

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

ANNEE: 2018

THESE N°: 308

TUMEURS STROMALES DU TUBE DIGESTIF

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le :

PAR

Mlle. Fatima Zohra LAHOUA
Née le 17 Mars 1992 à Rabat

Pour l'Obtention du Doctorat en Médecine

MOTS CLES : Tumeurs stromales – Œsophage – Estomac – Intestin.

JURY

Mr. S. BENAMAR

Professeur de Chirurgie Générale

Mr. J. MDAGHRI

Professeur de Chirurgie Générale

Mr. R. MSSROURI

Professeur de Chirurgie Générale

Mr. A. JAHID

Professeur d'Anatomie Pathologique

PRESIDENT

RAPPORTEUR

JUGES

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

سبحانك لا علم لنا إلا ما علمتنا
إننا أنت العليم الحكيم

سورة البقرة: الآية: 31

بِسْمِ اللَّهِ
الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ



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

DOYENS HONORAIRES :

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



ADMINISTRATION :

Doyen : Professeur Mohamed ADNAOUI
Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et étudiantes
Professeur Mohammed AHALLAT
Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération
Professeur Taoufiq DAKKA
Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie
Professeur Jamal TAOUFIK
Secrétaire Général : Mr. Mohamed KARRA

1- ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS

**ET
PHARMACIENS**

PROFESSEURS :

Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz	Médecine Interne – <i><u>Clinique Royale</u></i>
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi	Anesthésie -Réanimation
Pr. SETTAF Abdellatif	pathologie Chirurgicale

Novembre et Décembre 1985

Pr. BENSAID Younes	Pathologie Chirurgicale
--------------------	-------------------------

Janvier, Février et Décembre 1987

Pr. CHAHED OUZZANI Houria	Gastro-Entérologie
Pr. LACHKAR Hassan	Médecine Interne
Pr. YAHYAOUI Mohamed	Neurologie

Décembre 1988

Pr. BENHAMAMOUCHE Mohamed Najib	Chirurgie Pédiatrique
Pr. DAFIRI Rachida	Radiologie

Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed
Pr. CHAD Bouziane
Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda

Médecine Interne – Doyen de la FMPR
Pathologie Chirurgicale
Neurologie

Janvier et Novembre 1990

Pr. CHKOFF Rachid
Pr. HACHIM Mohammed*
Pr. KHARBACH Aïcha
Pr. MANSOURI Fatima
Pr. TAZI Saoud Anas

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

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AL HAMANY Zaïtounia
Pr. AZZOUZI Abderrahim
Pr. BAYAHIA Rabéa
Pr. BELKOUCHI Abdelkader
Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif
Pr. BENSOU DA Yahia
Pr. BERRAHO Amina
Pr. BEZZAD Rachid
Pr. CHABRAOUI Layachi
Pr. CHERRAH Yahia
Pr. CHOKAIRI Omar
Pr. KHATTAB Mohamed
Pr. SOULAYMANI Rachida
Pr. TAOUFIK Jamal

Anatomie-Pathologique
Anesthésie Réanimation – Doyen de la FMPO
Néphrologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pharmacie galénique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Biochimie et Chimie
Pharmacologie
Histologie Embryologie
Pédiatrie
Pharmacologie – Dir. du Centre National PV
Chimie thérapeutique V.D à la pharmacie+Dir du CEDOC

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed
Pr. BENSOU DA Adil
Pr. BOUJIDA Mohamed Najib
Pr. CHAHED OUAZZANI Laaziza
Pr. CHRAIBI Chafiq
Pr. DEHAYNI Mohamed*
Pr. EL OUAHABI Abdessamad
Pr. FELLAT Rokaya
Pr. GHAFIR Driss*
Pr. JIDDANE Mohamed
Pr. TAGHY Ahmed
Pr. ZOUHDI Mimoun

Chirurgie Générale V.D Aff. Acad. et Estud
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Gastro-Entérologie
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Neurochirurgie
Cardiologie
Médecine Interne
Anatomie
Chirurgie Générale
Microbiologie

Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Nouredine
Pr. BEN RAIS Nozha
Pr. CAOUI Malika
Pr. CHRAIBI Abdelmjid
Pr. EL AMRANI Sabah

Radiothérapie
Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Doyen de la FMPA
Gynécologie Obstétrique



Pr. EL BARDOUNI Ahmed
Pr. EL HASSANI My Rachid
Pr. ERROUGANI Abdelkader
Pr. ESSAKALI Malika
Pr. ETTAYEBI Fouad
Pr. HADRI Larbi*
Pr. HASSAM Badredine
Pr. IFRINE Lahssan
Pr. JELTHI Ahmed
Pr. MAHFOUD Mustapha
Pr. RHRAB Brahim
Pr. SENOUCI Karima

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
Pr. ABDELHAK M'barek
Pr. BELAIDI Halima
Pr. BENTAHILA Abdelali
Pr. BENYAHIA Mohammed Ali
Pr. BERRADA Mohamed Saleh
Pr. CHAMI Ilham
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
Pr. JALIL Abdelouahed
Pr. LAKHDAR Amina
Pr. MOUANE Nezha

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane
Pr. AMRAOUI Mohamed
Pr. BAIDADA Abdelaziz
Pr. BARGACH Samir
Pr. CHAARI Jilali*
Pr. DIMOU M'barek*
Pr. DRISSI KAMILI Med Nordine*
Pr. EL MESNAOUI Abbes
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
Pr. HDA Abdelhamid*
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
Pr. SEFIANI Abdelaziz
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Décembre 1996

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

Traumato-Orthopédie
Radiologie
Chirurgie Générale- **Directeur CHIS**
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Médecine Interne
Dermatologie
Chirurgie Générale
Anatomie Pathologique
Traumatologie – Orthopédie
Gynécologie –Obstétrique
Dermatologie

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

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Cardiologie - **Directeur HMI Med V**
Urologie
Ophtalmologie
Génétique
Réanimation Médicale

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



Novembre 1997

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

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

Novembre 1998

Pr. AFIFI RAJAA
Pr. BENOMAR ALI
Pr. BOUGTAB Abdesslam
Pr. ER RIHANI Hassan
Pr. BENKIRANE Majid*
Pr. KHATOURI ALI*

Gastro-Entérologie
Neurologie – Doyen de la FMP Abulcassis
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Hématologie
Cardiologie

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*
Pr. AIT OUMAR Hassan
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr.Sououd
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer
Pr. ECHARRAB El Mahjoub
Pr. EL FTOUH Mustapha
Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
Pr. ISMAILI Hassane*
Pr. MAHMOUDI Abdelkrim*
Pr. TACHINANTE Rajae
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Pneumophtisiologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pneumo-phtisiologie
Neurochirurgie
Traumatologie Orthopédie- Dir. Hop. Av. Marr.
Anesthésie-Réanimation Inspecteur du SSM
Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne



Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia
Pr. AJANA Fatima Zohra
Pr. BENAMR Said
Pr. CHERTI Mohammed
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma
Pr. EL HASSANI Amine
Pr. EL KHADER Khalid
Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah*
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
Pr. MAHASSINI Najat
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae
Pr. ROUIMI Abdelhadi*

Neurologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie Directeur Hop. Chekikh Zaied
Urologie
Rhumatologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Anatomie Pathologique
Pédiatrie
Neurologie

Décembre 2000

Pr. ZOHAIR ABDELAH*

ORL

Décembre 2001

Pr. BALKHI Hicham*
Pr. BENABDELJLIL Maria
Pr. BENAMAR Loubna
Pr. BENAMOR Jouda
Pr. BENELBARHDADI Imane
Pr. BENNANI Rajae
Pr. BENOACHANE Thami
Pr. BEZZA Ahmed*
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
Pr. BOUMDIN El Hassane*
Pr. CHAT Latifa
Pr. DAALI Mustapha*
Pr. DRISSI Sidi Mourad*
Pr. EL HIJRI Ahmed
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
Pr. EL MADHI Tarik
Pr. EL OUNANI Mohamed
Pr. ETTAIR Said
Pr. GAZZAZ Miloudi*
Pr. HRORA Abdelmalek
Pr. KABBAJ Saad
Pr. KABIRI EL Hassane*
Pr. LAMRANI Moulay Omar
Pr. LEKEHAL Brahim
Pr. MAHASSIN Fattouma*
Pr. MEDARHRI Jalil
Pr. MIKDAME Mohammed*
Pr. MOHSINE Raouf
Pr. NOUINI Yassine
Pr. SABBABH Farid
Pr. SEFIANI Yasser
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Anesthésie-Réanimation
Neurologie
Néphrologie
Pneumo-phtisiologie
Gastro-Entérologie
Cardiologie
Pédiatrie
Rhumatologie
Anatomie
Radiologie
Radiologie
Chirurgie Générale
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Neuro-Chirurgie
Chirurgie-Pédiatrique
Chirurgie Générale
Pédiatrie **Directeur. Hop.d'Enfants**
Neuro-Chirurgie
Chirurgie Générale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Thoracique
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Médecine Interne
Chirurgie Générale
Hématologie Clinique
Chirurgie Générale
Urologie **Directeur Hôpital Ibn Sina**
Chirurgie Générale
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pédiatrie



Décembre 2002

Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*
Pr. AMEUR Ahmed *
Pr. AMRI Rachida
Pr. AOURARH Aziz*
Pr. BAMOU Youssef *
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
Pr. BENZEKRI Laila
Pr. BENZZOUBEIR Nadia
Pr. BERNOUSSI Zakiya
Pr. BICHA Mohamed Zakariya*
Pr. CHOHO Abdelkrim *

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

Pr. CHKIRATE Bouchra
Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair
Pr. EL HAOURI Mohamed *
Pr. FILALI ADIB Abdelhai
Pr. HAJJI Zakia
Pr. IKEN Ali
Pr. JAAFAR Abdeloihab*
Pr. KRIOUILE Yamina
Pr. LAGHMARI Mina
Pr. MABROUK Hfid*
Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
Pr. OUJILAL Abdelilah
Pr. RACHID Khalid *
Pr. RAISS Mohamed
Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha*
Pr. RHOU Hakima
Pr. SIAH Samir *
Pr. THIMOU Amal
Pr. ZENTAR Aziz*

Janvier 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan
Pr. AMRANI Mariam
Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
Pr. BENKIRANE Ahmed*
Pr. BOUGHALEM Mohamed*
Pr. BOULAADAS Malik
Pr. BOURAZZA Ahmed*
Pr. CHAGAR Belkacem*
Pr. CHERRADI Nadia
Pr. EL FENNI Jamal*
Pr. EL HANCHI ZAKI
Pr. EL KHORASSANI Mohamed
Pr. EL YOUNASSI Badreddine*
Pr. HACHI Hafid
Pr. JABOUIRIK Fatima
Pr. KHARMAZ Mohamed
Pr. MOUGHIL Said
Pr. OUBAAZ Abdelbarre*
Pr. TARIB Abdelilah*
Pr. TIJAMI Fouad
Pr. ZARZUR Jamila

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
Pr. ALLALI Fadoua
Pr. AMAZOUZI Abdellah
Pr. AZIZ Noureddine*
Pr. BAHIRI Rachid

Pédiatrie
Chirurgie Pédiatrique
Dermatologie
Gynécologie Obstétrique
Ophtalmologie
Urologie
Traumatologie Orthopédie
Pédiatrie
Ophtalmologie
Traumatologie Orthopédie
Gynécologie Obstétrique
Oto-Rhino-Laryngologie
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Générale
Pneumophtisiologie
Néphrologie
Anesthésie Réanimation
Pédiatrie
Chirurgie Générale

Ophtalmologie
Anatomie Pathologique
Oto-Rhino-Laryngologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie Réanimation
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Neurologie
Traumatologie Orthopédie
Anatomie Pathologique
Radiologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie
Cardiologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Ophtalmologie
Pharmacie Clinique
Chirurgie Générale
Cardiologie



Chirurgie Réparatrice et Plastique
Chirurgie Générale
Rhumatologie
Ophtalmologie
Radiologie
Rhumatologie

Pr. BARKAT Amina
Pr. BENYASS Aatif
Pr. BERNOUSSI Abdelghani
Pr. DOUDOUH Abderrahim*
Pr. EL HAMZAOUI Sakina*
Pr. HAJJI Leila
Pr. HESSISSEN Leila
Pr. JIDAL Mohamed*
Pr. LAAROUSSI Mohamed
Pr. LYAGOUBI Mohammed
Pr. NIAMANE Radouane*
Pr. RAGALA Abdelhak
Pr. SBIHI Souad
Pr. ZERAIDI Najja

Décembre 2005 Pr. CHANI Mohamed

Avril 2006

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

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
Pr. ACHACHI Leila
Pr. ACHOUR Abdessamad*

Pédiatrie
Cardiologie
Ophtalmologie
Biophysique
Microbiologie
Cardiologie (mise en disponibilité)
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Cardio-vasculaire
Parasitologie
Rhumatologie
Gynécologie Obstétrique
Histo-Embryologie Cytogénétique
Gynécologie Obstétrique

Anesthésie Réanimation

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



Réanimation médicale
Pneumo phtisiologie
Chirurgie générale

Pr. AIT HOUSSA Mahdi*
 Pr. AMHAJJI Larbi*
 Pr. AOUI Sarra
 Pr. BAITE Abdelouahed*
 Pr. BALOUCH Lhousaine*
 Pr. BENZIANE Hamid*
 Pr. BOUTIMZINE Nourdine
 Pr. CHARKAOUI Naoual*
 Pr. EHIRCHIOU Abdelkader*
 Pr. ELABSI Mohamed
 Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
 Pr. EL OMARI Fatima
 Pr. GHARIB Noureddine
 Pr. HADADI Khalid*
 Pr. ICHOU Mohamed*
 Pr. ISMAILI Nadia
 Pr. KEBDANI Tayeb
 Pr. LALAOUI SALIM Jaafar*
 Pr. LOUZI Lhousain*
 Pr. MADANI Naoufel
 Pr. MAHI Mohamed*
 Pr. MARC Karima
 Pr. MASRAR Azlarab
 Pr. MRABET Mustapha*
 Pr. MRANI Saad*
 Pr. OUZZIF Ez zohra*
 Pr. RABHI Monsef*
 Pr. RADOUANE Bouchaib*
 Pr. SEFFAR Myriame
 Pr. SEKHSOKH Yessine*
 Pr. SIFAT Hassan*
 Pr. TABERKANET Mustafa*
 Pr. TACHFOUTI Samira
 Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
 Pr. TANANE Mansour*
 Pr. TLIGUI Houssain
 Pr. TOUATI Zakia

Décembre 2007

Pr. DOUHAL ABDERRAHMAN

Décembre 2008

Pr ZOUBIR Mohamed*
 Pr TAHIRI My El Hassan*

Mars 2009

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



Ophtalmologie

Anesthésie Réanimation
 Chirurgie Générale

Pr. ABOUZAHIR Ali*
 Pr. AGDR Aomar*
 Pr. AIT ALI Abdelmounaim*
 Pr. AIT BENHADDOU El hachmia
 Pr. AKHADDAR Ali*
 Pr. ALLALI Nazik
 Pr. AMINE Bouchra
 Pr. ARKHA Yassir
 Pr. BELYAMANI Lahcen*
 Pr. BJIJOU Younes
 Pr. BOUHSAIN Sanae*
 Pr. BOUI Mohammed*
 Pr. BOUNAIM Ahmed*
 Pr. BOUSSOUGA Mostapha*
 Pr. CHAKOUR Mohammed *
 Pr. CHTATA Hassan Toufik*
 Pr. DOGHMI Kamal*
 Pr. EL MALKI Hadj Omar
 Pr. EL OUENNASS Mostapha*
 Pr. ENNIBI Khalid*
 Pr. FATHI Khalid
 Pr. HASSIKOU Hasna *
 Pr. KABBAJ Nawal
 Pr. KABIRI Meryem
 Pr. KARBOUBI Lamy
 Pr. L'KASSIMI Hachemi*
 Pr. LAMSAOURI Jamal*
 Pr. MARMADE Lahcen
 Pr. MESKINI Toufik
 Pr. MESSAOUDI Nezha *
 Pr. MSSROURI Rahal
 Pr. NASSAR Ittimade
 Pr. OUKERRAJ Latifa
 Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *

PROFESSEURS AGREGES :

Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha
 Pr. AMEZIANE Taoufiq*
 Pr. BELAGUID Abdelaziz
 Pr. BOUAITY Brahim*
 Pr. CHADLI Mariama*
 Pr. CHEMSI Mohamed*
 Pr. DAMI Abdellah*
 Pr. DARBI Abdellatif*
 Pr. DENDANE Mohammed Anouar
 Pr. EL HAFIDI Naima
 Pr. EL KHARRAS Abdennasser*
 Pr. EL MAZOUZ Samir
 Pr. EL SAYEGH Hachem

Médecine interne
 Pédiatrie
 Chirurgie Générale
 Neurologie
 Neuro-chirurgie
 Radiologie
 Rhumatologie
 Neuro-chirurgie
 Anesthésie Réanimation
 Anatomie
 Biochimie-chimie
 Dermatologie
 Chirurgie Générale
 Traumatologie orthopédique
 Hématologie biologique
 Chirurgie vasculaire périphérique
 Hématologie clinique
 Chirurgie Générale
 Microbiologie
 Médecine interne
 Gynécologie obstétrique
 Rhumatologie
 Gastro-entérologie
 Pédiatrie
 Pédiatrie
 Microbiologie *Directeur Hôpital My Ismail*
 Chimie Thérapeutique
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Pédiatrie
 Hématologie biologique
 Chirurgie Générale
 Radiologie
 Cardiologie
 Pneumo-ptisiologie



Anesthésie réanimation
 Médecine interne
 Physiologie
 ORL
 Microbiologie
 Médecine aéronautique
 Biochimie chimie
 Radiologie
 Chirurgie pédiatrique
 Pédiatrie
 Radiologie
 Chirurgie plastique et réparatrice
 Urologie

Pr. ERRABIH Ikram
Pr. LAMALMI Najat
Pr. MOSADIK Ahlam
Pr. MOUJAHID Mountassir*
Pr. NAZIH Mouna*
Pr. ZOUAIDIA Fouad

Gastro entérologie
Anatomie pathologique
Anesthésie Réanimation
Chirurgie générale
Hématologie biologique
Anatomie pathologique

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed
Pr. ABOUELALAA Khalil*
Pr. BELAIZI Mohamed*
Pr. BENCHEBBA Driss*
Pr. DRISSI Mohamed*
Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna
Pr. EL KHATTABI Abdessadek*
Pr. EL OUAZZANI Hanane*
Pr. ER-RAJI Mounir
Pr. JAHID Ahmed
Pr. MEHSSANI Jamal*
Pr. RAISSOUNI Maha*

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



Février 2013

Pr. AHID Samir
Pr. AIT EL CADI Mina
Pr. AMRANI HANCHI Laila
Pr. AMOUR Mourad
Pr. AWAB Almahdi
Pr. BELAYACHI Jihane
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain
Pr. BENCHEKROUN Laila
Pr. BENKIRANE Souad
Pr. BENNANA Ahmed*
0.
Pr. BENSGHIR Mustapha*
Pr. BENYAHIA Mohammed*
Pr. BOUATIA Mustapha
Pr. BOUABID Ahmed Salim*
Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba
Pr. CHAIB Ali*
Pr. DENDANE Tarek
Pr. DINI Nouzha*
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa
Pr. ELFATEMI Nizare
Pr. EL GUERROUJ Hasnae
Pr. EL HARTI Jaouad
Pr. EL JOUDI Rachid*

Pharmacologie – Chimie
Toxicologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Réanimation Médicale
Anesthésie Réanimation
Biochimie-Chimie
Hématologie biologique
Informatique Pharmaceutique

Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chimie Analytique
Traumatologie Orthopédie
Anatomie
Cardiologie
Réanimation Médicale
Pédiatrie
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Neuro-Chirurgie
Médecine Nucléaire
Chimie Thérapeutique
Toxicologie

Pr. EL KABABRI Maria
 Pr. EL KHANNOUSSI Basma
 Pr. EL KHLOUFI Samir
 Pr. EL KORAICHI Alae
 Pr. EN-NOUALI Hassane*
 Pr. ERRGUIG Laila
 Pr. FIKRI Meryim
 Pr. GHFIR Imade
 Pr. IMANE Zineb
 Pr. IRAQI Hind
 Pr. KABBAJ Hakima
 Pr. KADIRI Mohamed*
 Pr. LATIB Rachida
 Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra
 Pr. MEDDAH Bouchra
 Pr. MELHAOUI Adyl
 Pr. MRABTI Hind
 Pr. NEJJARI Rachid
 Pr. OUBEJJA Houda
 Pr. OUKABLI Mohamed*
 Pr. RAHALI Younes
 Pr. RATBI Ilham
 Pr. RAHMANI Mounia
 Pr. REDA Karim*
 Pr. REGRAGUI Wafa
 Pr. RKAIN Hanan
 Pr. ROSTOM Samira
 Pr. ROUAS Lamiaa
 Pr. ROUIBAA Fedoua*
 Pr. SALIHOUN Mouna
 Pr. SAYAH Rochde
 Pr. SEDDIK Hassan*
 Pr. ZERHOUNI Hicham
 Pr. ZINE Ali*

Pédiatrie
 Anatomie Pathologie
 Anatomie
 Anesthésie Réanimation
 Radiologie
 Physiologie
 Radiologie
 Médecine Nucléaire
 Pédiatrie
 Endocrinologie et maladies métaboliques
 Microbiologie
 Psychiatrie
 Radiologie
 Médecine Interne
 Pharmacologie
 Neuro-chirurgie
 Oncologie Médicale
 Pharmacognosie
 Chirurgie Pédiatrique
 Anatomie Pathologique
 Pharmacie Galénique
 Génétique
 Neurologie
 Ophtalmologie
 Neurologie
 Physiologie
 Rhumatologie
 Anatomie Pathologique
 Gastro-Entérologie
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Cardio-Vasculaire
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Pédiatrique
 Traumatologie Orthopédie

Avril 2013

Pr. EL KHATIB Mohamed Karim*
 Pr. GHOUNDALE Omar*
 Pr. ZYANI Mohammad*

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
 Urologie
 Médecine Interne

*Enseignants Militaires



MARS 2014

ACHIR ABDELLAH
BENCHAKROUN MOHAMMED
BOUCHIKH MOHAMMED
EL KABBAJ DRISS
EL MACHTANI IDRISSE SAMIRA
HARDIZI HOUYAM
HASSANI AMALE
HERRAK LAILA
JANANE ABDELLA TIF
JEAIDI ANASS
KOUACH JAOUAD
LEMNOUER ABDELHAY
MAKRAM SANAA
OULAHYANE RACHID
RHISSASSI MOHAMED JMFAR
SABRY MOHAMED
SEKKACH YOUSSEF
TAZL MOUKBA. :LA.KLA.

***Enseignants Militaires**

DECEMBRE 2014

ABILKACEM RACHID'
AIT BOUGHIMA FADILA
BEKKALI HICHAM
BENAZZOU SALMA
BOUABDELLAH MOUNYA
BOUCHRIK MOURAD
DERRAJI SOUFIANE
DOBLALI TAOUFIK
EL AYOUBI EL IDRISSE ALI
EL GHADBANE ABDEDAIM HATIM
EL MARJANY MOHAMMED
FEJJAL NAWFAL
JAHIDI MOHAMED
LAKHAL ZOUHAIR
OUDGHIRI NEZHA
Rami Mohamed
SABIR MARIA
SBAI IDRISSE KARIM

***Enseignants Militaires**

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

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



AOUT 2015

Meziane meryem
Tahri latifa

Dermatologie
Rhumatologie

JANVIER 2016

BENKABBOU AMINE
EL ASRI FOUAD
ERRAMI NOUREDDINE
NITASSI SOPHIA

Chirurgie Générale
Ophtalmologie
O.R.L
O.R.L

2- ENSEIGNANTS – CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS / PRs. HABILITES

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

*Mise à jour le 14/12/2016 par le
Service des Ressources Humaines*





Dédicaces



Louange à Dieu

Que la prière et le salut soit sur le prophète.

Je dédie ce travail :

A mes très chers parents

A ma très chère mère, merci pour vous être sacrifiée pour que vos enfants grandissent et prospèrent, merci de trimer sans relâche, malgré les péripéties de la vie, au bien être de vos enfants, merci pour vos prières, votre soutien dans les moments difficiles, pour votre courage et patience...

Mes chers parents, aucun mot ne se pourra exprimer mon amour pour vous et mon immense reconnaissance.

Veillez trouver dans ce modeste travail l'expression de mes sentiments les plus forts, mon profond respect et ma plus grande gratitude.

A mon frère Abdellah et son épouse Nabila

En témoignage de ma grande affection.

Je vous remercie pour votre soutien et encouragements.

Puisse Dieu combler votre vie de bonheur santé et beaucoup de succès.

Je vous dédie ce travail en vous souhaitons une vie meilleure, pleine de bonheur de prospérité et de réussite.

A mes très chers frères Hicham et Khalid ,

Vous avoir tous à mes côtés est le baume de mon existence..

Je vous dédie ce travail en témoignage de l'amour et de la gratitude pour l'épaule inconditionnelle que vous représentez pour moi.

Je ne saurais exprimer mes sentiments fraternels et chers que j'éprouve pour vous tous.

Que dieu vous protège et consolide les liens sacrés qui nous unissent.

A MES CHERS PETITS NEUVEUX ET NIECES :

RITA ,Hamza ,Bayane et Ihyass

beaucoup Aucune dédicace ne saurait exprimer tout l'amour que j'ai pour vous ,votre joie et votre gaieté me comblent de bonheur.

Puisse Dieu vous garder , éclairer votre route et vous aider à réaliser à votre tour vos rêves les plus chers.

A toute ma famille

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

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

A mes chers MEILLEURS amis(es)

Reda , Houda et Mouhcine

Je ne peux trouver les mots justes et sincères pour vous exprimer mon affection et mes pensées, vous êtes pour moi des frères et sœurs sur qui je peux compter En témoignage de l'amitié qui nous uni et des souvenirs de tous les moments que nous avons passé ensemble, je vous dédie ce travail et je vous souhaite une vie pleine de santé et de bonheur.

A MES AMIS :

Samir, Aicha, Hind, Mehdi, Meryem, Soukayna,

Veillez trouver ici , l'hommage de mon affection et

Ma reconnaissance pour votre amitié qui marquera mes

Souvenirs.



Remerciements

A notre maître el président de thèse
Monsieur le professeur Saïd BENAMAR,
Professeur de Chirurgie .

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

Votre culture scientifique, votre compétence et vos qualités humaines ont suscité en nous une grande admiration, et sont pour vos élèves un exemple à suivre.

Durant notre formation, nous avons eu le privilège de bénéficier de votre enseignement et d'apprécier votre sens professionnel.

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

A notre maître rapporteur de thèse
Monsieur le professeur Jalil MDAGHRI
Professeur de Chirurgie Digestive

Nous avons eu le privilège de travailler parmi votre équipe et d'apprécier vos qualités et vos valeurs.

Votre sérieux, votre compétence et votre sens du devoir nous ont énormément marqués.

Veillez trouver ici l'expression de notre respectueuse considération et notre profonde admiration pour toutes vos qualités scientifiques et humaines.

Ce travail est pour nous l'occasion de vous témoigner notre profonde gratitude.

A notre maître et juge de thèse

Monsieur le professeur Rahal MSSROURI

Professeur de Chirurgie digestive viscérale et générale

Nous vous remercions vivement de l'honneur que vous nous faites en acceptant de siéger parmi notre jury de thèse.

Nous sommes très reconnaissants de la spontanéité avec laquelle vous avez accepté de juger notre travail.

Veillez croire, cher maître, à l'assurance de notre respect et notre considération.

A notre maître et juge de thèse
Monsieur le professeur Ahmed JAHID
Professeur Agrégé Anapathologiste

Nous sommes très honorés de vous avoir parmi ce jury de thèse.

*Puisse ce travail témoigner de ma reconnaissance et de l'estime que je
porte à votre personne.*

Veillez croire à nos sincères remerciements.



*LISTE
DES ABREVIATIONS*

Abreviations

ADP	: Adénopathie
AEG	: Altération de l'Etat Générale
AFIP	: Armed Forces Institute of Pathology
AMM	: Autorisation de Mise sur le Marché
CFG	: Champs à Fort Grossissement
DAC	: Délai avant la première consultation
EMSO	: European Society of Medical Oncology
F	: Femme
FDG	: Fluorodéoxyglucose
FID	: Fosse iliaque droite
FIG	: Fosse iliaque gauche
FOGD	: Fibroscopie oeso-gastro-duodénale
GIST	: Tumeur Stromale Gastro-Intestinale
H	: Homme
HCD	: Hypochondre droit
HCG	: Hypochondre gauche
IRM	: Imagerie par résonance magnétique
MA	: Marge Anale
PDGFA	: Platelet Derived Growth Factor Receptor, alpha polypeptide
RAS	: Rien à signaler

RCP : Réunion en concertation pluridisciplinaire
RECIT : Reponse Evaluation Criteria In Solid Tumors
Sd : Syndrome
T : Taille
TDM : Tomodensitométrie
TEP : Tomographie par émission des positrons
TOGD : Transit oeso-gastro-duodéal



SOMMAIRE

I. INTRODUCTION	2
II. DEFINITION	4
III. HISTORIQUE	6
IV. ETIOPATHOGENIE ET CARACTERISTIQUES MOLECULAIRE DES GIST	9
1. Proteine c-kit et cellule de cajal	10
2. Mutation de c-kit etPDGFRA dans les tumeurs stromales	10
3. Autres altérations génétiques dans les GIST	11
V. MATERIELS ET METHODES	13
1/Buts del'étude	13
1.1. Objectif général	13
1.2. Objectifs spécifiques	13
2/Materiels d'étude	13
2.1. Type et période d'étude	13
2.2. Choix des patients	14
a : Critères d'inclusion	14
b : Critères d'exclusions	14
2.3. Méthodes d'études	14
VI. RESULTATS ET DISCUSSION	32
A/Etude épidémiologique	32
1. Incidence	32
2. Age –sexe	33
3. Siège	34
B.Etude clinique	37
1-Circonstances de découverte	37
2- Signes physiques.....	39
3/- Formes compliqués	40
4 :Associations pathologiques	40

a-Triade de Carney	40
b-Maladie de Recklinghausen	41
c-les tumeurs stromales familiales	41
C.Etude paraclinique	41
1/Bilan biologique	41
2.Bilan morphologique	42
2-1) Echographie	44
2-2/ENDOSCOPIE	49
a):FOGD	49
b) coloscopie et la rectoscopie	53
c) La vidéo-capsule endoscopique	54
d) L'entéropscopie double ballon	54
2-3) Echoendoscopie	55
2-4) Tomodensitométrie	59
2-5) Imagerie par résonance magnétique.....	70
2-6) Tomographie par émission de positron	72
2-7)Les opacifications digestives	74
2-8/Angiographie.....	75
D.Etude anatomopathologique	76
1.Macroscopie.....	76
2.Microscopie	77
2.1. microscopie optique	77
2.2. Microscopie électronique	81
3. Immunohistochimie	81
3 .1. CD117 ou la protéine C-kit	82
3 .2. CD 34	82
3 .3. Les autres marqueurs	83
4.Biologie moléculaire	85
E.DIAGNOSTIC DIFFERETIEL	85
1_ TUMEURS EPITHELIALES	85

2_ LES LEOMYOMES	86
3_ SCHWANNOME	86
4_ LES LYMPHOME DIGESTIFS	86
5_ LES TUMEURS CARCINOIDES	86
6_ LES PARAGANGLIOMES	87
7_ TUMEURS DESMOIDE DU MESENTERE	87
8_ MELANOME.....	87
9_ SEMINOMES	88
10_ LEOMYOSARCOMES	88
11_ LIPOSARCOME DEDIFFERENCIE	88
12_ SARCOME DU STROMA ENDOMETRIAL.....	88
13_ TUMEUR FIBREUSE SOLITAIRE	88
14_ TUMEUR MYOFIBROBLASTIQUE INFLAMMATOIRE	88
F. ETUDE PRONOSTIQUE	89
1. Critères cliniques	89
1.1)L'âge	89
1.2)le sexe	89
1.3) La localisation tumorale	89
2.Critères morphologiques	89
2.1)La taille tumorale	90
2.2)La nécrose tumorale, les zones hémorragiques.....	90
2.3) L'invasion locale	90
3.critères histopronosctiques	90
3.1)la différenciation tumorale	90
3.2)Le compte mitotique	90
3.3)Classification Fletcher	91
3.4) Classification Miettinen (AFIP).....	92
3.5)Les marges de résection	94
3.6) La morphologie cellulaire.....	94
3.7) La rupture tumorale	94

3.8) La densité cellulaire	94
3.9) Le pléomorphisme cellulaire et les atypies cytonucléaires	95
3.10) Effraction muqueuse	95
4. facteurs cytogénétiques et profils mutationnels	95
4.1).Les marqueurs immunohistochimiques	95
4.2) L'activité télomérase	95
4.3) Type de mutation.....	96
G .TRAITEMENT	96
1. Bilan préthérapeutique.....	96
2. Le bilan d'opérabilité	96
3. Le bilan d'extension	96
4. Moyens thérapeutiques	97
4.1.CHIRURGIE	97
4.1.1. Buts	97
4.1.2 . Principes	97
4.1.3. Voies d'abord	99
a)Laparotomie	99
b) Chirurgie coelioscopique	99
c)La voie périnéale	100
d) La voie thoracique	100
4.1.4. Particularité selon le siège	101
a)Estomac	101
b)Intestin grêle et colon	103
c)OEsophage et Rectum	103
4.1.5. RÉSULTATS DE LA CHIRURGIE.....	105
4.2. TRAITEMENT MEDICALE.....	107
4.2.1Chimiothérapie et radiothérapie	107
a) chimiothérapie systémique	107
b) chimioembolisation intra-artérielle hépatique	108
c)Chimiothérapie intra-péritonéale	109

d)Radiothérapie	109
4.3. BIOTHERAPIE CIBLEE	110
4.3.1Imatinib :(Glivec®)	110
a/Bases moléculaires. Pharmacologie	110
b/Imatinib en adjuvant	110
c/En néoadjuvant	112
d/La résistance	113
e /la tolérance	113
f /Évaluation de la réponse tumorale	114
g /Questions non résolues	115
4.3.2Sunitinib	116
4.3.3Regorafenib	116
4.3.4Nilotinib	117
4.3.5Masitinib	117
4.3.6Le sorafénib	118
4.3.7Le pazopanib	118
4.4.Indication	118
4.4.1Tumeurs non métastatiques	118
a)tumeurs localisées	118
b)tumeurs localement avancées	120
4.4.2GIST résécable non métastatique,	120
4.4.3 GIST de résécabilité douteuse ou chirurgie mutilante	121
4.4.4 GIST non résécable, non métastatique	122
4.4.5 GIST métastatique	123
4.5.Les complications	125
H. SURVEILLANCE	125
1/ surveillance clinique	125
2/ surveillance biologique	125
3/surveillance radiologique	126
3.1_ Après résection complète	126

3.2_ Patients traités par imatinib	126
a)TDM	126
b)TEP au FDG.....	128
c)Echodoppler avec injection de PC	128
I. EVOLUTION.....	128
1. Après résection complète	128
1.1. Rémission	128
1.2 Récidive.....	128
a)Récidives locales	129
b)Métastases	129
2. Patients traités par Imatinib	129
2.1- Rémission	129
2 .2 Réponse partielle et stabilisation tumorale	130
VII. CONCLUSION	132
RESUMES	133
ANNEXE	137
BIBLIOGRAPHIE	142



I. INTRODUCTION

Les tumeurs stromales gastro-intestinales qu'on désigne souvent par l'acronyme « GIST » de l'appellation anglaise (Gastro intestinal stroma tumors), sont des tumeurs mésenchymateuses les plus fréquentes du tube digestif. Ces tumeurs naissent à partir des cellules interstitielles de cajal ou de leurs précurseurs.

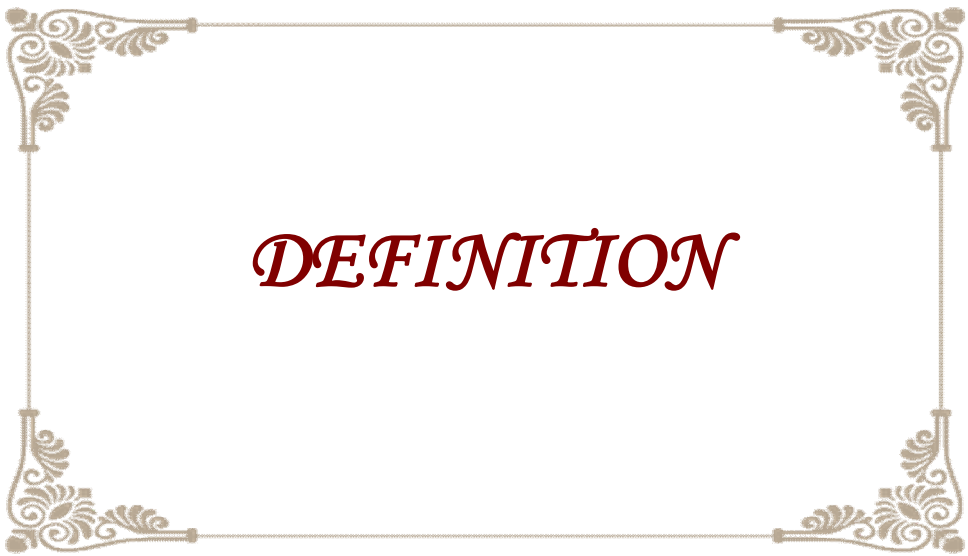
Les GIST justifient un regain d'intérêt depuis une dizaine d'années. Elles étaient autrefois connues sous le terme des tumeurs conjonctives. La meilleure connaissance de leur physiopathologie et le développement de l'immunohistochimie en ont fait une entité à part, dont le diagnostic repose aujourd'hui sur l'anatomopathologie et la mise en évidence de deux marqueurs caractéristiques : la protéine KIT et le CD34.

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

Leur traitement curatif est principalement chirurgical. Cependant, une nouvelle molécule (Imatinib) qui est un inhibiteur de la tyrosine kinase a montré son efficacité dans le traitement des tumeurs agressives récidivantes avec métastases.

Toutefois, même si des recommandations sont éditées pour la prise en charge de ces tumeurs, ces dernières soulèvent encore de nombreux problèmes pour le clinicien, aussi bien diagnostique que thérapeutiques.

A travers une étude rétrospective menée au service de chirurgie viscérale B au CHU Ibn Sina de Rabat nous nous proposons de mettre le point sur les modalités de la prise en charge des tumeurs stromales gastro-intestinales



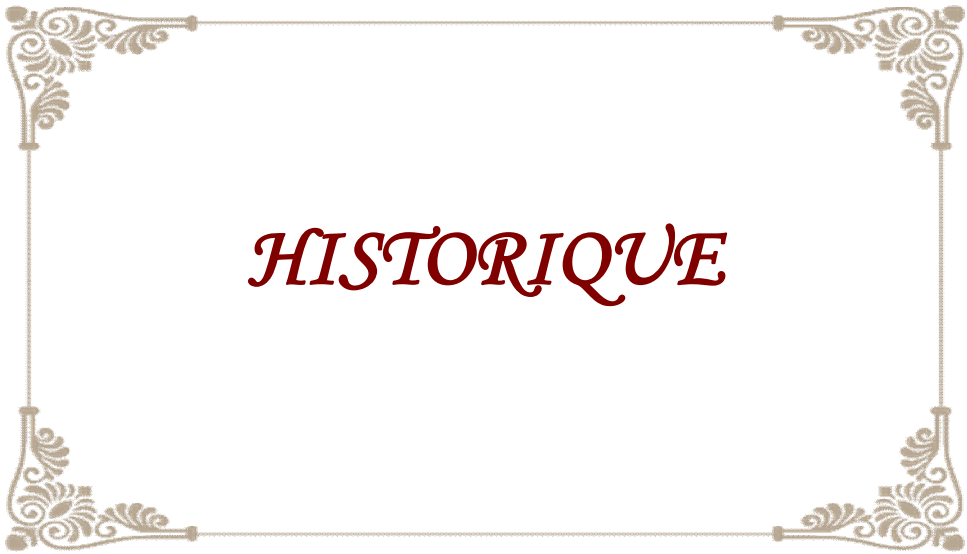
II. DEFINITION :

Les GIST sont définies comme des tumeurs mésenchymateuses prenant naissance dans la paroi du tube digestif, éventuellement du mésentère, présentant des caractéristiques histologiques évocatrices (prolifération de cellules le plus souvent fusiformes, parfois épithélioïdes, rarement pléiomorphes) et exprimant habituellement, mais non constamment, la protéine c-kit, à un niveau suffisant pour permettre sa détection par une technique immunohistochimique [1,2]. Cette expression de c-kit différencie les GIST des autres tumeurs mésenchymateuses du tractus digestif (léiomyomes, leiomyosarcomes...) [3].

Les GIST sont typiquement des tumeurs du tube digestif, cependant on admet que des GIST primitives peuvent aussi se développer dans le mésentère et l'omentum sans connexion directe avec le tube digestif [4].

La présentation histologique est très évocatrice devant des cellules tumorales fusiformes ou épithélioïde, mais il existe aussi des aspects atypiques, voire trompeurs.[5]

Elles sont le plus souvent asymptomatique, découvertes fortuitement lors d'une endoscopie digestive ou d'une intervention chirurgicale. Elles peuvent cependant se révéler par des symptômes digestifs peu spécifiques, à savoir une hémorragie digestive ou une douleur abdominale [6,7].



III. HISTORIQUE

Les tumeurs stromales se développent au niveau du tractus gastrointestinal, suite à la description donnée à l'origine par Stout [3] et d'autres auteurs qui les considéraient comme des néoplasmes du muscle lisse, utilisant les termes de léiomyomes, léiomyosarcomes, léiomyoblastomes et léiomyomes bizarres jusqu'à la fin des années 60.

Au début des années 70, l'utilisation de la microscopie électronique a permis de découvrir que seul un petit nombre de ces tumeurs présentant une différenciation musculaire lisse, en effet les cellules tumorales présentent des prolongements cytoplasmiques différents de ceux que l'on rencontre dans les cellules nerveuses et sont dépourvues des microfilaments typiques des cellules musculaires [8 ;9]

L'introduction de l'immunohistochimie au début des années 80 a permis d'identifier et classer de manière objective et précise les tumeurs mésenchymateuses digestives, en se fondant sur leur profil d'expression de marqueurs de différenciation des cellules musculaires lisses ou des cellules de schwann [10, 11] (la vimentine, la desmine, l'actine, la myosine, et la protéine S100). Mais ces marqueurs immunohistochimiques ne permettent pas d'identifier avec précision ces nouvelles tumeurs, notamment en raison de leur hétérogénéité d'expression, de leur fréquente co-expression au sein d'une même tumeur. Ceci a conduit à une classification plus générique : les tumeurs stromales, terme introduit en 1983 par Masur et Clark [12, 13].

Au début des années 90, il existait une confusion concernant la ligne de différenciation de ces tumeurs stromales. Il est apparu que certaines étaient myogéniques (muscle lisse), d'autres étaient neuronales, d'autres présentaient

une différenciation bidirectionnelle [14]. Une proportion significative de ces lésions à la fois de type épithélioïde et à cellule fusiforme montrait une immunopositivité pour le CD34[15], mais dans les quelques années qui ont suivi, il a été démontré que pas plus de 60% à 70% des TSD étaient positives pour le CD34 et que les tumeurs à cellules schwanniennes ainsi qu'une partie des tumeurs musculaires lisses montraient cette même positivité pour le CD34 [5].

Cette situation confuse a été résolue à la fin des années 90 par la découverte du rôle central de l'activation du c-kit (ou CD117) récepteur du Stem Cell Factor dans les TSD [16,17], découverte qui a révolutionné la compréhension et la prise en charge de ces tumeurs [18]

.Dans le tube digestif, CD117 est quasiment spécifique des cellules interstitielles de Cajal, un réseau de cellules fusiformes localisé dans le plexus mésentérique et impliqué dans la régulation de la motilité intestinale.

Actuellement, la classification des tumeurs conjonctives du tube digestif distingue :

_ Des léiomyomes et léiomyosarcomes : tumeurs rares du tractus intestinal présentant des caractères phénotypiques spécifiques des cellules musculaires lisses.

_ Des schwannomes et des neurofibromes : tumeurs rares présentant des caractères phénotypiques spécifiques des cellules de Schwannou des neurofibromes.

_ Des tumeurs stromales gastro-intestinales qui représentent la très grande majorité des tumeurs conjonctives du tube digestif et qui expriment CD117 [19].



*ETIOPATHOGENIE
ET CARACTERISTIQUES
MOLECULAIRE
DES GIST*

IV. ETIOPATHOGENIE ET CARACTERISTIQUES MOLECULAIRE DES GIST

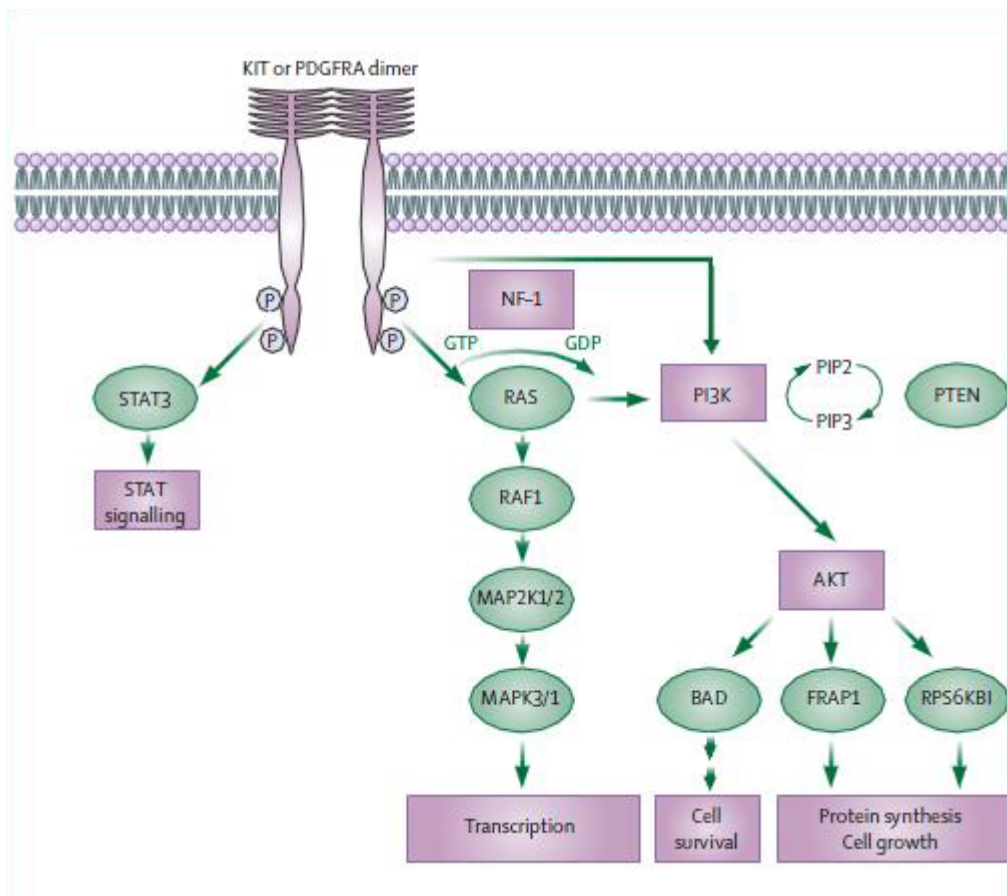


Figure 1 : Cascade de la signalisation par kit ou PDGFRA.

Les tumeurs stromales du tractus digestif (GIST) ont longtemps été source de confusion et de controverses, la découverte récente de mutations du gène c-kit et l'expression de la protéine c-kit par les cellules tumorales ont permis de préciser l'origine histologique des GIST.

1. Protéine c-kit et cellule de cajal :

La protéine c-kit est un récepteur transmembranaire dont la partie extracellulaire a pour ligand un facteur de croissance stem cell factor (SCF) et dont le domaine intracellulaire possède une activité tyrosine kinase. L'activation de la protéine c-kit, par la fixation de son ligand, entraîne la phosphorylation du domaine intracytoplasmique et la stimulation de l'activité tyrosine kinase responsable de l'activation de protéines cibles impliquées dans plusieurs voies de signalisation intracellulaire (fig1). C'est ainsi que la protéine c-kit participe à la régulation de la prolifération et de la différenciation des cellules où elle est normalement exprimée [20] .

Les cellules interstitielles de Cajal sont des cellules mésenchymateuses pacemaker présentes à l'état normal entre les couches circulaires interne et longitudinale externe de la musculature digestive. Elles interviennent dans la régulation de la motilité digestive. C'est à partir de ces cellules que se développeraient les GIST [21].

2. Mutation de c-kit et PDGFRA dans les tumeurs stromales :

En 1998, Hirota et al [22] montraient la présence d'une mutation activatrice d'un gène codant pour un récepteur de type tyrosine kinase, le gène *KIT* dans la plupart des GIST avec une hyperexpression de ce gène en immunohistochimie et une origine possible de la tumeur à partir des cellules de Cajal [23].

On sait maintenant qu'environ 85 % des GIST présentent une mutation activatrice soit de *KIT* soit de *PDGFRA* (Platelet derived growth factor) [24]. Ces anomalies moléculaires jouent un rôle fondamental dans l'initiation tumorale et l'induction du processus de tumorigenèse [26].

La famille des récepteurs tyrosine kinase (RTK), dont les gènes *KIT* et *PDGFRA* font partie, est constituée en majeure partie de récepteurs de facteur de croissance, dont beaucoup, tels RET, ALK, HER2 et EGFR, peuvent avoir une activité oncogénique [26,27].

L'activité oncogénique du récepteur KIT est démontrée dans certaines leucémies aiguës, les séminomes, les mastocytoses et les GIST [28,29].

Dans les GIST, l'activité oncogénique de KIT et PDGFRA est liée à l'hyperexpression et à l'activation de l'un ou l'autre de ces récepteurs. L'activation est due, dans environ 85 % des cas, à la présence de mutations dites « gain de fonction » de l'un des deux gènes.[30,31]

Ces mutations sont responsables de l'expression d'un récepteur dont l'activation est constitutive, c'est à dire indépendante de la liaison à son ligand spécifique [32 ,33,34].

3. Autres altérations génétiques dans les GIST :

Des anomalies chromosomiques récurrentes ont été décrites aussi bien dans les formes bénignes que dans les formes malignes, notamment en 14q et 22q [35, 36].

La comparaison du matériel génomique entre tumeurs bénignes et tumeurs malignes a montré que des pertes, notamment en 9p, et des gains de matériel chromosomique étaient fréquents dans les formes malignes et pourraient avoir une valeur pronostique [37,38].



*MATERIELS
ET METHODES*

V. MATERIELS ET METHODES

1/Buts del'étude :

1.1. Objectif général :

Etudier les aspects épidémiologiques, cliniques, morphologiques, anatomopathologiques, thérapeutiques et évolutifs des tumeurs stromales du tube digestif.

1.2. Objectifs spécifiques :

Enumérer les principaux tableaux cliniques et les différentes circonstances de découverte.

Les modalités paracliniques lors du diagnostic.

Décrire les différentes voies thérapeutiques et leurs résultats.

Apprécier le pronostic global des GIST.

2/Materiels d'étude :

2.1. Type et période d'étude :

Il s'agit d'une étude rétrospective portant sur les tumeurs stromales gastro-intestinales, traitées en service de chirurgie B au CHU Avicenne de Rabat .Cette étude s'étale sur une période de 15ans entre janvier 2004 et Mars 2018.

Ce travail est basé sur la revue de dossiers cliniques, l'interprétation des bilans biologiques et radiologiques, l'analyse de la méthode thérapeutique ainsi que l'évolution des patients.

2.2. Choix des patients :

a : Critères d'inclusion :

Les patients qui sont porteuses de GIST ;

Les patients âgés de plus de 16ans ;

Les patients chez qui le diagnostic histologique à été confirmée.

b : Critères d'exclusions :

Tout patient porteur de tumeurs ayant des résultats histologiques autres que GIST.

Tout patient n'ayant pas eu une preuve histologique.

2.3. Méthodes d'études :

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

Les données épidémiologiques : âge, sexe, fréquence des localisation de la tumeur.

Les données cliniques.

Les données morphologiques : endoscopie digestive, imagerie (échographie, la TDM) .

Les données anatomo-pathologiques macroscopiques et histologiques .

Les données thérapeutiques.

Les données évolutives.

Ces données ont été recueillies sur la fiche d'exploitation (voire l'annexe)

N	Age (ans) /Sexe	ATCD	Clinique	DAC	Anémie /sd inflammatoire	Echo abd	Endoscopie digestive	TDM	IRM	Autres examens	Siege	TRT	Anapath+IHC
1	70/H	RAS	épigastralgies	2ans	Anémie + Sd inf+	Masse solide d'échostructure homogène à contours nets, mesurant 6,26cm de grand axe, au niveau de l'HG sans rapport avec la rate ou le rein G.	FOGD : Gastrite fundique et antrale avec hernie hiatale	Processus lésionnel pariétale d'allure tumorale siège au niveau de la jonction antro-fundique mesurant 8,6cm irrégulière avec des zones de nécrose			gastrique	Resection de la tumeur avec sa base d'implantation	Tumeur à Cellules fusiformes de 8cm de gd axe évoquant unGIST C-KIT + CD34+ 2mitoses /50C FG
2	65/F	Cardiopathie hypertensive sous traitement. Opérée pour fibrome utérin il y'a 20ans	Admise En urgence pour Hémorragie digestive haute + Sd anémique	20J	Anémie + Sd inf+	Epaississement gastrique	FOGD : Formation polyploïde Ulcérée en surface au niveau de la courbure fundique de 25mm de gd axe.				gastrique	Gastrectomie atypique de la face ant de l'estomac	GIST avec faible risque de malignité. 2mitoses /5CFG. C-kit+ CD34+
3	54/H	RAS	Rectorragie +syndrome anémique clinique.	22j	Anémie + Sd inf-	RAS	FOGD : Fundite congestive avec une zone pétychiale COLOSCOPIE : RAS	Processus tissulaire de la dernière anse iléale de 2,6 cm de grand axe			Grêlique (iléon)	Réssection segmentaire du grêle	GIST de faible risque. C-KIT+ CD34+ AML+ Dog1+ .

N	Age / Sexe	ATCD	Clinique	DAC	Anémie / sd inflammatoire	Echo abd	Endoscopie digestive	TDM	IRM	Autres examens	Siège	TRT	Anapath+IHC
4	64/H	RAS	Douleur abdominale type pesanteur	2mois	Anémie + Sd inf+		FOGD : Aspect de compression extrinsèque duodénale à compléter par l'écho-endoscopie	Grosse masse tumorale épigastrique siégant très probablement au duodénum avec nombreuses ADP épigastriques.			Grêlique (duodénum)	Duodénectomie totale préservant la tête du pancreas.	GIST à risque modéré de miettinen et Lasota. CD117+ Dog1+ CD34+ KI67+
5	64/F	HTA sous TRT lly'a 4ans	Epigastralgies dysphagie	3mois	Anémie - Sd inf-	Masse solide d'échostructure homogène à contours nets, mesurant 6,26cm de grande axe, au niveau de l'HG sans rapport avec la rate ou le rein G.	FOGD : Gastrite érythémateuse	Processus tumoral hypodense, bien limité, de la paroi de la petite courbure gastrique de 6cm de taille			gastrique	Tumoréctomie totale avec marges de sécurité de 2cm dans le tissu sain	GIST (Cellules fusiformes) à faible risque C-KIT+ CD34+ 3mitoses/50CFG

N	Age/ Sexe	ATCD	Clinique	DAC	Anémie/ sd inflamma- toire	Echo abd	Endoscopie digestive	TDM	IR M	Autres examen s	Siège	TRT	Anapath+IHC
6	50/M	RAS	Douleur abdominales Chroniques +troubles du transit	2ans	Anémie + Sd inf+	Enorme masse tissulaire hypoéchogène occupant l'hémi- abdomen droit	Gastrite fundique et antrale avec hernie hiatale	Volumineuse masse de 14cm de gd axe, tissulaire, étirant une anse du grêle ;aspect compatible avec un GIST associé à une localisation hépatique secondaire .			mésentère	Biopsie tumorale Volumineuse tumeur impossible à disséquer	GIST de haut risque demalignité Index mitotique dépasse les10 mitoses CD34+ CD117+ AML+ PS100-
7	30/M	RAS	Mélénas+ AEG	18 mois	Anémie + Sd inf-	Epississement digestif de 8mm	FOGD+ coloscopie sont sans anomalies	Entéro-scann : Epaissemen t tissulaire pariétale jéjunal étendu sur 53mm associé à des ADP mésentérique		TOGD : RAS	grêle	Résection ségementaire du grêle	GIST à risque intermédiaire CD117+ CD34+ AML- Desmine- PS100-

N	Age/ Sexe	ATCD	Clinique	DAC	Anémie /sd inflammatoire	Echo abd	Endoscopie digestive	TDM	IRM	Autres examens	Siege	TRT	Anapath+IHC
8	F	Insuffisance cardiaque stade 1	Epigastralgies +Syndrome anémique	2mois	Anémie + Sd inf-	RAS	FOGD : Endobrachi- œsophage nn compliqué Tumeur duodénale évoquant un ampullome vatérien. Coloscopie : Ascension Jusqu'au ségmoïde, côlon malpréparé genant la progrégion.	Processus Tumoral de 46/31mm arrivant aucontact de la tête du pancreas sans interface nette de séparation et faisant saillie ds la lumière duodénale		Echo- endoscopie : Critères d'une tumeur stromale à localisation duodénale	duodénum	Duodéno-pancréa- tectomie céphalique	GIST à Cellules fusiformes de faible risque selon la classification De Fletcher et Mietten Index mitotique faible 1mitose/ 50CFG C-KIT+ Demine- AML- CD34+ CD117+ Limites de résection saines
9	F	Cholécyst écto-mie ily'a 9ans	Douleur abdominale chronique	2ans	Anémie + Sd inf-			Processus lésionnel pariétale d'allure tumorale gastrique de17cmde gd axe			gastrique	Gastrectomie atypique + splenectomie	GIST de haut risque avec limite de résection distale passant en zone lésionnelle. Index mitotique à 19mitose /50CFG CD34+ C-KIT+ CD100+

N	Age / Sexe	ATCD	Clinique	DAC	Anémie / sd inflammatoire	Echo abd	Endoscopie digestive	TDM	IRM	Autres examens	Siège	TRT	Anapath+IHC
10	65/H	Opéré pour masse colique ss documents il'a 2ans Deje opéré pour HI il y'a 10ans	Syndrome rectale +rectorragies	4mois	Anémie + Sd inf-	Présence d'un épaissement rectale	Cotoscopie totale : Présence à8cm de la MA d'un processus hémicirconférentiel sténosant étendu sur 4cm . Résultat anapath : Aspect morphologique d'une anite ulcérée non spécifique.	Processus tumoral rectale d'allure maligne			Rectale	Traitement médicale	Tumeur à Cellules fusiformes CD117+ CD34+ Caldesmon+ AC anti-actine négatif
11	70/F	RAS	Douleur de l'HCDt à type de pesanteur	6mois	Anémie + Sd inf-			Masse de l' HCDt de 10x7cm de diamètre à centre nécrosé.			gastrique	tumoréctomie	Prolifération fusocellulaire d'allure bénigne de10cmde grande axe

N	Age / Sexe	ATCD	Clinique	DAC	Anémie / sd inflammatoire	Echo abd	Endoscopie digestive	TDM	IRM	Autres examens	Siege	TRT	Anapath+IHC
12	58/H	RAS	Mélénas	3mois	Anémie + Sd inf-	RAS	FOGD : Béance cardiale Gastrite antro-fundique, absence de stigmata de saignement. Biopsie : pangastrite sans signe de métaplasie intestinale Coloscopie totale : côlon droit tapissé de sang noirâtre avec issue de sang par la valvule de Bauhin	Le 25/01/2011 : Épaississement pariétale digestif corconférentiel intéressant les anses grêliques au regard de FIG, irrégulier, réduisant la lumière digestive et qui se rehausse de façon très importante. Le 28/06/11 : Boudin d'invagination jéjuno-jéjunale sans dilatation d'amont d'allure tumorale+ADP inguinales bilatérales.			Grêle (jéjunum)	Résection segmentaire du grêle, emportant l'invagination portant sur 30cm du grêle	GIST de faible risque, CD117+ PS100- CD34- C-KIT+ AML+
13	45/H	RAS	Epi-gastralgies Type crampes	Sans	Anémie + Sd inf-	Épaississement digestif de la FIG ?	FOGD : normale. Coloscopie totale : Sans particularités. Rectoscopie : Congestion sous muqueuse modérée recto-sigmoïdienne Biopsie : légère colite sub-aiguë non spécifique	Épaississement pariétale digestif circonférentiel intéressant les anses grêliques au regard de FIG, sans ADP.			grêle	Résection segmentaire du grêle, emportant 32cm de long	Aspect morphologique en faveur d'une GIST à risque intermédiaire selon Fletcher. Limites de résections saines. Index de mitoses : 6mitoses/50CFG C-KIT+ CD34+ CD100+

N	Agz/ Sexe	ATCD	Clinique	DAC	Anémie / sd inflamma toire	Echo abd	Endoscopie digestive	TDM	IRM	Autres examens	Siège	TRT	Anapath+IHC
14	84/F	HTA ss TRT Thrombocytose Idiopathique sous Hydréa Thyroidéctomie en 1984 Cholecystectomie Il y'a 1mois	Mélénas Douleur abdominale	1mois	Anémie + Sd inf-	Estomac de stase avec présence d'une image Hypo- échogène Arrondie mesurant 29mm intraluminaire	FOGD : Masse gastrique de la grande courbure pariétale ombiliquée, sténose post bulbaire Colototale : côlon droit tapissé de sang noirâtre avec issue de sang par la valvule de Bauhin	Présence de 2 processus lésionnels, de siège intra- gastrique, l'un nécrosé de siège fundique mesure 34mm et l'autre à la grande courbure étendu sur 40x23mm sans signes macroscopique d'extension transmurale ni d'infiltrations périgastrique		Echo- endoscopie : Double GIST gastrique dont un est dégénérée.	gastrique	Gastrectomie totale	Prolifération tumorale fusiforme gastrique double à faible risque pour la petite tumeur, et risque agressif pour la grande tumeur Les limites de résection sont saines C-KIT+ CD100+ CD34+ PS100- Actine Musculaire lisse-

N	Age / Sexe	ATCD	Clinique	DAC	Anémie / sd inflammatoire	Echo abd	Endoscopie digestive	TDM	IRM	Autres examens	Siege	TRT	Anapath+IHC
15	43/H	Hernie discale traité par AINS	Epigastralgies + syndrome anémique	5mois	Anémie + Sd inf+		FOGD : Discrète gastrite pétychiale Coloscopie totale : normale	Aspect TDM objectivant une tumeur grélique droite, associée à une ADP mésentérique gauche			grêle	tumoréctomie	GIST à fort potentiel agressif C-KIT+ CD100+ CD34+ PS100- Index mitotique élevé de 15mitoses/50CFG
16	55/H	Diabétique sous insuline	Epigastralgies, AEG	7mois	Anémie + Sd inf+	Normal	FOGD : Béance cardiale Gastrite antro-fundique, absence de stigmates de saignement. Biopsie : pangastrite sans signe de métaplasie intestinale Coloscopie totale : côlon droit tapissé de sang noirâtre avec issue de sang par la valvule de Bauhin	Masse tissulaire hétérogène située en avant de la VCI indépendante du foie, des reins, du pancréas et du côlon, dans un cadre de processus intéressant le grêle			grélique	DPC + colectomie droit	GIST de faible risque, CD117+ PS100- CD34- C-KIT+ AML+

N	Age/ Sexe	ATCD	Clinique	DAC	Anémie /sd inflammatoire	Echo abd	Endoscopie digestive	TDM	IRM	Autres examen s	Siege	TRT	Anapath+IHC
17	70/H	HTA ss TRT AVCI gauche ischémique Tuberculose pulmonaire traité	Constipation chronique	5mois	Anémie – Sd inf+	Epaississement digestif d'allure tumoral de 15mm de diamètre, retrovésicale sans sillon de séparation avec la prostate	Coloscopie : Présence de formation solide, étendue de 11cm à partir de la MA. Biopsie faite Résultat anapathologique objective une tumeur à cellules fusiformes	Processus lésionnel de densité tissulaire refoulant le canal anal Absence d'ADP pelvienne			rectale	tumorectomie	GIST avec haut risque infiltrant la paroi rectale jusqu'à la muscleuse Limites de résection saines Index mitotiques : 15mitoses/10CFG CD100+ CD34+ C-KIT+
18	60/F	Chole- cystectomie	Douleurs épigastriques intenses	20j	Anémie + Sd inf+	Présence au niveau de la fosse iliaque droite d'une image de pseudorein de 44mm s'étendant jusqu'à l'hypogastre +fine lame d'épanchement	FOGD : Gastrite érythémato- blancâtre	Aspect de syndrome occlusif grêlo- colique d'origine tumoral			Coecale	Iléo- colectomie droite	GIST grêlique de faible risque CD117+ AntiAML+ CD34- Index mitotique=2/50CFG

N	Age/ Sexe	ATCD	Clinique	DAC	Anémie /sd inflammatoire	Echo abd	Endoscopie digestive	TDM	IRM	Autres examens	Siege	TRT	Anapath+IHC
19	80/H	Diabétique sous insuline .	hématémèses	2mois	Anémie + Sd inf+	Normal	FOGD : Présence d'un processus sous- cardial bourgeonnant avec saignement actif très important Biopsie faite, Anapath : antro-fundite chronique HP-	Masse tissulaire sous cardial de 7cm de diamètre de grand axe		Echo- endoscopie : tumeur sous cardiale sous muqueuse respectant la muqueuse et la muscleuse, de 5cm environ.	gastrique	Gastrectomie totale	GIST gastrique de potentiel agressif intermédiaire CD117+ AntiAML- CD34+ Index mitotique=5/50CFG Rares foyers de nécrose
20	60/F	RAS	Epigastralgies	1mois	Anémie + Sd inf+		FOGD : Compression extrinsèques au niveau de la paroi postérieure de l'estomac ,rétrécissant la zone de JAP. Antrite érythémateuse	Présence d'un processus lésionnel d'allure tumoral comblant l'arrière cavité des épiploons, de densité hétérogène après l'injection de PC			gastrique	Gastréctomie partielle emportant la tumeur	GIST à fort potentiel agressif C-KIT+ CD100+ CD34+ PS100- Index mitotique élevé de 20mitoses/50CFG

N	Age/ Sexe	ATCD	Clinique	DAC	Anémie /sd inflammatoire	Echo abd	Endoscopie digestive	TDM	IRM	Autres examens	Siege	TRT	Anapath+IHC
21	70/H	HTA sous TRT	Hématémèses +syndrome anémique	7mois	Anémie + Sd inf+	Masse arrondie de contours irréguliers de l'HG .	FOGD : Formation ulcéro- bourgeonante au niveau de la région antrale Biopsie faite Résultats anapath :cellules fusiformes et épithéloïdes	Masse tissulaire d'allure tumorale siège au niveau antrale avec un diamètre de 6cm de gd axe		TOGD : masse lacunaire gastrique +stase gastrique	Gastrique (antre)	Gastrectomie polaire inférieure+curage ganglionnaire	Aspect histologique d'une tumeur stromal à haut risque de malignité CD117+ CD34+ Index mitotique =12mitoses/50 CFG
22	F	RAS	Epigastralgies	1an	Anémie + Sd inf-	Processus expansive occupait l'épigastre et l'hypocoste droit	FOGD : Processus hypertrophique sous cardial Biopsie faite Résultats anapath : tumeur à cellules fusiformes très probablement un GIST	Masse tissulaire pariétale d'allure tumorale siège au niveau de la région sous cardial, mesurant 21cm de grand axe			Gastrique (cardia)	Gastrectomie +spléno-pancréa- tectomy caudale	tumeur à C fusiformes évoquant un GIST de faible potentiel agressif C-KIT + CD34+ AML- Desmine- PS100- 2mitoses /50C FG

N	Age/ Sexe	ATCD	Clinique	DAC	Anémie / sd inflammat- oire	Echo abd	Endoscopie digestive	TDM	IRM	Autres examens	Siège	TRT	Anapath+IHC
23	F	RAS	Epigastralgies Hématémèse Syndrome anémique clinique	20j	Anémie + Sd inf+		FOGD : Formation pseudo-polypoïde sous muqueuse au niveau de la région fundique Biopsie faite Résultats anapath : processus à cellules fusiformes	Processus lésionnel pariétale d'allure tumorale siège au niveau de la région fundique de 3,5 cm de gd axe			Gastrique (fundus)	tumorectomie	GIST gastrique de fort potentiel de malignité C-Kit+ CD34+ AML- Desmine- PS100- Index mitotique =10 mitoses /50CFG
24	43/H	RAS	Mélaenas Sd anémique clinique	13 mois	Anémie + Sd inf+	Epaissem- ent gastrique	FOGD : ulcération au niveau duodé- nal de 1cm Biopsie faite Résultat anapath : duodénite interstitielle avec un petit foyer suspect	Processus lésionnel siège au niveau du duodénum de 12cm de diamètre			Grêle (duodénum)	DPC+ Colectomie segmentaire du transverse	GIST à haut risque de malignité C-KIT+ CD34+ AML- PS100- 14 mitoses /50CFG

N	Age/ Sexe	ATCD	Clinique	DAC	Anémie / sd inflammatoire	Echo abd	Endoscopie digestive	TDM	IRM	Autre exam- en	Siège	TRT	Anapath+IHC
25	63/H	HTA/ Diabete sous TRT	Epi- gastralgies AEG Masse deHCG	2ans	Anémie + Sd inf+	Masse hétérogène, limites irrégulières, au niveau de l'HCG	FOGD : Gastrite érythémateuse antrale Biopsie faite Résultats anapath : cellulesfusiformes en faveur d'un GIST avec un index mitotique de 5mitoses /50CFG	Masse tissulaire d'origine gastrique d'allure tumorale de 6cm de diamètre de gande axe, avec métastases hépatique			gastrique	TRT médicale par GLIVEC	Tumeur à Cellules fusiformes C-KIT + CD34+ AML- 5mitoses /50CFG
26	42/H	RAS	Syndrome anémique clinique Masse au niveau du flanc droit	1an	Anémie + Sd inf-		FOGD : discrète gastrite pétéchiol Coloscopie : normal	Masse tissulaire grêlique mesurant 15cmde grand axe avec zone de nécrose et de calcification Présence d'ADP mésentérique			grêle	Résection de la tumeur emportant le grêle envahit et le côlon droit	Tumeur à Cellules fusiformes de avec importante activité mitotique 20mitoses /50CFG Et zones de nécrose ischémique C-KIT+ PS100-
27	37/H	RAS	Douleur abdominale Masse abdomino- pelvienne	8mois	Anémie + Sd inf-	Masse solide abdomino- pelvienne d'échostrctu re hétérogène à contours irréguliers		Volumineuse masse tissulaire abdominale de 30 cm de grand axe			péritoine	Tumorectomie	Tumeur à Cellules fusiformes avec faiblepotentiel agressif index mitotique=6mitose s /50CFG CD34+ C-KIT+ PS100-

N	Age/ Sexe	ATCD	Clinique	DAC	Anémie / sd inflammat oire	Echo abd	Endosco- pie digestive	TDM	IRM	Autres examens	Siege	TRT	Anapath+IHC
28	27/H	RAS	Douleur abdominale diffuse	1an	Anémie + Sd inf-	Formation tissulaire hétérogène sous ombilicale		Masse tissulaire grêlique mesurant 6cm de grand axe			grêle	Résection grêlique Segmentaire	Tumeur à Cellules fusiformes de index mitotique 5mitoses /50CFG C-KIT+ PS100-
29	56/H	RAS	Douleur abdominale diffus +AEG+masse sus ombilicale	1an	Anémie + Sd inf-	Masse tissulaire sus- ombilical		Masse tissulaire liquidienne cloisonnée située en intra péritonéale de 31cm de grand axe			péritoine	Biopsie écho- guidée» nn opéré	Tumeur à Cellules fusiformes avec importante activité mitotique 18mitoses /50CFG C-KIT+ Dog1+ DESMINE- PS100-
30	52/H	RAS	Douleur Abdominale chronique	6 Mois	Anémie - Sd inf-			Masse tissulaire mésentérique, bien limitée de 15cm de grand axe, hétérogène, Indépendantes des structures avoisnantes			mésentère	Tumorectomie + Resection segmentaire du grêle	Tumeur à Cellules fusiformes de avec importante activité mitotique 10mitoses /50CFG Et zones de nécrose ischémique C-KIT+ PS100-

N	Age/ Sexe	ATCD	Clinique	DAC	Anémie / sd inflamma- toire	Echo abd	Endoscopie digestive	TDM	IRM	Autres examens	Siege	TRT	Anapath+IHC
31	43/F	RAS	Douleur de la FIG sans rectorragies	6 Mois	Anémie + Sd inf-	Masse hypéréchogène avec des zones hypoéchogènes	Rectoscopie : Pas de lésion endoluminale		Volumineuse masse rectale d'allure nécrosée bien circonscrite	Lavement baryté : lacune Du bord gauche de l'ampoule rectale	Rectum	Réséction colo-anale protégée Par iléostomie latérale	Tumeur à Cellules fusiformes activités mitotique 5mitoses /50CFG C-KIT+ CD34+ PS100+ AML+
32	45/H		Epi- gastralgies mélaenas	6 Mois	Anémie + Sd inf-	Epaississement digestif	FOGD : pseudo Diverticule antral pré- pylorique Biopsie faite Résultats anapath : Présence de cellules fusiformes	Masse tissulaire d'origine gastrique d'allure tumorale mesuran t 12cmde grand axe			Estomac (antre)	Gastrectomie totale	Tumeur à C fusiformes activité Mitotique= 5mitoses /50CFG Et zones de nécrose ischémique C-KIT+ PS100-
33	68/H	HTA depuis 5ans sous TRT	Epigastralgie Sd anémique+	13mo is	Anémie + Sd inf-	Epaississement de laparoi gastrique	FOGD : Formation ulcéro- bourgeonnante au niveau cardial Biopsie faite Résultats anapath : GIST	Masse tissulaire gastrique irrégulièr e de 16cm de grand axe			Estomac (cardia)	Gastrectomie totale	Tumeur à Cellules fusiformes activités mitotique 8mitoses /50CFG C-KIT+ CD34+ PS100- AML-

N	Age/ Sexe	ATCD	Clinique	DAC	Anémie / sd inflammato- ire	Echo abd	Endoscopie digestive	TDM	IRM	Autres examens	Siege	TRT	Anapath+IHC
34	30/F	RAS	Epigastralgies Vomissement Mélaenas Sd anémique clinique	3 Mois	Anémie + Sd inf-		FOGD : Formation ulcéro- bourgennante Biopsie faite mais non concluante	Processus Lésionnel Gastrique de 10cm de grand axe			Gastrique (antre)	Gastrectomie des 4/5 + curage gg	GIST gastrique activité mitotique 5mitoses /50CFG C-KIT+ CD34+ PS100+ AML+
35	58/H	RAS	Epigastralgies Hématémèse Ad anémique Ascite	2 Mois	Anémie + Sd inf+	Image de pseudo-Rein Epanchement péritonéal	Formation ulcéro- bourgennante Biopsie faite Résultats anapath : cellules épithéloïdes Mitoses modérées	Processus tumorale à point de départ gastrique d'écho- structure tissulaire mesurant 12cm de gd axe			Gastrique (fundus)	Adressé à l'INO pour TRT médical	Tumeur à Cellules épithéloïdes de potentiel de malignité intermédiaire C-KIT+ CD34+ PS100+ AML+
36	62/F	RAS	Mélaenas+ Hématémèse	2 Mois	Anémie + Sd inf+	Epaississement digestif	FOGD : Formation ulcéro- bourgennante au niveau du cardia Biopsie faite Résultats anapath : GIST gastrique	Processus tumorale siège au niveau gastrique d'échostructur e tissulaire mesurant 7cm de grand axe Absence d'épanchemen t péritonéal		TOGD : Processus sténosant gastrique	Gastrique (cardia)	Gastrectomie totale	Tumeur à Cellules fusiformes de potentiel de malignité intermédiaire C-KIT+ CD34+ PS100- AML- Index mitotique=6mitoses/ 50CFG



*RESULTATS
ET DISCUSSION*

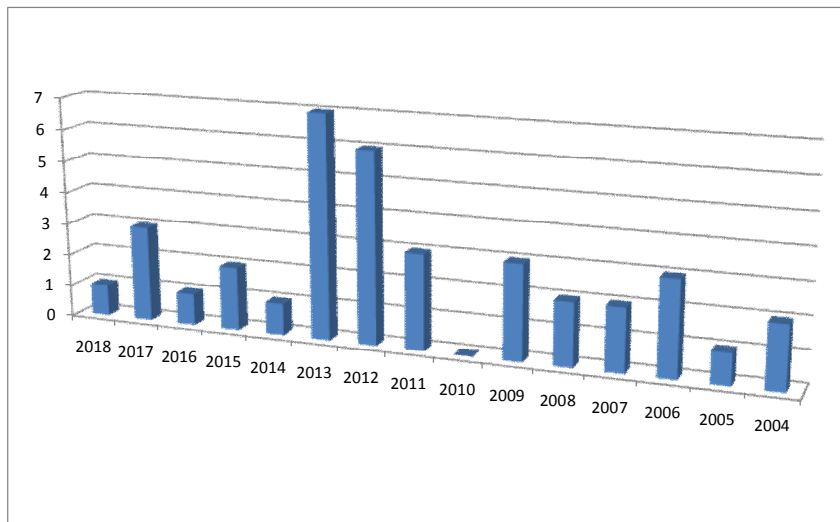
VI. RESULTATS ET DISCUSSION

A/Etude épidémiologique :

1. Incidence:

On estime que l'incidence dans les pays occidentaux est de 15/1.000.000 d'habitants/an ce qui représente environ 800-900 nouveaux cas/an en France [8,9], Elles représentent moins de 1% de l'ensemble des tumeurs malignes du tube digestif [39].

Dans notre série, 36 cas ont été révélés entre janvier 2004 et mars 2018, avec un pic pour la période 2013-2012.

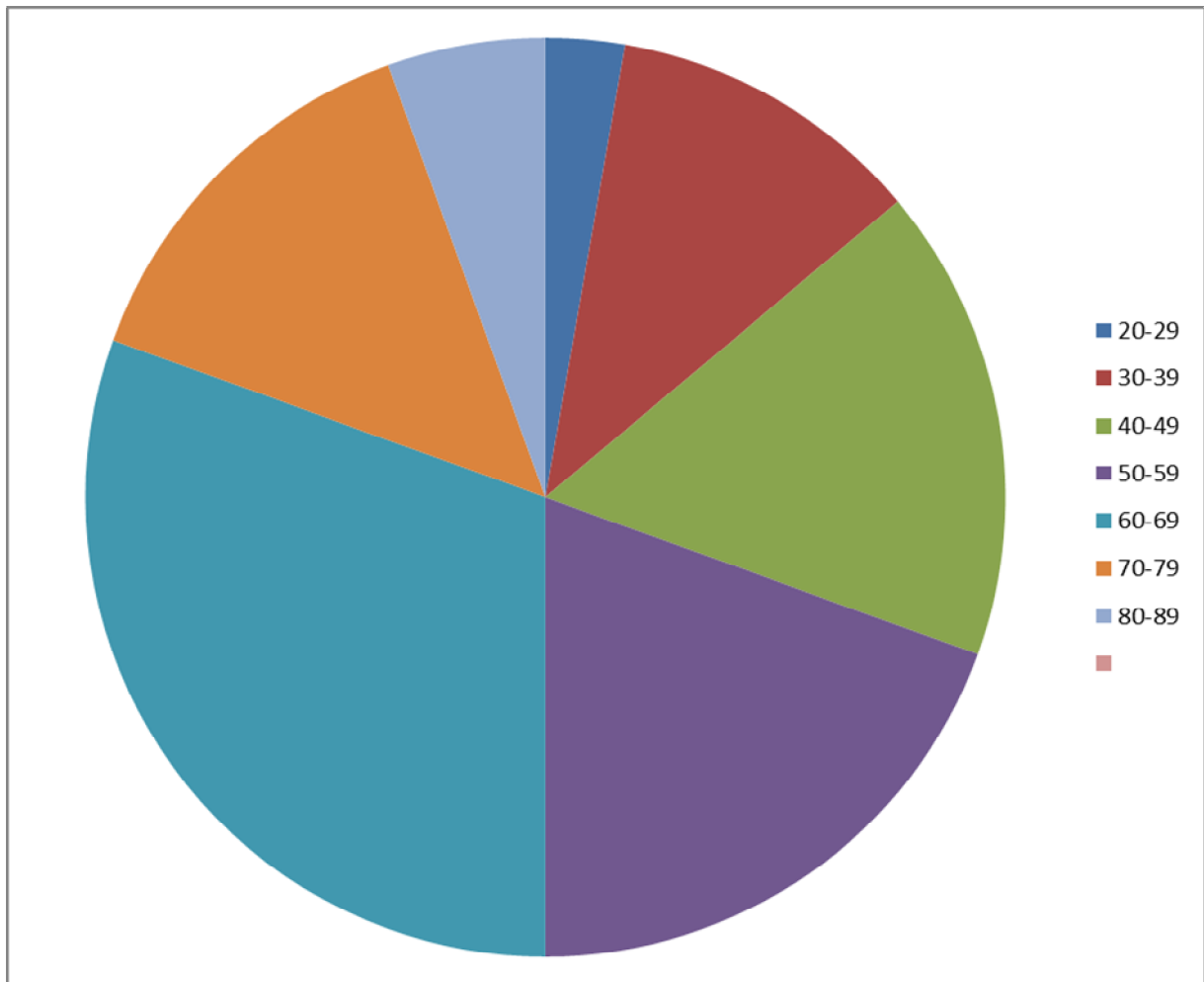


Graphique1 : fréquence hospitalière selon les années dans notre série

2. Age –sexe :

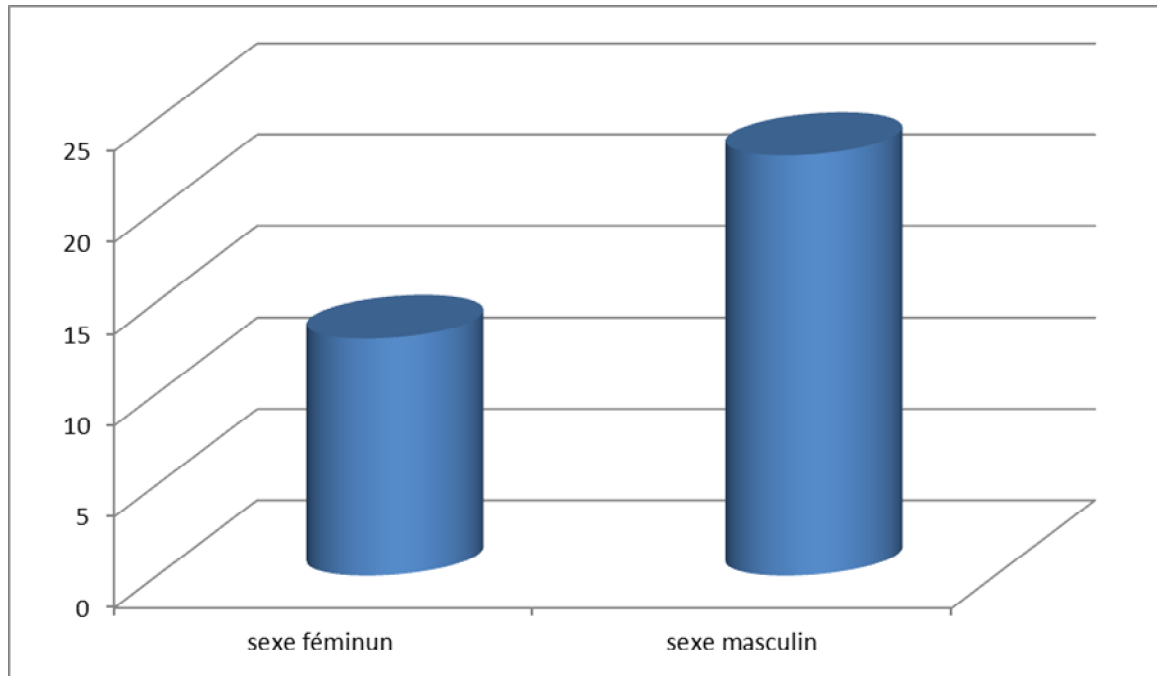
L'âge médian du diagnostic dans la plupart des séries est compris entre 55 - 65ans, rarement avant l'âge de 40 ans ; avec une prédominance masculine ,60% des hommes versus 40% des femmes [13,14].

L'âge de nos patients variait entre 27ans et 84ans, avec une moyenne de 55,5ans .



Graphique 2 montrant la répartition de nos patients selon les différents tranche d'age .

En ce qui concerne le sexe Dans notre étude, qui englobent 36cas, 13 sont de sexe féminin ,23cas de sexe masculin, avec un sex ratio de 1,8 à prédominance masculine.



Graphique 3 montrant la répartition des patients selon le sexe.

3. Sièges :

Les GIST peuvent se développer n'importe où le long du tube digestif, avec une fréquence décroissante de l'estomac vers le rectum.

Dans la littérature la répartition des GIST dans l'ensemble du tube digestif est comme suit :

L'estomac (50% - 70%), l'intestin grêle (20% - 30%), le colon et le rectum (5%-10%), la localisation oesophagienne est de 5% , le péritoine et le mésentère moins de 5% [40,41].

Les différentes localisations retrouvées dans notre série sont :

L'estomac dans 18 cas, soit 50./ des cas

L'intestin grêle dans 11 cas ,soit 30./ des cas

Rectum dans 2 cas ,soit 5./ des cas

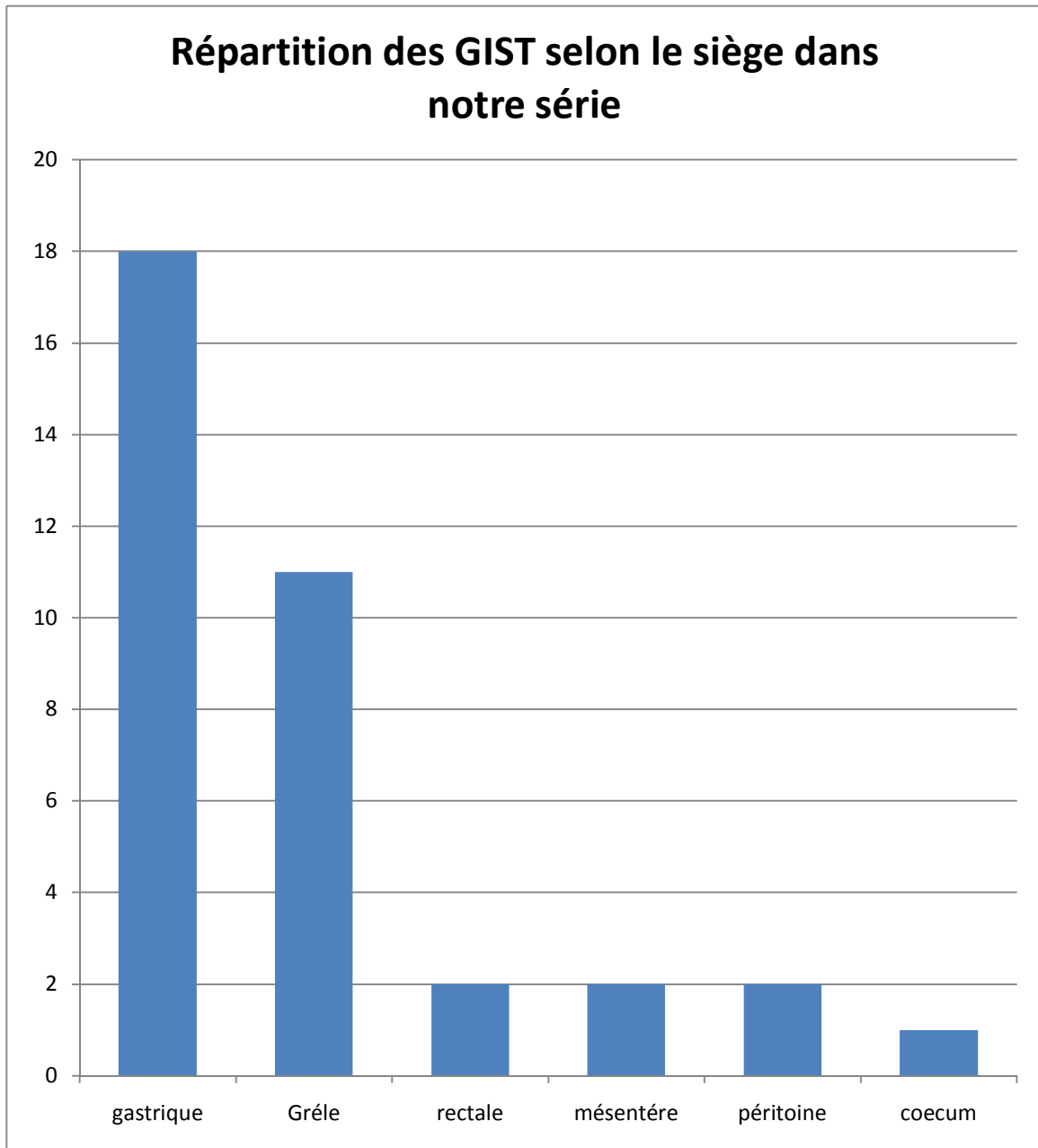
Péritoine dans 2 cas, soit 5 ./ des cas

Mésentère dans 2 cas, soit 5./

Et le coecum avec un seul cas. soit 2./

Siège de la tumeur	Dans la littérature	Notre série %
Estomac	50% - 70%	50./
L'intestin grêle	20% - 30%	30./
Mésentère	moins de 5%	5./
Péritoine	moins de 5%	5./
Rectum	(5%-10%),	5./
Coecum		2./
Œsophage	5./	_____

Tableau1 :comparaison entre la répartition des GIST le long du tube digestif entre la littérature et notresérie.



Graphique4 illustre la distribution des GIST selon le siège

B. Etude clinique

1- Circonstances de découverte:

Les circonstances de découverte varient en fonction de la localisation, souvent fortuite lors d'une endoscopie digestive haute pour les lésions gastriques, Les symptômes les plus fréquents des GIST esophagiennes sont la dysphagie et la perte de poids [44]. Les GIST de l'estomac peuvent se révéler par une hémorragie gastro-intestinale (20 %-50 %), une douleur abdominale (40-50%) ou une masse palpable (25%-40%).[42,43]

Dans notre série les symptômes les plus fréquents sont :

-les douleurs abdominales révélatrices chez 25 cas , soit 70 ./ des cas ,dominés par les épigastralgies.

-le syndrome hémorragique observé chez 14 cas ,soit 40./ , dans 7cas présentaient des mélaenas, 5cas présentaient des hématémèses,et, 2 cas des rectorragies.

-syndrome anémique clinique trouvé chez 9 cas ,soit 25 ./.

-AEG notée chez 6 patients 17 ./.

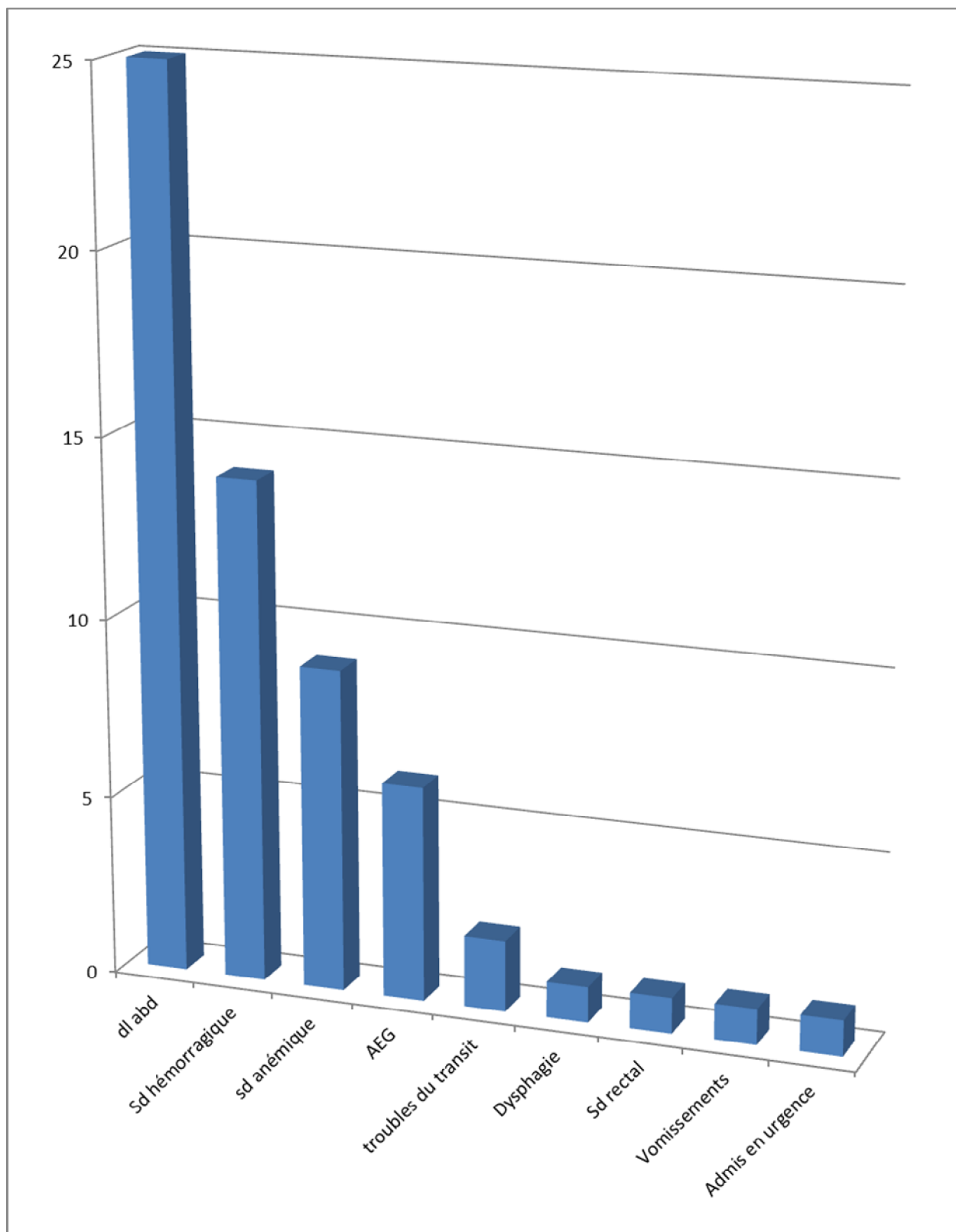
-Des troubles de transit retrouvés chez 2 patients.

-Dysphagie chez un seul patient.

-syndrome rectale retrouvé chez un seul cas.

-Des vomissements sont reportés par un seul patient.

- un seul patient est admis en urgence pour hémorragie digestive.



Graphique5 : distribution des symptômes les plus fréquents dans notre série

Du fait de leur caractère non spécifique, les symptômes évoluent le plus souvent sur plusieurs mois, ce qui explique le retard diagnostique, dans notre série la durée d'évolution de la symptomatologie avant la première consultation était de 20j à 5ans ,avec une mouyenne de 30mois.

2- Signes physiques:

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.

Une masse abdominale (dans 1/3 des cas)

Une tumeur palpée lors d'un examen clinique est souvent maligne [44].

Le reste de l'examen clinique devra rechercher des adénopathies périphérique, en particulier un ganglion de Troisier en sus claviculaire gauche. Il ne faut pas oublier l'examen des orifices herniaires ainsi que les toucher pelviens.

Dans notre série les résultats de l'examen physique étaient comme suit :

-masse abdominale dans 8 de nos patients soit 22% :

-ascite chez un seul patient .

3/- Formes compliqués :[45]

L'hémopéritoine :

Cette complication est l'apanage des tumeurs malignes volumineuses exoluminales hyper vascularisées et siège de nécrose centrale.

Forme nécrosée :

Cette forme peut s'accompagner d'une fistule faisant communiquer la cavité néoformée avec la lumière digestive et être source d'hémorragie digestive et de surinfection tumorale.

Forme obstructive :

L'obstruction du cardia serait l'origine d'une dysphagie basse. Les localisations juxtapyloriques peuvent s'accompagner d'accidents obstructifs pyloriques. Les localisations gréliques et colorectales peuvent réaliser de véritables tableaux d'occlusion.

4 :Associations pathologiques:

a-Triade de Carney :

survient chez la jeune fille dans 80 % des cas, associant GIST, chondromes pulmonaires et paragangliomes extra-surréaliens [46], il s'agit de lésions multiples de l'antre gastrique réalisant des proliférations tumorales hypercellulaires à contingents double, épithélioïde et fusiforme, l'expression du CD117 et du CD34 est diffuse et multiples[46], ces tumeurs métastasent au niveau ganglionnaire dans 30 % des cas.

Sur le plan cytogénétique, les mutations KIT et PDGFRA retrouvées dans les GIST sporadiques sont habituellement faibles dans la triade de Carney[47].

b-Maladie de Recklinghausen :

Ou la neurofibromatose type I, peut s'accompagner de multiples GIST, notamment au niveau du grele avec généralement une présentation dès la quatrième décennie. les mutations typiques de KIT et PDGFR alfa sont rarement observées dans les GIST associés a cette maladie[48].

c-les tumeurs stromales familiales :

Sont rares,parfois associees à une hyperpigmentation ,un urticaire.[42]

Dans notre série, aucune de ces associations syndromiques n'a été observée.

C.Etude paraclinique :

1/Bilan biologique:

La biologie est souvent muette et peu contributive, on peut trouver :

-une anémie, sera la conséquence directe du saignement .

-un syndrome inflammatoire biologique avec une VS élevée de la1ère heure.[53]

-autres anomalies sont rares : une cytolysé hépatique et/ou cholestase hépatique encas de lésions hépatiques secondaires, une hyperleucocytoses modérée àprédominance neutrophile, signe de complication infectieuse.

Tous les patients ont effectués un bilan standars fait de NFS , VS ,CRP,TP,TCA.

28 de nos patients ont un syndrome anémique biologique soit 78 ./ des cas.

12 de nos patients ont un syndrome inflammatoire soit 34 ./.

Il n'existe pas de marqueur tumoral spécifique[53] .

2.Bilan morphologique :

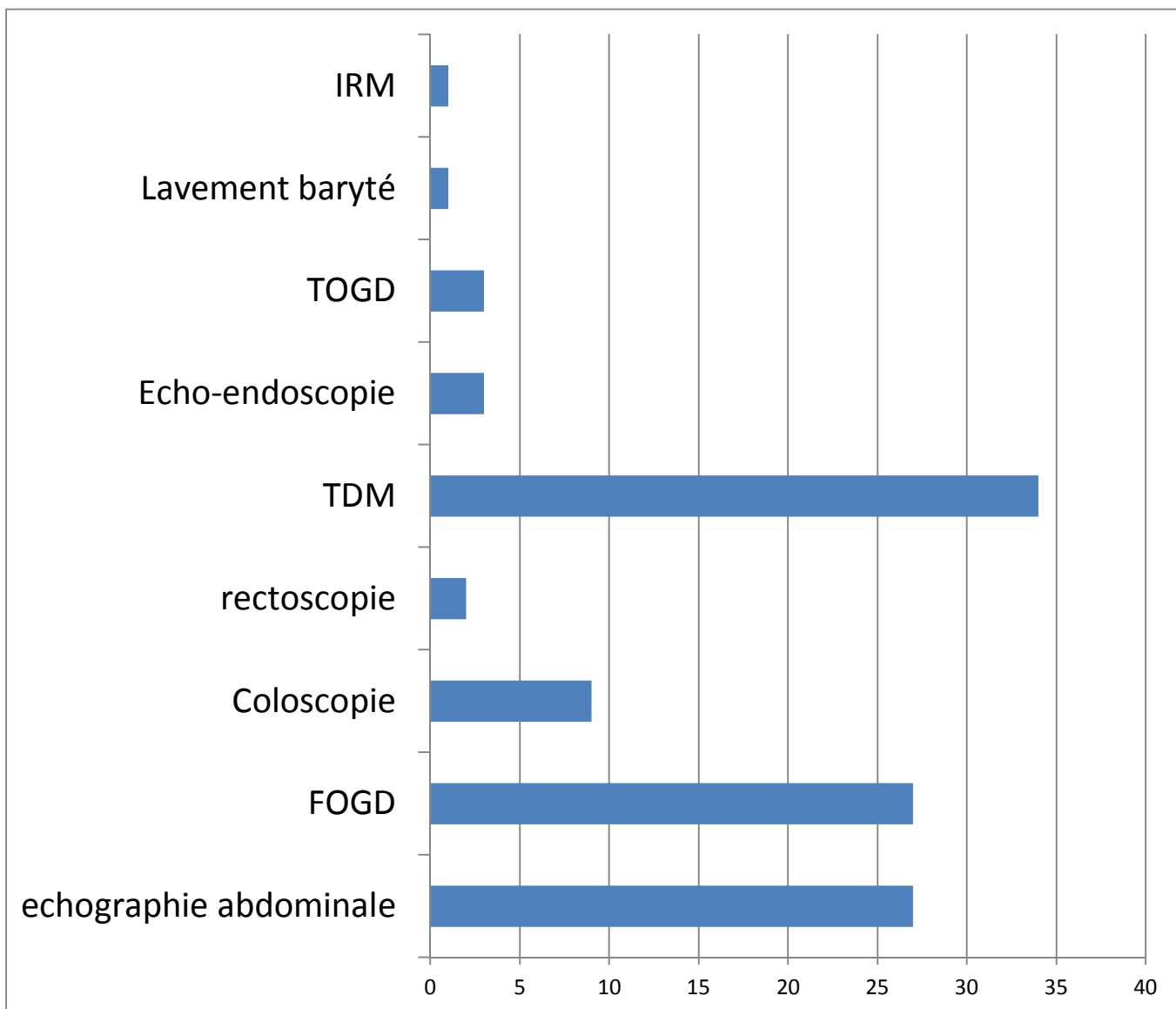
Les examens utiles pour le diagnostic des GIST dépendent de la taille et de la localisation de la tumeur [49].

Pour les tumeurs de moins de 5 cm et de siège oesogastrique ou colorectal, une simple endoscopie permet d'évoquer le diagnostic qui peut être confirmé par une échoendoscopie.

Pour les petites GIST du grêle, le diagnostic est porté par un entéroscanner et/ou une entéroscopie. L'utilisation de la vidéocapsule peut comporter un risque d'occlusion si la lumière digestive est réduite par la taille de la tumeur.

Dans le cas de GIST très volumineuses, le scanner abdominal reste l'examen de référence.[50]

Le graphique suivant représente un listing bref de l'ensemble des examens complémentaires morphologiques qui ont été réalisés chez nos patients :



Graphique6 :montre l'ensemble des examens complémentaires réalisés dans notre série.

2-1) Echographie :

L'échographie constitue un examen 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 réalisable [51].

Les GIST se présentent le plus souvent comme une masse arrondie de la paroi digestive, l'aspect de la masse est variable selon l'existence ou non d'une communication avec la lumière digestive. Ainsi, le centre de la masse peut être liquidien en cas de nécrose tumorale ou hyperéchogène excentré en cas de communication avec le tube digestif. [52]

L'échographie doppler avec produit de contraste est une technique simple, peu coûteuse, non irradiante permettant de détecter les modifications précoces de la néovascularisation tumorale et de suivre les patients à long terme, afin de détecter une récurrence secondaire par le biais d'une revascularisation des lésions, qui, sous traitement, deviennent normalement nécrotique. [53]

L'échographie permet de faire le bilan d'extension local et régional à la recherche de métastases. Elle permet également de guider les ponctions biopsies pour confirmer le diagnostic. [54]

Dans notre série, 27 patients ont bénéficié d'un bilan échographique abdominale soit 75.%, qui a montré :

Siège	anomalies	fréquence
Estomac	-Épaississement gastrique -image intraluminale hypoéchogène	-4cas -1cas
HCG	-Masse solide homogène à contours nets -masse hétérogène à contours irréguliers	-2cas -1cas
HCD	-processus expansif -masse tissulaire	-1cas -1cas
Epigastre	-image de pseudo-rein	-1cas
Grele	-épaississement grêlique -formation tissulaire hétérogène sous ombilicale	-1cas -1cas
Rectum	-épaississement rectale -masse rectale hyperéchogène -épaississement digestif rétro-vésical sans sillon de séparation avec la prostate	-1cas -1cas -1cas
Péritoine	-Épaississement péritonéale -masse solide abdomino-pelvienne d'échostructure hétérogène, à contours irréguliers -masse tissulaire sus-ombilicale	-1cas -1cas -1cas
FID	-image de pseudo-rein	-1cas
FIG	-épaississement digestif	-1cas
Mésentère	Enorme masse tissulaire hypoéchogène occupant l'hémi-abdomen droit	1cas

L'échographie était normale sans anomalies dans 3cas.

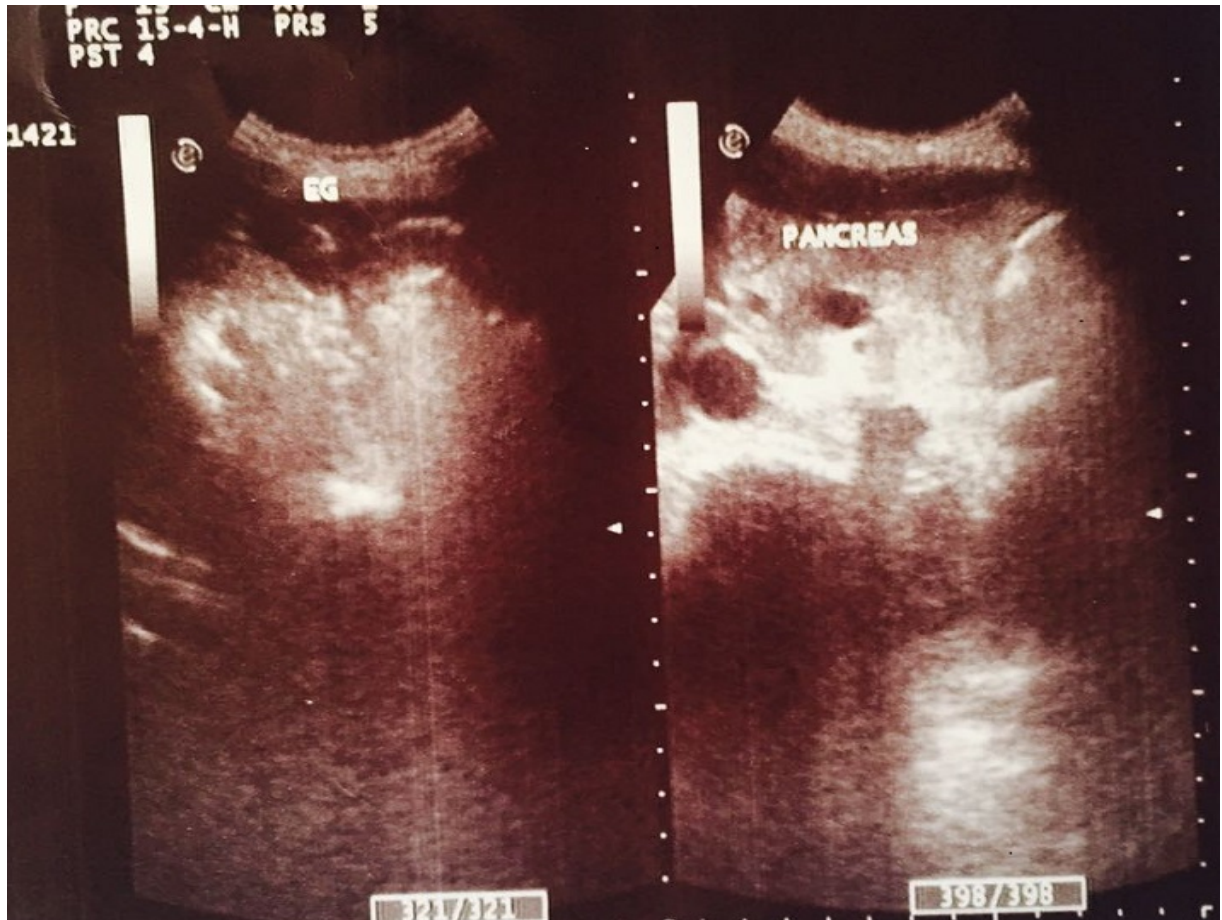


Fig2 : Echographie abdominale : épaissement gastrique irrégulier avec masse hypoéchogène inter-spléno-rénale gauche de contours réguliers (cas N2)

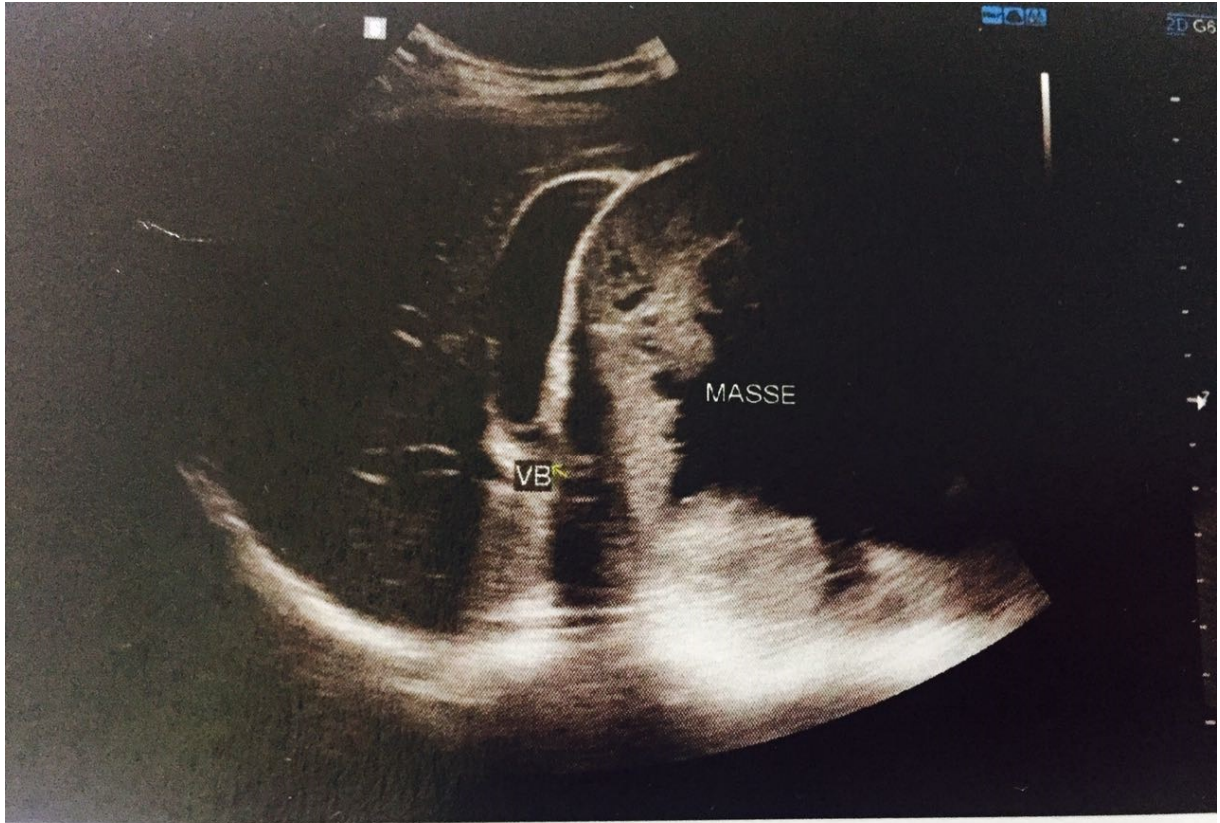


Fig 3 : échographie abdominale : Masse solide d'échostructure homogène à contours nets, mesurant 6,26cm de grande axe, au niveau de l'HCG sans rapport avec la rate ou le rein G.(cas N5)

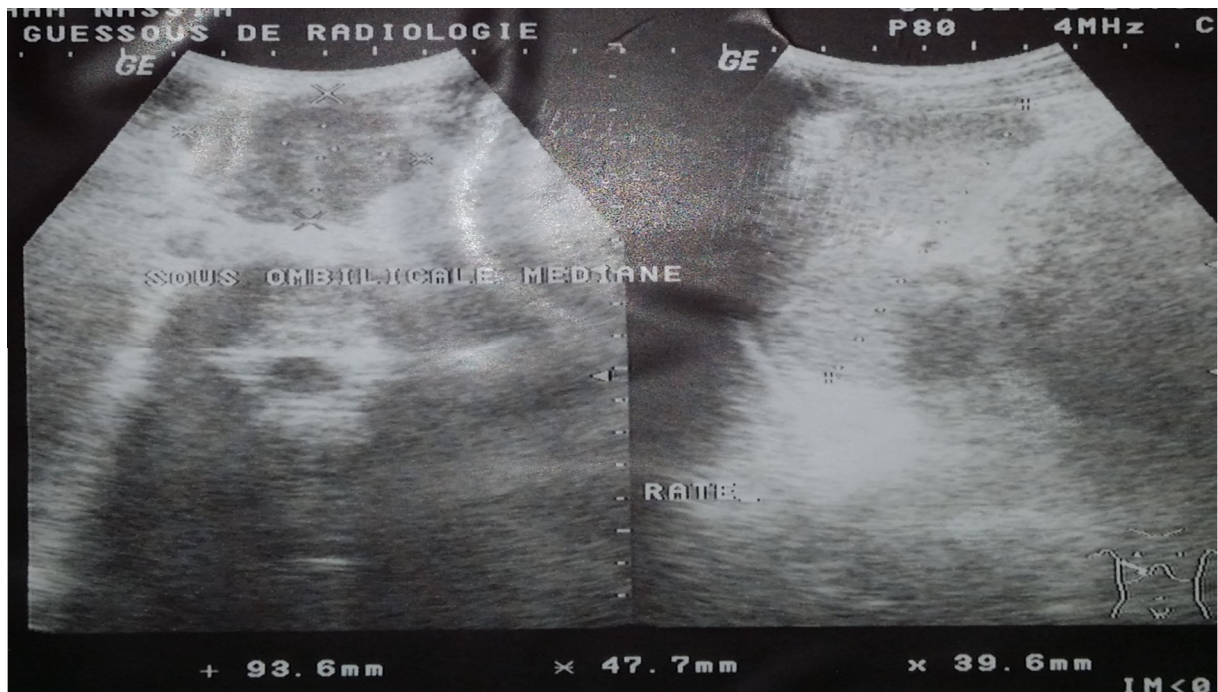


Fig 4 : échographie abdominale : masse tissulaire hypoéchogène hétérogène sous ombilicale.(casN28)

2-2/ENDOSCOPIE :

a):FOGD :

La fibroscopie oesogastroduodénale est souvent réalisée devant l'existence des symptômes que présente le malade, comme l'hémorragie digestive haute, la douleur épigastrique et l'anémie.

L'aspect endoscopique des GIST est celui d'un nodule régulier, sous muqueux recouvert par une muqueuse normale [55]. Il n'est pas spécifique, mais fait évoquer dans l'estomac par argument de fréquence le diagnostic de GIST, La tumeur peut être ulcérée à son sommet.

Elle permet aussi de faire des biopsies endoscopiques, ces dernières sont les plus souvent négatives puisque les GIST se développent à partir de la musculature du tube digestif [56] et souvent trop superficielles et de volume insuffisant.

Les biopsies peuvent être positives quand elles sont réalisées au niveau d'une ulcération de la muqueuse [57] mais doivent être prudentes en cas d'hémorragie récente.

De même, la résection endoscopique (anse diathermique, mucoséctomie, dissection sous muqueuse) pour obtenir un diagnostic histologique n'est pas indiquée en cas de suspicion de GIST en raison du risque de perforation important pour ces lésions de la musculature.[56]

Selon une étude réalisée par MARINI intéressant 11 patients présentant une GIST entre 12/1996 et 01/2005 et visant à prouver l'utilité de la fibroscopie oeso gastro duodénale dans le diagnostic des GIST : la conclusion retrouvait une concordance de 80% entre les résultats de la biopsie et les résultats de l'étude

anatomopathologique de la pièce opératoire dans les tumeurs digestives hautes [57].

Dans notre série 27 patients dans notre série de 36 cas ont bénéficié d'une FOGD, soit 75 %.

Ce tableau résume les différents résultats trouvés dans notre série :

Région anatomique		résultats	fréquence
oesophage		RAS	-----
Estomac	cardia	-processus ulcéro-bourgeonnant -processus bourgeonnant sus cardial -processus bourgeonnant sous cardial	-2cas -2cas -2cas
	fundus	-fundite congestive -processus ulcéro-bourgeonnant	-1cas -1cas
	antre	-pseudo-diverticule	1cas
	Grande courbure	-masse gastrique -compression extrinsèque	-1cas 1cas
duodénum		-Compression extrinsèque -ampullome vaterien -ulcération duodénale -sténose post-bulbaire	-2cas -1cas -2cas -1cas

-la FOGD est normal dans 2cas.

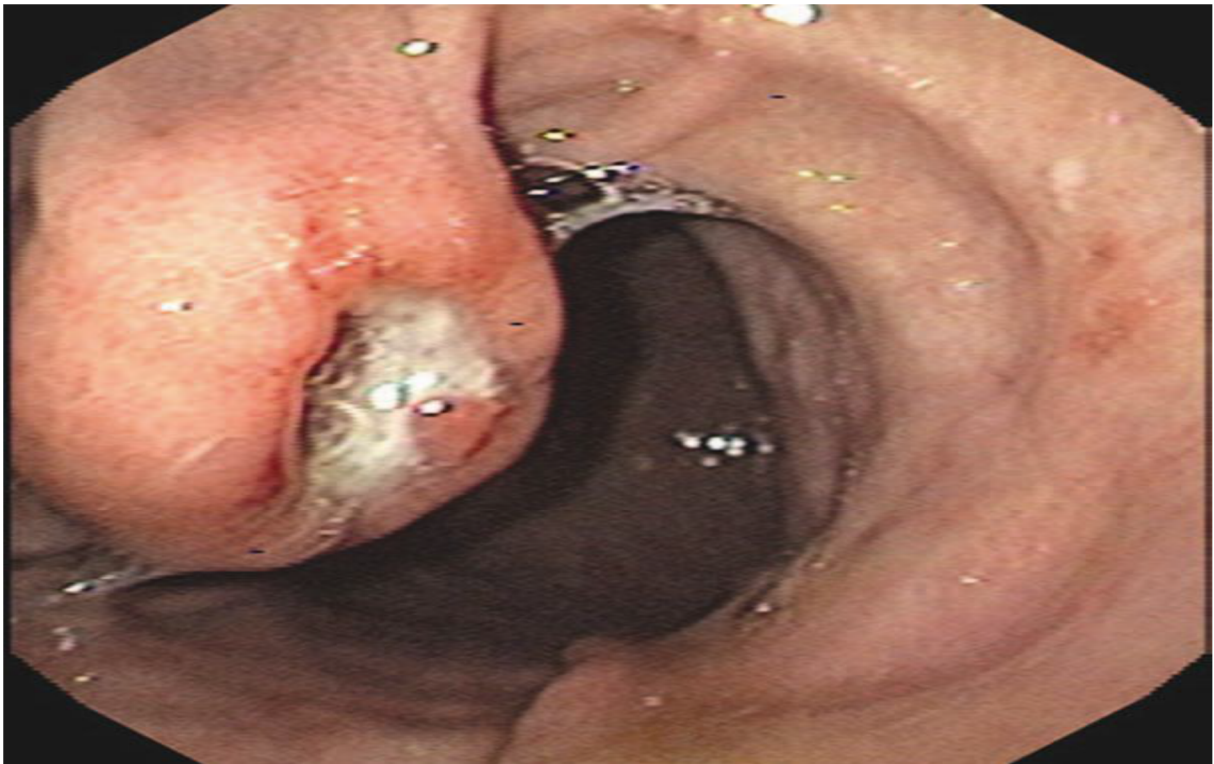


Fig5 : FOGD : formation ulcéro-bourgeonnante au niveau du cardia (casN20)

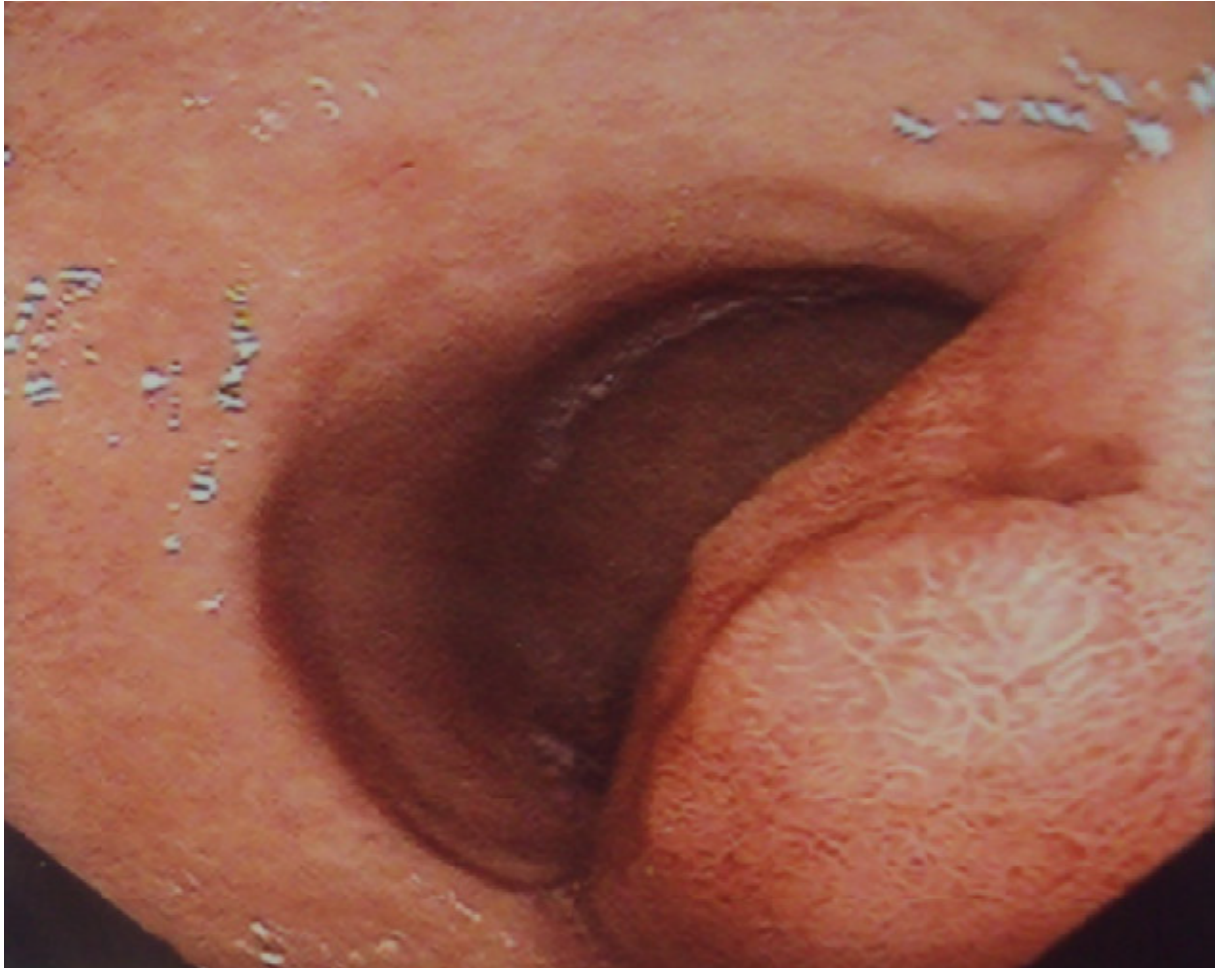


Fig6 : FOGD : Formation ulcéro-bourgeonnante au niveau du cardia (cas N36)

-la biopsie est faite chez 12 de nos patients soit 33./., les résultats sont comme suit :

- tumeur à cellules fusiformes chez 6 patients soit 17./.,
- présence de cellules fusiformes et épithéloïdes chez un patient,
- Présence de cellules épithéloïdes chez un patient,
- duodénite interstitielle avec un foyer suspect chez un patient,
- pangastrite sans métaplasie intestinale dans un cas,
- antro-fundite chronique HP- chez un patient,
- non concluant dans un cas.

b) coloscopie et la rectoscopie :

La coloscopie, et la rectoscopie sont utiles dans les formes à développement endoluminal. Elle repère facilement une GIST endophytique, réalisant une formation arrondie, recouverte d'une muqueuse normale ou ulcérée.[56]

Lorsque la GIST est développée dans l'épaisseur de la paroi ou vers l'extérieur, la paroi peut être normale ou paraître simplement rigidifiée ou encore présenter une voussure, posant le problème d'une compression extrinsèque [58].

La coloscopie est faite dans 9 cas, soit 25./des cas, qui a objectivé :

- processus hémicirconférentiel sténosant à 8cm de la MA dans 1 seul cas,
- colon droit tapissé de sang noirâtre avec issue de sang par la valvule de Bauhin dans 3 cas,

- Formation solide étendue de 11cm de la MA,
- non concluante dans un seul cas,
- normal dans 5 cas .

La biopsie est réalisée chez 3 cas soit 8./ des cas, qui montre :

- tumeur à cellules fusiformes dans un cas,
- colite sub aigue nn spécifique chez 2 patient .

La rectoscopie est Faite dans deux cas soit 5./ des cas :

- Elle était normal sans anomalies dans un cas,
- Dans l'autre cas a objectivé une congestion sous muqueuse recto-sigmoïdienne

c) La vidéo-capsule endoscopique :

Elle peut permettre de détecter des tumeurs de petite taille. L'aspect est similaire à celui observé en endoscopie standard mais les images parfois d'interprétation délicate. Une tumeur de taille supérieure à 2 cm fait courir le risque d'occlusion, soit par incarceration, soit par invagination.[55]

d) L'entérocopie double ballon :

Elle permet une exploration étendue du grêle, est un examen de deuxième intention ciblé sur des anomalies suspectées à la vidéocapsule ou à l'entéroscanner.[55]

2-3) Echoendoscopie :

L'écho-endoscopie est le meilleur examen pour caractériser les lésions sous muqueuses oesogastroduodénales ou rectales quand elles sont de taille modérée.[59]

L'échoendoscopie est indispensable pour permettre :

- le diagnostic présomptif de GIST.
- l'étude des rapports avec le pancréas et le carrefour bilio-pancréatico-duodéal notamment avec l'ampoule de Vater, ce qui va permettre le choix de la technique chirurgicale adéquate [60].
- le diagnostic différentiel par rapport à une compression extrinsèque.
- orienter une ponction-biopsie.

L'aspect écho-endoscopique des GIST est souvent typique de tumeur mésoenchymateuse se développant dans le muscle lisse. C'est celui d'une lésion hypoéchogène, ovalaire souvent homogène, à limites régulières, se développant à partir de la quatrième couche hypoéchogène, qui correspond à la musculature [61].

En écho endoscopie de contraste, les GIST prennent rapidement et massivement le contraste en motte de l'extérieur vers l'intérieur, avec une prise de contraste assez prolongée.

Plus récemment, l'analyse numérique des images d'EE ou l'élastographie ont montré un intérêt pour aider à distinguer les GIST des autres tumeurs de la musculature digestive. Des études plus importantes sont nécessaires pour déterminer la rentabilité diagnostique de ces nouvelles techniques.

L'échoendoscopie permet d'apprécier certains éléments prédictifs de malignité des GIST [62] :

- Taille de la tumeur > 3-4cm.
- Contours mal limités.
- Infiltration de la graisse ou des organes de voisinage.
- Nécrose centrale .

L'écho-endoscopie permet aussi d'effectuer une ponction écho-guidée conduisant au diagnostic , en effet, les critères morphologiques écho-endoscopiques de malignité, pris isolément, sont parfois insuffisants, et la biopsie écho-guidée, associée à une analyse immunohistochimique, peut permettre d'obtenir une spécificité de malignité de 100 % avant d'entreprendre une chirurgie [63].

Les principales indications de la ponction échoguidée sont : [64,65]

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

Le taux de complications rapporté au cours des biopsies écho-guidées est de 0,3 % [66].

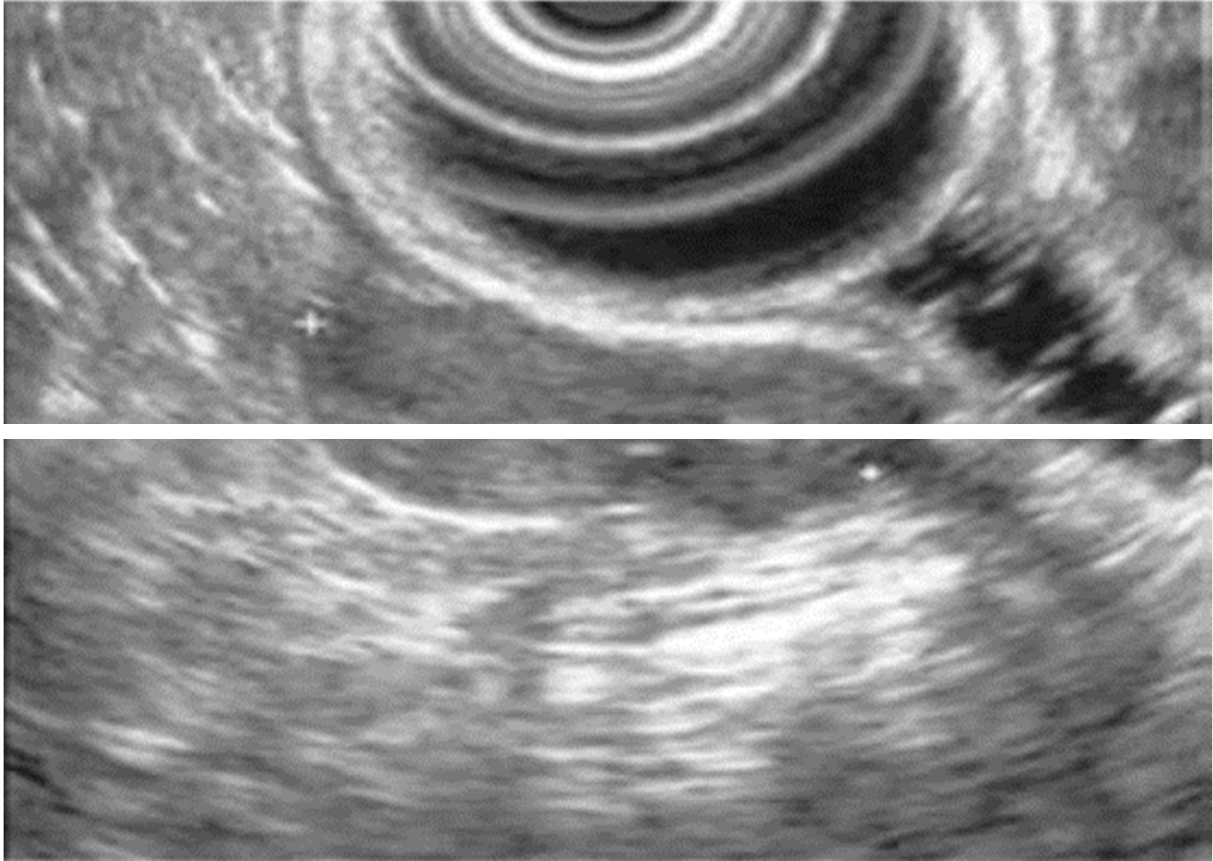


Figure7 : aspect écho-endoscopique de GIST gastrique

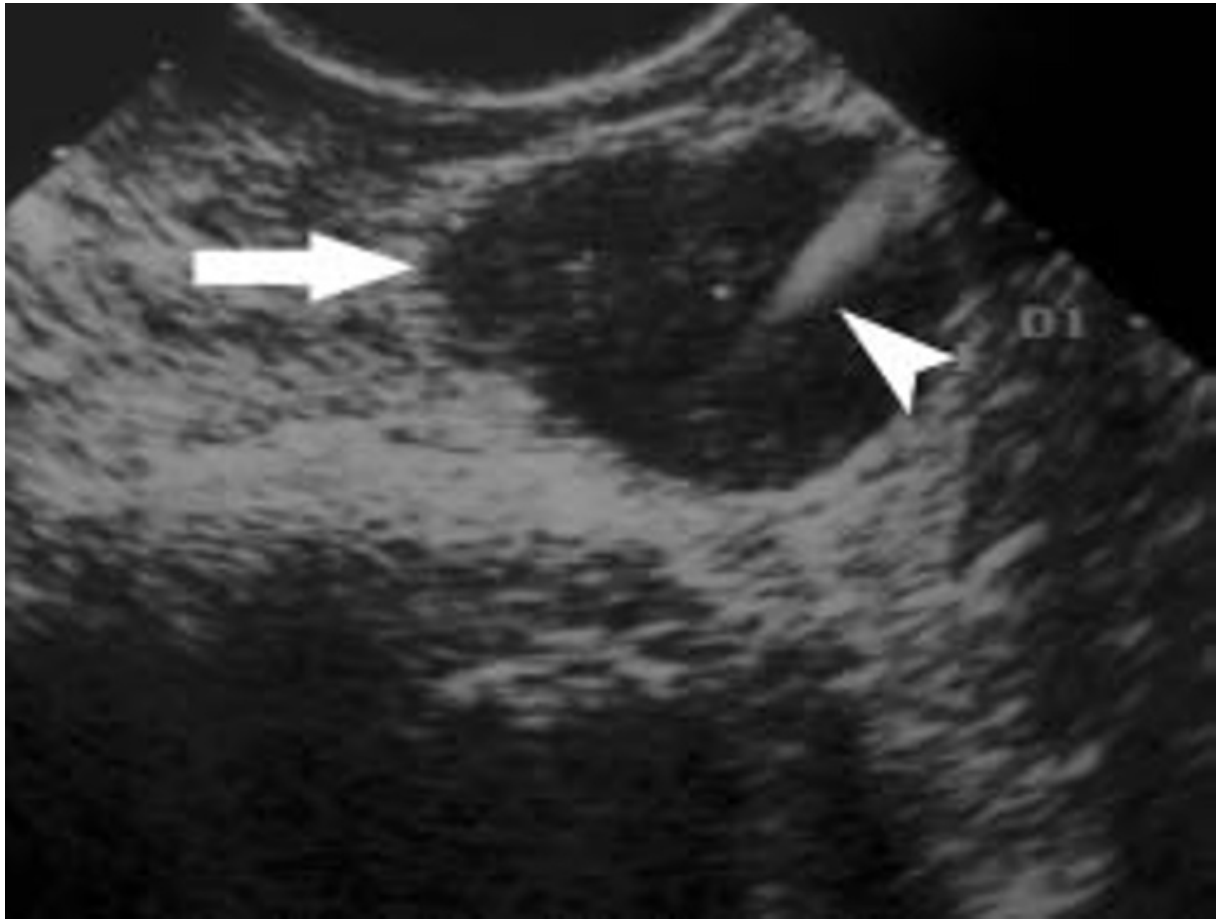


Figure8 : Image Écho-endoscopique montrant une masse hypo-échogène (flèche), développé à partir des couches superficielles de la paroi digestive et à développement exophytique. Le cliché est pris au cours de la biopsie de la lésion sous guidage échocendoscopique, avec l'aiguille de biopsie (tête de flèche) dans la lésion

Dans notre série l'écho-endoscopie est faite dans 3 cas soit 9./ des cas , qui a montré :

- tumeur sous cardial sous muqueux respectant la muqueuse dans un seul cas,
- double GIST gastrique dans un seul cas,
- processus ampulaire sous forme de masse hypoéchogène hétérogène dans un seul cas.

2-4) Tomodensitométrie :

La tomodensitométrie (TDM) est le plus souvent l'examen d'imagerie effectué en première intention en cas de suspicion de TSD. En effet, la TDM est considérée comme l'examen de référence pour l'étude locale de ces tumeurs et de leur extension à distance [67].

L'entéro- TDM permet une étude précise de la tumeur grêlique et de ses rapports avec la paroi de l'intestin grêle, ainsi que les reconstructions en mode d'intensité maximale (MIP) sont utiles pour analyser la lésion et ses pédicules vasculaires [68]

En TDM, les TSDs se présentent, dans la majorité des cas, comme des masses à développement exoluminal et à contours nets, de taille variable . Leur densité peut être spontanément hétérogène, du fait de zones de nécrose hypodenses ou de modifications hémorragiques hyperdenses [69,70].

Les TSDs peuvent également contenir des bulles de gaz ou du produit de contraste digestif, lorsqu'il existe une ulcération tumorale communiquant avec la lumière.[71]

Après injection intraveineuse de produit de contraste iodé, un rehaussement est habituellement observé, le plus souvent hétérogène, notamment pour les tumeurs les plus volumineuses, sièges de remaniements nécrotico-hémorragiques [72]. Ce rehaussement, habituellement modéré, peut être très intense, proche de celui de l'aorte, du fait d'une importante hypervascularisation tumorale [73,74].

Une grande taille, des contours irréguliers, l'envahissement d'organes contigus ainsi que la densification de la graisse adjacente évoquent une TSD agressive [74].

Selon Ghanem et al, les TSDs d'une taille inférieure à 5 cm sont le plus souvent homogènes et à contours réguliers avec un développement endoluminal[75].

Les TSDs plus volumineuses ont généralement un développement au moins partiellement exoluminal, des contours irréguliers, un aspect hétérogène et envahissent parfois les structures adjacentes [76].

Particularités selon le site

Les TSDs gastriques, qui ont la particularité d'être les plus fréquentes et plus souvent bénignes qu'ailleurs, peuvent se manifester sous la forme de petits nodules intrapariétaux, à contours nets et de densité homogène, dont la découverte est souvent fortuite [71]. Sont également observées des tumeurs de plus grande taille, ayant souvent un développement exoluminal et un rehaussement plus hétérogène [76].

Dans l'intestin grêle, seconde localisation en fréquence des TSDs, l'aspect le plus communément observé est celui d'une volumineuse masse exophytique et hétérogène, mais un aspect polypoïde est également possible [66].

Plus rares, les TSDs rectales sont souvent de petite taille, à développement endoluminal et à rehaussement homogène après injection intraveineuse de produit de contraste iodé [71]. Une grande taille et un développement exophytique sont toutefois possibles dans cette localisation [78].

L'oesophage est le seul segment du tube digestif où les TSDs ne sont pas les tumeurs conjonctives les plus fréquentes [77]. Une TSD est plus particulièrement soupçonnée en cas de masse volumineuse hétérogène [78].

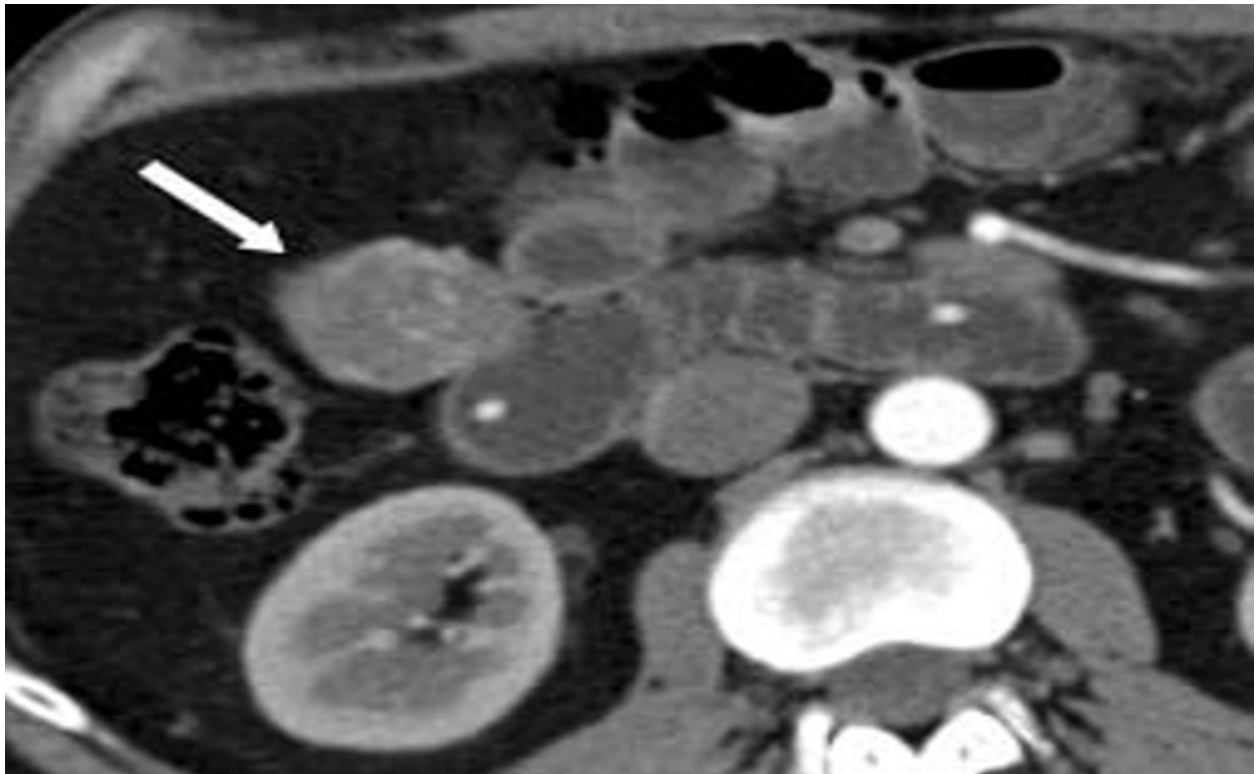


Fig. 9[73] A : Entéro-TDM hélicoïdale dans le plan axial révélant, au temps artériel, la présence d'une lésion tissulaire, essentiellement exoluminale

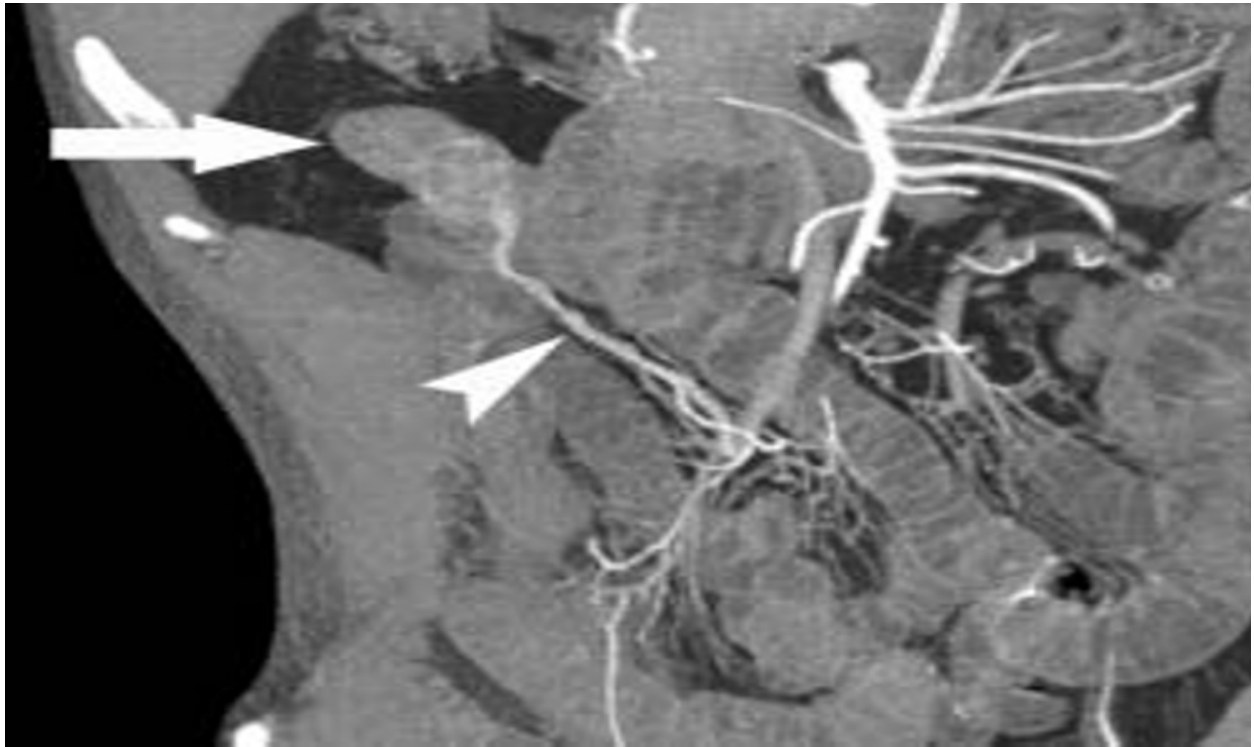


Fig. 9[73] B : Reconstruction en mode MIP (Maximum Intensity Projection) dans le plan coronal permettant la mise en évidence du pédicule vasculaire (tête de flèche) relié à la tumeur (flèche) et de son origine mésentérique supérieure.

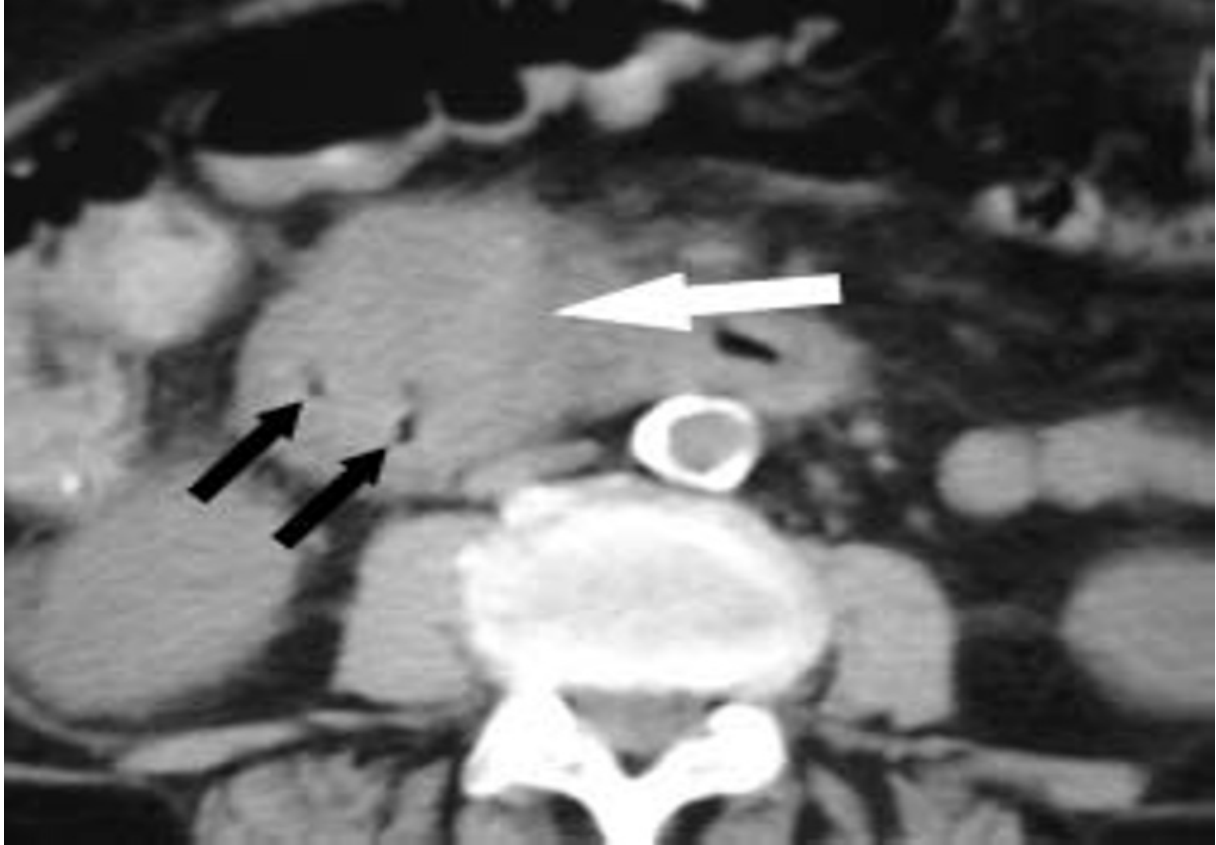


Fig. 10[73] : Patiente de 77 ans adressée en urgence pour une hématomèse et un méléna

TDM dans le plan axial et avant injection intraveineuse de produit de contraste iodé, révélant la présence d'une masse (flèche blanche) du deuxième duodénum contenant des images aériques (flèches noires) suggérant une ulcération[62]

_TDM dans le cadre de Bilan d'extension :

En effet, l'extension à distance des TSDs est principalement hépatique. S'y développent des nodules de taille variable, rehaussés après injection de produit de contraste iodé.

Ce rehaussement est parfois modéré, caractérisant les métastases dites hypovasculaires. Mais il est souvent intense et prédominant à la phase artérielle en cas de forme dite hypervasculaire, et devient alors presque indétectable aux temps plus tardifs, ce qui justifie la réalisation d'une acquisition à un temps artériel.[79]

. Les nodules les plus volumineux peuvent être le siège de remaniements nécrotico-hémorragiques comme les tumeurs primitives, ce qui leur confère un caractère parfois hétérogène, surtout après injection [70].

Une atteinte mésentérique est également fréquente, se manifestant par des nodules à contours nets et de petite taille, souvent homogènes, recherchés sur la phase mésentericoportal de l'examen [72].



Fig11 : Patient de 31 ans ayant une tumeur stromale duodénale initialement diagnostiquée par fibroscopie. Un examen TDM est effectué dans le cadre du bilan d'extension. Dans le plan axial, révèle la présence de nodules hétérogènes (flèches), rehaussant partiellement, situés dans le dôme hépatique, correspondant à des métastases synchrones[70]

Dans notre série, 34 patients ont bénéficié d'un bilan tomodensitométrique, soit 94% des cas, qui a montré :

Siège	Données radiologiques	Nbre de cas
Gastrique	-processus lésionnel gastrique d'allure tumoral -processus tumoral de laparoi de lapetite courbure -processus lésionnel intra-gastrique de la grande courbure -processus tumoral fundique à centre nécrosé -processus lésionnel pariétal de la jonction antro-fundique -double localisation gastrique : une nécrosée de siège fundique, et l'autre au niveau de la grande courbure	-7cas -1cas -1cas -1cas -1cas -1cas
Duodénum	-masse tumorale épigastrique d'origine duodénale -processus tumoral au contact de la tête du pancréas	-2cas -1cas
Grêle	-processus tumoral grêlique -épaississement pariétal digestif intéressant les anses grêliques au regard de la FIG -épaississement pariétal jéjunal -processus tissulaire de la dernière anse iléale -masse tissulaire étirant une anse du grêle -boudin d'invagination jéjuno-jéjunal -syndrome occlusif grêlo-colique	-5cas -2cas -1cas -1cas -1cas -1cas -1cas
rectum	-Processus tumoral malin -processus lésionnel tissulaire refoulant le canal anal	-1cas -1cas
adénopathies	-ADP mésentérique -ADP épigastrique -ADP inguinal	-1cas -1cas -1cas
mésentère	Masse tissulaire	-1cas
péritoine	-masse liquidienne cloisonnée en intra-péritonéal -processus tumoral comblant l'arrière cavité des épiploons	-1cas -1cas
foie	-Localisation secondaire hépatique	-2cas

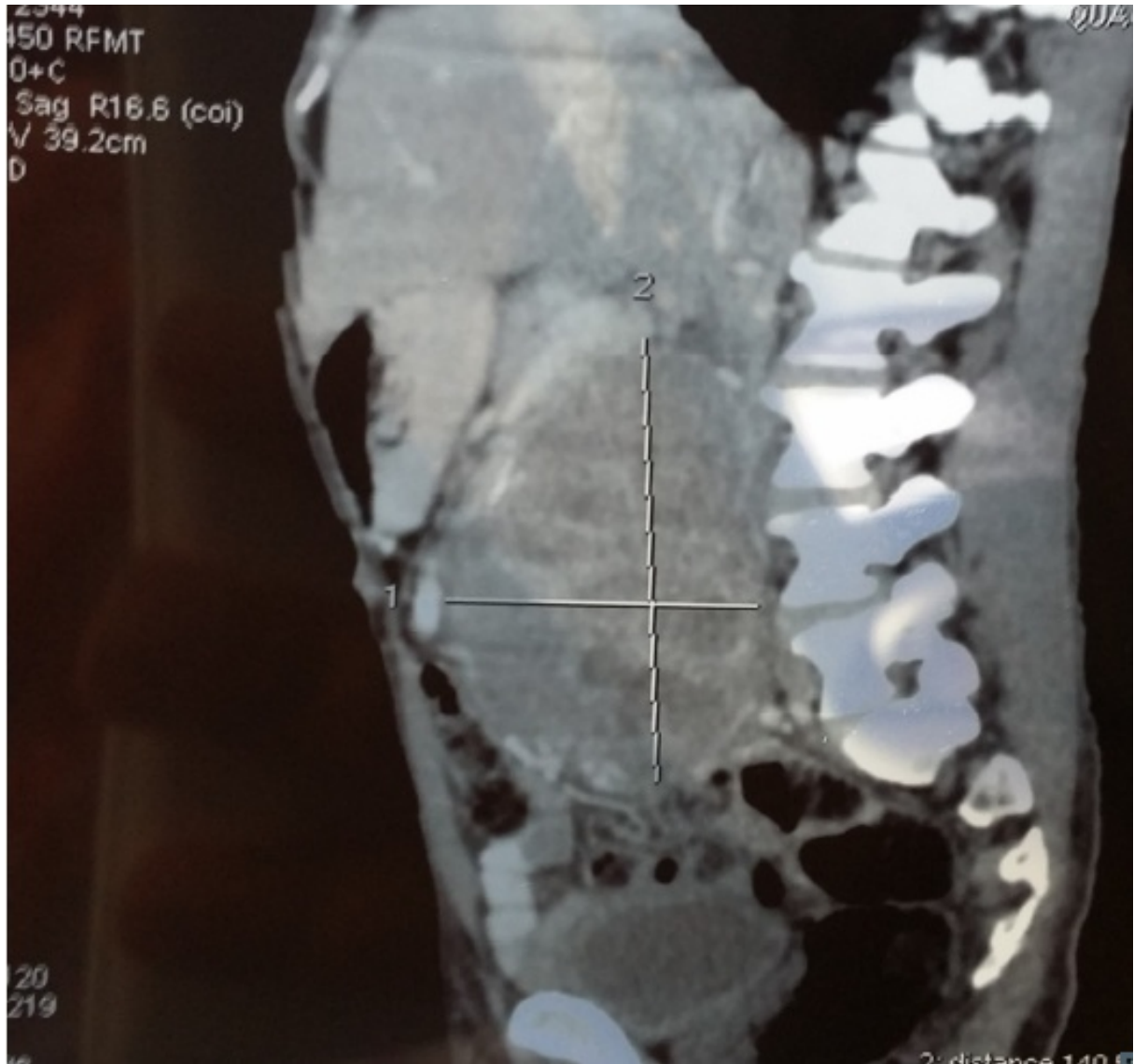


Fig12TDM, Volumineuse masse de 14cm de gd axe, tissulaire, étirant une anse du grêle ;aspect compatible avec un GIST . (casN6)

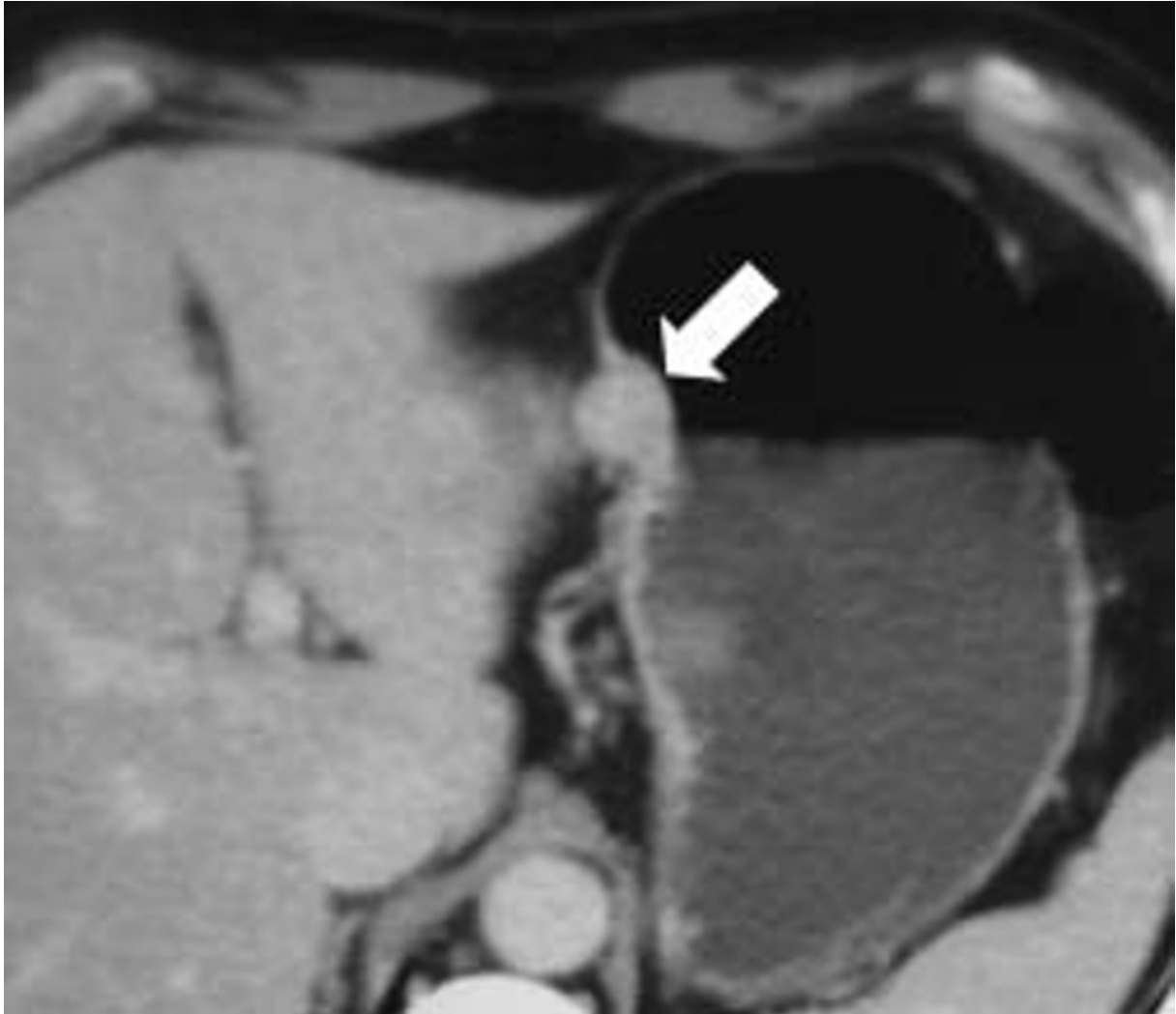


Fig13 : TDM dans le plan axial montrant un nodule pariétal homogène, rehaussant, de petite taille (flèche), développé aux dépens de la petite courbure gastrique. (cas du 5^{ème} patient).

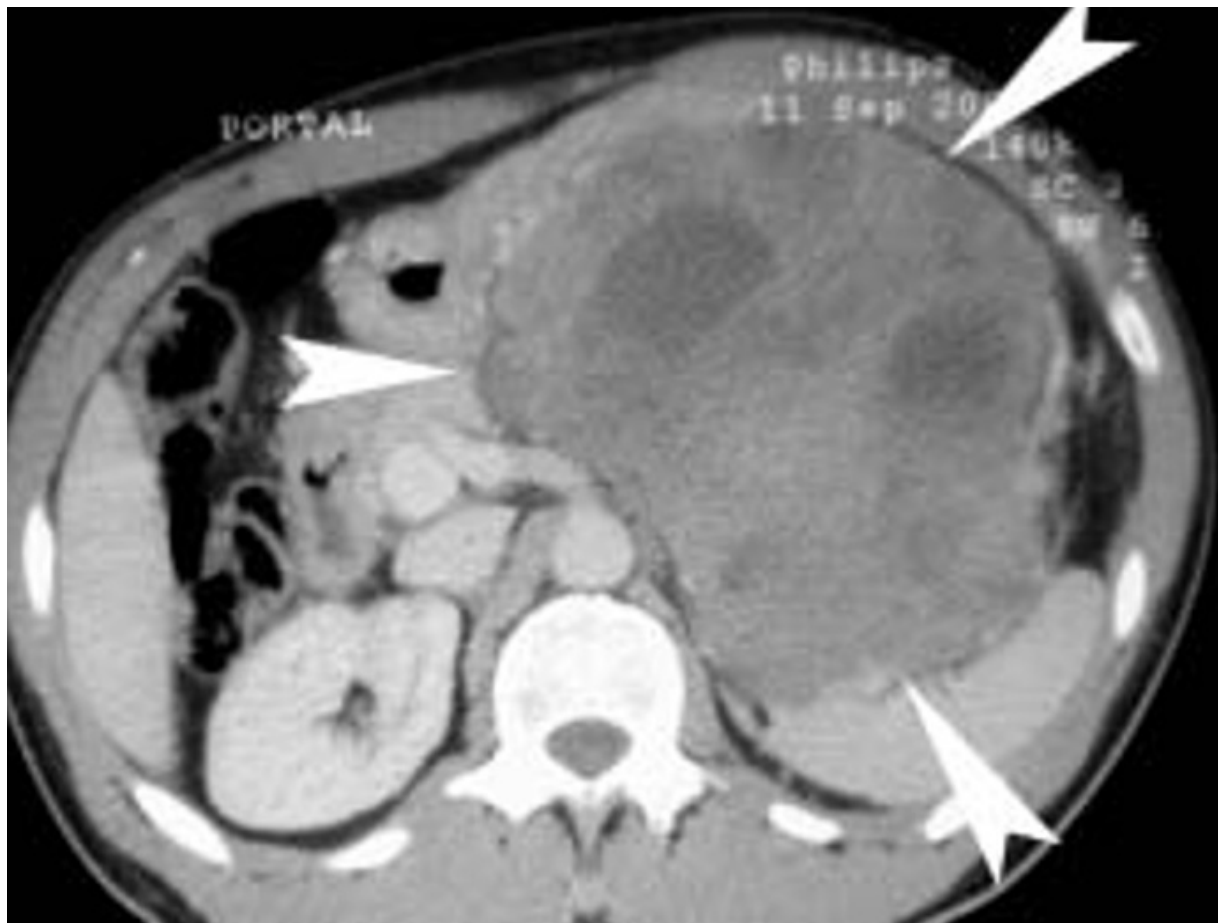


Fig.14 TDM, dans le plan axial, montrant l'existence d'une masse d'origine gastrique (têtes de flèche) épigastrique d'environ 12 cm de grand axe, refoulant la rate et rehaussant de façon hétérogène après injection intraveineuse de produit de contraste iodé (cas 35).

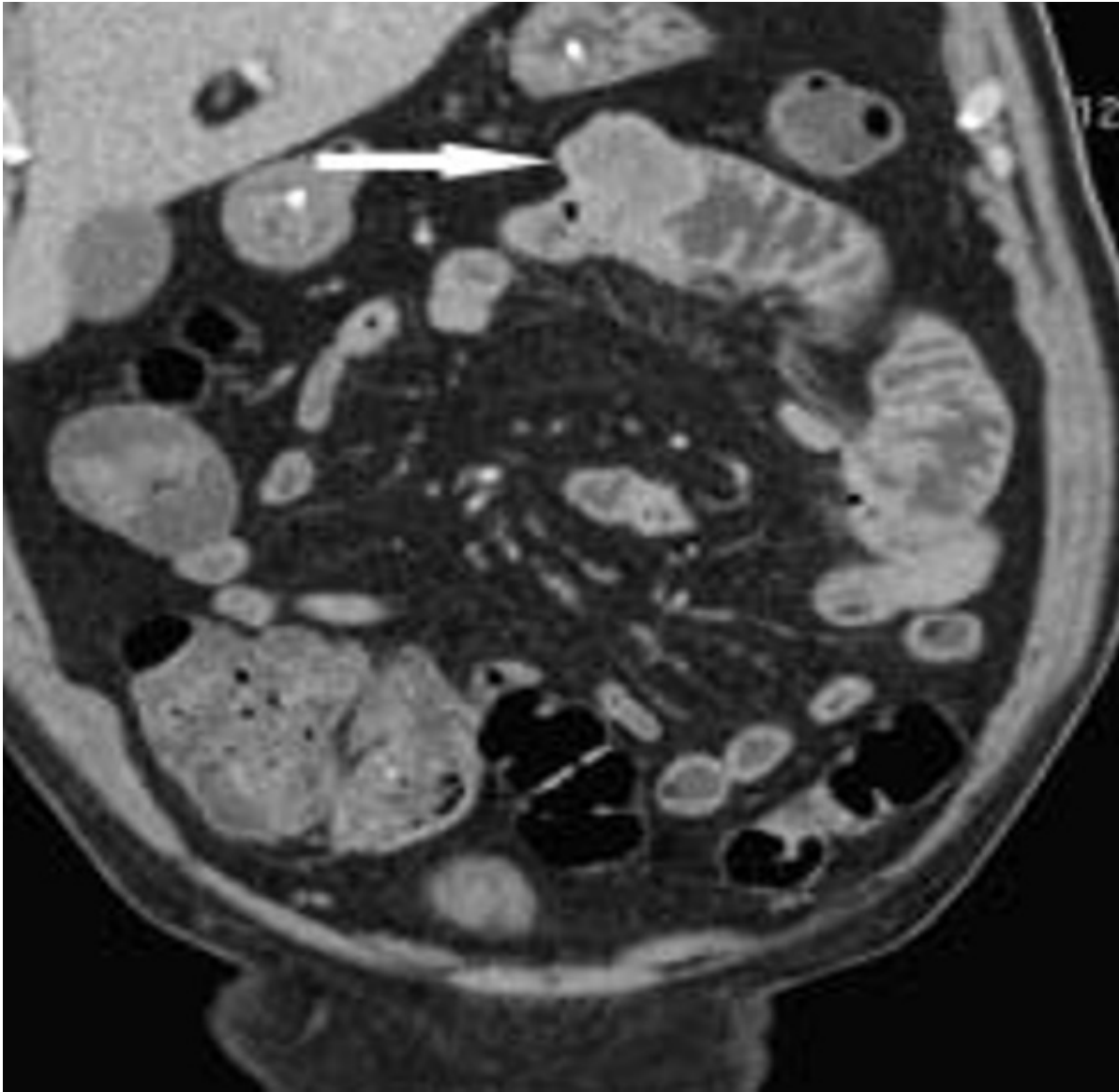
2-5) Imagerie par résonance magnétique

L'IRM par ses capacités d'étude multiplanaire, permet une bonne étude des rapports de la tumeur avec les organes adjacents [65]. Elle est surtout réservée au bilan local pré chirurgical des lésions pelviennes où elle permet une analyse des structures tissulaires plus performantes que le scanner. Les lésions sont relativement homogènes en pondération T1, hétérogènes plutôt en hypersignal en pondération T2.

Les lésions apparaissent comme des proliférations assez bien délimitées mais hétérogènes avec des zones nécrotiques et /ou kystiques. En T1, on retrouve une masse iso-intense par rapport au muscle, alors qu'en T2, la masse est hyper-intense par rapport à la graisse, parfois la masse est hypo-intense en T2[80].

L'étude de l'intestin grêle par IRM nécessite l'utilisation d'une technique dédiée appelée entéro-IRM, qui est une alternative à l'entéro-TDM, notamment si cette dernière est contre-indiquée.

L'IRM permet également d'étudier l'extension mésentérique des tumeurs par la recherche de nodules péritonéaux, l'IRM est utile pour l'étude de TSD à localisation rectale [81].



F Fig15:Reconstructions obtenues dans le plan coronal révélant une masse (flèche) principalement exophytique et à contours nets, développée aux dépens du jéjunum et faisant légèrement saillie dans sa lumière (flèche).[81]

Dans notre étude une IRM pelvienne a été faite chez une patiente (cas31), elle avait objectivé une volumineuse masse retro utérine d'allure nécrosée.

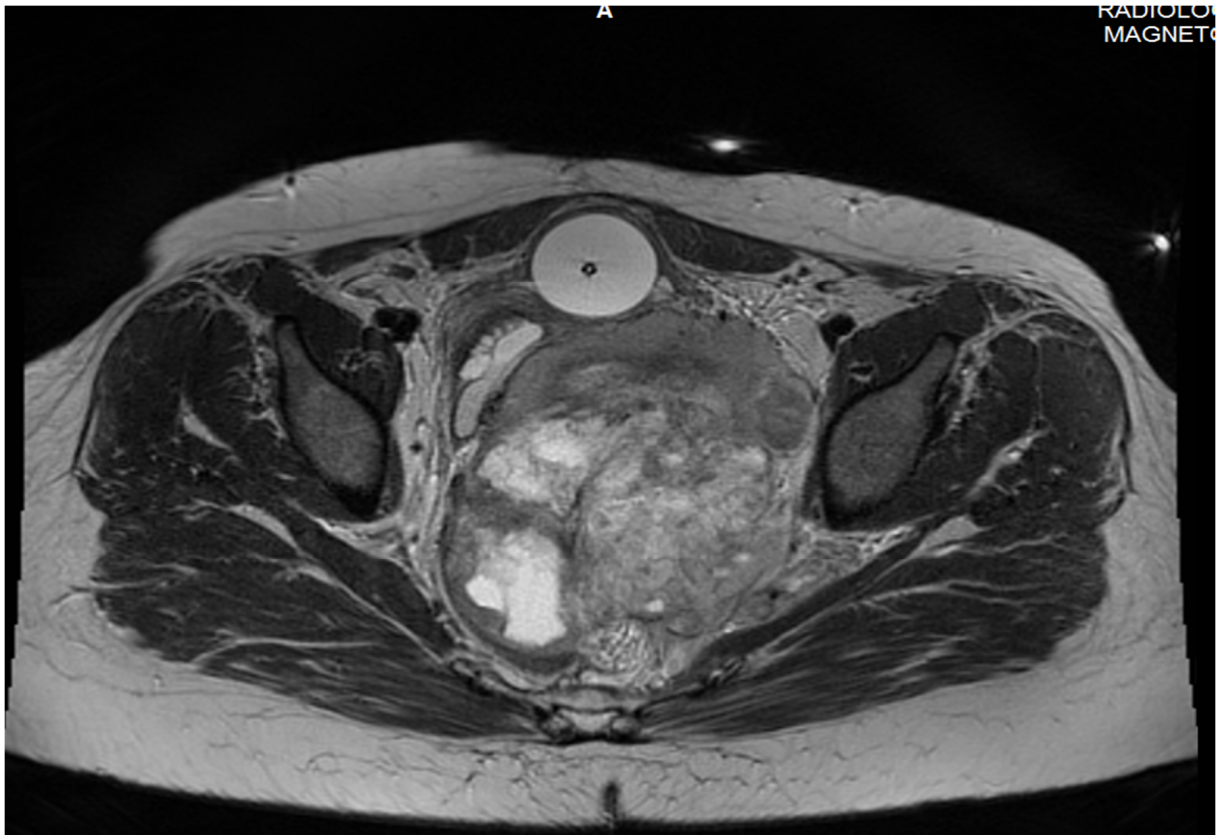


Fig16 :IRM montrant une volumineuse masse retro-utérine d'allure nécrosée et bien circonscrite (cas 31)

2-6) Tomographie par émission de positron :

Le principe de la tomographie par émission de positon au 18F-fluorodeoxyglucose (TEP-FDG) repose sur l'accroissement du taux d'activité métabolique des cellules tumorales qui ont un besoin accru en glucose et donc une hyperfixation du FDG.

En TEP-FDG, les TSDs se manifestent par des foyers d'hyperfixation homogènes pour les lésions de petite taille. Les lésions de plus de 4 cm peuvent avoir un aspect plus hétérogène [82].

A l'étage abdominopelvien, le FDG est capté physiologiquement par le foie et la rate, et est éliminé par voie urinaire essentiellement. La présence d'activité physiologique digestive mérite d'être soulignée, car ceci permet de comprendre les difficultés d'interprétation qui peuvent être rencontrées en particulier pour les tumeurs stromales gastro-intestinales [83].

La présence d'une activité colique est assez fréquente, mais en général de faible intensité et homogène. Elle peut rendre l'interprétation délicate si son aspect est atypique, segmentaire ou hétérogène par exemple. La présence d'une activité gastrique parfois d'intensité élevée peut être encore plus gênante et d'empêcher de conclure entre une origine physiologique ou tumorale : une activité d'aspect nodulaire fait plutôt évoquer une lésion tumorale, alors qu'une activité diffuse et faible est en faveur d'une origine physiologique notamment lorsqu'elle est localisée à la partie proximale de l'estomac.[84]

Néanmoins, plus de 10 % des TSD ne sont pas hyperfixantes en TEP-FDG avant traitement [85].

La TEP-FDG a démontré une sensibilité très élevée dans la détection d'une réponse précoce chez les patients ayant une TSD métastatique exprimant c-kit [86]. Les critères de réponse issus des recommandations de l'EORTC (European Organization for Research and Treatment of Cancer) sont fondés sur la variation du nombre de lésions métastiques et sur l'évolution de l'activité métabolique[87]. La TEP-FDG permet ainsi d'identifier de manière précoce les patients résistant au traitement et de leur faire bénéficier d'un traitement

alternatif, elle présente également l'avantage d'avoir une excellente valeur pronostique [88].

Dans notre série, aucun patient n'a bénéficié de ce bilan .

2-7) Les opacifications digestives :

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

Les signes radiologiques dépendent du siège de la tumeur par rapport à la paroi digestive : [89]

*** Tumeurs à développement endoluminal :**

Elles donnent une image lacunaire arrondie , ovalaire ou polycyclique, à contours nets, encochant régulièrement la paroi sur les incidences de profil.

Parfois, on note une rigidité de la paroi adjacente avec diminution du péristaltisme faisant suspecter la malignité de la tumeur.

***Tumeurs à développement intramural :**

Elles se traduisent par une rigidité de la paroi, sans perte totale de sa souplesse.

***Tumeurs à développement extra-luminal :**

Les signes radiologiques sont essentiellement indirects donnant des aspects de compression extrinsèque non caractéristique.

*Tumeur à double composante en sablier :

Elles se traduisent par les signes radiologiques d'une tumeur endoluminale et d'une tumeur extra-luminale, selon la direction prédominante de sa croissance.

Dans notre série , le TOGD est fait dans 3 cas soit 9./des cas , et qui a objectivé :

- un processus solide dans un seul cas,
- une stase gastrique dans un seul cas,
- une masse lacunaire dans un cas,
- normal dans un cas .

Et le lavement baryté est fait dans un seul cas ,a montré une lacune du bord gauche de l'ampoule rectal .

2-8/Angiographie

L'angiographie a une place très limitée dans la prise en charge des TSDs et n'a plus de rôle diagnostique. Elle est, en revanche, indispensable en cas d'hémorragie digestive ou intrapéritonéale, avant d'effectuer une embolisation lorsqu'il existe un saignement abondant avec instabilité hémodynamique, inaccessible aux techniques endoscopiques ou pour éviter une chirurgie d'urgence à la morbidité élevée.

L'angiographie permet de visualiser la tumeur, en montrant à un temps précoce la présence de vaisseaux trop nombreux, sous la forme d'un peloton vasculaire régulier ou des vaisseaux anormaux répartis de façon irrégulière . Un rehaussement de la tumeur à un temps plus tardif est également observé [63]).

D. Etude anatomopathologique :

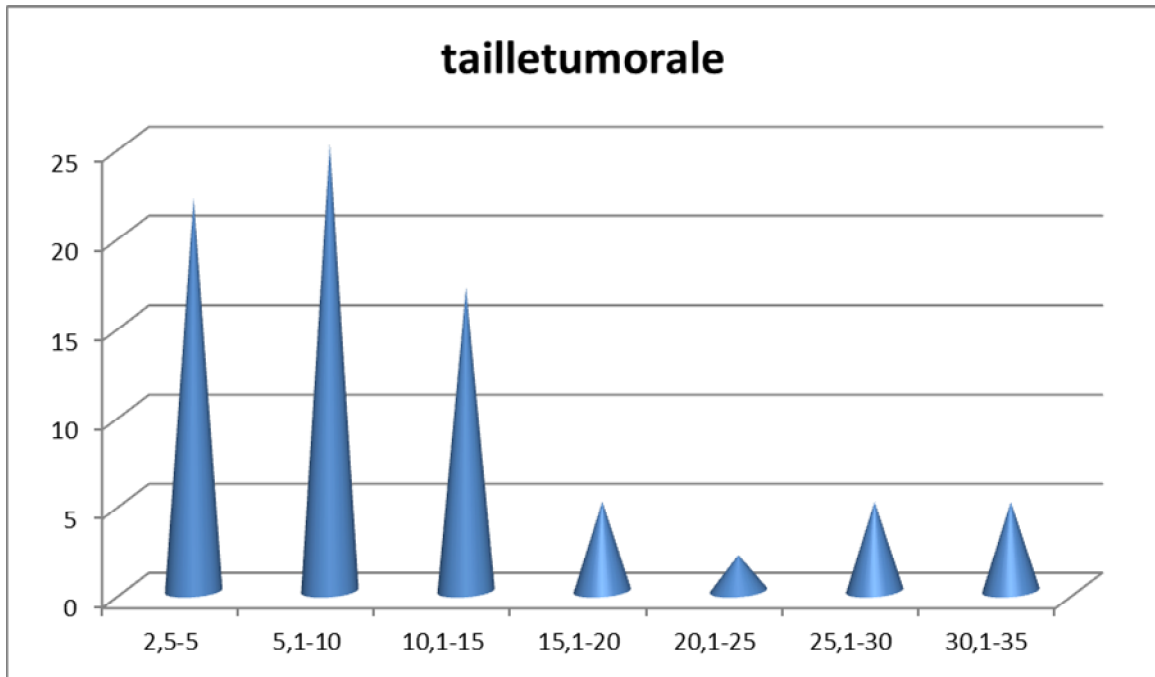
L'étude anatomopathologique a un rôle essentiel pour établir le diagnostic exact de tumeur stromale, pour évaluer le potentiel de malignité et pour orienter la prise en charge thérapeutique, notamment la mise en place d'un traitement moléculaire ciblé [90].

1. Macroscopie

La plupart des GIST se développent dans l'épaisseur de la paroi digestive, à partir de la musculuse, et peuvent s'étendre soit à travers la sous-muqueuse vers la lumière digestive ulcérant la muqueuse en surface (croissance endophytique « endoluminale »), ou la séreuse vers la cavité abdominale (croissance exophytique « exoluminale ») lorsqu'elles sont volumineuses, soit mixte réalisant un aspect en "sablier". Leur taille varie de quelques millimètres à plus de 40 cm.

Il s'agit de tumeurs bien limitées, non encapsulées, qui se développent surtout sur le versant séreux du tube digestif. La mesure du diamètre maximale est un paramètre important pour la classification pronostique [91].

Dans notre série, la taille tumorale variait entre 2,5 cm et 31cm, avec une moyenne de 16,75cm,



Graphique 7 : la répartition des patients en fonction de la taille tumorale.

2. Microscopie :

2.1. microscopie optique :

Il existe une grande diversité morphologique. Les cellules sont fusiformes dans 70 % des cas avec une architecture fasciculée, et dans 20 % des cas les cellules sont épithélioïdes et se localisent préférentiellement au niveau de l'estomac, et enfin, on peut avoir des variantes mixtes [92]. Les GIST ont le plus souvent une activité mitotique faible et la nécrose est présente dans 20 % des cas [93].

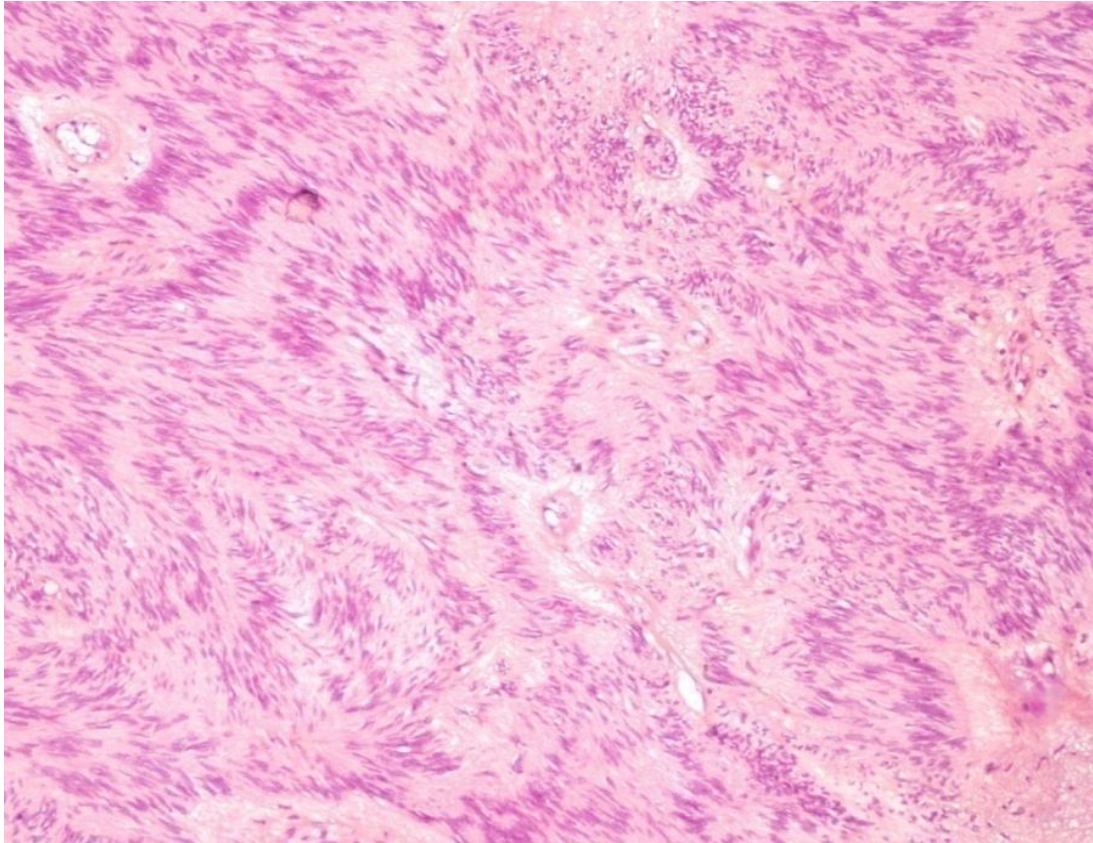


Fig17 :L'aspect fusiforme (a) est le plus typique et le plus fréquent (70 % des cas)

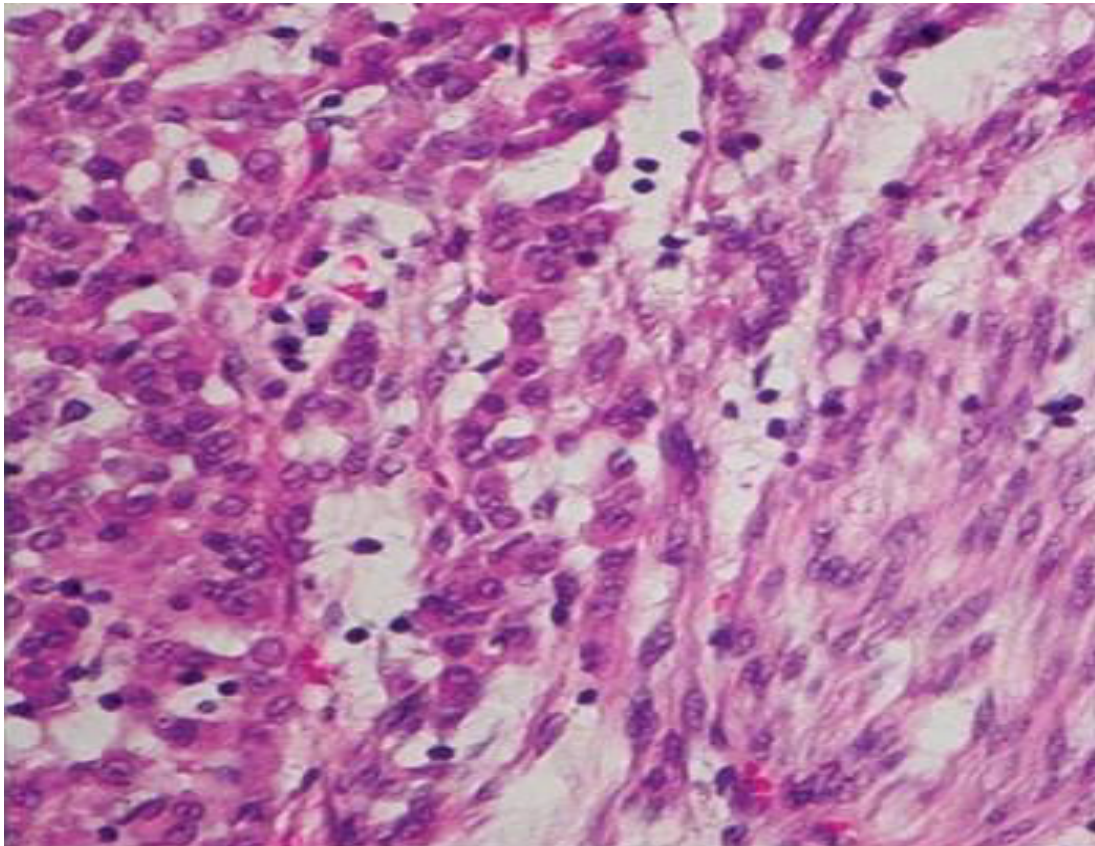


Fig18 :L'aspect épithélioïde (b) est plus rare (20 % des cas).

Laboratoire d'anatomie pathologique hôpital ibn Sina Rabat(a,b)

D'autres formes plus rares ont été décrites:

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

_type pléiomorphe (surtout au niveau des zones remaniées) : est caractérisée par la présence de cellules tumorales de grande taille, à noyau très volumineux, de forme irrégulière, à chromatine nucléolée ;certaines cellules peuvent être multinucléées ; le stroma est abondant et souvent remanié [94].
(fig.10)

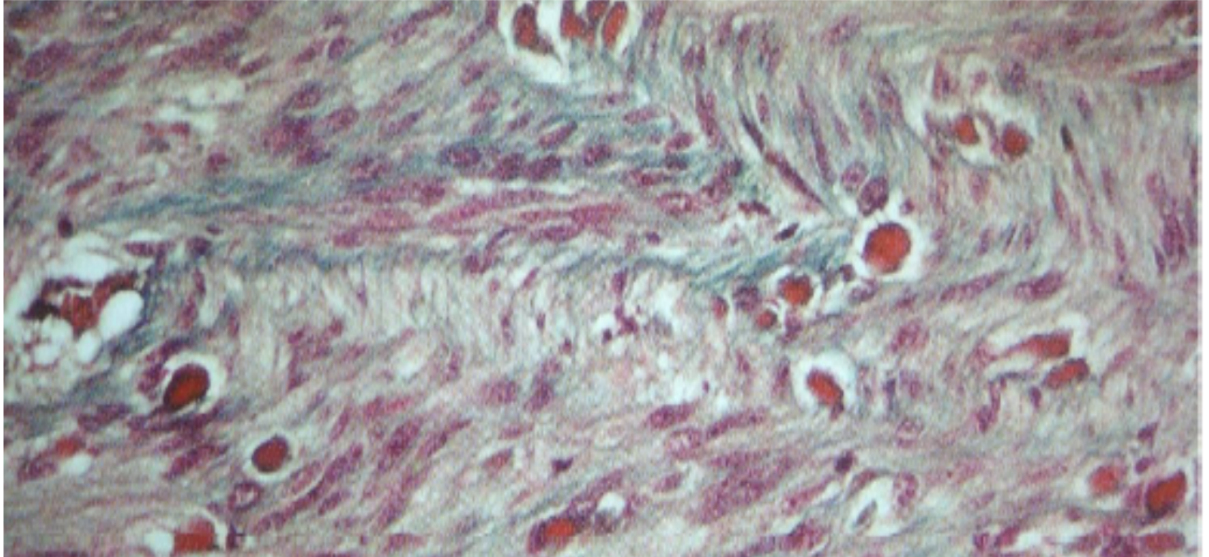
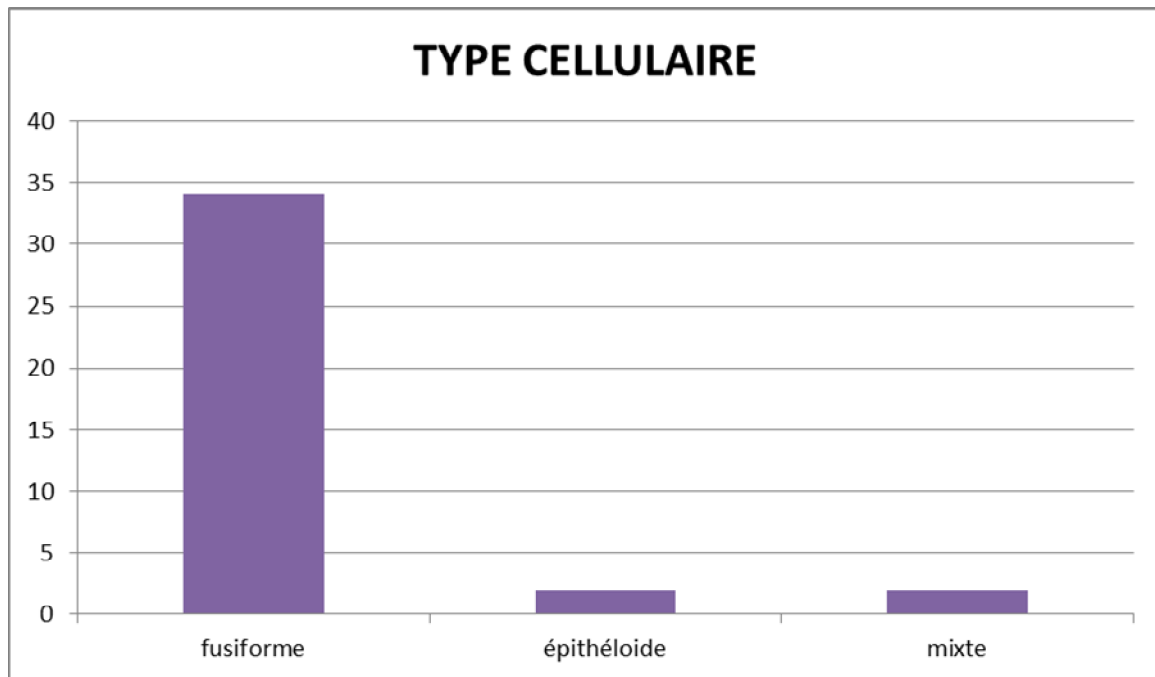


Fig19 :Forme pléiomorphe

Laboratoire anatomo-pathologie ibn sina

Dans notre série, l'aspect fusiforme est le prédominant , la répartition est comme suit :

- cellules fusiformes sont retrouvées chez 34 patients soit 94%
- Les cellules épithélioïdes chez un patient (3%)
- Les cellules mixtes (fusiforme et épithélioïdes) chez un patient (3%).



Graphique 8 :la répartition des patients en fonction de type cellulaire

2.2. Microscopie électronique :

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

3. Immunohistochimie :

Le diagnostic de tumeur stromale gastro-intestinale suspecté sur la morphologie de la lésion en histologie standard, doit être confirmé par une étude immunohistochimique. Celle-ci permet d'affirmer le diagnostic et d'éliminer les autres tumeurs mésenchymateuses du tractus digestif (léiomyome, schwannome) souvent confondues histologiquement avec les tumeurs stromales. [95]

3.1. CD117 ou la protéine C-kit

Les GIST expriment le CD 117 ou le c-Kit dans 90 à 95 % des cas, La protéine c-Kit (c-Kit/CD117) reste le marqueur incontournable du diagnostic de GIST. Selon les différents consensus publiés depuis 2002, ne peuvent être formellement considérées comme GIST que les tumeurs exprimant c-Kit en immunohistochimie [96].

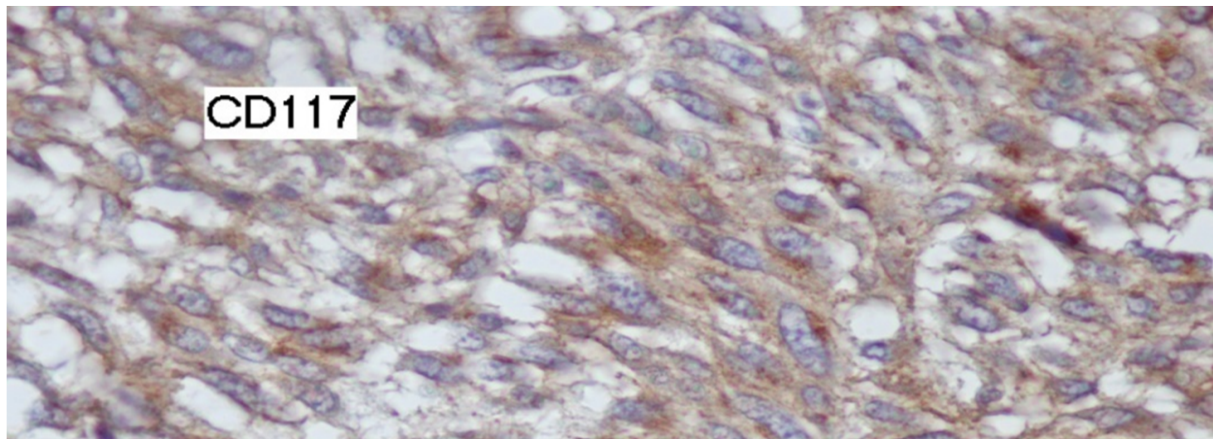


Fig20 : Aspect immunohistochimie de tumeur CD117(c-kit) positive

Laboratoire d'anatomie pathologique hôpital Ibn Sina Rabat

Les recommandations des consensus francophones et européen préconisent que la recherche de l'expression de c-Kit soit associée à l'analyse immunohistochimique des autres marqueurs [96].

3.2. CD 34 :

le CD 34 dans 60 à 80 % des cas, la fréquence de cette positivité est corrélée à la localisation tumorale. Elle varie de 90 %, dans les localisations rectales ou oesophagiennes, à 47 % au niveau de l'intestin grêle. Ce marqueur est exprimé par de nombreuses cellules normales ainsi que par certaines proliférations mésenchymateuses tumorales[96]

3.3. Les autres marqueurs :

-la NSE (neurone spécifique enolase) dans 85 à 90 % des cas.

-la H Caldesmone et calponine (CALP) sont présents dans les cellules des muscles lisses et myoépithéliales .environ 25./ des GIST sont CALP+ , 50 à 80 % des GIST sont H Caldesmone +.

-l'actine AML dans 40 % des cas , est une protéine des cellules musculaires lisses normales et tumorales et des myofibroblastes : 30 à 40 %des GIST présentent une positivité pour elle, le plus souvent focale [97]. Il faut distinguer cette positivité réelle des cellules tumorales de celle des cellules musculaires résiduelles piégées au sein de la tumeur.

-La desmine est un filament intermédiaire du cytosquelette des cellules musculaires lisses et striées. Moins de 5 % des GIST présentent une positivité pour ce marqueur [97]

-la vimentine : C'est un filament intermédiaire exprimé par laplupart des cellules tumorales d'origine mésenchymateuse et les GIST,

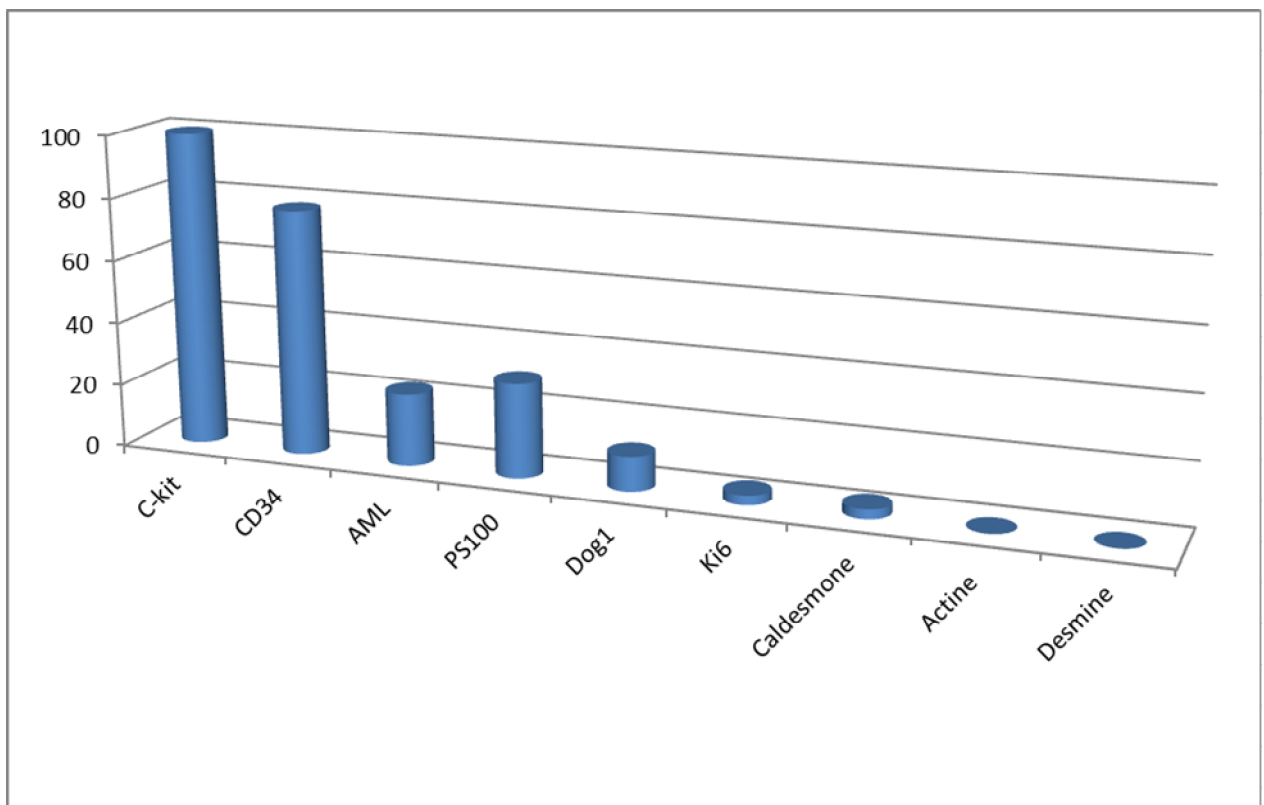
-la nestine : Exprimé par la majorité des GIST , ils'agit d'un marqueur nn spécifique qui est largement exprimé dans les schwannomes gastro-intestinaux, les mélanomes et les rhabdomyosarcomes .

- la protéine S100 dans 5 à 15 % des cas.

Dernièrement, il y a eu le développement de deux marqueurs ; le DOG-1 exprimé par toutes les GIST et le PKC thêta exprimé dans 90 à 100 % des cas. Ces deux marqueurs sont positifs même dans les GIST à Kit et PDGFR négatives [93].

Dans notre série ,l'étude immunohistochimique était comme suit :

- C-kit réalisé chez 36 cas, positif dans 36 cas (100%).
- CD34 positif dans 28 cas soit 78% des cas.
- AML positif chez 8 patients soit 23 ./.
- PS100 positif chez 3 patients soit 30. ./des cas.
- Dog1 chez 4 patients soit 11./ des cas.
- Ki67 chez un seul patient soit 3./.
- caldesmone positif chez 1 patient soit 3./.
- Actine et la desmine sont négatifs chez tous nos patients dans notre série.



Graphique 9 :les différentes données de l'étude immunohistochimique dans notre série.

4. Biologie moléculaire

La recherche de mutations a un double intérêt, pronostique et thérapeutique. Elle est recommandée en cas de forte suspicion de GIST malgré une immunohistochimie négative .[98]

Mutation KIT	Fréquence ./.	Mutation PDGFR	Fréquence./.
Exon 11	67	Exon 12et14	2
Exon9	10	Exon 18	5
Exon 13et17	3		

Une équipe chinoise a étudié les mutations de c-Kit et l'expression des marqueurs immunohistochimiques chez 145 patients avec un GIST. Ils ont trouvé une corrélation entre l'expression de certains marqueurs immunohistochimiques et la présence de mutation de c-Kit. Ainsi pour les patients exprimant le CD 117 (S100+ et/ou CD34+), la mutation de c-Kit est présente dans 80 % des cas, et pour les patients n'exprimant pas le CD117, la probabilité de mutation KIT dans le GIST CD117_ avec CD34+SMA+S100_, CD34_SMA_S100+ et CD34+SMA_S100+ était de 100 %, 100 %, et 67 %, respectivement[99]

Depuis 2008, la recherche mutationnelle est recommandée chez tous les patients [58], compte tenu de son intérêt pronostique et prédictif de la réponse aux thérapies anti-KIT.

E. DIAGNOSTIC DIFFERETIEL :

1_ TUMEURS EPITHELIALES :

Par argument de fréquence, les tumeurs épithéliales que sont les adénomes et les adénocarcinomes sont toujours évoquées en cas de tumeur du tube digestif. Néanmoins, elles présentent rarement le caractère exophytique et les

contours réguliers de la majorité des TSDs. Surtout, les adénocarcinomes sont très lymphophiles par opposition aux TSDs.

2_ LES LEOMYOMES :

Ces tumeurs sont beaucoup plus rares sauf à l'étage oesophagien, se développent aux dépens de la musculaire muqueuse, souvent sous une forme polypoïde, En pratique, seul l'aspect anatomopathologique, et surtout la recherche de l'expression de c-kit, permettra d'affirmer le diagnostic avec certitude ,en effet, Ces cellules présentent une forte positivité des marqueurs musculaires, actine musculaire lisse, desmine, H-caldesmone. CD34 et C-KIT sont négatifs.

3_ SCHWANNOME :

Dans la pratique, il est très rare . Le schwannome est bien limité, développé dans l'épaisseur de la paroi. En revanche, il est entouré très souvent d'une couronne lymphocytaire caractéristique, voire pathognomonique. Contrairement au c-kit (négatif), la protéine S100 présente une positivité vive et diffuse. La nestine est généralement positive

4_ LES LYMPHOME DIGESTIFS :

Quant à eux, ont généralement un aspect assez différent des TSDs en raison de l'épaississement circonférentiel pariétal qu'ils ont tendance à induire, souvent accompagné d'une dilatation anévrysmale du segment digestif concerné [95].

5_ LES TUMEURS CARCINOIDES :

Développées le plus souvent aux dépens de l'iléon, peuvent, lorsque manque la réaction desmoplastique associée, avoir un aspect proche de celui des TSDs, sous la forme d'un nodule sous-muqueux hypervasculaire .

6_ LES PARAGANGLIOMES

Sont également un diagnostic différentiel des TSDs duodénales. Ce sont des tumeurs bénignes du deuxième duodénum, à type de masse murale ou à développement extrinsèque, rehaussées de manière homogène après injection.

Le développement parfois exophytique des TSDs peut également induire des doutes quant au site d'origine de la masse faisant par exemple suspecter une tumeur de la queue du pancréas en cas d'atteinte gastrique ([70]).

7_ TUMEURS DESMOÏDE DU MESENTERE :

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

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

8_ MELANOME:

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

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

9_SEMINOMES :

Les cellules séminomateuses expriment c-kit. Des séminomes peuvent se développer dans le rétropéritoine et quelque cas de métastases intestinales de séminomes ont été publiés. CD34 et H-caldesmone sont négatifs.

10_LEOMYOSARCOMES :

Des léiomyosarcomes primitifs du rétropéritoine, génitaux extra-utérins et du tube digestif

11_LIPOSARCOME DEDIFFERENCIE :

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

12_SARCOME DU STROMA ENDOMETRIAL

13_TUMEUR FIBREUSE SOLITAIRE :

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

14_TUMEUR MYOFIBROBLASTIQUE INFLAMMATOIRE :

Cette tumeur s'observe le plus souvent chez l'enfant ou l'adulte jeune. La taille et la localisation sont variables

Tableau 1 : diagnostic différentiel des GIST selon des critères immunohistochimiques[100]

	KIT (CD117)	PDGFRA	CD34	SMA	Desmine	pS100
GIST	+	+ (5%)	+ (60-70%)	+ (30-40%)	+ (1-2%)	+ (5%)
Tumeurs des muscles lisses (léiomyome, léiomyosarcome)	-	-	+ (10-15%)	+	+	- (rare)
Schwannome	-	-	+	-	-	+

F. ETUDE PRONOSTIQUE :

Les GIST sont des tumeurs ayant probablement toutes un certain potentiel de malignité.

Plusieurs classifications pronostiques existent mais les plus importantes sont celles de Fletcher et de Miettinen. Pose le même problème de valeur seuil.

1. Critères cliniques :

1.1) L'âge :

dans certaines études, le jeune âge semble un critère de bon pronostic [101]

1.2) le sexe :

la survie à 5 ans était sup pour les malades à sexe féminin.[102].

1.3) La localisation tumorale :

Le site grélique reste de mauvais pronostic[102].

2. Critères morphologiques :

Les critères radiologiques présomptifs de malignité incluent :

2.1)La taille tumorale : une taille sup à 5cm est en faveur demalignité

Dans notre série la taille tumorale variait entre 2,5 cm et 31cm, avec une moyenne de 16,75cm.

2.2)La nécrose tumorale, les zones hémorragiques [117] : Sont de pronostic défavorable.

La nécrose tumoral est présente dans 4cas dans notre série .

2.3) L'invasion locale et la présence de métastases Sont en faveur de malignité .

-métastase hépatique présente chez deux cas dans notre série.

3.critères histopronosctiques :

3.1)la différenciation tumorale :

pour les GIST à différenciation mixte myogénique et neurogénique ou indifférenciés sont des tumeurs potentiellement malignes[102].

3.2)Le compte mitotique

La tendance actuelle est de la prudence au delà de 5 mitoses pour 50 champs [103,104].

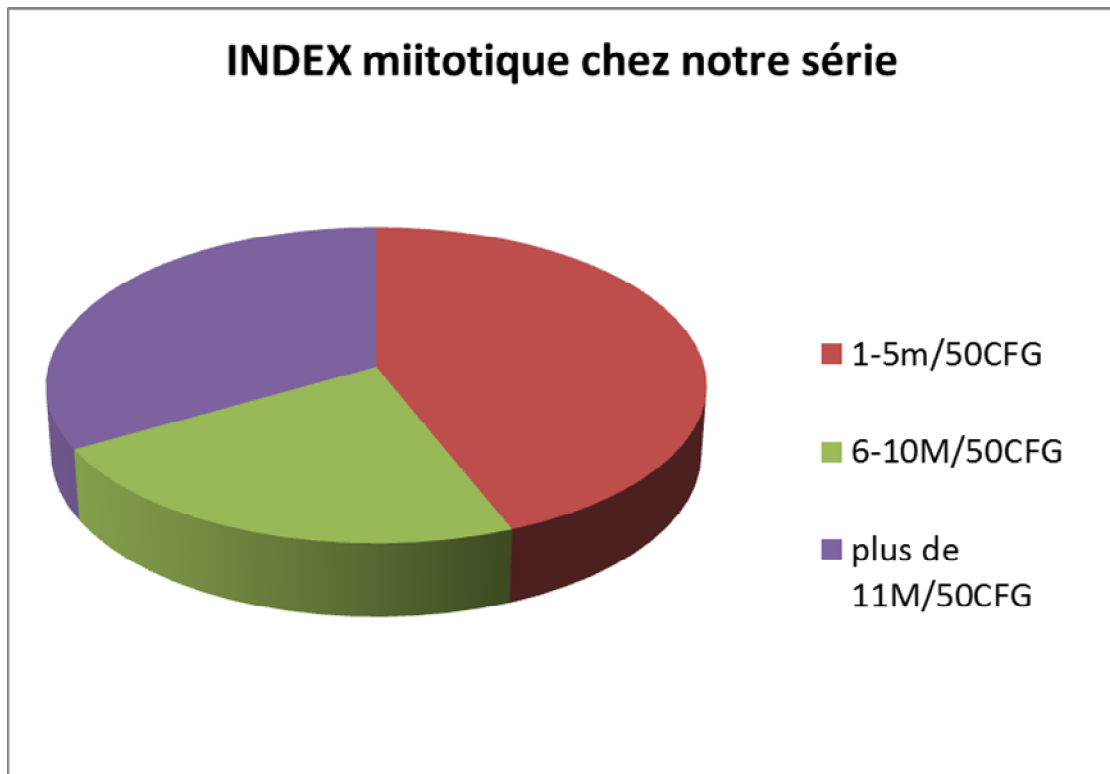
Le compte mitotique est un facteur pronostique dans la quasi-totalité des études et un élément majeur dans les classifications de Fletcher et de Miettinen.

L'index mitotique dans notre série était variable :

-entre 1 et 5 mitoses /50CFG chez 12 patients soit 33./. des cas.

- entre 6 et 10 mitoses /50CFG chez 6 patients soit 17./. des cas .

-Plus de 11mitoses /50CFG chez 9patients soit 25 ./. .



Graphique10 : la répartition de nos patients selon l'index mitotique.

3.3) Classification Fletcher :

La classification Fletcher (2002) répartit les patients en quatre groupes en fonction du diamètre tumoral maximale et de l'index mitotique [100] .

Tableau 2 : Classification pronostique NIH de Fletcher

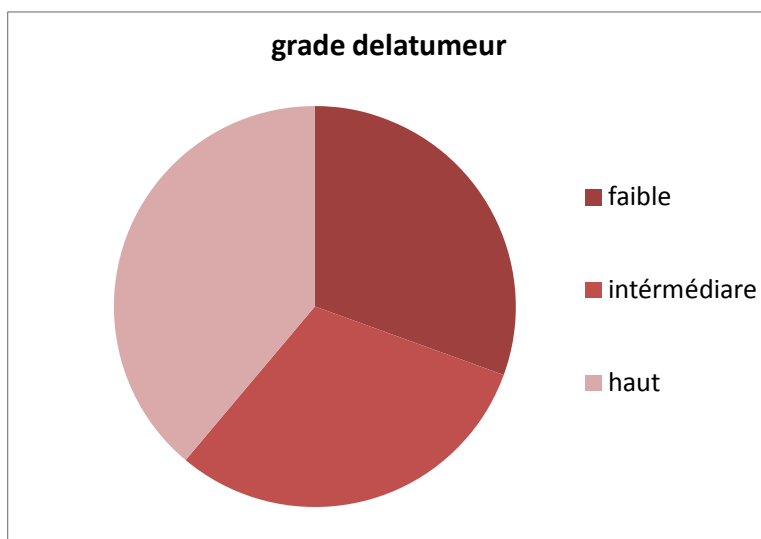
	Diamètre tumoral maximal (cm)	Nombre de mitoses/50 hpf1
Très faible risque	Moins de 2	Moins de 5 mitoses
faible risque	2à5	Moins de 5 mitoses
Risque intermédiaire	Moins de 5 ou	6 à 10 mitoses
	5à10	Moins de 5 mitoses
Haut risque	5à10	6 à 10 mitoses
	Plus de10	Indifférent
	indifférent	Plus de 10 mitoses

3.4) Classification Miettinen (AFIP): La classification Miettinen (2006) se base en plus de la taille tumorale et de l'index mitotique, sur le siège de la tumeur [101].(tableau 3). Il semblerait que la localisation gastrique soit associée à un meilleur pronostic.

Risque	Taille de la tumeur (cm)	Index mitotique	Localisation de la tumeur
Très bas	3 à < 6	5	Estomac
Bas	6 à < 10	5	Estomac
	3 à < 6	5	Rectum
	3 à < 6	5	Intestin grêle et tous les autres
Modéré 10 à 30 % de risque	Plus ou égal à 10	5	Estomac
	6 à < 10	5	Intestin grêle et tous les autres
	6 à < 10	5	Rectum
	3 à < 6	> 5	Estomac
Haut > 30 % de risque	Toutes (sauf < 6 cm Est)	> 5	Toutes (sauf estomac < 6cm)
	10		nongastrique
	-	-	-

Dans notre série la tumeur stromale était de :

- Faible risque chez 12 cas soit 33%.
- Risque intermédiaire chez 12 patients soit 33%.
- Haut risque chez 15 patients soit 41%.



Graphique11 :Répartition du risque de malignité des tumeurs de notre série classées selon Fletcher.

Le risque de récidence dans notre série :

L'évaluation du risque de récidence selon les classifications histopronostiques du NIH et de AFIP, les résultats sont détaillés dans ces tableaux :

Tableau 4 :le risque derécidive de nos patients selon la classification de NIH.

risque	Très faible	faible	intermédiaire	elevé
pourcentage	0./.	21 ,5./.	26./.	52./.

Tableau 5 : le risque de récurrence de nos patients selon la classification de l'AFIP .

Risque	aucun	Très faible	faible	modéré	élevé	Nn précisé
Pourcentage	4,3./.	8,7 ./.	21,7./.	4 ,3./.	34 ,7 ./.	26./.

3.5) Les marges de résection :

Des marges infiltrées sont associées à un mauvais pronostic [104]. Le taux de survie médian est plus élevée chez les patients ayant subi une résection complète (37 Mois) par rapport à ceux qui ont subi une résection incomplète (10 Mois) [107].

3.6) La morphologie cellulaire:

L'aspect épithéloïde de certains TSD est souvent associé à un comportement agressif si la tumeur siège au niveau de l'intestin grêle [104].

3.7) La rupture tumorale :

La rupture tumorale, qu'elle soit spontanée, post traumatique ou liée aux manipulations lors de la chirurgie, s'accompagne d'un risque de dissémination péritonéale et entraîne une survie équivalente à celle d'une exérèse incomplète [108, 109, 110]. En cas d'adhérence avec un viscère de voisinage, la sécurité recommande d'en effectuer l'exérèse au lieu de tenter une libération hasardeuse pouvant entraîner une effraction tumorale qui altère définitivement le pronostic [109].

3.8) La densité cellulaire :

Une forte densité cellulaire est un facteur péjoratif. Elle a une valeur prédictive à La fois sur le risque métastatique et sur la mortalité [104,103].

3.9) Le pléomorphisme cellulaire et les atypies cytonucléaires :

Les atypies cytonucléaires sont citées comme un facteur de mauvais pronostic. [111]

Pour la plupart des auteurs, le pléomorphisme cellulaire n'est pas corrélé à une évolution tumorale agressive [105].

3.10) Effraction muqueuse [116]:

C'est un marqueur pronostique péjoratif

4. facteurs cytogénétiques et profils mutationnels :

4.1).Les marqueurs immunohistochimiques :

Les marqueurs de prolifération tels le Ki 67(a été étudié dans les tumeurs stromales ainsi que dans d'autres tumeurs (tumeurs surrenaliennes, carcinomes mammaires.....), et proliferating cell nuclear antigen (PCNA) elle est corrélée au pronostic d'un certain nombre de tumeurs comme les lymphomes digestifs et les tumeurs stromales) [106,112,113]. .

Un index de prolifération élevé supérieur à 10% est en faveur de la malignité, a une valeur >10% de protéine KI67 est en faveur d'une prolifération cellulaire intense et donc d'un haut grade de malignité [114] .

4.2) L'activité télomérase :

La télomérase est une enzyme capable de rajouter des séquences télomériques aux extrémités des chromosomes. Son activation entraîne l'immortalisation de la cellule tumorale. L'expression de cette enzyme (HTERT) a été étudiée par immunohistochimie, elle concerne préférentiellement les GIST

à haut risque. L'intensité du signal est corrélée à l'index mitotique de ces tumeurs [104,115].

4.3) Type de mutation

Une équipe espagnole a mené une étude portant sur des patients avec un GIST, ils ont trouvé qu'en cas de délétions du codon 557 ou 558 du gène Kit, la survie sans récurrence est basse.

Cette étude donne de nouveaux arguments pour le rôle pronostique du type de mutation de KIT et rapporte pour la première fois que certaines mutations pourraient être associées à un risque de récurrence au-delà de quatre ans [103], par exemple, les GIST avec la mutation du gène KIT au niveau de l'exon 11 ont une réponse plus objective au traitement et un risque de récurrence inférieure à celle de l'exon 9 [118,119].

G .TRAITEMENT :

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

1. Bilan préthérapeutique:

Comprend le Bilan d'extension et le bilan d'opérabilité.

2. Le bilan d'opérabilité :

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

3. Le bilan d'extension : Il comporte :

Une TDM TAP est l'examen essentiel.

A défaut, Une échographie abdominale et une radiographie pulmonaire sont indiqués.

Une échoendoscopie: qui est généralement réalisée à l'étape diagnostique dans les TSD de taille limitée du tractus digestif haut ou du rectum.

Une IRM: notamment en cas de TSD du rectum.

Un PET-Scan en cas de doute sur une lésion métastatique à la TDM et/ou à l'IRM [121].

4. Moyens thérapeutiques:

4.1. CHIRURGIE :

4.1.1. Buts :[117]

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

4.1.2 . Principes :

- La résection chirurgicale complète en monobloc (résection R0) est le seul traitement potentiellement curatif des tumeurs stromales digestives [120-123].

- Evaluation de la résection chirurgicale [134] :

R0 : résection curative avec marges saines microscopiquement.

R1 : présence d'un résidu microscopique.

R2 : persistance d'un résidu macroscopique.

- Caractère complet de la résection:

En cas d'exérèse incomplète (R2) ou d'exérèse de nodules métastatiques péritonéaux associés, le pronostic spontané est mauvais. Le cas des résections R1 reste l'objet de discussions, car il n'a pas été démontré qu'une résection R1 était associée à un bon pronostic [124].

Les meilleurs résultats de la chirurgie sont obtenus après l'exérèse complète et sans effraction d'une tumeur primitive avec une médiane de survie de l'ordre de 60 mois (survie globale à 5 ans de 50%)[138]. Dès que la chirurgie est macroscopiquement incomplète, la survie globale à 5 ans chute à moins de 10%. [122].

-Les énucléations « simple » sont grevées d'un risque de récurrence significativement plus élevé que les résections segmentaires. Aparicio et AL ont mis en évidence une durée de survie sans récurrence locale de 63 mois chez les patients ayant bénéficié d'une chirurgie avec résection segmentaire versus 11 mois chez ceux qui ont eu une simple énucléation [214].

-Marges de résection : Il n'existe pas de consensus sur les marges optimales de résection. Une marge de 1 à 2 cm est considérée comme raisonnable [120, 124]. Il n'est pas démontré que des marges plus importantes apportent un bénéfice supplémentaire [120].

-Curage gg : A la différence des adénocarcinomes, les GIST sont peu lymphophiles, et la plupart des équipes retrouvent un envahissement ganglionnaire inférieur à 10% sur les pièces d'exérèse, avec un risque de récurrence ganglionnaire inférieur à 5%. , le curage ganglionnaire n'est donc pas systématique, en dehors d'un envahissement macroscopique [121 ,106].

4.1.3. Voies d'abord :

a) Laparotomie [125] :

La voie d'abord la plus utilisée est la médiane sus ombilicale pouvant être élargie à la demande. Le 1er temps est explorateur. Il permet d'apprécier les caractères macroscopiques de la tumeur et de rechercher des métastases essentiellement hépatiques, péritonéales et ganglionnaires. L'examen extemporané, s'il est réalisé, permet d'orienter le diagnostic sans pour autant préciser le type histologique

b) Chirurgie coelioscopique [126]

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

Classiquement l'optique est introduite au niveau de l'ombilic à travers un trocart de 10 mm. Après exploration et si l'intervention paraît réalisable, les autres trocarts sont introduits [134].

En 2004 un consensus de l'ESMO recommande la résection laparoscopique mais seulement pour les tumeurs de diamètre ≤ 2 cm de peur de risque de rupture.[135]

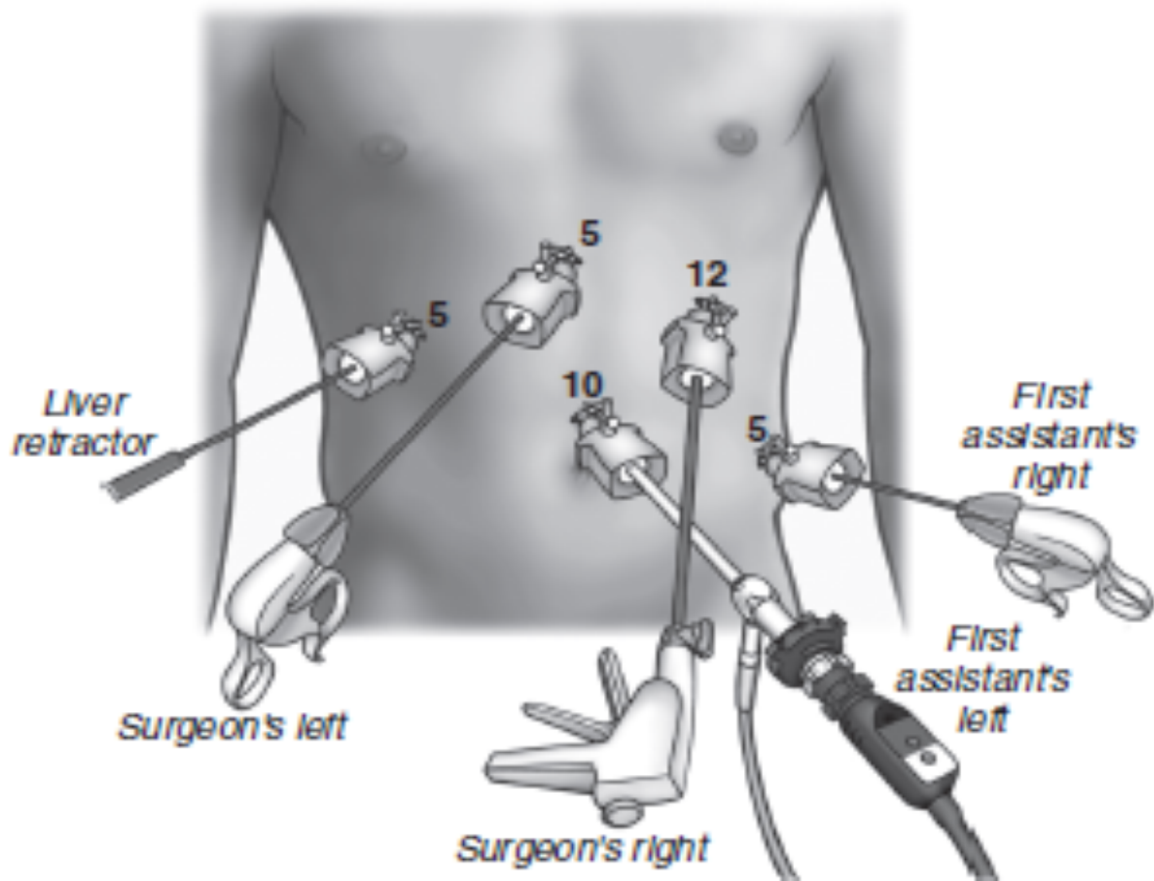


Fig 21 : orifices des trocarts d'une laparoscopie gastrique [135]

c) La voie périnéale [127]:

Le traitement chirurgical par voie périnéale a pour but d'enlever la tumeur et les tissus envahis ou susceptibles de l'être en conservant, lorsque cela est possible, l'appareil sphinctérien.

d) La voie thoracique : [128]

***Thoracotomie droite :** L'incision habituelle est une thoracotomie postérolatérale droite sectionnant le muscle grand dorsal et empruntant le 5ème ou le 6ème espace intercostal.

***Thoracotomie gauche** : L'incision est une thoracotomie postérolatérale gauche empruntant le 5ème ou le 6ème espace intercostal.

L'abord droit est le plus souvent choisi. En effet, par thoracotomie gauche, la libération de l'oesophage est rendue difficile par la présence du massif Cardiaque, de la crosse de l'aorte et de l'artère sous clavière gauche.

La thoracotomie gauche est choisie en cas d'impossibilité d'utiliser une thoracotomie droite (antécédent de tuberculose pleuro-pulmonaire droite) ou parce qu'il faut explorer chirurgicalement une lésion thoracique gauche (nodule pulmonaire par exemple

***Thoracoscopie** : L'abord thoracoscopique, qui n'a été rapporté que du côté droit, nécessite une expulsion pulmonaire par intubation sélective et la mise en place de cinq trocars .

4.1.4. Particularité selon le siège :

a)Estomac :

L'intervention peut être limitée à la zone tumorale ou comporter une gastrectomie plus ou moins étendue [132] :

***Résection en colorette** : Elle repose sur le fait que l'infiltration tumorale de la paroi gastrique est locale. Elle consiste en l'exérèse de la tumeur avec une marge de sécurité de 2cm en moyenne de la base d'implantation tumorale. Cette technique peut être recommandée pour les tumeurs d'allure bénigne

***Les exérèses larges** : Le type d'intervention dépend de la localisation, de la taille tumorale mais surtout de l'existence d'envahissement loco-régional.

Trois types de gastrectomie sont utilisés, à savoir les gastrectomies partielles polaires inférieures et supérieures et la gastrectomie totale :

_ ***Gastrectomie polaire supérieure*** : Elle est indiquée en cas de tumeurs de grande taille qui siègent au niveau de la grosse tubérosité et à la base d'implantation large. On lui préfère la gastrectomie totale, vu la difficulté opératoire et le risque de lâchage anastomotique.

_ ***Gastrectomie polaire inférieure*** : Cette exérèse est proposée dans les tumeurs antropyloriques ne dépassant pas l'angle de la petite courbure.

_ ***Gastrectomie totale ou gastrectomie totale élargie*** : Lorsque la tumeur envahit tout l'estomac ou se localise au niveau de la région fundique ou cardiale, c'est la gastrectomie totale qui est indiquée. Les tumeurs stromales malignes envahissant les organes de voisinage nécessitent une gastrectomie élargie aux tissus envahis ; après la gastrectomie, différents types de rétablissements de continuité sont possibles.

Le montage chirurgical choisi doit permettre un maintien de l'état nutritionnel et de la qualité de vie du patient, au prix d'une moindre morbidité postopératoire.

Dans le cas de tumeur péricardiale, la continuité sera rétablie par une anastomose oesogastrique, après oeso-gastrectomie polaire supérieure [129].

Après une gastrectomie distale, l'anse montée en Y constitue le montage de référence [130]. A défaut, un rétablissement de la continuité par une anastomose gastro-jéjunale type Finsterer peut être réalisé [131] (figure 9) [131].

Après gastrectomie totale, l'anse montée en Y est la solution la plus simple, avec des résultats fonctionnels satisfaisants (figure10) [131].

b)Intestin grêle et colon :

Pour l'intestin grêle et le colon, une résection segmentaire emportant la tumeur est pratiquée, avec une marge de sécurité de 2cm au minimum.

Pour la localisation duodénale, une duodéno pancréatectomie céphalique est indiquée, en exigeant une marge de sécurité de 2cm au minimum. [132] Sur une série de 55 patients, ayant une tumeur stromale du grêle [133], il a été nécessaire, dans 35% des cas, d'élargir la chirurgie aux viscères adjacents. L'exérèse du viscère primitivement atteint en monobloc avec celle des organes atteints par contiguïté permet d'obtenir des médianes de survie globale de l'ordre de 3 ans [133], alors que les médianes de survie en cas d'exérèse incomplète sont inférieures à 2 ans. Ce type de chirurgie lourde est donc justifié si l'exérèse peut être complète.

c)OEsophage et Rectum : [9]

Les résections anatomiques constituent le traitement de choix des tumeurs oesophagiennes et rectales car la résection avec marge de sécurité est techniquement irréalisable. Les organes adjacents envahis doivent être réséqués en bloc, pour éviter la rupture de la capsule tumorale et l'essaimage intra-abdominal. Pour les tumeurs de petite taille (<2cm) avec localisation difficile (oesophage, rectum), une résection localisée (éventuellement sous endoscopie) peut être considérée à condition d'informer le patient des avantages et des inconvénients potentiels et d'assurer un suivi régulier.

Dans notre série, la prise en charge thérapeutique a débuté par un geste chirurgical adapté à la localisation tumorale et son extension locorégionale, chez 31 patients soit 86%.

3 de nos patients ont reçus un traitement médicale d'emblée soit 3 ./ des cas.

_GIST gastrique :

Nos patients ont bénéficié d'une :

- Gastrectomie totale dans 5 cas,
- Gastrectomie partielle dans 2cas,
- Gastrectomie atypique dans 2cas,
- Tumorectomie dans 4cas,
- Gastrectomie polaire inférieure dansun seulcas,
- Gastrectomie + spléno-pancréatectomie caudale dans un cas.

_GIST duodénale :

- duodénectomie totale dans un cas,
- duodéno-pancréatectomie céphalique dansun cas.

_GIST grêlique :

- réséction segmentaire du grêle dans 6 cas,
- tumorectomie dans 2cas,
- duodéno-pancréatectomie céphalique +colectomie segmentaire du transverse chez un cas.

_GIST coecal :

- iléo-colectomie droite dans un cas .

_GIST rectal :

-tumorectomie dans un cas.

_GIST péritonéal :

-exérèse de la tumeur péritonéale chez un seul cas.

4.1.5. RÉSULTATS DE LA CHIRURGIE

Environ 80 % des malades sans métastase peuvent bénéficier d'une exérèse complète initiale [137, 138]. La majorité des récurrences postopératoires surviennent dans les 5 ans [141]. Le risque est maximal dans les 2 premières années, mais des rechutes tardives, plus de 10 ans après la résection, ont été rapportées [136].

En 2006, MIETTINEN a démontré en s'appuyant sur une large série de l'Armed Forces Institute of Pathology (AFIP), que le siège de la tumeur, pour une même taille et même index mitotique est un facteur pronostic, les tumeurs du grêle ayant un potentiel de récurrence plus important que les tumeurs gastrique[s], et l'existence d'une perforation tumorale pré ou postopératoire. Celle-ci, spontanée ou liée aux manipulations opératoires, entraîne une dissémination péritonéale [139].

Les récurrences sont principalement intra-abdominales, péritonéales et hépatiques [140]. Les rechutes ganglionnaires, pulmonaires ou osseuses sont rares (environ 5 %).

Dans la série d'un centre anticancéreux, 80 malades sur 200 (40 %) avaient bénéficié d'une résection complète. Avec un délai médian de suivi de 2 ans, une récurrence était observée chez 40 % des malades (32 sur 80). La récurrence était hépatique chez environ 2/3 des malades et péritonéale chez environ la moitié. La

taille de la tumeur était un facteur pronostique indépendant. La survie à 5 ans était d'environ 20 % pour les tumeurs de plus de 10 cm de diamètre, 40 % pour les tumeurs de 5 à 10 cm de diamètre, et 60 % pour les tumeurs de moins de 5 cm de diamètre. La survie spécifique à 5 ans était de 54 % [134]. Dans une autre série, 60 % des malades présentaient une récurrence dans les 2 ans après exérèse initiale [136]. Globalement, la survie à 5 ans varie de 28 % à 60 % dans la littérature [140,146]

Dans notre série :

Evolution était favorable chez 13 patients, soit 36./.

®es complications post-op étaient sous forme de :

-Hématémèses de moyenne abondance chez un patient ayant un GIST duodénale et qui a bénéficié d'une duodéno-pancrea-tectomie céphalique, qui a bien évolué sous mesuresde réanimation.

-Fistule au niveau de l'anastomose chez un patient ayant un GIST gastrique et qui a bénéficié d'une tumorectomie, reférmée s pontannémént sous traitement médicale.(cas 23)

-Pancréatite aigue chez un patient ayant un GIST mésentérique et qui a bénéficié d'une Tumorectomie+ Résection segmentairedu grêle, bonne évolution au milieu hospitalier (cas30)

-18 de nos patients sont perdus de vue soit 50./.

® les récurrences :

Une récurrence locale chez deux cas :

o Le premier patient a présenté une récurrence locale au niveau de l'estomac après 6 mois d'une tumorectomie, le traitement a consisté en gastrectomie polaire supérieure. (cas23)

o Le deuxième patient suivi pour GIST rectale ayant bénéficié d'une tumorectomie) a présenté une récurrence locale « rectum » après 24 mois de traitement.(cas 17)

Le traitement a consisté en une thérapie ciblée à base de l'imatinib « glivec » seule

4.2. TRAITEMENT MEDICALE

4.2.1 Chimiothérapie et radiothérapie :

a) chimiothérapie systémique :

L'efficacité de la chimiothérapie dans les tumeurs stromales est faible, avec des taux de réponse de 0 à 10 % [141-142]. Les données de la littérature sont assez limitées. La plupart des études sont rétrospectives, non comparatives ou comportent de faibles effectifs.

Les 3 agents les plus utilisés seuls ou en association dans les sarcomes digestifs sont la doxorubicine, l'ifosfamide et la dacarbazine [143-144].

Dans une étude de phase II ayant évalué l'association doxorubicine, dacarbazine, mitomycine C et cisplatine, le taux de réponse était de 4,8 % (1/21) pour les tumeurs stromales digestives contre 61 % (12/18) pour les léiomyosarcomes surtout utérins [145]. Cette chimiorésistance a été retrouvée dans une série rétrospective récente de 40 malades atteints de tumeur stromale digestive maligne où le taux de réponse objective était de 10 % (2 réponses avec

la doxorubicine, 1 réponse avec la gemcitabine et une réponse avec une molécule en expérimentation) [145].

Aucune réponse objective n'a été observée dans une autre étude de phase II ayant évalué la gemcitabine chez 17 malades atteints d'une tumeur stromale digestive maligne [146]. Il en est de même dans une étude récente réalisée chez 20 malades traités par ecteinascidin 743 [147]. Compte tenu de ces données, il n'existait aucun standard de chimiothérapie palliative des tumeurs stromales digestives avant l'introduction de l'imatinib.

La chimiorésistance des tumeurs stromales digestives malignes pourrait s'expliquer par une forte expression des protéines de résistance aux anti-cancéreux. Une étude a montré que l'expression de la glycoprotéine-P et de la protéine de résistance multidrogue-1 était supérieure à celle observée dans les léiomyosarcomes [48]. L'activation de kit pourrait aussi y contribuer notamment via un signal anti-apoptotique accru [145].

b) chimioembolisation intra-artérielle hépatique

L'efficacité de la chimioembolisation intra-artérielle hépatique est mal évaluée dans les métastases hépatiques de tumeurs stromales. Elle a été étudiée dans deux essais de phase II ayant inclus de faibles effectifs de malades atteints de métastases hépatiques isolées et non résécables. La première, réalisée chez 14 malades atteints de sarcome digestif, associait des particules d'éponges de polyvinyl mélangées à du cisplatine, suivies de vinblastine.

Le taux de réponse objective était de 70 % (après en moyenne 2 séances) et la médiane de survie de 18 mois [148]. La seconde plus récente utilisant l'association cisplatine, doxorubicine et mitomycine C ne confirme pas ces

résultats en terme de réponse tumorale chez 16 malades dont 11 avaient une tumeurstromale. Le taux de réponse objective était de 13 %, et la médiane de survie de 20 mois [149].

c) Chimiothérapie intra-péritonéale :

La chimiothérapie intra-péritonéale (CHIP) est utilisée dans le traitement adjuvant des GIST avancées ou métastatiques. Cette technique permet d'agir directement sur les tumeurs digestives en augmentant les concentrations locales d'antimitotiques, avec une toxicité systémique moindre par rapport à une administration veineuse.

Devant l'échec de la chimiothérapie systémique, certains centres de cancérologie utilisent la CHIP pour traiter des patients atteints de GIST avancées ou métastatiques, en complément de la chirurgie.

Cette molécule se lie rapidement aux tissus à des concentrations élevées, et est très peu toxique. Ils constatent qu'en absence de métastases hépatiques, la CHIP associée à la chirurgie permet de retarder l'apparition de nouvelles récurrences locales et améliore le taux de survie globale [150].

d) Radiothérapie :

Elle n'a été utilisée que ponctuellement à visée symptomatique dans des cas de tumeurs fixées, responsables de douleurs ou hémorragiques. Les données limitées dont on dispose suggèrent que la radiothérapie est inefficace à visée palliative [151].

4.3. BIOTHERAPIE CIBLEE :

4.3.1 Imatinib :(Glivec®)

a/Bases moléculaires. Pharmacologie :

L'imatinib (sous forme de mesilate) est un inhibiteur sélectif de protéines tyrosine kinases, en particulier de c-kit, de c-abl, de bcr-abl et du récepteur du PDGF, au niveau de leur site de fixation de l'ATP [152, 153]. Ceci a conduit à l'utiliser tout d'abord dans le traitement de la leucémie myéloïde chronique avec des taux de réponses élevés [152]. La justification de l'utilisation de l'imatinib dans les tumeurs stromales digestives est liée à son action inhibitrice de la protéine c-kit activée indépendamment de son ligand [154].

Glivec® est administré par voie orale (biodisponibilité de 96 %) en une prise quotidienne du fait d'une demi-vie longue (18 heures). Les gélules sont dosées à 100 mg. Son métabolisme est hépatique et son élimination essentiellement biliaire. La biotransformation hépatique expose à un risque d'interactions avec les autres médicaments métabolisés par l'isoenzyme CYP3A4 du cytochrome P450 [155]. En particulier, l'administration concomitante de paracétamol ou de warfarine est déconseillée.

b/Imatinib en adjuvant

Le Glivec® a été officiellement présenté au Congrès de l'American Society of Clinical Oncology (ASCO) en 2001, suite à plusieurs études internationales [156]. Le produit a reçu l'autorisation de mise sur le marché aux Etats-Unis en février 2002.

La première était présentée par VAN OOSTEROM [157] à propos de 36 patients porteurs de GIST évoluées, traitées par des doses allant de 300 à 1000

mg / jour, avec une régression de la masse tumorale chez 70% des patients, de plus de 50% chez 36%.

En 2002 à l'ASCO, DEMETRI [158], rapportait 147 patients porteurs de tumeurs inopérables et métastatiques soumis à un traitement par Glivec® en 2 doses différentes, soit 400 mg/jour (n=73), soit 600mg/ jour (n=74). Il y eut 54% de réponses objectives (diminution de 50% du volume des lésions) et 28% de stabilisation tumorale, sans différence entre les doses, 14% montraient une résistance au traitement.

Une deuxième étude européenne coordonnée par l'EORTC [157] rapportait 36 patients porteurs d'une GIST avancée, et traités par une dose de 800 mg par jour. Cette étude incluait également des sarcomes non GIST sur lesquels il n'y eut aucune réponse. Sur les GIST, il y eut 53% de réponses partielles, 17 % de stabilisations, et 11% de résistances.

L'efficacité de l'imatinib est confirmée par 2 essais multicentriques randomisés de phase III récents, dont le but était de comparer l'efficacité à 400 mg/j et à 800 mg/j. Ces études ont inclus plus de 1 700 malades, dont 946 dans une étude européenne de l'EORTC [159, 160].

Une surveillance moyenne de 760 JOURS ,le taux de réponse objective était de 50,3 % à la dose de 400 mg/j *versus* 51,1 % à la dose de 800 mg/j. La survie sans progression des malades traités à 400 mg était significativement inférieure (P = 0,012), une dixième remarque : dans le 2ème groupe(800mg/j) ont beaucoup d interruption volontaires du traitement et plus d effets indésirables[161,162], Les données ne sont cependant pas matures pour la survie globale dans chaque groupe.

Actuellement, la dose quotidienne de 400 mg, qui est celle de l'AMM, reste la dose standard. Globalement, environ 90 % des malades tirent bénéfice du traitement par imatinib et 70 % des malades sont toujours sous traitement à un an dans les différentes études [163].

D'autres études réalisées concernant la durée optimale du traitement par l'imatinib chez 434 patients ayant une GIST primitivement irrésecable ou métastatique, une évaluation de la continuation du traitement (400mg/j) versus interruption de celui-ci après 3ans,5ans.

A) Chez les patients qui ont arrêté leur traitement après 3ans la progression de la tumeur était de 80% pendant une surveillance moyenne de 35mois, versus 16% chez ceux qui ont continué leur traitement.[164]

B) Chez les patients qui ont arrêté leur traitement après 5ans, la récurrence était de 45% après une année d'interruption [165].

Cela s'explique par la présence de micrométastases qui peuvent se progresser après l'arrêt du traitement par l'imatinib.

c/En néoadjuvant :

Une étude a inclus 19 patients avec une GIST résecable, la dose administrée d'imatinib était de 600 mg/j. La randomisation a été faite en trois groupes en fonction de la durée du traitement, trois, cinq ou sept jours. On a noté une bonne réponse radiologique (69 % de réponse à la TEP-TDM et 71 % à la TDM)[166], ainsi qu'une corrélation très significative entre le pourcentage de cellules en apoptose et la durée du traitement ($p = 0,04$) (tableau VI). La médiane de survie sans progression était de 46 mois [167].

Tableau 6 : Corrélation entre la durée de traitement par l'imatinib en néoadjuvant et les cellules en apoptose :

Durée d'imatinib en néoadjuvant (jours)	Pourcentage absolu de cellules apoptotiques
3	5,6
5	9
7	15

d/La résistance :

En effet la résistance à l'imatinib, peut se traduire par une progression soit au début du traitement (≤ 6 mois) dite résistance primaire de l'ordre de 10./à15./, soit plus tard (≥ 1 an) dite résistance secondaire dans environ 15./[168]. Cette évolution clinique est surtout liée au profil mutationnel de la tumeur. ainsi la recherche mutationnelle, en plus de son rôle diagnostique, a un intérêt pronostique et prédictif de la réponse aux thérapies anti protéine KIT

EN effet, les taux de réponse à l'Imatinib sont de 83,5 ./ pour l'exon 9 et la survie sans progression à 24 mois est de 69./[169] versus 47,8./ pour l'exon 11 et une survie sans progression à 24 mois de 14./[169], par conséquent la dose recommandée si mutation exon 11 est de 800mg/j [170,171].

e /la tolérance :

Des effets secondaires surviennent chez la majorité des malades, mais le plus souvent d'intensité modérée et régressant au cours du traitement [163, 172]. La tolérance de l'imatinib est dose-dépendante. Les trois effets secondaires les plus fréquents sont les œdèmes, l'asthénie, et les troubles digestifs à type de diarrhée qui survient chez environ 40 % des malades [154,155]. Un œdème péri-orbitaire et/ou des membres inférieurs survient chez environ trois-quarts des malades. Un traitement diurétique peut être nécessaire.

f/Évaluation de la réponse tumorale :

La tomodensitométrie est un examen sensible pour évaluer la réponse tumorale. Le délai médian pour observer une réponse objective est de 4 mois.[159 ,160]

Il a été montré que la tomographie par émission de positons était une méthode sensible et plus précoce pour prédire la réponse au traitement par imatinib. Chez tous les malades répondeurs, la captation du glucose marqué était nettement diminuée dès 24 heures après une prise unique d'imatinib, contrairement aux malades progressifs [173].

Actuellement, elle surtout utilisée dans les cas difficiles où il existe un doute entre lésion active et cicatricielle. Sa place en pratique mérite à l'avenir d'être précisée. L'écho-doppler pourrait être une alternative qui est en cours d'évaluation [174].

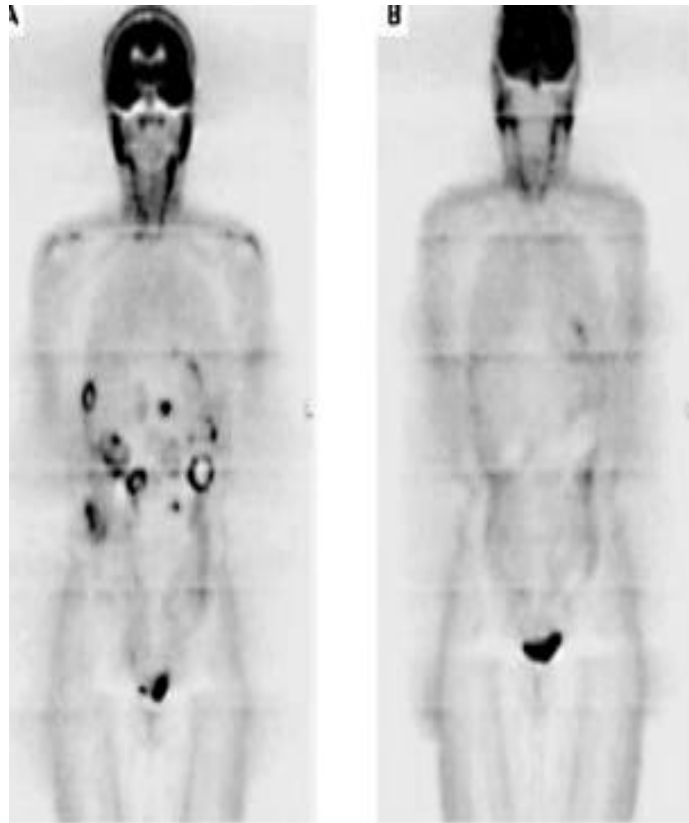


Figure 22 [156] : PET-scan de la 1ere patiente traitée

A. avant traitement, multiples métastases (foie et partie haute de l'abdomen)

B. après 4 semaines de traitement, aspect normal

g /Questions non résolues

L'imatinib a transformé la prise en charge et le pronostic des tumeurs stromales à un stade avancé. Néanmoins le recul avec ce traitement est encore limité, et de nombreuses questions restent encore sans réponse. La dose optimale à administrer, la durée du traitement ont fait l'objet d'essais dont les résultats ne sont pas encore disponibles. L'efficacité et la toxicité à plus long terme sont inconnues. Sa place en situation adjuvante et néoadjuvante est en cours d'évaluation, ainsi que la place de la chirurgie de lésions résiduelles. Les modalités optimales d'évaluation de la réponse tumorale sont à définir. [175]

4.3.2 Sunitinib :

Un inhibiteur aussi bien des récepteurs PDGFR que ceux de la VEGF. Il possède donc, une puissante activité antiangiogénique outre son activité antitumorale directe. Son efficacité a été démontrée par une étude de phase 3 multicentrique publiée en 2006, concernant 312 patients avec GIST métastatique ou GIST irrésectable, un groupe qui prenaient 50 mg /j (4 semaines sur 6) versus placebo chez l'autre groupe, les résultats montrent un gain de survie sans progression dans le 1^{er} groupe, (6,4 mois vs 1,5 mois) [176,177], il est considéré comme le traitement de 2^{ème} intention après l'imatinib ou en cas d'intolérance à celui-ci.

4.3.3 Regorafenib [179] :

Un nouveau inhibiteur aussi bien des récepteurs C-KIT et PDGFR, mais aussi de ceux de la RET, BRAF, FGFR, et VEGFR.

Pareil à l'sunitinib, la regorafenib possède une action antitumorale et antiangiogénique, une étude Américaine de phase 3 multicentrique en 2013 concernant 199 patients ont GIST prouvés histologiquement, ayant progressés sous l'imatinib et sunitinib, ou présentant une intolérance à l'un des deux produits, [178].

A) 133 Patients prenaient 160 mg de regorafenib par jour.

B) 66 Patients sous placebo.

La durée moyenne du traitement est de 22,9 semaines, les résultats montrent un gain de survie sans progression dans le 1^{er} groupe de 4 MOIS (4,8 mois pour le 1^{er} groupe vs 0,9 mois dans le 2^{ème} groupe).

4.3.4 Nilotinib :[194]

Est un inhibiteur sélective de l'activité tyrosine kinase du récepteur C-KIT, PDGFRS, et ABL/BCR-ABL ; indiquée dans les leucémies myeloïde chronique avec chromosomes philadelphies.

Une étude multicentrique de phase 3, concernant 197 patients ayant un GIST confirmé histologiquement métastatique ou Inopérable, le 1er groupe a reçu le traitement par nilotinib, le deuxième sous placebo, les résultats montrent une survie moyenne augmentée chez le 1er groupe (405 jours) vs 280 jours dans le deuxième groupe. En conclusion, la nilotinib est utilisée dans la 3ème ligne après l'imatinib et la sunitinib [180, 181].

4.3.5 Masitinib :[179]

Est un inhibiteur de l'activité tyrosine kinase du récepteur C-KIT, PDGFR et FGFR3.

Une étude multicentrique de phase 2 en France concernant 44 patients, ayant un GIST confirmé histologiquement, métastatique ou inopérable, non améliorés sous l'imatinib :

- A) 23 patients ont reçu un traitement par sunitinib.
- B) 21 patients ont reçu un traitement par masitinib.

Les résultats montrent un gain de survie sans progression de 3 mois chez les patients qui ont reçu la masitinib, ainsi elles montrent une moyenne de survie augmentée chez ce groupe $\geq 21,2$ mois vs 15,2 mois chez ceux qui ont reçu le traitement par sunitinib. Cependant cette étude a montré plus d'effets indésirables chez les patients ayant reçu la masitinib.

Cette étude n'englobe qu'un petit nombre de patients et reste donc insuffisante, mais ce qui est clair, c'est que le sunitinib serait une future alternative de la sunitinib en 2ème ligne [182,183].

4.3.6 Le sorafénib [184]

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

4.3.7 Le pazopanib :

un autre inhibiteur de VEGFR2 est actuellement évalué dans un essai randomisé

4.4. Indication : [185]

Toutes les décisions thérapeutiques concernant une GIST doivent faire l'objet d'une RCP. Plusieurs situations s'opposent, selon que la tumeur est résecable ou non résecable.

4.4.1 Tumeurs non métastatiques :

GIST résecable non métastatique, résection R0 (niveau de recommandation : grade A) [195] :

La chirurgie a pour objectif une résection macroscopiquement complète de la tumeur, sans effraction tumorale et avec des marges de sécurité circonférentielles de tissu sain.

a) tumeurs localisées : [185,186,187,188] :

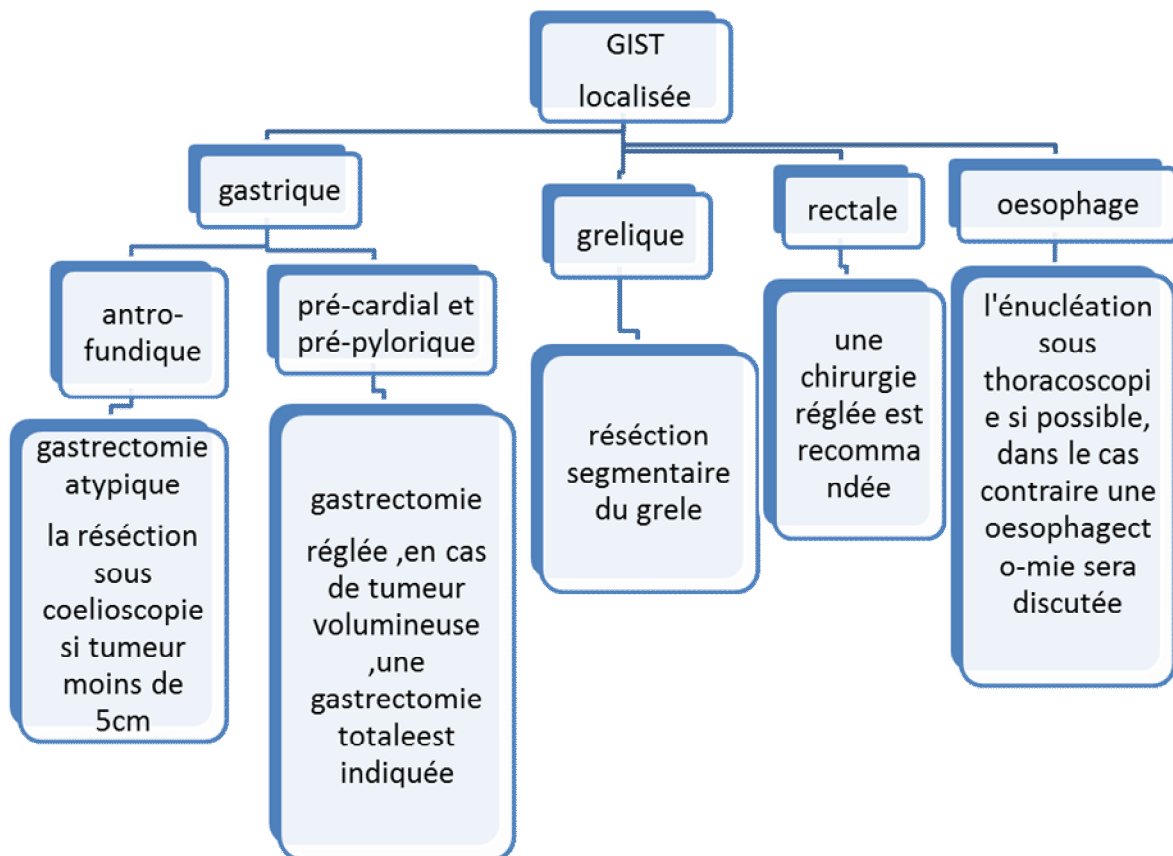
Le geste chirurgical dépend du siège de la tumeur.

Pour les tumeurs intra-murales ≤ 2 cm et dans certaines localisations délicates (œsophage par exemple), une intervention d'énucléation peut être

indiquée, à condition que le patient soit informé des avantages et des inconvénients potentiels, et d'assurer un suivi régulier .

Un traitement néo-adjuvant par l'imatinib n'est pas indiquée en cas de tumeur résécable[188],en revanche , il peut etre indiqué quand on estime qu'il peut simplifier le geste opératoire en permettant une résection moins mutilante (préservation sphinctérienne en cas de GIST rectal par exemple)[189,190].

Voici un algorithme (1) résumant le choix de l'acte chirurgical selon le siège de la tumeur [145]:



b)tumeurs localement avancées :

Elles correspondent souvent à des tumeurs de plus de 10cm , ou qui sont étendues au organes de voisinage.

Une exérèse large parfois mutilante n'est indiquée que si l'exérèse est complète, l'alternative sera un traitement néo-adjuvant par l'imatinib pour un but de limiter le geste chirurgical et permettre une résection complète de la tumeur, cela sera envisagée quand la réponse maximale est observée (après 6 à 12 mois de traitement médicale)[190,191,192]

Un traitement Imatinib 400mg/j en adjuvant pendant 3ans si GIST à haut risque de récurrence sauf si PDGFRA de type D842V ou GIST wild type dans le cadre d'une neurofibromatose [194].

4.4.2 GIST résécable non métastatique, résection R1 ou R2 : [195]

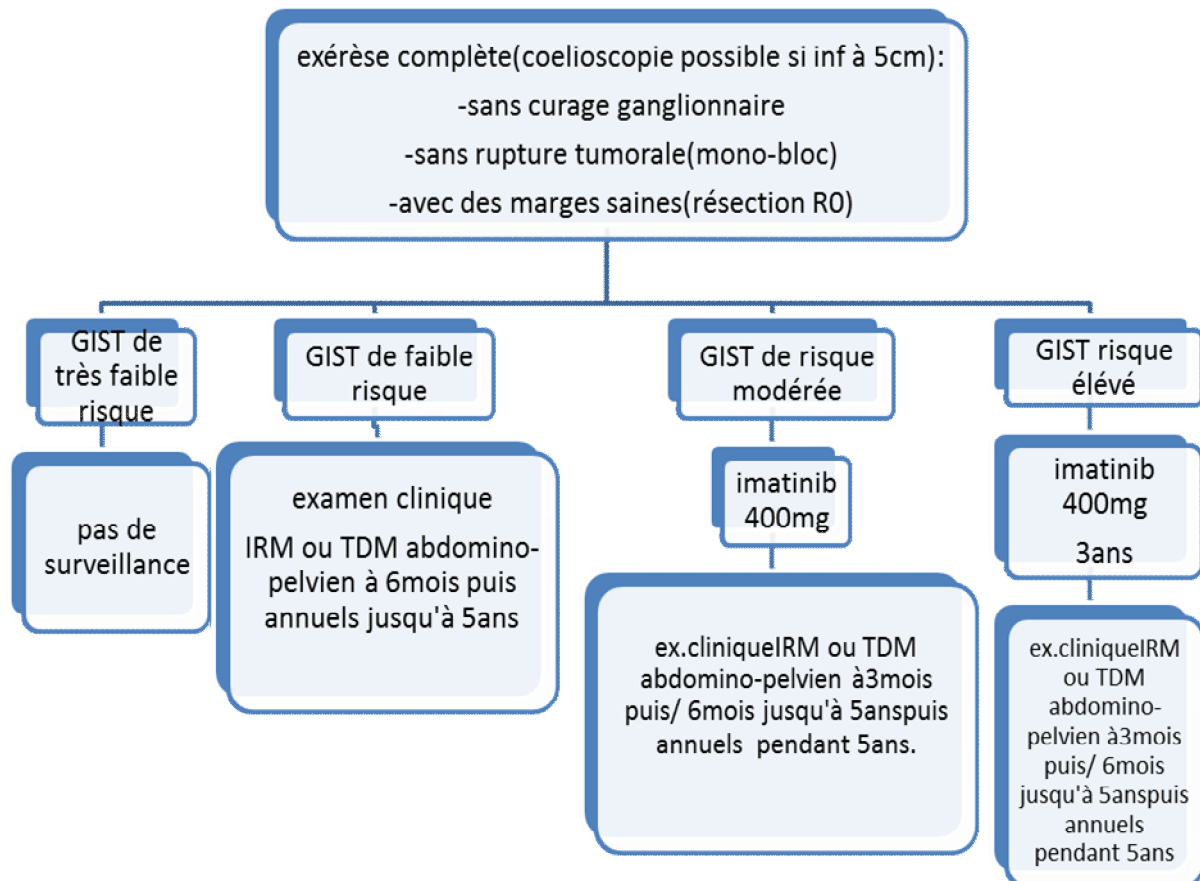
Discuter une reprise chirurgicale surtout en cas de résection R2, lorsque la séreuse est envahie (GIST de grande taille) ou qu'il y a eu une effraction tumorale, le pronostic est surtout lié à l'essaimage péritonéal et non plus à la tranche de section viscérale et une reprise d'exérèse n'est donc pas utile.

En revanche, la reprise se discute lorsque les tranches de section sont positives et que le patient est potentiellement curable par la chirurgie (séreuse non envahie, pas d'effraction tumorale et lésion de risque faible ou intermédiaire de malignité, car dans le cas contraire le risque est surtout métastatique).

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

Imatinib en adjuvant pendant 3ans si GIST à risque élevé ou intermédiaire de récurrence et résection R1 .

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



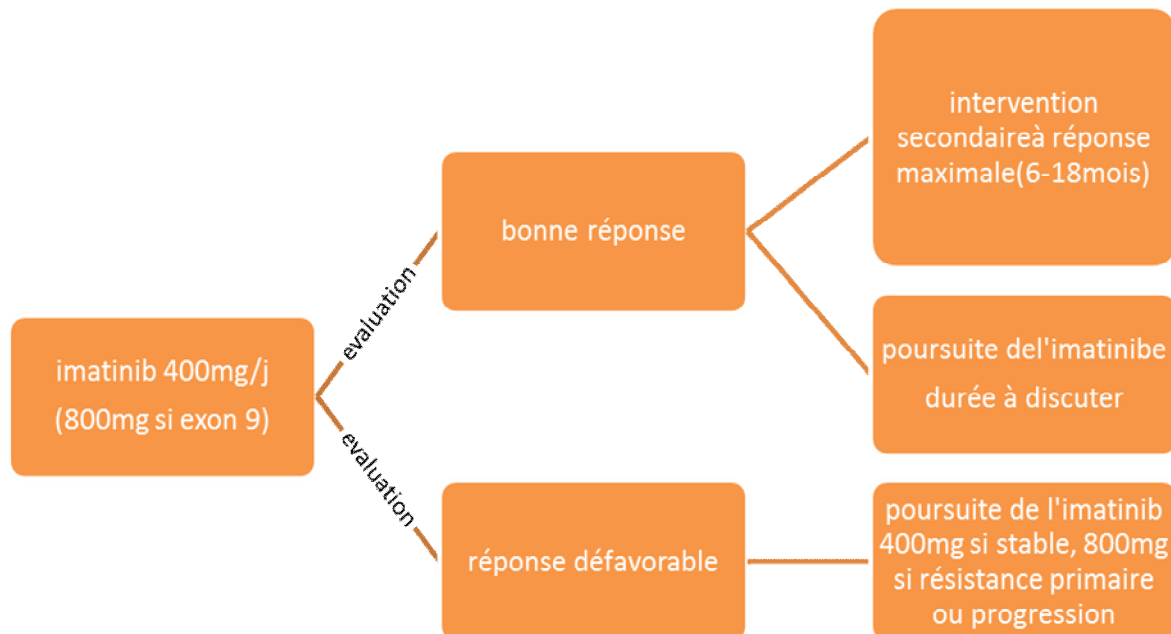
Algorithme (2) de prise en charge et surveillance des GIST localisées[145]

4.4.3 GIST de résécabilité douteuse ou chirurgie mutilante (oesophage ou rectum en particulier) : [195]

Tout d’abord, il faut discuter un traitement néo-adjuvant par imatinib 400mg/j en vérifiant qu’il n’y a pas de résistance à l’imatinib. Ensuite une

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

Imatinib en adjuvant si GIST à haut risque ou intermédiaire de récidence.



Algorithme (3) de prise en charge de GIST non résecable ou de chirurgie mutilante[145]

4.4.4 GIST non résecable, non métastatique : [195]

Pour les GIST localement évoluées sans métastases, les critères de résecabilité doivent reposer sur des critères R6Robjectifs. Chez les patients présentant une tumeur localement évoluée non résecable d'emblée, il faut instituer un traitement par Glivec® et discuter un geste chirurgical secondaire dès que la réponse maximale est obtenue. La diminution du volume tumoral peut

rendre opérables certains patients inopérables d'emblée et éventuellement permettre un geste d'exérèse qui peut être plus fonctionnel. Les patients doivent être opérés même en cas de (rare) réponses complètes en raison du risque de résistance secondaire.

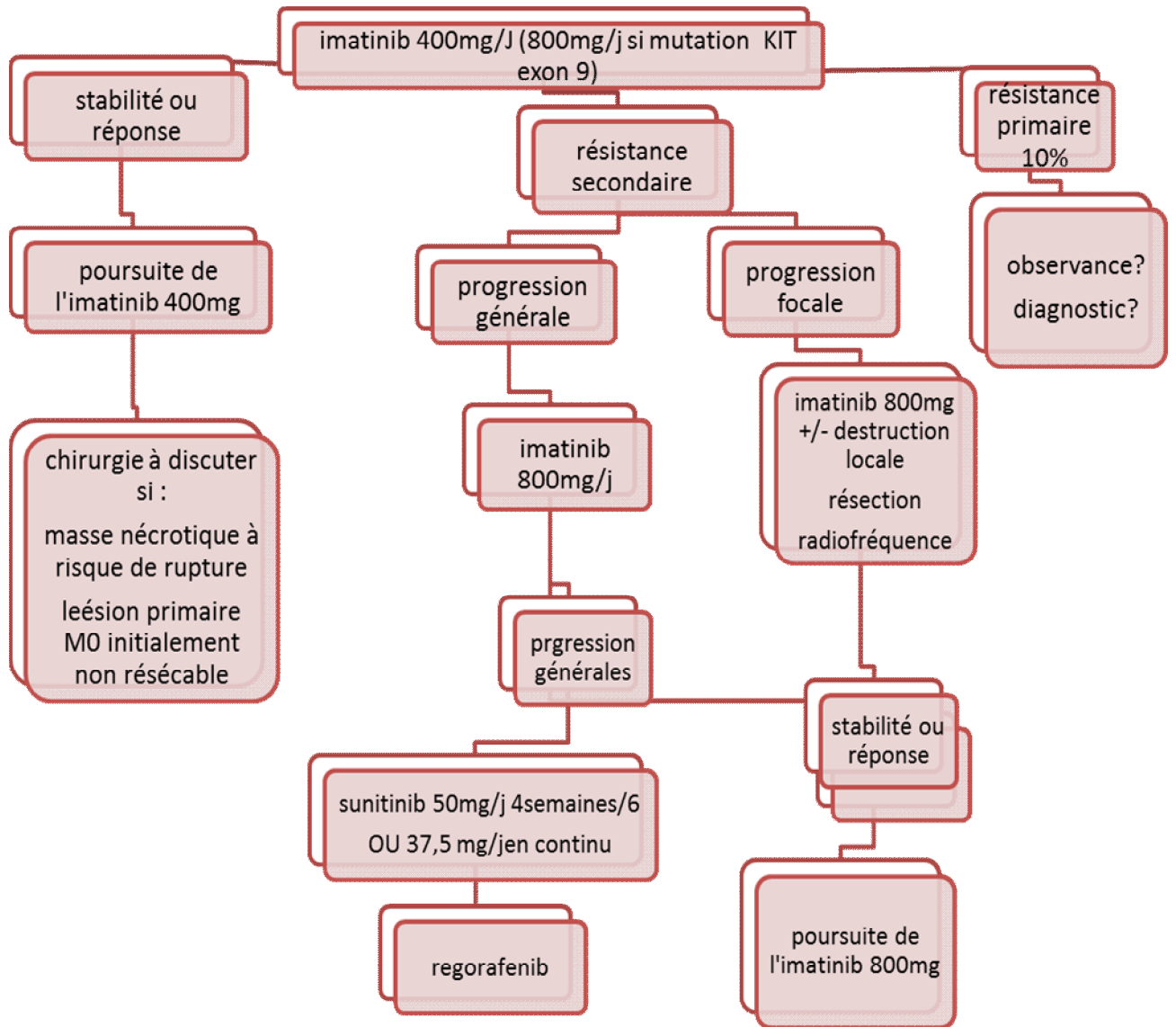
4.4.5 GIST métastatique :

Le traitement de référence est l'imatinib à 400mg/j suivi, au moment de la réponse maximale, de l'exérèse secondaire de ces reliquats tumoraux péritonéaux et hépatiques.

Imatinib 800mg/j d'emblée si mutation de l'exon 9 .

Dix à 20% des patients deviennent potentiellement accessibles à une chirurgie d'exérèse secondaire selon les séries. Il n'y a actuellement pas de consensus sur l'attitude thérapeutique à adopter sur ces lésions résiduelles (hépatiques et péritonéales) et le bénéfice du geste chirurgical reste à évaluer. L'exérèse de la tumeur primitive est à discuter si il existe un risque de complication. Par ailleurs, l'exérèse de métastases nécrotiques sous imatinib, est à discuter si il existe un risque de complication.[196]

Discussion en RCP



Algorithme(4) de prise en charge des GIST métastatique.[145]

4.5. Les complications :[186]

Les complications chirurgicales qui ont été observées chez les patients traités par Glivec® ont été des perforations et des hémorragies. Proportionnellement au nombre de patients traités, ces complications sont rares. Environ 5% des patients traités par Glivec® ont développé des problèmes hémorragiques liés en particulier à la rupture de volumineuses masses tumorales qui se sont nécrosées sous traitement. Les perforations ont été observées lorsque l'exérèse de la tumeur primitive n'avait pas été effectuée. Les nodules de sarcomatose exposent moins au risque de perforation puisqu'ils sont déposés sur le péritoine. Compte tenu de la morbidité et de la mortalité opératoire de ces interventions effectuées en urgence, il est préférable d'opérer de manière programmée les patients qui développent ces grosses masses nécrotiques. L'évolution nécrotique de la lésion est bien visible au scanner et doit faire discuter un geste opératoire d'exérèse de la lésion susceptible de se rompre.

H. SURVEILLANCE :

1/ surveillance clinique :

L'examen physique est principalement axé sur la symptomatologie digestive à la recherche de récurrence locorégionale, il repose essentiellement sur l'appréciation de l'état général, la palpation abdominale, et les touchers pelviens.[187]

2/ surveillance biologique :

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

3/surveillance radiologique :

3.1_ Après résection complète :[187-188]

Il n'existe, à ce jour, aucune preuve que le suivi par TDM est bénéfique ou non pour les patients. Certains experts pensent que l'échographie peut avoir un intérêt dans le suivi et qu'elle pourrait être intégrée dans la surveillance (absence de consensus). En France, la recommandation pour le suivi est basée sur la TDM abdominopelvienne, mais diffère selon le risque de malignité de la tumeur :

Risque intermédiaire ou élevé : TDM à 3 mois puis tous les 4 mois (tumeur à haut risque), ou tous les 6 mois (tumeurs à risque intermédiaire) pendant 2 ans, puis tous les 6 mois jusqu'à 5 ans, puis tous les ans.

Risque faible : TDM à 6 mois puis tous les ans.

Echographie abdomino-pelvienne en option qui permet la détection des récurrences locales et des métastases péritonéales, hépatiques et ganglionnaire.

L'endoscopie doit être utilisée devant toute signe évocateur , surtout une hémorragie digestive.

3.2_ Patients traités par imatinib :

a)TDM :

La TDM est actuellement l'examen d'imagerie le plus utilisé dans l'évaluation de la réponse à l'imatinib.

Des critères d'évaluation tomодensitométriques appropriés aux GIST ont été proposés par CHOI et al.pour définir le contrôle de la maladie sous imatinib [187], notamment une diminution de la taille tumorale sup à 10./ . et/ou une diminution de la densité après injection 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 critèresRECIST.

Tableau 7 : critères de Choi d'évaluation tomодensitométriques des GIST

réponse	Les critèresradiologiques (modificationde la taille et la densité
Maladie progressive	Augmentation de latailletumorale supà 10./ sans diminution de ladensité tumorale. Nouvelleslésions. Augmentations de la taille des nodules intra-tumoraux.
Maladie stable	Ni réponsepartielle,ni progression. Pas de progression des sumptomés liés à la maladie.
Réponse partielle	Diminution de lataille supà 10./ et/ou diminution de la densité tumorale sup à15./ Pas denouvelles lésions
réponsecomplète	Disparition detoutes les lésions connues Pas de nouvelle lésion

Il apparaît que ces critères doivent être remis en question au profit de la mesure de la densité de la tumeur par le coefficient d'atténuation (Unités Hounsfield) dans l'évaluation de la réponse à une thérapeutique susceptible

d'induire une amélioration métabolique préalablement à tout changement morphologique. [188], L'évaluation de la densité tumorale en TDM pourrait prédire la survie à long terme aussi précisément que le TEP (Tomodensitométrie par émission de positron ou PET scann).

b)TEP au FDG : Les réponses au TEP au FDG sont également prédictives du contrôle par l'imatinib. Cet examen a montré une sensibilité élevée dans la détection de la réponse tumorale précoce supérieure à la TDM. Le risque d'interprétation erronée est actuellement réduit avec la nouvelle combinaison TEP/TDM, associant l'imagerie fonctionnelle à l'imagerie morphologique. [187].

c)Echodoppler avec injection de PC : L'échodoppler avec injection de produit de contraste permet une évaluation précoce de la réponse tumorale à faible coût, et peut être répétée avec des effets secondaires minimes. La diminution rapide de la prise de contraste est un témoin d'efficacité du traitement. [190].

I. EVOLUTION:

1.Après résection complète :

1.1.Rémission [187] : Dans le cas d'une rémission, on poursuit une surveillance telle qu'elle a été décrite précédemment

1.2 Récidive : La récurrence tumorale peut apparaître soit au niveau du site initial de résection (récidive 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 [191]. La plus part de ces

récidives sont intra-abdominal (récidives locales, métastases hépatiques et sarcomatoses). Contrairement aux authentiques léiomyosarcomes, les récidives extra-abdominales sont rares (moins de 15%) et de mauvais pronostic. [191]

a)Récidives locales :

Les récidives purement locales (à différencier des régionales) ne concernent qu'une petite minorité de patients. Dans l'étude de Mudan [191], les récidives locales étaient associées dans la moitié des cas à des métastases et les résections complètes de ces récidives n'ont été possible que dans un tiers des cas avec une médiane de survie après chirurgie de 15 mois. Dans cette étude, le seul paramètre pronostique de survie était le délai entre la chirurgie initiale et la survenue de la récidive.

b)Métastases :

Les métastases hépatiques des GIST sont rarement isolées : dans l'étude de Rutkowski, 60% des métastases hépatiques étaient accompagnées d'un essaimage péritonéal (sarcomatose) ou de récidives locales. [206] Le taux de résécabilité dans ce type de métastases est faible, de 17% selon la série de De Matteo, car elles sont le plus souvent multiples et bipolaires.

2.Patients traités par Imatinib :

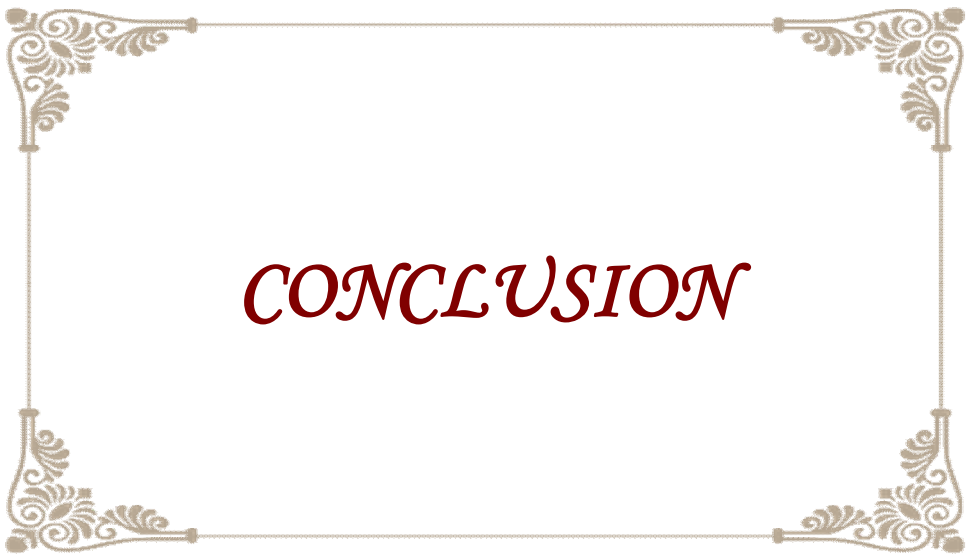
La réponse est obtenue après 12 à 15 semaines de traitement, mais beaucoup de patients obtiennent des bénéfices subjectifs dès les premiers jours.

2.1- Rémission :

La réponse complète avec disparition de toutes les lésions est observée dans 5% des cas. Il est recommandé dans ce cas de poursuivre le traitement par Imatinib jusqu'à intolérance, avec une surveillance rapprochée.

2.2 Réponse partielle et stabilisation tumorale :

Cette réponse est obtenue chez environ 80% des patients sous Imatinib. [192] La chirurgie doit alors être discutée par une équipe multidisciplinaire expérimentée chez ce groupe de patients, à savoir lorsqu'il n'y a plus de régression entre 2 TDM (le plus souvent entre 6 et 12 mois) [193], car il est actuellement prouvé que la majorité des patients qui étaient initialement répondeurs à l'Imatinib développent une résistance secondaire [194]. La possibilité de résection est meilleure dans les formes de récurrences locales que dans les formes métastatiques. [193], Même en cas d'exérèse complète, le traitement par Imatinib doit être poursuivi.



VII. CONCLUSION :

Les tumeurs stromales digestives sont des tumeurs rares, mais représentent les tumeurs mésenchymateuses les plus fréquentes du tube digestif.

Elles peuvent se développer n'importe où le long du tube digestif, avec une fréquence décroissante de l'estomac vers le rectum.

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

L'aspect histologique est souvent évocateur, le recours à l'immunohistochimie est primordial pour obtenir un diagnostic définitif.[3,4]

La TDM et l'endoscopie jouent actuellement un rôle important dans le diagnostic et le suivi.

Leur évaluation pronostique n'est pas toujours aisée. Les paramètres prédictifs les plus discriminants de malignité sont : la taille de la tumeur et son index mitotique.

La résection chirurgicale avec des marges saines et sans rupture tumorale, est le traitement à visée curative des tumeurs stromales localisée [120,122].

La survie est corrélée au caractère complet de la résection.

L'émergence de l'imatinib (inhibiteur sélectif de la tyrosine kinase) permettant de modifier le pronostic des patients. Il est devenu le traitement de choix des tumeurs non résecables et métastatiques.

La surveillance prolongée est nécessaire du fait de la possibilité de récurrence tardive d'une tumeur même à potentiel de malignité réduit.

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



RESUME

Titre : tumeurs stromales gastro-intestinales.

Auteur : Fatima Zohra LAHOUA.

Rapporteur : professeur Jalil MDAGHRI

Mots clés : tumeurs stromales, œsophage, estomac, intestin.

Les tumeurs stromales gastro-intestinales sont des tumeurs mésenchymateuses les plus fréquentes du tube digestif, naissant des cellules interstitielles de Cajal ou de leurs précurseurs.

L'âge de nos patients variait entre 27ans et 84ans ,avec une moyenne de 55,5ans ,avec un sex ratio de 1,8 à prédominance masculine.

Les localisations tumorales étaient principalement au niveau de l'estomac (18cas), l'intestin grêle (11cas), rectum (2cas), méésentère (2cas) , le péritoine (2cas) et le coecum(1cas).

Les circonstances de découverte dominaient par l'hémorragie digestive et les douleurs abdominales.

La majorité des patients avait consulté dans un délai de 20j à 5ans du début des symptômes.

L'endoscopie et la TDM ont constitué les deux principaux examens complémentaires pour déceler la tumeur.

La taille tumorale variait dans notre série entre 2,5 cm et 31cm, avec une moyenne de 16,75cm.

Le moyen de confirmation diagnostique été confirmé par l'étude immunohistochimique de la pièce opératoire dans 73./ des cas , et la biopsie dans 27./ des cas .

La prise en charge thérapeutique a débuté par un geste chirurgical adapté à la localisation tumorale et son extension locorégionale, chez 31 patients soit 86%. 5 de nos patients ont reçus un traitement médicale d'emblée soit 14 ./ des cas.

En cas de tumeur stromale localement avancée ou métastatique, le traitement de premier intention est l'imatinib « inhibiteur sélectif de la tyrosine kinase ».

Le pronostic de ces tumeurs dépend essentiellement de leur taille, de leur index mitotique et de leur localisation.

La résection chirurgicale complète reste le traitement de choix des tumeurs stromales gastrointestinales localisées et la biothérapie ciblée a profondément amélioré les résultats chirurgicaux et le pronostic

ABSTRACT

Title: Gastrointestinal stromal tumors.

Author: Fatima Zohra LAHOUA.

Rapporteur : Professeur Jalil MDAGHRI .

Keywords: stromal tumors, esophagus, stomach, intestine .

Gastro-intestinal stromal tumors are the most frequent mesenchymal tumors of the gastrointestinal tract. Derived from the interstitial cells of Cajal or their precursors.

The age of patients ranged from 27 to 84 years with a mean age of 55,5 years, with a sex ratio of 1,8 for men.

Tumor localizations were mainly in the stomach (18 cases), small intestine (11 cases), rectum (2 cases), mesentery (2 cases) , peritoneum (2 cases) and caecum (1 cas).

The revealing symptoms were dominated by gastro-intestinal bleeding and abdominal pain.

The majority of patients had consulted within 20 days and 5 years of onset of symptoms .

The endoscopy and CT were the two main complementary examinations to detect the tumor.

The tumor size ranged from 2,5 to 31 cm with an average of 16,75cm.

The diagnosis was confirmed by the immunohistochemical study of the resected specimen in 73./. of the cases and the biopsy in 27./. of these cases.

The therapeutic management began with a surgical gesture adapted to the tumor localization and its local extension in 31 patients(86 ./.of the cases), imatinib was used as a neo- adjuvant therapy in 5 patients (14./. of the cases).

In case of a locally advanced or metastatic stromal tumor, the first-line treatment is imatinib "selective tyrosine kinase inhibitor".

The prognosis of these tumors depends essentially on their size, mitotic index and localization.

Complete surgical resection remains the treatment of choice of localized gastrointestinal stromal tumors and targeted biotherapy has profoundly improved surgical outcomes and prognosis.

ملخص

العنوان: الأورام السدوية بالجهاز الهضمي.

الكاتب: فاطمة الزهراء لهوى.

المقرر: الأستاذ جليل المدغري.

الكلمات الأساسية : الأورام السدوية، المرئ ، المعدة، المعي الدقيق.

تعتبر الأورام السدوية بالجهاز الهضمي الأورام اللحمية الأكثر شيوعا في الجهاز الهضمي. هذه الأورام تنحدر من خلايا كاجال أو من سابقتها.

الهدف من هذه الدراسة كان هو تحليل الخصائص الوبائية السريرية، المورفولوجية، المرضية، العلاجية والتطورية لهذه الأورام. تم هذا من خلال دراسة استرجاعية ممتدة على مدى 15 سنة اعتبار من يناير 2004 إلى غاية مارس 2018 بمصلحة الجراحة ب بالمستشفى الجامعي ابن سينا الرباط، حيث قمنا بإحصاء 36 حالة.

متوسط عمر مرضانا 55،5 عاما و الذي يتراوح بين 27 و 84 عاما، نسبة الجنس كانت 1،8 لصالح الذكور.

كانت مواقع الأورام بشكل رئيسي في المعدة (18 حالة)، الامعاء الدقيقة (11 حالة)، و المستقيم (2 حالات)، مساريق (2 حالات) ، الصفاق (2 حالات) ، والمعوي الأعور (حالة واحدة).

الأعراض التي أدت إلى تشخيص المرض كانت في الغالب الأوجاع البطنية و النزيف الهضمي.

الغالبية العظمى من المرضى كانت قد أجرت إستشارة طبية بين 20 يوم و 5 سنوات بعد بدء الأعراض السريرية .

شكل التصوير المقطعي و التنظير أهم إختبارين للكشف عن المرض.

حجم الأورام يتراوح بين 2،5 سم و 30 سم مع معدل متوسط هو 16،75.

تم تأكيد التشخيص من خلال دراسة نسيجية للقطعة المستأصلة جراحيا لدى 73% من الحالات ، و من خلال الخزعة لدى 27% من الحالات.

تضمنت الإستراتيجية العلاجية الإستئصال الجراحي حسب تموضع الورم و امتداداته لدى 31 حالة ما يمثل 86% من مجموع الحالات، في حين لدى 5 حالات، شكل العلاج الطبي بالإيماتينيب العلاج الأولي ما يمثل مجموع 14%.

تطور هذه الأورام يعتمد بشكل رئيسي على الحجم، مؤشر الإنقسامية والموقع.

يعتبر الإستئصال الجراحي الكامل الخيار الأفضل بالنسبة للأورام السدوية الموضعية و العلاج البيولوجي المستهدف قام بتحسين النتائج الجراحية و امل العيش..



La fiche d'exploitation

N du dossier : Adresse et Tel

Identité du patient :

Nom : Prénom :

Age : Sexe : mutualité :

ATCD :

Circonstances de découverte :

Fortuite :

Masse abdominale :

Hémorragie digestives :

Dysphagie :

Douleur abdominale :

AEG :

Formes compliquées : hémopéritoine, obstruction intestinale.

Durée d'évolution.

Bilan paraclinique :

Biologie :

Anémie :

Syndrome inflammatoire :

Echographie :

Endoscopie digestives :

Type :

Caractéristique de l'anomalie : siège, taille, aspect macroscopique ,extension locale, biopsies.

TDM abdomino-pelvienne :

IRM abdomino-pelvien :

Traitement :

1/ Chirurgie :

Résecabilité : type de résection :

R0 : R1 : R2 :

Exérèse de métastases :

Biopsie :

Résultats anapathologique :

Taille tumorale :

Limite :

Index mitotique :

Type cellulaire : fusiformes :

Mixtes :

Autres :

Immunohistochimie :

Actine musculaire lisse :

CD117

CD34

PS100

Autres :

Biologie moléculaire :

2 : Traitement anti cancéreux conventionnel :

Chimiothérapie systémique :

Radiothérapie :

3 : biothérapie ciblée :

Imatinib : protocole :

Nombre de cure :

Evaluation :

Effets secondaires :

Durée de traitement :

Sunitinib :

Surveillances :

Evolution après traitement :

Après résection complète

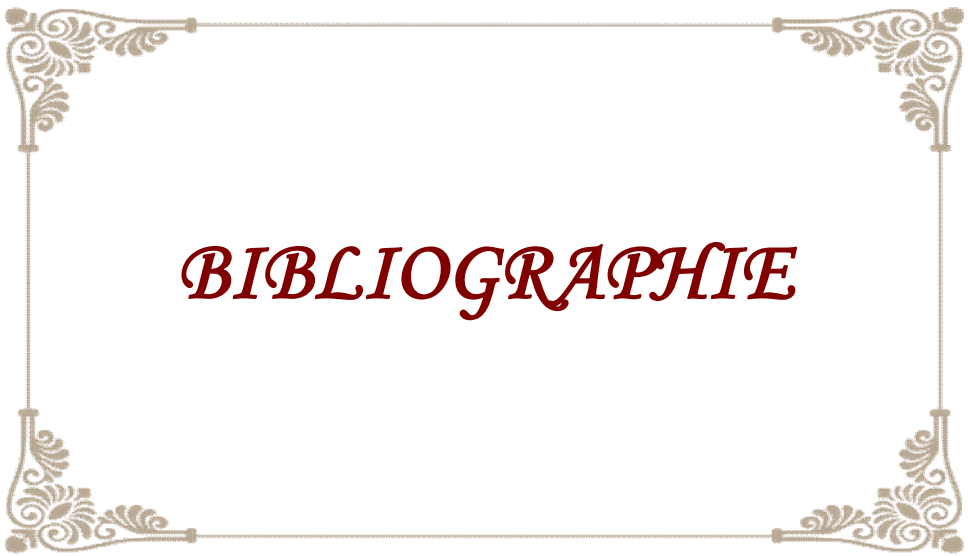
Rémission :

Récidives locales et /ou métastatique :

Patients traités par Imatinib

Rémission :

Réponse partielle et stabilisation tumorale



BIBLIOGRAPHIE

- [1] Tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST).Thésaurus national de cancérologie digestives : chapitre 12.Date de la version 25/7/2015(enligne).<http://www.tncd.org> .
- [2] J.Radiol 2009 ;90 :469 Edition française de Radiologie,Paris,2009
- [3] JM.Coindre,JF Emile,G Monges,D Ranchere-Vince, JY Scoazec. Tumeurs stromales gastro-intestinales : définition,carractéristiques histologique, immunohistochimiques et génétiques,stratégie diagnostic. Ann Pathol 2005 ;5 :358-85.
- [4] Taylor BS,Barretina J, Maki RG, et AL. Advances in sarcoma genomics and new therapeutic targets. 2011 ;11 :541-57.
- [5] Fletcher CD, Berman JJ,Corless C , Gorstein F,Lasota J, Longley BJ, et AL.
Diagnosis of gastro-intestinal stromal tumors : a consensus approach. Hum Pathol ;2002 ;33 :459-65.
- [6] Ricci R, Maggiano N, Castri F, Rinelli A, Murazio M, Pacelli F, ET AL.
Role of PTEN in gastrointestinal stromal tumor progression. Arch Pathol Lab Med 2004 ; 28 : 421-5.
- [7] Nishida T, Hirota S, Taniguchi M, Hashimoto K, Isozaki K, Nakamura H ET AL. :
Familial gastrointestinal stromal tumours with germline mutation of the KIT gene. Nat Genet. 1998 ; 19 : 323-324.

- [8] Gastrointestinal Stromal Tumors Arising From the Stomach: A Report of Three Children By Megan M. Durham, Kenneth W. Gow, Bahig M. Shehata, Howard M. Katzenstein, Robert L. Lorenzo, and Richard R. Ricketts Atlanta, Georgia *Pediatr Surg* 39:1495-1499. © 2004 Elsevier Inc.
- [9] Thésaurus cancérologie
12 _tumeurs stromales gastro-intestinale. Mise à jour le 28/12/2006
- [10] L. Doucet :
Définition, données récentes en anatomopathologie et biologie moléculaire des tumeurs stromales gastro-intestinales. *Bull Cancer* 2006 ; 93 (numéro spécial) : S157-65 .
- [11] Christopher L. Corless, Jonathan A. Fletcher, Michael C. Heinrich.
Biology of gastrointestinal stromal tumors *Journal of clinical oncology* volume 22 _ number 18 September 15 2004 .
- [12] M. Bennani, Latifa Elkihal, R. Mohsine, Ifrine I. Benelbarhdadi , S. Balafrej :
Tumeur stromale de l'œsophage (à propos d'un cas)
Acta Endoscopica Volume 35 - N° 5 – 200.
- [13] Mazur MT, Clark HB :
Gastric stromal tumors. Reappraisal of histogenesis.
Am J Surg Pathol 7: 507-19

- [14] S. Rejchrt, Vera Tycova, J. Bures.
Tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST) ACTA Endoscopica
2005, vol35 ;N°2.
- [15] Miettinen M, Virolainen M, Sarlomo -Rikala M.
Gastrointestinal stromal tumors: value of CD34 antigen in their
identification and separation from true leiomyomas and schwannomas.
Am J Surg Pathol 1995; 19: 207-16.
- [16] Hirota S, Isozaki K, Moriyama Y, Hashimoto K, Nishida T, Ishiguro S,
Kawanok, Hanada M AND AL
Gain-of-function mutations of c-kit in human gastrointestinal stromal
tumors.
Science 1998; 279: 577-80.
- [17] Rubin BP, Fletcher JA, Fletcher
CDM.Molecular insights into the histogenesis and pathogenesis of
gastrointestinal stromal tumors.
Int J Surg Pathol 2000; 8: 5-10.
- [18] B Petitjean , S Beaulieu ,A Louboutin-Sanchez ,A Bergue
Tumeurs stromales digestives
Encyclopédie Médico-Chirurgicale 9-027-A-15.
- [19] P. Bedossa
Tumeurs stromales gastro-intestinales
Acta Endoscopica volume 33 - n° 3 – 2003.

- [20] Gastrointestinal stromal tumors: A contemporary review Jeremy R. Parfitta, Cathy J. Streutkerb, Robert H. Riddellec, David K. Drimana, a Department of Pathology, London Health Sciences Centre, 339 Windermere Road, London, Ont., Canada N6A 5A5 bSt. Michael's Hospital, University of Toronto, Toronto, Ont., Canada N6A 5A5 cMount Sinai Hospital, University of Toronto, Toronto, Ont., Canada N6A 5A5 24 August 2006
- [21] Diagnosis of Gastrointestinal Stromal Tumors: A Consensus Approach CHRISTOPHER D.M. FLETCHER, MD, FRCPATH, JULES J. BERMAN, MD, PHD, CHRISTOPHER CORLESS, MD, PHD, FRED GORSTEIN, MD, JERZY LASOTA, MD, PHD, B. JACK LONGLEY, MD, MARKKU MIETTINEN, MD, HUMAN PATHOLOGY. Volume33, No. 5 (May 2002)
- [22] S,Hirota , Koji Isozaki , Y Moriyama, K Hachimoto, T Nichida, S Ishiguro
GAIN OF FUNCTION mutation of C-KIT in human GIST , science vol 279-23 January 1995.
- [23] Frequent c-Kit gene mutations not only in gastrointestinal stromal tumors but also in interstitial cells of Cajal in surrounding normal mucosa Naotaka Ogasawaraa,b, Tetsuya Tsukamotoa,*, Kenichi Inadaa,
Tsutomu Mizoshitaa, Cancer Letters 230 (2005) 199–210.

- [24] Mutations in Exons 9 and 13 of KIT Gene Are Rare Events in Gastrointestinal Stromal Tumors A Study of 200 Cases Jerzy Lasota,* Agnieszka Wozniak,*† Maarit Sarlomo-Rikala,‡ Janusz Rys,§ Radzislaw Kordek,¶ Aziza Nassar, _ Leslie H. Sobin,** and Markku Miettinen* American Journal of Pathology, Vol. 157, No. 4, October 2000.
- [25] KIT 1530ins6 Mutation Defines a Subset of Predominantly Malignant Gastrointestinal Stromal Tumors of Intestinal Origin JERZY LASOTA, MD, JANUSZ KOPCZYNSKI, MD, JERZY STACHURA, MD, AND MARKKU MIETTINEN, MD 2003 Elsevier Inc. 0046-8177/03/
- [26] KIT Mutations Are Common in Incidental Gastrointestinal Stromal Tumors One Centimeter or Less in Size Christopher L. Corless,*† Laura McGreevey,*† Andrea Haley,*† Ajia Town,*† and Michael C. Heinrich*† American Journal of Pathology, Vol. 160, No. 5, May 2002
- [27] Spectrum of KIT/PDGFR α /BRAF mutations and Phosphatidylinositol-3-Kinase pathway gene alterations in gastrointestinal stromal tumors(GIST)
 Marc Daniels a, Irene Lurkin b, Roland Pauli c, Erhard Erbströber d, Uwe Hildebrandt e, Karsten Hellwig f, Uwe Zschille g, Petra Lüders h, Gabriele Krüger i, Jürgen Knolle j, Schneider-Stock a, □ Cancer Letters 312 (2011) 43–54.

- [28] Histologie et pathologie moléculaire des tumeurs stromales gastrointestinales(GIST) REVUE FRANCOPHONE DES LABORATOIRES- JANVIER 2008 - N°398 Jean-François Emile, b, c,*, Jean-Baptiste Bacheta, b, c, Séverine Tabone-Eglinger, Sabrina Brahimia, b, c.
- [29] Theou-Anton N, Tabone S, Brouty-Boye D, Saffroy R, Ronnstrand L, Lemoine A, Emile JF. Co expression of SCF and KIT in gastrointestinal stromal tumours (GISTs) suggests an autocrine/paracrine mechanism. Br J Cancer 2006;94(8):1180-5.
- [30] Heinrich MC, Corless CL, Duensing A et al. PDGFRA activating mutations in gastrointestinal stromal tumors. Science 2003; 299(5607):708-10.
- [31] Frequency, phenotype, and genotype of minute gastrointestinal stromal tumors in the stomach: an autopsy study Simone Muenst MDa,1, Svenja Thies MDa,b,1, Philip Went PDc, Luigi Tornillo PDa, Michel P. Bihl PhDa, Stephan Dirnhofer MDa Human Pathology (2011) 42, 1849–1854
- [32] Actualités sur les tumeurs stromales : à partir de sept observations F. Clere 1, E. Carola 1, C. Halimi 1, A. de Gramont 2, S. Bonvalot 3, Y. Panis 4, F. Carno P Rev Méd Interne 2000 ; 21 Suppl 4

- [33] DEMETRI GD.VON MEHREN M,ANTONESCUCR, et AL
NCCN Task Force report ;update on the management of patients with
gastrointestinal stromal tumors.J Natl Compr Cancer Netw
2010 ;8(suppl2) ;S1-41
- [34] Miettinen M, Lasota J: Gastrointestinal stromal tumors—Definition,
clinical, histological, immunohistochemical, and molecular genetic
features and differential diagnosis. Virchows Arch 438:1-12,2001.
- [35] HO MY, Blanke CD :
Gastrointestinal stromal tumors :disease and treatment update .
gastroenterology 2011 ;140(5) :1372-6.e2.
- [36] G. Mechtersheimer, S. Joos , K. Freier, T. Lehnert
Gastrointestinal stromal tumors show site-dependent differences in the
patterns of chromosomal imbalances and in the type of KIT mutation
SSStudy Group: Gastrointestinal Pathology / Pathology - Research and
Practice 200 (2004) 337-343. AULMANN, R. J. RIEKER, R. PENZEL
- [37] Immunohistochemical profile and c-kit mutations in gastrointestinal
stromal tumors Solange Romagnolia,b,1, Daniela Graziana,b,1,
Manuela Bramerioc, Marcello Gambacortac, Piergiuseppe
Pathology – Research and Practice 201 (2005) 71–81
- [38] Tumeurs stromales gastrointestinales (GIST) : définition,
physiopathologie J.-F. Emile Hôpital Ambroise Paré, APHP, Boulogne
et Faculté de Médecine PIFO, UVSQ, GuyancourtReport of the GIST
Consensus Conference of 20-21 March 2004.

- [39] R. Tielen a,* , C. Verhoef c, F. van Coevorden e, H. Gelderblom g, S. Sleijfer d, H.H. Hartgrink f, J.J. Bonenkamp a, W.T.A. van der Graaf b, J.H.W. Surgical treatment of locally advanced, non-metastatic, gastrointestinal stromal tumours after treatment with imatinib de Wilt a
EJSO 39 (2013) 150e155
- [40] S Papaspyros and K Papagiannopoulos Gastrointestinal stromal tumor masquerading as a lung neoplasm. A case presentation and literature review *
Journal of Cardiothoracic Surgery 2008, 10.1186.
- [41] Joensuu. H, Erikson.M et al. One vs three years of adjuvant Imatinib for operable gastrointestinal stromal tumor: a randomized trial. JAMA 2012; 307 (12): 1265-1272
- [42] H.Elloumi ,M Ben Hmida, A.Belkhamza, S Bouaziz , S. Ben Hmida , I Cheikh
73 éme congrès français de médecine interne, Lille 29_30_1^{er} juillet 2016/ la revue de médecine interne interne 37S(2016) A 89_A200
- [43] Benesch M, Wardelmann E , Ferrari A, Brennan B , Verschuur A.
GASTROINTESTINAL stromal tumors in children and adolescents : a comprehensive review of the current literature . pediatri blood cancer 2009 ;53 :1171-9.

- [44] Ghazal F.
Actualités sur les tumeurs stromales gastro-intestinales:à propos de 3 observations. Mémoire; 2004
- [45] F Clère, E Carola, C Halimi, Ade Gramont, S Bonvalot, Y Panis, F Carnot.
Actualités sur les tumeurs stromales gastrointestinales;à partir de sept observations de tumeurs malignes. La revue de médecine interne, 2002, 23:499-507.
- [46] OTTO C, AGAIMY A, BRAUN A, RADECKE J, HOEPPNER J, ILLERHAUS G,et AL.
Multifocal gastric gastrointestinal stromal tumors with lymph node metastases in children and young adults : a comparative clinical and histomorphological study of three cases including a new case of carney triad. Diagn pathol 2011 ; 6 :52.
- [47] Ishii H, Akiba T, Marushima H , Kanetsuna Y,Morikawa T.
A case of bilateral multiple pulmonary chondroma : necessity of follow up for carney's triad . gen thorax cardiovasc surg 2012 ; 60 :534-6 .
- [48] Miettinen M, Fetsch JF, Sobin LH, Lasota J.
Gastrointestinal stromal tumors in patients with neurofibromatosis 1 : a clinicopathologic and molecular genetic study of 45 patients .Am J Surg Pathol 2006 ; 30 :90-6.

- [49] N. Nacireddinea,*, F. Sabbahb, M. Ahallatb, S. Bouklataa :
Imagerie des tumeurs stromales gastro-intestinales Feuillet de
radiologie 2012;52:326-330
- [50] F Clère, E Carola, C Halimi, Ade Gramont, S Bonvalot, Y Panis, F
Carnot.
Actualités sur les tumeurs stromales gastrointestinales;à partir de sept
observations de tumeurs malignes. La revue de médecine interne, 2002,
23:499-507.
- [51] Afonso Ribeiro, MD, Stephen Vernon, MD, Pablo Quintela,
EUS-guided trucut biopsy with immunohistochemical analysis of a
gastric stromal tumor MD VOLUME 60, NO. 4, 2004
GASTROINTESTINAL ENDOSCOPY.
- [52] Ponsaing LG, Kiss K, Loft A, Jensen LI, Hansen MB. Diagnostic
procedures for submucosal tumors in the gastrointestinal tract. World J
Gastroenterol
2007;13:3301—10.
- [53] Chami L, Lamuraglia M, Bidault S, Le Cesne A, Roche A, Le Clère J,
Lassau N.
Détection précoce des reprises évolutives des GIST traitées par
Glivec® par Échographie-doppler avec agent de contraste. WWW. igr.
fr dir ComIGR10, 2006.

- [54] Bensimhon D, Soyer P, Brouland JP et al.
Tumeurs stromales digestives : rôle de la
tomodensitométrie avant et après traitement.
Gastroenterol Clin Biol 2008;32:91-7.
- [55] F.Marini, Albanese, M.Ridolfi, P.Quagliarni, E.Brunelli.
Gastrointestinale stromal tumors: clinical presentation and usefulness
of uppergastrointestinal endoscopy in a serie of 11 patients.digestive
and liver disease 2006,vol 38,supplement 1 :s197.
- [56] N Ando, H Goto, Y Niwa, ET AL.
the diagnosis of gi stromal tumors with eus-guided fine needle
aspiration with immunohistochemical analysis. gastrointest endoscopy
2002;55:37-43.
- [57] B.Landi.
place de l'endoscopie dans lesGIST.j chir 2008,145-supplement 3.
- [58] R Logrono, P Bhanot, C Chaya ET AL.
imaging morphologic, and immunohistochemical correlation in
gastrointestinal stromal tumors.cancer 2006 aug 25; 108(4):257-66.
- [59] Stroobants S, Goeminne J, Seegers M, et al. 18FDG-Positron emission
tomography for the early prediction of response in advanced soft tissue
sarcoma treated with imatinib mesylate (Glivec). Eur J Cancer
2003;39:2012-20.

- [60] I Pidhorecky, RT Cheney, WG Kraybill, ET AL.:
Gastrointestinal stromal tumors: Current diagnosis, biologic behavior,
and management. *Ann Surg Oncol* 2000;7:705–712
- [61] Darnell, E Dalmau, C Pericary ET AL.
gastrointestinal stromal tumors. *adbom imaging* 2006 feb 7
- [62] CL Corless, JA Fletcher, MC Heinrich.
biology of gastrointestinal stromal tumors. *j clin oncol* 2004;
22(18):3813-25.
- [63] Fang SH, Dong DJ, Zhang SZ, Jin M.
Angiographic findings of gastrointestinal stromal tumor. *World J
Gastroenterol* 2004;10:2905-7.
- [64] Jean-Louis ALBERINI (1), Malik AL NAKIB (1), Myriam WARTSKI
(1), Éric GONTIER (1), Frédérique CVITKOVIC (2)
Place de l'imagerie par Tomographie par Émission de Positons pour les
tumeurs stromales gastrointestinales, *Gastroenterol Clin Biol*
2007;31:585-593
- [65] Afonso Ribeiro, MD, Stephen Vernon, MD, Pablo Quintela, EUS-
guided trucut biopsy with immunohistochemical analysis of a gastric
stromal tumor *MD VOLUME 60, NO. 4, 2004 GASTROINTESTINAL
ENDOSCOPY*
- [66] Landi B., Palazzo L. The role of endosonography in submucosal
tumours. *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.*, 2009, 23, 679-701.

- [67] Boudiaf M, Jaff A, Soyer P, Bouhnik Y, et al.
Small-bowel diseases: prospective evaluation
of multi-detector row helical CT enteroclysis in 107 consecutive
patients. *Radiology* 2004;233:338-44.
- [68] D Bensimhon , P Soyer , M Boudiaf , Y Fargeaudou), J Nemeth , M
Pocard , I Idy-Peretti ,
X Dray , S Martin-Grivaud , F Duchat , L Hamzi et R Rymer
Imaging of gastrointestinal stromal tumors ,*J Radiol* 2009;90:469-80.
- [69] Kermarrec E, Barbary C, Corby S, et al.
L'entéroscanner : revue iconographique. *J Radiol* 2007;88:235-50.
- [70] Soyer P, Boudiaf M, Fargeaudou Y, et al.
Celiac disease in adults : evaluation with MDCT enteroclysis. *AJR Am
J Roentgenol* 2008;191:1483-92.
- [71] Sandrasegaran K, Rajesh A, Rushing DA, Rydberg J, Akisik FM,
Henley JD.
Gastrointestinal stromal tumors: CT and MRI findings. *Eur Radiol*
2005;15:1407-14 .
- [72] Aubé C, Ridereau-Zins C, Croquet V, Pessaux P. Imagerie en coupes
de l'estomac et du duodénum. *J Radiol* 2004;85:503-14.
- [73] D Bensimhon , P Soyer , M Boudiaf , Y Fargeaudou), J Nemeth , M
Pocard , I Idy-Peretti , X Dray , S Martin-Grivaud , F Duchat , L Hamzi
et R Rymer
Imaging of gastrointestinal stromal tumors ,*J Radiol* 2009;90:469-80.

- [74] Tateishi U, Hasegawa T, Satake M, Moriyama N. Gastrointestinal stromal tumor: correlation of computed tomography findings with tumor grade and mortality. *J Comput Assist Tomogr* 2003; 27:792-8.
- [75] Ghanem N, Altehoefer C, Furtwangler A, et al. Computed tomography in gastrointestinal stromal tumors. *Eur Radiol* 2003;13:1669-78.
- [76] Karila-Cohen P, Petit T, Teissier J, Merreran S. Tumeur stromale digestive. *J Radiol* 2004;85:1911-4.
- [77] Levy AD, Remotti HE, Thompson WM, Sobin LH, Miettinen M. Gastrointestinal stromal tumors: radiologic features with pathologic correlation. *Radiographics* 2003;23:283-304.
- [78] 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;184:803-11.
- [79] Miettinen M, Sarlomo-Rikala M, Sobin LH, Lasota J. Esophageal stromal tumors: a clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular genetic study of 17 cases and comparison with esophageal leiomyomas and leiomyosarcomas. *Am J Surg Pathol* 2000;24:211-22.

- [80] Ponsaing LG, Kiss K, Loft A, Jensen LI, Hansen MB. Diagnostic procedures for submucosal tumors in the gastrointestinal tract. *World J Gastroenterol* 2007;13:3301—10.
- [81] Rousset P, Hoeffel C. Tumeurs du rectum: aspects IRM et scanner. *J Radiol* 2007;88:1679-87.
- [82] Alberini JL, Al Nakib M, Wartski M, et al. Place de l'imagerie par tomographie par émission de positons pour les tumeurs stromales gastro-intestinales. *Gastroenterol Clin Biol* 2007;31:585-93.
- [83] Kamiyama Y, Aihara R, Nakabayashi T, et al. 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography: useful technique for predicting malignant potential of gastrointestinal stromal tumors. *World J Surg* 2005;29:1429-35.
- [84] Choi H, Charnsangavej C, Faria SC, et al. Correlation of computed tomography and positron emission tomography in patients with metastatic gastrointestinal stromal tumor treated at a single institution with imatinib mesylate: proposal of new computed tomography response criteria. *J Clin Oncol* 2007;25: 1753-9.

- [85] Young H, Baum R, Cremerius U, et al.
Measurement of clinical and subclinical tumour response using [18F]-
fluorodeoxyglucose and positron emission tomography: review and
1999 EORTC recommendations. European Organization
for Research and Treatment of Cancer
(EORTC) PET Study Group. Eur J Cancer
1999;35:1773-82.
- [86] Choi H.
Response evaluation of gastrointestinal
stromal tumors. Oncologist 2008; 13:4-7.
- [87] Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, et al.
New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors.
European Organization for Research and Treatment of Cancer, National
Cancer
Institute of the United States, National Cancer Institute of Canada. J
Natl Cancer Inst 2000;92:205-16.
- [88] Van den Abbeele AD.
The lessons of GIST-PET and PET/CT: a new paradigm
for imaging. Oncologist 2008;13:8-13.

- [89] F.Mignon,C Julie,R Izzilo,A Luciana,F Guichoux,B Mesurole,M Elhagam,SD Quanadi,S Chagnon ET P Lacombe
.imagerie des tumeurs stromales gastriques :correlations radio-anatomopathologiques.a propos de quatre cas.j radiol 2000,81 :874-881.
- [90] F.Marini, Albanese, M.Ridolfi, P.Quagliarni, E.Brunelli.
Gastrointestinale stromal tumors: clinical presentation and usefulness of uppergastrointestinal endoscopy in a serie of 11 patients.digestive and liver disease 2006,vol 38,supplement 1 :s197.
- [91] S Rangheard, T Lazure, S Dimet, B Bessoud, Y Menu.
Tumeur stromale gastrointestinale ,Feulletts de radiologie,2005,45 ?N 6,451-455.
- [92] Garcia-Gonzalez ,Sanchez Salmon A,Areses Manrique C, Leon Mateos L, Barandela Salgado J, Lopez R.
Utlity of FDG-PET for early evaluation of efficiency of imatinib mesylate (Glivec) in the traitement of gastrointerstinal stromal tumors .
Rev Esp Med Nucl 2007 ;26 :100-2.
- [93] Dei Tos AP, Laurino L, Bearzi I, Messerini L, Farinati F.
Gastrointestinal stromal tumors: the histology report. Dig Liver Dis 2011;43S:S304-9.

- [94] N Ando, H Goto, Y Niwa, ET AL.
the diagnosis of gi stromal tumors with eus-guided fine needle aspiration with immunohistochemical analysis. *gastrointest endoscopy* 2002;55:37-43.
- [95] B.Landi.
place de l'endoscopie dans lesGIST.j chir 2008,145-supplement 3.
- [96] Small gastrointestinal stromal tumor in the stomach: identification of precursor for clinical gastrointestinal stromal tumor using c-kit and α -smooth muscle actin expression Tetuo Mikami MDa,b,□, Yuta Nemoto MDc,d, Yoshiko Numata BSc b, *Human Pathology* (2013) 44, 2628–2635.
- [97] M. Sabah, R. Cummin, M. Leader and E. Kay,
Expression of human telomerase reverse transcriptase in gastrointestinal tumors occurs preferentially in malignant neoplasms, *Hum Pathol* 35 (2004): 1231- 1235.
- [98] Sakina Sekkate, Mouna Kairouani, Halima Abahssain, Badr Serji, Saber Boutayeb, Hind Mrabti, Hassan Errihani :
Tumeurs stromales gastro-intestinales, tome 41 > n810 > octobre 2012
- [99] Chu-Chung C, Ming-Jen C, Chin-Yuan T.
Prediction of KIT mutation in gastrointestinal stromal tumors by the immunoprofile of the tumor cell. *J Formos Med Assoc* 2010;109(1):25-31.

- [100] Jean-Michel Coindre(1), Jean-François Émile(2), Geneviève Monges(3)
Tumeurs stromales gastro-intestinales : définition, caractéristiques histologiques, immunohistochimiques et génétiques, stratégie diagnostique, *Ann Pathol* 2005 ; 25 : 358 - 85.
- [101] Miettinen M, Lasota J.
Gastrointestinal stromal tumors: pathology and prognosis at different sites. *Semin Diagn Pathol* 2006;23:70-83.
- [102] Ray –coquard et al :
Tumeurs stromales du tractus digestif : actualités 2003.
Bulletin du cancer ,2003.90 (1) : p.69-79.
- [103] Martin-Broto J, Gutierrez A, Garcia-del-Muro X et al.
Prognostic time dependence of deletions affecting codons 557 and/or 558 of KIT gene for relapse-free survival (RFS) in localized GIST: a Spanish Group for Sarcoma Research (GEIS) Study. *Ann Oncol* 2010;21(7):1552-7.
- [104] Muna Sabah, Mary Leader And Elaine Kay.
Gastrointestinal stromal tumors: an update. *Current diagnostic pathology*; 2005, Vol 2: 400-410.

- [105] M Miettinen, W EL RIFAI, H Sobin And J Lasota.
Evaluation of malignancy and prognosis of gastrointestinal stromal tumors: A review, Human Pathol (33) 2002: 478-483
- [106] Miettinen M, Sobin LH, Lasota J.
Gastrointestinal stromal tumors of the stomach: a clinicopathologic, immunohistochemical and molecular genetic study of 1765 cases with long-term follow-up. Am j surg pathol 2004;29:52-68
- [107] KH Chan, CW CHAN, WH CHOW, WK Kwan, CK Kong, KF Mak, MY LEUNG, LK LAU
Gastrointestinal stromal tumors in a cohort of Chinese patients in Hong Kong. World J Gastroenterol, April 2006, Volume 12 Number 14.page 2224-2225-2226.
- [108] JY.Blay, S.Bonvalot.
Consensus meeting for the management of GIST. Report of the GIST consensus conference of 20-21 March 2004,under the auspices of ESMO
- [109] S.Bonvalot
Surgical management of GIST in the era of gleevec Annals de chirurgie 2005, vol.130, pp.144-151
- [110] D Rouquie, S Bonvalot.
Chirurgie des tumeurs stromales gastrointestinales aux stades localise et métastatique. Bull cancer 2006; 93: S 173- 80.

- [111] Risk stratification models and mutational analysis: Keys to optimising adjuvant therapy in patients with gastrointestinal stromal tumour
Alessandro Gronchi MD European Journal of Cancer (2013) 49, 884–892.
- [112] Miettinen M, Majidi M, Lasola J,
Pathology and Diagnostic criteria of gastrointestinal stromal tumors
GISTs a review Eur J Cancer 2002; 38: s39- s51.
- [113] X Wang, I Mori, W Tang, H Utsunomiya, M Nakamura et al.
Helpful parameter for malignant potential of gastrointestinal stromal
tumors GIST. Jpn Clin Oncol 2002; 32(9) 347-351.
- [114] Small gastrointestinal stromal tumor in the stomach: identification of
precursor for clinical gastrointestinal stromal tumor using c-kit and α -
smooth muscle actin expression Tetuo Mikami MDa,b,□, Yuta Nemoto
MDc,d, Yoshiko Numata BSc b, Human Pathology (2013) 44, 2628–
2635.
- [115] M. Sabah, R. Cummin, M. Leader and E. Kay,
Expression of human telomerase reverse transcriptase in
gastrointestinal tumors occurs preferentially in malignant neoplasms,
Hum Pathol 35 (2004): 1231- 1235.
- [116] Matthews BD, Walsh RM, Kercher KW, Sing RF, Pratt BL, Answini
GA, et al.
Laparoscopic vs open resection of gastric stromal tumors.Surg Endosc.
2002;16:803–7.

- [117] Surgical Treatment of Gastrointestinal Stromal Tumours. Analysis of Our Experience§ R. Martí Obiol,* M. Garce's Albir, F. Lo'pez Mozos, J. Ortega Serrano *c i r e s p . 2 0 1 3 ; 9 1 (1) : 3 8 – 4 3*.
- [118] Heinrich BMC , Corless CL, Demetri GD, et AL : Kinase mutations and imatinib reponse in patients with metastatic gastrointestinal stromal tumor . *J Clin Oncol*2003 ;(23) :4342-9.
- [119] Debiec-Rychter M, Sciot R, LE A , et al. KIT mutations and dose selection for imatinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumors ,*Eur J Cancer* 2006 ;26(33) :5360-7.
- [120] Dematteo RP, Heinrich MC, El Rifai WM, Demetri G. Clinical management of gastrointestinal stromal tumors: before and after STI-571.*Hum Pathol* 2002;33:466-77.
- [121] Pallazzo L., Landi B., Cellier C et al. Endosonographic features predictive of bening and malignant gastrointetinal stromal cell tumors. *Gut* 2000 ; 46 : 88 92.
- [122] Tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST). Thésaurus national de cancérologie digestive 2010. <http://www.snfge.com>.

- [123] Demetri GD, VON Mehren M , Antonescu CR, Dematteo, 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 Suppl2 :S1-41 .
- [124] The ESMO/European Sarcoma Network Working Group. Gastrointestinal stromal tumors : ESMO clinical practice guidelines for diagnosis , treatment and follow –up. Ann Oncol 2014 ;25 Suppl3 : iii21-iii26.
- [125] AT VAN Oosteron, I Judson, J Verweij, S Stroobants, E Donato DI Paola , S Dimitrijevic et al.
safety and efficacy of imatinib (sti 571)in metastatic gastrointestinal stromal tumors a phase i study.lancet 2001;358:1421-1423.
- [126] J-Y BLAY. recommandations pour la prise en charge des tumeurs stromales gastro-intestinales (gist).consensus bull cancer 2005 ;92(10) :907-18.
- [127] CL Oliver
Chirurgie du tube digestif Masson.
- [128] Alain Sauvanet
Cancer de l'oesophage :voies d'abord de l'oesophage et du pharynx.
Techniques chirurgicales-Appareil digestif [40-190];2002.

- [129] Mennequier D.
Anatomobase estomac. Mise à jour 2011.
Disponible sur <http://hepatoweb.com/anatomobase/estomac.htm>.
- [130] Piessen G, Triboulet JP, Mariette C.
Retablissement de continuité après gastrectomie quelle technique.
Jchirv 2010;74:12-24.
- [131] Triboulet JP.
Chirurgie du tube digestif haut.
Issy-Les-Moulinaeux: Elsevier Masson Editions; 2008.
- [132] D Tassile, P Bucher, Ph Morel
Tumeurs stromales gastrointestinales (GIST):une entité particulière
parmi les Tumeurs digestives Revue Médicale Suisse;N°649
- [133] Debiec-Rychter M., Sciot R., Pauwels P., Schoenmakers E., Dal Cin P.,
Hagemeijer A.
Molecular cytogenetic definition of three distinct chromosome arm 14q
deletion intervals in
gastrointestinal stromal tumors Genes Chromosomes
Cancer 2001 ; 32 : 26-32.
- [134] Dematteo RP, Lewis JJ, Leung D, Mudan SS, Woodruff JM, Bernam
MF.
Two hundred gastrointestinal stromal tumors:recurrence patterns and
prognostic factors for survival. Ann Surg 2000;231(1):51-58.

- [135] Erin M. Garvey, MD, and B. Todd Heniford, MD, Laparoscopic Gastric Surgery , Minimally Invasive Surgery 2014, 1509-1515
Aparicio T, Boige V, Sabourin JC
Prognostic factors after surgery of primary respectable gastrointestinal stromal Tumors. Eur J Surg Oncol 2004;30:1098-1103.
- [136] Bonavalot S, Honore C :
Place de la chirurgie (et autres traitements locaux) dans les tumeurs stromales gastro-intestinales métastatiques. In : Tumeurs stromales gastro-intestinales . C.Brigant ,G.Piessen Monographie de l'Association Française de chirurgie, Edition Amette 2015 : pp71-76.
- [137] Dematteo RP, Heinrich MC, El Rifai WM, Demetri G.
Clinical management of gastrointestinal stromal tumors: before and after STI-571.
Hum Pathol 2002;33:466-77.
- [138] Pierie JP, Choudry U, Muzikansky A, Yeap BY, Souba WW, Ott MJ.
The effect of surgery and grade on outcome of gastrointestinal stromal tumors. Arch Surg 2001;136:383-9.
- [139] Fletcher CD, Berman JJ, Corless C et al.
Diagnosis of gastrointestinal stromal tumors: a consensus approach.
Hum Pathol 2002;33(5):459-65.
- [140] Berman J, O'Leary TJ. Gastrointestinal stromal tumor workshop. Hum Pathol 2001;32:578-82.

- [141] Joensuu H, Fletcher C, Dimitrijevic S, Silberman S, Roberts P, Demetri G. Management of malignant gastrointestinal stromal tumours. *Lancet Oncol* 2002;3:655-64.
- [142] Dematteo RP, Heinrich MC, El Rifai WM, Demetri G. Clinical management of gastrointestinal stromal tumors: before and after STI-571. *Hum Pathol* 2002;33:466-77.
- [143] Antman Blay J-Y , Bonvalot S , Bouché O, Coindre J.M KH, Ryan L, Elias A, Sherman D, Grier HE. Response to ifosfamide and mesna: 124 previously treated patients with metastatic or unresectable sarcoma. *J Clin Oncol* 1989;7:126-31.
- [144] Blair SC, Zalupski MM, Baker LH. Ifosfamide and etoposide in the treatment of advanced soft tissue sarcomas. *Am J Clin Oncol* 1994;17:480-4.
- [145] , Emile J.F.,Le Cesne A .,Lecomte T. Chapitre 12 : tumeurs stromales gastro-intestinales Multidisciplinaire en oncologie , C. and F. de Radiothérapie oncologique.
- [146] Le Cesne A.,et al
Recommandation pour la prise en charge des tumeurs stromales gastro-intestinales. *Hépto-Gastro &Oncologie Digestive* , 2005 12(5) :p. 377-389 .

- [147] Zelek ,L . ,
La chimiotherapie des sarcomes des tissus mous.
Cancer /radiotherapie ,2006. 10(1) :p .68-71
- [148] Rajan ,D.K. et al.
Sarcomas metastatic to the liver : reponse and survival after cisplatin ,
doxorubicin ,mitomycin – C , Ethiodol ,and polyvinyl alcohol
chemoembolization.
Journal of Vascular and Interventional Radiology, 2001.12 (2) : p.187-
193 .
- [149] Kobayashi , K .et al .
Hepatic arterial ambilization and chemoembolization for imatinib-
resistant gastrointestinal stromal tumors.
American journal of clinical oncology ,2009 . 32(6) :p. 574 -581.
- [150] Bonvalot,S ., et al.
Chirurgie des tumeurs stromales gastro-intestinales aux stades localisés
et métastatiques.
Oncologie,2007.9(2) :p.102-106 .
- [151] Dematteo RP, Heinrich MC, El Rifai WM, Demetri G.
Clinical management of gastrointestinal stromal tumors: before and
after STI-571.
Hum Pathol 2002;33:466-77.

- [152] Merlin ,J.-L .
Les inhibiteurs de tyrosine kinase en oncologie.
La Lettre du pharmacologue, 2008 .22(2) :p 51-62.
- [153] Demetri GD.
Targeting c-kit mutations in solid tumors: scientific rationale and novel
therapeutic options. Semin Oncol 2001;28:19-26.
- [154] Savage DG, Antman KH.
Imatinib mesylate — a new oral targeted
therapy. N Engl J Med 2002;346:683-93.
- [155] Druker BJ, Talpaz M, Resta DJ, Peng B, Buchdunger E, Ford JM, et al.
Efficacy and safety of a specific inhibitor of the BCR-ABL tyrosine
kinase in chronic myeloid leukemia. N Engl J Med 2001;344:1031-7.
- [156] de MESTIER Ph , des GUETZ G.
e-mémoires de l'Académie Nationale de Chirurgie, 2003, 2 (4) : 48-52
- [157] Van Oosterom AT,
Judson I, Verweij J et al. Safety and efficacy
of Imatinib (STI 571) in metastatic gastrointestinal stromal tumors : a
phase I study. Lancet 2001;358:1421-3.
- [158] Demetri G.
Efficacy and safety of Imatinib mesylate in advanced
gastrointestinal stromal tumors. N Engl J Med 2002;347:472-80

- [159] Verweij J, Casali PG, Zalcberg J, Le Cesne A, Reichard P, Blay JY, et al.
Early efficacy comparison of two doses of imatinib for the treatment of advanced gastro-intestinal stromal tumors (GIST): interim results of a randomized phase III trial from the EORTC-STBSG, ISG and AGITG (abstract). Proc Am Soc Clin Oncol 2003;22:3272.
- [160] Benjamin RS, Rankin C, Fletcher C, Blanke C, Von Mehren M, Maki R, et al.
Phase III dose-randomized study of imatinib mesylate (Glivec, STI571) for GIST: Intergroup S0033 early results (abstract). Proc Am Soc Clin Oncol 2003;22:3271.
- [161] Blanke CD, Rankin C, Demetri GD, et al.
Phase III randomized intergroup trial assessing imatinib mesylate at two dose levels in patients with unresectable or metastatic gist. J Clin Oncol 2008;626–32.
- [162] Verweij J, Casali PG, Zalcberg J, et al. Progression-free survival in gastrointestinal stromal tumours with high-dose imatinib: randomised trial. Lancet 2004; 364(9440):1127–34.
- [163] van Oosterom AT, Judson IR, Verweij J, Stroobants S, Dumez H, Donato DP, et al. Update of phase I study of imatinib (STI571) in advanced soft tissue sarcomas and gastrointestinal stromal tumors: a report of the EORTC Soft Tissue and Bone Sarcoma Group. Eur J Cancer 2002;38 Suppl 5:S83-S87.

- [164] Le Cesne A, Ray-Coquard I, Bui BN, et al. 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(10):942–9.
- [165] Ray-Coquard I, Bin Bui N, Adenis A, et al. Risk of relapse with imatinib (IM) discontinuation at 5 years in advanced GIST patients: results of the prospective BRF14 randomised phase III study comparing interruption versus continuation of IM at 5 years of treatment: a French Sarcoma Group Study. *J Clin Oncol* 2010;28:15s.
- [166] Eisenberg BL, Harris J, Blanke C, George D. Phase II trial of neoadjuvant/adjuvant imatinib mesylate (IM) for advanced primary and metastatic/recurrent operable gastrointestinal stromal tumor (GIST): early results of RTOG 0132/ACRIN 6665. *J Surg Oncol* 2009;99(1):42-7.
- [167] McAuliffe JC, Hunt KK, Lazar AJ et al. A randomized, phase II study of preoperative plus postoperative imatinib in GIST: evidence of rapid radiographic response and temporal induction of tumor cell apoptosis. *Ann Surg Oncol* 2009;16(4):910-9.

- [168] Landi B, Lecomte T, Berger A, Cellier C.
Traitement des tumeurs stromales digestives. *Gastroentérol Clin Biol*.
2004 ;28 :893-901 .
- [169] Debiec-Rychter M, Cools J, Dumez H, Sciot R, Stul M, Mentens N, et
AL :
Mechanisms of resistance to imatinib mesylate in gastrointestinal
stromal tumors and activity of the PKC412 inhibitor against imatinib
resistant mutants. *Gastroenterology* .2005 ;128 :270-279.
- [170] Debiec-Rychter M, Sciot R, Le Cesne A, Schlemmer M, Hohenberger
P, et AL
KIT mutations and dose selection for imatinib in patients with
advanced gastrointestinal stromal tumours. ;*Eur J Cancer*.
2006 ;42 :1093-103.
- [171] Landi B, Bouche O, Blay JY, et AL :
Gastrointestinal stromal tumors, *gastroentérol Clin Biol*, 2006 ;30
(suppl2) :2S98-2S101 .
- [172] Blay JY, Le Cesne A, Ray-Coquard I, et al. Prospective Multicentric
randomized phase III study of Imatinib in patients with advanced
gastrointestinal stromal tumors comparing interruption versus
continuation of treatment beyond 1 year:
the French Sarcoma Group. *J Clin Oncol* 2007;1107–13.

- [173] Stroobants S, Goeminne J, Seegers M, Dimitrijevic S, Dupont P, Nuyts J, et al.
18FDG-Positron emission tomography for the early prediction of response in advanced soft tissue sarcoma treated with imatinib mesylate (Glivec). *Eur J Cancer* 2003;39:2012-20.
- [174] Van den Abbeele AD, Badawi RD, Cliche JP.
18-FDG-PET predicts response to imatinib mesylate in patients with advanced gastrointestinal stromal tumors (abstract). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002;21:403.
- [175] Antonescu CR, Sommer G, Sarran L, Tschernyavsky SJ, Riedel E, Woodruff JM, et al. Association of KIT exon 9 mutations with nongastric primary site and aggressive behavior: KIT mutation analysis and clinical correlates of 120 gastrointestinal stromal tumors. *Clin Cancer Res* 2003;9:3329-37.
- [176] Demetri GD, Van Oosterom AT, Garrett CR, Blackstein ME, Sbah 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 .
- [177] Blay JY :
Pharmacological management of gastrointestinal stromal tumours : an up date on the role of sunitinib. *Ann Oncol*.2009 Aug 12.

- [178] Demetri GD, Reichardt P, Kang YK, et al.
Efficacy and safety of Regorafenib for advanced gastrointestinal stromal tumours after failure of imatinib and sunitinib (GRID): an international, multicentre, randomised placebo-controlled phase III trial. *Lancet Oncol* 2013;381(9863):295–302.
- [179] Yang Liu, Margaret von Mehren :
Randomized Clinical Trials in Gastrointestinal Stromal Tumors,
Surg Oncol Clin N Am - (2017) ---
<http://dx.doi.org/10.1016/j.soc.2017.05.004>
- [180] Blay JY, Shen L, Kang YK, et al.
Nilotinib versus Imatinib as first-line therapy for patients with unresectable or metastatic gastrointestinal stromal tumors (ENESTg1): a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2015;16(5):550–60.
- [181] Reichardt P, Blay JY, Gelderblom H, et al. Phase III study of nilotinib versus best supportive care with or without a TKI in patients with gastrointestinal stromal tumors resistant to or intolerant of imatinib and sunitinib. *Ann Oncol* 2012;23(7): 1680–7.
- [182] Adenis A, Blay JY, Bui-Nguyen B, et al. Masitinib in advanced gastrointestinal stromal tumor (GIST) after failure of imatinib: a randomized controlled openlabel trial. *Ann Oncol* 2014;25(9):1762–9.

- [183] Casali PG, Josensuu H, Broto JM, et AL :
Preliminary data of nilotinibin the first – line treatment of patients with metastatic or unresectable gastrointestinal stromaltumors , J Clin Oncol.2010. ; 28 :15s[abstr TPS 332].
- [184] Kindler HL, Campbell NP, Wroblewski K, et AL :
Sorafenib in patients with imatinib and sunitinib- resistant gastro intestinalstromal tumors : final results of a University of Chicago Phase 2 Consortium trial. J Clin Oncol.2011 ;29 :[abstr10009].
- [185] Société savante des malades et cancers de l'appareil digestif :
Chap12,tumeurs stromales gastro-intestinales, dernière mise à jour le 27/09/2016.
- [186] S. Bonvalot
Traitement chirurgical des GIST à l'heure du Glivec®. Annales de chirurgie 2005 :130 :144-151.
- [187] Choi ,H et al :
Correlation of computed tomography and positron emission tomography in patients withmetastatic gastrointestinal stromal tumor treated at a single institution with imatinib mesylate :proposal of new computed tomography response criteria.
Journal of clinical oncology , 2007.25(13) : p.1753-1759.

- [188] On behalf of the GIST consensus meeting panellists. 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. *Annals of Oncology* 16:566-578, 2005.
- [189] Blay JY, Bonvalot S, Casali P, Choi H, Debiec-Richter M 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.
- [190] Lassau N, Lamuraglia M, Chami L et al. Gastrointestinal stromal tumors treated with imatinib: monitoring response with Contrast-enhanced sonography. *AJR Am J Roentgenol.* 2006 Nov;187(5):1267-73.
- [191] Rouquie D, Bonvalot S. Chirurgie des tumeurs stromales gastrointestinales au stades localisé et Métastatique. *Oncologie* 2007;9:102-106.
- [192] Ronald P, Dematteo MD, Robert G et al. Result of tyrosine kinase inhibitor therapy followed by surgical resection for Metastatic gastrointestinal stromal tumor. *Annals of surgery.* Vol 245, N°3, March 2007.
- [193] S Bonvalot, H Eldweny, C Le Péchoux, D Vanel, P Terrier et al. Impact of surgery on advanced gastrointestinal stromal tumors (GIST) in the the Imatinib era. *Annals of surgical Oncology*, 13(12)1596-1603, 2006

- [194] Verweij J, Casali PG, Zalcberg J ET AL
Progression-free survival in gastrointestinal stromal tumors with high-dose imatinib Lanced. 2004;364:1127-1134.
- [195] Bachet JB , Landi B, Laurent-Puig P , Italiano A, Le Cesne A, Lévy P et AL .
Diagnosis , pronosis and treatment of patients with gastrointestinal stromal tumour (GIST) and germinal mutation of KIT exon 13. Eur J Cancer 2013 ;49 :2531-41
- [196] Du CY, Zhou Y, Song C,Wang YP, Jie ZG, He YL , et AL,
Is there a role of surgery in patients with reccurent or metastatic gastrointestinal stromal tumours responding to imatinib : a prospective randomised trial in china .Eur J Cancer 2014 ;50 :1772-8.

Serment d'Hippocrate

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

- Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.*
- Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.*
- Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.*
- Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.*
- Les médecins seront mes frères.*
- Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.*
- Je maintiendrai le respect de la vie humaine dès la conception.*
- Même sous la menace, je n'userai pas de mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.*
- Je m'y engage librement et sur mon honneur.*

قسم أبقراط

بسم الله الرحمن الرحيم

أقسم بالله العظيم

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

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

والله على ما أقول شهيد .

الأورام السدوية بالجهاز الهضمي

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم:

من طرفه

الآنسة: فاطمة الزهراء لهوي

المزودة في: 17 مارس 1992 بالرباط

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية: الأورام السدوية - المريء - المعدة - المعى الدقيق.

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس

السيد: سعيد بنعمر

أستاذ في الجراحة العامة

مشرف

السيد: جليل مدغري

أستاذ في الجراحة العامة

أعضاء

السيد: رحال مسروري

أستاذ في الجراحة العامة

السيد: أحمد جهيد

أستاذ في علم التشريح الدقيق