



ROYAUME DU MAROC
UNIVERSITE MOHAMMED V DE RABAT
FACULTE DE MEDECINE ET DE
PHARMACIE
RABAT



ANNEE: 2018

THESE N°: 403

CHIRURGIE DES TUMEURS STROMALES GASTRO-INTESTINALES :
ACTUALISATION DES RÉSULTATS CARCINOLOGIQUES
« EXPÉRIENCE CH C »

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le :

PAR

Mme. Fadoua RHAIB

Née le 04 Janvier 1989 à Kénitra.

Pour l'Obtention du Diplôme de

Docteur en Médecine

MOTS CLES : Tumeur stromale - Traitement - Résultats.

JURY

Mr. F. SABBAH

Professeur de chirurgie générale

Mr. F. SABBAH

Professeur de chirurgie générale

Mr. A. AIT ALI

Professeur de chirurgie générale

Mme. I. ERRABIH

Professeur d'hépatogastroentérologie

Mme. K. ZNATI

Professeur d'anatomie pathologique

Mr. N. MOATASSIM BILLAH

Professeur agrégé de radiologie

PRESIDENT

RAPPORTEUR

JUGES

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

سبحانك لا علم لنا إلا ما
علمتنا إنك أنت العليم الحكيم

سورة البقرة الآية ٣١

صَلَّى
الْعَظِيمِ



UNIVERSITE MOHAMMED V DE RABAT
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT



DOYENS HONORAIRES :

1962 – 1969	: Professeur Abdelmalek FARAJ
1969 – 1974	: Professeur Abdellatif BERBICH
1974 – 1981	: Professeur Bachir LAZRAK
1981 – 1989	: Professeur Taieb CHKILI
1989 – 1997	: Professeur Mohamed Tahar ALAOUI
1997 – 2003	: Professeur Abdelmajid BELMAHI
2003 - 2013	: Professeur Najia HAJJAJ – HASSOUNI

ADMINISTRATION :

Doyen

Professeur Mohamed ADNAOUI

Vice-Doyen chargé des Affaires Académiques et étudiantes

Professeur Brahim LEKEHAL

Vice-Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération

Professeur Toufiq DAKKA

Vice-Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie

Professeur Jamal TAOUFIK

Secrétaire Général

Mr. Mohamed KARRA

1 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS ET PHARMACIENS

PROFESSEURS :

Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz

Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi

Pr. SETTAF Abdellatif

Novembre et Décembre 1985

Pr. BENSaid Younes

Janvier, Février et Décembre 1987

Pr. LACHKAR Hassan

Pr. YAHYAoui Mohamed

Décembre 1989

Pr. ADN AOUI Mohamed

Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda

Janvier et Novembre 1990

Pr. HACHIM Mohammed*

Pr. KHARBACH Aïcha

Pr. TAZI Saoud Anas

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AZZOUZI Abderrahim

Pr. BAYAHIA Rabéa

Pr. BELKOUCHI Abdelkader

Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif

Pr. BENSouda Yahia

Pr. BERRAHO Amina

Pr. BEZAD Rachid

Pr. CHERRAH Yahia

Pr. CHOKAIRI Omar

Pr. KHATTAB Mohamed

Pr. SOULAYMANI Rachida

Pr. TAOUFIK Jamal

Médecine Interne – **Clinique Royale**

Anesthésie -Réanimation

Pathologie Chirurgicale

Pathologie Chirurgicale

Médecine Interne

Neurologie

Médecine Interne –**Doyen de la FMPR**

Neurologie

Médecine-Interne

Gynécologie -Obstétrique

Anesthésie Réanimation

Anesthésie Réanimation- **Doyen de FMPO**

Néphrologie

Chirurgie Générale

Chirurgie Générale

Pharmacie galénique

Ophtalmologie

Gynécologie Obstétrique **Méd. Chef Maternité des Orangers**

Pharmacologie

Histologie Embryologie

Pédiatrie

Pharmacologie- **Dir. du Centre National PV Rabat**

Chimie thérapeutique **V.D à la pharmacie+Dir. du CEDOC +**

Directeur du Médicament



Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed
Pr. BENSOUDA Adil
Pr. CHAHED OUZZANI Laaziza
Pr. CHRAIBI Chafiq
Pr. EL OUAHABI Abdessamad

Chirurgie Générale
Anesthésie Réanimation
Gastro-Entérologie
Gynécologie Obstétrique
Neurochirurgie

Doyen de FMPT

Pr. FELLAT Rokaya
Pr. GHAFIR Driss*
Pr. JIDDANE Mohamed
Pr. TAGHY Ahmed
Pr. ZOUHDI Mimoun

Cardiologie
Médecine Interne
Anatomie
Chirurgie Générale
Microbiologie

Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Nouredine
Pr. BEN RAIS Nozha
Pr. CAOUI Malika

Radiothérapie
Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques **Doyen de la FMMPA**

Pr. CHRAIBI Abdelmjid
Pr. EL AMRANI Sabah
Pr. EL BARDOUNI Ahmed
Pr. EL HASSANI My Rachid
Pr. ERROUGANI Abdelkader
Pr. ESSAKALI Malika
Pr. ETTAYEBI Fouad
Pr. HASSAM Badredine
Pr. IFRINE Lahssan
Pr. MAHFOUD Mustapha
Pr. RHRAB Brahim
Pr. SENOUCI Karima

Gynécologie Obstétrique
Traumato-Orthopédie
Radiologie
Chirurgie Générale – **Directeur du CHIS-Rabat**
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Dermatologie
Chirurgie Générale
Traumatologie – Orthopédie
Gynécologie – Obstétrique
Dermatologie

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
Pr. ABDELHAK M'barek
Pr. BENTAHILA Abdelali
Pr. BENYAHIA Mohammed Ali
Pr. BERRADA Mohamed Saleh
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
Pr. LAKHDAR Amina

Urologie **Directeur Hôpital My Ismail Meknès**
Chirurgie – Pédiatrique
Pédiatrie
Gynécologie – Obstétrique
Traumatologie – Orthopédie
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique



Pr. MOUANE Nezha

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane
Pr. AMRAOUI Mohamed
Pr. BAIDADA Abdelaziz
Pr. BARGACH Samir
Pr. DRISSI KAMILI Med Nordine*
Pr. EL MESNAOUI Abbes
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
Pr. HDA Abdelhamid*
Pr. IBEN ATTYA ANDALOSSI Ahmed
Pr. OUZZANI CHAHDI Bahia
Pr. SEFIANI Abdelaziz
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Décembre 1996

Pr. AMIL Touriya*
Pr. BELKACEM Rachid
Pr. BOULANOVAR Abdelkrim
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
Pr. GAOUZI Ahmed
Pr. MAHFOUDI M'barek*
Pr. OUZEDDOUN Naima
Pr. ZBIR EL Mehdi*

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan
Pr. BEN SLIMANE Lounis
Pr. BIROUK Nazha
Pr. ERREIMI Naima
Pr. FELLAT Nadia
Pr. KADDOURI Nouredine
Pr. KOUTANI Abdellatif
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
Pr. TOUFIQ Jallal
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Pédiatrie

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Cardiologie **Inspecteur du Service de Santé des FAR**
Urologie
Ophtalmologie
Génétique
Réanimation Médicale

Radiologie
Chirurgie Pédiatrie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Radiologie
Néphrologie
Cardiologie **Directeur Hôp. Mil. d'Instruction Med V Rabat**

Gynécologie-Obstétrique
Urologie
Neurologie
Pédiatrie
Cardiologie
Chirurgie Pédiatrique
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Psychiatrie
Gynécologie Obstétrique



Directeur Hôp. Ar-razi Salé

Novembre 1998

Pr. BENOMAR ALI

Pr. BOUGTAB Abdesslam

Pr. ER RIHANI Hassan

Pr. BENKIRANE Majid*

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*

Pr. AIT OUAMAR Hassan

Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr.Sououd

Pr. BOURKADI Jamal-Eddine

Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer

Pr. ECHARRAB El Mahjoub

Pr. EL FTOUH Mustapha

Pr. EL MOSTARCHID Brahim*

Pr. MAHMOUDI Abdelkrim*

Pr. TACHINANTE Rajae

Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Neurologie ***Doyen de la FMP Abulcassis***

Chirurgie Générale

Oncologie Médicale

Hématologie

Pneumo-phtisiologie

Pédiatrie

Pédiatrie

Pneumo-phtisiologie ***Directeur Hôp. My Youssef***

Chirurgie Générale

Chirurgie Générale

Pneumo-phtisiologie

Neurochirurgie

Anesthésie-Réanimation

Anesthésie-Réanimation

Médecine Interne

Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia

Pr. AJANA Fatima Zohra

Pr. BENAMR Said

Pr. CHERTI Mohammed

Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma

Pr. EL HASSANI Amine

Pr. EL KHADER Khalid

Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah*

Pr. GHARBI Mohamed El Hassan

Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae

Pr. ROUIMI Abdelhadi*

Décembre 2000

Pr.ZOHAIR ABDELLAH *

Pr. BALKHI Hicham*

Pr. BENABDELJLIL Maria

Pr. BENAMAR Loubna

Pr. BENAMOR Jouda

Pr. BENELBARHDADI Imane

Pr. BENNANI Rajae

Pr. BENOACHANE Thami

Neurologie

Gastro-Entérologie

Chirurgie Générale

Cardiologie

Anesthésie-Réanimation

Pédiatrie - ***Directeur Hôp.Cheikh Zaid***

Urologie

Rhumatologie

Endocrinologie et Maladies Métaboliques

Pédiatrie

Neurologie

ORL

Anesthésie-Réanimation

Neurologie

Néphrologie

Pneumo-phtisiologie

Gastro-Entérologie

Cardiologie

Pédiatrie

Pr. BEZZA Ahmed*
 Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
 Pr. BOUMDIN El Hassane*
 Pr. CHAT Latifa
 Pr. DAALI Mustapha*
 Pr. DRISSI Sidi Mourad*
 Pr. EL HIJRI Ahmed
 Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
 Pr. EL MADHI Tarik
 Pr. EL OUNANI Mohamed
 Pr. ETTAIR Said

Pr. GAZZAZ Miloudi*
 Pr. HRORA Abdelmalek
 Pr. KABBAJ Saad
 Pr. KABIRI EL Hassane*
 Pr. LAMRANI Moulay Omar
 Pr. LEKEHAL Brahim
 Pr. MAHASSIN Fattouma*
 Pr. MEDARHRI Jalil
 Pr. MIKDAME Mohammed*
 Pr. MOHSINE Raouf
 Pr. NOUINI Yassine

Pr. SABBABH Farid
 Pr. SEFIANI Yasser
 Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Décembre 2002

Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*
 Pr. AMEUR Ahmed *
 Pr. AMRI Rachida
 Pr. AOURARH Aziz*
 Pr. BAMOU Youssef *
 Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
 Pr. BENZEKRI Laila
 Pr. BENZZOUBEIR Nadia
 Pr. BERNOUSSI Zakiya
 Pr. BICHRA Mohamed Zakariya*
 Pr. CHOHO Abdelkrim *
 Pr. CHKIRATE Bouchra
 Pr. EL ALAMI EL Fellous Sidi Zouhair

Rhumatologie
 Anatomie
 Radiologie
 Radiologie
 Chirurgie Générale
 Radiologie
 Anesthésie-Réanimation
 Neuro-Chirurgie
 Chirurgie-Pédiatrique
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie - **Directeur Hôp. d'EnfantsRabat**

Neuro-Chirurgie
 Chirurgie Générale
 Anesthésie-Réanimation
 Chirurgie Thoracique
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Médecine Interne
 Chirurgie Générale
 Hématologie Clinique
 Chirurgie Générale
 Urologie - **Directeur Hôpital Ibn Sina**

Chirurgie Générale
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Pédiatrie



Anatomie Pathologique
 Urologie
 Cardiologie
 Gastro-Entérologie
 Biochimie-Chimie
 Endocrinologie et Maladies Métaboliques
 Dermatologie
 Gastro-Entérologie
 Anatomie Pathologique
 Psychiatrie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Chirurgie Pédiatrique

Pr. EL HAOURI Mohamed *

Pr. FILALI ADIB Abdelhai

Pr. HAJJI Zakia

Pr. IKEN Ali

Pr. JAAFAR Abdeloihab*

Pr. KRIOUILE Yamina

Pr. MABROUK Hfid*

Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*

Pr. OUJILAL Abdelilah

Pr. RACHID Khalid *

Pr. RAISS Mohamed

Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha*

Pr. RHOUE Hakima

Pr. SIAH Samir *

Pr. THIMOU Amal

Pr. ZENTAR Aziz*

Janvier 2004

Pr. ABDELLEH El Hassan

Pr. AMRANI Mariam

Pr. BENBOUZID Mohammed Anas

Pr. BENKIRANE Ahmed*

Pr. BOULAADAS Malik

Pr. BOURAZZA Ahmed*

Pr. CHAGAR Belkacem*

Pr. CHERRADI Nadia

Pr. EL FENNI Jamal*

Pr. EL HANCHI ZAKI

Pr. EL KHORASSANI Mohamed

Pr. EL YOUNASSI Badreddine*

Pr. HACHI Hafid

Pr. JABOUIRIK Fatima

Pr. KHARMAZ Mohamed

Pr. MOUGHIL Said

Pr. OUBAAZ Abdelbarre *

Pr. TARIB Abdelilah*

Pr. TIJAMI Fouad

Pr. ZARZUR Jamila

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah

Dermatologie

Gynécologie Obstétrique

Ophthalmologie

Urologie

Traumatologie Orthopédie

Pédiatrie

Traumatologie Orthopédie

Gynécologie Obstétrique

Oto-Rhino-Laryngologie

Traumatologie Orthopédie

Chirurgie Générale

Pneumo-phtisiologie

Néphrologie

Anesthésie Réanimation

Pédiatrie

Chirurgie Générale



Ophthalmologie

Anatomie Pathologique

Oto-Rhino-Laryngologie

Gastro-Entérologie

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale

Neurologie

Traumatologie Orthopédie

Anatomie Pathologique

Radiologie

Gynécologie Obstétrique

Pédiatrie

Cardiologie

Chirurgie Générale

Pédiatrie

Traumatologie Orthopédie

Chirurgie Cardio-Vasculaire

Ophthalmologie

Pharmacie Clinique

Chirurgie Générale

Cardiologie

Chirurgie Réparatrice et Plastique

Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
 Pr. ALLALI Fadoua
 Pr. AMAZOUZI Abdellah
 Pr. AZIZ Noureddine*
 Pr. BAHIRI Rachid
 Pr. BARKAT Amina
 Pr. BENYASS Aatif
 Pr. DOUDOUH Abderrahim*
 Pr. EL HAMZAOUI Sakina *
 Pr. HAJJI Leila
 Pr. HESSISSEN Leila
 Pr. JIDAL Mohamed*
 Pr. LAAROUSSI Mohamed
 Pr. LYAGOUBI Mohammed
 Pr. RAGALA Abdelhak
 Pr. SBIHI Souad
 Pr. ZERAIDI Najia

AVRIL 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
 Pr. AKJOUJ Said*
 Pr. BELMEKKI Abdelkader*
 Pr. BENCHEIKH Razika
 Pr. BIYI Abdelhamid*
 Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
 Pr. BOULAHYA Abdellatif*
 Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
 Pr. DOGHMI Nawal
 Pr. FELLAT Ibtissam
 Pr. FAROUDY Mamoun
 Pr. HARMOUCHE Hicham
 Pr. HANAFI Sidi Mohamed*
 Pr. IDRIS LAHLOU Amine*
 Pr. JROUNDI Laila
 Pr. KARMOUNI Tariq
 Pr. KILI Amina
 Pr. KISRA Hassan
 Pr. KISRA Mounir
 Pr. LAATIRIS Abdelkader*
 Pr. LMIMOUNI Badreddine*
 Pr. MANSOURI Hamid*
 Pr. OUANASS Abderrazzak
 Pr. SAFI Soumaya*

Chirurgie Générale
 Rhumatologie
 Ophtalmologie
 Radiologie
 Rhumatologie **Directeur Hôp. Al Ayachi Salé**
 Pédiatrie
 Cardiologie
 Biophysique
 Microbiologie
 Cardiologie(mise en disponibilité)
 Pédiatrie
 Radiologie
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Parasitologie
 Gynécologie Obstétrique
 Histo-Embryologie Cytogénétique
 Gynécologie Obstétrique

Rhumatologie
 Radiologie
 Hématologie
 O.R.L
 Biophysique
 Chirurgie - Pédiatrique
 Chirurgie Cardio – Vasculaire.
 Gynécologie Obstétrique
 Cardiologie
 Cardiologie
 Anesthésie Réanimation
 Médecine Interne
 Anesthésie Réanimation
 Microbiologie
 Radiologie
 Urologie
 Pédiatrie
 Psychiatrie
 Chirurgie – Pédiatrique
 Pharmacie Galénique
 Parasitologie
 Radiothérapie
 Psychiatrie
 Endocrinologie



Pr. SEKKAT Fatima Zahra
Pr. SOUALHI Mouna
Pr. TELLAL Saida*
Pr. ZAHRAOUI Rachida

Décembre 2006

Pr SAIR Khalid

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
Pr. ACHACHI Leila
Pr. ACHOUR Abdessamad*
Pr. AIT HOUSSA Mahdi *
Pr. AMHAJJI Larbi *
Pr. AOUI Sarra
Pr. BAITE Abdelouahed *
Pr. BALOUCH Lhoussaine *
Pr. BENZIANE Hamid *
Pr. BOUTIMZINE Nourdine
Pr. CHERKAOUI Naoual *
Pr. EHIRCHIOU Abdelkader *
Pr. EL BEKKALI Youssef *
Pr. EL ABSI Mohamed
Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
Pr. EL OMARI Fatima
Pr. GHARIB Noureddine
Pr. HADADI Khalid *
Pr. ICHOU Mohamed *
Pr. ISMAILI Nadia
Pr. KEBDANI Tayeb
Pr. LALAOUI SALIM Jaafar *
Pr. LOUZI Lhoussain *
Pr. MADANI Naoufel
Pr. MAHI Mohamed *
Pr. MARC Karima
Pr. MASRAR Azlarab
Pr. MRANI Saad *
Pr. OUZZIF Ez zohra *
Pr. RABHI Monsef *
Pr. RADOUANE Bouchaib*
Pr. SEFFAR Myriame
Pr. SEKHSOKH Yessine *
Pr. SIFAT Hassan *
Pr. TABERKANET Mustafa *

Psychiatrie
Pneumo – Phtisiologie
Biochimie
Pneumo – Phtisiologie

Chirurgie générale **Dir. Hôp.Av.Marrakech**

Réanimation médicale
Pneumo phtisiologie
Chirurgie générale
Chirurgie cardio vasculaire
Traumatologie orthopédie
Parasitologie
Anesthésie réanimation **Directeur ERSSM**
Biochimie-chimie
Pharmacie clinique
Ophtalmologie
Pharmacie galénique
Chirurgie générale
Chirurgie cardio-vasculaire
Chirurgie générale
Anesthésie réanimation
Psychiatrie
Chirurgie plastique et réparatrice
Radiothérapie
Oncologie médicale
Dermatologie
Radiothérapie
Anesthésie réanimation
Microbiologie
Réanimation médicale
Radiologie
Pneumo phtisiologie
Hématologie biologique
Virologie
Biochimie-chimie
Médecine interne
Radiologie
Microbiologie
Microbiologie
Radiothérapie
Chirurgie vasculaire périphérique



Pr. TACHFOUTI Samira
Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
Pr. TANANE Mansour *
Pr. TLIGUI Houssain
Pr. TOUATI Zakia

Ophthalmologie
Chirurgie générale
Traumatologie-orthopédie
Parasitologie
Cardiologie

Décembre 2008

Pr TAHIRI My El Hassan*

Chirurgie Générale

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali *

Pr. AGADR Aomar *

Pr. AIT ALI Abdelmounaim *

Pr. AIT BENHADDOU El Hachmia

Pr. AKHADDAR Ali *

Pr. ALLALI Nazik

Pr. AMINE Bouchra

Pr. ARKHA Yassir

Médecine interne
Pédiatrie
Chirurgie Générale
Neurologie
Neuro-chirurgie
Radiologie
Rhumatologie
Neuro-chirurgie *Directeur Hôp.des Spécialités*

Pr. BELYAMANI Lahcen*

Pr. BJIJOU Younes

Pr. BOUHSAIN Sanae *

Pr. BOUI Mohammed *

Anesthésie Réanimation
Anatomie
Biochimie-chimie
Dermatologie

Pr. BOUNAIM Ahmed *

Pr. BOUSSOUGA Mostapha *

Pr. CHTATA Hassan Toufik *

Pr. DOGHMI Kamal *

Pr. EL MALKI Hadj Omar

Pr. EL OUENNASS Mostapha*

Pr. ENNIBI Khalid *

Pr. FATHI Khalid

Pr. HASSIKOU Hasna *

Pr. KABBAJ Nawal

Pr. KABIRI Meryem

Pr. KARBOUBI Lamya

Pr. LAMSAOURI Jamal *

Pr. MARMADE Lahcen

Pr. MESKINI Toufik

Pr. MESSAOUDI Nezha *

Pr. MSSROURI Rahal

Pr. NASSAR Ittimade

Pr. OUKERRAJ Latifa

Chirurgie Générale
Traumatologie-orthopédie
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Hématologie clinique
Chirurgie Générale
Microbiologie
Médecine interne
Gynécologie obstétrique
Rhumatologie
Gastro-entérologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Chimie Thérapeutique
Chirurgie Cardio-vasculaire
Pédiatrie
Hématologie biologique
Chirurgie Générale
Radiologie
Cardiologie



Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *

Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha

Pr. AMEZIANE Taoufiq*

Pr. BELAGUID Abdelaziz

Pr. CHADLI Mariama*

Pr. CHEMSI Mohamed*

Pr. DAMI Abdellah*

Pr. DARBI Abdellatif*

Pr. DENDANE Mohammed Anouar

Pr. EL HAFIDI Naima

Pr. EL KHARRAS Abdennasser*

Pr. EL MAZOUZ Samir

Pr. EL SAYEGH Hachem

Pr. ERRABIH Ikram

Pr. LAMALMI Najat

Pr. MOSADIK Ahlam

Pr. MOUJAHID Mountassir*

Pr. NAZIH Mouna*

Pr. ZOUAIDIA Fouad

Decembre 2010

Pr. ZNATI Kaoutar

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed

Pr. ABOUELALAA Khalil *

Pr. BENCHEBBA Driss *

Pr. DRISSI Mohamed *

Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna

Pr. EL KHATTABI Abdessadek *

Pr. EL OUAZZANI Hanane *

Pr. ER-RAJI Mounir

Pr. JAHID Ahmed

Pr. MEHSSANI Jamal *

Pr. RAISSOUNI Maha *

** Enseignants Militaires*

Février 2013

Pr. AHID Samir

Pr. AIT EL CADI Mina

Pr. AMRANI HANCHI Laila

Pr. AMOR Mourad

Pneumo-Phtisiologie

Anesthésie réanimation

Médecine Interne

Physiologie

Microbiologie

Médecine Aéronautique

Biochimie- Chimie

Radiologie

Chirurgie Pédiatrique

Pédiatrie

Radiologie

Chirurgie Plastique et Réparatrice

Urologie

Gastro-Entérologie

Anatomie Pathologique

Anesthésie Réanimation

Chirurgie Générale

Hématologie

Anatomie Pathologique

Anatomie Pathologique

Chirurgie pédiatrique

Anesthésie Réanimation

Traumatologie-orthopédie

Anesthésie Réanimation

Chirurgie Générale

Médecine Interne

Pneumophtisiologie

Chirurgie Pédiatrique

Anatomie Pathologique

Psychiatrie

Cardiologie

Pharmacologie

Toxicologie

Gastro-Entérologie

Anesthésie Réanimation

Pr.AWAB Almahdi
 Pr.BELAYACHI Jihane
 Pr.BELKHADIR Zakaria Houssain
 Pr.BENCHEKROUN Laila
 Pr.BENKIRANE Souad
 Pr.BENNANA Ahmed*
 Pr.BENSGHIR Mustapha *
 Pr.BENYAHIA Mohammed *
 Pr.BOUATIA Mustapha
 Pr.BOUABID Ahmed Salim*
 Pr BOUTARBOUCH Mahjouba
 Pr.CHAIB Ali *
 Pr.DENDANE Tarek
 Pr.DINI Nouzha *
 Pr.ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali
 Pr.ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa
 Pr.EL FATEMI NIZARE
 Pr.EL GUERROUJ Hasnae
 Pr.EL HARTI Jaouad
 Pr.EL JAOUDI Rachid *
 Pr.EL KABABRI Maria
 Pr.EL KHANNOUSSI Basma
 Pr.EL KHLouFI Samir
 Pr.EL KORAICHI Alae
 Pr.EN-NOUALI Hassane *
 Pr.ERRGUIG Laila
 Pr.FIKRI Meryem
 Pr.GHFIR Imade
 Pr.IMANE Zineb
 Pr.IRAQI Hind
 Pr.KABBAJ Hakima
 Pr.KADIRI Mohamed *
 Pr.MAAMAR Mouna Fatima Zahra
 Pr.MEDDAH Bouchra
 Pr.MELHAOUY Adyl
 Pr.MRABTI Hind
 Pr.NEJJARI Rachid
 Pr.OUBEJJA Houda
 Pr.OUKABLI Mohamed *
 Pr.RAHALI Younes
 Pr.RATBI Ilham
 Pr.RAHMANI Mounia
 Pr.REDA Karim *

Anesthésie Réanimation
 Réanimation Médicale
 Anesthésie Réanimation
 Biochimie-Chimie
 Hématologie
 Informatique Pharmaceutique
 Anesthésie Réanimation
 Néphrologie
 Chimie Analytique et Bromatologie
 Traumatologie orthopédie
 Anatomie
 Cardiologie
 Réanimation Médicale
 Pédiatrie
 Anesthésie Réanimation
 Radiologie
 Neuro-chirurgie
 Médecine Nucléaire
 Chimie Thérapeutique
 Toxicologie
 Pédiatrie
 Anatomie Pathologique
 Anatomie
 Anesthésie Réanimation
 Radiologie
 Physiologie
 Radiologie
 Médecine Nucléaire
 Pédiatrie
 Endocrinologie et maladies métaboliques
 Microbiologie
 Psychiatrie
 Médecine Interne
 Pharmacologie
 Neuro-chirurgie
 Oncologie Médicale
 Pharmacognosie
 Chirurgie Pédiatrique
 Anatomie Pathologique
 Pharmacie Galénique
 Génétique
 Neurologie
 Ophtalmologie



Pr.REGRAGUI Wafa
Pr.RKAIN Hanan
Pr.ROSTOM Samira
Pr.ROUAS Lamiaa
Pr.ROUIBAA Fedoua *
Pr SALIHOUN Mouna
Pr.SAYAH Rochde
Pr.SEDDIK Hassan *
Pr.ZERHOUNI Hicham
Pr.ZINE Ali*

AVRIL 2013

Pr.EL KHATIB MOHAMED KARIM *

MAI 2013

Pr.BOUSLIMAN Yassir

MARS 2014

Pr. ACHIR Abdellah
Pr.BENCHAKROUN Mohammed *
Pr.BOUCHIKH Mohammed
Pr. EL KABBAJ Driss *
Pr. EL MACHTANI IDRISSE Samira *
Pr. HARDIZI Houyam
Pr. HASSANI Amale *
Pr. HERRAK Laila
Pr. JANANE Abdellah *
Pr. JEAIDI Anass *
Pr. KOUACH Jaouad*
Pr. LEMNOUER Abdelhay*
Pr. MAKRAM Sanaa *
Pr. OULAHYANE Rachid*
Pr. RHISSASSI Mohamed Jaafar
Pr. SABRY Mohamed*
Pr. SEKKACH Youssef*
Pr. TAZI MOUKHA Zakia

AVRIL 2014

Pr.ZALAGH Mohammed

PROFESSEURS AGREGES :

DECEMBRE 2014

Pr. ABILKASSEM Rachid*

Neurologie
Physiologie
Rhumatologie
Anatomie Pathologique
Gastro-Entérologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Gastro-Entérologie
Chirurgie Pédiatrique
Traumatologie Orthopédie

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale

Toxicologie

Chirurgie Thoracique
Traumatologie- Orthopédie
Chirurgie Thoracique
Néphrologie
Biochimie-Chimie
Histologie- Embryologie-Cytogénétique
Pédiatrie
Pneumologie
Urologie
Hématologie Biologique
Génycologie-Obstétrique
Microbiologie
Pharmacologie
Chirurgie Pédiatrique
CCV
Cardiologie
Médecine Interne
Généologie-Obstétrique



ORL

Pédiatrie

Pr. AIT BOUGHIMA Fadila
Pr. BEKKALI Hicham *
Pr. BENZAOU Salma
Pr. BOUABDELLAH Mounya
Pr. BOUCHRIK Mourad*
Pr. DERRAJI Soufiane*
Pr. DOBLALI Taoufik*
Pr. EL AYOUBI EL IDRISSI Ali
Pr. EL GHADBANE Abdedaim Hatim*
Pr. EL MARJANY Mohammed*
Pr. FEJJAL Nawfal
Pr. JAHIDI Mohamed*
Pr. LAKHAL Zouhair*
Pr. OUDGHIRI NEZHA
Pr. RAMI Mohamed
Pr. SABIR Maria
Pr. SBAI IDRISSI Karim*

AOUT 2015

Pr. MEZIANE Meryem
Pr. TAHRI Latifa

JANVIER 2016

Pr. BENKABBOU Amine
Pr. EL ASRI Fouad*
Pr. ERRAMI Nouredine*

Médecine Légale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Maxillo-Faciale
Biochimie-Chimie
Parasitologie
Pharmacie Clinique
Microbiologie
Anatomie
Anesthésie-Réanimation
Radiothérapie
Chirurgie Réparatrice et Plastique
O.R.L
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Psychiatrie
Médecine préventive, santé publique et Hyg.

Dermatologie
Rhumatologie

Chirurgie Générale
Ophtalmologie
O.R.L



Pr. NITASSI Sophia

JUIN 2017

Pr. ABI Rachid*

Pr. ASFALOU Ilyasse*

Pr. BOUAYTI El Arbi*

Pr. BOUTAYEB Saber

Pr. EL GHISSASSI Ibrahim

Pr. OURAINI Saloua*

Pr. RAZINE Rachid

Pr. ZRARA Abdelhamid*

* *Enseignants Militaires*

O.R.L

Microbiologie

Cardiologie

Médecine préventive, santé publique et Hyg.

Oncologie Médicale

Oncologie Médicale

O.R.L

Médecine préventive, santé publique et Hyg.

Immunologie

2 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS/Prs. HABILITES

Pr. ABOUDRAR Saadia

Pr. ALAMI OUHABI Naima

Pr. ALAOUI KATIM

Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma

Pr. ANSAR M'hammed

Pr. BARKIYOU Malika

Pr. BOUHOUCHE Ahmed

Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz

Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia

Pr. DAKKA Taoufiq

Pr. FAOUZI Moulay El Abbes

Pr. IBRAHIMI Azeddine

Pr. KHANFRI Jamal Eddine

Pr. OULAD BOUYAHYA IDRIS Med

Pr. REDHA Ahlam

Pr. TOUATI Driss

Pr. ZAHIDI Ahmed

Physiologie

Biochimie-chimie

Pharmacologie

Histologie-Embryologie

Chimie Organique et Pharmacie Chimique

Histologie-Embryologie

Génétique Humaine

Applications Pharmaceutiques

Biochimie-chimie

Physiologie

Pharmacologie

Biologie moléculaire/Biotechnologie

Biologie

Chimie Organique

Chimie

Pharmacognosie

Pharmacologie



Mise à jour le 10/10/2018

Khaled Abdellah

Chef du Service des Ressources Humaines



DEDICACES



A

ALLAH

Tout puissant

Qui m'a inspiré

Qui m'a guidé dans le bon chemin

Je vous dois tout ce que je suis devenue

Louanges et remerciements

Pour votre clémence et miséricorde

A

MA TRÈS CHÈRE MAMAN Najat REKKA,

A l'être que j'aime le plus au monde.

A une personne qui m'a tout donné sans compter.

*A la source de laquelle j'ai toujours puisé courage,
confiance et persévérance,*

*Tes prières ont été pour moi un grand soutien tout au long
de mes études.*

*J'espère que j'étais et que je resterai à la hauteur de tes
espérances.*

*J'espère que tu trouveras dans ce modeste travail un
témoignage de ma gratitude, ma profonde affection et mon
profond respect.*

*Puisse Dieu tout puissant te protéger du mal, te procurer
longue vie, santé et bonheur afin que je puisse te rendre un
minimum de ce que je te dois.*

Je t'aime maman...

A

MON TRÈS CHER PAPA Najim RHAIB

*Aucune dédicace ne saurait exprimer mon éternel amour,
mon respect et ma considération pour les sacrifices que tu
as consentis pour mon instruction et mon bien être.*

*Tu as été pour moi d'un grand soutien tout au long de mes
études.*

*J'espère réaliser ce jour un de tes rêves et être digne de ton
nom, ton éducation, ta confiance et des hautes valeurs que
tu m'as inculquée.*

*Que DIEU te garde, te procure santé, bonheur et longue
vie pour que tu demeures le flambeau illuminant mon
chemin.*

Je t'aime papa...

A

MA TRÈS CHÈRE TANTE Maryem REKKA

*Je ne trouve pas toujours les mots pour te remercier de
l'amour que tu m'as témoigné au cours des années, des
paroles d'encouragement que tu as su prononcer et du
soutien extraordinaire que tu m'as offert mais je laisse mon
cœur te dire qu'il t'aime infiniment.*

*Merci infiniment pour tes précieux conseils et ton aide à la
réalisation de ce travail.*

*Puisse DIEU te protéger et t'accorder une bonne santé et
une longue vie.*

A

mes très chères soeurs et frères

Awatif, Safaa, Houda, Elmehdi et Mohammed

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

*Puisse nos fraternels liens se pérenniser et consolider
davantage.*

*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

MA TRÈS CHÈRE AMIE Salma BOUCHAMA

*Ton soutien pour moi m'a beaucoup aidé pour élaborer ce travail.
Tu comptes énormément pour moi, j'espère que notre amitié dure à
jamais et que nos principes et nos valeurs nous accompagnent le
lent de notre vie.*

Je t'aime...

A

toute ma famille

*J'ai beaucoup de chance de vous avoir à mes côtés, et je vous
souhaite beaucoup de bonheur et de réussite.*

*Veillez retrouver en ce travail l'expression de mon amour, ma
gratitude et mon grand attachement.*

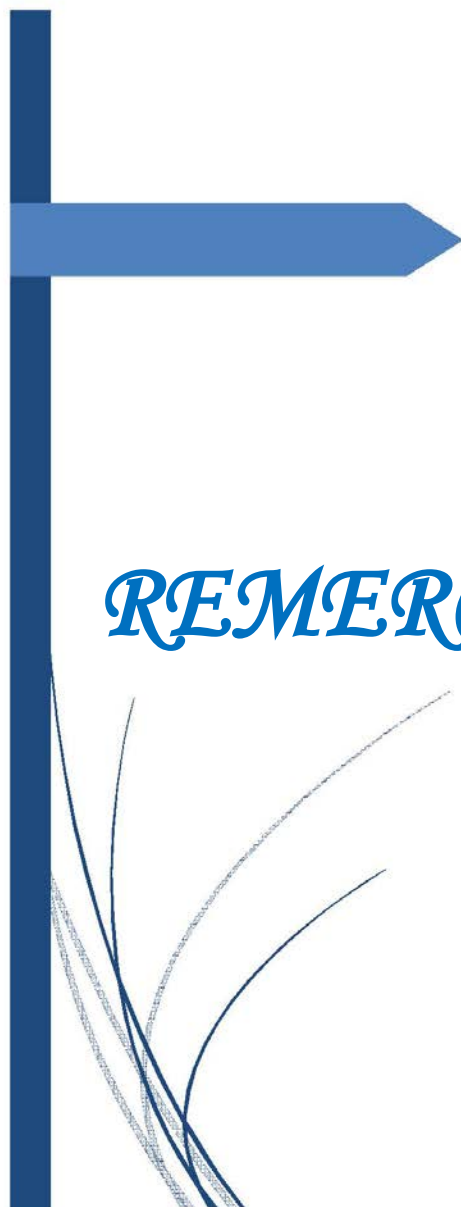
A

tous mes meilleurs amis

*A la mémoire de tous les moments forts de joie et de peine qui nous
ont réunis.*

*Pour votre précieuse amitié, pour votre gentillesse, votre
transparence, votre affection et votre soutien.*

Que Dieu vous protège et couronne vos vies de succès et de bonheur



REMERCIEMENTS

A

notre Maître, Président et Rapporteur de thèse

Monsieur le Professeur Farid SABBAGH,

Professeur de Chirurgie Générale,

A l'hôpital CHU - Ibn Sina Rabat

Je tiens à vous exprimer toute ma reconnaissance pour l'honneur que vous m'avez fait en acceptant de diriger mon travail. Vous m'avez consacré votre temps précieux. Vos conseils et vos orientations m'ont été très précieux, j'espère être digne de votre confiance. Que votre compétence, votre sérieux, votre rigueur au travail, votre sens critique et vos nobles qualités humaines soient pour moi le meilleur exemple à suivre. Veuillez trouver ici, chère Maître, l'expression de mes vifs remerciements et de ma profonde estime.

A

notre Maître et Juge

Monsieur le médecin Lt-colonel

Abdelmounaim AIT ALI

Professeur de Chirurgie générale

HMIMV

*C'est un grand honneur que vous m'accordez en acceptant
de juger mon travail. Je voudrais vous transmettre, à
travers ce remerciement, l'expression de mes respects les
plus dévoués. Que ce travail soit l'occasion de vous
exprimer ma grande gratitude et mon grand respect.*

A

notre Maître et Juge

Madame le Professeur Ikram ERRABIH

Professeur de Gastroentérologie

A l'hôpital CHU - Ibn Sina Rabat

Je vous remercie vivement pour l'honneur que vous me faites en acceptant de juger ce travail. Je suis très reconnaissante de l'amabilité avec laquelle vous avez accepté de juger mon travail. Veuillez croire en l'assurance de mon profond respect et ma haute considération.

A

notre Maître et Juge

Madame le Professeur Kaoutar ZNATI

Professeur d'anatomie pathologique

A l'hôpital CHU - Ibn Sina Rabat

*Je vous remercie vivement de l'honneur que vous me faites
en siégeant dans ce jury. Je suis très reconnaissante de la
spontanéité et de l'amabilité avec lesquelles vous avez
accepté de juger mon travail. Veuillez croire, chère Maître,
en l'assurance de mon respect et de ma grande
reconnaissance.*

A

notre Maître et Juge

Monsieur le Professeur

MOATASSIM BILLAH Nabil

Professeur agrégé de radiologie

A l'hôpital CHU - Ibn Sina Rabat

Votre présence au sein du jury constitue pour moi un grand honneur. Par votre simplicité et votre modestie, vous m'avez montré la signification morale de notre profession. Qu'il me soit permis de vous présenter à travers ce travail le témoignage de mon grand respect et l'expression de ma profonde reconnaissance.

A

MONSIEUR Younes BAKKALI

Professeur Assistant au Service de chirurgie C

Au CHU Ibn Sina - RABAT

*Je suis infiniment sensible à l'honneur que vous me faites
en acceptant de m'aider à réaliser ce travail. Je tiens
également à vous exprimer mes vifs remerciements pour
votre disponibilité, et pour vos conseils très précieux qui
m'ont aidé à bien mener ce travail. Veuillez trouver, chère
Professeur, dans ce modeste travail, l'expression de ma
sincère gratitude.*



LISTE DES ILLUSTRATIONS

LISTE DES FIGURES

Figure 1: répartition des cas selon les tranches d'âge(5ans)	9
Figure 2: répartition des cas selon le sexe.....	10
Figure 3: répartition des cas selon le siège tumoral	13
Figure 4: Aspect échographique d'une tumeur stromale gastrique: masse ovoïde, tissulaire, hypoéchogène comportant de multiples cavités liquidiennes et de nombreuses calcifications.	19
Figure 5: TDM: processus lésionnel tissulaire au niveau de la petite courbure antrale en partie nécrosée, ovale, communiquant avec la lumière antrale.....	21
Figure 6: TDM : masse tissulaire, hétérogène, abdomino-pelvienne sous ombilicale présentant une large excavation aérique centrale, son point de départ reste difficile à déterminer.	21
Figure 7: l'index mitotique.	32
Figure 8: caractéristiques immunohistochimiques des tumeurs dans notre série.	33
Figure 9: TDM: hépatomégalie multi-nodulaire compatible avec un foie secondaire.....	37
Figure 10: TDM abdominale après injection du produit de contraste: masse hypodense par rapport au parenchyme hépatique, accolée à la petite courbure gastrique.....	51
Figure 11: Coupe axiale scannographique montrant une tumeur stromale bien limitée à développement exophytique avec visualisation de produit d'opacification au sein de la tumeur (communication de la tumeur avec la lumière digestive).....	51
Figure 12: TDM abdominale en coupe axiale mettant en évidence:a: métastase hépatique d'une GIST se rehaussant de façon intense en temps artériel de l'injection;b: métastase hépatique nécrotique en partie.....	52
Figure 13: aspect microscopique d'une tumeur stromale constituée d'un enchevêtrement de cellules fusiformes	57
Figure 14: aspect histologique d'une tumeur stromale constituée de cellules épithélioïdes	57
Figure 15: A: marquage des cellules tumorales par la CD117 (23). B : marquage des cellules tumorales par la CD34 [74]. C : marquage des cellules tumorales par le Dog1	60

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1: caractéristiques cliniques des cas de notre série	14
Tableau 2: les gestes chirurgicaux réalisés chez nos patients.	26
Tableau3: les différentes tailles tumorales retrouvés, par étude anatomopathologique, dans notre étude.....	31
Tableau 4: comparaison de la moyennes d'âge entre les séries.	42
Tableau 5: comparaison du sexe ratio entre les séries.....	43
Tableau 6: comparaison du profil immunohistochimique des tumeurs stromales digestives entre différentes études.	62
Tableau 7: Risque évolutif des tumeurs stromales gastro-intestinales selon la classification du NIH proposé par Fletcher	70
Tableau 8: Classification pronostique des GIST d'après Miettinen et Lasota [11] et Emile [97] (2009).....	71
Tableau 9: la classification de joensuu dérivée de celle du NIH	72
Tableau 10: Comparaison du risque de récurrence selon la classification de NIH entre différentes études.	74
Tableau 11: Comparaison du risque de récurrence selon la classification de l'AFIP entre différentes études.	74
Tableau 12: critères de "CHOI"	96



LISTE DES ABREVIATIONS



ACFA	: Arythmie complète par fibrillation auriculaire
ADP	: Adénopathie
AEG	: Altération de l'état général
AFC	: Association Française de Chirurgie
AFIP	: Armed Forced Institute of Pathology
AKT	: Antityrosine Kinase
AML	: Actine musculaire lisse
AMM	: Autorisation de mise sur le marché
ASCO	: American society of clinical oncology
Bcl-2	: B-cell lymphoma 2
Bcr-abl	: Breakpoint Cluster Region-Abelson Leukemia
CD117	: Cluster de différenciation 117.
CD34	: Cluster de différenciation 34.
CD44	: Cluster de différenciation 44.
CHU	: centre hospitalier universitaire
C-KIT	: recepteur du facteur de croissance SCF (stem cell factor)
DOG1	: Discovered On GIST 1

DPC	:Duodéno-pancréatectomie céphalique
EE	: Écho endoscopie
EMA	:European Medicines Agency
EORTC	:European Organisation For Research And Treatment Of Cancer
ESMO	:European Society For Medical Oncology
FDA	:Food And Drug Administration
FDG	:Fluor-Désoxy-Glucose
FFCD	:Federation francophone de cancerologie digestive
GEA	: Gastroentéro-anastomose
GIST	:Tumeur Stromale Gastro-Intestinale
HPF	:Champ à fort grossissement (High power field)
HTA	: Hypertension Artérielle
INO	: institut nationale d'oncologie
IRM	:Imagerie par résonance magnétique
Ki67	:L'antigène Ki-67
MAP-K	:Proteine kinase activé par des mitogènes

MDM2	: Murine Double Minute-2
NCCN	:National Comprehensive Cancer Network.
NFS	: numération formule sanguine
NIH	:National institute of health
P53	: protéine 53
PDGFRA	:Platelet Derived Growth Factor Receptors
PFS	:Progression free survival
PKCθ	: protéine kinase Cθ
PS100	:protéine S 100
RCP	: Réunion Pluridisciplinaire
RECIST	:Response Evaluation Criteria In Solid Tumors
SDHB	: succinate dehydrogenase
TDM	:Tomodensitométrie
TEP	:Tomograohie par emission de positron
UH	: unités hounsfield
VEGF	:Vascular endothelial growth factor



SOMMAIRE

INTRODUCTION.....	1
MATERIELS ET METHODES.....	5
I. Type d'étude	6
II. Choix des patients.....	6
III. Sources des données.....	6
IV. Recueil des données.....	7
RESULTATS	8
I. PRESENTATION CLINIQUE.....	9
A. AGE.....	9
B. SEXE	9
C. ANTECEDENTS	10
D. MODE DE REVELATION	12
E. SIEGE.....	13
II. ETUDE PARACLINIQUE	17
A. EXAMENS ENDOSCOPIQUES	17
B. RADIOLOGIE	18
C. BIOPSIES PREOPERATOIRES	22
D. BIOLOGIE	22
III. TRAITEMENT	23
A. Traitement chirurgical.....	23
B. Traitement médical.....	29
IV. ETUDE ANATOMOPATHOLOGIQUE.....	31
A. Aspect macroscopique	31
B. Microscopie	31
V. RESULTATS CARCINOLOGIQUES	35
DISCUSSION	40
I. EPIDEMIOLOGIE	41
II. PRESENTATION CLINIQUE	44

A. Circonstances de découvertes	44
B. Association lésionnelles	45
III. ETUDE PARACLINIQUE	47
A. Biologie	47
B. Explorations digestives	47
C. Radiologie	49
IV. Localisations tumorales	55
V. ETUDE ANATOMO-PATHOLOGIQUE.....	56
VI. DIAGNOSTICS DIFFERENTIELS.....	65
VII. FACTEURS PRONOSTIQUES.....	69
VIII. PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE	75
A. Buts.....	75
B. Moyens	75
1. Chirurgie	75
2. Thérapeutiques ciblés	81
3. Autres traitements	88
C. Indications thérapeutiques.....	88
IX. Suivi et surveillance	94
A. Surveillance après résection chirurgicale à visée curative.....	94
B. Rythme de surveillance	94
C. Critères d'évaluation par imagerie et surveillance au cours d'un traitement par imatinib	95
X. Résultats carcinologiques.....	97
A. Survie	97
B. Récidives	98
CONCLUSION	99
RESUMES.....	99
REFERENCES.....	99



INTRODUCTION

Les tumeurs stromales gastro-intestinales, plus connues sous l'acronyme GIST, sont les plus fréquentes des tumeurs conjonctives du tube digestif. Elles se développent à partir des cellules interstitielles de Cajal (cellules intervenant dans l'induction et la régulation du péristaltisme intestinal) ou d'un précurseur commun de ces cellules et des cellules musculaires lisses. [1, 2, 3]

Actuellement, les GISTs sont définies comme des tumeurs mésenchymateuses du tube digestif, éventuellement du mésentère et du péritoine, présentant des caractéristiques histologiques évocatrices, et exprimant habituellement mais non constamment la protéine KIT, à un niveau suffisant pour permettre sa détection par une technique d'immunohistochimie. [4, 5]

Toujours considérées comme des tumeurs rares, bien que leur incidence soit difficile à estimer, leur connaissance est nécessaire pour le pathologiste digestif qui sera, au cours de son activité, amené à les diagnostiquer.

La plupart des études ne mentionnent aucune différence de sexe, d'autres retrouvent une discrète prédominance masculine [1]. Selon la littérature, l'âge médian du diagnostic dans les séries les plus larges est compris entre 55 et 65 [1]. Elles sont très rares avant 40 ans et exceptionnelles chez l'enfant [6,7], Plusieurs rares cas de formes familiales de GISTs ont été publiés. Ils sont associés à une mutation germinale du gène KIT le plus souvent [8]. Certaines GISTs surviennent dans le cadre d'une neurofibromatose de type 1 [9], ou dans le cadre de la triade de Carney : association syndromique regroupant GIST gastrique, paragangliome extrasurrénalien et chondrome pulmonaire [10].

Dans toutes les études publiées, la localisation la plus fréquente des GISTs est l'estomac, où siègent 60 à 70% des GISTs [1, 4], 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 et l'appendice (moins de 5% des cas). 5% se développent en dehors du tractus intestinal aux dépens du péritoine, du mésentère ou de l'épiploon [11,12].

Les circonstances de découverte les plus fréquentes sont des douleurs abdominales, des hémorragies digestives hautes type hématomèse ou méléna, des troubles du transit ou une masse abdominale. Toutefois, ces tumeurs restent longtemps peu symptomatiques ; de ce fait, beaucoup sont découvertes fortuitement ou à un stade métastatique.

La TDM est actuellement l'examen d'imagerie de référence dans le diagnostic, le bilan d'extension et le suivi post thérapeutique [13,14].

Le diagnostic est confirmé par l'étude anatomopathologique de la pièce opératoire qui montre une prolifération cellulaire fusiforme et/ou épithélioïde, exprimant, en immunohistochimie, le c-kit dans plus de 90 % des cas et le CD34 dans 60 % des cas.

La résection chirurgicale complète en monobloc de la tumeur (résection R0) est le seul traitement potentiellement curatif. Il est essentiel d'éviter une perforation per opératoire qui entraîne une dissémination péritonéale et une survie similaire à celle des patients ayant eu une exérèse incomplète dans certaines études. Le risque de récurrence ou de métastase est actuellement évalué grâce à la localisation initiale, la taille tumorale et l'activité mitotique. Des métastases se développent chez 30 à 50 % des patients atteints de GIST. Elles sont totalement résistantes aux chimiothérapies conventionnelles, mais l'utilisation des traitements ciblés avec des inhibiteurs de tyrosine kinase tel l'imatinib constitue l'un des progrès thérapeutiques majeurs de la cancérologie des dix dernières années [15,16].

Le but de notre étude est d'évaluer les résultats du traitement des GIST et de dégager les facteurs pronostiques.



MATERIELS ET METHODES

I. Type d'étude

IL s'agit d'une étude rétrospective descriptive, étalée sur une période de 11ans allant de l'année 2006 jusqu'en 2016, effectuée dans le service de chirurgie C de l'hôpital Avicenne RABAT.

II. Choix des patients

Dans notre étude nous avons retenu 54 malades présentant une tumeur stromale gastro-intestinale.

Tous les malades de l'étude sont traités dans le service de chirurgie C de l'hôpital Avicenne.

Le diagnostic de certitude de tumeur stromale gastro-intestinale a porté sur l'examen anatomopathologique et/ou confirmation immunohistochimique utilisant les marqueurs CD117 et/ou CD34.

Cet examen anatomopathologique a été réalisé sur la base :

- ✓ D'une pièce de résection chirurgicale
- ✓ De biopsie tumorale préopératoire
- ✓ De biopsie tumorale chirurgicale

III. Sources des données

Ce travail s'est basé sur l'évaluation des caractéristiques épidémiologiques, cliniques, para cliniques, anatomopathologiques, thérapeutiques et évolutives des tumeurs stromales digestives traitées dans l'étude.

Pour réaliser ce travail nous avons eu recours :

- aux registres des patients entrants et sortants,

- aux comptes rendus anatomopathologiques,
- aux comptes rendus opératoires,
- ainsi qu’aux dossiers cliniques d’hospitalisation des malades au service de chirurgie C de l’hôpital Avicenne.

IV. Recueil des données

Le recueil des données fut transcrit sur une fiche d’exploitation préalablement établie comportant des données cliniques, para-cliniques, anatomopathologiques, thérapeutiques et évolutives.



I. PRESENTATION CLINIQUE

A. AGE

L'âge de nos patients variait entre 24ans et 83 ans avec une moyenne de 55,74ans.

La répartition des patients selon les tranches d'âge (Figure 1) a montré une fréquence plus élevée entre 56 et 65ans (25 cas, soit 46,3%).

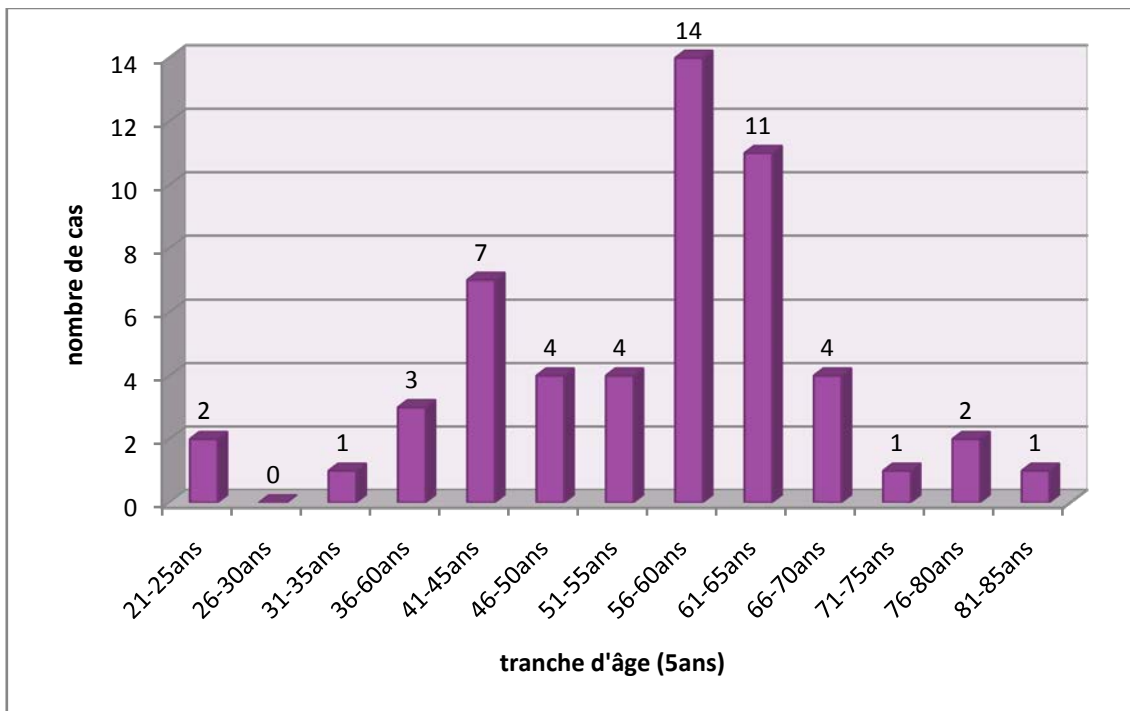


Figure 1: répartition des cas selon les tranches d'âge(5ans)

B. SEXE

Notre série a comporté 29 patientes de sexe féminin (54%), et 25 patients de sexe masculin (45%) donc un sexe ratio (Homme/Femme) de 0,86 (Figure 2).

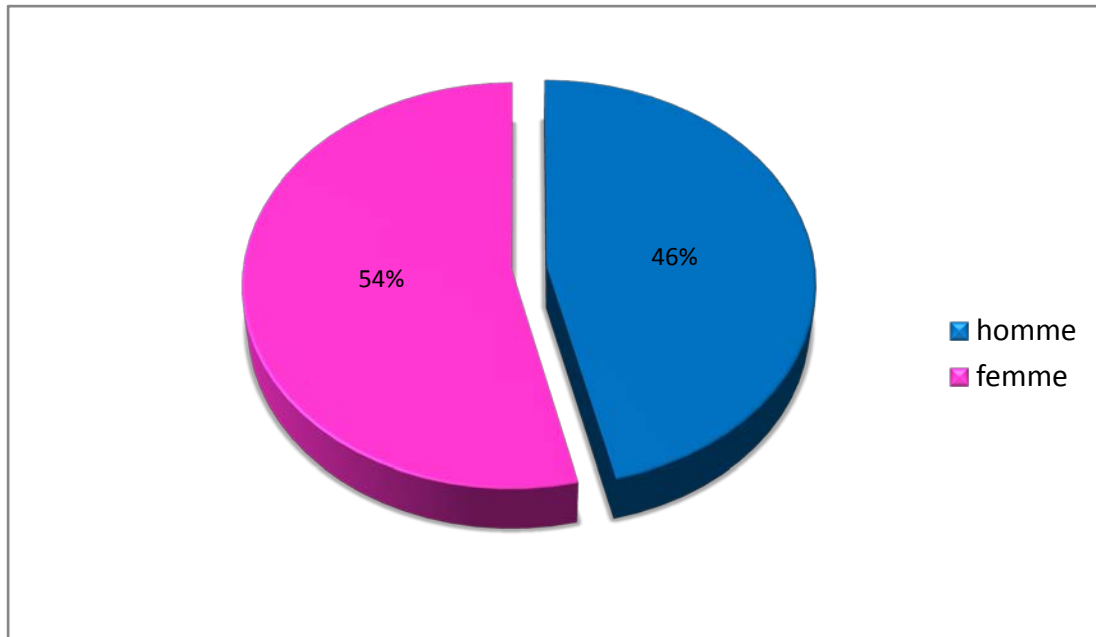


Figure 2: répartition des cas selon le sexe

C. ANTECEDENTS

L'anamnèse n'a révélé aucun antécédent chez 20 de nos malades soit 36,36%.

Elle a révélé une tare chez 18 cas soit 32,73% et 2 tares ou plus chez 17 cas soit 30,91%.

Nous n'avons pas relevé d'antécédents familiaux de GIST chez nos patients.

1. Antécédents médicaux

- 6 cas d'hypertension artérielle.
- 5 cas de diabète.
- 4 cas de tuberculose pulmonaire.

- Ulcère gastrique.
- Méléna.
- Embolisation pour angiodysplasie grêlique.
- thrombophlébite des membres inférieurs et hydrocèle bilatérale.
- 2 cas de lithiasse rénale.
- arythmie complète par fibrillation auriculaire.
- Cardiopathie ischémique.
- polyarthrite rhumatoïde.

2. Antécédents chirurgicaux

- 7 malades ont été opérés pour cholécystectomie.
- 2 malades ont été opérés pour appendicectomie.
- Une résection grêlique (non documenté).
- Kyste hydatique du foie.
- Fibrome utérin.
- Thyroïdectomie totale pour goitre.
- Myomectomie.
- Hématome post traumatique
- Fracture de fémur.
- Adénopathie maxillaire.

3. Habitudes toxiques

L'intoxication tabagique était retrouvée chez 12 patients soit 21,22% des malades.

La consommation d'alcool a concerné 7 patients soit 12,96% des cas.

D. MODE DE REVELATION

•Le mode de révélation principal dans notre série était les douleurs abdominales (23cas soit 42,59%) isolées dans 7 cas, ou associées à :

- ✓ Des troubles de transit (diarrhées et/ou constipation) dans 9 cas,
- ✓ Une altération de l'état général dans 9 cas,
- ✓ un épisode de méléna dans 3 cas,
- ✓ Une distension abdominale en rapport avec la masse tumorale dans 5 cas,
- ✓ des vomissements dans 2 cas
- ✓ des troubles mictionnelles dans 1 cas.

•Le deuxième signe révélateur était les hémorragies digestives (18 cas soit 33,33% des cas) qui était sous forme de méléna (16 cas), et/ou des hématomèses (7 cas), et/ou des rectorragies (2 cas).

•6 cas ont été révélés par une masse abdominale.

•2 cas ont été révélés par un syndrome anémique associé à une altération de l'état général.

•Un cas s'est présenté avec un syndrome rectal.

•La découverte fortuite a été notée dans 4 cas(7,41%) de la série. Elle a été révélée par les situations suivantes :

o En per opératoire chez un malade opéré pour lésion lipomateuse du cæcum, et pour un autre opéré pour péritonite généralisée sur abcès phrénique.

o Sur pièces anatomopathologiques, chez une patiente opérée pour un adénocarcinome gastrique de la petite courbure et dont l'examen anatomopathologique a révélé un adénocarcinome associé à une tumeur stromale, et chez un patient opéré pour hernie inguinale dite prolabé par une tumeur du cordon spermatique dont l'examen anatomopathologique en faveur de tumeur stromale.

E. SIEGE

Le siège des tumeurs a intéressé l'estomac dans 29 cas, l'intestin grêle dans 16 cas, le duodénum dans 7 cas, le rectum dans 1 cas et le pancréas dans 1 cas. (Figure 3)

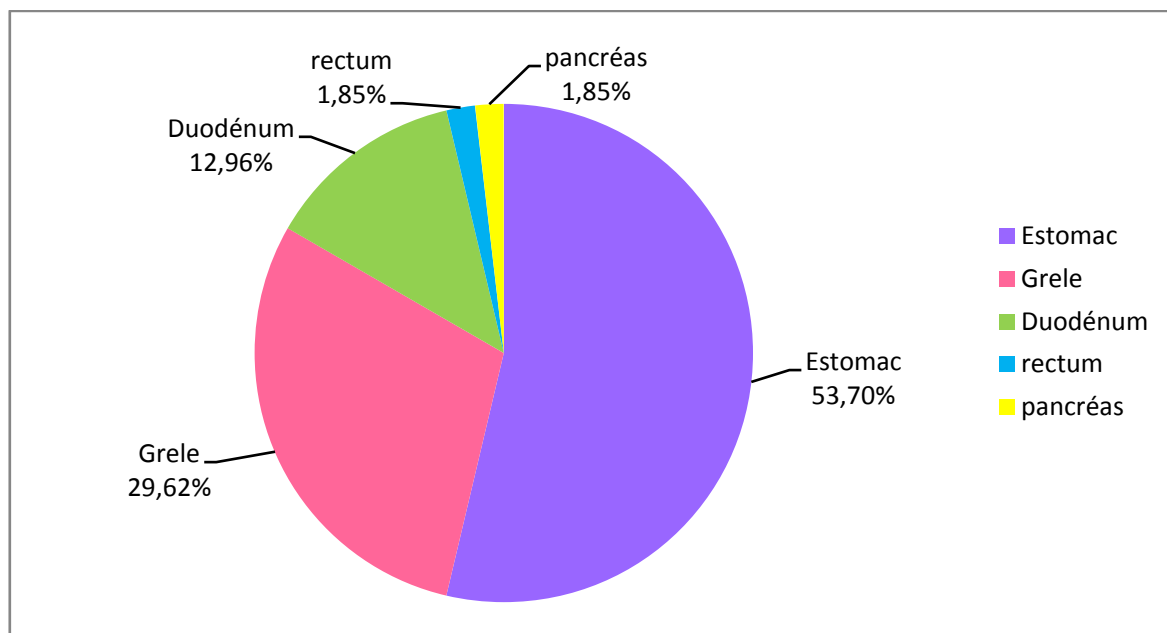


Figure 3: répartition des cas selon le siège tumoral

Tableau 1: caractéristiques cliniques des cas de notre série

Cas	Age	Sexe	Antécédents	Mode de révélation	Siège
Cas 1	53	Féminin	Cholécystectomie	Méléna, masse abdominale, amaigrissement	Duodénum
Cas 2	61	Masculin	--	Douleurs abdominales, AEG	Estomac
Cas 3	65	Féminin	--	Douleurs abdominales	Estomac
Cas 4	73	Féminin	Cholécystectomie	Masse abdominale, AEG	Estomac
Cas 5	69	Féminin	Cholécystectomie, myomectomie	Douleurs abdominales, vomissements	Duodénum
Cas 6	62	Masculin	--	Masse abdominale, AEG	Estomac
Cas 7	83	Féminin	Cholécystectomie	Douleurs abdominales	Estomac
Cas 8	65	Féminin	--	Douleurs abdominales, AEG	Estomac
Cas 9	38	Féminin	--	Hématémèse, méléna, douleurs abdominales	Estomac
Cas 10	42	Masculin	KHF, lithiase rénale, tabac, alcool	Hématémèse, méléna, AEG	Estomac
Cas 11	56	Masculin	Appendicectomie	Méléna, douleurs abdominales, AEG	Estomac
Cas 12	65	Masculin	--	Méléna	Estomac
Cas 13	56	Féminin	Cholécystectomie	Douleurs abdominales, constipation, méléna	Grêle
Cas 14	65	Féminin	Cholécystectomie	Fortuite (per opératoire)	Estomac
Cas 15	60	Féminin	--	Masse abdominale	Estomac
Cas 16	40	Féminin	--	Douleurs abdominales, masse abdominale	Grêle
Cas 17	60	Masculin	Tuberculose pulmonaire, tabac, alcool	Hématémèse, méléna, douleurs abdominales, AEG	Estomac
Cas 18	55	Masculin	HTA, diabète	Hématémèse, AEG	Estomac
Cas 19	59	Masculin	--	Syndrome rectal	Rectum

Cas 20	25	Masculin	Tabac	Douleurs abdominales, masse abdominale	Estomac
Cas 21	60	Féminin	HTA, diabète	Méléna, AEG	Estomac
Cas 22	52	Féminin	Opérée pour fibrome utérin	Douleurs abdominales, constipation, ballonnement, méléna	Grêle
Cas 23	60	Masculin	Tabac, alcool	Douleurs abdominales, troubles du transit, trouble mictionnelles, masse abdominale	Grêle
Cas 24	44	Féminin	Tuberculose pulmonaire	Douleurs abdominales	Grêle
Cas 25	52	Féminin	--	Douleurs abdominales, constipation	Estomac
Cas 26	24	Féminin	--	Douleurs abdominales, constipation, méléna, masse abdominale, AEG	Duodénum
Cas 27	43	Féminin	Diabète	Douleurs abdominales, diarrhées, vomissement, AEG	Grêle
Cas 28	64	Masculin	Diabète	Douleurs abdominales	Duodénum
Cas 29	42	Masculin	Tabac	Douleurs abdominales	Estomac
Cas 30	52	Masculin	Opéré pour ADP sous maxillaire gauche, tabac, alcool, cannabis	Douleurs abdominale, AEG	Estomac
Cas 31	62	Féminin	Diabète, traitée par embolisation pour angiodyplasie grêlique (il y a 5mois)	Méléna, rectorragies, AEG	Grêle
Cas 32	37	masculin	Ulcère gastrique, thrombophlébite des MI, hydrocèle bilatérale	Hématémèse, méléna	Grêle
Cas 33	56	Féminin	Polyarthrite rhumatoïde	Douleurs abdominales	Estomac
Cas 34	48	Féminin	--	Masse abdominale, AEG	Pancréas
Cas 35	64	Féminin	HTA	Fortuite	Estomac
Cas 36	48	Masculin	Tabac	Douleurs abdominales	Estomac

Cas 37	44	Masculin	Tuberculose pulmonaire, tabac, alcool	Méléna, hématurie, douleurs abdominales	Estomac
Cas 38	42	Masculin	Tabac, alcool	Méléna, douleurs abdominales, vomissements, AEG	Duodénum
Cas 39	80	Masculin	--	Masse abdominale	Grêle
Cas 40	63	Féminin	HTA, cardiopathie ischémique	Méléna, AEG	Grêle
Cas 41	48	Féminin	--	Méléna	Grêle
Cas 42	68	Féminin	Appendicectomie, lithiase rénale	Méléna, AEG	Estomac
Cas 43	58	Masculin	--	Fortuite	Grêle
Cas 44	60	Féminin	--	Syndrome anémique, AEG	Duodénum
Cas 45	35	Féminin	--	Rectorragies, constipation	Grêle
Cas 46	59	Masculin	--	Fortuite (per opératoire)	Grêle
Cas 47	68	Masculin	Tabac	Douleurs abdominales, constipation, AEG	Grêle
Cas 48	79	Masculin	Tuberculose pulmonaire, tabac, opéré pour fracture du fémur	Masse abdominale	Estomac
Cas 49	59	Féminin	HTA	Syndrome anémique, AEG	Estomac
Cas 50	66	Masculin	--	Hématémèse, méléna, vomissements, AEG	Estomac
Cas 51	49	Masculin	Tabac, alcool, méléna (il y a 8 ans)	Méléna, douleurs abdominales	Estomac
Cas 52	45	Masculin	--	Douleurs abdominales, diarrhées, AEG	Estomac
Cas 53	41	Féminin	Thyroidectomie totale	Douleurs abdominales, diarrhées, AEG	Grêle
Cas 54	63	Féminin	HTA, ACFA, cholécystectomie, résection grêlique non documentée (il y a 25 ans)	Douleurs abdominales	Duodénum

II. ETUDE PARACLINIQUE

A. EXAMENS ENDOSCOPIQUES

•La fibroscopie œso-gastro-duodénale a été réalisée chez 36 patients soit 66,67% des cas. Elle a montré :

- o Masse sous muqueuse dans 5 cas,
- o Formation polyploïde dans 3 cas,
- o Processus ulcéro-bourgeonnant dans 7 cas,
- o Compression extrinsèque dans 5 cas,
- o Processus bourgeonnant dans 3 cas,
- o Masse pédiculée dans 1 cas,
- o Tuméfaction ombiliquée dans 1 cas,
- o Gastrite érythémateuse dans 1 cas,
- o Gastrite atrophique dans 1 cas,
- o Lésion pseudo-polyploïde ulcérée dans 1 cas
- o Absence de lésion tumorale visible dans 8 cas

•La colonoscopie était effectuée chez 10 malades soit 18,52% des cas.

Elle a révélé :

- o Gros plis non ulcéré rétrécissant le transverse proximal dans 1 cas
- o Masse du colon droit + petit polype sigmoïde dans 1 cas
- o 2 polypes infra centimétrique du sigmoïdes et du rectum dans 1 cas
- o Diverticulose colique dans 2 cas

- o Aspect endoscopique normal dans 5 cas
- Un syndrome tumoral rectal était mis en évidence par rectoscopie chez 1 seul malade.
- L'écho-endoscopie a été réalisée chez 3 patients, et avait objectivé :
 - o GIST duodénale comprimant la papille
 - o Présence en inter hépato-gastrique d'une masse tissulaire hétérogène à centre hyperéchogène avec quelques zones de nécrose anéchogènes.
 - o Tumeur antrale envahissant la muqueuse et la sous muqueuse, avec ADP péri gastrique.

B. RADIOLOGIE

1. Echographie

35 patients ont bénéficié d'une échographie abdominale qui a mis en évidence :

- Masse tumorale chez 17 patients ; tissulaire dans 8 cas, liquidienne impure dans un cas, nécrosée dans 2 cas, comportant des zones kystiques dans 6 cas
 - Epaissement digestif dans 4 cas
 - Lésions hépatiques dans 8 cas
 - Une dilatation des voies biliaires dans 1 cas
- L'échographie a été sans particularité dans 7 cas.

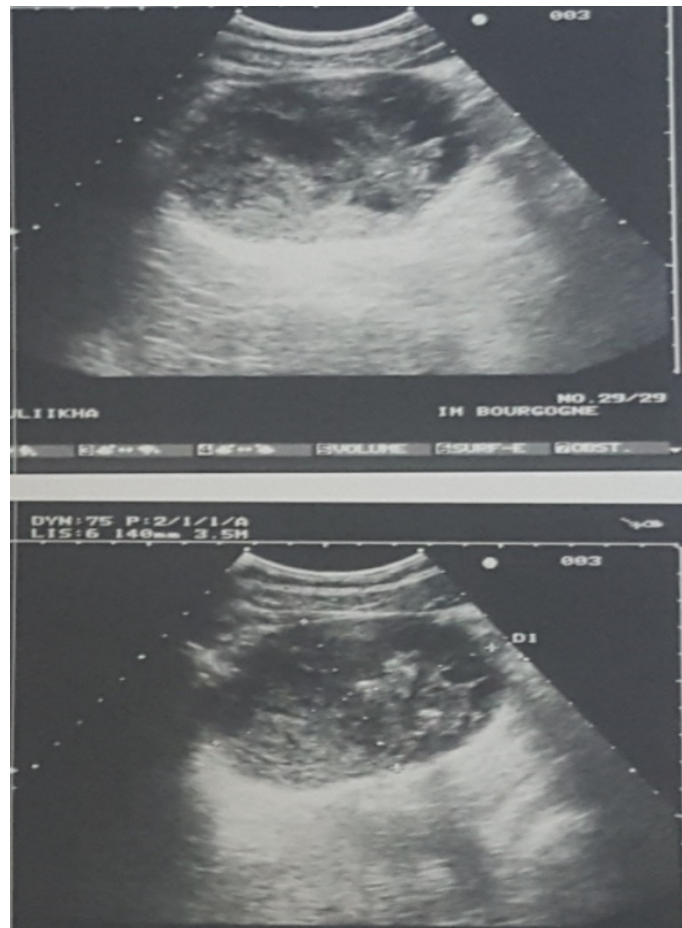


Figure 4: Aspect échographique d'une tumeur stromale gastrique: masse ovoïde, tissulaire, hypoéchogène comportant de multiples cavités liquidiennes et de nombreuses calcifications.

2. Tomodensitométrie

Elle a été réalisée chez 48 de nos patients soit 88,89% des cas, permettant de visualiser le processus tumoral dans 46 cas soit une sensibilité de 95,83 %.

Les aspects observés étaient :

- Masse tissulaire chez 27 patients, hétérogène dans 20 cas, et homogène dans 3 cas.
- Processus tumoral chez 9 patients

- Epaississement pariétal chez 2 patients
- Masse sous muqueuse chez 3 patients
- Tumeur stromale en pré rupture chez 1 patient
- Masse abdominale chez 3 patients
- Masse enkystée essentiellement liquidienne chez 1 patient

La TDM a également permis de mettre en évidence des :

- Zones de nécrose dans 13 cas,
- Calcifications au sein de la tumeur dans 3 cas,
- Localisations secondaires hépatiques chez 12 patients,
- Adénopathies locorégionales chez 5 patients,
- Carcinomes péritonéaux chez 2 patients,
- Métastases pulmonaires chez 1 patient.

Aussi la TDM a permis de préciser le diamètre tumoral chez 32 cas, avec une moyenne de 9,39cm et des extrêmes allant de 2,7cm à 27,5cm.

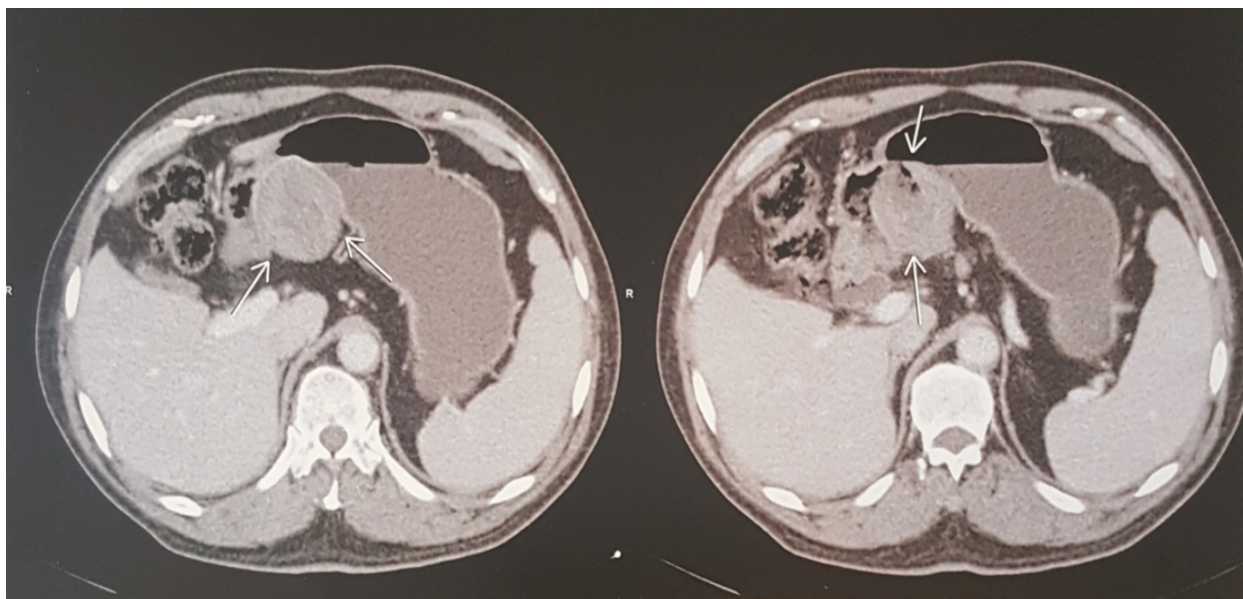


Figure 5: TDM: processus lésionnel tissulaire au niveau de la petite courbure antrale en partie nécrosée, ovulaire, communiquant avec la lumière antrale.

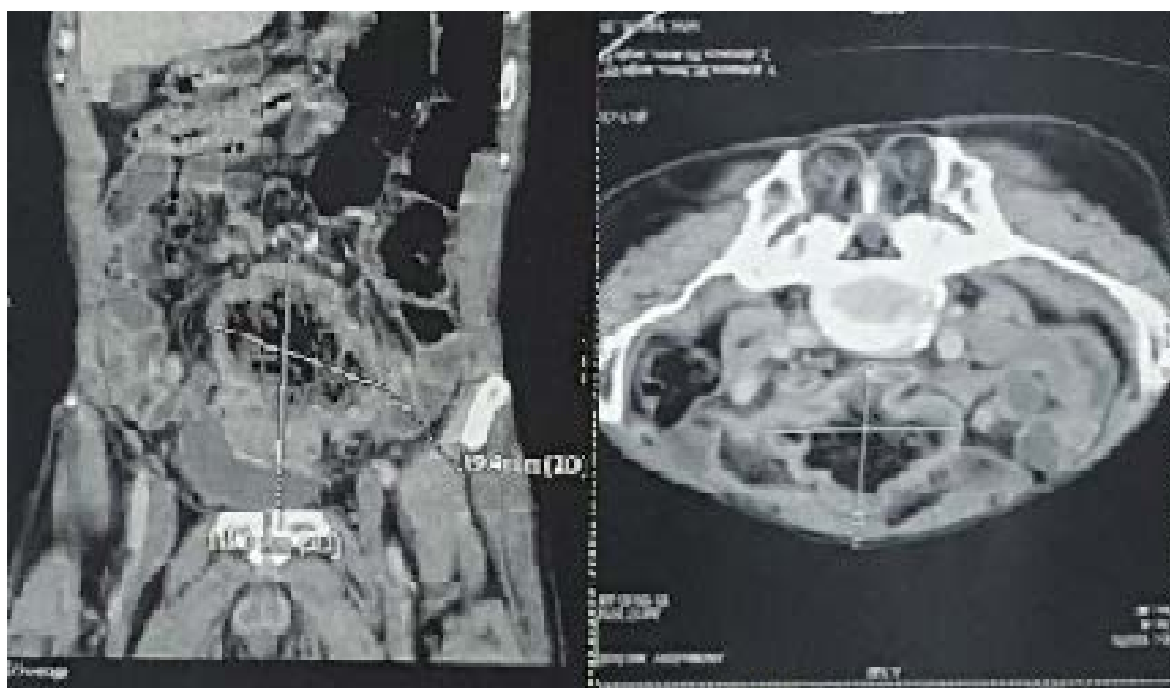


Figure 6: TDM : masse tissulaire, hétérogène, abdomino-pelvienne sous ombilicale présentant une large excavation aérique centrale, son point de départ reste difficile à déterminer.

3. Opacifications digestives

Le transit œso-gastro-duodénal était réalisé chez 5 patients, objectivant un processus ulcéro-bourgeonnant dans 2 cas, une image lacunaire régulière dans un cas, alors qu'il était normal dans les autres cas.

Le lavement baryté était fait chez 3 patients, montrant un processus tumoral dans 2 cas et une diverticulose colique dans 1 cas.

C. BIOPSIES PREOPERATOIRES

Des biopsies préopératoires étaient réalisées chez 34 patients:

- per-endoscopiques dans 25 cas,
- trans-pariétales écho-guidées ou scannoguidées dans 8 cas,
- Par écho-endoscopie dans 1 cas.

Elles étaient contributives dans 24cas, soit une sensibilité de 70,59%

D. BIOLOGIE

Tous les patients ont bénéficié d'un bilan standard non spécifique (NFS, Ionogramme sanguin, bilan hépatique) qui a objectivé une anémie hypochrome microcytaire chez 21 patients (38,89%) dont 14 ont nécessité une transfusion sanguine.

III. TRAITEMENT

A. Traitement chirurgical

Dans notre série 49 patients ont subi une résection chirurgicale, soit 90,74% des cas, dont 4 (cas 22, 29, 30, 36) ont reçu une thérapie ciblée par Imatinib en néo-adjuvant en raison du caractère localement avancé et/ou présentant des métastases hépatiques.

Un seul patient (cas51) a subi une laparotomie exploratrice avec biopsie hépatique, compte tenu de la grande taille et de l'envahissement locorégionale de la tumeur.

La voie d'abord était une laparotomie dans 40 cas, par ailleurs la coelioscopie était pratiquée 9 fois.

L'exploration chirurgicale avait objectivé la présence de métastases hépatiques dans 6 cas, péritonéales dans 3 cas, et d'adénopathies dans 3 cas.

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

Pour les tumeurs gastriques :

- 11 ont subi une wedge résection, dont une était élargie à la rate et la queue du pancréas,
- 12 ont subi une gastrectomie partielle, associé à une splénectomie d'hémostase dans un cas, et à une spléno pancréatectomie dans un autre cas,
- 3 ont subi une gastrectomie totale dont une était associée à une spléno pancréatectomie caudale,
- l'énucléation était pratiquée pour 2 malades.

Pour les tumeurs duodénales :

- 2 ont subi une résection duodénale
- une tumorectomie était pratiquée dans un cas
- 2 ont subi une duodéno-pancréatectomie céphalique l'une était élargie au colon transverse, l'autre était associée à une colectomie droite,
- Suite à une localisation duodénale associée à 2 petits nodules duodénaux, plusieurs nodules gastriques, et un nodule iléale ; le geste réalisé était 2 résections atypiques duodénales avec wedge résection iléale et biopsies gastrique et duodénale.

Pour les tumeurs grêliques, les gestes réalisés sont :

- 13 résections grêliques, dont une était associée à une résection d'une collerette vésicale et ce par envahissement vésical de la tumeur,
- 1 wedge résection
- 1 tumorectomie

Les suites opératoires étaient simples dans 44 cas soit 81,48%.

3 cas (5,56%) ont présenté les complications postopératoires suivantes :

- ✓ 2 Péritonites postopératoires (cas 53 et 38),
- ✓ Angiocholite sur sténose d'anastomose hépato-jéjunale ayant nécessité le démontage de l'anastomose et la re-confection d'une nouvelle (cas 26).

La mortalité : nous déplorons le décès de 2 malades (soit 3,70%),

- ✓ Pour le premier (cas 54) il s'agit d'une patiente âgée de 63 ans ayant

comme antécédent une hypertension artérielle, une arythmie complète par fibrillation auriculaire et suivie pour une maladie de Von RECKLINGHAUSEN, opérée pour tumeur stromale duodénale avec multiples nodules gastriques et iléale, elle a subi 2 résections atypiques duodénales avec résection cunéiforme iléale et biopsies gastrique et duodénale, 12 jours après elle est décédée suite à un choc cardiogénique.

✓ Le deuxième (cas 53) était une patiente âgée de 41 ans suivie pour une maladie de Von RECKLINGHAUSEN, opérée pour tumeur stromale jéjunale associée à un polype fibrinoïde inflammatoire caecale, elle a subi une wedge résection, 18 jours après elle a présenté une péritonite post opératoire pour laquelle elle a bénéficié d'un lavage péritonéal et drainage avec double stomie, la patiente est décédée 2 jours après.

Tableau 2: les gestes chirurgicaux réalisés chez nos patients.

Cas	Localisation	voie d'abord	Taille	Métastases et/ou ADP	traitement néo- adjuvant	geste réalisé
cas 1	Duodénum	Laparotomie	8cm	-	Non	résection duodénale et 10 cm de la 1ère anse jéjunale
cas 2	Estomac (petite courbure)	Laparotomie	-	-	Non	gastrectomie 4/5 +finsterer
cas 3	Estomac (antre)	Laparotomie	5cm	-	Non	gastrectomie 2/3 +finsterer
cas 4	Estomac (petite courbure)	Laparotomie	6cm	-	Non	wedge résection
cas 5	Duodénum	Laparotomie	-	-	Non	Tumorectomie
cas 6	Estomac (grande courbure)	Laparotomie	20cm	-	Non	gastrectomie atypique
cas 7	Estomac (petite courbure)	Laparotomie	-	-	Non	wedge résection
cas 8	Estomac (grosse tubérosité)	Laparotomie	-	-	Non	wedge résection élargie à la rate et la queue du pancréas
cas 9	Estomac (antre)	Laparotomie	3cm	-	Non	Enucléation
cas 10	Estomac (sous cardiale)		-	métastases hépatiques	Non	wedge résection +exérèse du nodule hépatique
cas 11	Estomac (sous cardiale)	Laparotomie	-	-	Non	gastrectomie totale +curage ganglionnaire
cas 12	Estomac (antre)	Laparotomie	-	-	Non	Antrectomie + finsterer
cas 13	Grêle	Cœlioscopie	5cm	ADP	Non	résection grêlique avec curage ganglionnaire
cas 14	Estomac (grosse tubérosité)	Laparotomie	5cm	-	Non	wedge résection
cas 15	Estomac (fundus)	Laparotomie	25cm	métastases hépatiques et péritonéales	Non	Wedge résection +biopsies des nodules péritonéaux

cas 16	Grêle	Cœlioscopie	7cm	-	Non	résection grêlique
cas 17	Estomac (grande courbure)	Laparotomie	-	métastases hépatiques +multiples nodules	Non	Wedge résection +résection de quelques nodules
cas 18	Estomac (pré pylorique)	Laparotomie	3cm	-	Non	Enucléation
cas 20	Estomac (grande courbure)	Laparotomie	10cm	-	Non	wedge résection
cas 21	Estomac (petite courbure)	Laparotomie	7cm	-	Non	gastrectomie partielle
cas 22	Grêle (jéjunum)	Laparotomie	-	métastases hépatiques	10mois	résection grêlique
cas 23	Grêle	Laparotomie	20cm	-	Non	résection grêlique
cas 24	Grêle	Cœlioscopie	10cm	-	Non	résection grêlique
cas 25	estomac (antre)	Laparotomie	-	-	Non	Antrectomie+ GEA selon finsterer
cas 26	Duodénum	Laparotomie	20cm	-	Non	DPC élargie au colon transverse
cas 27	Grêle	Laparotomie	-	-	Non	résection grêlique
cas 29	estomac (grande courbure)	Laparotomie	15cm	-	6mois	gastrectomie atypique +spléno pancréatectomie
cas 30	estomac (fundus)	Laparotomie	-	métastases hépatiques +ADP	6mois	gastrectomie réglée +splénectomie d'hémostase +métastasectomie NB : tumeur partiellement rompue
cas 31	Grêle (jéjunum)	Cœlioscopie	-	-	Non	résection grêlique
cas 32	Grêle (jéjunum)	Laparotomie	15cm	-	Non	résection jéjunale
cas 33	estomac (petite courbure)	Cœlioscopie	-	-	Non	wedge résection

cas 35	estomac (fundus)	Laparotomie	-	-	Non	gastrectomie 4/5 +anastomose gastro-jéjunale sur anse en Y
cas 36	estomac (cardia)	Laparotomie	15cm	-	1an	gastrectomie totale élargie à la rate et queue du pancréas
cas 37	estomac (fundus)	Laparotomie	-	-	Non	gastrectomie totale +anastomose œso-jéjunale sur anse en Y
cas 38	Duodénum	Laparotomie	-	-	Non	DPC+ hémicolectomie droite
cas 39	Grêle (iléon)	Laparotomie	-	-	Non	résection iléale avec le dôme vésical
cas 40	Grêle	Laparotomie	4 cm	-	Non	résection grêlique + 2 wedge résections
cas 41	Grêle	Laparotomie	-	-	Non	résection grêlique
cas 42	estomac (petite courbure)	Laparotomie	-	-	Non	wedge résection
cas 43	Grêle	Laparotomie	-	-	Non	Tumorectomie
cas 44	Duodénum	Laparotomie	-	-	Non	résection duodénale
cas 45	Grêle (iléon)	Cœlioscopie	-	-	Non	résection segmentaire iléale
cas 46	Grêle (jéjunum)	Cœlioscopie	5cm	-	Non	résection jéjunale
cas 48	estomac (antre)	Laparotomie	-	métastases hépatiques	Non	gastrectomie partielle avec anastomose gastro-jéjunale + métastasectomie +cholécystectomie
cas 49	estomac (petite courbure)	Laparotomie	8cm	-	Non	wedge résection
cas 50	estomac (antre)	Cœlioscopie	6cm	-	Non	Antrectomie +anastomose gastro-jéjunale
cas 51	estomac (fundus)	Laparotomie	-	métastases hépatiques	Non	biopsie hépatique
cas 52	estomac (antre)	Cœlioscopie	-	métastases hépatiques +nodule de carcinose	Non	gastrectomie 4/5 + anastomose gastro-jéjunale

cas 53	Grêle (jéjunum)	Laparotomie	-	ADP iléo-coeco-appendiculaire	Non	wedge résection jéjunale + résection iléo-caecale
cas 54	Duodénum	Laparotomie	-	-	Non	2 résections atypiques duodénales +wedge résection iléale +biopsie gastrique

B. Traitement médical

Le traitement médical a été instauré en néo-adjuvant chez 4 patients (cas 22, 29, 30, 36). Ce traitement consistait à administrer l'imatinib à la dose de 400mg/j pour une durée minimale de 6mois avec réévaluation de la réponse thérapeutique par échographie et/ou scanner abdominal, effectué tous les 3mois.

A noter que deux patients (cas 29 et 30), ayant bénéficié d'un traitement par l'imatinib pour une durée de 6 mois, on a constaté une nette régression tumorale chez le premier et une stérilisation partielle au niveau du site primitif avec stérilisation complète de son unique métastase hépatique chez le deuxième.

Par ailleurs on a noté des complications suite à la prise irrégulière du traitement (par faute de moyen) dans 2 cas :

Le premier(cas36), après une année de prise d'imatinib par une tumeur stromale en pré rupture ayant conduit à une gastrectomie totale élargie.

Le deuxième (cas22), après 10 mois de prise d'imatinib, par une rupture tumorale occasionnant un tableau d'hémopéritoine ayant conduit à une intervention en urgence dans un tableau de choc hémorragique, nécessitant une résection grêlique.

Dans notre série 18 patients ont reçu un traitement adjuvant par l'imatinib à la dose de 400mg/j.(cas : 6,8, 11, 16, 20, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 29, 30, 31, 33, 37, 41, 43).

La durée moyenne était de 12 mois avec un minimum de 2 mois et un maximum de 3 ans.

A noter que ce traitement était irrégulier chez 3 malades (cas22,cas27,cas29) surtout par manque de moyens, et arrêté volontairement chez un patients (cas33) à cause de l'apparition de vomissements, diarrhées, anorexie et fatigue comme effets secondaires.

L'Imatinib a été indiqué comme traitement médical essentiel pour 5 patients (cas : 19, 28, 34, 47, 51) présentant une tumeur localement avancée et/ou des métastases hépatiques, péritonéales et/ou pulmonaires.

IV. ETUDE ANATOMOPATHOLOGIQUE

A. Aspect macroscopique

Taille :

L'étude macroscopique chez 41 patients, a révélé une taille tumorale moyenne de 8,05 cm avec des extrêmes allant de 0,2 cm à 20 cm.

Tableau 3: les différentes tailles tumorales retrouvés, par étude anatomopathologique, dans notre étude.

Taille de la tumeur (cm)	Nombre de cas	Pourcentage (%)
≤ 2	3	7,32%
>2-5	13	31,71%
>5-10	14	34,14%
>10	11	26,83%

B. Microscopie

1. Type cellulaire

Les cellules fusiformes sont retrouvées chez 50 patients soit 92,59%, les cellules épithélioïdes chez 2 patients soit 3,70% et les cellules mixtes chez 2 patients soit 3,70%.

2. Nécrose

La nécrose est retrouvée chez 7 cas soit 12,69% des cas.

3. Index mitotique

L'index mitotique était ≤ 5 dans 29 cas, >5 dans 15 cas et il n'était pas précisé dans 10 cas.

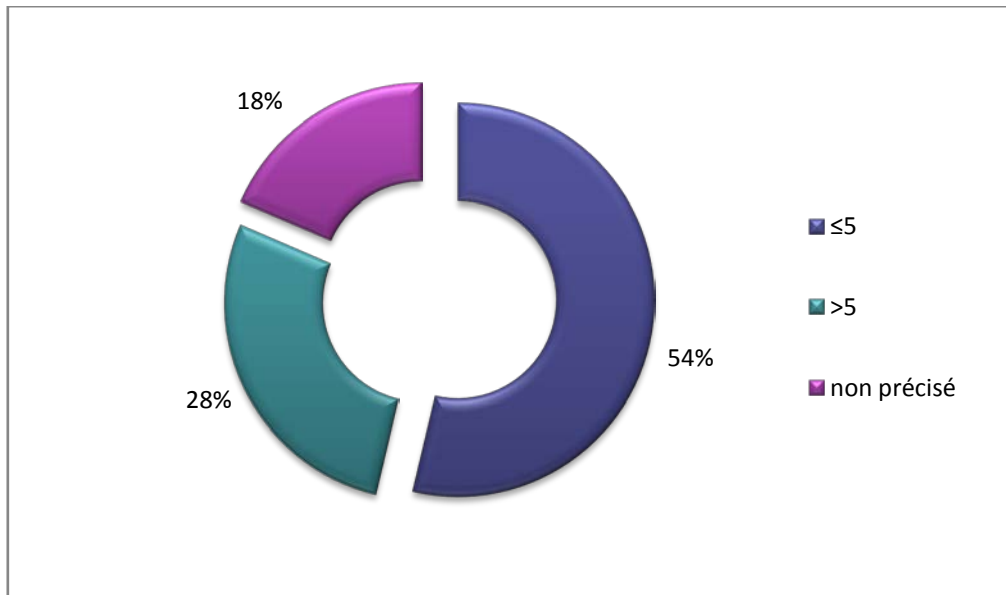


Figure 7: l'index mitotique.

4. Limite d'exérèse

Parmi les malades réséqués, 3 cas présentaient des limites non saines passant au contact de la lésion tumorale (cas : 36, 39, 53)

5. Immunohistochimie

Le diagnostic de certitude de tumeur stromale a été obtenu par l'étude immunohistochimique de la pièce opératoire ou de la biopsie, révélant :

- ✓ C-kit réalisé chez 47 patients, positif dans 45 cas (95,74%)
- ✓ CD34 réalisé chez 43 patients, positif dans 35 cas (81,4%)
- ✓ Dog1 réalisé chez 15 patients, positif dans les 15 cas (100%)
- ✓ AML réalisé chez 21 patients, positif dans 10 cas (47,62%)
- ✓ PS100 réalisé chez 17 patients, positif dans 4 cas (23,53%)
- ✓ Desmine réalisé chez 6 patients, négatif dans tous les cas

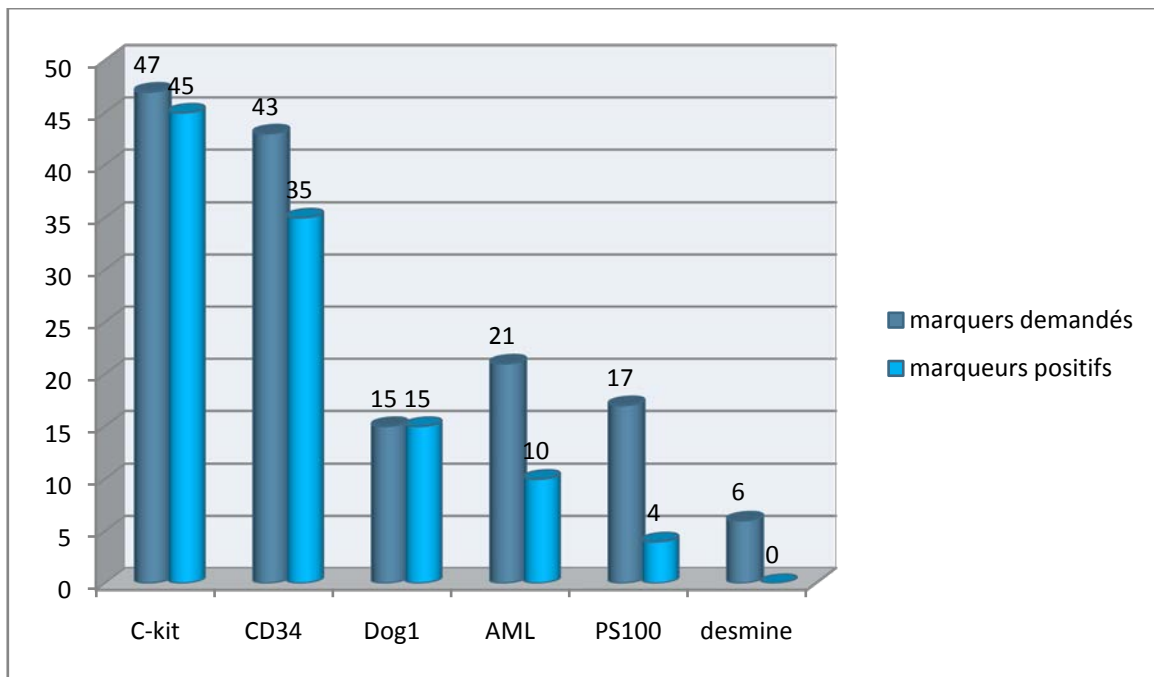


Figure 8: caractéristiques immunohistochimiques des tumeurs dans notre série.

6. Biologie moléculaire

La recherche de mutation de Kit et PDGFRA a été réalisée chez 3 patients (cas22, cas 27, cas 29) montrant successivement :

- ✓ Une mutation dans l'exon 11 du gène KIT (mutation faux sens), et une mutation dans l'exon 12 du gène PDGFRA (mutation silencieuse).
- ✓ Absence de mutation sur les gènes KIT et PDGFRA. (A noter que l'exon 13 n'a pas pu être analysé en raison d'un ADN de qualité et/ou en quantité insuffisante)
- ✓ Une mutation dans l'exon 11 du gène KIT (délétion).

7. Grade tumoral

Dans notre série la tumeur stromale était de :

- Faible risque chez 19 patients soit 35,19%
- Risque intermédiaire chez 4 patients soit 7,41%
- Haut risque chez 26 patients soit 48,15%

V. RESULTATS CARCINOLOGIQUES

A. Suivi

Le suivi des patients était basé sur l'examen clinique et la réalisation d'examens complémentaires : TDM, échographie abdominale...

Il variait de 2 mois à 9 ans avec une durée moyenne de 36,83 mois.

11 malades ont été perdus de vue après la première consultation.

A noter également que 4 patients ont été adressés à l'INO pour traitement médical.

B. Récidive

La récidive tumorale était constatée dans 13 cas après un délai variable de 1 mois à 7 ans avec une moyenne de 23,38 mois après l'intervention initiale. Ces cas sont les suivants :

➤ Une patiente (cas1) avait développé, 8 mois plus tard, 3 nodules hépatiques au niveau des segments VIII et IV pour lesquelles elle a subi une métastasectomie, 1 an après elle a développé une récidive hépatique (segment II) où une segmentectomie fut être réalisée. La patiente est décédée quelques mois après.

➤ Un patient (cas6) a présenté 4 mois après son intervention initiale une sténose colique à 55 cm de la marge anale avec hépatomégalie multi nodulaire, une réintervention est proposée au malade qui l'a refusé, le patient est alors mis sous imatinib à dose de 400 mg/j pendant une année. 7 ans après, un épaissement du cardia et du bas œsophage avec métastases hépatiques et osseuses ont été révélé par TDM, le patient est mis à nouveau sous imatinib.

L'évolution a été marquée par son décès quelques mois après.

➤ Une autre patiente (cas 8) a présenté, 3 mois plus tard, des douleurs épigastriques et de l'hypochondre droit, pour lesquelles une TDM abdominale est réalisée et a montré une récurrence locale gastrique de la tumeur avec de multiples métastases hépatiques, la patiente était alors candidate à un traitement par l'imatinib, mais compte tenu du manque des moyens elle n'a pas pu en bénéficier et elle est décédée une année après.

➤ Pour un autre patient (cas 11), un mois plus tard et au cours d'un examen échographique un petit nodule hépatique était mis en évidence au niveau du segment VIII, la TDM et l'IRM ont confirmé la présence de ce nodule unique. Une métastasectomie est alors réalisée, le patient est mis sous imatinib à une dose de 400 mg/j.

➤ Chez une patiente (cas16), la récurrence était constatée 7 ans après, par l'apparition d'une masse pariétale nécessitant une résection chirurgicale avec un traitement adjuvant à base d'imatinib.

➤ Des métastases hépatiques multiples ont été découvertes 20 mois après chez une patiente (cas22), étant donné que ces métastases n'étaient pas résécables, l'abstention était la règle. la patiente est décédée quelques mois après.

➤ Une TDM était faite 4 ans après, chez un malade (cas23) et a mis en évidence une récurrence tumorale avec carcinose péritonéale, un traitement par imatinib était pris pendant 3 ans. La TDM de contrôle a montré une stabilité lésionnelle.

➤ Pour un autre patient (cas26), un foie secondaire a été révélé par TDM(Figure 9) au bout de 45 mois, un traitement adjuvant a été alors de mise.

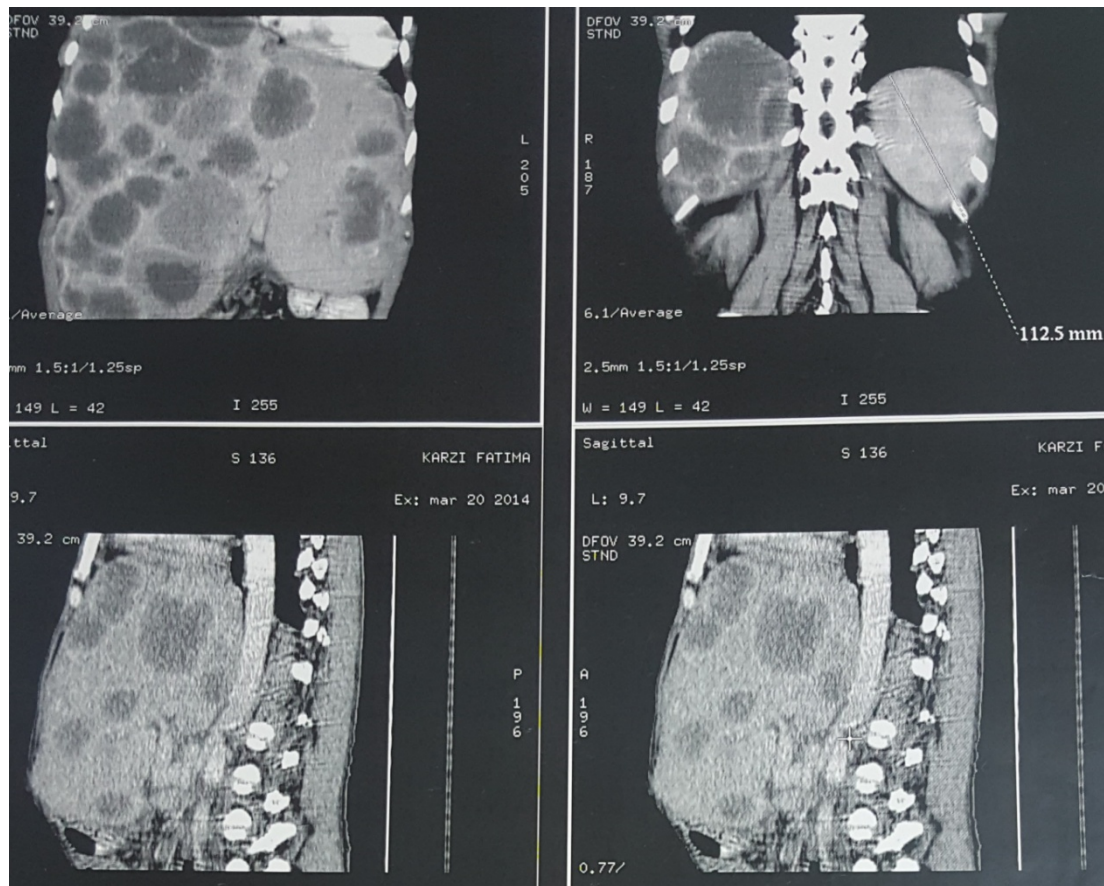


Figure 9: TDM: hépatomégalie multi-nodulaire compatible avec un foie secondaire.

➤ Une patiente (cas27) a développé une récurrence péritonéale 3 ans après, la reprise chirurgicale, menée en urgence dans un tableau d'hémopéritoine par rupture tumorale, avait constaté 3 localisations péritonéales, l'une d'entre elle avait des contacts intimes avec les gros vaisseaux iliaque, une résection de la masse rompue ainsi que les 2 autres a été réalisée, laissant un résidu tumorale en place (R2). La patiente a été alors mise sous Imatinib à la dose de

400mg/jours, mais le traitement était irrégulier par faute de moyens. 2 ans après, la patiente a développé une énorme masse péritonéale prenant toute la cavité péritonéale, comprimant tout le tube digestif, jugée sur la TDM non résécable. Aucun geste chirurgical ne pouvait être réalisé. Un traitement médical a été proposé, mais la patiente est décédée 1 mois après.

➤ Chez un autre patient (cas29), un scanner abdominal réalisé 10 mois après, a mis en évidence la présence de 3 petits nodules dans la loge post opératoire, le patient a été alors mis sous imatinib mais le traitement était irrégulier par faute de moyens.

➤ Pour un autre malade (cas30), des métastases hépatiques (segment VIII et VI) ont été installées au bout du 7ème mois ; un traitement adjuvant a été alors de mise.

➤ Une récurrence locale a été observée chez un patient (cas37) 32 mois après son intervention initiale (6 mois après l'arrêt de l'imatinib), compliquée d'une péritonite par perforation de nécrose tumorale, nécessitant la réalisation d'une colectomie gauche(masse de 19 cm), associé à un traitement adjuvant à base d'imatinib.

➤ Un autre patient (cas43) avait développé 1 mois après de multiples masses de carcinomes péritonéales avec des localisations secondaires hépatiques et 2 micronodules pulmonaires non spécifiques, le patient a été mis sous imatinib.

A noter que 11 cas avaient des tumeurs à haut risque, 1 seul cas (cas 22) avait une tumeur à faible risque et un autre (cas 43) avait une tumeur à risque intermédiaire.

C. Survie

13 patients sont décédés dans notre série soit 24,07% des cas. 2 en post opératoire et 11 après une période variante entre 2mois et 9ans.

- ✓ La survie à 1 an est estimée à 85,29%
- ✓ La survie à 2 ans est estimée à 80,65%
- ✓ La survie à 5ans est estimée à 50%.



DISCUSSION

I. EPIDEMIOLOGIE

A. Incidence

L'incidence de ces tumeurs est difficile à évaluer précisément ; elle est certainement sous-évaluée car certaines formes tumorales sont asymptomatiques donc non diagnostiquées, et les études d'incidence sont rétrospectives. [155].

On estime que l'incidence dans les pays occidentaux est de 15/1.000.000 d'habitants/an ce qui représente environ 800-900 nouveaux cas/an en France [1,156], Elles représentent moins de 1% de l'ensemble des tumeurs malignes du tube digestif [157, 158,159].

B. Age

Selon la littérature, l'âge médian du diagnostic dans les séries les plus larges est compris entre 55 et 65 [1].

Les GIST sont rares avant 40 ans, exceptionnelles chez l'enfant. Chez ce dernier l'âge de la découverte va de la période néonatale à 17 ans [18].

Dans notre série, l'âge de nos patients variait entre 24 et 83 ans avec une moyenne de 55,74 ans. La répartition de nos patients selon des tranches d'âge a montré une fréquence plus élevée entre 56 et 65ans ce qui concorde avec les données de la littérature.

Tableau 4: comparaison de la moyennes d'âge entre les séries.

Etude	Moyenne d'âge
O. Hellara et al. [19]	60,5ans
K. Søreide et al. [20]	60 ans
CAO Hui et al. [21]	58 ans
CHU Ibn Rochd [22]	55,2 ans
CHU Avicenne. [23]	60 ans
Nasir Ud Din et al. [24]	51 ans
Kim et al. [25]	56.3 ans
Wang et al. [26]	59 ans
Notre série	55,74 ans

C. Sexe

Il n'y a généralement pas de prédilection pour les deux sexes, mais certaines séries suggèrent une légère prédominance masculine [29]

Dans la littérature internationale que marocaine, Certains auteurs ont montré qu'il n'y a pas de prédominance de sexe. D'autres, par contre, ont trouvé une atteinte masculine prédominante.

Dans notre série, il y avait une légère prédominance féminine, avec un sexe ratio H/F de 0,86.

Tableau 5: comparaison du sexe ratio entre les séries.

Série	Sexe ratio
O. Hellara et al.[19]	Proche de 1
CHU Ibn rochd [22]	1,16
Sonja E Steigen et al. [27]	1,01
K.S Søreide et al.[20]	Proche de 1
Nasir Ud Din et al.[24]	1,4
Monges et al. [28]	0,9
Notre série	0,86

D. Race

Il n'existe pas de prédilection raciale. [30]

II. PRESENTATION CLINIQUE

A. Circonstances de découvertes

Les circonstances de découverte varient en fonction de la localisation : souvent fortuite lors d'une endoscopie digestive haute pour les lésions gastriques, plus fréquemment à l'occasion de symptômes pour les autres localisations. [31]

Les symptômes les plus fréquents des GIST œsophagiennes sont la dysphagie et la perte de poids. Les GIST de l'estomac peuvent se révéler par une hémorragie gastro-intestinale (20 %-50 %), une douleur abdominale (40-50%) ou une masse palpable (25%-40%). Les tumeurs stromales du grêle apparaissent le plus fréquemment au niveau du jéjunum puis de l'iléum et du duodénum et elles se manifestent par une hémorragie, une douleur abdominale, une masse palpable ou une occlusion intestinale. Les GIST rectales sont plus fréquentes que celles de l'œsophage ou du côlon et provoquent des rectorragies ou des douleurs pelviennes. Les GIST primitives de l'épiploon, du mésentère ou du rétro péritoine se présentent typiquement comme des masses intra abdominales solitaires au lieu des multiples lésions retrouvées dans l'invasion métastatique des GIST primitives, et les symptômes majeurs sont la douleur abdominale et une masse palpable [32].

Concernant notre série : les symptômes les plus fréquemment rencontrés étaient les douleurs abdominales dans 42,59% des cas et les hémorragies digestives dans 33,38% des cas.

La découverte était fortuite dans 7,41% des cas.

B. Association lésionnelles

La plupart des tumeurs stromales digestives sont sporadiques mais il existe quelques cas de maladies familiales.

Les GIST peuvent être également observées dans le contexte d'une triade de Carney ou d'une neurofibromatose type1 [33].

1. Triade de carney

C'est une entité rare (79 cas rapportés dans la littérature avec 67 femmes et 12 hommes) [34].

C'est un syndrome d'étiologie inconnue qui associe des tumeurs stromales gastriques multiples de malignité faible, un chondrome pulmonaire et un paragangliome extra-surrénalien fonctionnel qui peut se révéler malin, ou le plus souvent on trouve une association de deux de ces tumeurs [34 ,35].

2. Maladie de Von Recklinghausen

C'est une phacomatose héréditaire à transmission autosomique dominante qui touche toutes les races avec une incidence de 1/3000 naissance.

Les tumeurs stromales digestives survenant dans le cadre d'une maladie de Von Recklinghausen n'ont pas de particularités morphologiques, mais elles sont souvent multiples. [9][36]

3. Tumeurs stromales digestives de formes familiales

De rares formes familiales de tumeurs stromales digestives multiples ont été parfois associées à une hyperpigmentation, une urticaire pigmentaire et/ou une mastocytose systémique. Elles sont le plus souvent liées à une mutation du gène Kit [37].

Dans notre série 3 patients (cas 40, cas53, cas 54) avaient une association GIST-maladie de Von Recklinghausen, ils avaient tous des tumeurs multiples de localisation grêlique.

Une autre association lésionnelle a été découverte fortuitement sur la pièce de gastrectomie totale chez une autre patiente opérée pour un adénocarcinome bien différencié de la petite courbure gastrique, la tumeur était de 0,2 cm de diamètre et de faible risque de malignité (cas35).

III. ETUDE PARACLINIQUE

Selon la présentation clinique, divers examens permettent le diagnostic. Cependant, certains critères endoscopiques ou radiologiques peuvent orienter le praticien vers le diagnostic d'une tumeur stromale, sans toutefois lui offrir d'arguments de certitude.

A. Biologie

Elle n'est pas contributive [38].

L'anémie est la conséquence directe du saignement [38].

Un syndrome inflammatoire biologique peut être mis en évidence [39].

Il n'existe pas de marqueurs tumoraux spécifiques [38].

Dans notre série tous les patients ont bénéficié d'un bilan standard non spécifique (NFS, Ionogramme sanguin, bilan hépatique) qui a objectivé une anémie hypochrome microcytaire chez 38,89% patients.

B. Explorations digestives

1. Endoscopie

En endoscopie, les GIST apparaissent habituellement sous la forme de tumeurs sous-muqueuses faisant saillie dans la lumière. La lésion est couverte de muqueuse normale avec parfois une ombilication ou une ulcération. Cependant, l'endoscopie seule ne permet pas de différencier ces lésions d'autres lésions sous-muqueuses [32].

L'endoscopie permet de pratiquer des biopsies lésionnelles et en périphérie, mais la sensibilité des biopsies pour le diagnostic de malignité de ces GIST est peu fiable, car les biopsies sont souvent trop superficielles [40].

Pour notre étude, l'endoscopie a été réalisée chez 34 patients soit 78,04% des cas.

Seulement 25 patients ont bénéficié d'une biopsie endoscopique, qui était en faveur d'une tumeur stromale dans 60% des cas.

2. Echo-endoscopie

L'écho-endoscopie est un examen très rentable puisqu'il permet d'établir un diagnostic positif, d'éliminer certains diagnostics différentiels, et d'effectuer une ponction-biopsie. [30]

Cet examen permet de différencier les tumeurs sous-muqueuses des compressions extrinsèques [30,41]. Alors que l'endoscopie a une précision de 39 à 69 % pour différencier ces deux types de lésions, celle de l'EE est proche de 100%. [42]

Ces lésions apparaissent généralement hypoéchogènes, homogènes et bien limitées.

En pratique, les GIST se développent à partir de la musculature du tube digestif, qui correspond à la quatrième couche hypoéchogène en EE. La couche d'origine peut être précisée dans la majorité des cas quand les lésions sous muqueuses sont de petites tailles. [41]

L'EE permet un diagnostic probabiliste de GIST avec une sensibilité et une spécificité élevée, mais qui n'est ni absolue, ni parfaitement déterminée. [30] [41]

Dans notre étude, l'écho-endoscopie a été réalisée chez 3 patients, et a permis de guider la biopsie dans 1 cas.

3. Opacifications digestives

La tumeur peut-être mise en évidence par un examen radiologique avec opacification digestive (intérêt du cliché du profil) : transit œsogastroduodénal, transit du grêle, ou lavement baryte.

Les opacifications digestives sont anormales dans 65% des cas[40].

Dans notre série, une opacification digestive a été réalisée chez 8 patients mais elle n'était concluante que chez 5 malades.

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

C. Radiologie

1. Échographie

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

Les tumeurs stromales, se présentent habituellement comme des masses volumineuses, à contours irréguliers et polylobés, échogènes, avec des zones hypoéchogènes ou anéchogènes centrales nécrotiques [43].

L'échographie permet également de guider des biopsies à l'aiguille fine mais elle est rarement indiquée car elle comporte un risque théorique d'essaimage péritonéal. Elle n'est discutée qu'en cas de tumeur franchement inextirpable et de suspicion de lymphome quand une approche thérapeutique non chirurgicale est envisagée [44] [45].

Dans notre série, l'échographie a été réalisée chez 35 patients soit 74,51% des cas. Elle n'a permis de guider la biopsie que dans 3 cas.

L'aspect échographique dans nos observations, était celui d'une masse tumorale (17cas) dont 8 sont tissulaires, une liquidienne, et d'un épaissement de la paroi digestive (4 cas).

L'échographie a permis également de visualiser des métastases hépatiques dans 8 cas.

2. Tomodensitométrie

La TDM, 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. Un entéroscanner est indiqué en cas de suspicion de lésion grêlique et les techniques de post-traitement (MRP, MIP) sont utiles dans l'analyse des lésions.

Au scanner, les GIST se présentent, dans la majorité des cas, comme un épaissement pariétal localisée à développement exoluminal (Figure 10), parfois en sablier à contours nets, de taille variable, de densité hétérogène, du fait de modifications nécrotico-hémorragiques renfermant parfois des calcifications, des bulles de gaz ou de produit de contraste en cas d'ulcération communiquant avec la lumière [13, 46,47] (figure 11).



Figure 10: TDM abdominale après injection du produit de contraste: masse hypodense par rapport au parenchyme hépatique, accolée à la petite courbure gastrique.

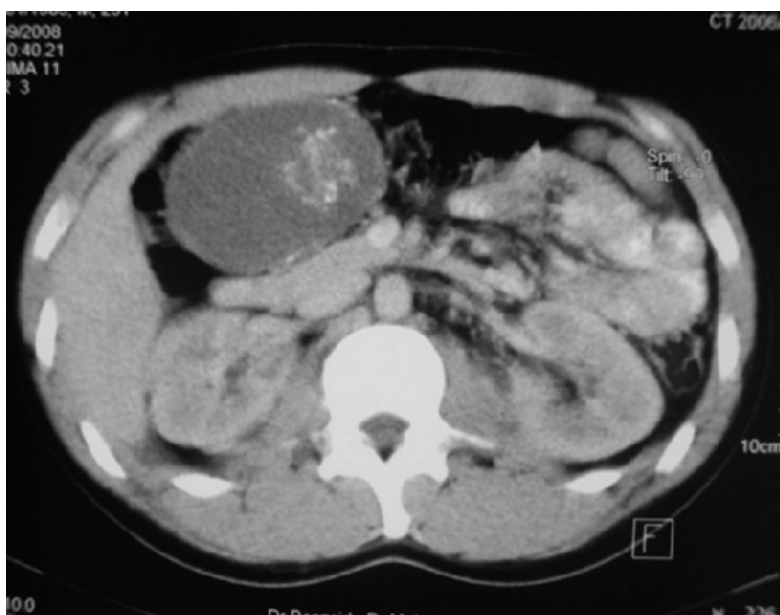
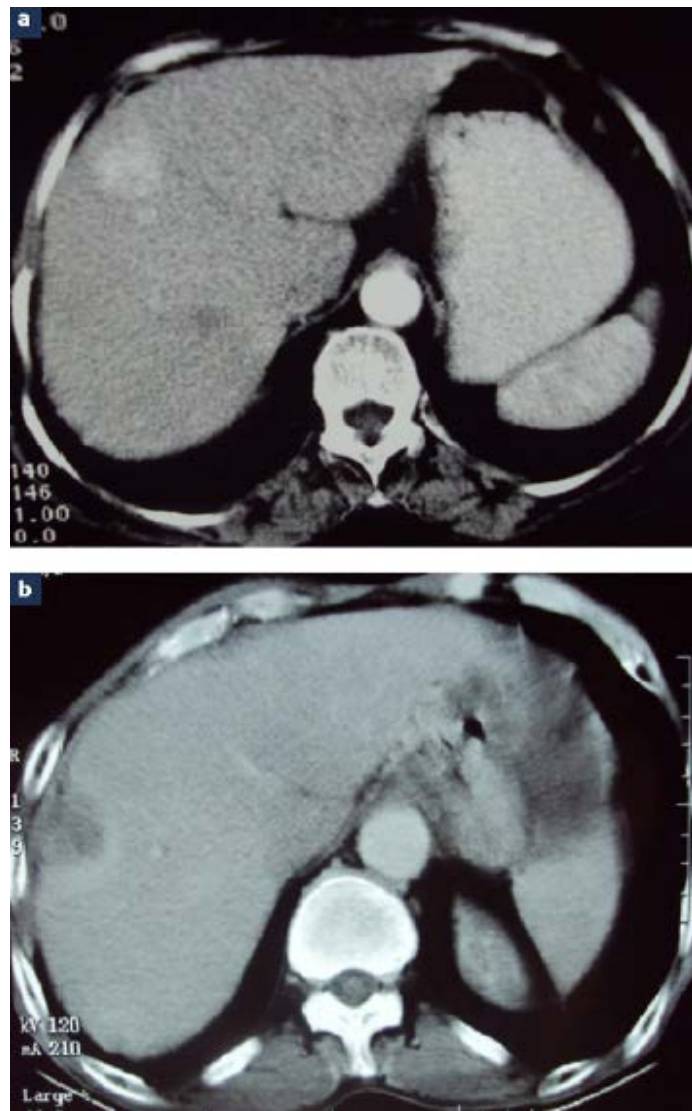


Figure 11: Coupe axiale scannographique montrant une tumeur stromale bien limitée à développement exophytique avec visualisation de produit d'opacification au sein de la tumeur (communication de la tumeur avec la lumière digestive).

L'évolution métastatique est hématogène et se fait préférentiellement vers le foie et le péritoine (figure 12), et plus rarement vers le poumon et l'os, ainsi les métastases hépatiques se présentent comme les lésions initiales, l'atteinte mésentérique se traduit par des nodules de petite taille à contours nets souvent homogènes et l'atteinte ganglionnaire est exceptionnelle[13,47].



**Figure 12: TDM abdominale en coupe axiale mettant en évidence:
a: métastase hépatique d'une GIST se rehaussant de façon intense en
temps artériel de l'injection;
b: métastase hépatique nécrotique en partie.**

La TDM réalisée deux mois après le traitement permet de détecter une récurrence après un traitement chirurgical [48,49].

Elle permet d'évaluer la réponse au traitement et détecter précocement l'échappement après le traitement par Glivec ®. La réponse à ce dernier se traduit par une diminution de la densité lésionnelle de 15 UH mesurée en temps portal de l'injection [50,51] plus ou moins les critères de "CHOI" et les signes de non-réponse sont : l'augmentation de la taille tumorale supérieure à 20 %, l'absence de diminution de la densité lésionnelle, l'apparition de nodules prenant le contraste au niveau des parois des kystes ou apparition de nouvelles lésions [52,53].

Dans notre série, le scanner a été réalisé chez 48 malades soit 88,89%, il a visualisé la tumeur dans 46 cas avec une sensibilité de 95,83%.

En termes d'extension, les métastases étaient visibles dans 13 cas.

Les biopsies scannoguidées ont été réalisées dans 2 cas.

3. Imagerie par résonnance 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.

Elle est réservée au bilan local pré chirurgical des lésions pelviennes où elle permet une analyse des structures tissulaires plus performante que le scanner [54,55].

Elle est plus performante dans la recherche de métastases hépatiques que la TDM, mais moins performante dans la recherche des métastases mésentériques [56].

Dans notre série, l'IRM n'a été réalisé que pour un seul malade.

La FFCD intègre l'IRM parmi les options du bilan d'extension notamment en cas de GIST du rectum (accord d'experts) [57].

4. La tomographie par émission de positrons = TEP

La réalisation d'une TEP au FDG (fluorodesoxyglucose marqué au fluor 18) lors du bilan pré thérapeutique peut être indiquée s'il est prévu d'évaluer précocement l'efficacité d'un traitement par imatinib, car elle permet d'observer une réponse dès le 8ème jour de traitement [58]. (La TEP peut préciser précocement les patients présentant une résistance primaire à l'imatinib, afin de ne pas poursuivre un traitement coûteux et non dénué d'effets secondaires) [14].

La TEP peut également être utile en cas d'images équivoques évoquant des métastases. En dehors de ces cas, il n'est pas recommandé d'effectuer une TEP systématique chez les patients ayant une GIST localisée avant et après résection complète [4,59].

L'utilisation systématique de la TEP pour la surveillance après résection n'est pas encore recommandée [60].

A noter que La TEP a une sensibilité pour les GISTs de 86-100% [61]

Dans notre série aucun de nos patients n'a bénéficié de cette nouvelle technique.

IV. Localisations tumorales

Les GIST peuvent se localiser sur tout le tractus digestif avec une prédominance gastrique (60-70%) [4, 1] ; Suivie par l'intestin grêle (20-30%), le colon et le rectum (5%). Les localisations œsophagiennes sont très rares (moins de 5%). Quelques cas de GIST appendiculaires et un cas de GIST au niveau du diverticule de Meckel ont été rapportés [62].

Les formes extra- digestives, représentent moins de 5% ; elles sont notamment mésentériques, pourtant des cas exceptionnels de tumeurs présentées comme des GIST de siège intra hépatique [63] ou intra pancréatique ont été décrits [64,65].

Le siège des tumeurs dans notre série ne rejoint pas parfaitement celui rapporté dans la littérature ; ainsi, 53,70% des cas ont concerné l'estomac, 42,59% des cas au niveau de l'intestin grêle, 1,85% des cas au niveau du rectum et 1,85% des cas au niveau du pancréas qui est une localisation rare.

V. ETUDE ANATOMO-PATHOLOGIQUE

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

La biopsie se fait en per opératoire. Pour les tumeurs métastatiques ou inopérables, elle se fait au niveau du site primitif ou métastatique. Et enfin cette biopsie n'est pas obligatoire en cas de forte suspicion de GIST si une chirurgie est envisagée[66,67].

A. Macroscopie

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

Elles peuvent avoir une croissance, soit endophytique vers la lumière digestive, soit exophytique vers la cavité abdominale, soit mixte réalisant alors un aspect en « sablier ».

Elles peuvent être arrondies ou ovoïdes, à surface lisse ou bosselée. À la coupe, les tumeurs sont bien limitées, non encapsulées, de consistance très ferme et de couleur blanchâtre. Les lésions de petite taille sont habituellement homogènes. Les lésions les plus volumineuses présentent souvent des remaniements nécrotiques ou hémorragiques, voire pseudo kystiques. [68]

Leurs tailles varient de quelques millimètres à > 40cm, les tumeurs exophytiques sont classiquement les plus volumineuses. [69][70]

La taille des tumeurs des patients de notre série variait entre 0,2cm et 20cm avec une moyenne de 8,05cm.

B. Microscopie

Histologiquement, les tumeurs stromales digestives sont constituées dans 70% des cas de cellules fusiformes d'allure conjonctive, plus rarement de cellules rondes ou polygonales d'aspect épithélioïde dans 20% des cas et Dans 5% des cas on retrouve une association plus ou moins mêlée d'aspects fusiformes et épithélioïde correspondant à la variante mixte [4].

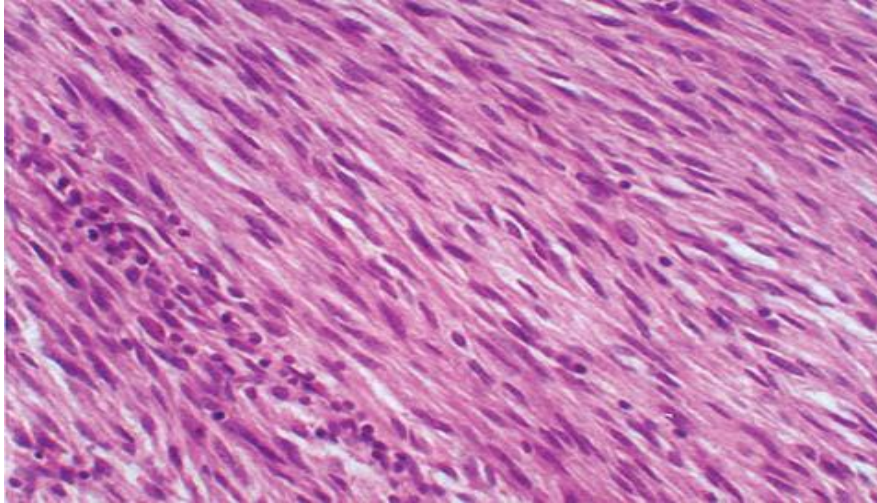


Figure 13: aspect microscopique d'une tumeur stromale constituée d'un enchevêtrement de cellules fusiformes [70].

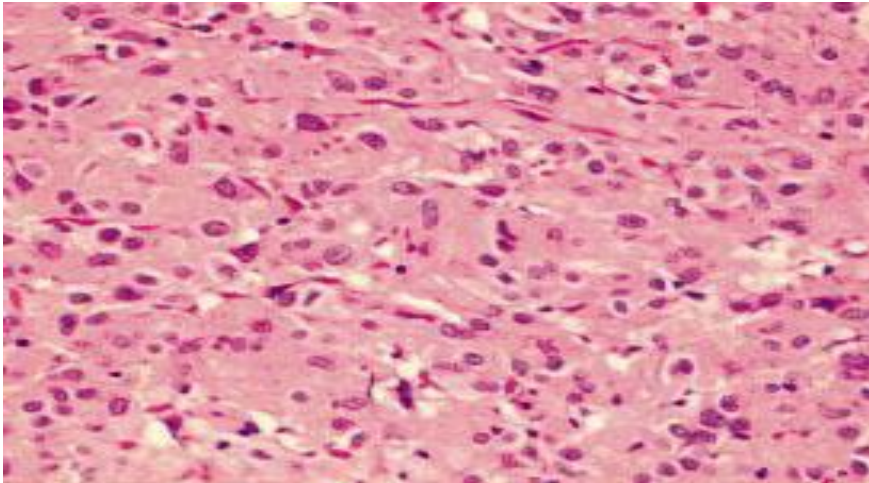


Figure 14: aspect histologique d'une tumeur stromale constituée de cellules épithélioïdes [70].

D'autres formes plus rares ont été décrites : type à stroma myxoïde, type pléiomorphe (surtout au niveau des zones remaniées), carcinoïde-like, paragangliome -like [4] [1].

Les remaniements (hémorragie, pseudo-kyste, nécrose) sont d'autant plus fréquents que la tumeur est volumineuse. [69][70][71].

Il y a peu ou pas de corrélation entre l'aspect histologique conventionnel et les résultats de la microscopie électronique et de l'immunohistochimie [69] [72].

Dans notre série, la forme fusiforme est prédominante et représente 88,24%; la forme épithélioïde et la forme mixte représentent 3,70% pour chacune.

C. Immunohistochimie

L'immunohistochimie permet de confirmer le diagnostic.

1. CD117 ou la protéine kit

La protéine KIT (CD117) est le marqueur de référence.

Selon les différents consensus publiés depuis 2002, ne peuvent être formellement considérées comme GIST que les tumeurs exprimant le C- KIT en immunohistochimie .[73]

Elle est positive dans 95 % des cas sous la forme d'un marquage membranaire et cytoplasmique intense et diffus de l'ensemble des cellules tumorales. [30]

Dans 50 % des cas on peut observer un marquage en « dot » péri nucléaire, dit « de type golgien », qui peut être isolé ou associé au marquage cytoplasmique diffus [4]

Rarement, le marquage de la tumeur peut être focal (5% à 20% des cellules tumorales).

Il n'y a pas de limite inférieure de pourcentage de cellules marquées pour poser le diagnostic de GIST.

Afin d'interpréter le marquage de KIT, il est nécessaire d'avoir un témoin interne positif, par exemple les cellules de Cajal adjacentes ou les mastocytes. [30]

Les GIST KIT négative représentent 5 % de l'ensemble des tumeurs. Avant d'affirmer formellement le diagnostic de KIT négatif, il est actuellement recommandé de rechercher une mutation du gène KIT et PDGFRA par des techniques de biologie moléculaire. [30,73]

Ce C-KIT n'est cependant pas spécifique au GIST car de nombreuses cellules normales et d'autres types tumoraux peuvent l'exprimer : les carcinomes thymiques, les séminomes, oncocytome... [73]

Dans notre étude la CD117 était positif à 95,74%.

2. CD34

La CD34 est exprimée à l'état normal par les cellules souches hématopoïétiques, les cellules endothéliales et certaines sous populations de cellules fibroblastiques. Elle est également exprimée par de très nombreuses tumeurs, notamment mésenchymateuses.

La sensibilité de CD34 pour le diagnostic des GIST est inférieure à celle de KIT. Seulement 60 à 70 % des GIST expriment CD34, alors que la protéine KIT est exprimé dans 95 % des GIST.

Son expression est plus fréquente (90 % des cas) dans les localisations œsophagiennes et rectales [30].

Elle est beaucoup plus rare dans les GIST de l'intestin grêle (47 % des cas).

Dans notre étude la CD34 était positif à 81,4%.

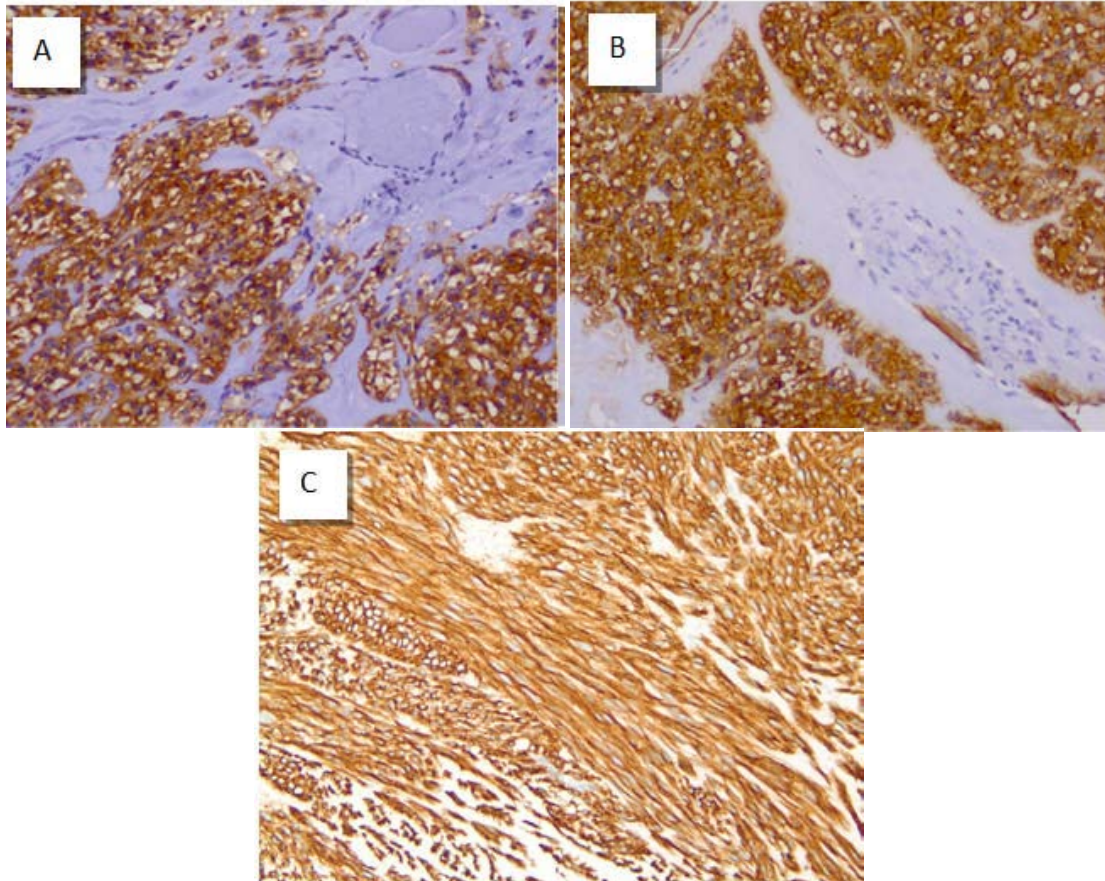


Figure 15: A: marquage des cellules tumorales par la CD117 (23). B : marquage des cellules tumorales par la CD34 [74]. C : marquage des cellules tumorales par le Dog1 [75].

La C-KIT et la CD34 sont les marqueurs essentiellement utilisés dans notre étude pour confirmer le diagnostic.

3. Autres marqueurs :[30]

- **La h-caldesmone** est retrouvée positive dans 80 % des cas.
- **L'actine musculaire lisse** est exprimée dans 30 % à 40 % des GIST. Mais sa positivité est plus fréquente dans les GIST intestinales.
- Moins de 5 % des GIST expriment la **desmine** (filament intermédiaire exprimé par les cellules musculaires lisses). Lorsque c'est le cas, la positivité est focale.
- Environ 5 % des GIST expriment focalement la **PS-100**. Il s'agit d'une expression nucléaire ou cytoplasmique. Lorsqu'elle est fortement exprimée le diagnostic de GIST doit être reconsidéré.
- D'autres marqueurs plus récents ont été proposés : **la protéine DOG1** et **la protéine kinase Cθ (PKCθ)** :
 - La protéine DOG1 semble avoir un intérêt pour le diagnostic des GIST KIT négative avec une sensibilité proche de 100 %.
 - la PKCθ est surexprimée dans les GIST, y compris les GIST KIT négative.

Tableau 6: comparaison du profil immunohistochimique des tumeurs stromales digestives entre différentes études.

séries	CD117	CD34	AML	PS100	Desmine	Dog1
Jiehua Liet al.[68]	86,6%	73,2%	-	15,2%	15,2%	-
Koumarianou et al. [74]	86,8%	100%	-	-	-	-
CHU Ibn Rochd [22]	96,3%	73,9%	45,4%	61,1%	8,33%	-
Nasir Ud Din et al. [24]	94,9%	70,4%	29,4%	30,3%	-	-
Yi JH et al. [76]	92,2%	80,6%	-	-	-	100%
Güler et al. [77]	100%	62%	5%	3%	0%	89%
Qiuyu Liu et al. [78]	92,9%	53%	-	25,6%	-	97%
Miettinen et al. [79]	95%	-	-	-	-	94%
West et al. [80]	93%	-	-	-	-	98%
Notre série	95,74%	81,4%	47,62%	23,53%	0%	100%

D. Biologie moléculaire

Les GIST sont caractérisées par des mutations intéressant deux gènes cibles: KIT et PDGFR [30].

Ces anomalies moléculaires jouent un rôle fondamental dans l'initiation tumorale et l'induction du processus de tumorigenèse [81].

Les protéines C-kit et PDGFRA appartiennent à la famille des récepteurs tyrosine kinase, dont font partie de nombreux récepteurs de facteurs de

croissance.

Dans les GIST, l'activité oncogénique de C-kit et PDGFRA est liée à l'hyper expression et à l'activation de l'un ou l'autre de ces récepteurs [81] [82]. 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. Le gène C-kit est muté dans près de 85 % des cas [83] et les mutations touchent plus fréquemment l'exon 11 (65%) codant pour le domaine juxta membranaire et intra cytoplasmique du récepteur. Les mutations de l'exon 9 sont les deuxièmes en fréquence (10%) suivies par les mutations de l'exon 13 (< 5 %). Les exons 14 et 17 peuvent également être mutés dans une moindre mesure. Dans 5% des cas, on peut retrouver une mutation de l'exon 18 (boucle d'activation intra cytoplasmique) de PDGFRA ; les mutations de l'exon 12 (Juxta membranaire et intra cytoplasmique) ou 14 de PDGFRA (domaine kinase I) sont exceptionnelles (< 1 %).

Notons que les mutations des exons 11 et 9 de C-kit sont pratiquement pathognomoniques des GIST ; leur mise en évidence permet donc de confirmer un diagnostic histologique difficile.

Enfin, certaines mutations sont fortement associées à une localisation spécifique de la tumeur. Ainsi, les mutations de l'exon 11 sont généralement retrouvées au niveau des tumeurs gastriques et les mutations de l'exon 9 au niveau intestinal.

Les mutations de PDGFRA surviennent quasi exclusivement au niveau des GIST gastriques et épiploïques. [84]

Les tumeurs mutées pour PDGFRA sont généralement épithélioïdes et expriment souvent faiblement C-kit. Environ 5 à 10 % des GIST ne présentent ni mutation de C-kit ni mutation de PDGFRA. Leur pathogénie reste aujourd'hui inconnue. [85]

Depuis 2008, la recherche mutationnelle est recommandée chez tous les patients [86] compte tenu de son intérêt pronostique et prédictif de la réponse aux thérapies anti- C-kit.

Dans notre série, la biologie moléculaire a été réalisée seulement pour 3 patients.

VI. DIAGNOSTICS DIFFERENTIELS : [73]

Le risque actuel est probablement au sur-diagnostic.

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

A. Léiomyomes:[87, 88]

Bien qu'ils soient rares dans le tube digestif, les léiomyomes sont très fréquents au niveau de l'œsophage, très rares dans l'estomac et dans l'intestin grêle. Ils peuvent siéger également au niveau du rectum.

Ces tumeurs affectent principalement de jeunes individus, contrairement aux GIST, avec une moyenne d'âge de 30-40 ans.

Ils sont formés de grandes cellules fusiformes, à limites nettes, à cytoplasme éosinophile fibrillaire avec des noyaux à bout arrondi.

Il s'agit du premier diagnostic différentiel à envisager. Les cellules présentent une forte positivité des marqueurs musculaires, actine musculaire lisse, desmine, h-caldesmone. CD34 et c-Kit sont négatifs. Le bilan immunohistochimique doit être complété par la recherche des récepteurs hormonaux d'œstrogène et de progestérone généralement positifs.

B. Schwannomes: [89, 90]

Le schwannome est une tumeur développée à partir des cellules de Schwann qui engainent les axones des neurones périphériques. Ils sont très rares (5 %), mais sont parfaitement bénins. Dans le tractus digestif, ils siègent surtout au niveau de l'estomac, et sont plus rares au niveau de l'intestin grêle et de

l'œsophage, et exceptionnelle au rectum.

Le schwannome est bien limité, développé dans l'épaisseur de la paroi.

Histologiquement, le schwannome est fait de cellules fusiformes l'agencement se fait en palissades ou en nodules de Verocay, il est entouré très souvent d'une couronne lymphocytaire caractéristique, voire pathognomonique. 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.

Contrairement à c-Kit (négatif), la protéine S100 présente une positivité vive et diffuse alors que les anticorps anti-KIT, anti-PDGFRα et anti-CD34 sont négatifs et sont également négatifs pour la desmine et l'actine musculaire.

La nestine et la protéine gliale fibrillaire sont généralement positives.

C. Polype fibroïde inflammatoire

L'immunomarquage montre souvent une positivité pour le CD34, alors que KIT est négatif.

D. Tumeur desmoïde (fibromatose intra-abdominale)

Son aspect est évocateur microscopiquement. L'immunohistochimie n'est pas indispensable.

E. Léiomyosarcome

Les GILMS (léiomyosarcomes gastro-intestinales) sont très rares et concernent principalement des individus âgés (60 ans en moyenne) siègent principalement dans le colon, et se présentent généralement sous la forme de

polypes intraluminaux dérivant de la tunique musculaire de la paroi digestive métastasent préférentiellement dans les poumons.

Histologiquement, il s'agit le plus souvent de tumeurs bien différenciées riches en cellules fusiformes à cytoplasme abondant éosinophile, avec un haut grade de malignité L'index mitotique est généralement élevé. Leur prolifération exprime les différents marqueurs musculaires lisses (AML, desmine, h-caldesmone) ; c-Kit et CD34 sont négatifs. Chez la femme, les récepteurs hormonaux œstrogènes et progestérone doivent compléter l'étude immunohistochimique.

F. Liposarcome indifférencié

Ces tumeurs sont le plus souvent extramuraux avec une composante lipomateuse et sont généralement négatifs pour la protéine KIT.

G. Mélanome:[91]

Il peut être soit primitif soit secondaire. Elles expriment c-Kit dans environ 36% des cas. Les cellules présentent une positivité vive pour PS100 ; CD34 est négatif.

Les marqueurs mélaniques (HMB45, MélanA) sont positifs.

H. Tumeur fibreuse solitaire:[36]

Elles expriment constamment le CD34, mais sont négatives pour l'ensemble des marqueurs musculaires lisses et nerveux et aussi pour le CD117.

I. Séminome:[92, 93]

Des séminomes peuvent se développer dans le rétro-péritoine ou donner des métastases au niveau intestinal. Les cellules séminomateuses expriment le c-kit.

Le CD34 et la h-caldesmone sont négatifs.

J. Carcinome sarcomatoïde: [87]

L'analyse immunohistochimique montre un marquage positif pour la cytokératine, pour le CD34 et le CD117.

K. Sarcome de Kaposi:[38]

Le CD31 (marqueur endothélial spécifique) est positif dans le sarcome de kaposi et négatif dans les tumeurs stromales.

Le CD117 n'est exprimé que rarement dans le sarcome de kaposi.

L. Tumeur myofibroblastique inflammatoire

M. Sarcome du stroma endométrial

VII. FACTEURS PRONOSTIQUES

A. Taille de la tumeur

La taille de la tumeur est un facteur important, et la difficulté est d'établir un seuil de malignité.

Ainsi des tumeurs de plus petite taille moins de 2 cm sans mitose visible ont pu se révéler métastatiques. Cependant Une tumeur de plus de 5 cm de diamètre est actuellement considérée comme maligne [4, 102,151].

B. Index mitotique

L'index mitotique est le facteur pronostique de récurrence le plus important. Le nombre de mitoses doit être évalué sur 5 mm². Cela correspond, sur les microscopes actuels, à 20 à 25 champs au grossissement x 40 au lieu des « 50 champs à fort grossissement (HPF) » indiqués dans les anciennes publications. [105]

C. Localisation tumorale

De grandes séries rétrospectives ont permis de préciser ces données, mettant ; en évidence en outre l'importance du siège de la tumeur sur le risque de récurrence [152,105].

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

D. 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 [153, 31,154].

E. Classifications pronostiques

Plusieurs classifications pronostiques existent mais les plus importantes sont celles de Fletcher basé sur la taille tumorale et l'index mitotique [11], Miettinen fondée sur la taille tumorale, l'index mitotique et le siège de la tumeur [94] et la dernière classification de Joensuu dérivée de celle du NIH qui intègre le caractère péjoratif de la perforation tumorale.

1. La classification de NIH

La National Institute of Health (NIH) a proposé en 2002 une classification afin de déterminer leur risque de récurrence/malignité en se basant sur deux critères histologiques : la taille de la tumeur dans son plus grand diamètre et l'index mitotique pour 50 champs à fort grossissement [4] (tableau 7).

Tableau 7: Risque évolutif des tumeurs stromales gastro-intestinales selon la classification du NIH proposé par Fletcher [4].

Risque	Taille	Index mitotique
Très faible	<5 cm	<5/50 HPF
Faible	2-5 cm	<5/50 HPF
Intermédiaire	<5 cm	6-10/50 HPF
	5-10 cm	<5/50 HPF
Elevé	>5 cm	>5/50 HPF
	>10 cm	Quelle que soit l'index mitotique
	Quelle que soit la taille	>10/50 HPF

2. La classification l'Armed Forced Institute of Pathology AFIP

En 2006, Miettinen a montré dans une large série de l'Armed Forced Institute of Pathology (AFIP) que le risque de métastases était également influencé par le siège de la tumeur pour une même taille et un même index mitotique [11] [95] (tableau 8).

Tableau 8: Classification pronostique des GIST d'après Miettinen et Lasota [11] et Emile [97] (2009)

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

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

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

Les chiffres sont basés sur le suivi à long terme d'études portant sur 1055 GIST gastrique, 629 GIST jéuno-iléales, 144 GIST duodénales et 111 GIST

rectales (AFIP : Armed Forces Institute of Pathology).

3. La classification de Joensuu

La classification de Joensuu dérivée de celle du NIH vise à mieux scinder les GIST à risque intermédiaire et élevé, en intégrant le caractère péjoratif d'une perforation tumorale [96].

Tableau 9: la classification de Joensuu dérivée de celle du NIH [96].

Risque de rechute	Taille	Index mitotique	Localisation
Très faible	$\leq 2\text{cm}$	≤ 5	Indifférent
Faible	$>2\text{-}5\text{cm}$	≤ 5	Indifférent
Intermédiaire	$\leq 5\text{cm}$ $>5\text{-}10\text{cm}$	6-10 ≤ 5	Gastrique Gastrique
Elevé	Indifférent $>10\text{cm}$ Indifférent $>5\text{cm}$ $\leq 5\text{cm}$ $>5\text{-}10\text{cm}$	Indifférent Indifférent >10 >5 >5 ≤ 5	Rupture tumorale Indifférent Indifférent Indifférent Non gastrique Non gastrique

F. Autres facteurs pronostics

D'autres facteurs pronostics cliniques et histologiques péjoratifs ont été proposés mais ils ne sont pas encore valides compte tenu du faible effectif de patients : Tumeurs symptomatiques, forme histologique mixte ou épithélioïde, forte cellularité, invasion de la muqueuse ou ulcération tumorale, nécrose tumorale, expression de Ki-67, PS-100, CD44, p53, bcl-2, MDM2 [96].

La présence d'une mutation de C-kit influence également le devenir des patients ayant une GIST localisée.

Dans notre série, la taille moyenne des tumeurs était de 8,05cm. L'index mitotique a été précisé chez 44 patients, mais cela ne nous a pas empêché de conclure le risque de récurrence dans la plupart des cas vu que la taille tumorale dans la majorité des cas dépasse 10 cm.

Le risque de récurrence de nos patients selon la classification de NIH :

- Très faible dans 3,70%
- Faible dans 25,93%
- Intermédiaire dans 16,67%
- Elevé dans 42,59%

Le risque de récurrence de nos patients selon la classification de l'AFIP :

- Aucun dans 5,56%
- Très faible dans 14,81%
- Faible dans 18,52%
- Modéré dans 7,41%
- Elevé dans 40,74%

Tableau 10: Comparaison du risque de récurrence selon la classification de NIH entre différentes études.

Etude	Risque			
	Très faible	Faible	Intermédiaire	Elevé
O. Hellara et al. [19]	0%	32%	24%	44%
Koumarianou et al. [74]	6,6%	6,6%	26,6%	53,3%
CHU Ibn rochd [22]	0%	0%	11%	75%
K.Søreide et al. [20]	15%	30%	22%	33%
Notre série	3,70%	25,93%	16,67%	42,59%

Tableau 11: Comparaison du risque de récurrence selon la classification de l'AFIP entre différentes études.

Etude	Risque de récurrence					
	Aucun	Très faible	Faible	Modéré	Elevé	ND
O. Hellara et al. [19]	0%	12%	32%	12%	32%	12%
Notre étude	5,56%	14,81%	18,52%	7,41%	40,74%	12,96%

ND : risque non déterminé par manque de données.

VIII. PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE

A. Buts

Le but du traitement des GIST est d'obtenir la guérison. Si la guérison n'est pas possible, le traitement cherche à arrêter l'évolution le plus longtemps possible pour permettre au malade de mener une vie aussi proche de la normale que possible en atténuant les symptômes de la maladie [98].

B. Moyens

1. Chirurgie

a. Principe de la chirurgie

La résection chirurgicale complète en monobloc de la tumeur (résection R0) est le seul traitement potentiellement curatif [99,66]. Il est essentiel d'éviter une perforation peropératoire qui entraîne une dissémination péritonéale et une survie similaire à celle des patients ayant eu une exérèse incomplète dans certaines études. Ces lésions souvent nécrotiques, sont fragiles et doivent donc être manipulées avec la plus grande précaution [99,66]. Il n'existe pas de consensus sur la marge optimale de résection, qui peut probablement être de 1 cm ou moins dès lors que la résection est R0. Les énucléations " simples " sont classiquement grevées d'un risque de récurrence plus élevé que les résections segmentaires, tout du moins pour les GIST gastriques et rectales [100]. Le curage ganglionnaire n'est pas la règle, car les métastases ganglionnaires sont rares et le risque de récurrence ganglionnaire est limité, sauf dans les formes pédiatriques.

En cas d'exérèse incomplète (R2) ou d'exérèse de nodules métastatiques péritonéaux associés, le pronostic spontané est mauvais. Le cas des résections

R1 reste l'objet de discussions, car il n'a pas été démontré qu'une résection R1 était associée à un moins bon pronostic [99].

b. Voies d'abord

✓ Chirurgie conventionnelle : [101]

Les incisions médianes verticales présentent l'avantage d'être vite ouvertes vite fermées, elles n'impliquent pas de section musculaire, aucun sacrifice nerveux, sont peu hémorragiques et extensibles en cas de nécessité. Elles constituent la référence en matière de chirurgie abdominale, montrant tout, des coupes au Douglas. Leurs inconvénients reposent essentiellement sur la section du tendon intermédiaire de la sangle des muscles larges, impliquant des troubles respiratoires.

Les éventrations semblent, sur de grandes séries, deux fois plus fréquentes que dans les incisions transversales.

✓ La coeliochirurgie :

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

La résection doit alors être effectuée avec des marges saines, sans effraction tumorale et avec une extraction protégée [102, 103].

Dans notre série la laparotomie était réalisée dans 81,63% des cas, alors que la coelioscopie n'était réalisée que dans 18,37%.

c. Chirurgie des GIST non métastatiques

❖ Tumeurs localisées :

Le geste chirurgical dépend du siège de la tumeur.

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

La résection sous cœlioscopie est une option possible si on ne prend pas le risque d'une effraction tumorale.

Elle doit être réservée aux petites tumeurs (classiquement moins de 5 cm) dont la séreuse n'est pas envahie. Plus que la taille elle même, l'important est d'éviter une rupture de la tumeur en per-opératoire.

Les tumeurs de siège péricardial ou prépylorique peuvent nécessiter une gastrectomie réglée. En cas de volumineuse tumeur, une gastrectomie totale peut être imposée par des contraintes anatomiques [67].

Pour les tumeurs du grêle, une résection segmentaire est recommandée. Une résection conservant le pancréas peut être envisagée en cas d'atteinte duodénale [106].

Pour les tumeurs du rectum et du colon, une chirurgie réglée est recommandée [105].

Pour les tumeurs œsophagiennes, il est possible dans les tumeurs stromales de moins de 65mm de diamètre, d'effectuer une exérèse par énucléation sous thoracoscopie plutôt que de réaliser une œsophagectomie [107].

En cas de petites tumeurs intramurales (< 2 cm), les énucléations sont

déconseillées. Cependant, dans certaines localisations délicates (œsophage et duodénum), une résection localisée peut être discutée à condition d'avoir informé le patient des avantages et des inconvénients potentiels, et d'assurer un suivi régulier [99]. Ce type d'intervention est néanmoins déconseillé pour les GIST du rectum du fait du risque évolutif.

Lorsque la lésion est résécable, un traitement néo-adjuvant par imatinib n'est pas indiqué [99,66]. En revanche, l'imatinib peut être indiqué après concertation pluridisciplinaire quand on estime qu'il peut modifier le geste opératoire en simplifiant la chirurgie ou en permettant une résection moins mutilante (préservation sphinctérienne pour le rectum par exemple). Ceci nécessite un suivi attentif afin de dépister précocement les 5-10 % de GIST d'emblée résistantes à l'imatinib. Par ailleurs, cette option s'adresse à des patients qui ne présentent pas un risque de complication chirurgicale de la tumeur (hémorragie en particulier). [104]

Concernant notre série : 59,25% des tumeurs étaient localisés non métastatiques.

➤ 16 patients avaient des tumeurs stromales gastriques localisées, les gestes réalisés étaient :

- ✓ Wedge résection dans 6 cas soit 37,5%
- ✓ Gastrectomie partielle dans 6 cas soit 37,5%
- ✓ Gastrectomie totale dans 2 cas soit 12,5%
- ✓ Enucléation dans 2 cas soit 12,5%

➤ 16 patients avaient des tumeurs stromales grêliques (dont 3 duodénales) localisées, les gestes réalisés étaient :

- ✓ Résection grêlique dans 13 cas soit 81,25%
- ✓ Wedge résection dans 2 cas soit 12,5%
- ✓ Tumorectomie dans 1 cas soit 6,25%

❖ Tumeurs localement avancées :

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

Une exérèse large parfois mutilante n'est licite que si l'exérèse est complète.

Cette attitude agressive est à moduler en fonction des organes concernés et du terrain.

L'alternative d'un traitement néo-adjuvant pourrait permettre de limiter le geste chirurgical initial et d'augmenter secondairement les chances de résection complète. La chirurgie est alors envisagée quand la réponse maximale est observée(après 6 à 12 mois de traitement) [108].

Concernant notre série :6 patients (soit 11,11%) avaient des tumeurs localement avancées ;

✓ Un traitement néo-adjuvant était indiqué pour 2 cas (6mois et 1an), suivi d'une gastrectomie partielle pour le premier, et d'une gastrectomie totale avec spléno pancréatectomie caudale pour le deuxième.

✓ 2 patients ont bénéficié d'une wedge résection, dont une était élargie à la rate et la queue du pancréas.

✓ Une duodéno-pancréatectomie céphalique élargie était indiquée pour 2 cas.

d. Chirurgie des GIST métastatiques

Les métastases sont principalement intra-abdominales, péritonéales et hépatiques.

Les études portant sur la résection de métastases hépatiques de GIST avant l'ère de l'imatinib sont d'effectifs souvent restreints en dehors des séries du Mémorial de New York qui rapporte 56 patients[109] et de celle de l'AFC (Association Française de Chirurgie) qui en rapporte 158 [110]. La médiane de survie après exérèse complète est de 39 mois et la survie à 5 ans de 30%. Bien entendu, ces résultats doivent être interprétés prudemment car il s'agit d'études rétrospectives et les patients opérés sont ceux qui avaient les meilleurs facteurs pronostiques. Le délai entre le traitement de la tumeur primitive et le diagnostic des métastases est un facteur essentiel retrouvé dans une analyse multi variée [111].

L'imatinib est le traitement de référence de première ligne.

L'exérèse de la tumeur primitive est indiquée en cas de signes cliniques de gravité (occlusion, hémorragie), et à discuter de manière multidisciplinaire (tenant compte du terrain et de l'importance du geste chirurgical) [86].

De même, l'exérèse de volumineuses masses nécrotiques après traitement par imatinib, symptomatiques, et dont le risque de rupture semble important est préférable à une chirurgie en urgence pour complication [109]. Une telle chirurgie ne peut être décidée que par une équipe entraînée [67].

Une exérèse chirurgicale ou une destruction par radiofréquence de métastases peuvent être envisagées chez les patients répondeurs ou stables après traitements par imatinib et potentiellement accessibles à une résection R0, ou en

cas de progression focale de la maladie sous imatinib [112, 113].

La poursuite du traitement par imatinib après chirurgie d'exérèse de métastases chez un patient déjà traité est justifiée jusqu'à toxicité, ou progression [67].

Dans notre série : 29,63% des cas avaient des métastases, réparties comme suit :

- Métastases hépatiques dans 10 cas
- Métastases péritonéales dans 3 cas
- Métastases pulmonaires et hépatiques dans 1 cas
- Métastases hépatiques et péritonéales dans 2 cas

Pour les tumeurs métastatiques de notre étude, 11 patients (soit 68,75%) ont bénéficié d'une résection chirurgicale dont 2 ont reçus un traitement néo-adjuvant. Le geste réalisé était la résection de la tumeur primitive, associé à une métastasectomie pour 4 cas.

2. Thérapeutiques ciblées

a. Imatinib (Glivec®)

C'est un inhibiteur sélectif de protéine tyrosine kinase (en particulier c-Kit, de c-abl, de bcr-abl et du récepteur du PDGF). L'imatinib a été utilisé initialement pour le traitement des leucémies myéloïdes chroniques [115–116]. L'imatinib entraîne une inhibition compétitive de la fixation d'ATP au niveau du Kit, ainsi une inhibition de la phosphorylation et par conséquent une interruption des voies de signalisation (MAP-K et AKT) [116]. L'étude pilote a été réalisée en mars 2000 chez une patiente avec une GIST métastatique, ayant

eu de l'imatinib à la dose de 400 mg/j. Les résultats ont été spectaculaires, avec réduction importante de la taille des lésions [117].

❖ En cas de métastases :

C'est un standard à partir des résultats de l'étude pilote, le groupe de l'EORTC amené une phase I incluant 40 patients (36 patients avec un GIST et quatre autres sarcomes) [118].

Vu les résultats prometteurs et la bonne tolérance du traitement, deux principales études phase II ont été menées en parallèle (B2222 et EORTC) ainsi qu'une troisième étude B1202 [119–120].

L'étude B2222 a été réalisée en 2002 par Demetri, elle a inclut 147 patients avec une GIST non résécables ou métastatique.

Deux bras ont été constitués, un bras A (n = 74) recevant 400 mg d'imatinib par jour et un bras B (n = 73) recevant 600 mg/j avec possibilité de cross-over vers 600 mg si progression sous 400 mg. Pour une médiane de suivi de 71 mois, le taux de réponse a été de 53,7 %, la médiane de survie sans progression a été de 24 mois (20 mois [400 mg/j] vs 26 mois [600 mg/j] ; p = 0,3712) et la survie globale à un an a été de 88 % identique pour les deux groupes [121,122]. L'actualisation de cette étude après neuf ans de suivi a été présentée à l'American Society of Clinical Oncology (ASCO) : 2011, le temps jusqu'à progression est de 14 % et le taux de survie globale à neuf ans est de 35 % [123].

La seconde étude randomisée phase II est celle de EORTC, ayant inclus 51 patients avec une GIST métastatique ou avancé ou autres sarcomes des tissus mous, la dose d'imatinib administrée a été de 800 mg/j. Les résultats ont été les

suivants : la réponse complète était de 4 %, la réponse partielle était de 67%, une stabilisation a été notée dans 19 % des cas et une progression chez 11% des malades, avec un bon profil de tolérance [119].

À partir des résultats de ces deux études phase II, l'imatinib est devenu un standard dans les GIST métastatiques (EMA : European Medicines Agency en 2001 et Food and Drug Administration [FDA] en 2002) [124,125].

✓ ***Dose optimale d'imatinib en cas de métastase*** : Une métaanalyse (METAGIST) a été réalisée à partir de deux études randomisées phase III (EU-AUS et US-CDN) [126]. Cette étude a inclus 1640 patients avec une GIST métastatique ou localement avancée. Il y avait deux bras, un bras recevant : 400 mg et un bras 800 mg. Pour une durée de suivi de 46 mois, la survie sans progression et la survie globale ont été identiques dans les deux bras, avec un profil de toxicité dose-dépendante. Il y avait un seul facteur prédictif de réponse, mutation de l'exon 9 du cKit [127]. À partir des résultats de cette étude, les guidelines National Comprehensive Cancer Network (NCCN) et European Society for Medical Oncology (ESMO) recommandent de commencer par une dose initiale de 400 mg/j ou bien une dose de 800 mg en cas de présence de mutation de l'exon 9 [128].

✓ ***Durée optimale d'imatinib en cas de métastase*** : Pour répondre à la question de la durée du traitement, une étude phase III randomisée BFR14 a comparé le traitement en continu versus interruption. Cette étude a inclus 182 patients avec une GIST métastatique ou localement avancé, la dose administrée d'imatinib était de 400 mg. La PFS était supérieure dans le bras continu 18 mois (95 % CI 15,0–23,6) ($p = 0,0001$) versus six mois dans le bras interruption (95 % CI 3,5–9,7) [132]. L'actualisation de ces résultats à trois ans et à cinq ans de

suivi a toujours montré un bénéfice en faveur du bras continue, en termes de survie sans progression (12,2 mois, 6,3 mois à cinq ans et trois ans respectivement) [129].

Que faire en cas de progression sous 400 mg d'imatinib ?

Une étude a inclus 133 patients parmi les 976 patients de l'étude EORTC, ayant progressé sous 400 mg de l'imatinib, ils ont été mis sous une double dose de 800 mg. Après le cross-over, 23 % des patients étaient toujours en vie après un an de suivi, et la médiane de PFS a été de 81 jours [130].

❖ En situation adjuvante :

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

L'étude ACOSOG Z9001 a inclus 700 patients avec une GIST supérieure à 3 cm après résection. Les patients ont été randomisés en deux bras : un bras recevant l'imatinib à la dose de 400 mg/j et un bras placebo pendant une durée d'un an. La survie sans récurrence à un an était en faveur du bras imatinib, 97 % versus 83 % ($p < 0,001$). Bien que cette étude ait fait émettre quelques critiques, l'imatinib a eu une autorisation de la FDA en janvier 2009, en adjuvant à la dose de 400 mg/j chez les patients avec un GIST Kit positive, à risque intermédiaire ou élevé [131–133].

✓ ***Durée optimale d'imatinib en adjuvant :*** L'étude SSGXVIII/AIO a comparé 12 mois du traitement versus 36 mois. L'objectif primaire était la survie sans récurrence (RFS) et les objectifs secondaires étaient : la survie globale, la survie spécifique à la GIST et la tolérance. La survie sans récurrence était plus importante dans le bras 36 mois que 12 mois (HR 0,46, 95 % CI 0,32–0,65 ;

$p < 0,0001$; 5-y RFS 65,6 % vs 47,9 %). Le bénéfice a été aussi retrouvé dans la survie globale (HR 0,45, 0,22–0,89 ; $p = 0,019$; 5-y OS 92,0 % vs 81,7 %). Avec une bonne tolérance du traitement [134]. À partir des résultats de cette étude, le standard actuellement est de trois ans en adjuvant.

❖ En situation néo adjuvante :

Deux études randomisées phase II ont été menées.

La première étude a été actualisée à l'ASCO 2011, elle a inclus 30 patients avec un GIST potentiellement résécable (localement avancé : groupe A, métastatique : groupe : B). Les patients ont reçu 600 mg d'imatinib par jour pendant une durée de huit à 12 semaines. Pour un suivi de cinq ans, les résultats sont les suivants : la survie sans progression était de 57% dans le bras A et 30 % dans le groupe B ; la survie spécifique de la maladie était de 77 % dans les deux groupes ; la survie globale était de 77 % dans le groupe A et de 68% dans le groupe B, avec une bonne tolérance du traitement [135].

La seconde étude a inclus 19 patients avec une GIST résécable, la dose administrée d'imatinib était de 600mg/j. La randomisation a été faite en trois groupes en fonction de la durée du traitement, trois, cinq ou sept jours. On a noté une bonne réponse radiologique (69 % de réponse à la TEP-TDM et 71 % à la TDM), ainsi qu'une corrélation très significative entre le pourcentage de cellules en apoptose et la durée du traitement ($p = 0,04$). La médiane de survie sans progression était de 46 mois [136].

Concernant notre série :

o vue la nature métastatique et la taille importante de la tumeur, 5 patients ont bénéficié d'un traitement à base d'Imatinib comme traitement médical essentiel.

o 4 patients ont bénéficié d'un traitement néo-adjuvant à base d'Imatinib à la dose de 400mg/j, suivi d'une résection chirurgicale :

- 2 patients suite à la nette régression tumorale observée sur les données du scanner abdominale de contrôle à 6 mois,
- Une patiente par la survenue d'une rupture tumorale 10 mois après
- Et un autre patient par la survenue de pré-rupture 1 an après.

o 18 patients avec fort potentiel de récurrence, une maladie métastatique et/ou localement avancée ont reçus un traitement adjuvant par l'imatinib à la dose de 400 mg/j pendant une durée allant de 2 mois à 3 ans avec une moyenne de 12 mois, la plupart d'entre eux l'ont pris de façon discontinue, en raison de son prix excessif.

b. Sunitinib

Le sunitinib est un inhibiteur oral de tyrosine-kinase agissant sur plusieurs récepteurs tyrosine kinase transmembranaires (KIT, VEGF, PDGF). Son efficacité a été démontrée par une étude de phase III multicentrique chez 312 patients avec une GIST métastatique ou non résécable ayant une résistance ou une intolérance à l'imatinib [137,138]. 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 [139].

c. Regorafenib

Le regorafenib est un inhibiteur oral de tyrosine-kinase proche du sorafenib, agissant sur plusieurs récepteurs tyrosine kinase transmembranaires (KIT, VEGF, PDGF). Son efficacité a été démontrée par une étude de phase III multicentrique contre placebo, chez des patients avec une GIST métastatique ou non résécable, résistants ou intolérants à l'imatinib et au sunitinib [140]. La dose préconisée est de 160 mg/j 3 semaines sur 4. La médiane de survie sans progression était de 4,8 mois dans le groupe regorafenib contre 0,9 mois dans le groupe ayant reçu le placebo ($p < 0,0001$). Il s'agit donc du traitement standard de troisième ligne en cas d'échec de l'imatinib et du sunitinib. Il dispose d'une AMM européenne depuis juillet 2014.

d. Autres molécules : [105]

D'autres molécules font l'objet d'études notamment après échappement à l'imatinib et au sunitinib dans les GIST métastatiques.

Le sorafénib (Nexavar®) est un inhibiteur multikinases à action anti-angiogénique qui a montré une efficacité dans deux études de phase II, mais n'a pas été développé dans cette indication.

Le masitinib (AB10-10) est un inhibiteur oral de tyrosine-kinases, qui a montré en phase II une efficacité en première ligne et qui est testé en phase III en première (contre imatinib) et deuxième ligne (contre sunitinib).

Le pazopanib, un autre inhibiteur de VEGFR2 est actuellement évalué dans un essai randomisé contre soins de support (avec cross over).

Le nilotinib (Tassigna®) est un inhibiteur oral de tyrosine-kinases qui dispose d'une AMM dans la leucémie myéloïde chronique et qui n'a pas montré

de supériorité sur l'imatinib lors de l'analyse intermédiaire d'une phase III.

3. Autres traitements

L'efficacité de la chimiothérapie systémique dans les tumeurs stromales est très faible, avec des taux de réponse de 0 à 10 % [141]. En ce qui concerne la radiothérapie, elle n'est utilisée que ponctuellement à visée symptomatique dans des cas de tumeurs fixées, responsables de douleurs ou hémorragiques [141].

C. Indications thérapeutiques :[105]

Toutes les décisions thérapeutiques concernant une GIST doivent faire l'objet d'une réunion de concertation multidisciplinaire.

1. GIST résécable non métastatique, résection R0

Références:

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

Options :

- Imatinib en adjuvant pendant 3 ans si GIST à risque intermédiaire de récurrence (avis d'expert).
- Cas particulier des petites GIST (avis d'expert):
 - Si GIST de l'estomac < 2 cm de diamètre : surveillance ou résection chirurgicale.

Si surveillance : écho-endoscopie (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 quelle que soit la taille.
- Pour les GIST rectales une résection segmentaire est recommandée.

2. GIST résécable non métastatique, résection R1 ou R2

Options :

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

Lorsque la séreuse est envahie (GIST de grande taille) ou qu'il y a eu une effraction tumorale, le pronostic est surtout lié à l'essaimage péritonéal et non plus à la tranche de section viscérale et une reprise d'exérèse n'est donc pas utile. En revanche, la reprise se discute lorsque 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*).

3. GIST résécable, mais survenant dans un contexte de prédisposition familial

➤ 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 [99].

➤ Contexte de syndrome de Carney-Stratakis ou de perte d'expression de SDHB (GIST épithélioïdes gastriques du sujet d'âge < 30 ans). Des métastases ganglionnaires ont été rapportées, ce qui peut faire discuter un curage ganglionnaire dans ces formes rares.

➤ Contexte de mutation germinale de l'exon 13 de KIT : un traitement prolongé par imatinib peut être proposé en cas de GIST symptomatique, de plus de 3 cm et/ou à croissance rapide [142].

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

Options :

➤ Discuter un traitement néo-adjuvant par imatinib à 400mg/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 est à discuter au maximum de la réponse objective après 6 à 12 mois d'imatinib (accord d'experts).

➤ Imatinib en adjuvant si GIST à risque élevé ou intermédiaire de récurrence (accord d'experts).

5. GIST non résécable, non métastatique

Références :

- Traitement par imatinib 400 mg/j (accord d'experts).
- Résection chirurgicale secondaire dans un centre spécialisé est à discuter au maximum de la réponse objective, après 6 à 12 mois d'imatinib (accord d'experts).

Options :

- Traitement par imatinib à 800 mg/j d'emblée si mutation de l'exon 9 connue (avis d'experts).

6. GIST métastatique

Références :

- Traitement par imatinib 400 mg/j (niveau de la recommandation : grade A).
- Exérèse de la tumeur primitive à discuter s'il y a un risque de complication (accord d'experts).
- Traitement par imatinib 800 mg/j d'emblée si mutation de l'exon 9 (avis d'experts).

Options :

- Si réponse ou stabilité et résection R0 potentiellement réalisable : résection ou radiofréquence des métastases après traitement par imatinib (procédure expérimentale), et poursuite de l'imatinib en post-opératoire (*avis d'expert*).

➤ Exérèse de métastases nécrotiques sous imatinib à discuter si risque de complication, en particulier de rupture de masses liquéfiées (*accord d'experts*).

Cas particulier : résection initiale (avant tout traitement par imatinib) complète (R0) d'une maladie métastatique limitée dans le même temps que la tumeur primitive : traitement complémentaire par imatinib dont les modalités sont à discuter en RCP (*avis d'expert*).

7. Progression sous imatinib a la dose de 400 mg/j

Références:

- Avis auprès d'une RCP du réseau NETSARC.
- Pas d'arrêt immédiat de l'imatinib avant la décision thérapeutique.
- Vérifier l'observance du traitement.
- Augmentation de l'imatinib à 800 mg/j (*avis d'expert*)
- Ou sunitinib (50 mg/j 4 semaines sur 6) (*niveau de la recommandation : grade A*).

Options :

- Contrôler l'exposition au traitement (par un dosage plasmatique du taux d'imatinib).
- Résection ou radiofréquence voire embolisation des métastases si progression focale sous imatinib et augmentation de l'imatinib à 800 mg/j (*avis d'expert*).
- Sunitinib en continu à 37,5 mg/j plutôt qu'à 50 mg/j 4 semaines sur 6.

8. Progression sous imatinib 800 mg/j et sunitinib

Références :

- o Regorafenib 160 mg/j, 3 semaines sur 4.

IX. Suivi et surveillance

A. Surveillance après résection chirurgicale à visée curative

Toutes les tumeurs stromales présentent un risque de récurrence locale et générale, même 10 à 20 ans après un traitement supposé curateur [38].

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

La surveillance doit comprendre un examen clinique et un scanner spiralé abdomino-pelvien ou optionnellement une échographie abdominale.

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 basse, l'IRM abdominale est une alternative au scanner [99].

B. Rythme de surveillance

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 [66][143].

Il n'y a pas de données sur un suivi optimal pour les patients atteints de GIST.

Aucun schéma de surveillance n'est validé

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

o 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.

o Pour les tumeurs à risque intermédiaire la surveillance comprend un

examen clinique et un scanner spiralé abdomino-pelvien à 3 mois puis tous les 6 mois jusqu' à 5 ans, puis annuels.

o 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.

o Enfin pour les tumeurs à très faible risque il n'y a pas de surveillance systématique [57].

C. Critères d'évaluation par imagerie et surveillance au cours d'un traitement par imatinib

1. Modalités de surveillance

Il est rapidement apparu que l'imagerie morphologique simple n'était pas suffisante pour évaluer la réponse thérapeutique des GIST aux thérapeutiques ciblées.

Des critères d'évaluation tomодensitométriques appropriés aux GIST ont été proposés par CHOI pour définir le contrôle de la maladie sous imatinib [51] ; notamment une diminution de la taille (mesure unidimensionnelle) > 10 % et/ou une diminution de la densité après injection (mesurée 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 [51].

Tableau 12: critères de "CHOI" [51]

Réponse	Choi (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 $\geq 15\%$. 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.

2. Rythme de surveillance

Un examen clinique, un hémogramme et bilan hépatique tous les mois initialement avec un scanner spiralé abdomino-pelvien avec mesure de densité des lésions sont réalisés tous les 3 mois.

Une écho-Doppler avec injection de produit de contraste (pré-thérapeutique puis réalisable dès J7 ou J28, puis tous les 3 mois) ou un TEP au FDG (pré-thérapeutique puis réalisable dès J7 ou J28, puis tous les 3 mois) sont proposés optionnellement.

Dans notre série :36 patients, soit 66,67%, ont bénéficié d'une surveillance clinique, biologique et radiologique régulière.

La durée moyenne du suivi était de 36,83 mois avec des extrêmes de 2 mois et 9ans.

X. Résultats carcinologiques

A. Survie

En général, la survie à long terme de GIST après une chirurgie à visée curative est fortement liée au grade de malignité (la taille de la tumeur, le taux mitotique, l'emplacement, la rupture de la tumeur) ainsi que le type de mutations. [144]

D'après des études, la survie globale est de 86% pour les tumeurs à faible risque de malignité et de 43 % pour les tumeurs à haut risque.[82]

Concernant le type de mutation, une étude a montré que la survie globale à 3ans est de 83% quand la mutation affecte l'exon 11 contre 40% pour l'exon 9.[145]

L'imatinib a également amélioré le pronostic de ces tumeurs.

Ainsi avant son utilisation comme un traitement adjuvant après résection complète de la tumeur, plusieurs grandes études rétrospectives rapportaient un taux de récurrence locale de 40 % ou plus et un taux de survie à cinq ans compris entre 40 % et 90 % [17]. L'avènement de cette thérapie a permis d'augmenter de 64% la survie des patients atteints de GIST localisées. Dans une série australienne portant sur 511 GIST, la survie globale (tout stade confondu) est passée de 52% avant l'ère de l'imatinib à 72% à 5 ans [146]

Concernant les GIST avancées et métastatiques, la survie médiane avant l'introduction de l'imatinib était de 10 à 12 mois. Son utilisation a permis d'en transformer le pronostic avec une survie qui est passée de 30% à un an à 90%. [45]

Dans notre série la survie globale était de 85,29% à un an, de 80,65% à 2ans et de 50% à 5 ans.

B. Récidives

Les récurrences surviennent pour plus de la moitié d'entre elles dans les 2 ans suivant la chirurgie de la tumeur primitive [100]. 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 [147].

La récurrence tumorale a été notée dans 24,07% des cas après un délai variable de 1 mois à 7ans avec une moyenne de 23,38 mois après l'intervention initiale.

1. Récurrences locales

Les récurrences purement locales (à différencier des récurrences régionales) ne concernent qu'une petite minorité des patients. Dans l'étude de Mudan [148], les récurrences locales étaient associées dans la moitié des cas à des métastases et les résections complètes de ces récurrences 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 pour la survie était l'intervalle entre la chirurgie initiale et la récurrence.

2. Récidives métastatiques

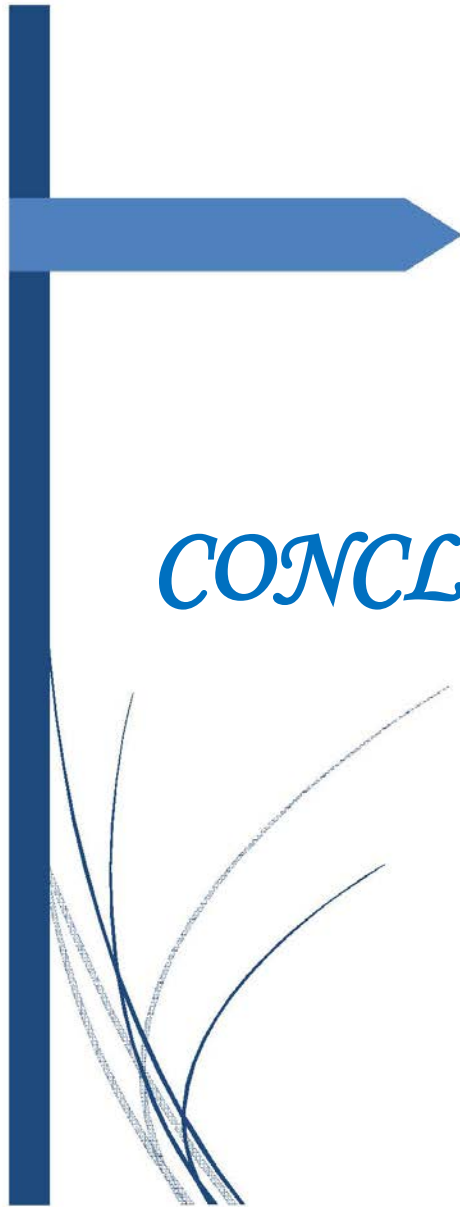
Les métastases hépatiques des GISTs sont rarement isolées: dans l'étude de Rutkowski, 60% des métastases hépatiques étaient accompagnées d'un essaimage péritonéal ou de récurrences locales [149].

Elles sont le plus souvent multiples et bilobaires (89 et 74 % respectivement) [100]. Ces caractéristiques tumorales expliquent le taux de résectabilité faible observé dans ce type de métastases, 17 % dans la série de De Matteo [147][66]. 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 [150].

Dans notre série :

- 3 patients ont présenté une récurrence locale,
- 2 patients ont présenté une récurrence locale associée à des métastases hépatiques
- 1 patient a présenté une récurrence locale associée à des métastases hépatiques et osseuses
- 1 patient a présenté une récurrence locale associée à des métastases hépatiques et péritonéales
- 1 patient a présenté une récurrence locale associée à des métastases péritonéales
- 3 patients ont présenté des métastases hépatiques isolées
- 1 patient a présenté des métastases hépatiques et pulmonaires
- 1 patient a présenté des métastases hépatiques, péritonéales et pulmonaires.

Parmi les patients qui ont eu des récurrences, 3 ont bénéficié d'une résection de la récurrence, 2 ont bénéficié d'une métastasectomie. Le traitement médical à base d'Imatinib était indiqué pour 12 patients.



CONCLUSION

Les GIST sont des tumeurs rares dans notre contexte mais restent les tumeurs mésenchymateuses les plus fréquentes du tube digestif.

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

L'expression du proto-oncogène C-KIT, un récepteur membranaire à activité tyrosine-kinase est considérée comme caractéristique spécifique des GISTs.

L'aspect histologique est souvent évocateur. Le recours à l'immunohistochimie est nécessaire pour obtenir un diagnostic définitif.

Leur évaluation pronostique n'est pas toujours aisée. Les paramètres prédictifs les plus discriminants de malignité sont : la taille tumorale, l'index mitotique et la localisation au long du tube digestif.

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

La prise en charge requiert une approche multidisciplinaire faisant appel à la chirurgie, qui reste le seul traitement curatif, et aux inhibiteurs de KIT, avec en chef de file l'imatinib. Ce dernier a révolutionné le traitement des tumeurs stromales non résécables ou métastatiques, réputées pour être particulièrement résistantes aux chimiothérapies conventionnelles et à la radiothérapie.

La surveillance prolongée est nécessaire du fait de la récurrence tardive des tumeurs même à potentiel de malignité réduit.

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



RESUMES

RESUME

Titre : chirurgie des tumeurs stromales gastro-intestinales : actualisation des résultats carcinologiques « expérience CH C »

Auteur : Fadoua RHAIB

Mots clés : tumeur stromale, traitement, résultats

Bien qu'elles soient rares, les tumeurs stromales gastro-intestinales(GIST), sont les tumeurs mésenchymateuses les plus fréquentes du tube digestif. Elles ont connu récemment beaucoup de progrès tant sur le plan diagnostique que thérapeutique.

L'objectif de notre travail est d'évaluer les résultats du traitement des GIST et de dégager les facteurs pronostiques, en nous appuyant sur une étude descriptive rétrospective de 54 cas colligés au service de chirurgie C du CHU Avicenne RABAT, étalée sur une période de 11 ans (2006-2016).

L'âge moyen de nos patients était de 55,74ans, avec un sexe ratio de 0,86 au profit du sexe féminin.

Les symptômes les plus fréquemment rencontrés étaient les douleurs abdominales et les hémorragies digestives.

La TDM et l'endoscopie ont constitué les deux principaux examens complémentaires pour caractériser la tumeur.

La localisation tumorale avait intéressé essentiellement l'estomac (53,70%) et l'intestin grêle (42,59%), plus rarement le rectum (1,85%) et le pancréas (1,85%).

Le diagnostic de certitude des GIST est basé sur l'examen anatomopathologique et/ou confirmation immunohistochimique à l'aide des marqueurs CD117 et/ou CD34.

La résection chirurgicale a constitué le traitement initial chez 49 patients, suivie d'un traitement adjuvant par imatinib chez 18 patients. L'imatinib a été utilisé comme néo adjuvant chez 4 malades. Alors que 5 patients ont reçus l'imatinib comme traitement médical essentiel.

La tumeur était de bas grade dans 38,89% des cas, de grade intermédiaire dans 7,41% des cas et de haut grade dans 40,74% des cas.

L'évolution était favorable chez 21 patients, la récurrence tumorale a été observée dans 13 cas.

La survie globale était de 85,29% à un an, de 80,65% à 2ans, et de 50% à 5ans.

ABSTRACT

Title: surgery of gastrointestinal stromal tumors: update of the oncological results "experience CH C"

Author: Fadoua RHAIB

Key words: Stromal tumor, treatment, results

Although rare, gastrointestinal stromal tumors (GIST) are the most common mesenchymal tumors of the gastrointestinal tract. They have recently made a lot of progress both diagnostically and therapeutically.

The objective of our work is to evaluate the results of the GIST treatment and to identify the prognostic factors, based on a retrospective descriptive study of 54 cases collected in the surgery department C of the Avicenne RABAT University Hospital center, for a period of 11 years (2006-2016).

The average age of our patients was 55.74 years, with a sex ratio of 0.86 in favor of the female sex.

The most frequently encountered symptoms were abdominal pain and gastrointestinal bleeding.

CT and endoscopy were the two main complementary tests to characterize the tumor.

Tumoral localization was mainly concerned with the stomach (53.70%) and the small intestine (42.59%), more rarely the rectum (1.85%) and the pancreas (1.85%).

The diagnosis of GIST certainty is based on histopathological examination and/or immunohistochemical confirmation using CD117 and/or CD34 markers.

Surgical resection was the initial treatment in 49 patients, followed by adjuvant imatinib treatment in 18 patients. Imatinib was used as a neo-adjuvant in 4 patients. While 5 patients received imatinib as essential medical treatment.

The tumor was low grade in 38.89% of cases, intermediate grade in 7.41% of cases and high grade in 40.74% of cases.

The evolution was favorable in 21 patients, tumor recurrence was observed in 13 cases.

Overall survival was 85.29% at one year, 80.65% at 2 years, and 50% at 5 years.

ملخص

العنوان: جراحة الأورام السدوية المعدية المعوية: تحديث نتائج الأورام "تجربة المصحة الجراحية ج"

المؤلفة: فدوى غايب

الكلمات الأساسية: الأورام السدوية-العلاج-النتائج

تعتبر الأورام السدوية المعدية المعوية الأورام اللحمية الأكثر شيوعاً في الجهاز الهضمي ، رغم كونها نوعاً نادراً.

قد عرفت هذه الأورام مؤخراً تطوراً سواء على مستوى التشخيص أو العلاج. الهدف من هذا العمل هو تقييم نتائج علاج هذه الأورام و استخراج العوامل المحددة لمصيرها ، انطلاقاً من دراسة تحليلية رجعية ل 54 حالة، استجمعت على مدى 11 سنة (من 2006 إلى 2016) بمصلحة الجراحة ج بالمستشفى الجامعي ابن سينا بالرباط.

متوسط العمر لهذه الحالات كان هو 55.74 سنة، نسبة الجنس كانت هي 0.86 لصالح الإناث. شكلت آلام البطن و نزيف الجهاز الهضمي الأعراض الأكثر شيوعاً. شكل التصوير المقطعي و المنظار أهم الفحوص التكميلية لتمييز الورم. تتوضع الأورام أساساً على مستوى المعدة (% 53.70) و المعى الدقيق (% 42.59)، ونادراً الشرج (% 1.85) و البنكرياس (% 1.85).

يعتمد تأكيد التشخيص على التشريح الدقيق و (أو) الدراسة النسيجية باستعمال

CD117/CD34 المؤشرين

تضمن العلاج الأولي الاستئصال الجراحي لدى 49 مريض، متبوعاً بالايمايتينيب كعلاج معزز لدى 18 مريضاً، و استخدم كعلاج قبل معزز في 4 حالات. بينما كان الايمايتينيب هو العلاج الأساسي ل 5 مرضى.

كان مستوى الورم منخفضاً بالنسبة ل % 38.89 من الحالات ، متوسطاً بالنسبة ل % 7.41 من الحالات و عالياً بالنسبة ل % 40.74 من الحالات.

كان التطور ايجابياً لدى 21 مريضاً، بينما لوحظت الانتكاسة لدى 13 حالة.

عموماً كان البقاء على قيد الحياة يعادل % 85.29 في عام واحد، و % 80.65 في عامين، و % 50 في 5 سنوات.



REFERENCES

- [1]. **Miettinen M, Lasota J.** Gastrointestinal stromal tumors-definition, clinical, histological, immunohistochemical and molecular genetic features and differential diagnosis. *Virchows Arch* 2001 ; 438 : 1-12.
- [2]. **Kemmer K, Corless CL, Fletcher JA, Mc Greevey L, Haley A, Griffith D, et al.** Gut pace maker cells : the interstitial cells of Cajal (ICC). *Am J Pathol* 2003 ; 39 : 137-61.
- [3]. **Sirkar K, Hewlett BR, Huizinga JD, Chorneyko K, Berezin I, Ridell RH.** Interstitial cells of Cajal as precursors of gastrointestinal stromal tumors. *Am J Surg Pathol* 1999 ; 23 : 377-89.
- [4]. **Fletcher CD, Berman JJ, Corless C, Gorstein F, Lasota J, Longley BJ et al.** Diagnosis of gastrointestinal stromal tumors : A consensus approach. *Hum pathology* 2002 ; 33 : 459-65.
- [5]. **Blay JY, Bonvalot S, Casali P, Choi H, Debiec-Richter M, Dei Tos AP et al.** Consensus Conference of 20-21 March 2004, under the auspices of ESMO. *Ann oncol* 2005 ; 26 : 566-78.
- [6]. **Cypriano MS, Jenkis JJ, Papo AS, Rao BN, Daw NC.** Pediatric gastrointestinal stromal tumors and leiomyosarcoma. *Cancer* 2004 ; 101 : 39-50.
- [7]. **Price VE, Zielenska M, Chilton-MacNeill S, Smith CR, Pappo AS.** Clinical and molecular characteristics of pediatric gastrointestinal stromal tumors (GISTs). *Pediatric Blood Cancer* 2005 ; 4 :20-4.
- [8]. **O’Riain C, Corless CL, Heinrich MC, Keegan D, Vioreanu M, Maguire D, et al.** Gastrointestinal stromal tumors : insights from a new familial GIST kindred with unusual genetic and pathologic features. *Am J*

Surg Pathol 2005 ; 29 : 1680-3.

- [9]. **Miettinen M, Fetscher JF, Sobin LH, Lasota J.** Gastro intestinal stromal tumors in patients with neurofibromatosis 1 : a clinicopathologic and molecular genetic study of 45 cases. Am J Surg Pathol 2006 ; 30 : 90-6.
- [10]. **Carney JA.** Gastric stromal sarcoma, pulmonary chondroma and extraadrenal paraganglioma (Carney triad) : natural history, adrenocortical component and possible familial occurrence. Mayo Clin Proc 1999 ; 74 : 543-52.
- [11]. **Miettinen M, Lasota J.** Gastrointestinal stromal tumors: pathology and prognosis at different sites. Semin Diagn Pathol 2006;23:70–83.
- [12]. **Miettinen M, Lasota J.** Gastrointestinal stromal tumors: review on morphology, molecular pathology, prognosis, and differential diagnosis. Arch Pathol Lab Med 2006;130:1466–1478.
- [13]. **Bensimhon D, Soyer P, Boudiaf M, Fargeaudou Y, Nemeth J, Pocard M, et al.** Imagerie des tumeurs stromales digestives. J Radiol 2009;90:469–80.
- [14]. **Landi B, Lecomte T, Berger A, Cellier C.** Traitement des tumeurs stromales digestives. Gastroenterol Clin Biol 2004;28:893–901.
- [15]. **Hjermstad BM, Sobin LH, Helwig EB.** Stromal tumors of the gastrointestinal tract: myogenic or neurogenic? Am J Surg Pathol 1987 ; 41 : 383-6
- [16]. **Ma CK, Amin MB, Kintanar E, Linden MD, Zarbo RJ.** Immunohistologic characterization of gastrointestinal stromal tumors: a

study of 82 cases compared with 11 cases of leiomyomas. *Mod Pathol* 1993 ; 6 : 139-44.

- [17]. **ROGGIN kk et al**, Modern treatement of gastric GIST *World J Gastroenterol* 2012 December 14; 18(46): 6720-6728
- [18]. **Miettinen M, Lasota J, Sobin LH**. Gastrointestinal stromal tumors of stomach in children and young adults. A clinicopathologie, immunohistochemical and molecular genetic study of 44 cases with long term follow-up and review of the litterature. *Am J Surg Pathol* 2005; 29: 1373-1381.
- [19]. **O. Hellara, O. Toumi, R. Hadhri, W. Ben Mansour, I. Akkari, A. Moussa et al**. Epidemiological, clinical features therapeutic results and evolution of gastrointestinal stromal tumour: about 25 cases. *La tunisie Medicale* - 2014 ; Vol 92 (n°06) : 391-398
- [20]. **Kjetil Søreidea,b, Oddvar M. Sandvika, Jon Arne Søreidea,b, Vanja Giljacac, Andrea Jureckovad et al**. Global epidemiology of gastrointestinal stromal tumours (GIST): A systematic review of population-based cohort studies. *Cancer Epidemiology* 40 (2016) 39–46
- [21]. **CAO Hui, ZHANG Yun, WANG Ming, SHEN Dan-ping, SHENG Zhi-yong, NI Xing-zhi et al**. Prognostic analysis of patients with gastrointestinal stromal tumors: a single unit experience with surgical treatment of primary disease. *Chinese Medical Journal* 2010;123(2):131-136

- [22]. **Ghita EL MACHTANI IDRISSE**. TUMEURS STROMALES GASTRO-INTESTINALES: Etude rétrospective à propos de 54 cas. These Casablanca N° 82 - 21/03/2011
- [23]. **Oumnia FORSI**. LES TUMEURS STROMALES GASTRO INTESTINALES AU SERVICE DE MEDECINE «B » DU CHU AVICENNE DE RABAT.THESE N°111 - 2011
- [24]. **Nasir Ud Din, Zubair Ahmad, Huma Arshad, Romana Idrees, Naila Kayani** Gastrointestinal Stromal Tumors: A Clinicopathologic and Risk Stratification Study of 255 Cases from Pakistan and Review of Literature Asian Pac J Cancer Prev, 16 (12), 4873-4880
- [25]. **K.M. Kim, D.W. Kang, W.S. Moon, J.B. Park, C.K. Park, J.H. Sohn, et al.** Gastrointestinal stromal tumors in Koreans: it's incidence and the clinical, pathologic and immunohistochemical findings, J. Korean Med. Sci. 20 (2005) 977–984.
- [26]. **Z.H. Wang, X.B. Liang, Y. Wang, G.L. Ma, Y.Q. Qu, X.W. Tian,** Epidemiology survey of gastrointestinal stromal tumor in Shanxi Province in 2011, Zhonghua yi xue za zhi 93 (2013) 2541–2544.
- [27]. **Sonja E Steigen, Bodil Bjerkehagen, Hans K Haugland, Ivar S Nordrum,Else Marit Løberg, et al.** Diagnostic and prognostic markers for gastrointestinal stromal tumors in Norway. Modern Pathology (2008) 21, 46–53
- [28]. **G. Monges, S. Bisot-Locard, J.Y. Blay, A.M. Bouvier, M. Urbieta, J.M. Coindre, et al.,** The estimated incidence of gastrointestinal stromal tumors in France: results of PROGIST study conducted among

- pathologists, Bull. du Cancer 97 (2010) E16–22.
- [29]. **Rammohan A, Sathyanesan J, Rajendran K, Pitchaimuthu A, Perumal SK, Srinivasan U et al.** (2013) A gist of gastrointestinal stromal tumors: a review. World J Gastrointest Oncol. 5:102–112
 - [30]. **SGAGLIA E, JAZERON J.-F., DIEBOLD M-D., BOUCHE.** Tumeurs stromales gastrointestinales.EMC,Gastro-enterologie,9-027-A-15.2010
 - [31]. **S. BONVALOT.** Surgical management of GIST in the era of Gleevec. Annales de chirurgie 2005, vol. 130, no3, pp. 144-151
 - [32]. **S. REJCHRT, VĚRA TY ČOV, J. BUREŠ.**Tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST). Acta Endoscopica Volume 35 - N° 2 – 2005.
 - [33]. Gastrointestinal stromal tumors (GISTs): Clinical aspects L. I. Fernández Salazar, T. Álvarez Gago¹, A. Sanz Rubiales², B. Velayos Jiménez, R. Aller de la Fuente and J. M. González Hernández 1130-0108/2007/99/1/19-24
 - [34]. **JUDITH DIMENT et al.** Carney triad: case report and molecular analysis of gastric tumor.Human Pathology(2005) 36, 112–116.
 - [35]. **MICHAEL T et al.** Endosonographic Diagnosis of Recurrent Gastrointestinal Stromal Tumors Associated With Carney's Syndrome.GASTROENTEROLOGY 2005;128:169–174.
 - [36]. **J. GIULY B. MONGES et al.** Maladie de Recklinghausen et tumeurs stromales digestives.Ann Chir 2002 ; 127 :477-9.

- [37]. **FREDERIK P. LI, JONATHAN et al.** Familial Gastrointestinal Stromal Tumor Syndrome: Phenotypic and Molecular Features in a Kindred. *J Clin Oncol* 23:2735-2743.
- [38]. **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.
- [39]. **Taro Ishii, Yasushi Kuyama, Masayuki Obara, Masami Yamanaka et Tetsuo Imamura.** Gastrointestinal Stromal Tumor of the Stomach. *Internal Medicine* 36: 392-397,1997).
- [40]. **F MIGNON , C JULIÉ , R IZZILLO , A LUCIANI , F GUICHOUX , B MESUROLLE , M EL HAJAM , SD QANADLI AND AL** Imagerie des tumeurs stromales gastriques : corrélations radioanatomopathologiques. à propos de quatre cas. *j radiol* 2000; 81 : 874-881
- [41]. **B. LANDI, O. BOUCHE, R. GUIMBAUD, J.-A. CHAYVIALLE** Tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST) de taille limitée (inférieure à 5 cm) : revue de la littérature et propositions pour la prise en charge. **ELSEVIER MASSON** 2010
- [42]. **POLKOWSKI M, BUTRUK E.** Submucosal lesions. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2005;15:33—54, viii.
- [43]. **Lau S, Tam KF, Kam CK, Lui CK, Lui CY, Siu CW, et al.** Imaging of Gastrointestinal stromal tumors (GIST). *Clin Radiol* 2004; 59(6): 487-498.

- [44]. **Landi B, Lecomte T, Cellier C.** Tumeurs stromales digestives Association française de conference de l'hépatogastro-entérologie. Mars 2002 ; 184-190.
- [45]. **Landi B, Lecomte T, Cellier C.** Tumeurs stromales digestives. Hépat Gastr, 2003 ; 103 : 187-196.
- [46]. **Sandrasegaran K, Rajesh A, Rushing DA, Rydberg J, Akisik FM, Henley JD.** Gastrointestinal stromal tumors: CT and MRI findings. Eur Radiol 2005;15:1407–14.
- [47]. **Velasco S, Milin S, Maurel C, Richer JP, Sylvain C, Hannequin J, et al.** Scanographic features of gastrointestinal stromal tumors : aspects tomodensitométriques des tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST). Gastroenterol Clin Biol 2008;32:1001–13.
- [48]. **Taïeb S, Ceugnart L, Bonodeau F, Vanseymortier L, Adenis A.** GIST : rôle de l'imagerie. J Chir 2008;145(suppl. 3). doi:JCHIR-09-2008-145-S3-0021-7697-101019-200811018.
- [49]. **Ghanem N, Althoefer C, Furtwangler A, et al.** Computed tomography in gastrointestinal stromal tumors. Eur Radiol 2003;13:1669–78.
- [50]. **Hong X, Choi H, Loyer EM, Benjamin RS, Trent JC, Charnsangavej C.** Gastrointestinal stromal tumor: role of CT in diagnosis and in response evaluation and surveillance after treatment with imatinib. Radiographics 2006;26:481–95.
- [51]. **Choi H, Charnsangavej C, Faria SC, et al.** Correlation of computed tomography and positron emission tomography in patients with metastatic gastrointestinal stromal tumor treated at a single institution with imatinib

mesylate: proposal of new computed tomography response criteria. J Clin Oncol 2007;25:1753–9.

- [52]. **Shankar S, van Sonnenberg 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.
- [53]. **Demuyneck F, Morvan J, Brochart C, Blanpain S, Brasseur A, Fuks D, et al.** Suivi radiologique des tumeurs gastro-intestinales stromales (GIST) sous traitement : à propos d'un cas. J Radiol 2009;90:735–8.
- [54]. **Lupescu IG, Grasu M, Boros M, Gheorgh C, Ionesc M, Popescu I, et al.** Gastrointestinal Stromal Tumors: Retrospective Analysis of the Computer-Tomographic Aspects. J Gastrointestin Liver Dis 2007; 16: 147-151.
- [55]. **Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, Wanders J, Kaplan RS, Rubinstein et al.** New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. J Natl Cancer Inst 2000; 92: 205-216.
- [56]. **Sandrasegaran K, Rajesh A, Rydberg J, Rushing DA, Akisik FM, Henley JD.** Gastrointestinal stromal tumors: clinical, radiologic and pathologic features. AJR Am J Roentgenol 2005; 184: 80-811.
- [57]. **Dr Bruno LANDI, Pr J-Y Blay, Dr Sylvie Bonvalot, Pr Olivier Bouché, Pr Jean Michel Coindre, Pr Jean François Émile et al.** Tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST). <http://www.tncd.org/> 25/07/2015
- [58]. **Alberini JL, Al Nakib M, Gontier E, cvitkovic F, Rixe O, Rougier P et al.** Place de l'imagerie par Tomographie par émissions de positrons pour

les tumeurs stromales gastrointestinales. Gastroentérologie Clinique et Biologique 2007;31:585-93.

- [59]. **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.
- [60]. **G. A. Watson¹, D. Kelly, M. Melland-Smith, J. Gleeson¹, G. McEntee, C. M. Kelly et al.** Get the GIST? An overview of gastrointestinal stromal tumours. Ir J Med Sci DOI 10.1007/s11845-016-1410-1
- [61]. **Kamiyama Y, Aihara R, Nakabayashi T, Mochiki E, Asao T, Kuwano H et al.** 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography: useful technique for predicting malignant potential of gastrointestinal stromal tumors. World J Surg 29:1429
- [62]. **Johnson AT, Khan AL, Bleakney R, Keenan RA.** Stromal tumors within a Meckel's diverticulum: Ctand ultrasound findings. British J Radiology 2001; 74: 1142-1144.
- [63]. **Hu X, FORSTER J, Damjanov L.** Primary malignant gastrointestinal stromal tumor of the liver. Arch Pathol Lab Med 2003; 127: 1606-1608.
- [64]. **Sato O, Wada T, Kawai A, Yamaguchi U, Makimoto A, Kokai Y et al.** Gastrointestinal stromal tumor of pancreas: case report with documation of KIT gene mutation. Cancer 2005; 446-470-2.
- [65]. **Yamaura K, Kato K, Miyazawa M, Haba Y, Muramatsu A, Miyata K et al.** Stromal tumor of pancreas with expression of c-kit protein: report of case. J Gastrenterol Hepatol 2004; 19: 467-470.

- [66]. **Demetri GD, von Mehren M, Antonescu CR, DeMatteo RP, Ganjoo KN, Maki RG, et al.** NCCN Task Force report: update on the management of patients with gastrointestinal stromal tumors. J Natl Compr Canc Netw 2010;8 Suppl 2:S1-41
- [67]. Tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST). Thésaurus national de cancérologie digestive 2010. <http://www.snfge.com>.
- [68]. **25. Jiehua Li, Haitian Zhang, Zhibai Chen, Ka Su.** Clinico-pathological characteristics and prognostic factors of gastrointestinal stromal tumors among a Chinese population. Int J Clin Exp Pathol 2015;8(12):15969-15976.
- [69]. **André J. Balaton, Jean-Michel Coindre, Frédérique Cvitkovic.** Tumeurs stromales digestives. Gastroenterol Clin Biol 2001;25:473-482.
- [70]. **Petitjean B, Beaulieu S, Louboutin-Sanchez A et Bergue A.** Tumeurs stromales digestives. Anatomopathologie, diagnostic et traitement. Encyclopédie Médico-Chirurgicale Gastro-entérologie 2003,9-027-A-15, 6 p
- [71]. **M. Elabsi, M. Amraoui, J. Mederhri, M. Elouanani, M. Echarrab, Elami, A. Errougani et al.** Les tumeurs stromales digestives réflexion à propos d'un cas a développement exogastrique. Rev Med Liege 2002; 57 : 12 : 789-792 .
- [72]. **Adriana HANDRA-LUCA, Pierre NAHON, Jean-François FLÉJOU, Georges MOLAS, Sylvie DUBOIS, Alain SAUVANET et al.** Hétérogénéité immunohistochimique et ultrastructurale des tumeurs stromales digestives. Gastroenterol Clin Biol 2001;25:664-668.

- [73]. **LAURENT DOUCET.** Définition, données récentes en anatomopathologie et biologie moléculaire des tumeurs stromales gastro-intestinales. Bull Cancer 2006 ; 93 (numéro spécial) : S157-65.
- [74]. **Anna Koumarianou, Panagiota Economopoulou, Panagiotis Katsaounis, Konstantinos Laschos, Petroula Arapantoni-Dadioti, George Martikos et al.** Gastrointestinal Stromal Tumors (GIST): A Prospective Analysis and an Update on Biomarkers and Current Treatment Concepts. Biomarkers in Cancer 2015;7(S1) 1–7 doi:10.4137/BIC.S25045.
- [75]. **Brian P. Rubin. GIST and EGIST.** Enzinger and Weiss's Soft Tissue Tumors, Chapter 18, 569-590.
- [76]. **Jun Ho Yi, Byeong-Bae Park, Jung Hun Kang, In Gyu Hwang, Dong Bok Shin, Sun Jin Sym et al.** Retrospective analysis of extra-gastrointestinal stromal tumors. World J Gastroenterol 2015 February 14; 21(6): 1845-1850.
- [77]. **Güler B, Özyılmaz F, Tokuç B, Can N, Taştekin E.** Histopathological features of gastrointestinal stromal tumors and the contribution of DOG1 expression to the diagnosis. Balkan Med J 2015;32:388-96.
- [78]. **Qiuyu Liu, Yonggong Wang, Lingfei Kong, Yunzhen Kan.** Study on Clinicopathological Features of Gastrointestinal Stromal Tumor and Relevant Prognostic Factors. Cell Biochem Biophys (2015) 73:743–747.
- [79]. **Miettinen M, Wang ZF, Lasota J.** DOG1 antibody in the differential diagnosis of gastrointestinal stromal tumors: a study of 1840 cases. Am J Surg Pathol 2009;33:1401-8.

- [80]. **West RB, Corless CL, Chen X, Rubin BP, Subramanian S, Montgomery K, et al.** The novel marker, DOG1, is expressed ubiquitously in gastrointestinal stromal tumors irrespective of KIT or PDGFRA mutation status. *Am J Pathol* 2004;165:107-13.
- [81]. **Hirota S, Isozaki K, Moriyama Y, Hashimoto K, Nishida T, Ishiguro S et al.** Gain-of function mutations of c-kit in human gastrointestinal stromal tumors. *Science* 1998; 279: 577-580.
- [82]. **Heinrich MC, Corless CL, Duensing A, McGreevey L, Chen CJ, Joseph N et al.** PDGFRA activating mutations in gastrointestinal stromal tumors. *Science* 2003; 299: 708-710.
- [83]. **Corless CL, Fletcher JA, Heinrich MC.** Biology of gastrointestinal stromal tumors. *J Clin Oncol* Sept 2004; 22(18): 3813-3828.
- [84]. **Lasota J, Miettinen M.** Clinical significance of oncogenic KIT and PDGFRA mutations in gastrointestinal stromal tumours. *Histopathology* 2008; 53: 245-266.
- [85]. **De Raedt T, Cools J, Debiec-Rychter M, Brems H, Mentens N, Sciot R.** Intestinal neurofibromatosis is a subtype of familial Gist and results from a dominant activating mutation in PDGFRA. *Gastroenterology* 2006; 131: 1907-12.
- [86]. **Landi B, Bouche O, Blay JY.** Gastrointestinal stromal tumors (GIST). *Gastroentérol Clin Biol* 2006; 30(suppl2): 2S98-2S101.

- [87]. **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.
- [88]. **ORDI J, DE ALAVA E , TORNE A et al.** Intra abdominal desmoplastic round cell tumor with EWS/ERG fusion transcript. Am J Surg Pathol 1998 ; 22: 1026-32.
- [89]. **VIGNOT S.** les tumeurs stromales gastro-intestinales.John Libbey eurotext, Paris 2002 : 97-2.
- [90]. **MOSNIER JF.** Les tumeurs stromales gastro-intestinales : du gène au traitement.Hépatogastro. 2002 ; 9 : 403-6.
- [91]. **MIETTINEN M, SARLOMO-RIKALA M, LASOTA J.** Gastrointestinal stromal tumors: recent advances in understanding of their. biology. Hum. Pathol., 1999, 30, 1213-1220.
- [92]. **ISHIZAKI Y, TADA Y, ISHIDA T et al.** Leiomyosarcoma of the small intestine associated with Von Recklinghausen's. disease : report of a case .Surgery 1992 ; 111 : 706- 10.
- [93]. **CARNEY JA.** The triad of gastric epitheloid leiomyosarcoma, functioning extra-adrenal paraganglioma and pulmonary chondrome.Cancer 1979 ; 43 : 374 – 82.
- [94]. **J Martin-Broto, A Gutierrez, X Garcia-del-Muro 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;21:1552–7.

- [95]. **Miettinen M, Makhoul H, Sobin LH, Lasota J.** Gastrointestinal stromal tumors of the jejunum and ileum: a clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular genetic study of 906 cases before imatinib with long-term follow-up. *Am J Surg Pathol* 2006; 30: 477-489.
- [96]. **Joensuu H.** Risk stratification of patients diagnosed with gastrointestinal stromal tumor. *Hum Pathol* 2008; 39: 1411-1419.
- [97]. **Emile JF, Brahimi S, Coindre J, Monges G, Scoazec JY, Blay JY, et al.** Molecular epidemiology of GISTs: Incidence of PDGFRA and KIT exon 9 mutations in the large French population-based study molecGIST. *J Clin Oncol* 2009; 27: 15s (abstract 10535)
- [98]. Tumeurs stromales gastro-intestinales(GIST). Thésaurus national de cancérologie digestive 25/07/2015. <http://www.tncc.org>
- [99]. 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.
- [100]. **Aparicio T, Boige V, Sabourin JC, Crenn P, Ducreux M, Le Cesne A, Bonvalot S.** Prognostic factors after surgery of primary resectable gastrointestinal stromal tumours. *Eur J Surg Oncol* 2004;30:1098-103.
- [101]. **DEBIEC RYCHTER M, COOLS H, DUMEZ H, SCIOT R, STUL M, MENTENS N ET AL.** Mechanisms of resistance to imatinib mesylate in gastrointestinal stromal tumors and activity of the PKC 412 inhibitor against imatinib in resistance mutant. *Gastroenterology* 2005 ; 128: 270-9.

- [102].**MUNA SABAH, MARY LEADER AND ELAINE KAY.**
Gastrointestinal stromal tumors: an update. Current diagnostic pathology 2005, Vol 2: 400-410.
- [103].**VAN OOSTEROM A, REICHARDT P, BLAY JY, DUMEZ H, FLETCHER J, DEBEIC RYCHTER M ET AL.** A phase 1/ 2 trial of the oral m Tor inhibitor everolimus and imatinib mesylate in patients with GIST refractory to IM. Study update. Proc am soc clin oncol 2005;23 abstract 9033.
- [104].**Van der Zwan SM, DeMatteo RP.** Gastrointestinal stromal tumor: 5-years later. Cancer 2005; 9: 1781-1788.
- [105].**Landi B, Blay JY, Bonvalot S, Bouche O, Coindre JM, Pr Emile JF et al.** Tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST). Thesaurus National de Cancerologie Digestive. 2016. Disponible sur: <http://www.tncd.org/>
- [106].**Duffaud F, Meeus P, Bachet JB, Cassier P, Huynh TK, Boucher E, et al.** Conservative surgery vs. duodeno-pancreatectomy in primary duodenal gastrointestinal stromal tumors (GIST): a retrospective review of 114 patients from the French sarcoma group. Eur J Surg Oncol. 2014;40:1369-75.
- [107].**Robb WB, Bruyere E, Amielh D, Vinatier E, Mabrut JY, Perniceni T, et al.** Esophageal gastrointestinal stromal tumor: is tumoral enucleation a viable therapeutic option? Ann Surg. 2015 Jan;261(1):117–24.
- [108].**Casali PG, Blay JY.** ESMO Guidelines Working Group. Gastrointestinal stromal tumors: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2012;23 Suppl 7:vii49-55

- [109].Hohenberger P, Eisenberg B.** Role of Surgery Combined with Kinase Inhibition in the Management of Gastrointestinal Stromal Tumor (GIST). *Ann Surg Oncol* 2010 Apr 21. [Epub ahead of print].
- [110].Adam R, Chiche L, Aloia T, Elias D, Salmon R, Rivoire M, et al.** Hepatic resection for noncolorectal nonendocrine liver metastases: analysis of 1,452 patients and development of a prognostic model. *Ann Surg* 2006; 244: 524-535.
- [111].Raut CP, Posner M, Desai J, Morgan JA, George S, Zahrieh D, et al.** Surgical management of advanced gastrointestinal stromal tumors after treatment with targeted systemic therapy using kinase inhibitors. *J Clin Oncol* 2006; 24: 2325-2331.
- [112].Bauer S, Hartmann JT, de Wit M, et al.** Resection of residual disease in patients with metastatic gastrointestinal stromal tumors responding to treatment with imatinib. *Int J Cancer* 2005; 117: 316-325.
- [113].Rutkowski P, Nowecki Z, Dziewirski W, Dziewirski W, Grzesiakowska U, Nasierowska-Guttmejer A et al.** Surgical treatment of patients with initially inoperable and/or metastatic gastrointestinal stromal tumors (GIST) during therapy with imatinib mesylate. *J Surg Oncol* 2006; 93: 304-311.
- [114].Druker BJ, Tamura S, Buchdunger E et al.** Effects of a selective inhibitor of the Abltyrosine kinase on the growth of Bcr-Abl positive cells. *Nat Med* 1996;2:561-6.

- [115].**Buchdunger E, Zimmermann J, Mett H et al.** Inhibition of the Abl protein- tyrosine kinase in vitro and in vivo by a 2-phenylaminopyrimidine derivative. *Cancer Res* 1996;56:100-4.
- [116].**Heinrich MC, Griffith DJ, Druker BJ et al.** Inhibition of c-kit receptor tyrosine kinase activity by STI 571, a selective tyrosine kinase inhibitor. *Blood* 2000;96:925-32.
- [117].**Joensuu H, Roberts PJ, Sarlomo-Rikala M et al.** Effect of the tyrosine kinase inhibitor STI571 in a patient with a metastatic gastrointestinal stromal tumor. *N Engl J Med* 2001;344:1052-6.
- [118].**van Oosterom AT, Judson I, Verweij J et al.** Safety and efficacy of imatinib (STI571) in metastatic gastrointestinal stromal tumours: a phase I study. *Lancet* 2001;358:1421-3.
- [119].**Verweij J, Van Oosterom A, Blay JY et al.** Imatinib mesylate (STI-571 Glivec, Gleevec) is an active agent for gastrointestinal stromal tumours, but does not yield responses in other soft-tissue sarcomas that are unselected for a molecular target. Results from an EORTC Soft Tissue and Bone Sarcoma Group phase II study. *Eur J Cancer* 2003;39:2006-11.
- [120].**Nishida T, Shirao K, Sawaki A et al.** Efficacy and safety profile of imatinib mesylate (ST1571) in Japanese patients with advanced gastrointestinal stromal tumors: a phase II study (STI571B1202). *Int J Clin Oncol* 2008;13:244-51.
- [121].**Blanke CD, Demetri GD, von Mehren M et al.** Long-term results from a randomized phase II trial of standard- versus higher-dose imatinib mesylate for patients with unresectable or metastatic gastrointestinal

stromal tumors expressing KIT. J Clin Oncol 2008;26:620-5.

- [122].**Pidhorecky I, Cheney RT, Kraybill WG, Gibbs JF.** Gastrointestinal stromal tumors : current diagnosis, biologic behaviour, and management. Ann Surg Oncol. 2000 ; 7 : 705-712.
- [123].**von Mehren M, Heinrich MC, Joensuu H et al.** Follow-up results after 9 years (yrs) of the ongoing, phase II B2222 trial of imatinib mesylate (IM) in patients (pts) with metastatic or unresectable KIT+ gastrointestinal stromal tumors (GIST). J Clin Oncol 2011;29 [Suppl.: abstr 10016].
- [124].**Dagher R, Cohen M, Williams G et al.** Approval summary: imatinib mesylate in the treatment of metastatic and/or unresectable malignant \$ gastrointestinal stromal tumors. Clin Cancer Res 2002;8:3034-8.
- [125].European Medicines Association. Glivec: European Public Assessment Report; 2001.
- [126].The Gastrointestinal Stromal Tumor metaanalysis Group (metagist). Comparison of two doses of imatinib for the treatment of unresectable or metastatic gastrointestinal stromal tumors: a meta-analysis of 1640 patients. J Clin Oncol 2010;28:1247-53.
- [127].**Casali PG, Blay JY.** On behalf of the ESMO Guidelines Working Group. Gastrointestinal Tumeurs stromales gastro-intestinales Gastroentérologie tome 41 > n810 > octobre 2012 926 stromal tumours: ESMO Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2010;21(Suppl. 5): v98-102.

- [128].**Blay JY, Le Cesne A, Ray-Coquard I et al.** Prospective multicentric randomized phase III study of imatinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumors comparing interruption versus continuation of treatment beyond 1 year: the French Sarcoma Group. *J Clin Oncol* 2007;25:1107-13.
- [129].**Zalcberg JR, Verweij J, Casali PG et al.** Outcome of patients with advanced gastrointestinal stromal tumours crossing over to a daily imatinib dose of 800 mg after progression on 400 mg. *Eur J Cancer* 2005;41:1751-7.
- [130].**Dematteo RP, Ballman KV, Antonescu CR et al.** Adjuvant imatinib mesylate after resection of localised, primary gastrointestinal stromal tumour: a randomised, doubleblind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2009;373:1097-104.
- [131].European Medicines Association. Annex I: summary of product characteristics. Accessed November 8, 2010.
- [132].**Ray-Coquard IL, Bin Bui N, Adenis A et al.** Risk of relapse with imatinib (IM) discontinuation at 5 years in advanced GIST patients: results of the prospective BFR14 randomized phase III study comparing interruption versus continuation of IM at 5 years of treatment: a French Sarcoma Group Study. *J Clin Oncol* 2010;28:15s [Suppl.: abstr 10032].
- [133].US Food and Drug Administration. Committee for medicinal products for human use post-authorisation summary of positive opinion for Glivec. [Http://www.fda.gov/aboutfda/centersoffices/CDER/ucm129210.htm](http://www.fda.gov/aboutfda/centersoffices/CDER/ucm129210.htm); 2008. Accessed June 1, 2010.

- [134]. **Joensuu H, Eriksson M, Hatrmann J et al.** Twelve versus 36 months of adjuvant imatinib (IM) as treatment of operable GIST with a high risk of recurrence: final results of a randomized trial (SSGXVIII/AIO). *J Clin Oncol* 2011;29 [abstr LBA1].
- [135]. **Eisenberg BL, Harris J, Blanke C, George D.** Phase II trial of neoadjuvant/adjuvant imatinib mesylate (IM) for advanced primary and metastatic/recurrent operable gastrointestinal stromal tumor (GIST): early results of RTOG 0132/ACRIN 6665. *J Surg Oncol* 2009;99(1):42-7.
- [136]. **mcauliffe JC, Hunt KK, Lazar AJ et al.** A randomized, phase II study of preoperative plus postoperative imatinib in GIST: evidence of rapid radiographic response and temporal induction of tumor cell apoptosis. *Ann Surg Oncol* 2009;16(4):910-9.
- [137]. **Demetri GD, van Oosterom AT, Garrett CR, et al.** Efficacy and safety of sunitinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumour after failure of imatinib: a randomised controlled trial. *Lancet.* 2006;368:1329-38
- [138]. **Heinrich MC, Maki RG, Corless CL, Antonescu CR, Harlow A, Griffith D, et al.** Primary and secondary kinase genotypes correlate with the biological and clinical activity of sunitinib in imatinib-resistant gastrointestinal stromal tumor. *J Clin Oncol* 2008;26:5352-9
- [139]. **George S, Blay JY, Casali PG, Le Cesne A, Stephenson P, Deprimo SE, et al..** Clinical evaluation of continuous daily dosing of sunitinib malate in patients with advanced gastrointestinal stromal tumour after imatinib failure. *Eur J Cancer* 2009;45:1959-68

- [140].**Demetri GD, Reichardt P, Kang YK, et al.** Efficacy and safety of regorafenib for Advanced gastrointestinal stromal tumors after failure of imatinib and sunitinib. An international, multicentre, randomized, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet* 2013;381;295-302.
- [141].**Sekkate, S., Kairouani, M., Abahssain, H., Serji, B., Boutayeb, S., Mrabti, H., & Errihani, H.** (2012). Tumeurs stromales gastro-intestinales. *La presse médicale*, 41(10), 917-926.
- [142].**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
- [143].**Sepe PS, Brugge WR** (2009) A guide for the diagnosis and management of gastrointestinal stromal cell tumors. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 6:363–371.
- [144].**RAJENDRA R, POLLACK SM, JONES RL.** Management of gastrointestinal stromal tumors. *Future Oncol.* 2013 Feb;9(2):193-206.
- [145].**MARIA, DEBIEC RYCHTER et al.** Mutations and dose selection for imatinib in patients with advanced GIST. *European journal of cancer* 42(2006) 1093-1103
- [146].**A. LE CESNE.** Sarcomes des tissus mous et GIST. *Oncologie Volume 13* (2011), Issue 8, pp 486-498.
- [147].**Bonvalot S, Rouquie D, Vanel D, Domont J, Le Cesne A.** Chirurgie des tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST) aux stades localisés et métastatiques. *Oncologie* 2007 ; 9: 102–106.

- [148].Mudan SS, Conlon KC, Woodruff JM, Lewis JJ, Brennan MF. Salvage surgery for patients with recurrent gastrointestinal sarcoma: prognostic factors to guide patients selection. Cancer 2000; 1: 66-74.
- [149].Rutkowski P, Nyckowski P, Grzesiakowska U, Nowecki ZI, Nasierowska Guttmejer A, Pienkowski A, et al. 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 2003; 6: 438-442.
- [150].Gold JS, van der Zwan SM, Gönen M, Maki RG, Singer S, Brennan MF, et al. Outcome of metastatic GIST in the era before tyrosine kinase inhibitors. Ann Surg Oncol 2007; 14: 134-142.
- [151].M MIETTINEN, W EL RIFAI, H SOBIN AND J LASOTA. Evaluation of malignancy and prognosis of gastrointestinal stromal tumors: A review, Human Pathol (33) 2002: 478-483
- [152].Jean-Michel Coindre(1), Jean-François Émile(2), Geneviève Monges(3) Tumeurs stromales gastro-intestinales : définition, caractéristiques histologiques, immunohistochimiques et génétiques, stratégie diagnostique, Ann Pathol 2005 ; 25 : 358 - 85
- [153].JY.BLAY, S.BONVALOT. Consensus meeting for the management of GIST. Report of the GIST consensus conference of 20-21 March 2004, under the auspices of ESMO
- [154].D ROUQUIE, S BONVALOT. Chirurgie des tumeurs stromales gastro-intestinales aux stades localisés et métastatiques. Bull cancer 2006; 93: S 173- 80.

- [155]. **Kawanowa K, Sakuma Y, Sakurai S, Hishima T, Iwasaki Y, Saito K, et al.** High incidence of microscopic gastrointestinal stromal tumors in the stomach. *Hum Pathol.* 2006;37(15):27–35.
- [156]. **G.F. Samelis a, K.A. Ekmektzoglou b,*, G.C. Zografos :**Gastrointestinal stromal tumours: Clinical overview, surgery and recent advances in imatinibmesylate therapy *EJSO* 33 (2007) 942e950
- [157]. **RONALD P. DEMATTEO, MD, MICHAEL C. HEINRICH, MD, WA'EL M. EL-RIFAI, MD, AND GEORGE DEMETRI, MD:**Clinical Management of Gastrointestinal Stromal Tumors: Before and After STI-571 Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, New York, January 28, 2002.
- [158]. **Mohamed Issam Beyrouti¹, Ramez Beyrouti¹, Mohamed Ben Amar¹, Foued Frikha¹, Mohamed Abid¹, Najmeddine Affes¹, Khalil Ben Salah¹, LobnaAyadi**Sarcomesgastriques*Presse Med.* 2008; 37: e60–e662007 Elsevier Masson SAS.
- [159]. **R. Tielen a, C. Verhoef c, F. van Coevorden e, H. Gelderblom g, S. Sleijfer d, H.H. Hartgrink f, J.J. Bonenkamp a, W.T.A. van der Graaf b, J.H.W.** Surgical treatment of locally advanced, non-metastatic, gastrointestinal stromal tumours after treatment with imatinib de Wilt a *EJSO* 39 (2013) 150e155

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 le respect de la vie humaine dès la conception.*
- *Même sous la menace, je n'userai pas de mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.*
- *Je m'y engage librement et sur mon honneur.*

قسم أبقر اط

بسم الله الرحمان الرحيم

أقسم بالله العظيم

في هذه اللحظة التي يتم فيها قبولي عضوا في المهنة الطبية أتعهد علانية:

- أكرس حياتي لخدمة الإنسانية.
 - وأن أحترم أساتذتي وأعترف لهم بالجميل الذي يستحقونه.
 - وأن أمارس مهنتي بوازع من ضميري وشرفي جاعلا صحة مريض هدي في الأول.
 - وأن لا أفشي الأسرار المعهودة إلي.
 - وأن أحافظ بكل ما لدي من وسائل على الشرف والتقاليد النبيلة لمهنة الطب.
 - وأن أعتبر سائر الأطباء إخوة لي.
 - وأن أقوم بواجبي نحو مرضاي بدون أي اعتبار ديني أو وطني أو عرقي أو سياسي أو اجتماعي.
 - وأن أحافظ بكل حزم على احترام الحياة الإنسانية منذ نشأتها.
 - وأن لا أستعمل معلوماتي الطبية بطريق يضر بحقوق الإنسان مهما لاقيت من تهديد.
 - بكل هذا أتعهد عن كامل اختيار ومقسما بشرفي.
- والله على ما أقول شهيد.



المملكة المغربية
جامعة محمد الخامس بالرباط
كلية الطب والصيدلة
الرباط



أطروحة رقم : 403

سنة : 2018

جراحة الأورام السدوية المعدية المعوية تحديث نتائج الأورام "تجربة المصحة الجراحية ج"

الطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم :

من طرفه

السيدة : فدوى غاييب

المزودة في : 4 يناير 1989 بالقنيطرة.

لنيل شهادة

دكتور في الطب

الكلمات الأساسية: الأورام السدوية - العلاج - النتائج.

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس

السيد : فريد الصباح

أستاذ في الجراحة العامة

مشرف

السيد : فريد الصباح

أستاذ في الجراحة العامة

السيد : عبد المنعم ايت علي

أستاذ في الجراحة العامة

السيدة : اكرام الرابعي

أستاذة في الجهاز الهضمي

السيدة : كوثر الزفاتي

أستاذة في التشريح الدقيق

السيد : نبيل معتصم بالله

أستاذ مبرز في الطب الاشعاعي

اعضاء