

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

ANNEE: 2014

THESE N°: 186

LES TUMEURS STROMALES DE L'ESTOMAC
ET LEUR PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE
(A PROPOS DE 10 CAS ET REVUE DE LA LITTERATURE)

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le :

PAR

Mr. Taoufik KACHANI

Né le 18 Octobre 1987 à Témara

De L'Ecole Royale du Service de Santé Militaire - Rabat

Pour l'Obtention du Doctorat en Médecine

MOTS CLES : Tumeurs stromales de l'estomac – Diagnostic – Traitement.

JURY

Mr. B. CHAD

Professeur de Chirurgie Viscérale

Mr. R. MSSROURI

Professeur de Chirurgie Viscérale

Mr. J. MDAGHRI

Professeur de Chirurgie Viscérale

Mr. A. BOUNAIM

Professeur de Chirurgie Viscérale

PRESIDENT

RAPPORTEUR

JUGES

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

سبحانك لا علم لنا إلا ما علمتنا

إنك أنت العليم الحكيم

سورة البقرة: الآية: 31

صَدَقَ اللَّهُ الْعَظِيمَ



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 Mohammed AHALLAT
Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération
Professeur Taoufiq DAKKA
Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie
Professeur Jamal TAOUFIK
Secrétaire Général : Mr. El Hassane AHALLAT

**1- ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS
ET
PHARMACIENS**

PROFESSEURS :

Mai et Octobre 1981

Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajih	Chirurgie Cardio-vasculaire
Pr. TAOBANE Hamid*	Chirurgie Thoracique

Mai et Novembre 1982

Pr. BENOSMAN Abdellatif	Chirurgie Thoracique
-------------------------	----------------------

Novembre 1983

Pr. HAJJAJ Najia ép. HASSOUNI	Rhumatologie
-------------------------------	--------------

Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz	Médecine Interne
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi	Anesthésie -Réanimation
Pr. SETTAF Abdellatif	Chirurgie

Novembre et Décembre 1985

Pr. BENJELLOUN Halima	Cardiologie
Pr. BENSALD Younes	Pathologie Chirurgicale
Pr. EL ALAOUI Faris Moulay El Mostafa	Neurologie

Janvier, Février et Décembre 1987

Pr. AJANA Ali	Radiologie
Pr. CHAHED OUZZANI Houria	Gastro-entérologie
Pr. EL YAACOUBI Moradh	Traumatologie Orthopédie
Pr. ESSAID EL FEYDI Abdellah	Gastro-entérologie
Pr. LACHKAR Hassan	Médecine Interne
Pr. YAHYA OUI Mohamed	Neurologie



Décembre 1988

Pr. BENHAMAMOUCHE Mohamed Najib
Pr. DAFIRI Rachida
Pr. HERMAS Mohamed

Chirurgie Pédiatrique
Radiologie
Traumatologie Orthopédie

Décembre 1989 Janvier et Novembre 1990

Pr. ADNAOUI Mohamed
Pr. BOUKILI MAKHOUKHI Abdelali*
Pr. CHAD Bouziane
Pr. CHKOFF Rachid
Pr. HACHIM Mohammed*
Pr. KHARBACH Aïcha
Pr. MANSOURI Fatima
Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda
Pr. TAZI Saoud Anas

Médecine Interne
Cardiologie
Pathologie Chirurgicale
Pathologie Chirurgicale
Médecine-Interne
Gynécologie -Obstétrique
Anatomie-Pathologique
Neurologie
Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AL HAMANY Zaïtounia
Pr. AZZOUZI Abderrahim
Pr. BAYAHIA Rabéa
Pr. BELKOUCHI Abdelkader
Pr. BENABDELLAH Chahrazad
Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif
Pr. BENSOUDA Yahia
Pr. BERRAHO Amina
Pr. BEZZAD Rachid
Pr. CHABRAOUI Layachi
Pr. CHERRAH Yahia
Pr. CHOKAIRI Omar
Pr. JANATI Idrissi Mohamed*
Pr. KHATTAB Mohamed
Pr. SOULAYMANI Rachida
Pr. TAOUFIK Jamal

Anatomie-Pathologique
Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chirurgie Générale
Hématologie
Chirurgie Générale
Pharmacie galénique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Biochimie et Chimie
Pharmacologie
Histologie Embryologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Pharmacologie
Chimie thérapeutique

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed
Pr. BENSOUDA Adil
Pr. BOUJIDA Mohamed Najib
Pr. CHAHED OUAZZANI Laaziza
Pr. CHRAIBI Chafiq
Pr. DAOUDI Rajae
Pr. DEHAYNI Mohamed*
Pr. EL OUAHABI Abdessamad
Pr. FELLAT Rokaya
Pr. GHAFIR Driss*
Pr. JIDDANE Mohamed
Pr. OUAZZANI Taïbi Med Charaf Eddine
Pr. TAGHY Ahmed
Pr. ZOUHDI Mimoun

Chirurgie Générale
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Gastro-entérologie
Gynécologie Obstétrique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Neurochirurgie
Cardiologie
Médecine Interne
Anatomie
Gynécologie Obstétrique
Chirurgie Générale
Microbiologie



Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Nouredine
Pr. BEN RAIS Nozha
Pr. CAOUI Malika
Pr. CHRAIBI Abdelmjid
Pr. EL AMRANI Sabah
Pr. EL AOUAD Rajae
Pr. EL BARDOUNI Ahmed
Pr. EL HASSANI My Rachid
Pr. ERROUGANI Abdelkader
Pr. ESSAKALI Malika
Pr. ETTAYEBI Fouad
Pr. HADRI Larbi*
Pr. HASSAM Badredine
Pr. IFRINE Lahssan
Pr. JELTHI Ahmed
Pr. MAHFOUD Mustapha
Pr. MOUDENE Ahmed*
Pr. RHRAB Brahim
Pr. SENOUCI Karima

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
Pr. ABDELHAK M'barek
Pr. BELAIDI Halima
Pr. BRAHMI Rida Slimane
Pr. BENTAHILA Abdelali
Pr. BENYAHIA Mohammed Ali
Pr. BERRADA Mohamed Saleh
Pr. CHAMI Ilham
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
Pr. EL ABBADI Najia
Pr. HANINE Ahmed*
Pr. JALIL Abdelouahed
Pr. LAKHDAR Amina
Pr. MOUANE Nezha

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane
Pr. AMRAOUI Mohamed
Pr. BAIDADA Abdelaziz
Pr. BARGACH Samir
Pr. CHAARI Jilali*
Pr. DIMOU M'barek*
Pr. DRISSI KAMILI Med Nordine*
Pr. EL MESNAOUI Abbes
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
Pr. HDA Abdelhamid*
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
Pr. MANSOURI Aziz*

Radiothérapie
Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Gynécologie Obstétrique
Immunologie
Traumato-Orthopédie
Radiologie
Chirurgie Générale
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Médecine Interne
Dermatologie
Chirurgie Générale
Anatomie Pathologique
Traumatologie – Orthopédie
Traumatologie- Orthopédie
Gynécologie –Obstétrique
Dermatologie

Urologie
Chirurgie – Pédiatrique
Neurologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie
Gynécologie – Obstétrique
Traumatologie – Orthopédie
Radiologie
Ophtalmologie
Neurochirurgie
Radiologie
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Oto-rhino-laryngologie
Cardiologie
Urologie
Radiothérapie



Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
Pr. SEFIANI Abdelaziz
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Décembre 1996

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

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan
Pr. BEN SLIMANE Lounis
Pr. BIROUK Nazha
Pr. CHAOUIR Souad*
Pr. ERREIMI Naima
Pr. FELLAT Nadia
Pr. GUEDDARI Fatima Zohra
Pr. HAIMEUR Charki*
Pr. KADDOURI Nouredine
Pr. KOUTANI Abdellatif
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
Pr. OUAHABI Hamid*
Pr. TAOUFIQ Jallal
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Novembre 1998

Pr. AFIFI RAJAA
Pr. BENOMAR ALI
Pr. BOUGTAB Abdesslam
Pr. ER RIHANI Hassan
Pr. EZZAITOUNI Fatima
Pr. LAZRAK Khalid *
Pr. BENKIRANE Majid*
Pr. KHATOURI ALI*
Pr. LABRAIMI Ahmed*

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*
Pr. AIT OUMAR Hassan
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr.Sououd
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer
Pr. ECHARRAB El Mahjoub
Pr. EL FTOUH Mustapha

Ophtalmologie
Génétique
Réanimation Médicale

Radiologie
Chirurgie Pédiatrie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Radiologie
Médecine Interne
Traumatologie-Orthopédie
Néphrologie
Cardiologie

Gynécologie-Obstétrique
Urologie
Neurologie
Radiologie
Pédiatrie
Cardiologie
Radiologie
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Neurologie
Psychiatrie
Gynécologie Obstétrique

Gastro-Entérologie
Neurologie
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Néphrologie
Traumatologie Orthopédie
Hématologie
Cardiologie
Anatomie Pathologique

Pneumo-phtisiologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pneumo-phtisiologie



Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
Pr. EL OTMANY Azzedine
Pr. ISMAILI Mohamed Hatim
Pr. ISMAILI Hassane*
Pr. KRAMI Hayat Ennoufouss
Pr. MAHMOUDI Abdelkrim*
Pr. TACHINANTE Rajae
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia
Pr. AIT OURHROUI Mohamed
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. HSSAIDA Rachid*
Pr. LAHLOU Abdou
Pr. MAFTAH Mohamed*
Pr. MAHASSINI Najat
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae
Pr. NASSIH Mohamed*
Pr. ROUIMI Abdelhadi*

Décembre 2000

Pr. ZOHAIR ABDELAH*

Décembre 2001

Pr. ABABOU Adil
Pr. BALKHI Hicham*
Pr. BELMEKKI Mohammed
Pr. BENABDELJLIL Maria
Pr. BENAMAR Loubna
Pr. BENAMOR Jouda
Pr. BENELBARHDADI Imane
Pr. BENNANI Rajae
Pr. BENOUACHANE Thami
Pr. BENYOUSSEF Khalil
Pr. BERRADA Rachid
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

Neurochirurgie
Chirurgie Générale
Anesthésie-Réanimation
Traumatologie Orthopédie
Gastro-entérologie
Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne

Neurologie
Dermatologie
Gastro-entérologie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie
Urologie
Rhumatologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Anesthésie-Réanimation
Traumatologie Orthopédie
Neurochirurgie
Anatomie Pathologique
Pédiatrie
Stomatologie Et Chirurgie Maxillo-faciale
Neurologie

ORL

Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Ophtalmologie
Neurologie
Néphrologie
Pneumo-phtisiologie
Gastro-entérologie
Cardiologie
Pédiatrie
Dermatologie
Gynécologie Obstétrique
Rhumatologie
Anatomie
Radiologie
Radiologie
Chirurgie Générale
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Neurochirurgie



Pr. EL MADHI Tarik
 Pr. EL MOUSSAIF Hamid
 Pr. EL OUNANI Mohamed
 Pr. ETTAIR Saïd
 Pr. GAZZAZ Miloudi*
 Pr. GOURINDA Hassan
 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. SABBAH 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. BENZOUBEIR Nadia
 Pr. BERNOUSSI Zakiya
 Pr. BICHRA Mohamed Zakariya*
 Pr. CHOHO Abdelkrim *
 Pr. CHKIRATE Bouchra
 Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhai r
 Pr. EL BARNOUSSI Leila
 Pr. EL HAOURI Mohamed *
 Pr. EL MANSARI Omar*
 Pr. ES-SADEL Abdelhamid
 Pr. FILALI ADIB Abdelhai
 Pr. HADDOUR Leila
 Pr. HAJJI Zakia
 Pr. IKEN Ali
 Pr. ISMAEL Farid
 Pr. JAAFAR Abdeloihab*
 Pr. KRIOUILE Yamina
 Pr. LAGHMARI Mina
 Pr. MABROUK Hfid*
 Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
 Pr. MOUSTAGHFIR Abdelhamid*

Chirurgie-Pédiatrique
 Ophtalmologie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Neurochirurgie
 Chirurgie-Pédiatrique
 Chirurgie Générale
 Anesthésie-Réanimation
 Chirurgie Thoracique
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Médecine Interne
 Chirurgie Générale
 Hématologie Clinique
 Chirurgie Générale
 Urologie
 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
 Gynécologie Obstétrique
 Dermatologie
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Générale
 Gynécologie Obstétrique
 Cardiologie
 Ophtalmologie
 Urologie
 Traumatologie Orthopédie
 Traumatologie Orthopédie
 Pédiatrie
 Ophtalmologie
 Traumatologie Orthopédie
 Gynécologie Obstétrique
 Cardiologie



Pr. NAITLHO Abdelhamid*
Pr. OUJILAL Abdelilah
Pr. RACHID Khalid *
Pr. RAISS Mohamed
Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha*
Pr. RHOU Hakima
Pr. SIAH Samir *
Pr. THIMOU Amal
Pr. ZENTAR Aziz*

Janvier 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan
Pr. AMRANI Mariam
Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
Pr. BENKIRANE Ahmed*
Pr. BOUGHALEM Mohamed*
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. JABOURIK Fatima
Pr. KHABOUZE Samira
Pr. KHARMAZ Mohamed
Pr. LEZREK Mohammed*
Pr. MOUGHIL Said
Pr. OUBAAZ Abdelbarre*
Pr. TARIB Abdelilah*
Pr. TIJAMI Fouad
Pr. ZARZUR Jamila

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
Pr. ALAOUI Ahmed Essaid
Pr. ALLALI Fadoua
Pr. AMAZOUZI Abdellah
Pr. AZIZ Nouredine*
Pr. BAHIRI Rachid
Pr. BARKAT Amina
Pr. BENHALIMA Hanane
Pr. BENYASS Aatif
Pr. BERNOUSSI Abdelghani
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Mohamed
Pr. DOUDOUH Abderrahim*
Pr. EL HAMZAOUI Sakina*

Médecine Interne
Oto-rhino-laryngologie
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Générale
Pneumo-phtisiologie
Néphrologie
Anesthésie Réanimation
Pédiatrie
Chirurgie Générale

Ophtalmologie
Anatomie Pathologique
Oto-rhino-laryngologie
Gastro-entérologie
Anesthésie Réanimation
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Neurologie
Traumatologie Orthopédie
Anatomie Pathologique
Radiologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie
Cardiologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Gynécologie Obstétrique
Traumatologie Orthopédie
Urologie
Chirurgie Cardio-vasculaire
Ophtalmologie
Pharmacie Clinique
Chirurgie Générale
Cardiologie

Chirurgie Réparatrice et Plastique
Chirurgie Générale
Microbiologie
Rhumatologie
Ophtalmologie
Radiologie
Rhumatologie
Pédiatrie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo Faciale
Cardiologie
Ophtalmologie
Ophtalmologie
Biophysique
Microbiologie



Pr. HAJJI Leila
Pr. HESSISSEN Leila
Pr. JIDAL Mohamed*
Pr. LAAROUSSI Mohamed
Pr. LYAGOUBI Mohammed
Pr. NIAMANE Radouane*
Pr. RAGALA Abdelhak
Pr. SBIHI Souad
Pr. ZERAIDI Najia

Décembre 2005

Pr. CHANI Mohamed

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. ESSAMRI Wafaa
Pr. FELLAT Ibtissam
Pr. FAROUDY Mamoun
Pr. GHADOUANE Mohammed*
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*
Pr. SEKKAT Fatima Zahra
Pr. SOUALHI Mouna
Pr. TELLAL Saida*
Pr. ZAHRAOUI Rachida

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
Pr. ACHACHI Leila
Pr. ACHOUR Abdessamad*
Pr. AIT HOUSSA Mahdi*
Pr. AMHAJJI Larbi*

Cardiologie (mise en disposition)
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Cardio-vasculaire
Parasitologie
Rhumatologie
Gynécologie Obstétrique
Histo-Embryologie Cytogénétique
Gynécologie Obstétrique

Anesthésie Réanimation

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

Réanimation médicale
Pneumo phtisiologie
Chirurgie générale
Chirurgie cardio vasculaire
Traumatologie orthopédie



Pr. AMMAR Haddou*
Pr. AOUI Sarra
Pr. BAITE Abdelouahed*
Pr. BALOUCH Lhousaine*
Pr. BENZIANE Hamid*
Pr. BOUTIMZINE Nourdine
Pr. CHARKAOUI Naoual*
Pr. EHIRCHIOU Abdelkader*
Pr. ELABSI Mohamed
Pr. EL BEKKALI Youssef*
Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
Pr. EL OMARI Fatima
Pr. GANA Rachid
Pr. GHARIB Nouredine
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. MOUSSAOUI Abdelmajid
Pr. MOUTAJ Redouane *
Pr. MRABET Mustapha*
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*
Pr. TACHFOUTI Samira
Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
Pr. TANANE Mansour*
Pr. TLIGUI Houssain
Pr. TOUATI Zakia

ORL
Parasitologie
Anesthésie réanimation
Biochimie-chimie
Pharmacie clinique
Ophtalmologie
Pharmacie galénique
Chirurgie générale
Chirurgie générale
Chirurgie cardio vasculaire
Anesthésie réanimation
Psychiatrie
Neurochirurgie
Chirurgie plastique et réparatrice
Radiothérapie
Oncologie médicale
Dermatologie
Radiothérapie
Anesthésie réanimation
Microbiologie
Réanimation médicale
Radiologie
Pneumo phtisiologie
Hématologique
Anesthésier réanimation
Parasitologie
Médecine préventive santé publique et hygiène
Virologie
Biochimie-chimie
Médecine interne
Radiologie
Microbiologie
Microbiologie
Radiothérapie
Chirurgie vasculaire périphérique
Ophtalmologie
Chirurgie générale
Traumatologie orthopédie
Parasitologie
Cardiologie



Décembre 2007

Pr. DOUHAL ABDERRAHMAN

Décembre 2008

Pr ZOUBIR Mohamed*

Pr TAHIRI My El Hassan*

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali*

Pr. AGDR Aomar*

Pr. AIT ALI Abdelmounaim*

Pr. AIT BENHADDOU El hachmia

Pr. AKHADDAR Ali*

Pr. ALLALI Nazik

Pr. AMAHZOUNE Brahim*

Pr. AMINE Bouchra

Pr. ARKHA Yassir

Pr. AZENDOUR Hicham*

Pr. BELYAMANI Lahcen*

Pr. BJIJOU Younes

Pr. BOUHSAIN Sanae*

Pr. BOUI Mohammed*

Pr. BOUNAIM Ahmed*

Pr. BOUSSOUGA Mostapha*

Pr. CHAKOUR Mohammed *

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. KADI Said *

Pr. KARBOUBI Lamy

Pr. L'KASSIMI Hachemi*

Pr. LAMSAOURI Jamal*

Pr. MARMADÉ Lahcen

Pr. MESKINI Toufik

Pr. MESSAOUDI Nezha *

Pr. MSSROURI Rahal

Pr. NASSAR Ittimade

Pr. OUKERRAJ Latifa

Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *

Pr. ZOUHAIR Said*

PROFESSEURS AGREGES :

Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha

Pr. AMEZIANE Taoufiq*

Ophtalmologie

Anesthésie Réanimation

Chirurgie Générale

Médecine interne

Pédiatrie

Chirurgie Générale

Neurologie

Neurochirurgie

Radiologie

Chirurgie Cardio-vasculaire

Rhumatologie

Neurochirurgie

Anesthésie Réanimation

Anesthésie Réanimation

Anatomie

Biochimie-chimie

Dermatologie

Chirurgie Générale

Traumatologie orthopédique

Hématologie biologique

Chirurgie vasculaire périphérique

Hématologie clinique

Chirurgie Générale

Microbiologie

Médecine interne

Gynécologie obstétrique

Rhumatologie

Gastro-entérologie

Pédiatrie

Traumatologie orthopédique

Pédiatrie

Microbiologie

Chimie Thérapeutique

Chirurgie Cardio-vasculaire

Pédiatrie

Hématologie biologique

Chirurgie Générale

Radiologie

Cardiologie

Pneumo-phtisiologie

Microbiologie

Anesthésie réanimation

Médecine interne



Pr. BELAGUID Abdelaziz
Pr. BOUAITY Brahim*
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. LEZREK Mounir
Pr. MALIH Mohamed*
Pr. MOSADIK Ahlam
Pr. MOUJAHID Mountassir*
Pr. NAZIH Mouna*
Pr. ZOUAIDIA Fouad

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed
Pr. ABOUELALAA Khalil*
Pr. BELAIZI Mohamed*
Pr. BENCHEBBA Drissi*
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*

Février 2013

Pr. AHID Samir
Pr. AIT EL CADI Mina
Pr. AMRANI HANCHI Laila
Pr. AMOUR Mourad
Pr. AWAB Almahdi
Pr. BELAYACHI Jihane
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain
Pr. BENCHEKROUN Laila
Pr. BENKIRANE Souad
Pr. BENNANA Ahmed*
Pr. BENSEFFAJ Nadia
Pr. BENSghir Mustapha*
Pr. BENYAHIA Mohammed*
Pr. BOUATIA Mustapha
Pr. BOUABID Ahmed Salim*

Physiologie
ORL
Microbiologie
Médecine aéronautique
Biochimie chimie
Radiologie
Chirurgie pédiatrique
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie plastique et réparatrice
Urologie
Gastro entérologie
Anatomie pathologique
Ophtalmologie
Pédiatrie
Anesthésie Réanimation
Chirurgie générale
Hématologie
Anatomie pathologique

Chirurgie Pédiatrique
Anesthésie Réanimation
Psychiatrie
Traumatologie Orthopédique
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Médecine Interne
Pneumophtisiologie
Chirurgie Pédiatrique
Anatomie pathologique
Psychiatrie
Cardiologie

Pharmacologie – Chimie
Toxicologie
Gastro-entérologie
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Réanimation Médicale
Anesthésie Réanimation
Biochimie-Chimie
Hématologie
Informatique Pharmaceutique
Immunologie
Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chimie Analytique
Traumatologie Orthopédie



Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba	Anatomie
Pr. CHAIB Ali*	Cardiologie
Pr. DENDANE Tarek	Réanimation Médicale
Pr. DINI Nouzha*	Pédiatrie
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali	Anesthésie Réanimation
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa	Radiologie
Pr. ELFATEMI Nizare	Neurochirurgie
Pr. EL HARTI Jaouad	Chimie Thérapeutique
Pr. EL JOUDI Rachid*	Toxicologie
Pr. EL KABABRI Maria	Pédiatrie
Pr. EL KHANNOUSSI Basma	Anatomie Pathologie
Pr. EL KHLOUFI Samir	Anatomie
Pr. EL KORAICHI Alae	Anesthésie Réanimation
Pr. EN-NOUALI Hassane*	Radiologie
Pr. ERRGUIG Laila	Physiologie
Pr. FIKRI Meryim	Radiologie
Pr. GHANIMI Zineb	Pédiatrie
Pr. GHFIR Imade	Médecine Nucléaire
Pr. IMANE Zineb	Pédiatrie
Pr. IRAQI Hind	Endocrinologie et maladies métaboliques
Pr. KABBAJ Hakima	Microbiologie
Pr. KADIRI Mohamed*	Psychiatrie
Pr. LATIB Rachida	Radiologie
Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra	Médecine Interne
Pr. MEDDAH Bouchra	Pharmacologie
Pr. MELHAOUI Adyl	Oncologie Médicale
Pr. NEJJARI Rachid	Pharmacognosie
Pr. OUBEJJA Houda	Chirurgie Pédiatrique
Pr. OUKABLI Mohamed*	Anatomie Pathologique
Pr. RAHALI Younes	Pharmacie Galénique
Pr. RATBI Ilham	Génétique
Pr. RAHMANI Mounia	Neurologie
Pr. REDA Karim*	Ophtalmologie
Pr. REGRAGUI Wafa	Neurologie
Pr. RKAIN Hanan	Physiologie
Pr. ROSTOM Samira	Rhumatologie
Pr. ROUAS Lamiaa	Anatomie Pathologique
Pr. ROUIBAA Fedoua*	Gastro-entérologie
Pr. SALIHOUN Mouna	Gastro-entérologie
Pr. SAYAH Rochde	Chirurgie Cardio-vasculaire
Pr. SEDDIK Hassan*	Gastro-entérologie
Pr. ZERHOUNI Hicham	Chirurgie Pédiatrique
Pr. ZINE Ali*	Traumatologie Orthopédie
Avril 2013	
Pr. EL KHATIB Mohamed Karim*	Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Pr. GHOUNDALE Omar*	Urologie
Pr. ZYANI Mohammad*	Médecine Interne

**Enseignants Militaires*



2- ENSEIGNANTS – CHERCHEURS SCIENTIFIQUES
PROFESSEURS / PRs. HABILITES

Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie
Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chim
Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
Pr. BOURJOUANE Mohamed	Microbiologie
Pr. CHAHED OUAZZANI Lalla Chadia	Biochimie
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie
Pr. DRAOUI Mustapha	Chimie Analytique
Pr. EL GUESSABI Lahcen	Pharmacognosie
Pr. ETTAIB Abdelkader	Zootechnie
Pr. FAOUZI Moulay El Abbas	Pharmacologie
Pr. HAMZAOUI Laila	Biophysique
Pr. HMAMOUCHE Mohamed	Chimie Organique
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biotechnologie
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Biologie
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med	Chimie Organique
Pr. REDHA Ahlam	Biochimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie
Pr. ZELLOU Amina	Chimie Organique



Mise à jour le 13/02/2014 par le
Service des Ressources Humaines

Dédicaces



A
FEU SA MAJESTE LE ROI
HASSAN II



Que Dieu ait son âme en sa Sainte Miséricorde.

A
SA MAJESTE LE ROI
MOHAMED VI



Chef Suprême et Chef d'Etat-Major
Général des Forces Armées Royales.
Roi du MAROC et garant de son
intégrité territoriale.
Qu'Allah le glorifie et préserve Son Royaume

A
SON ALTESSE ROYALE
LE PRINCE HÉRITIÈRE
MOULAY EL HASSAN



Que Dieu le garde

A TOUTE LA FAMILLE ROYALE



A

Monsieur le Général de Corps d'Armée

ARROUB Bouchaib

Inspecteur Général des FAR et Commandant la Zone Sud

En témoignage de notre grand respect,

Notre profonde considération et sincère admiration.

A

Monsieur le Médecin Général de Brigade

MOUDENE Ahmed

Professeur De Traumatologie Orthopédie.

Inspecteur du Service de Santé des Forces Armées Royales.

En témoignage de notre respect.

A

A Monsieur le Médecin Colonel Major

DIMOU M'barek

Professeur d'Anesthésie Réanimation.

Directeur de l'Hôpital Militaire d'Instruction

Mohamed V – Rabat.

En témoignage de notre respect

A

Monsieur le Médecin Colonel Major

MAHMOUDI Abdelkarim

Professeur d'Anesthésie Réanimation.

Directeur de L'Hôpital Militaire de Meknès.

En témoignage de notre grand respect

A

Monsieur le Médecin Colonel Major

ISMAILI Hassan

Professeur de Traumatologie Orthopédie

Directeur de L'Hôpital Militaire de Marrakech.

En témoignage de notre grand respect

A

Monsieur le Médecin Colonel Major

HDA Abdelhamid

Professeur de Cardiologie.

Directeur de l'E.R.S.S.M et de L'E.R.M.I. M.

En témoignage de notre grand respect

Et notre profonde considération.

A

Monsieur le Médecin Lieutenant-Colonel

BOUSNANE Abdelaziz

Commandant du groupement de formation et d'instruction

*A cœur vaillant rien d'impossible
A conscience tranquille tout est accessible
Quand il y a la soif d'apprendre
Tout vient à point à qui sait attendre
Quand il y a le souci de réaliser un dessein
Tout devient facile pour arriver à nos fins
Malgré les obstacles qui s'opposent
En dépit des difficultés qui s'interposent
Les études sont avant tout
Notre unique et seul atout
Ils représentent la lumière de notre existence
L'étoile brillante de notre réjouissance
Comme un vol de gerfauts hors du charnier natal
Nous partons ivres d'un rêve héroïque et brutal
Espérant des lendemains épiques
Un avenir glorieux et magique
Souhaitant que le fruit de nos efforts fournis
Jour et nuit, nous mènera vers le bonheur fleuri
Aujourd'hui, ici rassemblés auprès des jurys,
Nous prions dieu que cette soutenance
Fera signe de persévérance
Et que nous serions enchantés
Par notre travail honoré
Toutes les lettres
ne sauraient trouver les mots qu'il faut ...
Tous les mots ne sauraient exprimer la gratitude, l'amour, le respect, la
reconnaissance...
Aussi, c'est tout simplement que...*

A mon très cher Père

*Tu es pour moi l'homme idéal, l'exemple que j'admire,
pour toutes les peines et les sacrifices que tu as consentis
pour mon éducation et ma formation.*

*Ce travail ne saurait exprimer mon amour filial,
mon respect et ma profonde reconnaissance.*

*Aucune expression, ni aucune dédicace ne pourrait
exprimer ce que tu représentes dans ma vie,
mais j'espère que tu trouveras ici dans ce modeste travail
le fruit de tant de sacrifices.*

*Que Dieu te protège et t'accorde santé,
longue vie et bonheur.*

A ma très chère Mère

*Tous les mots du monde ne sauraient exprimer
l'immense amour que je te porte, ni la profonde gratitude
que je témoigne pour tous les efforts et les sacrifices
que tu n'as jamais cessé de consentir pour mon instruction
et mon bien être.*

*Ta prière et ta bénédiction m'ont été d'un grand
secours pour mener à bien mes études.*

*Je ne te remercierai jamais assez pour tous les
sacrifices que tu as fait depuis ma naissance,
durant mon enfance et même à l'âge adulte.*

*Je te dédie ce travail en témoignage
de mon profond amour.*

*Puisse Dieu, le tout puissant, te préserver
et t'accorder santé, longue vie et bonheur.*

A mes frères:

*L'amour que je vous porte est sans égal, votre soutien
et vos encouragements ont été pour moi d'un grand réconfort.*

*Je vous dédie ce travail avec la plus grande reconnaissance,
et la profonde affection.*

*Que dieu vous protège et vous assure une bonne
santé et une longue et heureuse vie.*

A mes Oncles

*Votre soutien, votre dévouement et votre amour
ont été une grande source de motivation pour moi.*

*Votre aide m'a toujours été précieux. Je vous souhaite
tout le bonheur que vous méritez.*

*Je vous dédie ce modeste travail en guise de remerciement
pour vos conseils et encouragements qui m'ont toujours
poussé à donner le meilleur de moi-même.*

A tous les membres de ma famille...

A mes chers amis :

*Je ne peux trouver les mots justes et sincères
pour vous exprimer mon affection et mes pensées,
vous êtes pour moi des frères et des amis sur qui je peux compter.*

*En témoignage de l'amitié qui nous uni,
je vous dédie ce travail et je vous souhaite
une vie pleine de santé et de bonheur.*

*A tous ceux à qui je pense
et que j'ai omis de citer.*

Remerciements



A notre Maitre et Président de thèse
Monsieur le Professeur BOUZIAN CHAD
Professeur de chirurgie viscerale

*Nous sommes très sensibles à l'honneur que vous
nous avez fait en acceptant la présidence de notre jury de thèse.*

*Vos qualités scientifiques, pédagogiques et surtout humaines
seront pour nous un exemple à suivre dans l'exercice
de notre profession.*

*Et nous tenons à vous remercier pour le meilleur accueil
que vous nous avez réservé.*

*Veillez croire à l'expression de notre grande admiration
et notre profond respect.*

*A notre maitre et Rapporteur de thèse
Monsieur le Professeur RAHAL MSSROURI
Professeur de chirurgie viscerale*

*Nous vous reconnaissons la gentillesse et la spontanéité
avec lesquelles vous avez bien voulu diriger ce travail.*

*Vous vous y êtes grandement impliqués par vos directives,
vos remarques et suggestions, mais aussi par vos encouragements
dans les moments clés de son élaboration.*

*Nous tenons à vous remercier aussi pour cette liberté que vous
avez permise, votre manière de penser et de procéder,
votre manière d'être, bref toute votre personnalité.*

A notre maitre et juge de thèse
Monsieur le professeur JALIL MDAGHRI
Professeur de chirurgie viscerale

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

*Vous avez eu l'amabilité de discuter avec nous certains points clés
de notre analyse, vos remarques pertinentes contribueront
sans doute au perfectionnement du présent travail.*

*Nous avons toujours admiré vos qualités humaines et
professionnelles ainsi que votre compétence et votre
disponibilité chaque fois que vous étiez sollicités*

*Veillez accepter, cher Maître, l'assurance de notre
estime et profond respect.*

A notre maitre et Juge de thèse
Monsieur le Professeur AHMED BOUNAIM
Professeur de chirurgie viscerale

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

*Vos qualités humaines et professionnelles jointes à votre
compétence et votre disponibilité seront pour nous un exemple
à suivre dans l'exercice de notre profession.*

*Veillez accepter, cher Maître, l'assurance de notre
estime et profond respect.*

SOMMAIRE

I-INTRODUCTION	2
II-DEFINITION	4
III-HISTORIQUE	7
IV-RAPPEL ANATOMIQUE	11
A.CONFIGURATION EXTERNE.....	11
1.Portions et jonctions.....	11
2.2. Les faces	12
B.CONSTITUTION ET CONFIGURATION INTERNE DE L'ESTOMAC	14
C.RAPPORTS DE L'ESTOMAC	17
1. Face antérieure.....	17
2. La face postérieure	17
3. La grande courbure	17
4. La petite courbure	18
5. Extrémité supérieure ou cardia	18
6. L'extrémité inférieure ou pylore.....	19
D.VASCULARISATION, INNERVATION ET DRAINAGE LYMPHATIQUE	19
1. Vascularisation artérielle.....	19
2 .La vascularisation veineuse	20
3. L'innervation de l'estomac	23
4. Le drainage lymphatique	23
V-CARACTERISTIQUES MOLECULAIRES DES GIST	24
VI -MALADES ET METHODES	28
1. OBSERVATIONS.....	29
2. TABLEAU RECAPITULATIF	55

VII- RESULTATS	60
A .EPIDEMIOLOGIE	60
1 .Age	60
2 .Sexe	60
B .PRESENTATION CLINIQUE	60
C. EXAMENS PARACLINIQUES	61
1. La biologie	61
2 .Endoscopie.....	61
3. Transit Oeso-Gastro-Duodéal.....	62
4. Echographie	62
5. Tomodensitométrie abdominales.....	62
D.ANATOMIE-PATHOLOGIQUE	62
1. La macroscopie	62
2 .LA microscopie.....	63
E.TRAITEMENT	64
F. EVOLUTION	64
VIII-DISCUSSION	66
A- EPIDEMIOLOGIE	66
1. Incidence et fréquence.....	66
2. Age – sexe.....	66
B- PRESENTATION CLINIQUE	67
1 .Les circonstance de découverte	67
2 .Associations lésionnelles.....	69
a. Triade de Carney.....	69
b. La maladie de Von Recklinghausen ou neurofibromatose de type 1	70
c. Tumeurs stromales digestives de forme familiale :	71

C-LA PARACLINIQUE	71
1. La biologie	71
2. La Fibroscopie oeso-gastro-duodénale	72
3 .L'écho-endoscopie	73
4. La radiologie	74
a. L'échographie abdominale	74
b. Le transit oeso-gastro-duodénale(TOGD)	75
c. Tomodensitométrie abdominale (TDM)	76
d. Imagerie par résonance magnétique (IRM)	78
e. Tomographie à émission de positons (Pet-scan)	78
D-ETUDE ANATOMO-PATHOLOGIQUE:.....	80
2. Microscopie	81
a. La microscopie optique	81
b. La microscopie électronique	85
c. L'Immunohistochimie	86
3. Type histologiques particuliers.....	98
a.Les tumeurs stromales à fibres skénoïdes	98
b.Tumeurs du système nerveux autonome gastro-intestinal (GANT)	99
E- LES CRITERES DE MALIGNITE.....	99
1.La taille de la tumeur et le compte mitotique.....	100
2.La localisation tumorale.....	100
3..L index de prolifération.....	102
a . L'antigène de prolifération cellulaire (PCNA : Proliferating Cell Nuclear Antigen)	102
b .Le KI-67	102
4.Le pléomorphisme cellulaire et les atypies cytonucléaires	102
5.Les marges de résection	102

6.Effraction muqueuse	103
7.La nécrose tumorale, les zones hémorragiques	103
8.La densité cellulaire	103
9.L'activité télomérase	103
10.Les autres critères de malignité	103
F-DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL	104
1.Tumeurs conjonctives bénignes	104
2.Tumeurs malignes non conjonctives	107
3.Sarcomes.....	108
G-TRAITEMENT	110
1. Buts :.....	110
2. Moyens thérapeutiques.....	110
a.La chirurgie.....	111
b .L'imatinib	119
b1.Mode d'action	119
b2.Evaluation de la réponse à l'imatinib	120
b3. Effets secondaires	122
b4.Résistance à l'imatinib.....	122
c. Autres traitement médicamenteux	123
c1. Le Sunitinib	123
c2.Le nilotinib	124
c3-Le sorafénib.....	124
c4. Le masatinib	124
c5. Le RAD001	125
d. La chimiothérapie systémique.....	125
e. La chimioembolisation intra-artérielle hépatique.....	126
f. La radiothérapie.....	127

3 .Indications thérapeutiques.....	127
a. GIST gastriques localisés non métastatiques	127
b. GIST gastriques localement avancés ou métastatiques	132
H-SURVEILLANCE.....	137
1.Apres chirurgie a visée curative	137
2.La surveillance après traitement par l’imatinib	138
I. EVOLUTION	141
IX-CONCLUSION	144
RESUMES	145
BIBLIOGRAPHIE	145



Introduction

I-INTRODUCTION :

Les tumeurs stromales digestives ou (gastro-intestinal stromal tumors : GIST) sont les plus fréquentes des tumeurs mésenchymateuses du tube digestif.

Leur localisation gastrique est considérée comme rare mais elle est probablement sous-estimée.

L'intérêt actuel porté aux GIST vient des progrès réalisés dans la compréhension de leurs mécanismes de survenue et dans les implications thérapeutiques découlant de ces découvertes.

La mise en évidence du rôle fondamental joué par l'oncogène KIT, un récepteur tyrosine kinase, dans la pathogénie des GIST gastriques forme en effet la base rationnelle du traitement de ces tumeurs par l'imatinib, un inhibiteur pharmacologique de la protéine KIT, qui a fait la preuve de son efficacité dans les formes malignes des GIST gastriques.

En raison de ces implications cliniques et thérapeutiques, il est donc nécessaire de savoir identifier les GIST gastriques et de savoir les distinguer des autres tumeurs mésenchymateuses.

Le but de notre étude est de mettre le point sur les difficultés rencontrées

lors du diagnostic et lors de la prise en charge thérapeutique des tumeurs stromales gastriques, en nous appuyant sur une étude descriptive rétrospective de 10 cas colligés au service de chirurgie B du CHU Avicenne RABAT , pendant une période de 10 ans (2004-2014).



Définition

II-DEFINITION :

Les GIST gastriques sont définies comme des tumeurs mésenchymateuses de l'estomac, présentant des caractéristiques histologiques évocatrices (prolifération de cellules le plus souvent fusiformes, parfois épithéloïdes, rarement pléomorphes) et exprimant habituellement, mais non constamment, la protéine KIT, à un niveau suffisant pour permettre sa détection par une technique immunohistochimique [1].

La présentation histologique est en pratique très évocatrice dans le cas typique, où les cellules tumorales adoptent une morphologie fusiforme, la plus fréquente, ou épithéloïdes, plus rare ; dans ces situations, la morphologie conventionnelle suffit à suggérer le diagnostic ; il existe cependant des aspects atypiques, voire trompeurs, sur lesquels nous reviendrons [1,2].

La très grande majorité des GIST gastriques expriment de façon constante et intense la protéine KIT mais ce marqueur n'est pas spécifique.

L'expression de KIT n'est pas non plus nécessaire au diagnostic de

GIST gastriques : il est maintenant largement admis que de rares cas de GIST gastriques authentiques, présentant un aspect histologique typique, ne présentent pas d'expression détectable de la protéine KIT par les techniques immunohistochimiques conventionnelles ; dans ces cas, il est cependant recommandé de confirmer le diagnostic de GIST par d'autres arguments, notamment en recourant à des techniques de biologie moléculaire [4].

Il faut remarquer que la définition habituelle des GIST gastriques, telle qu'elle est proposée ci-dessus, n'inclut pas de référence aux données moléculaires et génétiques. Il est cependant bien démontré aujourd'hui que la très grande majorité des GIST gastriques s'associent à des anomalies moléculaires dans deux gènes cibles : *KIT* (qui code pour la protéine KIT) et *PDGFRA* (qui code pour la chaîne A du récepteur du PDGF) [3,5].

En l'état actuel des connaissances, il est donc difficile de donner une définition à la fois simple, complète, univoque et parfaitement satisfaisante des GIST gastriques. Cette difficulté illustre bien le fait que leur diagnostic repose sur la confrontation des données histologiques et immunohistochimiques, éventuellement appuyées par des arguments moléculaires. Un point est essentiel : les données immunohistochimiques ne doivent jamais être interprétées isolément mais toujours dans le contexte de l'aspect histologique qui est un élément d'orientation déterminant.



Historique

III-HISTORIQUE :

Jusque dans les années 1980, les tumeurs mésenchymateuses gastriques étaient classées en deux grands groupes chez l'homme : les tumeurs des cellules musculaires lisses, incluant les léiomyomes et les léiomyosarcomes, et les schwannomes.

La distinction entre les deux groupes se faisait sur des arguments morphologiques, peu sensibles et peu spécifiques [6].

Malgré ses limites, le diagnostic différentiel entre ces deux groupes de tumeurs était important d'un point de vue clinique : en effet, les tumeurs classées comme tumeurs musculaires lisses étaient considérées comme potentiellement malignes alors que les lésions classées comme schwannomes étaient habituellement bénignes [7].

Mais, l'utilisation de la microscopie électronique au début des années 1970 montre que très peu de ces tumeurs dérivent des cellules musculaires lisses ou nerveuses.

En effet, les cellules tumorales présentent des prolongements cytoplasmiques différents de ceux que l'on rencontre dans les cellules nerveuses, et sont dépourvues des microfilaments typiques des cellules musculaires [7,8].

Au début des années 1980, l'introduction des techniques immunohistochimiques, par l'utilisation d'anticorps contre des constituants cellulaires variés puis marquage par fluorescence ou réaction histochimique, a permis d'espérer disposer de moyens simples pour identifier et classer de

manière précise et objective les tumeurs mésenchymateuses digestives, en se fondant sur leur profil d'expression de marqueurs de différenciation des cellules musculaires lisses ou des cellules de Schwann [7,8,9] (la vimentine, la desmine, l'actine, la myosine, et la protéine S100).

Mais ces marqueurs immunohistochimiques ne permettent pas d'identifier avec précision ces nouvelles tumeurs, notamment en raison de leur hétérogénéité d'expression, de leur fréquente co-expression au sein d'une même tumeur, ou encore de leur absence complète d'expression dans certaines lésions morphologiquement typiques.

C'est dans ce contexte que le terme de « tumeur stromale » a été proposé pour la première fois en 1983, par Mazur et Clark pour désigner des tumeurs gastriques morphologiquement classées comme léiomyomes, mais de « phénotype nul », c'est-à-dire dépourvues des marqueurs immunohistochimiques et des signes ultrastructuraux témoignant d'une différenciation en cellules musculaires lisses ou en cellules de Schwann[10].

Le terme de « tumeur stromale » a ensuite été repris par d'autres auteurs pour désigner des tumeurs similaires dans le reste du tube digestif.

La présence de pS100, marqueur des cellules dérivées du neuroectoderme, dans quelques tumeurs mésenchymateuses digestives suggère cependant une origine nerveuse.

Des études complémentaires en microscopie électronique ont mis en évidence des cellules de Schwann et des neurofilaments de type axone : ces tumeurs, initialement appelées « plexosarcome » par Herrera *et al* en 1984 deviendront plus connues sous le nom de tumeurs gastro-intestinales du système nerveux autonome ou GANT (pour Gastro-intestinal

Autonomic Nerve Tumor) [11,12].

La poursuite des études immunohistochimiques des tumeurs mésenchymateuses digestives a permis d'identifier de nouveaux marqueurs diagnostiques.

Les deux principaux marqueurs identifiés ont été successivement la protéine CD34 en 1994 puis en 1998, la protéine KIT, encore appelée CD117 selon la terminologie standardisée des anticorps leucocytaires.

L'identification de ces deux marqueurs a grandement contribué à l'émergence et à la reconnaissance du concept de tumeur stromale gastro-intestinale ou GIST [10,13].

L'expression de CD34 a cependant été reconnue comme relativement peu sensible, puisqu'elle est présente dans seulement 60 à 70 % des cas de GIST, et peu spécifique, car elle est présente dans d'autres tumeurs mésenchymateuses digestives, comme les léiomyosarcomes.

Il n'en est pas de même pour la protéine KIT, qui se révèle être un excellent marqueur diagnostique. En effet, elle identifie la majorité des GIST positives pour CD34, mais aussi un grand nombre de GIST négatives pour CD34.

L'utilisation de KIT dans l'analyse immunohistochimique montre par ailleurs que beaucoup de tumeurs anciennement diagnostiquées comme des GANT sont en fait des GIST.

En effet, ces tumeurs expriment KIT et présentent les mêmes caractéristiques moléculaires que celles observées dans les GIST.

De ce fait, les GANT devraient être considérés comme un sous-groupe des GIST et non comme une entité tumorale particulière.



Rappel anatomique

IV-RAPPEL ANATOMIQUE :

L'estomac est un réservoir du tube digestif, qui a la forme d'un J majuscule. Il mesure environ 25 cm de haut sur 10 cm d'épaisseur. L'estomac possède quatre régions : la grosse tubérosité, le corps, le fundus et l'antre. La portion verticale est composée de la grosse tubérosité et du corps de l'estomac, La portion horizontale du fundus et de l'antre gastrique.

L'estomac se projette en grande partie sous phrénique, sur l'hypochondre gauche et sur l'épigastre. En haut, l'estomac fait suite à l'œsophage au niveau du cardia. En bas, l'estomac s'ouvre dans le duodénum par le pylore, portion rétrécie munie d'un sphincter [21].

A.CONFIGURATION EXTERNE :

La forme de l'estomac est variable selon l'âge, les sujets, la position et, bien entendu, l'état de réplétion de la poche gastrique dont les parois ont une plasticité très grande. L'estomac présente une portion verticale, supérieure, et une portion inférieure plus petite dite horizontale [18,20].

1. Portions et jonctions :

La portion verticale représente les 2/3 de la totalité de l'estomac et comprend:

- La grosse tubérosité ou pôle supérieur qui est le siège de la poche à air,
- Le corps gastrique oblique en bas et en avant, dont le pôle inférieur forme la partie déclive de l'organe,

□ A l'union du corps et de la grosse tubérosité, sur le bord droit de l'estomac, la jonction oeso-gastrique, le cardia.

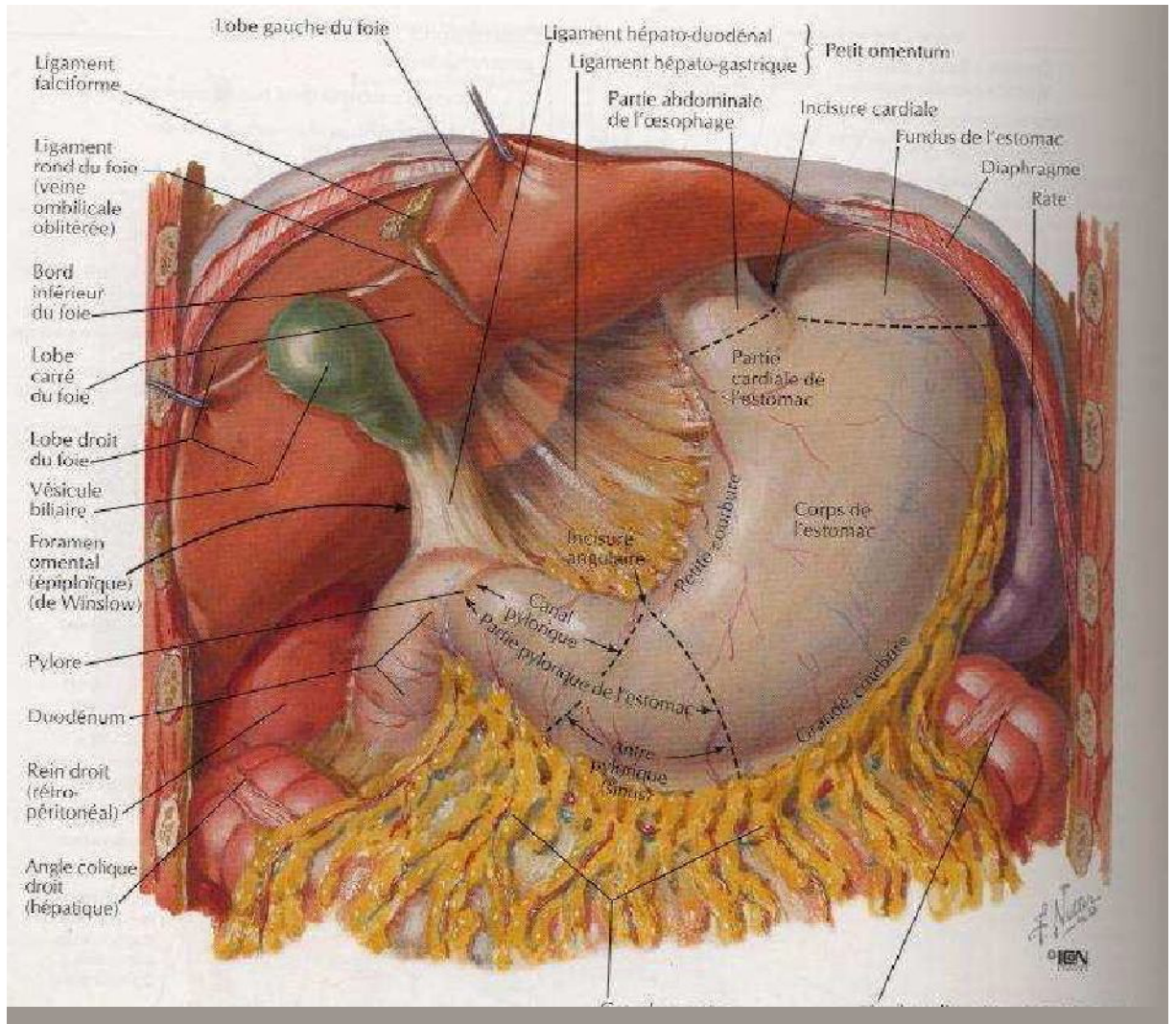
La portion horizontale comprend L'antra oblique en haut, en arrière et à droite, qui va en se rétrécissant vers la jonction gastroduodénale, le pylore.

2. 2. Les faces :

L'estomac présente deux faces, antérieure et postérieure, plus ou moins convexes et unies par deux courbures ;

□ à droite : la petite courbure est divisée en deux portions, verticale et horizontale, que sépare l'angulus ;

□ à gauche : la grande courbure forme avec l'œsophage un angle aigu, l'angle de Hiss. Elle circonscrit la grosse tubérosité et le corps où elle devient verticale, puis suit un trajet oblique en haut, à droite et en arrière pour se terminer au pylore.



Configuration externe de l'estomac

B.CONSTITUTION ET CONFIGURATION INTERNE DE L'ESTOMAC [18,21]

La paroi gastrique est constituée de quatre tuniques superposées ; ce sont de dehors en dedans : la séreuse, la musculuse, la sous muqueuse et la muqueuse.

La séreuse formée par le péritoine gastrique,

La musculuse: faite de muscles lisses, particulièrement développée et subdivisée en trois plans de fibres :

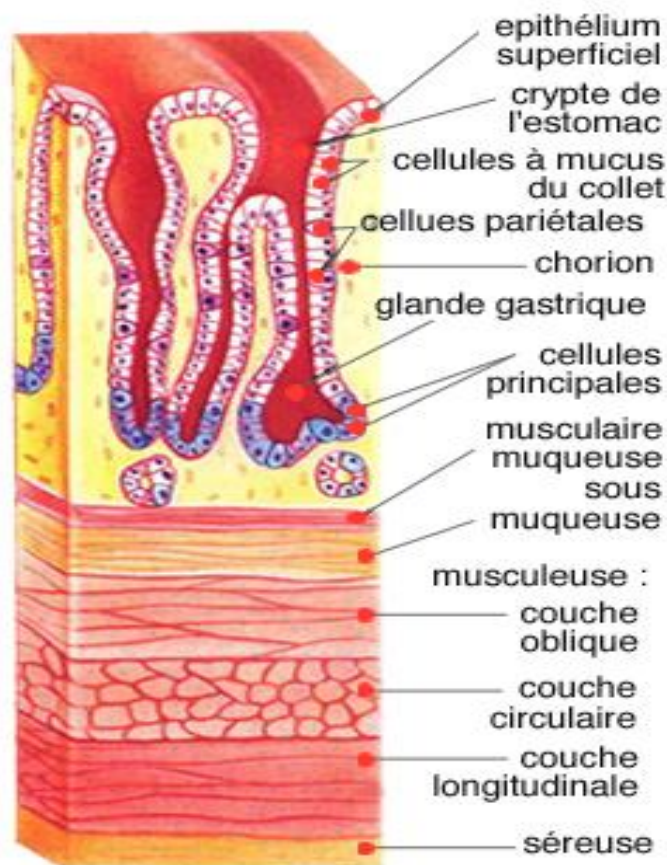
- un plan superficiel longitudinal, où les fibres réalisent un puissant faisceau le long de la petite courbure,
- un plan moyen circulaire, avec des fibres qui continuent celles de l'œsophage et s'épaississent au niveau du pylore, réalisant un sphincter,
- un plan profond oblique, avec des fibres qui irradient en éventail de l'angle de Hiss aux deux faces gastriques.

La sous-muqueuse : très lâche, parcourue par de nombreux vaisseaux et nerfs, constituant un plan de glissement entre la musculuse et la muqueuse.

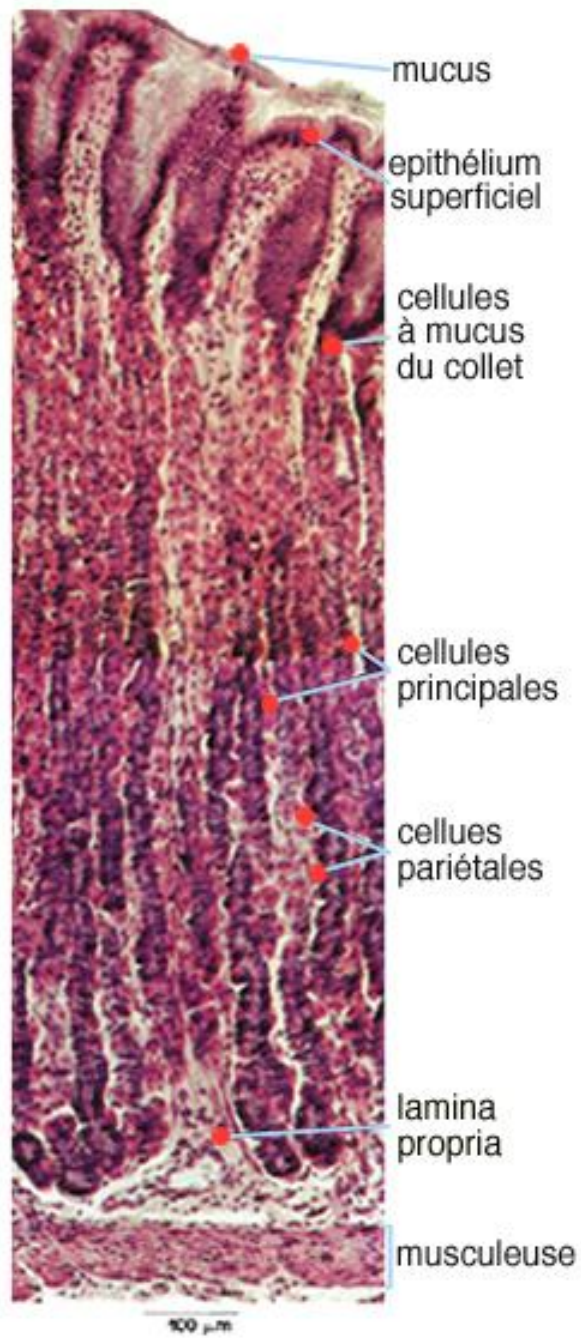
La muqueuse: épaisse, rosée, sillonnée par de longs plis anastomosés

visibles à la gastroscopie, qui disparaissent à mesure que l'estomac se distend. Il existe sur toute la surface inférieure de l'estomac de fins sillons qui circonscrivent de petites surfaces légèrement saillantes, polygonales, de 3 à 4 millimètres de diamètre, les « lobules » gastriques. Ces sillons ne sont pas

effacés par la distension de l'estomac. La portion verticale de l'estomac (appelée fundus) est tapissée de cellules bordantes et de cellules principales constituant les glandes fundique, qui sécrètent l'acide chlorhydrique et la pepsine. La portion antrale est tapissée de glandes à mucine et à pepsine et comporte également des cellules à gastrine.



Configuration interne de l'estomac



Les glandes de l'estomac

C.RAPPORTS DE L'ESTOMAC : [18, 19,21]

1. Face antérieure :

Elle présente deux parties :

- Une partie thoracique ou supérieur qui répond au lobe gauche du foie, au diaphragme et par l'intermédiaire de ce muscle : à la plèvre gauche, la base du poumon gauche et la paroi thoracique.
- Une partie abdominale qui répond :
 - En haut et à droite au lobe gauche du foie.
 - En bas et à gauche à la paroi abdominale suivant une zone triangulaire appelée triangle de Labbé.

2. La face postérieure :

Elle est en rapport :

- En haut avec: le rein gauche, la capsule surrénale gauche et la rate.
- Dans sa partie moyenne avec : le pancréas et le méso colon transverse.
- En bas avec : la quatrième portion du duodénum, l'angle duodéno-jéjunal et les anses intestinales.

3. La grande courbure :

- Au segment vertical du ligament gastro-phrénique.
- Au ligament ou épiploon gastro-splénique qui unit la grande courbure au hile de la rate et qui contient les branches de l'artère splénique.
- Au ligament gastro-colique qui unit la grande courbure au colon transverse.

4. La petite courbure :

Véritable « hile vasculo-nerveux » de l'estomac, elle donne insertion au petit épiploon et par son intermédiaire répond à la région cœliaque de Luschka qui comprend l'aorte abdominale, le tronc cœliaque, et les ganglions lymphatiques pré aortiques.

5. Extrémité supérieure ou cardia :

Les rapports du cardia s'établissent ainsi :

- En avant :
 - Le nerf vague gauche, les vaisseaux cardio-tubérositaires.
 - Le lobe gauche du foie est fixé au diaphragme par le ligament coronaire gauche.
- En arrière :
 - Le nerf vague droit, l'aorte abdominale
 - Le pilier gauche du diaphragme sépare l'œsophage de l'aorte.
- A gauche ; la grosse tubérosité s'élève au-dessus de l'œsophage en ménageant un angle ouvert vers le haut, l'angle de Hiss.

6. L'extrémité inférieure ou pylore

Elle est située à la hauteur de L1, un peu à droite de la ligne médiane. Elle répond :

- En avant : au lobe carré du foie, le col de la vésicule biliaire et le colon transverse
- En arrière : à l'extrémité droite de l'arrière-cavité des épiploons et par son intermédiaire l'isthme pancréatique,
- En haut : à la pars flaccida du petit épiploon qui l'unit au pédicule hépatique,
- En bas : à l'extrémité droite du ligament gastro-colique qui le relie au côlon transverse.

D.VASCULARISATION, INNERVATION ET DRAINAGE LYMPHATIQUE [18,19,21]

1. Vascularisation artérielle :

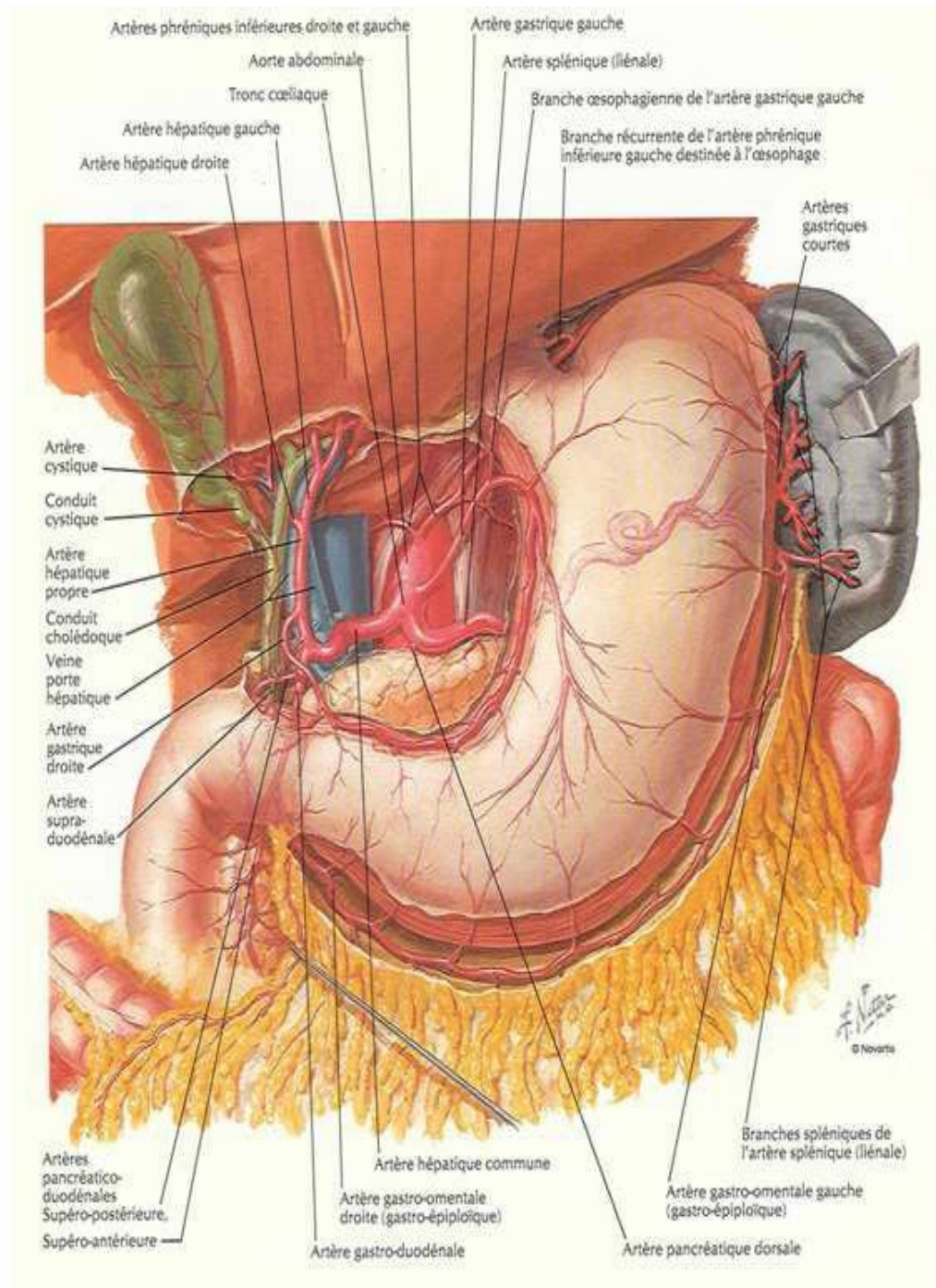
Elles proviennent des trois branches du tronc cœliaque et réalisent au contact des courbures deux arcades artériel

- Au niveau de la petite courbure, l'arcade est formé par l'anastomose de la coronaire stomachique et de la pylorique, est compris entre les deux feuillets du petit épiploon, et chemine le long de la petite courbure au contact de l'estomac.

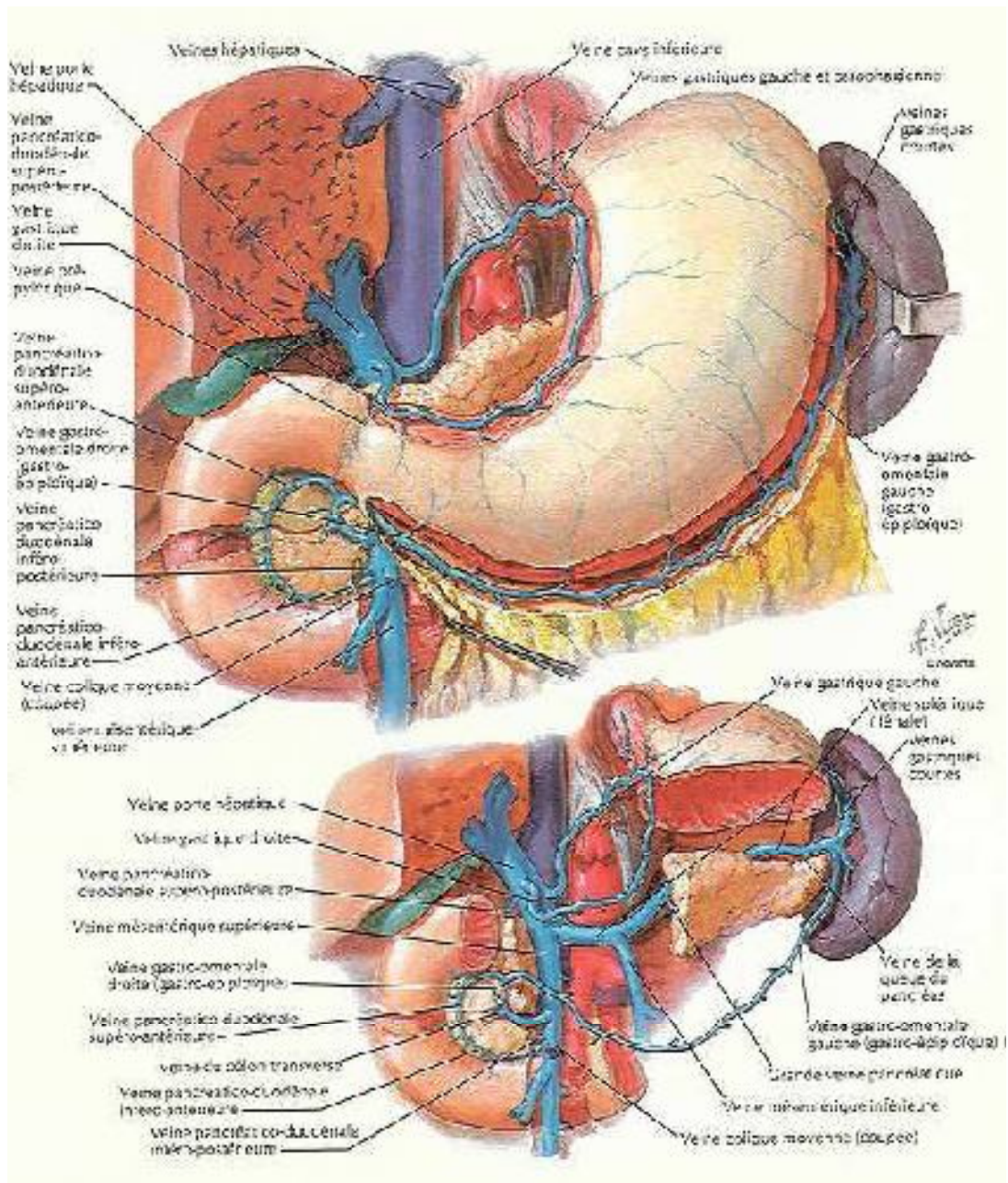
- L'arcade de la grande courbure, formé par l'anastomose des gastroépiplœiques droite (branche de l'artère gastroduodénale) et gauche (branche de l'artère splénique), et comprise entre les deux feuillets du ligament gastro-colique et chemine à distance de l'estomac ;
- Le système des vaisseaux courts est destiné surtout à la grosse tubérosité.
- Les vaisseaux naissent de l'artère splénique, au nombre de 6 à 8 et remontent dans l'épiploon gastro-splénique jusqu'à la face postérieure de l'estomac.

2 .La vascularisation veineuse:

Nées du réseau sous-épithélial de la muqueuse, elles rejoignent des troncs homologues aux artères.



Vascularisation artérielle de l'estomac



Vascularisation veineuse de l'estomac

3. L'innervation de l'estomac :

Provenant des nerfs pneumogastriques et du sympathique ou plexus solaire, ils sont groupés en 3 pédicules de topographie différente de celle des artères :

- Pédicule de la petite courbure ; le plus important, il est formé par les branches de division des nerfs vagues réparties en deux plans antérieur et postérieur. Il se termine dans la portion verticale de l'estomac et n'atteint jamais le pylore ;
- Pédicule pylorique, issu du pneumogastrique gauche, rejoint perpendiculairement le canal pylorique et innerve la portion horizontale de l'estomac, et le Pédicule sous-pylorique qui est formé de fibres sympathiques qui accompagnent l'artère gastro-épiplœique droite.

4. Le drainage lymphatique:

Issus du réseau muqueux, ils se jettent dans le réseau sous-muqueux, puis se drainent dans le réseau sous séreux, dont les collecteurs rejoignent trois chaînes ganglionnaires :

- Chaîne de la coronaire stomacique, draine les lymphatiques des deux tiers médiaux de la portion verticale et le segment adjacent de la portion horizontale
- Chaîne de l'artère splénique, draine le tiers latéral de la portion verticale jusqu'à la partie moyenne de la grande courbure en bas.
- Chaîne de l'artère hépatique, draine les lymphatiques de la portion pylorique de l'estomac.

V-CARACTERISTIQUES MOLECULAIRES DES GIST :

En 1998, Hirota et al [23] montraient la présence d'une mutation activatrice d'un gène codant pour un récepteur de type tyrosine kinase, le gène *KIT* dans la plupart des GIST avec une hyperexpression de ce gène en immunohistochimie et une origine possible de la tumeur à partir des cellules de Cajal [54].

Ils montraient également que les formes mutées de *KIT* avaient une activité tyrosine kinase in vitro et un pouvoir transformant.

On sait maintenant qu'environ 85 % des GIST présentent une mutation activatrice soit de *KIT* soit de *PDGFRA* (Platelet derived growth factor) [36].

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

Le contexte :

La famille des récepteurs tyrosine kinase (RTK), dont les gènes *KIT* et *PDGFRA* font partie, est constituée en majeure partie de récepteurs de facteur de croissance, dont beaucoup, tels RET, ALK, HER2 et EGFR, peuvent avoir une activité oncogénique [55].

L'activité oncogénique du récepteur *KIT* est démontrée dans certaines leucémies aiguës, les séminomes, les mastocytoses et les GIST [37,38].

Dans les GIST, l'activité oncogénique de *KIT* et *PDGFRA* est liée à l'hyperexpression et à l'activation de l'un ou l'autre de ces récepteurs.

L'activation est due, dans environ 85 % des cas, à la présence de mutations dites « gain de fonction » de l'un des deux gènes.

Ces mutations sont responsables de l'expression d'un récepteur dont l'activation est constitutive, c'est à dire indépendante de la liaison à son ligand spécifique [1, 8,24].

Nature et fréquence des altérations génétiques associées aux GIST :

Les mutations de *KIT* et *PDGFRA* sont fréquentes et de nature très variable. Les plus fréquentes sont des délétions en phase de lecture situées sur l'exon 11 de *KIT*, qui code pour la partie juxta-membranaire intracytoplasmique de ce récepteur.

Ces délétions peuvent supprimer 3 à 63 paires de bases, et leur localisation au sein de l'exon 11 est très variable.

L'exon 11 peut également contenir d'autres types de mutations, telles des duplications en tandem ou des mutations ponctuelles.

Des mutations de *KIT* dans les GIST peuvent également être présentes au sein des exons 9, 13 et 17, et sont alors plus monomorphes.

Les anomalies de *PDGFRA* détectées dans les GIST sont essentiellement localisées dans les exons 12 et 18.

Les mutations de *KIT* ont été rapportées dans 20 à 92 % des GIST suivant les séries [26, 27,28].

Leurs fréquences moyennes, sur plusieurs centaines de cas publiés, étaient de 57 % pour l'exon 11, 9 % pour l'exon 9 et moins de 1 % pour les exons 13 et 17.

Il est toutefois probable que ces fréquences soient sous-estimées, en raison de techniques insuffisamment sensibles ou de diagnostics de GIST faits par excès.

Les fréquences estimées actuellement sont 65-70 %, 10 % et 6 % respectivement pour les exons 11 et 9 de *KIT* et 18 de *PDGFRA* [27,29].

Les mutations des exons 13 et 17 de *KIT* et 12 de *PDGFRA* sont rares (< 1 %). Notons que les mutations des exons 11 et 9 de *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 insertions en tandem de l'exon 11 de *KIT* et les mutations de *PDGFRA* sont nettement plus fréquentes dans les tumeurs gastriques, alors que les mutations de l'exon 9 de *KIT* sont quasi-spécifiques des tumeurs du grêle [1,30].

Autres altérations génétiques dans les GIST :

Il est certain que si les anomalies de *KIT* ou de *PDGFRA* sont nécessaires à l'induction du processus de tumorigenèse dans les

GIST, elles ne suffisent pas à expliquer la progression tumorale et l'évolution variable de ces tumeurs [42].

Plusieurs techniques et plusieurs stratégies ont été utilisées pour tenter d'identifier des marqueurs génétiques de progression tumorale.

Les données disponibles sont encore relativement fragmentaires [33].

Des anomalies chromosomiques récurrentes ont été décrites aussi bien dans les formes bénignes que dans les formes malignes, notamment en 14q et 22q [34].

La comparaison du matériel génomique entre tumeurs bénignes et tumeurs malignes a montré que des pertes, notamment en 9p, et des gains de matériel chromosomique étaient fréquents dans les formes malignes et pourraient avoir une valeur pronostique [31,32].

VI -MALADES ET METHODES :

Au cours de la période d'étude, nous avons colligés 10 cas de tumeurs Stromales de l'estomac (5 hommes, 5 femmes).

Cette étude a été basée sur l'exploitation des dossiers cliniques en recueillant les données suivantes :

- Les données épidémiologiques : âge, sexe, ...
- Les données cliniques.
- Les données morphologiques : Endoscopie digestive, imagerie
- (Echographie abdominale, Tomodensitométrie abdominale, transit œsogastroduodéal).
- Les données anatomo-pathologiques macroscopiques et histologiques.
- Les données thérapeutiques.
- Les données évolutives.

Nous allons présenter les 10 observations détaillées puis nous allons établir une étude descriptive des différentes données sus-citées et les comparer avec celles de la littérature.

1. OBSERVATIONS :

OBSERVATION N 1 :

Hicham .T âgé de 32 ans, tabagique chronique (12 paquet/année), jamais opéré.

Admis en 2005 pour épigastralgies et vomissements bilieux.

Le début de la symptomatologie remontait à un an avant son hospitalisation par l'installation progressive de douleurs épigastriques à type de brûlure d'intensité modérée sans irradiation particulière, rythmées par les repas non amélioré par les antiulcéreux, accompagnées de pyrosis et ultérieurement de vomissements bilieux.

L'examen trouvait une sensibilité épigastrique, sans masse palpable ni d'hépto-splénomégalie et les aires ganglionnaires étaient libres.

- La fibroscopie œsogastroduodénale montrait une formation bourgeonnante et infiltrante fundique avec ulcérations en surface (figure 1) la biopsie confirmait la présence de cellules fusiformes et de nombreuses mitoses.
- L'échographie : a objectivée un épaississement fundique régulier (figure 2), foie et rate normaux.
- TOGD : image d'addition de l'angle de la petite courbure gastrique et un rétrécissement annulaire du tiers moyen de la poche gastrique.
- TDM : masse tissulaire homogène de 14 cm du fundus sans envahissement ganglionnaire.

- Traitement : gastrectomie totale avec anastomose oeso-jéjunale sur anse en Y montée en trans-mésocolique.
- Anapath : CD34 : positif (figure3), actine : négatif, Desmine : négatif, PS100 : négatif
- Conclusion : GIST gastrique.
- Evolution : revu en consultation après six mois puis perdu de vue

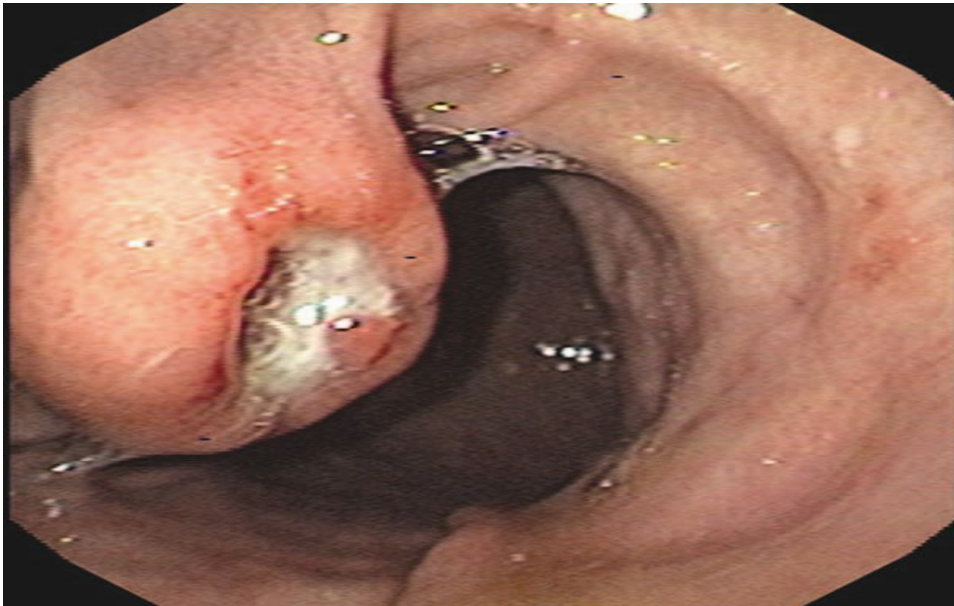


Figure 1 : Aspect endoscopique de la tumeur.



Figure2 : Echographie, épaississement fundique régulier

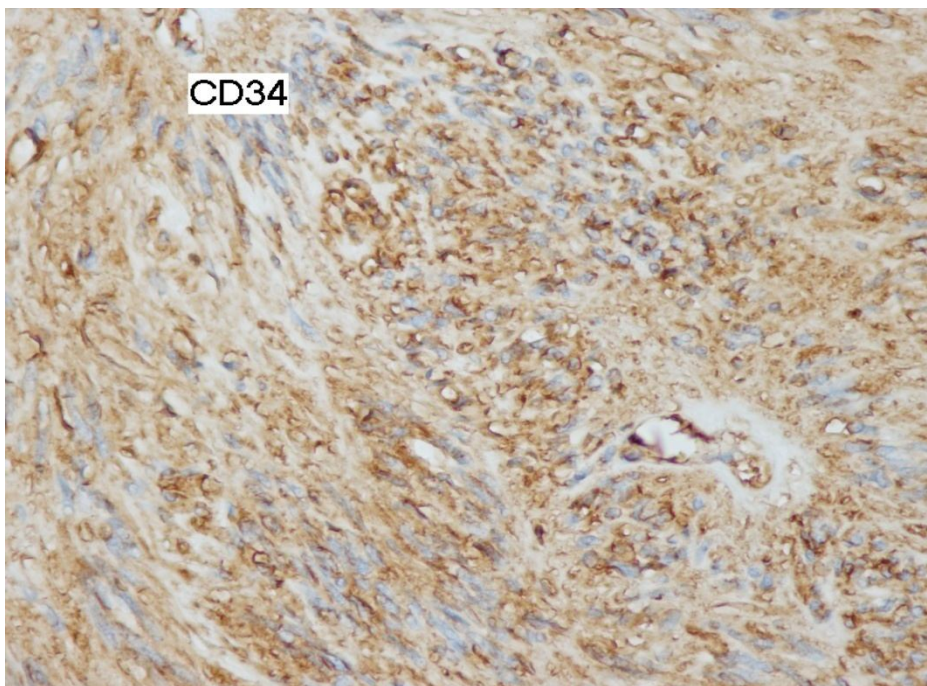


Figure 3 : aspect immuno-histochimique de tumeur CD34 positive

Laboratoire d'anatomie pathologique hôpital ibn Sina Rabat.

OBSERVATION N°2

Mohammed. B âgé de 70 ans, sans antécédents particuliers, jamais opéré.

Admis en 2005 pour hématomèses et syndrome anémique.

La symptomatologie remontait à un an avant son hospitalisation par l'installation progressive d'un syndrome anémique fait de pâleur cutanéo muqueuse, fatigabilité et asthénie, avec apparition d'hématomèses de petites abondances. Le tout évoluait dans un contexte d'altération de l'état général avec amaigrissement chiffré à 13 kg.

L'examen clinique trouvait un syndrome anémique, un souffle systolique fonctionnel, une sensibilité avec empâtement épigastrique. Il n'y avait pas d'hépatosplénomégalie et les aires ganglionnaires étaient libres.

- Fibroscopie : formation arrondie ulcéro-bourgeonnante mesurant 6cm au niveau de l'antra avec à la biopsie une prolifération de cellules fusiformes et épithéloïdes.
- L'échographie : Présence d'une masse arrondie mesurant 6 cm au dépend de la paroi gastrique (figure 4).
- TOGD : Image lacunaire antrale et stase gastrique (figure 5).
- TDM : masse tissulaire gastrique mesurant 6m au dépend de l'antra.
- Traitement : gastrectomie polaire inférieure avec anastomose gastro-jéjunale sur anse en Y et curage ganglionnaire.
- Anapath : CD34 : positif, actine : négatif, Desmine : négatif, PS100 : négatif (figure 6).
- Conclusion : GIST gastrique.
- Evolution : favorable avec un recul de 12 mois.

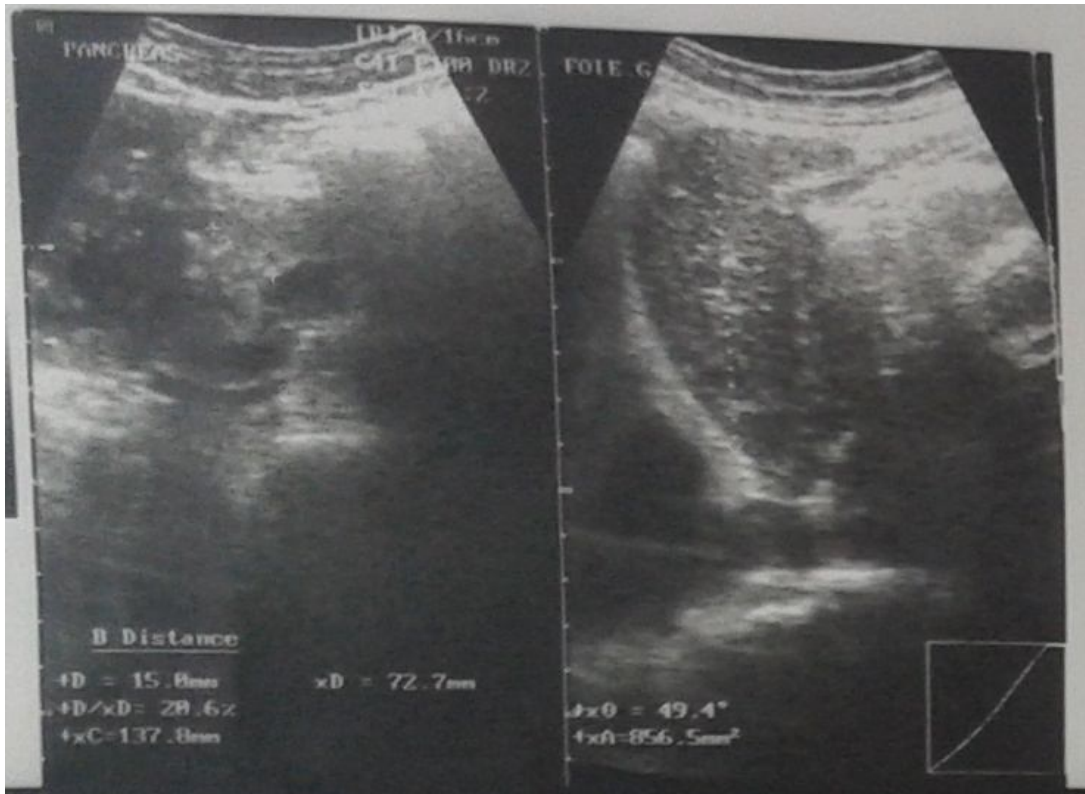


Figure 4 : Echographie, Présence d'une masse arrondie mesurant 6cm au dépend de la paroi gastrique

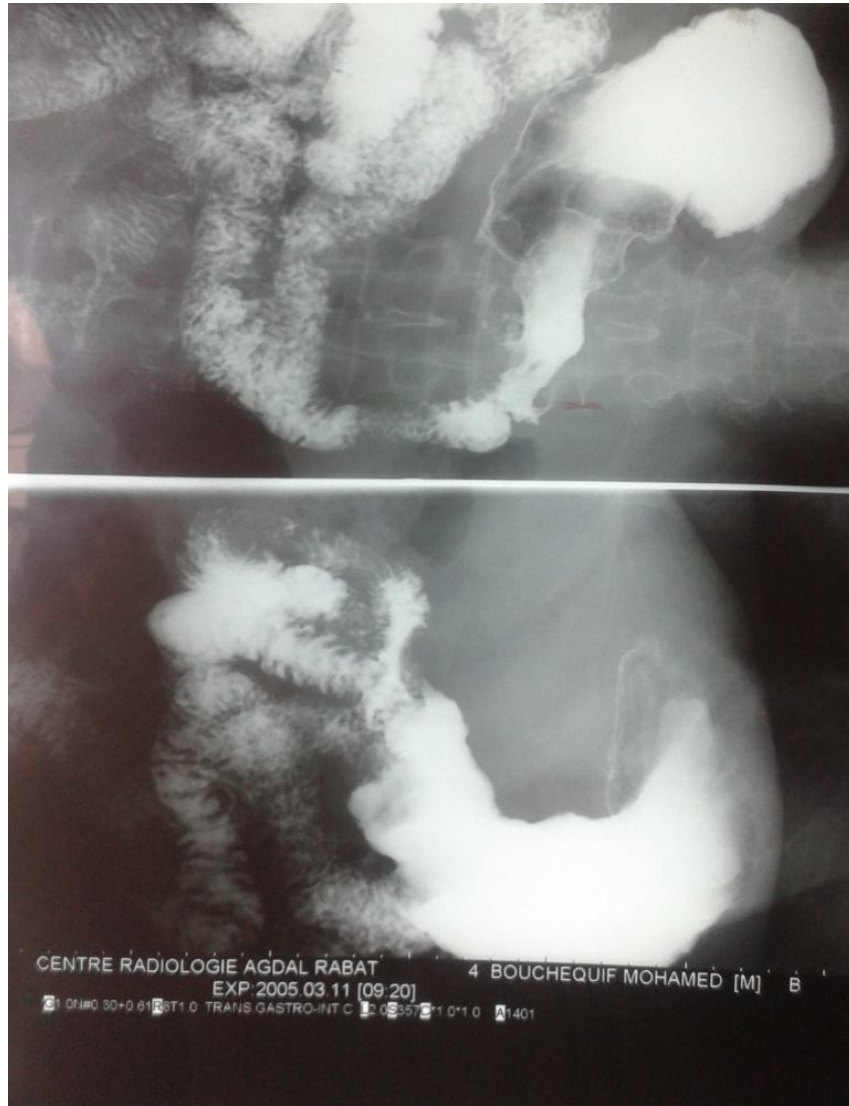


Figure 5 : TOGD, Image lacunaire antrale

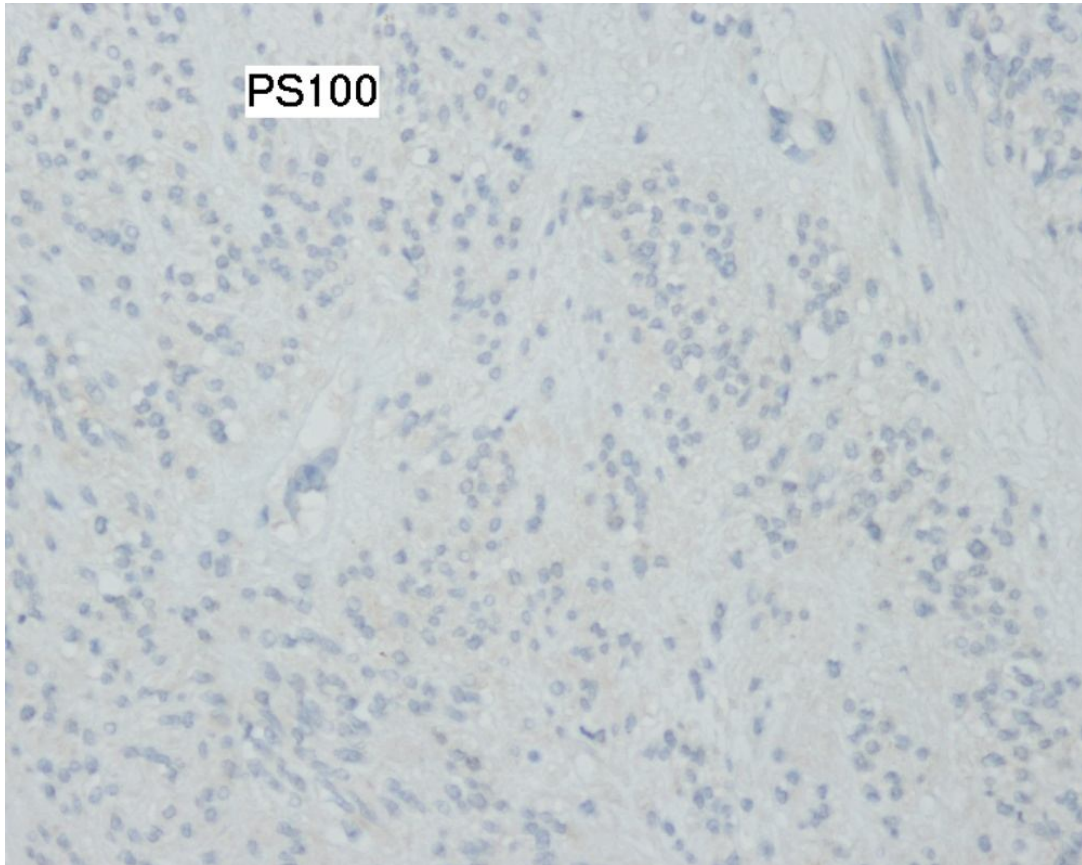


Figure 6 : aspect immuno-histochimique de tumeur PS100 négative

Laboratoire d'anatomie pathologique hôpital ibn Sina Rabat.

OBSERVATION N°3

Zahra .T âgée de 71ans, ayant des antécédents de prise prolongée d'anti-inflammatoires non stéroïdiens pour lombalgies chroniques, jamais opérée.

Admise en 2006 pour des douleurs de l'hypochondre droit associées à des vomissements bilieux.

La symptomatologie remontait à six mois avant son hospitalisation par l'apparition progressive de douleurs de l'hypochondre droit sous forme de crampes d'intensité modérée sans irradiation. Ces douleurs étaient rythmées par les repas suivies parfois de vomissements bilieux le tout évoluait dans un contexte d'apyrexie et d'amaigrissement non chiffré.

L'examen trouvait une sensibilité de l'hypochondre droit sans masse palpable ni d'hépatosplénomégalie et les aires ganglionnaires étaient libres.

- La FOGD : a objectivé un processus bourgeonnant au niveau antral avec ulcération superficielle.
- Biopsie : prolifération tumorale cellulaire d'aspect fusiforme.
- TOGD : Image lacunaire antrale et importante stase gastrique (figure7).
- TDM : Masse arrondie tissulaire de 8 cm au niveau antral sans atteinte ganglionnaire.
- Traitement : Gastrectomie totale avec anastomose oeso jéjunale.
- Anapath : CD34 : positif, actine : négatif, Desmine : négatif, PS100 : négatif
- Conclusion : GIST gastrique.
- Evolution : patient suivi pendant 12 mois puis perdu de vue.

-

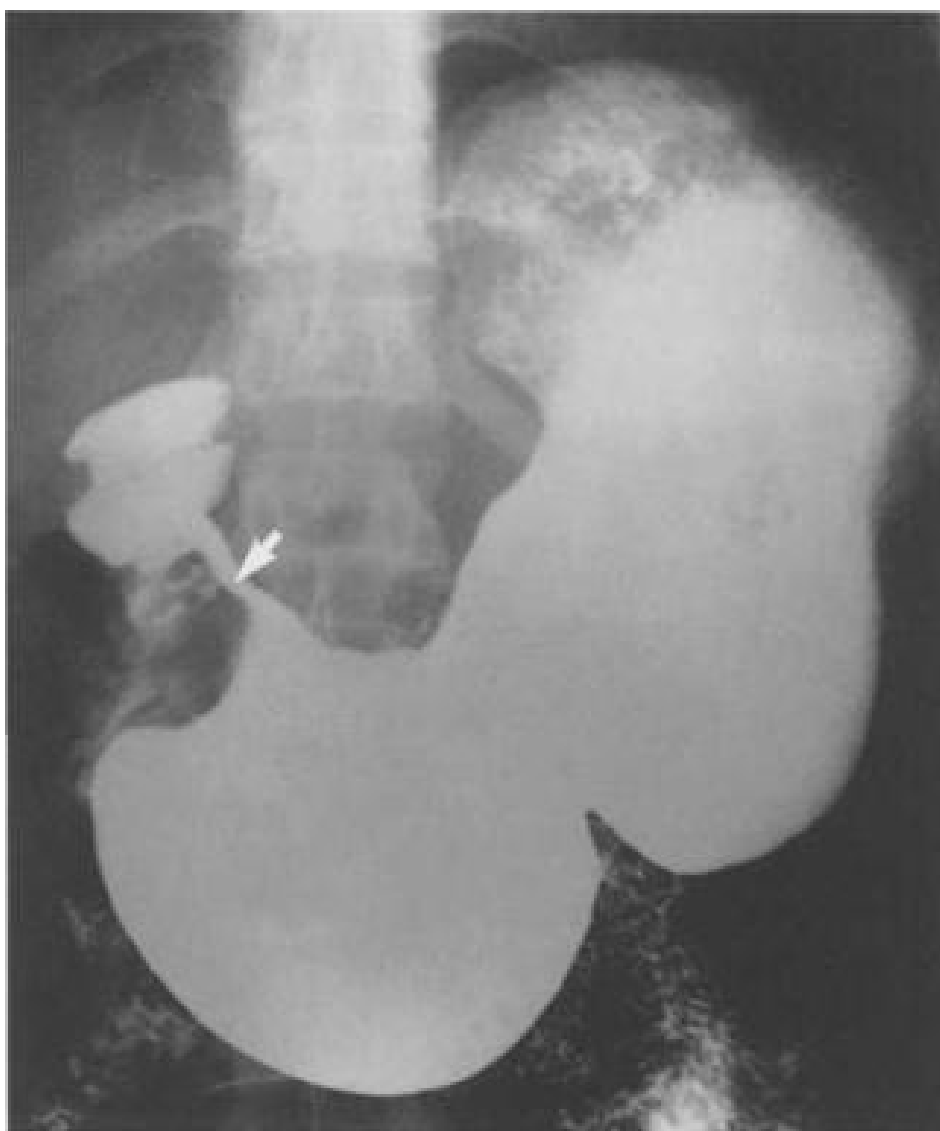


Figure 7 : TOGD, Image lacunaire antrale et stase gastrique

OBSERVATION N°4

Larbi .B âgé de 58 ans, sans antécédents particuliers, jamais opéré.

Hospitalisé en 2006 pour épigastralgies et hématomés.

La symptomatologie remontait à quatre mois avant son hospitalisation par l'installation progressive d'épigastralgies à type de torsions sans irradiation particulière, d'intensité moyenne, calmées par les repas, et associées à des hématomés de petite abondance. Le tout évoluait dans un contexte d'altération de l'état général et un amaigrissement chiffré à 15kg.

L'examen clinique trouvait une sensibilité épigastrique et une matité déclive.

Il n'y avait pas de masse palpable ni d'hépto-splénomégalie et les aires ganglionnaires étaient libres.

- FOGD : Processus ulcéro-bourgeonnant avec rétrécissement de la lumière gastrique.
- Biopsie : Présence de cellule tumorale épithéloïdes avec mitoses modérées.
- L'échographie : épanchement intra-péritonéale (figure 8) avec image de pseudo rein mesurant 19cm en rapport avec un processus tumoral gastrique.
- TDM : processus tumoral tissulaire de 12 cm au dépend du fundus avec épanchement péritonéal.

- Traitement : consistait en une simple laparotomie exploratrice en raison d'une grosse tumeur gastrique non résecable avec carcinose péritonéale. Le patient a été adressé au centre d'oncologie médicale.
- Anapath : CD34 : positif, actine : négatif, Desmine : négatif, PS100 : négatif
- Conclusion : GIST gastrique.
- Evolution : inconnue.



Figure 8 : Echographie, épanchement péritonéale

OBSERVATION N°5

Mina .D âgée de 62 ans, sans antécédents particuliers, jamais opérée.

Admise en 2007 pour épigastralgies, mélaena et hématomèses.

La symptomatologie remontait à six mois avant son hospitalisation par l'apparition d'épigastralgies à type de brûlures post prandiales irradiant vers le dos associées à des vomissements post prandiaux précoces et des épisodes d'hématomèses de faibles abondances.

L'examen clinique trouvait une masse épigastrique de consistance ferme, mobile par rapport au plan superficiel fixe par rapport au plan profond, mesurant 6 cm de diamètre avec une sensibilité épigastrique diffuse.

Il n'avait pas d'hépatosplénomégalie et les aires ganglionnaires étaient libres.

- FOGD : Formation Arrondie bourgeonnante au niveau du cardia
- Biopsie : tumeur stromale gastrique.
- L'échographie : épaissement gastrique (figure9).
- TOGD : aspect de processus lésionnel bourgeonnant et sténosant du cardia (figure 10).
- TDM : processus tumoral homogène au dépend du cardia mesurant 7 cm (figure11).
- Traitement : Gastrectomie totale avec anastomose oeso-jéjunale sur anse en Y.
- Anapath : c-kit : positif (figure 12), CD34 : positif, actine : négatif, Desmine : négatif, PS100 : négatif
- Conclusion : GIST gastrique.
- Evolution : favorable avec un recul de 18 mois.



Figure 9: Echographie, processus siégeant au niveau du cardia

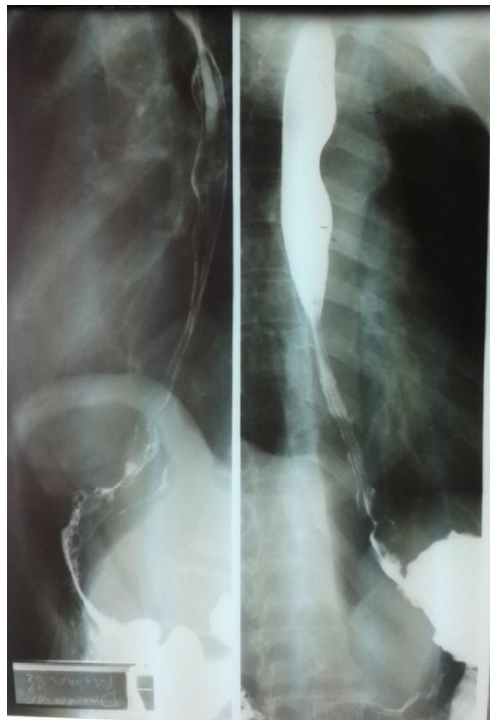


Figure 10 : TOGD, aspect de processus lésionnel bourgeonnant du cardia



Figure 11 : TDM, processus tumoral au dépend du cardia

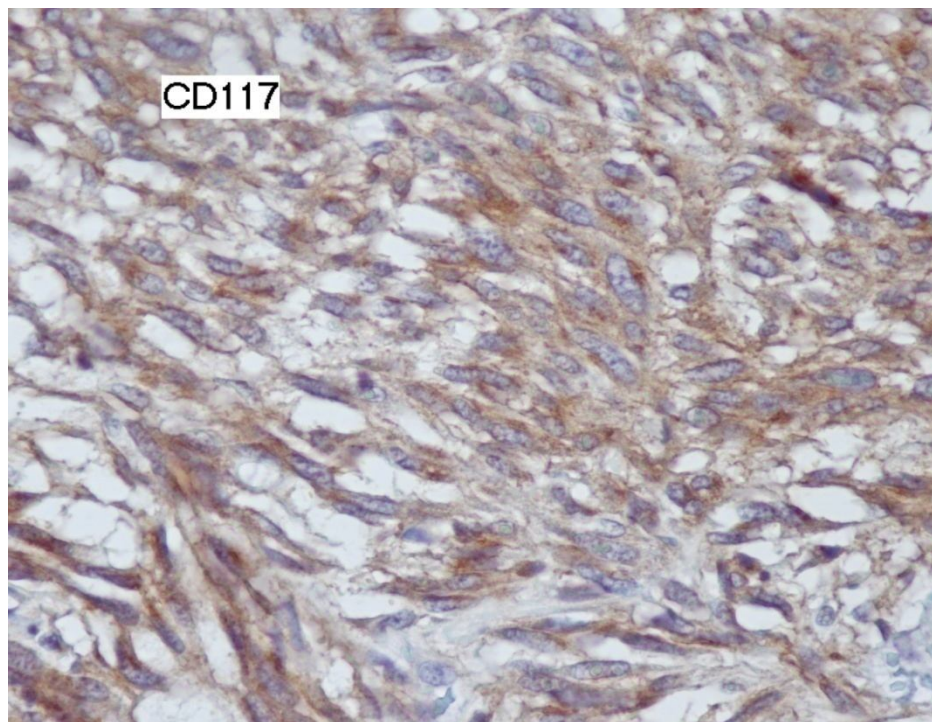


Figure 12 : aspect immuno-histochimique de tumeur CD117 (C-Kit) positive

Laboratoire d'anatomie pathologique hôpital ibn Sina Rabat.

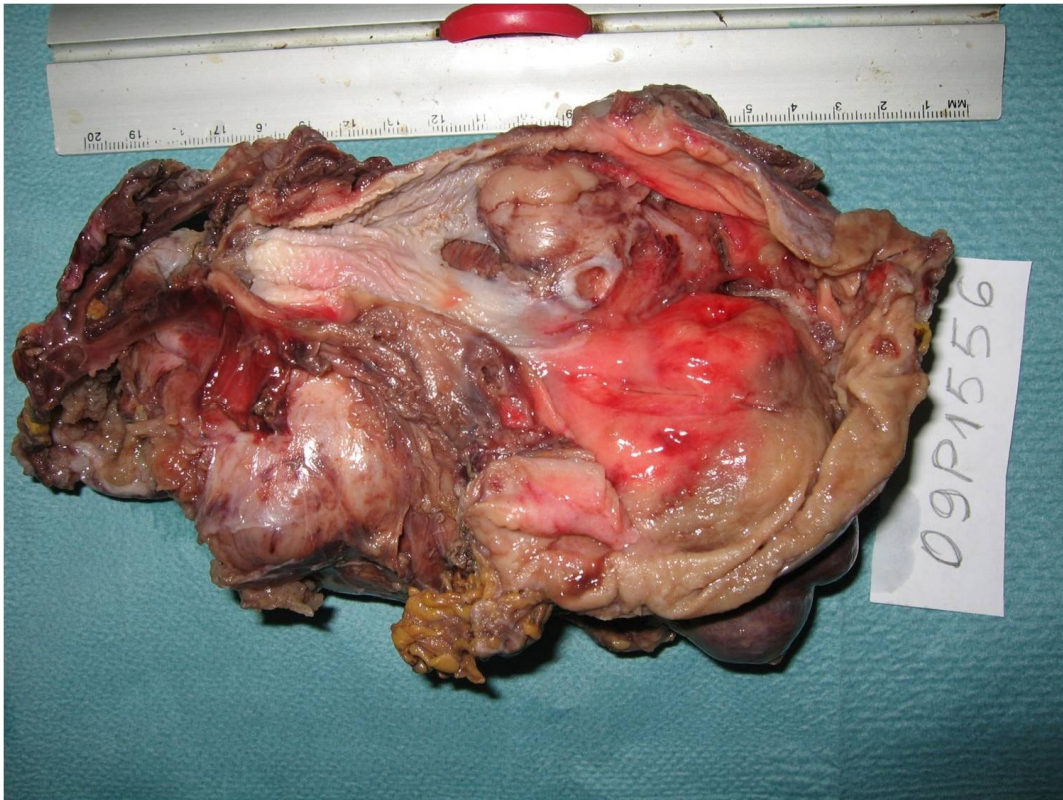


Figure 13 : Pièce opératoire d'une tumeur stromale gastrique du cardia.

OBSERVATION N°6

Rachida .E âgée de 30 ans, sans antécédents particuliers, jamais opérée.

Admise en 2007 pour épigastralgies, vomissements et méléna.

La symptomatologie remontait à deux ans avant son hospitalisation par l'apparition d'épigastralgies de moyenne intensité à type de crampe sans irradiation particulière accompagnées de vomissement post prandiaux tardifs.

L'évolution était marquée par l'apparition d'épisodes d'hématémèses minimes et de mélénas le tout évoluait dans un contexte d'asthénie et d'amaigrissement non chiffré.

L'examen clinique trouvait une masse épigastrique de 9 cm de diamètre de consistance ferme, mobile par rapport aux deux plans profond et superficiel et une altération de l'état général.

On ne trouvait pas de masse palpable ni d'hépto-splénomégalie et les aires ganglionnaires étaient libres.

- FOGD : lésion ulcéro-végétante au niveau de la région antrale sténosante (figure 14).
- Biopsie : les deux biopsies réalisées était non concluante.
- TDM : masse tissulaire mesurant 10 cm au dépend de l'antré.
- Traitement : gastrectomie des quatre cinquièmes avec un anastomose oeso-jéjunale.
- Anapath : c-kite : positif, CD34 : positif, actine : négatif, Desmine : négatif, PS100 : négatif
- Conclusion : GIST gastrique.
- Evolution : favorable avec un recul de trois ans.

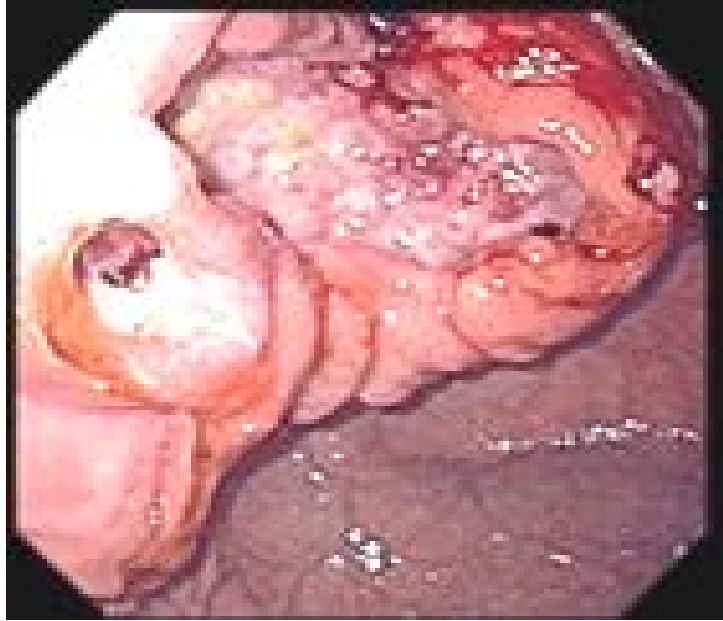


Figure 14 : Vue endoscopique d'une tumeur stromale végétante de l'estomac

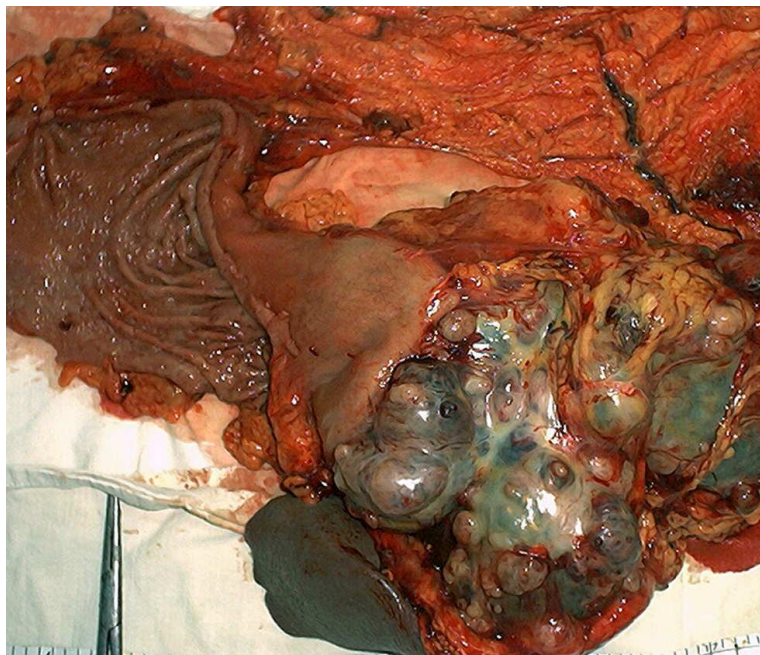


Figure 15 : Pièce opératoire d'une tumeur stromale gastrique de l'antre.

OBSERVATION N°7

Kamla .E âgée de 64 ans, sans antécédents particuliers, jamais opérée.

Admise en 2009 pour douleur de l'hypochondre gauche et hématomèses.

La symptomatologie remontait à trois mois avant son hospitalisation par l'installation d'une douleur de l'hypochondre gauche à type pesanteur d'intensité minime irradiant vers le dos suivie de l'apparition intermittente d'épisodes d'hématomèses de faible abondance.

L'examen trouvait une sensibilité épigastrique et une masse palpable de l'hypochondre gauche. Cette masse était de consistance ferme fixe par rapport au plan profond et mobile par rapport au plan superficiel.

Il n'y avait pas d'hépto-splénomégalie et les aires ganglionnaires étaient libres.

- FOGD : compression externe au niveau de la paroi postérieure de l'estomac avec rétrécissement de la jonction antro-pylorique.
- Biopsie : tumeur stromale gastrique.
- L'échographie : masse hétérogène de l'hypochondre gauche et envahissement de la queue du pancréas.
- TDM : Processus tumoral de 10cm comblant la face postérieure de l'estomac (figure 16).
- Traitement : Exérèse de la tumeur avec marge de 3cm (gastrectomie atypique).
- Anapath : c-kit : positif, CD34 : positif, actine : négatif, Desmine : négatif, PS100 : négatif
- Conclusion : GIST gastrique.
- Evolution : favorable avec un recul de deux ans.

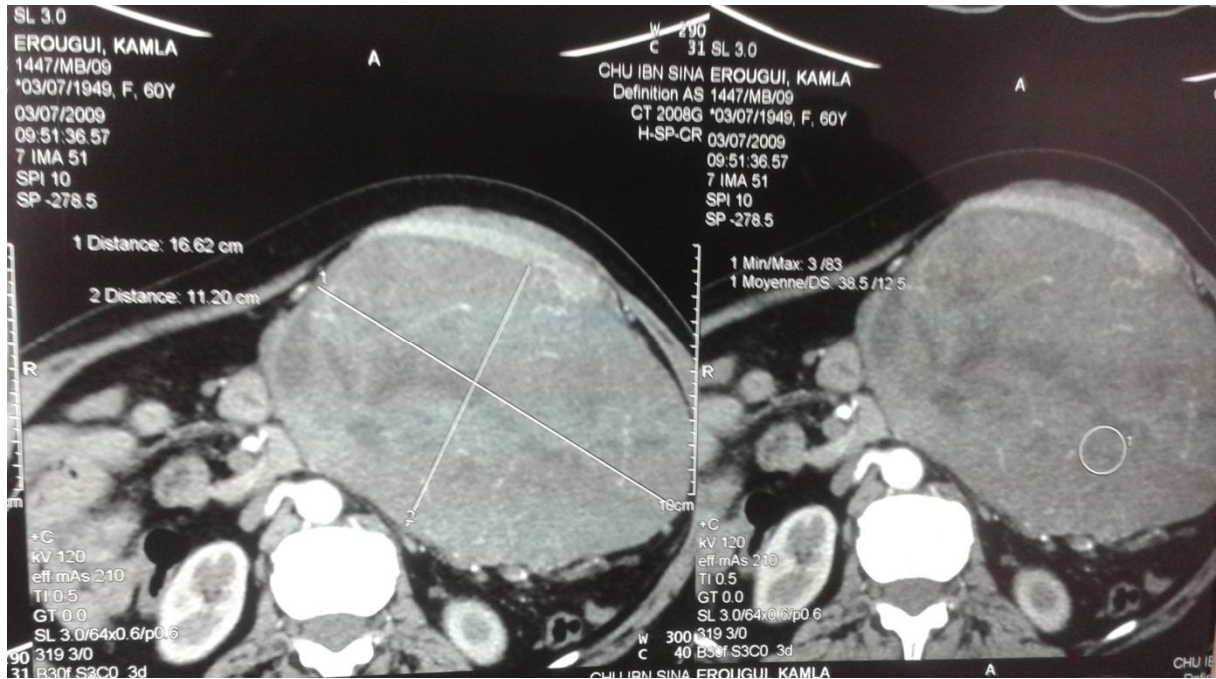


Figure 16 : TDM, Processus tumoral de 10cm comblant la face postérieure de l'estomac

OBSERVATION N°8

Farida .K âgée de 32 ans, sans antécédents particuliers, jamais opérée.

Admise en 2010 pour épigastalgies.

La symptomatologie remontait à six mois avant son hospitalisation par l'apparition d'une sensation de plénitude gastrique post prandiale. Cette symptomatologie s'est aggravé par l'apparition d'épisodes d'hématémèses de faible abondance le tout évoluait dans un contexte d'asthénie et d'amaigrissement non chiffré.

L'examen trouvait une masse épigastrique de 18 cm de diamètre de consistance ferme mobile par rapport aux deux plans profond et superficiel et une sensibilité abdominale diffuse.

Il n'y avait pas d'hépto-splénomégalie et les aires ganglionnaires étaient libres.

- FOGD : processus hypertrophique de la petite courbure ulcéré en surface au niveau de la région sous cardiale
- Biopsie : tumeur stromale gastrique.
- L'échographie : processus volumineux expansif de l'hypochondre droit et de la région épigastrique (figure 17).
- TDM : volumineuse masse tumorale de 21 cm du corps de la petite courbure gastrique (figure 18).
- Traitement : spléno pancréatectomie caudale avec gastrectomie totale et anastomose oeso-jéjunale.
- Anapath : c-kite : positif, CD34 : positif, actine : négatif, Desmine : négatif, PS100 : négatif
- Conclusion : GIST gastrique.
- Evolution : favorable avec un recul de trois ans.

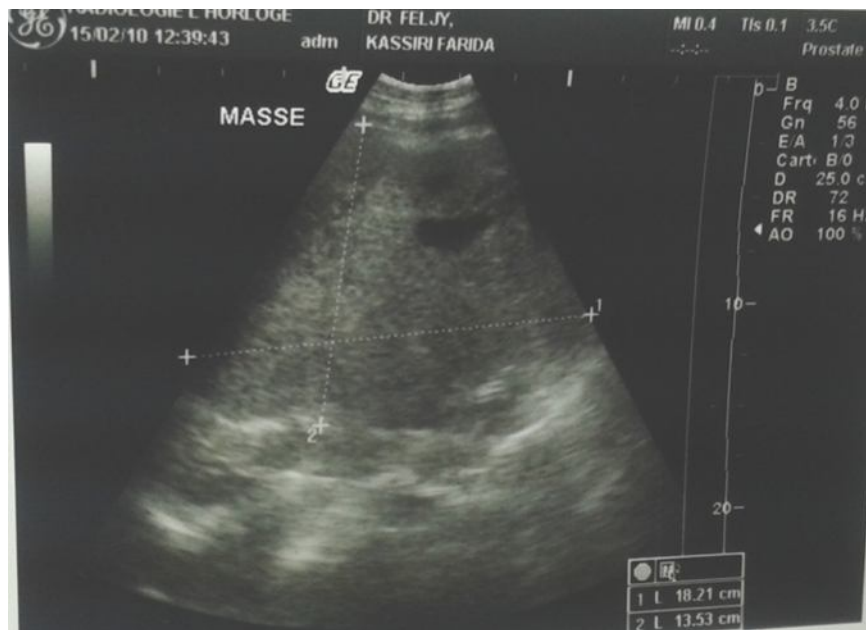
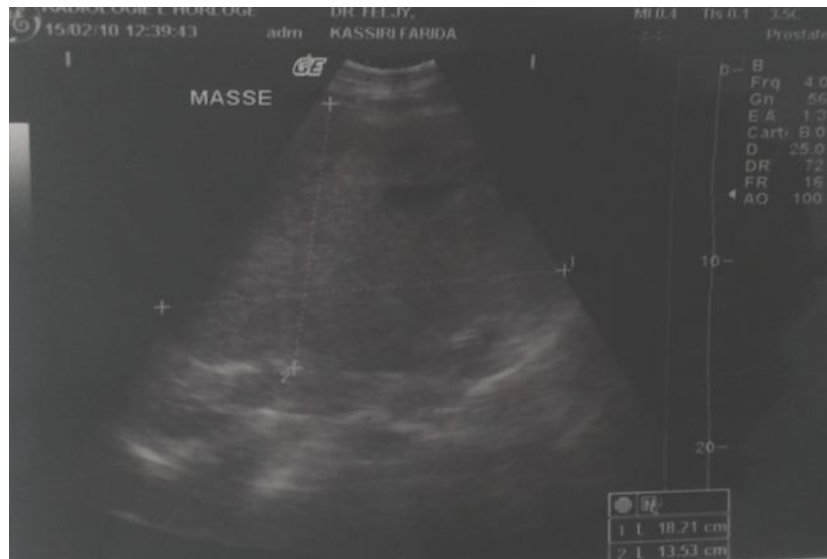


Figure 17 : Echographie, processus volumineux expansif de l'hypochondre droit et de la région épigastrique.

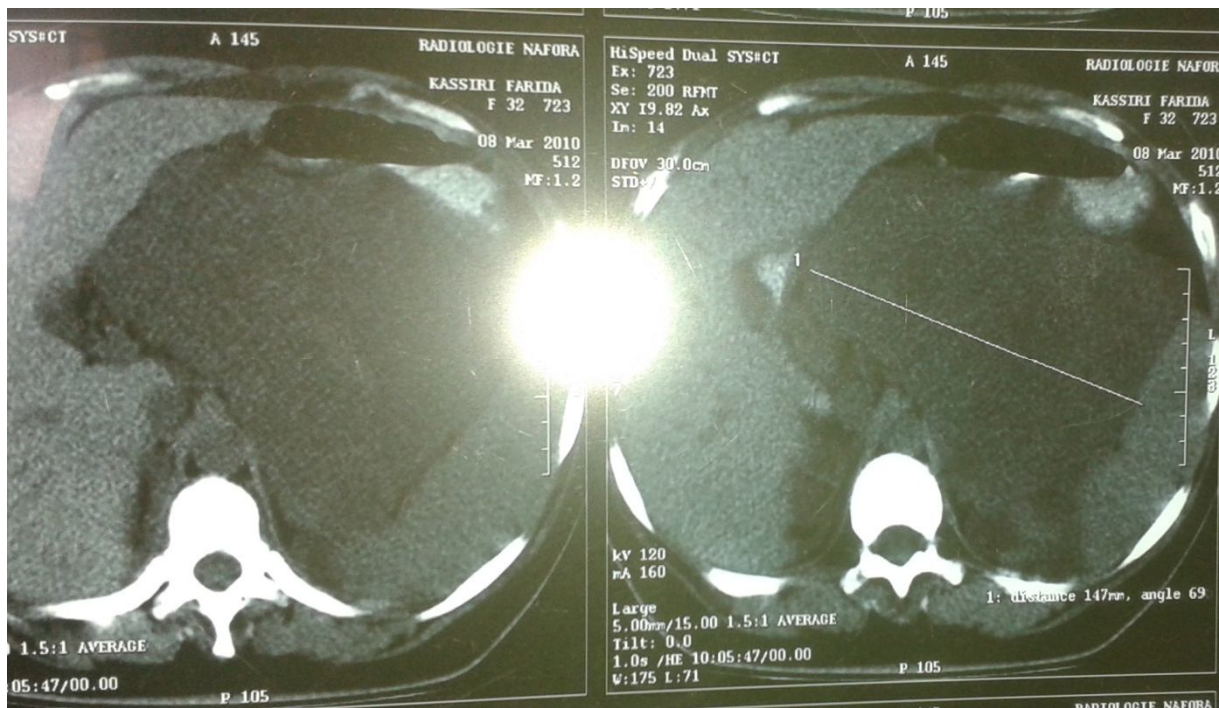


Figure 18 : TDM, masse tumorale de 21 cm du corps de petite courbure gastrique.

OBSERVATION N°09

Jamal .A âgé de 43 ans, sans antécédents particuliers, jamais opéré.

Admis en 2012 pour épigastralgies et mélaena.

La symptomatologie remontait à cinq mois avant son hospitalisation par l'installation progressive de pesanteur post prandial Sans irradiation calmée par des vomissements alimentaire avec apparition de mélénas, le tout évoluait dans un contexte d'altération de l'état général et d'amaigrissement chiffré à 15kg.

L'examen général trouvait un syndrome anémique fait de pâleur cutanéomuqueuse. L'examen abdominal objectivait une masse de l'hypochondre droit de consistance ferme mesurant 10 cm de diamètre et mobile par rapport au plan profond et par rapport au plan superficiel.

Il n'y avait pas d'hépto-splénomégalie et les aires ganglionnaires.

- FOGD : Gastrite antrale pétéchiiale et pseudo diverticule antral pré pylorique (figure 19).
- Biopsie : tumeur stromale gastrique.
- L'échographie : épaissement antral régulier
- TDM : masse tissulaire au dépond de l'antré mesurant 12 cm
- Traitement : Gastrectomie totale avec anastomose oeso-jéjunale.
- Anapath : c-kite : positif, CD34 : positif, actine : négatif, Desmine : négatif, PS100 : négatif
- Conclusion : GIST gastrique.
- Evolution : favorable avec un recul de deux ans.



Figure 19: Vue endoscopique d'une tumeur stromale au niveau de l'antrum

OBSERVATION N°10

Bouchta .D âgé de 68 ans, connu tabagique chronique (70 paquet/année) et suivi pour ulcère gastrique depuis 10 ans. Jamais opéré.

Se présentait en janvier 2013 pour épigastralgies et vomissements.

La symptomatologie remontait à trois ans avant son hospitalisation par l'installation progressive d'épigastralgies à type de brûlure d'intensité modérée fixes sans irradiations particulières et rythmées par les repas.

Ces douleurs étaient fréquemment accompagnées de vomissements alimentaires post prandiaux. Le tout évoluait dans un contexte d'altération de l'état général et d'amaigrissement non chiffré.

L'examen clinique trouvait une douleur abdominale diffuse et un syndrome anémique fait de pâleur cutanéomuqueuse, sans masse palpable ni d'hépatosplénomégalie et les aires ganglionnaires étaient libres.

- FOGD : processus ulcéro-bourgeonnant au niveau de la petite courbure remontant jusqu'à la région sous cardial
- Biopsie : prolifération tumorale fusocellulaire.
- L'échographie : épaissement gastrique régulier lésion kystique du foie et de la rate.
- TDM : processus tumorale gastrique hétérogène de 16 cm étendu du cardia à la région antro pylorique avec lésion kystique hépatique et splénique.
- Traitement : gastrectomie totale avec une anastomose oeso-jéjunale.
- Anapath : c-kit : positif, CD34 : positif, actine : négatif, Desmine : négatif, PS100 : négatif
- Conclusion : GIST gastrique.
 - Evolution : favorable avec un recul de six mois.



Figure 20 : Pièce opératoire, tumeur stromale au niveau du cardia

2. TABLEAU RECAPITULATIF :

	Cas 01	Cas 02	Cas 03	Cas 04
sexe	Homme	Homme	Femme	Homme
Age	32	70	71	58
clinique	épigastralgies vomissements bilieux	hématomèmes syndrome anémique	douleur de l'hypochondre droit vomissements	épigastralgies hématomèmes ascite
Endoscopie	Formation bourgeonnante et infiltrante	Formation ulcéro bourgeonnante	Formation bourgeonnante	Formation ulcéro bourgeonnante
Siege	fundus	Antre	Antre	Fundus
Biopsie	Cellules fusiformes Mitose nombreuses	Cellules mixte fusiformes Et épithéloïdes	Cellules fusiformes	Cellules épithéloïdes Mitoses modérées
TOGD	Image d'addition et rétrécissement annulaire	Image lacunaire	Image lacunaire Stase gastrique	Non fait

Echographie	Epaississement fundique	Masse arrondie	Non faite	Image pseudo rein Epanchement peritoneal
TDM	Masse tissulaire	Masse tissulaire	Masse tissulaire	Masse tissulaire
Taille	14 cm	6 cm	8 cm	12 cm
Métastases hépatiques	Absentes	Absentes	Absentes	Absentes
Adénopathies	Absentes	Présentes	Absentes	Absentes
Traitement	Gastrectomie totale	Gastrectomie polaire inferieure + curage gg	Gastrectomie totale	Adressé à l'INO pour traitement médical.
C-Kit	Non fait	Non fait	Non fait	Non fait
CD34	Positif	Positif	Positif	Positif
Actine	Négatif	Négatif	Négatif	Négatif
Desmine	Négatif	Négatif	Négatif	Négatif
PS 100	Négatif	Négatif	Négatif	Négatif
Conclusion	GIST	GIST	GIST	GIST
Evolution	Favorable avec recul de six mois.	Favorable avec recul de 12 mois.	Favorable avec recul de 12 mois.	Inconnue

Les tumeurs stromales de l'estomac et leur prise en charge thérapeutique

	Cas 05	Cas 06	Cas 07	Cas 08
sexe	Femme	Femme	Femme	Femme
Age	62	30	64	32
clinique	mélaena hématémèses masse épigastrique	épigastralgies vomissement méléna masse épigastrique	douleur de l'hypochondre gauche hématémèses masse de l'hypochondre gauche	anorexie épigastralgies masse épigastrique
Endoscopie	Formation bourgeonnante	Formation ulcéro Végétante	Antrite érythémateuse Rétrécissement antro pylorique	Processus hypertrophique sous cardinal
Siege	Cardia	Antre	Antre	Cardia
Biopsie	Tumeur stromale gastrique	Non concluante	Tumeur stromale gastrique	Tumeur stromale gastrique
TOGD	Processus sténosant	Non fait	Non fait	Non fait
Echographie	Epaississement	Non faite	Masse hétérogène	Processus expansive
TDM	Masse tissulaire	Masse tissulaire	Masse tissulaire	Masse tissulaire
Taille	7 cm	10 cm	10 cm	21 cm
Métastases hépatiques	Absentes	Absentes	Absentes	Absentes
Adénopathies	Absentes	Présentes	Absentes	Absentes
Traitement	Gastrectomie totale	Gastrectomie des 4/5+ curage gg	Tumeurectomie	Spléno pancréatectomie caudale + Gastrectomie totale
C-Kit	Positif	Positif	Positif	Positif
CD34	Positif	Positif	Positif	Positif
Actine	Négatif	Négatif	Négatif	Négatif
Desmine	Négatif	Négatif	Négatif	Négatif
PS 100	Négatif	Négatif	Négatif	Négatif
Conclusion	GIST	GIST	GIST	GIST
Evolution	Favorable avec recul de 18 mois.	Favorable avec recul de trois ans.	Favorable avec recul de deux ans.	Favorable avec recul de trois ans.

	Cas 09	Cas 10
sexe	Homme	Homme
Age	43	68
clinique	épigastralgies mélaena masse de l'hypochondre droit	épigastralgies vomissements syndrome anémique
Endoscopie	Pseudo diverticule antral pré pylorique	Formation ulcéro bourgeonnante
Siege	Antre	Cardia
Biopsie	Tumeur stromale gastrique	Cellules fusiformes
TOGD	Non fait	Non fait
Echographie	Epaississement	Epaississement
TDM	Masse tissulaire	Masse tissulaire
Taille	12 cm	16 cm
Métastases hépatiques	Absentes	Absentes
Adénopathies	Absentes	Absentes
Traitement	Gastrectomie totale	Gastrectomie totale
C-Kit	Positif	Positif
CD34	Positif	Positif
Actine	Négatif	Négatif
Desmine	Négatif	Négatif
PS 100	Négatif	Négatif
Conclusion	GIST	GIST
Evolution	Favorable avec recul de deux ans.	Favorable avec recul de six mois.



Résultats

VII- RESULTATS :

A .EPIDEMIOLOGIE :

1 .Age :

L'âge de nos patients était compris entre 30 et 71ans, avec une moyenne de 53,9 ans.

2 .Sexe :

Pas de prédominance de sexe (cinq hommes /cinq femmes) soit un sexe ratio de 1.

B .PRESENTATION CLINIQUE :

Les symptômes les plus fréquemment retrouvés sont:

Les douleurs abdominales révélatrices chez sept cas (70% des patients) sous forme d'épigastalgies ou de douleur de l'hypochondre droit.

Le syndrome hémorragique : il a été observé chez cinq cas (50% des patients) sous forme d'hématémèses ou de méléas.

Une masse abdominale a été retrouvée chez cinq cas (50% des patients).

Les vomissements étaient présents chez quatre cas (40% des patients).

Une ascite a été retrouvée dans un seul cas (10% des patients).

D'autres signes ont être trouvés : l'anorexie, l'asthénie, l'altération de l'état général, les nausées....

C. EXAMENS PARACLINIQUES :

1. La 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 huit patients (80%).

2 .Endoscopie :

La fibroscopie oeso-gastro-duodénale a été réalisée chez tous les patients :

Elle a montré :

- Une formation bourgeonnante sept cas (70%)
- Une formation végétante un cas (10%)
- .Une antrite un cas (10%)
- .Un pseudo-diverticule un cas (10%)
- La biopsie per endoscopique a montré la présence de :
 - Cellules fusiformes dans quatre cas (40%)
 - .Cellules épithéloïdes dans un cas (10 %)
 - .Cellules mixtes dans un cas (10 %)
 - Non concluante dans un cas (10%)

3. Transit Oeso-Gastro-Duodéal :

Il a été effectué chez quatre patients permettant d'objectiver une image lacunaire dans trois cas et sténosante dans un cas.

4. Echographie :

Dans notre série, l'échographie abdominale a été faite chez huit patients sur dix et elle avait objectivé :

- Un épaissement digestif dans quatre cas (40%)
- Une masse arrondie dans trois cas (30%)
- Un épanchement péritonéal dans un cas (10%)

5. Tomodensitométrie abdominales :

Réalisées chez tous nos patients et a objectivé une masse tissulaire dans tous les cas.

D. ANATOMIE-PATHOLOGIQUE :

1. La macroscopie :

Les données macroscopiques ont été précisées essentiellement à l'aide de l'endoscopie et de la tomodensitométrie abdominales.

a. Localisation :

La localisation était unique chez tous les patients :

- Antre cinq cas (50%)
- Fundus deux cas (20%)
- Cardia trois cas (30%)

c. Taille tumorale:

Respectivement : 14cm, 6cm, 8cm, 12cm, 7cm, 10cm, 10cm, ,21cm, 12cm, et 16cm de grand axe.

Avec une moyenne de taille qui était à 11,6cm.

2 .LA microscopie :

L'étude histologique des biopsies per-endoscopiques réalisées chez tous les patients a montré la présence de :

- . Cellules fusiformes dans quatre cas (40%)
- . Cellules épithéloïdes dans un cas (10 %)
- . Cellules mixtes dans un cas (10 %)
- Le diagnostic de certitude de tumeur stromale a été obtenu par l'étude immunohistochimique de la pièce opératoire retrouvant :
 - C-Kit réalisé chez six cas, positif dans six cas
 - .CD34 positif dans 10 cas (100%)
 - Actine positif dans un cas (10%)
 - Desmine positif dans aucun cas (0%)
 - PS100 positif dans aucun cas (0%)

E. TRAITEMENT :

Tous nos malades ont été opérés :

- Le type et l'étendue de l'exérèse dépendaient du siège de la nature histologique et du degré d'envahissement tumoral
- Six patients ont bénéficié d'une gastrectomie totale (60%).
- Deux patients ont bénéficié d'une gastrectomie atypique (20%).
- Un patient a bénéficié d'une Tumeurectomie (10%).
- Un patient a été adressé en oncologie pour traitement médical (10%).

F. EVOLUTION :

- Evolution favorable chez neuf patients avec un recul moyen de 19 mois.
- Evolution imprécise chez un patient adressé en oncologie médicale.



Discussion

VIII-DISCUSSION :

A- EPIDEMIOLOGIE

1. Incidence et fréquence :

L'épidémiologie des GIST n'est encore que partiellement connue [39]. Elle ne peut se baser que sur des études rétrospectives avec reclassification des tumeurs « mésoenchymateuses digestives » au sens large. En effet, les critères actuellement utilisés pour le diagnostic de GIST, impliquant notamment la démonstration de l'expression de la protéine KIT, sont récents, ce qui nécessite une reclassification des tumeurs après immunodétection de KIT [39, 40].

On estime que l'incidence dans les pays occidentaux est de 14,6 /1.000.000 d'habitants/an ce qui représente environ 800-900 nouveaux cas/an en France [43,44]. Elles représentent moins de 1% de l'ensemble des tumeurs malignes du tube digestif [17, 45,46].

La localisation gastrique est la plus fréquente (50-70%), suivie de l'intestin grêle (20-30%), le colon et le rectum (10%) et un degré moindre l'œsophage.

Les tumeurs stromales gastriques représentent approximativement 3,6% de l'ensemble des tumeurs de l'estomac [50].

2. Age – sexe :

L'âge médian du diagnostic dans la plupart des séries est compris entre 55 - 65ans ; rarement avant l'âge de 40 ans [27,57]. Elles peuvent néanmoins se rencontrer chez les patients les plus jeunes mais exceptionnellement chez l'enfant [27, 57,58].

L'âge de nos patients variait de 32 à 71 ans avec une moyenne d'âge de 53,9 ans.

Quant à la répartition selon le sexe, généralement il n'y a pas de prédominance de sexe [1, 16, 45, 46, 59, 60, 61,62]. Par contre, certains auteurs ont trouvé une atteinte masculine prédominante [1, 14, 16, 47, 51,63].

Dans notre série ; il n'y a pas de prédominance de sexe avec une répartition de cinq hommes pour cinq femmes.

B- PRESENTATION CLINIQUE :

1 .Les circonstance de découverte :

La symptomatologie clinique des tumeurs stromales gastriques est très variable selon le volume, la localisation et selon le type et le mode de développement de la tumeur [40].

La plupart des tumeurs stromales de l'estomac sont de petite taille et asymptomatiques. Leur découverte est le plus souvent fortuite lors d'une intervention chirurgicale ou d'un examen radiologique ou endoscopique [63, 76,77].

Les symptômes cliniques révélateurs les plus fréquents ne sont pas spécifiques [4,60] :

- Les douleurs abdominales sont fréquentes (47%) et elles sont peu spécifiques.

- L'hémorragie digestive est révélatrice dans 25-55% des cas (Hématémèse, méléna, anémie ferriprive) [4, 78,79]. L'hémorragie est due à des ulcérations qui peuvent parfois se cicatriser et donner un tableau de saignement à répétition [4].
- Rarement une masse palpable habituellement de grande taille, exogastrique est parfois notée [58].

Les autres symptômes possibles sont une altération de l'état général, un syndrome dyspeptique dans 16% des cas, des nausées et des vomissements dans 4% des cas [4].

Ces tumeurs peuvent se présenter aussi dans un tableau d'urgence abdominale telle une péritonite par perforation de la tumeur [61,77, 79, 80,81].

Dans notre série Les symptômes les plus fréquemment retrouvés sont:

Les douleurs abdominales dans 70% des cas sous forme d'épigastralgies ou de douleur de l'hypochondre droit.

Le syndrome hémorragique : il a été observé chez 50% des patients sous forme d'hématémèses ou de mélénas.

Une masse abdominale a été retrouvée chez 50% des patients.

Les vomissements étaient présents chez 40% des patients.

Une ascite a été retrouvée dans un seul cas (10%).

D'autres signes ont été trouvés : l'anorexie, l'asthénie, l'altération de l'état général, les nausées....

2 .Associations 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 [72].

a. Triade de Carney:

La triade de Carney est une maladie non héréditaire caractérisée par la présence de tumeurs stromales gastro-intestinales de chondromes pulmonaires et de paragangliomes extra-surréaliens [82,83].

A ce jour, moins de 100 cas ont été rapportés dans le monde. La triade de Carney affecte préférentiellement les femmes jeunes (âge de début moyen : 20 ans).

Deux des trois tumeurs (triade de Carney incomplète) sont initialement présentes chez la plupart des patients [84].

Les principaux signes sont liés au GIST, présent dans 99 % des cas, et incluent une hémorragie intestinale, une douleur épigastrique, une anémie et une masse abdominale palpable. Les GIST associés à la triade de Carney sont le plus souvent indolents. Les autres signes incluent des maux de tête, une fatigue, une anorexie, une hypertension et une tachycardie [84,85].

Les chondromes pulmonaires (tumeurs bénignes bien différenciées composées de tissu cartilagineux) sont présents dans 80 % des cas. Ils sont souvent asymptomatiques et peuvent être unilatéraux (83 %) ou bilatéraux (32 %) [82,85].

Des paragangliomes sécrétants (le plus souvent médiastinaux) sont présents chez environ 50 % des patients [83,84].

L'étiologie reste incertaine. Un déficit en déshydrogénase succinate (SDH) résultant de pertes chromosomiques (mais pas de mutations) a été détecté chez certains patients atteints de la triade de Carney [85].

b. La maladie de Von Recklinghausen ou neurofibromatose de type 1 :

C'est une Affection héréditaire, se transmettant selon le mode autosomique dominant et possédant une expression variable suivant les individus [72].

Elle est d'évolution lente et se caractérise par la présence de tumeurs cutanées, de tumeurs des nerfs périphériques et de système nerveux central (gliomes), des malformations squelettiques et des taches pigmentaires (café au lait) [86].

Elle peut s'accompagner de manifestations digestives, des lésions hyperplasiques des plexus, des tumeurs endocrines duodénales et ampullaires et des tumeurs stromales digestives.

L'incidence mondiale est estimée à 1/3000 naissances [62, 70,86].

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 et sont découvertes chez des adultes ayant déjà des lésions cutanées [70,86].

La découverte de tumeurs stromales digestives multiples doit faire rechercher une neurofibromatose chez le malade et sa famille et la consultation génétique est essentielle pour éviter la transmission de la maladie [86].

c. Tumeurs stromales digestives de forme familiale :

Les formes familiales de tumeurs stromales sont exceptionnelles à suspecter notamment en cas de GIST multiples, chez un sujet de moins de 50 ans avec antécédent familial de GIST et/ou avec une hyperplasie des cellules de Cajal [87].

Elles sont le plus souvent liées à une mutation du gène Kit [67].

C-LA PARACLINIQUE

1. La biologie :

Non spécifique et généralement pas contributive.

Le plus souvent elle objective un syndrome inflammatoire biologique et une anémie hypochrome microcytaire et il n'ya pas de marqueurs tumoraux spécifiques [62,63].

Dans notre série tous nos patients ont bénéficié d'un bilan standard non spécifique (numération formule sanguine, Ionogramme sanguin, bilan hépatique, marqueurs tumoraux ...)

2. La Fibroscopie oeso-gastro-duodénale:

Elle a un intérêt important dans le repérage des tumeurs stromales gastriques endoluminales en montrant une masse arrondie saillante et recouvrante d'une muqueuse normale ou ulcérée [4, 60, 63, 89,90].

En cas de tumeur à développement intraluminal ou extragastrique, la paroi paraît normale ou rigide ou montre une voussure intraluminal évoquant une compression extrinsèque [4].

Elle permet aussi de réaliser des biopsies lésionnelles mais la sensibilité des biopsies pour le diagnostic de malignité de ces GIST est peu fiable car elles sont souvent superficielles [60].

Il est important de refaire des biopsies plus profondes en cas de doute.

Dans notre série, tous les patients ont bénéficié d'une FOGD qui a montrée les résultats suivants :

- Une formation bourgeonnante sept cas (70%)
- Une formation végétante un cas (10%)
- Une antrite un cas (10%)
- Un pseudo-diverticule un cas (10%)

La biopsie per endoscopique a montré la présence de :

- Cellules fusiformes dans quatre cas (40%)
- Cellules épithéloïdes dans un cas (10 %)
- Cellules mixtes dans un cas (10 %)

Non concluante dans un cas (10%)

3 .L'écho-endoscopie :

L'écho-endoscopie a plusieurs intérêts dans l'étude préopératoire des GIST. Premièrement, elle permet une étude morphologique supérieure aux autres techniques d'imagerie en précisant sa taille, la tunique intra-pariétale dans laquelle est développée la lésion, pouvant ainsi orienter vers sa nature musculaire. Deuxièmement, elle permet de préciser l'extension locorégionale en recherchant une extension extragastrique .Troisièmement, elle contribue, comme nous l'avons précédemment souligné à prédire le potentiel malin de la tumeur [91,92].

L'aspect écho-endoscopique des tumeurs stromales gastriques est souvent très évocateur : lésion hypoéchogène, souvent homogène arrondie ou ovalaire siégeant dans la quatrième couche hypoéchogène (muscleuse) ou la troisième couche (sous-muqueuse). Néanmoins, l'aspect n'est pas toujours aussi typique en particulier en cas de volumineuse tumeur [88,92].

Elle permet aussi d'effectuer une ponction écho-guidée conduisant au diagnostic. Auparavant, il était pratiquement impossible d'obtenir une caractérisation histologique de ce type de tumeur avant la chirurgie. En effet, les critères morphologiques écho-endoscopiques de malignité, pris isolément, sont parfois insuffisants, et la biopsie écho-guidée, associée à une analyse immunohistochimique, peut permettre d'obtenir une spécificité de malignité de 100 % avant d'entreprendre une chirurgie [93].

Les limites de la biopsie écho-guidée sous écho-endoscopie restent essentiellement la détermination de l'activité mitotique liée à l'exiguïté des prélèvements, l'idéal étant d'utiliser des aiguilles de diamètre plus élevée.

Le taux de complications rapporté au cours des biopsies écho-guidées est de 0,3 %.

Les principales indications de la ponction sous-échoguidée sont : [92,93]

1. doute diagnostique avec une autre lésion sous-muqueuse pour laquelle une simple surveillance serait licite (lymphome, tuberculose).
2. obtenir une certitude diagnostique si l'état clinique du patient rend élevé le risque chirurgical.
3. tumeur localement avancée ou tumeur d'allure inextirpable pour laquelle un traitement néo adjuvant pourrait être mis en route.

Dans notre série, aucun patient n'a bénéficié de cet examen.

4. La radiologie :

a. L'échographie abdominale:

Sa sensibilité est faible, sa principale limite étant son inaptitude de préciser le point de départ gastrique, et encore sous-muqueux, d'une masse tumorale.

L'échographie abdominale avec remplissage à l'eau de l'estomac permet de mettre en évidence des tumeurs stromales gastriques volumineuses à développement exoluminal qui se présentent comme des masse volumineuses à contours irréguliers et polylobés échogènes, avec des zones hypoéchogènes ou anéchogènes centrales cavitaires et nécrotiques [92].

Elle fait souvent partie du bilan d'extension, en recherchant les métastases hépatiques et les adénopathies profondes. Elle permet également de guider les ponctions biopsies transcutanées mais pour certains auteurs il n'y aurait pas d'avantage à une telle procédure, car l'exploration abdominale est inévitable et le diagnostic final doit être porté sur la pièce d'exérèse complète. De plus, les risques hémorragiques et de dissémination sont importants [92,93].

Dans notre série, l'échographie abdominale a été faite chez 08 patients sur 10 et elle avait objectivé :

- Un épaissement digestif dans quatre cas (40%)
- Une masse arrondie dans trois cas (30%)
- Un épanchement péritonéal dans un cas (10%)

b. Le transit oeso-gastro-duodénale(TOGD) :

Sa place est actuellement limitée, en simple contraste il présente un risque élevé de faux-négatif: 50% sur les lésions supérieures de l'estomac

Le double contraste améliore la performance diagnostique, améliore la visualisation du fundus et optimise la description des lésions et du relief muqueux [88].

Dans notre série il a été effectué chez quatre patients, il a permis de mettre en évidence une image lacunaire chez trois patients et un processus sténosant chez un patient.

c. Tomodensitométrie abdominale (TDM) :

La TDM est actuellement l'examen d'imagerie de référence dans le diagnostic, le bilan d'extension et le suivi post thérapeutique [95].

Elle indispensable pour [51,52]:

Poser le diagnostic

- Faire un bilan local et locorégional afin d'évaluer les possibilités chirurgicales
- Guider d'éventuelles biopsies percutanées dans le cas de lésion avancée ou métastatique, lorsque la chirurgie a visée curative n'est pas réalisable
- Surveiller et détecter précocement un échappement thérapeutique

Le diagnostic positif est fait sur les critères suivants [96,97]:

- Densité tissulaire
- Rehaussement périphérique après injection iodée: 90% des cas
- Rehaussement homogène : rare (-)
- Zones centrales hypodenses pouvant correspondre à de la nécrose, à de l'hémorragie ou à des formations kystiques
- Si la nécrose est étendue, et associée à une fissuration pariétale: larges cavités kystiques pouvant communiquer avec la lumière digestive avec des niveaux hydro-aériques et extravasation de produit de contraste ingéré par voie orale

- **Calcifications rares:3 %**

Dans notre étude tous nos patients ont bénéficié d'un examen scannographique objectivant :

Une masse tissulaire homogène arrondie mesurant respectivement : 14cm, 6cm, 8cm, 12cm, 7cm, 10cm, 10cm, 21cm, 12cm, et 16cm de grand axe.

Avec une moyenne de taille qui était à 11,6cm

Les critères de malignité des tumeurs stromales gastrique en TDM seraient une taille supérieure à 5 cm, des contours polylobés, un rehaussement hétérogène, une infiltration mésentérique, la présence d'ulcérations, le caractère exophytique du développement, la présence de zones nécrotiques et hémorragiques, et bien évidemment l'existence de métastases hépatiques et une dissémination péritonéale [98,99].

Dans notre étude on a trouvé comme critère scannographique pour prédire la malignité :

La présence de 10 tumeurs dont la taille est supérieure à 5 cm.

La présence d'adénopathies profondes chez deux patients.

Enfin, la tomодensitométrie occupe une place importante dans la surveillance post- thérapeutique des malades [97,98].

d. Imagerie par résonance magnétique (IRM) :

L'IRM est réservée au bilan local pré chirurgical. Elle permet l'analyse des rapports entre la lésion et les tuniques des parois digestives [99].

Il reste difficile de différencier les GIST bénignes des GIST malignes :

Les signes en faveur d'une lésion maligne :

- Taille importante
- Développement extra digestif
- Rehaussement hétérogène et périphérique
- Remaniements nécrotiques ou hémorragiques

Les signes en faveur d'une lésion bénigne :

- Petite masse ronde ou ovoïde
- Intraluminale
- Rehaussement homogène.

Dans notre étude aucun de nos patients n'a bénéficié de l'IRM.

e. Tomographie à émission de positons (Pet-scan)

La tomographie à émission de positons ou Pet-scan est une technique d'imagerie médicale nucléaire non invasive qui permet de mesurer en 3 dimensions l'activité métabolique d'un organe après injection intraveineuse d'un traceur, le plus souvent le 18 fluoro-déoxy-glucose ou **18FDG**, marqué par un atome radioactif [96].

Le Pet-scan est un examen d'imagerie complémentaire du scanner et de l'IRM en cas de doute sur une lésion métastatique.

Il est également très utile dans le suivi des effets thérapeutiques de l'imatinib [97].

L'image obtenue permet ainsi de différencier une tumeur active d'un tissu nécrotique ou d'un tissu cicatriciel.

L'imagerie nous offre ainsi de précieux renseignements en permettant de distinguer les tumeurs d'origine mésenchymateuse des autres tumeurs digestives (lymphome, tumeurs épithéliales).

En contre partie, elle ne permet pas de différencier les tumeurs mésenchymateuses entre elles. Il faut alors recourir aux examens macroscopiques, histologiques et immunohistochimiques pour affiner le diagnostic des GIST [96,98].

Dans notre étude aucun de nos patients n'a bénéficié du Pet-Scan.

D-ETUDE ANATOMO-PATHOLOGIQUE:

1. Macroscopie

Les GIST typiques constituent des lésions nodulaires développées dans l'épaisseur de la paroi gastrique, s'étendant du côté séreux lorsqu'elles sont volumineuses (*figure 1*).

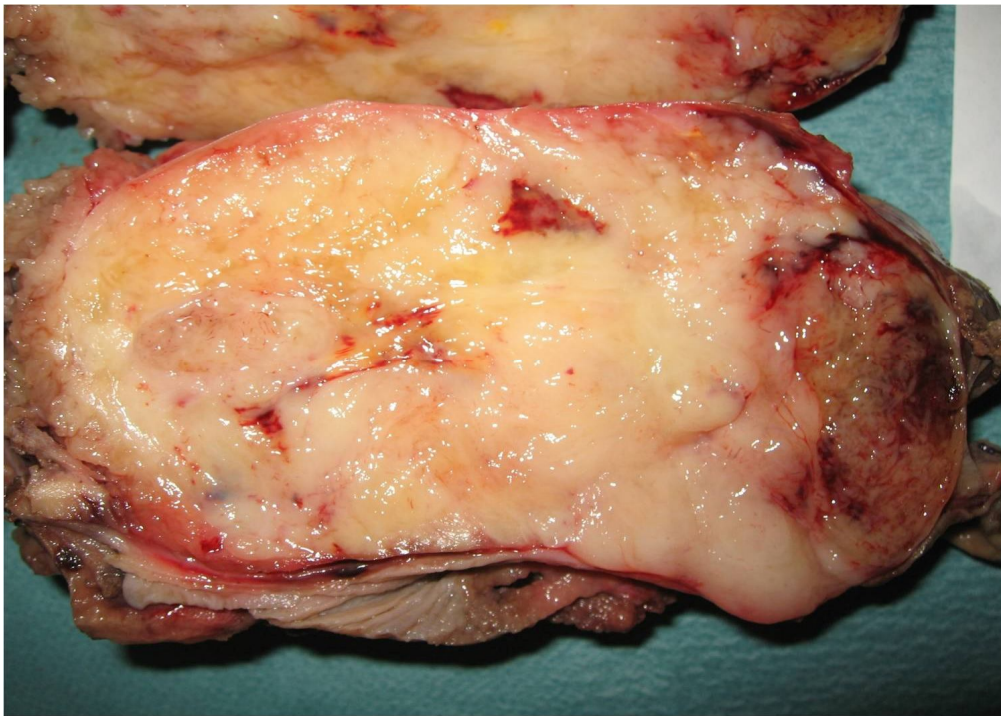


FIG. 1. — Aspect macroscopique typique d'une GIST gastrique
Laboratoire d'anatomie pathologique hôpital Ibn Sina Rabat.

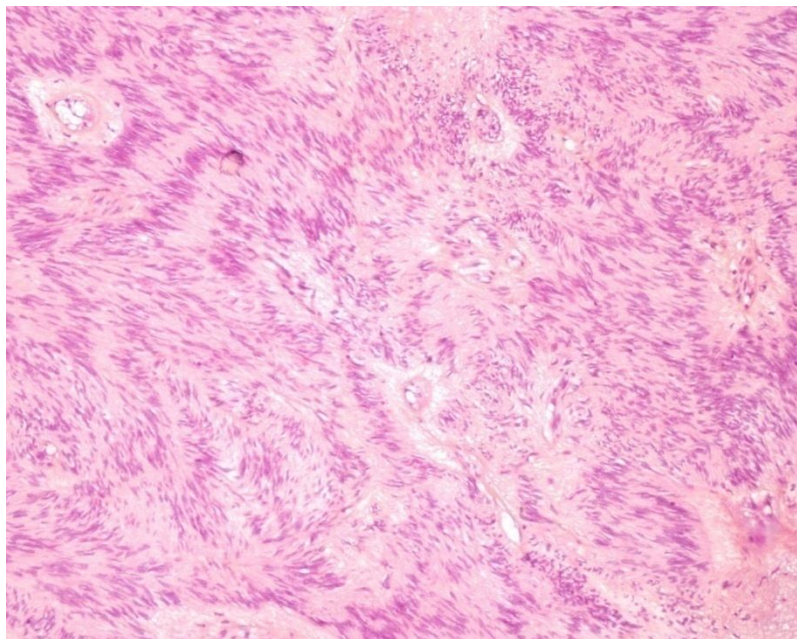
À la coupe, les tumeurs sont bien limitées, non encapsulées, de consistance très ferme et de couleur blanchâtre. Les lésions de petite taille sont habituellement homogènes.

Les lésions les plus volumineuses présentent souvent des remaniements nécrotiques ou hémorragiques, voire pseudo-kystiques [15,47].

2. Microscopie :

a. La microscopie optique

L'aspect microscopique le plus typique des GIST est l'aspect fusiforme, observé dans environ 70 % des cas (*figure 2a*).



L'aspect fusiforme (a) est le plus typique et le plus fréquent (70 % des cas)

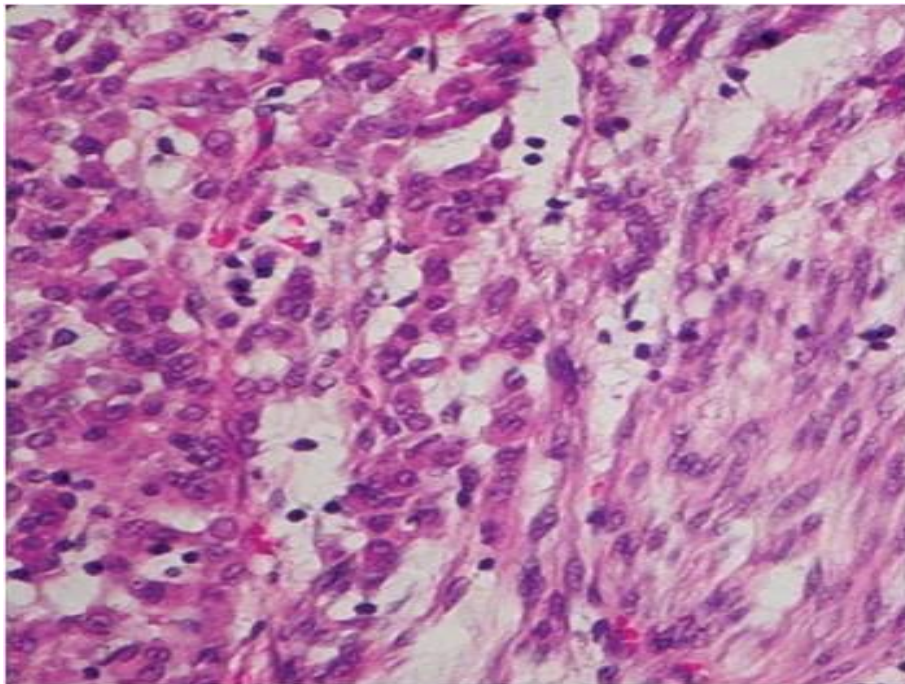
Laboratoire d'anatomie pathologique hôpital ibn Sina Rabat.

Il est caractérisé par une prolifération relativement dense de cellules fusiformes formant des faisceaux enchevêtrés, pouvant parfois adopter une disposition pseudo-palissadique.

Les cellules tumorales sont caractérisées par un cytoplasme peu abondant, non éosinophile, et par un noyau régulier, à chromatine relativement dense. Le cytoplasme peut contenir une vacuole juxtanucléaire [95].

Le stroma est habituellement peu abondant, typiquement collagénique ; les vaisseaux intra-tumoraux sont nombreux.

Le deuxième aspect microscopique typique des GIST est l'aspect épithéloïdes (*figure 2b*), observé dans environ 20 % des cas [10,14].



L'aspect épithélioïde (b) est plus rare (20 % des cas).

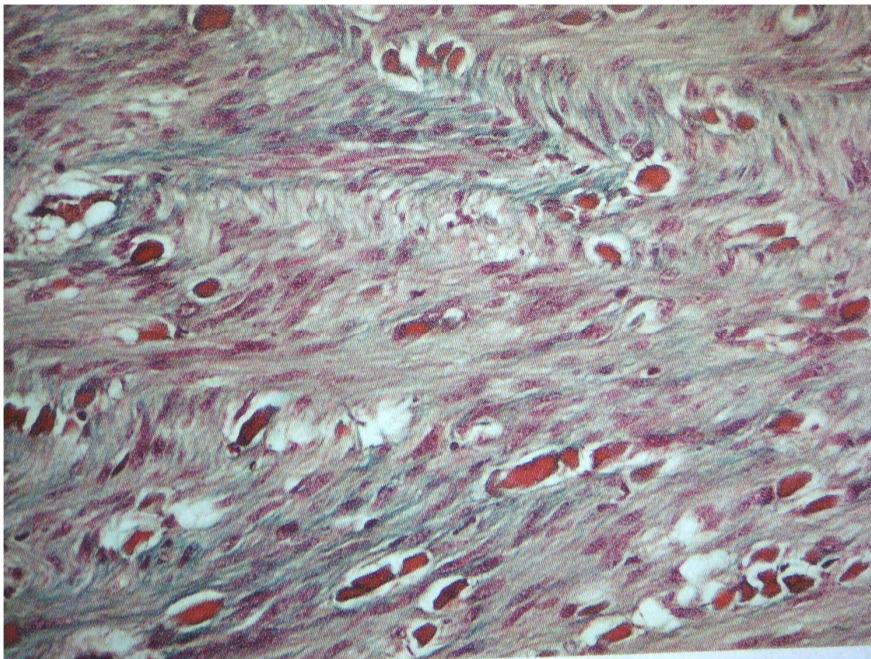
Laboratoire d'anatomie pathologique hôpital ibn Sina Rabat.

L'aspect épithéloïde est parfois associé avec des zones d'aspect fusiforme : ces formes dites mixtes représentent environ 5 % des cas [43].

Les cellules tumorales sont organisées en massifs relativement volumineux. Elles sont de taille moyenne et sont caractérisées par un cytoplasme abondant, parfois vacuolisé, souvent clair, un noyau en position centrale à chromatine relativement dense.

Des variantes histologiques rares existent et sont parfois trompeuses.

La *forme pléiomorphe (figure 2c)* est caractérisée par la présence de cellules tumorales de grande taille, à noyau très volumineux, de forme irrégulière, à chromatine nucléolée ; certaines cellules peuvent être multinucléées ; le stroma est abondant et souvent remanié [95].



Formes pléiomorphes (c).

Laboratoire d'anatomie pathologique hôpital ibn Sina Rabat.

Un aspect pléiomorphe s'observe souvent de manière focale, à proximité d'une zone remaniée.

La présence d'un tel aspect de façon diffuse est inhabituelle et doit amener, avant de conclure au diagnostic de GIST pléiomorphe, à éliminer formellement un autre sarcome [62,95]

La *forme à stroma myxoïde* est caractérisée par un stroma extrêmement abondant, d'aspect myxoïde, où sont dispersés des faisceaux de cellules d'aspect fusiforme.

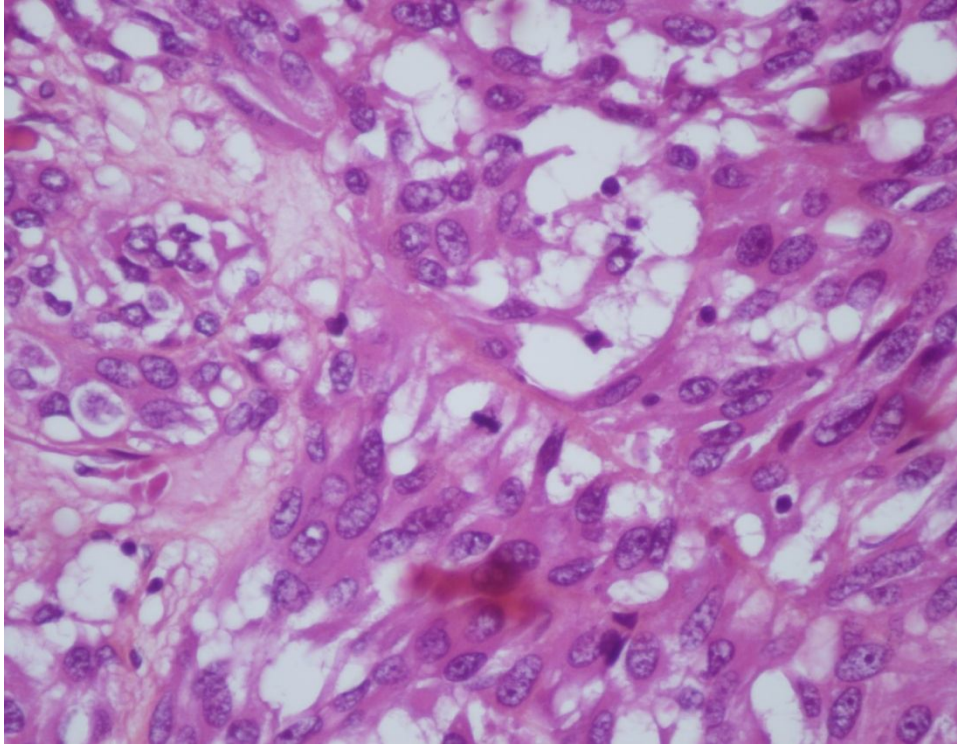
Les formes dites de type paragangliome ou de type carcinoïde sont formées par une prolifération de cellules épithélioïdes organisées en massifs ou en lobules d'aspect endocrinoïde, séparés par un stroma collagénique abondant.

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

Les tumeurs de siège œsophagien, colique et rectal sont habituellement de type fusiforme.

Les tumeurs de siège gastrique ont un aspect histologique plus variable, souvent fusiforme, parfois pseudo-palissadique (pouvant évoquer un schwannome), assez fréquemment épithélioïde (correspondant à l'ancien léiomyoblastome ou tumeur myoïde) [95].

Les tumeurs de l'intestin grêle contiennent parfois un matériel extracellulaire particulier, correspondant à des globules de collagène, décrites par Min sous le nom de fibres skénoïdes (*figure 2d*).



Fibres skénoïdes (figure 2d)

Laboratoire d'anatomie pathologique hôpital ibn Sina Rabat.

b. La microscopie électronique :

L'étude ultra structurale révèle une prédominance de cellules mésenchymateuses peu différenciées, avec des noyaux ronds, ovales ou allongés avec une membrane nucléaire de contours irréguliers. La chromatine est finement granuleux .Les nucléoles sont parfois visibles et volumineux. Le cytoplasme présente des prolongements grêles enchevêtrés et il renferme d'assez nombreux organites en particulier (les mitochondries, un réticulum endoplasmique granuleux.....) avec parfois des vacuoles rondes intra cytoplasmiques en péri nucléaire.

Plus fréquemment on trouve une différenciation musculaire lisse incomplète ou aucune différenciation particulière, cet aspect peut s'associer à d'autres traits ultra structuraux rappelant les cellules interstitielles de Cajal. Parfois (dans 10à40%) un aspect rappellent la structure de neurone de système nerveux autonome est trouvé. Des fibres intercellulaires en écheveaux (skeinoid fibers), correspondant aux dépôts intercellulaires éosinophiles notés en microscopie optique, sont parfois présentes [23].

c. L'Immunohistochimie [10, 22, 34,88] :

L'Immunohistochimie a joué un rôle essentiel dans l'émergence et la validation du concept de GIST : elle conserve aujourd'hui une importante fonction diagnostique. Nous étudierons successivement :

- a. Les marqueurs caractéristiques des GIST : la protéine KIT (CD117) et CD34.
- b. Les nouveaux marqueurs potentiels des GIST.
- c. Les autres marqueurs immunohistochimiques susceptibles de compléter la caractérisation phénotypique des GIST : certains d'entre eux datent de « l'ère pré-KIT » (comme l'actine musculaire lisse, la desmine et la protéine S100), d'autres sont d'introduction plus récente (comme la h-caldesmone),
- d. Les marqueurs utiles pour l'évaluation du pronostic.

La protéine KIT

La protéine KIT est actuellement le marqueur diagnostique fondamental des GIST.

L'immunodétection de KIT pose cependant quelques problèmes pratiques, dans sa réalisation et son interprétation : nous les aborderons successivement.

Immunodétection de KIT [94]:

Avant toute analyse de l'immunomarquage, le premier point à vérifier est la positivité des contrôles internes ; les plus utilisés sont les mastocytes, toujours présents dans le tissu péri tumoral, notamment dans le chorion de la muqueuse digestive, et souvent présente au sein de la tumeur elle-même.

En raison de leur distribution, les mastocytes peuvent servir de contrôles internes dans tous les types de prélèvements, y compris les biopsies endoscopiques ; un deuxième contrôle interne, utilisable uniquement sur pièce de résection chirurgicale, est constitué par les cellules de Cajal, localisées autour du plexus myentérique.

L'interprétation de l'immunomarquage peut présenter des difficultés liées à trois facteurs principaux :

- a. La localisation cellulaire du marquage,
- b. L'intensité apparente du marquage,
- c. Le nombre de cellules positives.

La localisation cellulaire typique du marquage pour la protéine KIT dans les GIST est cytoplasmique avec un renforcement membranaire habituellement bien marqué. Un second type de marquage est possible : c'est un marquage cytoplasmique en grains péri nucléaires, de type golgien (aspect en dots) ; ce

marquage en grains peut être isolé ou associé avec un marquage cytoplasmique diffus.

Les deux types de marquage peuvent s'associer dans la même tumeur.

L'intensité du marquage pour KIT dans les GIST est variable. Le plus souvent, il est intense et homogène.

L'intensité est faible dans certains cas de GIST morphologiquement typiques, sans qu'aucune signification particulière, notamment pronostique, ne puisse en être tirée.

Le pourcentage de cellules tumorales KIT positives est également variable. La plupart des GIST présente une positivité diffuse et homogène de la totalité ou de la quasi-totalité des cellules tumorales.

Dans certains cas, seule une minorité de cellules tumorales, de 10 à 20 %, sont KIT positives.

Il n'y a pas d'indication claire sur la limite inférieure du pourcentage de cellules positives nécessaire pour retenir le diagnostic de GIST, et de quelle façon ces cellules doivent être positives pour que le résultat soit significatif. Il faut cependant faire particulièrement attention à l'interprétation d'une positivité très focale (moins de 10 % des cellules tumorales), restreinte à de rares cellules isolées ou à des groupes de cellules dispersés.

Il convient de les différencier des mastocytes et des cellules interstitielles de Cajal qui servent de témoins internes.

Un score semi-quantitatif a été proposé pour prendre en compte ces différents aspects (localisation, intensité, pourcentage de cellules marquées) et faciliter le diagnostic de GIST dans des cas limites.

Ce score peut servir de guide pour l'interprétation d'un cas difficile mais n'est pas utilisé en pratique courante.

Le cas particulier des GIST KIT négatives [27]

Si le terme de GIST doit être en théorie réservé aux seules tumeurs KIT positives, il existe cependant de rares exceptions de

GIST authentiques où la protéine KIT n'est pas détectable par immunohistochimie.

Les GIST KIT-négatives représentent au maximum 5 % des cas de GIST [41].

Avant de proposer le diagnostic de GIST KIT-négative, des précautions doivent être prises pour éliminer l'hypothèse d'un faux négatif.

Plusieurs possibilités doivent être recherchées :

- *Des lésions immunohistochimiquement inertes* (problèmes de fixation, lames blanches trop longtemps stockées, etc.)
- *Des erreurs techniques* (mauvaise dilution de l'anticorps primaire, erreur de procédure...)
- un problème d'échantillonnage dans une lésion présentant une expression hétérogène de KIT : c'est le cas notamment lors d'un

diagnostic à partir d'une biopsie endoscopique ou de la micro biopsie d'une masse abdominale.

Il faut également connaître deux cas particuliers :

- Le cas des GIST ayant perdu, partiellement ou complètement, l'expression de KIT, notamment lors d'évolutions clonales, souvent observées à la suite d'un traitement par l'imatinib.
- Mais parfois aussi observées dans les lésions métastatiques [66].
- Le cas des GIST congénitales, qui n'expriment habituellement pas KIT, ni d'ailleurs CD34.

Ces causes de faux négatifs ou ces cas particuliers ayant été éliminés, il reste une très faible proportion d'authentiques GIST, habituellement typiques du point de vue morphologique, effectivement KIT-négatives.

Ces tumeurs peuvent être appelées GIST KIT-négatives ou, de manière plus prudente, « tumeurs stromales à cellules fusiformes ou épithélioïdes compatibles avec une GIST ».

Il est fortement recommandé de pratiquer une étude moléculaire à la recherche de mutations de *KIT* ou de *PDGFRA*.

Spécificité de l'immunomarquage [24, 33,62]

La protéine KIT n'est pas spécifique des GIST et est exprimée dans d'autres néoplasmes. Le spectre des lésions susceptibles d'être KIT positives varie suivant les études, vraisemblablement en raison d'un manque de standardisation des procédures et en particulier de dilutions non adéquates.

Les principales tumeurs exprimant KIT sont :

- Les séminomes (84 % des cas) et les néoplasies intra-tubulaires germinales.
- Les mélanomes (36 % des cas) ; il faut souligner que les composantes in situ des mélanomes sont plus souvent positives que les composantes infiltrantes.
- Les carcinomes folliculaires de la thyroïde (23 % des cas)
- Les carcinomes à grandes cellules (17 % des cas) et les carcinomes neuro endocrines à petites cellules du poumon et d'autres localisations (7 %)
- Les oncocytomes (80 %) et les carcinomes chromophobes du rein (46 %)
- Les carcinomes thymiques (86 %), mais pas les thymomes.
- Certaines hémopathies, comme les leucémies myéloïdes chroniques et les pathologies mastocytaires.

D'autres tumeurs ont pu être décrites comme positives, notamment certains cas de tumeurs épithéliales ovariennes, de carcinomes endométriaux, de carcinomes mammaires (dont les tumeurs phyllodes), certaines tumeurs des glandes salivaires.

Enfin, les carcinosarcomes expriment souvent KIT. Certains sarcomes sont KIT positifs. C'est le cas notamment des angiosarcomes (25 à 50 % des cas), des chondrosarcomes myxoïdes extra squelettiques (10 % des cas), des tumeurs de type PNET/Ewing (20 % de cas, habituellement de façon focale).

Les taux plus élevés d'expression de KIT rapportés dans des séries antérieures de sarcomes sont probablement liés à des artefacts techniques.

Des polémiques se sont développées autour des fibromatoses intra-abdominales de type desmoïde :

Les résultats sont variables en fonction des études. Il n'y a pas d'immunoréactivité avec les anticorps CD117, lorsque la technique est pratiquée selon les recommandations actuelles, mais des positivités ont été décrites dans certaines études antérieures.

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

La protéine CD34 [24] :

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

La fonction de la protéine CD34 n'est pas complètement connue ; dans certains types cellulaires, notamment les cellules endothéliales, elle fonctionne comme une protéine d'adhésion et sert de récepteur pour la L-sélectine, exprimée par les leucocytes.

Il est néanmoins peu probable que cette fonction soit retrouvée dans les cellules mésoenchymateuses.

CD34 est exprimée à l'état normal par les cellules souches hématopoïétiques, les cellules endothéliales et certaines sous-populations de cellules fibroblastiques.

CD34 est exprimée par de très nombreuses tumeurs, notamment mésoenchymateuses.

La sensibilité de CD34 pour le diagnostic de GIST est inférieure à celle de KIT.

Seulement 60 à 70 % des GIST expriment CD34, alors que KIT est exprimé dans 95 % des GIST.

L'expression de CD34 est particulièrement fréquente dans les GIST de siège rectal et œsophagien (environ 90 % des cas).

Elle est beaucoup plus rare dans les GIST de l'intestin grêle (47 % des cas). Pour certains, l'absence d'expression du CD34 serait un facteur de mauvais pronostic mais ce point a été très contesté et n'est pas accepté par tous.

Les nouveaux marqueurs potentiels des GIST [27,30]:

Deux marqueurs nouveaux des GIST ont été récemment proposés : la protéine DOG1 et la protéine kinase C_α (PKC_α).

La protéine DOG1, isolée grâce à un travail d'analyse différentielle, est proposée comme un marqueur sensible et spécifique des GIST.

Ce marqueur paraît avoir un intérêt particulier pour le diagnostic des GIST associées à une mutation du gène *PDGFRA*, où la protéine KIT est indétectable dans plus de 60 % des cas, alors que

DOG1 y semble constamment exprimée. Il est cependant nécessaire de disposer d'études plus approfondies pour évaluer correctement l'intérêt diagnostique de ce nouveau marqueur.

La protéine PKC_α est une protéine de signalisation intracellulaire impliquée dans la transmission des signaux induits par l'activation de KIT ou de *PDGFRA*.

Plusieurs travaux récents montrent que cette protéine est surexprimée dans les GIST, y compris dans les tumeurs KIT-négatives et dans les tumeurs associées à des mutations du gène *PDGFRA*.

Les autres marqueurs immunohistochimiques des GIST :

Un certain nombre de marqueurs peuvent être utilisés pour compléter l'évaluation de l'immunophénotype d'une GIST, même s'ils ne sont pas essentiels pour le diagnostic.

Actine musculaire lisse [24,27] :

L'isoforme alpha de l'actine musculaire lisse est un marqueur des cellules musculaires lisses normales et néoplasiques et de certains myofibroblastes. 30 à 40 % des GIST sont positives pour l'isoforme alpha de l'actine musculaire lisse (SMA).

La positivité avec l'anticorps anti-actine musculaire lisse serait plus fréquente pour les GIST de l'intestin grêle, mais plus rare pour les GIST du rectum et de l'œsophage. Il a été dit que les tumeurs CD34+ sont souvent SMA-, et inversement ; certaines GIST ont un aspect en mosaïque, avec une alternance de zones CD34+ et SMA-, et inversement.

Il peut être parfois difficile de distinguer les cellules tumorales des cellules musculaires lisses normales de la musculature digestive, SMA+, trappées au sein de la prolifération tumorale.

Il ne faut pas oublier que les tumeurs musculaires lisses expriment l'actine musculaire lisse de façon diffuse (en association avec la h-caldesmine et la desmine), de même que les lésions myofibroblastiques, les fibromatoses intra-abdominales ou les tumeurs myofibroblastiques inflammatoires.

Desmine [24,27] :

La desmine est un filament intermédiaire, exprimé par les cellules musculaires lisses, les cellules musculaires striées et les cellules myocardiques.

Les GIST qui présentent une positivité avec l'anticorps anti-desmine sont extrêmement rares (moins de 5 % des cas dans la plupart des séries) ; la positivité est toujours focale.

Il convient de reconsidérer soigneusement un diagnostic de GIST si la desmine est fortement exprimée par les cellules tumorales.

H-caldesmone [24,25]

La h-caldesmone (h pour heavy) est une protéine associée à l'actine, d'introduction récente dans l'arsenal diagnostique.

Son spectre d'expression est proche de celui de la SMA : elle est notamment exprimée par les cellules musculaires lisses normales et néoplasiques. La h-caldesmone est plus souvent positive dans les GIST que la

SMA, puisqu'elle est détectable dans plus de 80 % des cas.

L'expression de la h-caldesmone peut être corrélée à celle de la SMA ; elle peut également être paradoxale, souvent plus forte voire présente même en l'absence de SMA.

La h-caldesmone est fortement exprimée par les tumeurs musculaires lisses (léiomyomes et léiomyosarcomes).

L'association d'une forte positivité de la h-caldesmon, de l'actine musculaire lisse et de la desmine signe un diagnostic de tumeur musculaire lisse et non pas de GIST.

Protéine S100 [26,27] :

Le terme de protéine S100 recouvre un ensemble de protéines intracellulaires de fonctions encore mal connues, mais très utilisées dans l'arsenal diagnostique.

Environ 5 % des GIST (jusqu'à 10 % dans certaines séries) présentent une positivité avec l'anticorps anti-protéine S100 ; cette positivité est le plus souvent focale ; l'expression de la protéine peut être cytoplasmique ou nucléaire.

Il convient de reconsidérer le diagnostic de GIST si la protéine S100 est fortement exprimée : dans ce cas de figure, il faut évoquer notamment un schwannome (où KIT est négative) ou une métastase de mélanome, parfois très trompeuse du point de vue histologique, d'autant plus qu'elle peut exprimer KIT.

Autres marqueurs [24, 25,26]

Les GIST expriment la vimentine : l'utilisation de ce marqueur est parfois utile pour préciser les rapports de la tumeur avec la musculature digestive ou avec la musculature muqueuse, car les cellules musculaires lisses digestives normales n'expriment pas la vimentine.

Les GIST n'expriment pas les neurofilaments, ni la protéine gliale fibrillaire acide (GFAP).

Une expression paradoxale des cytokératines peut être observée dans un petit nombre de cas, notamment dans les formes épithélioïdes malignes

Cette possibilité doit être connue et ne doit pas conduire à des erreurs diagnostiques.

3. Type histologiques particuliers :

a. Les tumeurs stromales à fibres skénoïdes :

Ce sont des tumeurs conjonctives avec fibres en écheveau, qui sont habituellement multiples et siègent, par ordre décroissant, au niveau du duodénum, jéjunum, estomac. Elles sont de petite taille (0,5 à 3cm), à développement intra pariétal ou séreux.

A la coupe, elles ont un aspect blanchâtre, ferme, homogène et fasciculé.

Histologiquement, elles sont faites de prolifération monomorphe de cellules fusiformes agencées en faisceaux sans mitose mais parfois avec des atypies. La caractéristique principale des tumeurs stromales à fibres skénoïdes est la présence d'amas principalement extracellulaires de taille variable éosinophile et fortement colorées par le PAS [10].

A la microscopie électronique, ces dépôts correspondent à l'accumulation de filaments enchevêtrés denses, siège d'une striation périodique de nature inconnue.

L'origine neurogèniques est suggérée par leur association fréquente à une maladie de Von Recklinghausen.

Leur évolution est bénigne dans la majorité des cas.

b. Tumeurs du système nerveux autonome gastro-intestinal (GANT) [10]:

Appelées jadis pléxome, plexosarcome ou tumeurs des plexus mésentériques, elles siègent surtout au niveau de l'intestin grêle et de l'estomac.

Macroscopiquement, ce sont des tumeurs de grande taille. A la microscopie, il n'y a aucun caractère particulier si ce n'est la présence de groupements de cellules plus globuleuses encorbeillées par quelques fibres conjonctives.

La présence en microscopie électronique de grains neurosécrétoires les rattache à une origine nerveuse.

Ces tumeurs sont décrites chez des sujets atteints de neurofibromatose de type 1, de maladie de Carney et elles ont en général une évolution maligne (récidive locale ou métastases à distance).

E- LES CRITERES DE MALIGNITE :

Alors que plus d'un tiers des patients opérés n'auront jamais de récurrence, beaucoup de patients décéderont d'une évolution tumorale.

L'évaluation du pronostic d'une GIST primitive est cruciale puisque seules les GIST à potentiel malin seront traitées.

Le pronostic d'une GIST ne peut être évalué que sur une pièce de résection chirurgicale.

De nombreuses études ont analysé divers facteurs potentiellement pronostiques, aucun d'entre eux ne s'avérant absolu [15, 26,47].

1. La taille de la tumeur et le compte mitotique [103,104] :

Parmi les facteurs pronostiques les plus reconnus, deux semblent jouer un rôle prépondérant : le taux de mitoses intra tumorales et la taille de la tumeur.

Ces deux critères sont d'ailleurs à la base de l'échelle pronostique utilisée pour les GIST (Fletcher scale, tableau 1) [22].

Risques	Taille (cm)	Nombre de mitoses/50 GC*
Très faible	<2	<5
Faible	2-5	<5
Intermédiaire	<5	6-10
	5-10	<5
Elevé	>5	>5
	>10	Quel qu'il soit
	Quelle qu'elle soit	>10

Tableau 1 Risque d'évolution agressive des GIST primaires selon la taille et l'activité mitotique de la tumeur

* GC=grand champ microscopique.

2. La localisation tumorale [26, 104,105] :

La classification proposée par Miettinen et Lasotta en 2006 paraît plus adaptée pour une prise en charge optimale des patients.

Cette classification pronostique récente prend en compte en plus de la taille tumorale et le compte mitotique, la localisation (tableau 2).

Ainsi, cette classification rétablit la notion de bénignité des GIST.

Par exemple, le risque de progression des GIST de l'intestin grêle est plus grand que celui des GIST gastriques, à taille et activité mitotique similaires. La recherche d'autres marqueurs pronostiques fait l'objet de nombreuses études mais aucun paramètre ne semble actuellement discriminant.

Index mitotique	Taille (cm)	Estomac	Duodénum	Jéjunum, iléon	Rectum
≤5 par 50 GC	≤2	Aucun	Aucun	Aucun	Aucun
	>2 ≤5	Très faible	Faible	Faible	Faible
	>5 ≤10	Faible	Modéré	ND	ND
	>10	Modéré	Elevé	Elevé	Elevé
>5 par 50 GC	≤2	Aucun	Elevé	ND	Elevé
	>2 ≤5	Modéré	Elevé	Elevé	Elevé
	>5 ≤10	Elevé	Elevé	ND	ND
	>10	Elevé	Elevé	Elevé	Elevé

Tableau 2 Evaluation du risque d'évolution agressive * d'une tumeur stromale gastro-intestinale primaire selon la localisation anatomique, la taille et l'activité mitotique

* Défini par un décès en relation avec la maladie ou le développement de métastase ;

ND=non déterminé ; GC=grand champ microscopique.

3. L index de prolifération :

a . L'antigène de prolifération cellulaire (PCNA : Proliferating Cell Nuclear Antigen) [60]:

C'est une protéine de 36KD, facilement détectable par méthodes immunohistochimiques, elle est corrélée au pronostic d'un certains nombre de tumeurs comme les lymphomes digestifs et les tumeurs stromales.

Un index PCNA élevé, supérieur à 10% est en faveur de la malignité.

b .Le KI-67 [106]:

C'est une protéine de 350KD présente dans les cellules qui prolifèrent, excepté celles en phase G0.

Le marquage du KI-67 a été étudié dans les tumeurs stromales ainsi que dans d'autres tumeurs (tumeurs surrenaliennes, carcinomes mammaires.....)

Une valeur >10% est en faveur d'une prolifération cellulaire intense et donc d'un haut grade de malignité.

4. Le pléomorphisme cellulaire et les atypies cytonucléaires [107]:

Les atypies cytonucléaires sont citées comme un facteur de mauvais pronostic.

Pour la plupart des auteurs, le pléomorphisme cellulaire n'est pas corrélé à une évolution tumorale agressive.

5. Les marges de résection [115]:

Des marges infiltrées sont associées à un mauvais pronostic

6. Effraction muqueuse [105]:

C'est un marqueur péjoratif qui doit être distinguée de l'ulcération de la Muqueuse

7. La nécrose tumorale, les zones hémorragiques [104] :

Sont de pronostic défavorable

8. La densité cellulaire [105]:

Une forte densité cellulaire est un facteur péjoratif. Elle a une valeur prédictive à la fois sur le risque métastatique et sur la mortalité

9. L'activité télomérase [104] :

La télomérase est une enzyme capable de rajouter des séquences télomériques aux extrémités des chromosomes. Son activation entraîne l'immortalisation de la cellule tumorale.

L'expression de cette enzyme a été étudiée par immunohistochimie, elle concerne préférentiellement les GIST à haut risque.

L'intensité du signal est corrélée à l'index mitotique de ces tumeurs

10. Les autres critères de malignité :

D'autres critères faisant présumer de la malignité d'une tumeur stromale digestive :

- Le sexe
- l'ADN-ploidie : les tumeurs aneuploïdiques sont de haut grade de malignité
- La présence de la mutation du gène C-Kit...

F-DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL [95]:

Avant la mise en place de la détection de KIT par immunohistochimie, les GIST ont été sous-diagnostiquées car un certain nombre d'entre elles étaient classées comme léiomyome, léiomyosarcome ou léiomyoblastome.

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

1. Tumeurs conjonctives bénignes

Il est important de ne pas confondre une GIST avec une tumeur conjonctive bénigne, étant donné la curabilité habituelle de ces dernières par leur simple exérèse.

Léiomyomes :

Ils siègent surtout au niveau de l'œsophage ou du rectum et sont très rares au niveau de l'estomac et du grêle.

L'immunohistochimie montre une forte et diffuse positivité pour les anticorps anti-desmine, actine musculaire lisse alpha et h-caldesmone, alors que les anticorps anti-KIT et CD34 sont négatifs.

Schwannomes :

Ils sont très rares, facilement confondus avec une GIST, mais sont parfaitement bénins.

Ils siègent principalement dans la sousmuqueuse et la musculuse, sont bien limités, mesurent de 0,5 à 7 cm, avec une taille médiane de 3 cm.

Sur le plan histologique ils ont habituellement un aspect typique de schwannome mais peuvent être morphologiquement très proches d'une GIST avec la particularité de présenter un infiltrat lymphoïde périphérique souvent important (ce petit signe diagnostique est parfois très utile au diagnostic différentiel).

L'immunohistochimie permet d'établir le diagnostic de manière formelle en montrant une forte et diffuse positivité pour l'anti-protéine S100, alors que l'anti-KIT est négatif.

Tumeur desmoïde du mésentère :

Il s'agit d'une tumeur mesurant souvent plus de 5 cm de diamètre, au moins partiellement mal limitée et infiltrant la paroi de l'intestin ou de l'estomac.

Sur le plan histologique, l'aspect est très différent d'une GIST, avec un fond richement collagène comportant souvent des foyers d'aspect chéloïdien ou myxoïde et des cellules correspondant à des myofibroblastes typiques.

L'immunohistochimie n'est pas nécessaire et peut être trompeuse, car le KIT peut être positif si les contraintes techniques ne sont pas parfaitement respectées.

Polype fibroïde inflammatoire :

Il siège principalement au niveau de l'estomac ou de l'intestin grêle. Il s'agit d'une lésion polypoïde, le plus souvent de petite taille.

Histologiquement, la lésion a souvent un aspect granulomateux ou est constituée de cellules fusiformes se disposant autour de nombreux vaisseaux, dont la paroi présente typiquement un aspect en bulbe d'oignon ; il existe un infiltrat formé de lymphocytes et d'éosinophiles.

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

Tumeur myofibroblastique inflammatoire :

Cette tumeur s'observe le plus souvent chez l'enfant ou l'adulte jeune.

La taille et la localisation sont variables.

Histologiquement, la lésion est constituée de cellules fusiformes de type myofibroblastique.

Les cellules présentent un noyau souvent fortement nucléolé et sont intriquées à des lymphocytes et des plasmocytes.

L'immunomarquage montre une positivité pour l'actine musculaire lisse alpha avec parfois une positivité trompeuse pour l'anti-desmine.

Les anti-CD34 et KIT sont négatifs.

Tumeur fibreuse solitaire : Cette tumeur peut s'observer dans le péritoine. Elle est de taille variable, souvent bien limitée, non encapsulée.

Sur le plan histologique, la cellularité est variable, avec des zones densément cellulaires ayant une architecture de type hémangiopéricytaire, des zones fibreuses et des zones myxoïdes.

Les cellules présentent un noyau ovalaire, souvent foncé, mais sans véritable atypie ni activité mitotique importante.

L'immunohistochimie montre en règle une forte et diffuse positivité pour l'anti-CD34, alors que les marqueurs musculaires, la protéine

S100 et le KIT sont négatifs.

Tumeur glomique de l'estomac :

Elle peut être facilement confondue avec une GIST de type épithélioïde, ce d'autant que l'immunomarquage montre une positivité pour l'anti h- caldesmone et actine musculaire lisse alpha. Le CD34 est en règle négatif, mais KIT a été rapporté comme positive dans quelques cas.

2. Tumeurs malignes non conjonctives

Devant une tumeur manifestement maligne, à cellules fusiformes ou épithélioïdes, peu différenciée, siégeant au niveau du tube digestif ou du péritoine, il convient d'éliminer par principe d'autres tumeurs malignes que les GIST : mélanome, carcinome, lymphome ou autres.

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

Une mention particulière doit être faite pour les tumeurs malignes non GIST qui peuvent exprimer la protéine KIT.

Il s'agit principalement du **mélanome** : il convient de se souvenir que les métastases digestives d'un mélanome ne sont pas exceptionnelles, que l'aspect histologique peut être proche d'une GIST épithélioïde ou à cellules fusiformes, et que la protéine KIT est exprimée dans environ 1/3 des cas des mélanomes.

Dans ce cas, c'est la forte et diffuse positivité pour l'anti-protéine S100 qui doit alerter et faire demander les marqueurs mélanocytaires comme l'HMB45 et le MelanA.

Certains **carcinomes**, comme certains **adénocarcinomes** du sein, de l'utérus, du poumon, certains carcinomes du rein et de la vessie, peuvent mimer une GIST et exprimer KIT.

Les **séminomes** sont des tumeurs rares mais de pronostic et de traitements différents, qui peuvent se voir dans le rétropéritoine, de manière primitive ou métastatique, en particulier chez l'homme.

Ces tumeurs sont presque constamment positives pour l'anti- KIT, qui est d'ailleurs un marqueur utile pour son diagnostic.

3. Sarcomes

Léiomyosarcomes : Des léiomyosarcomes primitifs du rétropéritoine, génitaux extra-utérins et du tube digestif peuvent s'observer

Il s'agit le plus souvent de tumeurs bien différenciées, fortement et diffusément positives pour la h-caldesmone, l'actine musculaire lisse et souvent la desmine, alors que KIT et CD34 sont négatifs.

Liposarcome dédifférencié : Il s'agit en règle de tumeurs du rétropéritoine, mais qui peuvent envahir les structures intestinales.

Il s'agit le plus souvent de tumeurs histologiquement pléiomorphes, mais qui peuvent être fusocellulaires, relativement monomorphes et simuler une GIST.

Il convient de rechercher systématiquement des zones de liposarcome bien différencié de type sclérosant.

L'immunohistochimie montre une positivité pour les anti-MDM2 et CDK4 alors que l'anti-KIT est négatif.

Le CD34 peut être positif, ainsi que les marqueurs musculaires lisses ou striés en cas de composant hétérologue de type musculaire.

Sarcome du stroma endométrial : Des récidives péritonéales multiples de cette tumeur peuvent s'observer de nombreuses années après une hystérectomie d'exérèse de la tumeur initiale.

Sur le plan macroscopique, il existe souvent de multiples nodules sur le péritoine avec parfois envahissement de la paroi intestinale. Histologiquement, ces nodules sont faits de cellules fusiformes courtes, monomorphes, à noyau basophile avec une riche vascularisation souvent de type hémangiopéricytaire.

L'immunohistochimie montre une négativité pour l'anti-KIT et le CD34, mais une positivité pour les anti-récepteurs hormonaux et surtout les récepteurs progestatifs et le CD10.

Autres sarcomes : D'autres sarcomes, plus rares mais éventuellement KIT positifs, doivent être éliminés, comme un angiosarcome dans sa forme épithélioïde, une tumeur maligne des gaines des nerfs périphériques, une tumeur neuroectodermique périphérique de type sarcome d'Ewing ou un synovialosarcome.

Dans ces cas, c'est le profil immunohistochimique et éventuellement les résultats des études moléculaires qui trancheront.

G-TRAITEMENT.

1. Buts :

- Enlever les tissus néoplasiques et relais ganglionnaires.
- Rétablir le circuit digestif.
- Eviter les complications et les récives.
- Améliorer la qualité de vie.

2. Moyens thérapeutiques [108,109] :

La prise en charge des GIST gastriques a été complètement modifiée par l'introduction de l'Imatinib qui a transformé l'évolution des formes métastatiques.

Les indications et les règles chirurgicales des formes primitives localisées ne sont que peu modifiées, récemment nuancées en fonction de la topographie tumorale.

Les formes cliniques situées aux extrêmes évolutifs de cette pathologie posent des problèmes thérapeutiques nouveaux et croissants sur le plan chirurgical.

D'une part les toutes petites lésions de découverte fortuite, et d'autre part les métastases hépatiques ou péritonéales traitées par les anti-tyrosines kinases de toutes générations.

a. La chirurgie [110, 111, 112,113]:

La résection chirurgicale complète (résection R0) est le seul traitement potentiellement curatif des tumeurs stromales digestives.

Pour prévenir toute dissémination péritonéale, il est essentiel d'éviter une perforation peropératoire.

Il n'existe pas de consensus sur les marges optimales de résection. Une marge de 1 à 2 cm est considérée comme raisonnable.

Il n'est pas démontré que des marges plus importantes apportent un bénéfice supplémentaire.

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

La résection complète des lésions n'est pas toujours possible du fait de l'extension loco-régionale ou métastatique.

•Principe de la chirurgie :

Quelques principes généraux de la chirurgie des GIST gastriques doivent être connus des chirurgiens prenant en charge ces patients, car ces tumeurs diffèrent des carcinomes plus fréquemment rencontrés par les chirurgiens généraux et viscéraux. Les GIST étant des tumeurs mésoenchymateuses, elles doivent être prises en charge selon des règles similaires aux sarcomes et les patients présentant une GIST bénéficient d'une prise en charge par une équipe spécialisée [56].

La chirurgie a pour objectif une résection macroscopiquement complète de la tumeur, sans effraction tumorale et avec des marges de sécurité circonférentielles de tissu sain. Ces lésions souvent nécrotiques, sont fragiles et doivent donc être manipulées avec la plus grande précaution. L'ouverture per opératoire de la tumeur, qu'elle soit liée aux manipulations lors de la chirurgie d'exérèse ou qu'elle soit spontanée, entraîne une diminution de la survie qui rejoint celle des patients ayant eu une exérèse incomplète dans certaines études [68].

En cas d'adhérence avec un viscère de voisinage, la sécurité recommande d'en effectuer l'exérèse au lieu de tenter une libération hasardeuse pouvant aboutir à une effraction tumorale qui péjore définitivement le pronostic.

La chirurgie coelioscopique est donc globalement déconseillée car elle augmente les manipulations tumorales et surtout le risque d'effraction tumorale avec un risque de dissémination péritonéale majeure du fait du pneumopéritoine.

Elle peut cependant être discutée dans les cas de petites tumeurs (< 3cm de diamètre) intra murales non ulcérées loin des extrémités de l'estomac, lorsque la séreuse est indemne, et que la résection peut être effectuée avec des marges saines sans risque d'effraction par un opérateur entraîné.

•Marges de sécurité :

Les tranches de section doivent être indemnes d'infiltration tumorale au niveau de l'organe d'ou provient la tumeur. Mais, il n'existe pas à l'heure actuelle de consensus sur la distance de sécurité nécessaire entre le bord de la tumeur et la tranche de section chirurgicale.

Une marge de 1 à 2 cm est considérée comme raisonnable. Il n'est pas démontré que des marges plus importantes apportent un bénéfice supplémentaire.

Une résection atypique (« wedge resection ») peut être effectuée (par exemple dans le cas d'une lésion sous-cardiale) ou une résection segmentaire (par exemple pour une lésion antrale).

•Curage lymphatique :

Le curage lymphatique n'est pas réalisé de manière systématique. A l'inverse des adénocarcinomes, les tumeurs stromales gastriques sont peu lymphophiles, leur taux d'envahissement ganglionnaire est habituellement inférieur à 10 % sur les pièces d'exérèses et le risque de récurrence ganglionnaire est inférieur à 5%. En dehors de la constatation d'un envahissement macroscopique, le curage ganglionnaire n'a donc pas d'indication.

- **Etendue de l'exérèse gastrique :**

Le geste chirurgical dépend du siège de la tumeur au niveau gastrique.

Pour une tumeur de siège antral, ou fundique, une **gastrectomie atypique** « à la demande » sans interruption de la continuité digestive est indiquée avec une marge de sécurité.

La résection sous coelioscopie est une option possible (schéma 1)

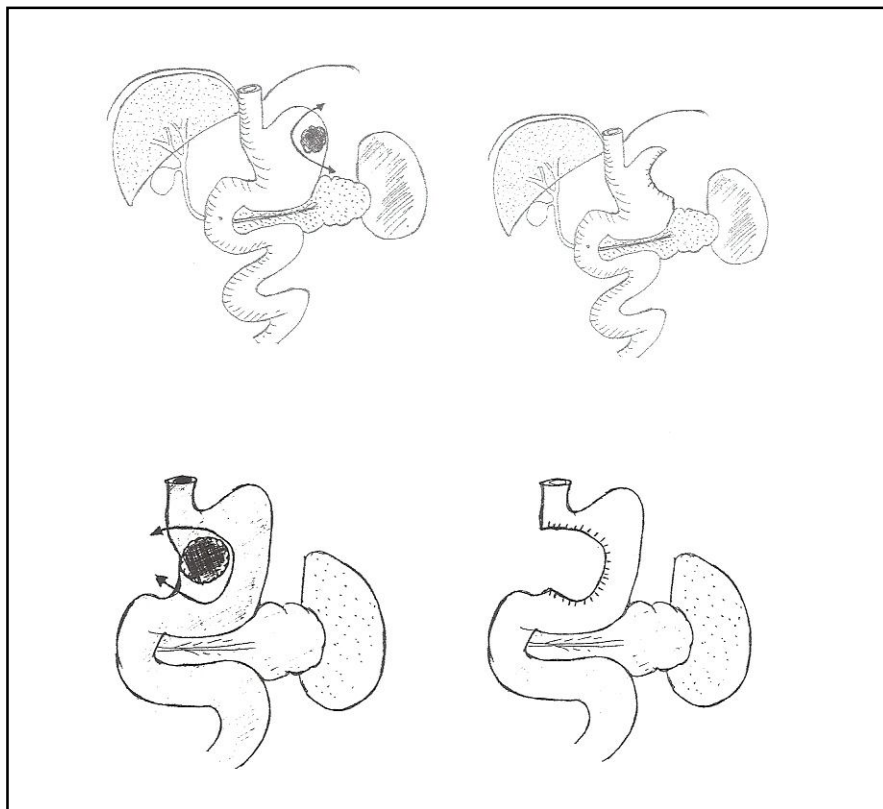


Schéma 1: Gastrectomie coelioscopique atypique
(gastrectomie n'interrompant pas la continuité digestive)

Cependant, la base d'implantation de la tumeur peut être difficile à localiser lorsqu'elle est postérieure ou s'il n'existe pas de développement exogastrique.

Dans ces cas difficiles, la réalisation d'une endoscopie peropératoire peut guider la résection chirurgicale.

L'énucléation est à proscrire car elle ne permet d'avoir ni une exérèse trans-murale ni une marge de sécurité.

Même en cas de volumineuse tumeur, une gastrectomie partielle est préférable si elle est techniquement possible.

La gastrectomie totale consiste à réaliser une ouverture de la cavité abdominale et à sectionner l'œsophage qui aura été abaissé par voie abdominale. On sectionnera également le duodénum en aval du pylore (schéma 2).

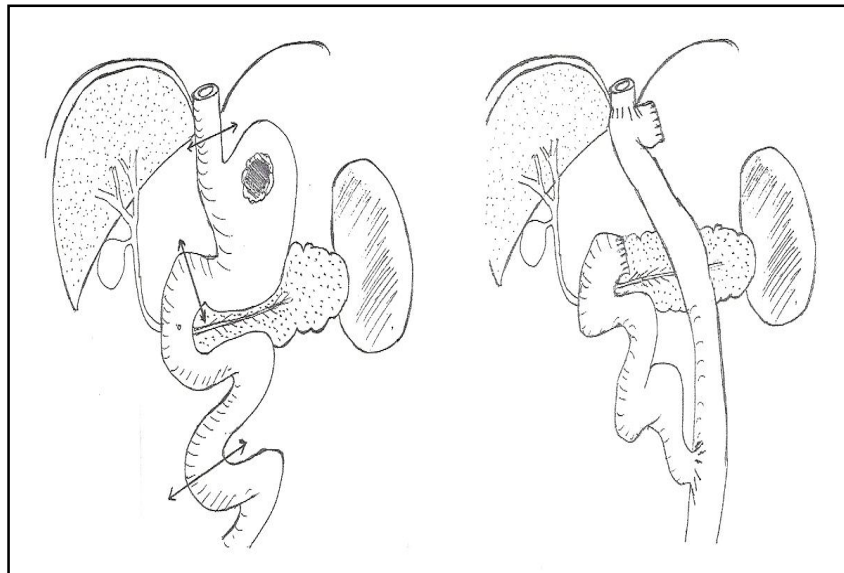


Schéma 2 : gastrectomie totale avec anastomose oeso-jéjunale sur anse en Y à la Roux

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

Pour les tumeurs péri-cardiales, après **oeso-gastrectomie polaire supérieure**, la continuité sera rétablie par une anastomose oeso-gastrique (Schéma 3).

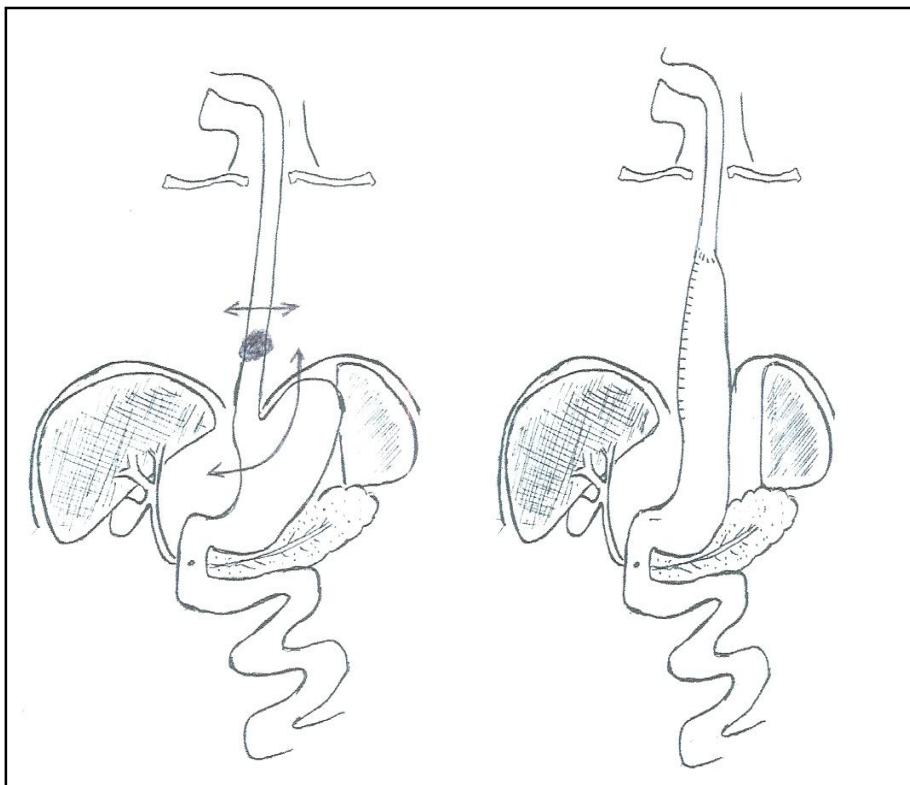


Schéma 3 : intervention de Lewis Santy (oeso-gastrectomie polaire supérieure)

Pour les tumeurs de siège pré-pylorique, après **antrectomie**, la continuité sera rétablie par une anastomose gastro-jéjunale type **Finsterer** (Schéma 4).

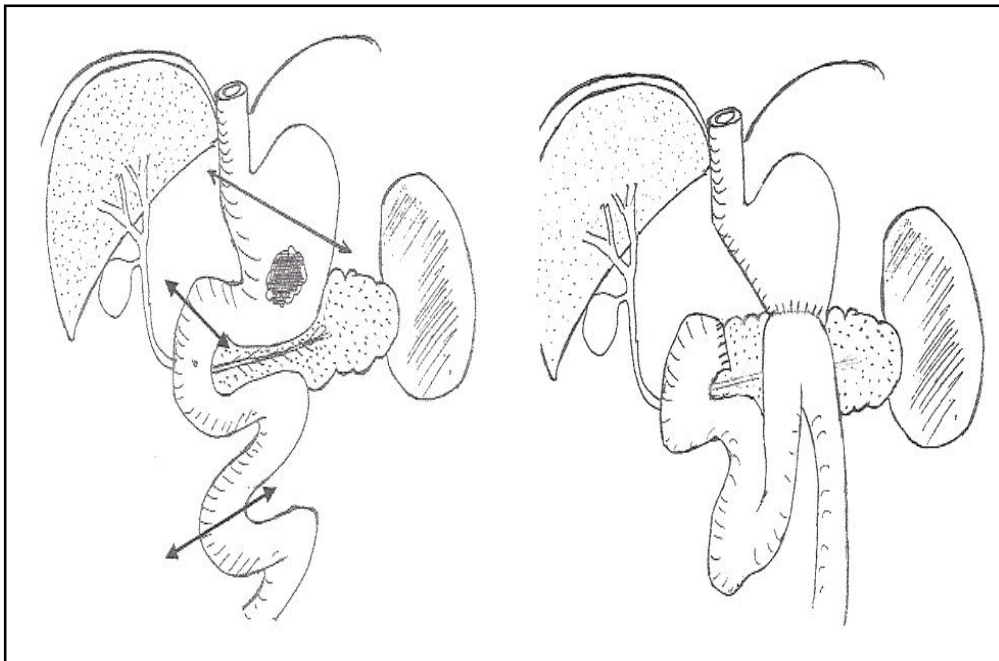


Schéma 4 : gastrectomie partielle avec anastomose gastro-jéjunale termino-latérale
(Intervention de Finsterer)

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 dans plus de la moitié des cas.

Le caractère complet de la chirurgie n'est possible que si on réalise l'exérèse d'un ou plusieurs viscères adjacents envahis.

Ces exérèses larges parfois mutilantes ne sont licites que si l'exérèse est complète.

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

Cette approche « classique » est actuellement remise en question depuis l'introduction de l'imatinib.

Le traitement néo-adjuvant permet de limiter le geste chirurgical initial et d'augmenter secondairement les chances de résection complète.

- **Résultat de la chirurgie :**

Environ 80 % des malades sans métastase peuvent bénéficier d'une exérèse complète initiale [16, 23-26].

La majorité des récurrences postopératoires surviennent dans les 5 ans [104]. Le risque est maximal dans les 2 premières années, mais des rechutes tardives, plus de 10 ans après la résection, ont été rapportées [111].

Le risque de récurrence est principalement corrélé à 2 paramètres : la taille et l'index mitotique des tumeurs.

Les autres facteurs de risque de récurrence sont le siège de la tumeur, et l'existence d'une perforation tumorale pré ou peropératoire. Celle-ci, spontanée ou liée aux manipulations opératoires, entraîne une dissémination péritonéale.

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

Les rechutes ganglionnaires, pulmonaires ou osseuses sont rares environ 5% [103].

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

Le bénéfice de l'exérèse complète de nodules de carcinose péritonéale ou de métastases hépatiques n'a pas été clairement établi, même si elle a permis chez des malades très sélectionnés d'améliorer la survie.

Dans notre série, tous les patients ont été opérés par laparotomie médiane. Ils ont bénéficiés de:

- Une gastrectomie totale pour six patients.
- Une gastrectomie atypique pour deux patients.
- Une Tumeurectomie pour un patient.
- . Un curage ganglionnaire pour deux patients.

b .L'imatinib :

L'imatinib (sous forme de mesilate, anciennement STI571) est un dérivé 2-phényl-amino-pyrimidine, de la famille des tyrphostines c'est un inhibiteur sélectif de protéines tyrosine kinases, en particulier de c-kit, de c-abl, de bcr-abl et du récepteur du PDGF [44].

b1.Mode d'action :

Il exerce son activité anti-tyrosine kinase en se substituant à l'ATP dans le site catalytique de l'enzyme [112].

Ceci a conduit à l'utiliser tout d'abord dans le traitement de la leucémie myéloïde chronique avec des taux de réponses élevés.

La justification de l'utilisation de l'imatinib dans les tumeurs stromales digestives est liée à son action inhibitrice de la protéine c-kit activée indépendamment de son ligand [48].

Il est administré par voie orale (biodisponibilité de 96 %) en une prise quotidienne du fait d'une demi-vie longue (18 heures).

Les gélules sont dosées à 100 mg. Son métabolisme est hépatique et son élimination essentiellement biliaire.

La biotransformation hépatique expose à un risque d'interactions avec les autres médicaments métabolisés par l'isoenzyme CYP3A4 du cytochrome P450.

En particulier, l'administration concomitante de paracétamol ou de warfarine est déconseillée.

b2.Evaluation de la réponse à l'imatinib [113,116]:

La tomодensitométrie avec injection de produit de contraste est actuellement l'imagerie la plus communément utilisée dans l'évaluation de la réponse. En cas de réponse, la masse devient hypodense et la partie prenant le contraste ainsi que la vascularisation tumorale diminuent en quelques semaines.

Ces modifications ne sont pas toujours associées à une diminution de taille de la tumeur (qui peut même dans certains cas augmenter initialement).

La mesure de la densité tumorale, en unités Hounsfield, est nécessaire.

La diminution de la vascularisation tumorale évaluée par exemple par scanner dynamique ou Doppler avec produit de contraste, traduit aussi l'efficacité du traitement.

Des critères d'évaluation tomодensitométriques appropriés aux GIST ont été proposés pour définir le contrôle de la maladie sous imatinib:

- Taille (mesure unidimensionnelle) > 10% et/ou

- Diminution de la densité après injection (mesurée en unités Hounsfield) d'au moins 15% [120 ,121].

Ces critères ont une sensibilité de 97% et une spécificité de 100% pour différencier les bons des mauvais répondeurs.

La tomographie par émission de positons (TEP) a montré une sensibilité élevée dans la détection de la réponse tumorale précoce.

Chez tous les malades répondeurs, la captation du glucose marqué est nettement diminuée dès 24 heures après une prise unique d'imatinib, contrairement aux malades progressifs.

La TEP est souvent presque normale ou montre des anomalies minimales dans les 3 à 6 semaines après le début du traitement chez environ 80 % des malades

L'écho-Doppler avec injection de produit de contraste pourrait permettre comme la TEP une évaluation précoce de la réponse par évaluation de la perfusion intra-tumorale des métastases hépatiques.

L'amélioration symptomatique, les réponses à la TDM (taille et densité), à la TEP et à l'écho-Doppler, sont toutes prédictives du contrôle tumoral par l'imatinib.

b3. Effets secondaires [116]:

Ils augmentent avec la dose administrée, celle de 800 mg/jour semblant être la dose maximale à ne pas dépasser.

La dose actuellement recommandée est de 400mg/jour et s'accompagne d'effets secondaires modestes, non limitants, disparaissant au-delà de 8 mois de traitement et qui sont :

- Des œdèmes péri orbitaires et des œdèmes des membres inférieurs ;
- Des troubles digestifs avec diarrhées ;
- Des crampes musculaires ;
- Troubles hématologiques: neutropénie ou thrombopénie ;
- Des interférences médicamenteuses augmentant ou diminuant l'efficacité du produit, avec deux contre indications majeures, le paracétamol et les anticoagulants coumariniques ;
- Des troubles hémorragiques, comme on l'a vu, peuvent survenir chez 5% des patients, pouvant être cataclysmiques.

b4.Résistance à l'imatinib [49, 105,116]

Une résistance primaire est observée chez 10 à 15% des patients. Le type de mutation du gène c-kit est l'un des mécanismes sous-tendant cette résistance, en effet 72% de réponses objectives sont observées chez 68% des patients présentant une mutation d'un segment du gène, le segment 11, il s'agit donc d'une mutation de l'exon 11, qui est un segment du gène codant (par opposition aux introns qui sont des segments non codants) ; par contre, 31% de réponses sont observées chez les 18% de patients présentant une mutation de l'exon 9 et 12% chez les 14% de patients chez qui aucune mutation n'a été détectée ($p < 0.001$).

Il existe donc des zones de mutations préférentielles qui ne sont pas équivalentes en termes de réponse au traitement.

La mutation de l'exon 11 étant associée à un meilleur pronostic.

Une résistance secondaire, c'est à dire une re-progression après réponse initiale, commence à être observée au bout d'un an de traitement

Les mécanismes moléculaires pouvant expliqués les résistances sont les suivants :

1. l'acquisition en cours de traitement d'une nouvelle mutation du c- kit (souvent l'exon 17)
2. une amplification du gène c- kit avec hyper expression du récepteur
3. une perte du récepteur avec acquisition d'un autre récepteur tyrosine kinase
4. une réactivation du récepteur c- kit sans cause apparente.

c. Autres traitement médicamenteux :

c1. Le Sunitinib [120] :

Le sunitinib est un inhibiteur oral de tyrosine-kinase agissant sur plusieurs récepteurs tyrosine kinase transmembranaires (KIT, VEGF, PDGF) destiné au traitement du cancer du rein avancé et/ou métastatique et des tumeurs stromales digestives, en cas d'échec à l'imatinib.

La posologie est de 50 mg/j 4 semaines sur 6.

c2.Le nilotinib [122]

C'est un inhibiteur tyrosine kinase de deuxième génération actif sur KIT, PDGFR et Bcr-Abl.

Comme l'imatinib, le nilotinib bloque l'activité tyrosine kinase de la tyrosine kinase anormale (cKit) que l'on trouve dans les tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST) et dérivé des plaquettes facteur de croissance (PDGF).

La dose initiale recommandée est de 400 mg par voie orale deux fois par jour, avec une modification de la dose en fonction de la tolérance.

Le risque majeur est l'hépatotoxicité : Élévations des taux de transaminases sériques survenant chez presque 70% des patients.

Ces anomalies sont généralement asymptomatiques mais d'autres agents potentiellement hépatotoxiques doivent être évités.

c3-Le sorafénib [123]

C'est un pan-tyrosine kinase inhibant KIT, PDGFRb et VEGFR, qui semble aussi efficace que le sunitinib dans les GIST avancées.

Les toxicités sont principalement vasculaires (24 % d'HTA), cutanées (24 % de syndrome main-pied et 17 % de rash cutanés) et digestives (10 % de diarrhées).

c4. Le masatinib [123]

Est un inhibiteur tyrosine kinase de 3ème génération plus actif in vitro que l'imatinib sur KIT et PDGFR.

Il a été proposé en première ligne de traitement chez 29 patients dans 6 centres français.

Les résultats ont été rapportés sur 21 patients ayant reçu au moins 3 mois de traitement à la dose de 7.5 mg/kg fractionnée en deux prises.

Ils se comparent en tout point favorablement à l'imatinib aussi bien en terme de réponse qu'en terme de toxicité.

c5. Le RAD001 [122]:

Le RAD001 est un nouvel Inhibiteur de la protéine kinase mTOR, dérivé hydroxyéthyl éther de la rapamycine.

Administré par voie orale (comprimés à 5 et 10 mg), il a une posologie quotidienne (jusqu'à 10 mg par jour) ou hebdomadaire (jusqu'à 70 mg par semaine).

d. La chimiothérapie systémique [112]

La plupart des études anciennes sont rétrospectives, non comparatives ou comportent de faibles effectifs. De plus, leurs résultats sont biaisés car la distinction entre tumeur stromale maligne et léiomyosarcome n'a pas été prise en compte. Les protocoles de chimiothérapie systémique évalués sont ceux utilisés dans les sarcomes des tissus mous. Les trois agents les plus utilisés seuls ou en association dans les sarcomes digestifs sont la doxorubicine, l'ifosfamide et la dacarbazine. Il est difficile d'évaluer leur efficacité spécifique pour les tumeurs stromales digestives car, dans la plupart des séries, elles ne sont pas individualisées. Les taux de réponse rapportés avec les anthracyclines seules ou en association sont inférieurs à 10 %. Ce résultat est comparable au taux de 7 % de réponse objective dans une étude prospective associant doxorubicine et dacarbazine chez des patients traités pour un sarcome digestif [33].

La grande chimiorésistance des tumeurs stromales digestives malignes s'explique par une forte expression des protéines de résistance aux anticancéreux.

Les données disponibles sur l'effet de la chimiothérapie systémique dans les formes localement avancées ou métastatiques de tumeurs stromales digestives sont donc limitées.

La chimiothérapie palliative est peu active avec des taux de réponse de l'ordre de 5 % [25]. Compte tenu de ces données, l'indication d'une chimiothérapie palliative et *a fortiori* adjuvante ne se justifie pas pour les tumeurs stromales digestives.

e. La chimioembolisation intra-artérielle hépatique [112] :

Elle a été évaluée dans deux études de phase II ayant inclus de faibles effectifs de patients avec des métastases hépatiques isolées et non résécables de léiomyosarcome digestif, avec des résultats divergents.

Les résultats des traitements intrapéritonéaux chez des patients ayant une récurrence péritonéale d'un sarcome ont été rapportés dans quelques séries.

Sugarbaker a évalué chez 43 patients un traitement combinant une chirurgie de cytoréduction péritonéale suivie d'une chimio-hyperthermie intrapéritonéale à base de cisplatine et d'une chimiothérapie systémique par doxorubicine [40]. Le taux de survie à 5 ans était de 12 %.

Une autre série a évalué une chirurgie de cytoréduction tumorale associée à une chimiothérapie intrapéritonéale par mitoxantrone chez 54 patients [41]. La tumeur primitive était une tumeur stromale digestive maligne chez 33 patients.

La maladie était localisée uniquement au péritoine chez 35 patients, et 19 patients avaient des métastases hépatiques associées. Après un suivi médian de 37 mois, le taux actuariel de survie à 5 ans des patients ayant une maladie uniquement localisée au péritoine était de 46 % contre 5 % dans le sous-groupe de patients avec métastases hépatiques. Dans une étude randomisée comparant chimiothérapie intrapéritonéale ou non après exérèse complète d'une sarcomatose, les médianes de survie sans récurrence et de survie globale étaient similaires dans les deux groupes [42].

f. La radiothérapie [112]

La radiothérapie a été peu évaluée dans les tumeurs stromales, du fait d'un volume tumoral souvent important et de leur localisation au contact d'organes qui ne tolèrent que de faibles doses d'irradiation.

Les données dont on dispose suggèrent qu'elle est inefficace à visée palliative, *a fortiori* à visée adjuvante.

3 .Indications thérapeutiques :

a. GIST gastriques localisés non métastatiques [65,120]:

. Traitement chirurgical :

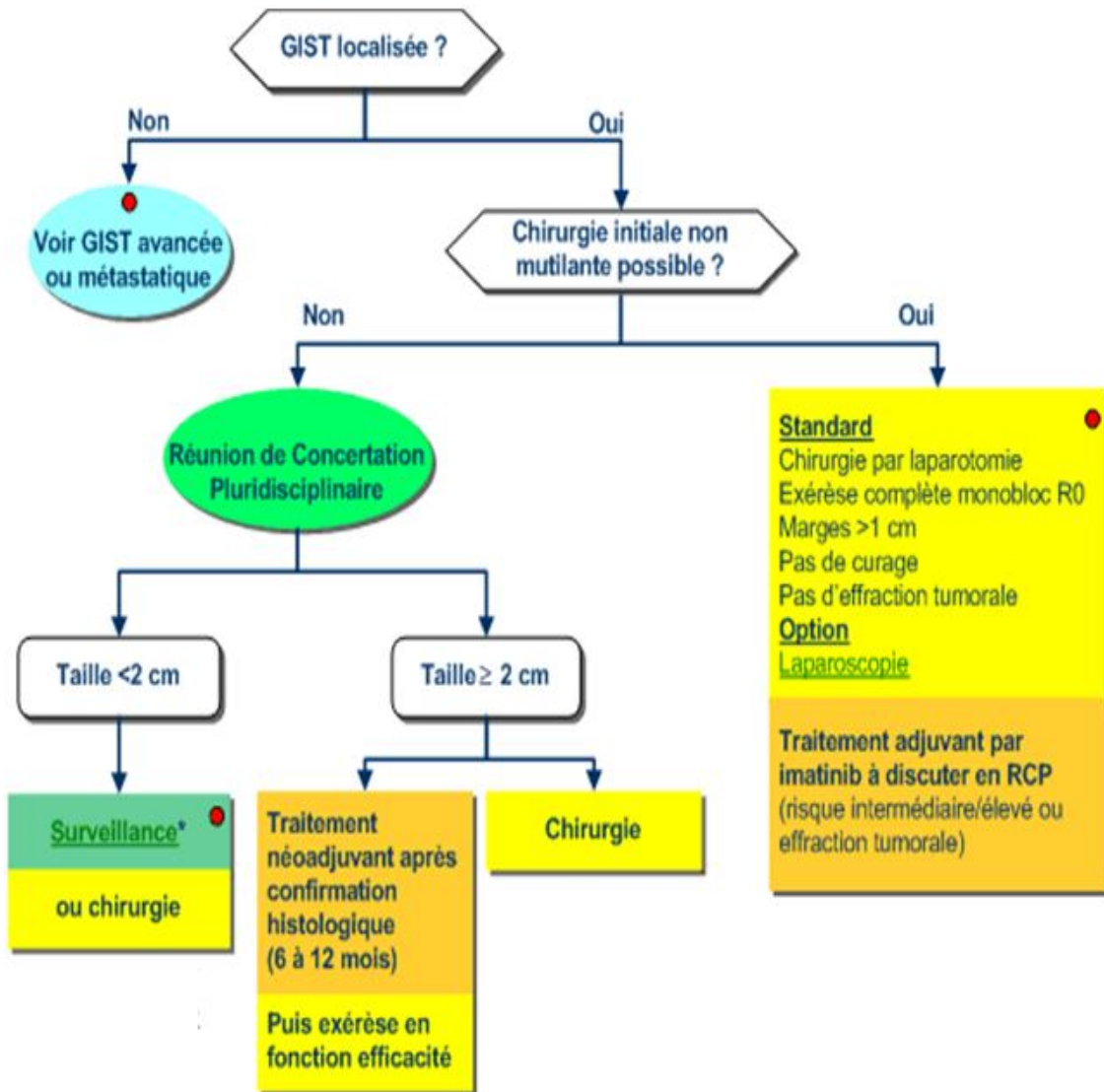
- Les GIST non opérées doivent faire l'objet d'une **surveillance** attentive.

- L'objectif de la chirurgie est la résection **complète** de la tumeur, sans **effraction** tumorale avec des **marges** de tissu sain. L'énucléation des tumeurs stromales est à déconseiller fortement même pour des petites lésions car elle fait courir un risque non négligeable de marges positives.
- La chirurgie sous **laparoscopie** est possible pour les tumeurs <4 cm et par une équipe entraînée.
- Les organes adjacents envahis doivent être réséqués en bloc, de façon à éviter la rupture de la capsule tumorale et l'essaimage intra-abdominal.
- Le geste chirurgical dépend du siège de la tumeur : Pour une tumeur de siège antral ou fundique, une gastrectomie atypique (wedge resection) 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 (moins de 4 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 péri cardial ou pré-pylorique peuvent nécessiter une gastrectomie réglée. En cas de volumineuse tumeur, une gastrectomie totale peut être imposée par des contraintes anatomiques.

- Reprises d'exérèses après chirurgie marginale : Il n'existe **pas de standard** dans cette situation. Lorsque la **séreuse** n'est pas envahie et que la tumeur est potentiellement curable par la chirurgie, une reprise d'exérèse doit être discutée en réunion pluridisciplinaire en cas de tranches de sections viscérales positives. Lorsque la séreuse est envahie, le pronostic est lié à l'essaimage péritonéal et non plus à la tranche de section viscérale et une reprise d'exérèse n'est pas nécessaire
- Les GIST ne métastasent que rarement vers les ganglions lymphatiques locorégionaux et les récives ganglionnaires sont exceptionnelles. La lymphadénectomie ne doit être réalisée que dans les cas d'atteinte ganglionnaire évidente.
- Pour les tumeurs <2 cm : Le risque d'évolution maligne des GIST gastriques de moins de deux centimètres paraît très faible.
- Le choix entre surveillance ou résection est donc licite en tenant compte du terrain et de la localisation de la lésion rendant simple ou complexe son exérèse. Dans tous les cas, une information et une discussion avec le patient sont nécessaires.

. Traitement médical :

- EN situation **néo-adjuvante [121]** :
 - Dans les formes difficilement résécables d'emblée du fait de leur localisation anatomique
 - Dans les formes mettant en jeu le pronostic fonctionnel
 - Dans les formes où la chirurgie fait courir un risque de morbidité important
 - Il repose sur l'imatinib (GLIVEC®) pendant 6 à 12 mois.
 - En situation adjuvante [114] :
 - dans les formes à risque intermédiaire et élevé ou en cas d'effraction tumorale.
 - Il repose sur l'imatinib. La durée optimale du traitement par l'imatinib est toujours en cours d'évaluation.
 - Pour les formes à risque intermédiaire ou élevé, la durée de traitement actuellement recommandée est au minimum de 3 ans.
 - En cas de rupture tumorale, un traitement au long cours est recommandé.



b. GIST gastriques localement avancés ou métastatiques [100, 112, 120,124]:

Définition :

GIST opérées avec résection R0/R1 d'un nodule de sarcomatose ou d'une métastase hépatique

GIST opérées avec résidus R2

GIST localement avancées inopérables (contre-indication médicale) et/ou non résecables

GIST métastatiques d'emblée.

. Traitement médical [71,117,119] :

- **L'imatinib** (GLIVEC®) est le traitement de première ligne de référence. Dose de 400 mg/jour en continu jusqu'à progression ou intolérance (hors essai thérapeutique).
- Le traitement doit être poursuivi au long cours (réévolution attendue à l'arrêt), même après exérèse chirurgicale.
- La connaissance du statut mutationnel de c-KIT ou PDGFR alpha doit être privilégiée :
 - Les patients porteurs d'une mutation de l'exon 9 ont une meilleure SSR avec 800 mg/jour, dose standard dans ce sous-groupe.
 - Evaluation de la réponse à poursuivre en cours de traitement en raison du risque persistant de progression secondaire.

- En cas d'échec à 400 mg/jour : vérifier l'observance (possibilité d'un dosage sanguin) et les éventuelles interactions médicamenteuses puis augmenter la dose à 800 mg/jour.
- Augmenter également la dose de GLIVEC® à 800 mg/jour en cas de mutation de l'exon 9 de KIT.
- Si échec ou intolérance : sunitinib (SUTENT®) standard de 2ème ligne
- SUTENT® schéma 50 mg/jour, 4 semaines on/2 semaines off (option 37,5 mg en continu)
- Après échec du SUTENT® : essais cliniques.
- Il est préférable de maintenir une antityrosine kinase en phase de progression en l'absence d'autres alternatives.
- La combinaison de plusieurs antityrosines kinases n'est pas recommandée en dehors d'un essai clinique.

. Traitement chirurgical [115,118]:

- Si le risque de perforation ou d'hémorragie (lié à la nécrose) est majeur, discuter l'exérèse de la tumeur primitive avant d'initier le traitement médical.
- Discuter d'une exérèse de la tumeur primitive avant traitement par GLIVEC® s'il existe un risque perforatif ou hémorragique lié à nécrose tumorale.

- La place de la chirurgie des métastases et des masses résiduelles reste en cours d'investigation.
- L'exérèse doit être réalisée après obtention d'une réponse maximale.
- L'exérèse chirurgicale en phase de progression tumorale est non recommandée.
- La chirurgie sur une lésion d'évolution limitée comme « un nodule dans une masse », peut être une alternative au traitement médical.

EXÉRÈSE DE LA TUMEUR PRIMITIVE :

L'exérèse de la tumeur primitive n'était pas recommandée en cas de tumeur métastatique sauf si elle était associée à de signes cliniques de gravité (occlusion, hémorragie).

Depuis l'utilisation de l'imatinib, des complications (perforations et hémorragies) ont été observées chez des malades dont l'exérèse de la tumeur primitive n'avait pas été effectuée.

Ce risque est inférieur à 5 %, mais des cas mortels de ruptures hémorragiques de volumineuses masses liquéfiées ont été rapportés.

Les nodules de carcinose et les métastases hépatiques semblent moins exposer à ce type de complication.

De ce fait, l'exérèse de la tumeur primitive en cas de tumeur stromale gastrique associée de manière synchrone à une carcinose péritonéale et/ou à des métastases hépatiques est préconisée par les centres experts avant d'introduire l'imatinib.

Cette recommandation doit bien évidemment être modulée selon le terrain et l'importance du geste chirurgical.

RÉSECTION DE MÉTASTASES HÉPATIQUES :

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

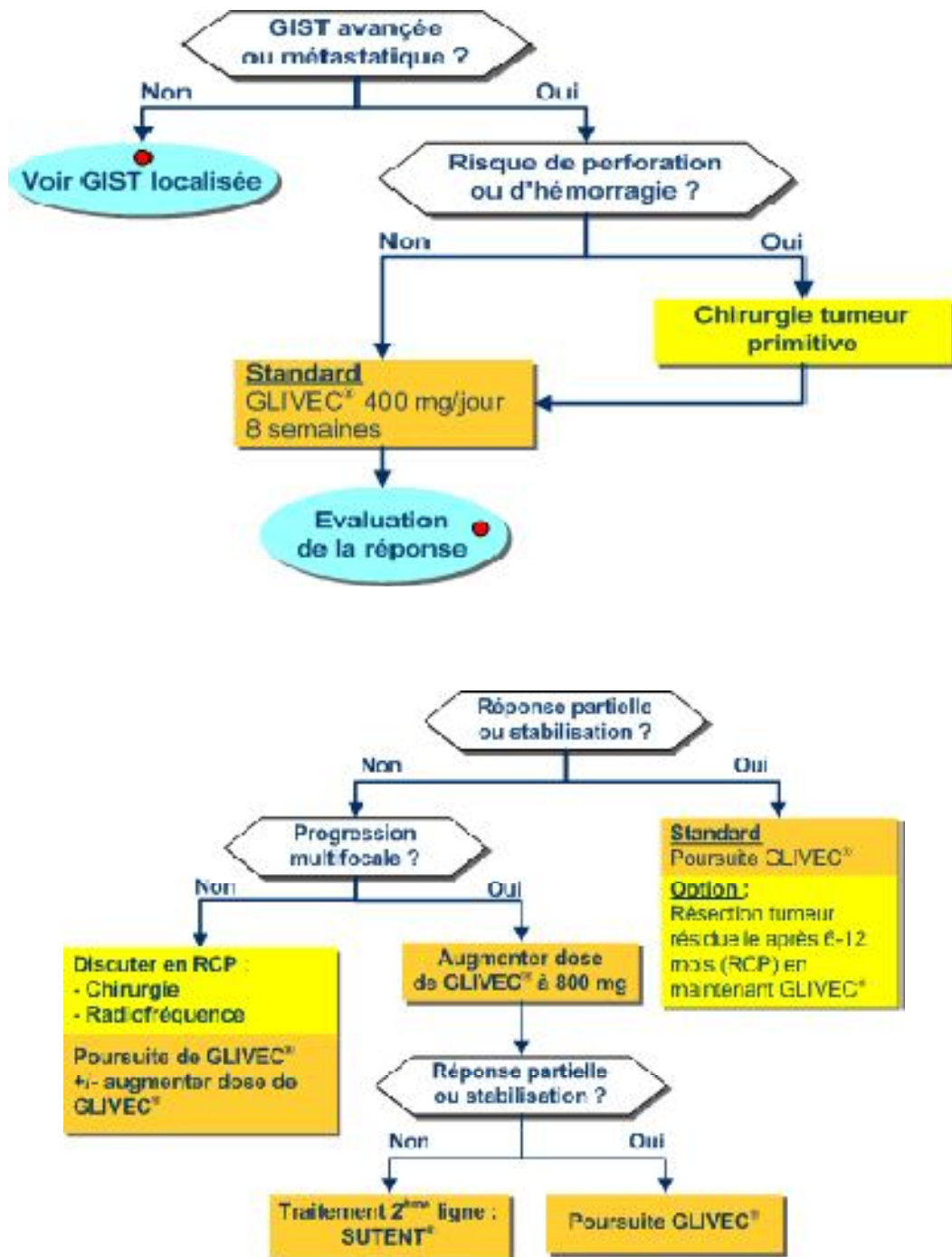
PÉRITONECTOMIES, CHIMIOTHÉRAPIE INTRAPÉRITONÉALE :

Les récurrences sont constantes après excision des nodules de carcinose péritonéale [112].

La chimiothérapie intrapéritonéale a été étudiée dans quelques séries, dont les résultats divergent.

L'intérêt de la résection de la carcinose péritonéale avec chimiothérapie intrapéritonéale n'est donc pas démontré dans les tumeurs stromales gastriques.

Ce traitement ne doit être discuté que dans des centres spécialisés chez des malades résistants à l'imatinib.



(* RCP : Réunion de concertation pluridisciplinaire)

H-SURVEILLANCE :

1. Après chirurgie a visée curative [89,120]:

Il n'existe pas de directive formelle, ceci principalement en raison des difficultés à définir le potentiel de malignité des GIST gastriques.

Actuellement les propositions se font sur les critères de malignité (taille, index mitotique, etc.) et sur la localisation anatomique de la tumeur.

Si la majorité des récurrences surviennent dans les 5 ans (en particulier les deux premières années), des récurrences très tardives sont possibles.

Les protocoles de surveillance ainsi proposés correspondent à des avis d'experts, les modalités optimales de suivi restant à définir.

Elle est fondée généralement sur :

- Un examen physique tous les 3-4 mois pour les 2 ans, puis tous les 6 mois pendant 2 ans puis chaque année.
- Un scanner spiralé abdomino-pelvien tous les 3-6 mois pour les 3-5 ans, puis chaque année.
- Un examen endoscopique à 6 mois puis à 1 an et ensuite chaque année pendant 2 ans. Cet examen est réalisé surtout en cas d'hémorragie digestive elle peut aider les explorations radiologiques en réalisant des biopsies d'une masse découverte radiologiquement.

La société européenne d'oncologie médicale a défini une surveillance de ces tumeurs en fonction du risque de la malignité :

- Tumeurs à risque élevé : Examen clinique et Scanner spiralé abdominopelvien tous les 3-4 mois pendant 3 ans, puis tous les 6 mois jusqu'à 5 ans, puis annuels.
- Tumeurs à risque intermédiaire : Examen clinique et Scanner spiralé abdomino-pelvien à 3 mois puis tous les 6 mois jusqu'à 5 ans, puis annuels.
- Tumeurs à faible risque : Examen clinique et Scanner spiralé abdominopelvien à 6 mois puis annuels jusqu'à 5 ans.
- Tumeurs à très faible risque : Pas de surveillance systématique.

2. La surveillance après traitement par l'imatinib [75,123,129] :

La tomodensitométrie avec injection de produit de contraste est l'imagerie la plus utilisée dans l'évaluation de la réponse.

Il a été cependant montré que les critères OMS de réponse tumorale ne sont pas adaptés à l'évaluation de la réponse tumorale dans les GIST traitées par imatinib. En cas de réponse, la masse devient hypodense et la partie prenant le contraste ainsi que la vascularisation tumorale diminuent en quelques semaines. Ces modifications ne sont pas toujours associées à une diminution de taille de la tumeur (qui peut même dans certains cas augmenter initialement). La mesure de la densité tumorale, en unités Hounsfield, est nécessaire.

La diminution de la vascularisation tumorale évaluée par exemple par scanner dynamique ou Doppler avec produit de contraste, traduit aussi l'efficacité du traitement.

Des critères d'évaluation tomодensitométriques appropriés aux GIST ont été proposés pour définir le contrôle de la maladie sous imatinib :

- Diminution de la taille (mesure unidimensionnelle) $> 10\%$ et/ou
- Diminution de la densité après injection (en unités Hounsfield) d'au moins 15% .

Ces critères ont une sensibilité de 97% et une spécificité de 100% pour différencier les bons des mauvais répondeurs. De plus, ils sont corrélés avec le temps jusqu'à progression.

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

La TEP au FDG a montré une sensibilité élevée dans la détection de la réponse tumorale précoce. La TEP est toutefois coûteuse et d'accessibilité limitée.

L'écho-Doppler avec injection de produit de contraste permet comme la TEP une évaluation précoce de la réponse par évaluation de la perfusion intratumorale des métastases hépatiques. Des logiciels permettent désormais

d'obtenir une évaluation quantitative. Des études multicentriques destinées à mieux évaluer cette technique, dans les GIST, sont en cours. L'amélioration symptomatique, les réponses tomодensitométrique (taille et densité), TEP (SUV max ou évaluation visuelle) et écho-Doppler (dB), sont toutes prédictives du contrôle tumoral par l'imatinib.

En pratique :

- Examen clinique, hémogramme et biologie hépatique tous les mois initialement
- Scanner spiralé abdomino-pelvien avec mesure de densité des lésions tous les 3 mois.
-
- Selon les possibilités locales :
- Echo-Doppler avec injection de produit de contraste (pré-thérapeutique puis réalisable dès J7 ou J28, puis tous les 3 mois)
- TEP au FDG (pré-thérapeutique puis réalisable dès J7 ou J28, puis tous les 3 mois)

I. EVOLUTION :

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

Entre 40 et 80 % des tumeurs stromales malignes récidivent dans les 2ans même après résection complète de la tumeur primitive [124].

Elles surviennent majoritairement dans la cavité abdominale, avec pour sites préférentiels le foie, la localisation tumorale primitive et le péritoine.

Les métastases ganglionnaires sont rares, ainsi que les métastases extra-abdominales (os, poumon, plèvre) [101].

Le pronostic des formes métastatiques avant l'ère des inhibiteurs de tyrosine-kinase était catastrophique, avec une médiane de survie de l'ordre de 15 mois [89].

Des récidives peuvent néanmoins survenir plus de 10 ans après l'exérèse initiale [17].

Ces récidives sont d'autant plus fréquentes que la taille tumorale est importante, et qu'il y a eu une rupture de la lésion lors de l'intervention.

La récurrence de la maladie est dans tous les cas de pronostic sombre [74].

Le pourcentage de survie de l'ensemble des patients atteints d'une GIST est de 35 % à cinq ans avant l'utilisation de l'imatinib [53].

Les facteurs influençant de manière significative le pronostic sont le stade de la maladie au moment de la présentation, la taille de la tumeur et le caractère complet de la résection chirurgicale.

La survie médiane des patients présentant au moment du diagnostic une tumeur localisée est de 60 mois, contre seulement 19 mois en cas de métastases et 12 mois lors d'une récurrence locale [64].

L'utilisation de l'imatinib dans les tumeurs stromales gastro-intestinales localement avancées et/ou métastatiques a permis de révolutionner leur pronostic.

Dans notre série, l'évolution était favorable chez neuf patients avec un recul moyen de 19 mois et imprécise chez un patient adressé en oncologie pour traitement médical.



Conclusion

IX-CONCLUSION :

Quoique rares, Les tumeurs stromales gastriques représentent les tumeurs mésenchymateuses les plus fréquentes du tube digestif.

Elles se développent principalement à partir de la couche musculuse de la paroi gastrique.

Elles surviennent chez l'adulte mais peuvent également se rencontrer chez l'adolescent et l'enfant. Elles touchent l'homme et la femme avec une légère prédominance masculine.

Hémorragies digestives hautes, douleurs abdominales résument le tableau clinique qui reste tributaire du volume de la tumeur de sa localisation et de son mode de développement.

La TDM, l'endoscopie et l'écho-endoscopie avec aspiration à l'aiguille fine jouent actuellement un rôle important dans le diagnostic et le suivie. Cependant, l'examen histologique de la pièce opératoire avec étude immunohistochimique est nécessaire pour obtenir un diagnostic définitif.

Le potentiel Evolutif de ces tumeurs reste difficile à évaluer, faute de critères histopronostiques fiables.

Les paramètres les plus prédictifs de malignité sont la taille de la tumeur et son index mitotique.

La découverte de l'efficacité remarquable de l'*Imatinib* dans le traitement des formes évoluées et métastatiques des GIST gastriques a permis une véritable révolution thérapeutique.

C'est ainsi que le traitement médical des GIST gastriques constitue le modèle de thérapie ciblée en oncologie et peut être considéré comme le plus remarquable progrès thérapeutique dans le traitement des tumeurs solides avancées inopérables depuis plus de vingt ans.

La découverte quasi-simultanée de l'anomalie moléculaire spécifique (mutation oncogénique au niveau des récepteurs de tyrosine-kinase

(KIT, PDGF), et du médicament spécifique de cette anomalie (*Imatinib*) a permis la mise au point de la première molécule « intelligente » du troisième millénaire.

Pour les GIST gastriques localisées l'exérèse chirurgicale reste l'étape essentielle du traitement curatif mais elle obéit à des règles strictes.

Après résection complète, sans effraction tumorale et avec des marges saines, il n'y a généralement pas de récurrence.

En revanche pour les GIST gastriques métastatiques ou avancées, les stratégies sont décidées cas par cas.

La surveillance prolongée est nécessaire du fait des récurrences fréquentes même pour les tumeurs ayant un potentiel de malignité réduit.



Résumés

RESUME

Titre : Tumeurs stromales gastriques

Auteur : Taoufik KACHANI

Mots clés : Tumeurs stromales gastriques diagnostic traitement

Les tumeurs stromales digestives sont les plus fréquentes des tumeurs mésoenchymateuses du tube digestif. Leur localisation gastrique est considérée comme rare mais elle est probablement sous-estimée.

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

Le but de notre étude est de mettre le point sur les difficultés rencontrées

lors du diagnostic et la prise en charge des tumeurs stromales gastriques, en nous appuyant sur une étude descriptive rétrospective de 10 cas colligés au service de chirurgie B du CHU Avicenne RABAT , pendant une période de 10 ans (2004-2014).

L'âge de nos patients était compris entre 30 et 71ans sans prédominance de sexe (5 hommes /5 femmes).

Les symptômes les plus fréquemment retrouvés étaient Les douleurs abdominales, le syndrome hémorragique et la découverte d'une masse abdominale.

La tumeur a été mise en évidence par la FOGD et la TDM dans tous les cas

Le diagnostic a été confirmé par l'étude immunohistochimique de la pièce opératoire.

La prise en charge thérapeutique a consisté en une résection chirurgicale adaptée à la taille et à la localisation tumorale au niveau de la paroi gastrique.

Le pronostic de ces tumeurs semble dépendre de divers facteurs mais aucun d'entre eux ne s'avérant absolu. Le consensus actuel est de considérer toutes les tumeurs stromales gastriques comme potentiellement malignes.

Le seul traitement efficace est la résection chirurgicale complète mais La découverte de l'efficacité remarquable de l'*Imatinib* dans le traitement des formes évoluées et métastatiques des GIST gastriques a permis une véritable révolution thérapeutique.

SUMMARY

Title: Gastric Stromal Tumors

Author: Taoufik KACHANI

Keywords: gastric stromal tumors diagnosis treatment

Gastrointestinal stromal tumors are the most common mesenchymal tumors of the gastrointestinal tract. Their gastric localization is considered rare but is probably underestimated.

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

The aim of our study was to review the difficulties encountered at diagnosis and therapeutic management of gastric stromal tumors, relying on a retrospective study of 10 cases diagnosed on the surgical B CHU Avicenna RABAT, for a period of 10 years (2004-2014).

The age of our patients was between 30 and 71ans no sex predominance (5 men / 5 women).

The symptoms most frequently found were abdominal pain, hemorrhagic syndrome and the discovery of an abdominal mass.

The tumor was demonstrated by UGIE and CT in all cases

The diagnosis was confirmed by immunohistochemical study of the surgical specimen.

The therapeutic management consisted of surgical resection to the appropriate size and tumor location at the gastric wall.

The prognosis of these tumors seems to depend on various factors, but none of them are proving to be absolute. The current consensus is to consider all gastric stromal tumors as potentially malignant.

The only effective treatment is complete surgical resection, but the discovery of the remarkable efficacy of imatinib in the treatment of advanced and metastatic gastric GIST allowed true therapeutic revolution.

ملخص

العنوان: الأورام السدوية للمعدة

الكاتب: توفيق كشاني

الكلمات الأساسية: الأورام السدوية للمعدة التشخيص العلاج

تعتبر الأورام السدوية المعوية الأورام الوسيطة الأكثر شيوعا في الجهاز الهضمي و يعتبر تواجدها على مستوى المعدة نادر ولكن ربما يتم التقليل من شأنها

حاليا تم التعرف عليها أكثر مع اكتشاف الطفرة على مستوى الجين س كيت و اكتشاف إنتاج البروتين س كيت من طرف الخلايا السرطانية.

الهدف من دراستنا هو البحث في الصعوبات التي تواجهنا في تشخيص وعلاج الأورام السدوية للمعدة، وذلك بالاعتماد على دراسة استعادية من عشر حالات تم تشخيصها على مستوى مصلحة الجراحة بـاء بالمستشفى الجامعي ابن سينا الرباط، لمدة عشر سنوات ما بين 2004 و 2014

تراوح سن مرضانا ما بين ثلاثون و واحد وسبعون سنة و لم تكن أي هيمنة للجنس خمسة رجال / خمسة نساء

كانت الأعراض التي وجدت في معظم الأحيان آلام في البطن، ومتلازمة نزفيه واكتشاف كتلة في البطن

تم اكتشاف الورم في جميع الحالات عن طريق المنظار و التصوير الطبقي وتم تأكيد التشخيص عن طريق الدراسة التشريحية للعينة الجراحية

وتضمنت الإستراتيجية العلاجية الاستئصال الجراحي بما يناسب حجم ومكان الورم في جدار المعدة

ويبدو ان مصير هذه الأورام يعتمد على عوامل مختلفة، لكن لم يثبت أي منها انه مطلق. الإجماع الحالي هو اعتبار جميع الأورام السدوية للمعدة كم لو كانت خبيثة

العلاج الفعال الوحيد هو الاستئصال الجراحي الكامل ولكن اكتشاف فعالية الإيماتيب في علاج المراحل المتقدمة والنقيلية للأورام السدوية للمعدة شكل ثورة كبيرة في طرق العلاج



Bibliographie

- [1] Histologie et pathologie moléculaire des tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST) REVUE FRANCOPHONE DES LABORATOIRES - JANVIER 2008 - N°398 Jean-François Emile, b, c,* , Jean-Baptiste Bacheta, b, c, Séverine Tabone-Eglinger, Sabrina Brahimia, b, c
- [2] Pathology and diagnostic criteria of gastrointestinal stromal tumors (GISTs): a review Markku Miettinen*, Mourad Majidi and Jerzy Lasota Department of Soft Tissue Pathology, Armed Forces Institute of Pathology, Washington, DC, USA European Journal of Cancer Vol. 38 Suppl. 5 (2002) S39–S51
- [3] Tumeurs gastriques conjonctives. Résultats d'une étude multicentrique A. Barrier¹, M. Huguier^{1,2*}, H. Levard³, T. Montario⁴, P.L. Fagniez², A. Sauvanet², et les Associations françaises de recherche en chirurgie^{2,3*4} Chirurgie 1999 ; 124 : 494-50 éditions scientifiques et médicales Elsevier SAS.
- [4] Marqueurs tumoraux de groupes des tumeurs stromales gastro-intestinales Kreiker J, Daou R, Aftimos G. Tumeurs stromales gastriques Présentation de deux cas avec étude immunohistochimique. Revue de la littérature. J Méd Lib 2002 ; 50 (5-6) : 226-236
- [5] Myxoid Epithelioid Gastrointestinal Stromal Tumor (GIST) With Mast Cell Infiltrations: A Subtype of GIST With Mutations of Platelet-Derived Growth Factor Receptor Alpha Gene HUMAN PATHOLOGY Volume 35, No. 10 (October 2004) SHINJI SAKURAI, MD, TADASHI HASEGAWA, YUJI SAKUMA, YUTAKA TAKAZAWA, ATSUSHI MOTEGI, TAKASHI NAKAJIMA,

- [6] Gastric leiomyoblastoma B. BOSE1 AND J. CANDY From the Greenwich District Hospital (Miller General Wing), London Gut, 1970, 11, 875-880
- [7] Gastrointestinal Stromal Tumors Arising From the Stomach: A Report of Three Children By Megan M. Durham, Kenneth W. Gow, Bahig M. Shehata, Howard M. Katzenstein, Robert L. Lorenzo, and Richard R. Ricketts Atlanta, Georgia *Pediatr Surg* 39:1495-1499. © 2004 Elsevier Inc
- [8] Gastrointestinal stromal tumors: A contemporary review Jeremy R. Parfitta, Cathy J. Streutkerb, Robert H. Riddellc, David K. Drimana, a Department of Pathology, London Health Sciences Centre, 339 Windermere Road, London, Ont., Canada N6A 5A5 bSt. Michael's Hospital, University of Toronto, Toronto, Ont., Canada N6A 5A5 cMount Sinai Hospital, University of Toronto, Toronto, Ont., Canada N6A 5A5 24 August 2006
- [9] Diagnosis of Gastrointestinal Stromal Tumors: A Consensus Approach CHRISTOPHER D.M. FLETCHER, MD, FRCPATH, JULES J. BERMAN, MD, PHD, CHRISTOPHER CORLESS, MD, PHD, FRED GORSTEIN, MD, JERZY LASOTA, MD, PHD, B. JACK LONGLEY, MD, MARKKU MIETTINEN, MD, HUMAN PATHOLOGY Volume33, No. 5 (May 2002)

- [10] Actualités sur les tumeurs stromales gastro-intestinales : à partir de sept observations de tumeurs malignes F. Clère^{1*}, E. Carola¹, C. Halimi¹, A. de Gramont², S. Bonvalot³, Y. Panis⁴, F. Carnot⁵ Rev Méd Interne 2002 ; 23 : 499-507 2002 Éditions scientifiques et médicales Elsevier SAS
- [11] Gastrointestinal stromal tumors (GIST) related emergencies
Magdy A. Sorour*, Mohamed I. Kassem, Abd El-Hamid A. Ghazal, Mohamed T. El-Riwini, Adel Abu Nasr Department of Surgery, Faculty of Medicine, University of Alexandria, Egypt International Journal of Surgery xxx (2014) 1e12
- [12] Pediatric gastrointestinal stromal tumor Katherine A. Janeway, MD,^a Christopher B. Weldon, MD, PhD Seminars in Pediatric Surgery (2012) 21, 31-43
- [13] Gastric Autonomic Nerve (GAN) Tumor and Extra-adrenal Paraganglioma in Carney's Triad A Common Origin
BARTHOLOMEW J. TORTELLA, M.T.S., M.D., DONALD A. ANTONIOLI, M.D. ANN M. DVORAK, M.D. JEFFREY B. MATTHEWS, M.D. WILLIAM SILEN, M.D. March 1987 Volume 205, Number 3
- [14] Paramètres faisant présumer de la malignité d'une tumeur stromale Digestives André J. Balaton, Jean-Michel Coindre, Frédérique Cvitkovic. Tumeurs stromales digestives. Gastroenterol Clin Biol 2001;25:473-482
- [15] Maryla Krajewska Stanislaw Krajewski John C. Reed 2008 Correspondence AJP December 1998, Vol. 153, No. 6

- [16] Sarcomes des tissus mous : données anatomopathologiques actuelles
Soft tissue sarcomas: current data in the field of pathology F. Collin a,*,
M. Gelly-Marty a, M. Bui Nguyen Binh b,c, J.M. Coindre
Cancer/Radiothérapie 10 (2006) 7–14
- [17] Clinical Management of Gastrointestinal Stromal Tumors: Before and
After STI-571 RONALD P. DEMATTEO, MD, MICHAEL C.
HEINRICH, MD, WA'EL M. EL-RIFAI, MD, AND GEORGE
DEMETRI, MD Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, New York,
January 28, 2002.
- [18] Anatomie humaine descriptive, topographie et fonctionnelles, 14ème
édition ,Paris.Masson,1997. Rouvière,H.Delmas A
- [19] Lahlaidi :
Anatomie topographique de l'estomac, P 125-135
- [20] Configuration externe de l'estomac
Atlas d'anatomie humaine.vol(2), 2001
- [21] Anandkumar A, Devaraj H. Tumour immunomodulation: mucins in
resistance to initiation and maturation of immune response against
tumours. Scand J Immunol 2013;78:1–7.
- [22] Classification histopronostique des tumeurs stromales selon fletcher
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

- [23] Gain-of-Function Mutations of c-kit in Human Gastrointestinal Stromal Tumors Seiichi Hirota,* Koji Isozaki,* Yasuhiro Moriyama, Koji Hashimoto, Toshirou Nishida, Shingo Ishiguro SCIENCE VOL 279 23 JANUARY 1995
- [24] The Molecular Pathogenesis of Gastrointestinal Stromal Tumors Chi Tarn, Andrew K. Godwin Clinical Colorectal Cancer, Vol. 6, Suppl. 1, S7-S17, 2006
- [25] Changes in the Structure and Function of ICC Networks in ICC Hyperplasia and Gastrointestinal Stromal Tumors JOONG GOO KWON,* SUNG JIN HWANG,* GRANT W. HENNIG,* YULIA FERDINAND ROSSI,‡ PETER BESMER,‡ KENTON M. SANDERS,* and SEAN M. WARD* GASTROENTEROLOGY 2009;136:630–639
- [26] Frequency, phenotype, and genotype of minute gastrointestinal stromal tumors in the stomach: an autopsy study Simone Muenst MDa,1, Svenja Thies MDa,b,1, Philip Went PDc, Luigi Tornillo PDa, Michel P. Bihl PhDa, Stephan Dirnhofer MDa Human Pathology (2011) 42, 1849–1854
- [27] Actualitds sur les tumeurs stromales : t3 partir de sept observations F. Clere 1, E. Carola 1, C. Halimi 1, A. de Gramont 2, S. Bonvalot 3, Y. Panis 4, F. CarnoP Rev M6d Interne 2000 ; 21 Suppl 4
- [28] Molecular alterations of KIT and PDGFR-alpha; in GISTs – A Portuguese experience, A.L. Gomes1, A. Gouveia2,3,5, A.F. Capelinha2,4,5, D.D.L. Cruz4, Drug resistance and modifiers58 Wednesday 8 November

- [29] Biology and Genetic Aspects of Gastrointestinal Stromal Tumors: KIT Activation and Cytogenetic Alterations MICHAEL C. HEINRICH, MD, BRIAN P. RUBIN, MD, PHD, B. JACK LONGLEY, MD, AND JONATHAN A. FLETCHER, MD 2002, Elsevier Science
- [30] Gastrointestinal stromal tumors (GISTs): CD117, DOG-1 and PKC_β expression. Is there any advantage in using several markers? M.J. Ríos-Moreno^a, S. Jaramillo^a, S. Pereira Gallardo^a, A. Vallejo^a, M. Moraa, Pathology – Research and Practice 208 (2012) 74– 81
- [31] Immunohistochemical profile and c-kit mutations in gastrointestinal stromal tumors Solange Romagnolia^{b,1}, Daniela Graziana^{b,1}, Manuela Bramerioc, Marcello Gambacortac, Piergiuseppe Pathology – Research and Practice 201 (2005) 71–81
- [32] Tumeurs stromales gastrointestinales (GIST) : définition, physiopathologie J.-F. Emile Hôpital Ambroise Paré, APHP, Boulogne et Faculté de Médecine PIFO, UVSQ, Guyancourt Report of the GIST Consensus Conference of 20-21 March 2004
- [33] Corless CL, Fletcher JA, Heinrich MC. Biology of gastrointestinal stromal tumors. J Clin Oncol 2004;22:3813-3825.
- [34] Gastrointestinal stromal tumors show site-dependent differences in the patterns of chromosomal imbalances and in the type of KIT mutation G. MECHTERSHEIMER, S. JOOS¹, K. FREIER, T. LEHNERT², S Study Group: Gastrointestinal Pathology / Pathology - Research and Practice 200 (2004) 337-343. AULMANN, R. J. RIEKER, R. PENZEL

- [35] Mutations in Exon 11 of c-Kit Occur Preferentially in Malignant versus Benign Gastrointestinal Stromal Tumors and Do Not Occur in Leiomyomas or Leiomyosarcomas Jerzy Lasota,* Marek Jasinski,* Maarit Sarlomo-Rikala,† and Markku Miettinen*American Journal of Pathology, Vol. 154, No. 1, January 1999
- [36] Mutations in Exons 9 and 13 of KIT Gene Are Rare Events in Gastrointestinal Stromal Tumors A Study of 200 Cases Jerzy Lasota,* Agnieszka Wozniak,*† Maarit Sarlomo-Rikala,‡ Janusz Rys,§ Radzislaw Kordek,¶ Aziza Nassar, _ Leslie H. Sobin,** and Markku Miettinen*American Journal of Pathology, Vol. 157, No. 4, October 2000
- [37] KIT Mutations Are Common in Incidental Gastrointestinal Stromal Tumors One Centimeter or Less in Size Christopher L. Corless,*† Laura McGreevey,*† Andrea Haley,*† Ajia Town,*† and Michael C. Heinrich*†American Journal of Pathology, Vol. 160, No. 5, May 2002
- [38] Spectrum of KIT/PDGFRA/BRAF mutations and Phosphatidylinositol-3-Kinase pathway gene alterations in gastrointestinal stromal tumors (GIST)
Marc Daniels a, Irene Lurkin b, Roland Pauli c, Erhard Erbstöber d, Uwe Hildebrandt e, Karsten Hellwig f, Uwe Zschille g, Petra Lüders h, Gabriele Krüger i, Jürgen Knolle j, Schneider-Stock a,□ Cancer Letters 312 (2011) 43–54

- [39] Tumeurs stromales gastro-intestinales Sakina Sekkate¹, Mouna Kairouani¹, Halima Abahssain¹, Badr Serji², Saber Boutayeb¹, Hind Mrabti¹, Hassan Errihani¹ Institut national d'oncologie, service d'oncologie médicale, 10100 Rabat, Maroc 26 janvier 2012
- [40] Diagnosis of Gastrointestinal Stromal Tumors: A Consensus Approach Christopher D. M. Fletcher, Jules J. Berman, Christopher Corless, Fred Gorstein, Jerzy Lasota, B. Jack Longley, Markku Miettinen, Timothy J. O'Leary, Helen Remotti, Brian P. Rubin, Barry Shmookler, Leslie H. Sobin and Sharon W. Weiss INT J SURG PATHOL 2002 10: 81
- [41] Heinrich M KIT and Platelet-Derived Growth Factor Receptor Alpha Tyrosine Kinase Gene Mutations in GIST: the A to z www.liferaftgroup.org/news_sci_articles/KIT_&_PDGFRA_mutations_A_Z.html
- [42] Chromosome 22q Alterations and Expression of the NF2 Gene Product, Merlin, in Gastrointestinal Stromal Tumors LEA PYLKKA¹ NEN, PHD, MAARIT SARLOMO-RIKALA, MD, MAIJA WESSMAN, PHD, EIJA HA¹MA¹ LA¹ INEN, PHD, AND OLLI CARPE¹N, MD, PHD pathogenesis of GIST. HUM PATHOL 34: 872-879. © 2003 Elsevier Inc
- [43] Miettinen M, Lasota J: Gastrointestinal stromal tumors—Definition, clinical, histological, immunohistochemical, and molecular genetic features and differential diagnosis. Virchows Arch 438:1-12, 2001

- [44] Gastrointestinal stromal tumours: Clinical overview, surgery and recent advances in imatinib mesylate therapy G.F. Samelis a, K.A. Ekmektzoglou b,* , G.C. Zografos c *EJSO* 33 (2007) 942e950
- [45] Sarcomes gastriques Mohamed Issam Beyrouti¹, Ramez Beyrouti¹, Mohamed Ben Amar¹, Foued Frikha¹, Mohamed Abid¹, Najmeddine Affes¹, Khalil Ben Salah¹, Lobna Ayadi *Presse Med.* 2008; 37: e60–e66 2007 Elsevier Masson SAS.
- [46] Surgical treatment of locally advanced, non-metastatic, gastrointestinal stromal tumours after treatment with imatinib 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. de Wilt a *EJSO* 39 (2013) 150e155
- [47] Gastrointestinal stromal tumors (GIST): lesser known facts Kevin N. O'Regan a, Atul B. Shinagare b, Sachin S. Saboo b, Nikhil H. Ramaiya b,c, Jyothi P. Jagannathan b,c, Sree Harsha Tirumani b,c, *Clinical Imaging* 37 (2013) 821–829
- [48] Les thérapies ciblées et leurs indications dans les tumeurs solides Targeted therapies and their indications in solid neoplasias C. Dreyer , E. Raymond , S. Faivre *La Revue de médecine interne* 30 (2009)
- [49] Imatinib mesylate therapy in advanced gastrointestinal stromal tumors: experience from a single institute Hui-Hua Hsiao,^{1,2} Yi-Chang Liu,² Hui-Jen Tsai,² Li-Tzong Chen,^{1,2} Ching-Ping Lee,² Chieh-Han Chuan,^{1,3} Jaw-Yuan Wang,^{1,3} Sheau-Fang Yang,⁴ Yi-Ting Tseng,⁵ and Sheng-Fung Lin^{1,2} *Kaohsiung J Med Sci* 2006;22:599–603)

- [50] Multislice CT imaging of gastrointestinal stromal tumors (GISTs) Said Abdel-Monem 1, Moanes M. Enaba *, Tamir A. Hassan 2, Mohamed A. Attya 3 The Egyptian Journal of Radiology and Nuclear Medicine (2011) 42, 1–7
- [51] Gastrointestinal stromal tumors (GISTs): Diagnostic value of multi-detector computed tomography
Ahmed H. Afifi, Mohamed Eid * Department The Egyptian Journal of Radiology and Nuclear Medicine (2012) 43, 139–146
- [52] Tumeurs gastriques conjonctives. Rhultats d'une etude multicentrique
A. Barrier', M. Huguier 1,2*, H . Levard', T. Montario14, P.L. Fagniez2, A. Sauvanet2, et les Associations fraqaises de recherche en chirurgie2,3*4 Chirurgie 1999 ; 124 : 494-502
- [53] Prognostic predictors of gastrointestinal stromal tumors: a multi-institutional analysis of 102 patients with definition of a prognostic index
K. Kontogianni*, M. Demonakou†, N. Kavantzas*, A. Ch. Lazaris*, K. Lariou‡, C. Vourlakou‡ and P. Davaris* EJSO 2003; 29: 548–556
- [54] Frequent c-Kit gene mutations not only in gastrointestinal stromal tumors but also in interstitial cells of Cajal in surrounding normal mucosa Naotaka Ogasawaraa,b, Tetsuya Tsukamotoa,* , Kenichi Inadaa, Tsutomu Mizoshitaa, Cancer Letters 230 (2005) 199–210

- [55] KIT 1530ins6 Mutation Defines a Subset of Predominantly Malignant Gastrointestinal Stromal Tumors of Intestinal Origin
JERZY LASOTA, MD, JANUSZ KOPCZYNSKI, MD, JERZY STACHURA, MD, AND MARKKU MIETTINEN, MD 2003 Elsevier Inc. 0046-8177/03/
- [56] Surgical Treatment of Gastrointestinal Stromal Tumours. Analysis of Our Experience§ R. Martí Obiol,* M. Garce's Albir, F. Lo'pez Mozos, J. Ortega Serrano *c i r e s p . 2 0 1 3 ; 9 1 (1) : 3 8 – 4 3*
- [57] Cegarra-Navarro MF, de la Calle MA, Girela-Baena E, Garcia-Santos JM, Lloret-Estan F, de Andres EP. Ruptured gastrointestinal-stromal tumors: radiologic findings in six cases. *Abdom Imaging* 2005;30:535—42.
- [58] Gastrointestinal stromal tumor masquerading as a lung neoplasm. A case presentation and literature review S Papaspyros and K Papagiannopoulos* *Journal of Cardiothoracic Surgery* 2008, 3:31 doi:10.1186/1749-8090-3-31
- [59] Primary multifocal GIST of stomach; a case report
Katarzyna Iwanik, Przemysław Majewski *Rep Pract Oncol Radiother*, 2005; 10(2):
- [60] Actualités sur les tumeurs stromales gastro-intestinales : à partir de sept observations de tumeurs malignes F. Clère1*, E. Carola1, C. Halimi1, A. de Gramont2, S. Bonvalot3, Y. Panis4, F. Carnot5 *Rev Méd Interne* 2002 ; 23 : 499-507

- [61] A gastrointestinal stromal tumor of the stomach morphologically resembling a neurofibroma: demonstration of a novel platelet-derived growth factor receptor α exon 18 mutation Ting Liu MDa,□, Carlynn Willmore-Payne BS MT (ASCP)b, Lester J. Layfield MDa, Robert E. Glasgow MDc, Joseph A. Holden MD PhDa Human Pathology (2008) 39, 1849–1853
- [62] Diagnosis of Gastrointestinal Stromal Tumors: A Consensus Approach CHRISTOPHER D.M. FLETCHER, MD, FRCPATH, JULES J. BERMAN, MD, PHD, CHRISTOPHER CORLESS, MD, PHD, HUM PATHOL 33:459-465. Copyright 2002
- [63] Genetic analysis of intraoral KIT-positive gastrointestinal stromal tumor (GIST) M. İsa Kara, DDS, PhD,a Sinan Ay, DDS, PhD,b Fahrettin Goze, MD,c Mehri İgci, Ms,d Sahende Elagoz, MD,c and Beyhan Cengiz, PhD,e(Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 2010;110:498-503
- [64] Two Hundred Gastrointestinal Stromal Tumors Recurrence Patterns and Prognostic Factors for Survival Ronald P. DeMatteo, MD,* Jonathan J. Lewis, MD, PhD,* Denis Leung, PhD,† Satvinder S. Mudan, MD,* James M. Woodruff, MD,‡ and Murray F. Brennan, ANNALS OF SURGERY Vol. 231, No. 1, 51–58 © 2000

- [65] Robotic gastric resection of large gastrointestinal stromal tumors
Jacopo Desiderio a,* , Stefano Trastulli a, Roberto Ciocchi b, Carlo Boselli b, Giuseppe Noya b, Amilcare Parisi a, Davide Cavaliere
cInternational Journal of Surgery 11 (2013) 191e196
- [66] Schirosi L, Lantuejoul S, Cavazza A, et al. Pleuro-pulmonary solitary fibrous tumors: a clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular study of 88 cases confirming the prognostic value of de Perrot staging system and p53 expression, and evaluating the role of c-kit, BRAF, PDGFRs (alpha/beta), c-met, and EGFR. Am J Surg Pathol 2008; 32: 1627e42
- [67] Multiple gastrointestinal stromal tumors with novel germline c-kit gene mutation, K642T, at exon 13☆ Kazuhiro Yamanoi MD, PhDa,b, Kayoko Higuchi MDa,□, Hirofumi Kishimoto Human Pathology (2014) 45, 884–888
- [68] Controversies in the surgical treatment of primary gastrointestinal stromal tumours (GIST) Juan Ángel Fernández,a,* Maria Encarnación Sánchez-Cánovas,b and Pascual Parrillaa CIR ESP. 2010;88(2):69–80
- [69] Gastrointestinal stromal tumours in children and young adults: A clinicopathologic series with long-term follow-up from the database of the Cooperative Weichteilsarkom Studiengruppe (CWS) Martin Benesch a,* , Ivo Leuschner b, Eva Wardelmann c, Mareike Thielen b, Irene Schmid d,
Gabriele Amann k, Christian Urban EUROPEAN JOURNAL OF CANCER 47 (2 0 1 1) 1 6 9 2 –1 6 9 8

- [70] Neurofibromatosis type 1, gastrointestinal stromal tumor, leiomyosarcoma and osteosarcoma: Four cases of rare tumors and a review of the literature C, iğdem Usul Afs,ar a,□, İsmail Oğuz Kara a, Banu Kara Kozat b, Haluk Demiryürek Critical Reviews in Oncology/Hematology 86 (2013) 191–199
- [71] Use of Imatinib Mesylate in Gastrointestinal Stromal Tumours: Pan-Birmingham Cancer Network Experience D. W. Y. Wong*, S. C. Lupton*, L. Bhatt*, L. Grossy, P. Tanie`rez, Clinical Oncology (2008) 20: 517e522
- [72] 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
- [73] Diagnostic morphological features of PDGFRA-mutated gastrointestinal stromal tumors: molecular genetic and histologic analysis of 60 cases of gastric gastrointestinal stromal tumors Ondrej Daum, MD, Petr Grossmann, MD, Tomas Vanecek, MSc, Radek Sima, Annals of Diagnostic Pathology 11 (2007) 27– 33
- [74] Prognostic factors after surgery of primary resectable gastrointestinal stromal tumours T. Aparicio^{a,c}, V. Boige^a, J.-C. Sabourin^b, P. Crenn^c, M. Ducreux^a, EJSO (2004) 30, 1098–1103

- [75] Demetri GD, Benjamin R, Blanke CD. NCCN Task Force report: optimal management of patients with gastrointestinal stromal tumor (GIST) expansion and update of NCCN. clinical practice guidelines. J Natl Compr Canc Netw 2004;2[Suppl 1]:S-1eS-26. quiz 27_30.
- [76] Gastric Stromal Tumor: A Rare Cause of Upper Gastrointestinal Bleeding Paula Szanto¹, Anca Barbus¹, Nadim Al Hajjar², Teodor Zaharia³, Dorina Manciu⁴ December 2007 Vol.16 No 4, 441-443
- [77] Les biothérapies ciblées en cancérologie digestive : une nouvelle ère dans la stratégie thérapeutique ? TUBE DIGESTIF ET PANCRÉAS Gastroenterol Clin Biol 2005;29:495-500 Olivier BOUCHÉ
- [78] Spontaneous intratumoral bleeding and rupture of giant gastric stromal tumor (> 30 cm) in a young patient Ruy J Cruz Jr*¹, Rodrigo Vincenzi¹, Bernardo M Ketzer¹, Andre L Cecilio¹ and Lourdes A World Journal of Surgical Oncology 2008, 6:76 doi:10.1186/1477-7819-6-76
- [79] Gastrointestinal stromal tumour as a cause of hematemesis Colin P. White, MD;* Jerry S. McGrath, MD† 2008 Canadian Medical Association Can J Surg, Vol. 51, No. 3, June 2008
- [80] Hemoperitoneum secondary to a ruptured gastric stromal tumor Tae Hyeon Kim, MD, Suck Chei Choi, MD, Chang Soo Choi, MD, Yong-Ho Nah, MD, Volume 63, No. 7 : 2006 GASTROINTESTINAL ENDOSCOPY 1067

- [81] RUPTURED GASTROINTESTINAL STROMAL TUMOR IN AN ELDERLY PATIENT PRESENTING WITH PERITONITIS
Der-Chin Liu¹, Wei-De Tsai¹, Wen-Han Chang^{1,2,3*} International Journal of Gerontology | September 2009 | Vol 3 | No 3
- [82] Carney triad: case report and molecular analysis of gastric tumor
Judith Diment MD^a, Elena Tamborini PhD^b, Paolo Casali MD^c, Alessandro Gronchi MD^d, Human Pathology (2005) 36, 112–116
- [83] Carney JA, Stratakis CA. Familial paraganglioma and gastric stromal sarcoma: a new syndrome distinct from the Carney's triad. Am J Med Genet 2002;108:132 - 9.
- [84] An Unusual Case of Complete Carney's Triad in a 14-Year-Old Boy
By Paul W. Wales, Stephen A. Drab, and Peter C.W. Kim Toronto, Ontario J Pediatr Surg 37:1228-1231. Copyright 2002,
- [85] Endosonographic Diagnosis of Recurrent Gastrointestinal Stromal Tumors Associated With Carney's Syndrome
MICHAEL T. LIPCAN III,* DAVID E. LOREN,* JUAN P. PALAZZO,‡ MARLUCE BIBBO,‡ GASTROENTEROLOGY 2005;128:169–174
- [86] Tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST) multiples chez un malade atteint d'une maladie de Recklinghausen Diagnostic radiologique pré-opératoire devant un tableau de fuite sanguine digestive Olivier GUILLAUD (1), Jérôme DUMORTIER (1), Pierre-Paul BRINGUIER (2), Jean-Christophe SAURIN (1), Gilles PONCET (1), Gastroenterol Clin Biol 2006;30:320-324

- [87] Familial gastrointestinal stromal tumor with germ line mutation of the juxtamembrane domain of the KIT gene observed in relatively young women Tanida, MD^b, Seiichi Hirota, MD^c, Ondrej Daum, MD^d *Annals of Diagnostic Pathology* 15 (2011) 358–361
- [88] Corless CL, McGreevey L, Haley A, et al. KIT mutations are common in incidental gastrointestinal stromal tumors one centimeter or less in size. *American Journal of Pathology* 2002;160:1567–72.
- [89] Gastrointestinal stromal tumor Puneet Gupta, Mallika Tewari, Hari S. Shukla *Surgical Oncology* (2008) 17, 129–138
- [90] The endoscopic appearance of a gastrointestinal stromal tumor in a pediatric patient Pramodha Muniyappa, Marsha Kaya, □, Lisa Feinberga, Lori Mahajana, *Journal of Pediatric Surgery* (2007) 42, 1302–1305
- [91] Pennazio M. Small-intestinal pathology on capsule endoscopy: tumors. *Endoscopy* 2005;37:1008-1017.
- [92] Place de l'imagerie par Tomographie par Émission de Positons pour les tumeurs stromales gastro-intestinales Jean-Louis ALBERINI (1), Malik AL NAKIB (1), Myriam WARTSKI (1), Éric GONTIER (1), Frédérique CVITKOVIC (2), *Gastroenterol Clin Biol* 2007;31:585-593
- [93] EUS-guided trucut biopsy with immunohistochemical analysis of a gastric stromal tumor Afonso Ribeiro, MD, Stephen Vernon, MD, Pablo Quintela, MD VOLUME 60, NO. 4, 2004 GASTROINTESTINAL ENDOSCOPY

- [94] A comparison of EUS features between CD-117 positive GI stromal tumors and CD-117 negative GI spindle cell tumors Gordon C. Hunt, MD, Anne E. Rader, MD, Douglas O. Faigel, MD VOLUME 57, NO. 4, 2003 GASTROINTESTINAL ENDOSCOPY 4/3
- [95] Tumeurs stromales gastro-intestinales : définition, caractéristiques histologiques, immunohistochimiques et génétiques, stratégie diagnostique Jean-Michel Coindre(1), Jean-François Émile(2), Geneviève Monges(3), *Ann Pathol* 2005 ; 25 : 358 - 85
- [96] Gastrointestinal Stromal Tumors: Computed Tomographic Features and Prediction of Malignant Risk from Computed Tomographic Imaging Tzu-Hsien Yang¹, Jen-I Hwang^{2,3,4*}, Ming-Shiang Yang^{1,3}, Siu-Wan Hung², Si-Wa Chan¹, *Chin Med Assoc* • September 2007 • Vol 70 • No 9
- [97] Horton KM, Juluru K, Montgomery E, Fishman EK. Computed tomography imaging of gastrointestinal stromal tumors with pathology correlation. *J Comput Assist Tomogr* 2004;28:811–7.
- [98] Magnetic resonance imaging of gastrointestinal stromal tumor in the abdomen and pelvis Maki Amanoa,b,4, Takeshi Okudac, Yasuo Amanoa, *Journal of Clinical Imaging* 30 (2006) 127–131
- [99] Tumeurs stromales digestives : rôle de la tomодensitométrie avant et après traitement Gastrointestinal stromal tumors: Role of computed tomography before and after treatment D. Bensimhona, P. Soyera, J.-P. Broulandb, M. Boudiafa, Y. Fargeaudoua, R. Rymera *Gastroentérologie Clinique et Biologique* (2008) 32, 91—97

- [100] Correlations between imatinib pharmacokinetics, pharmacodynamics, adherence, and clinical response in advanced metastatic gastrointestinal stromal tumor (GIST): An emerging role for drug blood level testing?
Margaret von Mehren a,, Nicolas Widmer b,1 *Cancer Treatment Reviews* 37 (2011) 291–299
- [101] Gastric GIST: A single institutional retrospective experience with surgical treatment for primary disease J.Y. An a, M.G. Choi a, J.H. Noh a, T.S. Sohn a, W.K. Kang b, C.K. Park c, S. Kim a, *EJSO* 33 (2007) 1030e1035
- [102] Actualités sur les tumeurs stromales gastro-intestinales : à partir de sept observations de tumeurs malignes F. Clère1*, E. Carola1, C. Halimi1, A. de Gramont2, S. Bonvalot3, Y. Panis4, *Rev Méd Interne* 2002 ; 23 : 499-507
- [103] Gastrointestinal stromal tumors—frequency, malignancy, and new prognostic factors: The experience of a single institution Valentina Bertolinia,_, Anna Maria Chiaravallia, Catherine Klersyb, Claudia Placidia, Silvia Marcheta, Luigi Bonic, Carlo Capellaa *Pathology – Research and Practice* 204 (2008) 219–233 2002, Elsevier Science 0046-8177/02
- [104] Surgical Treatment of Gastrointestinal Stromal Tumours. Analysis of Our Experience§ R. Martí Obiol,* M. Garce´s Albir, F. Lo´pez Mozos, J. Ortega Serrano *c i r e s p . 2 0 1 3 ; 9 1 (1) : 3 8 – 4 3*

- [105] Matthews BD, Walsh RM, Kercher KW, Sing RF, Pratt BL, Answini GA, et al. Laparoscopic vs open resection of gastric stromal tumors. *Surg Endosc.* 2002;16:803–7.
- [106] Small gastrointestinal stromal tumor in the stomach: identification of precursor for clinical gastrointestinal stromal tumor using c-kit and α -smooth muscle actin expression Tetuo Mikami MDa,b,□, Yuta Nemoto MDc,d, Yoshiko Numata BSc b, *Human Pathology* (2013) 44, 2628–2635
- [107] Risk stratification models and mutational analysis: Keys to optimising adjuvant therapy in patients with gastrointestinal stromal tumour Alessandro Gronchi MD *European Journal of Cancer* (2013) 49, 884–892
- [108] Optimizing Diagnosis, Staging, and Management of Gastrointestinal Stromal Tumors Juan C Gutierrez, MD, Luiz O Pita De Oliveira, MD, Eduardo A Perez, MD, Caio Rocha-Lima, MD, 2007 by the American College of Surgeons ISSN 1072-7515/07
- [109] Combined Surgical and Molecular Therapy The Gastrointestinal Stromal Tumor Model Jason S. Gold, MD, and Ronald P. DeMatteo, MD *Annals of Surgery* • Volume 244, Number 2, August 2006
- [110] Benign submucosal lesions of the stomach and duodenum: Imaging characteristics with endoscopic and pathologic correlation Jong Young Oha, , Kyung Jin Nama, Jong Cheol Choi a, Jin Han Choa, Seong Kuk Yoon a, *European Journal of Radiology* 67 (2008) 112–124

- [111] Laparoscopic Partial Gastrectomy L. Michael Brunt, MD Operative Techniques in General Surgery, Vol 6, No 1 (March), 2004: pp 29-41
- [112] Traitement des tumeurs stromales digestives Bruno LANDI (1), Thierry LECOMTE (1), Anne BERGER (2), Christophe CELLIER (1) Gastroenterol Clin Biol 2004;28:893-901
- [113] Long-term Outcomes of Laparoscopic Resection of Gastric Gastrointestinal Stromal Tumors Yuri W. Novitsky, MD, Kent W. Kercher, MD, Ronald F. Sing, DO, and B. Todd Heniford, MD Annals of Surgery • Volume 243, Number 6, June 2006
- [114] Expression of stem cell factor (SCF), a KIT ligand, in gastrointestinal stromal tumors (GISTs): A potential marker for tumor proliferation Kazuhiko Hirano, Yukiko Shishido-Hara, Akiko Kitazawa, Kaoruko Kojima, Pathology – Research and Practice 204 (2008) 799–807
- [115] Outcome after surgical treatment of gastrointestinal stromal tumors TUMEURS STROMALES ORIGINAL ARTICLE Anne-Géraldine WEBER (1), Nicolas JOVENIN (2), Denis LUBRANO (1), Jérôme JOURNU (1), Nallah YAZIJI (3), Gastroenterol Clin Biol 2007;31:579-584
- [116] IMATINIB MESYLATE THERAPY IN ADVANCED GASTROINTESTINAL STROMAL TUMORS: EXPERIENCE FROM A SINGLE INSTITUTE Hui-Hua Hsiao,1,2 Yi-Chang Liu,2 Hui-Jen Tsai,2 Li-Tzong Chen,1,2 Ching-Ping Lee,2 Chieh-Han Chuan,1,3 (Kaohsiung J Med Sci 2006;22:599–603)

- [117] Update of phase I study of imatinib (STI571) in advanced soft tissue sarcomas and gastrointestinal stromal tumors: a report of the EORTC Soft Tissue and Bone Sarcoma Group Allan T. van Oosterom a,□, Ian R. Judson b, Jaap Verweij c, Sigrid Stroobants a, Herlinde Dumez a, European Journal of Cancer Vol. 38 Suppl. 5 (2002) S83–S87
- [118] Surgical treatment of an advanced GIST the age of imatinib Juan Angel Fernández* and Pascual Parrilla CIR ESP. 2009;86(1):3-12
- [119] Van Oosterom AT, Judson I, Verweij J, Di Paola E, Van Glabeke M, Dimitrijevic S, et al. STI571, an active drug in metastatic gastrointestinal stromal tumors (GIST) an EORTC phase I study [abstract]. Proc ASCO 2001 ; 201 : 1.
- [120] Diagnosis, prognosis and treatment of patients with gastrointestinal stromal tumour (GIST) and germline mutation of KIT exon 13 q Jean-Baptiste Bachet a,b,c, Bruno Landi d, Pierre Laurent-Puig e,f, Antoine Italiano European Journal of Cancer (2013) 49, 2531– 2541
- [121] Van den Abbeele A, Melenevsky Y, de Vries D, Manola J, Tetrault R, Baum C et al. Predicting kinase target inhibition with SU11248 by FDG-PET in patients (pts) with imatinib-resistant gastrointestinal stromal tumors (I-R GIST). J Clin Oncol (proceedings) 2005;23:9006
- [122] Gastrointestinal stromal tumours (GIST) e 17 years experience from Mid Trent Region (United Kingdom)
I. Ahmed, N.T. Welch, S.L. Parsons* EJSO 34 (2008) 445e449

- [123] Gastrointestinal stromal tumour Brian P Rubin, Michael C Heinrich, Christopher L Corless *thelancet* Vol 369 May 19, 2007
- [124] Operative indications for relatively small (2-5 cm) gastrointestinal stromal tumor of the stomach based on analysis of 60 operated cases
Yoshihide Otani, MD,^a Toshiharu Furukawa, MD,^a Masashi Yoshida, MD,^a Yoshiro Saikawa, MD,^a 2006 Mosby, Inc. All rights reserved.
doi:10.1016/j.surg.2005.08.011 484 SURGERY

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 أبقراط

بسم الله الرحمان الرحيم

أقسم بالله العظيم

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

- ◀ بأن أكرس حياتي لخدمة الإنسانية .
 - ◀ وأن أحترم أساتذتي وأعترف لهم بالجميل الذي يستحقونه .
 - ◀ وأن أمارس مهنتي بوانزع من ضميري وشريفي في جاعلا صحة مريضني هد 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 بشريفي .
- والله على ما أقول شهيد .

جامعة محمد الخامس - الرباط
كلية الطب والصيدلة بالرباط

أطروحة رقم: 186

سنة: 2014

**الأورام السدىية للمعدة
والتكفل بعلاجها**
بصدد 10 حالات مع استعراض الأدبيات

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم :

من طرفه

السيد: توفيق كشاني

المزداد في 18 أكتوبر 1987 بسمارة

من المدرسة الملكية لمصلحة الصحة العسكرية - الرباط

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية: الأورام السدىية للمعدة - التشخيص - العلاج

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس

مشرف

أعضاء

السيد: بوزيان شاد

أستاذ في جراحة الأحشاء

السيد: رحال مسروري

أستاذ في جراحة الأحشاء

السيد: جليل مدغري

أستاذ في جراحة الأحشاء

السيد: أحمد بونعيم

أستاذ في جراحة الأحشاء