répartition des sujets de notre étude en fonction des différentes tranches d'âge (figure 1).



**Figure1** :Répartition des patients selon l'âge .

### 3. Sexe :

Cette série concerne 3 patients de sexe féminin et 7 de sexe masculin avec un sexe ratio de 2,3. Nous avons noté une nette prédominance masculine 7 hommes / 3 femmes comme représenté sur la figure 2.



**Figure 2 : Répartition selon le sexe.**

#### **4. Niveau socio-économique et couverture sanitaire :**

84% de nos patients avaient un bas niveau socio-économique.

6 de nos patients étaient mutualistes, alors que 4 patients ne disposaient d'aucune couverture sanitaire.

#### **5. Fréquence hospitalière :**

##### **1.1. Fréquence par rapport au reste des cancers digestifs :**

Dans notre série, les GIST représentent 2% de l'ensemble des tumeurs digestives (500 cas) prises en charge au service de chirurgie générale de l'hôpital militaire Avicenne pendant la même période de l'étude.

#### **6. Localisations tumorales :**

La localisation gastrique représentait 7 cas parmi 10 soit dans 70% des cas, 3 patients avaient une localisation grêlique soit dans 30% des cas (Figure 3).

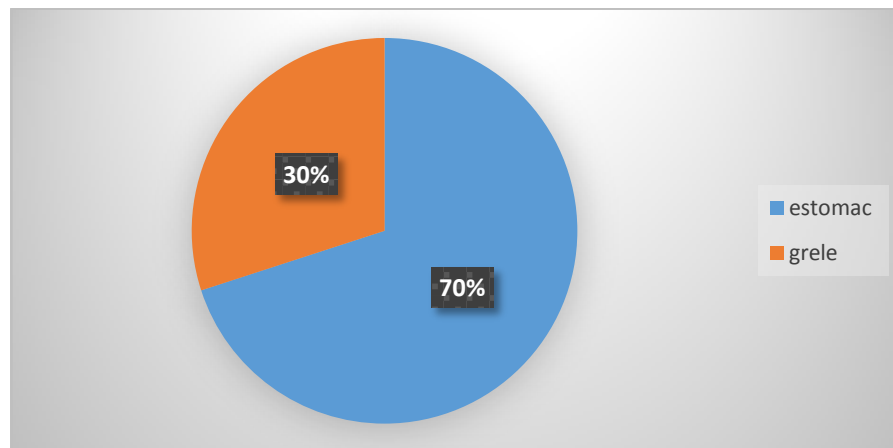


Figure 3 :Répartition des GIST selon leurs localisations .

## II. DONNEES CLINIQUES

### 1. Antécédents :

#### 1.1. Antécédents Médicaux :

Les antécédents médicaux de nos patients sont représentés dans la figure 4.

Nous retrouvons en chef de fil la notion de l'alcoolisme-tabagisme dans 40% des cas, suivi du diabète dans 30% des cas, puis de l'hypertension artérielle dans 20% des cas et enfin de l'ulcère gastrique dans 20% des cas.

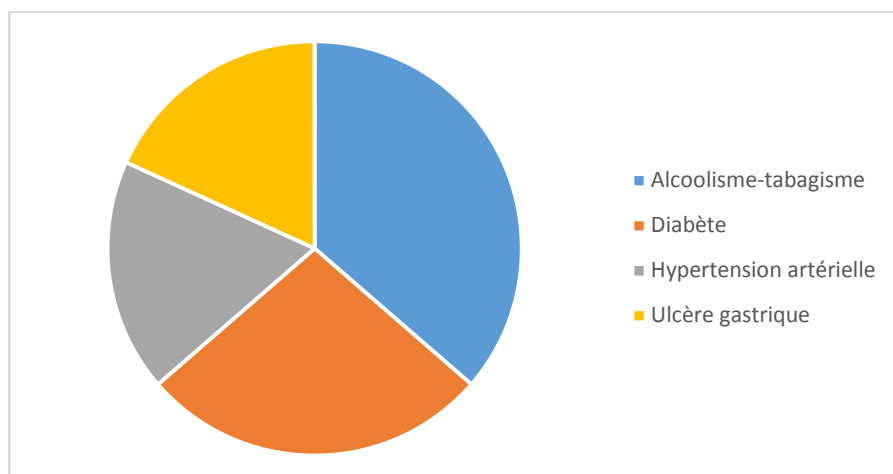


Figure 4 :Antécédents médicaux des patients.

**1.2. Antécédents chirurgicaux :**

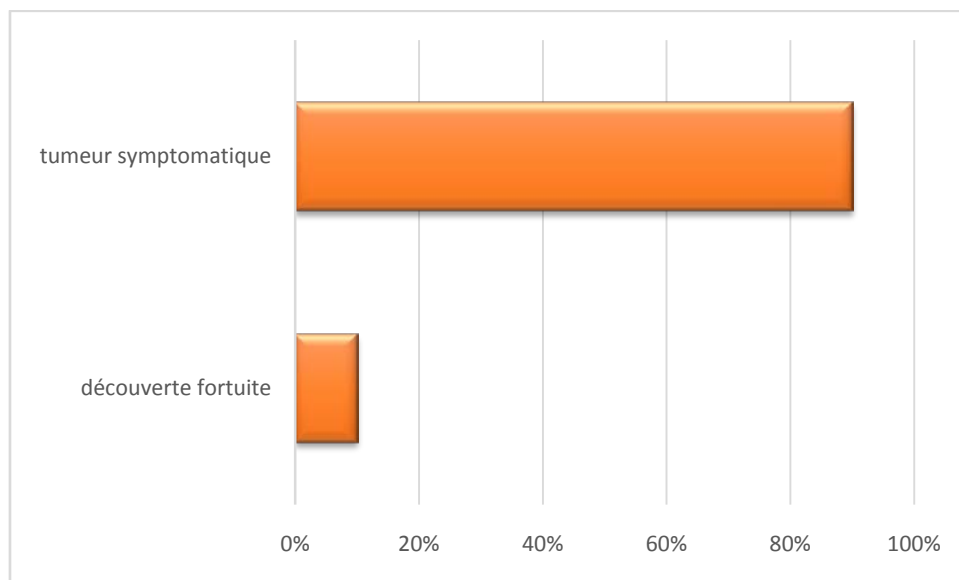
- Cholécystectomie (1 cas)
- Angioplastie (1 cas)
- Fracture de Pouteau–Colles (1 cas)

**2. Profil clinique**

**2.1. Circonstances de découverte :**

La découverte était fortuite dans 1 cas .

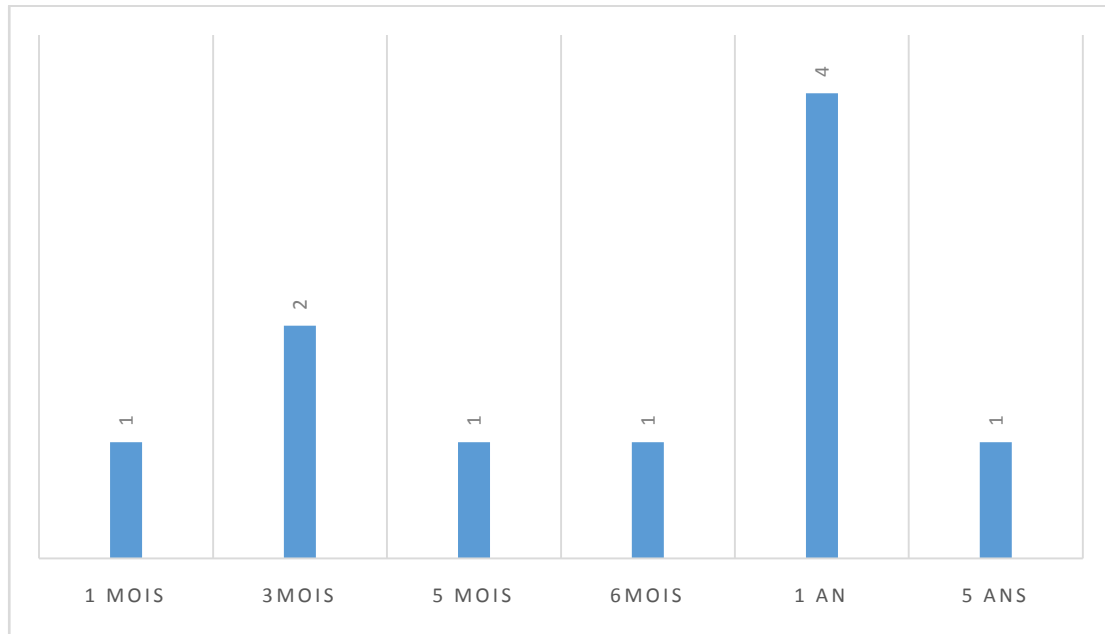
La GIST était donc cliniquement symptomatique chez les 9 autres patients comme détaillés ci-dessous (Figure5).



**Figure 5 : Répartition selon le mode de découverte fortuite/symptomatique.**

**2.2. Délai entre l'apparition des symptômes et la première consultation :**

Le délai entre le début de la symptomatologie et la consultation était compris entre 1 mois et 60 mois avec une moyenne de 08 mois (Figure 6). La majorité de nos patients(90 %) ont consulté avant la première année.

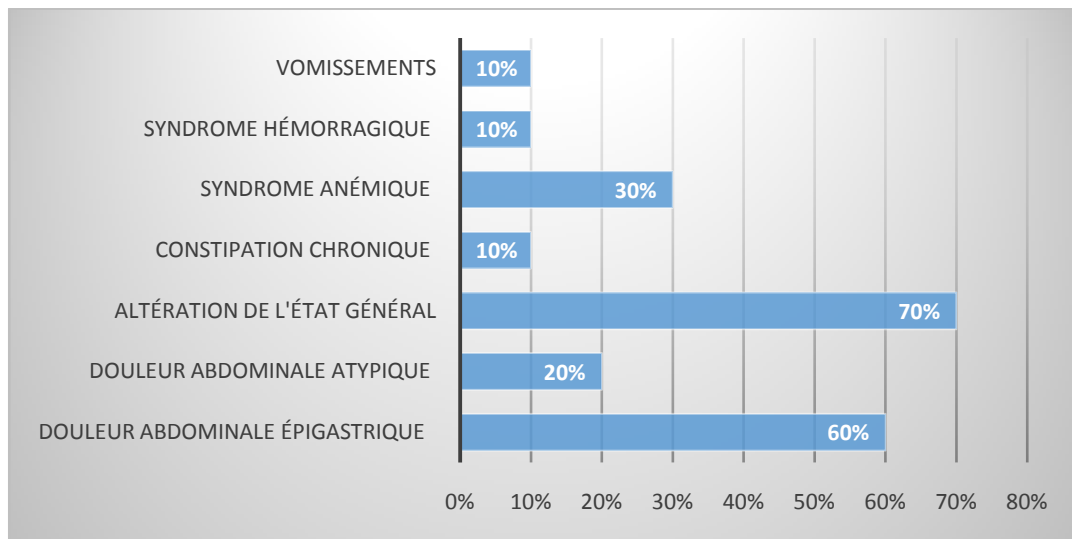


**Figure 6 : Délai entre l'installation des symptômes et le diagnostic.**

### **2.3. Signes fonctionnels :**

La symptomatologie était dominée par :

- Le syndrome douloureux:
  - Les épigastralgies: retrouvées chez 6 patients sur 10 soit dans 60% des cas.
  - Douleur abdominale atypique: rapportée chez 2 patients sur 10 soit dans 20% des cas.
- Le syndrome hémorragique: observé chez 1 patient sous forme de melæna isolé.
- Le syndrome anémique: signalé chez 3 patients sur 10 soit dans 30% des cas.
- L'altération de l'état général associée à l'amaigrissement : retrouvés chez 7 patients sur 10 soit dans 70% des cas.
- Les vomissements : rapportés 1 patient sur 10 soit dans 10% des cas.
- La constipation chronique était retrouvée chez 1 patients soit dans 10% des cas.



**Figure 7 : Les signes cliniques révélant les GIST dans notre série .**

#### **2.4. Signes physiques :**

L'examen clinique des patients de notre série était sans particularités dans 50 % des cas.

Tandis qu'il avait révélé:

- Une sensibilité abdominale chez 2 patients dans 20%des cas.
- Une masse abdominale palpable chez 3 patients soit dans 30% des cas.

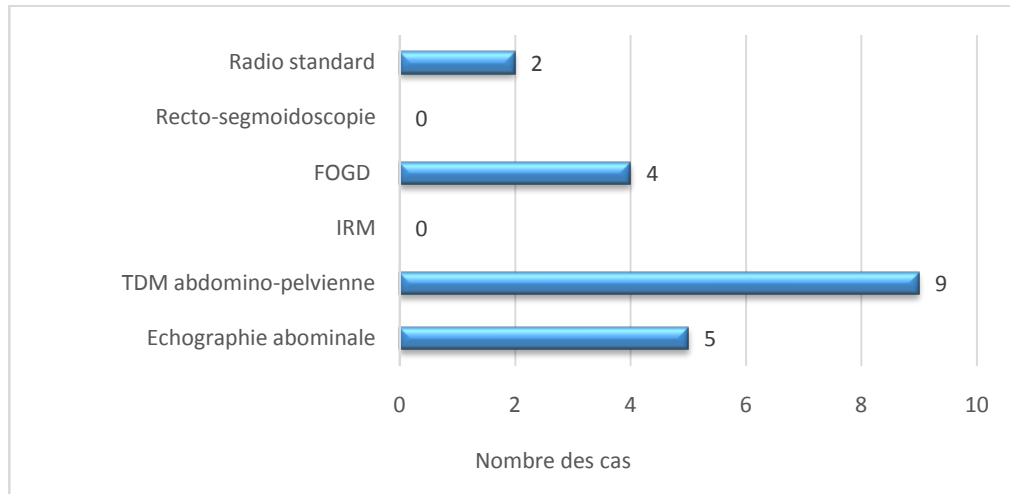
### **III. DONNEES PARACLINIQUES**

#### **1. Exploration biologique :**

Une anémie hypochrome microcytaire a été retrouvée, avec un taux moyen d'hémoglobine de 9,5 g/dl ; variant entre 6,9 g/dl et 10,1g/dl.

#### **2. Exploration morphologique**

Le graphique suivant représente un listing bref de l'ensemble des examens complémentaires morphologiques qui ont été réalisés chez nos patients. La TDM thoraco-abdomino-pelvienne et a été demandée également dans le cadre du bilan d'extension.



**Figure 8 :** Explorations digestives et radiologiques réalisées chez nos malades.

**2.1. Échographie abdominale :**

Elle a été réalisée chez 5 patients dans 50 % des cas.

Elle n'a pas montré d'anomalie dans un seul cas, et elle avait objectivé dans les quatre cas restants :

- une masse d'échostructure tissulaire hypoéchogène occupant :
  - la paroi gastrique dans 3 cas .
  - la paroi intestinale dans 1 cas .
- Un épanchement libre de la grande cavité dans 1 seul cas .

Elle avait cependant permis de guider la biopsie dans 3 cas.



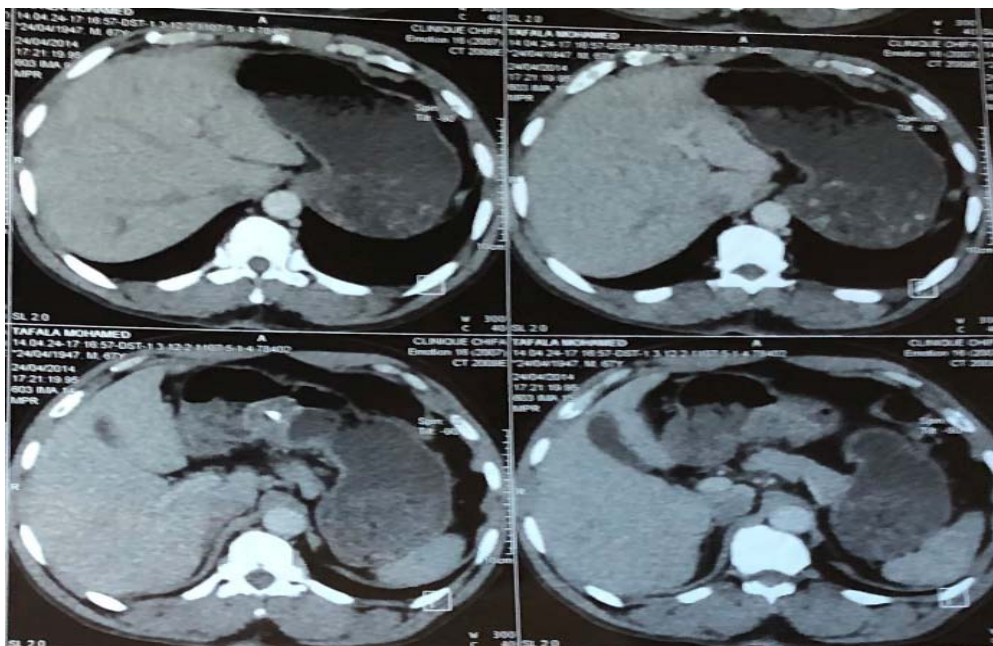
**Figure 9:**Image échographique montrant une formation tumorale hypoéchogène hétérogène au niveau de la face postérieure de l'estomac.

**2.2. Tomodensitométrie :**

Une TDM abdomino-pelvienne (C-, C+) a été réalisée chez la majorité des patients de notre série (9 cas), elle a permis de bien visualiser le processus tumoral avec une sensibilité de 100 %.

Les résultats étaient comme suit :

- Formation tissulaire endoluminale gastrique (4\*3.8cm) avec prise de contraste hétérogène, faisant évoquer une tumeur stromale.
- Angiome hépatique.
- Multiples lésions intrapéritonéales adjacentes abdomino-pelvienne arrondie hypodenses.
- Épanchement intra-péritonéal.
- Adénopathies coelio mésentériques et péri aortiques de tailles variables.



**Figure 10 : TDM abdominale montrant une masse tissulaire hétérogène au dépend de laparoi gastrique**



**Figure 11:** TDM abdominale montrant des multiples lésions intra péritonéales adjacentes abdomino–pelviennes arrondies hypodenses

### 2.3. Imagerie par résonance magnétique :

Elle n'a été jamais demandée dans notre étude.

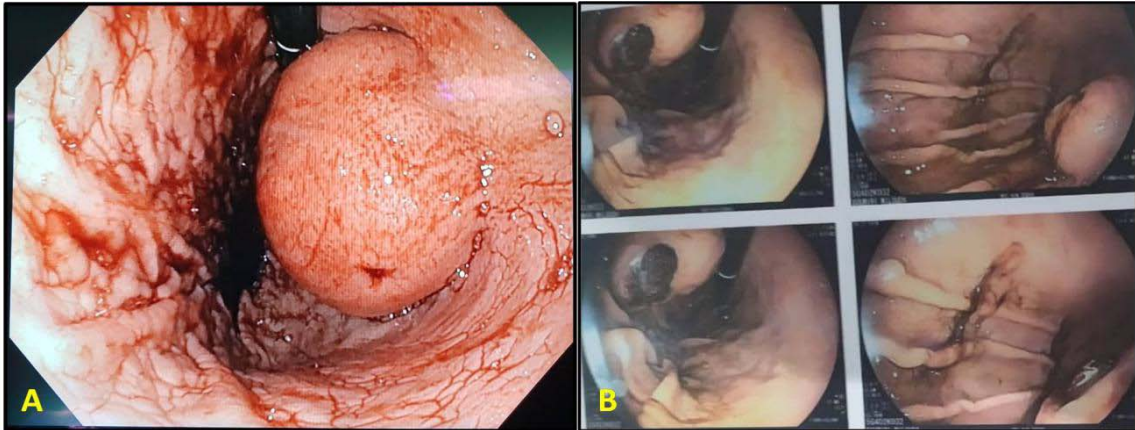
### 2.4. Endoscopie digestive et Echo-endoscopie :

Une fibroscopie oeso–gastroduodénale a été réalisée chez 4 de nos patients soit dans 40% des cas. Elle a été demandée pour les signes cliniques suivants: hémorragie digestive haute, épigastralgies chroniques ou une association des deux.

Elle a retrouvée :

- Un processus tumoral medio gastrique ulcéro–bourgeonnat saignant spontanément dans 2 cas .
- Un processus tumoral sous muqueux dans 1 cas.
- Compression extrinsèque dans 1 cas .

L'écho–endoscopie, la recto–sigmoidoscopie et la coloscopie totale n'étaient jamais demandées dans notre étude.



**Figure 12 : Aspets endoscopiques des GIST**

**A :** GIST fundique sous forme d'une masse sous muqueuse avec stigmates de saignement récent chez un patient de notre étude.

**B :** GIST de la petite courbure sous forme d'un processus ulcérobourgeonnant chez un autre patient de notre étude.

#### **2.5. Radiographies standards et opacifications digestives :**

La radiographie du thorax centrée sur les coupoles a montré un syndrome d'épanchement liquidien gauche de moyenne abondance chez le patient admis pour épigastralgie chronique .

Le transit oeso-gastroduodéal et le transit du grêle n'ont pas été demandés chez aucun de nos patients.

## **IV. RÉPARTITION TUMORALE**

### **1. Selon la localisation :**

Parmi les cas que nous avons rapporté, les GIST étaient de localisation :

- Gastrique dans 7 cas soit dans 70% des cas.
- Grélique dans 3 cas soit dans 30% des cas.

## 2. Selon les associations lésionnelles (GIST syndromiques) :

Dans notre série, aucune association lésionnelle, que ce soit une Triade de Carney ou neurofibromatose de Recklinghausen n'a été observée.

## V. MOYENS DE CONFIRMATION DIAGNOSTIQUE

### 1. Étude histologique des prélèvements biopsiques:

La biopsie était le moyen de confirmation diagnostique chez 3 patients (30%).

Elle était faite :

- Sous endoscopie dans 2 cas pour les tumeurs accessibles à l'endoscopie, notamment gastrique (2 cas soit 20%).
- Et dans 1 cas la biopsie était scano-guidée.

Les tumeurs du grêle restaient inaccessibles à l'endoscopie.

### 2. Étude histologique sur pièces chirurgicales :

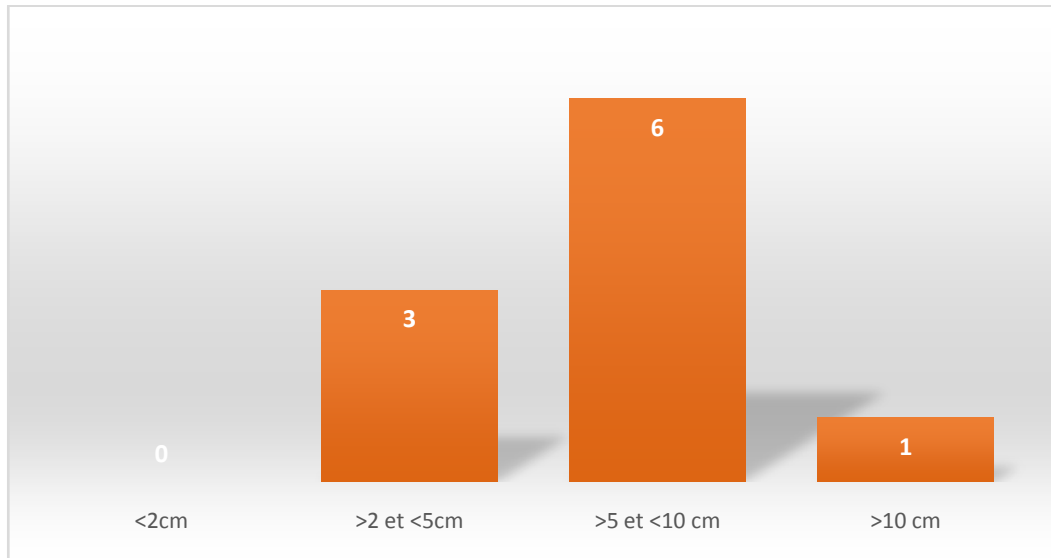
La chirurgie était le moyen de confirmation diagnostique chez 7 patients soit dans 70% des cas.

## VI. DONNEES ANATOMOPATHOLOGIQUES

### 1. Macroscopie :

#### 1.1. Taille tumorale :

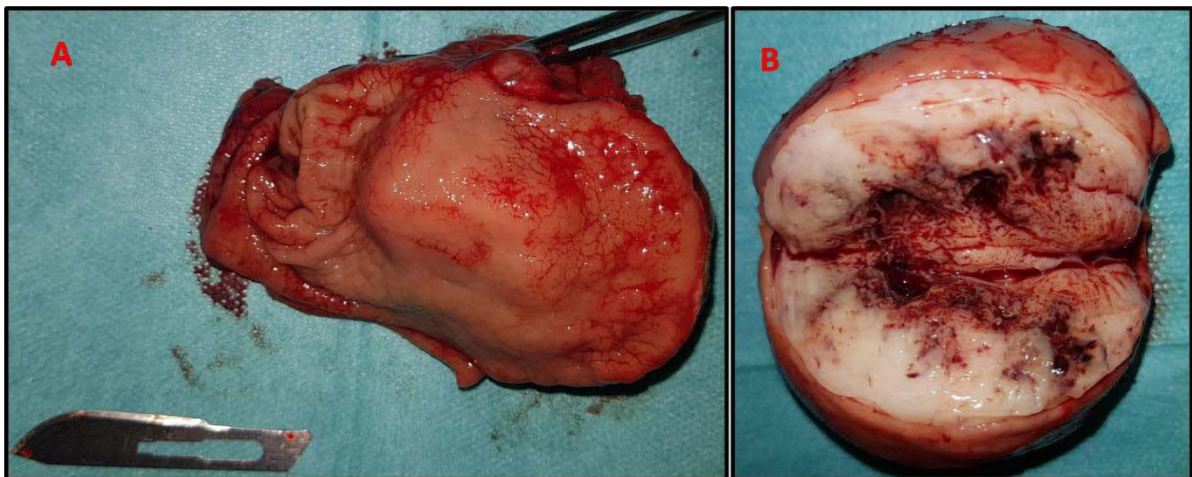
La taille tumorale variait entre 3,5 cm et 11 cm avec une moyenne de 6,95 cm.



**Figure13:** Répartition des cas selon la taille tumorale.

**1.2. Description :**

- Grossièrement arrondies, les GIST dans notre série avaient une surface lisse parfois bosselée, et elles étaient parfois entourées d'une pseudo capsule. Elles étaient parfois ulcérées, parfois avec des zones hémorragiques et nécrotiques. Leur couleur variait entre le blanc et le brun.



**Figure 14:** Aspects macroscopiques des GI

- A:** Aspect d'un GIST antral grossièrement arrondi à surface bosselé chez un patient de notre étude
- B:** Aspect d'une pièce de résection gastrique atypique pour GIST montrant des zones hémorragiques et nécrotiques avec une couleur variant entre le blanc et le brun chez un autre patient de notre étude

## 2. Microscopie :

### 2.1. Type cellulaire :

Sur le plan anatomo-pathologique, le type cellulaire fusiforme était le plus prépondérant (70%); suivie du type épithélioïde dans 2 cas (20%). Le type mixte était présent dans 1 cas (10 %).

**Tableau I : Répartition des GIST selon l'aspect des cellules tumorales .**

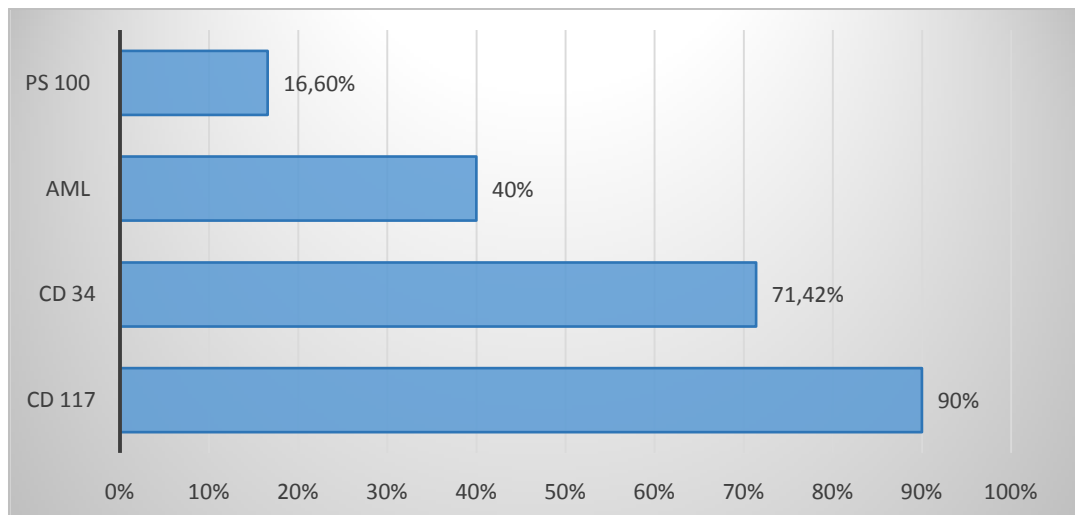
Aspect cellulaire	Fusifforme	Epithélioïde	Mixte
Nombre de cas	7	2	1

### 2.2. Profil immuno-histochimique :

L'étude immunohistochimique a été effectuée chez tous les patients et ce à la recherche de l'expression de la protéine C-kit. Elle était positive dans 9 cas soit dans 90% des cas. Cette recherche était négative chez 1 patient, soit dans 10% des cas; Ce dernier présentait cependant des marqueurs CD 34 (Marqueur moins spécifique) / AML positifs suggérant fortement le diagnostic de la tumeur stromale.

**Tableau II : le profil immunohistochimique de nos cas.**

Marqueurs	Nombre fois recherchés	Nombre de cas positif	Pourcentage positivité /Nombre de test recherchés
<b>CD 117 (C kit)</b>	10	9	90%
<b>CD 34</b>	7	5	71,42%
<b>AML</b>	5	2	40%
<b>PS 100</b>	6	1	16,6%
<b>Desmine</b>	0	0	0%



**Figure 15 : Répartition selon la positivité des marqueurs immunohistochimiques .**

### **2.3. Profil moléculaire :**

La biologie moléculaire à la recherche des mutations des gènes KIT et PDGFRA n'était jamais demandée pour nos patients, vu leur indisponibilité dans notre contexte.

## **3. Grade histo-pronostique et critères de malignité :**

### **3.1. Taille tumorale**

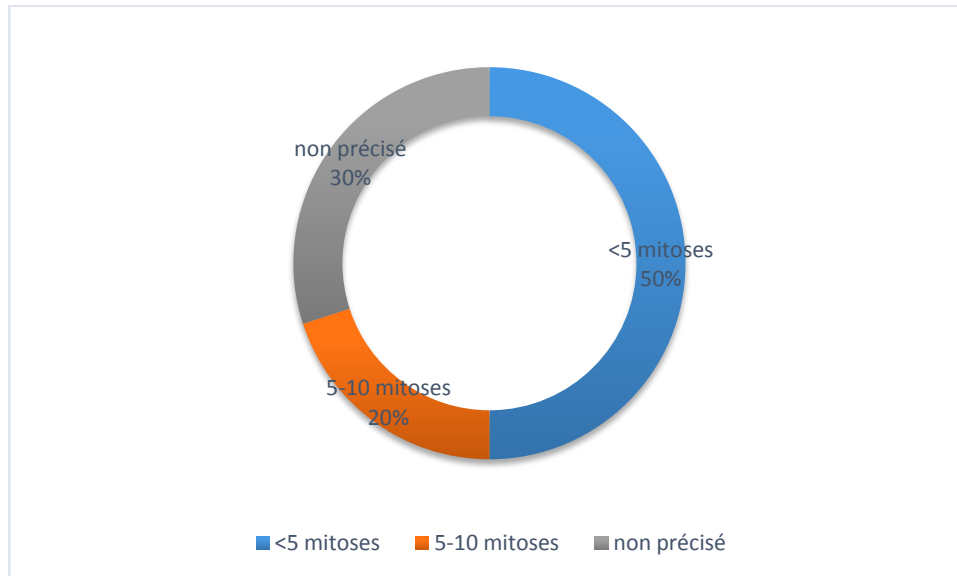
Comme sus décrit, la taille tumorale moyenne de nos patients était de 6.95 cm. A noter que 70% avait une taille dépassant les 5 cm, répartis comme suit :

- Inférieure ou égale à 5 cm: 3 patients (30%).
- Entre 5 et 10 cm: 6 patients (60%).
- Au-delà de 10 cm: 1 patient (10 %).

### **3.2. Index mitotique**

L'index mitotique était précisé chez 7 patients, il était :

- Inférieur à 5 mitoses par 50 champs dans 5 cas.
- Entre 5 et 10 mitoses par 50 champs dans 2 cas.



**Figure 16 : Répartition selon l'index mitotique.**

### **3.3. Classification selon les différents scores histo-pronostiques**

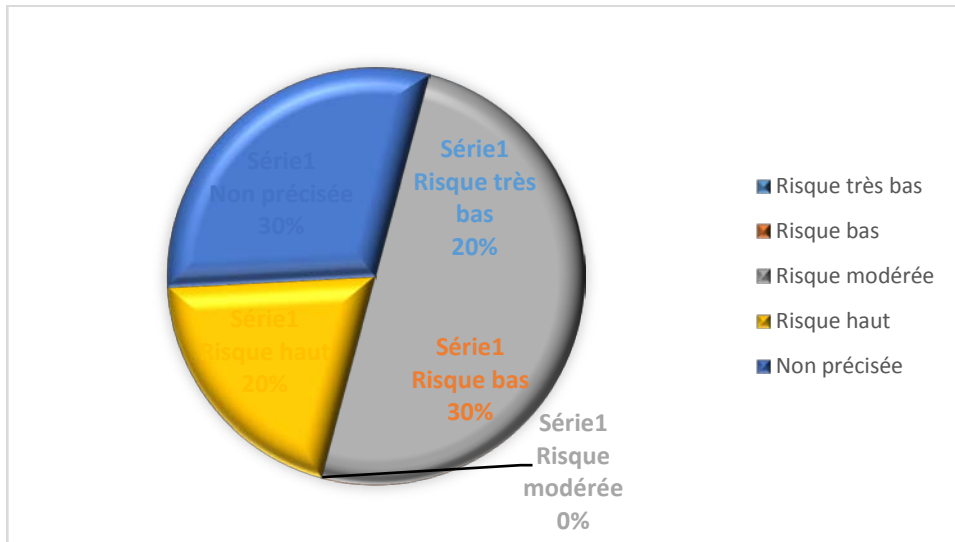
Après exclusion des tumeurs métastatiques et/ou non opérables (n=1), une évaluation du risque de récurrence selon les différentes classifications histo-pronostiques a été appréciée pour l'ensemble des tumeurs réséquées.

#### **a. Classification de l'AFIP :**

Selon la classification de l'AFIP (Armed Forces Institute Of Pathology) qui se base sur la localisation tumorale, la taille tumorale et son index mitotique, le risque de malignité dans notre série a été évalué comme suit :

- Risque très bas (inférieur à 3%) : 2 patients (20% des cas)
- Risque bas (3%-10%) : 3 patients (30% des cas)
- Risque modéré (10%-30%) : 0 patients (0 % des cas)
- Risque haut (supérieur à 30%) : 2 patients (20%)

Le risque n'a pas pu être précisé selon cette classification chez 3 patients (30% des cas) car l'index mitotique n'a pas été précisé.

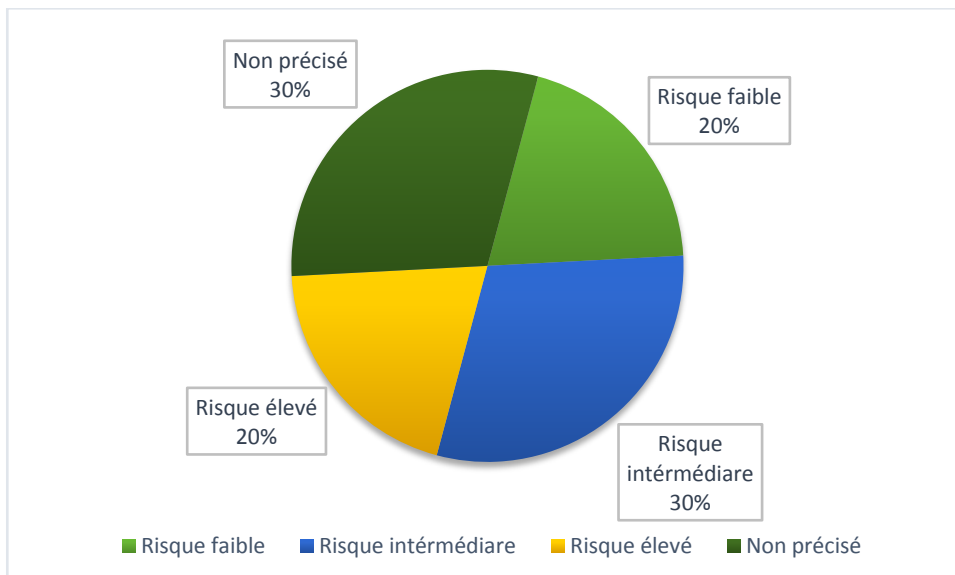


**Figure 17 :** Évaluation du risque selon la classification de l'AFIP dans notre série.

**b. Classification du NIH (National institute of health)**

La classification du NIH a permis d'évaluer le potentiel évolutif de ces tumeurs et ce en les stadifiant selon 3 principales catégories :

- Risque faible : 2 patients .
- Risque intermédiaire : 3 patients .
- Risque élevé : 2 patients .



**Figure 18:** Répartition selon la classification NIH.

## **VII. EXTENSION TUMORALE**

Le bilan d'extension avait compris un examen clinique complet chez tous les patients qui était sans particularité sauf chez un patient qui avait une hépatomégalie d'allure tumorale. Une étude scannographique a été réalisée dans 9 cas.

Ce bilan a permis de retrouver :

- Une tumeur localisée chez 7 patients soit dans 70% des cas
- Des métastases hépatiques
- Un épanchement péritonéal
- Des adénopathies coelio mésentériques
- Des métastases extra-digestives chez un seul patient qui avait des métastases de localisation pulmonaire

Au total, notre série comportait 70% de GIST localisée (7 cas), 20% de GIST localement avancée (2 cas) et 10% de GIST métastatiques (1 cas).

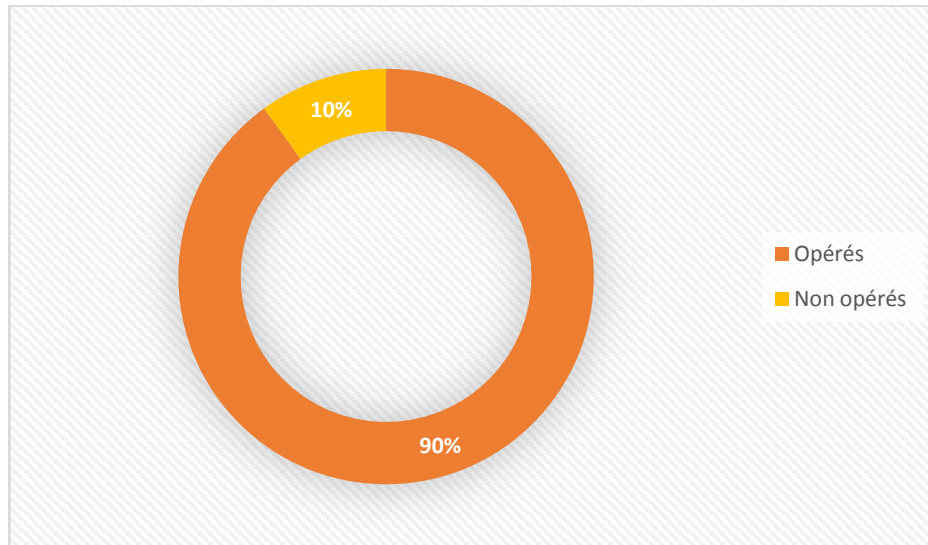
## **VIII. DONNEES THERAPEUTIQUES ET PRISE EN CHARGE**

### **1. Traitement chirurgical**

Dans notre série, 9 patients ont été opérés soit un taux d'opérabilité était de 90%. Le geste chirurgical était adapté à la localisation tumorale et à son extension locorégionale.

Un seul patient qui n'a pas été opéré vu qu'il s'agissait d'une tumeur métastatique (métastase pulmonaire) il a été mis sous imatinib.

Parmi les patients opérés, 1 patient avait présenté une GIST gastrique localisée et hémorragique (responsable d'un choc hémorragique). Le geste réalisé en urgence avait consisté en une résection gastrique atypique d'hémostase.



**Figure 19 :** Pourcentages de cas de GIST opérés et non opérés.

**1.1. Voie d'abord :**

La voie d'abord était une laparotomie médiane sus ombilicale dans tous les cas, aucun abord coelioscopique n'a été pratiqué.

**1.2. Exploration opératoire :**

L'exploration opératoire avait montré :

- Chez les 7 patients avec localisation gastrique (7cas):
  - Localisation fundique : 1 cas.
  - Localisation antrale : 3 cas.
  - Grande courbure : 2 cas.
  - Petite courbure : 1 cas.
- Chez les 3 patients avec localisation grêlique :
  - Les tumeurs étaient situées entre 10 cm et 60 cm de la jonction iléo-caecale.

**1.3. Le geste chirurgical :**

Le patient qui avait des métastases pulmonaires n'a pas été opéré, il a été transféré en oncologie pour prise en charge après réunion de concertation pluridisciplinaire.

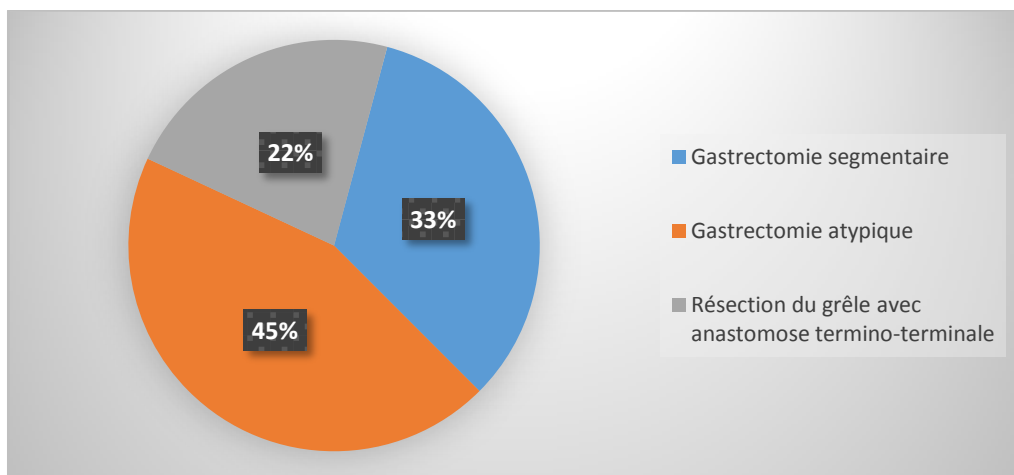
Les gestes chirurgicaux ont été faits en fonction de la localisation et de l'extension tumorale.

Pour les tumeurs de localisation gastrique :

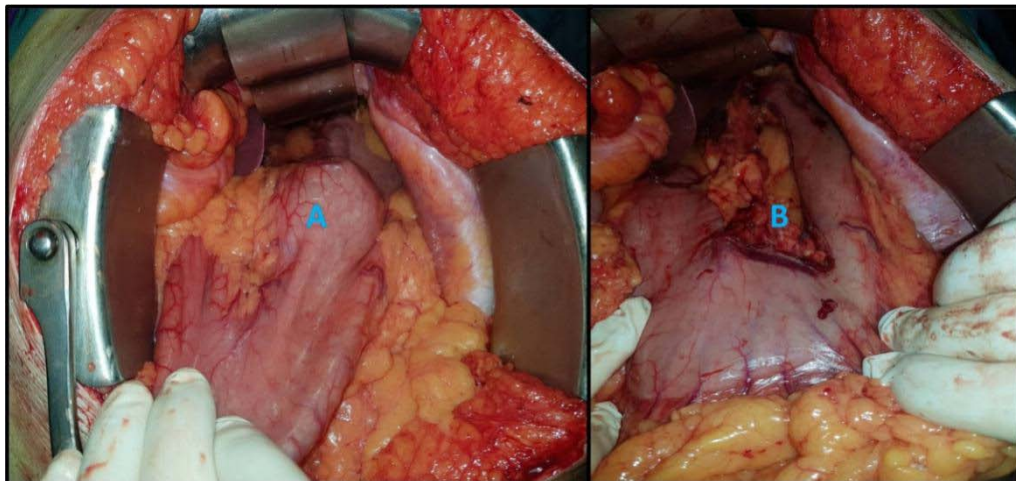
- La gastrectomie atypique a été réalisée chez 4 patients.
- La gastrectomie segmentaire a été réalisée chez 3 patients (antrectomie avec anastomose gastro-jéjunale sur une anse en Y).

Pour les tumeurs de localisation grêlique :

- Résection du grêle avec anastomose termino-terminale chez 2 patients.



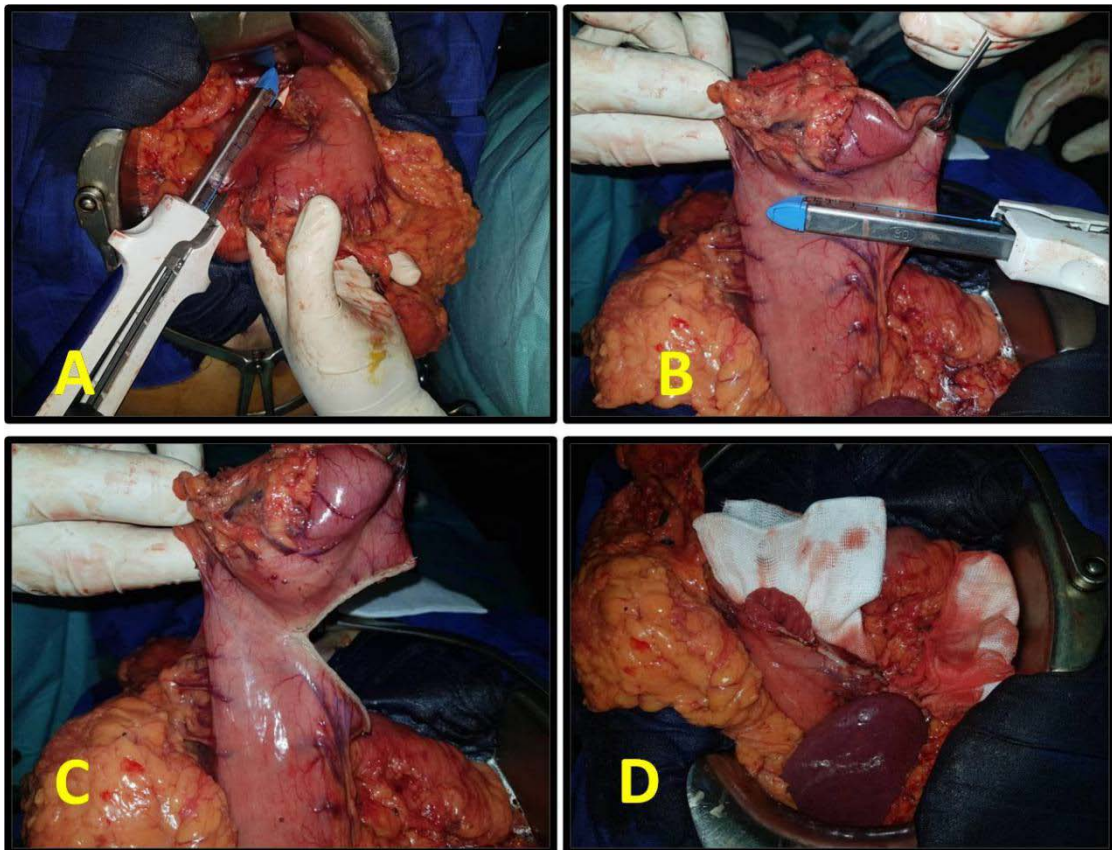
**Figure20** : Gestes chirurgicaux effectués dans le cadre du traitement des GIST.



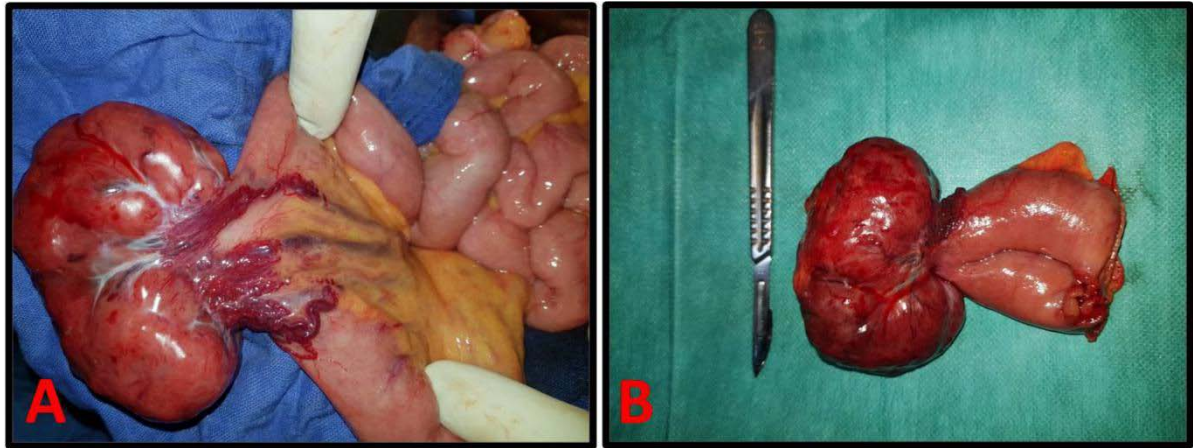
**Figure 21** : A : Aspect per-opératoire d'une tumeur stromale de la petite courbure gastrique avant sa résection B : Aspect per-opératoire d'une tumeur stromale de la petite courbure gastrique après sa résection atypique par sutures mécaniques chez un patient de notre étude



**Figure 22 :** A : Aspect per-opératoire d'une tumeur stromale de la grande courbure gastrique avant sa résection B : Aspect per-opératoire d'une GIST de la grande courbure gastrique au cours de sa résection atypique par pinces mécaniques chez un patient de notre étude



**Figure 23 :** Aspects per-opératoires des différents temps de résection antrale gastrique par pinces mécaniques d'une tumeur stromale de l'antré gastrique en vue de préparer une queue de raquette pour la confection d'une anastomose gastro-jéjunale sur une anse en Y chez un patient de notre étude



**Figure 24 :** A : Aspect per-opérateur d'une tumeur stromale de l'iléon avant sa résection  
B : Aspect d'une pièce de résection par pinces mécaniques d'une tumeur stromale de l'iléon chez un patient de notre étude

#### **1.4. Les suites post-opératoires :**

Les gestes opératoires étaient globalement bien tolérés, et les suites post-opératoires étaient simples dans la majorité des cas (7/9:77,78 %) et compliquées uniquement dans 22,22% (2/9) des cas.

Les complications ont rapidement été jugulées avec bonne évolution clinico-biologique.

Elles étaient de type :

- Hémorragiques dans 1 cas
- Infectieuses dans 1 cas
- Aucune complication thrombo-embolique n'a été notée.

Un décès post-opératoire par choc septique post-opératoire secondaire à un lâchage anastomotique à J+3 a été noté chez un patient opéré pour GIST grêlique. La reprise chirurgicale a consisté en un lavage péritonéal abondant avec drainage péritonéal et la confection d'une double stomie iléale.

#### **1.5. Délai moyen d'hospitalisation :**

Le délai moyen d'hospitalisation était de 9,9 jours.

## 2. Traitement médical :

### 2.1. Imatinib :

#### a. En situation métastatique :

Dans notre série, 1 patient a présenté d'emblée une GIST métastatique indiquant un traitement à base de thérapie ciblée = Imatinib, qui est un inhibiteur de la Tyrosine Kinase.

#### b. En dehors des tumeurs métastatiques :

3 patients ont bénéficié d'un traitement à base d'imatinib en situation adjuvante post-opératoire vu qu'ils avaient un risque élevé.

Les autres n'ont pas été candidats à cette thérapie vu qu'ils n'étaient pas à haut risque de récurrence.

Le traitement par imatinib était préconisé à la dose de 400mg/j .

### 2.2. Sunitinib :

Le sunitinib était prescrit pour 1 malade pour progression tumorale sous imatinib.

### 2.3. Tolérance du traitement médical :

La tolérance à l'imatinib était globalement bonne chez nos patients.

2 patients ont présenté des effets secondaires liés à l'imatinib: il s'agissait d'une anémie chez 1 patient et des nausées chez l'autre patient.

## IX. EVOLUTION

L'évolution a été précisée chez tous les patients.

Les patients ayant bénéficié d'un traitement chirurgical sont sous surveillance clinique et radiologique.

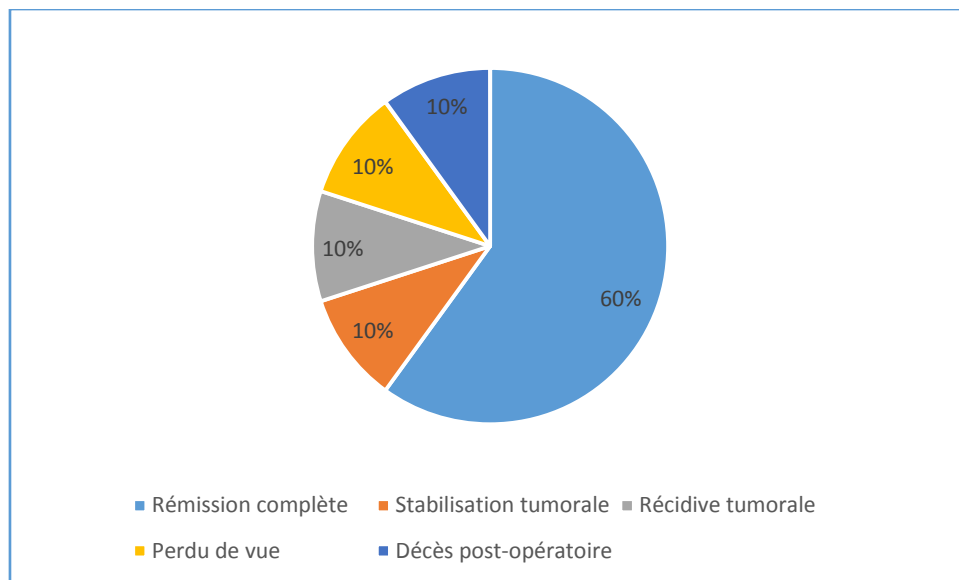
Pour les patients mis sous imatinib, une surveillance biologique mensuelle était préconisée comportant une numération formule sanguine et un bilan hépatique.

Une TDM thoraco-abdomino-pelvienne était demandée tous les 6 mois.

1 patienta été perdu de vue et injoignable sur téléphone.

Chez les 8 patients restants, nous avons observé :

- Rémission complète dans 6 cas soit dans 60% des cas.
- Stabilisation tumorale dans 1 cas soit dans 10% des cas.
- Récidive tumorale dans 1 cas soit dans 10% des cas.



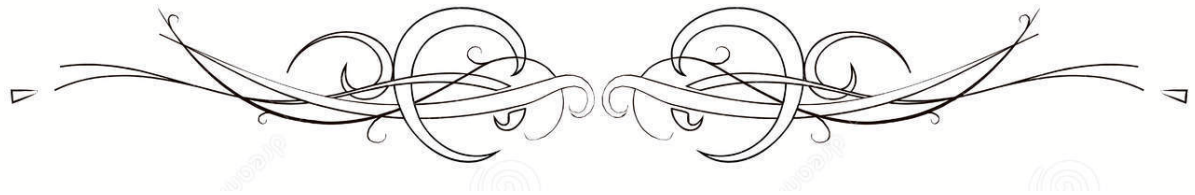
**Figure 25 : Évolution des patients de notre série .**

## **X. MORTALITÉ**

Le taux de mortalité dans notre série était de 10%. Le décès était lié à un choc septique post-opératoire chez un patient opéré pour GIST grêlique secondaire à un lâchage anastomotique à J+3 malgré la reprise chirurgicale qui a consisté en un lavage péritonéal abondant avec drainage péritonéal et la confection d'une double stomie iléale.



## ***DISCUSSION***



## I. DEFINITION

Les tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST) sont les plus fréquentes des tumeurs mésoenchymateuses du canal alimentaire (80%). Elle représente moins de 1% de toutes les tumeurs gastro-intestinales et environ 5% de tous les sarcomes [1,2].

La définition actuelle des GIST exclut spécifiquement les tumeurs musculaires lisses (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 immunohistochimiques propres et de l'absence de l'expression de KIT ou du PDGFRA[1].

Cette définition repose sur un ensemble d'arguments: cliniques (siège), morphologiques (histologie conventionnelle) et immunohistochimiques (expression de la protéine c-kit).

Chacun de ces arguments présente des exceptions et des cas particuliers [3].

En ce qui concerne le siège, les GIST sont typiquement des tumeurs du tube digestif, cependant on admet que des GIST primitives peuvent aussi se développer dans le mésentère et l'omentum, sans connexion directe avec le tube digestif .

La présentation histologique est très évocatrice devant des cellules tumorales fusiformes ou épithélioïdes, mais il existe aussi des aspects atypiques, voire trompeurs sur le plan immunohistochimique, la très grande majorité des GIST expriment de façon constante et intense la protéine c-kit, à un niveau suffisant pour permettre sa détection par une technique immunohistochimique [4]. Cependant il est maintenant largement admis que des rares cas de GIST authentiques ne présentent pas d'expression détectable de la protéine c-kit par les techniques immunohistochimiques conventionnelles, dans ces cas, il est recommandé de confirmer le diagnostic de GIST par des techniques de biologie moléculaire.

Le caractère volontairement restreint de cette définition n'est pas parfois sans poser de problème, notamment devant des tumeurs de phénotype morphologique et/ou immunohistochimique atypique ou complexe. Il est donc difficile, à l'état actuel des connaissances, de proposer une définition à la fois simple, complète, univoque et parfaitement satisfaisante des GIST.

Cette difficulté illustre bien le fait que le diagnostic des GIST repose sur la confrontation des données histologiques et immunohistochimiques, éventuellement appuyées par des arguments cliniques et moléculaires[4].

## II. HISTORIQUE

Les tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST) représentent la plus grande révolution des dix dernières années dans le domaine des tumeurs mésenchymateuses[4].

Suite aux descriptions dans les années 1940 par Stout et autres, les tumeurs stromales se développant dans le tractus gastro-intestinal étaient généralement considérées comme des néoplasmes à muscles lisses (en utilisant les termes "léiomyome", "léiomyosarcome", "leiomyoblastome" ) jusqu'à la fin des années 60 [5].

L'application de la microscopie électronique à l'étude des tumeurs humaines à la fin des années 1960 et le début des années 1970 ont révélé que relativement peu de ces néoplasmes ont montré des preuves ultrastructurales convaincantes de la différenciation des muscles lisses [6].

Avec l'introduction de l'immunohistochimie au début des années 1980, il a été aussi vite compris que beaucoup de ces lésions (bien que avec la proportion exacte souvent invoquée) n'avait pas des caractéristiques immunophénotypiques de la différenciation des muscles lisses, ce qui a conduit Mazur et Clark en 1983 à introduire la désignation plus générique de "tumeur stromale"[7].

Ces mêmes auteurs, ainsi que beaucoup d'autres, a réalisé que certaines tumeurs stromales gastro-intestinales, les antigènes de la crête neuronale exprimés dans le tractus, tels que la protéine S-100 et l'énolase spécifique des neurones, et ceux qui sont engagés dans les études de microscopie électronique ont également permis de constater que certains cas a montré une différenciation schwannienne ou neuroaxonale [6].

Les preuves de différenciation neuronale autonome étaient désignées " plexosarcome " par Herrera et al en 1984 et par la suite mieux connues sous le nom de tumeurs du nerf autonome gastro-intestinal (TNA).

En 1992, Min et al rapportent une nouvelle entité ultrastructurale, les tumeurs avec fibres skénoïdes ou en écheveaux[8].

En 1998, la découverte d'un nouveau marqueur, la protéine C-KIT (CD117), exprimé par la majorité des tumeurs stromales, a enfin contribué à la reconnaissance de l'entité « tumeur stromale gastro-intestinale » ; elle a pris une place prépondérante dans la définition de celle-ci, et s'est révélée être une piste essentielle dans la compréhension de l'histopathologie de ces tumeurs[9].

Parallèlement en 1998, Hirota et al. établissent la relation entre le développement des GIST et la mutation du gène KIT, et Kindbloom[23] suggère que les GIST pourraient dériver des cellules interstitielles de Cajal (ICC : interstitiel cell of Cajal) en se basant sur la similitude ultrastructurale et immunohistochimique entre elles, et propose l'acronymen GIPAC (Gastrointestinal interstitiel Pacemaker cell Tumors)[10].

De nombreuses publications ont depuis confirmé ces premiers travaux, permettant une avancée fondamentale dans la compréhension et la prise en charge de ces tumeurs[11].

**Tableau III : Évolution de la dénomination des tumeursstromales.**

Année	Auteur	Dénomination	Acronyme anglo-saxon
1960	Martin et al [11]	Tumeurs myoïdes	
1962	Stout et al [8]	Léiomyomes Léiomyoblastomes	
1977	Appelman et al [12]	Léiomyomes cellulaires	
1983	Mazur et al [9]	Tumeurs stromales du tube digestif	GIST= Gastrointestinalstromal tumors
1984	Herrera et al [11]	Plexomes /Plexosarcomes	
1986	Walker et al	Tumeurs du système nerveux autonome	GANT
1992	Min et al [8]	Tumeurs avec fibres en écheveaux	
1998	Kindblom et al	Tumeurs de cellules interstitielles pacemaker	GIPACT

### **III. ETIOPATHOGENIE**

#### **1. Origine cellulaire des GIST :**

##### **1.1. Origine des GIST : les cellules interstitielles de Cajal (ICC) :**

###### **a. Ressemblance GIST/ICC en microscopie électronique :**

Les ICC possèdent un corps cellulaire allongé, fusiforme, avec plusieurs fins prolongements cytoplasmiques [13]. Ces cellules sont en contact étroit avec les cellules musculaires lisses et les cellules nerveuses par l'intermédiaire de jonctions gap. A fort grossissement, elles sont caractérisées par la présence de cavéoles sous membrane plasmique, de filaments fins, de nombreux filaments intermédiaires de nombre mitochondries allongées et d'un réticulum endoplasmique abondant[14].

Les cellules tumorales des GIST présentent également un corps cellulaire allongé avec fins prolongements cytoplasmiques, étroitement liés entre eux par des jonctions gap desmosome[14].

Les principales caractéristiques cytoplasmiques observées dans les cellules tumorales GIST sont: des faisceaux de filaments intermédiaires et de microtubules, de nombre mitochondries volumineuses, un réseau abondant de citernes de réticulum endoplasmique (REL), un volumineux appareil de Golgi [15].

Les cellules tumorales des GIST présentent donc des similitudes ultra-structurales avec ICC [16].

###### **b. Ressemblance GIST/ICC en immunohistochimie :**

Les ICC sont des cellules mésenchymateuses pacemaker localisées dans la paroi musculaire digestive. Elles interviennent dans la régulation de la motilité digestive en générant une activité électrique qui, transmise aux muscles lisses, va induire leur contraction [1,25].

Un type particulier d'ICC se situe entre les couches circulaires et longitudinales de la muscularis propria, en étroite relation avec le plexus nerveux myentérique, encore appelé plexus d'Auerbach [1,25].

Hirota et al. ont étudié les caractéristiques immunohistochimiques des ICC situées autour du plexus myentérique d'Auerbach, et constatent que ces cellules sont les seules cellules digestives à exprimer simultanément le KIT et le CD34 [15,20].

Ils les ont ensuite comparés à celles des cellules tumorales de GIST ; et ils ont constaté que la majorité coexprime les protéines KIT et CD34 [22]. Les cellules tumorales des GIST présentent donc des similitudes Immunohistochimiques avec les ICC.

### **1.2. Origine des GIST : une cellule précurseur des ICC :**

Les expériences d'hybridation ont en effet montré que les ICC et les cellules musculaires lisses dérivent d'un précurseur commun mésodermique (la myosine Embryonnaire), qui exprime la protéine KIT.

La théorie selon laquelle les GIST dériveraient d'une cellule précurseur des ICC est actuellement la plus attractive: elle permettrait en effet d'expliquer l'expression simultanée de KIT et des marqueurs des muscles lisses dans les cellules tumorales des GIST [16], et de comprendre pourquoi ces tumeurs se développent dans des zones ne comportant pas d'ICC, comme l'omentum et le mésentère [17].

## **2. Pathogénie des GIST : rôle centrale de la protéine KIT :**

### **2.1. Le récepteur KIT : structure et fonctionnement normal :**

Le récepteur KIT, issu du gène Kit, est une glycoprotéine transmembranaire de 145 kDa dont le ligand spécifique est une cytokine plus connue sous le nom de Stem Cell Factor (SCF).

Le récepteur KIT est constitué d'un domaine extracellulaire avec cinq boucles de type immunoglobuline (Ig) [18].

Le domaine extracellulaire est suivi d'un court domaine juxta-membranaire (JM) et d'un domaine kinase, divisé en deux parties :

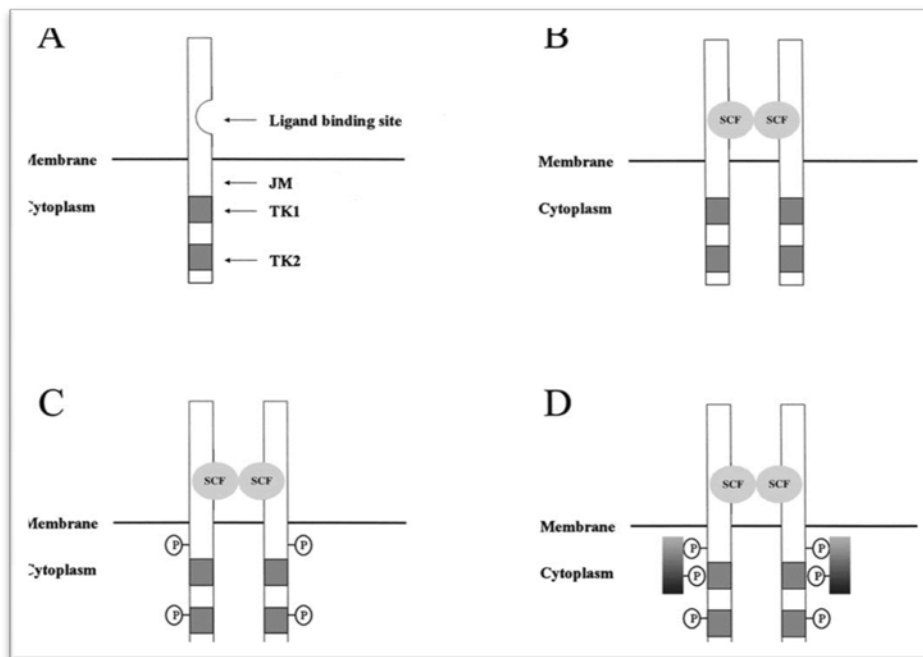
- un domaine de fixation de l'ATP (adénosine triphosphate), appelé tyrosine kinase1 (TK1) ;
- un domaine catalytique à activité tyrosine kinase, nommé tyrosine kinase2 (TK2) permettant le transfert d'un groupement phosphate d'une molécule d'ATP au substrat.

Les domaines TK1 et TK2 sont séparés par un insert pour la kinase de longueur variable. Le gène C-Kit, est situé sur le bras long (q) du chromosome 4 (4q11-q12) à proximité du gène PDGFRA [19].

Le récepteur C-Kit, exprimé à la surface des cellules souches hématopoïétiques, des mélanocytes, des cellules de la lignée germinale et de la lignée neurectodermique [37,31], joue un rôle important dans l'hématopoïèse, la mélanogenèse, la spermatogenèse et la genèse des cellules de Cajal.

Les principales conséquences de l'activation de la protéine KIT sont l'induction et la régulation de la croissance et de la prolifération cellulaire, et contrôle de la différenciation cellulaire [20,21,22].

Bien que son expression soit restreinte à un petit nombre de types cellulaires, la protéine KIT joue néanmoins un rôle oncogénique majeur dans les tumeurs correspondantes, notamment dans les GIST.



**Figure 26:** Fonctionnement normal du récepteur Kit[14].

- (A) Le récepteur KIT se présente sous la forme d'un monomère inactif à la surface de la membrane plasmique. JM : domaine juxta-membranaire. TK1 et TK2 : les 2 domaines intracellulaires
- (B) L'interaction de KIT avec son ligand SCF entraîne la dimérisation du récepteur.
- (C) Phosphorylation et activation des domaines TK1 et TK2.
- (D) Les phosphotyrosines servent de site de liaison pour différentes protéines intracellulaires effectrices, qui assurent la transduction d'un signal jusqu'au noyau.

## 2.2. Mutations des gènes Kit et PDGFRA et induction de la cancérogenèse des GIST :

### a. Mutations de C-Kit et tumeurs stromales :

Le gène Kit est exprimé dans presque toutes les GIST [23]. C'est un proto-oncogène, en effet, des mutations du gène codant pour la protéine c-kit ont été rapportées dans une proportion significative de GIST [24].

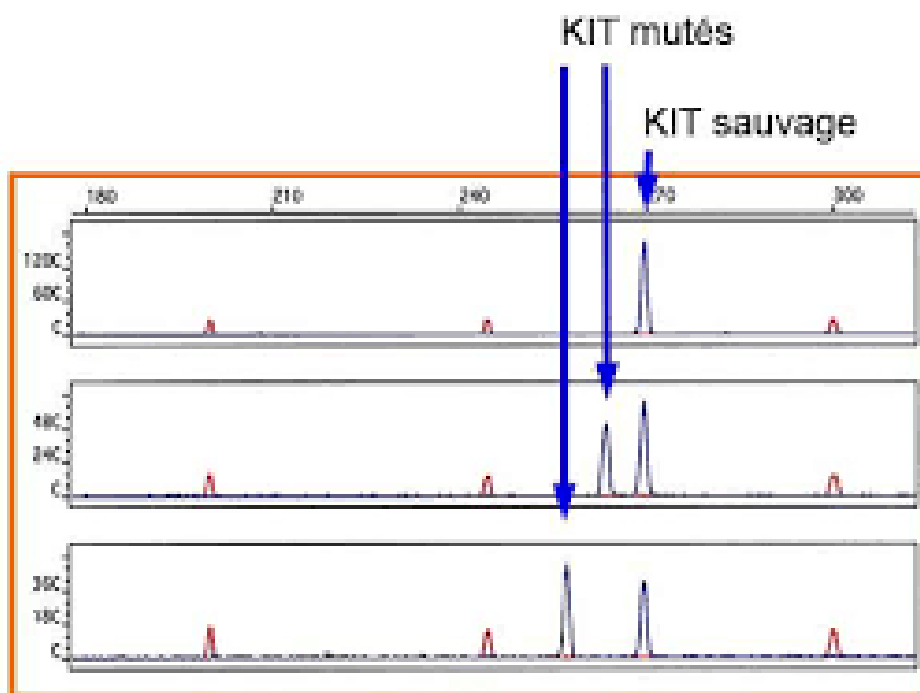
Pour les tumeurs stromales digestives, l'activité oncogénique est associée à l'activation du récepteur indépendamment de son ligand par le biais d'anomalies moléculaires [24].

Ces mutations sont rencontrées dans les leucémies aiguës myéloïdes, dans certains syndromes myélodysplasiques, dans les mastocytoses systémiques, certains lymphomes, certaines tumeurs germinales et les GIST [4]. Dans les GIST dépourvues de mutations détectables du gène Kit, une activation constitutionnelle de la kinase est observée [13].

Les mutations de kit sont classées en deux catégories :

- Les mutations dans les zones régulatrices portant sur les portions extracellulaires de la molécule ou sur les zones transmembranaires et juxta-membranaires impliquées dans la dimérisation [18].
- Les mutations dans le domaine kinase, souvent peu sensibles à l'imatinib impliquant possiblement des voies de signalisation intracellulaires différentes qui mériteront d'être explorées dans un avenir proche [21].

Ces mutations siègent plus fréquemment au sein de l'exon 11 (66%) codant pour le récepteur juxta-membranaire du récepteur. Certaines intéressent l'exon 9 (13%) (mais cette mutation ne siège jamais au niveau de l'estomac, elle est retrouvée surtout dans les tumeurs stromales de l'intestin), beaucoup plus rarement les exons 13 (1,2%) et 17 (<1%) [15,25]. Il existe une association entre les mutations de l'exon 11 et le potentiel malin des tumeurs stromales digestives [33,34].



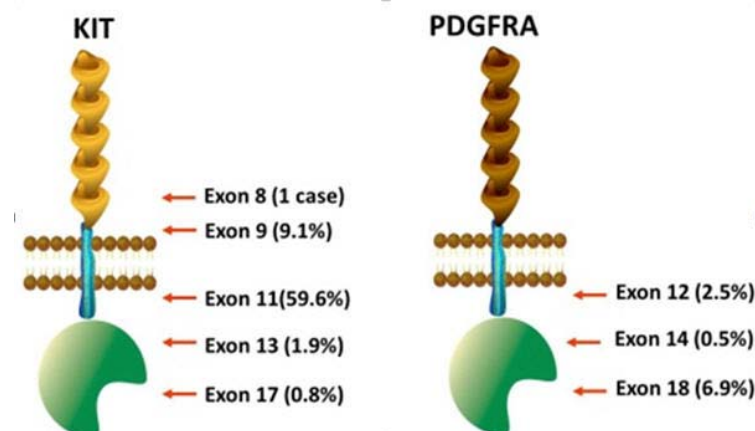
**Figure 27 :** Détection de mutation de kit dans l'ADN tumorale de GIST, avec la technique d'analyse de taille des produits de PCR (LAPP).

**b. PDGFRA :**

PDGFR Alpha est un récepteur transmembranaire, son ligand est le PDGF (platelet derived growth factor) sécrété essentiellement par les plaquettes et également par l'endothélium et les mastocytes. En se liant au PDGFR, PDGF augmente la synthèse de certaines protéines, l'activité de la stromélysine (une collagénase) et la prolifération cellulaire. Il a un effet vasoconstricteur et angiogénique[26].

Un travail du groupe Fletcher s'est intéressé aux GIST, chez qui kit n'est ni muté ni surexprimé. Ces auteurs ont recherché dans ces tumeurs la surexpression d'un autre récepteur à activité tyrosine kinase. C'est ainsi qu'ils ont observé une forte surexpression du récepteur alpha au PDGF [26]. Les mutations concernent le PDGFR Alpha dans environ 7% des cas de GIST. Ces mutations siègent principalement au sein de l'exon 18 (6%), plus rarement au niveau de l'exon 12 (moins de 1%) [34].

La surexpression de ces deux récepteurs tyrosine kinase kit et PDGFRA, semble exclusive l'une de l'autre, puisque les tumeurs surexprimant kit expriment peu ou pas PDGFR A et vis versa.



**Figure 28 :** Mutations de KIT et PDGFR A dans les GIST[27].

**2.3. Autres anomalies génétiques intervenant dans la pathogénie des GIST :**

D'autres anomalies génétiques apparaissent secondairement, notamment des altérations et des pertes de segments du chromosome 14, 22 et 1 [28]. Une analyse récemment effectuée par Microarray identifie d'autres gènes surexprimés et potentiellement activés in vivo dans les GIST. Leur rôle dans la progression tumorale reste à établir [23,29].

Tableau IV : Les mutations de *KIT* et *PDGFRA* dans les GIST [22].

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

## IV. ETUDE EPIDEMIOLOGIQUE :

### 1. Fréquence et incidence :

Les GIST sont rares, cependant elles sont les tumeurs mésoenchymateuses les plus fréquentes du tube digestif, elles représentent 80% de celles-ci, mais uniquement 0.1%–0.3% de l'ensemble des tumeurs gastro-intestinales[30]. Leur incidence est inconnue [31].

Jusqu'à la fin des années 1990, quelques estimations et études indiquent l'incidence d'environ 14,5 cas/millions/an en Suède [32], 14,2 en Italie du Nord [33], 13,7 à Taiwan [34], 12,7 aux Pays-Bas [35], 11 en Islande [34] et 6,5 en Norvège [36].

Les taux d'incidence globaux de la GIST se situent donc dans les fourchettes suivantes entre 6,5 et 14,5 par million par an [8].

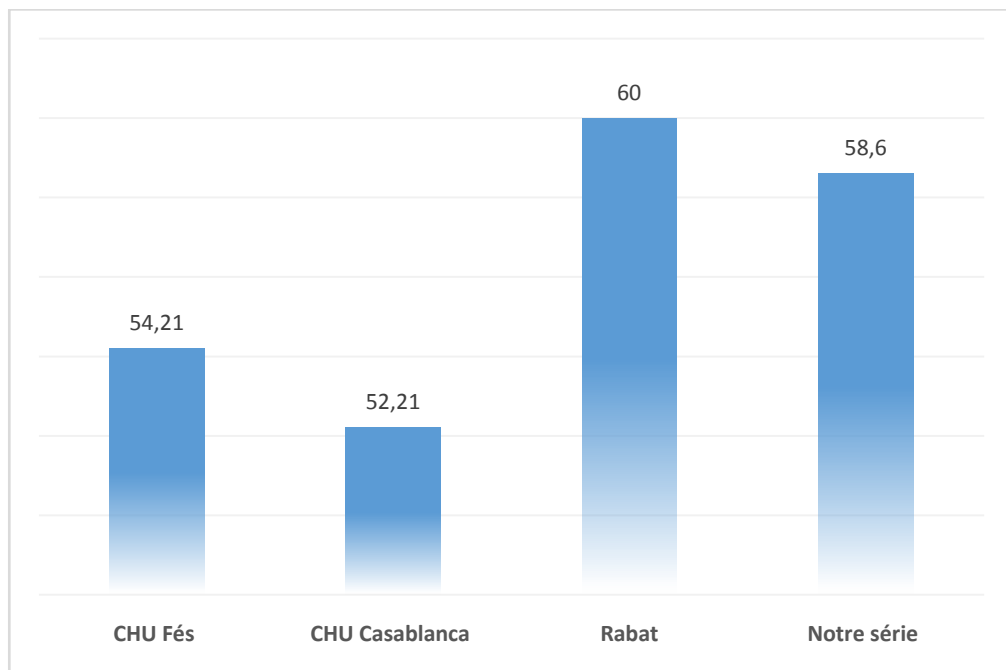
### 2. Âge :

L'âge moyen de découverte des GIST est de 55 à 65 ans selon les séries.

Les GIST sont très rares avant l'âge de 40 ans. Les GIST de l'enfant sont possibles mais exceptionnelles [35].

Au Maroc, une étude au CHU de Fès a montré que la moyenne d'âge était de 54,21 ans environ. Une autre étude au niveau du CHU de Casablanca a montré que la moyenne d'âge était de 52,21 ans. Et finalement à Rabat la moyenne était de 60ans.

Dans notre série, l'âge de nos patients variait entre 45 et 78 ans avec une moyenne de 58,6 ans.



**Figure 29 : Répartition comparative selon l'âge moyen des différentes séries .**

### 3. Sexe :

Il n'existe pas de prédominance nette de sexe, même si une très légère prédominance masculine a été observée dans certaines études[37].

Le sex-ratio H/F le plus significatif était vu dans l'étude de Steigen et Eide [38], il était de 1,6.

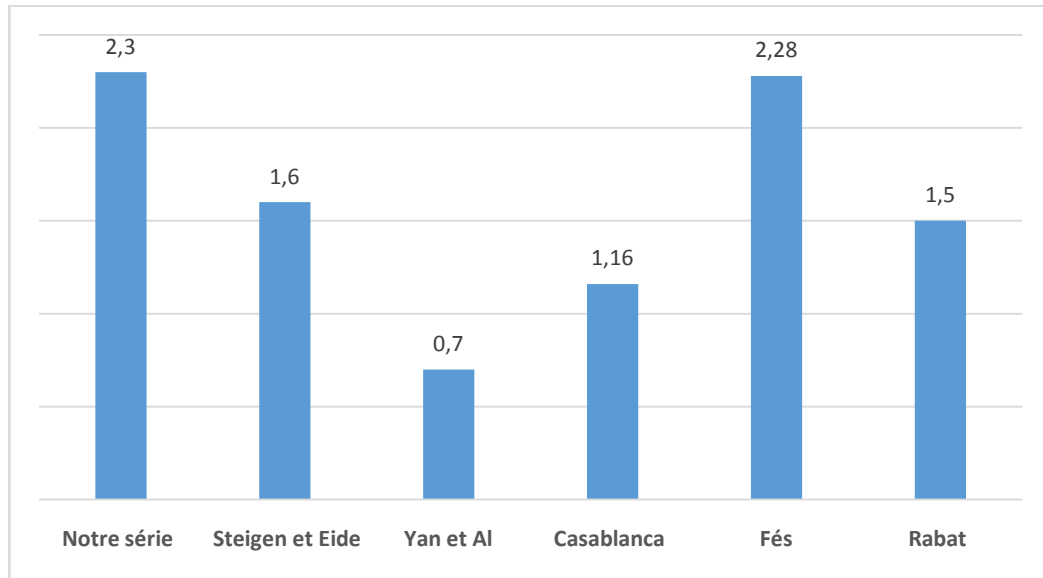
Le moindre était de 0,7 dans les études de Yan et Al [39].

Au Maroc, sur l'étude du CHU de Casablanca , il y avait une prédominance masculine avec un sex-ratiode 1,16.

A Fès, il y avait un sex ratio H/F calculé de 2,28.

A Rabat, le sex-ratio était de 1,5.

Dans notre étude, il y avait une légère prédominance masculine avec sex-ratio de 2,3.



**Figure 30 : Répartition comparative selon le sexe ratio des différentes séries.**

#### **4. Race :**

Aucune prédominance raciale n'a été notée dans la littérature.

#### **5. Formes familiales ou syndromiques :**

Les GIST sont généralement sporadiques, mais peuvent parfois s'intégrer dans un cadre pathologique (triade de Carney, neurofibromatose de type I)[40]. Elles sont de transmission autosomique récessive et concernent des mutations germinales du gène KIT et PDGFRA. Elles peuvent se manifester à un âge jeune [41].

Dans notre série, aucune forme ne s'intégrait dans un cadre syndromique, et aucune forme familiale n'a été décrite.

#### **6. Localisation :**

Les GIST peuvent provenir de n'importe quel endroit du territoire de tube digestif [30].

Dans toutes les études publiées, la localisation la plus fréquente des GIST est l'estomac , où siègent 60 à 70% des cas; les autres localisations sont, par ordre de fréquence décroissante, l'intestin grêle (20– 30 % des cas), le côlon et le rectum (environ 5 % des cas), l'œsophage (moins de 5 % des cas). Les formes extra-digestives, notamment mésentériques, représentent moins de 5 % des cas[42]. Quelques cas de GIST appendiculaires et un cas de GIST au niveau du diverticule de Meckel ont été rapportés[42].

Dans l'étude de Fès, Rabat et Casablanca, c'était également le cas: Les tumeurs gastriques étaient les plus fréquentes, suivies des localisations grêliques puis colorectales.

Dans notre étude la localisation tumorale la plus fréquente était la localisation gastrique (70%) suivie de la localisation grêliques (30%). Notre série rejoint donc les données des autres séries nationales et internationales, en termes de prédominance de la localisation gastrique suivie de la localisation grêliques.

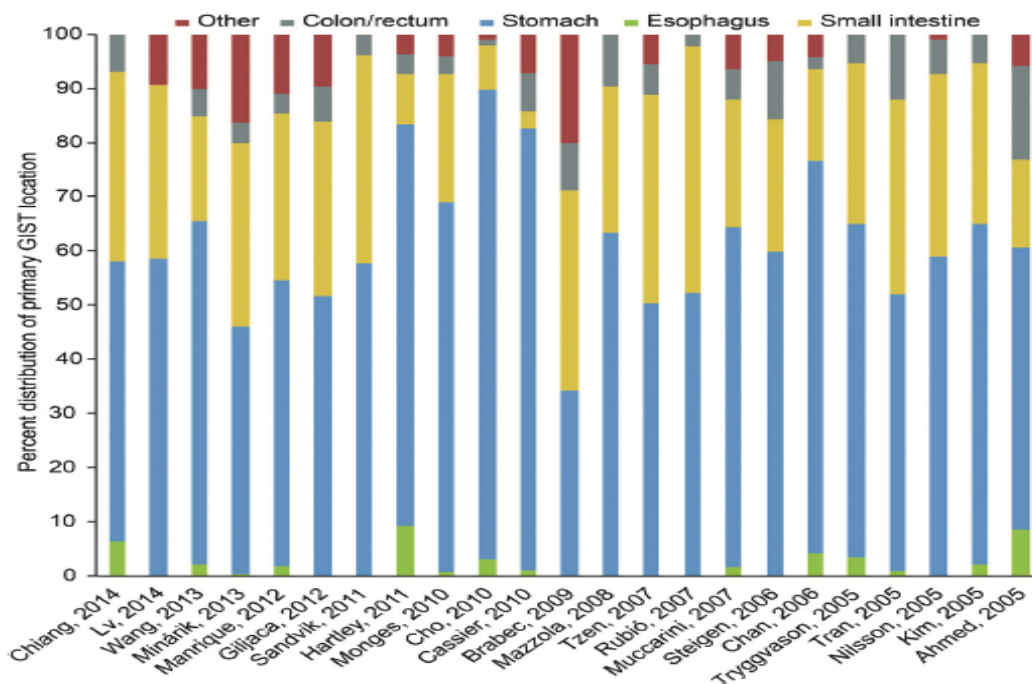


Figure 31 : Répartition de la localisation anatomique des GIST par cohorte .

## V. ETUDE CLINIQUE :

### 1. Circonstances de découverte :

Les circonstances de découverte des GIST sont relativement stéréotypées[35].

Les petites tumeurs sont souvent de découverte fortuite, au cours d'une intervention chirurgicale pour une autre cause (intervention sur la vésicule biliaire, intervention gynécologique, intervention colique) ou au cours d'un examen endoscopique [43].

Les tumeurs plus volumineuses peuvent être responsables des symptômes ou de complications conduisant à leur diagnostic ; les hémorragies digestives aiguës ou chroniques sont le mode de révélation le plus fréquent [38].

D'autres symptômes dépendent du siège de la tumeur: une dysphagie peut révéler une tumeur œsophagienne, tandis qu'une obstruction ou une perforation peut révéler une tumeur intestinale ou colique [44].

Dans notre série, 10% des cas étaient de découverte fortuite, les autres cas (90%) étant tous symptomatiques. Ce qui concorde avec les résultats trouvés dans la littérature.

**Tableau V : Comparaison du Mode de découverte entre les séries.**

Séries	Pourcentage de découverte fortuite
Hellara et al. [45]	8%
Chan et al[4]	6%
Cassier et al	3%
Cho et al[44]	8.2%
Notre série	10%

### 2. Délai de consultation :

Le délai entre le début de la symptomatologie et la consultation était compris entre 1 mois et 60 mois avec une moyenne de 08 mois. La majorité des patients (90 %) ont consulté avant la première année avec un pic de fréquence de 17,39 % à 06 mois et 1an [39]. Dans 15 à 25% des cas, la maladie est découverte à un stade métastatique[40].

Dans notre série, 10% des patients présentaient une maladie métastatique au moment du diagnostic initial, ce qui concorde avec les résultats retrouvés dans la littérature.

**Tableau VI : Comparaison du pourcentage de découverte à un stade métastatique entre les séries.**

Séries	Découverte au stade métastatique
Jiehua Li et al [46]	15,2%
CHU Ibn Rochd	18%
Cassier et al [1]	11%
Notre série	10%

### **3. Les signes fonctionnels :**

Le mode de révélation le plus fréquent (plus de 50% des cas) est un saignement digestif (lorsque la tumeur est ulcérée), soit à bas bruit (anémie ferriprive) soit extériorisé (hématémèse et/ou méléna). Les autres symptômes possibles sont des douleurs abdominales peu spécifiques, une masse palpable, une perforation ou une occlusion[47].

Dans une série rétrospective de 1765 GIST gastriques un saignement digestif était le symptôme révélateur le plus fréquent (54 %). Les autres symptômes révélateurs étaient les douleurs abdominales (17 %) et la découverte d'une masse abdominale (5 %). La lésion était de découverte fortuite chez 18 % des patients [48,49].

Parmi 906 cas de GIST du grêle, un saignement digestif, plus souvent occulte qu'extériorisé, est aussi le mode de révélation le plus fréquent (41 %). La découverte à l'occasion d'un syndrome abdominal aigu (14,5 %), occlusion, perforation avec hémopéritoine ou syndrome pseudo-appendiculaire, était plus fréquente que pour les tumeurs gastriques [62]. La découverte de ce type de lésion du grêle était fortuite chez 19 % des patients.

#### **3.1. Hémorragies digestives**

Révoilent la tumeur dans 48% des cas. Elles se manifestent par des hématémèses, méléna, rectorragies ou une hémorragie occulte révélée par une anémie. Elles sont dues à l'érosion de la muqueuse qui recouvre la tumeur[50].

Dans notre série, les hémorragies digestives ont été rapportées par 10% des patients.

### **3.2. La douleur**

Elle constitue 36% de l'ensemble des signes révélateurs . Généralement atypique et peu spécifique, elle a tendance à s'aggraver avec le temps . Elle précède parfois longtemps la découverte de la tumeur. Un syndrome abdominal douloureux aigu peut être exceptionnellement noté[50].

Dans notre série, la douleur a constitué le symptôme le plus fréquent révélant la tumeur. Elle a été retrouvée chez 80% de l'ensemble des malades. Cela peut être expliqué par le retard diagnostique dans notre contexte.

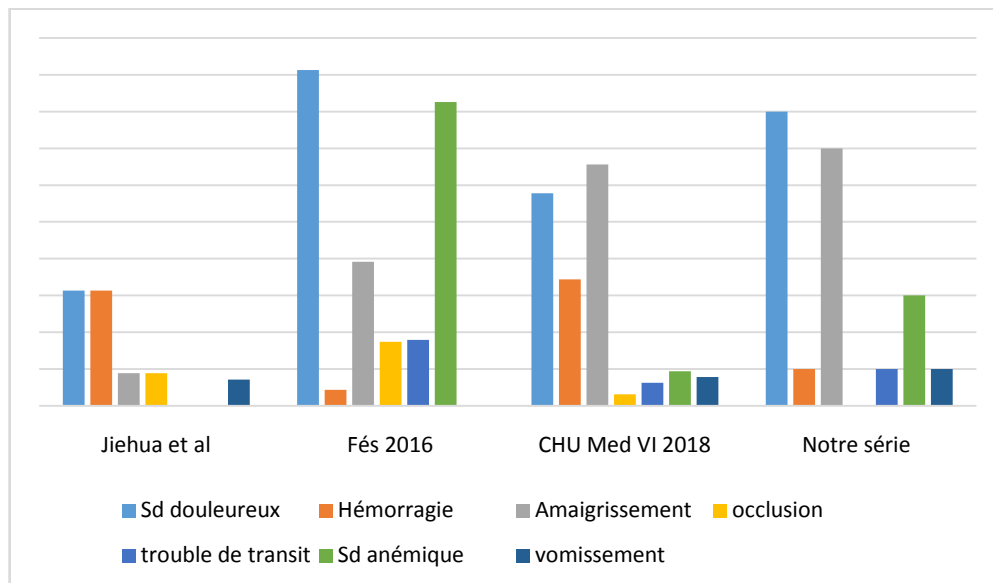
### **3.3. Autres signes**

Les autres symptômes possibles sont variés, en rapport direct avec la localisation de la tumeur, par exemple une dysphagie, lorsque la localisation est œsophagienne, ou encore un syndrome rectal quand la localisation est rectale.

On peut aussi noter des vomissements, des troubles du transit, voire un syndrome subocclusif ou occlusif pour les tumeurs volumineuses et compressives sténosant la lumière digestive.

La difficulté provient ainsi de l'absence de spécificité de ces symptômes, qui peuvent donc évoluer pendant plusieurs années avant que le diagnostic ne soit porté [44].

Dans notre série , on note que la symptomatologie était riche et variée et plus fréquente par rapport à ce qui est décrit dans la littérature (vomissements ; constipation ..). On note également une fréquence élevée de l'altération de l'état général (70% des patients ) qui a été observé chez la majorité de nos malades ; ceci pourrait s'expliquer par la consultation à un stade tardif.



**Figure 32: Comparaison des signes cliniques révélateurs de GIST dans les différentes séries .**

## 4. Les signes physiques

### 4.1. Evaluation de l'état général :

Dans notre série, les signes généraux étaient généralement retrouvés: le fléchissement de l'état général dans 70%. Ce chiffre est élevé comparé aux données mondiales et traduit le retard de consultation des patients au Maroc.

Le syndrome anémique chronique a été retrouvé dans 30% dans notre série, ce qui est en concordance avec les données mondiales.

### 4.2. Examen physique :

L'examen clinique doit être minutieux et méthodique. Il peut être tout à fait normal (dans notre série, dans 50% des cas).

Une pâleur cutanéomuqueuse peut être objectivée avec une anémie de gravité variable. Il peut parfois retrouver une masse abdominale palpable, une sensibilité ou une défense abdominale. Au toucher rectal on peut retrouver une masse tumorale, comme on peut avoir un doigtier souillé de sang de méléna ou de rectorragies extériorisées. Le reste de l'examen clinique

devra rechercher des adénopathies périphériques, en particulier un ganglion de Troisier en sus-claviculaire gauche [51].

**Dans notre série :**

- Une sensibilité abdominale a été retrouvée chez 2 patients soit dans 20% des cas, cette sensibilité était de localisation épigastrique.
- Une masse abdominale palpable chez 3 patients soit dans 30% des cas, ce qui est concordant avec les données nationales et internationales.

**Tableau VII : Pourcentage des masses abdominales palpables en cas de GIST dans les différentes séries.**

Série	Pourcentage des masses palpables
Hellara et al[48].	24%
Fès 2016	56.52%
CHU Med VI 2018	17.18%
Notre série	30%

## **5. Associations pathologiques :**

La plupart des tumeurs stromales digestives sont sporadiques mais il existe quelques cas de maladies familiales. Les GIST peuvent être observés dans le contexte d'une triade de Carney ou d'une neurofibromatose type 1 [6].

### **5.1. Triade de Carney :**

La triade de Carney est une entité rare (une soixantaine de cas depuis sa description en 1977) qui associe des tumeurs stromales gastriques multiples, un chondrome pulmonaire et un paragangliome extra-surrénalien. Elle intéresse les adolescentes et les femmes jeunes, l'âge moyen est de 16,5 ans[52].

### **5.2. Maladie de Recklinghausen :**

La neurofibromatose de type 1 (NF1), connue sous le nom de neurofibromatose de von Recklinghausen, est un trouble autosomique dominant courant (MIM 162200) avec une incidence de 1 sur 3500 individus et présente un taux de pénétrance élevé (Hatori et al, 2006).

Les manifestations les plus courantes de la NF1 sont les taches de café au lait, les taches de rousseur des régions axillaires et inguinales, les neurofibromes dermiques et les nodules de Lisch de l'iris (Gutmann et al, 1997). Ces caractéristiques sont présentes chez 90 % des patients pendant la puberté (Jeong et al, 2006). 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 [53].

Les GIST dans le contexte de NF1 sont caractérisées par une localisation gastrique la plus souvent (duodénum, jéjunum ou iléon, 98% des cas de la série de Miettinen et al [48]) et par un caractère souvent multifocal.

Sur le plan moléculaire, la majorité des cas ne présente pas de mutation de KIT ou de PDGFRA. Ces tumeurs restent donc moins sensibles aux inhibiteurs de tyrosine kinase tel l'imatinib [47].

### **5.3. 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 [44].

Les GIST sont en règle multifocales et affectent principalement l'estomac et l'intestin grêle. L'hyperplasie des cellules de Cajal est en général retrouvée au sein de la muqueuse normale [54]. La présence de lentigines, l'hyperpigmentation cutanée, ainsi qu'une mastocytose cutanée font partie des autres manifestations cliniques de ces formes familiales [54, 44]. Ces manifestations soulignent l'importance de KIT dans la physiologie des cellules de Cajal, des mélanocytes et des mastocytes.

Le syndrome de Carney-Stratakis qui associe des GIST gastriques à des paragangliomes constitue une autre forme familiale de GIST [54]. Ces familles sont porteuses de mutations des gènes sous-unités B, Cou D ou de délétion du gène de la sous-unité B de la succinate déshydrogénase.

Il n'y a pas de mutation germinale ni somatique de KIT ou de PDGFRA. Comme dans les autres formes familiales ou syndromiques de GIST. Les lésions (GIST et paragangliomes) sont en général multifocales [52].

Dans notre étude, aucun cas de GIST entrant dans un cadre syndromique et aucune forme familiale n'ont été retrouvés.

## **VI. ETUDE PARACLINIQUE**

### **1. Explorations radiologiques :**

L'imagerie a une place centrale dans la prise en charge des GIST. Malgré leurs aspects variés, ces tumeurs ont une présentation très évocatrice qui permet le plus souvent d'adopter une conduite à tenir adaptée, elle permet de poser le diagnostic et de faire un bilan d'extension. Elle inclut la tomodensitométrie (TDM), l'échographie, l'endoscopie et l'écho-endoscopie (EE), l'imagerie par résonance magnétique (IRM) et la tomographie par émission de positons utilisant le fluoroxyglucose comme traceur (TEP- FDG)[55].

#### **1.1. Échographie :**

L'échographie peut mettre en évidence une GIST de manière fortuite, surtout si elle est de grande taille, amenant dans ce cas à la réalisation d'autres examens d'imagerie pour affiner le diagnostic.

C'est l'examen d'imagerie à demander en premier en cas de masse abdominale palpable ou en cas de douleur abdominale chronique non spécifique, en précisant ses dimensions, son

siège, ses contours, mais la détermination du point de départ n'est pas toujours facile. 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 [56].

Dans notre série, l'échographie abdominale a été réalisée chez 5 patients, elle a montré une image d'échostructure tissulaire hypoéchogène hétérogène occupant la paroi du tube digestif. Elle avait cependant permis de guider la biopsie dans 3 cas.

### **1.2. Tomodensitométrie :**

La tomodensitométrie (TDM) est le plus souvent l'examen d'imagerie effectué en première intention en cas de suspicion de GIST [57]. En effet, la TDM est considérée comme l'examen de référence pour l'étude locale de ces tumeurs et de leur extension à distance [58].

Elle est l'examen de référence, réalisée en acquisitions spiralées avant, puis après injection de produit de contraste avec un balisage digestif à l'eau ou au produit de contraste hydrosoluble dilué permettant de distendre l'estomac et de mieux analyser une tumeur gastrique [59].

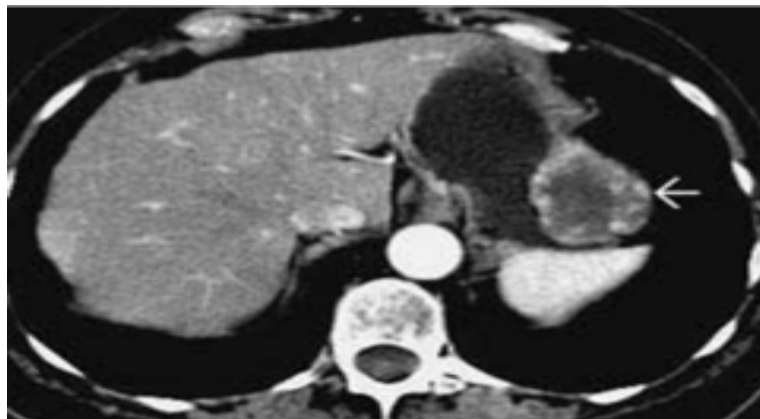
Les GIST se présentent, dans la majorité des cas, comme un épaissement pariétal localisé à développement exoluminal parfois ensablé à contours nets, de taille variable, de densité hétérogène, du fait de modifications nécrotico-hémorragiques renfermant parfois des calcifications, des bulles du gaz ou de produit de contraste en cas d'ulcération communiquant avec la lumière [60,61].

L'évolution métastatique est hématogène et se fait préférentiellement vers le foie et le péritoine et plus rarement vers le poumon et l'os, ainsi les métastases hépatiques se présentent comme des lésions initiales, l'atteinte mésentérique se traduit par des nodules de petite taille à contours nets souvent homogènes et l'atteinte ganglionnaire est exceptionnelle [62].

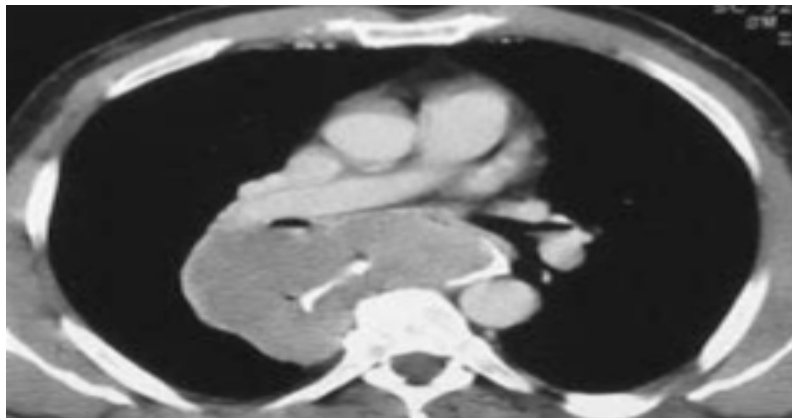
La TDM réalisée deux mois après le traitement permet de détecter une récurrence après un traitement chirurgical [63].



**Figure 33:** Tomodensitométrie (TDM) hélicoïdale en coupe axiale après opacification digestive présente une petite formation tissulaire hypodense de la paroi gastrique, à développement exoluminal avec ascite.



**Figure 34 :** Lésion de plus grande taille (flèche), à développement extra-luminal, hétérogène avec prise de contraste dès le temps artériel : GIST maligne.



**Figure 35:** Volumineuse tumeur de la paroi œsophagienne, développée vers le médiastin, bien limitée, hypodense après contraste, fistulisée vers la lumière (pertuis opacifié par le produit de contraste hydrosoluble ingéré) : tumeur stromale œsophagienne.

Dans notre série , une TDM abdomino –pelvienne a é té réalisée chez les 9 patients soit dans 90 % des cas, permettant de visualiser le processus tumoral dans tous les cas, soit une sensibilité de 100%.

L'aspect typique é tait :

- Une masse tissulaire bien limitée hypodense spontanément hé térogène avec prise de contraste hé térogène après IPDC dans 5 cas.
- Masse ayant les mêmes caractéristiques scannographiques avec un aspect pseudopolypoi de chez 1 patients.
- Masse arrondie bien limitée hypervascularisé e avec saignement intra tumoral actif dans un seul cas.
- Multiples lésions intra péritonéales adjacentes abdomino–pelvienne arrondie hypodenses.
- Épanchement intra–péritonial.

### **1.3. Imagerie par résonance magnétique:**

Elle est plus performante que le scanner et évite l'irradiation mais n'est pas utilisée en pratique courante dans le bilan des GIST [64].

L'IRM a le même apport que la TDM, mais elle est réservée au bilan local préchirurgical des lésions pelviennes, elle permet l'analyse des rapports entre la lésion et les tuniques des parois digestives. L'IRM a une place importante dans la recherche ou la caractérisation de métastases hépatiques des GIST [63].

Dans notre série, il n'a é té demandé chez aucun patient

### **1.4. La tomographie par é mission de positrons :**

La TEP au FDG permet d'évaluer l'efficacité thérapeutique de l'imatinib de manière plus précoce que la TDM et peut é tre réalisée dès une à deux semaines de traitement. Elle peut aussi é tre utile en cas d'images équivoques suspectes de métastases en TDM et peut permettre de répondre à des situations où la TDM présente des limitations[65].

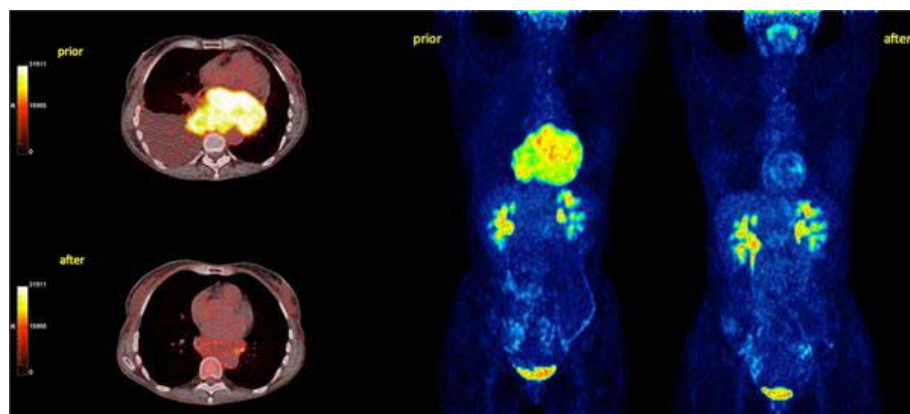
Une réunion de consensus organisée en mars 2004[ 66] a abouti à des recommandations pour l'imagerie dans la prise en charge des tumeurs stromales gastro-intestinales [67] et les situations où la réalisation d'une TEP peut être proposée ont été abordées.

Lorsqu'une évaluation très précoce de la réponse tumorale à l'imatinib est nécessaire, par exemple en cas de traitement néoadjuvant pour une tumeur rectale, la TEP est recommandée par les experts. En revanche, la réalisation d'une TEP n'est pas recommandée chez des malades présentant une tumeur stromale localisée avant ou après résection tumorale complète.

Les autres situations où la TEP peut être intéressante correspondent aux limites de la TDM, examen d'imagerie le plus utilisé pour surveiller la présence de métastases et dans l'évaluation de la réponse à l'imatinib[68]. Ces situations sont :

- la présence d'images équivoques suspectes de métastases ;
- les fausses progressions observées en cas d'hémorragie intratumorale ou de liquéfaction de métastases notamment hépatiques;
- la suspicion de progression en cas d'augmentation de la taille de lésions ou de modifications de leur morphologie;
- lorsqu'il existe une discordance entre les résultats de la TDM et le tableau clinique.

Toutefois, la TDM reste suffisante dans la grande majorité des cas.



**Figure 36** : Images TEP-CT FDG fusionnées transversalement du côté gauche chez un patient présentant une GIST récurrente de la jonction gastro-œsophagienne avant (rangée supérieure) et 2 mois après le début du traitement par l'imatinib (400 mg/jour). Épanchement pleural du côté droit dans l'étude de base. Bonne réponse après le traitement. Diminution de la captation du FDG (SUVmean de 7,3 à 3,2, et SUVmax de 11,2 à 5) et du volume de la tumeur (de 12 cm à 7,7 cm). Images de projection d'intensité maximale (MIP) du côté droit du même patient.

## 2. Explorations digestives :

### 2.1. Endoscopie :

Le diagnostic de GIST gastrique, duodénale ou colorectale est généralement évoqué lors d'une endoscopie.

La fibroscopie oesogastro –duodé nale permet le diagnostic des tumeurs œsophagiennes, gastriques et duodénales, alors que la rectoscopie et la coloscopie explorent les localisations rectales et coliques [69]. L'aspect endoscopique des GIST est celui d'un nodule régulier, d'allure sous–muqueuse car recouvert d'une muqueuse normale, il n'est pas spécifique, mais fait évoquer dans l'estomac par argument de fréquence le diagnostic de GIST ou de pancréas aberrant [70].

La tumeur peut être ulcérée à son sommet, notamment dans les cas se révélant par un saignement digestif [71].

Les biopsies endoscopiques sont le plus souvent négatives , les GIST se développant à partir de la musculature du tube digestif. En cas de suspicion de GIST, une résection par voie endoscopique est contre indiquée du fait du risque important de perforation [70].

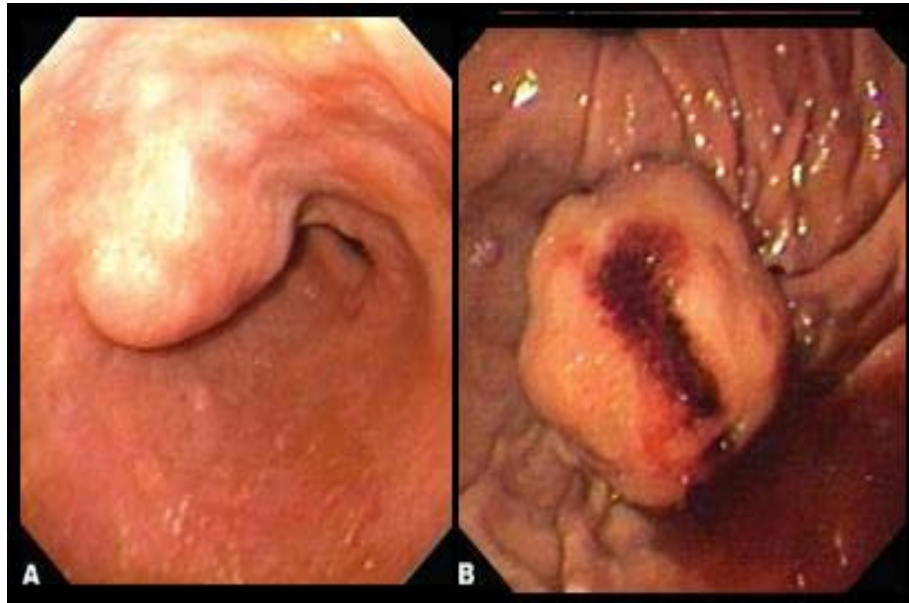
Dans notre série, une fibroscopie oesogastro duodénale a été réalisée chez 4 patients soit 40 % des cas, Elle a été demandée pour les signes cliniques suivants: hémorragie digestive haute, épigastries chroniques ou une association des deux.

L'endoscopie a permis d'objectiver :

– Pour les GIST gastriques :

- Un processus tumoral medio gastrique ulcéro–bourgeonnat saignant spontanément dans 2 cas.
- Un processus tumoral sous muqueux dans 1 cas.
- Compression extrinsèque dans 1 cas.

La Recto–ségrmoidoscopie et la coloscopie totale n'étaient jamais demandées dans notre série .



**Figure 37** : A : GIST sous forme d'une masse sous muqueuse ; B : GIST sous forme d'un processus ulcéro-bourgeonnant.

## 2.2. Écho-endoscopie :

L'écho-endoscopie est le meilleur examen pour caractériser les lésions sous-muqueuses oesogastro-duodénales ou rectales [72].

Tout d'abord, elle permet d'éliminer une compression extrinsèque, dont l'aspect endoscopique peut mimer en tout point une tumeur sous-muqueuse [72]. L'aspect échographique des GIST est souvent typique : une lésion hypoéchogène, ovale, homogène, à limites régulières, se développant à partir de la quatrième couche hypoéchogène qui correspond à la musculuse [73].

Les autres lésions sous-muqueuses pouvant présenter ces caractéristiques sont beaucoup plus rares : les léiomyomes, les schwannomes gastriques, et exceptionnellement les léiomyosarcomes ou des métastases digestives.

La présence de critères tels que l'existence d'une nécrose centrale, de contours mal limités sont des critères associés à un potentiel évolutif plus élevé [63].

Peu d'études ont cependant évalué précisément les performances de l'écho-endoscopie pour différencier les GIST des autres tumeurs sous muqueuses.

L'aspect écho-endoscopique des GIST n'est pas toujours caractéristique .

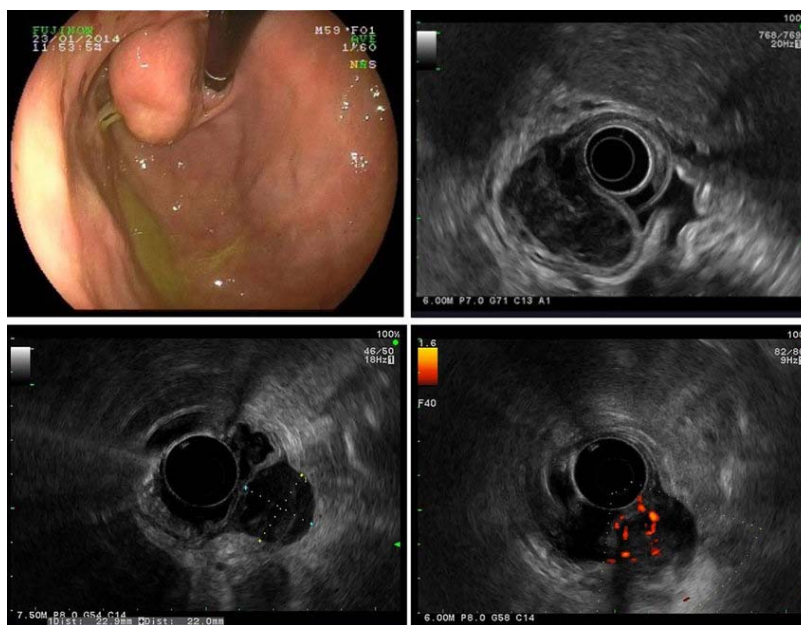
En pratique, environ trois quarts des lésions sous-muqueuses de l'œsophage se développent dans la musculuse et il s'agit généralement de léiomyomes (les GIST de l'œsophage sont exceptionnelles). Environ la moitié des lésions sous muqueuses de l'estomac se développent dans la musculuse, s'agissant généralement de GIST [74].

L'écho-endoscopie permet de préciser un certain nombre de caractéristiques tumorales : le diamètre maximal de la tumeur , la couche de développement , l'échogénicité l'échostructure le développement exophytique, les limites périphériques et enfin l'existence de ganglions satellites d'allure suspecte d'un point de vue écho-endoscopique (sphérique, hypoéchogène à limites nettes, de plus d'un centimètre de diamètre)[75,76].

Dans notre série aucun patient n'a bénéficié d'une écho-endoscopie.

**Tableau VIII : Critères écho-endoscopiques de malignité des GIST.**

Chak (100)	Yamada(101)	Palazzo (102)	Okai (103)
- Taille > 3cm -Pourtours irréguliers -Zones hyperéchogènes -Cavités kystiques >4mm	-Taille > 3cm -Surface nodulaire -Aspect hétérogène -Cavités kystiques	- Surface irrégulière - Envahissement des organes de voisinage - Cavités kystiques	- Aspect nodulaire - Temps de doublement tumoral court



**Figure 38 :Aspect endoscopique et écho-endoscopique d'une GIST gastrique :**

A. et B. : GIST sous-cardiale ulcérée, irrégulière et hétérogène.

C. et D : GIST antrale, développée aux dépens de la musculuse avec raccordement net et aspect hyper vasculaire en doppler énergie.

### **2.3. Vidéo capsule endoscopique :**

La vidéo-capsule endoscopique est un examen simple, non invasif dont la contribution est particulièrement très utile pour le diagnostic des tumeurs stromales digestives du grêle [77].

L'aspect à la vidéo-capsule est similaire à celui observé en endoscopie standard mais les images sont parfois d'interprétation délicate [76].

Dans notre série aucun de nos patients n'a bénéficié de cette technique pour poser le diagnostic de GIST.

### **2.4. Opacifications digestives :**

Ces examens ne sont plus à faire car leur intérêt diagnostique reste très limité.

L'imagerie à la baryte a un rôle très limité dans la stadification des tumeurs du tractus digestif. Elle permet de montrer les caractéristiques des masses intra-luminales ou sous-muqueuses, qui sont généralement parfaitement circonscrites et dont les bords forment un angle obtus ou droit avec la paroi gastrique, nettement définis mais avec quelques irrégularités luminales. Ces tumeurs peuvent également réaliser un effet de masse avec parfois constitution d'une fistule .

Dans notre série, aucun lavement baryte n'a été effectué .

## **3. Biologie :**

Elle n'est pas contributive [78], peut montrer :

- Une anémie qui est la conséquence directe du saignement. Une anémie chronique peut être un signe d'appel, et révéler une tumeur stromale silencieuse [79].
- Un syndrome inflammatoire biologique avec une VS élevée dès la première heure, et une CRP augmentée [80].
- Des troubles hydro-électrolytiques.
- Une insuffisance rénale fonctionnelle.
- Une élévation du CA 125 a été décrite dans certaines séries mais sans réel lien prouvé [81].

- Il n'existe pas de marqueurs tumoraux spécifiques[78].
- Les autres anomalies sont rares : une cytolyse et/ou une cholestase hépatique en cas de lésions hépatiques secondaires, signes de complication infectieuse tumorale...

Dans notre série tous les patients ont réalisé un examen biologique non spécifique qui a permis d'objectiver une anémie hypochrome microcytaire dans 70% des cas.

## VII. DIAGNOSTIC POSITIF

Le diagnostic définitif des GIST est le plus souvent posé à partir d'une pièce de résection tumorale, plus rarement à partir des biopsies, car le caractère sous muqueux de ces tumeurs est à l'origine de nombreux faux négatifs (sensibilité à 50% de la biopsie tumorale)[82].

Si l'aspect histologique est souvent évocateur, c'est cependant la mise en évidence par des méthodes immunohistochimiques de l'antigène CD117, présent dans plus de 90% des cas de GIST à la surface des cellules tumorales, qui pose le diagnostic [82].

### 1. Moyens de confirmation :

#### 1.1. La biopsie :

La confirmation anatomo-pathologique notamment par biopsie per-endoscopique reste un élément clé permettant d'améliorer la prise de décision clinique en cas de tumeur stromale gastro-intestinale. Ceci n'est pas toujours sans poser de difficultés. En effet, l'apport de la biopsie dépend étroitement de la localisation de la tumeur primitive: le siège gastrique, duodénal et colorectal étant très accessibles à l'endoscopie permettant le plus souvent des biopsies contributives, cependant ceci ne peut être le cas pour les tumeurs à localisation grêliquè mésentérique ou pancréatique [83].

Les biopsies endoscopiques doivent être multiples et profondes dirigées vers les ulcérations et la base de la tumeur afin de permettre une confirmation anatomo-pathologique.

Quand elles sont trop superficielles, elles sont souvent non contributives, car la tumeur se développe dans la sous séreuse et épargne le plus souvent la muqueuse, le diagnostic histologique est réalisé donc dans la majorité de ces cas sur la pièce opératoire [84,85]. En effet, la résection des GIST localisées est recommandée quand elle est possible, du fait du risque évolutif. L'analyse histologique de la pièce permet de plus une évaluation du risque de récurrence [79].

Une preuve histologique pré-opératoire est recommandée en cas de tumeur franchement inextirpable, en cas de doute avec une autre tumeur nécessitant une chimiothérapie première notamment un lymphome, un sarcome, une tumeur neuroectodermique périphérique, un séminome ou quand une approche thérapeutique non chirurgicale est envisagée [60].

La biopsie peut porter sur la tumeur primitive ou les métastases. Elle doit être de taille suffisante pour le diagnostic histologique et la recherche de mutation de C-kit ou PDGFRA.

Dans notre série, la biopsie a été le moyen de confirmation diagnostique chez 30% de nos patients.

### **1.2. La ponction biopsie à l'aiguille fine :**

Lorsque la résection n'est pas d'emblée réalisée (tumeur localement avancée métastatique...), une confirmation diagnostique est nécessaire [86]. L'examen de choix est la ponction-aspiration sous échographie [76].

La ponction par voie transpariétale comporte, en outre, un risque théorique d'essaimage péritonéal. Cette voie est surtout utilisée en cas de GIST métastatique [76,62,60].

Les études les plus récentes montrent que la ponction sous échographie, réalisée par des équipes expérimentées, permet de confirmer le diagnostic de GIST dans environ 80 % des cas. L'utilisation d'aiguilles à ponction de plus gros calibre permettant d'obtenir des microbiopsies supra-millimétriques, avec possibilité d'immunomarquage KIT, a été un facteur de progrès [87].

Plus la tumeur est de petite taille, plus le geste est délicat. En dessous de 2cm, la ponction est techniquement très délicate et sa rentabilité est plus faible [88,89]. La plupart des experts préconisent une taille >2cm pour la ponction [88].

Il convient d'évaluer l'impact diagnostique et thérapeutique d'une ponction d'une tumeur suspecte de GIST au cas par cas. Elle n'est pas nécessaire en cas de suspicion de GIST si une chirurgie est d'emblée envisagée [86]. Son intérêt en cas de tumeur suspecte de GIST mesurant moins de 2 cm de diamètre semble limité. Dans ces cas, une surveillance ou une résection d'emblée peuvent être discutés au cas par cas [76].

Dans une étude de Colon et al [90], seulement 49% des biopsies étaient positives avant le diagnostic histologique de certitude de la pièce de résection chirurgicale.

Vu ces résultats décevants, la ponction –biopsie à l'aiguille fine, ou « fine needle aspiration», guidée par l'échographie, le scanner ou au cours d'une endoscopie, a été proposée en préopératoire.

Pour certains, il n'y aurait pas d'avantage à une telle procédure, car l'exploration abdominale est inévitable et le diagnostic final doit être porté sur la pièce d'exérèse complète. De plus, la sensibilité de la ponction pour le diagnostic de malignité des lésions sous muqueuses est décevante[87].

Cependant, Ando et al [91] ont montré dans leur étude de 23 cas, qui a comparé les résultats anatomopathologiques de la cytoponction à l'aiguille fine et ceux de la pièce opératoire, que cette technique avec l'étude immunohistochimique a une place de plus en plus importante pour un apport diagnostique avant l'acte chirurgical.

Par contre, pour d'autres auteurs, la biopsie percutanée préopératoire est rarement discutée, en raison de son risque théorique de dissémination néoplasique le long du trajet de l'aiguille.

Néanmoins la ponction/biopsie est recommandée dans les cas suivants[86,92]:

- Si la tumeur paraît résecable et le patient est opérable, une ponction biopsie préopératoire doit être discutée en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP). Elle est recommandée mais non indispensable et parfois non réalisable (avis RCP) en

cas de forte suspicion de GIST si une chirurgie limitée et non mutilante est possible (avis d'experts).

- Elle est indispensable si le choix du traitement repose sur un diagnostic histologique certain, notamment quand un traitement médical de première intention est discuté (accord d'experts).
- Doute diagnostique avec une autre tumeur nécessitant une chimiothérapie première, par exemple lymphome , autres sarcomes ou tumeur des moelles , tumeur neuroectodermique périphérique (PNET), séminome, tumeur germinale non séminomateuse
- Localisation ou extension faisant discuter un traitement initial par imatinib.
- Tumeur non résectable (localement avancée) et/ou métastatique.
- Chirurgie importante mutilante.

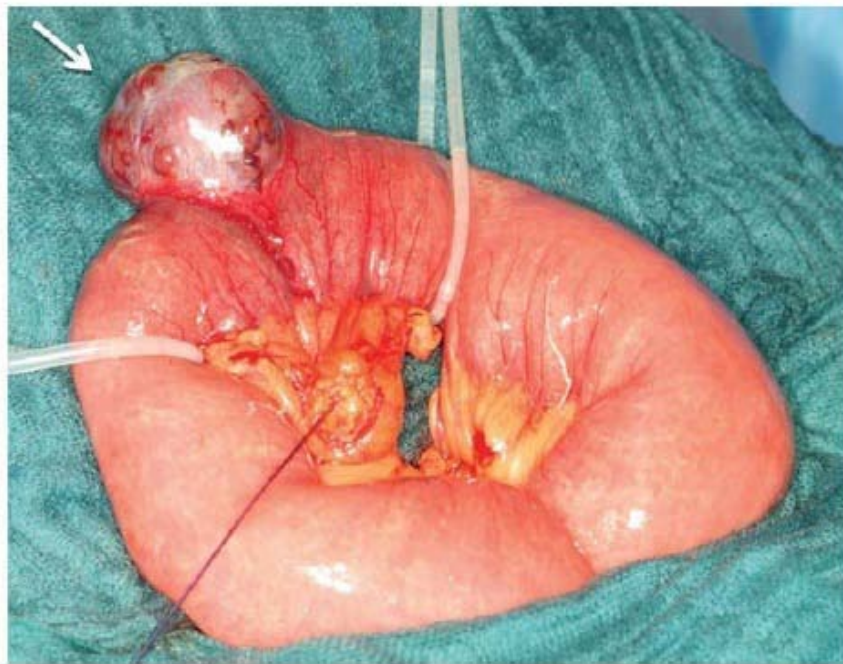
La biopsie peut porter sur la tumeur primitive ou les métastases. Elle doit être de taille suffisante pour le diagnostic histologique et la recherche de mutation de C-kit ou PDGFRA [92].

Le diagnostic de GIST repose sur une analyse histologique standard effectuée par un anatomo-pathologiste expérimenté dans le domaine des tumeurs mésoenchymateuses couplée à l'immunohistochimie.

### **1.3. La chirurgie :**

Si la biopsie est négative ou n'est pas recommandée, la chirurgie sera le seul moyen pour confirmer le diagnostic.

Dans notre série, 70% de nos patients n'ont eu une confirmation diagnostique qu'au stade de chirurgie.



**Figure 39 :** GIST de l'intestin grêle avec des zones nécrotiques à la surface de la tumeur (lignes de résections prévues sont indiquées avec les boucles , notez l'hyper-vascularisation en surface de l'intestin péri-tumoral).

## 2. Etude anatomopathologique :

Le diagnostic de GIST peut être évoqué par la clinique ou la radiologie, mais seule l'histologie couplée à l'immunohistochimie peut confirmer le diagnostic.

L'étude anatomopathologique permet aussi d'évaluer le potentiel de malignité et orienter la prise en charge thérapeutique.

### 2.1. Etude Macroscopique :

#### a. La taille :

Leur taille varie de quelques millimètres à plus de 40 cm [93]. A la tranche de section , elles sont formées d'un tissu d'aspect encéphaloïde pouvant comporter , en cas de tumeur volumineuse, des remaniements hémorragiques , myxoïdes, nécrotiques ou une dégénérescence pseudo cavitaire.

Les tumeurs exophytiques sont classiquement les plus volumineuses[94].

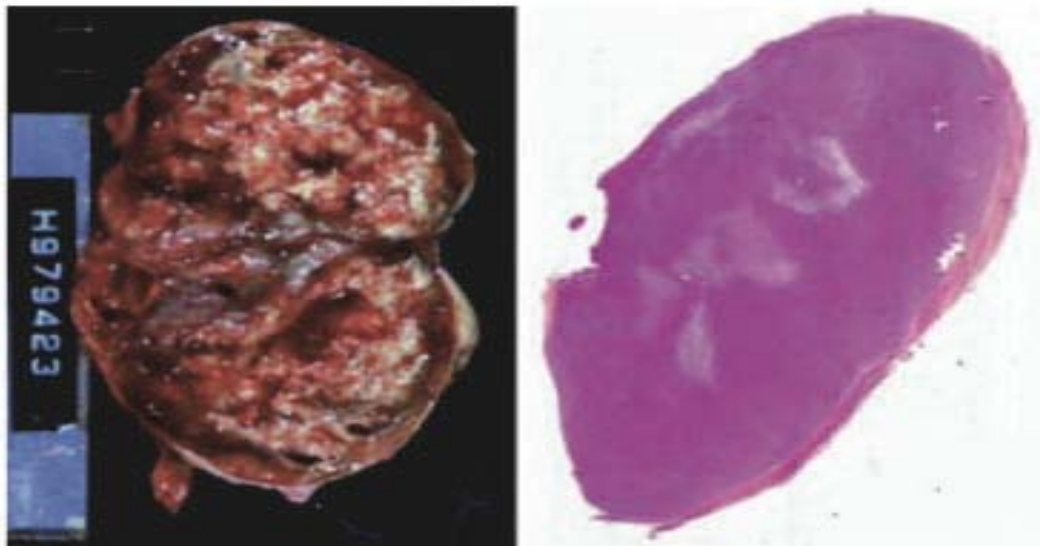
Dans notre série, la taille des tumeurs des patients variait entre 3,5cm et 11cm avec une moyenne de 6,95 cm réparties comme suit: 30% avaient une taille <5cm , 60 % avaient une taille entre 5 et 10 cm, et enfin 1 patient soit dans 10 % des cas avait une taille supérieure à 10 cm, ce qui rejoint parfaitement les données de la littérature où les GIST sont le plus souvent de taille importante.

**b. L'aspect :**

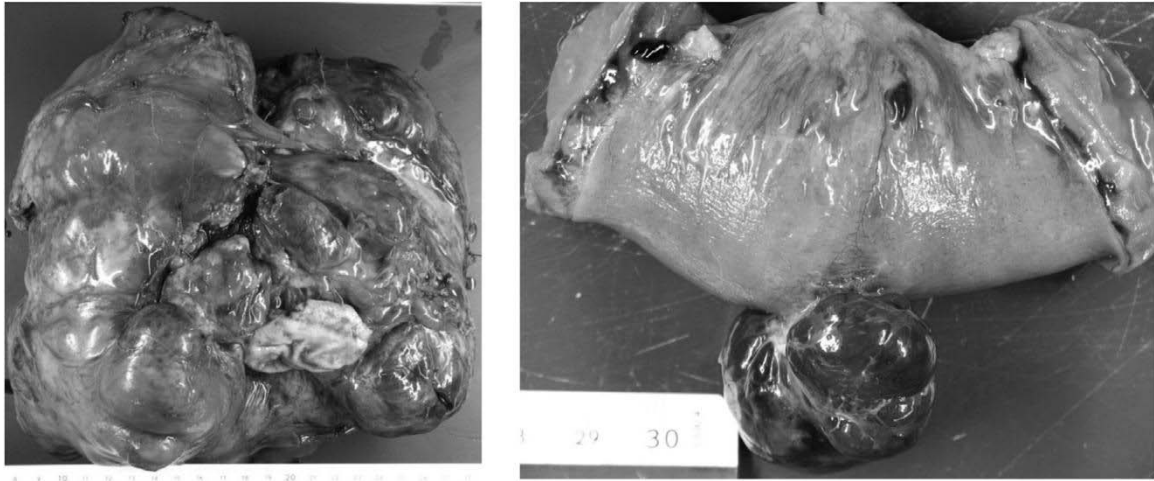
Les GIST typiques constituent des lésions nodulaires développées dans l'épaisseur de la paroi digestive, s'étendant du côté séreux lorsqu'elles sont volumineuses[95].

A la coupe, les tumeurs sont bien limitées, non encapsulées, de consistance très ferme et de couleur blanchâtre.

Les lésions de petite taille sont habituellement homogènes, les lésions les plus volumineuses présentent souvent des remaniements nécrotiques ou hémorragiques, voire pseudo-kystiques[96,97].



**Figure 40 :** Aspect macroscopique typique d'une GIST gastrique. (La lésion est nodulaire, bien limitée, blanchâtre à la coupe avec des remaniements hémorragiques et nécrotiques.)[95]



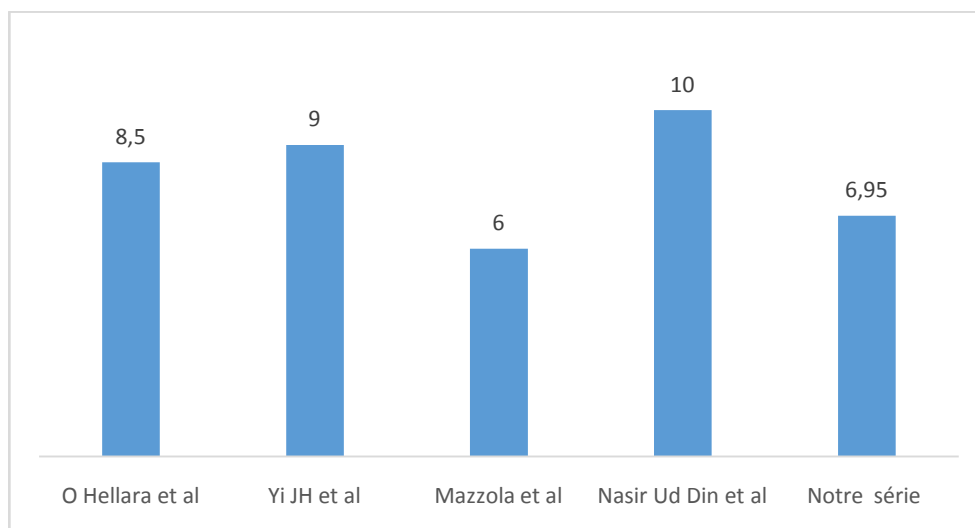
Estomac

Intestin grêle

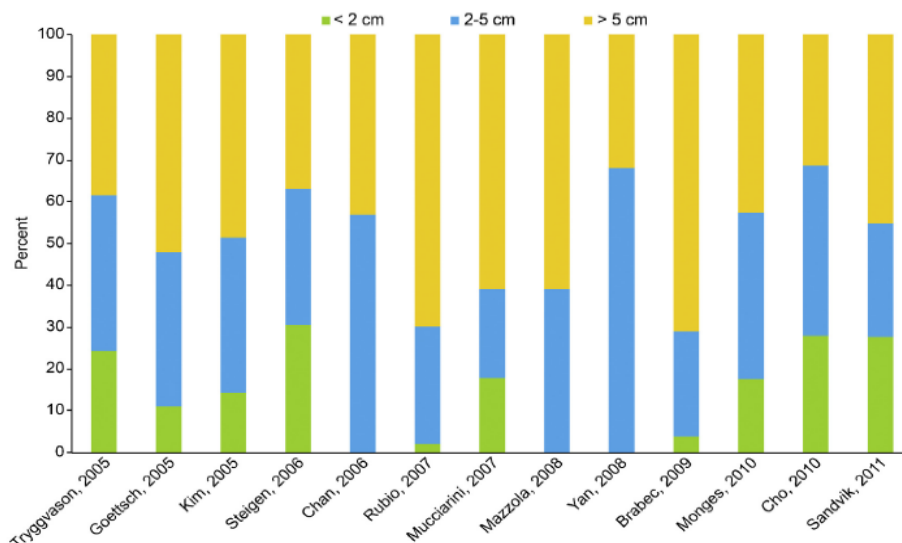
**Figure 41 :** Aspect macroscopique d'une GIST de la paroi de l'estomac (gauche) ou du grêle (droite)[98].

**Tableau IX :** Comparaison de la Taille tumorale entre les séries.

Étude	Taille tumorale	Taille moyenne
O Hellara et al .	0,8cm - 24 ,0 cm	8,50 cm
Yi JH et al .	2,6 cm - 30,0 cm	9,00 cm
Mazzola et al.		6 ,00 cm
Nasir UdDin et al.	2,0 cm - 26, 0 cm	10,00 cm
Notre série	3,5 cm - 11,00 cm	6,95 cm



**Figure 42 :** Comparaison de la Taille tumorale entre les séries.



**Figure 43 :** Distribution des tailles des GIST selon différentes études .

## 2.2. Étude en Microscopie optique :

Les aspects histopathologiques des GIST peuvent être divisés en 3 catégories principales. Environ 70 à 80 % des tumeurs sont à cellules fusiformes:

Elles sont caractérisées par une prolifération relativement dense de cellules fusiformes formant des faisceaux enchevêtrés, pouvant parfois adopter une disposition pseudo-palissadique [95]. Les cellules tumorales sont caractérisées par un cytoplasme peu abondant, non éosinophile, et par un noyau régulier, à chromatine relativement dense. Le cytoplasme peut contenir une vacuole juxta-nucléaire. Le stroma est habituellement peu abondant, typiquement collagénique. Les vaisseaux intra-tumoraux sont nombreux[99].

Le type épithélioïde représente environ 20 à 30 % des GIST, se localise préférentiellement au niveau de l'estomac, les tumeurs sont constituées de cellules rondes à polygonales, organisées en massifs relativement volumineux[99]. Les cellules tumorales sont de taille moyenne et sont caractérisées par un cytoplasme abondant, souvent clair, un noyau en position centrale à chromatine relativement dense, et leur architecture peut parfois ressembler à celle d'un carcinoïde[100].

Moins de 10% des GIST peuvent avoir une histologie mixte ou pléïomorphe présentant des zones séparées de cellules fusiformes et de cellules épithélioïdes.

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

**a. Localisation des types histologiques :**

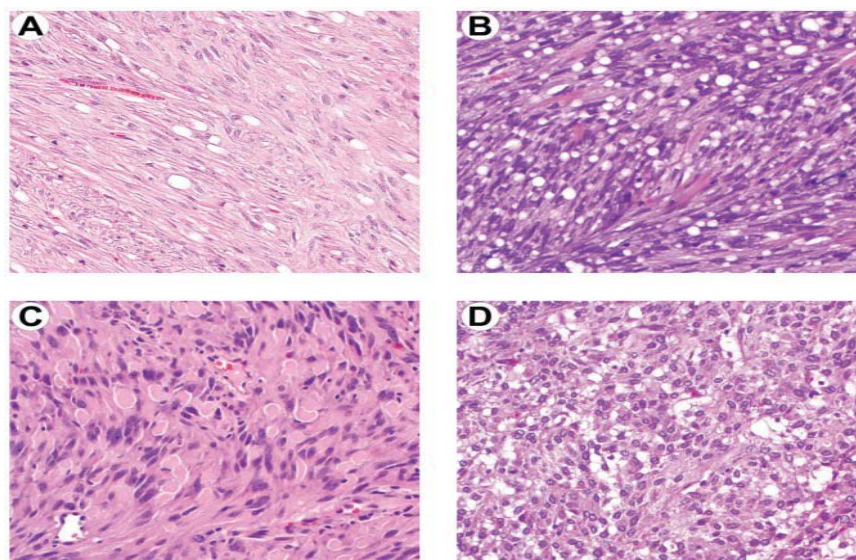
L'aspect histologique peut varier avec le siège de la tumeur.

Les tumeurs œsophagiennes, coliques et rectales sont habituellement de type fusiforme. Les tumeurs gastriques ont un aspect histologique plus variable, le plus souvent fusiforme, parfois pseudo palissadique, assez fréquemment é pithélioïde[95].

Les formes é pithélioïdes (20 %) sont généralement limitées à l'estoma[101].

Enfin, même si l'examen histologique permet de mieux caractériser ces tumeurs , il ne suffit pas à poser le diagnostic définitif de GIST . Il faut alors recourir aux examens immunohistochimiques[101].

Dans notre série , la forme fusiforme est prédominante et représente 70 % des cas, suivie par la forme é pithélioïde dans 20 % des cas puis la forme mixte dans 10 % des cas, ce qui rejoint parfaitement les données rapportées dans la littérature.



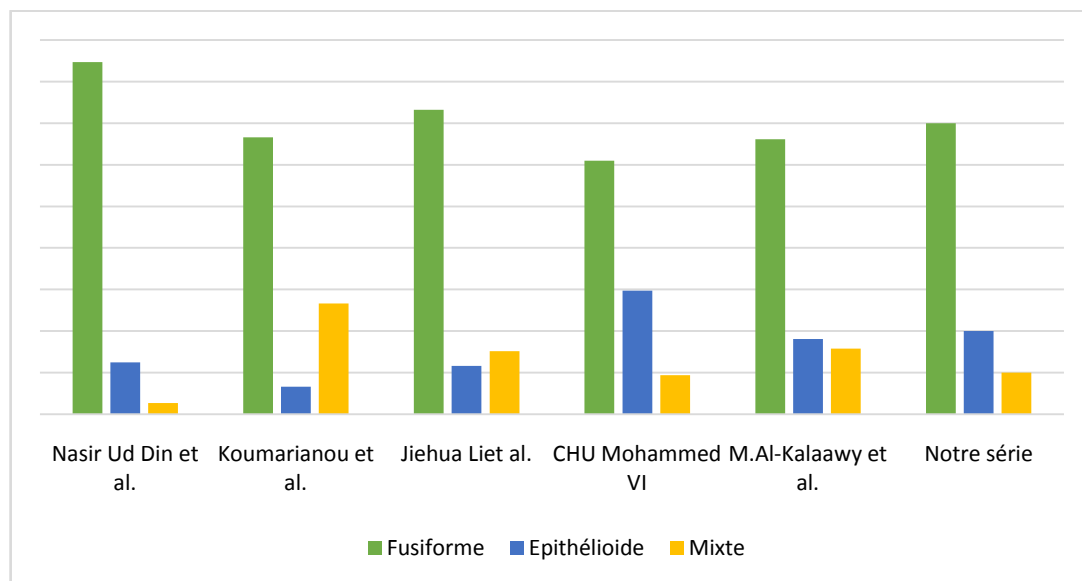
**Figure 44: Aspects histologiques des GIST.**

**A° GIST composé de cellules fusiformes avec cytoplasme fibrillaire pâles à éosinophiles avec vacuolisation paranucléaire focaleH & E 200X.**

**B° GIST montrant une vacuolisation paranucléaire plus importanteH & E 200X.**

**C° GIST avec des cellules fusiformes et des fibres de skeinoïdes extracellulairesH & E 200X .**

**D° GIST composé de cellules épithélioïdesà cytoplasme clair et éosinophileH & E 200X .**



**Figure 45 : Comparaison du Type cellulaire entre les séries.**

### 2.3. Étude immunohistochimique :

L'immunohistochimie est une étape indispensable à la démarche diagnostique positive et différentielle[97].

#### a. C-KIT (CD 117):

Les GIST ont un profil immunohistochimique caractéristique qui est utile pour confirmer un diagnostic suspecté. Environ 95% des GIST sont positives pour le récepteur KIT (CD117)[95]. La protéine KIT est actuellement le marqueur diagnostique fondamental des GIST[102].

Cependant, le pathologiste doit, avant de porter le diagnostic de GIST, exclure la possibilité d'autres tumeurs malignes exprimant KIT telles que les métastases de mélanome, de séminome, de carcinome folliculaire de la thyroïde, de carcinome neuroendocrine du poumon, d'oncocytome et carcinome chromophile du rein, de leucémie myéloïde chronique, de pathologies mastocytaires, etc[103].

D'autres tumeurs ont pu être décrites comme positives, notamment certains cas de tumeurs épithéliales ovariennes, de carcinomes endométriaux, de carcinomes mammaires et certaines tumeurs des glandes salivaires[103,104].

Enfin, certains sarcomes sont aussi positifs pour KIT: c'est le cas notamment des angiosarcomes (25 à 50% des cas) des chondrosarcomes myxoïdes extrasquelettiques (10% des cas).

De cette longue énumération non exhaustive, il faut retenir que l'expression de KIT n'est pas spécifique des GIST: cette absence de spécificité peut être responsable de problème de diagnostic différentiel, notamment si l'interprétation du résultat immunohistochimique se fait sans tenir compte des données histologiques[105].

KIT constitue donc un marqueur essentiel dans le diagnostic des GIST même si il n'est pas spécifique. La confirmation d'une GIST KIT -positive doit donc se faire à l'aide d'autres marqueurs, en particulier du marqueur CD34 fréquemment utilisé par les pathologistes dans le diagnostic des GIST [105,98].

Dans notre série, le CD117 était positif dans 90% des cas.

#### **b. PDGFRA :**

Dans le tube digestif normal, PDGFRA est exprimée dans les cellules ganglionnaires matures et les cellules nerveuses issues du plexus myentérique et sous-muqueux[106].

Sur le plan pathologique, PDGFRA est exclusivement exprimée dans les GIST KIT négatives. Dans ces tumeurs, l'immunomarquage est majoritairement cytoplasmique avec un renforcement membranaire bien marqué, comme celui observé pour les GIST qui expriment la protéine KIT. L'étude de Rossi et al est la première étude à avoir démontré l'intérêt des anticorps anti-PDGFRA dans le diagnostic immunohistochimique des GIST KIT négatives[106].

#### **c. DOG 1 :**

La protéine DOG1 (discovered on GIST-1) est proposée comme un marqueur sensible et spécifique des GIST. Ce marqueur paraît avoir un intérêt particulier pour le diagnostic des GIST associées à une mutation du gène PDGFRA, ou la protéine KIT est indétectable dans plus de 60% des cas, alors que DOG1 y semble constamment exprimée. DOG1 code pour une protéine des

canaux chlore calcium dépendant et semble être exprimé dans les GIST indépendamment du type de mutation[107].

Dans une étude regroupant 1168 cas de GIST, la sensibilité globale de DOG 1 et KIT était presque identique (94,4% et 94,7%, respectivement) et une haute concordance a été observée entre DOG1 et KIT en immunohistochimie (92,3% de cas positifs pour les deux)[108].

Les GIST gastriques à histologie fusiforme étaient uniformément positives pour les deux marqueurs alors que les GIST gastriques de type épithélioïde exprimant des mutations PDGFRA étaient plus sensibles pour DOG 1. Les GIST mutées pour PDGFRA avaient une faible expression de KIT et une forte expression de DOG 1, qui peut être donc utilisé pour diagnostiquer des tumeurs KIT -négative. En effet, environ 30% des cas de GIST négatives pour KIT ont pu être confirmés avec DOG1 en immunohistochimie. Les GIST de l'intestin grêle étaient plus sensibles pour KIT. Enfin, environ 2,6% des GIST étaient négatives à la fois pour DOG1 et KIT [108].

Cependant, il faut noter que DOG1 était aussi positive dans un petit sous ensemble de sarcomes synoviaux (2,5%) et de léiomyosarcomes (<1%). Mais, d'autres tumeurs positives pour KIT comme les mélanomes, les sarcomes d'Ewing ou les tumeurs myéloïdes extra médullaires sont négatives pour DOG1.

L'expression de KIT n'est pas spécifique des GIST, le marqueur DOG -1 est également recommandé et est positif dans 95 % des GIST [107].

#### d. CD34 :

CD34 est une glycoprotéine de surface de 115 kDa exprimée à l'état normal par les ICC, les cellules souches hématopoïétiques, les cellules endothéliales, les cellules souches mésenchymateuses, et certains fibroblastes. A l'état pathologique, on la retrouve dans de nombreuses tumeurs mésenchymateuses[109].

La protéine CD34 a été l'un des premiers marqueurs diagnostiques ayant contribué à l'émergence du concept de GIST au sein des tumeurs mésenchymateuses digestives[110].

La sensibilité de CD34 pour le diagnostic de GIST est inférieure à celle de KIT : seulement 60 à 70% des GIST expriment CD34, alors que KIT est exprimé dans 95% des GIST. L'expression de CD34 est particulièrement fréquente dans les GIST de siège rectal et œsophagien (environ 90% des cas). Elle est beaucoup plus rare dans les GIST de l'intestin grêle (47% des cas). Pour certains, l'absence d'expression du CD34 serait un facteur de mauvais pronostic[111].

**e. Autres marqueurs tumoraux :**

Parmi les autres marqueurs couramment utilisés, citons caldesmon, l'actine des muscles lisses, la desmine, la protéine S-100 et la kératine, qui peuvent être immunoréactifs de manière variable dans les GIST. Une immunoréactivité de caldesmon est notamment observée dans plus des deux tiers des GIST[107].

On observe une immunoréactivité de l'actine des muscles lisses dans moins d'un tiers des GIST. La protéine S100, les cytokératines et l'immunoréactivité des desmines sont nettement moins présentes[112].

Dans notre série l'immunohistochimie était effectuée chez tous les patients.

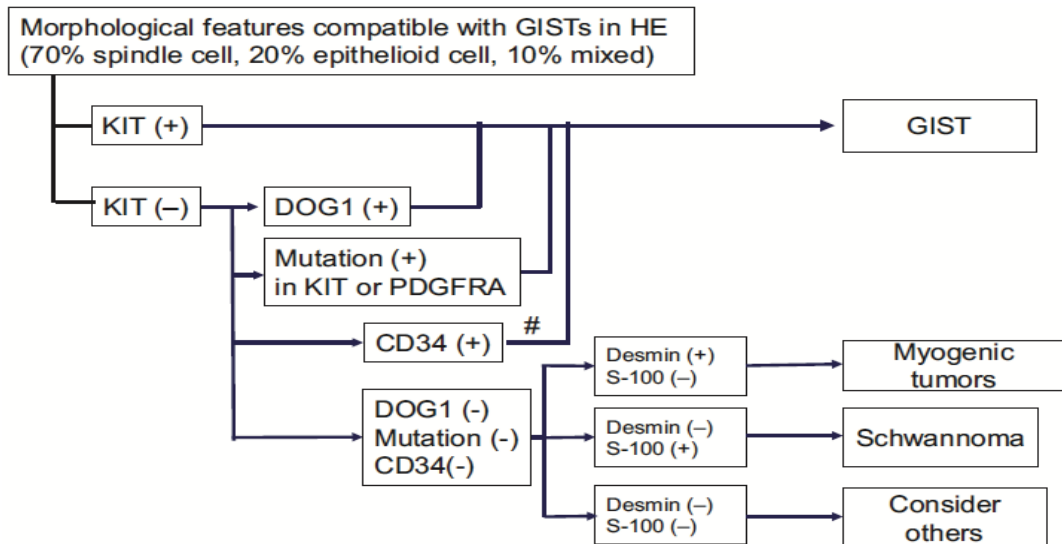
La recherche du C-kit était réalisée chez tous les patients. Elle était positive dans 90% des cas.

Les autres marqueurs immunohistochimiques n'étaient pas réalisés systématiquement. Le DOG-1 n'a jamais été réalisé chez nos patients.

Donc les résultats de notre série sont très proches des données de la littérature.

**Tableau X : Comparaison du profil immunohistochimique des tumeurs stromales digestives entre différentes études .**

Série	CD 117	CD34	AML	PS 100	Desmine	DOG 1
Jiehua et al.	86,6%	73,2%	-	15,2%	15,2%	-
Koumarianou et al.	86,8%	100%	-	-	-	-
Nasir UdDin et al.	94,9%	70,4%	29,4%	30,3%	-	-
Seidal et al.	79%	47%	18%	0%	6%	-
Guler et al.	100%	62%	5%	3%	0%	-
Yi Jh et al.	92,2%	80,6%	-	-	-	100%
Qiuyu et al.	92,9%	53%	-	25,6%	-	97%
Miettinen et al.	95%	-	-	-	-	94%
West et al.	93%	-	-	-	-	98%
Piessen et al.	95,2%	82,8%	36,4%	16,1%	14,5%	72,1%
Notre série	90%	50%	20%	10%	-	-



**Figure 46 : Diagnostic pathologique des GIST par immunohistochimie et génotypage.**

**2.4. La biologie moléculaire :**

Les GIST sont caractérisées par la présence d'anomalies moléculaires dans deux gènes cibles : KIT et PDGFRA[107].

L'activité oncogénique de KIT et PDGFRA est liée à l'hyperexpression et à l'activation de l'un ou l'autre de ces récepteurs. L'activation est due, dans environ 85% des cas, à la présence de mutations dites « gain de fonction » de l'un des deux gènes. Ces mutations sont responsables de

l'expression d'un récepteur dont l'activation est constitutive, c'est à dire indépendante de la liaison à son ligand spécifique . Ces anomalies moléculaires jouent un rôle fondamental dans l'initiation tumorale et l'induction du processus de cancérogenèse[109].

Cependant un certain nombre de ces tumeurs conserve le gène Kit de « type sauvage ». Une petite proportion (5%-8%) est, en effet, associée à des mutations du gène PDGFRA[113].

**a. Mutations du gène C-KIT :**

La mutation du proto-oncogène C-KIT a été mise en évidence sur le chromosome 4q11-21 (locus W) et code pour un récepteur du facteur de croissance de la Tyrosine Kinase de type III [114].

L'exon 11 est la région la plus souvent mutée, affectant 70 à 75% des GIST. Les mutations se situent généralement au début (5') ou à la fin (3') de l'exon et sont fondamentalement de trois types[115].

- Suppressions internes cluster dans la région 5' de l'exon, les codons 557-558 étant les plus fréquemment affectés.
- Mutations ponctuelles : affectent particulièrement les codons 557, 559, 560 et 576.
- Les duplications sont la troisième mutation la plus fréquente d'un gène KIT [116,117,118].

Des mutations de l'exon 9 sont retrouvées dans 9% des cas.

Les mutations de l'exon 13 se retrouvent dans environ 1% des GIST. Alors que les mutations de l'exon 17 sont rares, et constituent 1% de toutes les mutations du KIT. Des mutations activatrices de l'exon 8 ont été découvertes dans de rares cas de GIST[114].

Les formes métastatiques des GIST sont le plus souvent caractérisées par une mutation du gène KIT (81%)[108].

**b. Mutations du PDGFRA :**

Le gène PDGFRA est également muté dans environ 15% des cas de GIST. Contrairement aux mutations du KIT[119].

les GIST avec mutation de PDGFRA ne sont pas cliniquement agressifs. Uniquement 2,1% de ces tumeurs sont métastatiques.

Les mutations de PDGFRA sont vues dans les exons 12, 14 et 18[120].

Les mutations de l'exon 18 du PDGFRA sont les plus courantes, représentant environ 5% de toutes les mutations de GIST[120].

**c. Mutations d'autres gènes :**

Quand il n'existe pas de mutation de C-KIT et de PDGFRA, l'analyse mutationnelle BRAF peut être effectuée.

Les GIST avec mutation du gène NF1 sont généralement identifiées par des caractéristiques cliniques suggérant que le patient est porteur de neurofibromatose de type1[120].

Enfin, car il existe plusieurs mutations du gène SDH et certains d'entre et son analyse est difficile, il est plus pratique d'identifier les GIST mutants SDH par immunohistochimie.

En conclusion, il est recommandé de faire un génotypage de toutes les GIST candidates à un traitement médical afin de prédire la réponse à l'imatinib et au sunitinib[120].

***c.1. En conclusion,***

Des altérations de gènes codant pour KIT et PDGFRA sont présentes dans plus de 90% des GIST. Ces altérations génétiques sont responsables d'une activation constitutionnelle de ces récepteurs.

La détection des mutations dans l'ADN des cellules tumorales est indiquée pour confirmer un diagnostic difficile, notamment en cas de suspicion de GIST KIT négatives, ainsi que pour un intérêt pronostique afin de prédire la réponse au traitement par inhibiteurs de tyrosine kinase.

Dans notre série, la biologie moléculaire n'a été réalisée chez aucun malade.

**Tableau XI : Types, fréquence et localisation des mutations du récepteur KIT .**

Genetic type	Relative frequency	Anatomic distribution
<i>KIT mutation (relative frequency 75–80%)</i>		
Exon 8	Rare	Small bowel
Exon 9 insertion AY502-503	10%	Small bowel and colon
Exon 11 (deletions, single nucleotide substitutions and insertions)	67%	All sites
Exon 13 K642E	1%	All sites
Exon 17 D820Y, N822K and Y823D	1%	All sites

**Tableau XII : Types, fréquence et localisation des mutations du récepteur PDGFRA.**

Genetic type	Relative frequency	Anatomic distribution
<i>PDGFRA mutation (relative frequency 5–8%)</i>		
Exon 12 (such as V561D)	1%	All sites
Exon 14 N659K	<1%	Stomach
Exon 18 D842V	5%	Stomach, mesentery and omentum
Exon 18 (such as deletion of amino acids IMHD 842–846)	1%	All sites

## VIII. PRONOSTIC ET CRITÈRES DE MALIGNITÉ

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 anatomopathologiques[4].

## 1. Critères cliniques :

### 1.1. L'âge :

Le jeune âge serait dans certains cas un facteur de bon pronostic[121]. Un âge de plus de 60 ans serait un facteur pronostic défavorable vu qu'il a plus de risque de décéder soit des complications de la tumeur soit d'une cause indépendante[122].

### 1.2. Le sexe :

Dans des études récentes, en analyse multivariée, la survie à 5 ans a été meilleure pour les malades de sexe féminin que pour ceux de sexe masculin [123].

### 1.3. 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 [124].

### 1.4. La localisation tumorale :

La localisation initiale des GIST serait également un facteur pronostique. En effet, les tumeurs stromales, notamment de localisation œsophagienne, duodénale et iléale, ont souvent, à taille et à index mitotique égaux, une évolution plus péjorative que les tumeurs stromales gastriques: tandis que « seulement » 20 à 30 % des tumeurs stromales gastriques sont malignes, cette proportion s'élève à 40-50 % pour les localisations œsophagiennes, intestinales, coliques, rectales et mésentériques [125,126].

## 2. Critères morphologiques :

Les critères morphologiques présomptifs de la malignité sont[127,128,129]:

- La taille > 3cm.

- Les limites irrégulières.
- La forte é chogénicité
- 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 :**

#### **3.1. La macroscopie :**

##### **a. La taille tumorale :**

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 [130].

Leur interprétation doit cependant tenir compte de la localisation tumorale car ces lésions n'ont pas le même potentiel agressif selon leur localisation dans le tractus digestif. Ainsi pour B.Landi ,une GIST de localisation gastrique serait de mauvais pronostic si sa taille est supérieure à 8 cm; alors qu'elle le serait si sa taille dépasse 5cm pour les localisations grê lique et colique[131].

##### **b. La nécrose tumorale :**

Plusieurs séries rétrospectives( Goldblum et Appelman[132] , Franquemont[133], et Brainard[134]) indiquent que la nécrose tumorale est corrélée avec un comportement tumoral agressif et une survie plus courte.

Associée aux autres critères histologiques , l'é valuation de la nécrose peut être un critère informatif important lorsqu'il s'agit d'une tumeur à index mitotique bas[135].

### 3.2. Les facteurs histo-pronostiques :

#### a. Le type cellulaire et la différenciation :

Le type cellulaire é pithélioïde est surprésenté 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[136].

#### b. 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[137].

#### c. 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 les tumeurs bénignes.

Sont également défavorables, l'irrégularité des contours cellulaires , l'augmentation du rapport nucléocytoplasmique et les nucléoles proéminents [136].

#### d. Le compte mitotique :

Il constitue le critère prédictif le plus important dans la plupart des séries de la littérature et un élément majeur dans les classifications histo-pronostiques de Fletcher et de Miettinen[104].

Ce compte mitotique est évalué sur 50 champs au fort grossissement ( $\times 400$ ) lorsque la taille des prélèvements le permet. Toutefois, il existe une importante disparité entre les surfaces analysées dans 50 champs, en fonction du microscope et des objectifs utilisés. Afin d'éviter cette source d'erreur qui peut être lourde de conséquence (traitement adjuvant pendant une , voire quelques années), il est recommandé de réaliser le compte mitotique sur une surface de 5

millimètres carré . Ainsi, Le nombre de mitoses est évalué sur 5 mm<sup>2</sup> ; ce qui , sur les microscopes actuels, correspond à 20 à 25 champs au grossissement x 40 au lieu des « 50 HPF » indiqués dans les anciennes publications [88].

Le compte mitotique constitue le critère pronostique clef pris en compte par la totalité des auteurs.

Pour les tumeurs localisées ré séquées, une classification histo–pronostique du risque de récurrence fondée sur la taille de la tumeur et l'index mitotique , a été établie en 2002 lors d'un consensus: classification du NIH (National Institute of Health) (tableau XIII ) [78]. L'index mitotique constitue en effet le facteur pronostique de récurrence le plus important.

Dans notre série , 50% des patients avaient un index mitotique inférieur à 5 mitoses par 50 champs au fort grossissement ,20% avait un index mitotique entre 5–10 mitoses par 50 champs au fort grossissement et 30% non précisé .

**Tableau XIII : Risque évolutif des tumeurs stromales gastro–intestinales selon la classification du NIH (par Fletcher et al. 2002)[3].**

	Taille	Index mitotique
<b>Très faible risque</b>	< 2cm	< 5/50 HPF
<b>Faible risque</b>	2–5 cm	<5/50 HPF
<b>Risque intermédiaire</b>	<5cm	6–10 /50 HPF
	5–10 cm	< 5/50 HPF
<b>Risque élevé</b>	> 5cm	>5/50 HPF
	>10 cm	Quel que soit l'index mitotique
	Quelle que soit la taille	>10/50 HPF

\* NIH : National Institute of Health, HPF : champs à fort grossissement (high power field) .

La classification de Fletcher (NIH) est maintenant remplacée par la classification de Miettinen (classification de l'AFIP : Armed Forces Institute of Pathology 2006 ) qui prend en compte la taille tumorale, l'index mitotique, et le siège de la tumeur. Il semblerait que la localisation gastrique soit associée à un meilleur pronostic [125].

Tableau XIV: Classification pronostique des GIST selon l'AFIP (par Miettinen et al. )[125].

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

\* nombre de patients insuffisant pour l'estimation

\*\* l'index mitotique est évalué par Miettinen sur une surface globale de 5 mm<sup>2</sup>, estimation des 50 champs à fort grossissement classiques afin de limiter la variabilité en fonction des microscopes (cela correspond en effet à seulement 20-25 champs à fort grossissement sur des microscopes récents)

L'estimation du risque de récurrence ou de décès est liée à la maladie dans les GIST localisées ré séquées dans des groupes définis par la taille, l'index mitotique et le siège de la tumeur (AFIP : Armed Forces Institute of Pathology). (d'après Miettinen). Les chiffres sont basés sur le suivi à long terme d'études portant sur 1055 GIST gastriques, 629 GIST jéjuno-iléales, 144 GIST duodénales et 111 GIST rectales. Il convient d'y ajouter la perforation qui est associée à un risque élevé de récurrence[131].

Il existe des différences entre les 2 classifications. Ainsi, environ 20 % des patients classés en haut risque ou risque intermédiaire selon la classification du NIH sont à plus bas risque selon la classification de l'AFIP. C'est notamment le cas des GIST gastriques de 5 à 10 cm avec moins de 5 mitoses[138].

D'autres classifications ont été proposées et parmi elles celle de Joensuu dérivée de celle du NIH qui vise notamment à mieux scinder les GIST à risque intermédiaire et élevé, et intègre le caractère péjoratif d'une perforation.

**Tableau XV : La classification de Joensuu dérivée de celle du NIH[138].**

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

**e. Les marges de résection :**

Des marges infiltrées sont associées à un mauvais pronostic[136,138].

Le taux de survie médian est plus élevé chez les patients ayant subi une résection complète (37 Mois) par rapport à ceux qui ont subi une résection incomplète (10Mois)[139].

Donc une exérèse marginale ou incomplète est un facteur de mauvais pronostic.

**f. La rupture tumorale :**

La rupture tumorale, qu'elle soit spontanée, post traumatique ou liée aux manipulations lors de la chirurgie, s'accompagne d'un risque de dissémination péritonéale et entraîne une survie équivalente à celle d'une exérèse incomplète [84,140].

Effraction muqueuse est un facteur de mauvais pronostic [141].

**3.3. Les facteurs immunohistochimiques :**

**a. 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'hé mangiopéricytome , le lymphome digestif et les tumeurs stromales[142].

**b. 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[142].

**4. Facteurs cytogénétiques et profil mutationnels :**

La valeur pronostique des différentes mutations des deux gènes cibles est largement débattue. Des études ont montré que la nature des mutations est corrélée à un potentiel évolutif variable[138,143].

Les mutations impliquant les codons 557 et/ ou 558 de l'exon 11 se sont révélées associées non seulement à un phénotype malin mais aussi à un comportement métastatique[144].

Il a été démontré que le type de mutation a surtout une forte valeur prédictive de réponse au traitement, les patients ayant une mutation de l'exon 11 ont une meilleure réponse au traitement par l'imatinib, alors que 80 % des GIST Kit Wild-type ou avec mutation du PDGFR  $\alpha$  continuent à progresser sous imatinib[145].

Les tumeurs comportant une mutation de l'exon 9 de kit ont une sensibilité intermédiaire au traitement par l'imatinib[145].

Les aberrations cytogénétiques sont impliquées dans la progression tumorale surtout des formes métastatiques[146].

Dans notre série, la taille moyenne des tumeurs était de 6,95cm. L'index mitotique a été précisé chez 7 patients et était réparti comme suit :

- Inférieur à 5 chez 5 patients
- Entre 5 et 10 chez 2 patients

L'évaluation du risque de récurrence selon les classifications histo-pronostiques du NIH et de l'AFIP a été appréciée pour l'ensemble des tumeurs localisées /localement avancées résectionnées. Les résultats sont détaillés dans les tableaux XVI et XVII.

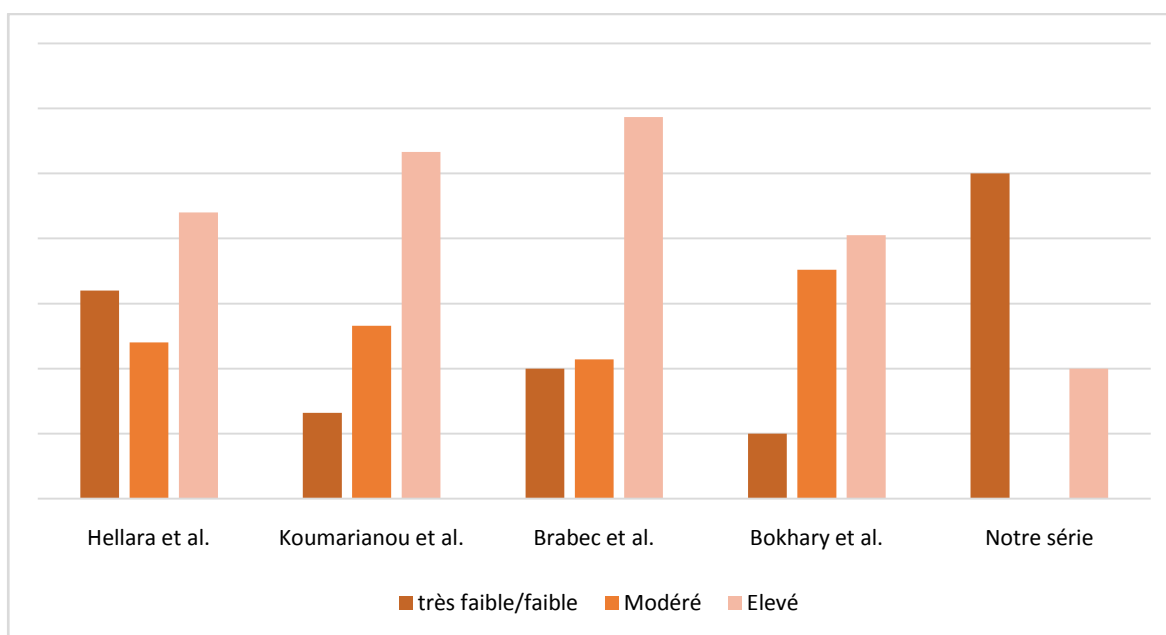
**Tableau XVI : Le risque de récurrence de nos patients selon la classification de NIH.**

Risque	Faible	Intermédiaire	Élevé	Non précisé
Pourcentage	20%	30%	20%	30%

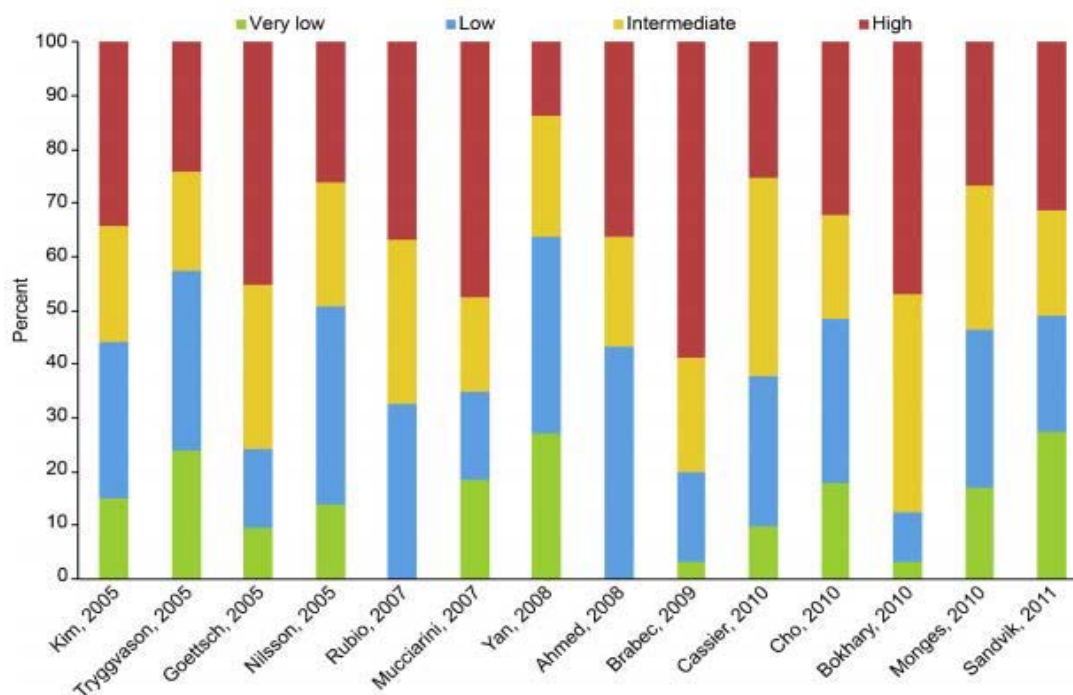
**Tableau XVII : Le risque de récurrence de nos patients selon la classification de l'AFIP .**

Risque	Aucun	Très faible	Faible	Modéré	Élevé	Non précisé
Pourcentage	0%	20%	30%	0%	20%	30%

Nos résultats rejoignent ainsi les données de la littérature comme représenté sur la figure suivante :



**Figure 47: Comparaison du risque de récurrence selon la classification de NIH entre différentes études .**



**Figure 48 :** Répartition des catégories de risque de rechute selon la classification NIH dans différentes études.

## IX. DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL

Avant la mise en place de la détection de KIT par immunohistochimie, les GIST ont été sous-diagnostiqués car un certain nombre d'entre elles étaient classées comme léiomyomes, léiomyosarcomes ou léiomyoblastomes.

Actuellement, avec la généralisation de la détection immunohistochimique de KIT et la pression des cliniciens, le risque est plutôt un sur diagnostic de GIST. Les GIST peuvent être confondus avec des tumeurs conjonctives bénignes, des tumeurs malignes non conjonctives et différents sarcomes.

Les meilleurs arguments pour arriver au diagnostic sont représentés par la connaissance d'un éventuel antécédent de tumeur maligne ou par l'immunohistochimie. (Tableau XVIII) :

**Tableau XVIII : diagnostic différentiel des GIST selon les critères immuno histochimiques [104].**

	KIT (CD117)	PDGFRA	CD 34	SMA	Desmine	PS 100	H-Caldesmone
<b>GIST</b>	+	+ (5%)	+(60-70%)	+(30-40%)	+ (1-2%)	+ (5%)	+
<b>Tumeurs des muscles lisses (léiomyome, léiomyosarcome)</b>	-	-	+ (10-15%)	+	+	- (rare)	-
<b>Schwannome</b>	-	-	+	-	-	+	

## 1. Léiomyome et léiomyosarcome

Ils sont rares et siègent surtout au niveau de l'oesophage où ils constituent les tumeurs mésenchymateuses les plus fréquentes, ils peuvent siéger également au niveau du rectum . Ils sont formés de grandes cellules fusiformes , à limites nettes, à cytoplasme éosinophile fibrillaire avec des noyaux à bout arrondi . Sur le plan immunohistochimique, ces tumeurs expriment fortement la desmine et l'alpha actine musculaire lisse. La distinction est importante pour le traitement des tumeurs malignes car la conséquences thérapeutique est totalement différente[147,148].

## 2. Schwannome :

Le schwannome est une tumeur développée à partir des cellules de Schwann qui engainent les axones des neurones périphériques. Sa localisation dans le tube digestif est rare, essentiellement l'estomac et plus exceptionnellement le rectum. Histologiquement, le schwannome est fait de cellules fusiformes, l'agencement se fait en palissades ou en nodules de Verocay. Le stroma peut être le siège de remaniements dégénératifs donnant des plages myxoïdes et des zones nécrotico-hémorragiques L'absence ou la présence de ces remaniements définit le type A ou d'Antoni. Le recours au marquage immunohistochimique montre une positivité typique pour la protéine S100 et à la protéine gliale fibrillaire [147,149].

### 3. Sarcome de Kaposi :

Il survient généralement chez les patients immunodéprimés . Histologiquement, il peut ressembler à une tumeur stromale . Cependant, la partie profonde du chorion et la sous-muqueuse sont toujours occupées par des cellules fusiformes, par de nombreuses fentes vasculaires, par une infiltration hémorragique et par des amas de pigments ferriques. En outre, les cellules fusiformes présentent au sein de leur cytoplasme des globules hyalins positifs au PAS.

Deux anticorps sont d'une aide précieuse pour le différencier des tumeurs stromales[149]:

- Le CD31 (marqueur endothélial spécifique) est positif dans le sarcome de Kaposi et négatif dans les tumeurs stromales.
- Le CD117 qui est presque toujours exprimé dans les tumeurs stromales , ne l'est que rarement dans le sarcome de Kaposi.

### 4. Carcinome sarcomatoïde:

Ces tumeurs malignes simulent les sarcomes, cependant elles renferment des éléments épithéliaux. Elles infiltrent très souvent la muqueuse dans les formes exophytiques, alors que l'ulcération muqueuse est exceptionnelle. L'analyse immunohistochimique montre un marquage positif pour la cytokeratine, pour le CD34 et le CD117[147].

### 5. Tumeur fibreuse solitaire :

Tumorales expriment Son siège de prédilection est la plèvre, cependant il peut exister des localisations extra-thoraciques en particulier rétro péritonéales ou péritonéales. Ces tumeurs sont faites de cellules fusiformes agencées sans ordre, en des zones hypo ou hyper cellulaires, au sein desquelles on peut observer du collagène de type chéloïdien et une vascularisation de type hé mangiopéricytaire. Ces proliférations constamment le CD34, mais sont

négatives pour l'ensemble des marqueurs musculaires lisses et nerveux et aussi pour le CD117[150] .

## **6. Mélanome :**

Il peut être soit primitif soit secondaire . Les cellules mélaniques peuvent prendre parfois l'aspect de cellules fusiformes, é pithélioïdes ou plé iomorphes Ces tumeurs expriment le CD 117 dans 36% des cas . Elles présentent une positivité vive pour la PS 100, le CD34 est négatif. Les marqueurs mélaniques sont positifs[136].

## **7. Séminome :**

Des séminomes peuvent se développer dans le ré tropéritoine ou donner des métastases au niveau intestinal . Les cellules sé minomateuses expriment le c -kit. Le CD34 et la h-caldesmone sont négatifs [151].

# **X. PRISE EN CHARGE**

## **1. Bilan pré-thérapeutique :**

Comprend le bilan d'extension et le bilan d'opé rabilité.

### **1.1. Bilan d'extension :**

Le bilan d'extension comporte [61,76]:

- un scanner thoraco-abdomino-pelvien en trois temps injecté,
- une IRM pelvienne en cas de GIST rectale.
- Les autres examens sont optionnels et à envisager au cas par cas :
  - L'é cho-endoscopie est généralement réalisée à l'étape diagnostique dans les GIST de taille limitée du tractus digestif haut ou du rectum.

- L'IRM hépatique et le TEP-Scanner permettent surtout de mieux préciser une lésion douteuse au scanner.
- La place de la ponction à visée diagnostique a été envisagée précédemment.

Dans notre série 90% des patients ont bénéficié d'une TDM dans le cadre de leur bilan d'extension ce qui concorde avec les dernières recommandations .

### **1.2. Bilan d'opérabilité :**

Orienté par les antécédents, l'examen clinique et la consultation d'anesthésie Dans notre série 90 % des malades étaient opérables.

## **2. Traitement :**

### **2.1. But du traitement :**

Le but du traitement des GIST est d'obtenir une guérison , ou quand celle -ci n'est pas possible, de réduire le volume tumoral et permettre une rémission partielle afin de prolonger la survie et réduire les symptômes liés à la maladie[84].

Le traitement néoadjuvant lorsqu'il est indiqué a pour but de favoriser un traitement conservateur et de lutter contre les micro -mé tastases à distance. Quant au traitement adjuvant, il s'adresse surtout à la maladie infraclinique et a pour but de prévenir la récurrence locale et /ou métastatique[152].

Le traitement des GIST doit toujours se faire après une concertation pluridisciplinaire.

### **2.2. Moyens :**

#### **a. La chirurgie conventionnelle :**

##### ***a.1. Principes de la chirurgie :***

La résection chirurgicale complète en monobloc R0 est le seul traitement potentiellement curatif des GIST[153,154].

La perforation peropératoire entraîne une dissémination péritonéale avec une survie similaire à celle des patients ayant eu une exérèse incomplète[155].

Les lésions sont souvent nécrotiques et sont à manipuler avec précaution.

Il n'y a pas de consensus sur les marges optimales de résection, cependant une marge de 1 à 2 cm est généralement considérée comme suffisante[156].

En ce qui concerne les énucléations « simples », elles ont un risque de récurrence significativement plus élevé que les résections segmentaires [33].

L'évaluation de la résection chirurgicale se fait comme suit :

- R0 : Résection curative avec marges saines microscopiquement.
- R1 : Présence d'un résidu microscopique.
- R2 : Persistance d'un résidu macroscopique .

Et enfin, le curage ganglionnaire n'est pas systématique, parce que les métastases ganglionnaires restent rares et le risque de récurrence ganglionnaire est limité.

#### *a.2. Objectifs de la chirurgie :*

L'objectif de cette chirurgie est d'obtenir une réponse maximale avec des marges négatives après une chirurgie de cytoréduction maximale, sans rupture capsulaire[84,157].

#### *a.3. Les voies d'abord:*

##### ✓ La laparotomie :

La laparotomie est la voie d'abord chirurgicale de référence de toute chirurgie abdominale sous diaphragmatique.

L'incision se fait à la ligne médiane au niveau sus ombilical, élargie en sous ombilical si nécessaire.

Elle permet l'exploration, l'appréciation du caractère macroscopique de la tumeur et la recherche de métastases hépatiques, péritonéales ou ganglionnaires.

Lorsque la tumeur est volumineuse, il est préférable de faire une laparotomie afin d'éviter une effraction tumorale qui péjore définitivement le pronostic[158].

Les surfaces péritonéale et hépatique doivent être soigneusement examinées au cours d'une laparotomie afin d'éviter la propagation de la tumeur. La résection tumorale doit être effectuée avec soin pour éviter la rupture de la tumeur[159].

En cas de tumeur gastrique ou intestinale, la résection segmentaire de l'intestin et de l'estomac est acceptée. Par conséquent, une intervention chirurgicale agressive et plus étendue visant à retirer les tissus non affectés est inutile[159].

Il est néanmoins nécessaire de prélever des organes voisins et d'effectuer une «excision en bloc» chirurgicale, sans pour autant avoir recours à une résection multiviscérale

En ce qui concerne la résection R1 (excision marginale contenant des cellules tumorales), une nouvelle excision pourrait être proposée au patient, si cela n'implique pas de séquelles fonctionnelles majeures. Si le contexte de la chirurgie R1 correspond à une tumeur présentant un risque très faible à faible, le médecin doit communiquer l'approche conservatrice au patient, et ainsi éviter le recours à une chirurgie agressive avec séquelles permanentes, car il n'y a aucune preuve claire que les marges de la R1 entraînent une aggravation pronostique dans de tels cas [160].

Dans notre série, la voie d'abord utilisée était la laparotomie sus ombilicale (100% des cas opérés).

#### ✓ La voie périnéale :

La voie d'abord trans-anale, trans-sacrée ou trans-vaginale est la voie d'abord privilégiée des GIST rectales à développement local[161].

La résection trans-anale est l'une des approches les moins invasives, mais elle est limitée par la distance qui sépare la ligne pectinée[162].

L'excision trans-coccygienne est efficace pour les GIST rectales inférieures, mais présente une morbidité post opératoire élevée, avec des fistules chez 21% des patients[163].

Matsushima et al. ont décrit une approche trans-coccygienne ou trans-sacrée relativement moins invasive et ils l'ont recommandée comme traitement de choix pour les GIST rectales, car une préparation adéquate de l'intestin, des antibiotiques prophylactiques et un drainage adéquat réduisent les complications postopératoires telles que les fistules[164].

✓ **La voie trans-thoracique :**

Elle n'est réalisée que très rarement, vu la rareté des GIST œsophagiennes.

L'abord droit est le plus souvent choisi. En effet, par thoracotomie gauche, la libération de l'œsophage est rendue difficile par la présence du massif cardiaque, de la crosse de l'aorte et de l'artère sous-clavière gauche[165].

Concernant la thoracotomie droite, l'incision habituelle est une thoracotomie postérolatérale droite sectionnant le muscle grand dorsal et empruntant le 5<sup>e</sup> ou le 6<sup>e</sup> espace intercostal[165].

Dans notre série, la voie périnéale et trans-thoracique n'ont jamais été pratiquées vu qu'aucune GIST œsophagienne ou rectale n'a été rapportée.

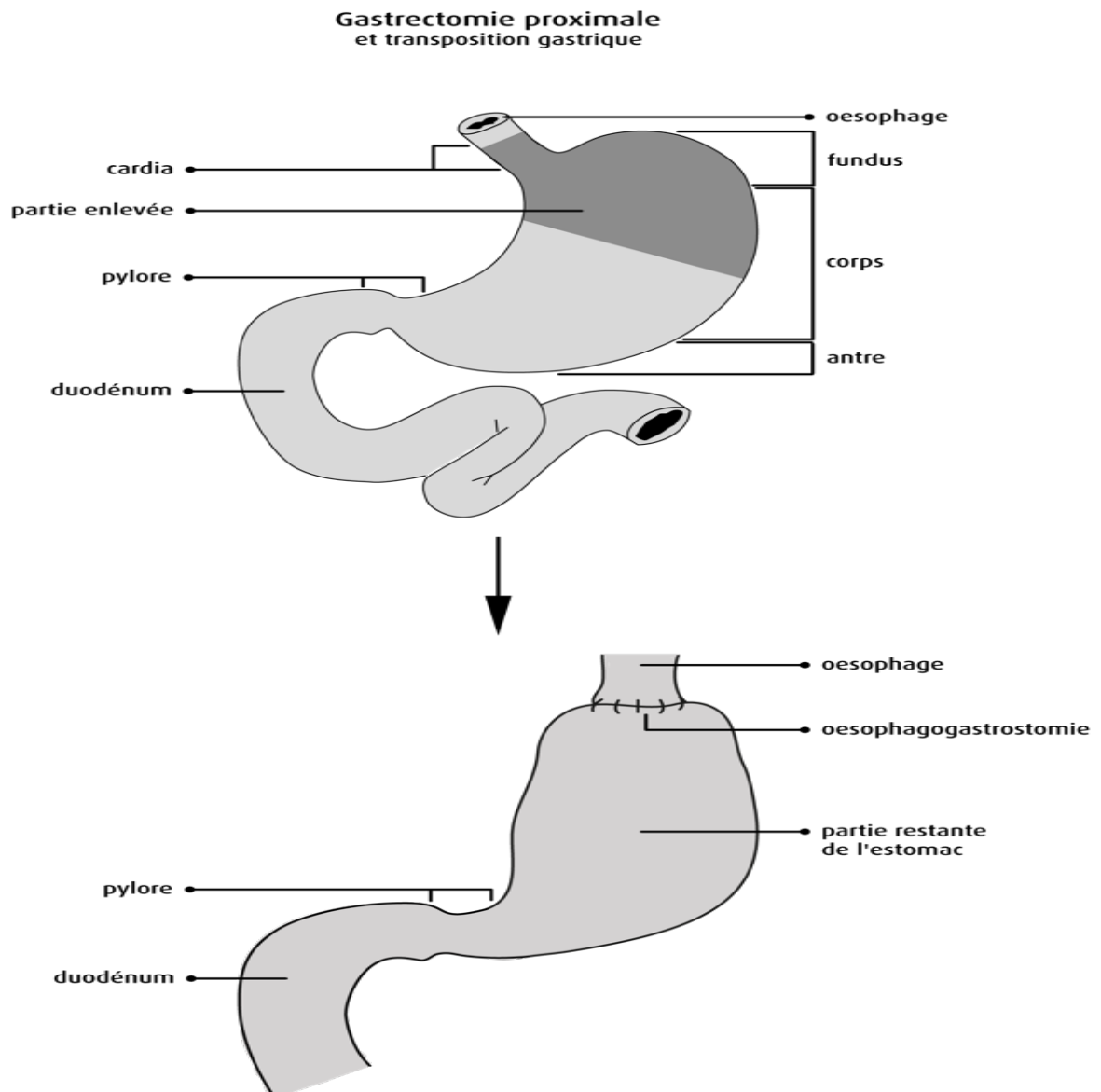
*a.4. Le geste chirurgical :*

✓ **Les GIST gastriques :**

Le siège antral ou fundique indique une gastrectomie atypique (wedgeresection) ou segmentaire avec une marge de sécurité [86].

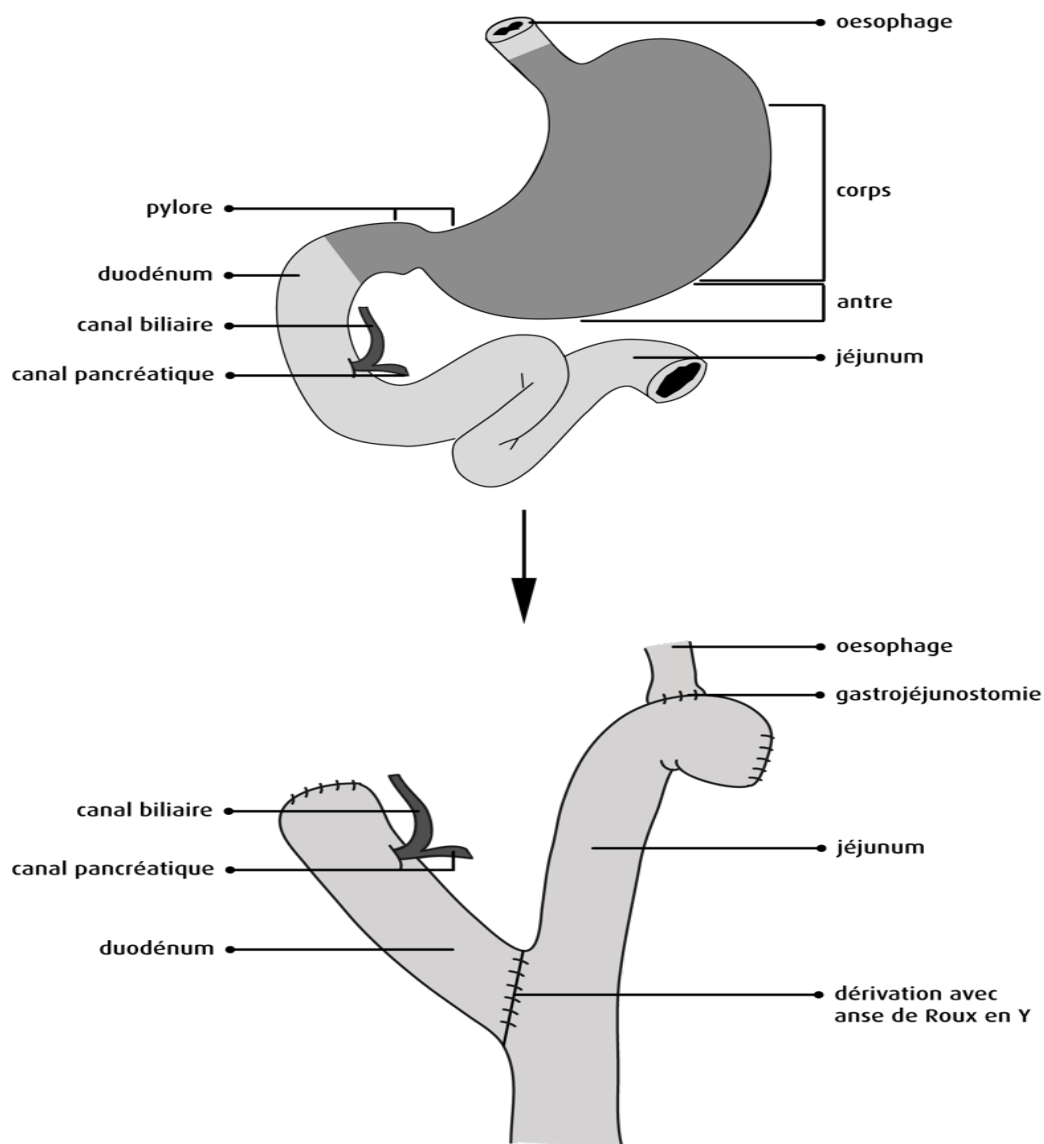
La résection sous laparoscopie doit être réservée aux petites tumeurs moins de 5 cm dont la séreuse n'est pas atteinte. Elle nécessite une parfaite maîtrise de la technique afin de ne pas induire une rupture tumorale peropératoire[86].

Les tumeurs situées près du cardia ou près du pylore imposent une gastrectomie réglée. En cas de volumineuse tumeur, une gastrectomie totale est souvent de mise. Elle est imposée par des contraintes anatomiques [86,166].



**Figure 49 : Œsophago-gastrectomie polaire supérieure avec anastomose oeso-gastrique.**

### Gastrectomie totale



**Figure 50 :** Gastrectomie totale avec gastro-jéjunostomie et dérivation en Y.

Dans notre série, la gastrectomie segmentaire a été réalisée dans 30% des cas (antrectomie avec anastomose gastro-jéjunale sur une anse en Y), celle atypique a concerné 40% des cas.

#### ✓ Les GIST grêles :

On réalise une résection plus au moins étendue du grêle avec rétablissement de la continuité [86].

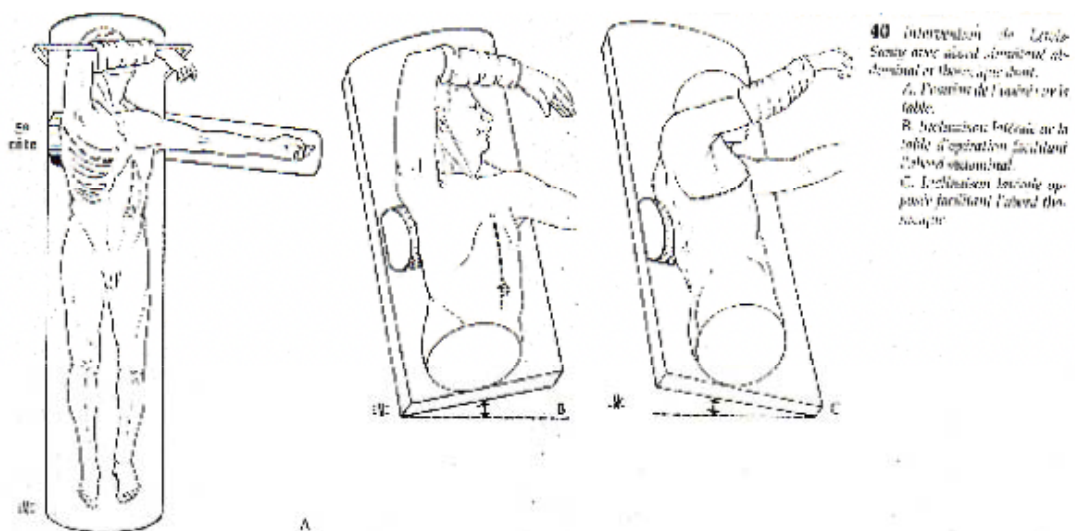
Dans notre série, nous avons réalisé une résection étendue du grêle avec anastomose termino-terminale dans 20% des cas.

✓ **Les GIST œsophagiennes :**

Le geste chirurgical en cas de tumeurs stromales œsophagiennes doit être adapté à l'extension de la lésion et sa résecabilité . On peut envisager soit une énucléation de la tumeur fortement déconseillée ou une oesophagectomie avec rétablissement de la continuité.

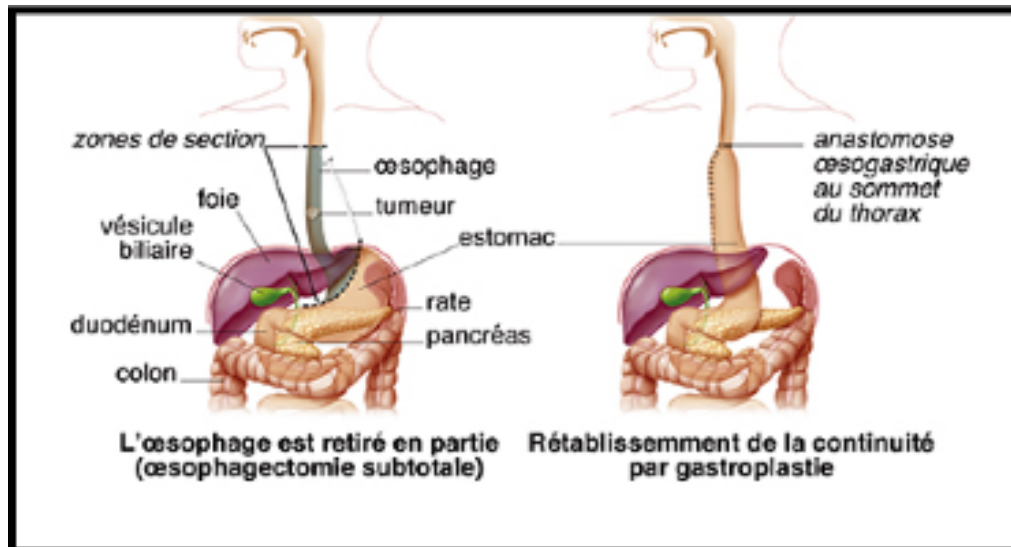
Les différents types d'oesophagectomie sont :

- L'oesophagectomie par double abord abdominal et thoracique ou intervention de Lewis Santy indiquée pour les tumeurs du 1/3 moyen et inférieur de l'œsophage.



**Figure 51 : intervention de Lewis Santy avec double abord abdominal et thoracique.**

- L'oesophagectomie par double abord abdominal et cervical ou oesophagectomie par voie trans-hiatale, indiquée pour les tumeurs du 1/3 inférieur, chez des patients présentant une insuffisance respiratoire contre indiquant la thoracotomie.
- L'oesophagectomie par triple abord abdominal, thoracique et cervical indiquée pour les tumeurs du 1/3 moyen et 1/3 supérieur de l'œsophage c'est l'intervention d'Akiyama.



**Figure 52:** Oesophagectomie subtotale par voie transthoracique (intervention de Lewis-Santay) avec anastomose oeso-gastrique thoracique.

✓ Les GIST rectales [167]:

L'indication thérapeutique en cas de tumeur stromale rectale dépend du niveau du pôle inférieur de la tumeur par rapport à la marge anale . Après un premier temps d'exploration, une ligature haute des vaisseaux mésentériques inférieures, et un curage ganglionnaire qui est non systématique pour les GIST, une exérèse tumorale avec une marge de sécurité sur pièce non tractée est effectuée.

En cas de tumeur du haut rectum située à plus de 10 cm de la marge anale, une résection colorectale est réalisée avec anastomose en un temps par voie abdominale isolée.

En cas de tumeur du bas rectum située à moins de 6cm de la marge anale, une amputation abdomino-périnéale est de mise avec colostomie terminale iliaque gauche définitive ou périnéale pseudo-continente.

En cas de tumeur du moyen rectum située entre 6 et 10cm de la marge anale une conservation du sphincter anal et du plancher périnéal est possible, on réalisera donc une résection antérieure colorectale par voie abdominale, suivie d'anastomose colo-anale par voie périnéale.

Un traitement local par voie trans-anale trans-sacrée (Kraske) ou trans-vaginale, peut également être proposé.

✓ **Les GIST duodénales :**

La complexité anatomique du duodénum rend la résection chirurgicale difficile.

Concernant les tumeurs localisées en D1 et D2, une résection gastrique polaire inférieure étendue au duodénum est réalisée[168].

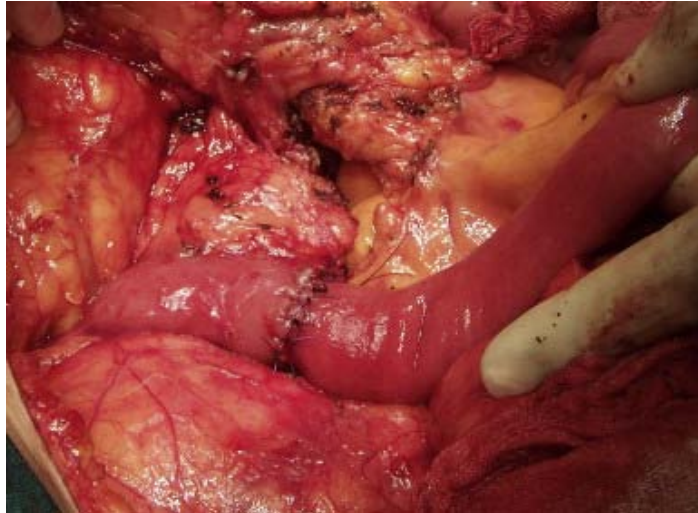
Quant aux tumeurs de D3 et D4, on peut réaliser une duodénectomie distale préservant le pancréas (résection segmentaire).

L'approche chirurgicale principale suit la technique décrite à l'origine par Cattell et Braash[168], que nous avons résumées :

1) Le ligament gastro-colique du côlon transversal proximal et la réflexion du côlon ascendant sont divisés et mobilisés médialement le long du plan de fusion embryologique entre le fascia de Toldt et la feuille postérieure du mésocolon.

2) Section de la racine du mésentère de l'iléon distal au ligament de Treitz. Le duodénum est exposé en mobilisant tout l'intestin grêle et le colon droit.

3) Le duodénum distal et le jéjunum proximal sont mobilisés en disséquant le péritoine latéral à la jonction duodéno-jéjunale et au ligament de Treitz, puis le duodénum est passé sous les vaisseaux mésentériques supérieurs vers le côté droit. Le jéjunum est sectionné, avec son mésentère ainsi que le duodénum situé à proximité de la tumeur. La dissection du D3 et sa libération du pancréas n'est pas particulièrement difficile. Le duodénum n'est pas adhérent au processus unciné du pancréas au niveau distal de l'ampoule de Vater et la circulation sanguine dans cette zone est constituée de petites paires de vaisseaux transversaux (antérieur et postérieur)[168].



**Figure 53:** Anastomose termino-terminale après résection segmentaire du duodénum avec conservation du pancréas dans le cadre d'une GIST duodénale[213].

**b. La laparoscopie :**

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[169].

La résection doit alors être effectuée avec des marges saines, sans effraction tumorale et avec une extraction protégée.

Les études rétrospectives ont suggéré que la chirurgie laparoscopique pour des GIST gastriques de moins de 5cm pourrait être réalisable. Elle présente les avantages d'être moins invasives, avec de meilleurs résultats esthétiques à court terme et des résultats oncologiques à long terme similaires à ceux obtenus avec une chirurgie conventionnelle[84,170].

En chirurgie laparoscopique, des agrafeuses sont utilisées pour la résection, et une poche d'extraction est recommandée pour prévenir tout risque de débordement et d'implantation de cellules tumorales[171].

La chirurgie laparoscopique standard ou la chirurgie à port réduit peuvent être appliquées aux lésions de la grande courbure, de la paroi antérieure et de la paroi postérieure de l'estomac.

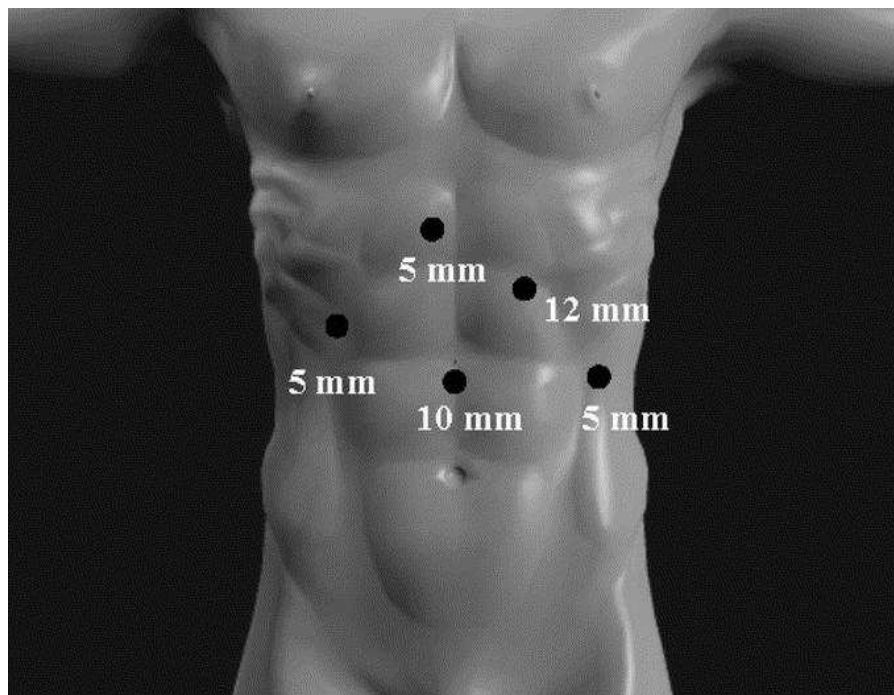
La chirurgie laparoscopique est techniquement exigeante et parfois difficile lorsque les tumeurs sont localisées dans la jonction gastro-œsophagienne, le pylore, le duodénum ou le bas rectum.

Récemment, plusieurs approches laparoscopiques, y compris la chirurgie coopérative laparoscopique et endoscopique (LECS) ont été développés pour les petits GIST gastriques situés près de la jonction gastro-œsophagienne et du pylore afin de préserver les fonctions jonctionnelles[172]. Les données sur la résection robotique manquent , mais des principes oncologiques similaires à ceux de la chirurgie laparoscopique devraient être appliqués.

De plus , la chirurgie laparoscopique a été efficace pour la résection des GIST rectales localisées [87], notamment dans le traitement conservateur permettant de garder la fonctionnalité des sphincters de l'anus[173].

Une visualisation adéquate des lésions pelviennes profondes est possible.

Bien que les données sur la chirurgie laparoscopique pour les GIST rectales soient limitées, cette approche semble réalisable, en particulier pour les petites tumeurs.



**Figure 54:** Orifices de trocart d'une laparoscopie gastrique.

**c. La laparoscopie couplée à l'endoscopie :**

Une approche chirurgicale de l'extérieur de l'estomac est parfois difficile dans les petits GIST à croissance intraluminaire ou intramurale, car l'identification des tumeurs et une résection involontairement volumineuse peuvent entraîner une déformation du reste de l'estomac et un dysfonctionnement gastrique[171].

En revanche, la localisation de ces lésions est simple et la zone de résection est bien délimitée par observation endoscopique. Par conséquent, une résection endoscopique de pleine épaisseur avec assistance laparoscopique peut être idéale pour minimiser la zone de résection.

La lésion peut être isolée par une incision muqueuse endoscopique circonférentielle sous visualisation directe. Elle peut être résectionnée en totalité grâce à une incision séromusculaire endoscopique ou laparoscopique. Il s'agit de la technique LECS ; sa faisabilité, sa sécurité et son efficacité à court terme ont été rapportées [172], bien que des données sur les résultats à long terme, y compris les résultats en matière de qualité de la vie et le pronostic, soient attendues.

Onze techniques opératoires utilisant une approche laparoscopique et endoscopique coopérative ont été identifiées dans la littérature[174].

Les techniques opératoires ont été classées en trois catégories selon les rôles des équipes endoscopiques et laparoscopiques: le groupe résection endoscopique assistée par laparoscopie (LAER) où la résection a été réalisée principalement par l'équipe endoscopique sous contrôle laparoscopique; le groupe de résection laparoscopique assistée par endoscope (EALR) où l'équipe de laparoscopie a effectué la résection sous surveillance endoscopique; le groupe de résection endoscopique laparoscopique combinée (CLER) où la résection a été réalisée conjointement par les équipes laparoscopique et endoscopique.

**Tableau XIX : Tableau récapitulatif des techniques de laparoscopie couplée à l'endoscopie dans le cadre du traitement des GIST[174].**

Nom de la technique	Lésion	Emplacement	Rôle de l'équipe d'endoscopie	Rôle de l'équipe chirurgicale	Type de fermeture	Récupération de spécimens	Nombre de papiers <u>2</u>
LAER	SMT	Duodénum de l'estomac	Résection endoscopique	surveillance	Pas de fermeture	Endoscopique	4
EAWR	SMT, EGC	Duodénum de l'estomac	Localisation de la tumeur, exposition	Résection pleine épaisseur	Agrafeuse / sutures	Chirurgical	17
EATR	SMT	Estomac	Localisation de la tumeur	Résection muqueuse, résection pleine épaisseur	Agrafeuse / sutures	Chirurgical	6
LIGS	SMT, EGC	Estomac	Localisation de la tumeur, exposition	Résection muqueuse, résection pleine épaisseur	Agrafeuse / sutures / clips endo	Endoscopique, chirurgical	13
ELIS	SMT	Estomac	Localisation tumorale, exposition, guidage endoscopique	Agrafage	Agrafeuse / sutures	Endoscopique, chirurgical	3
LIGS à port unique	SMT	Estomac	Localisation de la tumeur	Résection muqueuse, résection pleine épaisseur	Sutures ouvertes	Chirurgical	3
LECS	SMT, EDC	Duodénum de l'estomac	Dissection sous-muqueuse	La dissection séromusculaire	Agrafeuse	Chirurgical	8
LECS inversé	EGC	Estomac	Dissection sous-muqueuse	La dissection séromusculaire	Agrafeuse	Endoscopique	1
LAEFR	SMT, EGC	Estomac	Résection pleine épaisseur	Résection pleine épaisseur	Sutures	Chirurgical, endoscopique	5
Clean-NET	SMT, EGC	Estomac	Localisation de tumeur, injection sous-muqueuse	La dissection séromusculaire	Agrafeuse	Chirurgical	1
NOUVELLES	GIST, EGC	Estomac	Dissection sous-muqueuse	La dissection séromusculaire	Sutures	Endoscopique	2

- LAER : Résection par laparoscopie assistée par l'endoscopie (Laparoscopy assisted endoscopy resection)
- SMT : Tumeurs sous muqueuses (Submucosal tumors)
- EAWR: Résection en coin par laparoscopie assistée par l'endoscope ( Endoscope assisted laparoscopic wedge resection)
- EGC : Cancer gastrique au stade précoce (Early gastric cancer)
- EATR : Chirurgie Trans gastrique avec laparoscopie assisté e par l'endoscopie (endoscope assistedl aparoscopic transgastric surgery)
- LIGS : Chirurgie intra gastrique par laparoscopie (Laparoscopic intragastric surgery)
- ELIS: Agraphageintra gastrique par laparoscopie endoscopique
- LEFR: Résection toute épaisseur par endoscopie assistée avec laparoscopie (Laparoscopy assisted endoscopic full thickness resection)
- Clean-NET : Technique de non exposition (Clean non exposition technique)
- EALR: Ré section laparoscopique assistée par endoscope (Endoscope assisted laparoscopic resection)
- CLER : Ré section par laparoscopie combinée à l'endoscopie (Combined laparoscopic endoscopic resection)
- EFR : Ré section toute épaisseur par endoscope (Endoscopic full thicknessresection)
- EDC : Cancer duodenal pré coce(Early duodenal cancer)

*c.1. Laparoscopie assistée par endoscopie (LEAR) :*

Dans cette catégorie, les résections endoscopiques de la muqueuse est entreprise sous contrôle laparoscopique.

L'endoscopiste effectue une dissection endoscopique sous -muqueuse tandis que l'équipe laparoscopique facilite l'exposition par des manipulations externes[175].

*c.2. Résection laparoscopique assistée par endoscope (EALR) :*

Dans cette catégorie , la tumeur est ré séquée par laparoscopie , tandis que l'endoscopie joue un rôle important dans la localisation de la tumeur, en facilitant l'exposition et en surveillant la procédure laparoscopique. Les résections assistées par robot mini-invasives ont également é té combinées avec une endoscopie intraluminal[174].

✓ **Résection en coin :**

C'est de loin la technique combinée la plus commune avec plus de 500 cas publiés [174].

Elle est utilisée pour la résection de GIST sous muqueuses gastrique[176]. Quelques équipes ont décrit la résection du cancer gastrique précoce des stades pT1aNx[177], ainsi que la résection des tumeurs sous muqueuses duodénales [178].

La durée opératoire moyenne est de 44,3 à 180 min, la perte de sang moyenne estimée de 3 à 196 ml et la durée moyenne d'hospitalisation de 3,4 à 15,1 jours.

Les complications rapportées incluent : hémorragie, hypopéristaltisme, lésions intestinales, insuffisance d'é tanchéité des lignes de suture et résection incomplète [179,180,181]. En général, le taux de complications est compris entre 0% et 3%.

✓ **Chirurgie transluminale :**

Cette technique est principalement utilisée pour réséquer les lésions de la paroi gastrique postérieure[182,183] ; et les lésions postérieures du duodénum. La durée opératoire moyenne rapportée est de 114 à 145 min, la perte de sang moyenne de 3 à 8 ml et la durée moyenne d'hospitalisation de 3 à 8 jours[182]. Il y a de rares cas d 'hé morragie, de fuite et d'infection de plaie chirurgicale.

*c.3. Laparoscopie- endoscopie combinée (LECS) :*

Ce groupe comprend des techniques opératoires dans lesquelles l 'é quipe endoscopique et laparoscopique coopèrent pour la dissection de la tumeur.

La chirurgie coopérative endoscopique laparoscopique (LECS) a été utilisée chez 70 patients pour la résection de tumeurs sous muqueuses bénignes de l'estomac et du duodénum et dans un cas pour la résection d'un cancer duodénal précoce [184].

La durée opératoire moyenne de cette procédure est de 120–182 min, la perte de sang moyenne de 7,4 à 11,6 ml et le patient est hospitalisé pendant 5 à 11,6 jours en moyenne. Il est intéressant de noter qu'aucune complication de la part d'une équipe hautement spécialisée exécutant cette procédure n'a été rapportée.

✓ **Technique de non explosion (CLEAN-NET) :**

La technique propre de non exposition (Clean-NET) est une résection de paroi gastrique de pleine épaisseur laparoscopique et endoscopique complète décrite par Inoue et al [185] en 2012. Premièrement, la limite de la lésion est marquée par une coagulation endoscopique avec une marge circonférentielle de sécurité de 10 mm. L'équipe chirurgicale place quatre points de suture de pleine épaisseur autour de la lésion afin de fixer la muqueuse aux autres couches. L'équipe endoscopique injecte une solution dans la couche sous-muqueuse dans un cercle à l'extérieur des points de suture. Ensuite, l'équipe chirurgicale dissèque la couche séromusculaire autour de la tumeur et à l'extérieur des sutures jusqu'à la couche sous-muqueuse, à l'aide d'un couteau laparoscopique. Une fois la dissection terminée, une traction est appliquée sur les sutures du support et le spécimen avec la muqueuse environnante est extrait de l'estomac, scellé dans un «filet» protecteur pour la muqueuse. Une agrafeuse linéaire laparoscopique est utilisée pour fermer le défaut de la paroi et réséquer le «filet» muqueux contenant le spécimen [185].

✓ **Chirurgie par inversion endoscopique de paroi (NEWS) :**

La chirurgie par inversion de paroi endoscopique non exposée (NEWS) a été développée en tant que nouvelle technique de résection d'épaisseur totale sans perforation intentionnelle, visant principalement à être une procédure mini-invasive pour le cancer gastrique précoce.

La procédure NEWS commence par placer des marques avec la coagulation autour de la tumeur; sur la surface de la muqueuse par l'équipe endoscopique et sur la surface séreuse par l'équipe laparoscopique. L'endoscopiste effectue une injection sous-muqueuse d'hyaluronate de sodium avec une solution de colorant indigo carmin . Cela aide à disséquer le plan sous-muqueux autour de la tumeur.

Ensuite, l'équipe laparoscopique procède à une dissection séromusculaire circconférentielle jusqu'à la couche colorée sous-muqueuse, autour de la tumeur . Une fois la dissection terminée, la tumeur est inversée et la couche séromusculaire est fermée par une suture courante laparoscopique. Une entretoise chirurgicale coupée pour s'adapter au site de résection, peut être placée entre la tumeur et la ligne de suture pour faciliter la procédure. Enfin, la résection est complétée par une incision circconférentielle muco-sous-muqueuse sous endoscopie. Le spécimen résecté est récupéré par la bouche et le défaut muqueux au niveau du site de résection est fermé par des clips endoscopiques .

Dans notre série, la technique de laparoscopie combinée à l'endoscopie n'a jamais été utilisée en raison de la non disponibilité du plateau technique nécessaire.

#### **d. Traitement médical :**

##### *d.1. Inhibiteurs de la Tyrosine kinase :*

##### **✓ Imatinib :**

L'imatinib est le traitement de référence des tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST) métastatiques.

Son efficacité dans les formes métastatiques et le taux élevé de récurrence postopératoire de certaines GIST localisées ont naturellement conduit à l'évaluer, en situation adjuvante, pour tenter d'éradiquer une potentielle maladie microscopique résiduelle.

➤ **Pharmacocinétique :**

L'imatinib, dérivé de la phénylaminopyrimidine, est une petite molécule inhibant de façon élective l'activité enzymatique de certaines protéines à activité tyrosine kinase. Elle bloque la phosphorylation de la protéine de fusion BCR-ABL, exprimée dans la Leucémie myéloïde chronique, mais également les récepteurs KIT et PDGFRA jouant un rôle essentiel dans le développement des GIST par une activation de manière constitutive [186,187,188].

Imatinib est soluble dans l'eau et est efficacement absorbé par le tractus gastro-intestinal. Le médicament lie principalement deux albumine et deux glycoprotéines  $\alpha$ 1-acides dans le sang. Il est métabolisé dans le foie, principalement par le CYP 3A4. Sa demi-vie dans le sang est de 16 à 18 h [189].

➤ **Posologie :**

En règle générale, ou lorsque le génotype de la tumeur n'est pas connu, la dose standard d'imatinib est de 400 mg/j, un comprimé en une prise au milieu d'un repas [190].

Les lignes directrices du NCCN et de l'ESMO recommandent une dose plus élevée pour les GIST mutées de l'exon 9 du gène KIT, car la dose plus élevée (800 mg / jour) a montré une survie sans progression plus longue dans de tels cas dans un essai clinique [191].

Des rapports antérieurs avaient montré qu'une dose plus élevée d'imatinib était associée à des effets toxiques plus graves que les doses standards [191,192].

➤ **Efficacité :**

L'interruption du traitement par l'imatinib s'accompagne d'une progression de la maladie [147]. Par conséquent, le traitement par imatinib doit être poursuivi indéfiniment lorsque cela est tolérable, même après une réponse complète ou une résection macroscopique des tumeurs résiduelles. Il a été rapporté que la moitié aux deux tiers des patients atteints de GIST métastatiques ou récurrentes pourraient présenter une réponse objective après le traitement par l'imatinib, et la survie sans progression médiane est supérieure à 2 ans. Près de 15% des patients ont présenté une réponse durable pendant plus de 10 ans.

Dans certains cas, l'obtention d'un effet thérapeutique peut prendre plusieurs mois et le délai médian de réponse est de 3 mois [144]. De plus, les patients présentant une maladie stable pendant plus de 6 mois montrent des résultats oncologiques similaires à ceux avec une réponse objective [148], ce qui suggère qu'une surveillance attentive de la réponse tumorale est importante dans les premières phases du traitement. Cependant, 10 à 15% des patients atteints de GIST présentent une intolérance ou une résistance primaire à l'imatinib.

➤ **Effets indésirables :**

Des effets secondaires surviennent chez la majorité des patients, mais le plus souvent d'intensité modérée et régressant au cours du traitement. La tolérance de l'imatinib est dose dépendante.

Les trois effets secondaires les plus fréquents sont les œdèmes, l'asthénie et les troubles digestifs [193].

L'observance du traitement doit être surveillée à chaque consultation. La prise en charge précoce et efficace des effets secondaires est la clé de l'observance aux inhibiteurs de tyrosine-kinases.

Dans notre série, le traitement médical était à base d'imatinib. Il a été indiqué d'emblée pour 1 patient en situation métastatique (en néoadjuvant).

En adjuvant, il a été indiqué dans 3 cas.

✓ **Sunitinib :**

➤ **Pharmacocinétique :**

Le sunitinib est un inhibiteur oral de tyrosine-kinase agissant sur plusieurs récepteurs tyrosine kinase transmembranaires (KIT, VEGF, PDGF). Il s'agit du seul inhibiteur de tyrosine-kinase ayant une AMM en deuxième ligne.

➤ **Posologie :**

La posologie classique (AMM) est de 50 mg/j 4 semaines sur 6. Un traitement continu à la dose de 37,5 mg /j aurait une efficacité similaire dans les GIST avec une tolérance comparable d'après une étude de phase II non randomisée [197].

➤ **Efficacité :**

Son efficacité a été démontrée par une étude de phase III multicentrique chez 312 patients avec une GIST métastatique ou non résectable ayant une résistance ou une intolérance à l'imatinib [64,132]. Les ITK après la première ligne entraînent plus souvent des stabilisations de la maladie que des réponses objectives radiologiques.

➤ **Effets indésirables :**

Les principaux effets indésirables survenant dans plus de 10 % des cas avec le sunitinib sont d'origine hématologique (anémie, thrombocytopénie, neutropénie, leucopénie), métabolique (anorexie), centrale (dysgueusie, céphalées), vasculaire (hypertension artérielle), gastro-intestinale (nausées, stomatite, vomissements, diarrhée, dyspepsie, glossodynie, constipation), cutanée et sous-cutanée (rash, alopecie, syndrome mains-pieds, modification de la couleur de la peau, modification de la couleur des cheveux), ou générale (fatigue, inflammation des muqueuses) [133].

✓ **Autres molécules [197] :**

De nouvelles molécules prometteuses font l'objet d'études notamment après échappement à l'imatinib et au sunitinib dans les GIST métastatiques, et peuvent être accessibles par l'inclusion dans les essais. Il s'agit principalement d'inhibiteurs multikinases ayant une efficacité sur des mutations de KIT classiquement dites secondaires (exon 13-14/17-18) (par exemple ponatinib, Blu-285, DCC-2618 ...). Certains ont une efficacité potentielle en cas de mutation *PDGFRA* D842V (Blu-285, crenolanib). Des inhibiteurs de VEGFR2 sont en cours

d'évaluation (par exemple vandetanib , cabozantinib) et des essais précoces d'immunothérapie programmés (pembrolizumab).

Parmi les inhibiteurs multikinases ayant montré une certaine efficacité dans des phases II mais non développés dans les GIST et n'ayant pas d'AMM on peut citer : le sorafenib (Nexavar®), le pazopanib (Votrient®), le masitinib (essais suspendus), le nilotinib (Tasigna®) (pas de supériorité sur l'imatinib dans les GIST lors de l'analyse intermédiaire d'une phase III en première ligne et moindre efficacité en cas de mutation de l'exon9 de KIT).

*d.2. Inhibiteur spécifique de la mutation de Kinase :*

BLU285 est un inhibiteur spécifique des mutations des Kinases mutées KIT D 816V et PDGFRA D842V qui sont résistantes à la plupart des ITK. Des essais cliniques sont en cours [76]. Le profil d'inhibition de BLU285 est très étroit et pourrait donc devenir un candidat pour des essais en combinaison.

*d.3. Agents ciblant le PDGFRA :*

Le Cré nolanib est un inhibiteur oral à petite molécule de FLT 3 et des PDGFR (y compris la Kinase mutée D842V) [208]. La GIST métastatique de PDGFRA-mutant est extrêmement rare et, dans une étude de phase II portant sur sept patients, un cas avait une réponse objective et trois cas avaient une stabilisation de la maladie [152]. Dans un essai impliquant des patients atteints de leucémie, les effets indésirables les plus fréquents étaient la fatigue , des nausées et des vomissements. Un essai clinique portant sur l'olatumab , un anticorps antiPDGFRA, a été arrêté prématurément en raison d'un manque d'efficacité [209].

*d.4. Résistance aux ITK [210] :*

La résistance au traitement par les inhibiteurs de la Tyrosine Kinase, comme l'imatinib, peut être divisée en deux types: primaire et secondaire.

**La résistance primaire** est la progression de la maladie sans aucune autre réponse favorable au préalable. Elle est définie en pratique par une progression de la maladie dans les 6

mois. Elle a été observée dans près de 10% des GIST traités avec l'imatinib. La résistance primaire peut se manifester par l'augmentation de la taille tumorale ou l'apparition de nouvelles lésions métastatiques lors des examens radiologiques. La principale cause de la résistance primaire est la survenue de mutations.

**La résistance secondaire** (ou acquise) est la progression de la maladie après avoir montré des signes de maladie stable, de réponse partielle ou complète, elle est diagnostiquée par l'augmentation importante de la taille tumorale, l'apparition de nouveaux nodules dans des lésions préexistantes ou de nouvelles lésions vues au scanner et, dans certains cas par réabsorption de fluorodésoxyglucose 2-<sup>18</sup>F en tomographie par émission de positrons (TEP-TDM).

#### *d.5. Chimiothérapie systémique :*

L'efficacité de la chimiothérapie systémique dans les tumeurs stromales est très faible, avec des taux de réponse de 0 à 10% [4].

Les anthracyclines et l'ifosfamide sont les plus utilisés, en mono ou en polychimiothérapie, par analogie avec la prise en charge des tumeurs sarcomateuses.

#### *d.6. Chimio-embolisation intra-artérielle systémique :*

La chimio-embolisation intra-artérielle hépatique (CEAH) consiste à emboliser en l'absence de thrombose portale, la ou les artère(s) hépatique(s) nourricière(s) d'une tumeur en utilisant des microbilles d'éponges sur lesquelles sont fixées des substances anticancéreuses, principalement la doxorubicine ou le cisplatine [211].

Cette technique pourrait être une bonne alternative à la chimiothérapie systémique, en contrôlant localement la progression de la maladie avec une toxicité moindre. Mais son efficacité reste encore mal évaluée dans les métastases hépatiques des GIST.

La CEAH a été étudiée dans un essai clinique de phase II comprenant un faible effectif de malades atteints de sarcomes gastro-intestinaux et de métastases hépatiques isolées ou non opérables. Les particules d'éponge de polyvinyle sont mélangées à du cisplatine, de la doxorubicine et de la mitomycine C. Le taux de réponse objectif n'est que de 13 %, et la médiane de survie n'est que de 20 mois [211].

Kobayashi et al. ont montré que cette technique peut donner une réponse radiologique ou une stabilisation de la maladie chez la plupart des patients présentant une tumeur stromale gastro-intestinale avec métastases hépatiques d'évolution progressive et résistante à l'imatinib, cependant elle n'as pas de bénéfice appréciable sur la survie .

Dans notre série , cette technique thérapeutique n'a pas é té employée dans la prise en charge de nos patients.

#### *d.7. Chimiothérapie intra-péritonéale :*

Une étude randomisée par Boudet a évalué l'inté rêt d'une chimiothérapie intrapéritonéale (CIP) après exérèse complète de sarcomatoses . Les médianes de survie sans récidence et globale ont é té respectivement de 18 et 29 mois sans différence significative avec ou sans CIP. Dans ces situations, l'adjonction de la chimiothérapie intrapéritonéale après exérèse complète n'a donc pas transformé le pronostic des patients . Les sarcomatoses , faisant suite à des GIST , doivent maintenant être traitées en première intention par l'imatinib [212].

Dans notre série Aucun de nos malades n'a é té traite par chimiothérapie intrapéritonéale.

#### *d.8. Radiothérapie :*

La radiothérapie n'a é té utilisée que ponctuellemente plus souvent à visée symptomatique pour des tumeurs fixées, responsables de douleurs ou hémorragiques, ou des métastases osseuses. Une série récente (phase 2 sur 25 patients) suggère qu'elle peut permettre dans certains cas des stabilisations de lésions abdominales ou hépatiques évolutives sous ITK [197].

Elle n'a é té utilisée en adjuvant que dans de petites séries de patients qui avaient des facteurs de mauvais pronostic (envahissement local, marges envahies, rupture tumorale) [197].

#### **e. Indications thérapeutiques [109,197] :**

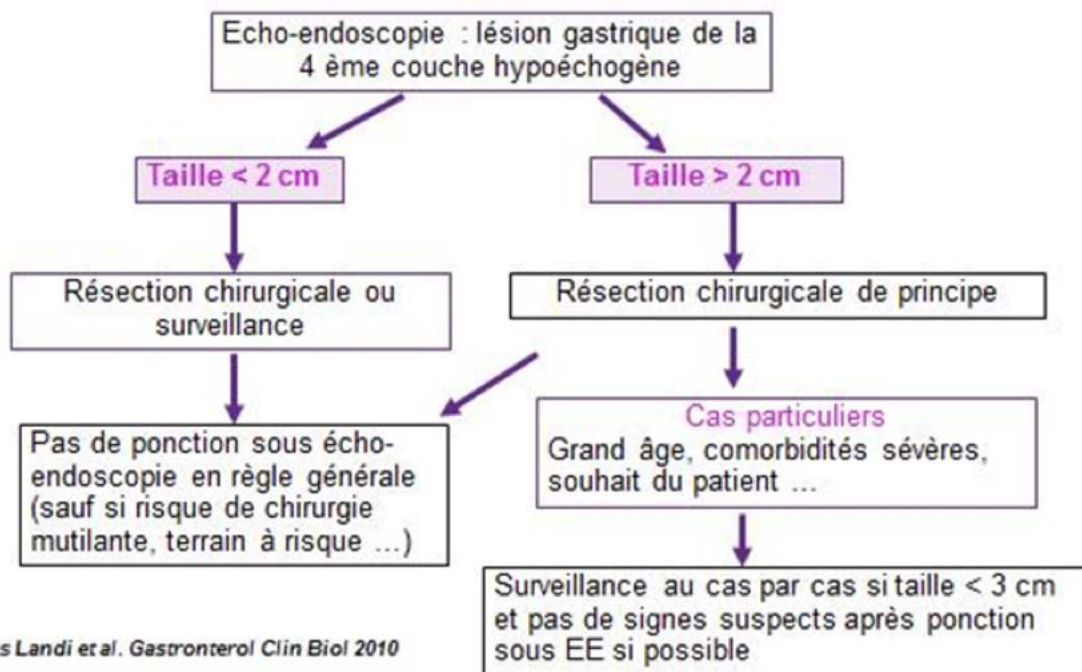
Toutes les décisions thérapeutiques concernant une GIST doivent faire l'objet d'une concertation multidisciplinaire. La majorité des recommandations émanent de l'avis d'experts.

La fédération francophone de cancérologie digestive préconise [109] pour :

*e.1. GIST résecable non métastatique, résection R0 :*

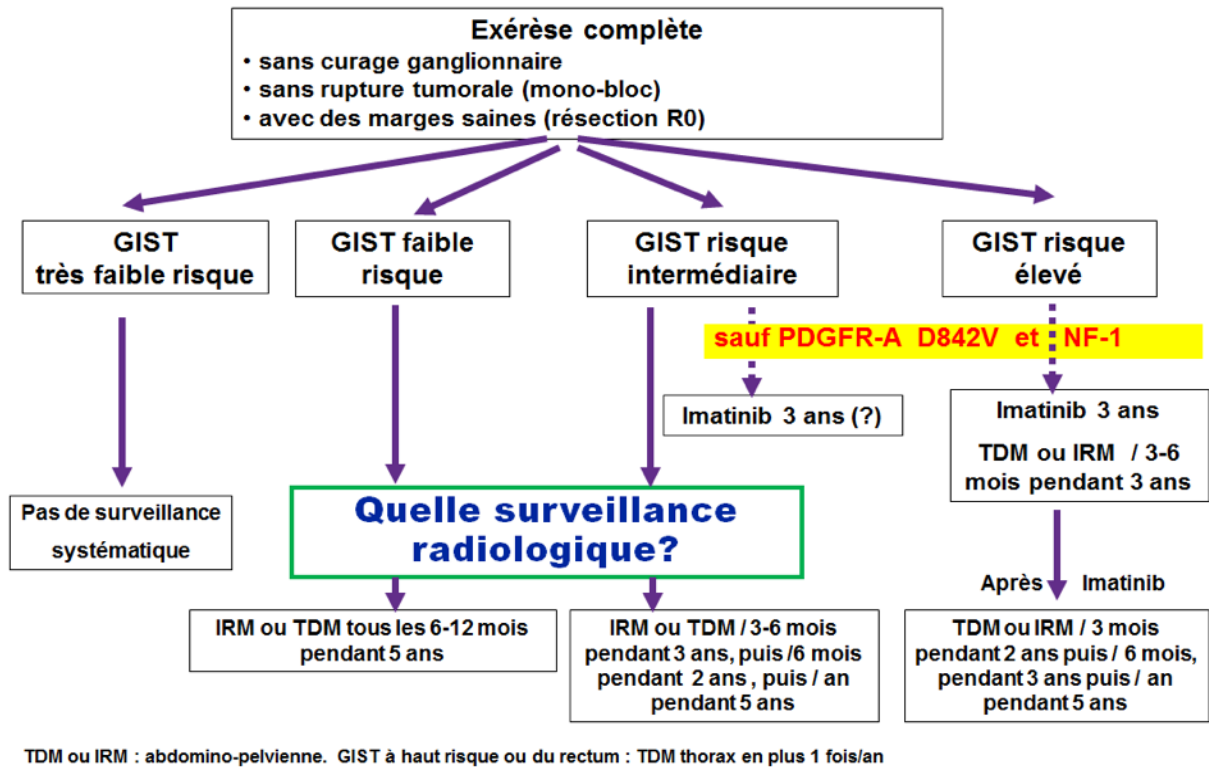
Chirurgie d'exérèse R0 (niveau de la recommandation: grade A)

- Imatinib en adjuvant pendant 3 ans si GIST à risque intermédiaire de récurrence (avis d'expert). Tenir compte notamment du terrain, du statut mutationnel de la tumeur (exon 11 de KIT ou non) et des souhaits du patient.
- GIST perforée : pas d'accord sur la durée du traitement adjuvant (3 ans ou plus)
- Cas particulier des petites GIST (*avis d'expert*) :
  - Si GIST de l'estomac < 2 cm de diamètre : surveillance ou résection chirurgicale.
- Si surveillance : échographie (ou à défaut endoscopie) à 6 mois, 18 mois puis tous les 2 ans, à adapter en fonction du terrain et de la croissance éventuelle de la lésion.
  - Si GIST de l'estomac > 2 cm de diamètre : résection chirurgicale.
- Si GIST du grêle, du rectum ou du duodénum: résection chirurgicale, quelque soit la taille.



D'après Landi et al. *Gastroenterol Clin Biol* 2010

**Figure 55 :** Algorithme en cas de suspicion de GIST gastrique de petite taille.



**Figure 56:** Modalités thérapeutiques et de surveillance des GIST localisées.

*e.2. GIST résecable non métastatique, résection R1 ou R2 :*

Discuter une reprise chirurgicale, surtout en cas de résection R2 car la valeur péjorative d'une résection R1 n'est pas clairement établie (avis d'experts).

Lorsque la séreuse est envahie (GIST de grande taille) ou qu'il y a eu une effraction tumorale, le pronostic est surtout lié à l'essaimage péritonéal et non plus à la tranche de section viscérale et une reprise d'exérèse n'est donc pas justifiée. En revanche, la reprise se discute lorsque que le patient est potentiellement curable par la chirurgie (séreuse non envahie, pas d'effraction tumorale et lésion à risque faible ou intermédiaire de récurrence). L'importance du geste chirurgical et le risque de séquelles associées sont aussi des éléments dont il faut tenir compte.

Si une reprise n'est pas possible, que la résection est R2 (macroscopiquement incomplète) il faut discuter un traitement par imatinib et une reprise chirurgicale dans un deuxième temps (avis d'expert).

Imatinib en adjuvant pendant 3 ans si GIST à risque élevé ou intermédiaire de récurrence et résection R1 (avis d'expert).

Imatinib en post-opératoire sans limitation de durée si résection R2 et pas de reprise chirurgicale possible (avis d'expert).

*e.3. GIST résecable, mais survenant dans un contexte de prédisposition familiale :*

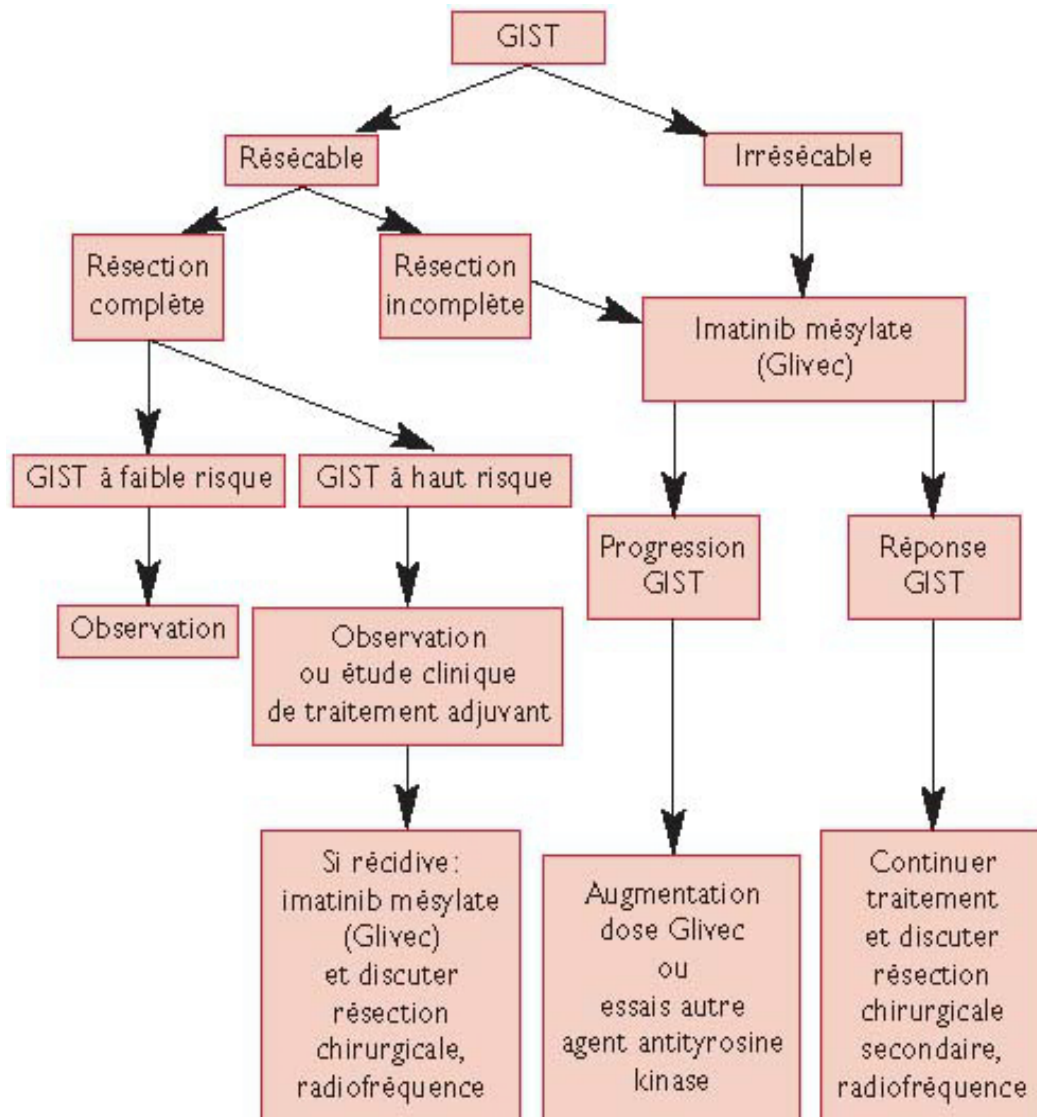
- Contexte de neurofibromatose de type 1: les GIST sont souvent multiples sur le grêle, à ne pas confondre avec des métastases. Le traitement adjuvant par imatinib n'a pas d'intérêt. Contact recommandé avec les centres de compétences régionaux de prise en charge de la neurofibromatose.
- Contexte de syndrome de Carney –Stratakis ou de perte d'expression de SDHB (GIST épithélioïdes gastriques du sujet d'âge < 30 ans). Des métastases ganglionnaires ont été rapportées, ce qui fait discuter un curage ganglionnaire dans ces formes rares.
- Contexte de mutation germinale de l'exon 13 de KIT: un traitement prolongé par imatinib peut être proposé en cas de GIST symptomatique, de plus de 3 cm et/ou à croissance rapide [175].

*e.4. GIST de résecabilité douteuse ou chirurgie mutilante (œsophage ou rectum en particulier):*

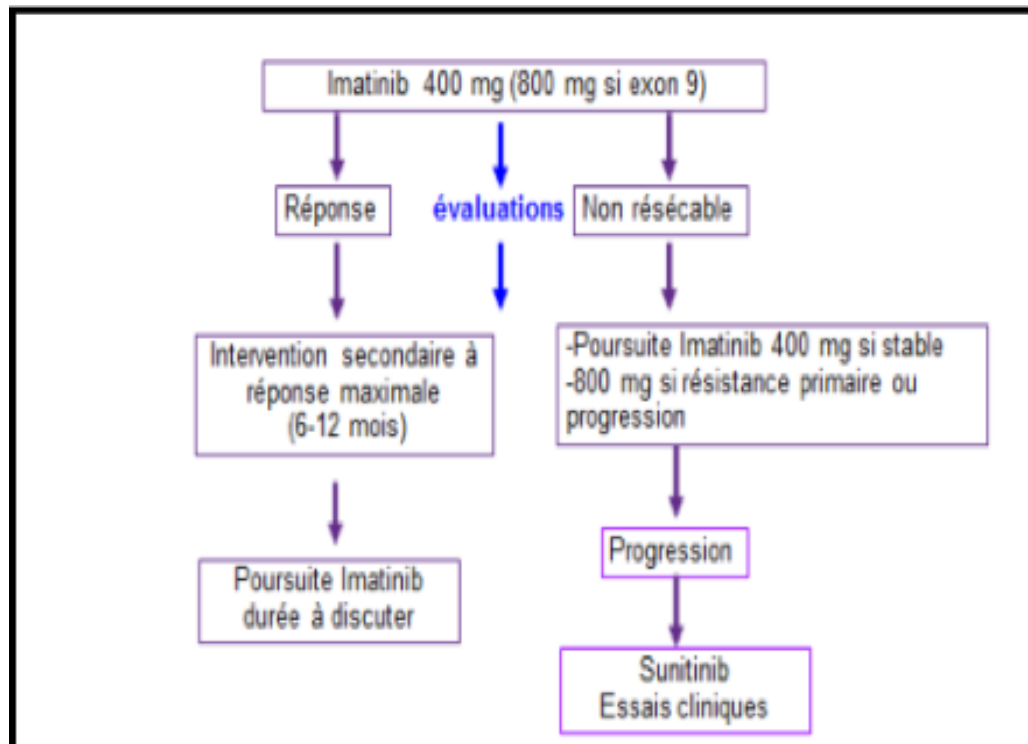
- Discuter un traitement néoadjuvant par imatinib 400 mg/j en vérifiant qu'il n'y a pas de résistance primaire à l'imatinib (accord d'experts).
- Résection chirurgicale secondaire dans un centre spécialisé à discuter au maximum de la réponse objective, après 6 à 12 mois d'imatinib (accord d'experts).
- Imatinib en adjuvant pour une durée totale de 3 ans (l'index mitotique avant traitement néoadjuvant n'étant généralement pas connu dans ces cas de volumineuse tumeur) (accord d'experts).

*e.5. GIST non résecable , non métastatique :*

- Traitement par imatinib 400 mg/j (accord d'experts).
- Résection chirurgicale secondaire dans un centre spécialisé à discuter au maximum de la réponse objective, après 6 à 12 mois d'imatinib (accord d'experts)
- Traitement par imatinib 800 mg/j d'emblée si mutation de l'exon 9 de KIT connue (avis d'expert).



**Figure57:** Indications de la consultation d'oncogénétique et algorithme d'analyse génétique constitutionnelle en fonction de l'immunohistochimie SDH.



**Figure 58** : Prise en charge des GIST non ré sécables ou de résecabilité douteuse ou en cas de chirurgie mutilante évitable.

*e.6. 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 évalué comme important (en particulier rupture d'une volumineuse tumeur liquéfiée) selon l'importance du geste opératoire (accord d'experts).
- Traitement par imatinib 800 mg/j d'emblée si mutation de l'exon 9 de KIT (avis d'expert).
- Si réponse ou stabilité et résection R0 potentiellement réalisable: résection et/ou radiofréquence des métastases après traitement par imatinib (procédure expérimentale), et poursuite de l'imatinib en postopératoire (avis d'expert).
- Exérèse de métastases nécrotiques sous imatinib si risque de complication, en particulier de rupture de masses liquéfiées (accord d'experts).
- Cas particulier : résection initiale (avant tout traitement par imatinib) complète d'une maladie métastatique limitée dans le même temps que la tumeur primitive: traitement

adjuvant par imatinib si pas de mutation PDGFRA D842V pour une durée indéterminée ( 3 ans ou plus) à discuter en RCP(avis d'expert).

- Cas particulier : en cas de GIST sans mutation de KIT ou PDGFRA retrouvée , d'évolution lente, recours à la destruction ou à l'exérèse des métastases plus fréquente.
- Dosage plasmatique de l'imatinib.

*e.7. Progression sous imatinib 400mg / jour :*

- Avis auprès d'une RCP du réseau NETSARC.
- Pas d'arrêt immédiat de l'imatinib avant la décision thérapeutique.
- Authentifier la progression radiologique.
- Vérifier l'observance du traitement.
- Éliminer des interactions médicamenteuses et si possible contrôler l'exposition au traitement (par un dosage plasmatique du taux d'imatinib).
- Augmentation de l'imatinib à 800 mg/j si la tolérance à 400 mg/j le permet , surtout si sous-exposition à l'imatinib ou mutation de l'exon 9 de KIT traitée à 400 mg/j (avis d'expert).
- Ou changement d'ITK : sunitinib (50 mg/j 4 semaines sur 6) (niveau de la recommandation : grade A).
- Résection ou radiofréquence voire embolisation des métastases si progression focale sous imatinib et discuter augmentation de l'imatinib à 800 mg/j (avis d'expert).
- Sunitinib en continu à 37,5 mg/j plutôt qu'à 50 mg/j 4 semaines sur 6.
- Dosage plasmatique de l'ITK (imatinib, sunitinib).

*e.8. Progression sous imatinib 800 mg/jour et sunitinib :*

- Regorafenib 160 mg/j, 3 semaines sur 4.
- Adaptation du traitement à la tolérance clinique. Prévention et prise en charge précoce des effets secondaires. Vérification de l'observance.

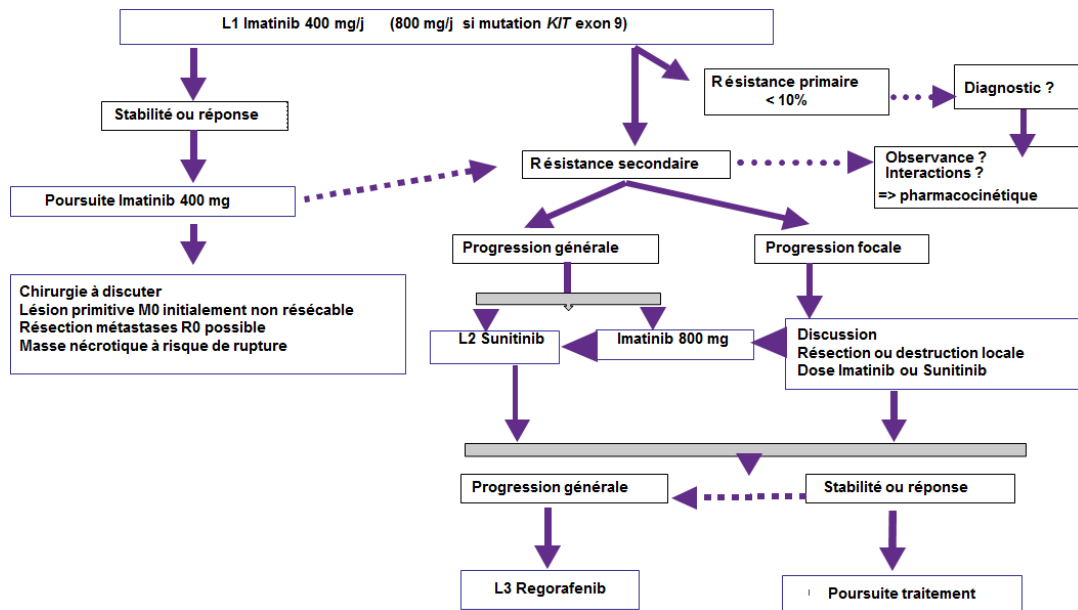


Figure 59 : GIST métastatiques ou localement avancées : algorithme de prise en charge .

### 2.3. Surveillance et suivi :

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 [64, 109].

Toute tumeur stromale a un risque de récurrence locale et générale du fait d'une évolution particulière, même 10 à 20 ans après un traitement supposé curatif[213].

En l'absence de recul suffisant, le suivi après traitement doit être prolongé [214]. 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.

#### a. Surveillance clinique :

L'examen physique est principalement axé sur la symptomatologie digestive à la recherche de récurrence locorégionale, il repose essentiellement sur l'appréciation de l'état général, la palpation abdominale, et les touchers pelviens [215].

**b. Surveillance biologique :**

La biologie est peu contributive puisqu'il n'existe pas de marqueur tumoral.

Une anémie, un syndrome inflammatoire, une anomalie du bilan hépatique ou des troubles hydro-électrolytiques peuvent attirer l'attention [214].

**c. Surveillance radiologique [64]:**

Elle fait appel à :

- L'échographie qui permet la détection des récurrences locales et des métastases péritonéales, hépatiques et ganglionnaires.
- La tomodensitométrie thoraco-abdomino-pelvienne qui peut révéler des récurrences locales, des métastases à distance plus petites que celles révélées par l'échographie.
- L'endoscopie est utilisée en cas de signe évocateur, essentiellement une hémorragie digestive. Elle peut permettre la biopsie d'une masse de découverte radiologique.
- Le PET scan ou la tomographie par émission de positons semble un examen d'avenir. Fondée sur le métabolisme in vivo du fluoro-2-desoxy-D-glucose, elle détecterait plus précocement la maladie métastatique, permettant d'anticiper sa prise en charge. Avec le PET scan, les limites tumorales sont plus larges ce qui permet une meilleure prise en charge chirurgicale des récurrences et donc une augmentation de la survie [216].

***c.1. Surveillance après résection à visée curative :***

La majorité des GIST ont tendance à se reproduire dans les 3-5 premières années, donc, un suivi intense est nécessaire au cours de cette période [64, 217].

L'exposition aux rayonnements ionisants et ses risques à long terme devant être pris en compte, d'autant plus que le patient est jeune et que la GIST a un risque de récurrence bas, l'IRM abdominale est une alternative au scanner [84, 109].

Aucun schéma de surveillance n'est validé, les protocoles de surveillance proposés correspondent à des accords d'experts [109].

- Pour les tumeurs à risque élevé la surveillance comprend un examen clinique et un scanner spiralé abdomino-pelvien tous les 3-4 mois pendant 3 ans, puis tous les 6 mois jusqu'à 5 ans, puis annuels.
- Pour les tumeurs à risque intermédiaire la surveillance comprend un examen clinique et un scanner spirale abdomino-pelvien à 3 mois puis tous les 6 mois jusqu'à 5 ans, puis annuels.
- Pour les tumeurs à faible risque la surveillance comprend un examen clinique et un scanner spiralé abdomino-pelvien à 6 mois puis annuels jusqu'à 5 ans.
- Enfin pour les tumeurs à très faible risque il n'y a pas de surveillance systématique. L'échographie abdominale pourrait être une option pour le suivi et la surveillance des résections (accord d'experts).

*c.2. Critères d'évaluation par imagerie et surveillance au cours d'un traitement par imatinib:*

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 [109].

Des critères d'évaluation tomodensitométriques appropriés aux GIST ont été proposés par Choi et al. pour définir le contrôle de la maladie sous imatinib [218], notamment une

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 [64].

**Tableau XX : Critères de "CHOI"[64,218].**

Réponse	Les critères radiologiques(modification de la taille de la tumeur et la densité)
Maladie progressive	Augmentation de la taille tumorale $\geq 10\%$ sans diminution de la densité tumorale. Nouvelles lésions. Augmentation de la taille des nodules intra-tumoraux
Maladie stable	Ni réponse partielle, ni progression ; pas de progression des symptômes liés à la maladie
Réponse partielle	Diminution de la taille $\geq 10\%$ (mesure unidirectionnelle) et/ou Diminution de la densité tumorale(UH) $\geq 15\%$ . Pas de nouvelle lésion.
Réponse complète	Disparition de toutes les lésions connues. Pas de nouvelle lésion.

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), ou diffuse. Les progressions focales représentent environ 50 % des progressions. Les modifications de densité intra-tumorales précèdent en moyenne de 6 mois les augmentations de taille des métastases [109].

La TEP au FDG a montré une sensibilité élevée dans la détection de la réponse tumorale précoce. C'est un examen qui est toutefois coûteux et d'accessibilité limitée[64].

L'écho-doppler avec injection de produit de contraste permet comme la TEP une évaluation précoce de la réponse par évaluation de la perfusion intratumorale des métastases hépatiques[109].

L'amélioration symptomatique, les réponses tomодensitométrique (taille et densité), TEP (SUV max ou évaluation visuelle) et écho-doppler (dB), sont toutes prédictives du contrôle tumoral par l'imatinib[219].

*c.3. Rythme de surveillance [109].*

Examen clinique, hémogramme et biologie hépatique tous les mois initialement.

Scanner spiralé abdomino-pelvien avec mesure de densité des lésions tous les 3 mois.

Selon les possibilités locales : écho-doppler avec injection de produit de contraste (préthérapeutique puis réalisable dès J7 ou J28, puis tous les 3 mois) (en cours d'évaluation).

TEP au FDG (préthérapeutique puis réalisable dès J7 ou J28, puis tous les 3 mois).

### **3. Evolution et pronostic :**

#### **3.1. Rémission complète :**

Il s'agit de la disparition pure et simple des lésions après l'application d'un traitement. Si une lésion, dument authentifiée et mesurée sur un examen préthérapeutique, n'est plus retrouvée alors que l'examen post-thérapeutique est réalisé suivant les mêmes conditions, on parle de rémission complète. Elle peut être clinique et/ou radiologique [64].

Pour les GIST, la rémission complète peut être obtenue par une chirurgie ou dans une moindre échelle par imatinib seul (5% des cas traités par imatinib). Dans ce dernier cas il est recommandé de pour suivre le traitement par imatinib jusqu'à intolérance, avec une surveillance rapprochée.

Dans notre série une rémission complète a été obtenue chez 62 malades soit dans 60% des cas.

#### **3.2. Rémission partielle :**

La rémission partielle est une réponse favorable avec une diminution de la taille de la tumeur primitive et/ou secondaire  $\geq 10\%$  ou une diminution de la densité tumorale (HU)  $\geq 15\%$  en scanner, sans nouvelles lésions et sans progression évidente de la maladie non mesurable qu'on compare à l'examen avant traitement. Cette réponse est rapportée en pourcentage [64].

#### **3.3. Stabilisation :**

On parle de maladie stable non seulement quand les mensurations de la lésion sont identiques, mais aussi lorsque la diminution tumorale est insuffisante pour définir une réponse

partielle et/ou l'augmentation tumorale est inférieure à celle nécessaire pour définir une progression tumorale [64].

Dans notre série, 10% des patients ont eu une stabilisation de leur maladie.

#### **3.4. Progression :**

Une reprise évolutive peut être soit localisée, soit multifocale.

Elle peut correspondre à une augmentation de la taille des lésions préexistantes  $\geq 10\%$ , à une captation du 18 FDG, à une ré-augmentation hétérogène de la densité HU des lésions, à une authentique nouvelle métastase ou alors il peut s'agir d'un développement de nodules intra-tumoraux et/ou d'une augmentation de la partie tissulaire d'une lésion hypodense chez un patient avec une symptomatologie clinique en majoration [64].

#### **3.5. Récidives locales et récidives métastatiques :**

La récurrence tumorale (à distinguer des reprises évolutives qui surviennent dans les 3 à 6 mois qui suivent le traitement) peut apparaître soit au niveau du site initial de résection (récurrence locale ou locorégionale), soit à distance (métastases).

Les récurrences surviennent pour plus de la moitié d'entre elles dans les 2 ans suivant la chirurgie de la tumeur primitive [220]. La plupart de ces récurrences sont intra-abdominales (récurrences locales, métastases hépatiques et sarcomatoses). Les récurrences extra-abdominales sont rares (moins de 15% des patients), mais pourraient se voir davantage aujourd'hui avec la prolongation importante de la survie due aux thérapies ciblées.

Ces métastases extra-abdominales peuvent intéresser les os, les ganglions lymphatiques, les poumons, les plèvres ou le cerveau et elles sont de mauvais pronostic [212].

Dans notre série, 10% des patients ont présenté une récurrence tumorale.

##### **a. Récurrences locales :**

Les récurrences purement locales (à différencier des récurrences régionales) ne concernent qu'une petite minorité des patients. Dans l'étude de Mudan et al. [221] les récurrences locales

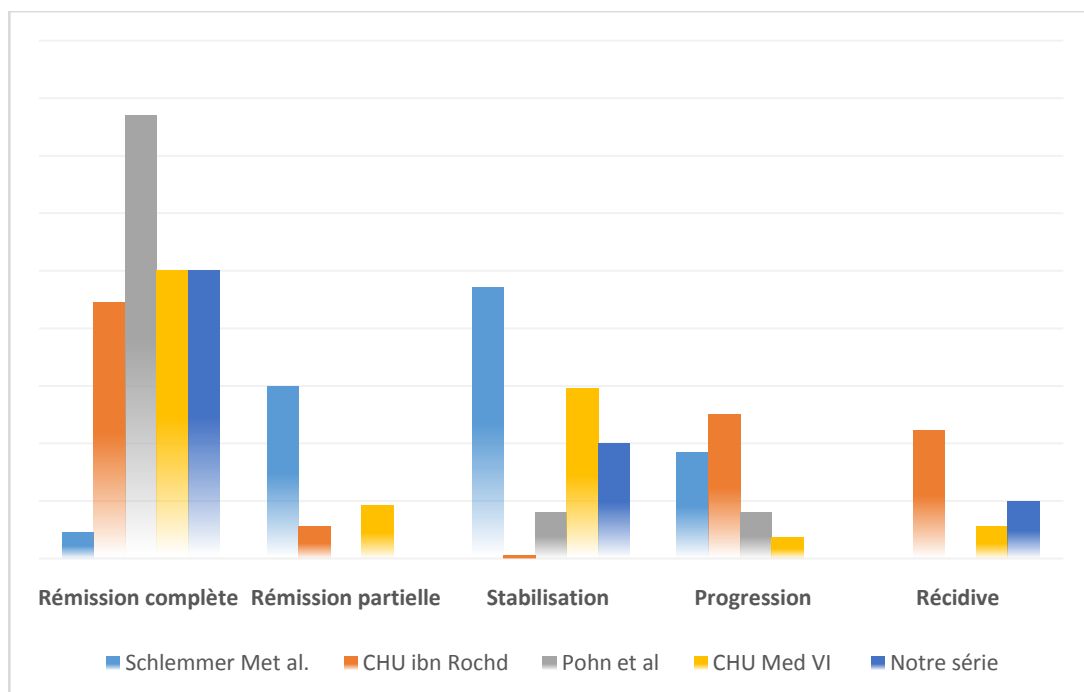
étaient associées dans la moitié des cas à des métastases et , les résections complètes de ces récidives n'ont été possibles que dans un tiers des cas , avec une médiane de survie après chirurgie de 15 mois. Dans cette étude, le seul paramètre déterminant la survie était l'intervalle entre la chirurgie initiale et la récidive.

**b. Récidives métastatiques :**

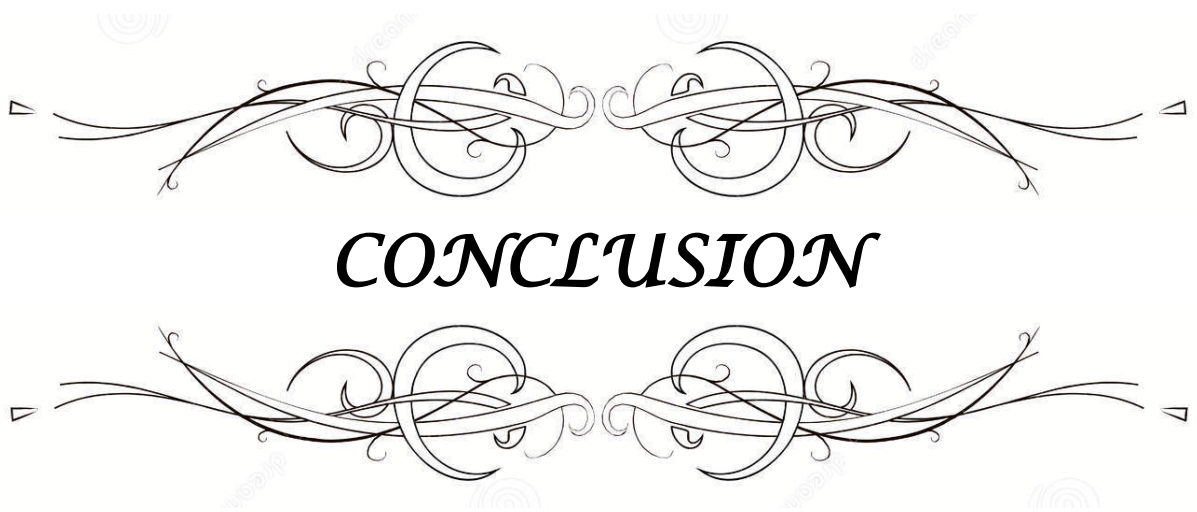
Les métastases hépatiques des GIST sont rarement isolées : dans l'étude de Rutkowski et al. 60% des métastases hépatiques étaient accompagnées d'un essaimage péritonéal ou de récidives locales [222].

Elles sont le plus souvent multiples et bilobaires (89 et 74% respectivement). Ces caractéristiques tumorales expliquent le taux de résecabilité faible observé dans ce type de métastases, 17% dans la série de De Matteo et al. [64]. Dans une étude la médiane de survie après chirurgie d'exérèse des métastases est de 19 mois et la survie globale à 5 ans est de l'ordre de 25% seulement [223].

Les données de la littérature concernant l'évolution des GIST semblent divergentes.



**Figure 60:** comparaison des modes d'évolution des patients selon différentes études .



Les GIST ou tumeurs stromales gastro-intestinales sont des tumeurs rares, mais représentent néanmoins les tumeurs mésenchymateuses les plus fréquentes du tube digestif.

Ces tumeurs siègent le plus souvent dans l'estomac, mais elles sont également rencontrées tout le long du tractus digestif, et exceptionnellement dans le mésentère et le rétropéritoine.

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

L'apport de la biologie moléculaire a permis une meilleure compréhension de ces tumeurs. L'activation du récepteur KIT constitue un évènement majeur dans la pathogénie de la majorité des GIST.

L'aspect histologique est souvent évocateur. Le recours à l'immunohistochimie est nécessaire pour obtenir un diagnostic définitif.

L'endoscopie et la TDM abdominale jouent un rôle central dans le diagnostic positif.

L'IRM essentielle dans les localisations rectales.

Le traitement repose essentiellement sur la chirurgie. Le principe est de réaliser une excision totale de la tumeur en bloc, avec des marges saines, tout en conservant la fonctionnalité de l'organe et en étant le moins invasif possible. La laparoscopie joue un rôle de plus en plus important dans ce domaine.

Le traitement médical repose sur les inhibiteurs de la Tyrosine Kinase avec en tête de liste l'imatinib. Ce traitement a constitué un vrai tournant dans l'histoire des GIST, puisqu'il a amélioré le pronostic des patients aux stades métastatiques.

De nombreuses questions thérapeutiques restent encore en suspens et trouveront certainement bientôt des réponses dans les nombreux essais cliniques engagés.

Le pronostic est souvent favorable lorsque ces tumeurs sont diagnostiquées à temps.



## Fiche D'Exploitation :

1° Numéro de dossier : .....

2° Période d'hospitalisation : Du .....J.....M.....A  
Au .....J.....M.....A

3° Identité du malade :

\_ Nom : ..... \_ Sexe : Masculin Féminin  
\_ Prénom : ..... \_ Age : ..... ans  
\_ Origine géographique : .....  
\_ Téléphone : .....

4° ATCDs :

\_ Personnels : \* médicaux :  
\* Chirurgicaux :  
\_ Familiaux : \* GIST familiale  
\* Neurofibromatose  
\* Autre : .....

5° Circonstance de découverte :

\* fortuite  
\* symptôme ; si oui , lequel .....

6° Symptomatologie clinique :

\_ Signes fonctionnels :  
• Hémorragie digestive haute basse  
• Douleur épigastrique atypique  
• Trouble du transit  
• Constipation chronique  
• Vomissements  
• Amaigrissement  
• Fièvre  
• AEG  
• AMG  
\_ Signes physique :  
• Masse  
• Syndrome anémique  
• Autre : .....



**10° Traitement :**

• Chirurgical : Oui Non

Si oui

– type d'intervention : .....

– type de résection : \* R0

\*R1

\*R2

\* Médical :

Oui

Non

Si oui

• Imatinib Oui Non

• Sunitinib Oui Non

• Protocole : .....mg/j

• Durée du TTT : .....

• Réponse au TTT : .....

• Complications : .....

• Surveillance : .....

\*Chimiothérapie : Oui Non

Si oui

• Protocole : .....

• Dose : .....

• Adjuvant – Néo adjuvant

• Complications : .....

• Surveillance : .....

• Radiothérapie : Oui Non

Si oui

• Dose : .....

• Complications : .....

• Surveillance : .....

**11° Surveillance :**

• Perdu de vue

• Suivi en consultation

**12° Évolution :**

• Stabilisation

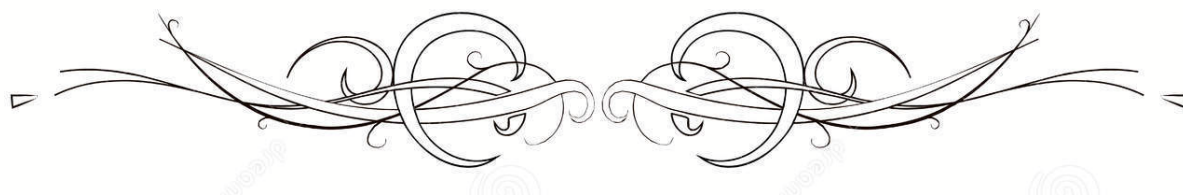
• Rechute

• Métastase

• Décès



***RESUMES***



## Résumé :

Les tumeurs stromales gastro-intestinales représentent l'entité la plus importante au sein des tumeurs mésoenchymateuses du tube digestif. Ces tumeurs dérivent d'une anomalie au niveau des cellules « peace maker » de la paroi digestive appelées cellules interstitielles de Cajal.

L'objectif de ce travail était d'analyser les caractéristiques épidémiologiques, cliniques, morphologique, anatomo-pathologiques, thérapeutiques et évolutifs des GIST au niveau du service de chirurgie viscérale de l'hôpital militaire Avicenne de Marrakech , et ce, à travers une étude rétrospective étalée sur 5 ans allant de Janvier 2015 à Décembre 2019. Nous avons recensé un total de 10 cas de GISTs pris en charge au service.

L'âge moyen de nos patients était de 58,6 ans, avec des extrêmes de 45- 78 ans, et une prédominance masculine plus marqué (7H /3 F).

La localisation tumorale avait intéressé essentiellement l'estomac (70%) et l'intestin grêle (30%) .

La découverte était fortuite dans 10% des cas. La majorité des patients avaient consulté dans un délai de 6 et 12 mois avec une moyenne de 8 mois à partir du début des symptômes.

L'antécédent médical le plus souvent retrouvé était le tabagisme (40% des cas), suivi du diabète (30%), puis de l'hypertension artérielle (20%). Aucun cas de GIST n'a été signalé dans les familles de nos patients.

La symptomatologie fonctionnelle était dominée par la douleur abdominale (80%), l'altération de l'état général (70%), et l'hémorragie digestive souvent de type haute.

L'examen clinique a objectivé une masse abdominale dans 30 % des cas, une sensibilité abdominale chez 20% des cas,

L'échographie, l'endoscopie et la TDM ont constitué les principaux examens complémentaires pour déceler le syndrome tumoral.

Notre série comportait 70% de GIST localisée, 20% de GIST localement avancée et 10% de GIST métastatique.

La taille tumorale variait entre 3,5cm et 11 cm avec une moyenne de 6,95 cm. Le diagnostic de certitude a été obtenu par une étude immunohistochimique des biopsies per-endoscopiques et des pièces opératoires.

Le type fusiforme était le plus prépondérant (70%), suivi du type épithélioïde (10%) et enfin le type mixte (10%). Le CD117 était positif chez 90% des patients et le CD34 dans 50% des cas.

La majorité des patients (90%) ont été opérés. La voie d'abord principale était la laparotomie (90%) des cas opérés. Les suites post-opératoires étaient simples dans 80% des cas et compliquées dans 20% des cas. Les complications étaient de type hémorragiques (10%), infectieuses dans (10%), avec un délai moyen d'hospitalisation de 9,9 jours.

L'imatinib a été utilisé en néo-adjuvant chez 10% des malades, et en situation adjuvante chez 30% des malades. La tolérance à l'imatinib était globalement bonne chez nos patients. La surveillance était basée essentiellement sur l'examen clinique et la TDM.

L'évolution de nos patients était marquée par une rémission complète dans 60% des cas, une stabilisation dans 10% des cas, et décès dans 10% des cas, 1 patient était perdu de vue et injoignable.

## Abstract :

The gastrointestinal stromal tumors (GIST) represent the most important entity among the mesenchymal tumors of the digestive tract. Those tumors derive from an anomaly of the interstitial cells of Cajal,

The aim of this work was to analyze the epidemiological, clinical, morphological, anatomo-pathological, therapeutic and evolutionary characteristics of the GIST at the visceral surgery department of the Avicenne military hospital in Marrakech, through a retrospective study spread over 5 years from January 2015 to December 2019. We have identified a total of 10 cases of GISTs supported in the service.

The age of the patients ranged from 45 to 78 years with a mean age was of 58,6 years with male predominance in the vast majority (7M/3W).

The tumor location was primarily interested stomach (70%) and small intestine (30%)

The discovery was fortuitous in 10 % of the cases. The majority of patients had consulted within 6 and 12 months with an average of 8 months after the beginning of symptoms.

The most common medical history found among patients was smoking (40% of cases), followed by diabetes (30%) and arterial hypertension (20%). No cases of GIST were reported in the families of our patients .

Functional symptomatology was dominated by abdominal pain (80%), deterioration of the general condition (70 %), and gastrointestinal bleeding.

Clinical examination showed an abdominal mass in 30% of cases, abdominal sensitivity in 20% of cases, Ultrasound, endoscopy and CT are the main examination to diagnose the tumor .

Our series included 70% localized GIST, 20% locally advanced GIST and 10% metastatic GIST.

The size of the tumor varied from 3,5cm to 11cm with an average of 8.2 cm.

Diagnosis was made by immunohistochemical study of the biopsies and specimen of the tumors.

The fusiform type was the most predominant (70%), followed by the epithelioid type (10%) and finally the mixed type (10%). CD117 was positive in 90% of patients and CD34 in 10% of cases.

The majority of patients (90%) were operated. The main approach was laparotomy (90% of operated cases). Postoperative follow-up was simple in 80% of cases and complicated in 20% of cases. Complications were haemorrhagic (10%), infectious (10%), with an average hospitalization delay of 9,9 days .

Imatinib was used as a neo-adjuvant in 10% of patients, and as an adjuvant in 30% of patients. Imatinib tolerance was generally good. Surveillance was mainly based on clinical examination and CT with a median follow-up within 6 months.

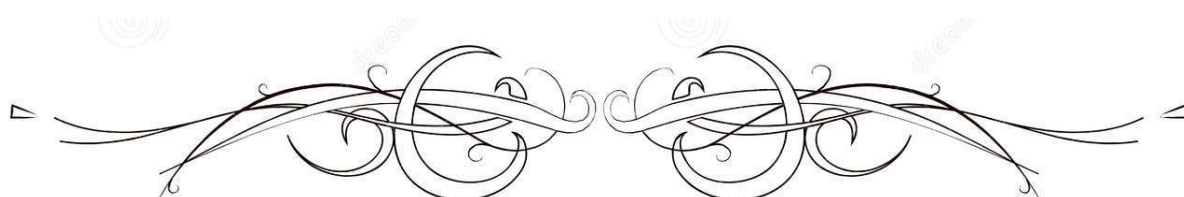
The evolution of our patients was marked by a complete remission in 60% of cases, a stabilization in 10% of cases, and death 10 % of cases, 1 patient were lost to follow-up and unreachable.

## ملخص:

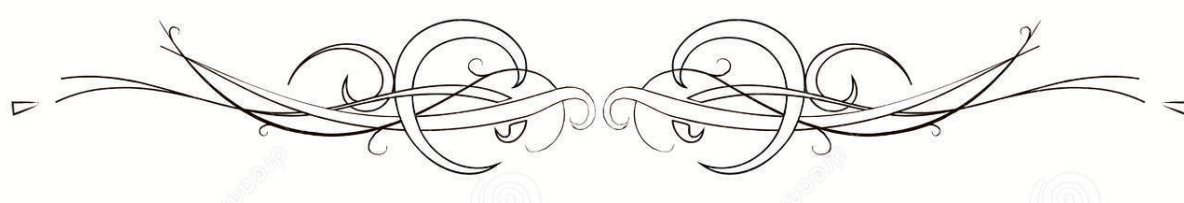
إن الأورام السدىية تمثل نسبة هامة بين الأورام المخاطية بالجهاز الهضمي. هذه الأورام تنتج عن خلل في خلايا جدار الأنبوب الهضمي تسمى خلايا كجال. وكان الهدف من هذا العمل هو تحليل الخصائص الوبائية والسريرية، المرفولوجية و المرضية والعلاجية و التطورية لهذه الأورام خلال فترة 5 سنوات تتراوح ما بين يناير 2015 إلى دجنبر 2019 بمصلحة جراحة الجهاز الهضمي بالمستشفى العسكري ابن سينا بمراكش حيث قمنا بإحصاء حالات متوسط العمر لهذه الحالات هو 58,6 سنة للطرفين حدين من 45 إلى 78 سنة الجنس الذكري هو الأكثر إصابة ، التموضع المرضية كانت أساسا المعدة 70% ، المعى الدقيق 30% ، الورم اكتشف بالصدفة لدى 10 من المرضى ، الغالبية العظمى من المرضى كانت قد أجرت استشارة طبية بين 6 أشهر و 12 شهر ، بعد بدء الأعراض السريرية. التاريخ الطبي لهذا المرض بهذه الدراسة بين التدخين عند 40%، داء السكري عند 30% ، ارتفاع الضغط الدموي عند 20%، في حين لم ترد هناك حالات أورام سدوية معوية لدى أسر المرضى.

الاعراض الوظيفية الأكثر ترددا كانت آلام البطن، النزيف الدموي و كذلك تدهور الحالة العامة. وقد بين الفحص السريري تواجد كتلة بطنية في 30% من الحالات ،وجع بطني عند اللمس في 20% . التنظير الداخلي ، السكانير والموجات فوق الصوتية شكلو اهم الفحوص التكميلية لكشف الورم . الحجم المتوسط للأورام كان 6.95 سم اطراف بين 3.5 سم و 11سم. لقد وجدنا في دراستنا 70% من الاورام السدىية الممركزة ، 20% من الاورام كانت منتشرة علي المستوى المحلي و 10% كانت منتشرة الأعضاء أخرى .النوع المغزلي كان الاكثر تواجدا 70% متبوعا بالنوع شبيه الظهارة 10% ،واخيرا النوع المختلط 10% CD117 . كان متواجدا في 90% من الحالات بينما CD34 كان يتواجد فقط في 50% من الحالات .تم إجراء عملية جراحية في معظم الأحيان 90% بطريقة فتح البطن .في معظم الحالات 80% لم تكن هناك مضاعفات . كانت المضاعفات تمثل فقط 20% وكانت علي شكل نزيف مهم 10% ، تعفن في 10% ، وكان متوسط وقت الاستشفاء 9.9 يوما.

تم استعمال الاليماتينيبي قبل العملية الجراحية في 10 % من الحالات ، و بعد العملية الجراحية كمعزز لها في 30% من الحالات . عموما كان تحمل العلاج بالاليماتينيبي جيدا . تتميز تطور مرضانا بعلاج كامل في 60% من الحالات ، حالة استقرار في 10% ، موت في 10%



***BIBLIOGRAPHIE***



1. **Sankar Subramanian , Amamndeeep Sing Sandhu, JaganBalu,**  
Suresh P Surgical Gastroenterology, Sri Ramachandra Institute of Higher Education and Research, Sri Ramachandra University, Porur, Chennai.Clinic–pathological aspect of gastro–intestinal stromal tumors at tertiary care Hospital India
2. **Coindre, J.–M.**  
Tumeurs stromales gastro–intestinales: définition, caractéristiques histologiques, immunohistochimiques et génétiques, stratégie diagnostique. Annales de Pathologie. 2005. (25):p. 358–358.
3. **Petitjean, B., A. Louboutin–Sanchez, and A. Bergue,**  
Tumeurs stromales digestives: anatomopathologie, diagnostic et traitement. Encycl Med Chir, Gastroenterol, 2003: p. 6.
4. **É. Scaglia, J.–F. Jazeron, M.–D. Diebold, O.**  
Bouché Tumeurs stromales gastro–intestinales (GIST) EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Gastro–entérologie, 2010. 9–027–A–15.
5. **Kindblom LG, Remotti HE, Aldenborg F, Meis–Kindblom JM.**  
Gastrointestinal pacemaker cell tumor (GIPACT). Gastrointestinal stromal tumors show phenotypic characteristics of the interstitial cells of Cajal. Am J Pathol 1998; 153: 1259–1269.
6. **Appelman, H. and E. Helwig,**  
Cellular leiomyomas of the stomach in 49 patients. Archives of pathology & laboratory medicine, 1977. 101(7): p. 373–377.
7. **Markku Miettinen,\*Mourad Majidiand Jerzy Lasota**  
Pathology and diagnostic criteria of gastrointestinal stromal tumors (GISTs) Department of Soft Tissue Pathology, Armed Forces Institute of Pathology, Washington, DC, USA www.ejconline.com.
8. **Coindre JM, Emile JF, Monges G, Ranchère–Vince D, Scoazec JY.**  
Tumeurs stromales gastro–intestinales : définition, caractéristiques histologiques, immunohistochimiques et génétiques, stratégie diagnostique. Ann Pathol 2005;25:358—85.
9. **Dei Tos AP.**  
The reappraisal of gastrointestinal stromal tumors: from Stout to the KIT revolution. Virchows Arch 2003;442:421—8.

10. **G. Badalamenti<sup>1</sup>, V.**  
Gastrointestinal stromal tumors (GISTs): focus on histopathological diagnosis and biomolecular features Rodolico<sup>2</sup>, F. Fulfaro<sup>1</sup>, S. Cascio<sup>1</sup>, C. Cipolla<sup>3</sup>, G. Cicero<sup>1</sup>, L. Incorvaia<sup>1</sup>, M. Sanfilippo<sup>1</sup>, C. Intrivici<sup>1</sup>, L. Sandonato<sup>3</sup>, G. Pantuso<sup>3</sup>, M. A. Latteri<sup>3</sup>, N. Gebbia<sup>1</sup> & A. Russo<sup>1\*</sup> <sup>1</sup>Section of Medical Oncology; <sup>2</sup>Section of Pathology; <sup>3</sup>Section of Surgical Oncology, Department of Surgical and Oncology, Università di Palermo, Palermo, Italy.
11. **Kindblom LG, Remotti HE, Aldenborg F, Meis-Kindblom JM.**  
Gastrointestinal pacemaker cell tumour (GIPACT): gastrointestinal stromal tumours show phenotypic characteristics of the interstitial cells of Cajal. *Am J Pathol* 1998; 152: 1259-1269.
12. **Mazur MT, Clark HB.**  
Gastric stromal tumours. Reappraisal of histogenesis. *Am J Surg Pathol* 1983; 7: 507-519.
13. **Sakurai S, Fukasawa T, Chong JM.**  
Embryonic form of smooth muscle myosin heavy chain (SMemb/MHC-B) in gastrointestinal stromal tumour and interstitial cells of Cajal. *Am J Pathol* 1999; 154: 23-28.
14. **Stout, A.P.,**  
Bizarre smooth muscle tumors of the stomach. *Cancer*, 1962. 15(2): p. 400-409.
15. **A. Barrier<sup>1</sup>, Montario<sup>1,4</sup>, P.L., M. Huguier<sup>1,2\*</sup>, H. Levard<sup>1</sup>, T. \***  
Tumeurs gastriques conjonctives. Résultats d'une étude multicentrique  
A. Barrier<sup>1</sup>, M. Huguier<sup>1,2\*</sup>, H. Levard<sup>1</sup>, T. Montario<sup>1,4</sup>, P.L. Fagniez<sup>2</sup>, A. Sauvanet<sup>2</sup>, et les Associations françaises de recherche en chirurgie<sup>2,3\*4</sup> <sup>1</sup>Hôpital Tenon, 4, rue de la Chine, 75020 Paris, <sup>2</sup>Association universitaire de recherche en chirurgie (AURC), <sup>3</sup>Association de recherche en chirurgie (ARC), <sup>4</sup>Association de recherche en chirurgie de l'île-de-France (ARCIF).
16. **Beghini A, Tibiletti MG, Roversi G,**  
Germline mutation in the juxta membrane domain of the kit gene in a family with gastrointestinal stromal tumors and urticaria pigmentosa. *Cancer* 92:657-662, 2001 .
17. **NISHIDA T, HIROTA S**  
Biological and clinical review of stromal tumors in the gastrointestinal tract. . 2000, *Histol. Histopathol*, pp. 1293-1301.
18. **MICHAEL C. HEINRICH, MD, BRIAN P. RUBIN, MD, PHD, B. JACK LONGLEY, MD, AND JONATHAN A. FLETCHER, MD.** Biology and Genetic Aspects of Gastrointestinal Stromal Tumors: KIT Activation and Cytogenetic Alterations

19. **Daum O, Grossmann P, Vanecek T**  
Diagnostic morphological features of PDGFRA-mutated gastrointestinal stromal tumors: molecular genetic and histologic analysis of 60 cases of gastric gastrointestinal stromal tumors. *Ann Diagn Pathol* 2007; 11(1): 27-33.
20. **Fletcher CD, Berman JJ, Corless C, Gorstein F, Lasota J, Longley BJ et al.**  
**Diagnosis of gastrointestinal stromal tumors:**  
A consensus approach. Fletcher CD, Berman JJ, Corless C, Gorstein F, Lasota J, Longley BJ et al. 2002, *Hum Pathol*.
21. **Hirota S, Ohashi A, Nishida T.**  
**Gain-of-function mutations of platelet-derived growth factor receptor alpha gene in gastroin- testinal stromal tumors. *Gastroenterology*.**  
2003, pp. 660-667.
22. **Christopher L. Corless, Christine M. Barnett and Michael C. Heinrich**  
**Gastrointestinal stromal tumours:origin and molecular oncology.** 2011, *Nature Reviews Cancer*.
23. **GD.Demetri.**  
Gastrointestinal stromal tumors. In:DeVita VT Jr, Lawrence TS, Rosenberg SA. Philadelphia : Lippincott Williams&Wilkins, 2011.
24. **Hirota S, Okazaki T, Kitamura Y.:**  
Cause of familial and multiple gastrointestinal autonomic nerve tumors with hyperplasia of interstitial cells of Cajal is germline mutation of the c-kit gene. *Am J Surg Pathol* 24:326-327, 2000.
25. **Identification and treatment of chemoresistant inoperable or metastatic GIST:**  
experience with the selective tyrosine kinase inhibitor imatinib mesylate (STI571).
26. **Kindblom, L.-G.**  
Gastrointestinal pacemaker cell tumor (GIPACT): gastrointestinal stromal tumors show phenotypic characteristics of the interstitial cells of Cajal. *The American journal of pathology*, 1998.
27. **Medeiros F, Corless CL, Duensing A, Hornick JL, Oliveira AM, Heinrich MC et al.**  
**KIT-negative gastrointestinal stromal tumors: proof of concept and therapeutic implications**2004, *Am J Surg Pathol*.

28. **E. Reyes-Gomez, J.-J. Fontaine, M. Lagadic, F. Bernex, C.**  
Les tumeurs stromales gastro-intestinales du chien :  
état des connaissances et rôle diagnostique du pathologiste Canine  
gastrointestinalstromaltumors: Currentknowledge and diagnostic role of the pathologist  
MOTS CLÉS Chien ; Cancérologie ; Tube digestif ; GIST ; KIT ; Cellules interstitielles de  
Cajal A. Girard-Luca,\*, c .
29. **HEINRICH MC, CORLESS CL, BLANKE CD, DEMETRI GD, JOENSUU H.**  
Molecular correlates of imatinib resistance in gastrointestinal stromal tumors.  
2006, J. Clin.Oncol, pp. 4764-4774.
30. **Moskaluk CA, Tian Q, Marshall CR, Rumpel CA, Franquemont DW, Frierson HF Jr.**  
Mutations of c-kit JM domain are found in a minority of human gastrointestinal stromal  
tumors. Oncogene 1999; 18: 1897-1902.
31. **Nakahara M, Isozaki K, Hirota S**  
A novel gain-of-function mutation of c-kit gene in gastrointestinal stromal tumors. Gas-  
troenterology 1998; 115: 1090-1095.
32. **Nishida T, Hirota S, Taniguchi M.**  
Familial gastrointes- tinal stromal tumours with germline mutation of the KIT gene. Nat  
Genet 19:323-324, 1998 .
33. **Joensuu H, Roberts PJ, Sarlomo-Rikala M,**  
Effect of the tyrosine kinase inhibitor STI571 in a patient with a metastatic  
gastrointestinal stromal tumor. N Engl J Med 2001; 344: 1052- 1056 [brief report].
34. **Markku Miettinen\*, Mourad Majidi .**  
Pathology and diagnostic criteria of gastrointestinal stromal tumors (GISTs):  
a review 1 nd Jerzy Lasota Department of Soft Tissue Pathology, Armed Forces Institute of  
Pathology, Washington, DC, USA.
35. **Heinrich MC, Corless CL, Duensing A.**  
PDGFRA activating mutations in gastrointestinal stromal tumors. . 2003, Science, pp.  
708-710.
36. **Review article: the biology, diagnosis and management of gastrointestinal stromal  
tumours.** N. Iorio, R. A. Sawaya & F. K.  
Friedenberg. 2014, Alimentary Pharmacology and Therapeutics, pp. 1376- 1386.

37. **SATTLER M, SALGIA R.**  
Targeting c-Kit mutations: basic science to novel therapies.  
2004, Leuk. Res, pp. 11-20.
38. **The Molecular Pathogenesis of Gastrointestinal Stromal Tumors**  
Chi Tarn, Andrew K. Godwin .
39. **Tumeursstromales gastro-intestinales**  
Sakina Sekkate<sup>1</sup>, Mouna Kairouani<sup>1</sup>, Halima Abahssain<sup>1</sup>, Badr Serji<sup>2</sup>, Saber Boutayeb<sup>1</sup>, Hind Mrabti<sup>1</sup>, Hassan Errihani<sup>1</sup> .
40. **B. Landi, O. Bouché, R. Guimbaud, J.-A.**  
Chayvialle Gastrointestinal tumors (GIST)<5cm in size:  
Review of the literature and expert propositions for the clinical management  
Gastroenterol Clin Biol. 2010 Feb;34(2):120-33 .
41. **B.M. Yan, G.G. Kaplan, S. Urbanski, C.L. Nash, P.L. Beck,**  
Epidemiology of gastrointestinal stromal tumors in a defined Canadian Health Region: a population-based study Int J Surg Pathol. 2008 Jul;16(3):241-50 .
42. **DeMatteo RP, Lewis JJ, Leung D, Mudan SS, Woodruff JM, Brennan MF.**  
Two hundred gastrointestinal stromal tumors: recurrence patterns and prognostic factors for survival. Ann Surg 2000;231:51-8.
43. **Gastrointestinal stromal tumor (GIST) H. Joensuu** Department of Oncology, Helsinki University Central Hospital, Finland .
44. **Global epidemiology of gastrointestinal stromal tumours (GIST): A systematic review of population-based cohort studies.** Kjetil Søreide , Oddvar M. Sandvika, Jon Arne Søreide, Vanja Giljacac,. 2016, Cancer Epidemiology, pp. 39-46.
45. **Goettsch WG, Bos SD, Breekveldt-Postma N et al.**  
Incidence of gastrointestinal stromal tumours is underestimated: Results of a nation-wide study. Eur J Cancer 2005; 41: 2868-2872.
46. **Johnston, A.,, Stromal tumour within a Meckel's diverticulum: CT and ultrasound findings.** The British journal of radiology, 2001. 74(888): p. 1142-1144.
47. **Nilsson B, Bumming P, Meis-Kindblom JM, Oden A, Dortok A, Gustavsson B, et al.**  
Gastrointestinal stromal tumors: the incidence, prevalence, clinical course, and prognostication in the preimatinib mesylate era—a population-based study in western Sweden. Cancer 2005;103:821-9.

48. Nilsson BP, Bummig P, Meis-Kindblom JM et al. Gastrointestinal stromal tumors: The incidence, prevalence, clinical course, and prognostication in the preimatinib mesylate era. *Cancer* 2005; 103: 821-829.
49. OppeltP, Hirbe A, Van Tine B Gastrointestinal stromal tumors (GISTs): point mutations matter in management, a review. *J Gastrointest Oncol.* 2017 Jun;8(3):466-473.
50. Perez EA, Livingstone AS, Franceschi D, Rocha-Lima C, Lee DJ, Hodgson N, et al. Current incidence and outcomes of gastrointestinal mesenchymal tumors including gastrointestinal stromal tumors. *J Am Coll Surg* 2006;202:623-9.
51. S.E. Steigen, T.J. Eide Trends in incidence and survival of mesenchymal neoplasm of the digestive tract within a defined population of northern Norway *APMIS.* 2006 Mar;114(3):192-200 .
52. Sekkate, S., et al.,  
Tumeurs stromales gastro-intestinales. *La presse médicale*, 2012. 41(10): p. 917-926 .
53. Temporal trends of incidence and survival of sarcoma of digestive tract including Gastrointestinal Stromal Tumours (GIST) in two areas of the north-east of Spain *Clin Transl Oncol.* 2014 Jul;16(7):660-7 .
54. The Molecular Pathogenesis of Gastrointestinal Stromal Tumors Chi Tarn, Andrew K. Godwin .
55. Tran T, Davila JA, El-Serag HB. The epidemiology of malignant gastrointestinal stromal tumors: an analysis of 1458 cases from 1992 to 2000. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 162-168.
56. Tumeurs Stromales Gastro-Intestinales «GIST»: état des lieux et actualités à travers notre expérience portant sur 54 cas et une Revue de littérature *Pan Afr Med J.* 2017; 27: 165.
57. Tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST) : diagnostic et traitements (hors traitements endoscopiques) ; Bruno Landi (□) *Serviço de Gastroenterologia e oncologia digestiva. Hôpital Européen Georges Pompidou, 20 rue Leblanc 75015 Paris.*
58. Tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST) de taille limitée (inférieure à 5 cm) : revue de la littérature et propositions pour la prise en charge *Gastrointestinal tumors (GIST) < 5 cm in size: Review of the literature and expert propositions for the clinical management* B. Landia,\*, O. Bouché, R. Guimbaud, J.-A. Chayvialle .

59. **Miettinen, M., L.H. Sobin, and J. Lasota, Gastrointestinal stromal tumors of the stomach: a clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular genetic study of 1765 cases with long-term follow-up.** The American journal of surgical pathology, 2005. 29(1): p. 52–68.
60. **Cassier, P., et al., A prospective epidemiological study of new incident GISTs during two consecutive years in Rhône Alpes region: incidence and molecular distribution of GIST in a European region.** British journal of cancer, 2010. 103(2): p. 165–170.
61. **Chan, K.H., et al., Gastrointestinal stromal tumors in a cohort of Chinese patients in Hong Kong.** World journal of gastroenterology, 2006. 12(14): p. 2223.
62. **Cho, M.-Y., et al., Current trends in the epidemiological and pathological characteristics of gastrointestinal stromal tumors in Korea, 2003–2004.** Journal of Korean medical science, 2010. 25(6): p. 853–862.
63. **Coindre, J.-M., et al. Tumeurs stromales gastro-intestinales: définition, caractéristiques histologiques, immunohistochimiques et génétiques, stratégie diagnostique.** Annales de Pathologie. 2005. (25):p. 358–358.
64. **Demetri, G.D., et al., NCCN Task Force report: update on the management of patients with gastrointestinal stromal tumors.** Journal of the National Comprehensive Cancer Network, 2010. 8(Suppl 2): p. S-1–S-41.
65. **Ghita, EM. IDRISSI, TUMEURS STROMALES GASTRO-INTESTINALES: Etude rétrospective à propos de 54 cas.\*** These de doctorat en médecine, faculté de médecine et de pharmacie de Casablanca N° 82 – 21/03/2011.
66. **Hellara, O., et al., Epidemiological, clinical features, therapeutic results and evolution of gastrointestinal stromal tumour: about 25 cases.** La Tunisie médicale, 2014. 92(6): p. 391–398.
67. **Li, J., et al., Clinico-pathological characteristics and prognostic factors of gastrointestinal stromal tumors among a Chinese population.** International journal of clinical and experimental pathology, 2015. 8(12): p. 15969.
68. **Miettinen, M., et al., 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.** The American journal of surgical pathology, 2006. 30(4): p. 477–489.

69. **Pasini, B.,**  
Clinical and molecular genetics of patients with the Carney–Stratakis syndrome and germline mutations of the genes coding for the succinate dehydrogenase subunits SDHB, SDHC, and SDHD. *European Journal of Human Genetics*, 2008. 16(1): p. 79–88.
70. **Stratakis, C. and J. Carney,**  
The triad of paragangliomas, gastric stromal tumours and pulmonary chondromas (Carney triad), and the dyad of paragangliomas and gastric stromal sarcomas (Carney–Stratakis syndrome): molecular genetics and clinical implications. *Journal of internal medicine*, 2009. 266(1): p. 43–52.
71. **Zhang, L.,**  
Gastric stromal tumors in Carney triad are different clinically, pathologically, and behaviorally from sporadic gastric gastrointestinal stromal tumors: findings in 104 cases. *The American journal of surgical pathology*, 2010. 34(1): p. 53.
72. **[18F–FDG PET/CT in Response Evaluation of Gastrointestinal Stromal Tumours Treated With Imatinib]** [Article in Spanish] I Banzo I , R Quirce, I Martínez–Rodríguez, J F Jiménez–Bonilla, A Sainz–Esteban, J Barragán, H Portilla–Quattrociocchi, J M Carril .
73. **Balaton AJ, Coindre JM, Cvitkovic F.**  
Tumeurs stromales digestives. *Gastroenterol Clin Biol* 2001;25:473.
74. **Bensimhon, D.,**  
Imagerie des tumeurs stromales digestives. *Journal de Radiologie*, 2009. 90(4): p. 469–480.
75. **Blay, J.,**  
Recommendations for the management of GIST patients. *Bulletin du cancer*, 2005. 92(10): p. 907–918.
76. **Brand B, Oesterhelweg L, Binmoeller KF,**  
Impact of endoscopic ultra– sound for evaluation of submucosal lesions in gastrointestinal tract. *Dig Liver Dis* 2002;34:290–297.
77. **Clère, F.,**  
Actualités sur les tumeurs stromales gastro–intestinales: à partir de sept observations de tumeurs malignes. *La Revue de médecine interne*, 2002. 23(6): p. 499–507.

78. **Jiehua Li, Haitian Zhang, Zhibai Chen, Ka Su.** Clinico-pathological characteristics and prognostic factors of gastrointestinal stromal tumors among a Chinese population
79. **Ewin KJ, Appelman HD.** Tumors of the esophagus and stomach. Atlas of Tumor Pathology. Third Series Fascicle 18. Washington, DC: AFIP; 1995.
80. **F. Clère, E. Carola, C. Halimi, A. de Gramont, S. Bonvalot, Y. Panis et al.** Actualités sur les tumeurs stromales gastro-intestinales : à partir de sept observations de tumeurs malignes. Rev Méd Interne 2002 ; 23 : 499-507.
81. **Gastrointestinal stromal tumours (GIST): biology and treatment I.** Judson Cancer Research UK Centre for Cancer Therapeutics, The Institute of Cancer Research, Sutton, UK .
82. **Ghanem N, Altehoefer C, Furtwangler A, et al.** Computed tomography in gastrointestinal stromal tumors. Eur Radiol 2003;13:1669-78.
83. **GI stromal tumors** Raquel E. Davila, MD, Douglas O. Faigel, MD Portland, Oregon.
84. **Group, E.E.S.N.W.,** Gastrointestinal stromal tumors: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology, 2012. 23(suppl 7): p. vii49-vii55.
85. **Imagerie des tumeursstromales digestives** 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) et R Rymer (1).
86. **Ishii, T., et al.,** Gastrointestinal stromal tumor of the stomach. Internal medicine, 1997. 36(6): p. 392-397.
87. **Karila-Cohen P, Petit T, Teissier J, Mer- ran S.** Tumeur stromale digestive. J Radiol 2004;85:1911-4.
88. **Landi B, Bouché O, Guimbaud R, Chayvialle JA.** Gastrointestinal stromal tumors (GIST) < 5 cm in size: review of the literature and expert propositions for clinical management. Gastroenterol Clin Biol 2010;34:120-33.
89. **Landi, B.,** Place de l'endoscopie dans les GIST. Journal de Chirurgie, 2008. 145: p. 6S4-6S7.
90. **Levy AD, Remotti HE, Thompson WM, Sobin LH, Miettinen M.** Gastrointestinal stromal tumors: radiologic features with pathologic correlation. Radiographics 2003;23:283-304.

91. **Miettinen M, El-Rifai W, Sobin LH, Lasota J. Evaluation of malignancy and prognosis of gastrointestinal stromal tumors: a review.** Hum Pathol 2002;33:478–83.
92. **Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors: pathology and prognosis at different sites.** Semin Diagn Pathol 2006;23:70–83.
93. **Mignon, F., Imagerie des tumeurs stromales gastriques: corrélations radio-anatomopathologiques. À propos de quatre cas.** Journal de radiologie, 2000. 81(8): p. 874–881.
94. **Muñoz, M., Gastrointestinal stromal tumors as an incidental finding in patients with a presumptive diagnosis of ovarian cancer.** Journal of gynecologic oncology, 2012. 23(1): p. 48–52.
95. **Nickl N. Endoscopic approach to gastrointestinal stromal tumors.** GastrointestEndosc Clin N Am 2005;15:455–466.
96. **Palazzo, L., et al., Endosonographic features predictive of benign and malignant gastrointestinal stromal cell tumours.** Gut, 2000. 46(1): p. 88–92.
97. **Pennazio M. Small-intestinal pathology on capsule endoscopy: tumors.** Endoscopy 2005;37:1008–1017.
98. **Place de l'endoscopie dans les GIST B. Landi Service d'hépatogastroentérologie, hôpital Européen Georges Pompidou Correspondance : B. Landi, service d'hépatogastroentérologie, hôpital européen Georges Pompidou, 20 rue Leblanc 75015 Paris. e-mail : bruno.landi@egp.aphp.fr**
99. **Polkowski M, Butruk E. Submucosal lesions.** GastrointestEndosc Clin N Am 2005;15:33–55.
100. **Shankar S, vanSonnenberg E, Desai J, et al. Gastrointestinal stromal tumor: new nodule-within-a-mass pattern of recurrence after partial response to imatinib mesylate.** Radiology 2005;235:892–8.
101. **Sokpon, M., et al., Intérêt de la vidéo-capsule endoscopique dans le diagnostic des tumeurs de l'intestin grêle.** HEGEL [ISSN 2115–452X], 2015, 1, 2015.
102. **Tumeurs stromales gastro-intestinales Sakina Sekkate<sup>1</sup>, Mouna Kairouani<sup>1</sup>, Halima Abahssain<sup>1</sup>, Badr Serji<sup>2</sup>, Saber Boutayeb<sup>1</sup>, Hind Mrabti<sup>1</sup>, Hassan Errihani<sup>1</sup> .**

103. **Tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST) : diagnostic et traitements (hors traitements endoscopiques)** ; Bruno Landi (□) Service de hépatogastroentérologie et oncologie digestive. Hôpital Européen Georges Pompidou, 20 rue Leblanc 75015 Paris  
E-mail : bruno.landil@aphp.fr
104. **YAMADA, Y., A study on myogenic tumors of the upper gastrointestinal tract by endoscopic ultrasonography with special reference to the differential diagnosis of benign and malignant lesions.** Digestive endoscopy, 1992. 4(4): p. 3.
105. **Young H, Baum R, Cremerius U, et al. Measurement of clinical and subclinical tumour response using [18F]-fluoro- deoxyglucose and positron emission tomography: review and 1999 EORTC re- commendations.** European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) PET Study Group. Eur J Cancer 1999;35:1773-82.
106. **Alberini, J.-L., Place de l'imagerie par tomographie par émission de positons pour les tumeurs stromales gastro-intestinales.** Gastroentérologieclinique et biologique, 2007. 31(6-7): p. 585-593.
107. **Ando, N., The diagnosis of GI stromal tumors with EUS-guided fine needle aspiration with immunohistochemical analysis.** Gastrointestinal endoscopy, 2002. 55(1): p. 37-43.
108. **Benesch, M., Gastrointestinal stromal tumors (GIST) in children and adolescents: a comprehensive review of the current literature.** Pediatric blood & cancer, 2009. 53(7): p. 1171-1179.
109. **Blay J-Y., Bonvalot S., Bouché O., Coindre J.M, Emile J.F. , Le Cesne A., Lecomte T. Chapitre: 12 Tumeurs stromalesgastro-instestinales(GIST). multidisciplinaire en Oncologie, C. and F. de Radiothérapie Oncologique .**
110. **Cristina Aetal.Imagerie De Fluorescence In Vivo De Tumeurs Du Stroma Gastro-intestinal En Utilisant Anticorps Anti-KIT Conjugué Aux Fluorophores Ann SurgOncol. 2013 Dec;20 Suppl 3:S693-700.**
111. **Group, E.E.S.N.W., Gastrointestinal stromal tumors: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up.** Annals of Oncology, 2012. 23(suppl 7): p. vii49-vii55.
112. **Landi B, Blay JY, Bonvalot S, Brasseur M, Coindre JM, Emile JF, Hautefeuille V, Honore C, Lartigau E, Mantion G, Pracht M, Le Cesne A, Ducreux M, Bouche O; Thésaurus National de Cancérologie Digestive (TNCD). Dig Liver Dis. 2019 Aug 3. pii: S1590-8658(19)30690-5. doi: 10.1016/j.dld.2019.07.006.**

113. Landi, B., Place de l'endoscopie dans les GIST. *Journal de Chirurgie*, 2008. 145: p. 654-657.
114. Landi, B., Tumeurs sous-muqueuses gastriques. *Hépatogastro & Oncologie Digestive*, 2013. 20(8): p. 676-683.
115. Miettinen, M. and J. Lasota, Gastrointestinal stromal tumors—definition, clinical, histological, immunohistochemical, and molecular genetic features and differential diagnosis. *Virchows Archiv*, 2001. 438(1): p. 1-12.
116. Morelle, J., et al., Avancées récentes dans la compréhension et la prise en charge des tumeurs stromales gastro-intestinales. *Louvain médical*, 2004. 123(2): p. s66-s74.
117. André J. Balaton, Jean-Michel Coindre, Frédérique Cvitkovic. **Tumeurs stromales digestives.**
118. Doucet, L., Définition, données récentes en anatomopathologie et biologie moléculaire des tumeurs stromales gastro-intestinales. *Bulletin du cancer*, 2006. 93(4): p. 157-165.
119. **Gastrointestinal stromal tumors: recent advances in understanding of their biology.** MIETTINEN M, SARLOMO-RIKALA M, LASOTA J. 1999, *Hum. Pathol*, pp. 1213-1220.
120. **Histologie et biologie moléculaire des GIST.** Jean-François Émile, Bruno Landi, Sylvie Bonvalot, Axel Lecesne. 2012. *Bull. Acad. Natle Méd.* pp. 833-834.
121. **Review article: the biology, diagnosis and management of gastrointestinal stromal tumours.** N. Iorio, R. A. Sawaya & F. K. Friedenberg. 2014, *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*, pp. 1376- 1386.
122. **Tumeurs stromales gastro-intestinales: définition, caractéristiques histologiques, immunohistochimiques et génétiques, stratégie diagnostique.** COINDRE JM, EMILE JF, MONGES G, RANCHERE-VINCE D, SCOAZEC JY. 2005, *Ann. Pathol*, pp. 358- 385.
123. **Brian P. Rubin MD, PhD, Michael C. Heinrich MD Genotyping and immunohistochemistry of gastrointestinal stromal tumors: An update** *Semin Diagn Pathol*. 2015 Sep;32(5):392-9.
124. **Chabot B, Stephenson DA, Chapman VM, et al. The protooncogene c-kit encoding a transmembrane Tyrosine Kinase receptor maps to the mouse W locus.** *Nature* 1988;335:88-9 .

125. **Corless CL, Fletcher JA, Heinrich MC** Biology of gastrointestinal stromal tumors. *J Clin Oncol* .2004; 22:3813-3825 .
126. **Current management of patients with gastrointestinal stromal tumor receiving the multitargeted tyrosine kinase inhibitor sunitinib.** Pilotte, Amy Potter. 2015, *Current Medical Research & Opinion*, pp. 1363-1376.
127. **Berman JJ, Corless C, Gorstein F, Lasota J, Longley BJ et al.** Diagnosis of gastrointestinal stromal tumors: A consensus approach. Fletcher CD, 2002, *Hum Pathol*.
128. **DOG1 antibody in the differential diagnosis of gastrointestinal stromal tumors:** a study of 1840 cases. Miettinen M, Wang ZF, Lasota J. 2009, *Am J Surg Pathol* , pp. 1401-1408 .
129. **Gastrointestinal stromal tumors:** value of CD34 antigen in their identification and separation from true leiomyomas and schwannomas. MIETTINEN M, VIROLAINEN M, SARLOMO-RIKALA. 1999, *Am. J. Surg. Pathol*, pp. 207-216.
130. **Christine M. Barnett and Michael C. Heinrich.** Gastrointestinal stromal tumours: origin and molecular oncology. Christopher L. Corless, 2011, *Nature Reviews Cancer*.
131. **Geissler EN, Ryan MA, Housman DE.** The dominant-white spotting (W) locus of the mouse encodes the c-kit proto-oncogene. *Cell* 1988;7:185-92.
132. **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 .
133. **Sircar, K., et al.,** Interstitial cells of Cajal as precursors of gastrointestinal stromal tumors. *The American journal of surgical pathology*, 1999. 23(4): p. 377-389.
134. **Interstitial cells of Cajal as precursors of gastrointestinal stromal tumors.** SIRCAR K, HEWLETT BR, HUIZINGA JD, CHORNEYKO K, BEREZIN I, RIDDELL RH. 1999, *Am. J. Surg. Pathol*, pp. 377-389.
135. **Martin J, Poveda A, Llombart-Bosch A et al** Deletions affecting codons 557-558 of the c-KIT gene indicate a poor prognosis in patients with completely resected gastrointestinal stromal tumors: a study by the Spanish Group for Sarcoma Research (GEIS). *J Clin Oncol* 23:6190-6198 (2005) .
136. **PDGFR expression in differential diagnosis between KIT-negative gastrointestinal stromal tumours and other primary soft-tissue tumours of the gastrointestinal tract.** ROSSI G, VALLI R, BERTOLINI F, MARCHIONI A, CAVAZZA A, MUCCIARINI C. 2005, *Histopathology*, pp. 522-531.

137. **Review article: the biology, diagnosis and management of gastrointestinal stromal tumours.** N. Iorio, R. A. Sawaya & F. K. Friedenberg. 2014, *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*, pp. 1376–1386.
138. **Rôle du pathologiste dans la prise en charge des tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST).** Bouzourene, Hanifa. 2009, *Rev Med Suisse*, pp. 1505-8.
139. **Rubin BP, Heinrich MC, Corless CL Gastrointestinal stromal tumour.** *Lancet* 369:1731–1741 (2007) .
140. **The standard diagnosis, treatment, and follow-up of gastrointestinal stromal tumors based on guidelines.** Toshirou Nishida, Jean-Yves Blay, Seiichi Hirota, Yuko Kitagawa, Yoon-Koo Kang. 2015, *Gastric Cancer*.
141. **Tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST).** 2015.
142. **Boudet MJ, De Mestrier Ph. Les tumeurs stromales du tube digestif.** *J Chir* 2001 ;138 : 104–108 .
143. **Chan, K.H., et al., Gastrointestinal stromal tumors in a cohort of Chinese patients in Hong Kong.** *World journal of gastroenterology*, 2006. 12(14): p. 2223.
144. **Comandone, A. and A. Boggione, The importance of mutational status in prognosis and therapy of GIST.** *Recent progressi in medicina*, 2015. 106(1): p. 17–22.
145. **Debiec-Rychter, M., et al., KIT mutations and dose selection for imatinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumours.** *European journal of cancer*, 2006. 42(8): p. 1093–1103.
146. **Fletcher CDM, Berman JJ, Corless CL, et al. Diagnosis of gastrointestinal stromal tumors : a consensus approach.** *Hum Pathol* 2002 ; 33 : 459–65 .
147. **Franquemont DW, Frierson HF Muscle differentiation and clinicopathologic features of gastrointestinal stromal tumors.** *Am J Surg Pathol* 1992;16:947–954 .
148. **Goldblum JR, Appelman HD Stromal tumors of the duodenum: a histologic and immunohistochemical study of 20 cases.** *Am J Surg Pathol* 1995;19(1):71–80 .
149. **Hassan, I., et al., Surgically managed gastrointestinal stromal tumors: a comparative and prognostic analysis.** *Annals of surgical oncology*, 2008. 15(1): p. 52–59.

150. **Isabelle Ray-Coquard, Axel Le Cesne, Véronique Michallet, Ioannis Boukovinas, Dominique Ranchere, P. Thiesse, Tumeurs stromales du tractus digestif : actualités 2003** Bulletin du Cancer. Volume 90, Numéro 1, 69–76, Janvier 2003, Actualités en Cancérologie .
151. **Iwahashi, M., et al., Surgical management of small gastrointestinal stromal tumors of the stomach.** World journal of surgery, 2006. 30(1): p. 28–35.
152. **Joensuu, H., Risk stratification of patients diagnosed with gastrointestinal stromal tumor.** Human pathology, 2008. 39(10): p. 1411–1419.
153. **Landi B, Lecomte Th, Cellier Ch Tumeurs stromales digestives.** Post'U Nantes Mars 2002:184–190 .
154. **O'BRIEN , KAPUSTA L, DARDICK L et al. Multiple familial gastrointestinal autonomic nerve tumors and small intestinal neuronal dysplasia** Am J Surg Pathol 1999 ; 23 (2) : 198–204.
155. **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.
156. **MIETTEN M , SARLOMO – RIKALA M, SOBIN LH et al. Gastrointestinal stromal tumors and leiomyosarcomas in the colon : Clinicopathologic , immunohistochemical and molecular genetic study of 44 cases .** Am J Surg Pathol 2000 . 24 (10) : 1339–52.
157. **Nilsson, B., et al., Gastrointestinal stromal tumors: the incidence, prevalence, clinical course, and prognostication in the preimatinib mesylate era.** Cancer, 2005. 103(4): p. 821–829.
158. **Miettinen M, El Rafei WA, Sobin LH, Lasota J. Evaluation of malignancy and prognosis of gastrointestinal stromal tumors : a review.** Human Pathol 2002 ; 33 : 478–483 .
159. **Rossi, S., et al., KIT, PDGFRA, and BRAF mutational spectrum impacts on the natural history of imatinib– naive localized GIST: a population–based study.** The American journal of surgical pathology, 2015. 39(7): p. 922–930.
160. **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.
161. **Rouquie, D. and S. Bonvalot, Chirurgie des tumeurs stromales gastro–intestinales aux stades localisé et métastatique.** Bulletin du Cancer, 2006. 93(4): p. 167–172.

162. Wardelmann, E., et al., Deletion of Trp-557 and Lys-558 in the juxtamembrane domain of the c-kit protooncogene is associated with metastatic behavior of gastrointestinal stromal tumors. *International journal of cancer*, 2003. 106(6): p. 887–895.
163. CARRERE C, DUVAL JP ,CIRIBILLI JM et al. Tumeurs à fibres skénoïdesjéjuno–iléales :intérêt de l'étude ultra–structurale. *Presse Med* 2000 ; 30 :1658.
164. MOSNIER JF. Les tumeurs stromales gastro–intestinales : du gène au traitement. *Hépatogastro* 2002 ; 9 : 403–6.
165. ISHIZAKI Y , TADA Y, ISHIDA T et al. Leiomyosarcoma of the small intestin associated with Von Recklinghausen's disease : report of a case . *Surgery* 1992 ; 111 : 706– 10.
166. KATZ RL ,QUEZADO M, SENDERWICZ AM et al. An intraabdominal small round cell neoplasm with features of primitive neuroectodermal and desmoplastic round cell tumor and a EWS/FLI-1 fusion transcript . *Hum Pathol* 1997 ;28 : 502–9.
167. GIULY J , MONGES B , PICAUD R et al. Maladie de recklinghausen ettumeurs stromales digestives. *Ann Chir* 2002 ; 127, No 6 : 477–9.
168. 36ChenK,YCZhou,MouYP,etal. 79TRevue systématique et méta–analyse de la sécurité et de l'efficacité de la résection laparoscopique pour les tumeurs gastro–intestinales stromales de l'estomac . 9T7Endosc . *De chirurgie* 2015 ; 29 : 355 – 367.
169. Alain Sauvanet Cancer de l'oesophage: voies d'abord de l'oesophage et du pharynx. *Thechniques chirurgicales–appareil digestif* 2002;(40–192) .
170. vonMehren M, Randall RL, Benjamin RS, et al. .Gastrointestinalstromaltumors, version 2.2014. *J NatlComprCancNetw* 2014;12:853–62.
171. Tumeurs stromales gastro–intestinales (GIST) : diagnostic et traitements (hors traitements endoscopiques) ; Bruno Landi (□) *Service de gastroentérologie et oncologie digestive*. Hôpital Européen Georges Pompidou, 20 rue Leblanc 75015 Paris E–mail : bruno.landi@aphp.fr
172. Ohata K, et Al. Feasibility of endoscopy–assisted laparoscopic full–thickness resection for superficial duodenal neoplasms. *ScientificWorldJournal*. 2014;2014:239627.
173. Andrés Poveda, et Al. Lignes directrices GEIS pour les sarcomes gastro–intestinaux (GIST) *Cancer TreatRev*. 2017 Apr;55:107–119 .

174. Arezzo A, Verra M, Morino M. Microchirurgie endoscopique transanale après traitement néoadjuvant du GIST rectal. *Dig Liver Dis* 2011; 43: 923-4.
175. Bachet JB, Landi B, Laurent-Puig P, Italiano A, Le Cesne A, Lévy P, et al. Diagnosis, prognosis and treatment of patients with gastrointestinal stromal tumour (GIST) and germline mutation of KIT exon 13. *Eur J Cancer* 2013;49:2531-41 .
176. Blay JY, et Al. Etude de phase III randomisée multicentrique prospective sur l'Imatinib chez des patients atteints de tumeurs stromales gastro-intestinales avancées comparant l'interruption à la poursuite du traitement au-delà de 1 an: le groupe des sarcomes français. *J Clin Oncol*. 2007 Mar 20;25(9):1107-13.
177. Bouillot JL, Bresler L, Fagniez PL, Samama G, Champault G, Parent Y. Laparoscopic resection of benign submucosal stomach tumors. A report of 65 cases. *Gastroenterol Clin Biol*. 2003;27:272-276.
178. CD Blanke, et Al. Essai de groupe III randomisé de phase III évaluant le mésylate d'Imatinib à deux doses chez des patients atteints de tumeurs stromales gastro-intestinales non résécables ou métastatiques exprimant la Tyrosine Kinase du récepteur du kit: S0033. *J Clin Oncol*. 2008 Feb 1;26(4):626-32.
179. Bui BN, Stoeckle E, Kind M, Coindre JM. Tumeurs stromales du tube digestif (GIST). *Oncologie* 2007;9:144-51.
180. Casali PG, Abecassis N, Bauer S, et al. Gastrointestinal stromal tumors: ESMO- EUROCAN clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2018 Suppl 0: iv1-iv11 .
181. Debiec-Rychter M., Dumez H, Judson I, et al. L'utilisation de l'analyse mutationnelle c-KIT / PDG-FRA pour prédire la réponse clinique à l'Imatinib chez les patients atteints de tumeurs stromales gastro-intestinales avancées a été intégrée aux études de phase I et II du groupe EORTC sur les sarcomes des tissus mous et des os. *Eur J Cancer*. 2004; 40: 689-95.
182. Effects of a selective inhibitor of the Abl tyrosine kinase on the growth of Bcr-Abl positive cells. *Druker BJ, Tamura S, Buchdunger E*. 1996, *Nat Med* , pp. 561-566.
183. Tsushimi T, Mori H, Harada T, Nagase T, Ikeda Y, Ohnishi H. Laparoscopic and endoscopic cooperative surgery for duodenal neuroendocrine tumor (NET) G1: Report of a case. *Int J Surg Case Rep*. 2014;5:1021-1024.

184. 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.
185. Fernández, J.A., Sánchez-Cánovas, M.E., and Parrilla, P. Controversies in the surgical treatment of primary gastrointestinal stromal tumours(GIST). *Cir. Esp.* 2010; 88: 69–80 .
186. Gain-of-function mutations of platelet-derived growth factor receptor alpha gene in gastrointestinal stromal tumors. *Gastroenterology*. Hirota S, Ohashi A, Nishida T, et al. 2003, pp. 660–667.
187. Goh, BK, Goh, YC, Eng, AK, Chan, WH, Chow, PK, Chung, YF et al. Résultats après résection laparoscopique versus coin ouvert pour suspicion de tumeurs stromales gastro-intestinales gastriques: Une étude cas-contrôle appariée. *Eur J SurgOncol: J Eur Soc SurgOncol Br Assoc SurgOncol* . 2015
188. Gatto L, et Al. Radiotherapy in the management of gist: state of the art and new potential scenarios. *Clin SarcomaRes.* 2017 Jan 10;7:1.
189. H. Maghrebi, F. Chebbi, A. Makni, A. Haddad, A., Daghfous A., Fteriche, F. et al. Résection laparoscopique de tumeurs stromales gastriques. *Tunis Med.* 2015 Oct;93(10):594–7.
190. Hepworth CC, Menzies D, Motson RW. Minimally invasive surgery for posterior gastric stromal tumors. *SurgEndosc.* 2000;14:349–353 .
191. Hassan I, You YN, Dozois EJ, Shayyan R, Smyrk TC, Okuno SH, et al. Clinical, pathologic, and immunohistochemical characteristics of gastrointestinal stromal tumors of the colon and rectum: implications for surgical management and adjuvant therapies. *Dis Colon Rectum* 2006;49:609–15.
192. Hiki N, et Al. Laparoscopic and endoscopic cooperative surgery for gastrointestinal stromal tumor dissection. *Surg Endosc.* 2008;22:1729–1735.
193. Hindmarsh A, Koo B, Lewis MP, Rhodes M. Laparoscopic resection of gastric gastrointestinal stromal tumors. *Surg Endosc.* 2005;19:1109–1112.
194. Hoteya S , S Haruta , Shinohara H , et al. Faisabilité et sécurité de la chirurgie coopérative laparoscopique et endoscopique pour les tumeurs gastriques de la sous-muqueuse, y compris les tumeurs à jonction œsophagogastrique *DigEndosc* . 2014 ; 26 : 538 – 544 .

195. **Huguet KL, et Al. Laparoscopic gastric gastrointestinal stromal tumor resection: the mayo clinic experience.** Arch Surg. 2008;143:587–590; discussion 591.
196. **Heinrich MC, Griffith DJ, Druker BJ.** Inhibition of c-kit receptor tyrosine kinase activity by STI 571, a selective tyrosine kinase inhibitor. 2000, Blood , pp. 925–932.
197. **Le Thésaurus** est un travail collaboratif sous égide de la Société Nationale Française de Gastroentérologie (SNFGE), de la Fédération Francophone de Cancérologie Digestive (FFCD), du Groupe Coopérateur multidisciplinaire en Oncologie (GERCOR), de la Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer (UNICANCER), de la Société Française de Chirurgie Digestive (SFCD), de la Société Française d’Endoscopie Digestive (SFED) et de la Société Française de Radiothérapie Oncologique (SFRO). Chapitre 12 Tumeursstromales gastro–intestinales (GIST) .
198. **Kinoshita H, Y Sakata, Y Umano, et al. Approche périnéale pour une tumeur stromale gastro–intestinale sur la paroi antérieure du rectum inférieur.** World J Surg Oncol 2014; 12: 62.
199. **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.
200. **Long-term efficacy of imatinib for treatment of metastatic GIST.** Patel, Shreyaskumar. 2013, Cancer Chemother Pharmacol, pp. 277-286.
201. **Montemurro M, Gelderblom H, Bitz U, Schütte J, Blay JY, Joensuu H et al.**Sorafenib en tant que traitement de troisième ou quatrième ligne d'une tumeur stromale gastro–intestinale avancée et prétraitement comprenant à la fois l'Imatinib et le Sunitinib et le nilotinib: une analyse rétrospective. Eur J Cancer. 2013; 49 .
202. **Moriyama H, Ishikawa N, Kawaguchi M, Hirose K, Watanabe G. Robot–assisted laparoscopic resection for gastric gastrointestinal stromal tumor.** Surg LaparoscEndoscPercutan Tech. 2012;22:e155–e156.
203. **Novitsky YW, Kercher KW, Sing RF, Heniford BT. Long–term outcomes of laparoscopic resection of gastric gastrointestinal stromal tumors.** Ann Surg. 2006;243:738–745; discussion 745–747 .
204. **Sasaki A, Koeda K, Obuchi T, Nakajima J, Nishizuka S, Terashima M,Wakabayashi G.** Tailored laparoscopic resection for suspected gastric gastrointestinal stromal tumors. Surgery. 2010;147:516–520.

205. **Sebastian Bauer Heikki Joensuu** Agents émergents pour le traitement des tumeurs stromales gastro-intestinales avancées et résistantes à l'Imatinib: état actuel et perspectives.
206. **Verweij J, et Al.** **Survie sans progression dans les tumeurs stromales gastro-intestinales avec dose élevée Imatinib:** essai randomisé. *Lancet*. 2004 Sep 25-Oct 1;364(9440):1127-34.
207. **Tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST)** Société savante des maladies et cancers de l'appareil digestif .
208. **George S, Wang Q, Heinrich MC, et al.** Efficacy and safety of regorafenib in patients with metastatic and/or unresectable GI stromal tumor after failure of Imatinib and Sunitinib: a multicenter phase II trial. *J Clin Oncol*. 2012 Jul 1;30(19):2401-7 .
209. **Toshirou Nishida†, Toshihiko Doi & Yoichi Naito** Tyrosine Kinase inhibitors in the treatment of unresectable or metastatic gastrointestinal stromal tumors *Pharmacother*. 2014 Oct;15(14):1979-89.
210. **Fujimoto Y, T Akiyoshi, Konishi T et al.** Chirurgie laparoscopique préservant le sphincter (résection intersphinctérienne) après traitement néoadjuvant par l'Imatinib pour tumeur stromale gastro-intestinale (GIST) du rectum. *Int J Colorectal Dis* 2014; 29: 111-6.
211. **Rajan, D.K., Sarcomas metastatic to the liver:** response and survival after cisplatin, doxorubicin, mitomycin-C, Ethiodol, and polyvinyl alcohol chemoembolization. *Journal of Vascular and InterventionalRadiology*, 2001. 12(2): p. 187-193.
212. **Bonvalot, S.,** Chirurgie des tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST) aux stades localisés et métastatiques. *Oncologie*, 2007. 9(2): p. 102-106.
213. **Merlin, J.-L.,** Les inhibiteurs de tyrosine kinase en oncologie. *La Lettre du pharmacologue*, 2008. 22(2): p. 51-62.
214. **Raut, C.P.,** Surgical management of advanced gastrointestinal stromal tumors after treatment with targeted systemic therapy using kinase inhibitors. *Journal of ClinicalOncology*, 2006. 24(15): p. 2325-2331.
215. **Samiian, L., M. Weaver, and V. Velanovich,** Evaluation of Gastrointestinal Stromal Tumors for Recurrence Rates and Patterns of Long- Term Follow-Up/DISCUSSION. *The American surgeon*, 2004. 70(3): p. 187.

- 216. Pasini, B.** Clinical and molecular genetics of patients with the Carney-Stratakis syndrome and germline mutations of the genes coding for the succinate dehydrogenase subunits SDHB, SDHC, and SDHD. *European Journal of Human Genetics*, 2008. 16(1): p. 79–88.
- 217. Sepe, P.S. and W.R.**  
Brugge, A guide for the diagnosis and management of gastrointestinal stromal cell tumors. *Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology*, 2009. 6(6): p. 363–371.
- 218. Choi, H.**  
Correlation of computed tomography and positron emission tomography in patients with metastatic gastrointestinal stromal tumor treated at a single institution with imatinib mesylate: proposal of new computed tomography response criteria. *Journal of Clinical Oncology*, 2007. 25(13): p. 1753–1759.
- 219. Agaimy, A.**  
Minute gastric sclerosing stromal tumors (GIST tumorlets) are common in adults and frequently show c-KIT mutations. *The American journal of surgical pathology*, 2007. 31(1): p. 113–120.
- 220. Aparicio, T.**  
Prognostic factors after surgery of primary resectable gastrointestinal stromal tumours. *European Journal of Surgical Oncology (EJSO)*, 2004. 30(10): p. 1098–1103.
- 221. Mudan, S.S.**  
Salvage surgery for patients with recurrent gastrointestinal sarcoma. *Cancer*, 2000. 88(1): p. 66–74.
- 222. Rutkowski, P.**  
The clinical characteristics and the role of surgery and imatinib treatment in patients with liver metastases from c-Kit positive gastrointestinal stromal tumors (GIST). *Neoplasma*, 2002. 50(6): p. 438–442.
- 223. Gold, J.S.**  
Outcome of metastatic GIST in the era before tyrosine kinase inhibitors. *Annals of surgical oncology*, 2007. 14(1): p. 134–142.

# قسم الطبيب

أقسم بالله العظيم

أن أراقب الله في مهنتي.

وأن أصون حياة الإنسان في كافة أطوارها في كل الظروف  
والأحوال باذلة وسعي في انقاذها من الهلاك والمرض  
والألم والقلق.

وأن أحفظ للناس كرامتهم، وأستر عورتهم، وأكتم سرهم.  
وأن أكون على الدوام من وسائل رحمة الله، باذلة رعايتي الطبية للقريب  
والبعيد، للصالح والطيح، والصديق والعدو.

وأن أثابر على طلب العلم، وأسخره لنفع الإنسان لا لأذاه.  
وأن أوقر من علمني، وأعلم من يصغرني، وأكون أخذا لكل زميل في المهنة  
الطبية متعاونين على البر والتقوى.

وأن تكون حياتي مصداق إيماني في سرّي وعلانيّتي،

نقية مما يشينها تجاه

الله ورسوله والمؤمنين.

والله على ما أقول شهيدا

## الأورام السدوية المعدية المعوية

### الأطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم 2020/10/05

من طرف

**السيدة حفصة أكواسيف**

المزودة في 02 شتنبر 1993 بمراكش

**لنيل شهادة الدكتوراه في الطب**

### الكلمات الأساسية:

الأورام السدوية المعدية المعوية – علم الأوبئة – تشخيص – علاج – تكهن.

### اللجنة

الرئيس	السيد	ر. بن الخياط
المشرف	السيد	أستاذ في الجراحة العامة ر. البرني
الحكام	السيد	أستاذ في الجراحة العامة ا. عاشور
		أستاذ في الجراحة العامة