



Royaume du Maroc المملكة المغربية

كلية الطب والصيدلة
+045101+ | +015111+ Λ +0.0X0+
FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

Année 2021

Thèse N°034/21

TUMEURS STROMALES GASTRO-INTESTINALES : Aspects Cliniques et Anato-pathologiques

Expérience du service d'Anatomie pathologique à l'Hôpital Militaire Moulay Ismail de Meknès
(A propos de 10 cas)

THESE

PRESENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 20/01/2021

PAR

M. MAZZOUR Oussama

Né le 01 Juin 1995 à Sefrou

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MÉDECINE

MOTS-CLÉS :

GIST - Diagnostic - chirurgie - Thérapies ciblées

JURY

M. HASBI SAMIR	PRESIDENT
Professeur agrégé de Chirurgie Générale	
M. SINAA MOHAMED	RAPPORTEUR
Professeur agrégé d'Anatomie pathologique	
M. AFRICHA TAOUFIK	} JUGES
Professeur agrégé de Radiologie	
M. BAZINE AZIZ	} Membres Associés
Professeur agrégé d'Oncologie Médicale	
M. ALLAOUI MOHAMED	
Professeur Assistant d'Anatomie pathologique	
M. BOUDHAS ADIL	
Professeur Assistant d'Anatomie pathologique	

PLAN

INTRODUCTION	7
MATÉRIELS ET MÉTHODE	9
I. Méthodologie	10
A. Critères d'inclusion	10
B. Critères d'exclusion	10
II. Fiche d'exploitation	10
III. Analyse des résultats	11
RÉSULTATS	12
I. Profil épidémiologique des GIST:	13
A. Fréquence	13
B. Siège de la tumeur	15
C. Profil clinique	16
II. Etude paraclinique	20
III. Diagnostic positif	24
IV. Facteurs pronostiques	27
V. Bilan d'extension	30
VI. Traitement	30
VII. Evolution	33
DISCUSSION	35
ETUDE EPIDIMIOLOGIQUE	36
I. Incidence	36
A. Age	37
B. Sexe	37
C. -Siège	38
II. CLINIQUE	38
A. Mode de découverte	38

B. Délai de consultation	39
C. Signes fonctionnels	39
D. Signes généraux	40
E. Signes physiques	40
III. DIAGNOSTIC PARACLINIQUE	41
A. La biologie	42
B. Examens radiologiques	42
C. Explorations digestives	45
IV. DIAGNOSTIQUE POSITIF	48
A. -Moyens de confirmations	48
B. -Etude anatomopathologique	50
V. FACTEURS PRONOSTIQUES	56
VI. BILAN PRETHERAPEUTIQUE	60
A. Bilan d'extension :	60
B. Bilan d'opérabilité	60
VII. TRAITEMENT :	67
A. Traitement locorégional	67
B. Traitement systémique	70
C. Indications thérapeutiques	72
VIII. SUIVI ET SURVEILLANCE :	77
A. Surveillance après résection chirurgicale à visée curative	77
B. Rythme de surveillance	77
C. Critères d'évaluation par imagerie et surveillance au cours d'un traitement par Imatinib	78
IX. EVOLUTION ET PRONOSTIC :	80
A. Rémission complète	80

B. Rémission partielle	80
1. Stabilisation	81
2. Progression	81
3. Récidives locales et récurrences métastatiques	82
CONCLUSION	85
RESUMES	88
BIBLIOGRAPHIE.....	95

LISTE DES ABREVIATIONS

AEG	: Altération De l'Etat Général
AFC	: Association Française De Chirurgie
AFIP	: Armed Forces Institute Of Pathology
AMG	: Amaigrissement
AMM	: Autorisation De Mise Sur Le Marché
ARC	: Association Radio-Chimiothérapie
ASCO	: American Society Of Clinical Oncology
ATP	: Adénosine Triphosphate
Bcr-Abl	: Breakpoint Cluster Region-Abelson Leukemia
CHU	: Centre Hospitalier Universitaire
CIC	: Cellules Interstitielles De Cajal
CRP	: Protéine C Réactive
CTCAE	: Common Terminology Criteria for Adverse Events
DOG1	: Discovered On GIST 1 EMA : European Medicines Agency
EORTC	: European Organisation For Research And Treatment Of Cancer
ESMO	: European Society For Medical Oncology
F	: Féminin
FDA	: Food And Drug Administration
FDG	: Fluor-Désoxy-Glucose
GIST	: Tumeur Stromale Gastro-Intestinale
IHC	: Immunohistochimie
IRM	: Imagerie Par Résonance Magnétique
ITK	: Inhibiteur De Tyrosine Kinase

- KIT : Protéine KIT Kit : Gène Kit M : Masculin
- NCCN : National Comprehensive Cancer Network
- NFS : Numération Formule Sanguine
- PAS : Periodic Acid Schiff
- PDGF : Platelet Derived Growth Factor
- PDGFRA : Platelet Derived Growth Factor Receptor Alpha
- PET : Positron Emission Tomography
- PKC : Protéine Kinase C
- PNET : Peripheric Neuroectodermic Tumor
- PS100 : Protéine S100 RCP : Réunion Pluridisciplinaire
- SCF : Stem Cell Factor SMA : Actine Musculaire Lisse
- TDM : Tomodensitométrie
- TOGD : Transit Oeso-Gastroduodéal
- TSD : Tumeurs Stromales Digestives

INTRODUCTION

- Les tumeurs stromales digestives ou gastro-intestinal stromal tumors, (GIST) sont les tumeurs mésoenchymateuses les plus fréquentes du tractus gastro-intestinal.
- Décrites depuis plus de vingt ans, ces tumeurs ont suscité un très grand intérêt ces dernières années depuis la découverte en 1998 de la protéine c kit ou CD117, qui a permis une meilleure compréhension de la pathogenèse et de l'histogenèse de ces tumeurs.
- Les GISTs sont actuellement définies comme des tumeurs conjonctives à cellules fusiformes et/ou épithélioïdes exprimant majoritairement mais pas constamment le CD117.
- Le principal problème posé par ces tumeurs est leur potentiel évolutif incertain.
- La prise en charge thérapeutique a été complètement révolutionnée par l'introduction dans l'arsenal thérapeutique d'un inhibiteur spécifique de la tyrosine kinase (imatinib), molécule qui a clairement ouvert la voie des thérapeutiques ciblées en oncologie médicale.

MATÉRIELS

ET MÉTHODES

I. Méthodologie :

Il s'agit d'une étude rétrospective, à propos de 10 cas de tumeurs stromales digestives répertoriées au laboratoire d'anatomie pathologique de l'hôpital Moulay Ismail Meknès durant une période de 7 ans.

A. Critères d'inclusion :

Les patients ayant développé une tumeur stromale gastro-intestinale et dont le diagnostic été confirmé par les investigations paracliniques (notamment histologique), et qui sont pris en charge par le laboratoire d'anatomie pathologique de l'hôpital Moulay Ismail Meknès.

B. Critères d'exclusion :

Patients avec dossiers incomplets ou données insuffisantes.

Patients sortis contre avis médical.

II. Fiche d'exploitation :

La fiche d'exploitation a été établie après plusieurs modifications afin d'obtenir le maximum d'informations épidémiologiques nécessaires, de signes cliniques et examens paracliniques les plus répandus. Dans cette fiche, plusieurs paramètres ont été pris en considération notamment ceux renseignant sur l'évolution de la maladie ainsi que sur le type de prise en charge accordé aux patients au niveau du laboratoire d'anatomie pathologique de l'hôpital Moulay Ismail Meknès.

III. Analyse des résultats :

Le logiciel Excel a été utilisé pour les analyses statistiques. Le traitement des données s'est fait en pourcentage, en moyenne ou en médiane.

L'étude était de type descriptif, il a été procédé par calcul des moyennes pour les variables quantitatives et par effectifs et pourcentages pour les variables qualitatives.

L'évaluation du risque évolutif était établie selon la classification histopronostique de Fletcher et la classification de Miettinen

RÉSULTATS

I. Profil épidémiologique des GIST :

A. Fréquence:

1) Nombre des patients :

Durant la période concernée par notre étude, du Janvier 2014 au décembre 2020, 10 patients porteurs de GIST étaient diagnostiqués par le laboratoire d'anatomo-pathologie ; ce qui représente 0,21 % des motifs de consultation au niveau du service.

2) Répartition annuelle des patients:

La répartition annuelle des cas de GIST est représentée dans le tableau I avec une moyenne de 1.41 patients/année.

Tableau 1 : Répartition annuelle des cas de GIST

Année	Nombre des cas de GIST
2014	1
2015	1
2016	2
2017	2
2018	0
2019	2
2020	2
Somme	10

3) Sexe:

La répartition des patients a montré une légère prédominance masculine (sex-ratio 3/2).

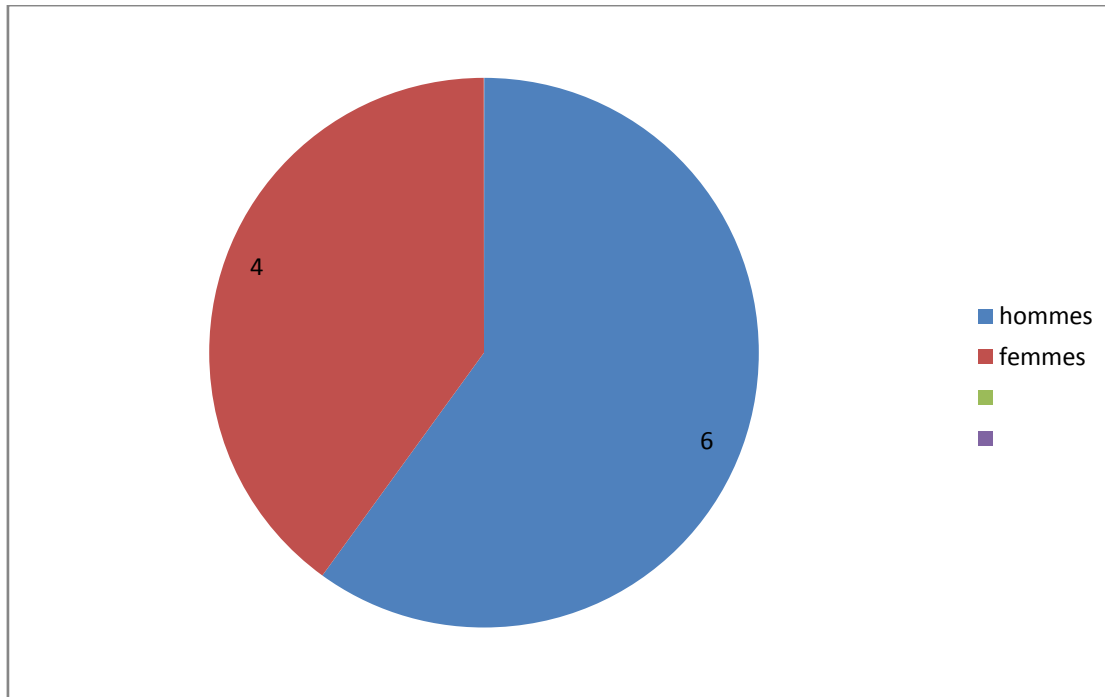


Figure 1: Répartition des patients en fonction du sexe

4) Age :

L'âge moyen de nos patients est de 54.4+/-17.68 ans avec des extrêmes allant de 36 à 72 ans.

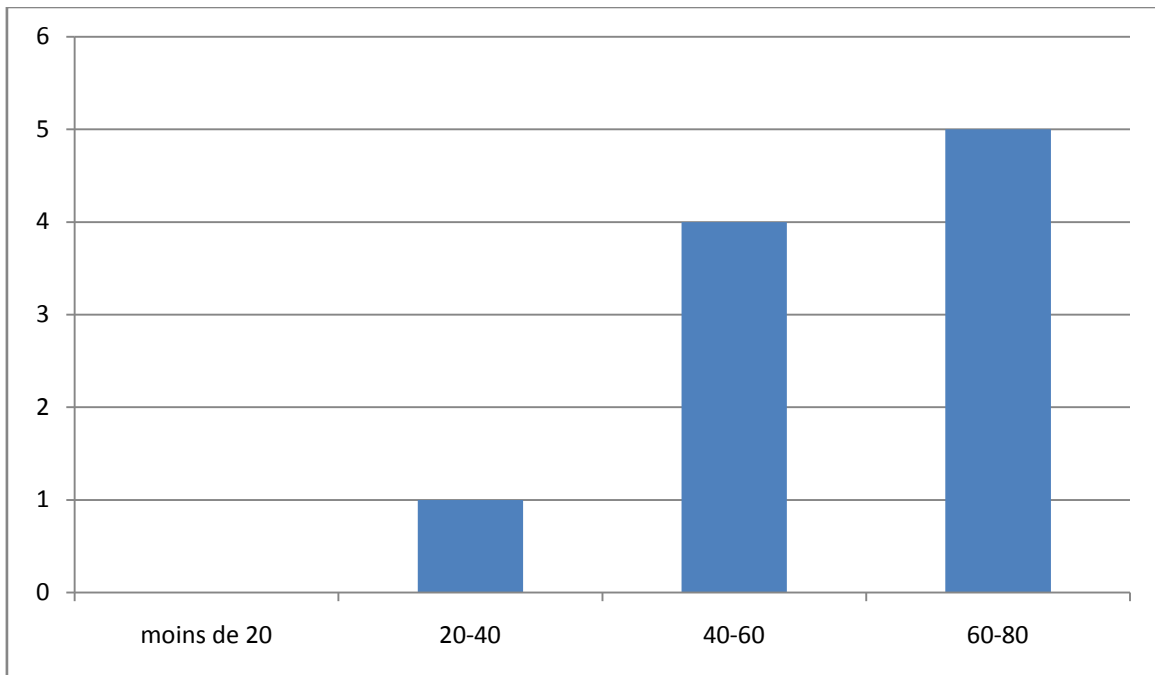


Figure 2 : Répartition des patients par tranche d'âge

B. Siege de la tumeur :

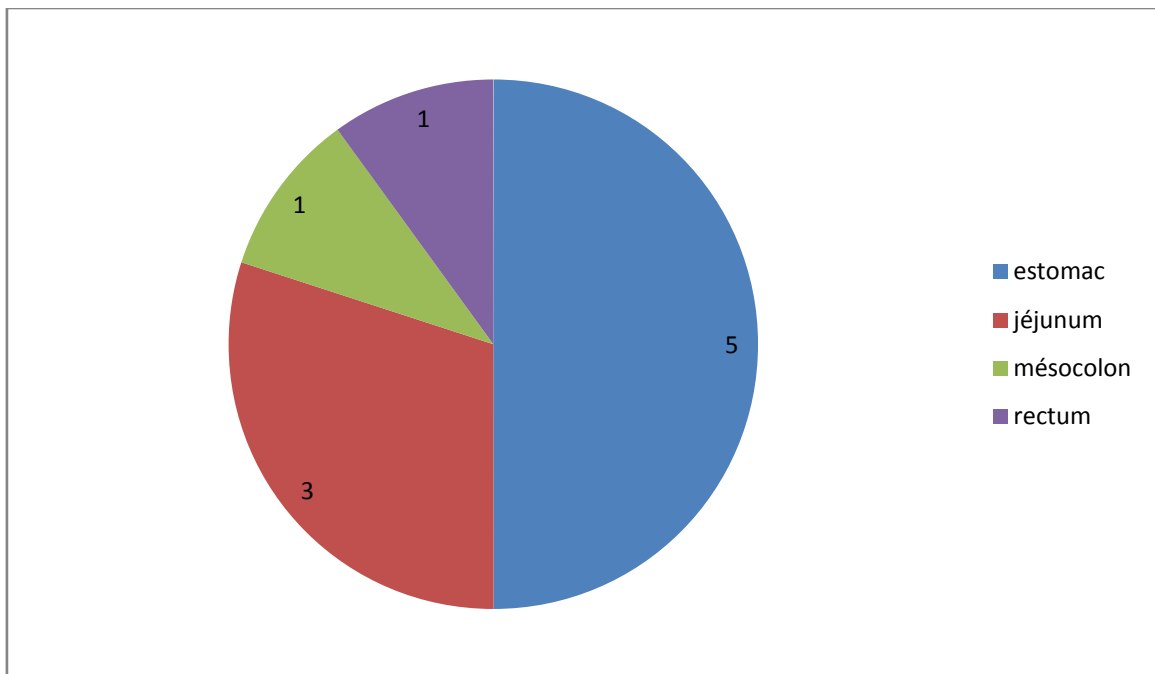


Figure 3 : Répartition des tumeurs stromales en fonction du siège

C. Profil clinique :**Mode de Découverte et délai de consultation :**

La découverte était fortuite dans 3 cas soit 33.33% de nos patients.

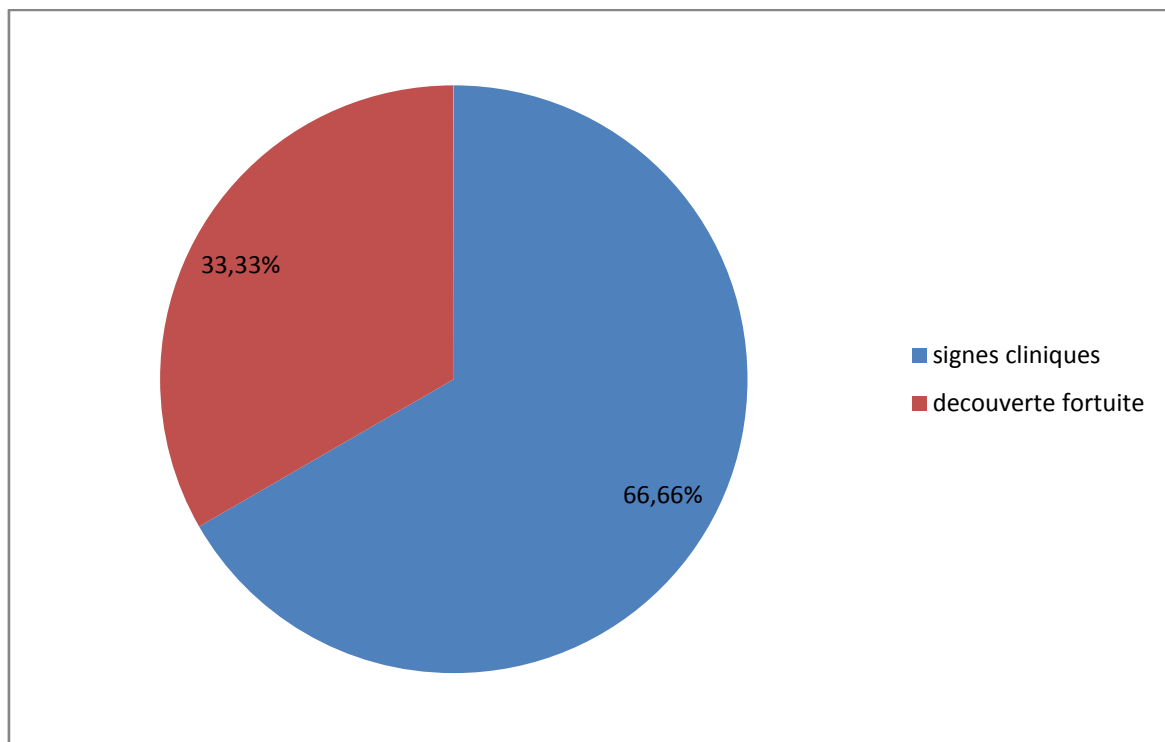


Figure 4 : Mode de découverte

Le délai de consultation était compris entre 0 et 54 mois.

La majorité des patients avaient consulté entre 0 et 6 Mois après le début de leur symptomatologie clinique.

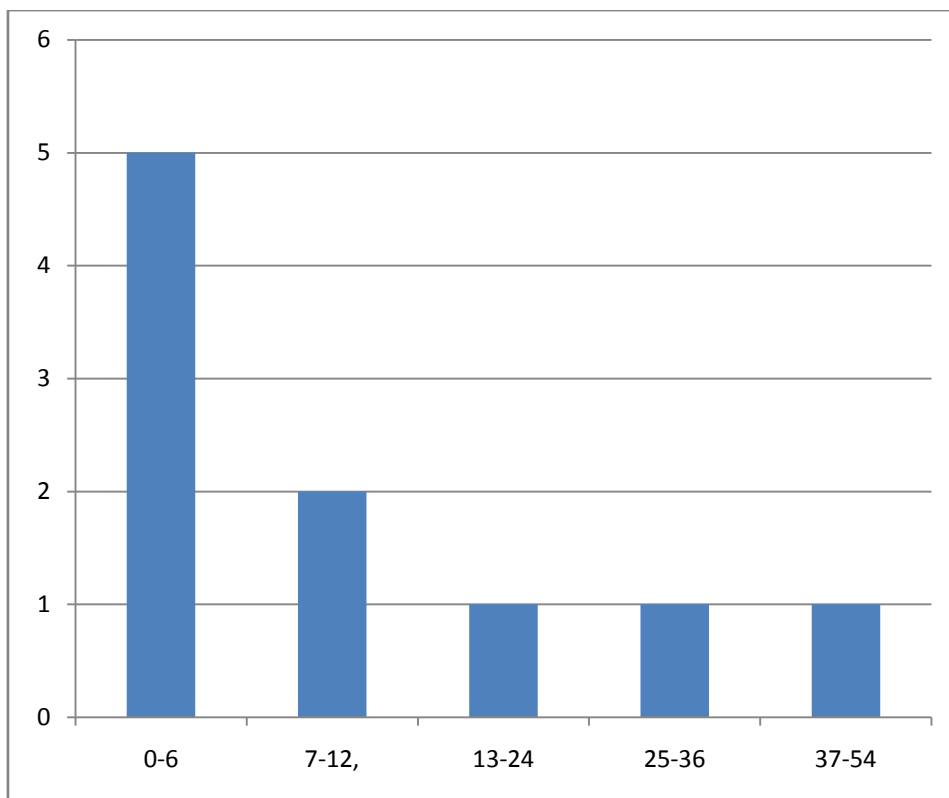


Figure 5 : Délais diagnostiques des patients de notre série

a. Antécédents :

Les antécédents personnels de nos patients étaient comme suit :

Les antécédents médicaux : 3 patients étaient diabétiques, 3 patient avait une tuberculose pulmonaire traité, un patient avait une hyperthyroïdie, un patient suivie pour anémie ferriprive.

L'intoxication tabagique était retrouvée chez 3 patients soit 33.33% des malades tous de sexe masculin.

La consommation d'alcool à concerner un malade.

Les antécédents chirurgicaux : une malade était opérée pour kyste ovarien, une patiente cholécystectomisée.

un patient opéré pour abcès du foie, un patient opéré pour hernie inguinale et une patiente opérée pour grossesse extra utérine. 3 de nos patients avaient des antécédents familiaux de néoplasie (ORL, prostate et sein) et un malade avait un antécédent personnel de néoplasie (cancer du larynx) Aucun cas de GIST n'était signalé chez les familles de nos patients.

ii. Signes fonctionnels :

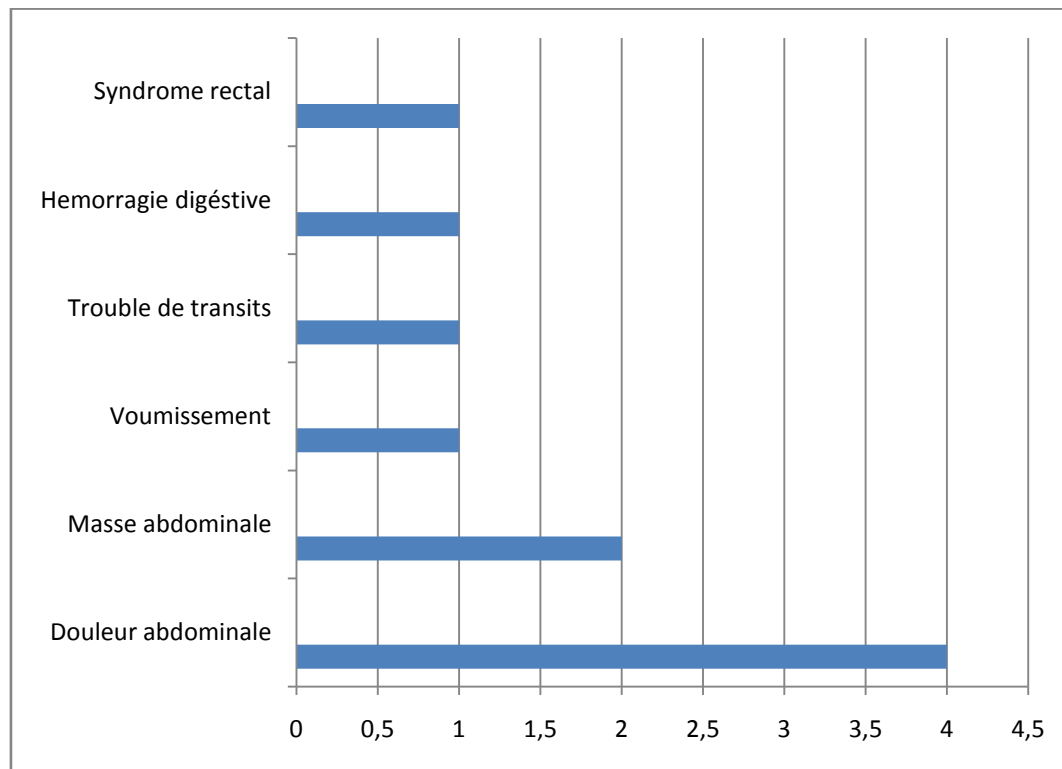


Figure 6 : Symptomatologie clinique des patients de notre série (en nombre).

a. Signes généraux :

6 patients présentaient des signes généraux représentés essentiellement par l'asthénie, l'amaigrissement, l'anorexie dans 2 Cas des malades, la pâleur dans 1 Cas et la fièvre dans 1 cas.

D. Signes physiques :

Une masse abdominale était retrouvée chez 2malades.

La sensibilité abdominale était constatée chez 1 patient.

Le TR était pathologique chez 1 malade, qui avait une localisation rectale.

II. Etude paraclinique :

Les patients de notre étude ont eu des investigations pour le diagnostic et le bilan d'extension :

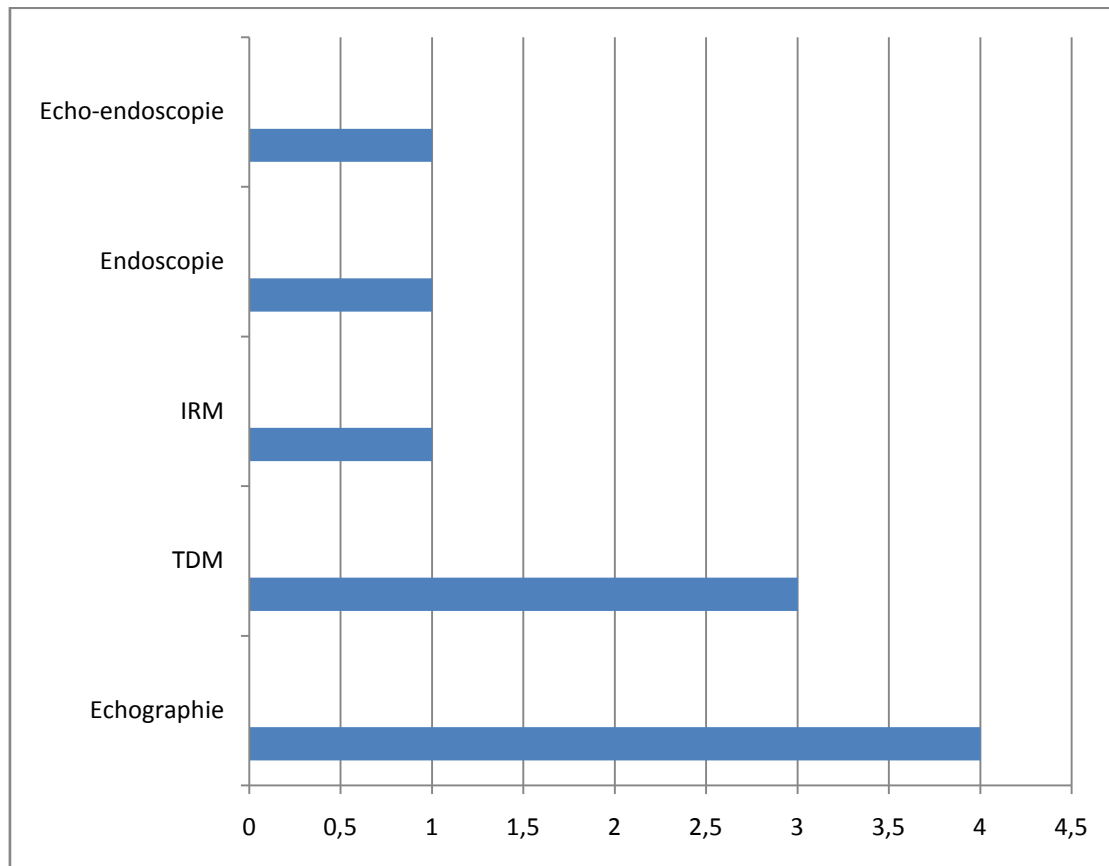


Figure 7 : : Explorations radiologiques et digestives réalisées chez nos patients en nombre.

A. Examens radiologiques :

1. Echographie :

L'échographie était réalisée chez 4 patients. Elle avait permis de guider la biopsie dans 3 cas.

2. Tomodensitométrie= TDM

La TDM était réalisée chez 3 patients. Elle avait permis de guider la biopsie dans 2 Cas.

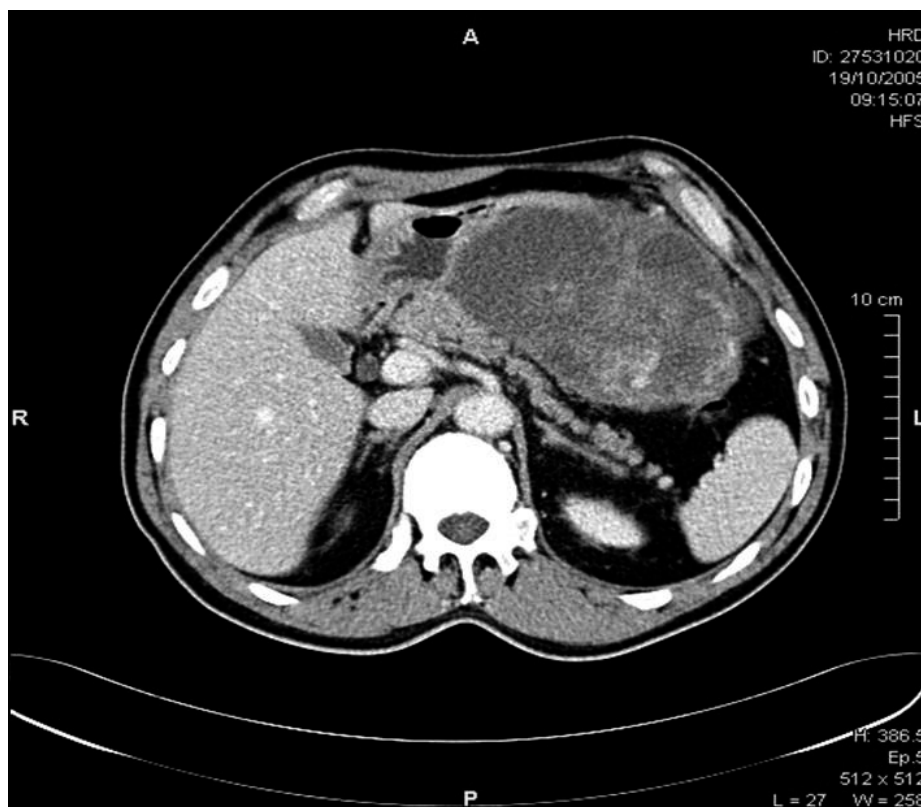


Figure 8:Aspect scannographique d'une volumineuse GIST gastrique.



Figure 9:Vue scannographique de la tumeur stromale gastrique(iconographie de service de radiologie hopital Militaire Moulay Ismail Meknes)



Figure 10:Masse polylobée intra-péritonéale de la paroi jéjunale a développement exoluminal(iconographie de service de radiologie hopital Militaire Moulay Ismail Meknes)

3. L'IRM :

L'IRM n'était pas demandée dans notre série que pour un patient.

B. EXPLORATIONS DIGESTIVES :**Endoscopie :**

L'endoscopie était faite chez un patient.

Opacifications digestives :

N'étaient jamais demandées dans notre série.

Echo-endoscopie :

A était réalisée dans notre série pour une patiente.

C. BIOLOGIE :

Une anémie hypochrome microcytaire était retrouvée chez 4 patients, avec des valeurs d'hémoglobine qui variaient entre 7,1 et 11 dl/g.

III. DIAGNOSTIC POSITIF :

A. MOYENS DE CONFIRMATIONS :

1. Biopsie :

La biopsie était le moyen de confirmation diagnostique chez 2 patients

2. Chirurgie :

La chirurgie était le moyen de confirmation diagnostique chez 8 patients.

B. ETUDE ANATOMOPATHOLOGIQUE :

1. Etude morphologique :

L'étude histologique avait montré une prédominance de la forme fusiforme qui était présente dans 7 prélèvements, la forme mixte dans 2 prélèvements et la forme épithélioïde dans 1 prélèvement.

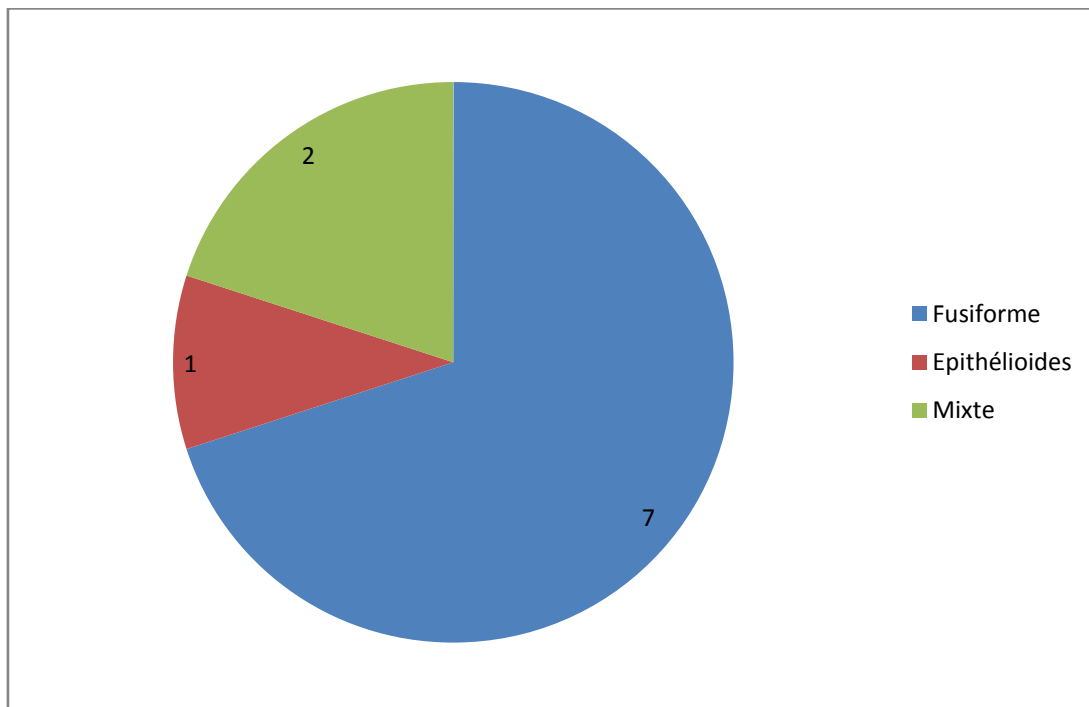


Figure 11 : Formes histologiques dans notre série

Figure 12:Aspect microscopique d'une tumeur stromale digestive composée de cellules fusiformes,prise par le service d'anatomie pathologique de l'hopital Militaire Moulau Ismail,Meknes.

Figure 13:Aspect microscopique d'une tumeur stromale digestive composée de cellules épithélioïdes,prise par le service d'anatomie pathologique de l'hopital Militaire Moulau Ismail,Meknes.

2. Immunohistochimie :

La majorité des cas sont positifs au CD34 (n=9), un seul cas négatif au CD34 mais positif au CD117.

IV. FACTEURS PRONOSTIQUES :

A. Taille tumorale :

La taille tumorale moyenne est de 10.7+/- 7.2 cm.

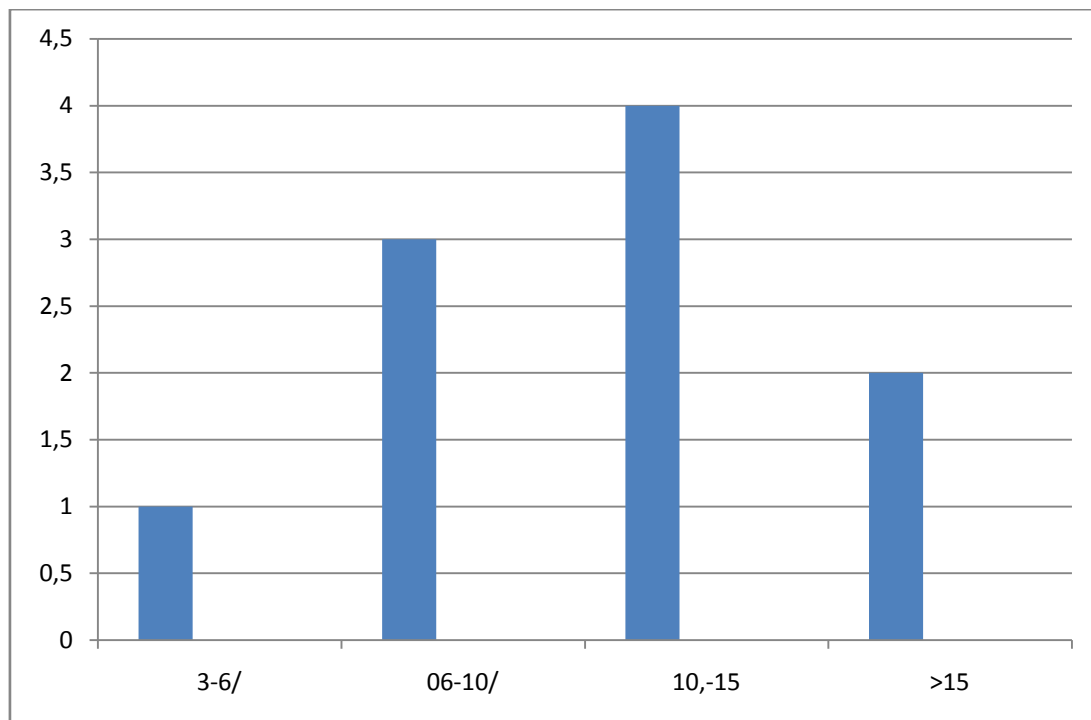


Figure 14 : Répartition des tumeurs en fonction des tailles en cm.

B. Index mitotique :

L'index mitotique était cherché chez 7 Patients.

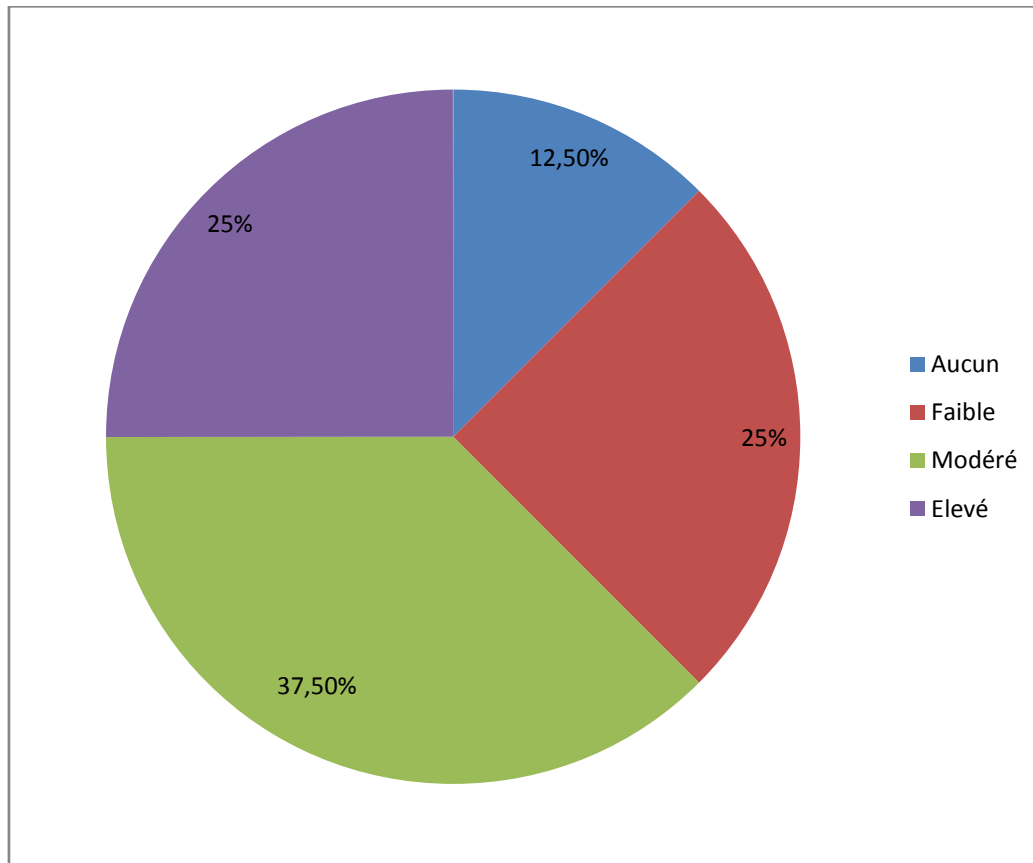


Figure 15:Le risque évolutif des patients de notre série selon la classification De l'AFIP

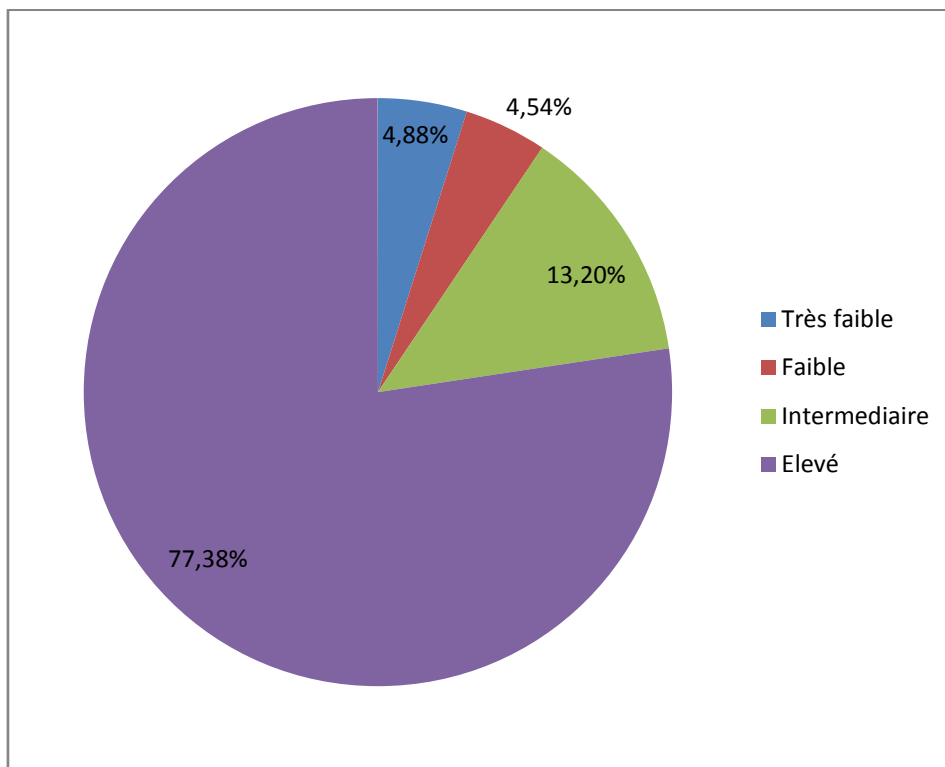


Figure 16: Le risque évolutif des patients de notre série selon la classification De la NHI.

V. Bilan d'extension :

Avait compris un examen clinique complet chez tous les patients, une étude scannographique dans 7 cas et une imagerie par résonance magnétique dans 3 Cas.

Chez 6 Malades le bilan d'extension était négatif.

Dans 2 cas la tumeur était découverte à un stade métastatique soit 20. % des malades, alors que 2 patients présentaient un envahissement locorégional au moment du diagnostic.

VI. TRAITEMENT :

A. LOCOREGIONAL :

7 de nos patients avaient bénéficié d'une résection chirurgicale qui était toujours première ; la chirurgie avait constitué le traitement initial pour ces 7 patients et elle n'a jamais été réalisée après un traitement néo-adjuvant par imatinib.

Une reprise chirurgicale pour une récurrence était effectuée chez un malade. La nature du geste chirurgical dépendait bien entendu de la localisation initiale de la tumeur.

La qualité d'exérèse était R0 (annexe 1) chez 4 des patients opérés, R1 chez 2 patients et R2 chez 1 patient.

Les marges d'exérèse étaient saines chez 5 patients, et tumorales chez 2 malades.

Une effraction tumorale était constatée chez 2 malades.

B. SYSTEMIQUE :**1. Imatinib :**

L'imatinib était indiqué chez 8 de nos patients soit 80 % des cas mais seulement 6 l'ont reçu.

En adjuvant d'une chirurgie, l'imatinib était indiqué chez 5 patients soit 50 % de nos. La dose habituelle en cas de traitement adjuvant était de 400mg/j. Une augmentation à 800 mg/j chez deux patients était indiquée.

La Durée de traitement en adjuvant variait entre 3 et 72 mois avec une moyenne de 28,65 mois.

En néo adjuvant, l'imatinib était indiquée chez 3 patients. À la dose de 400mg/j pour tous les patients.

La durée de traitement en néo- adjuvant variait entre 3 et 75 mois avec une moyenne de 23,27 mois.

La tolérance à l'imatinib était globalement bonne chez nos patients. 2 patients soit 20% présentaient des effets secondaires liés à l'imatinib. Il s'agissait d'une neutropénie chez un patient, une cytolyse chez un patient.

2. Sunitinib :

Le sunitinib était prescrit pour 2 patients devant un cas de rechute métastatique et un cas de progression sous imatinib.

3. Chimiothérapie systémique :

Dans notre série, la chimiothérapie systémique n'était jamais indiquée

C. Prise en charge des GISTs métastatiques :

2 patients étaient métastatiques au moment du diagnostic soit de 20l ;;;; % des cas.

Un patient a été traité par une chimiothérapie première .

La chirurgie première était indiquée chez un patient.

L'évolution de ce groupe de malade n'était bonne que dans 50% des cas. Alors que 1 malade avait présenté des métastases métachrones.

Les métastases étaient hépatiques dans 1 cas, péritonéale dans l'autre cas.

La durée moyenne de survenue était de 18,5 mois avec des extrêmes de 2 à 60 mois. Ces patients ont été traités par imatinib 400mg/j dans 1 cas. Imatinib 800mg dans 1 cas, un passage à la sunitinib chez un seul malade.

VII. Evolution :

A. SUIVI ET SURVEILLANCE :

La médiane du suivi était de 3 mois avec des extrêmes de 1 mois et 6 mois.

8 patients, soit 80%, ont bénéficié d'une surveillance clinique, biologique et radiologique régulière.

Ce suivi était basé sur l'examen clinique et la réalisation d'examens complémentaires. En effet, la TDM était utilisée seule chez 4 patients, en alternance avec une échographie chez deux patients.

L'échographie était le seul moyen de suivi pour 2 malades.

B. PROFIL EVOLUTIF :

Sur un recul moyen de 28 mois, 6 types d'évolution étaient enregistrés :

- Une rémission complète chez 37,25% des cas,
- Une rémission partielle chez 3 5,88% des cas
- Une stabilisation chez 5,88% des cas,
- Une progression chez 11,76% des cas,
- Une récurrence locale et/ou métastatique chez 19,61 % des cas.

2 patients étaient perdus de vue après la première consultation, et dont l'évolution est restée inconnue.

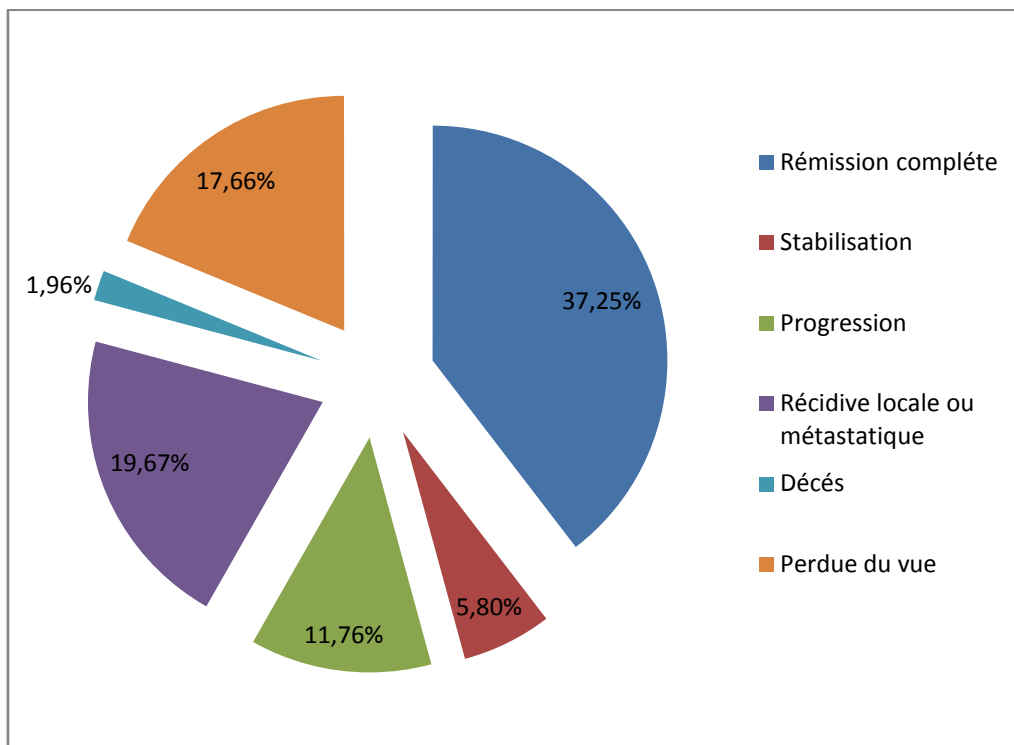


Figure 17 :Evolution des patients de notre série en pourcentage.

DISCUSSION

I. ETUDE EPIDIMIOLOGIQUE

A. Incidence :

Si les tumeurs stromales représentent moins de 1 % des tumeurs digestives, il s'agit cependant des tumeurs mésenchymateuses les plus fréquentes du tube digestif. Leur incidence exacte est difficile à préciser. Elle a été longtemps sous-évaluée, d'une part, car ces tumeurs n'étaient pas clairement identifiées comme une entité nosologique, d'autre part, car les formes asymptomatiques sont fréquentes.

[1] [2]

L'incidence des GIST d'après les données du SEER du National Cancer Institute pour la période 1992 à 2000 était estimée à 6,8 par million d'habitants par an. L'incidence a été estimée dans plusieurs études de population à 14,5 cas par an par million d'habitants en Suède, 11 cas par an par million d'habitants en Islande et 12,7 cas par an par million d'habitants aux Pays-Bas .Ces études incluaient les GIST découvertes fortuitement et lors d'autopsies. L'incidence serait donc de l'ordre de 600 à 800 cas par an en France. Ces chiffres doivent être relativisés si l'on en juge par deux séries récentes, qui introduisent la notion de mini-GIST . Il s'agit de petites tumeurs gastriques de 1 à 10mm de diamètre qui sont méconnues en dehors d'une recherche systématique par des coupes histologiques sériées. Dans une étude allemande portant sur 98 autopsies, des mini-GIST étaient présentes chez 22,5 % des patients après 50 ans. Le diamètre moyen était de 4mm (1 à 10mm). Elles siégeaient préférentiellement dans la partie haute de l'estomac. Une mutation du gène *KIT* était mise en évidence dans 46 % des cas. À noter que des régressions spontanées de ces petites lésions avec hyalinisation et calcification ont été rapportées. Diverses anomalies, notamment chromosomiques, surviendraient

après la mutation du gène *KIT* et influenceraient le développement ultérieur ou non de la lésion tumorale.

Une forte prévalence des mini-GIST a également été décrite dans une étude japonaise portant sur 100 pièces de gastrectomie pour cancer, dans laquelle 50 mini-GIST étaient découvertes chez 35 patients. Ces observations suggèrent que les mini-GIST sont fréquentes dans la population adulte générale et risquent de poser des problèmes proportionnels aux progrès des techniques endoscopiques si elles sont de plus en plus détectées in vivo [3] [4] [5].

B. L'âge :

Les tumeurs stromales digestives surviennent chez les adultes de tout âge, avec un pic de fréquence entre 40 et 60 ans et un âge moyen de survenue de 58 ans [6] [7].

Elles peuvent néanmoins se rencontrer chez les jeunes mais exceptionnellement chez les enfants [8] [9].

Dans notre série, l'âge de nos patients variait entre 36 et 72 ans avec une moyenne de 54,4 ans. La répartition de nos patients selon des tranches d'âge a montré une fréquence plus élevée entre 40 et 60 ans ce qui concorde avec les données de la littérature. L'âge moyen est variable selon les séries, mais reste situé entre 50 et 60 ans.

C. Sexe :

Il n'y a généralement pas de prédilection pour les deux sexes, mais certaines séries suggèrent une légère prédominance masculine [18].

Dans notre série La répartition des patients a montré une légère prédominance masculine (sex-ratio 3/2).

D. Siège :

Ces tumeurs se développent, par incidence décroissante, à partir de l'estomac (60 à 70%), l'intestin grêle (20 à 30%), gros intestin (10%), région rectale et péri-anale (<5%), œsophage, méésentère, appendice (<1%) [21].

Les localisations œsophagiennes sont très rares (moins de 5%). Quelques cas de GIST appendiculaires et un cas de GIST au niveau du diverticule de Meckel ont été rapportés [22].

Dans notre série le siège des tumeurs rejoint parfaitement celui rapporté dans la littérature ; ainsi : La localisation gastrique était la plus fréquente par 5 cas soit (50%) des malades, suivi par le jéjunum chez 3 malades (33,33%), un cas au niveau de rectum et un cas au niveau de mésocolon.

II. CLINIQUE

A. Mode de découverte :

Les GIST sont longtemps asymptomatiques, jusqu'à ce qu'elles deviennent volumineuses ou entraînent une complication. Leur découverte peut être fortuite, d'autant plus souvent que leur taille est plus petite. Cela est notamment le cas lors d'une endoscopie digestive haute, plus rarement d'un scanner (les lésions sont alors souvent plus volumineuses que celles découvertes en endoscopie) ou d'une intervention chirurgicale abdominale. Ce mode de révélation représente environ 20 % des cas [24].

Dans notre série, 33.33% des cas étaient des découvertes fortuites les autres cas étant tous symptomatiques.

B. Délai de consultation :

La majorité des patients avaient consulté entre 0 et 6 Mois après le début de leur symptomatologie clinique.

Dans 15 à 25% des cas, la maladie est découverte à un stade métastatique [26].

Dans notre série Le délai de consultation était compris entre 0 et 54 mois. La majorité des patients avaient consulté entre 0 et 6 Mois après le début de leur symptomatologie clinique.

C. Signes fonctionnels :

Les deux symptômes les plus souvent révélateurs sont un saignement digestif extériorisé [28] ou occulte (lorsque la tumeur est ulcérée) et des douleurs [28] ou une gêne abdominale non spécifiques. Les tumeurs, notamment du grêle, peuvent se révéler de manière aiguë par un syndrome obstructif, plus rarement un hémopéritoine. Dans une série rétrospective de 1765 GIST gastriques, un saignement digestif était le symptôme révélateur le plus fréquent (54 %). Les autres symptômes révélateurs étaient les douleurs abdominales (17 %) et la découverte d'une masse abdominale (5 %). La lésion était de découverte fortuite chez 18 % des patients. Parmi 906 cas de GIST du grêle, un saignement digestif, plus souvent occulte qu'extériorisé, est aussi le mode de révélation le plus fréquent (41 %). La découverte à l'occasion d'un syndrome abdominal aigu (14,5 %), occlusion, perforation avec hémopéritoine ou syndrome pseudo-appendiculaire, était plus fréquente que pour les tumeurs gastriques. La découverte de ce type de lésion du grêle était fortuite chez 19 % des patients.

En pratique, lors du diagnostic, environ la moitié des GIST gastriques et un tiers des GIST du grêle sont de diamètre inférieur à 5cm. Les GIST gastriques de

diamètre inférieur à 5cm sont souvent asymptomatiques, mais peuvent se révéler par un saignement digestif ou des douleurs abdominales. Les GIST du grêle de diamètre inférieur à 5cm sont plus volontiers symptomatiques, responsables de saignement digestif occulte ou extériorisé, de douleurs abdominales, voire d'occlusion intestinale.

Dans notre série les circonstances de découverte sont dominées par la douleur abdominale 40% la perception d'une masse abdominale dans 20% des cas, les vomissements chez 10% des malades, les hémorragies digestives rapportées chez 10% des patients, 1 seul patient rapporte des troubles de transit soit 10%.

D. Signes généraux :

On note surtout le syndrome anémique.

La fièvre et le syndrome inflammatoire, sont secondaires à la nécrose centrale de la tumeur ou à son infection.

58,82% % des patients présentaient des signes généraux représentés essentiellement par l'asthénie, l'amaigrissement et l'anorexie chez 52,94% malades, la pâleur chez 21,57% malades et la fièvre chez 3,92% malades.

Dans notre série 6 patients présentaient des signes généraux représentés essentiellement par l'asthénie, l'amaigrissement, l'anorexie dans 2 Cas des malades, la pâleur dans 1 Cas et la fièvre dans 1 cas.

E. Signes physiques :

L'examen clinique doit être minutieux et méthodique. L'examen général peut retrouver une pâleur cutanéomuqueuse en rapport avec une anémie de gravité variable (hémorragies extériorisées ou occultes).

L'examen abdominal peut retrouver : une sensibilité, une défense abdominale ou une masse abdominale (dans 1/3 des cas). Une tumeur palpée lors d'un examen clinique est souvent maligne .

Le reste de l'examen clinique devra rechercher des adénopathies périphériques, en particulier un ganglion de Troisier en sus claviculaire gauche. Il sera complète par l'examen des orifices herniaires ainsi que les touchers pelviens.

L'examen physique peut être, dans certaines situations, tout à fait normal [29][30].

Dans notre série une masse abdominale a été retrouvée chez 20% des cas, une sensibilité abdominale a été trouvée chez 10% des patients, le touché rectale été pathologique chez 10%des malades qui avait une localisation rectale.

III. DIAGNOSTIC PARACLINIQUE

Les examens utiles pour le diagnostic dépendent de la taille et de la localisation de la tumeur. En effet, le diamètre médian d'une **GIST** symptomatique est de 6cm versus 1,5cm pour une tumeur de découverte fortuite. Pour les tumeurs de moins de 5cm de diamètre, le diagnostic de **GIST** gastrique, duodénale ou colorectale est généralement évoqué lors d'une endoscopie. La détection des petites tumeurs du grêle est le mérite de l'entéroscanner et/ou de l'entéroscopie et/ou de la vidéocapsule. Le diagnostic est dans un premier temps présomptif, basé sur les aspects endoscopiques, écho-endoscopiques ou radiologiques, mais il ne peut être réellement confirmé que par une analyse histologique.

Le scanner est l'examen de référence pour évoquer le diagnostic en cas de volumineuse **GIST** (et de manière inconstante pour les petites **GIST**).

A. La biologie :

Elle n'est pas contributive[31].

L'anémie est la conséquence directe du saignement [31].

Un syndrome inflammatoire biologique peut être mis en évidence [32].

Il n'existe pas de marqueurs tumoraux spécifiques [31].

Dans notre série tous les patients ont bénéficié d'un bilan standard non spécifique (NFS, Ionogramme sanguin, bilan hépatique) qui a objectivé une anémie hypochrome microcytaire chez 40% patients, avec des valeurs d'hémoglobine qui variaient entre 7,1 et 11dl/g.

B. Examens radiologiques :**1) Echographie**

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

Les tumeurs stromales, se présentent habituellement comme des masses volumineuses, a contours irréguliers et polylobes, echogenes, avec des zones hypoechogenes ou anechogenes centrales nécrotiques [33].

L'échographie permet également de guider des biopsies à l'aiguille fine mais Elle est rarement indiquée car elle comporte un risque théorique d'essaimage péritonéal.

Elle n'est discutée qu'en cas de tumeur franchement inextirpable et de suspicion de lymphome quand une approche thérapeutique non chirurgicale est envisagée [34][35].

Dans notre série L'échographie était réalisée chez 4 patients soit 40%. Elle avait permis de guider la biopsie dans 3 cas.

2) Tomodensitométrie= TDM

La TDM est considérée comme la méthode d'imagerie de référence pour le diagnostic, le bilan d'extension et pour le suivi thérapeutique des GISTs [36][37][38].

Elle occupe une place prépondérante permettant de rattacher la tumeur à son origine et pour évaluer l'extension tumorale. Généralement, on a recours à cet examen pour avoir plus de précision sur les caractéristiques morphologiques de la tumeur, en déterminant sa taille, son homogénéité, la présence ou non de zones de nécrose ou de zones de kystisation.

Notamment les recommandations de la FFCD publié le 25/07/2015 qui recommande un scanner spiralé abdomino-pelvien trois temps avec un passage thoracique (accord d'experts) comme bilan d'extension. [40]

Dans notre série la TDM était réalisée chez 3 patients. Elle avait permis de guider la biopsie dans 2 Cas.



Figure 1:Image tomodensitométrique en coupe coronale montrant une lésion tumorale à parois rehaussante au niveau de l'angle de treitz.

3) Imagerie par résonance magnétique= IRM

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

Elle est réservée au bilan local pré chirurgical des lésions pelviennes ou elle permet une analyse des structures tissulaires plus performante que le scanner [43][44].

Elle est plus performante dans la recherche de métastases hépatiques que la TDM, mais moins performante dans la recherche des métastases mésentériques [45].

La FFCD intègre l'IRM parmi les options du bilan d'extension notamment en cas de GIST du rectum [40].

L'IRM n'était pas demandée dans notre série que pour un patient.

4) La tomographie par émission de positons = TEP

La réalisation d'une TEP au FDG (fluorodesoxyglucose marqué au fluor 18) lors du bilan pré thérapeutique peut être indiquée s'il est prévu d'évaluer précocement l'efficacité d'un traitement par imatinib, car elle permet d'observer une réponse dès le 8ème jour de traitement [46].

(La TEP peut préciser précocement les patients présentant une résistance primaire a l'imatinib, afin de ne pas poursuivre un traitement couteux et non dénué d'effets secondaires) [47].

La TEP peut également être utile en cas d'images équivoques évoquant des métastases. En dehors de ces cas, il n'est pas recommandé d'effectuer une TEP systématique chez les patients ayant une GIST localisée avant et après résection complète [48][49].

L'utilisation systématique de la TEP pour la surveillance après résection n'est pas encore recommandée [50].

A noté que Le TEP a une sensibilité pour les GISTs de 86–100% [51].

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

C. Explorations digestives :

1) Endoscopie

L'aspect endoscopique des GIST est celui d'un nodule régulier, d'allure sous-muqueuse car recouvert d'une muqueuse normale. Il n'est pas spécifique, mais fait évoquer dans l'estomac par argument de fréquence le diagnostic de GIST ou de pancréas aberrant. La tumeur peut être ulcérée à son sommet, notamment dans les cas se révélant par un saignement digestif.

Les GIST gastriques, duodénales et colorectales sont depuis longtemps accessibles aux endoscopies de routine. De plus, actuellement, les explorations endoscopiques du grêle sont devenues très performantes. La vidéo-capsule endoscopique peut permettre de détecter des tumeurs de petite taille.

L'aspect est similaire à celui observé en endoscopie standard mais les images sont parfois d'interprétation délicate. Une tumeur de taille supérieure à 2cm fait courir le risque d'occlusion, soit par incarceration, soit par invagination. L'entéroscopie double ballon, qui permet une exploration étendue du grêle, est un examen de seconde intention ciblé sur des anomalies suspectées à la vidéo-capsule ou à l'entéroscanner [54].

Le recours à une entéroscopie peropératoire est désormais exceptionnel.

Dans notre série L'endoscopie était faite chez un patient.

2) Echo-endoscopie

L'écho-endoscopie est le meilleur examen pour caractériser les lésions sous-muqueuses oeso-gastro-duodénales ou rectales [55][56]. L'analyse des caractéristiques écho-endoscopiques peut permettre de diagnostiquer la nature de la lésion, notamment en cas de GIST, lipomes, varices, kystes ou pancréas aberrants. L'aspect écho-endoscopique des GIST est souvent typique : une lésion hypo-échogène, ovalaire, homogène, à limites régulières, se développant à partir de la quatrième couche hypo-échogène qui correspond à la musculature [55][56].

Les autres lésions sous-muqueuses pouvant présenter ces caractéristiques sont beaucoup plus rares : les léiomyomes (très rares dans l'estomac, plus fréquents dans l'œsophage ou le rectum), les schwannomes gastriques, et exceptionnellement les léiomyosarcomes ou des métastases digestives. La présence de critères tels que l'existence d'une nécrose centrale, de contours mal limités, de zones kystiques intra-tumorales sont des critères associés à un potentiel évolutif plus élevé. Peu d'études de qualité ont cependant évalué précisément les performances de l'écho-endoscopie pour différencier les GIST des autres tumeurs sous-muqueuses. L'aspect écho-endoscopique des GIST n'est pas toujours caractéristique, en particulier en cas de tumeurs volumineuses, qui sont alors volontiers hétérogènes, et leur développement à partir de la musculature difficile ou impossible à préciser.

En pratique, environ trois quarts des lésions sous-muqueuses de l'œsophage se développent dans la musculature et il s'agit généralement de léiomyomes (les GIST de l'œsophage sont exceptionnelles).

Environ la moitié des lésions sous-muqueuses de l'estomac se développent dans la musculature, s'agissant généralement de GIST [57].

Dans notre série une seule patiente à bénéficier d'une écho-endoscopie.

3) Opacifications digestives

Les opacifications digestives sont anormales dans 65% des cas [59].

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

Dans notre série aucun de nos patients n'a bénéficié de cet examen.

4) L'Entéroscanner

L'entéroscanner consiste à réaliser un scanner abdominal hélicoïdal avec injection de produit de contraste après réplétion hydrique intestinale obtenue grâce à un entéroclyseur via une sonde naso-jéjunale.

Dans notre série aucun de nos patients n'a bénéficié de cet examen.

5) Vidéo-capsule endoscopique

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

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

D. DIAGNOSTIQUE POSITIF :

MOYENS DE CONFIRMATIONS :

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

Biopsie

Les biopsies endoscopiques sont généralement négatives. La ponction sous écho endoscopie, quand elle est possible, peut être privilégiée par rapport à la voie transpariétale du fait du risque moins important d'essaimage péritonéal.

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

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

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

Dans notre série, la biopsie a été le moyen de confirmation diagnostique chez 20% des patients.

Chirurgie

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



Figure 2:Pièce de résection duodéno-jéjunale montrante une lésion nodulaire de 2.5 cm de grand axe très délimitée, avec une surface de coloration rougeâtre.

Dans notre série, 80 % de nos patients n'ont eu une confirmation diagnostique qu'au stade de chirurgie.

ETUDE ANATOMOPATHOLOGIQUE :

Le diagnostic de GIST repose sur une analyse histologique standard couplée à l'immunohistochimie.

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

Etude morphologique :**Macroscopie**

Les GIST typiques constituent des lésions nodulaires développées dans l'épaisseur de la paroi digestive aux dépens de la musculature, s'étendant du côté séreux lorsqu'elles sont volumineuses. Elles peuvent avoir une croissance, soit endophytique vers la lumière digestive, soit exophytique vers la cavité abdominale, soit mixte réalisant alors un aspect en « sablier ».

Elles peuvent être arrondies ou ovoïdes, à surface lisse ou bosselée. À la coupe, les tumeurs sont bien limitées, non encapsulées, de consistance très ferme et de couleur blanchâtre. Les lésions de petite taille sont habituellement homogènes. Les lésions les plus volumineuses présentent souvent des remaniements nécrotiques ou hémorragiques, voire pseudo kystiques [25].

Leurs tailles varient de quelques millimètres à > 40cm, les tumeurs exophytiques sont classiquement les plus volumineuses [61][62].



Figure 3:Tranche de section de la pièce de résection duodeno-jéjunale montrante une lésion pariétale de 4*3.5 cm, de coloration grisâtre au niveau central,et de coloration rougeâtre en périphérie.

Dans notre série La taille des tumeurs des patients de notre série variait entre 3.5cm et 17.9cm avec une moyenne de 10.7cm ce qui rejoint parfaitement les données de la littérature ou les GISTs sont le plus souvent de taille importante.

Microscopie optique

Histologiquement, les tumeurs stromales digestives sont constituées dans 70% des cas de cellules fusiformes d'allure conjonctive, plus rarement de cellules rondes ou polygonales d'aspect épithélioïde dans 20% des cas et Dans 5% des cas on retrouve une association plus ou moins mêlée d'aspects fusiformes et épithélioïde correspondant à la variante mixte [65].

D'autres formes plus rares ont été décrites : type à stroma myxoïde, type pléiomorphe (surtout au niveau des zones remaniées), carcinoïde-like, paragangliome-like [66][67].

Les remaniements (hémorragie, pseudo-kyste, nécrose) sont d'autant plus fréquents que la tumeur est volumineuse [61][62][68].

Il y a peu ou pas de corrélation entre l'aspect histologique conventionnel et les résultats de la microscopie électronique et de l'immunohistochimie [61][69].

Dans notre série, la forme fusiforme est prédominante et représente 70% des cas, suivie par la forme mixte dans 20% des cas puis la forme épithélioïde dans 10 % des cas.

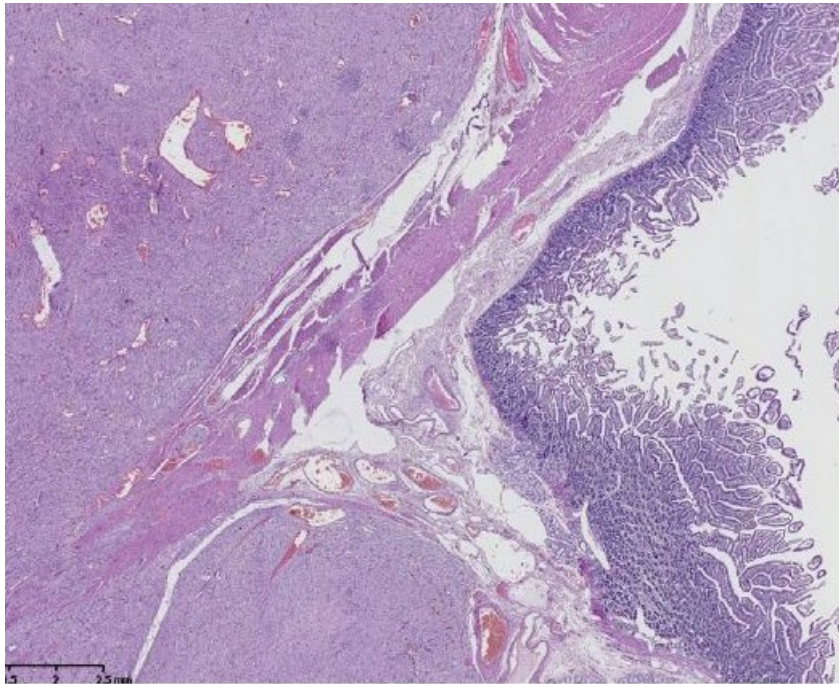


Figure 4:Image histologique montrant une lésion stromale bien délimitée, repoussant la muqueuse et provoquant une ulcération superficielle [72].

Immunohistochimie :

L'immunohistochimie est nécessaire au diagnostic (accord d'experts).

Le marqueur indispensable est le KIT (CD117), avec une positivité de 95 % des GIST. L'expression de KIT n'est cependant pas spécifique des GIST.

D'autres marqueurs sont recommandés pour étayer le diagnostic en cas de négativité (CD34, Desmine, protéine PS100, H-caldesmone) [40].

Tableau 6:Principaux marqueurs immunohistochimiques des tumeurs stromales gastro-intestinales [26][72].

<i>Marqueur</i>	CD117	Cd34	AML	Desmine	PS100	DOG 1	H caldesmone
<i>Positivité</i>	95%	60 à 70%	30à40%	<5%	80%	99%	80%

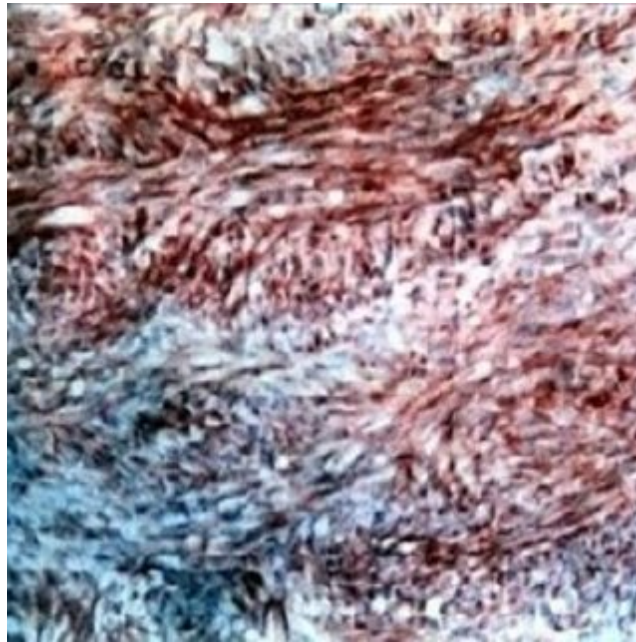


Figure 5:Marquage immuno-histochimique par l'anticorps c-Kit/CD 117 [23].

Un nouveau marqueur des GISTs a été récemment proposé : le DOG-1. Il a l'avantage d'être fortement exprimé dans les cellules de Cajal et est très sensible et spécifique pour le diagnostic de GIST [73][74].

Il est fortement exprimé dans plus de 99% des GIST.

Il est important de noter qu'il est positif dans la plupart des GIST KIT négatif et, par conséquent, il est utile pour confirmer le diagnostic de GIST dans ce sous-groupe.

Pour le moment, il est encore nécessaire pour confirmer le diagnostic de GIST par le KIT. Cependant, il est possible que le DOG1 finira par supplanter le KIT comme marqueur immunohistochimiques principal des GISTs [72].

Tableau 2: Comparaison du profil immunohistochimique des tumeurs stromales digestives entre différentes études.

Nombre de cas	AML	Desmine	PS100	CD34	c-kit	Etude
292	27%	4%	4%	77%	100%	Miettinen et al-2000[25]
-	30 à 40%	1 à 2%	5%	60 à 70%	95%	Blackstein et al-2006 [26]
22	15%	NE	10%	100%	100%	Trabelsi et al-2007[10]
370	NE	NE	NE	59%	74%	Espinosa et al-2008[7]
118	NE	NE	NE	72%	89%	Yu Na Kang et al-2010[8]
40	37%	NE	15%	87%	97%	Mercado et al-2011[27]
138	NE	NE	NE	69%	92%	Kang et al-2011[6]

Dans notre étude la majorité des cas sont positifs au CD34 (n=9), un seul cas négatif au CD34 mais positif au CD117.

La biologie moléculaire

La recherche de mutations des gènes *KIT* et *PDGFRA* par une technique de biologie moléculaire, outre qu'elle permet de confirmer le diagnostic dans les cas difficiles, fait désormais partie de la pratique courante dans la prise en charge des GIST. En effet, le type de mutation a une influence sur le pronostic et l'efficacité du traitement en situation adjuvante et métastatique. Le génotypage des GIST est recommandé à l'exception des GIST à très bas risque de récurrence.

Des mutations des gènes *KIT* ou *PDGFRA*, codant pour des récepteurs tyrosines kinases (protéines transmembranaires présentant un ou deux sites d'activité tyrosine kinases responsables de la transmission du signal cellulaire), sont présentes dans 85 % des GIST [82].

Les mutations de *KIT* (environ 75 % des cas) sont variables dans leur localisation et leur nature (délétions, duplications, substitutions...). La mutation siège le plus souvent sur l'exon 11 de *KIT* (environ 65 % des cas). Les autres mutations de *KIT* siègent sur l'exon 9 (moins de 10 % des GIST localisées, 15 %

environ des GIST métastatiques) et très rarement sur d'autres exons. Les mutations de PDGFRA (10 % environ des GIST localisées, 3 % environ des GIST métastatiques) siègent le plus souvent sur l'exon 18 et sont le plus souvent une substitution D842V (peu sensible à l'imatinib).

Dans 15 % des cas environ, on ne retrouve pas de mutation de KIT ou de PDGFRA [84]. Ces GIST qui étaient regroupées sous le terme wild type (WT) correspondent en fait à un groupe hétérogène, où d'autres anomalies moléculaires sont souvent retrouvées : mutations des gènes NF1, BRAF, KRAS, NRAS, mutations ou pertes d'expression de sous-unités de la SDH. Ces maladies sont différentes sur le plan clinique, moléculaire, pronostique, et ne répondent pas forcément aux mêmes traitements. Une immunohistochimie pour la recherche d'expression de la SDH-B est recommandée en cas de GIST sans mutation de KIT ou PDGFRA mise en évidence.

Dans notre étude la biologie moléculaire n'a été pas réaliser.

IV. FACTEURS PRONOSTIQUES

Plusieurs classifications pronostiques existent mais les plus importantes sont celles de Fletcher basé sur la taille tumorale et l'index mitotique [86], Miettinen fondée sur la taille tumorale, l'index mitotique et le siège de la tumeur [87] et la dernière classification de Joensuu dérivée de celle du NIH qui intègre le caractère péjoratif de la perforation tumorale.

A noté que la localisation gastrique est associée à un meilleur pronostique.

Tableau 3 : Estimation du risque de récurrence ou de décès lié à la maladie dans les GIST localisées réséquées dans des groupes définis par la taille, l'index mitotique et le siège de la tumeur (AFIP : Armed Forces Institute of Pathology) (d'après Miettinen. Les chiffres sont basés sur le suivi à long terme d'études portant sur 1055 GIST gastriques, 629 GIST jéjuno-iléales, 144 GIST duodénales et 111 GIST rectales. Il convient d'y ajouter la perforation qui est associée à un risque élevé de récurrence. [88]

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

* nombre de patients insuffisant pour l'estimation

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

Tableau 7: Estimation du risque de récurrence dans les GIST localisées résectionnées dans la classification de Joensuu dérivée de celle du NIH (La National Institute of Health)

[65].

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

Le génotype est un outil complémentaire pour évaluer le risque de récurrence.

Ces données commencent à s'ajouter progressivement aux critères histologiques qui restent prépondérants pour estimer le risque de récurrence. La relation entre génotype et risque de récurrence est complexe à analyser pour plusieurs motifs. D'une part, parce qu'il existe une grande variété de mutations possibles au niveau de l'exon 11 de KIT. Dix mutations représentent cependant plus de 50 % de l'ensemble des mutations permettant certaines corrélations génotype/pronostic. D'autre part, outre sa valeur pronostique, la mutation a également une valeur prédictive de réponse au traitement par imatinib. Ainsi les mutations de l'exon 11 de KIT sont les plus sensibles à l'imatinib, alors que la mutation PDGFRA D842V est généralement résistante.

En pratique, les GIST avec mutation de KIT ont un risque de récurrence supérieur à celles avec mutation de PDGFRA, les GIST sans mutation KIT/PDGFRA ayant un risque intermédiaire entre ces 2 groupes. Parmi les mutations de l'exon 11 de KIT, les délétions ont un risque de récurrence supérieur aux substitutions et les duplications (plus rares) ont un meilleur pronostic.

D'autres facteurs moléculaires sont à l'étude. Il a été montré que le niveau de réarrangement du génome tumoral a une valeur pronostique. Un index génomique corrélé au risque de récurrence a été déterminé, et est actuellement évalué dans une étude française prospective randomisée pour le traitement adjuvant de GIST de risque intermédiaire de rechute.

V. BILAN PRETHERAPEUTIQUE

A. Bilan d'extension :

Le bilan d'extension consiste en un scanner thoraco-abdomino-pelvien [91] trois temps injecté, et une IRM pelvienne en cas de GIST rectale. Les autres examens sont optionnels et à envisager au cas par cas.

L'écho-endoscopie est généralement réalisée à l'étape diagnostique dans les GIST de taille limitée du tractus digestif haut ou du rectum. L'IRM hépatique et le TEP-Scanner permettent surtout de mieux préciser une lésion douteuse au scanner. La place de la ponction à visée diagnostique a été envisagée précédemment.

Dans notre étude le bilan d'extension avait compris un examen clinique complet chez tous les patients, une étude scannographique dans 7 cas et une imagerie par résonance magnétique dans 3 Cas.

B. Bilan d'opérabilité :

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

Dans notre série 70 % des malades étaient opérables.

VI. TRAITEMENT

La prise en charge thérapeutique des GISTs a été bouleversée depuis le traitement du premier malade par imatinib dans une GIST métastatique. Toutefois, la pierre angulaire du traitement des GISTs est jusqu'à ce jour une chirurgie large et optimale.

C. TRAITEMENT LOCOREGIONAL :

1. Chirurgie :

Principes de la chirurgie :

Les principes de la résection oncologique sont communs à toutes les GIST et différents de ceux des carcinomes digestifs. L'objectif de l'exérèse est l'obtention de marges macroscopiques saines (R0), mais pas nécessairement larges, du fait de l'absence de développement sous-muqueux et d'infiltration lymphatique. Il n'existe pas de consensus sur la distance de sécurité nécessaire, qui peut probablement être de 1 cm ou moins dès lors que la résection est R0. Il s'agit souvent de tumeurs fragiles, pouvant se rompre spontanément ou lors de l'intervention. C'est un facteur pronostique très péjoratif, elles doivent donc être manipulées avec la plus grande précaution. La croissance des GIST est généralement exophytique, vers la cavité péritonéale, et beaucoup moins au sein de la lumière digestive. Elles ont tendance à refouler les structures adjacentes plutôt qu'à les infiltrer. Cependant, si la tumeur adhère à une structure adjacente, la résection en bloc emportant la zone adhérente est la règle pour prévenir toute effraction tumorale per opératoire et assurer une résection complète. À la différence des carcinomes, les GIST sont peu lymphophiles. Le curage lymphatique ne doit donc pas être réalisé de manière systématique, mais uniquement en cas d'atteinte ganglionnaire macroscopique [92][93] [94].

La place de la chirurgie coelioscopique dans le traitement des GIST digestives a augmenté au fil des années. Il n'existe pas de limitation précise de taille ou de localisation tant que les principes d'exérèse des GIST sont bien respectés. Les très volumineuses lésions (> 10 cm) nécessitant une cicatrice d'extraction adéquate ne sont pas de bonnes indications de résection cœlioscopique. Après la résection, un sac d'extraction et un dispositif de protection de la paroi sont indispensables [98].

En cas de GIST localement avancée pour laquelle une chirurgie complète R0 paraît difficile ou impliquerait des séquelles fonctionnelles majeures, un traitement néo-adjuvant doit être discuté.

En cas de marges positives lors de l'examen anatomopathologique (résection R1), une reprise chirurgicale doit être discutée en réunion de concertation pluridisciplinaire, si on suppose pouvoir retrouver le foyer résiduel, et si la reprise n'est pas susceptible d'entraîner de morbidité majeure. Le cas de ces résections R1 reste l'objet de discussions, car il n'est pas formellement démontré qu'elles soient associées à un moins bon pronostic [96].

Cette situation doit être prévenue par un geste initial approprié et en recourant dans les cas difficiles à des centres experts. En cas d'exérèse incomplète (R2) ou d'exérèse de nodules métastatiques péritonéaux associés, le pronostic spontané est mauvais.

7 de nos patients avaient bénéficié d'une résection chirurgicale qui était toujours première ; la chirurgie avait constitué le traitement initial pour ces 7 patients et elle n'a jamais été réalisée après un traitement néo-adjuvant par imatinib.

Une reprise chirurgicale pour une récurrence était effectuée chez un malade. La nature du geste chirurgical dépendait bien entendu de la localisation initiale de la tumeur.

La qualité d'exérèse était R0 chez 4 des patients opérés, R1 chez 2 patients et R2 chez 1 patients.

Les marges d'exérèse étaient saines chez 5 patients, et tumorales chez 2 malades.

Une effraction tumorale était constatée chez 2 malades.

Dans notre série, la chirurgie a été indiquée chez 70% de nos patients qui était toujours première, elle n'a jamais été réalisée après un traitement néo-adjuvant par

imatinib. La qualité d'exérèse était R0 chez 60% des patients ce qui concorde avec la plupart des données de la littérature.

2. Tumeurs non métastatiques

Tumeurs localisées :

Le geste chirurgical dépend du siège de la tumeur.

Pour une tumeur gastrique, de siège antral ou fundique, une gastrectomie atypique (wedge resection) ou segmentaire est indiquée avec une marge de sécurité. La résection sous coelioscopie est une option possible si on ne prend pas le risque d'une effraction tumorale. Elle doit être réservée aux petites tumeurs (< 5 cm). Plus que la taille elle-même, l'important est d'éviter une rupture de la tumeur en per-opératoire. Les tumeurs de siège péri-cardial ou prépylorique peuvent nécessiter une gastrectomie réglée. En cas de volumineuse tumeur, une gastrectomie totale peut être imposée par des contraintes anatomiques. Les équipes asiatiques pratiquent de plus en plus des résections endoscopiques pour les petites GIST gastriques, éventuellement par une approche combinée avec la coelioscopie, mais cela reste à valider [40].

Pour les tumeurs du grêle, une résection segmentaire est indiquée. Dans le cas particulier des atteintes duodénales, une résection élective conservant le pancréas peut être une option [101].

Pour les tumeurs du rectum et du côlon, une chirurgie réglée est recommandée [40].

Pour les tumeurs œsophagiennes, l'exérèse des GIST par énucléation sous thoracoscopie quand elle est possible est une alternative à l'oesophagectomie [102].

En cas de petites tumeurs intramurales (< 2 cm), les énucléations sont déconseillées. Cependant, dans certaines localisations délicates (oesophage et

duodénum), une résection localisée peut être discutée à condition d'avoir informé le patient des avantages et des inconvénients potentiels, et d'assurer un suivi régulier [96]. Ce type d'intervention est néanmoins déconseillé pour les GIST du rectum du fait du risque évolutif.

3. Tumeurs localement avancées :

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

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

L'alternative d'un traitement néo-adjuvant est raisonnable quand la résection semble incertaine en préopératoire. Il pourrait limiter le geste chirurgical initial et augmenter les chances de résection complète. La chirurgie est alors envisagée quand la réponse maximale est observée (après 6 à 12 mois de traitement) [96]. Dans ces cas, l'évaluation précoce de la réponse au traitement est nécessaire (par TEP-scan après 2 à 4 semaines de traitement), et il faut si possible déterminer le génotype de la tumeur afin d'estimer sa sensibilité à l'imatinib. Il faut aussi tenir compte du risque de complications sévères liées à la tumeur primitive (hémorragie, perforation, rupture tumorale) sous imatinib, même s'il semble limité. Cette approche doit être réservée à des centres ,une expertise multidisciplinaire dans la prise en charge de ces patients [40].

Tumeurs métastatiques :

Les métastases sont principalement péritonéales et hépatiques.

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

L'exérèse de la tumeur primitive est indiquée en cas de signes cliniques de gravité (occlusion, hémorragie), et est à discuter de manière multidisciplinaire

(tenant compte du terrain et de l'importance du geste chirurgical) avant le traitement par imatinib afin d'éviter la survenue de complications locales (avis d'expert).

L'exérèse de volumineuses masses nécrotiques après traitement par imatinib, symptomatiques, et dont le risque de rupture semble important est préférable à une chirurgie en urgence pour complication (accord d'experts) [96]. Une telle chirurgie ne peut être décidée que par une équipe entraînée.

Chez les patients répondeurs ou stables sous imatinib et potentiellement accessibles à une résection R0, la place de la chirurgie d'exérèse ou de la radiofréquence de métastases reste à préciser [96][103]. Sa faisabilité a été montrée, mais son intérêt en termes de survie n'est pas établi.

Toute chirurgie dans ce cadre doit être discutée en réunion pluridisciplinaire (RCP), car actuellement l'imatinib est la référence en première intention [104].

L'imatinib peut être arrêté la veille ou quelques jours avant la chirurgie et repris dès que le transit le permet.

Une exérèse ou une destruction par radiofréquence de métastases peuvent être envisagées en cas de progression focale de la maladie sous imatinib. Ce traitement n'a pas d'intérêt en cas de progression diffuse sous traitement médical (accord d'experts) [96][105].

La découverte peropératoire d'une maladie métastatique limitée lors de la résection de la tumeur primitive pose un problème délicat. Il n'a pas été montré de bénéfice d'une réduction tumorale initiale des métastases et la résection du primitif seul associée à un traitement par TKI semble préférable. Après résection initiale macroscopiquement complète d'une maladie métastatique sans traitement médical préalable (par exemple une sarcomatose localisée).

L'intérêt de l'imatinib en post-opératoire est très probable. Cette situation n'ayant pas fait l'objet d'essais spécifiques, son indication et sa durée (comme un

traitement adjuvant ou jusqu'à progression) doivent être discutés en RCP au cas par cas (avis d'expert).

Après exérèse de métastases chez un patient déjà traité, la poursuite de l'imatinib est nécessaire (accord d'experts) [90].

4. Embolisation artérielle des métastases hépatiques

L'embolisation artérielle hépatique est une option palliative attrayante pour les patients souffrant de métastases hépatiques d'une GIST. L'occlusion artérielle révèle ici toute son efficacité dans la mesure où les GIST sont typiquement hyper vascularisées.

La Chimio-embolisation se fait avec l'alcool polyvinyl, et peut être répétée plusieurs fois. Elle est faite en association avec la chimiothérapie systémique [106].

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

5. Radiothérapie

La radiothérapie n'a été utilisée que ponctuellement, à visée symptomatique, pour des tumeurs fixées, responsables de douleurs ou hémorragiques. Les données disponibles limitées suggèrent que la radiothérapie est inefficace ou peu efficace à visée palliative. Une radiothérapie à visée symptomatique peut être rarement indiquée [40].

6. Chimiothérapie intrapéritonéale (CIP)

Une étude randomisée par Boudet a évalué l'intérêt d'une chimiothérapie intrapéritonéale (CIP) après exérèse complète de sarcomatoses. Les médianes de survie sans récurrence et globale ont été respectivement de 18 et 29 mois sans différence significative avec ou sans CIP. Dans ces situations, l'adjonction de la chimiothérapie intrapéritonéale après exérèse complète n'a donc pas transformé le

pronostic des patients. Les sarcomatoses faisant suite à des GIST doivent maintenant être traitées en première intention par l'imatinib [98].

Dans notre série Aucun de nos malades n'a été traité par chimiothérapie intrapéritonéale.

TRAITEMENT SYSTEMIQUE :

Imatinib (Glivec®) :

L'efficacité de l'imatinib (molécule inhibitrice de tyrosine kinases aussi bien pour C-kit et PDGFRA) dans les tumeurs stromales localement avancées ou métastatiques est maintenant bien établie [103][108][109][110].

Ainsi qu'en situation adjuvante à la chirurgie [39].

En revanche, son bénéfice en traitement néo-adjuvant à la chirurgie n'est pas encore parfaitement connu.

Dans notre série, L'imatinib était indiqué chez 8 de nos patients soit 80 %, en adjuvant chez 50 % des patients, et en néo adjuvant chez 30% des malades. Nos résultats sont proches de la littérature surtout en situation néo-adjuvante

Imatinib en situation métastatique :

Lorsque le génotype de la tumeur n'est pas connu, la dose d'imatinib est de 400 mg/j en une prise au milieu d'un repas.

Selon l'accord d'experts Le génotypage des tumeurs est recommandé [96][103].

La posologie de 800 mg/j d'emblée est recommandée en cas de GIST avec une mutation de l'exon 9.

Il est recommandé dans le cadre de l'AMM de poursuivre le traitement à la dose de 400 mg/j jusqu'à progression, intolérance, ou refus du patient.

Une augmentation de dose d'imatinib ou un changement d'inhibiteur de tyrosine-kinases doivent être discutés. Il n'est pas recommandé de diminuer la dose

en l'absence de toxicité majeure, du fait d'un risque de progression accru. Un essai du Groupe français sarcome (essai BFR 14) a testé l'utilité ou non de la poursuite de l'imatinib après 1 an, 3 ans ou 5 ans de traitement chez les patients stables ou répondeurs : la survie sans progression était significativement allongée en cas de poursuite de l'imatinib [96].

Effets secondaires de l'imatinib :

La tolérance au traitement par imatinib dans l'ensemble des études rapportées est globalement bonne, elle est aussi dosée dépendante.

La plupart des patients traités ne rapportent aucune toxicité ou seulement des effets secondaires mineurs.

Les effets secondaires les plus fréquents sont les œdèmes (souvent limités à la région orbitaire), la fatigue, les nausées, les diarrhées, les douleurs musculaires ou les crampes et les rashes ; ces effets régressent souvent d'eux-mêmes au fil du traitement [113].

Par leur chronicité, ils peuvent cependant retentir sur la qualité de vie et provoquer une moindre observance du traitement ; ils justifient donc une grande attention afin d'être corrigés. Sur le plan biologique, l'anémie est l'anomalie la plus constatée et peut être corrigée par l'érythropoïétine.

Les toxicités hépatiques, avec surtout une cytolyse, doivent être dépistées par une surveillance biologique systématique ; un mécanisme immunoallergique a été évoqué à son origine et certains patients peuvent effectivement poursuivre leur traitement sous couvert de corticoïdes. Cette toxicité peut conduire parfois à des réductions de doses ou même à des arrêts de traitement. Il faut aussi rappeler ici que l'imatinib est métabolisé en quasi-totalité par l'isoenzyme 3A4 du cytochrome P450 et que ce traitement est très sensible aux interférences médicamenteuses [114].

Dans notre série, parmi les patients traités par imatinib 20 % des cas ont présentés des effets secondaires

❖ **Résistance a l'imatinib :**

La résistance au traitement peut être primaire (dans les 6 premiers mois) (< 10 %), ou secondaire (après 6 mois). Il faut, avant de conclure à une résistance, éliminer un problème d'observance ou d'interactions médicamenteuses susceptible de diminuer l'exposition à l'imatinib. Il existe une grande variation interindividuelle des taux plasmatiques d'imatinib [116].

❖ **Imatinib en situation adjuvante :**

Dans un essai multicentrique américain, 773 patients avaient une GIST localisée de taille supérieure ou égale à 3 cm et une résection complète dans les 14 à 70 jours précédant l'inclusion [117]. Les patients étaient randomisés entre imatinib 400 mg/j et placebo pendant un an. Le critère principal de l'étude était la survie sans récurrence. A un an la survie sans récurrence était de 97,7 % dans le bras imatinib versus 82,3 % dans le bras placebo ($p < 0,0001$). Il n'a pas été observé de bénéfice sur la survie globale. Les résultats de l'analyse en sous-groupes selon les classifications NIH de 2002 et AFIP de Miettinen du risque de récurrence n'ont pas montré de bénéfice en survie sans récurrence dans les groupes à faible et très faible risque.

❖ **Sunitinib « Sutent® »**

Le sunitinib est un inhibiteur oral de tyrosine-kinase agissant sur plusieurs récepteurs tyrosine kinase transmembranaires (KIT, VEGF, PDGF) [121][122].

Son efficacité a été démontrée par une étude de phase III multicentrique réalisée chez 312 patients avec une GIST métastatique ou non résécable ayant une résistance ou une intolérance a l'imatinib (la dose médiane quotidienne d'imatinib antérieurement reçue était de 800 mg). La survie sans progression était de 6,4 mois

versus 1,5 mois pour le groupe placebo. Cette étude, bien que démontrant l'intérêt du sunitinib, a été critiquée par certains experts qui considèrent que le sunitinib n'aurait pas dû être comparé à un placebo mais plutôt à la poursuite de l'imatinib [124].

Dans notre étude le sunitinib était prescrit pour 2 patients devant un cas de rechute métastatique et un cas de progression sous imatinib.

❖ Effets secondaires de Sunitinib :

Le sunitinib est un inhibiteur des tyrosines kinases pouvant induire une dysfonction thyroïdienne. De nombreux cas d'hypothyroïdies induites et atrophies thyroïdiennes ont été rapportés. En revanche, très peu de maladies de Basedow sont décrites. Nous rapportons le cas d'une maladie de Basedow sous sunitinib pour une tumeur stromale gastro-intestinale (GIST) avec lésions secondaires.

L'hyperthyroïdie auto-immune est un effet secondaire possible du sunitinib à ne pas méconnaître. Le traitement par antithyroïdiens de synthèse type carbimazole permet le maintien de l'euthyroïdie malgré la poursuite d'un inhibiteur des tyrosines kinases. La durée du traitement par ATS sera évaluée d'après le monitoring des TRAKS. Une surveillance thyroïdienne accrue s'impose donc sous sunitinib.

❖ Regorafenib « Stivarga ® »

Le regorafenib est un inhibiteur oral de tyrosine-kinase proche du sorafenib, agissant sur plusieurs récepteurs tyrosine kinase transmembranaires (KIT, VEGF, PDGF).

Il s'agit donc du traitement standard de troisième ligne en cas d'échec de l'imatinib et du sunitinib.

❖ Autres molécules

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

Le **sorafénib (Nexavar®)** est un inhibiteur multikinases à action anti-angiogénique qui a montré une efficacité dans deux études de phase II, mais n'a pas été développé dans cette indication [40].

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

Le **pazopanib**, un autre inhibiteur de VEGFR2 est actuellement évalué dans un essai randomisé contre soins de support [40].

Le **nilotinib (Tassigna®)** est un inhibiteur oral de tyrosine-kinases qui dispose d'une AMM dans la leucémie myéloïde chronique et qui n'a pas montré de supériorité sur l'imatinib lors de l'analyse intermédiaire d'une phase III [40].

Chimiothérapie systémique :

L'efficacité de la chimiothérapie systémique dans les GIST est très faible, avec des taux de réponse de 0 % à 10 % [26].

Dans notre série, la chimiothérapie systémique n'a jamais été utilisée.

VII. INDICATIONS THERAPEUTIQUES

Toutes les décisions thérapeutiques concernant une GIST doivent faire l'objet d'une RCP. Un avis auprès d'un centre régional de référence dans la prise en charge des sarcomes et tumeurs conjonctives est recommandé pour privilégier l'inclusion dans les essais et devrait être systématique notamment dans les cas atypiques ou de prise en charge délicate,. La majorité des recommandations dans les GIST émanent de l'avis d'experts.

A. GIST résécable non métastatique, résection R0 :

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

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

Options :

Imatinib en adjuvant pendant 3 ans si GIST à risque intermédiaire de récurrence (avis d'expert). Tenir compte notamment du terrain, du statut mutationnel de la tumeur (exon 11 de KIT ou non) et des souhaits du patient.

GIST perforée : pas d'accord sur la durée du traitement adjuvant (3 ans ou plus ?)

Cas particulier des petites GIST (avis d'expert) :

Si GIST de l'estomac < 2 cm de diamètre : surveillance ou résection chirurgicale. Si surveillance : écho-endoscopie (ou à défaut endoscopie) à 6 mois, 18 mois puis tous les 2 ans, à adapter en fonction du terrain et de la croissance éventuelle de la lésion.

Si GIST de l'estomac > 2 cm de diamètre : résection chirurgicale.

Si GIST du grêle, du rectum ou du duodénum : résection chirurgicale quelle que soit la taille

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

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

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

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

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

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

Contexte de neurofibromatose de type 1 : les GIST sont souvent multiples sur le grêle, à ne pas confondre avec des métastases. Le traitement adjuvant par imatinib n'a pas d'intérêt. Contact recommandé avec les centres de compétences régionaux de prise en charge de la neurofibromatose

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

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

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

Discuter un traitement néo-adjuvant par imatinib 400 mg/j en vérifiant qu'il n'y a pas de résistance primaire à l'imatinib (*accord d'experts*).

Réséction chirurgicale secondaire dans un centre spécialisé à discuter au maximum de la réponse objective, après 6 à 12 mois d'imatinib (*accord d'experts*).

Imatinib en adjuvant pour une durée totale de 3 ans (l'index mitotique avant traitement néoadjuvant n'étant généralement pas connu dans ces cas de volumineuse tumeur) (*accord d'experts*).

E. GIST non résécable, non métastatique :

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

Réséction chirurgicale secondaire dans un centre spécialisé à discuter au maximum de la réponse objective, après 6 à 12 mois d'imatinib (*accord d'experts*).

Traitement par imatinib 800 mg/j d'emblée si mutation de l'exon 9 de KIT connue (*avis d'expert*)

F. GIST métastatique :

Traitement par imatinib 400 mg/j (*niveau de la recommandation : grade A*).

Exérèse de la tumeur primitive à discuter si risque de complication évalué comme **important** (en particulier rupture d'une volumineuse tumeur liquéfiée) selon l'importance du geste opératoire (*accord d'experts*).

Traitement par imatinib 800 mg/j d'emblée si mutation de l'exon 9 de KIT (*avis d'expert*).

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

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

Cas particulier 1 : résection initiale (avant tout traitement par imatinib) complète d'une maladie métastatique limitée dans le même temps que la tumeur primitive : traitement adjuvant par imatinib si pas de mutation PDGFRAD842V pour une durée indéterminée (3 ans ou plus) à discuter en RCP (*avis d'expert*).

Cas particulier 2 : en cas de GIST sans mutation de KIT ou PDGFRA retrouvée, d'évolution lente, recours à la destruction ou à l'exérèse des métastases plus fréquente.

Dosage plasmatique de l'imatinib.

G. Progression sous imatinib 400 mg/j :

Avis auprès d'une RCP du réseau NETSARC.

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

Authentifier la progression radiologique.

Vérifier l'observance du traitement.

Éliminer des interactions médicamenteuses et si possible contrôler l'exposition au traitement (par un dosage plasmatique du taux d'imatinib).

Augmentation de l'imatinib à 800 mg/j si la tolérance à 400 mg/j le permet, surtout si sous-exposition à l'imatinib ou mutation de l'exon 9 de KIT traitée à 400 mg/j (*avis d'expert*) [127].

Ou changement d'ITK : sunitinib (50 mg/j 4 semaines sur 6) (*niveau de la recommandation : grade A*).

Résection ou radiofréquence voire embolisation des métastases si progression focale sous imatinib et discuter augmentation de l'imatinib à 800 mg/j (*avis d'expert*).

Sunitinib en continu à 37,5 mg/j plutôt qu'à 50 mg/j 4 semaines sur 6.

Dosage plasmatique de l'ITK (imatinib, sunitib).

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

Regorafenib 160 mg/j, 3 semaines sur 4 [40].

Adaptation du traitement à la tolérance clinique. Prévention et prise en charge précoce des effets secondaires. Vérification de l'observance.

I. Traitement au-delà de la 3^{ème} ligne :

Pas de standard sauf fusion du gène NTRK, privilégier un essai thérapeutique

Larotrectinib (per os 200 mg/j) si fusion du gène NTRK (pour GIST sans mutation KIT et PDGFRA) sans aucune autre option thérapeutique satisfaisante (sélection par test immunohistochimique confirmé par séquençage (NGS ARN) ou séquençage (NGS ARN) d'emblée) (niveau de la recommandation : grade B).

VIII. SUIVI ET SURVEILLANCE

A. Surveillance après résection chirurgicale à visée curative :

Toutes les tumeurs stromales présentent un risque de récurrence locale et générale, même 10 à 20 ans après un traitement supposé curateur [128].

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

La surveillance doit comprendre un examen clinique et un scanner spirale abdominopelvien ou optionnellement une échographie abdominale.

L'exposition aux rayonnements ionisants et ses risques à long terme devant être pris en compte, d'autant plus que le patient est jeune et que la GIST a un risque de récurrence basse, l'IRM abdominale est une alternative au scanner [96].

B. Rythme de surveillance :

La majorité des GIST ont tendance à se reproduire dans les 3-5 premières années, donc, un suivi intense est nécessaire au cours de cette période [103][129].

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

Aucun schéma de surveillance n'est validé Les protocoles de surveillance proposés correspondent à des (accords d'experts)

Pour les tumeurs à risque élevé la surveillance comprend un examen clinique et un scanner spirale abdomino-pelvien tous les 3-4 mois pendant 3 ans, puis tous les 6 mois jusqu' à 5 ans, puis annuels.

Pour les tumeurs à risque intermédiaire la surveillance comprend un examen clinique et un scanner spirale abdomino-pelvien a 3 mois puis tous les 6 mois jusqu' à 5 ans, puis annuels.

Pour les tumeurs à faible risque la surveillance comprend un examen clinique et un scanner spirale abdomino-pelvien à 6 mois puis annuels jusqu' à 5 ans.

Enfin pour les tumeurs à très faible risque il n'y a pas de surveillance systématique [40].

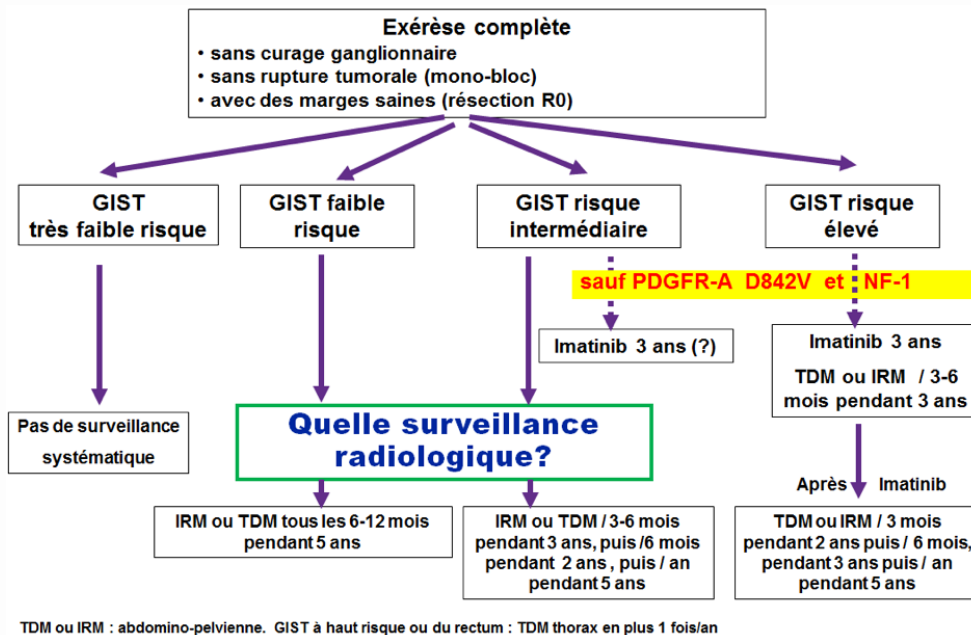


Figure 5: GIST LOCALISÉES : ALGORITHME DE PRISE EN CHARGE ET SURVEILLANCE

C. CRITERES D'EVALUATION PAR IMAGERIE ET SURVEILLANCE AU COURS D'UN TRAITEMENT PAR IMATINIB :

➤ Modalités de surveillance : Critères de « CHOI »

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

Des critères d'évaluation tomодensitométriques appropriés aux GIST ont été proposés par Choi pour définir le contrôle de la maladie sous imatinib [130]; notamment une diminution de la taille (mesure unidimensionnelle) > 10 % et/ou une diminution de la densité après injection (mesurée en unités Hounsfield) d'au moins 15 %.

Ces critères ont une sensibilité de 97 % et une spécificité de 100% pour différencier les bons des mauvais répondeurs. De plus, ils sont corrélés avec le temps jusqu'à progression, contrairement aux critères RECIST [130].

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

Figure 6 : Critères de « CHOI » [130]

D. Rythme de surveillance :

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

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

IX. EVOLUTION ET PRONOSTIC :

A. Rémission complète :

Il s'agit de la disparition pure et simple des lésions après l'application d'un traitement. Si une lésion, dument authentifiée et mesurée sur un examen pré-thérapeutique, n'est plus retrouvée alors que l'examen post-thérapeutique est réalisé suivant les mêmes conditions, on parle de rémission complète. Elle peut être clinique et/ou radiologique [103].

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

Dans notre série, une rémission complète a été obtenue chez 37,25%malades.

B. Rémission partielle :

La rémission partielle est une réponse favorable avec une diminution de la taille de la tumeur primitive et/ou secondaire $\geq 10\%$ ou une diminution de la densité

tumorale (HU) \geq 15% en scanner, sans nouvelles lésions et sans progression évidente de la maladie non mesurable qu'on compare à l'examen avant traitement. Cette réponse est rapportée en pourcentage [103].

Dans notre série, seulement 5,88% des patients ont eu une rémission partielle

C. Stabilisation :

On parle de maladie stable non seulement quand les mensurations de la lésion sont identiques, mais aussi lorsque la diminution tumorale est insuffisante pour définir une réponse partielle et/ou l'augmentation tumorale est inférieure à celle nécessaire pour définir une progression tumorale.

Dans notre série, seulement 5,88% des patients ont eu une stabilisation de leur maladie.

D. PROGRESSION :

Une reprise évolutive peut être soit localisée, soit multifocale.

Elle peut correspondre à une augmentation de la taille des lésions préexistantes \geq 10%, à une captation du 18 FDG, à une re-augmentation hétérogène de la densité HU des lésions, à une authentique nouvelle métastase ou alors il peut s'agir d'un développement de nodules intra tumoraux et/ou d'une augmentation de la partie tissulaire d'une lésion hypo-dense chez un patient avec une symptomatologie clinique en majoration [103].

Dans notre série, 11,76% des patients ont eu une progression de leurs maladies.

E. Récidives locales et récidives métastatiques :

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

Les récurrences surviennent pour plus de la moitié d'entre elles dans les 2 ans suivant la chirurgie de la tumeur primitive[95]. La plupart de ces récurrences sont intra-abdominales (récurrences locales, métastases hépatiques et sarcomatoses). Les récurrences extra-abdominales sont rares (moins de 15 % des patients), mais pourraient se voir davantage aujourd'hui avec la prolongation importante de la survie due aux thérapies ciblées. Ces métastases extra-abdominales peuvent intéresser les os, les ganglions lymphatiques, les poumons, les plèvres ou le cerveau et elles sont de mauvais pronostic [95].

Dans notre série, 19,61 % des patients ont présenté une récurrence locale et/ou métastatique.

1. Récurrences locales :

Les récurrences purement locales (à différencier des récurrences régionales) ne concernent qu'une petite minorité des patients.

Dans l'étude de Mudan [131], les récurrences locales étaient associées dans la moitié des cas à des métastases et les résections complètes de ces récurrences n'ont été possibles que dans un tiers des cas avec une médiane de survie après chirurgie de 15 mois.

2. Récurrences métastatiques :

Les métastases hépatiques des GISTs sont rarement isolées : dans l'étude de Rutkowski, 60% des métastases hépatiques étaient accompagnées d'un essaimage péritonéal ou de récurrences locales [132].

Elles sont le plus souvent multiples et bilobaires (89 et 74 % respectivement) . Ces caractéristiques tumorales expliquent le taux de résecabilité faible observé dans ce type de métastases, 17 % dans la série de De Matteo. Dans une étude la médiane de survie après chirurgie d'exérèse des métastases est de 19 mois et la survie globale a 5 ans est de l'ordre de 25% seulement [133].

Figure 7: Comparaison du profil évolutif des patients dans différentes études.

	Rémission complète	Rémission partielle	Stabilisation	Progression	Récidive
Schlemmer M et al. [115]	4.6	29.9	47.1	18.4	-
CHU Ibn Rochd. [13]	44,4%	5,6%	0.5%	25%	22,2%
Pohnán R1 et al. [100]	77%	-	8%	8%	-

CONCLUSION

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

Ce travail sur les GISTs nous a permis de distinguer ses différentes caractéristiques épidémiologiques, cliniques, thérapeutiques, et pronostiques

Les GISTs se caractérisent par une surexpression de C-kit en immunohistochimie et par des mutations activatrices de récepteurs tyrosine kinase, C-kit dans 85 % des cas et PDGFRα dans 5 % à 10 % des cas.

Leur diagnostic repose en grande partie sur l'histologie et l'immunohistochimie.

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

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

Le développement de nouvelles molécules inhibant non seulement c-Kit et PDGFRα mais aussi d'autres cibles, permettra dans un proche avenir éventuellement un traitement à la carte ainsi qu'une guérison définitive.

De nombreuses questions thérapeutiques restent encore en suspens et trouveront certainement bientôt des réponses dans les nombreux essais cliniques engagés.

ANNEXES

TNM residual tumor classification [134]

Rx	La présence d'une tumeur résiduelle ne peut être évaluée
R0	Aucun résidu tumoral
R1	Résidu tumoral microscopique
R2	Résidu tumoral macroscopique

RESUME

Résumé

Les tumeurs stromales gastro-intestinales représentent la tumeur mésoenchymateuse maligne la plus fréquente du tube digestif.

L'objectif de ce travail était d'analyser les caractéristiques épidémiologiques, cliniques, thérapeutiques et pronostiques des GISTs. A travers une étude rétrospective étalée sur 7 ans allant du 2014 au 2020 et déroulée au laboratoire d'anatomie pathologique de l'hôpital Moulay Ismail Meknès, nous avons recensé 10 cas de GISTs. L'âge moyen au moment du diagnostic était de 54.4+/-17.68 ans, avec une légère prédominance masculine (sex-ratio 3/2).

La localisation tumorale avait intéressé essentiellement l'estomac (50%) et jéjunum (30%), mésocolon (10%) et le rectum 10%. La découverte était fortuite dans 33.33% des cas. La majorité des patients avait consulté entre 0 et 6 Mois après le début de leur symptomatologie clinique.

Les antécédents personnels de nos patients étaient comme suit :

Les antécédents médicaux : 3 patients étaient diabétiques, 3 patient avait une tuberculose pulmonaire traité, un patient avait une hyperthyroïdie, un patient suivie pour anémie ferriprive.

L'intoxication tabagique était retrouvée chez 3 patients soit 33.33% des malades tous de sexe masculin.

La consommation d'alcool à concerner un malade.

Les antécédents chirurgicaux : une malade était opérée pour kyste ovarien, une patiente cholécystectomisée.

Un patient opéré pour abcès du foie, un patient opéré pour hernie inguinale et une patiente opérée pour grossesse extra utérine. 3 de nos patients avaient des antécédents familiaux de néoplasie (ORL, prostate et sein) et un malade avait un

antécédent personnel de néoplasie (cancer du larynx) Aucun cas de GIST n'était signalé chez les familles de nos patients.

La symptomatologie fonctionnelle était dominée par la douleur, l'hémorragie digestive, la perception d'une masse abdominale. L'examen clinique a objectivé une masse abdominale dans 20 % des cas. La TDM et l'échographie ont constituées les deux principaux Examens complémentaires pour caractériser la tumeur. 30 % des malades étaient métastatiques au moment du diagnostic.

Le moyen de confirmation diagnostique était la biopsie dans 20% des cas et la chirurgie dans 80% des cas. La taille moyenne des tumeurs était de 10,7cm. La forme fusiforme était la plus fréquente (70%).

La chirurgie constituait le traitement initial chez 70% des patients suivi d'un traitement adjuvant par imatinib chez 80% des patients. L'imatinib était utilisé en néo-adjuvant chez 30% malades. La tolérance à l'imatinib était globalement bonne chez nos patients. La surveillance était basée essentiellement sur l'examen clinique et la TDM avec une médiane du suivi de 3 mois. L'évolution de nos patients était marquée par une rémission complète dans 37,25% des cas, une rémission partielle dans 5,88% des cas, une stabilisation dans 5,88% des cas, une progression dans 11,76% des cas, une récurrence locale et/ou métastatique dans 19,61 % des cas.

Abstract

Gastrointestinal stromal tumors are the most common malignant mesenchymal tumor of the digestive tract. The objective of this work was to analyze the epidemiological, clinical, therapeutic and prognostic characteristics of GISTs. Through a retrospective study spread over 7 years from 2014 to 2020 and carried out in the pathological anatomy laboratory of the Moulay Ismail Meknes hospital, we identified 10 cases of GISTs. The mean age at diagnosis was 54.4 +/- 17.68 years, with a slight male predominance (sex ratio 3/2). The tumor localization involved mainly the stomach (50%) and jejunum (30%), the mesocolon (10%) and the rectum 10%. The discovery was fortuitous in 33.33% of cases. The majority of patients consulted between 0 and 6 months after the onset of their clinical symptoms. The personal histories of our patients were as follows: Medical history: 3 patients were diabetic, 3 patient had pulmonary tuberculosis treated, one patient had hyperthyroidism, one patient followed for iron deficiency anemia. Tobacco intoxication was found in 3 patients, ie 33.33% of all male patients. The consumption of alcohol to concern a patient. Surgical history: one patient was operated on for an ovarian cyst, one patient with cholecystectomy. One patient operated on for liver abscess, one patient operated on for inguinal hernia and one patient operated on for ectopic pregnancy. 3 of our patients had a family history of neoplasia (ENT, prostate and breast) and one patient had a personal history of neoplasia (cancer of the larynx) No cases of GIST were reported in the families of our patients. The functional symptomatology was dominated by pain, gastrointestinal bleeding, perception of an abdominal mass. Clinical examination revealed an abdominal mass in 20% of cases. CT and ultrasound were the two main complementary examinations to characterize the tumor. 30% of patients were

metastatic at the time of diagnosis. The means of diagnostic confirmation were biopsy in 20% of cases and surgery in 80% of cases. The average size of the tumors was 10.7cm. The spindle-shaped form was the most common (70%). Surgery was the initial treatment in 70% of patients followed by adjuvant treatment with imatinib in 80% of patients. Imatinib was used as a neoadjuvant in 30% of patients. Tolerance to imatinib was generally good in our patients. Surveillance was based primarily on physical examination and CT with a median follow-up of 3 months. The evolution of our patients was marked by complete remission in 37.25% of cases, partial remission in 5.88% of cases, stabilization in 5.88% of cases, progression in 11.76% of cases , a local and / or metastatic recurrence in 19.61% of cases.

ملخص :

أورام اللحمية المعدية المعوية هي أورام اللحمية المتوسطة الخبيثة الأكثر شيوعاً في الجهاز الهضمي. كان الهدف من هذا العمل هو تحليل الخصائص الوبائية والسريرية والعلاجية والتنبؤية لأمراض الجهاز الهضمي. من خلال دراسة استيعابية امتدت على مدى 7 سنوات من يناير 2014 إلى ديسمبر 2020 ونُفذت في مختبر التشريح المرضي في مستشفى مولاي إسماعيل مكناس العسكري ، حددنا 10 حالات من GISTs. كان متوسط العمر عند التشخيص $54.4 \pm$ - 17.68 سنة ، مع غلبة طفيفة للذكور (نسبة الجنس 2/3).

اشتمل توطين الورم بشكل رئيسي على المعدة (50٪) والصائم (30٪) والميسوكولون (10٪) والمستقيم (10٪). كان الاكتشاف مصادفة في 33.33٪ من الحالات. تمت استشارة غالبية المرضى بين 0 و 6 أشهر بعد ظهور أعراضهم السريرية كانت التواريخ الشخصية لمرضانا كما يلي

التاريخ الطبي: 3 مرضى السكري ، 3 مرضى السل الرئوي ، واحد يعاني من فرط نشاط الغدة الدرقية ، ومريض واحد من فقر الدم الناجم عن نقص الحديد.

تم العثور على تسمم بالتبغ في 3 مرضى ، أي 33.33٪ من جميع المرضى الذكور.

استهلاك الكحول يؤثر قلق المريض.

التاريخ الجراحي: أجريت عملية جراحية لمريض واحد لكيس مبيض ، ومريض واحد خضع لعملية استئصال المرارة. أجريت عملية جراحية لمريض من أجل خراج الكبد ، وأحد المرضى خضع لعملية جراحية للفتق الإربي ومريض واحد للحمل خارج الرحم. 3 من مرضانا لديهم تاريخ عائلي من الأورام (الأنف والأذن والحنجرة والبروستاتا والثدي) وكان لمريض واحد تاريخ شخصي من الأورام (سرطان الحنجرة) ولم يتم الإبلاغ عن أي حالات من الورم المعدي المعوي السكتة الدماغية في أسر مرضانا.

سيطرت الأعراض الوظيفية على الألم ونزيف الجهاز الهضمي وإدراك وجود كتلة في البطن. كشف الفحص السريري عن وجود كتلة في البطن في 20٪ من الحالات. كان التصوير المقطعي والموجات فوق الصوتية هما الفحصان التكميليان الرئيسيان لوصف الورم. 30٪ من المرضى كانوا من النقايل في وقت التشخيص.

وكانت وسيلة التأكيد التشخيصي هي الخزعة في 80٪ من الحالات والجراحة في 40٪ من الحالات. كان متوسط حجم الأورام 10.7 سم. كان الشكل المغزلي الأكثر شيوعاً (70٪) ، وكانت المجموعة C إيجابية في 70٪ من المرضى.

كانت الجراحة هي العلاج الأولي في 70٪ من المرضى يليها علاج مساعد بإيماتينيب في 80٪ من المرضى. تم استخدام Imatinib كمساعد جديد في 30٪ من المرضى. كان التسامح مع imatinib جيداً بشكل عام في مرضانا. استند

الترصد في المقام الأول على الفحص البدني والتصوير المقطعي المحوسب مع متابعة متوسطة لمدة 3 أشهر. تميز تطور مرضانا بالشفاء التام في 37.25% من الحالات ، والشفاء الجزئي في 5.88% من الحالات ، والاستقرار في 5.88% من الحالات ، والتقدم في 11.76% من الحالات. ، نكس موضعي و / أو نقلي في 19.61% من الحالات.

BIBLIOGRAPHIE

1. Rubin BP, Fletcher JA, Fletcher CD (2000) Molecular insights into the histogenesis and pathogenesis of gastrointestinal stromal tumors. *Int J Surg Pathol* 8:5
2. Miettinen M, Sarlomo-Rikala M, Lasota J (1999) Gastrointestinal stromal tumors: recent advances in understanding of their biology. *Hum Pathol* 30:1213
3. Nilsson B, Bümming P, Meis-Kindblom JM, Ode´n A, Dortok A, Gustavsson B et al. Gastrointestinal stromal tumors: the incidence, prevalence, clinical course, and prognostication in the preimatinib mesylate era— a population-based study in western Sweden. *Cancer* 103:821
4. Tryggvason G, Gíslason HG, Magnússon MK, Jo´nasson JG (2005) Gastrointestinal stromal tumors in Iceland, 1990–2003: the icelandic GIST study, a population-based incidence and pathologic risk stratification study. *Int J Cancer* 117:289
5. Fletcher CD, Berman JJ, Corless C, Gorstein F, Lasota J, Longley BJ et al. Diagnosis of gastrointestinal stromal tumors: a consensus approach. *Hum Pathol* 33:459
6. Strickland L, Letson GD, Muro-Cacho CA. Gastrointestinal stromal tumors. *Cancer Control* 2001;8:252 – 61.
7. Miettinen M, Makhlof H, Sobin LH, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors of the jejunum and ileum: a clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular genetic study of 906 cases before imatinib with long-term follow-up. *Am J Surg Pathol* 2006;30:477 – 89.
8. Alberini JL, Al Nakib M, Gontier E, cvitkovic F, Rixe O, Rougier P et al. Place de l’imagerie par Tomographie par émissions de positrons pour les tumeurs stromales gastrointestinales. *Gastroentérologie Clinique et Biologique* 2007;31:585 – 93.
9. Monges G, Bisot-Locard S, Blay JY, Bouvier AM, Urbieta M, Coindre JM et al. The estimated incidence of gastrointestinal stromal tumors in France. Results of PROGIST study conducted among pathologists. *Bulletin de Cancer* 2010;97:10016 – 22.

10. O. Hellara, O. Toumi, R. Hadhri, W. Ben Mansour, I. Akkari, A. Moussa et al. Epidemiological, clinical features therapeutic results and evolution of gastrointestinal stromal tumour: about 25 cases. La tunisie Medicale – 2014 ; Vol 92 (n°06) : 391 – 398
11. Kjetil Søreidea,b, Oddvar M. Sandvika, Jon Arne Søreidea,b, Vanja Giljacac, Andrea Jureckovad et al. Global epidemiology of gastrointestinal stromal tumours (GIST): A systematic review of population-based cohort studies Cancer Epidemiology 40 (2016) 39 – 46
12. CAO Hui, ZHANG Yun, WANG Ming, SHEN Dan-ping, SHENG Zhi-yong, NI Xing-zhi et al. Prognostic analysis of patients with gastrointestinal stromal tumors: a single unit experience with surgical treatment of primary disease Chinese Medical Journal 2010;123(2):131 – 136
13. Ghita EL MACHTANI IDRISSE TUMEURS STROMALES GASTRO-INTESTINALES : Etude rétrospective à propos de 54 cas These Casablanca N° 82 – 21/03/2011
14. Oumnia FORSI LES TUMEURS STROMALES GASTRO INTESTINALES AU SERVICE DE MEDECINE « B » DU CHU AVICENNE DE RABAT THESE N°111 – 2011
15. Nasir Ud Din, Zubair Ahmad, Huma Arshad, Romana Idrees, Naila Kayani Gastrointestinal Stromal Tumors: A Clinicopathologic and Risk Stratification Study of 255 Cases from Pakistan and Review of Literature Asian Pac J Cancer Prev, 16 (12), 4873 – 4880
16. K.M. Kim, D.W. Kang, W.S. Moon, J.B. Park, C.K. Park, J.H. Sohn, et al. Gastrointestinal stromal tumors in Koreans: it's incidence and the clinical, pathologic and immunohistochemical findings, J. Korean Med. Sci. 20 (2005) 977 – 984.
17. Z.H. Wang, X.B. Liang, Y. Wang, G.L. Ma, Y.Q. Qu, X.W. Tian, Epidemiology survey of gastrointestinal stromal tumor in Shanxi Province in 2011, Zhonghua yi xue za zhi 93 (2013) 2541 – 2544.

18. Rammohan A, Sathyanesan J, Rajendran K, Pitchaimuthu A, Perumal SK, Srinivasan U et al. (2013) A gist of gastrointestinal stromal tumors: a review. *World J Gastrointest Oncol.* 5:102 – 112
19. Sonja E Steigen, Bodil Bjerkehagen, Hans K Haugland, Ivar S Nordrum, Else Marit Løberg, et al. Diagnostic and prognostic markers for gastrointestinal stromal tumors in Norway *Modern Pathology* (2008) 21, 46 – 53
20. G. Monges, S. Bisot-Locard, J.Y. Blay, A.M. Bouvier, M. Urbieta, J.M. Coindre, et al., The estimated incidence of gastrointestinal stromal tumors in France: results of PROGIST study conducted among pathologists, *Bull. du Cancer* 97 (2010) E16 – 22.
21. Sekkate S, Kairouani M, Abahssain H, Serji B, Boutayeb S, Mrabti Hind et al. Tumeurs stromales gastro-intestinales. *La presse médicale* 2012 ;41:917 – 26.
22. Johnson AT, Khan AL, Bleakney R, Keenan RA. Stromal tumors within a Meckel's diverticulum: Ctand ultrasound findings. *British J Radiology* 2001; 74: 1142 – 1144.
23. Anna Koumarianou, Panagiota Economopoulou, Panagiotis Katsaounis, Konstantinos Laschos, Petroula Arapantoni-Dadioti, George Martikos et al. Gastrointestinal Stromal Tumors (GIST): A Prospective Analysis and an Update on Biomarkers and Current Treatment Concepts *Biomarkers in Cancer* 2015;7(S1) 1 – 7 doi:10.4137/BIC.S25045.
24. Rammohan A, Sathyanesan J, Rajendran K, Pitchaimuthu A, Perumal SK, Srinivasan U et al. A gist of gastrointestinal stromal tumors: a review. *World J Gastrointest Oncol.* 5:102 – 112
25. Jiehua Li, Haitian Zhang, Zhibai Chen, Ka Su. Clinico-pathological characteristics and prognostic factors of gastrointestinal stromal tumors among a Chinese population *Int J Clin Exp Pathol* 2015;8(12):15969 – 15976

26. É. Scaglia, J.-F. Jazeron, M.-D. Diebold, O. Bouché Tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST) EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Gastro – entérologie, 9 – 027 – A – 15, 2010.
27. Jun Ho Yi, Byeong-Bae Park, Jung Hun Kang, In Gyu Hwang, Dong Bok Shin, Sun Jin Sym et al. Retrospective analysis of extra-gastrointestinal stromal tumors. *World J Gastroenterol* 2015 February 14; 21(6): 1845 – 1850
28. Coindre JM, Emile JF, Monges G, Ranchère-Vince D, Scoazec JY. Tumeurs stromales gastro-intestinales: définition, caractéristiques histologiques, immunohistochimiques et génétique, stratégie diagnostique. *Ann Pathol* 2005; 25: 358 – 358.
29. DIERKES GLOBISCH A , GOELLERT T , MOHR HM . Gastric stromal tumor : a rare case of an upper gastrointestinal bleeding. *Gastroenterol* 2001 ; 39 (6) : 467 – 70.
30. Lassau N, Lamuraglia M, Leclere J, Rouffiac V. Functional and early evaluation of treatments in oncology: interest of ultrasonographic contrast agents. *J Radiol*.2004 ;85 :704 – 12.
31. F. Clère, E. Carola, C. Halimi, A. de Gramont, S. Bonvalot, Y. Panis et al. Actualités sur les tumeurs stromales gastro-intestinales : à partir de sept observations de tumeurs malignes. *Rev Méd Interne* 2002 ; 23 : 499 – 507.
32. Taro Ishii, Yasushi Kuyama, Masayuki Obara, Masami Yamanaka et Tetsuo Imamura. Gastrointestinal Stromal Tumor of the Stomach. *Internal Medicine* 36: 392 – 397,1997).
33. Lau S, Tam KF, Kam CK, Lui CK, Lui CY, Siu CW, et al. Imaging of Gastrointestinal stromal tumors (GIST). *Clin Radiol* 2004; 59(6): 487 – 498.
34. Landi B, Lecomte T, Cellier C. Tumeurs stromales digestives Association française de conference de l'hépatogastroentérologie. Mars 2002 ; 184 – 190.

35. Landi B, Lecomte T, Cellier C. Tumeurs stromales digestives. Hépat Gastr, 2003 ; 103 : 187 – 196.
36. Blay JY, Landi B, Bonvalot S, et al. Recommendations for the management of GIST patients. Bull Cancer 2005; 92: 907 – 918.
37. King DM. The radiology of gastrointestinal stromal tumours (GIST). Cancer Imaging 2005; 5: 15015 – 15016.
38. Welker JA, Henshaw RM, Jelinek J, Shmookler BM, Malawer MM. The percutaneous needle biopsy is safe and recommended in the diagnosis of musculoskeletal masses. Cancer 2000; 89: 2677 – 2686.
39. EL KIHAL, AFIFI R,et al, Tumeurs stromales gastrointestinales grêliques et à différenciation schwannienne. medecine et chirurgie digestives 1999.9 – 5 – 283 – 286
40. Dr Bruno LANDI, Pr J-Y Blay, Dr Sylvie Bonvalot, Pr Olivier Bouché, Pr Jean Michel Coindre, Pr Jean François Émile et al. Tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST) <http://www.tncd.org/> 25/07/2015
41. Heikki Joensuu, Peter Hohenberger, Christopher L Corless. Gastrointestinal stromal tumour. Lancet 2013; 382: 973 – 83
42. Mark Feldman. Gastrointestinal Stromal Tumors (GISTs) Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease , Chapter 32, 487 – 500.e6
43. Lupescu IG, Grasu M, Boros M, Gheorgh C, Ionesc M, Popescu I, et al. Gastrointestinal Stromal Tumors: Retrospective Analysis of the Computer-Tomographic Aspects. J Gastrointestin Liver Dis 2007; 16: 147 – 151
44. Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, Wanders J, Kaplan RS, Rubinstein et al. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. J Natl Cancer Inst 2000; 92: 205 – 216.

45. Sandrasegaran K, Rajesh A, Rydberg J, Rushing DA, Akisik FM, Henley JD. Gastrointestinal stromal tumors: clinical, radiologic and pathologic features. *AJR Am J Roentgenol* 2005; 184: 803 – 811.
46. Alberini JL, Al Nakib M, Gontier E, cvitkovic F, Rixe O, Rougier P et al. Place de l'imagerie par Tomographie par émissions de positrons pour les tumeurs stromales gastrointestinales. *Gastroentérologie Clinique et Biologique* 2007;31:585 – 93.
47. Landi B, Lecomte T, Berger A, Cellier C. Traitement des tumeurs stromales digestives. *Gastrenterol Clin Biol* 2004; 28: 893 – 901.
48. Fletcher CDM, Berman JJ, Corless CL, et al. Diagnosis of gastrointestinal stromal tumors : a consensus approach. *Hum Pathol* 2002 ; 33 : 459 – 65
49. LEE JR , JOSHI V , GRIFFEN JW et al. Gastrointestinal autonomic nerve tumor : immunohistochemical and molecular identity with gastrointestinal stromal tumors. *Am J Surg Pathol* 2001; 25 (8) :979 – 87.
50. G. A. Watson¹, D. Kelly, M. Melland-Smith, J. Gleeson¹, G. McEntee, C. M. Kelly et al. Get the GIST? An overview of gastrointestinal stromal tumours *Ir J Med Sci* DOI 10.1007/s11845 – 016 – 1410 – 1
51. Kamiyama Y, Aihara R, Nakabayashi T, Mochiki E, Asao T, Kuwano H et al. 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography: useful technique for predicting malignant potential of gastrointestinal stromal tumors. *World J Surg* 29:1429
52. Bethany Milliron, PardeepK Mittal, JuanC Camacho, Abhijit Datir, Courtney CourseyMoreno. GastrointestinalStromalTumors:ImagingFeaturesBeforeand AfterTreatment. *j.cpradiol.2015.08.001*
53. Landi B. Place de l'échoendoscopie dans la prise en charge des GIST. *J Chir* 2008 ; 145 (supplément 3) : 654 – 657.

54. F. Clère, E. Carola, C. Halimi, A. de Gramont, S. Bonvalot, Y. Panis et al. Actualités sur les tumeurs stromales gastro-intestinales :à partir de sept observations de tumeurs malignes. Rev Méd Interne 2002 ; 23 : 499 – 507.
55. Nickl N. Endoscopic approach to gastrointestinal stromal tumors. Gastrointest Endosc Clin N Am 2005; 15: 455 – 466.
56. Polkowski M, Butruk E. Submucosal lesions. Gastrointest Endosc Clin N Am 2005; 15: 33 – 55.
57. Ando N, Goto H, Niwa Y et al. The diagnosis of GI stromal tumors with EUS-guided fine needle aspiration with immunohistochemical analysis. Gastrointest Endosc Clin N Am 2002; 55: 37 – 43.
58. Demetri GD, Benjamin RS, Blanke CD, Blay JY, Casali P, Choi H, et al. NCCN Task Force Report: management of patients with gastrointestinal stromal tumor (GIST)-update of the NCCN clinical practice guidelines. J Natl Compr Canc Netw 2007; 5: S1 – S29.
59. Mignon F, Julié C, Issilio R, Luciani A, Guichoux F, Mesurole B, et al. Imagerie des tumeurs stromales gastriques: correlations radio-anatomopathologiques. A propos de 4 cas. J Radiol 2000; 81: 874 – 881.
60. Tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST). Thésaurus national de cancérologie digestives 2011.<http://www.snfge.com>.
61. André J. Balaton, Jean-Michel Coindre, Frédérique Cvitkovic. Tumeurs stromales digestives. Gastroenterol Clin Biol 2001;25:473 – 482
62. 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.
63. Güler B, Özyılmaz F, Tokuç B, Can N, Taştekin E. Histopathological features of gastrointestinal stromal tumors and the contribution of DOG1 expression to the diagnosis. Balkan Med J 2015;32:388 – 96.

64. Gheorghe M, Predescu D, Iosif C, Ardeleanu C, Băcanu F, Constantinoiu S Clinical and therapeutic considerations of GIST. *Journal of Medicine and Life* Vol. 7, Issue 2, April – June 2014, pp.139 – 149
65. Fletcher CD, Berman JJ, Corless C, Gorstein F, Lacosta J, Longeley BJ et al. Diagnosis of gastrointestinal stromal tumors: A consensus approach. *Hum Pathol* 2002; 33: 459 – 465.
66. Fletcher CD, Berman JJ, Corless C, Gorstein F, Lasota J, Longley BJ, et al. Diagnosis of gastrointestinal stromal tumors: A consensus approach. *Hum Pathol* 2002;33:459 – 65.
67. Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors–definition, clinical, histological, immunohistochemical, and molecular genetic features and differential diagnosis. *Virchows Arch* 2001;438:1 – 2.
68. M. Elabsi, M. Amraoui, J. Mederhri, M. Elouanani, M. Echarrab, Elami, A. Errougani et al. Les tumeurs stromales digestives réflexion à propos d'un cas a développement exogastrique. *Rev Med Liege* 2002; 57 : 12 : 789 – 792 .
69. Adriana HANDRA–LUCA, Pierre NAHON, Jean–François FLÉJOU, Georges MOLAS, Sylvie DUBOIS, Alain SAUVANET et al. Hétérogénéité immunohistochimique et ultrastructurale des tumeurs stromales digestives. *Gastroenterol Clin Biol* 2001;25:664 – 668.
70. Salma BELMOKADEM . LE TRAITEMENT CHIRURGICAL DES TUMEURS STROMALES DIGESTIVES THESE N°38 – 2011
71. M. Al–Kalaawy, Mohamed A. El–Zohairy, Ahmed Mostafa *, A. Al–Kalaawy, H. El–Sebae Gastrointestinal stromal tumors (GISTs), 10–year experience: Patterns of failure and prognostic factors for survival of 127 patients. *Journal of the Egyptian National Cancer Institute* (2012) 24, 31 – 39
72. Brian P. Rubin GIST and EGIST Enzinger and Weiss's Soft Tissue Tumors , Chapter 18, 569 – 590

73. Espinosa I, Lee CH, Kim MK, et al. A novel monoclonal antibody against DOG1 is a sensitive and specific marker for gastrointestinal stromal tumors. *Am J Surg Pathol* 2008;32(2):210 – 8.
74. Lopes LF, West RB, Bacchi LM, et al. DOG1 for the diagnosis of gastrointestinal stromal tumor (GIST): comparison between 2 different antibodies. *Appl Immunohistochem Mol Morphol* 2010;18(4):333 – 7.
75. T Seidal & H Edvardsson Expression of c-kit (CD117) and Ki67 provides information about the possible cell of origin and clinical course of gastrointestinal stromal tumours *Histopathology*. 1999 May;34(5):416 – 24.
76. Qiuyu Liu, Yonggong Wang, Lingfei Kong, Yunzhen Kan. Study on Clinicopathological Features of Gastrointestinal Stromal Tumor and Relevant Prognostic Factors *Cell Biochem Biophys* (2015) 73:743 – 747
77. Miettinen M, Wang ZF, Lasota J. DOG1 antibody in the differential diagnosis of gastrointestinal stromal tumors: a study of 1840 cases. *Am J Surg Pathol* 2009;33:1401 – 8.
78. West RB, Corless CL, Chen X, Rubin BP, Subramanian S, Montgomery K, et al. The novel marker, DOG1, is expressed ubiquitously in gastrointestinal stromal tumors irrespective of KIT or PDGFRA mutation status. *Am J Pathol* 2004;165:107 – 13.
79. Toshirou Nishida¹, Jean-Yves Blay², Seiichi Hirota³, Yuko Kitagawa⁴, Yoon-Koo Kang⁵ The standard diagnosis, treatment, and follow-up of gastrointestinal stromal tumors based on guidelines *Gastric Cancer* (2016) 19:3 – 14
80. Hirota S, Isozaki K, Moriyama Y, Hashimoto K, Nishida T, Ishiguro S et al. Gain-of-function mutations of c-kit in human gastrointestinal stromal tumors. *Science* 1998; 279: 577 – 580.

81. Heinrich MC, Corless CL, Duensing A, McGreevey L, Chen CJ, Joseph N et al. PDGFRA activating mutations in gastrointestinal stromal tumors. *Science* 2003; 299: 708 – 710.
82. Corless CL, Fletcher JA, Heinrich MC. Biology of gastrointestinal stromal tumors. *J Clin Oncol* Sept 2004; 22(18): 3813 – 3828.
83. Lasota J, Miettinen M. Clinical significance of oncogenic KIT and PDGFRA mutations in gastrointestinal stromal tumours. *Histopathology* 2008; 53: 245 – 266.
84. De Raedt T, Cools J, Debiec-Rychter M, Brems H, Mentens N, Sciot R. Intestinal neurofibromatosis is a subtype of familial Gist and results from a dominant activating mutation in PDGFRA. *Gastroenterology* 2006; 131: 1907 – 12.
85. Landi B, Bouche O, Blay JY. Gastrointestinal stromal tumors (GIST). *Gastroentérol Clin Biol* 2006; 30(suppl2): 2S98 – 2S101.
86. M Miettinen, J Lasota. Gastrointestinal stromal tumors: pathology and prognosis at different sites. *Semin Diagn Pathol* 2006;23:70 – 83.
87. J Martin-Broto, A Gutierrez, X Garcia-del-Muro et al. Prognostic time dependence of deletions affecting codons 557 and/or 558 of KIT gene for relapse-free survival (RFS) in localized GIST: a Spanish Group for Sarcoma Research (GEIS) Study. *Ann Oncol* 2010;21:1552 – 7.
88. Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors: pathology and prognosis at different sites. *Semin Diagn Pathol* 2006; 23: 70 – 83.
89. Miettinen M, Makhlouf H, Sobin LH, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors of the jejunum and ileum: a clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular genetic study of 906 cases before imatinib with long-term follow-up. *Am J Surg Pathol* 2006; 30: 477 – 489.
90. Joensuu H. Risk stratification of patients diagnosed with gastrointestinal stromal tumor. *Hum Pathol* 2008; 39: 1411 – 1419.

91. Blay JY, Bonvalot S, Casali P, Choi H, Debiec-Richter M, Dei Tos AP, et al. Consensus meeting for the management of gastrointestinal stromal tumors. Report of the GIST Consensus Conference of 20–21 March 2004, under the auspices of ESMO. *Ann Oncol* 2005; 16: 566 – 578.
92. Petitjean B, Louboutin-Sanchez A, Bergue A, et al. Tumeurs stromales digestives : anatomopathologie, diagnostic et traitement. *EMC* 2003;9 – 027 – A – 15.
93. Le Cesne A, Landi B, Bonvalot S, Monges G, et al. Recommandations pour la prise en charge des tumeurs stromales gastro-intestinales. *Hépatologie - Gastro* 2005; 12: 377 – 89.
94. Elkihal L, Ajana FZ, Seddik H, Essamri W, et al. Nouvelles acquisitions diagnostiques et thérapeutiques sur les tumeurs stromales digestives : à propos de cinq cas. *Cahiers santé* 2005,15:271 – 83.
95. Aparicio T, Boige V, Sabourin JC, Crenn P, Ducreux M, Le Cesne A, Bonvalot S. Prognostic factors after surgery of primary resectable gastrointestinal stromal tumours. *Eur J Surg Oncol* 2004;30:1098 – 103
96. The ESMO/European Sarcoma Network Working Group. Gastrointestinal stromal tumors: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2014;25 Suppl 3:iii21 – iii26.
97. Known SJ. Korean gastric study cancer group. Surgery and prognostic factors for gastric stromal tumor. *World J Surg* 2001 ; 25 : 290 – 5.
98. Bonvalot S, Rouquie D, Vanel D, Domont J, Le Cesne A. Chirurgie des tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST) aux stades localisés et métastatiques. *Oncologie* 2007 ; 9: 102 – 106.
99. Linda C. Harlan, Jana Eisenstein, Maria C. Russell, Jennifer L. Stevens, And Kenneth Cardona. Gastrointestinal Stromal Tumors: Treatment Patterns of a Population-Based Sample *Journal of Surgical Oncology* 2015;111:702 – 707

100. Pohnán R1, Ryska M, Dolezel R, Veverová I, Linke Z. Gastrointestinal stromal tumor--analysis of a patient group, literature overview Rozhl Chir. 2009 Nov;88(11):629 – 33.
101. Duffaud F, Meeus P, Bachet JB, Cassier P, Huynh TK, Boucher E, et al. Conservative surgery vs. duodeneopancreatectomy in primary duodenal gastrointestinal stromal tumors (GIST): a retrospective review of 114 patients from the French sarcoma group . Eur J Surg Oncol. 2014;40:1369 – 75.
102. Robb WB, Bruyere E, Amielh D, Vinatier E, Mabrut JY, Perniceni T, et al. Esophageal gastrointestinal stromal tumor: is tumoral enucleation a viable therapeutic option? Ann Surg 2015;261:117 – 24.
103. Demetri GD, von Mehren M, Antonescu CR, DeMatteo RP, Ganjoo KN, Maki RG, et al. NCCN Task Force report: update on the management of patients with gastrointestinal stromal tumors. J Natl Compr Canc Netw 2010; 8 Suppl 2:S1 – 41
104. Bonvalot S, Honoré C. Place de la chirurgie (et autres traitements locaux) dans les tumeurs stromales gastrointestinales métastatiques. In : Tumeurs stromales gastro intestinales. C.Brigant, G. Piessen Monographie de l'association Française de chirurgie, Edition Arnette 2015 : pp 71 – 76.
105. Raut CP, Posner M, Desai J, et al. Surgical management of advanced gastrointestinal stromal tumors after treatment with targeted systemic therapy using kinase inhibitors. J Clin Oncol 2006;24:2325 – 31.
106. Rajan DK, Soulen MC, Clar KTW, Baum RA, Haskal ZJ, Shlansky-Goldberg RD, et al. Sarcomas metastatic to the liver: response and survival after cisplatin doxorubicin, mitomycin-c, ethiodol and polyvinyl alcohol chemoembolisation. J Vasc Interv Radiol 2001; 12: 187 – 197.

107. Kobayashi K, Szklaruk J, Trent JC, Ensor J, Ahrar K, Wallace MJ et al. Hepatic arterial embolization and chemoembolization for imatinib-resistant gastrointestinal stromal tumors. *Am J Clin Oncol* 2009; 32(6): 574 – 581.
108. Casali PG, Jost L, Reichardt P, Schlemmer M, Blay JY, ESMO Guidelines Working Group. Gastrointestinal stromal tumors: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2009; 20 Suppl 4: iv 35 – 38.
109. Le Cesne A, Landi B, Bonvalot S, Monges G, Ray-Coquard I, Duffaud F, et al. Recommandations pour la prise en charge des tumeurs stromales gastro-intestinales. *Hépatogastro* 2005; 5 : 377 – 379.
110. Le Cesne A, Ray-Coquard I, Nguyen Bui B, Adenis A, Rios M, Bertucci F. Discontinuation of imatinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumours after 3 years of treatment: an open-label multicentre randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2010; 11: 942 – 949.
111. Van Glabbeke MM, Owzar K, Rankin C, et al. Comparison of two doses of imatinib for the treatment of unresectable or metastatic gastrointestinal stromal tumors (GIST): A metaanalysis based on 1,640 patients. *J Clin Oncol* 2007 25: 10004 (abstract)
112. Cassier PA, Fumagalli E, Rutkowski P, Schöffski P, Van Glabbeke M, Debiec-Rychter M et al. Outcome of patients with platelet-derived growth factor receptor alpha-mutated gastrointestinal stromal tumors in the tyrosine kinase inhibitor era. *Clin Cancer Res*. 2012;18:4458 – 64
113. Bui BN, Stöeckle E, Kind M, Coindre JM. Tumeurs stromales du tube digestif (GIST). *Oncologie* 2007 ; 9: 144 – 151.
114. Santé Canada. Autorisation de mise en marché avec conditions de l'emploi de gleevec®. http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/notices-avis/conditions/gleevec_dhcpl_lapds_127392_fra.php

115. M. Schlemmer, S. bauer, R. Schütte, J. t. Hartmann, c. bokemeyer, c. Hosius, P. Reichardt Activity and side effects of imatinib in patients with gastrointestinal stromal tumors: data from a german multicenter trial. *Eur J Med Res* (2011) 16: 206 – 212
116. Demetri GD, Wang Y, Wehrle E, Racine A, Nikolova Z, Blanke CD, et al. Imatinib plasma levels are correlated with clinical benefit in patients with unresectable/metastatic gastrointestinal stromal tumors. *J Clin Oncol* 2009;27:3141 – 7 .
117. Dematteo RP, Ballman KV, Antonescu CR, Maki RG, Pisters PW, Demetri GD, et al. Adjuvant imatinib mesylate after resection of localised, primary gastrointestinal stromal tumour: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2009;373:1097 – 104 .
118. Corless CL, Ballman KV, Antonescu CR, Kolesnikova V, Maki RG, Pisters PW, et al. Pathologic and molecular features correlate with long-term outcome after adjuvant therapy of resected primary GI stromal tumor: the ACOSOG Z9001 trial. *J Clin Oncol* 2014;32:1563 – 70.
119. Joensuu H, Eriksson M, Sundby Hall K, et al. One versus Three years of adjuvant imatinib for operable gastrointestinal stromal tumor : a randomized trial. *JAMA* 2012; 307:1265 – 1272.
120. Casali P, Le Cesne A, Velasco AP, Kotasek D, Rutkowski P, Hohenberger P, et al. Imatinib failure-free survival (IFS) in patients with localized gastrointestinal stromal tumors treated with adjuvant imatinib : The EORTC/AGITG/FSG/GEIS/ISG randomized controlled phase III trial. *J Clin Oncol* 2013 31;suppl:abstr 10500.
121. Demetri GD, van Oosterom AT, Garrett CR, et al. Efficacy and safety of sunitinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumour after failure of imatinib: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2006;368:1329 – 38 .

122. Heinrich MC, Maki RG, Corless CL, Antonescu CR, Harlow A, Griffith D, et al. Primary and secondary kinase genotypes correlate with the biological and clinical activity of sunitinib in imatinib-resistant gastrointestinal stromal tumor. *J Clin Oncol* 2008;26:5352 – 9 .
123. Demetri GD, Van Oosterom AT, Garrett CR, Blackstein ME, Shah MH, Verweij J, et al. Efficacy and safety of sunitinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumour after failure of imatinib: a randomised controlled trial. *Lancet*.2006; 368: 1329 – 1338.
124. Italiano A, Bui B. Aspects moléculaires et stratégies thérapeutiques des tumeurs stromales gastrointestinales. *Bull Cancer* 2008 ; 95 (1): 107 – 116.
125. George S, Blay JY, Casali PG, Le Cesne A, Stephenson P, Deprimo SE, et al. Clinical evaluation of continuous daily dosing of sunitinib malate in patients with advanced gastrointestinal stromal tumour after imatinib failure. *Eur J Cancer* 2009; 45: 1959 – 1968.
126. Demetri GD, Reichardt P, Kang YK, et al. Efficacy and safety of regorafenib for Advanced gastrointestinal stromal tumors after failure of imatinib and sunitinib. An international, multicentre, randomized, placebocontrolled phase 3 trial. *Lancet* 2013;381;295 – 302.
127. Zalcborg JR, Verweij J, Casali PG, J, Le Cesne A, Reichardt P, Blay JY et al. Outcome of patients with advanced gastro-intestinal Stromal tumours crossing over to a daily imatinib dose of 800 mg after progression on 400 mg. *Eur J Cancer* 2005; 41 (12): 1751 – 1757.
128. CLERE F, CAROLA E, HALIMI C, De GRAMONT et coll. Actualités sur les tumeurs stromales gastrointestinales ; à partir de sept observations de tumeurs malignes. *Rev Med Interne* 2002;23:499 – 507.

129. Sepe PS, Brugge WR (2009) A guide for the diagnosis and management of gastrointestinal stromal cell tumors. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 6:363 – 371 .
130. Choi H, Charnsangavej C, Faria SC, Macapinlac HA, Burgess MA, Patel SR, et al. Correlation of computed tomography and positron emission tomography in patients with metastatic gastrointestinal stromal tumor treated at a single institution with imatinib mesylate: proposal of new computed tomography response criteria. *J Clin Oncol*. 2007 May 1; 25(13): 1753 – 1759.
131. Mudan SS, Conlon KC, Woodruff JM, Lewis JJ, Brennan MF. Salvage surgery for patients with recurrent gastrointestinal sarcoma: prognostic factors to guide patients selection. *Cancer* 2000; 1: 66 – 74.
132. Rutkowski P, Nyckowski P, Grzesiakowska U, Nowecki ZI, Nasierowska-Guttmejer A, Pienkowski A, et al. The clinical characteristics and the role of surgery and imatinib treatment in patients with liver metastases from c-Kit positive gastrointestinal stromal tumors (GIST). *Neoplasma* 2003; 6: 438 – 442.
133. Gold JS, van der Zwan SM, Gönen M, Maki RG, Singer S, Brennan MF, et al. Outcome of metastatic GIST in the era before tyrosine kinase inhibitors. *Ann Surg Oncol* 2007; 14: 134 – 142.
134. Christian Wittekind, Carolyn C. Compton, Frederick L. Greene, Leslie H. Sobin. TNM residual tumor classification revisited. *Cancer*, 94: 2511 – 2516. doi:10.1002/cncr.10492 .



Royaume du Maroc المملكة المغربية

كلية الطب والصيدلة
+044000+ | +0141111+ A +00000+
FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

أطروحة رقم 21 /034

سنة 2021

أورام الحمة المعدية المعوية: الجوانب السريرية والتشريح المرضي
تجربة قسم علم التشريح المرضي بالمستشفى العسكري مولاي اسماعيل بمكناس
(بصدد 10 حالات)

الأطروحة

قدمت و نوقشت علانية يوم 2021/01/20

من طرف

السيد أسامة مزور

المزاد في 1995/06/01 بصفرو

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية

GIST - تشخيص - الجراحة - العلاج الموجه

اللجنة

السيد سمير حسبي الرئيس

أستاذ مبرز في الجراحة العامة

السيد محمد سيناء المشرف

أستاذ مبرز في علم التشريح المرضي

السيد توفيق أفريشة الأعضاء

أستاذ مبرز في علم الأشعة

السيد عزيز بازين الأعضاء

أستاذ مبرز في الأنكولوجيا الطبية

السيد محمد علاوي الأعضاء المشاركة

أستاذ مساعد في علم التشريح المرضي

السيد عادل بودحاس الأعضاء المشاركة

أستاذ مساعد في علم التشريح المرضي