



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

Année 2016

Thèse N° 129

Les tumeurs stromales gastro-intestinales

THÈSE

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 13/07/2016

PAR

Mr. Abdeljalil OUAAZIZ

Né le 02 Août 1988 à Marrakech

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MÉDECINE

MOTS-CLÉS :

Tumeur stromale gastro intestinale - épidémiologie - chirurgie -
thérapie ciblée - évolution

JURY

Mr. A. LOUZI Professeur de Chirurgie générale	PRESIDENT
Mme. M. KHOUCHANI Professeur agrégée de Radiothérapie	RAPPORTEUR
Mr. R. EL BARNI Professeur agrégée Chirurgie-générale	} JUGES
Mr. K. RABBANI Professeur agrégée de Chirurgie générale	
Mme. Z. SAMLANI Professeur agrégée de Gastro-entérologie	



بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

رَبِّ أَوْزَعْنِي أَنْ أَشْكُرَ نِعْمَتَكَ الَّتِي
أَنْعَمْتَ عَلَيَّ وَعَلَى وَالِدَيَّ وَأَنْ أَعْمَلَ
صَالِحًا تَرْضَاهُ وَأَصْلِحْ لِي فِي ذُرِّيَّتِي إِنِّي
تَبْتُ إِلَيْكَ وَإِنِّي مِنَ الْمُسْلِمِينَ



Serment d'hypocrate



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

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

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

Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.

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

Les médecins seront mes frères.

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

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

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

Je m'y engage librement et sur mon honneur.

Déclaration Genève, 1948





LISTE DES PROFESSEURS



UNIVERSITE CADI AYYAD
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
MARRAKECH

Doyens Honoraires

: Pr Badie Azzaman MEHADJI

: Pr Abdalheq ALAOUI YAZIDI

ADMINISTRATION

Doyen

: Pr Mohammed BOUSKRAOUI

Vice doyen à la Recherche et la Coopération

: Pr.Ag. Mohamed AMINE

Vice doyen aux Affaires Pédagogique

: Pr. EL FEZZAZI Redouane

Secrétaire Générale

: Mr Azzeddine EL HOUDAIGUI

Professeurs de l'enseignement supérieur

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABOULFALAH Abderrahim	Gynécologie- obstétrique	FINECH Benasser	Chirurgie - générale
AIT BENALI Said	Neurochirurgie	GHANNANE Houssine	Neurochirurgie
AIT-SAB Imane	Pédiatrie	KISSANI Najib	Neurologie
AKHDARI Nadia	Dermatologie	KRATI Khadija	Gastro- entérologie
AMAL Said	Dermatologie	LMEJJATI Mohamed	Neurochirurgie
ASMOUKI Hamid	Gynécologie- obstétrique B	LOUZI Abdelouahed	Chirurgie - générale
ASRI Fatima	Psychiatrie	MAHMAL Lahoucine	Hématologie - clinique
BENELKHAÏAT BENOMAR Ridouan	Chirurgie - générale	MANSOURI Nadia	Stomatologie et chiru maxillo faciale
BOUMZEBRA Drissi	Chirurgie Cardio- Vasculaire	MOUDOUNI Said Mohammed	Urologie
BOUSKRAOUI Mohammed	Pédiatrie A	MOUTAOUAKIL Abdeljalil	Ophtalmologie

CHABAA Laila	Biochimie	NAJEB Youssef	Traumato- orthopédie
CHELLAK Saliha	Biochimie- chimie	OULAD SAIAD Mohamed	Chirurgie pédiatrique
CHOULLI Mohamed Khaled	Neuro pharmacologie	RAJI Abdelaziz	Oto-rhino-laryngologie
DAHAMI Zakaria	Urologie	SAIDI Halim	Traumato- orthopédie
EL FEZZAZI Redouane	Chirurgie pédiatrique	SAMKAOUI Mohamed Abdenasser	Anesthésie- réanimation
EL HATTAOUI Mustapha	Cardiologie	SARF Ismail	Urologie
ELFIKRI Abdelghani	Radiologie	SBIHI Mohamed	Pédiatrie B
ESSAADOUNI Lamiaa	Médecine interne	SOUMMANI Abderraouf	Gynécologie- obstétrique A/B
ETTALBI Saloua	Chirurgie réparatrice et plastique	YOUNOUS Said	Anesthésie- réanimation
FIKRY Tarik	Traumato- orthopédie A		

Professeurs Agrégés

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABKARI Imad	Traumato- orthopédie B	EL OMRANI Abdelhamid	Radiothérapie
ABOU EL HASSAN Taoufik	Anesthésie- reanimation	FADILI Wafaa	Néphrologie
ABOUCHADI Abdeljalil	Stomatologie et chir maxillo faciale	FAKHIR Bouchra	Gynécologie- obstétrique A
ABOUSSAIR Nisrine	Génétique	FOURAJI Karima	Chirurgie pédiatrique B
ADALI Imane	Psychiatrie	HACHIMI Abdelhamid	Réanimation médicale
ADERDOUR Lahcen	Oto- rhino- laryngologie	HAJJI Ibtissam	Ophtalmologie
ADMOU Brahim	Immunologie	HAOUACH Khalil	Hématologie biologique
AGHOUTANE El Mouhtadi	Chirurgie pédiatrique A	HAROU Karam	Gynécologie- obstétrique B
AIT AMEUR Mustapha	Hématologie Biologique	HOCAR Ouafa	Dermatologie
AIT BENKADDOUR Yassir	Gynécologie- obstétrique A 3333	JALAL Hicham	Radiologie
AIT ESSI Fouad	Traumato- orthopédie B	KAMILI El Ouafi El Aouni	Chirurgie pédiatrique B
ALAOUI Mustapha	Chirurgie- vasculaire périphérique	KHALLOUKI Mohammed	Anesthésie- réanimation
AMINE Mohamed	Epidémiologie- clinique	KHOUCHANI Mouna	Radiothérapie

AMRO Lamyae	Pneumo- phtisiologie	KOULALI IDRISSEI Khalid	Traumato- orthopédie
ANIBA Khalid	Neurochirurgie	KRIET Mohamed	Ophtalmologie
ARSALANE Lamiae	Microbiologie - Virologie	LAGHMARI Mehdi	Neurochirurgie
BAHA ALI Tarik	Ophtalmologie	LAKMICHI Mohamed Amine	Urologie
BASRAOUI Dounia	Radiologie	LAOUAD Inass	Néphrologie
BASSIR Ahlam	Gynécologie- obstétrique A	LOUHAB Nisrine	Neurologie
BELKHOU Ahlam	Rhumatologie	MADHAR Si Mohamed	Traumato- orthopédie A
BEN DRISS Laila	Cardiologie	MANOUDI Fatiha	Psychiatrie
BENCHAMKHA Yassine	Chirurgie réparatrice et plastique	MAOULAININE Fadl mrabih rabou	Pédiatrie
BENHIMA Mohamed Amine	Traumatologie - orthopédie B	MATRANE Aboubakr	Médecine nucléaire
BENJILALI Laila	Médecine interne	MEJDANE Abdelhadi	Chirurgie Générale
BENZAROUEL Dounia	Cardiologie	MOUAFFAK Youssef	Anesthésie - réanimation
BOUCHENTOUF Rachid	Pneumo- phtisiologie	MOUFID Kamal	Urologie
BOUKHANNI Lahcen	Gynécologie- obstétrique B	MSOUGGAR Yassine	Chirurgie thoracique
BOUKHIRA Abderrahman	Toxicologie	NARJISS Youssef	Chirurgie générale
BOURRAHOUE Aicha	Pédiatrie B	NEJMI Hicham	Anesthésie- réanimation
BOURROUS Monir	Pédiatrie A	NOURI Hassan	Oto rhino laryngologie
BSISS Mohamed Aziz	Biophysique	OUALI IDRISSEI Mariem	Radiologie
CHAFIK Rachid	Traumato- orthopédie A	QACIF Hassan	Médecine interne
CHAFIK Aziz	Chirurgie thoracique	QAMOUSS Youssef	Anesthésie- réanimation
CHERIF IDRISSEI EL GANOUNI Najat	Radiologie	RABBANI Khalid	Chirurgie générale
DRAISS Ghizlane	Pédiatrie	RADA Noureddine	Pédiatrie A
EL BOUCHTI Imane	Rhumatologie	RAIS Hanane	Anatomie pathologique
EL HAOURY Hanane	Traumato- orthopédie A	ROCHDI Youssef	Oto-rhino- laryngologie

EL MGHARI TABIB Ghizlane	Endocrinologie et maladies métaboliques	SAMLANI Zouhour	Gastro- entérologie
EL ADIB Ahmed Rhassane	Anesthésie- réanimation	SORAA Nabila	Microbiologie - virologie
EL ANSARI Nawal	Endocrinologie et maladies métaboliques	TASSI Noura	Maladies infectieuses
EL BARNI Rachid	Chirurgie- générale	TAZI Mohamed Illias	Hématologie- clinique
EL BOUIHI Mohamed	Stomatologie et chir maxillo faciale	ZAHLANE Kawtar	Microbiologie - virologie
EL HOUDZI Jamila	Pédiatrie B	ZAHLANE Mouna	Médecine interne
EL IDRISSE SLITINE Nadia	Pédiatrie	ZAOUI Sanaa	Pharmacologie
EL KARIMI Saloua	Cardiologie	ZIADI Amra	Anesthésie - réanimation
EL KHAYARI Mina	Réanimation médicale		

Professeurs Assistants

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABIR Badreddine	Stomatologie et Chirurgie maxillo faciale	FAKHRI Anass	Histologie- embryologie cytogénétique
ADALI Nawal	Neurologie	FADIL Naima	Chimie de Coordination Bioorganique
ADARMOUCH Latifa	Médecine Communautaire (médecine préventive, santé publique et hygiène)	GHAZI Mirieme	Rhumatologie
AISSAOUI Younes	Anesthésie - réanimation	HAZMIRI Fatima Ezzahra	Histologie - Embryologie - Cytogénétique
AIT BATAHAR Salma	Pneumo- phtisiologie	IHBIBANE fatima	Maladies Infectieuses
ALJ Soumaya	Radiologie	KADDOURI Said	Médecine interne
ARABI Hafid	Médecine physique et réadaptation fonctionnelle	LAFFINTI Mahmoud Amine	Psychiatrie
ATMANE El Mehdi	Radiologie	LAHKIM Mohammed	Chirurgie générale

BAIZRI Hicham	Endocrinologie et maladies métaboliques	LAKOUICHMI Mohammed	Stomatologie et Chirurgie maxillo faciale
BELBACHIR Anass	Anatomie- pathologique	LOQMAN Souad	Microbiologie et toxicologie environnementale
BELBARAKA Rhizlane	Oncologie médicale	MARGAD Omar	Traumatologie - orthopédie
BELHADJ Ayoub	Anesthésie - Réanimation	MLIHA TOUATI Mohammed	Oto-Rhino - Laryngologie
BENHADDOU Rajaa	Ophthalmologie	MOUHSINE Abdelilah	Radiologie
BENLAI Abdeslam	Psychiatrie	NADOUR Karim	Oto-Rhino - Laryngologie
CHRAA Mohamed	Physiologie	OUBAHA Sofia	Physiologie
DAROUASSI Youssef	Oto-Rhino - Laryngologie	OUERIAGLI NABIH Fadoua	Psychiatrie
DIFFAA Azeddine	Gastro- entérologie	SAJIAI Hafsa	Pneumo- phtisiologie
EL AMRANI Moulay Driss	Anatomie	SALAMA Tarik	Chirurgie pédiatrique
EL HAOUATI Rachid	Chiru Cardio vasculaire	SERGHINI Issam	Anesthésie - Réanimation
EL HARRECH Youness	Urologie	SERHANE Hind	Pneumo- phtisiologie
EL KAMOUNI Youssef	Microbiologie Virologie	TOURABI Khalid	Chirurgie réparatrice et plastique
EL KHADER Ahmed	Chirurgie générale	ZARROUKI Youssef	Anesthésie - Réanimation
EL MEZOUARI El Moustafa	Parasitologie Mycologie	ZIDANE Moulay Abdelfettah	Chirurgie Thoracique



DEDICACES



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



Je dédie cette thèse

A mes très chers parents : Omar OUAZIZ et Naima HOUMAI

Je ne saurais jamais vous exprimer mon amour et ma gratitude. Vos soins, vos sacrifices et votre soutien permanent m'ont permis d'avancer et d'en arriver là.

Merci d'avoir été les meilleurs parents du monde.

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

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

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

A ma très chère épouse : Soumia LAHIAOUNI et mon très cher fils

Ammar

Quand je t'ai connu, j'ai trouvé la femme de ma vie, mon âme sœur et la lumière de mon chemin.

Ma vie à tes côtés est remplie de belles surprises.

Tes sacrifices, ton soutien, ta gentillesse sans égal, ton profond attachement m'ont permis de réussir mes études.

Sans ton aide, tes conseils et tes encouragements ce travail n'aurait vu le jour.

Je te prie de trouver dans ce travail l'expression de mon estime et mon sincère attachement.

Que Dieu garde et bénisse notre enfant Ammar.

Je prie Dieu le tout puissant pour qu'il vous donne bonheur et prospérité.

Je vous aime énormément

A mes chers beaux parents Lahcen LAHIAOUNI et Khadija HAJLI

J'ai retrouvé en vous mes seconds parents. Vous m'avez entouré de votre affection et votre amour et vous étiez aux petits soins pour moi.

Je sais que je peux compter sur vous au meilleur comme au pire et j'espère à travers ce travail vous exprimer ma gratitude et ma fierté d'être votre beau fils.

Je vous aime de tout mon cœur.

A mes très chères sœurs et frères

Aarbi, Mohamed, Brahim, Fatima, Khadija, Saida, Ilham et Houda

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

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

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

Je suis très fière de vous.

Je vous aime beaucoup

A toute la famille OUAAZIZ, toute la famille HOUMAIID, toute la famille LAHIAOUNI et la famille AITOUFKIR

Avec toute mon estime et mon affection.

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

Que Dieu vous accorde santé et longue vie.

Avec toute mon affection et mon respect.

À MES CHÈRES AMIES ET COLLÈGUES

*En particulier ; OUHA MOHAMED, ABDERRAHMAN LAHIAOUNI,
IDER OIJAMAA, ISMAIL SOUMAIR, MOHAMED BERGHALOUT,
MUSTAPHA BELAABID, JAWAD GHAZALA, ABDESSAMAD
AGNAOU, ...*

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

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

Un grand merci pour votre soutien, vos encouragements, votre aide.

J'ai trouvé en vous le refuge de mes chagrins et mes secrets.

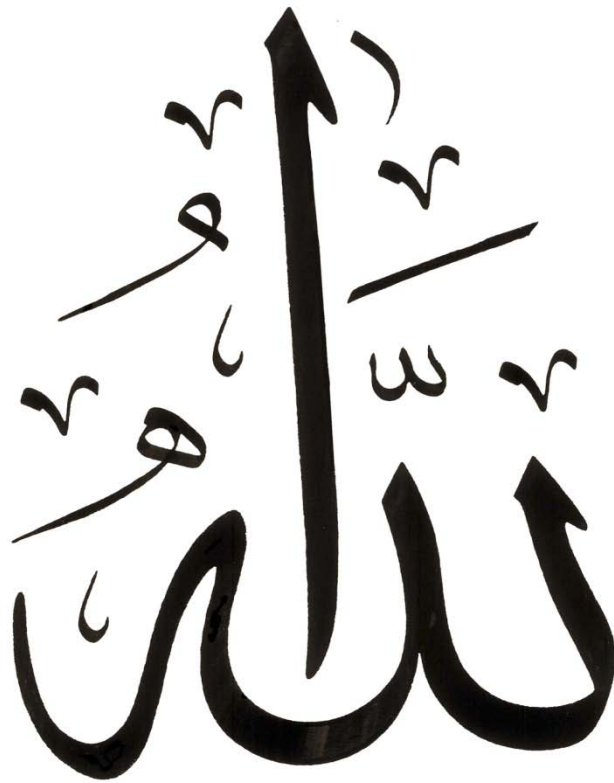
*Avec toute mon affection et estime, je vous souhaite beaucoup de
réussite et de bonheur, autant dans votre vie professionnelle que
privée.*

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



REMERCIEMENTS





*A ALLAH:
Tout puissant
Qui m'a inspiré
Qui m'a guidé dans le bon chemin
Je vous dois ce que je suis devenue
Louanges et remerciements
Pour votre clémence et miséricorde*

À NOTRE MAITRE ET PRÉSIDENT DE THESE
MONSIEUR LE PROFESSEUR LOUZI ABDELOUAHED
Professeur de l'Enseignement Supérieur de Chirurgie générale
CHU Mohamed VI – Marrakech

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

Puissent des générations et des générations avoir la chance de profiter de votre savoir qui n'a d'égal que votre sagesse et votre bonté.

Veillez, Cher Maître, trouvez dans ce modeste travail l'expression de notre haute considération et notre profond respect pour avoir guidé les premiers pas de ma carrière.

À NOTRE MAÎTRE ET RAPPORTEUR DE THÈSE
MADAME LE PROFESSEUR KHOUCHANI MOUNA
Professeur agrégée de Radiothérapie
CHU Mohamed VI – Marrakech

Vous m'avez honoré par votre confiance en me confiant cet excellent sujet de travail.

Nous avons eu la chance et le privilège de travailler sous votre direction, de profiter de votre culture scientifique, vos compétences professionnelles incontestables ainsi que vos qualités humaines qui vous valent l'admiration et le respect de tous.

Les conseils fructueux que vous nous avez prodigué ont été très précieux, et nous vous en remercions chaleureusement.

Votre bonté, votre modestie, votre compréhension, ainsi que vos qualités professionnelles ne peuvent que susciter notre grande estime et profond respect.

Veillez trouver ici, l'assurance de notre reconnaissance et notre profonde admiration.

À NOTRE MAITRE ET JUGE DE THESE
MADAME LE PROFESSEUR SAMLANI ZOUHOUR
Professeur agrégée de Gastro- entérologie
CHU Mohamed VI – Marrakech

Nous sommes particulièrement touchés par la gentillesse avec laquelle vous avez bien voulu accepter de juger ce travail.

Votre parcours professionnel, votre compétence incontestable, votre charisme et vos qualités humaines font de vous un grand professeur et nous inspirent une grande admiration et un profond respect.

Permettez-nous, Chère Maître de vous exprimer notre profond respect et notre sincère gratitude.

À NOTRE MAITRE ET JUGE DE THESE
MONSIEUR LE PROFESSEUR EL BARNI RACHID
Professeur Agrégé de Chirurgie-générale
Hôpital militaire Avicenne - Marrakech

Nous vous remercions de la spontanéité et de la simplicité avec lesquelles vous avez accepté de juger ce travail.

Votre probité au travail et votre dynamisme, votre sens de responsabilité nous ont toujours impressionnés et sont pour nous un idéal à atteindre.

Nous espérons être dignes de votre confiance, et nous vous prions, cher Maître, d'accepter notre profonde reconnaissance et notre haute considération.

À NOTRE MAITRE ET JUGE DE THESE
MONSIEUR LE PROFESSEUR RABBANI KHALID
Professeur Agrégé de Chirurgie-générale
CHU Mohamed VI – Marrakech

Merci d'avoir accepté de juger mon travail
Votre compétence, votre rigueur et vos qualités humaines exemplaires
ont toujours suscité mon admiration.
Je vous exprime ma reconnaissance pour le meilleur accueil que vous
m'avez réservé.
Veillez accepter, cher maître, toute mon estime et mon profond
respect.

À Docteur SARRA BENSALLAM
Médecin résident en Radiothérapie
CHU Mohamed VI – Marrakech

Nous vous remercions pour la gentillesse et la spontanéité avec
lesquelles vous avez bien voulu diriger ce travail.
Nous avons trouvé auprès de vous le conseiller et le guide, et ce, en
toute circonstance.
Nous vous souhaitons une vie pleine de prospérité et de bonheur.

À tous mes Professeurs de la Faculté de Médecine et de Pharmacie
de Marrakech

Une thèse est le fruit de plusieurs années d'études et je ne saurais
oublier dans mes dédicaces l'ensemble de mes professeurs et maîtres
qui ont contribué de près ou de loin dans l'élaboration de ce travail.

À tous ceux qui m'ont aidée, de près ou de loin, à l'élaboration de ce
travail



ABBREVIATIONS



Liste des abréviations

AFIP	: ARMED FORCED INSTITUTE OF PATHOLOGY
AMM	: AUTORISATIONS DE MISE SUR LE MARCHE
AML	: ACTINE MUSCULAIRE LISSE
ASCO	: AMERICAN SOCIETY OF CLINICAL ONCOLOGY
C-KIT	: RECEPTEUR DU FACTEUR DE CROISSANCE SCF (STEM CELL FACTOR),
CD34	: HEMATOPOIETIC PROGENITOR CELL ANTIGEN CD34
DOG-1	: DECOUVERT SUR LA GIST 1
FFCD	: FEDERATION FRANCOPHONE DE CANCEROLOGIE DIGESTIVE
FGD	: 18-FLUORO-2-DESOXY-D-GLUCOSE
GIST	: TUMEUR STROMALE GASTRO-INTESTINALE (GASTRO INTESTINAL STROMA TUMORS)
HPF	: CHAMP A FORT GROSSISSEMENT (HIGH POWER FIELD)
IRM	: IMAGERIE PAR RESONANCE MAGNETIQUE
KI 67	: L'ANTIGENE KI-67
NIH	: NATIONAL INSTITUTE OF HEALTH
ND	: RISQUE NON DETERMINE
OMS	: ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTE
PS100	: PROTEINE S 100
PDGFRA	: PLATELET-DERIVED GROWTH FACTOR RECEPTOR ALPHA
RECIST	: RESPONSE EVALUATION CRITERIA IN SOLID TUMORS
RCP	: REUNIONS DE CONCERTATION PLURIDISCIPLINAIRE
TDM	: TOMODENSITOMETRIE
TEP	: TOMOGRAPHIE PAR EMISSION DE POSITRON
TR	: TOUCHER RECTALE
VEGF	: VASCULAR ENDOTHELIAL GROWTH FACTO



INTRODUCTION	1
MATÉRIELS ET MÉTHODE	3
I. Méthodologie.....	4
1. Critères d'inclusion.....	4
2. Critères d'exclusion.....	4
II. Fiche d'exploitation.....	4
III. Analyse des résultats.....	5
RÉSULTATS	6
I. Profil épidémiologique des GIST:.....	7
1. Fréquence.....	7
2. Siège de la tumeur.....	9
3. Profil clinique.....	9
4. Etude paraclinique.....	13
5. Diagnostic positif.....	14
6. Facteurs pronostiques.....	16
7. Bilan d'extension.....	18
8. Traitement.....	19
9. Evolution.....	21
DISCUSSION	23
I. ETUDE EPIDIMIOLOGIQUE.....	24
1. Incidence.....	24
2. Age.....	24
3. Sexe.....	25
4. Siège.....	25
II. ETUDE CLINIQUE.....	27
1. Mode de découverte.....	27
2. Délai de consultation.....	28
3. Signes fonctionnels.....	29
4. Signes généraux.....	30
5. Signes physiques.....	31
III. DIAGNOSTIC PARACLINIQUE.....	32
1. La biologie.....	32
2. Examens radiologiques.....	32
3. Explorations digestives.....	36
IV. DIAGNOSTIQUE POSITIF.....	38
1. Moyens de confirmations.....	38
2. Etude anatomopathologique.....	40

V.FACTEURS PRONOSTIQUES.....	47
1. La classification de NIH :.....	48
2. La classification de l'AFIP :.....	48
3. La classification de Joensuu.....	49
4. Autres facteurs pronostics.....	50
VI.BILAN PRETHERAPEUTIQUE.....	53
1. Bilan d'extension :.....	53
2. Bilan d'opérabilité.....	53
VII. TRAITEMENT :.....	53
1. Traitement locoregional.....	54
2. Traitement systémique.....	61
3. Indications thérapeutiques.....	70
VIII.SUIVI ET SURVEILLANCE :.....	73
1. Surveillance après résection chirurgicale à visée curative.....	73
2. Rythme de surveillance.....	74
3. Critères d'évaluation par imagerie et surveillance au cours d'un traitement par Imatinib.....	74
IX.EVOLUTION ET PRONOSTIC :.....	76
1. Rémission complète.....	76
2. Rémission partielle.....	76
3. Stabilisation.....	76
4. Progression.....	77
5. Récidives locales et récidives métastatiques.....	77
CONCLUSION.....	79
ANNEXES.....	81
RÉSUMÉS.....	90
BIBLIOGRAPHIE.....	97



INTRODUCTION




Les tumeurs stromales gastro-intestinales qu'on désigne souvent par l'acronyme « GIST » de l'appellation anglaise (Gastro Intestinal Stroma Tumors), représentent la tumeur mésoenchymateuse maligne la plus fréquente du tube digestif.

Depuis plusieurs années, ces tumeurs ont fait l'objet d'un regain d'intérêt, motivé par la découverte de l'expression par les cellules tumorales de la protéine C-KIT, récepteur de facteur de croissance, qui a permis de mieux individualiser le cadre nosologique de ces tumeurs et la découverte d'un traitement médical spécifique des formes malignes.

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 diagnostiques que thérapeutiques.

Le but de notre travail est d'évaluer le profil épidémiologique, clinique, paraclinique en appréciant la place des nouvelles techniques anatomopathologiques dans le diagnostic, thérapeutique en précisant le rôle actuel de la chirurgie à l'ère du traitement médical, et évolutif de ce type de cancer au service d'oncologie-radiothérapie du Centre Hospitalier Universitaire Mohammed VI de Marrakech.

Ainsi que de comparer les résultats aux données de la littérature nationale et internationale.



MATÉRIELS ET MÉTHODES



I. Méthodologie:

Ce travail est une étude rétrospective des cas de tumeurs stromales gastro-intestinales prises en charge par le service d'oncologie-radiothérapie du Centre Hospitalier Universitaire Mohammed VI de Marrakech, sur une période de dix ans (entre 2006 et 2015).

1. Critères d'inclusion

Les patients ayant développé une tumeur stromale gastro-intestinale et dont le diagnostic été confirmé par les investigations paracliniques (notamment histologique), et qui sont pris en charge par le service d'oncologie-radiothérapie du Centre Hospitalier Universitaire Mohammed VI de Marrakech.

2. Critères d'exclusion

Patients avec dossiers incomplets ou données insuffisantes.

Patients sortis contre avis médical.

II. Fiche d'exploitation

La fiche d'exploitation a été établie après plusieurs modifications afin d'obtenir le maximum d'informations épidémiologiques nécessaires, de signes cliniques et examens paracliniques les plus répandus. Dans cette fiche, plusieurs paramètres ont été pris en considération notamment ceux renseignant sur l'évolution de la maladie ainsi que sur le type de prise en charge accordé aux patients au niveau du service d'oncologie-radiothérapie du Centre Hospitalier Universitaire Mohammed VI de Marrakech (Annexe I).

III. Analyse des résultats

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

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

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



RÉSULTATS



I. Profil épidémiologique des GIST:

1. Fréquence:

1-1 Nombre des patients :

Durant la période concernée par notre étude, du Janvier 2006 au Décembre 2015, 51 patients porteurs de GIST étaient pris en charge par le service d'oncologie ; ce qui représente 0,34 % des motifs de consultation au niveau du service.

1-2 Répartition annuelle des patients:

La répartition annuelle des cas de GIST est représentée dans le tableau I avec une moyenne de 5,56 patients/année. Le maximum de cas était enregistré en 2012 et 2013 avec respectivement 14 et 12 patients.

Tableau I : Répartition annuelle des cas de GIST

Année	Nombre des cas de GIST
2006	1
2007	1
2008	0
2009	1
2010	4
2011	1
2012	14
2013	12
2014	8
2015	9
Somme	51

1-3 Sexe:

La répartition des patients a montré une légère prédominance féminine avec un sexe ratio homme/femme de 0,82. En effet, les femmes représentent 54,90 % contre 45,10 % pour les hommes.

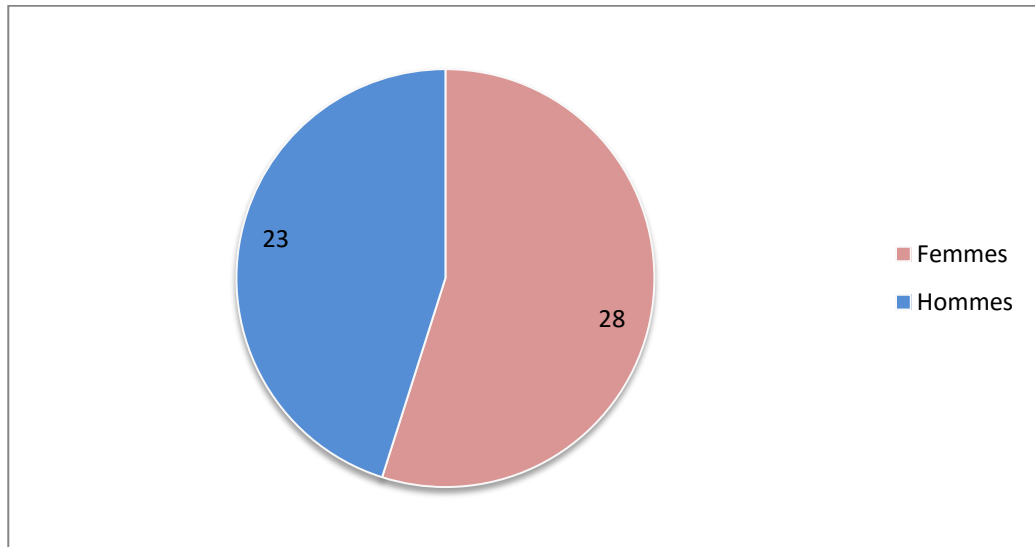


Figure 1 : Répartition des patients en fonction du sexe.

1-4 Age:

La moyenne d'âge était de 52,06 ans avec des extrêmes allant de 24 à 85 ans et un écart-type de 12,40. Une proportion élevée des patients âgés de 40 à 60 ans était notée.

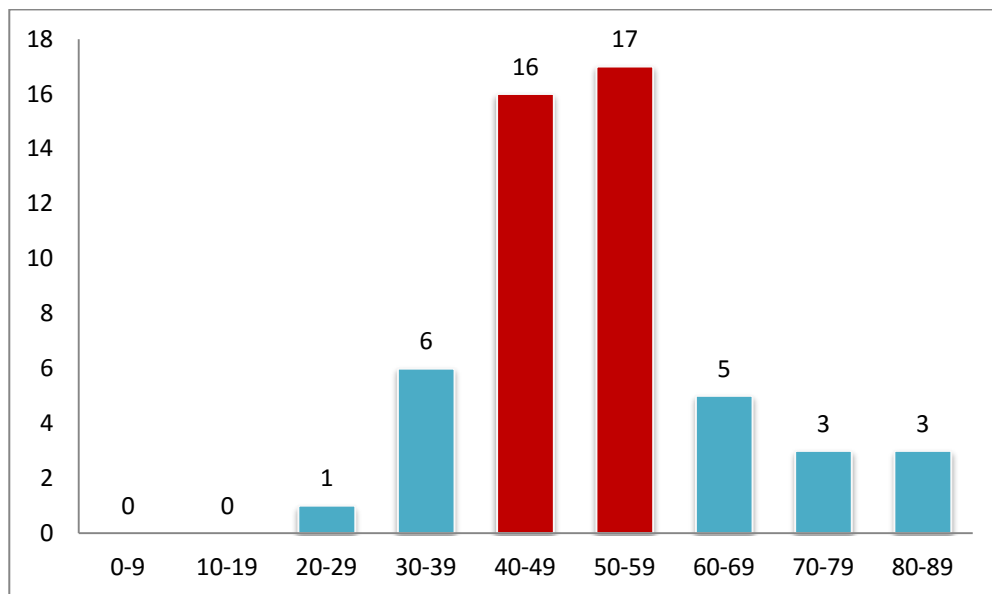


Figure 2 : Répartition des patients par tranche d'âge de 10 ans.

2. Siege de la tumeur

La localisation gastrique était la plus fréquente par 20 cas soit (39,22%) des malades, suivi par L'intestin grêle chez 17 malades (33,33%), le colon chez 5 patients (9,8%), le duodénum chez 4 patients (7,84%), le rectum chez 3 patients (5,88%), le mésentère chez un malade (1,96%) et le pancréas chez un malade (1,96%).

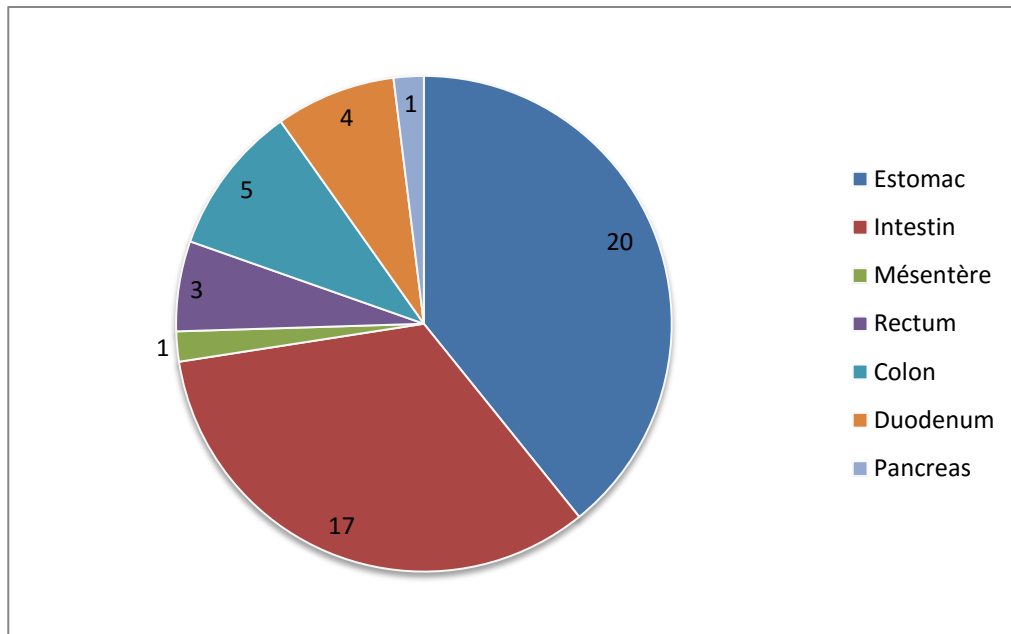


Figure 3 : Répartition des tumeurs stromales en fonction du siège.

3. Profil clinique

3.1. Mode de Découverte et délai de consultation

La découverte était fortuite dans 10 cas soit 19,60% de nos patients.

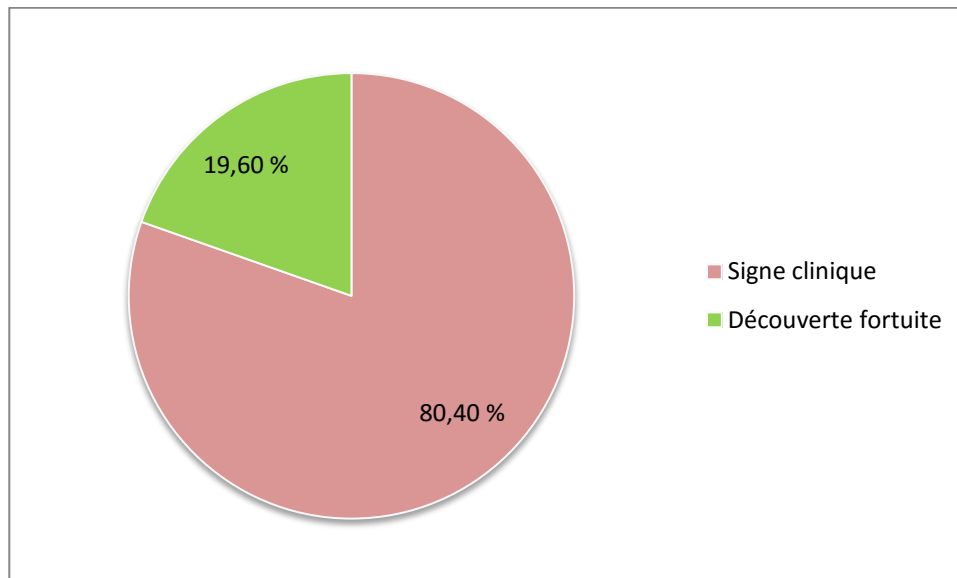


Figure 4 : Mode de découverte.

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

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

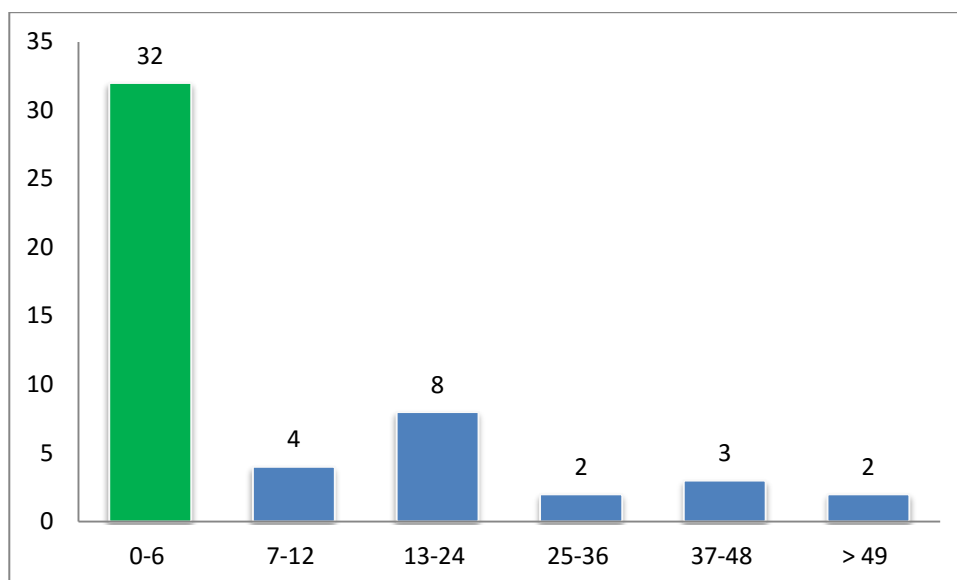


Figure 5 : Délais diagnostiques des patients de notre série.

3.2. Antécédents

Les antécédents personnels de nos patients étaient comme suit:

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

L'intoxication tabagique était retrouvée chez 10 patients soit 19,61% des malades tous de sexe masculin.

La consommation d'alcool concernait un malade soit (1,96%).

Les antécédents chirurgicaux : une malade était opérée pour kyste ovarien, une patiente cholécystectomisée. Deux patientes opérées pour fibrome utérin, un patient opéré pour abcès du foie, un patient opéré pour hernie inguinale et une patiente opérée pour grossesse extra utérine.

4 de nos patients avaient des antécédents familiaux de néoplasie (ORL, cérébrale, prostate, col et sein) et un malade avait un antécédent personnel de néoplasie (cancer du larynx)

Aucun cas de GIST n'était signalé chez les familles de nos patients.

3.3. Signes fonctionnels

La symptomatologie clinique était riche. Souvent chaque patient présentait plusieurs signes cliniques associés

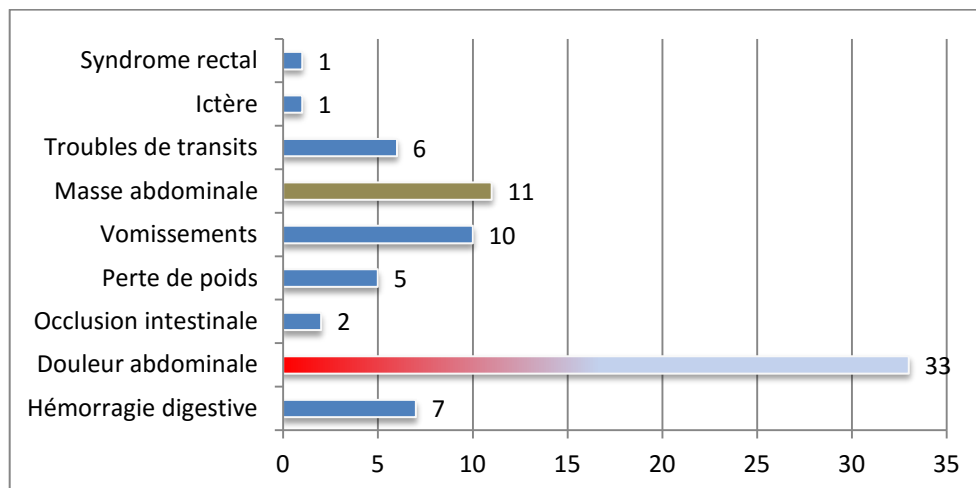


Figure 6 : Symptomatologie clinique des patients de notre série (en nombre).

Deux malades étaient opérés en urgence dans un tableau d'abdomen aigue.

3.4. Signes généraux

30 patients soit 58,82% présentaient des signes généraux représentés essentiellement par l'asthénie, l'amaigrissement, l'anorexie dans 27 Cas soit 52,94% des malades, la pâleur dans 11 Cas et la fièvre dans deux cas.

3.5. Evaluation de l'état général

Une appréciation globale de l'état général des malades était réalisée par le « Performans Status de l'OMS » (annexe II) :

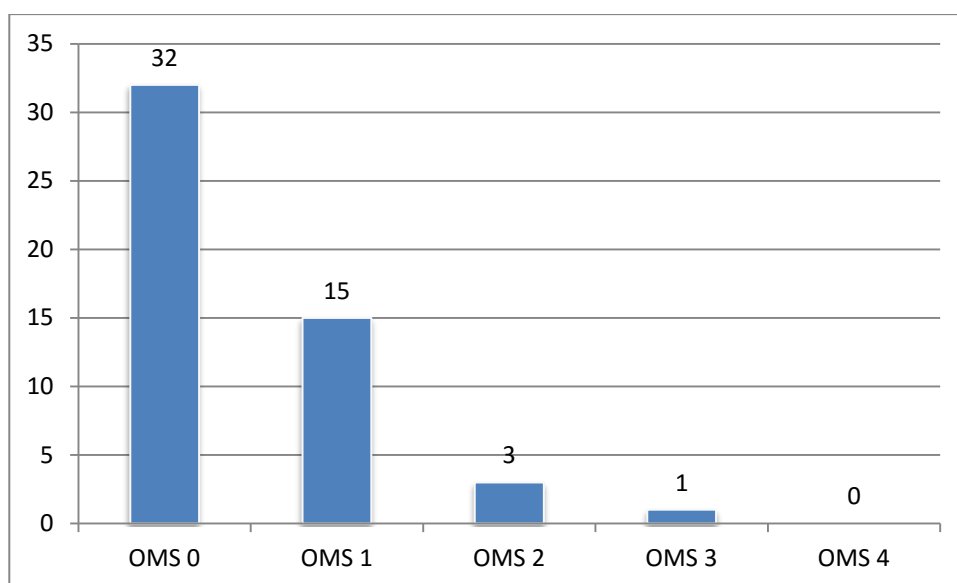


Figure 7 : Répartition des malades selon le Performans Status de l'OMS.

3.6. Signes physiques

Une masse abdominale était retrouvée chez 20 malades soit 39,22 % des cas.

La sensibilité abdominale était constatée chez 5 patients

Le TR était pathologique chez 5 malades qui avaient tous une localisation rectale ou colique basse de la tumeur.

4. Etude paraclinique

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

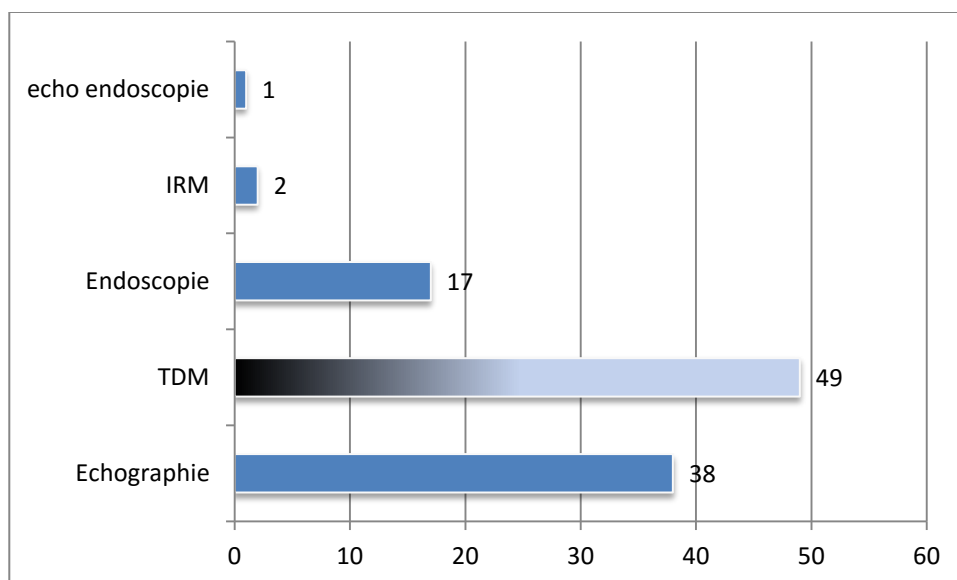


Figure 8 : Explorations radiologiques et digestives réalisées chez nos patients en nombre.

4.1. Examens radiologiques :

a. **Echographie**

L'échographie était réalisée chez 38 patients soit 74,51% des cas. Elle avait permis de guider la biopsie dans 3 cas.

b. **Tomodensitométrie= TDM**

La TDM était réalisée chez 49 patients soit 96,08% des cas.

Elle avait permis de guider la biopsie dans 2 Cas.

c. **L'IRM**

L'IRM n'était pas demandée dans notre série que pour deux patients.

4.2. EXPLORATIONS DIGESTIVES

a. Endoscopie

L'endoscopie était faite chez 17 malades soit 33,33 % des cas.

Seulement 11 patients ont bénéficié d'une biopsie endoscopique ; qui n'a été concluante que dans 45,45 % des cas.

b. Opacifications digestives :

N'étaient jamais demandées dans notre série.

c. Echo-endoscopie

A été réalisée dans notre série pour une patiente qui avait une localisation duodénale.

4.3. BIOLOGIE

Une anémie hypochrome microcytaire était retrouvée chez 13 patients soit 25,49% des cas, avec des valeurs d'hémoglobine qui variaient entre 7,1 et 11dl/g.

5. DIAGNOSTIC POSITIF :

5.1. MOYENS DE CONFIRMATIONS

a. Biopsie :

La biopsie était le moyen de confirmation diagnostique chez 17 patients ; elle était faite :

- Sous endoscopie dans 5 cas,
- Par voie transcutanée écho-guidée dans 3 cas ou scanno-guidée dans 2 cas.
- Et dans 7 Cas la biopsie était chirurgicale.

La biopsie avait porté sur la tumeur primitive dans 13 cas et sur une métastase dans 4 cas.

b. Chirurgie :

La chirurgie était le moyen de confirmation diagnostique chez 34 patients soit 66,67 % des cas.

5.2. ETUDE ANATOMOPATHOLOGIQUE

a. Etude morphologique

L'étude histologique avait montré une prédominance de la forme fusiforme qui était présente dans 45 prélèvements soit 88,24%, la forme mixte dans 2 prélèvements et la forme épithélioïde dans 4 prélèvements.

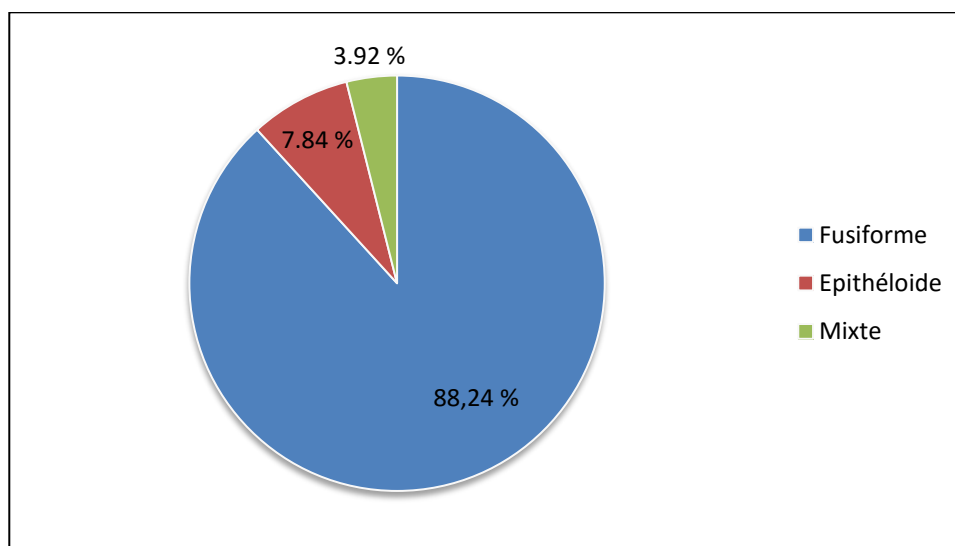


Figure 9 : Formes histologiques dans notre série.

b. Immunohistochimie

L'immunohistochimie était effectuée chez tous les patients

La recherche du C-kit était réalisée chez tous les patients. Elle était positive dans 47 prélèvements soit 92,16 %, seulement 4 prélèvements étaient C-kit négatifs soit 7,84%.

Les autres marqueurs immunohistochimiques n'étaient pas réalisés systématiquement.

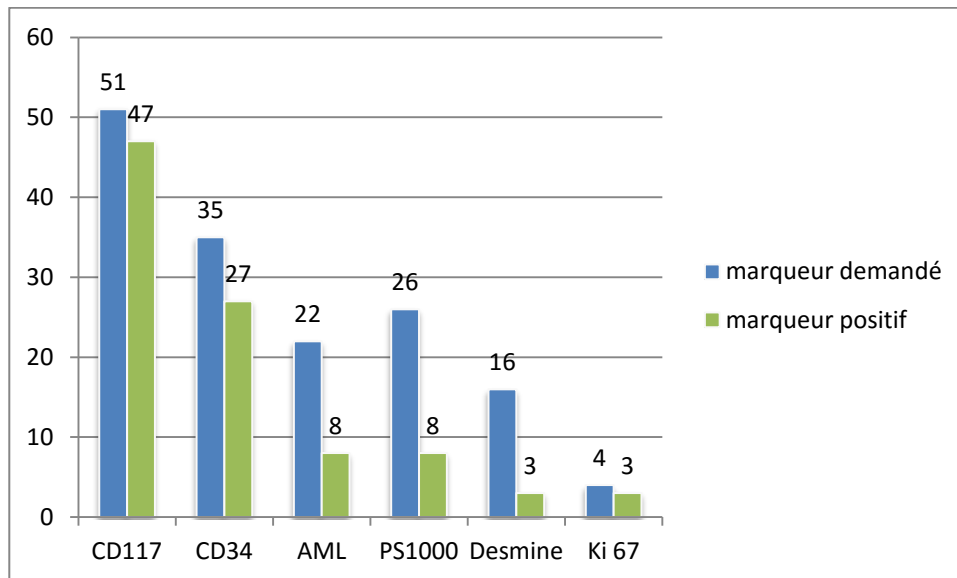


Figure 10 : Caractéristiques immunohistochimiques des tumeurs dans notre série.

c. Labiologie moléculaire

La biologie moléculaire (recherche de mutations des gènes du KIT et du PDGFRA) n'était jamais demandée pour nos patients.

6. FACTEURS PRONOSTIQUES

6.1. Taille tumorale

La taille des tumeurs des patients de notre série variait entre 1,5cm et 20cm avec une moyenne de 9,95cm.

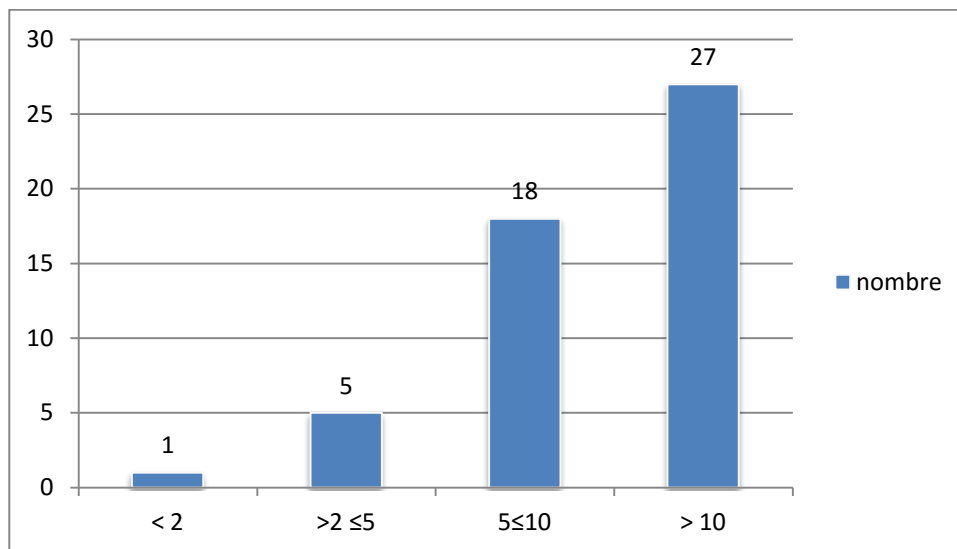


Figure 11 : Répartition des tumeurs en fonction des tailles en cm.

6.2. Index mitotique

L'index mitotique était cherché chez 38 Patients soit 74,51%.

Pour 41 de nos malades le risque évolutif est détaillé sur la figure 12 et la figure 13, alors que pour 10 malades, on n'a pas pu conclure le risque de récurrence.

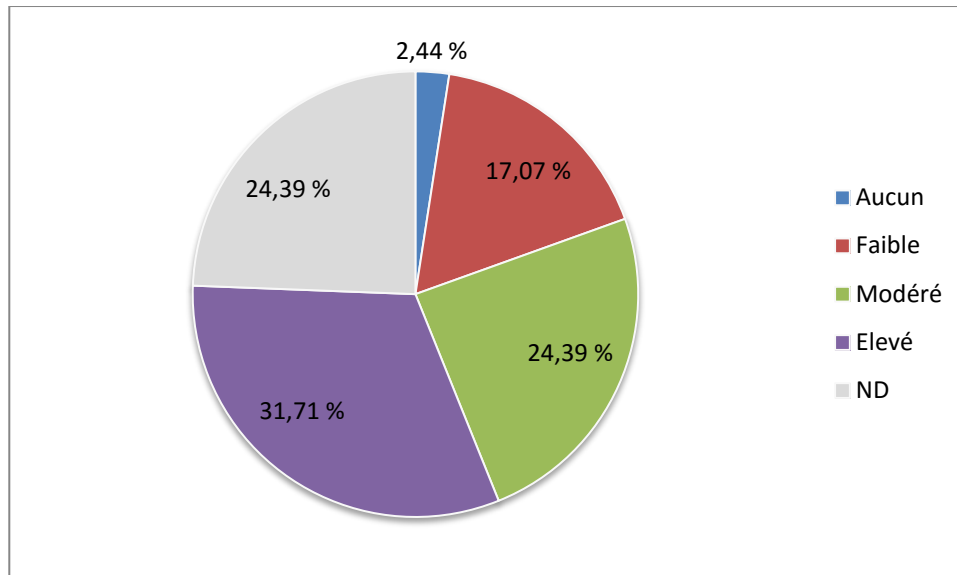


Figure 12 :Le risque évolutif des patients de notre série selon la classification De l'AFIP

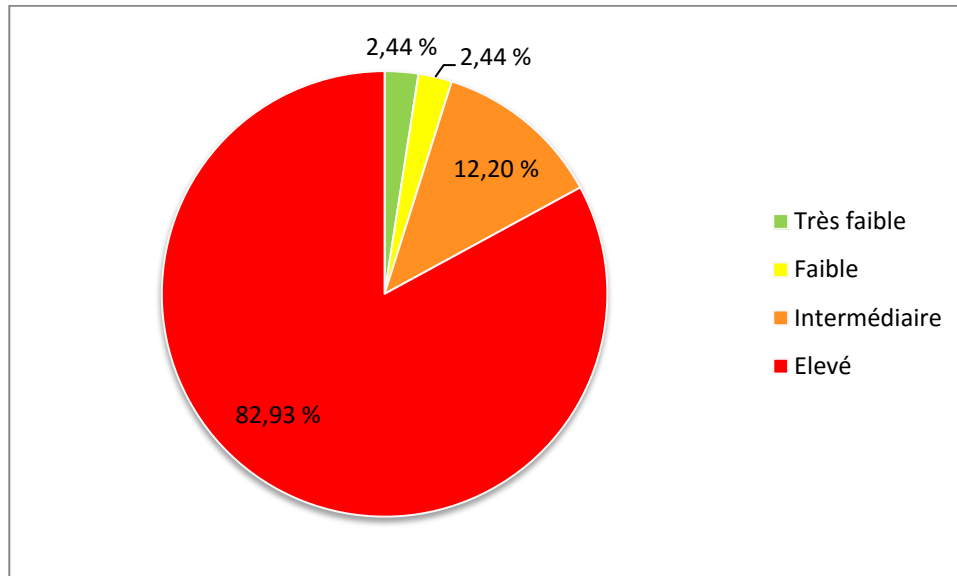


Figure13 : Le risque évolutif des patients de notre série selon la classification De la NHI

7. Bilan d'extension

Avait compris un examen clinique complet chez tous les patients, une étude scannographique dans 50 cas et une imagerie par résonance magnétique dans 3 Cas.

Chez 33 Malades le bilan d'extension était négatif.

Dans 11 cas la tumeur était découverte à un stade métastatique soit 21,57 % des malades, alors que 13 patients présentaient un envahissement locorégional au moment du diagnostic.

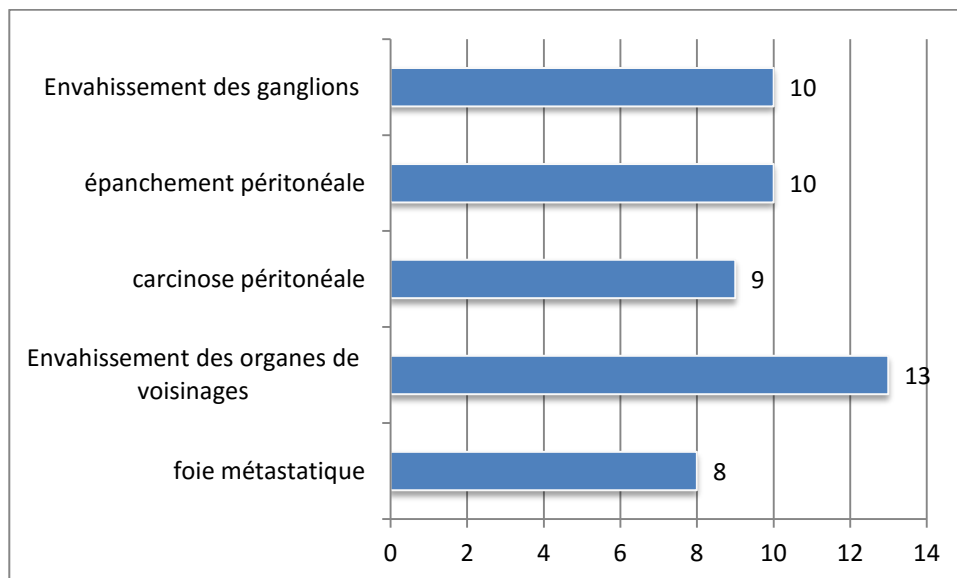


Figure14 : Résultats du bilan d'extension pour les malades de notre série

8. TRAITEMENT

8.1. LOCOREGIONAL

37 de nos patients avaient bénéficié d'une résection chirurgicale qui était toujours première ; la chirurgie avait constitué le traitement initial pour ces 37 patients et elle n'a jamais été réalisée après un traitement néo-adjuvant par imatinib.

Une reprise chirurgicale pour une récurrence était effectuée chez un malade.

La nature du geste chirurgical dépendait bien entendu de la localisation initiale de la tumeur.

La qualité d'exérèse (Annexe 3) était R0 chez 29 des patients opérés soit 78,38%, R1 chez 7 patients et R2 chez 1 patients.

Les marges d'exérèse étaient saines chez 30 patients soit 81,08% des cas, et tumorales chez 7 malades.

Une effraction tumorale était constatée chez 3 malades.

8.2. SYSTEMIQUE

a. Imatinib

L'imatinib était indiqué chez 47 de nos patients soit 92,16 % des cas mais seulement 42 l'ont reçu.

En adjuvant d'une chirurgie, l'imatinib était indiqué chez 36 patients soit 76,60 % de nos. La dose habituelle en cas de traitement adjuvant était de 400mg/j. Une augmentation à 800 mg/j chez quatre patients était indiquée.

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

En néo adjuvant, l'imatinib était indiquée chez 11 patients. À la dose de 400mg/j pour tous les patients.

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

La tolérance à l'imatinib était globalement bonne chez nos patients. 5 patients soit 9,80% présentaient des effets secondaires liés à l'imatinib. Il s'agissait d'une neutropénie chez un patient, une anémie chez deux patients, une cytolysse chez un patient et un malade avait présenté des nausées.

b. Sunitinib

Le sunitinib était prescrit pour 4 patients devant deux cas de rechute métastatique et deux cas de progression sous imatinib.

c. Chimiothérapie systémique :

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

8.3. Prise en charge des GISTs métastatiques

11 patients étaient métastatiques au moment du diagnostic soit de 21,57 % des cas.

Ils étaient traités par une chimiothérapie première dans 90,91 % des cas.

La chirurgie première était indiquée chez un patient.

L'évolution de ce groupe de malade n'était bonne que dans 18,18 % des cas.

Alors que 12 des malades soit 23,53 % avaient présentés des métastases métachrones.

Les métastases étaient hépatiques dans 7 cas, péritonéale dans 3 cas et mésentérique dans 2 cas.

La durée moyenne de survenue était de 18,5 mois avec des extrêmes de 2 à 60 mois. Ces patients ont été traités par imatinib 400mg/j dans 4 cas. Imatinib 800mg dans 4 cas, un passage à la sunitinib chez deux malades alors qu'une chirurgie a été indiquée chez un malade.

9. Evolution

9.1. SUIVI ET SURVEILLANCE

Dans notre série, les patients étaient suivis jusqu'au mois d'Avril 2016. La médiane du suivi était de 3 mois avec des extrêmes de 1 mois et 6 mois.

45 patients, soit 88,24%, ont bénéficié d'une surveillance clinique, biologique et radiologique régulière.

Ce suivi était basé sur l'examen clinique et la réalisation d'examens complémentaires. En effet, la TDM était utilisée seule chez 40 patients, en alternance avec une échographie chez deux patients.

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

9.2. PROFIL EVOLUTIF

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

- Une rémission complète chez 19 patients soit 37,25% des cas,

- Une rémission partielle chez 3 patients soit 5,88% des cas
- Une stabilisation chez 3 malades soit 5,88% des cas,
- Une progression chez 6 patients soit 11,76% des cas,
- Une récurrence locale et/ou métastatique chez 10 patients soit 19,61 % des cas.

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

Le recul moyen était de 28,11 mois avec des extrêmes de 3 à 96 mois.

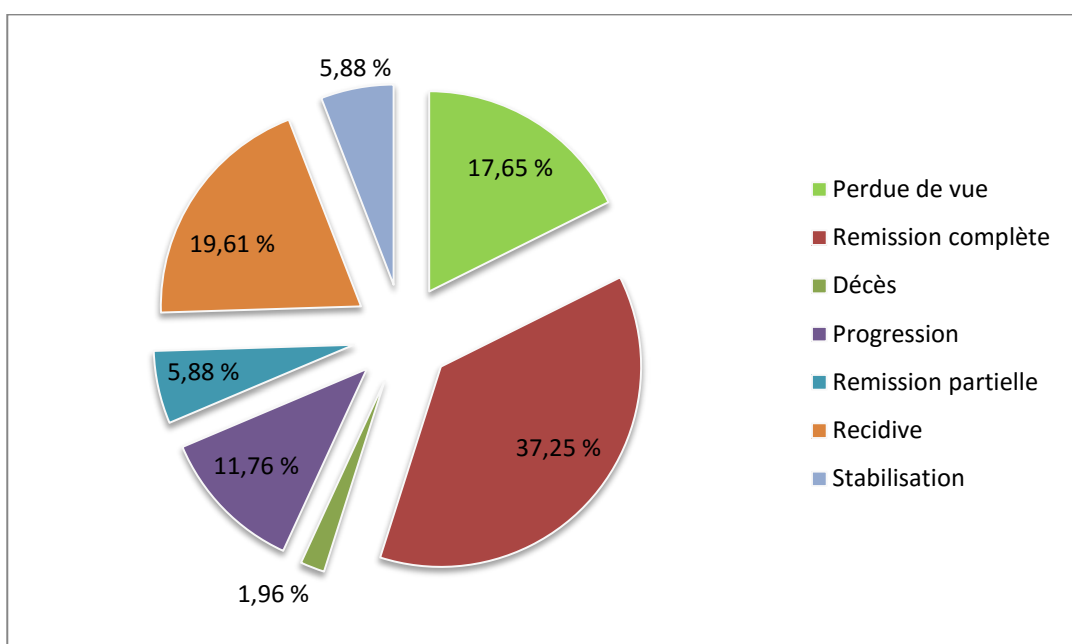


Figure 15 : Evolution des patients de notre série en pourcentage.



DISCUSSION



I. ETUDE EPIDIMIOLOGIQUE

1. Incidence

Les tumeurs mésenchymateuses ne représentent que 1% de tous les cancers gastro-intestinaux primitifs [1] [2].

Les plus récentes études épidémiologiques de la Suède et l'Islande ont rapporté une incidence de 14,5 et 11 par million d'habitants, respectivement [3] [4]

Des études menées aux États-Unis déclarent 7-20 cas par million d'habitants par an.[5]

2. Age

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

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

Dans notre série, l'âge de nos patients variait entre 24 et 85 ans avec une moyenne de 52,06 ans. La répartition de nos patients selon des tranches d'âge a montré une fréquence plus élevée entre 40 et 60 ans ce qui concorde avec les données de la littérature.

L'âge moyen est variable selon les séries, mais reste situé entre 50 et 60 ans.

Tableau II : Comparaison de la Moyenne d'âge entre les séries.

Etude	Moyenne d'âge
O. Hellaraet al.[10]	60,5ans
K. Søreide et al. [11]	60 ans
CAO Hui et al.[12]	58 ans
CHU Ibn Rochd [13]	55,2 ans
CHU Avicenne. [14]	60 ans
Nasir Ud Din et al. [15]	51 ans
Kim et al. [16]	56.3 ans
Wang et al. [17]	59 ans
Notre série	52,06 ans

3. Sexe

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

Dans notre série, il n'y avait pas une différence significative entre les deux sexes, les hommes présentaient 45,10 % et les femmes 54,90 % avec un sexe ratio de 0,82.

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

Tableau III : Comparaison du sexe ratio entre les séries.

Série	Sexe ratio
O. Hellaraet al. [10]	Proche de 1
CHU Ibn Rochd [13]	1,16
Sonja E Steigen et al. [19]	1.01
K. Søreide et al. [11]	Proche de 1
Nasir Ud Din et al. [15]	1,4
Monges et al. [20]	0.9
Notre série	0,82

4. Siège

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

Les localisations œsophagiennes sont très rares (moins de 5%).

Quelques cas de GIST appendiculaires et un cas de GIST au niveau du diverticule de Meckel ont été rapportés [22]

Tableau IV : Comparaison du siège de GIST entre les séries.

Série	Siège de la tumeur						
	l'Estomac	l'Intestin grêle	Duodénum	Retroperitoine	Mésentère	Œsophage	Côlon et rectum
CAO Hui et al. [12]	59,1%	28,2%		-	-	-	5,0%
O. Hellara et al. [10]	36%	40%	8%	-	-	-	12%
K. Søreide et al. [11]	55,6%	31,8%		-	-	0,7%	6,0%
Nasir Ud Din et al.[15]	45.90%	21.9%	5.50%	3.90%	9.10%	0.40%	10.20%
CHU Ibn Rochd [13]	40,7%	33.3%		-	7.4%	0%	0%
Koumarianou et al. [23]	66.6%	13.3%	-	6.6%	-	-	13.3%
Notre série	39,22%	33,33%	7.84%	1.96%	1,96	0.00%	15.6%

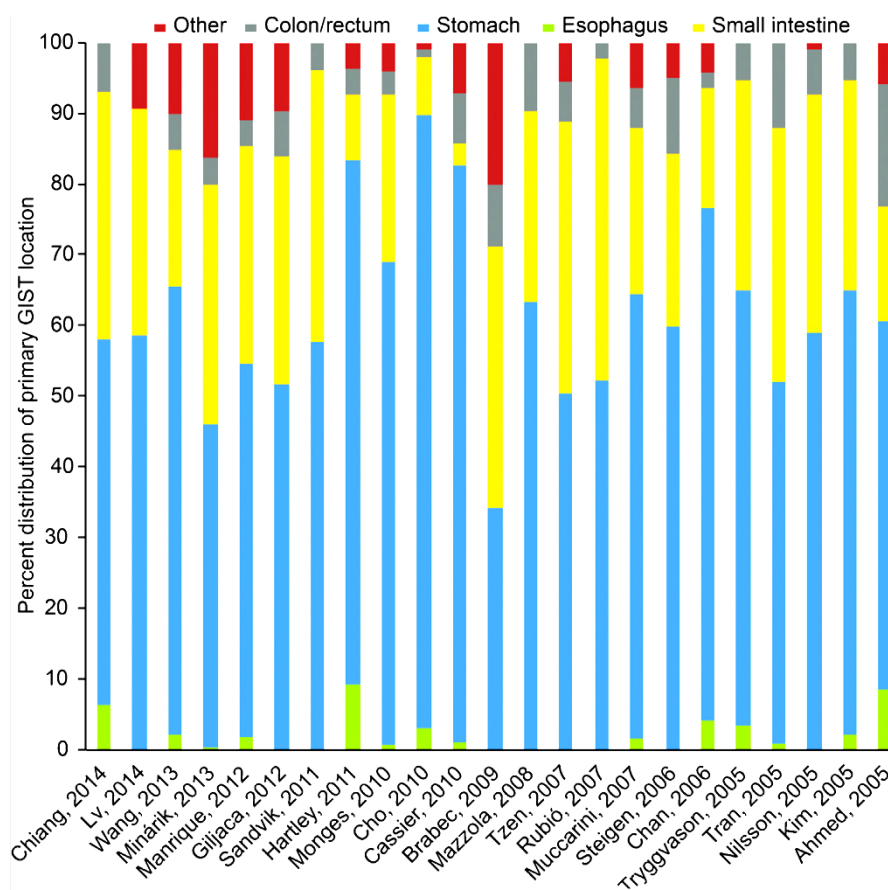


Figure 16 : Répartition de la localisation anatomique des GISTs dans différentes études [11].

Dans notre série le siège des tumeurs rejoint parfaitement celui rapporté dans la littérature ; ainsi : La localisation gastrique était la plus fréquente par 20 cas soit (39,22%) des malades, suivie par l'intestin grêle chez 17 malades (33,33%), le colon chez 5 patients (9,8%), le duodénum chez 4 patients (7,84%). Le rectum chez 3 patients (5,88%), le mésentère chez 1 malade (1,96%) et le pancréas chez un malade (1,96%).

II. ETUDE CLINIQUE

1. Mode de découverte

70 % des patients atteints de GIST sont symptomatiques. Le reste est souvent de découverte fortuite après la réalisation d'une endoscopie, d'un examen d'imagerie réalisé pour une autre indication ou à l'occasion d'une chirurgie faite pour une autre pathologie [24].

Dans notre série, 19,60% des cas étaient des découvertes fortuites les autres cas étant tous symptomatiques. Ce qui concorde avec les résultats trouvés dans la littérature.

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

Série	Découverte Fortuite
O. Hellaraet al. [10]	8%
K. Søreide et al. [11]	18,7%
Koumarianou et al. [23]	20 %
Jiehua Li et al. [25]	21,4%
Notre série	19,60%

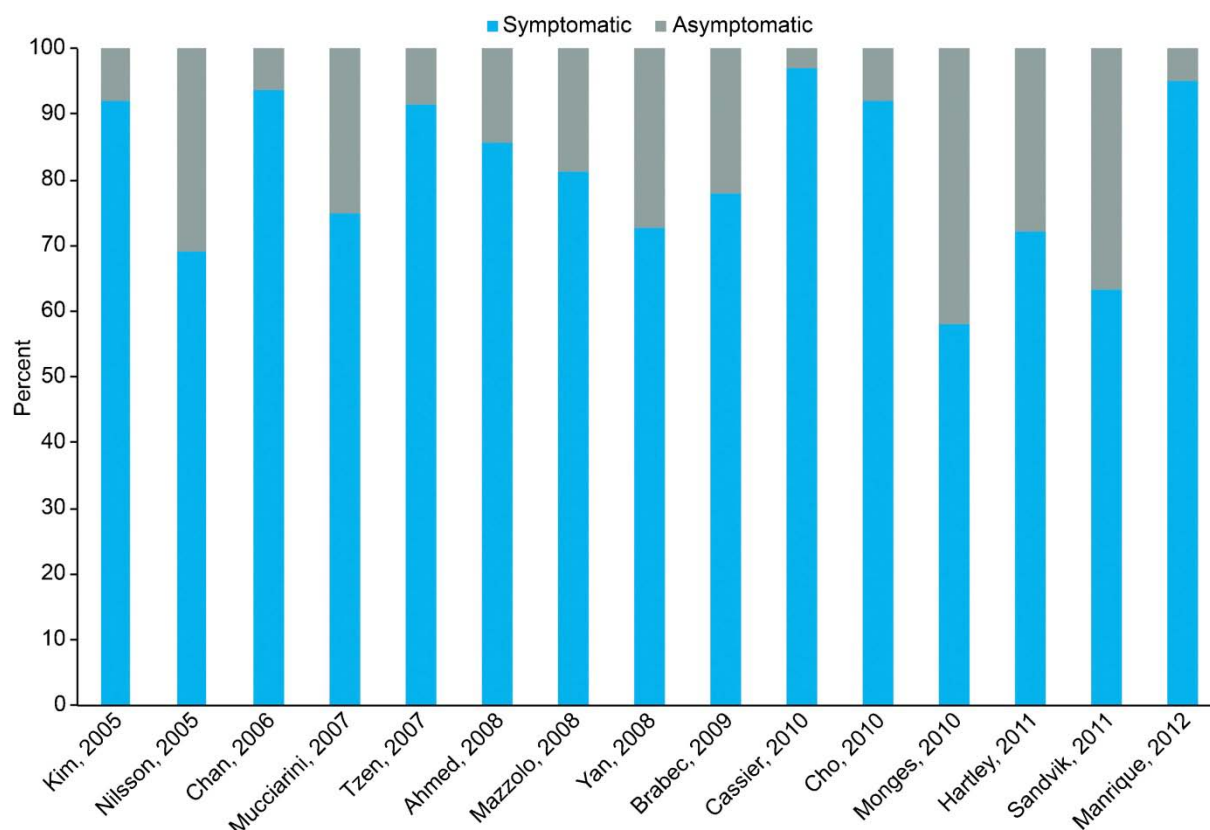


Figure 17 : Répartition de la présentation clinique en symptomatique ou fortuite dans différentes études [11].

2. Délai de consultation

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

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

Dans notre série 21,57% présentaient une maladie métastatique au moment du diagnostic initial, Ce qui concorde avec les résultats trouvés dans la littérature.

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

Etude	Découverte au stade métastatique
CHU Ibn Rochd [13]	18,5%
Jiehua Li, et al. [25]	15,2%
Yi JH et al. [27]	24%
Notre série	21,57%

3. Signes fonctionnels

Dans notre série les circonstances de découverte sont dominées par la douleur abdominale 64,71 % la perception d'une masse abdominale dans 21,57 % des cas, les vomissements chez 19,61 % des malades, suivie par les hémorragies digestives rapportées chez 13,73% des patients, les troubles du transit chez 11,76 %, la perte de poids 9,80%.

Ce qui rejoint les données de la littérature.

Tableau VII : Comparaison de la symptomatologie des GISTs entre les séries.

Série	Signe fonctionnels par ordres de fréquence
O. Hellaraet al. [10]	La circonstance de découverte la plus fréquente était l'hémorragie digestive extériorisée 48%, les douleurs abdominales notés chez malades 48% et la perception d'une masse abdominale dans 24% des cas.
K. Søreide et al. [11]	Parmi les symptômes les plus courants qui ont été notés : les douleurs abdominales, les saignements gastro-intestinaux et l'obstruction.
CHU Ibn Rochd [13]	Les signes fonctionnels étaient dominés par la douleur abdominale présentant 51,8%, suivie par les hémorragies digestives présentant 31,4%, les vomissements présentant 18,5%, et les troubles du transit présentant 14,8%.
Jiehua Li et al.[25]	Les présentations les plus communes sont la douleur abdominale (31,3%) et les hémorragies digestives (31,3%), après, l'obstruction intestinale (8,9%), la perte de poids (8,9%) et des vomissements chez 8 patients (7,1%).

3.1. Les hémorragies digestives

Révèlent la tumeur dans 48% des cas [28]. Elles se manifestent par des hématémèses, mélénas, rectorragies ou une hémorragie occulte révélée par une anémie. Elles sont dues à l'érosion de la muqueuse qui recouvre la tumeur.

Dans notre série, les hémorragies digestives ont été rapportées par 13,73% des patients.

3.2. La douleur

Elle constitue 36% des cas [28]. Généralement atypiques et peu spécifiques, Elle a tendance à s'aggraver avec le temps, et précède parfois longtemps la découverte de la tumeur. Exceptionnellement, elle se manifeste par un syndrome abdominal douloureux aigu.

Dans notre série, la douleur a constitué le symptôme le plus fréquent retrouvé dans 64,71 % des cas. Cela est expliqué par le retard diagnostique vu dans la majorité des cas de notre série.

3.3. Autres signes fonctionnels

Les autres symptômes possibles sont variés, en rapport direct avec la localisation de la tumeur, par exemple une dysphagie, si la localisation est œsophagienne, ou encore un syndrome rectal lorsque la localisation est rectale. La difficulté provient du fait que ces symptômes n'ont pas de caractères spécifiques, et peuvent donc évoluer pendant plusieurs années avant que le diagnostic ne soit porté.

On peut aussi noter des vomissements, des troubles du transit, voire un syndrome subocclusif pour les tumeurs volumineuses et compressives ou en pré sténose.

4. Signes généraux

On note surtout le syndrome anémique.

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

Sans oublié d'évaluer l'état général par le « Performans Status » de l'OMS (annexe II).

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

5. Signes physiques

L'examen clinique doit être minutieux et méthodique.

L'examen général peut retrouver une pâleur cutanéomuqueuse en rapport avec une anémie de gravité variable (hémorragies extériorisées ou occultes).

L'examen abdominal peut retrouver : une sensibilité, une défense abdominale ou une masse abdominale (dans 1/3 des cas). Une tumeur palpée lors d'un examen clinique est souvent maligne [26]. Le reste de l'examen clinique devra rechercher des adénopathies périphériques, en particulier un ganglion de Troisier en sus claviculaire gauche. Il sera complété par l'examen des orifices herniaires ainsi que les touchers pelviens.

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

Dans notre série une masse abdominale a été retrouvée chez 39,22 % des cas. Ce qui rejoint les données de la littérature, le touché rectale été pathologique chez 9,80 malades qui avaient tous une localisation rectale ou colique.

Tableau VIII : Comparaison de la chance d'avoir une masse palpable entre les séries.

Etude	Masse abdominale palpable
O. Hellara et al. [10]	24 %
CHU Ibn Rochd [13]	35%
Notre série	39,22 %

III. DIAGNOSTIC PARACLINIQUE

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

1. La biologie :

Elle n'est pas contributive [31].

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

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

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

Dans notre série tous les patients ont bénéficié d'un bilan standard non spécifique (NFS, Ionogramme sanguin, bilan hépatique) qui a objectivé une anémie hypochrome microcytaire chez 25,49% patients.

2. Examens radiologiques :

2.1. échographie

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

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

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

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

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

2.2. Tomodensitométrie= TDM :

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

Elle occupe une place prépondérante permettant de rattacher la tumeur à son origine et pour évaluer l'extension tumorale.

Généralement, on a recours à cet examen pour avoir plus de précision sur les caractéristiques morphologiques de la tumeur [39], en déterminant sa taille, son homogénéité, la présence ou non de zones de nécrose ou de zones de kystisation.

Dans notre série la TDM à été réalisée dans 96,08% des cas pour le diagnostic et dans 98,04% des cas pour évaluer l'extension de la tumeur. Elle a permis de guider la biopsie dans 2 cas. Ce qui concorde avec les dernières recommandations.

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

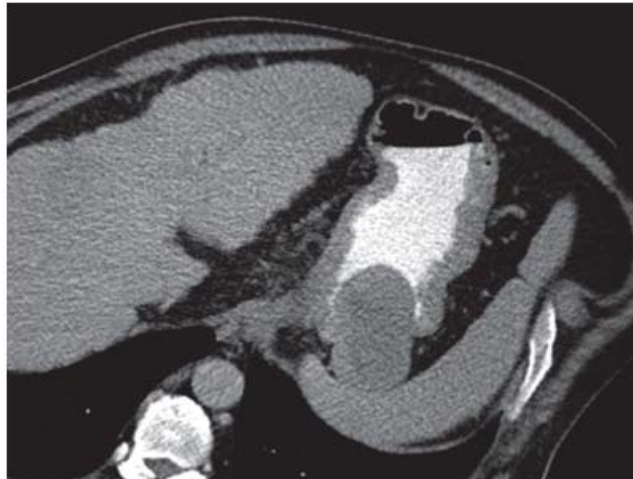


Figure 18 : Coupe TDM montrant une GIST gastrique avec extension exo-gastrique [41].

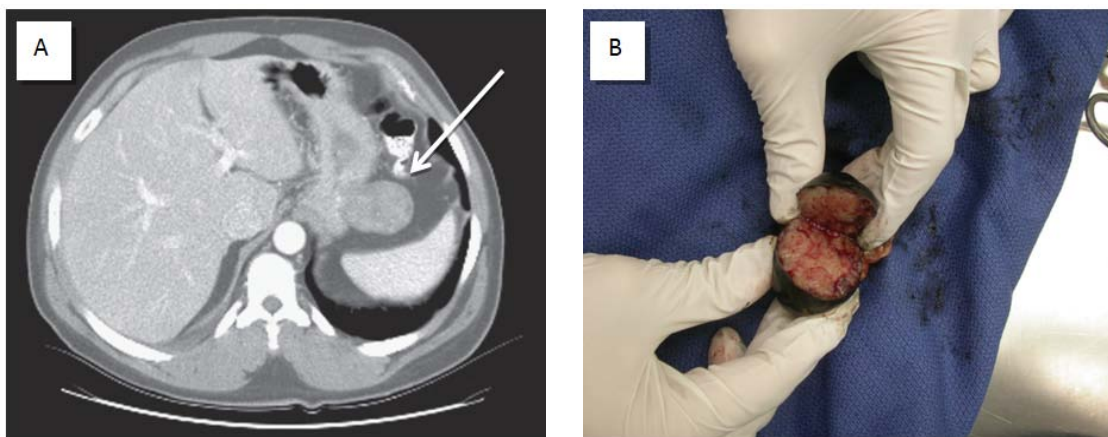


Figure 19 : GIST gastrique. (A), Coupe TDM montrant un GIST gastrique de 4 à 5 cm exophytique au dépend de la grande courbure de l'estomac. (B), photographie de la tumeur après avoir été résectuée et coupée. L'histologie a montré une GIST gastrique de type fusiforme C-KIT positif [42].

2.3. Imagerie par résonance magnétique= IRM

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

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

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

Dans notre série, l'IRM n'a été réalisé que pour deux malades.

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

2.4. La tomographie par émission de positons = TEP

La réalisation d'une TEP au FDG (fluorodesoxyglucose marqué au fluor 18) lors du bilan pré thérapeutique peut être indiquée s'il est prévu d'évaluer précocement l'efficacité d'un traitement par imatinib, car elle permet d'observer une réponse dès le 8ème jour de traitement [46]. (La TEP peut préciser précocement les patients présentant une résistance primaire a l'imatinib, afin de ne pas poursuivre un traitement couteux et non dénué d'effets secondaires) [47].

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

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

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

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

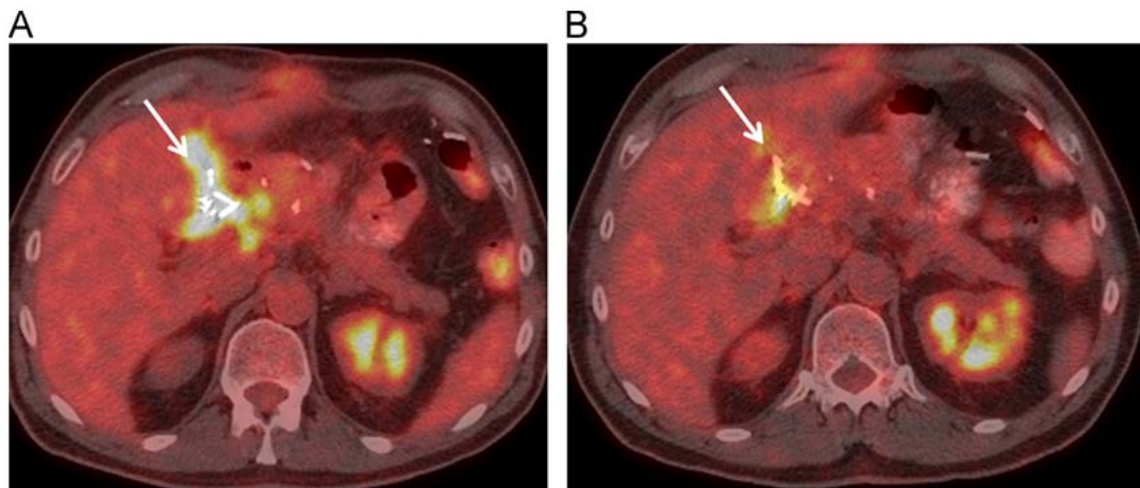


Figure 20 : Imagerie TEP démontrant la réponse au traitement. (A) l'imagerie TEP montre un hypermétabolisme compatible avec une tumeur résiduelle ou récurrente autour des pinces chirurgicales dans la région périportale 2 mois après résection d'une GIST gastrique de 22 cm. (B) Suivi TEP après 2 mois de la thérapie imatinib montre une activité réduite d'hypermétabolisme autour des agrafes chirurgicales, ce qui indique une réponse partiel au traitement [52].

3. Explorations digestives

3.1. Endoscopie

La fibroscopie œsogastroduodénale permet le diagnostic des tumeurs digestives hautes, œsophagiennes, gastriques et duodénales, alors que la rectoscopie et la coloscopie explorent les localisations rectales et coliques.

Elle est surtout utile dans les formes à développement endoluminal. Elle repère facilement une GIST endophytique, réalisant une formation arrondie, recouverte d'une muqueuse normale ou ulcérée. Lorsque la GIST est développée dans l'épaisseur de la paroi ou vers l'extérieur, la paroi peut être normale, paraître simplement rigidifiée ou encore présenter une voussure, posant le problème d'une compression extrinsèque [53].

Elle peut permettre également de pratiquer des biopsies lésionnelles et en périphérie posant le diagnostic histologique de certitude en préopératoire, mais la sensibilité des biopsies

pour le diagnostic de malignité des GISTs est peu fiable (15 à 30 %) du fait de la profondeur de la tumeur dans la musculature [54].

Dans notre série, l'endoscopie a été réalisée chez 33,33% des malades.

La biopsie endoscopique n'était concluante que dans 54,55 % des cas.

3.2. Echo-endoscopie

L'écho-endoscopie est très rentable puisqu'il permet de caractériser les lésions sous muqueuses œsogastroduodénales ou rectales quand elles sont de petite taille [55][56].

Tout d'abord, elle permet d'éliminer une compression extrinsèque. Ensuite l'analyse des caractéristiques écho-endoscopiques peut permettre un diagnostic présomptif de GIST. En effet cet aspect est souvent typique : lésion hypoechogène, ovalaire, souvent homogène, à limites régulières, se développant à partir de la quatrième couche (correspondant à la musculature) [55][56].

Par ailleurs, l'écho-endoscopie permet d'effectuer une ponction-biopsie qui peut apporter une confirmation diagnostique, les études récentes montrent que cette technique réalisée par des équipes expérimentées permet de confirmer le diagnostic de tumeur stromale dans environ 80% des cas [57]. En revanche, cette ponction ne permet pas une analyse histopronostique et reste délicate [47][58].

Dans notre série une seule patiente a bénéficié d'une écho-endoscopie.

3.3. Opacifications digestives

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

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

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

3.4. L'Entéroscanner :

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

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

3.5. Video-capsule endoscopique

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

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

III. DIAGNOSTIQUE POSITIF

1. MOYENS DE CONFIRMATIONS :

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

1.1. Biopsie :

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

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

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

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

Dans notre série, la biopsie a été le moyen de confirmation diagnostique chez 33% des patients.

1.2. Chirurgie :

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

Dans notre série, 66,67 % de nos patients n'ont eu une confirmation diagnostique qu'au stade de chirurgie.

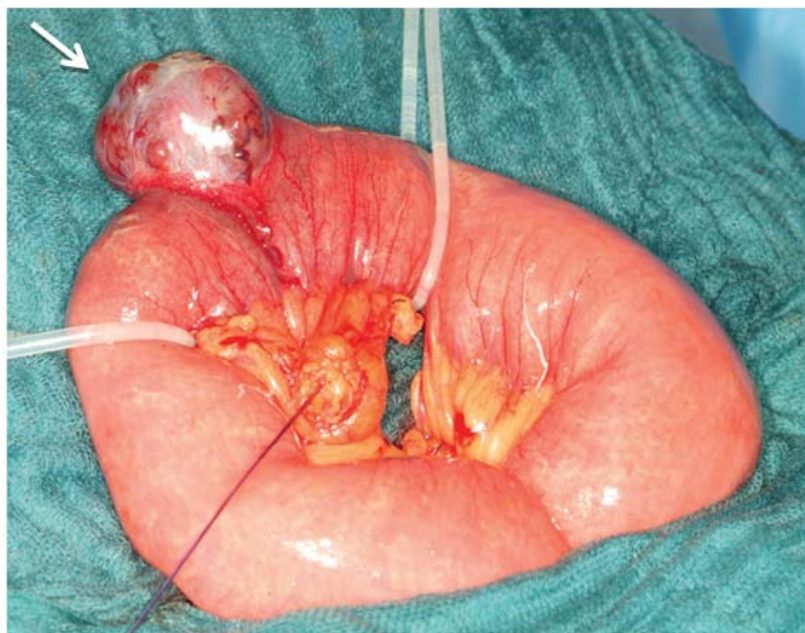


Figure21 : GIST de l'intestin grêle avec des zones nécrotiques à la surface de la tumeur (lignes de résection prévues sont indiquées avec les boucles, notez l'hyper-vascularisation en surface de l'intestin péri-tumoral) [41].

2. ETUDE ANATOMOPATHOLOGIQUE

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

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

2.1. Etude morphologique

a. Macroscopie

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

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

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

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

Dans notre série la taille des tumeurs des patients de notre série variait entre 1,5cm et 20cm avec une moyenne de 9,95cm ce qui rejoint parfaitement les données de la littérature où les GISTs sont le plus souvent de taille importante.

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

Etude	Taille tumorale	Taille moyenne
Güler et al. [63]	(0.6cm – 24.0cm)	09,30cm
CHU Ibn Rochd [13]	(2.5cm – 27.0cm)	12,50cm
O. Hellara et al. [10]	(0.8cm – 24.0cm)	08.50cm
Nasir Ud Din et al. [15]	(2.0cm – 26.0cm)	10.00cm
Yi JH et al.[27]	(2.6cm – 30.0cm)	09.00cm
Notre série	(1.5cm – 20.0cm)	09,95cm

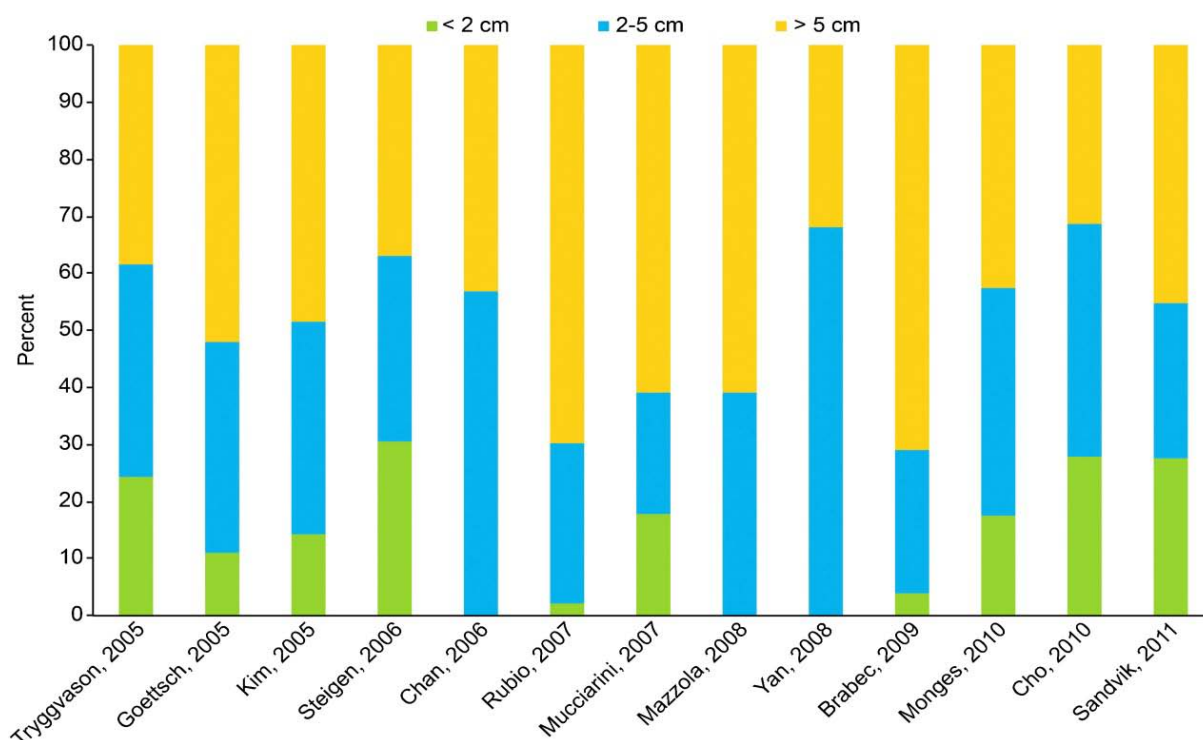


Figure 22 : Distribution des tailles des GISTs selon différentes études[11].



Figure 23 : GIST intestinale Géante – Image peropératoire [64].

b. Microscopie optique

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

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

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

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

Dans notre série, la forme fusiforme est prédominante et représente 88,24% des cas, suivie par la forme épithélioïde dans 7,84 % des cas puis la forme mixte dans 3,92 % des cas, ce qui rejoint parfaitement les données rapportées dans la littérature.

Tableau X : Comparaison du Type cellulaire entre les séries.

Série	Type cellulaire		
	Fusifforme	Épithélioïde	Mixte
Nasir Ud Din et al. [15]	84,7%	12,5%	2,7%
Koumarianou et al. [23]	66.6	6.6	26.6
Jiehua Liet al. [25]	73.2	11.6	15.2
CHU Ibn Rochd [13]	92,6%	1,9%	5,5%
CHU Mohammed VI [70]	76,2%	14,3%	9,5%
M. Al-Kalaawy et al.[71]	66.1	18.1	15.8
Notre série	88,24%	7,84	3,92 %

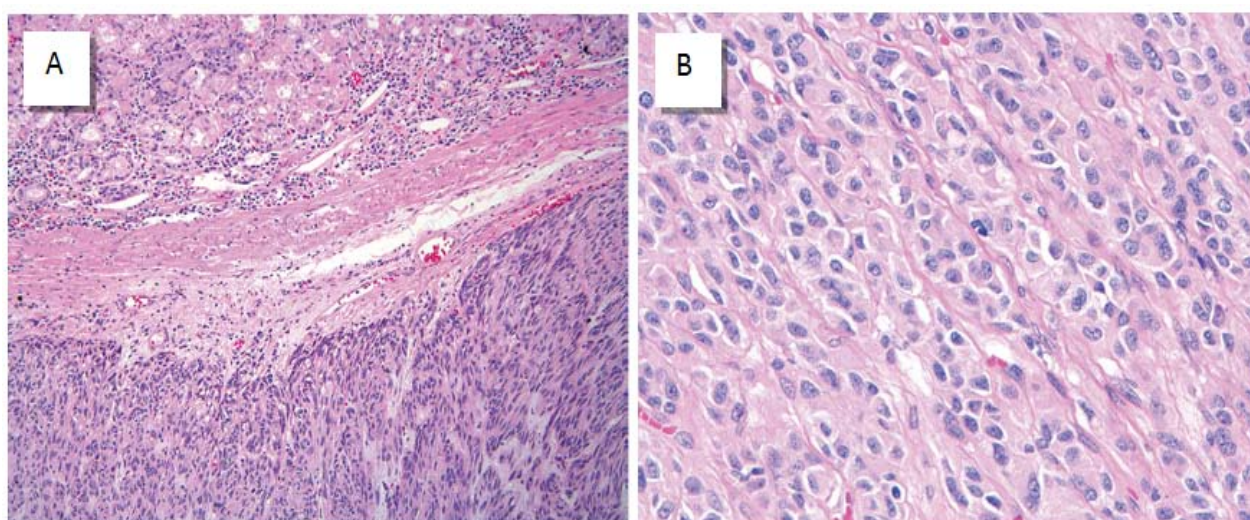


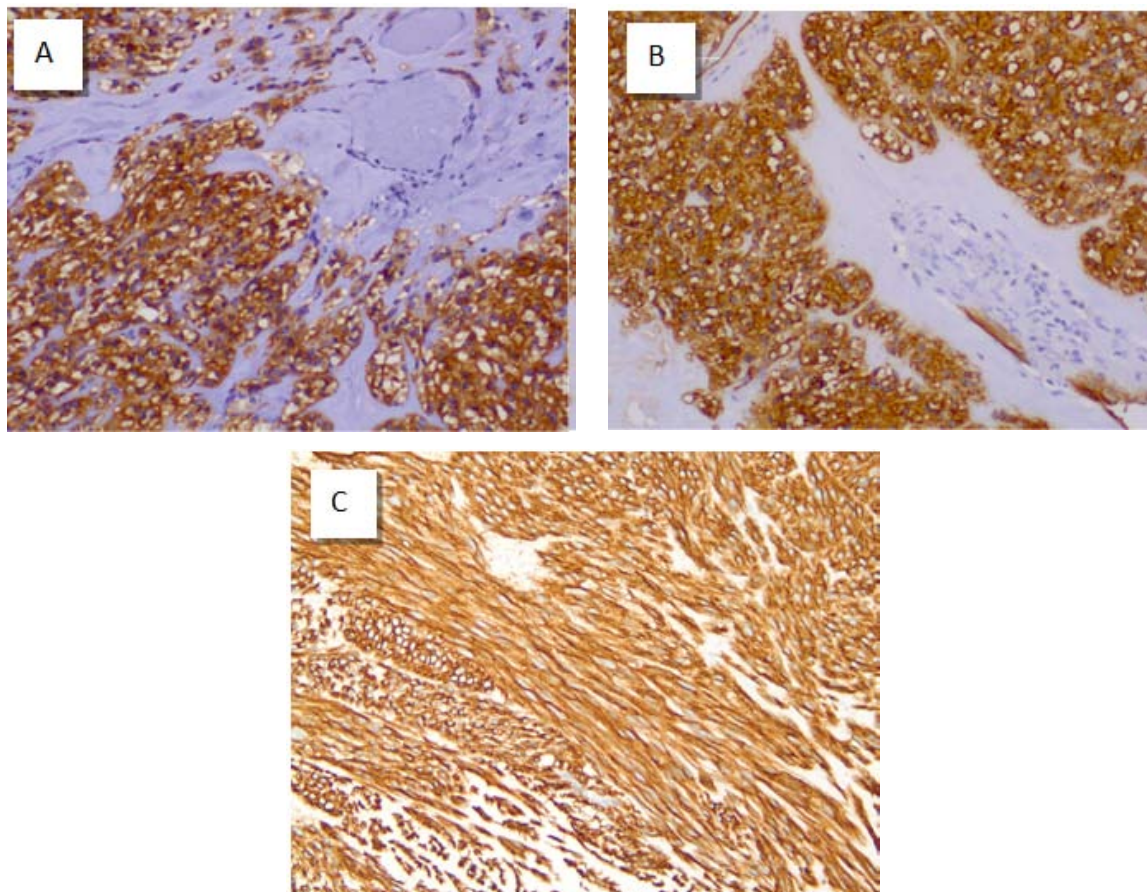
Figure24 : (A) Aspect histologique typique d'une tumeur stromale gastro-intestinale non infiltrant de variante fusiforme [72]. (B) Aspect histologique d'une tumeur stromale gastro-intestinale de variante épithélioïde [72].

2.2. Immunohistochimie

L'immunohistochimie est nécessaire au diagnostic (accord d'experts). Le marqueur indispensable est le KIT (CD117), avec une positivité de 95 % des GIST. L'expression de KIT n'est cependant pas spécifique des GIST. D'autres marqueurs sont recommandés pour étayer le diagnostic en cas de négativité (CD34, Desmine, protéine PS100, H-caldesmone) [40].

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

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



**Figure25 : (A) Marquage des cellules tumorales par la CD117 (C-kit) [23], (B) Marquage des
cellules tumorales par la CD34 [23], (C) Marquage des cellules tumorales par leDOG-1 (C-kit)
[72].**

Un nouveau marqueur des GISTs a été récemment proposés : le DOG-1.

Il a l'avantage d'être fortement exprimé dans les cellules de Cajal et est très sensible et spécifique pour le diagnostic de GIST [73][74].

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

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

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

Dans notre série l'immunohistochimie était effectué chez tous les patients

La recherche du C-kit était réalisée chez tous les patientes. Elle était positive dans 47 prélèvements soit 92,16 %, seulement 4 prélèvements étaient C-kit négatifs soit 7,84%.

Les autres marqueurs immunohistochimiques n'étaient pas réalisés systématiquement.

Le DOG-1 n'a jamais été réalisé chez nos patients.

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

Le tableau XII résume les résultats de différentes études immunohistochimiques des tumeurs stromales digestives.

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

Série	Marqueurs positif						
	CD117 (Ckit) (+)	CD34 (+)	AML (+)	PS100 (+)	Desmine (+)	Ki 67 (+)	DOG1 (+)
Jiehua Liet al. [25]	86.6%	73.2%		15.2%	15.2%	-	-
Koumarianou et al. [23]	86,8%	100%	-	-	-	-	-
CHU Ibn Rochd [13]	96,3%	73,9%	45,4%	61,1%	8,33%	-	-
CHU Mohammed VI [70]	100%	66%	-	0%	-	-	-
Nasir Ud Din et al. [15]	94.9%	70.4%	29.4%	30.3%	-	-	-
Seidal et al [75]	79%	47%	18%	0%	6%	-	-
Güler et al. [63]	100%	62%	5%	3%	0%	-	89%
Yi JH et al. [27]	(92.2)	(80.6)	-	-	-	-	100%
Qiuyu Liu et al. [76]	92.9 %	53.0 %	-	25.6%	-	-	97.0 %
Miettinen et al. [77]	95%	-	-	-	-	-	94%
West et al. [78]	93%	-	-	-	-	-	98%
Notre série	92,16	77,14	36,36	30,77	18,75	75,00	-

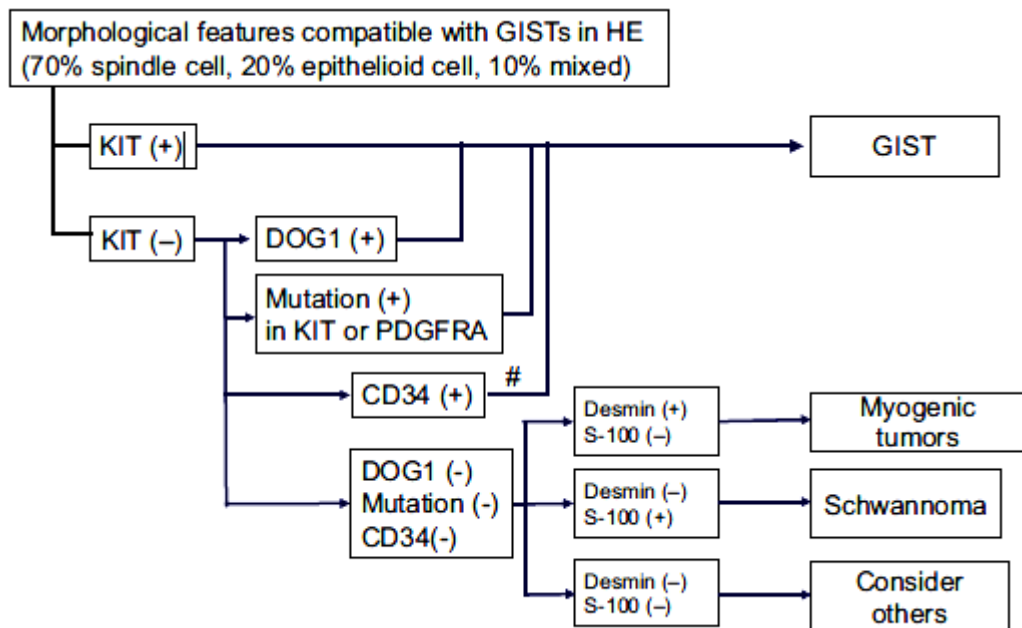


Figure 26 : L'algorithme du diagnostic anatomopathologique des GISTs par l'immunohistochimie et le génotypage.(HE): hématoxyline-éosine [79].

2.3. La biologie moléculaire

Les GIST sont caractérisées par des mutations intéressant deux gènes cibles : KIT et PDGFR [26].

Ces anomalies moléculaires jouent un rôle fondamental dans l'initiation tumorale et l'induction du processus de tumorigenèse [80].

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

Dans les GIST, l'activité oncogénique de C-kit et PDGFRA est liée à l'hyper expression et à l'activation de l'un ou l'autre de ces récepteurs [80][81]. L'activation est due, dans environ 85 % des cas, à la présence de mutations dites « gain de fonction » de l'un des deux gènes. Ces mutations sont responsables de l'expression d'un récepteur dont l'activation est constitutive, c'est à dire indépendante de la liaison à son ligand spécifique. Le gène C-kit est muté dans près de 85 % des cas [82] et les mutations touchent plus fréquemment l'exon 11 (65%) codant pour le domaine juxtamembranaire et

intracytoplasmique du récepteur. Les mutations de l'exon 9 sont les deuxièmes en fréquence (10%) suivies par les mutations de l'exon 13 (< 5 %). Les exons 14 et 17 peuvent également être mutés dans une moindre mesure. Dans 5% des cas, on peut retrouver une mutation de l'exon 18 (boucle d'activation intracytoplasmique) de PDGFRA ; les mutations de l'exon 12 (Juxtamembranaire et intracytoplasmique) ou 14 de PDGFRA (domaine kinase I) sont exceptionnelles (< 1 %).

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

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

Les mutations de PDGFRA surviennent quasi exclusivement au niveau des GIST gastriques et épiploïques. [83]

Les tumeurs mutées pour PDGFRA sont généralement épithélioïdes et expriment souvent faiblement C-kit. Environ 5 à 10 % des GIST ne présentent ni mutation de C-kit ni mutation de PDGFRA. Leur pathogénie reste aujourd'hui inconnue. [84]

Depuis 2008, la recherche mutationnelle est recommandée chez tous les patients [85] compte tenu de son intérêt pronostique et prédictif de la réponse aux thérapies anti- C-kit.

Dans notre série, la biologie moléculaire n'a jamais été réalisée.

IV. FACTEURS PRONOSTIQUES

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

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

1. La classification de NIH :

La National Institute of Health (NIH) a proposé en 2002 une classification afin de déterminer leur risque de récurrence/malignité en se basant sur deux critères histologiques : la taille de la tumeur dans son plus grand diamètre et l'index mitotique pour 50 champs à fort grossissement [65] (tableau XIII).

Tableau XIII: Risque évolutif des tumeurs stromales gastro-intestinales selon la classification du NIH proposé par Fletcher [65].

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

* HPF: champ à fort grossissement (high power field).

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

En 2006, Miettinen a montré dans une large série de l'Armed Forced Institute of Pathology (AFIP) que le risque de métastases était également influencé par le siège de la tumeur pour une même taille et un même index mitotique [88][89] (tableau XIV).

Tableau XIV: Nouvelle classification pronostique de l'AFIP [88].

Groupe	Paramètres de la tumeur		Caractérisation du risque de métastases en fonction de la localisation des GIST			
	Taille	Index mitotique	Estomac	Jéjunum et iléon	Duodénum	Rectum
1	≤2 cm	≤5/50 HPF	Aucun (0 %)	Aucun (0 %)	Aucun (0 %)	Aucun (0 %)
2	> 2 cm ≤5	cm ≤5/50 HPF	Très bas (1,9 %)	Bas (4,3 %)	Bas (8,3 %)	Bas (8,5 %)
3a	> 5 cm ≤10 cm	≤5/50 HPF	Bas (3,6 %)	Modéré (24 %)	--(*)	--(*)
3b	>10 cm	≤5/50 HPF	Modéré (12 %)	Elevé (52 %)	Elevé b (34 %)	Elevé b (57 %) a
4	≤2 cm	> 5/50 HPF	Aucun (0 %) a	Elevé (50 %) a	--(*)	Elevé (50 %) a
5	> 2 cm ≤5 cm >	5/50 HPF	Modéré (16 %)	Elevé (73 %)	Elevé (50 %)	Elevé (52 %)
6a	> 5 cm ≤10 cm	> 5/50 HPF	Elevé (55 %)	Elevé (85 %)	--(*)	--(*)
6b	> 10 cm >	5/50 HPF	Elevé (86 %)	Elevé (90 %)	Elevé b (86 %)	Elevé b (72 %)

HPF : Champ à fort grossissement (high power field).

(a): Catégories de tumeurs avec de très petits effectifs,

(b): GIST duodénales et rectales combinées dans les groupes 3a et 3b ou 6a et 6b car nombre réduit de cas.

(*)Nombre de patients insuffisant pour l'estimation du risque.

3. La classification de Joensuu

La classification de Joensuu dérivée de celle du NIH vise à mieux scinder les GIST à risque intermédiaire et élevé, en intégrant le caractère péjoratif d'une perforation tumorale [90].

Tableau XV :La classification de Joensuu dérivée de celle du NIH [90].

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

4. Autres facteurs pronostics

D'autres facteurs pronostics cliniques et histologiques péjoratifs ont été proposés mais ils ne sont pas encore valides compte tenu du faible effectif de patients :

Tumeurs symptomatiques, forme histologique mixte ou épithélioïde, forte cellularité, invasion de la muqueuse ou ulcération tumorale, nécrose tumorale, expression de Ki-67, PS-100, CD44, p53, bcl-2, MDM2 [90].

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

Dans notre série, la taille moyenne des tumeurs était de 9,95cm. L'index mitotique a été précisé chez 38 patients, mais cela ne nous a pas empêché de conclure le risque de récurrence dans la plupart des cas vu que la taille tumorale dans la majorité des cas dépasse 10 cm.

Le risque de récurrence de nos patients selon les deux classifications est détaillé dans le tableau XVI et XVII.

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

AFIP	Aucun	Très Faible	Faible	Modéré	Elevé	ND
Pourcentage	2,44%	00.0%	17,07%	24,39%	31,71%	24,39%

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

NIH	Très faible	Faible	Intermédiaire	Elevé
Pourcentage	2,44%	2,44%	12,20%	82,93%

On comparant nos résultats à ceux de la littérature on remarque que nos patients ont un risque élevé de récurrence, cela peut être expliqué par la taille tumorale qui est le plus souvent importante et qui influence directement le classement.

52% de nos patients avaient une GIST supérieure à 10cm et dans 35% cas La GIST était comprise entre 5 et 10 cm.

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

Etude	Risque			
	Très faible	Faible	Intermédiaire	Elevé
Notre Série	2,44%	2,44%	12,20%	82,93%
O. Hellara et al. [10]	00.0%	32%	24%	44%
Koumariou et al. [23]	6.6%	6.6%	26.6%	53.3%
CHU Ibn Rochd [13]	00.0%	00.0%	11%	75%
K. Søreide et al. [11]	15%	30%	22%	33%

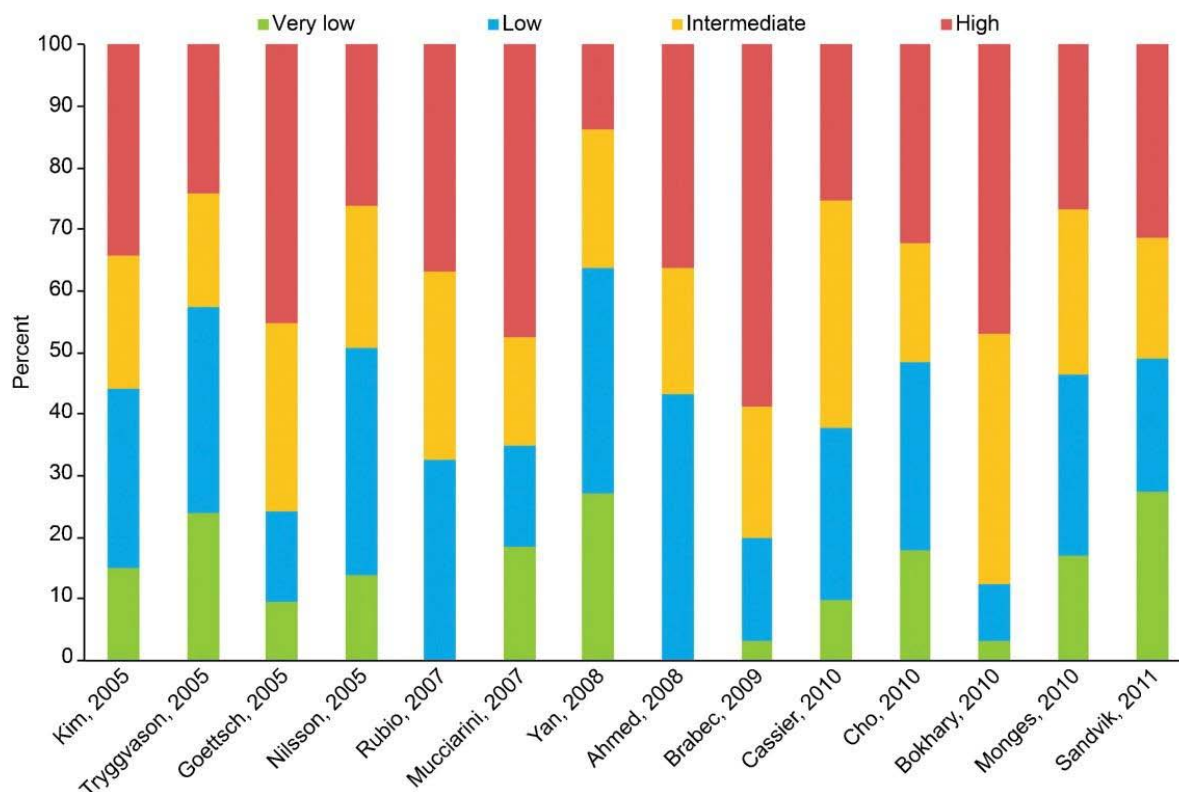


Figure 27 : Répartition des catégories de risque de rechute selon la classification NIH dans différentes études [11].

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

Etude	Risque de récurrence					
	Aucun	Très Faible	Faible	Modéré	Elevé	ND*
Notre Série	2,44%	00.0%	17,07%	24,39%	31,71%	24,39%
O.Hellara et al. [10]	00%	12%	32%	12%	32%	12%

(*) : ND : Risque non déterminé par manque de donné.

V. BILAN PRETHERAPEUTIQUE

1. Bilan d'extension :

Actuellement, les experts recommandent, pour apprécier la résecabilité et détecter des métastases, la réalisation d'un scanner spirale abdominopelvien trois temps avec un passage thoracique [26][91].

L'écho-endoscopie est généralement réalisée à l'étape diagnostique dans les GIST de taille limitée du tractus digestif haut ou du rectum. L'imagerie par résonance magnétique (IRM) est indiquée en cas de GIST du rectum. La tomographie par émission de positons-scan (TEP-scan) est utile en cas de doute diagnostique.

Dans notre série 98% des patients ont bénéficié d'une TDM dans le cadre de leur bilan d'extension ce qui concorde avec les dernières recommandations.

2. Bilan d'opérabilité

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

Dans notre série 94 % des malades étaient opérables.

VI. TRAITEMENT :

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

1. TRAITEMENT LOCOREGIONAL :

1.1. Chirurgie :

a. Principes de la chirurgie :

Le seul traitement potentiellement curatif des GIST localisées résecables est l'exérèse chirurgicale complète (R0) avec des marges passant en zone saine classiquement d'au moins 5 cm, sans effraction tumorale [92][93]. La voie conventionnelle est préférée à la laparoscopie en raison du risque plus élevé de rupture tumorale et de dissémination péritonéale. Le curage ganglionnaire n'est pas réalisé du fait de la rareté des métastases ganglionnaires [92][94].

Les énucléations " simples " sont classiquement grevées d'un risque de récurrence plus élevé que les résections segmentaires, tout du moins pour les GIST gastriques et rectales [95] ainsi la médiane de survie sans récurrence locale était de l'ordre de 5 ans chez les patients ayant bénéficié d'une résection segmentaire, versus 1 an chez ceux qui avaient eu une simple énucléation [95].

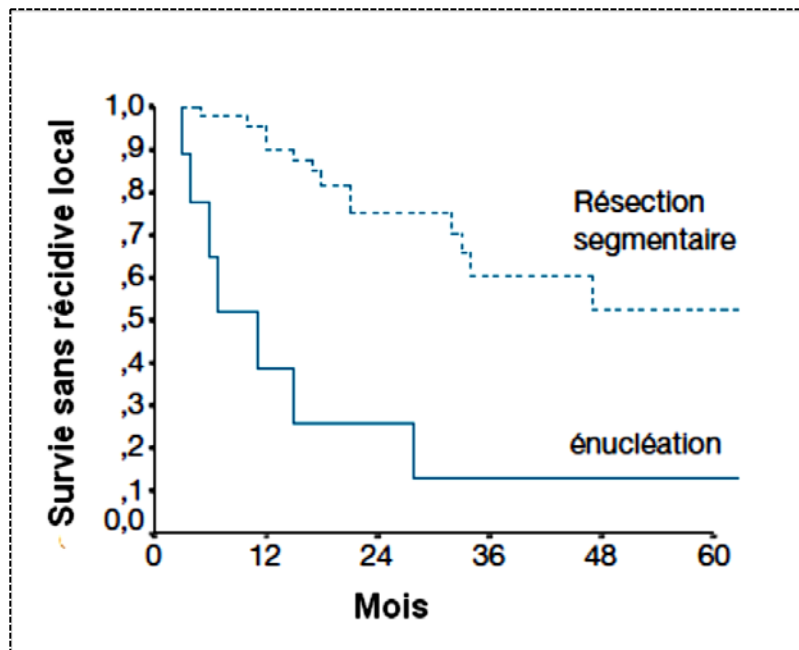


Figure28 : Influence de la technique chirurgicale sur la survie sans récurrence locale [95].

En cas d'exérèse incomplète (R2) ou d'exérèse de nodules métastatiques péritonéaux associés, le pronostic spontané est mauvais. Le cas des résections R1 reste l'objet de discussions, car il n'a pas été démontré qu'une résection R1 était associée à un moins bon pronostic [96].

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 [97].

La chirurgie cœlioscopique peut être discutée dans les cas de petites tumeurs intramurales [98].

Dans notre série, la chirurgie a été indiquée chez 72.5% de nos patients qui était toujours première, elle n'a jamais été réalisée après un traitement néo-adjuvant par imatinib.

La qualité d'exérèse était R0 chez 78,38% des patients ce qui concorde avec la plupart des données de la littérature :

Tableau XX : Comparaison de la marge d'exérèse R0 entre différentes études.

Etude	Marge d'exérèse R0
LINDA C. et al. [99]	80%
Jiehua Li et al. [25]	74.1%
Pohnán R1 et al. [100]	92%%
CHU Ibn Rochd [13]	54%
CHU Mohammed VI [70]	94%
Koumariou et al. [23]	100%
Notre série	78.38%

b. Tumeurs non métastatiques :

b.1. Tumeurs localisées

Le geste chirurgical dépend du siège de la tumeur.

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

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

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

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

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

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

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

Lorsque la lésion est résécable, un traitement néo-adjuvant par imatinib n'est pas indiqué [96][103]. En revanche, l'imatinib peut être indiqué après concertation pluridisciplinaire quand on estime qu'il peut modifier le geste opératoire en simplifiant la chirurgie ou en permettant une résection moins mutilante (préservation sphinctérienne pour le rectum par exemple). Ceci nécessite un suivi attentif afin de dépister précocement les 5-10 % de

GIST d'emblée résistantes à l'imatinib. Par ailleurs, cette option s'adresse à des patients qui ne présentent pas un risque de complication chirurgicale de la tumeur (hémorragie en particulier) [40].

Dans la littérature la chirurgie constitue le traitement de référence pour les tumeurs localisées.

Tableau XXI : Comparaison de la prise en charge chirurgicale entre différentes études.

étude	% de chirurgie pour les GISTs localisés	% des patients qui ont bénéficié de traitement chirurgical
O. Hellara et al. [10]	100%	64%
CHU Ibn Rochd [13]	100%	75%
Koumarianou et al. [23]	100%	93.3%
Yi JH et al. [27]	100%	60%
Güller et al. [63]	98%	83.0 %
LINDA C. et al. [99]	94%	83%
M. Al-Kalaawy et al. [71]	100%	74%
Dans notre série	100%	72.5%

b.2. Tumeurs localement avancées

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

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

b.3. Tumeurs métastatiques :

Les métastases sont principalement péritonéales et hépatiques.

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

L'exérèse de la tumeur primitive est indiquée en cas de signes cliniques de gravité (occlusion, hémorragie), et est à discuter de manière multidisciplinaire (tenant compte du terrain et de l'importance du geste chirurgical) avant le traitement par imatinib afin d'éviter la survenue de complications locales (avis d'expert).

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

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

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

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

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

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

l'intérêt de l'imatinib en post-opératoire est très probable. Cette situation n'ayant pas fait l'objet d'essais spécifiques, son indication et sa durée (comme un traitement adjuvant ou jusqu'à progression) doivent être discutés en RCP au cas par cas (avis d'expert).

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

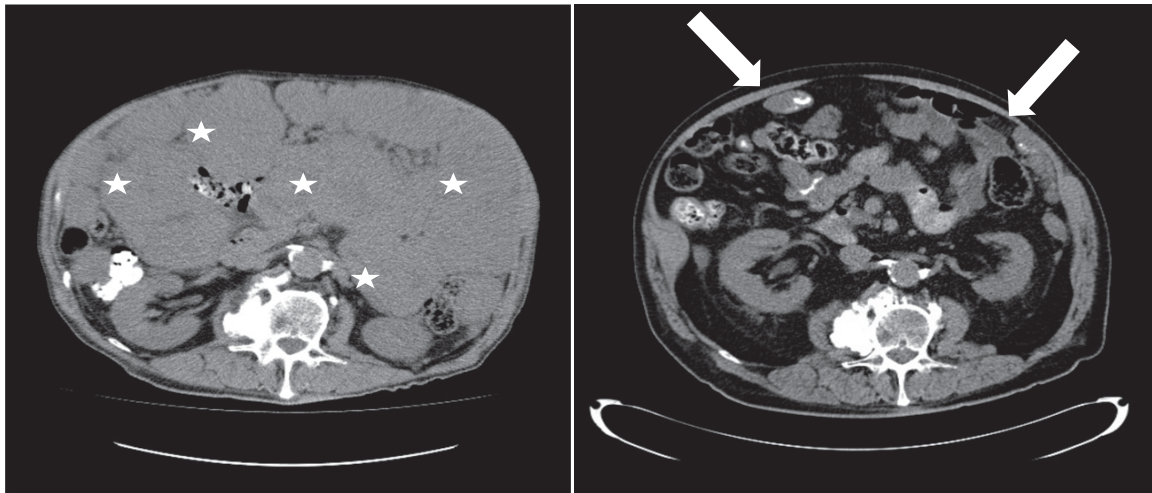


Figure 29 : Réponse des métastases de GIST au traitement par imatinib

(A) Coupe scannographique d'un homme de 76 ans montrant de nombreuses grandes métastases intra-abdominales d'une GIST (étoiles) avant l'initiation d'imatinib en Décembre 2008. (B) Chez le même patient, réponse partielle à l'imatinib avec persistance de quelques petites métastases partiellement calcifiées [41].

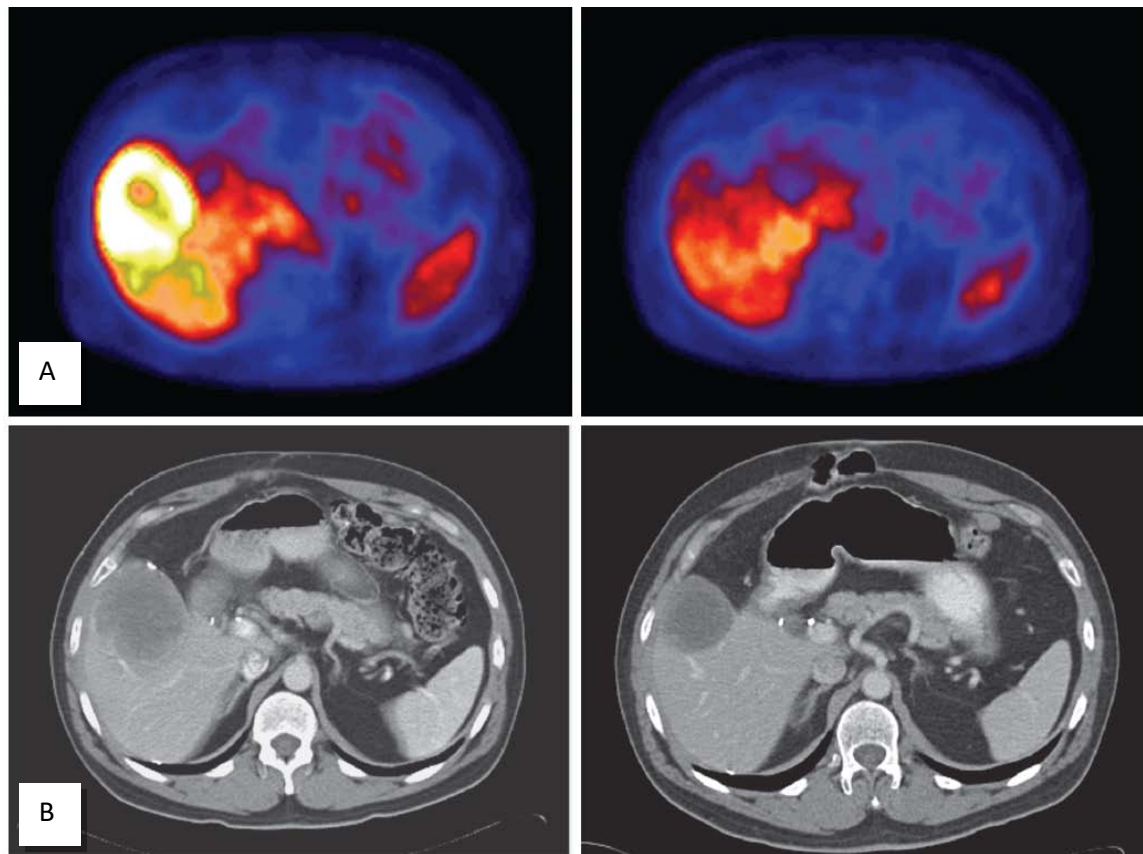


Figure 30 : GIST métastatiques. PET (A) et TDM (B) chez un patient ayant une GIST métastatique au foie avant (à gauche) et après (à droite) traitement avec l'imatinib. Régression tumorale partielle avec une absorption réduite 18F-FDG est observée après traitement [42].

1.2. Embolisation artérielle des métastases hépatiques

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

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

Kobayashi et al. ont montré que cette technique peut donner une réponse radiologique ou une stabilisation de la maladie chez la plupart des patients présentant une tumeur stromale

gastro-intestinale avec métastases hépatiques d'évolution progressive et résistante à l'imatinib, cependant elle n'a pas de bénéfice appréciable sur la survie [107].

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

1.3. Radiothérapie:

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

1.4. Chimiothérapie intrapéritonéale (CIP) :

Une étude randomisée par Boudet a évalué l'intérêt d'une chimiothérapie intrapéritonéale (CIP) après exérèse complète de sarcomatoses. Les médianes de survie sans récurrence et globale ont été respectivement de 18 et 29 mois sans différence significative avec ou sans CIP. Dans ces situations, l'adjonction de la chimiothérapie intrapéritonéale après exérèse complète n'a donc pas transformé le pronostic des patients. Les sarcomatoses faisant suite à des GIST doivent maintenant être traitées en première intention par l'imatinib [98].

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

2. TRAITEMENT SYSTEMIQUE :

2.1. Imatinib (Glivec®)

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

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

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

Dans notre série, L'imatinib était indiqué chez 47 de nos patients soit 92,16 %, en adjuvant chez 70,50 % des patients et en néo adjuvant chez 21,5% des malades.

Du fait de son prix élevé et du niveau socioéconomique bas de la plupart de nos patients, ce traitement n'a pas été pris par certains malades, pris d'une manière discontinue ou alors pris pour une durée insuffisante. Ainsi, seulement 87% l'ont reçu.

Nos résultats sont proches de la littérature surtout en situation néo-adjuvante

Alors qu'en adjuvant l'augmentation de la prescription dans notre série s'explique par l'attribution de L'AMM à l'imatinib en adjuvant en 2009.

Tableau XXII : Comparaison du traitement par Imatinibentre différente études.

Etude	Imatinib adjuvant	Imatinib néo-adjuvant
Koumarianou et al. [23]	53.3 %	26.6%
CHU Ibn Rochd [13]	59%	24%
Yi JH et al. [27]	31%	24%
Jiehua Li et al. [25]	53.6 %	--
Notre série	70,50 %	21,5%

a. Imatinib en situation métastatique

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

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

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

Une méta-analyse de 2 essais de phase III a montré que les patients ayant une mutation de KIT sur l'exon 9 (10 % environ) avaient une survie sans progression augmentée en cas de traitement par 800 mg/j d'emblée (19 mois vs 6 mois ; p = 0,017) [96]. La survie globale était

supérieure, mais de manière non significative, en cas de traitement par 800 mg/j d'emblée (35 mois vs 28 mois ; $p = 0,15$) [111]. Cependant, l'échantillon était limité ($n = 91$), et le cross over autorisé lors d'une progression à 400 mg/j, ce qui influence les résultats de survie globale.

Par ailleurs, des données rétrospectives suggèrent que l'imatinib est peu ou pas actif chez les patients ayant une mutation de l'exon 18 de PDGFRA de type D842V [112].

Il est recommandé dans le cadre de l'AMM de poursuivre le traitement à la dose de 400 mg/j jusqu'à progression, intolérance, ou refus du patient. Une augmentation de dose d'imatinib ou un changement d'inhibiteur de tyrosine-kinases doivent être discutés. Il n'est pas recommandé de diminuer la dose en l'absence de toxicité majeure, du fait d'un risque de progression accru. Un essai du Groupe français sarcome (essai BFR 14) a testé l'utilité ou non de la poursuite de l'imatinib après 1 an, 3 ans ou 5 ans de traitement chez les patients stables ou répondeurs : la survie sans progression était significativement allongée en cas de poursuite de l'imatinib [96].

b. Effets secondaires de l'imatinib :

La tolérance au traitement par imatinib dans l'ensemble des études rapportées est globalement bonne, elle est aussi dosée dépendante. La plupart des patients traités ne rapportent aucune toxicité ou seulement des effets secondaires mineurs.

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

Par leur chronicité, ils peuvent cependant retentir sur la qualité de vie et provoquer une moindre observance du traitement ; ils justifient donc une grande attention afin d'être corrigés.

Sur le plan biologique, l'anémie est l'anomalie la plus constatée et peut être corrigée par l'érythropoïétine.

Les effets secondaires graves sont rares. La possibilité de rupture d'une masse tumorale volumineuse « kystique » par le traitement doit être anticipée par l'exérèse chirurgicale de celle-ci au moindre doute.

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

Dans notre série, parmi les patients traités par imatinib 9,80% des cas ont présentés des effets secondaires.

Dans la littérature l'imatinib est généralement bien toléré

Koumarianou et al. ont précisés que La majorité des patients tolèrent bien un traitement par imatinib avec une légère toxicité [23].

M Schlemmer a rapporté que 74% des patients ont eu des effets secondaires liés directement au traitement par Imatinib. Les événements indésirables les plus fréquents ont été la diarrhée (29% des patients), des nausées (27%), œdème de la paupière (23%), œdème périphérique (22%), crampes musculaires (15%) et la fatigue (13%). La majorité de ces effets secondaires étaient d'intensité légère à modérée. [115].

Dans l'étude du CHU de Casablanca : parmi les patients traités par imatinib seulement 16,7% des cas ont présentés des effets secondaires [13].

c. Résistance a l'imatinib :

La résistance au traitement peut être primaire (dans les 6 premiers mois) (< 10 %), ou secondaire (après 6 mois). Il faut, avant de conclure à une résistance, éliminer un problème d'observance ou d'interactions médicamenteuses susceptible de diminuer l'exposition à l'imatinib. Il existe une grande variation interindividuelle des taux plasmatiques d'imatinib. Une étude a montré que des taux bas d'imatinib plasmatique étaient associés à un temps jusqu'à progression et un bénéfice clinique moindres [116]. Des études sont en cours pour évaluer le bénéfice d'un monitoring des taux plasmatiques d'imatinib sur l'optimisation de la prise en charge.

Dans le cas de résistance secondaire, on distingue les résistances partielles (évolution au niveau d'une ou d'un nombre limité de métastases) et les résistances multifocales (sur plusieurs lésions), qui surviennent avec une fréquence similaire. L'arrêt de l'imatinib sans mise en route d'un autre traitement par inhibiteur de tyrosine-kinase peut être associé à une poussée évolutive des clonestumoraux toujours sensibles même chez des patients en progression, avec un risque de progression plus rapide et intense. L'inclusion dans un essai thérapeutique avec une nouvelle molécule, une augmentation des doses d'imatinib à 800 mg (qui permet une stabilisation transitoire chez 30 à 40 % des patients) ou un changement d'inhibiteur de tyrosine-kinase sont alors proposés [96].

d. Imatinib en situation adjuvante

On dispose des résultats de trois essais de phase III, dont 2 sont publiés.

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

classifications NIH de 2002 et AFIP de Miettinen du risque de récurrence n'ont pas montré de bénéfice en survie sans récurrence dans les groupes à faible et très faible risque.

L'AMM a été attribuée à l'imatinib en adjuvant en 2009 avec l'intitulé suivant (qui ne fait pas mention de durée de traitement) : « **traitement adjuvant des patients adultes présentant un risque significatif de rechute après résection d'une tumeur stromale gastro-intestinale GIST KIT (CD117) positive ; les patients qui présentent un faible ou très faible risque ne doivent pas être traités** ». Les discordances entre les 2 classifications NIH et AFIP posent un problème d'indication thérapeutique notamment pour les GIST gastriques de 5 à 10 cm avec moins de 5 mitoses. L'utilisation de la classification AFIP [88] semble plus judicieuse (*avis d'expert*).

Une analyse secondaire de sous-groupes en fonction du génotype a été rapportée [118]. Un bénéfice significatif en survie sans récurrence était observé en cas de mutation de l'exon 11 (présente chez 346 patients), mais pas en cas de mutation de l'exon 9 (35 patients) ou d'absence de mutation détectée (*wild type* ; 64 patients), notamment en cas de neurofibromatose. Ces données restent à confirmer sur les autres études. En cas de mutation PDGFRA (28 patients), il existait un risque de récurrence spontané très faible, et aucun bénéfice de l'imatinib en cas de mutation D842V de l'exon 18 (mais bénéfice significatif en cas d'autres mutations de PDFGRA).

La seconde étude, européenne, a comparé 1 an contre 3 ans d'imatinib chez 400 patients ayant une GIST à haut risque de rechute (selon la classification de Fletcher de 2002 et donc certains patients étaient à risque intermédiaire selon la classification AFIP), ou une rupture tumorale pré ou péri-opératoire [119]. L'imatinib (400 mg/j) devait être débuté dans les 3 mois qui suivaient l'intervention chirurgicale. A 3 ans, la survie sans récurrence était de 87 % dans le bras 3 ans d'imatinib contre 60 % dans le bras 1 an. Avec un suivi médian de 54 mois, la survie sans récurrence était de 66 % contre 48 % en faveur du traitement de 3 ans ($p < 0,0001$). La survie globale était meilleure à 5 ans avec un taux de 92 % dans le bras 3 ans contre 82 % dans le bras 1 an ($p = 0,019$). Les résultats actualisés ont été présentés au congrès de l'ASCO 2015 : après un suivi

médian de 7,5 ans, la supériorité du schéma 3 ans se maintient en termes de survie sans récurrence ($p=0,003$) et de survie globale : 93 % contre 87 % à 5 ans ($p=0,032$).

La troisième étude, réalisée par l'EORTC a comparé imatinib 400 mg/j pendant 2 ans et surveillance chez 908 patients ayant une GIST à risque élevé ou intermédiaire [120].

Le critère principal était différent de celui des autres études : la survie sans échappement à l'imatinib (c'est à dire en cas de rechute après réintroduction de l'imatinib dans le groupe traitement adjuvant ou d'emblée dans le groupe surveillance) (IFS). Si la survie sans récurrence était significativement meilleure dans le bras imatinib, l'IFS à 5 ans était similaire (87% contre 84%). Dans les GIST à haut risque, il existait une tendance à une meilleure IFS (survie sans échec-Imatinib) (79% contre 73%) ($p = 0,11$).

e. Selon La FFCD :

- L'utilisation des classifications AFIP proposée par Miettinen et al., associée à la présence ou non d'une perforation, ou de celle proposée par Joensuu (NIH modifiée ou « contour maps ») semble judicieuse pour estimer le risque de récurrence (accord d'experts) [96].
- La durée du traitement adjuvant par imatinib recommandée est d'au moins 3 ans dans les GIST à haut risque ou perforés (accord d'experts). Il est possible qu'une durée plus longue soit plus efficace, mais il n'existe pas d'élément actuellement pour l'affirmer.
- Dans les GIST à risque intermédiaire, l'information et l'avis du patient sont des éléments importants pour la décision thérapeutique. Si un traitement adjuvant est décidé, sa durée n'est pas clairement déterminée. Une durée de 3 ans (plutôt que 1 an) est préconisée (avis d'expert). Le génotypage est essentiel dans la décision.
- La détermination du génotype de la tumeur est recommandée (accord d'experts) avant la mise en route d'un traitement adjuvant [96]. Les patients ayant une

mutation de l'exon 11 (environ 60 % des patients) de KIT sont les plus à même de tirer profit du traitement adjuvant par imatinib. Ceux ayant une mutation de PDGFRA de type D842V de l'exon 18 (environ 20% des GIST de l'estomac), mutation de résistance à l'imatinib, ne tirent aucun bénéfice du traitement adjuvant. Leur risque de récurrence spontanée est très faible. Il est trop tôt pour statuer sur le bénéfice du traitement adjuvant dans les GIST *wild type* (sous-groupe en cours de démantèlement) et les GIST ayant une mutation de l'exon 9. Si certains experts préconisent l'imatinib à 800 mg/j en adjuvant en cas de mutation de l'exon 9.

- En cas de rupture tumorale, en pré ou per-opératoire, le risque de récurrence sous forme de sarcomatose péritonéale est majeur. La durée optimale du traitement adjuvant n'est pas définie chez ces patients virtuellement métastatiques qui pourraient bénéficier d'un traitement jusqu'à progression (avis d'expert) [96].

2.2. Sunitinib « Sutent® »

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

Son efficacité a été démontrée par une étude de phase III multicentrique réalisée chez 312 patients avec une GIST métastatique ou non résécable ayant une résistance ou une intolérance à l'imatinib (la dose médiane quotidienne d'imatinib antérieurement reçue était de 800 mg). La survie sans progression était de 6,4 mois versus 1,5 mois pour le groupe placebo [123]. Cette étude, bien que démontrant l'intérêt du sunitinib, a été critiquée par certains experts qui considèrent que le sunitinib n'aurait pas dû être comparé à un placebo mais plutôt à la poursuite de l'imatinib [124].

La posologie classique (AMM) est de 50 mg/j, quatre semaines sur six. Un traitement continu à la dose de 37,5 mg /j aurait une efficacité similaire dans les GIST avec un profil de tolérance comparable dans une étude de phase II non randomisée [125].

Dans notre série, seulement 4 patients ont été traités par sunitinib.

2.3. Regorafenib « Stivarga® »

Le regorafenib est un inhibiteur oral de tyrosine-kinase proche du sorafenib, agissant sur plusieurs récepteurs tyrosine kinase transmembranaires (KIT, VEGF, PDGF). Son efficacité a été démontrée par une étude de phase III multicentrique contre placebo, chez des patients avec une GIST métastatique ou non résécable, résistants ou intolérants à l'imatinib et au sunitinib [126]. La dose préconisée est de 160 mg/j 3 semaines sur 4. La médiane de survie sans progression était de 4,8 mois dans le groupe regorafenib contre 0,9 mois dans le groupe ayant reçu le placebo ($p < 0,0001$). Il s'agit donc du traitement standard de troisième ligne en cas d'échec de l'imatinib et du sunitinib.

Il dispose d'une AMM européenne depuis juillet 2014 [40].

2.4. Autres molécules

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

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

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

Le pazopanib, un autre inhibiteur de VEGFR2 est actuellement évalué dans un essai randomisé contre soins de support (avec cross over) [40].

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

2.5. Chimiothérapie systémique

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

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

3. INDICATIONS THERAPEUTIQUES [40]

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

La fédération francophone de cancérologie digestive préconise pour :

3.1. GIST résécable non métastatique, résection R0

- Chirurgie d'exérèse R0 (niveau de la recommandation : grade A).
- Imatinib 400 mg/j en adjuvant pendant 3 ans si GIST à haut risque de récurrence (niveau de la recommandation : grade A) sauf si mutation PDGFRA de type D842V ou GIST wild type dans le cadre d'une neurofibromatose.
- Options :
 - Imatinib en adjuvant pendant 3 ans si GIST à risque intermédiaire de récurrence (*avis d'expert*).
 - Cas particulier des petites GIST (*avis d'expert*) :
 - Si GIST de l'estomac < 2 cm de diamètre : surveillance ou résection chirurgicale.
Si surveillance : écho-endoscopie (ou à défaut endoscopie) à 6 mois, 18 mois puis tous les 2 ans, à adapter en fonction du terrain et de la croissance éventuelle de la lésion.
 - Si GIST de l'estomac > 2 cm de diamètre : résection chirurgicale.
 - Si GIST du grêle, du rectum ou du duodénum : résection chirurgicale quelle que soit la taille (cf chapitre 12.1.5).

- Pour les GIST rectales une résection segmentaire est recommandée.

3.2. GIST résécable non métastatique, résection R1 ou R2

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

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

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

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

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

Il faut discuter un traitement néo-adjuvant par imatinib à 400 mg/j en vérifiant qu'il n'y a pas de résistance primaire à l'imatinib.

Une résection chirurgicale secondaire dans un centre spécialisé est à discuter au maximum de la réponse objective après 6 à 12 mois d'imatinib. Ensuite l'imatinib sera repris en adjuvant post-opératoire pendant 1 an si le risque de récurrence est élevé ou intermédiaire.

3.4. GIST non résecable, non métastatique :

Le standard est un traitement par imatinib à 400 mg/j. Une résection chirurgicale secondaire dans un centre spécialisé est à discuter au maximum de la réponse objective après 6 a 12 mois d'imatinib.

Un traitement par imatinib a 800 mg/j d'emblée est prévu s'il y a une mutation de l'exon 9 connue.

3.5. GIST métastatique (GIST avec métastase synchrone):

La références est un traitement par imatinib 400 mg/j (niveau de la recommandation : grade A).

Une exérèse de la tumeur primitive est à discuter s'il y'a un risque de complication (accord d'experts).

Un traitement par imatinib 800 mg/j d'emblée est à prescrire si mutation de l'exon 9 (avis d'expert).

Si au cours de l'évolution on constate une réponse ou une stabilité à l'imatinib et on juge qu'une résection R0 est potentiellement possible ; en plus de la résection de la tumeur primitive, une résection ou une radiofréquence des métastases est à discuter en poursuivant l'imatinib en post-opératoire.

L'exérèse de métastases nécrotiques sous imatinib est à discuter s'il y a un risque de complication, en particulier une rupture de masses liquéfiées.

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

3.6. Progression sous imatinib 400 mg/j

Il faut d'abord vérifier l'observance du traitement. Si ce n'est pas le cas il faut augmenter l'imatinib à 800 mg/j en première intention.

Cette augmentation permet une stabilisation transitoire de la maladie chez 30 à 40 % des patients [127]. Si on a un échec ou une impossibilité d'augmenter la dose d'imatinib un traitement par sunitinib est indiqué en deuxième intention à la dose de 50 mg/j 4 semaines sur 6 (niveau de la recommandation : grade A).

D'autres options thérapeutiques sont possibles ; à savoir une résection ou une radiofréquence voire une embolisation des métastases si progression focale sous imatinib, avec une augmentation de l'imatinib à 800 mg/j si possible. Un traitement par sunitinib en continu à la dose de 37,5 mg/j plutôt qu'en traitement séquentiel à la dose de 50 mg/j 4 semaines sur 6 peut être proposé aussi.

Dans tout les cas, il faut garder à l'esprit qu'il ne faut pas arrêter l'imatinib avant la prise d'une décision thérapeutique.

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

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

VII. SUIVI ET SURVEILLANCE :

1. Surveillance après résection chirurgicale à visée curative

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

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

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

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

2. Rythme de surveillance

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

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

Aucun schéma de surveillance n'est validé

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

- Pour les tumeurs à risque élevé la surveillance comprend un examen clinique et un scanner spirale abdomino-pelvien tous les 3-4 mois pendant 3 ans, puis tous les 6 mois jusqu' à 5 ans, puis annuels.
- Pour les tumeurs à risque intermédiaire la surveillance comprend un examen clinique et un scanner spirale abdomino-pelvien a 3 mois puis tous les 6 mois jusqu' à 5 ans, puis annuels.
- Pour les tumeurs à faible risque la surveillance comprend un examen clinique et un scanner spirale abdomino-pelvien à 6 mois puis annuels jusqu' à 5 ans.
- Enfin pour les tumeurs à très faible risque il n'y a pas de surveillance systématique [40].

Option : Échographie abdominale (avis d'expert) [40].

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

3.1. Modalités de surveillance : Critères de « CHOI »

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

Des critères d'évaluation tomодensitométriques appropriés aux GIST ont été proposés par Choi pour définir le contrôle de la maladie sous imatinib [130] ; notamment une diminution de la taille (mesure unidimensionnelle) $> 10\%$ et/ou une diminution de la densité après injection (mesurée en unités Hounsfield) d'au moins 15% . Ces critères ont une sensibilité de 97% et une spécificité de 100% pour différencier les bons des mauvais répondeurs. De plus, ils sont corrélés avec le temps jusqu'à progression, contrairement aux critères RECIST [130]

Tableau XXIII : Critères de « CHOI » [130]

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

3.2. Rythme de surveillance :

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

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

Dans notre série :45 patients, soit $88,24\%$, ont bénéficiés d'une surveillance clinique, biologique et radiologique régulière.

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

VIII. EVOLUTION ET PRONOSTIC :

1. Rémission complète :

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

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

Dans notre série, une rémission complète a été obtenue chez 37,25% malades soit 43% des cas évaluables.

2. Rémission partielle :

La rémission partielle est une réponse favorable avec une diminution de la taille de la tumeur primitive et/ou secondaire $\geq 10\%$ ou une diminution de la densité tumorale (HU) $\geq 15\%$ en scanner, sans nouvelles lésions et sans progression évidente de la maladie non mesurable qu'on compare à l'examen avant traitement. Cette réponse est rapportée en pourcentage [103].

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

3. Stabilisation :

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

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

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

4. PROGRESSION :

Une reprise évolutive peut être soit localisée, soit multifocale.

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

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

5. Récidives locales et récidives métastatiques :

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

Les récurrences surviennent pour plus de la moitié d'entre elles dans les 2 ans suivant la chirurgie de la tumeur primitive [95]. La plupart de ces récurrences sont intra-abdominales (récurrences locales, métastases hépatiques et sarcomateuses). Les récurrences extra-abdominales sont rares (moins de 15 % des patients), mais pourraient se voir davantage aujourd'hui avec la prolongation importante de la survie due aux thérapies ciblées. Ces métastases extra-abdominales peuvent intéresser les os, les ganglions lymphatiques, les poumons, les plèvres ou le cerveau et elles sont de mauvais pronostic [98].

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

5.1. Récurrences locales :

Les récurrences purement locales (à différencier des récurrences régionales) ne concernent qu'une petite minorité des patients. Dans l'étude de Mudan [131], les récurrences locales étaient associées dans la moitié des cas à des métastases et les résections complètes de ces récurrences n'ont été possibles que dans un tiers des cas avec une médiane de survie après chirurgie de 15 mois. Dans cette étude, le seul paramètre déterminant pour la survie était l'intervalle entre la chirurgie initiale et la récurrence.

5.2. Récurrences métastatiques :

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

Elles sont le plus souvent multiples et bilobaires (89 et 74 % respectivement) [95]. Ces caractéristiques tumorales expliquent le taux de résectabilité faible observé dans ce type de métastases, 17 % dans la série de De Matteo [98][103]. Dans une étude la médiane de survie après chirurgie d'exérèse des métastases est de 19 mois et la survie globale à 5 ans est de l'ordre de 25% seulement [133].

Pour l'évolution des GISTs, Les données de la littérature dans ce sens sont divergentes.

Tableau XXIV : Comparaison du profil évolutif des patients dans différentes études.

	Rémission complète	Rémission partielle	Stabilisation	Progression	Récurrence
Schlemmer M et al. [115]	4.6	29.9	47.1	18.4	-
CHU Ibn Rochd. [13]	44,4%	5,6%	0.5%	25%	22,2%
Pohnán R1 et al. [100]	77%	-	8%	8%	-
Notre série	37,25%	5,88%	5,88%	11,76%	19,61



CONCLUSION



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

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

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

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

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

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

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

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



Annexes I

Les tumeurs stromales gastro-intestinales (GISTs)

Etude rétrospective – Fiche d'exploitation 2016

I. Identité :

1. N° du dossier :...../....
 2. Nom:
 3. Prénom
 4. Adresse:
 5. Tel:
 6. Age:
 7. Sexe : F M
-

II. Les antécédents :

1. Médicaux :.....
.....
 2. Chirurgicaux :.....
 3. Toxiques : Tabagisme (nombre de pâques année :) Alcoolisme
 4. Personnels de néoplasie : oui non (si oui : précisé :.....)
 5. Familiaux de néoplasie : oui non (si oui : précisé :.....)
-

III. Clinique:

1. Mode de découverte:
 - a) Fortuite: oui non
 - b) Signes fonctionnels (motif de consultation):
 - Hémorragie digestive
 - Douleur abdominale
 - Occlusion intestinale
 - Perte de poids
 - Vomissements
 - dysphagie
 - Masse abdominale

- Troubles de transits
 - Ictère rétionnel
 - Rétention urinaire
 - Syndrome rectale
 - Autres:.....
2. Délai de consultation:
 0-6 mois 7-12 mois 13-24 mois 25-36 mois 37-48 mois Plus de 49 mois
3. Signes généraux:
- Performance statuts de l’OMS: 0 1 2 3 4
 - syndrome anémique : oui non
 - fièvre : oui non
 - l’asthénie, l’amaigrissement, l’anorexie
4. Signes physiques:
- pâleur cutanéomuqueuse
 - sensibilité abdominale
 - défense abdominale
 - Péritonite
 - masse abdominale palpable : oui non (Siege:.....)
 - adénopathies périphériques, (ganglion de Troisier)
 - touchers pelvien: normal oui non (.....)
-

IV. Paraclinique:

1. Examens non spécifiques :
- NFS : Anémie : oui non
2. Bilan radiologique:
- a) échographie: oui non
- b) TDM abdomino-pelviene: oui non
- Résultats:
- Siege (Site): estomac, intestine grêle, colon, rectum, épiploon, mésentère, ampoule de water, retro-péritoine, œsophage, Autres (.....)
 - Taille (diamètre) en cm: < 2 >2 ≤5 >5 ≤10 > 10
 - Autres renseignements :
- c) IRM: oui non

- d) FDG-PET: oui non
3. Explorations digestives :
- a) endoscopie: oui non
- type:
 - siège:
 - taille:
 - aspect macroscopique:
 - biopsie: oui non
- b) écho-endoscopie: oui non
- c) opacification digestive: oui non
4. Bilan de confirmation : (moyen de confirmation)
- A. Biopsie: réaliser ? oui non
- a) Type de biopsie: chirurgicale percutané endoscopique écho guidée scanno-guidée
- b) Biopsie réalisé sur : tumeur primitive métastase
- B. Chirurgie: confirmation qu'au stade de chirurgie ? oui non
- C. Résultats anapath de la biopsie ou de la chirurgie :
- i. index mitotique:
- chercher ? oui non
 - résultats :
- ii. type cellulaire: fusiforme épithéloïde mixte autres
(.....)
- iii. immunohistochimie: réaliser ? oui non
- CD117 (Ckit) : (-) (+)
 - CD34 : (-) (+)
 - AML (actine musculaire lisse): (-) (+)
 - PS 100: (-) (+)
 - Desmine: (-) (+)
 - Ki 67: (-) (+)
 - DOG1: (-) (+)
 - Autres (.....)
- iv. Biologie moléculaire: réaliser ? oui non
- mutation de kit : (-) (+)
 - mutation de PDGFR alpha (-) (+)
 - Autres
 - Si mutation : sur quel exon:.....
-

V. Bilan d'extension: réaliser ? oui non

a) Clinique: oui non

b) Paraclinique:

▪ TDM thoraco-abdomino-pelvienne: réaliser? oui non

- Foie: normale métastases

- Envahissement des organes de voisinages : oui non

- épanchement péritonéale: oui non

- carcinose péritonéale: oui non

- Envahissement des ganglions lymphatiques intra abdominales :
oui non

- Autres :.....

▪ IRM: oui non

▪ Entéro-scanner oui non

▪ TEP Scanner oui non

VI. Traitement:

Traitement (GIST Localisé):

1. Bilan d'opérabilité : Patient: opérable non opérable

2. Chirurgie:

▪ réaliser? :

Non: pourquoi ? : Patient non opérable Tumeur non résécable

Oui : résultats:

- Quand faite ? initiale après traitement néo-adjuvant

- Geste:.....

- Marges d'exérèses en cm:.....

- Qualité d'exérèse: R0 R1 R2

- Résultats anatomopathologiques de la chirurgie :

.....
.....

3. Traitement anti cancéreux conventionnel :

a) Radiothérapie: Indiquée : oui non

- Dose:

- Fractionnement

- Étalement

- Nombre de séance :

b) Chimiothérapie intra péritonéale oui non

c) Thérapie ciblée :

i. Imatinib :

- Indiquée : Oui non
- Reçus ? Oui non
- Type : Adjuvant Néo adjuvant
- Dose: 400 mg/j
 Plus de 400 mg/j : pourquoi ? (.....)
- Durée de traitement.....

ii. Sunitinib :

- Indiquée : oui non
- Indication ? :

Traitement (Métastase synchrone): oui non

- Chimiothérapie 1ere: oui non
- Si oui : Protocole? :
- évolution? : bonne réponse ? oui non
- Si bonne réponse : chirurgie faite oui non
- Si faite: résultats:.....

Traitement (Métastase métachrone) : oui non

- Intervalle entre primitif et métastase:.....
 - Résécabilité de métastase: oui non
 - Résécabilité tu primitif: oui non
 - Traitement:.....
-

VII. Surveillance du traitement:

- Complications aiguës: oui non
 - Œdèmes Nausée Diarrhée Crampes musculaires
 - Asthénie Eruptions cutanées Anémie Cytolyse
 - Complications tardives: oui non
-

VIII. Evolution après traitement :

- Patient suivi : oui non
- Rythme de surveillance :
- Moyen de surveillance:
 - examen clinique: réaliser ? oui non
 - Paraclinique:
 - Bilan biologique : réalisé ? Oui non
 - TDM abdomino-pelvienne : réaliser ? Oui non
 - Échographie abdominale: réaliser ? Oui non

- Evolution
 - Rémission : Complète (disparition) Partielle (diminution de la taille)
 - Stabilisation Progression
 - Complications:.....
 - Récidive : locales métastatiques : Délai de récurrence(...)
 - Décès : non spécifique spécifique (complication de la GIST)
 - Perdus de vue
 - Date de la dernière consultation :
 - Etat à la dernière consultation : Rémission Stabilisation Progression Récurrence
 - Recul :
-

Annexes II

Performance Status OMS Indice Activité

Indice	Activité
0	Capable d'une activité identique a celle précédant la maladie sans aucune restriction.
1	Activité physique diminuée mais ambulatoire et capable de mener un travail.
2	Ambulatoire et capable de prendre soin de soi-même, incapable de travailler. Alite moins de 50 % de son temps.
3	Capable seulement de quelques soins. Alite ou en chaise plus de 50 % du temps.
4	Incapable de prendre soins de soi-même. Alite ou en chaise en permanence.

Annexes III

TNM residual tumor classification [134]

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



RÉSUMÉS



Résumé

Les tumeurs stromales gastro-intestinales représentent la tumeur mésoenchymateuse maligne la plus fréquente du tube digestif. L'objectif de ce travail était d'analyser les caractéristiques épidémiologiques, cliniques, thérapeutiques et pronostiques des GISTs. A travers une étude rétrospective étalée sur 10 ans allant du 1er Janvier 2006 au 31 Décembre 2015 et déroulée au service d'oncologie-radiothérapie du CHU Mohammed VI de Marrakech, nous avons recensé 51 cas de GISTs. L'âge moyen au moment du diagnostic était de 52,06 ans, avec une sex-ratio de 0,82 au profit du sexe féminin. La localisation tumorale avait intéressé essentiellement l'estomac (39,22%) et l'intestin grêle (33,33%), plus rarement le colon (9,8%), le duodénum (7,84%). Le rectum (5,88%), le mésentère (1,96%) et le pancréas (1,96%). La découverte était fortuite dans 19,60% des cas. La majorité des patients avait consulté entre 0 et 6 Mois après le début de leur symptomatologie clinique. Quatre de nos patients avaient des antécédents familiaux de néoplasie et un malade avait un antécédent personnel de néoplasie (cancer du larynx). Aucun cas de GIST n'était signalé dans les familles de nos patients. La symptomatologie fonctionnelle était dominée par la douleur, l'hémorragie digestive, la perception d'une masse abdominale.

L'examen clinique a objectivé une masse abdominale dans 39,22 % des cas. La TDM et l'échographie ont constituées les deux principaux Examens complémentaires pour caractériser la tumeur. 21,57 % des malades étaient métastatiques au moment du diagnostic. Le moyen de confirmation diagnostique était la biopsie dans 33,33% des cas et la chirurgie dans 66,67 des cas. La taille moyenne des tumeurs était de 9,95cm. La forme fusiforme était la plus fréquente (88,24%), le C-kit était positive chez 92,16 % des patients. La chirurgie constituait le traitement initial chez 72,55% des patients suivi d'un traitement adjuvant par imatinib chez 76,60% des patients. L'imatinib était utilisé en néo-adjuvant chez 23,40% malades. La tolérance à l'imatinib

était globalement bonne chez nos patients. La surveillance était basée essentiellement sur l'examen clinique et la TDM avec une médiane du suivi de 3 mois. L'évolution de nos patients était marquée par une rémission complète dans 37,25% des cas, une rémission partielle dans 5,88% des cas, une stabilisation dans 5,88% des cas, une progression dans 11,76% des cas, une récurrence locale et/ou métastatique dans 19,61 % des cas.

Abstract

Gastrointestinal stromal tumors are malignant mesenchymal tumor most common of the gastrointestinal tract. The objective of this work was to analyze the epidemiological, clinical, therapeutic and prognostic of GISTs.

Through a retrospective study spread over 10 years from 1 January 2006 to 31 December 2015 and held in the Oncology Radiotherapy service of the University Hospital of Mohammed VI in Marrakech. We identified 51 cases of GISTs. The average age at diagnosis was 52.06 years, with a sex ratio of 0.82 in favor of females.

The tumor location was primarily interested stomach (39.22%) and small intestine (33.33%), rarely the colon (9.8%), duodenum (7.84%). Rectum (5.88%), mesentery (1.96%) and pancreas (1.96%). The discovery was fortuitous in 19.60% of cases. The majority of patients had consulted between 0 and 6 months after the start of their clinical symptoms. Four of the patients had a family history of neoplasia and one patient had a history of neoplasia staff (laryngeal cancer). No case of GIST was reported in the families of our patients. Functional symptomatology was dominated by pain, gastrointestinal bleeding, the perception of an abdominal mass and vomiting.

Clinical examination objectified abdominal mass in 39.22% of cases. CT and echography have constituted the two main investigations to characterize the tumor. 21.57% of patients were metastatic at diagnosis. The diagnostic confirmation means was biopsy in 33.33% of cases and the surgery in 66.67% of cases. The average tumor size was 9,95cm. Fusiform shape was the most frequent (88.24%). C-kit was positive in 92.16% of patients. Surgery was the initial therapy in 72.55% of patients followed by adjuvant treatment with imatinib in 76.60% of patients. Imatinib was used in neoadjuvant in 23.40% of patients. Tolerance to imatinib was generally good among our patients.

Surveillance was mainly based on clinical examination and CT with a median follow-up within 3 months. The evolution of our patients was marked by a complete remission in 37.25% of cases, partial remission in 5.88% of cases, stabilization in 5.88% of cases, an increase in 11.76% of cases, local recurrence and / or metastasis in 19.61% of cases.

ملخص

تعتبر الأورام السدوية المعدية المعوية الأورام اللحمية الأكثر شيوعا في الجهاز الهضمي. الهدف من هذا العمل تحليل الخصائص الباثية، السريرية، العلاجية و تطور هذه الاورام. تم هذا من خلال دراسة استرجاعية ممتدة على مدى 10 سنوات اعتبارا من 1 يناير 2006 الى 31 دجنبر 2015 بمصلحة الأنكولوجيا و العلاج بالأشعة بالمستشفى الجامعي محمد السادس بمراكش حيث قمنا باحصاء 51 حالة. متوسط العمر لهذه الحالات كان هو 52,06 سنة. نسبة الجنس كانت 0,82 في صالح الاناث. التموضع المرضية كانت أساسا: المعدة (39,22%)، المعى الدقيق (33,33%)، نادرا القولون (9,8%)، المعى الاثنا عشر (7,84%)، الشرج (5,88%)، المساريق (1,96%) و البنكرياس (1,96%). اكتشف الورم بالصدفة لدى 19,60% من المرضى. الغالبية العظمى من المرضى كانت قد اجرت استشارة طبية بين 0 و 6 أشهر بعد بدء الأعراض السريرية. كان لدى أربعة من المرضى تاريخ عائلي من الأورام، ومريض واحد كان له تاريخ شخصي من الأورام (سرطان الحنجرة). لم ترد أنباء عن حالات أورام سدوية معدية معوية لدى أسر المرضى. الأعراض الوظيفية الأكثر ترددا كانت آلام البطن و الكتلة البطنية و النزيف الدموي. اظهر الفحص السريري كتلة في البطن في 39,22% من الحالات. التشخيص المقطعي والموجات فوق الصوتية شكلوا أهم الفحوص التكميلية لكشف الورم. التشخيص المقطعي والموجات فوق الصوتية شكلوا أهم الفحوص التكميلية لكشف الورم. بلغت نسبة النقبيلات الفورية 21,57%. تم تأكيد التشخيص بواسطة الخزعة في 33,33% من الحالات و بواسطة الجراحة في 66,67% من الحالات. الحجم المتوسط للأورام كان 9,95 سم. كان الشكل المغزلي الأكثر شيوعا (88,24%). كانت C-kit ايجابية في 92,16% من الحالات. شكلت الجراحة العلاج الأولي في

72,55% من الحالات, متبوعة بعلاج معزز بالايماثنيب لدى 76,60% من المرضى, و استخدم الإيماثنيب كعلاج قبل معزز لدى 23,40 % من المرضى .عموما كان تحمل العلاج بالايماثنيب جيدا.

استندت المراقبة أساسا على الفحص السريري و التصوير المقطعي مع متوسط متابعة يعادل 3 أشهر.

تميز تطور مرضانا بإبراء تام في 37,25% من الحالات, ابراء جزئي في 5,88% من الحالات, استقرار في 5,88% من الحالات, تصاعد في 11,76% من الحالات, و انتاكسة موضعية و / أو انتقالية في 19,61% من الحالات.



BIBLIOGRAPHIE



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

9. **Monges G, Bisot-Locard S, Blay JY, Bouvier AM, Urbietta M, Coindre JM et al.**
The estimated incidence of gastrointestinal stromal tumors in France. Results of PROGIST study conducted among pathologists.
Bulletin de Cancer 2010;97:10016-22.
10. **O. Hellara, O. Toumi, R. Hadhri, W. Ben Mansour, I. Akkari, A. Moussa et al.**
Epidemiological, clinical features therapeutic results and evolution of gastrointestinal stromal tumour: about 25 cases.
La Tunisie Médicale - 2014 ; Vol 92 (n°06) : 391-398
11. **Kjetil Søreide^{a,b}, Oddvar M. Sandvika, Jon Arne Søreide^{a,b}, Vanja Giljacac, Andrea Jureckovad et al.**
Global epidemiology of gastrointestinal stromal tumours (GIST): A systematic review of population-based cohort studies
Cancer Epidemiology 40 (2016) 39-46
12. **CAO Hui, ZHANG Yun, WANG Ming, SHEN Dan-ping, SHENG Zhi-yong, NI Xing-zhi et al.**
Prognostic analysis of patients with gastrointestinal stromal tumors: a single unit experience with surgical treatment of primary disease
Chinese Medical Journal 2010;123(2):131-136
13. **Ghita EL MACHTANI IDRISI**
TUMEURS STROMALES GASTRO-INTESTINALES : Etude rétrospective à propos de 54 cas
These Casablanca N° 82 - 21/03/2011
14. **Oumnia FORSI**
LES TUMEURS STROMALES GASTRO INTESTINALES AU SERVICE DE MEDECINE « B » DU CHU AVICENNE DE RABAT
THESE N°111 - 2011
15. **Nasir Ud Din, Zubair Ahmad, Huma Arshad, Romana Idrees, Naila Kayani**
Gastrointestinal Stromal Tumors: A Clinicopathologic and Risk Stratification Study of 255 Cases from Pakistan and Review of Literature
Asian Pac J Cancer Prev, 16 (12), 4873-4880
16. **K.M. Kim, D.W. Kang, W.S. Moon, J.B. Park, C.K. Park, J.H. Sohn, et al.**
Gastrointestinal stromal tumors in Koreans: its incidence and the clinical, pathologic and immunohistochemical findings,
J. Korean Med. Sci. 20 (2005) 977-984.

17. **Z.H. Wang, X.B. Liang, Y. Wang, G.L. Ma, Y.Q. Qu, X.W. Tian,**
Epidemiology survey of gastrointestinal stromal tumor in Shanxi Province in 2011,
Zhonghua yi xue za zhi 93 (2013) 2541-2544.
18. **Rammohan A, Sathyanesan J, Rajendran K, Pitchaimuthu A, Perumal SK, Srinivasan U et al.**
(2013) A gist of gastrointestinal stromal tumors: a review.
World J Gastrointest Oncol. 5:102-112
19. **Sonja E Steigen, Bodil Bjerkehagen, Hans K Haugland, Ivar S Nordrum,Else Marit Løberg, et al.**
Diagnostic and prognostic markers for gastrointestinal stromal tumors in Norway
Modern Pathology (2008) 21, 46-53
20. **G. Monges, S. Bisot-Locard, J.Y. Blay, A.M. Bouvier, M. Urbietta, J.M. Coindre, et al.,**
The estimated incidence of gastrointestinal stromal tumors in France: results of PROGIST
study conducted among pathologists,
Bull. du Cancer 97 (2010) E16-22.
21. **Sekkate S, Kairouani M, Abahssain H, Serji B, Boutayeb S, Mrabti Hind et al.**
Tumeurs stromales gastro-intestinales.
La presse médicale 2012 ;41:917-26.
22. **Johnson AT, Khan AL, Bleakney R, Keenan RA.**
Stromal tumors within a Meckel's diverticulum: Ctand ultrasound findings.
British J Radiology 2001; 74: 1142-1144.
23. **Anna Koumarianou, Panagiota Economopoulou, Panagiotis Katsaounis, Konstantinos Laschos, Petroula Arapantoni-Dadioti, George Martikos et al.**
Gastrointestinal Stromal Tumors (GIST): A Prospective Analysis and an Update on
Biomarkers and Current Treatment Concepts
Biomarkers in Cancer 2015;7(S1) 1-7 doi:10.4137/BIC.S25045.
24. **Rammohan A, Sathyanesan J, Rajendran K, Pitchaimuthu A, Perumal SK, Srinivasan U et al.**
A gist of gastrointestinal stromal tumors: a review.
World J Gastrointest Oncol. 5:102-112
25. **Jiehua Li, Haitian Zhang, Zhibai Chen, Ka Su.**
Clinico-pathological characteristics and prognostic factors of gastrointestinal stromal
tumors among a Chinese population
Int J Clin Exp Pathol 2015;8(12):15969-15976

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

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

44. **Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, Wanders J, Kaplan RS, Rubinstein et al.**
New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors.
J Natl Cancer Inst 2000; 92: 205–216.
45. **Sandrasegaran K, Rajesh A, Rydberg J, Rushing DA, Akisik FM, Henley JD.**
Gastrointestinal stromal tumors: clinical, radiologic and pathologic features.
AJR Am J Roentgenol 2005; 184: 803–811.
46. **Alberini JL, Al Nakib M, Gontier E, cvitkovic F, Rixe O, Rougier P et al.**
Place de l'imagerie par Tomographie par émissions de positrons pour les tumeurs stromales gastrointestinales.
Gastroentérologie Clinique et Biologique 2007;31:585–93.
47. **Landi B, Lecomte T, Berger A, Cellier C.**
Traitement des tumeurs stromales digestives.
Gastrenterol Clin Biol 2004; 28: 893–901.
48. **Fletcher CDM, Berman JJ, Corless CL, et al.**
Diagnosis of gastrointestinal stromal tumors : a consensus approach.
Hum Pathol 2002 ; 33 : 459–65
49. **LEE JR , JOSHI V , GRIFFEN JW et al.**
Gastrointestinal autonomic nerve tumor : immunohistochemical and molecular identity with gastrointestinal stromal tumors.
Am J Surg Pathol 2001; 25 (8) :979–87.
50. **G. A. Watson¹, D. Kelly, M. Melland–Smith, J. Gleeson¹, G. McEntee, C. M. Kelly et al.**
Get the GIST? An overview of gastrointestinal stromal tumours
Ir J Med Sci DOI 10.1007/s11845–016–1410–1
51. **Kamiyama Y, Aihara R, Nakabayashi T, Mochiki E, Asao T, Kuwano H et al.**
18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography: useful technique for predicting malignant potential of gastrointestinal stromal tumors.
World J Surg 29:1429
52. **Bethany Milliron, PardeepK Mittal, JuanC Camacho, Abhijit Datir, Courtney CourseyMoreno.**
GastrointestinalStromalTumors:ImagingFeaturesBeforeand AfterTreatment.

- j.cpradiol.2015.08.001*
53. **Landi B.**
Place de l'échoendoscopie dans la prise en charge des GIST.
J Chir 2008 ; 145 (supplément 3) : 654-657.
54. **F. Clère, E. Carola, C. Halimi, A. de Gramont, S. Bonvalot, Y. Panis et al.**
Actualités sur les tumeurs stromales gastro-intestinales : à partir de sept observations de tumeurs malignes.
Rev Méd Interne 2002 ; 23 : 499-507.
55. **Nickl N.**
Endoscopic approach to gastrointestinal stromal tumors.
Gastrointest Endosc Clin N Am 2005; 15: 455-466.
56. **Polkowski M, Butruk E.**
Submucosal lesions.
Gastrointest Endosc Clin N Am 2005; 15: 33-55.
57. **Ando N, Goto H, Niwa Y et al.**
The diagnosis of GI stromal tumors with EUS-guided fine needle aspiration with immunohistochemical analysis.
Gastrointest Endosc Clin N Am 2002; 55: 37-43.
58. **Demetri GD, Benjamin RS, Blanke CD, Blay JY, Casali P, Choi H, et al.**
NCCN Task Force Report: management of patients with gastrointestinal stromal tumor (GIST)-update of the NCCN clinical practice guidelines.
J Natl Compr Canc Netw 2007; 5: S1-S29.
59. **Mignon F, Julié C, Issilio R, Luciani A, Guichoux F, Mesurole B, et al.**
Imagerie des tumeurs stromales gastriques: correlations radio-anatomopathologiques. A propos de 4 cas.
J Radiol 2000; 81: 874-881.
60. **Tumeurs stromales gasro-intestinales (GIST).**
Thésaurus national de cancérologie digestives
2011.http://www.snfge.com.
61. **André J. Balaton, Jean-Michel Coindre, Frédérique Cvitkovic.**
Tumeurs stromales digestives.

- Gastroenterol Clin Biol* 2001;25:473-482.
62. **Petitjean B, Beaulieu S, Louboutin-Sanchez A et Bergue A.**
Tumeurs stromales digestives. Anatomopathologie, diagnostic et traitement.
Encyclopédie Médico-Chirurgicale Gastro-entérologie 2003,9-027-A-15, 6 p.
63. **Güler B, Özyılmaz F, Tokuç B, Can N, Taştekin E.**
Histopathological features of gastrointestinal stromal tumors and the contribution of DOG1 expression to the diagnosis.
Balkan Med J 2015;32:388-96.
64. **Gheorghe M, Predescu D, Iosif C, Ardeleanu C, Băcanu F, Constantinoiu S**
Clinical and therapeutic considerations of GIST.
Journal of Medicine and Life Vol. 7, Issue 2, April-June 2014, pp.139-149
65. **Fletcher CD, Berman JJ, Corless C, Gorstein F, Lacosta J, Longley BJ et al.**
Diagnosis of gastrointestinal stromal tumors: A consensus approach.
Hum Pathol 2002; 33: 459-465.
66. **Fletcher CD, Berman JJ, Corless C, Gorstein F, Lasota J, Longley BJ, et al.**
Diagnosis of gastrointestinal stromal tumors: A consensus approach.
Hum Pathol 2002;33:459-65.
67. **Miettinen M, Lasota J.**
Gastrointestinal stromal tumors—definition, clinical, histological, immunohistochemical, and molecular genetic features and differential diagnosis.
Virchows Arch 2001;438:1-2.
68. **M. Elabsi, M. Amraoui, J. Mederhri, M. Elouanani, M. Echarrab, Elami, A. Errougani et al.**
Les tumeurs stromales digestives réflexion à propos d'un cas a développement exogastrique.
Rev Med Liege 2002; 57 : 12 : 789-792 .
69. **Adriana HANDRA-LUCA, Pierre NAHON, Jean-François FLÉJOU, Georges MOLAS, Sylvie DUBOIS, Alain SAUVANET et al.**
Hétérogénéité immunohistochimique et ultrastructurale des tumeurs stromales digestives.
Gastroenterol Clin Biol 2001;25:664-668.
70. **Salma BELMOKADEM .**
LE TRAITEMENT CHIRURGICAL DES TUMEURS STROMALES DIGESTIVES

THESE N°38 - 2011

71. **M. Al-Kalaawy, Mohamed A. El-Zohairy, Ahmed Mostafa *, A. Al-Kalaawy, H. El-Sebae**
Gastrointestinal stromal tumors (GISTs), 10-year experience: Patterns of failure and prognostic factors for survival of 127 patients.
Journal of the Egyptian National Cancer Institute (2012) 24, 31-39
72. **Brian P. Rubin**
GIST and EGIST
Enzinger and Weiss's Soft Tissue Tumors, Chapter 18, 569-590
73. **Espinosa I, Lee CH, Kim MK, et al.**
A novel monoclonal antibody against DOG1 is a sensitive and specific marker for gastrointestinal stromal tumors.
Am J Surg Pathol 2008;32(2):210-8.
74. **Lopes LF, West RB, Bacchi LM, et al.**
DOG1 for the diagnosis of gastrointestinal stromal tumor (GIST): comparison between 2 different antibodies.
Appl Immunohistochem Mol Morphol 2010;18(4):333-7.
75. **T Seidal & H Edvardsson**
Expression of c-kit (CD117) and Ki67 provides information about the possible cell of origin and clinical course of gastrointestinal stromal tumours
Histopathology. 1999 May;34(5):416-24.
76. **Qiuyu Liu, Yonggong Wang, Lingfei Kong, Yunzhen Kan.**
Study on Clinicopathological Features of Gastrointestinal Stromal Tumor and Relevant Prognostic Factors
Cell Biochem Biophys (2015) 73:743-747
77. **Miettinen M, Wang ZF, Lasota J.**
DOG1 antibody in the differential diagnosis of gastrointestinal stromal tumors: a study of 1840 cases.
Am J Surg Pathol 2009;33:1401-8.
78. **West RB, Corless CL, Chen X, Rubin BP, Subramanian S, Montgomery K, et al.**
The novel marker, DOG1, is expressed ubiquitously in gastrointestinal stromal tumors irrespective of KIT or PDGFRA mutation status.
Am J Pathol 2004;165:107-13.

79. **Toshirou Nishida¹, Jean-Yves Blay², Seiichi Hirota³, Yuko Kitagawa⁴, Yoon-Koo Kang⁵**
The standard diagnosis, treatment, and follow-up of gastrointestinal stromal tumors based on guidelines
Gastric Cancer (2016) 19:3-14
80. **Hirota S, Isozaki K, Moriyama Y, Hashimoto K, Nishida T, Ishiguro S et al.**
Gain-of-function mutations of c-kit in human gastrointestinal stromal tumors.
Science 1998; 279: 577-580.
81. **Heinrich MC, Corless CL, Duensing A, McGreevey L, Chen CJ, Joseph N et al.**
PDGFRA activating mutations in gastrointestinal stromal tumors.
Science 2003; 299: 708-710.
82. **Corless CL, Fletcher JA, Heinrich MC.**
Biology of gastrointestinal stromal tumors.
J Clin Oncol Sept 2004; 22(18): 3813-3828.
83. **Lasota J, Miettinen M.**
Clinical significance of oncogenic KIT and PDGFRA mutations in gastrointestinal stromal tumours.
Histopathology 2008; 53: 245-266.
84. **De Raedt T, Cools J, Debiec-Rychter M, Brems H, Mentens N, Sciot R.**
Intestinal neurofibromatosis is a subtype of familial Gist and results from a dominant activating mutation in PDGFRA.
Gastroenterology 2006; 131: 1907-12.
85. **Landi B, Bouche O, Blay JY.**
Gastrointestinal stromal tumors (GIST).
Gastroentérol Clin Biol 2006; 30(suppl2): 2S98-2S101.
86. **M Miettinen, J Lasota.**
Gastrointestinal stromal tumors: pathology and prognosis at different sites.
Semin Diagn Pathol 2006;23:70-83.

- 87. J Martin-Broto, A Gutierrez, X Garcia-del-Muro et al.**
Prognostic time dependence of deletions affecting codons 557 and/or 558 of KIT gene for relapse-free survival (RFS) in localized GIST: a Spanish Group for Sarcoma Research (GEIS) Study.
Ann Oncol 2010;21:1552-7.
- 88. Miettinen M, Lasota J.**
Gastrointestinal stromal tumors: pathology and prognosis at different sites.
Semin Diagn Pathol 2006; 23: 70-83.
- 89. Miettinen M, Makhoulouf H, Sobin LH, Lasota J.**
Gastrointestinal stromal tumors of the jejunum and ileum: a clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular genetic study of 906 cases before imatinib with long-term follow-up.
Am J Surg Pathol 2006; 30: 477-489.
- 90. Joensuu H.**
Risk stratification of patients diagnosed with gastrointestinal stromal tumor.
Hum Pathol 2008; 39: 1411-1419.
- 91. Blay JY, Bonvalot S, Casali P, Choi H, Debiec-Richter M, Dei Tos AP, et al.**
Consensus meeting for the management of gastrointestinal stromal tumors. Report of the GIST Consensus Conference of 20-21 March 2004, under the auspices of ESMO.
Ann Oncol 2005; 16: 566-578.
- 92. Petitjean B, Louboutin-Sanchez A, Bergue A, et al.**
Tumeurs stromales digestives : anatomopathologie, diagnostic et traitement.
EMC 2003;9-027-A-15.
- 93. Le Cesne A, Landi B, Bonvalot S, Monges G, et al.**
Recommandations pour la prise en charge des tumeurs stromales gastro-intestinales.
Hépatogastro 2005; 12: 377-89.
- 94. Elkihal L, Ajana FZ, Seddik H, Essamri W, et al.**
Nouvelles acquisitions diagnostiques et thérapeutiques sur les tumeurs stromales digestives : à propos de cinq cas.
Cahiers santé 2005,15:271-83.
- 95. Aparicio T, Boige V, Sabourin JC, Crenn P, Ducreux M, Le Cesne A, Bonvalot S.**
Prognostic factors after surgery of primary resectable gastrointestinal stromal tumours.
Eur J Surg Oncol 2004;30:1098-103

96. **The ESMO/European Sarcoma Network Working Group. Gastrointestinal stromal tumors: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up.**
Ann Oncol 2014;25 Suppl 3:iii21-iii26.
97. **Known SJ.**
Korean gastric study cancer group. Surgery and prognostic factors for gastric stromal tumor.
World J Surg 2001 ; 25 : 290-5.
98. **Bonvalot S, Rouquie D, Vanel D, Domont J, Le Cesne A.**
Chirurgie des tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST) aux stades localisés et métastatiques.
Oncologie 2007 ; 9: 102-106.
99. **Linda C. Harlan, Jana Eisenstein, Maria C. Russell, Jennifer L. Stevens, And Kenneth Cardona.**
Gastrointestinal Stromal Tumors: Treatment Patterns of a Population-Based Sample
Journal of Surgical Oncology 2015;111:702-707
100. **Pohnán R1, Ryska M, Dolezel R, Veverová I, Linke Z.**
Gastrointestinal stromal tumor--analysis of a patient group, literature overview
Rozhl Chir. 2009 Nov;88(11):629-33.
101. **Duffaud F, Meeus P, Bachet JB, Cassier P, Huynh TK, Boucher E, et al.**
Conservative surgery vs. duodeneopancreatectomy in primary duodenal gastrointestinal stromal tumors (GIST): a retrospective review of 114 patients from the French sarcoma group .
Eur J Surg Oncol. 2014;40:1369-75.
102. **Robb WB, Bruyere E, Amielh D, Vinatier E, Mabrut JY, Perniceni T, et al.**
Esophageal gastrointestinal stromal tumor: is tumoral enucleation a viable therapeutic option?
Ann Surg 2015;261:117-24.
103. **Demetri GD, von Mehren M, Antonescu CR, DeMatteo RP, Ganjoo KN, Maki RG, et al.**
NCCN Task Force report: update on the management of patients with gastrointestinal stromal tumors.
J Natl Compr Canc Netw 2010; 8 Suppl 2:S1-41

104. **Bonvalot S, Honoré C.**
Place de la chirurgie (et autres traitements locaux) dans les tumeurs stromales gastro-intestinales métastatiques. In : Tumeurs stromales gastro intestinales.
C.Brigant, G. Piessen Monographie de l'association Française de chirurgie, Edition Arnette 2015 : pp 71-76.
105. **Raut CP, Posner M, Desai J, et al.**
Surgical management of advanced gastrointestinal stromal tumors after treatment with targeted systemic therapy using kinase inhibitors.
J Clin Oncol 2006;24:2325-31.
106. **Rajan DK, Soulen MC, Clar KTW, Baum RA, Haskal ZJ, Shlansky-Goldberg RD, et al.**
Sarcomas metastatic to the liver: response and survival after cisplatin doxorubicin, mitomycin-c, ethiodol and polyvinyl alcohol chemoembolisation.
J Vasc Interv Radiol 2001; 12: 187-197.
107. **Kobayashi K, Szklaruk J, Trent JC, Ensor J, Ahrar K, Wallace MJ et al.**
Hepatic arterial embolization and chemoembolization for imatinib-resistant gastrointestinal stromal tumors.
Am J Clin Oncol 2009; 32(6): 574-581.
108. **Casali PG, Jost L, Reichardt P, Schlemmer M, Blay JY, ESMO Guidelines Working Group.**
Gastrointestinal stromal tumors: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up.
Ann Oncol 2009; 20 Suppl 4: iv 35-38.
109. **Le Cesne A, Landi B, Bonvalot S, Monges G, Ray-Coquard I, Duffaud F, et al.**
Recommandations pour la prise en charge des tumeurs stromales gastro-intestinales.
Hépatogastro 2005; 5 : 377-379.
110. **le Cesne A, Ray-Coquard I, Nguyen Bui B, Adenis A, Rios M, Bertucci F.**
Discontinuation of imatinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumours after 3 years of treatment: an open-label multicentre randomised phase 3 trial.
Lancet Oncol 2010; 11: 942-949.
111. **Van Glabbeke MM, Owzar K, Rankin C, et al.**
Comparison of two doses of imatinib for the treatment of unresectable or metastatic gastrointestinal stromal tumors (GIST): A metaanalysis based on 1,640 patients.
J Clin Oncol 2007 25: 10004 (abstract)

112. **Cassier PA, Fumagalli E, Rutkowski P, Schöffski P, Van Glabbeke M, Debiec-Rychter M et al.**
Outcome of patients with platelet-derived growth factor receptor alpha-mutated gastrointestinal stromal tumors in the tyrosine kinase inhibitor era.
Clin Cancer Res. 2012;18:4458-64
113. **Bui BN, Stöeckle E, Kind M, Coindre JM.**
Tumeurs stromales du tube digestif (GIST).
Oncologie 2007 ; 9: 144-151.
114. **Santé Canada.**
Autorisation de mise en marché avec conditions de l'emploi de gleevec®.
http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/notices-avis/conditions/gleevec_dhcpl_lapds_127392-fra.php
115. **M. Schlemmer, S. bauer, R. Schütte, J. t. Hartmann, c. bokemeyer, c. Hosius, P. Reichardt**
Activity and side effects of imatinib in patients with gastrointestinal stromal tumors: data from a german multicenter trial.
Eur J Med Res (2011) 16: 206-212
116. **Demetri GD, Wang Y, Wehrle E, Racine A, Nikolova Z, Blanke CD, et al.**
Imatinib plasma levels are correlated with clinical benefit in patients with unresectable/metastatic gastrointestinal stromal tumors.
J Clin Oncol 2009;27:3141-7.
117. **Dematteo RP, Ballman KV, Antonescu CR, Maki RG, Pisters PW, Demetri GD, et al.**
Adjuvant imatinib mesylate after resection of localised, primary gastrointestinal stromal tumour: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial.
Lancet 2009;373:1097-104.
118. **Corless CL, Ballman KV, Antonescu CR, Kolesnikova V, Maki RG, Pisters PW, et al.**
Pathologic and molecular features correlate with long-term outcome after adjuvant therapy of resected primary GI stromal tumor: the ACOSOG Z9001 trial.
J Clin Oncol 2014;32:1563-70.
119. **Joensuu H, Eriksson M, Sundby Hall K, et al.**
One versus Three years of adjuvant imatinib for operable gastrointestinal stromal tumor : a randomized trial.
JAMA 2012; 307:1265-1272.

120. **Casali P, Le Cesne A, Velasco AP, Kotasek D, Rutkowski P, Hohenberger P, et al.**
Imatinib failure-free survival (IFS) in patients with localized gastrointestinal stromal tumors treated with adjuvant imatinib : The EORTC/AGITG/FSG/GEIS/ISG randomized controlled phase III trial.
J Clin Oncol 2013 31;suppl:abstr 10500.
121. **Demetri GD, van Oosterom AT, Garrett CR, et al.**
Efficacy and safety of sunitinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumour after failure of imatinib: a randomised controlled trial.
Lancet. 2006;368:1329-38.
122. **Heinrich MC, Maki RG, Corless CL, Antonescu CR, Harlow A, Griffith D, et al.**
Primary and secondary kinase genotypes correlate with the biological and clinical activity of sunitinib in imatinib-resistant gastrointestinal stromal tumor.
J Clin Oncol 2008;26:5352-9.
123. **Demetri GD, Van OosteromAT, Garrett CR, Blackstein ME, Shah MH, Verweij J, et al.**
Efficacy and safety of sunitinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumour after failure of imatinib: a randomised controlled trial.
Lancet.2006; 368: 1329-1338.
124. **Italiano A, Bui B.**
Aspects moléculaires et stratégies thérapeutiques des tumeurs stromales gastro-intestinales.
Bull Cancer 2008 ; 95 (1): 107-116.
125. **George S, Blay JY, Casali PG, Le Cesne A, Stephenson P, Deprimo SE, et al.**
Clinical evaluation of continuous daily dosing of sunitinib malate in patients with advanced gastrointestinal stromal tumour after imatinib failure.
Eur J Cancer 2009; 45: 1959-1968.
126. **Demetri GD, Reichardt P, Kang YK, et al.**
Efficacy and safety of regorafenib for Advanced gastrointestinal stromal tumors after failure of ilatinib and sunitinib. An international, multicentre, randomized, placebo-controlled phase 3 trial.
Lancet 2013;381;295-302.

127. **Zalcberg JR, Verweij J, Casali PG, J, Le Cesne A, Reichardt P, Blay JY et al.**
Outcome of patients with advanced gastro-intestinal Stromal tumours crossing over to a daily imatinib dose of 800 mg after progression on 400 mg.
Eur J Cancer 2005; 41 (12): 1751-1757.
128. **CLERE F, CAROLA E, HALIMI C, De GRAMONT et coll.**
Actualités sur les tumeurs stromales gastrointestinales ; à partir de sept observations de tumeurs malignes.
Rev Med Interne 2002;23:499-507.
129. **Sepe PS, Brugge WR (2009)**
A guide for the diagnosis and management of gastrointestinal stromal cell tumors.
Nat Rev Gastroenterol Hepatol 6:363-371.
130. **Choi H, Charnsangavej C, Faria SC, Macapinlac HA, Burgess MA, Patel SR, et al.**
Correlation of computed tomography and positron emission tomography in patients with metastatic gastrointestinal stromal tumor treated at a single institution with imatinib mesylate: proposal of new computed tomography response criteria.
J Clin Oncol. 2007 May 1; 25(13): 1753-1759.
131. **Mudan SS, Conlon KC, Woodruff JM, Lewis JJ, Brennan MF.**
Salvage surgery for patients with recurrent gastrointestinal sarcoma: prognostic factors to guide patients selection.
Cancer 2000; 1: 66-74.
132. **Rutkowski P, Nyckowski P, Grzesiakowska U, Nowecki ZI, Nasierowska-Guttmejer A, Pienkowski A, et al.**
The clinical characteristics and the role of surgery and imatinib treatment in patients with liver metastases from c-Kit positive gastrointestinal stromal tumors (GIST).
Neoplasma 2003; 6: 438-442.
133. **Gold JS, van der Zwan SM, Gönen M, Maki RG, Singer S, Brennan MF, et al.**
Outcome of metastatic GIST in the era before tyrosine kinase inhibitors.
Ann Surg Oncol 2007; 14: 134-142.
134. **Christian Wittekind, Carolyn C. Compton, Frederick L. Greene, Leslie H. Sobin.**
TNM residual tumor classification revisited.
Cancer, 94: 2511-2516. doi:10.1002/cncr.10492.

قسم الطبيب

أقسم بالله العظيم

أن أراقب الله في مهنتي

وأن أصون حياة الإنسان في كافة أطوارها في كل الظروف والأحوال

بإذلاً وسعي في استنقاذها من الهلاك والمرض والألم والقلق

وأن أحفظ للناس كرامتهم، وأستر عورتهم، وأكتم سرهم

وأن أكون على الدوام من وسائل رحمة الله، بإذلاً رعايتي الطبية للقريب والبعيد

للسالح والطالح، والصديق والعدو

وأن أثابر على طلب العلم، أسخره لنفع الإنسان... لا لأذاه

وأن أوقر من علمني، وأعلم من يصغرنى

وأكون أخاً لكل زميل في المهنة الطبية متعاونين على البر والتقوى،

وأن تكون حياتي مصداق إيماني في سري وعلانياتي

نقية مما يشينها تجاه الله ورسوله والمؤمنين

والله على ما أقول شهيد

الأورام السدوية المعدية المعوية

الأطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم 2016/07/13

من طرف

السيد عبد الجليل وعزيز

المزداد في 02 غشت 1988 بمراكش

لنيل شهادة الدكتوراة في الطب

الكلمات الأساسية :

الأورام السدوية المعدية المعوية- علم الأوبئة - الجراحة - العلاج الموجه - تطور

اللجنة

الرئيس	ع. اللوزي	السيد
	أستاذ في الجراحة العامة	
المشرفة	م. الخشاني	السيدة
	أستاذة مبرزة في العلاج بالأشعة	
الحكام	ر. البرني	السيد
	أستاذ مبرز في الجراحة العامة	
	ز. سملاي	السيدة
	أستاذة مبرزة في طب الجهاز الهضمي	
	خ. الرباني	السيد
	أستاذ مبرز في الجراحة العامة	