



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

ANNEE 2017

THESE N° 023

Diagnostic et prise en charge des tumeurs stromales gastro-intestinales

THESE

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 13/02/2017

PAR

Mlle. Fatima Ezzahra LAIRANI

Née le 30 Juillet 1991 à SAFI

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

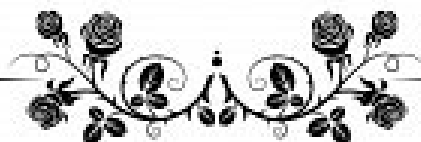
MOTS CLES :

Tumeurs stromales gastro-intestinales - Diagnostic - Endoscopie
Traitement - Pronostic

JURY

Mr.	B. FINECH Professeur de Chirurgie générale	PRESIDENT
Mme.	K. KRATI Professeur de Gastro - entérologie	RAPPORTEUR
Mme.	N. CHERIF IDRISI EL GANOUNI Professeur de Radiologie	} JUGES
Mme.	Z. SAMLANI Professeur agrégé de Gastro - entérologie	

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ



إِقْرَأْ بِاسْمِ رَبِّكَ الَّذِي خَلَقَ ۝ خَلَقَ الْإِنْسَانَ
مِنْ عَلَقٍ ۝ إِقْرَأْ وَرَبُّكَ الْأَكْرَمُ ۝ الَّذِي
عَلَّمَ بِالْقَلَمِ ۝ عَلَّمَ الْإِنْسَانَ مَا لَمْ يَعْلَمْ ۝
صدق الله العظيم



Serment d'hippocrate

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

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

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

Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.

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

Les médecins seront mes frères.

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

Je maintiendrai 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.





LISTE DES
PROFESSEURS

UNIVERSITE CADI AYYAD
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
MARRAKECH

Doyens Honoraires : Pr. Badie Azzaman MEHADJI
: Pr. Abdelhaq ALAOUI YAZIDI

ADMINISTRATION

Doyen : Pr. Mohammed BOUSKRAOUI
Vice doyen à la Recherche et la Coopération : Pr. Mohamed AMINE
Vice doyen aux Affaires Pédagogiques : Pr. Redouane EL FEZZAZI
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
ADERDOUR Lahcen	Oto- rhino- laryngologie	FOURAIJI Karima	Chirurgie pédiatrique B
ADMOU Brahim	Immunologie	GHANNANE Houssine	Neurochirurgie
AIT BENALI Said	Neurochirurgie	KISSANI Najib	Neurologie
AIT-SAB Imane	Pédiatrie	KRATI Khadija	Gastro- entérologie
AKHDARI Nadia	Dermatologie	LAOUAD Inass	Néphrologie
AMAL Said	Dermatologie	LMEJJATI Mohamed	Neurochirurgie
AMINE Mohamed	Epidémiologie- clinique	LOUZI Abdelouahed	Chirurgie – générale
ASMOUKI Hamid	Gynécologie- obstétrique B	MAHMAL Lahoucine	Hématologie - clinique
ASRI Fatima	Psychiatrie	MANOUDI Fatiha	Psychiatrie

BENELKHAIAT BENOMAR Ridouan	Chirurgie - générale	MANSOURI Nadia	Stomatologie et chiru maxillo faciale
BOUMZEBRA Drissi	Chirurgie Cardio- Vasculaire	MOUDOUNI Said Mohammed	Urologie
BOURROUS Monir	Pédiatrie A	MOUTAJ Redouane	Parasitologie
BOUSKRAOUI Mohammed	Pédiatrie A	MOUTAOUAKIL Abdeljalil	Ophthalmologie
CHABAA Laila	Biochimie	NAJEB Youssef	Traumato- orthopédie
CHELLAK Saliha	Biochimie- chimie	NEJMI Hicham	Anesthésie- réanimation
CHERIF IDRISSE EL GANOUNI Najat	Radiologie	OULAD SAIAD Mohamed	Chirurgie pédiatrique
CHOULLI Mohamed Khaled	Neuro pharmacologie	RAJI Abdelaziz	Oto-rhino-laryngologie
DAHAMI Zakaria	Urologie	SAIDI Halim	Traumato- orthopédie
EL ADIB Ahmed Rhassane	Anesthésie- réanimation	SAMKAOUI Mohamed Abdenasser	Anesthésie- réanimation
EL FEZZAZI Redouane	Chirurgie pédiatrique	SARF Ismail	Urologie
EL HATTAOUI Mustapha	Cardiologie	SBIHI Mohamed	Pédiatrie B
EL HOUDZI Jamila	Pédiatrie B	SOUMMANI Abderraouf	Gynécologie- obstétrique A/B
ELFIKRI Abdelghani	Radiologie	TASSI Noura	Maladies infectieuses
ESSAADOUNI Lamiaa	Médecine interne	YOUNOUS Said	Anesthésie- réanimation
ETTALBI Saloua	Chirurgie réparatrice et plastique	ZOUHAIR Said	Microbiologie

Professeurs Agrégés

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABKARI Imad	Traumato- orthopédie B	EL KHAYARI Mina	Réanimation médicale
ABOU EL HASSAN Taoufik	Anesthésie- réanimation	EL MGHARI TABIB Ghizlane	Endocrinologie et maladies métaboliques
ABOUCHADI Abdeljalil	Stomatologie et chir maxillo faciale	FADILI Wafaa	Néphrologie
ABOUSSAIR Nisrine	Génétique	FAKHIR Bouchra	Gynécologie- obstétrique A

ADALI Imane	Psychiatrie	HACHIMI Abdelhamid	Réanimation médicale
ADALI Nawal	Neurologie	HADEF Rachid	Immunologie
AGHOUTANE El Mouhtadi	Chirurgie pédiatrique A	HAJJI Ibtissam	Ophtalmologie
AISSAOUI Younes	Anesthésie - réanimation	HAOUACH Khalil	Hématologie biologique
AIT AMEUR Mustapha	Hématologie Biologique	HAROU Karam	Gynécologie- obstétrique B
AIT BENKADDOUR Yassir	Gynécologie- obstétrique A	HOCAR Ouafa	Dermatologie
ALAOUI Mustapha	Chirurgie- vasculaire périphérique	JALAL Hicham	Radiologie
ALJ Soumaya	Radiologie	KAMILI El Ouafi El Aouni	Chirurgie pédiatrique B
AMRO Lamyae	Pneumo- phtisiologie	KHALLOUKI Mohammed	Anesthésie- réanimation
ANIBA Khalid	Neurochirurgie	KHOUCHANI Mouna	Radiothérapie
ARSALANE Lamiae	Microbiologie - Virologie	KOULALI IDRISSE Khalid	Traumato- orthopédie
ATMANE El Mehdi	Radiologie	KRIET Mohamed	Ophtalmologie
BAHA ALI Tarik	Ophtalmologie	LAGHMARI Mehdi	Neurochirurgie
BAIZRI Hicham	Endocrinologie et maladies métaboliques	LAKMICHI Mohamed Amine	Urologie
BASRAOUI Dounia	Radiologie	LOUHAB Nisrine	Neurologie
BASSIR Ahlam	Gynécologie- obstétrique A	MADHAR Si Mohamed	Traumato- orthopédie A
BELBARAKA Rhizlane	Oncologie médicale	MAOULAININE Fadl mrabih rabou	Pédiatrie (Neonatalogie)
BELKHOU Ahlam	Rhumatologie	MATRANE Aboubakr	Médecine nucléaire
BEN DRISS Laila	Cardiologie	MEJDANE Abdelhadi	Chirurgie Générale
BENCHAMKHA Yassine	Chirurgie réparatrice et plastique	MOUAFFAK Youssef	Anesthésie - réanimation
BENHIMA Mohamed Amine	Traumatologie - orthopédie B	MOUFID Kamal	Urologie
BENJILALI Laila	Médecine interne	MSOUGGAR Yassine	Chirurgie thoracique

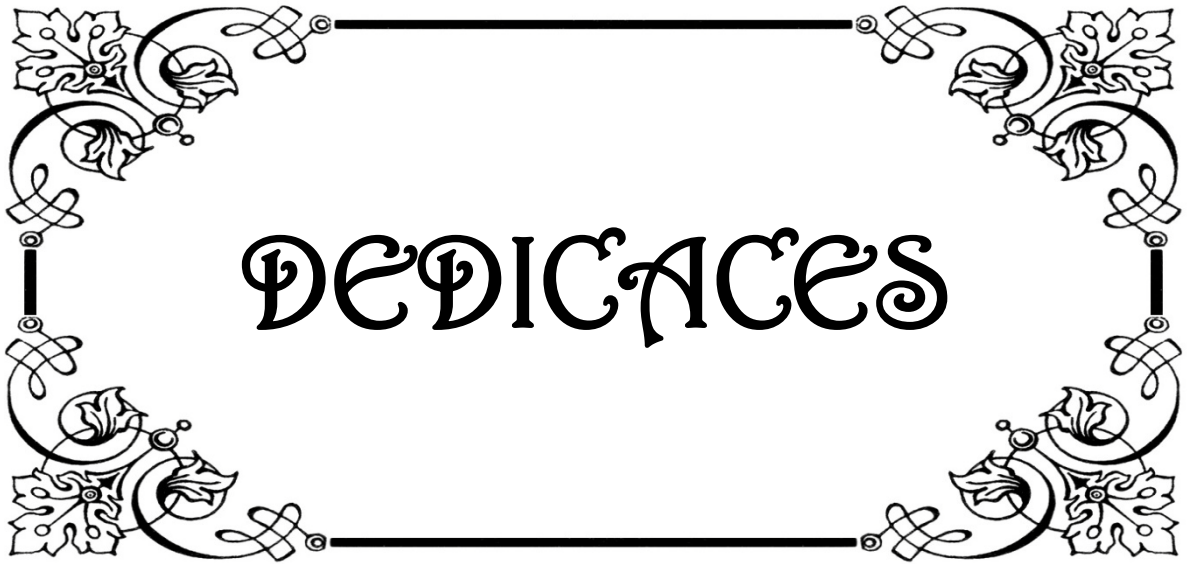
BENLAI Abdeslam	Psychiatrie	NARJISS Youssef	Chirurgie générale
BENZAROUEL Dounia	Cardiologie	NOURI Hassan	Oto rhino laryngologie
BOUCHENTOUF Rachid	Pneumo- phtisiologie	OUALI IDRISSE Mariem	Radiologie
BOUKHANNI Lahcen	Gynécologie- obstétrique B	OUBAHA Sofia	Physiologie
BOUKHIRA Abderrahman	Toxicologie	QACIF Hassan	Médecine interne
BOURRAHOUAT Aicha	Pédiatrie B	QAMOUSS Youssef	Anesthésie- réanimation
BSISS Mohamed Aziz	Biophysique	RABBANI Khalid	Chirurgie générale
CHAFIK Rachid	Traumato- orthopédie A	RADA Noureddine	Pédiatrie A
DRAISS Ghizlane	Pédiatrie	RAIS Hanane	Anatomie pathologique
EL AMRANI Moulay Driss	Anatomie	RBAIBI Aziz	Cardiologie
EL ANSARI Nawal	Endocrinologie et maladies métaboliques	ROCHDI Youssef	Oto-rhino- laryngologie
EL BARNI Rachid	Chirurgie- générale	SAMLANI Zouhour	Gastro- entérologie
EL BOUCHTI Imane	Rhumatologie	SORAA Nabila	Microbiologie - virologie
EL BOUIHI Mohamed	Stomatologie et chir maxillo faciale	TAZI Mohamed Illias	Hématologie- clinique
EL HAOUATI Rachid	Chiru Cardio vasculaire	ZAHLANE Kawtar	Microbiologie - virologie
EL HAOURY Hanane	Traumato- orthopédie A	ZAHLANE Mouna	Médecine interne
EL IDRISSE SLITINE Nadia	Pédiatrie	ZAOUI Sanaa	Pharmacologie
EL KARIMI Saloua	Cardiologie	ZIADI Amra	Anesthésie - réanimation

Professeurs Assistants

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABDEFETTAH Youness	Rééducation et Réhabilitation Fonctionnelle	HAZMIRI Fatima Ezzahra	Histologie – Embryologie - Cytogénétique

ABDOU Abdessamad	Chiru Cardio vasculaire	IHBIBANE fatima	Maladies Infectieuses
ABIR Badreddine	Stomatologie et Chirurgie maxillo faciale	JANAH Hicham	Pneumo- phtisiologie
ADARMOUCH Latifa	Médecine Communautaire (médecine préventive, santé publique et hygiène)	KADDOURI Said	Médecine interne
AIT BATAHAR Salma	Pneumo- phtisiologie	LAFFINTI Mahmoud Amine	Psychiatrie
ALAOUI Hassan	Anesthésie - Réanimation	LAHKIM Mohammed	Chirurgie générale
AMINE Abdellah	Cardiologie	LAKOUICHMI Mohammed	Stomatologie et Chirurgie maxillo faciale
ARABI Hafid	Médecine physique et réadaptation fonctionnelle	LALYA Issam	Radiothérapie
ARSALANE Adil	Chirurgie Thoracique	LOQMAN Souad	Microbiologie et toxicologie environnementale
ASSERRAJI Mohammed	Néphrologie	MAHFOUD Tarik	Oncologie médicale
BELBACHIR Anass	Anatomie- pathologique	MARGAD Omar	Traumatologie - orthopédie
BELHADJ Ayoub	Anesthésie - Réanimation	MLIHA TOUATI Mohammed	Oto-Rhino - Laryngologie
BENHADDOU Rajaa	Ophtalmologie	MOUHADI Khalid	Psychiatrie
BENJELLOUN HARZIMI Amine	Pneumo- phtisiologie	MOUHSINE Abdelilah	Radiologie
BENNAOUI Fatiha	Pédiatrie (Neonatalogie)	MOUNACH Aziza	Rhumatologie
BOUCHENTOUF Sidi Mohammed	Chirurgie générale	MOUZARI Yassine	Ophtalmologie
BOUKHRIS Jalal	Traumatologie - orthopédie	NADER Youssef	Traumatologie - orthopédie
BOUZERDA Abdelmajid	Cardiologie	NADOUR Karim	Oto-Rhino - Laryngologie
CHETOUI Abdelkhalek	Cardiologie	NAOUI Hafida	Parasitologie Mycologie
CHRAA Mohamed	Physiologie	NASSIM SABAH Taoufik	Chirurgie Réparatrice et Plastique
DAROUASSI Youssef	Oto-Rhino - Laryngologie	OUERIAGLI NABIH Fadoua	Psychiatrie


DIFFAA Azeddine	Gastro- entérologie	REBAHI Houssam	Anesthésie - Réanimation
EL HARRECH Youness	Urologie	RHARRASSI Isam	Anatomie-patologique
EL KAMOUNI Youssef	Microbiologie Virologie	SAJIAI Hafsa	Pneumo- phtisiologie
EL KHADER Ahmed	Chirurgie générale	SALAMA Tarik	Chirurgie pédiatrique
EL MEZOUARI EI Moustafa	Parasitologie Mycologie	SAOUAB Rachida	Radiologie
EL OMRANI Abdelhamid	Radiothérapie	SEDDIKI Rachid	Anesthésie - Réanimation
ELQATNI Mohamed	Médecine interne	SERGHINI Issam	Anesthésie - Réanimation
ESSADI Ismail	Oncologie Médicale	SERHANE Hind	Pneumo- phtisiologie
FAKHRI Anass	Histologie- embyologie cytogénétique	TOURABI Khalid	Chirurgie réparatrice et plastique
FDIL Naima	Chimie de Coordination Bioorganique	ZARROUKI Youssef	Anesthésie - Réanimation
FENNANE Hicham	Chirurgie Thoracique	ZEMRAOUI Nadir	Néphrologie
GHAZI Mirieme	Rhumatologie	ZIDANE Moulay Abdelfettah	Chirurgie Thoracique
GHOZLANI Imad	Rhumatologie	ZOUIZRA Zahira	Chirurgie Cardio- Vasculaire
Hammoune Nabil	Radiologie		



DEDICACES

« Soyons reconnaissants aux personnes qui nous donnent du bonheur ; elles sont les charmants jardiniers par qui nos âmes sont fleuries » Marcel Proust .

Je me dois d'avouer pleinement ma reconnaissance à toutes les personnes qui m'ont soutenue durant mon parcours, qui ont su me hisser vers le haut pour atteindre mon objectif. C'est avec amour, respect et gratitude que je dédie cette thèse ...



**Louange à Dieu tout puissant, qui m'a
permis de voir ce jour tant attendu.**

J'ai l'immense honneur de dédier ce travail à tous
ceux qui me sont chers :

A ma très chère maman Samira Aloubi

*Tu m'as donné la vie, le plus précieux de tous
les cadeaux. Sans toi, chère maman, je ne
suis qu'un corps sans âme. Je respire ton
amour au quotidien. Tu es la lanterne qui
illumine mon chemin, ma boussole quand je
perds le nord. Ma mère est un puits
inépuisable d'amour, un océan de tendresse
et un ouragan d'émotions. Tu es
l'incarnation de la bonté, tu as toujours su
donner et donner sans compter. Dans tes
bras j'ai grandi, petit à petit ; et aujourd'hui
je ne serais pas là sans toi ma chère maman.
Oui ! C'est grâce à toi que je deviens médecin.
Pour toutes les peines que tu as endurées en
m'accompagnant durant ce long parcours, je
ne peux qu'exprimer ma gratitude absolue.
Ces quelques mots ne sauront te prouver
maman combien je t'aime. Puisse Dieu, le
tout puissant, te préserver et t'accorder
santé, longue vie et bonheur.*

*A mon très cher papa Sidi Mohamed
Lairani*

*Tu as toujours été mon idole dans la vie.
Depuis ma tendre enfance, tu m'as
inculqué la soif du savoir et la passion
de la médecine. Tu m'as entourée
d'attention, orientée dans la vie ; tu m'as
chérie et protégée. Tu as cru en moi
quand j'ai perdu espoir, tu m'as hissée
vers le haut quand j'ai baissé mes bras.
Cher papa, tu es un homme de cœur, je
ne suis pas la seule à l'affirmer. Tu as
toujours fait preuve d'humilité,
d'honnêteté et de bonté. Je t'ai regardé
en œuvres, papa, depuis toute petite.
J'espère pouvoir t'honorer un jour et
faire ta fierté comme tu as fait la
mienne. Ce travail est la concrétisation
de ton rêve le plus cher et le fruit de tes
encouragements. J'aimerais pouvoir te
rendre tout l'amour et la dévotion que
tu nous as offerts, mais une vie entière
ne suffirait aucunement. Puisse Dieu, le
tout puissant, te préserver et t'accorder
santé, longue vie et bonheur.*

A mes sœurs Mariem et Oumaïma

Les mots ne suffisent guère pour exprimer l'attachement, l'amour et l'affection que je porte pour vous. J'espère que je remplis bien le rôle de votre soeur. Mes deux chéries, je vous dédie ce travail en témoignage des liens qui nous unissent. Puisseions-nous rester unis et fidèles à l'éducation que nous avons reçue.

Mariem, ma très chère soeur, je suis si fière de toi, tu es ma sœur et plus que ma meilleure amie. Merci pour ton soutien le long de mon parcours, merci pour m'avoir toujours aidé à faire le bon choix dans la vie et à y voir plus clair pour que je ne puisse me perdre. Je ne peux que te souhaiter bonheur et réussite. Que dieu te guide et t'aide à concrétiser tes désirs.

Oumaïma, ma très chère, tu es ma sœur, mon amie et ma confidente. Je ne pourrais jamais imaginer ma vie sans toi. Tu es ce petit rayon de soleil qui procure chaleur et tendresse. Puisse-tu garder ta pureté et ta joie de vivre. Je te souhaite tout le bonheur du monde.



*A ma très chère tante El Ghalia Aloubi
En souvenir des moments merveilleux que
nous avons passés et aux liens solides qui nous
unissent.*

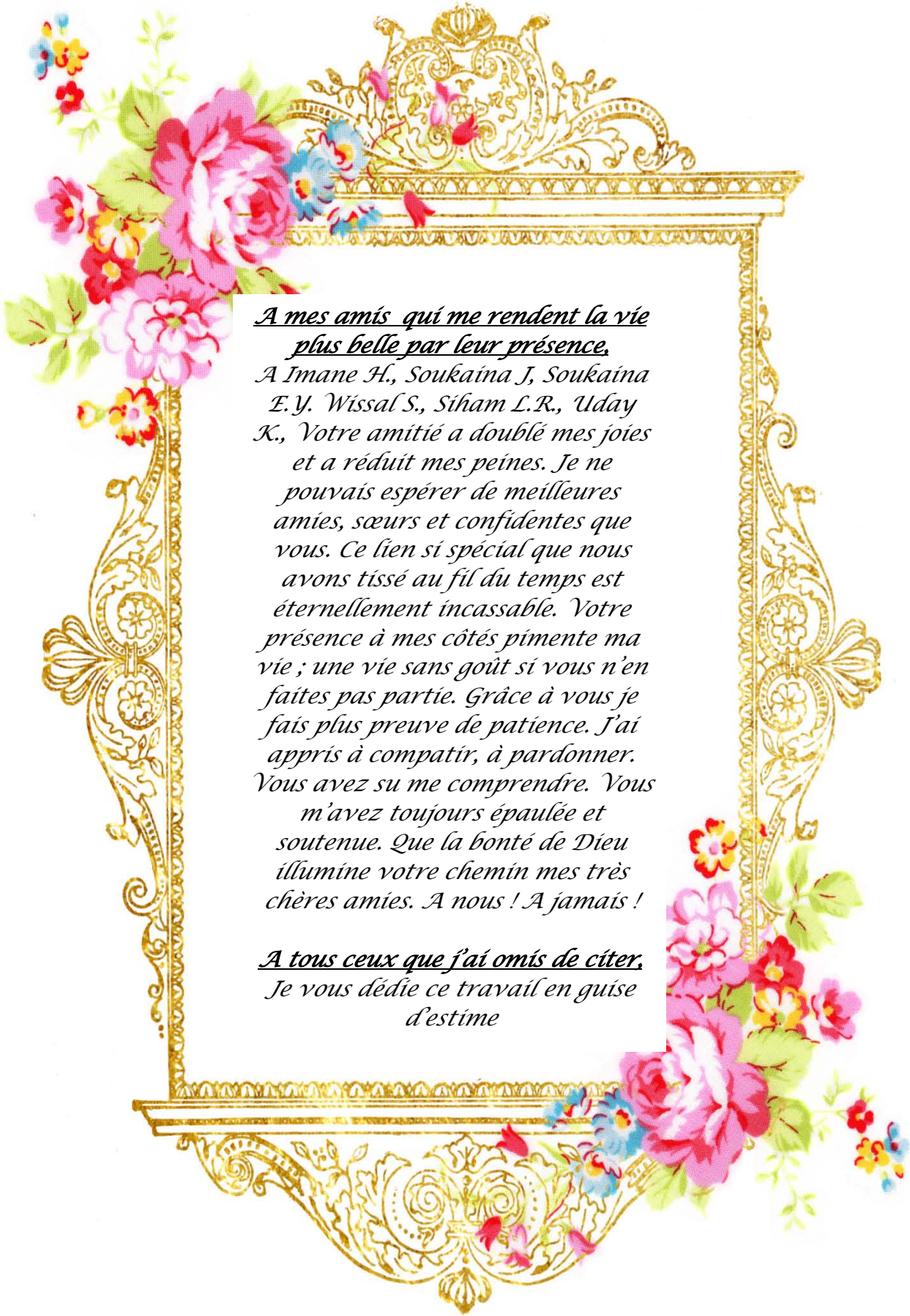
*Un grand merci pour ton soutien, tes
encouragements, ton aide.
J'ai trouvé en toi le refuge de mes chagrins et
mes secrets.*

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



*A ma famille maternelle, A ma famille
paternelle.*

*Merci pour votre amour. Vos
encouragements m'ont été d'un grand
soutien. Vous vous êtes montrés de bons
conseils. Vous avez toujours été à
l'écoute. Petits et grands, veuillez
trouver dans ce travail, l'expression de
mon affection. Que dieu vous bénisse et
vous garde en bonne santé.*



*A mes amis qui me rendent la vie
plus belle par leur présence,*

*A Imane H., Soukaina J, Soukaina
E.Y. Wissal S., Siham L.R., Uday
K., Votre amitié a doublé mes joies
et a réduit mes peines. Je ne
pouvais espérer de meilleures
amies, sœurs et confidentes que
vous. Ce lien si spécial que nous
avons tissé au fil du temps est
éternellement incassable. Votre
présence à mes côtés pimente ma
vie ; une vie sans goût si vous n'en
faites pas partie. Grâce à vous je
fais plus preuve de patience. J'ai
appris à compatir, à pardonner.
Vous avez su me comprendre. Vous
m'avez toujours épaulée et
soutenue. Que la bonté de Dieu
illumine votre chemin mes très
chères amies. A nous ! A jamais !*

*A tous ceux que j'ai omis de citer,
Je vous dédie ce travail en guise
d'estime*



I REMERCIEMENTS I

A Mon Maitre et Président de Jury :

Professeur FINECH Benasser

Pour le grand honneur que vous nous faites en acceptant de juger et de présider ce travail de thèse. Votre sérieux, votre compétence et votre sens du devoir nous ont énormément marqués. Veuillez trouver ici l'expression de notre respectueuse considération et notre profonde admiration pour toutes vos qualités scientifiques et humaines. Ce travail est pour nous l'occasion de vous témoigner notre profonde gratitude.

A Mon Maitre et Rapporteur de thèse :

Professeur KRATI Khadija

Il nous est impossible de dire en quelques mots ce que nous vous devons. Vous nous avez fait le grand honneur de nous confier ce travail et d'accepter de le diriger. Ceci est le fruit de vos efforts. Vous nous avez toujours réservé le meilleur accueil, malgré vos obligations professionnelles. Vos encouragements inlassables, votre amabilité, votre disponibilité et votre gentillesse méritent toute admiration. Nous saisissons cette occasion pour vous exprimer notre profonde gratitude tout en vous témoignant notre respect.

A Mon Maitre et Juge :

Professeur CHERIF IDRISSE EL GANOUNI Najat

Nous sommes très honorés de votre présence parmi nous. Vous avez accepté humblement de juger ce travail de thèse. Ceci nous touche infiniment et nous tenons à vous exprimer notre profonde reconnaissance. Veuillez accepter, cher maitre, l'assurance de notre estime.

*A mon Maitre et juge :
Professeur OUBAHA Sofia*

Vous nous faites l'honneur d'accepter avec une très grande amabilité de siéger parmi notre jury de thèse. Votre savoir et votre sagesse suscitent toute notre admiration. Veuillez accepter ce travail, en gage de notre grand respect et de notre profonde reconnaissance

*A mon Maitre et juge :
Professeur SAMLANI Zouhour*

Nous vous remercions d'avoir répondu à notre souhait de vous voir siéger parmi nos membres du jury. En acceptant d'évaluer notre travail, vous nous accordez un très grand honneur. Veuillez accepter l'expression de nos considérations les plus distinguées.

*A toute personne qui a contribué
de près ou de loin à la réalisation de ce travail*



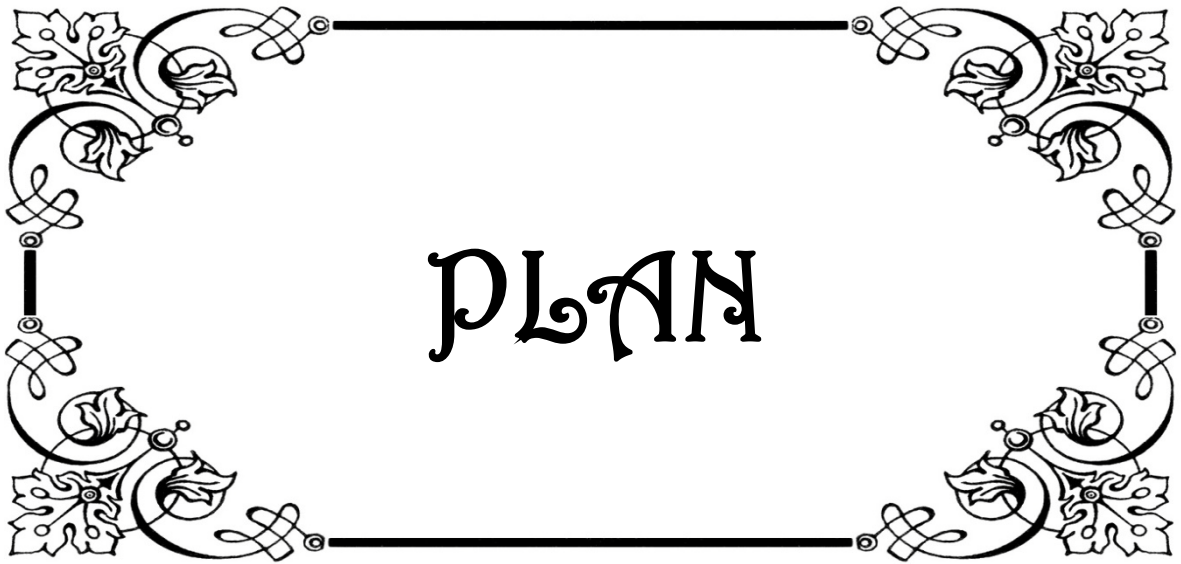
ABREVIATIONS

LISTE DES ABREVIATIONS

ABC/PO	:	Complexe avidine–biotine peroxydase
AFC	:	Association française de chirurgie
AFIP	:	Armed forces institute pathology
AML	:	Actine musculaire lisse
AMM	:	Autorisation de mise sur le marché
ASA	:	American Society of Anesthesiologists
ASCO	:	American Society of Clinical Oncology
ATCD	:	Antécédent
ATP	:	Adenosine triphosphate
BCR–ABL	:	Breakpoint cluster region–Abelson
CALP	:	Calponine
CEAH	:	Chimio–embolisation intra–artériellehépatique
CGH	:	Comparative genomic hybridization
CHU	:	Centre hospitalier universitaire
CIP	:	Chimiothérapie intrapéritonéale
CRP	:	C Reactive Protein
EE	:	Echoendoscopie
EORTC	:	European Organization for Research and Treatment of Cancer
ESMO	:	European Society for Medical Oncology
F	:	Femme
FFCD	:	Federation francophone de cancerologie digestive
FOGD	:	Fibroscopie oesogastroduodenale
GANT	:	Gastrointestinal autonomus nerve tumors
GEU	:	Grossesse extra uterine
GIPACT	:	Gastrointestinal interstitiel Pacemaker cell Tumors
GIST	:	Gastrointestinal stromal tumour
H	:	Homme
HCD	:	H–caldesmone

HE	:	Hématoxyline-éosine
HPF	:	High-power fields
HTA	:	Hypertension artérielle
ICC	:	Interstitial cell of Cajal
IPDC	:	Injection du produit du contraste
IRM	:	Imagerie par résonance magnétique
ITK	:	Inhibiteur de tyrosine kinase
JM	:	Juxta-membranaire
LMC	:	Leucémie myéloïde chronique
MSKCC	:	Memorial sloan-kettering cancer center
NF1	:	Neurofibromatose
NIH	:	National institute of health
NSE	:	Neuronespécifique enolase
OMS	:	Organisation mondiale de la santé
ORL	:	Otorhinolaryngologie
PCNA	:	Proliferating cell nuclear antigen
PDGF	:	Platelet derived growth factor
PDGFRA	:	Platelet derived growth factor receptor α
pkch	:	Protéine kinase C theta
PNET	:	Tumeur neuroectodermique périphérique
PS100	:	Protéine s100
RCP	:	Réunion de concertation pluridisciplinaire
RECIST	:	Response Evaluation Criteria In Solid Tumors
REL	:	Réticulumendoplasmiquelisse
SCF	:	Stem cell factor
SD	:	Syndrome
SIST	:	Tumeurs stromales de l'intestin grêle
SMA	:	Smooth Muscle Actin
TDM	:	Tomodensitométrie

TEP- FDG : Tomographie par émission de positrons utilisant le fluoroxyglucose
TK : Tyrosine kinase
TOGD : Transit oesogastroduodéal
TSD : Tumeurstromale digestive
VEGF : Vascular Endothelial Growth Factor
VEGFR2 : Vascular Endothelial Growth Factor Receptor2
VS : Vitesse de sédmentation



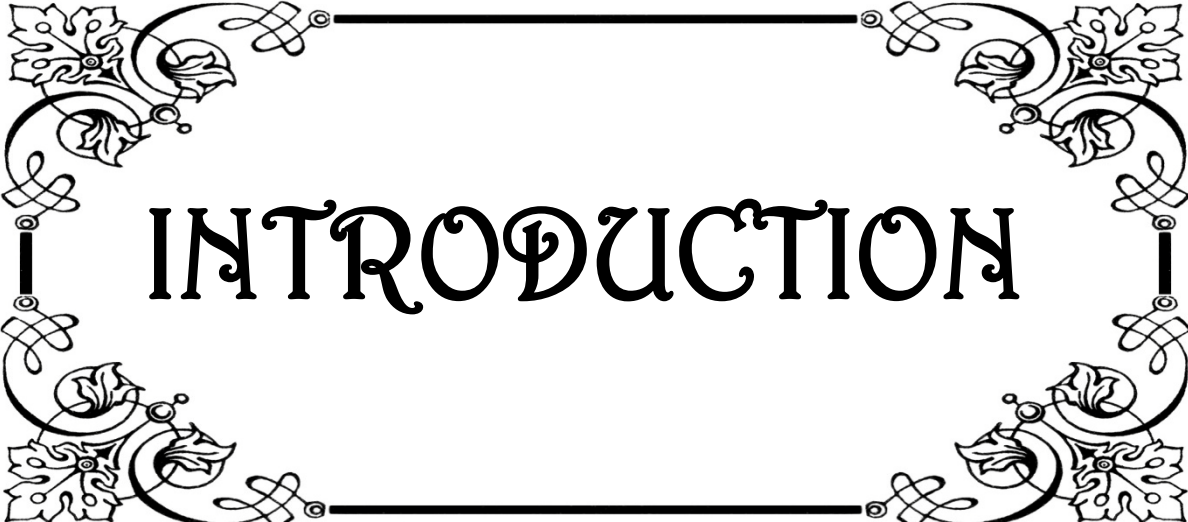
PLAN

INTRODUCTION	01
PATIENT ET METHODES	04
I. BUT DE L'ETUDE :	05
1. Objectif général :	05
2. Objectifs spécifiques :	05
II. PATIENTS ET METHODE :	05
1. Cadre, type et période d'étude :	05
2. Sélection des patients	05
2.1 Critères d'inclusion	05
2.2 Critères d'exclusion	05
3. Recueil des données	06
4. Analyse des données	06
RESULTATS	07
I. DONNEES DEMOGRAPHIQUES ET EPIDEMIOLOGIQUES	08
1. Age	08
2. Sexe	08
3. Niveau socio-économique et couverture sanitaire	09
4. Fréquence hospitalière	09
4.1. Recrutement annuel :	09
4.2. Fréquence par rapport au reste des cancers digestifs	10
II. DONNEES CLINIQUES	10
1. Antécédents	10
2. Profil clinique	11
2.1. Circonstances de découverte :	11
2.2. Délai entre l'apparition des symptômes et la première consultation	12
2.3. Les signes fonctionnels	12
2.4. Signes physiques	13
III. DONNEES PARACLINIQUES	15
1. Evaluation biologique	15
2. Evaluation morphologique	15
2.1. Echographique :	16
2.2. Scannographique	16
2.3. Endoscopique	17
2.4. Echo endoscopique	18
2.5. L'imagerie par résonance magnétique	19
2.6. Opacifications digestives	19
IV. REPARTITION TUMORALE	19
1. Selon la localisation	19
2. Selon les associations lésionnelles (GIST syndromiques)	20
V. MOYENS DE CONFIRMATION DIAGNOSTIQUE	20
1. Etude histologique des prélèvements biopsiques	20
2. Etude histologique sur pièces chirurgicales	21
VI. DONNEES ANATOMOPATHOLOGIQUES	21

1. Macroscopie	21
1.1. Taille tumorale	21
1.2. Mode de développement	21
2. Microscopie	21
2.1. Type cellulaire	21
2.2. Profil immuno-histochimique	21
2.3. Profil moléculaire	22
3. Grade histo-pronostique et critères de malignité	23
3.1. La taille tumorale	23
3.2. L'index mitotique	23
3.3. Classification selon les différents scores histopronostiques	24
VII. EVALUATION DE L'EXTENSION TUMORALE	26
VIII. DONNEES THERAPEUTIQUES ET PRISE EN CHARGE :	27
1. Traitement chirurgical	27
2. Traitement médical	27
2.1. Imatinib	27
2.2. Sunitinib	27
2.3. Tolérance du traitement médical	28
IX. EVOLUTION	28
X. MORTALITE	29
DISCUSSION	30
I. DEFINITION	31
II. HISTORIQUE	32
III. ETIOPATHOGENIE	34
1. Origine cellulaire des GIST	34
1.1. Origine des GIST : les cellules interstitielles de Cajal (ICC)	34
1.2. Origine des GIST : une cellule précurseur des ICC	36
2. Pathogénie des GIST : rôle central de la protéine KIT	36
2.1. Le récepteur KIT : structure et fonctionnement normal	36
2.2. Mutations des gènes Kit et PDGFRA et induction de la cancérogenèse des GIST	38
2.3. Autres anomalies génétiques intervenant dans la pathogénie des GIST	41
2.4. Conséquences des anomalies génétiques : activation constitutive du récepteur KIT et développement des GIST	41
IV. ETUDE EPIDEMIOLOGIQUE	42
1. Incidence	42
2. Age	43
3. Sexe	44
4. Race	44
5. Siège	44
V. ETUDE CLINIQUE	47
1. Mode de découverte	47

2.	Délai de consultation	48
3.	Les signes fonctionnels	49
3.1	Les hémorragies digestives	50
3.2	La douleur	50
3.3	Autres signes fonctionnels	50
4.	Signes physiques	51
4.1.	Evaluation de l'état général	51
4.2.	L'examen physique	52
5.	Formes cliniques : Les associations lésionnelles	53
5.1.	Triade de Carney	53
5.2.	Maladie de Recklinghausen	54
5.3.	Formes familiales	54
VI.	ETUDE PARACLINIQUE	55
1.	Explorations radiologiques	56
1.1.	Echographie	56
1.2.	La tomodensitométrie	56
1.3.	L'IRM	58
1.4.	La tomographie par émission de positrons	59
2.	Explorations digestives	61
2.1.	Endoscopie	61
2.2.	Echo-endoscopie	63
2.3.	Vidéo-capsule endoscopique	66
2.4.	Opacifications digestives	66
3.	Biologie	68
VII.	DIAGNOSTIC POSITIF	68
1.	Moyens de confirmation	68
1.1.	La biopsie	68
1.2.	La ponction biopsie à l'aiguille fine	69
1.3.	La chirurgie	71
2.	Etude anatomo-pathologique	73
2.1.	Etude morphologique	73
2.2.	Etude immunohistochimique	79
3.	Caractéristiques moléculaires	91
3.1.	Nature des altérations génétiques liées aux GIST	91
3.2.	Indications de la recherche d'altérations des gènes Kit et PDGFRA	91
3.3.	Techniques de détection des altérations des gènes Kit et PDGFRA	91
3.4.	D'autres anomalies génétiques	92
VIII.	DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL DES GIST	93
1.	Léiomyomes	94
2.	Schwannomes	95
3.	Polype fibroïde inflammatoire	95
4.	Tumeur desmoïde (fibromatose intra-abdominale)	96

5.	Léiomyosarcome	96
6.	Liposarcome indifférencié	96
7.	Mélanome	97
8.	Tumeur fibreuse solitaire	97
9.	Séminome	97
IX.	PRONOSTIC ET CRITERES DE MALIGNITE	97
1.	Critères cliniques	97
1.1.	L'âge	97
1.2.	Le sexe	98
1.3.	Le caractère asymptotique et la découverte fortuite:	98
1.4.	La localisation tumorale	98
2.	Critères morphologiques	98
3.	Critères anatomopathologiques	98
3.1.	La macroscopie	98
3.2.	Les facteurs histopronostiques	99
3.3.	Les facteurs immunohistochimiques	103
4.	Facteurs cytogénétiques et profils mutationnels	103
X.	PRISE EN CHARGE	106
1.	Bilan pré-thérapeutique	106
1.1.	Le bilan d'extension	106
1.2.	Le bilan d'opérabilité	106
2.	Traitement :	106
2.1.	But	106
2.2.	Les moyens	107
2.3.	Indications thérapeutiques et résultats	118
3.	Algorithmes de prise en charge	130
4.	Surveillance	132
4.1.	Modalités de surveillance	133
4.2.	Surveillance après résection à visée curative	134
4.3.	Critères d'évaluation par imagerie et surveillance au cours d'un traitement par imatinib	134
5.	Evolution et pronostic	136
5.1.	Rémission complète	136
5.2.	Rémission partielle	137
5.3.	Stabilisation	137
5.4.	Progression	137
5.5.	Récidives locales et récidives métastatiques	138
	CONCLUSION	140
	ANNEXES	143
	RESUMES	158
	BIBLIOGRAPHIE	164



INTRODUCTION

Les tumeurs stromales digestives ou « Gastro-intestinal stromal tumors » (GIST), sont les tumeurs conjonctives les plus fréquentes du tube digestif [1].

Ces tumeurs siègent le plus souvent dans l'estomac, mais elles sont également rencontrées tout le long du tractus digestif, exceptionnellement dans le mésentère et le rétropéritoine [2].

Elles ont longtemps été source de controverses par rapport à leur histogénèse (musculaire ou nerveuse), leur classification ainsi que leur pronostic. Bien que leur description initiale date de 1983, ce n'est qu'à la découverte récente de la protéine c kit et de la mutation de son gène codant que les GIST ont été réellement individualisées [2].

La localisation des GIST à la musculature, tout le long du tractus digestif, et leur expression quasi-constante de KIT suggèrent fortement que ces tumeurs dérivent des cellules interstitielles de Cajal [1].

Ceci dit, ce n'est que depuis le début du millénaire que les GIST ont été identifiées en entité à part entière, et distinguées des autres tumeurs mésoenchymateuses digestives telles les léiomyomes, léiomyosarcomes ou schwannomes [1].

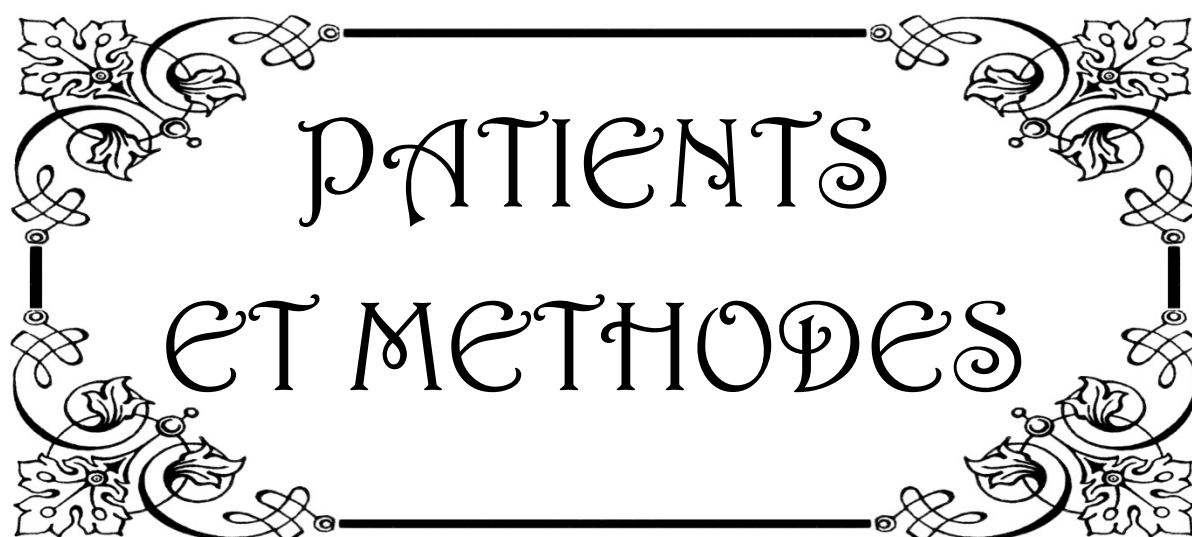
Elles sont le plus souvent asymptomatiques, découvertes fortuitement lors d'une endoscopie digestive ou d'une intervention chirurgicale. Elles peuvent cependant se révéler par des symptômes digestifs peu spécifiques, à savoir une hémorragie digestive ou une douleur abdominale [2]

La principale problématique soulevée par ces tumeurs est leur évolution et leur éventuelle malignité ; un raisonnement basé sur plusieurs paramètres : taille de la tumeur, index mitotique de la tumeur et sa localisation dans le tractus digestif [3].

Leur traitement est généralement chirurgical, elles sont peu radio ou chimiosensibles. Cependant l'avènement des thérapies ciblées, en l'occurrence le STI 571 (Imatinib), qui est un

inhibiteur des tyrosines kinases, a prouvé son efficacité quant aux tumeurs stromales agressives récidivantes et métastatiques. Cette thérapie a révolutionné le pronostic de ces tumeurs [2, 3, 4]

*L*e but de notre étude est de dresser le profil épidémiologique, clinique, morphologique, anatomopathologique et thérapeutique des GIST dans notre structure. Nous rapportons les résultats recensés lors d'une étude descriptive rétrospective de 30 cas colligés au service de gastro-entérologie au CHU Mohamed VI de Marrakech durant une période de 9 ans et demi allant de Janvier 2007 à Juin 2016. Ceci nous permettra de mettre le point sur les difficultés rencontrées lors du diagnostic et de la prise en charge de ce type de néoplasme.



PATIENS
ET METHODES

I. But de l'étude :

1. Objectif général :

Etudier les aspects épidémiologiques, cliniques, morphologiques, anatomo-pathologiques, thérapeutiques et évolutifs des tumeurs stromales gastro–intestinales.

2. Objectifs spécifiques :

- i. Enumérer les principaux tableaux cliniques des tumeurs stromales gastro–intestinales et les circonstances de leur découverte
- ii. Mettre le point sur les difficultés rencontrées lors du diagnostic
- iii. Décrire les différentes modalités thérapeutiques et leurs résultats
- iv. Apprécier le pronostic global des tumeurs stromales gastro–intestinales

II. Patients et Méthode :

1. Cadre, type et période d'étude :

Il s'agit d'une étude rétrospective descriptive, auditant 30 cas de GIST diagnostiqués et suivis au service de gastro–entérologie du CHU Mohamed VI de Marrakech, et ce durant une période de 9 ans et demi, allant de Janvier 2007 à Juin 2016.

2. Sélection des patients :

2.1. Critères d'inclusion :

Nous avons inclus dans notre étude tous les cas de tumeurs digestives diagnostiquées comme GIST au moyen d'investigations paracliniques (notamment histologiques).

2.2. Critères d'exclusion :

Ont été exclus de l'étude les dossiers des malades comportant des données incomplètes concernant des variables majeures telles que les données histologiques, les comptes rendus opératoires et l'évaluation du suivi.

3. Recueil des données :

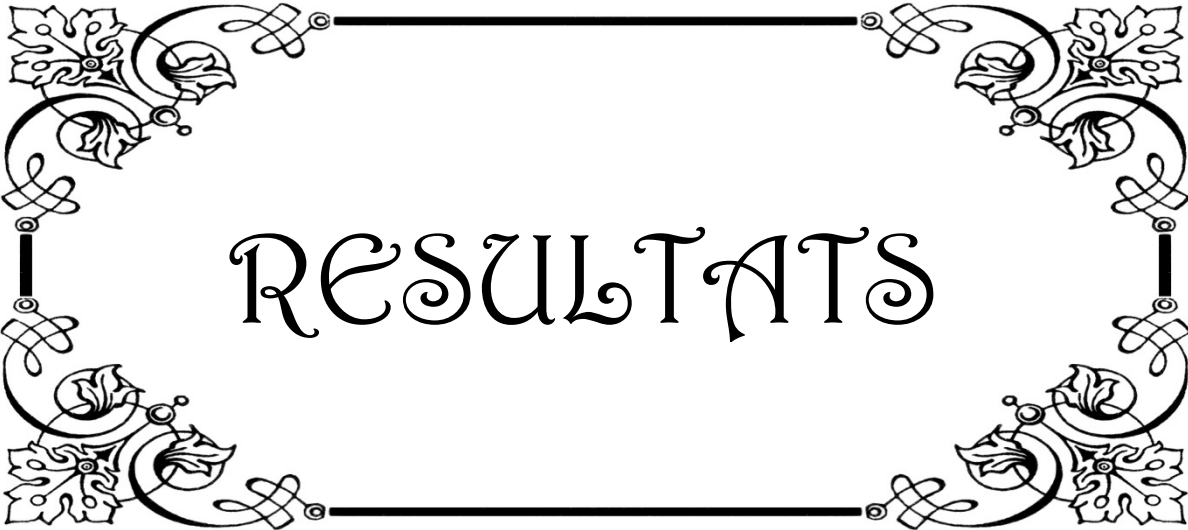
Cette étude a été basée sur l'exploitation des dossiers cliniques en recueillant les principales données, listées selon les catégories suivantes, et ce sur une fiche d'exploitation (annexe 1) :

- ✓ Les données démographiques : âge, sexe.
- ✓ Les données cliniques : mode de révélation, délai d'apparition des symptômes, données de l'examen clinique
- ✓ Les données morphologiques : aspect et siège de la lésion, données de l'endoscopie digestive, imagerie (Echographie abdominale ; tomodensitométrie abdominale).
- ✓ Les données anatomo-pathologiques macroscopiques et microscopiques.
- ✓ Les données thérapeutiques médico-chirurgicales
- ✓ Et enfin les données évolutives.

4. Analyse des résultats :

Le logiciel SPSS dans sa version 12 a été utilisé pour l'analyse statistique des données. Ces dernières ont été converties en pourcentage, en moyenne ou en médiane.

L'étude est de type descriptif, nous avons procédé par calcul des moyennes pour les variables quantitatives et par effectifs et pourcentages pour les variables qualitatives.



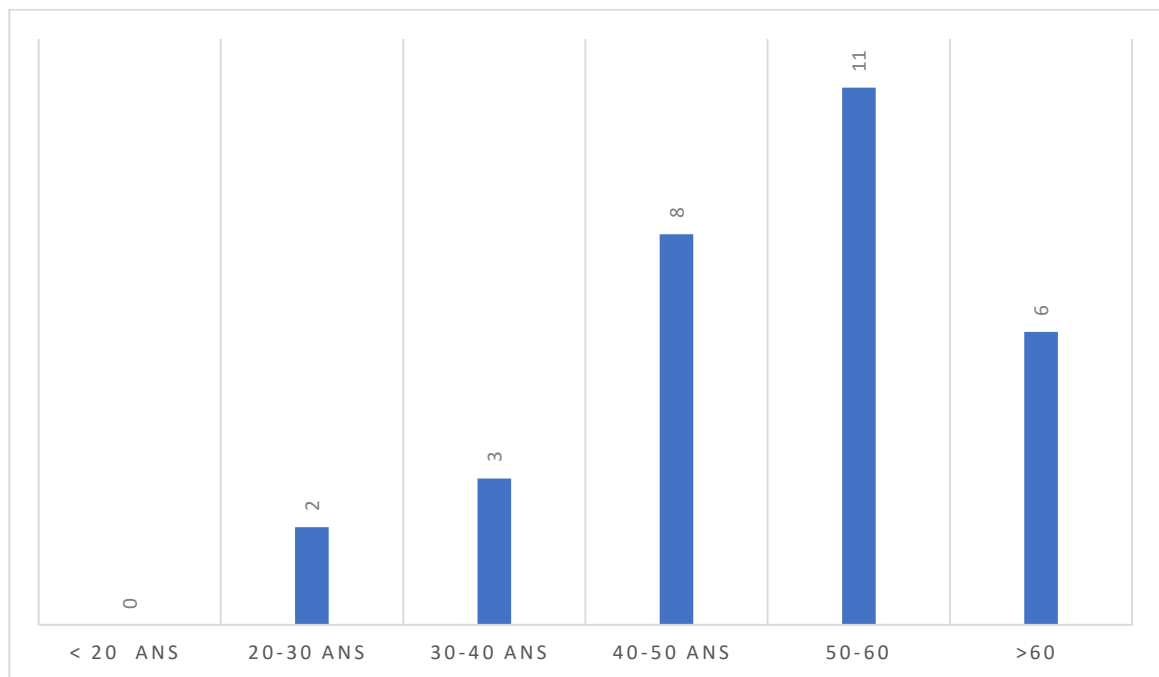
RESULTATS

I. Données démographiques et épidémiologiques :

1. Age :

L'âge de nos patients variait entre 23 et 80 ans avec une moyenne de 56 ans.

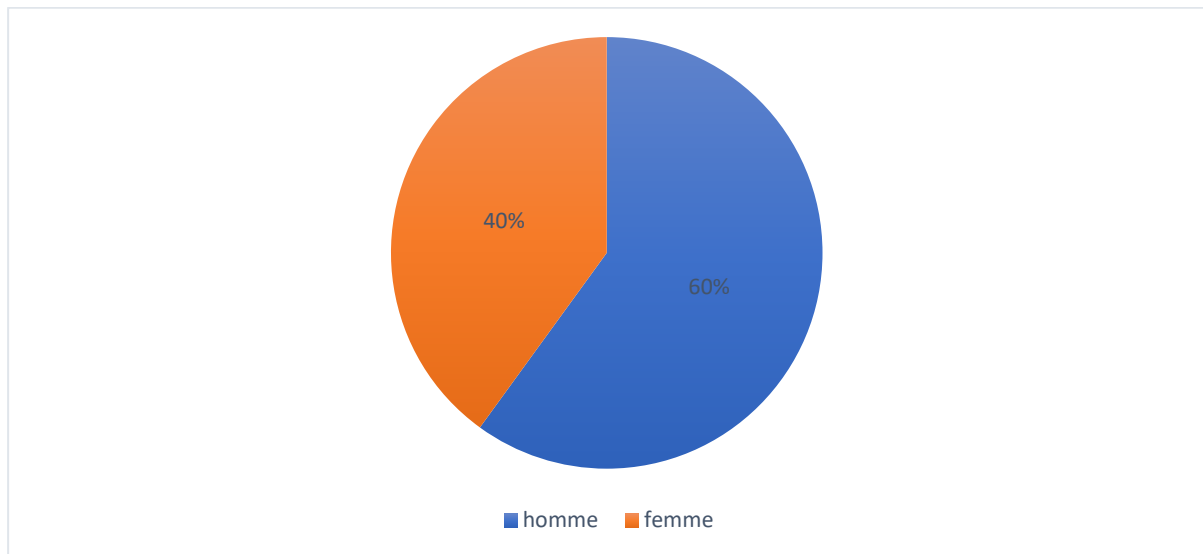
Le graphique 1 correspond à la répartition des sujets de notre étude en fonction des différentes tranches d'âge.



Graphique 1 : Répartition des sujets selon l'âge

2. Sexe :

Nous avons noté une légère prédominance masculine, avec un sexe ratio H/F de 1.5. En effet, les hommes représentaient 60% versus 40% pour les femmes, comme représenté sur le graphique 2.



Graphique 2 : Répartition des patients selon le sexe

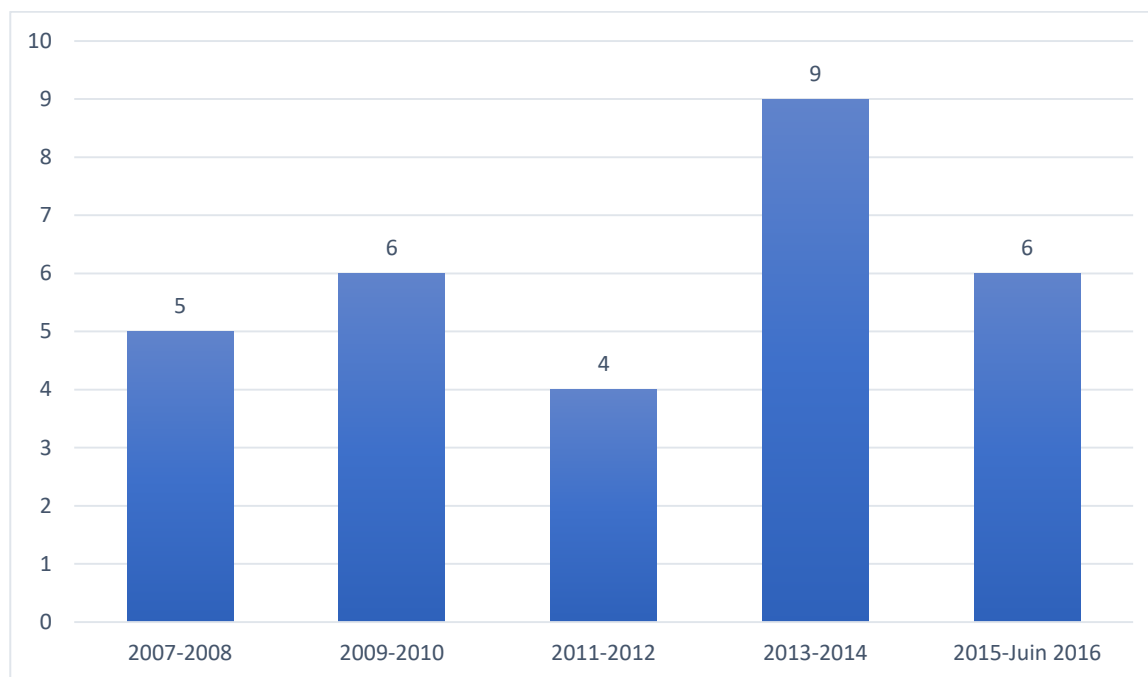
3. Niveau socio-économique et couverture sanitaire :

83,3% de nos patients avaient un bas niveau socio-économique, soit n= 25. 24 patients étaient ramédistes et 2 mutualistes. Cependant, 4 patients ne disposaient d'aucune couverture sanitaire.

4. Fréquence hospitalière :

4.1. Recrutement annuel :

Environ 3.15 cas de tumeurs stromales gastro-intestinales ont été recrutés chaque année, avec un pic pour la période 2013-2014 comme schématisé sur l'histogramme suivant. (Graphique 3)



Graphique 3 : Répartition annuelle des cas de GIST

4.2. Fréquence par rapport au reste des cancers digestifs :

Les tumeurs stromales gastro-intestinales représentaient approximativement 2% de l'ensemble des cancers digestifs durant la durée de l'étude.

II. Données cliniques

1. Antécédents :

Les antécédents personnels de nos patients sont représentés dans le tableau 1. Nous retrouvons en chef de fil la notion de tabagisme qui a été recensée chez 8 malades, soit 26.6%, tous étaient de sexe masculin. Les différents antécédents recensés figurent dans le tableau 1.

Tableau I : ATCDs personnels recueillis chez les malades dans notre série

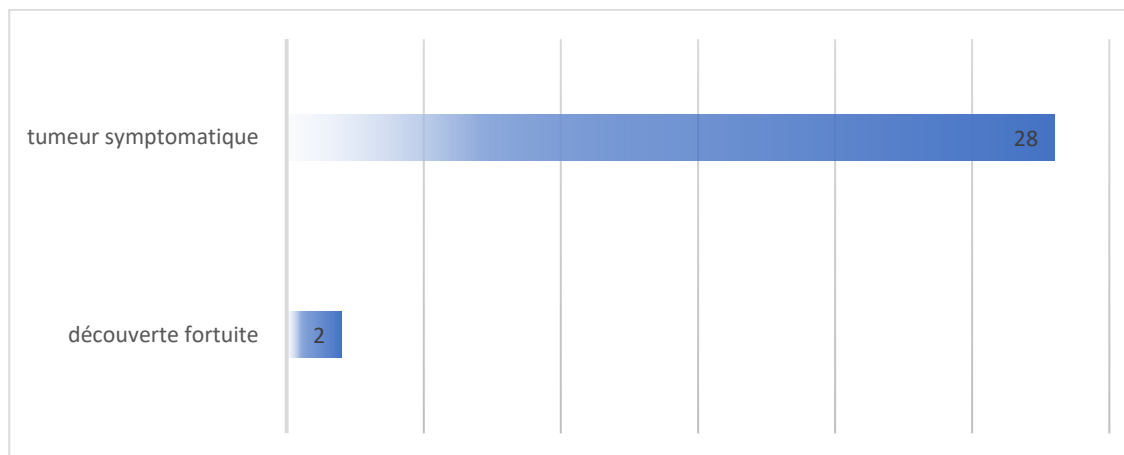
Antécédents	Pourcentage
Médicaux	
Diabète	6,6%
Tuberculose pulmonaire traitée	3,3%
Hyperthyroïdie	3,3%
Anémie ferriprive	3,3%
HTA	3,3%
Chirurgicaux	
Kyste ovarien symptomatique	3,3%
GEU	3,3%
Cholecystectomie	3,3%
Hernie inguinale compliquée	3,3%
Néo du larynx (laryngectomie totale)	3,3%
Toxiques	
Tabagisme	26,6%
Alcoolisme	3,3%

En ce qui concerne les antécédents familiaux, 3 de nos patients avaient des antécédents familiaux de néoplasie (ORL, col et sein). Aucun cas de GIST n'a été signalé chez les familles de nos patients.

2. Profil clinique

2.1. Circonstances de découverte :

La découverte était fortuite dans 2 cas (6.6%). La GIST était donc cliniquement symptomatique chez les 28 autres patients comme détaillés ci-dessous. (Graphique 4)



Graphique 4 : Répartition selon le mode de découverte fortuite/symptomatique

2.2. Délai entre l'apparition des symptômes et la première consultation :

La symptomatologie évoluait en moyenne depuis de 8.7 mois, avec des extrêmes allant de 0 à 48 mois.

La majorité des patients symptomatiques avaient consulté dans un délai de 6 à 12 mois du début des symptômes.

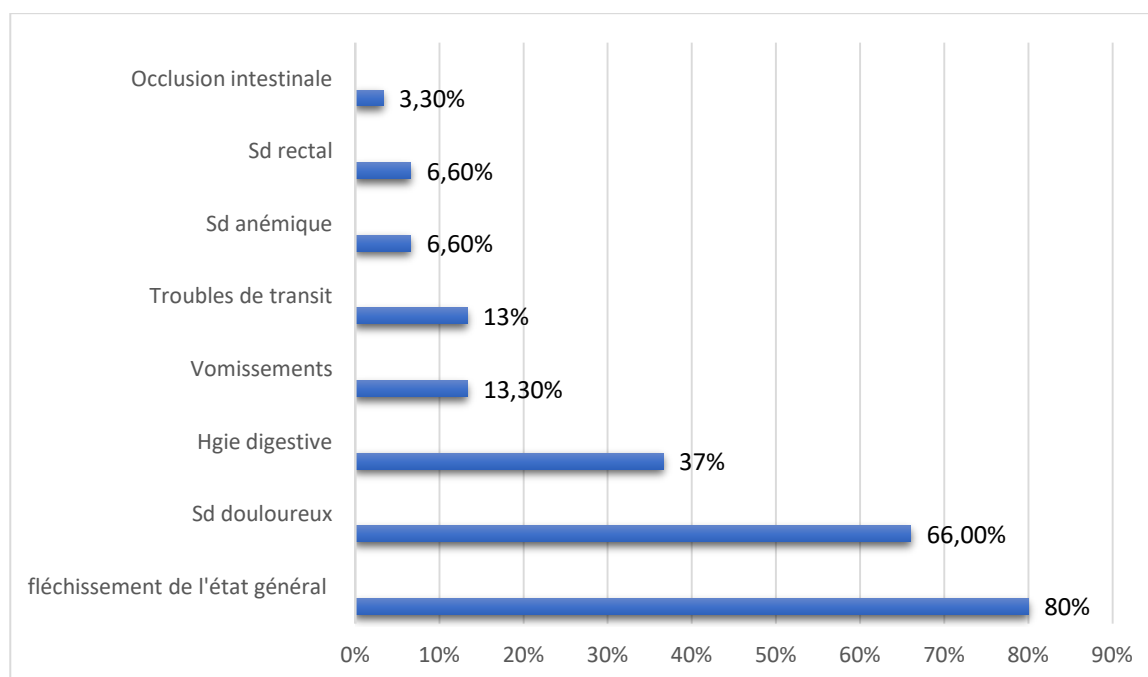
2.3. Les signes fonctionnels :

La symptomatologie clinique était riche (présentée dans le graphique 5) dominée par :

- ✓ Fléchissement de l'état général associé à l'amaigrissement : 24 patients sur 30 soit 80%.
- ✓ Le syndrome douloureux : 66% (n=20 cas)
 - Les épigastralgies : 43% (n=13)
 - Douleur abdominale atypique : 16,6%. (n=5)
 - Douleur de l'hypochondre droit : 6.6% (n=2)
- ✓ Le syndrome hémorragique : a été observé chez 11 patients soit 36.6% sous forme de :
 - Hémorragie digestive haute à type d'hématémèses et/ou de méléonas chez 6 malades : 20%
 - Hémorragie digestive basse à type de rectorragies dans 16.6% des cas (n=5)
- ✓ Vomissements : 4 patients sur 30 soit 13,3%.

- ✓ Troubles de transit dans 4 cas soit 13.3%.
- ✓ Un syndrome rectal : 6,6% (n=2)
- ✓ Syndrome anémique chronique sans hémorragie extériorisée : 2 patients soit 6.6% des cas.

Un cas d'occlusion intestinale aiguë a été retrouvé dans notre étude. C'est d'ailleurs un patient qui a été opéré dans la foulée vu ce tableau d'abdomen aigu.



Graphique 5 : Signes fonctionnels révélateurs de la tumeur dans notre série

2.4. Signes physiques :

a. Evaluation de l'état général :

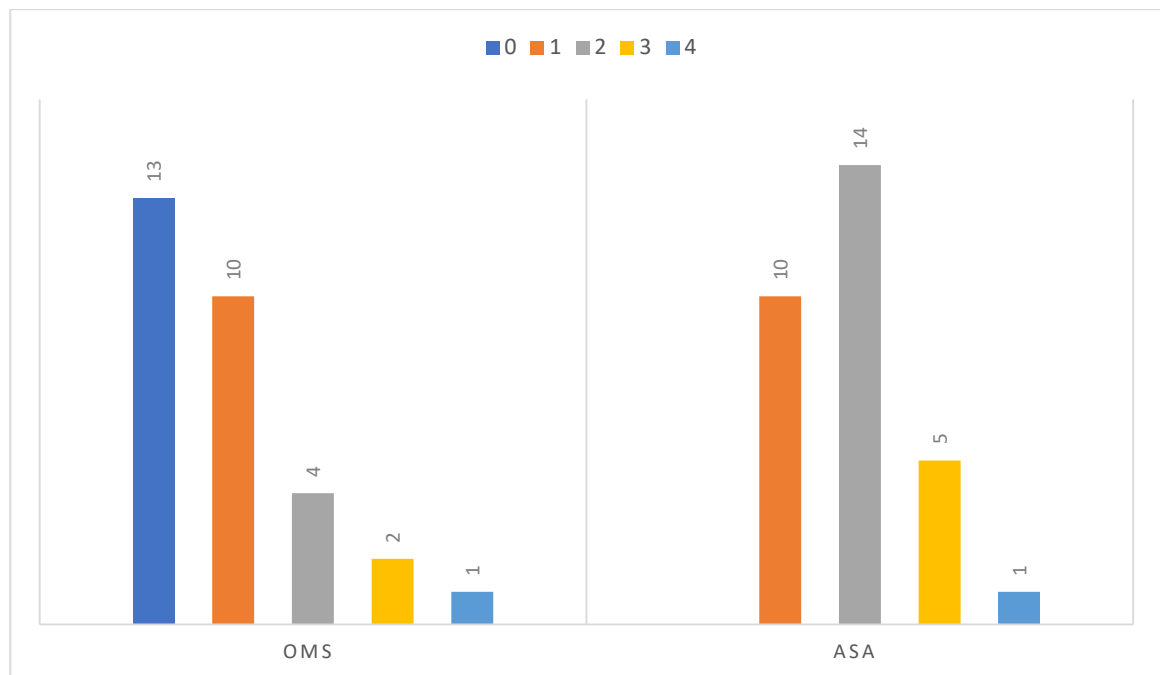
Une appréciation globale de l'état général des malades était réalisée par le billet du Performans status (Annexe 2) et par le score de l'ASA pré-opératoire (Annexe 3). Les résultats sont rapportés sur le graphique 6.

- Score de l’OMS :

Le score de l’OMS était de 0 chez 13 patients (43.3%), 1 chez 10 patients (33,3%), 2 chez 4 patients (13.3%), 3 chez 2 patients (6.6%) et 4 chez un seul patient (3.3%).

- ASA score :

Le score ASA pré-thérapeutique était de I chez 10 patients (33.3%), II chez 14 patients (46.6%), III chez 5 patients (16.6%) et IV chez un seul patient (3.3%).



Graphique 6 : Evaluation de l’état général chez les malades de notre série selon les score de l’OMS et de l’ASA.

b. Examen physique :

L’examen clinique, réalisé à l’admission du malade, avait révélé :

- Une masse abdominale palpable chez 11 patients soit 36.6%
- Une sensibilité abdominale chez 7 patients soit 23.3%
- Un toucher rectal pathologique chez 2 malades qui avaient une localisation rectale basse de la tumeur soit 6.6% des cas.

III. Données paracliniques :

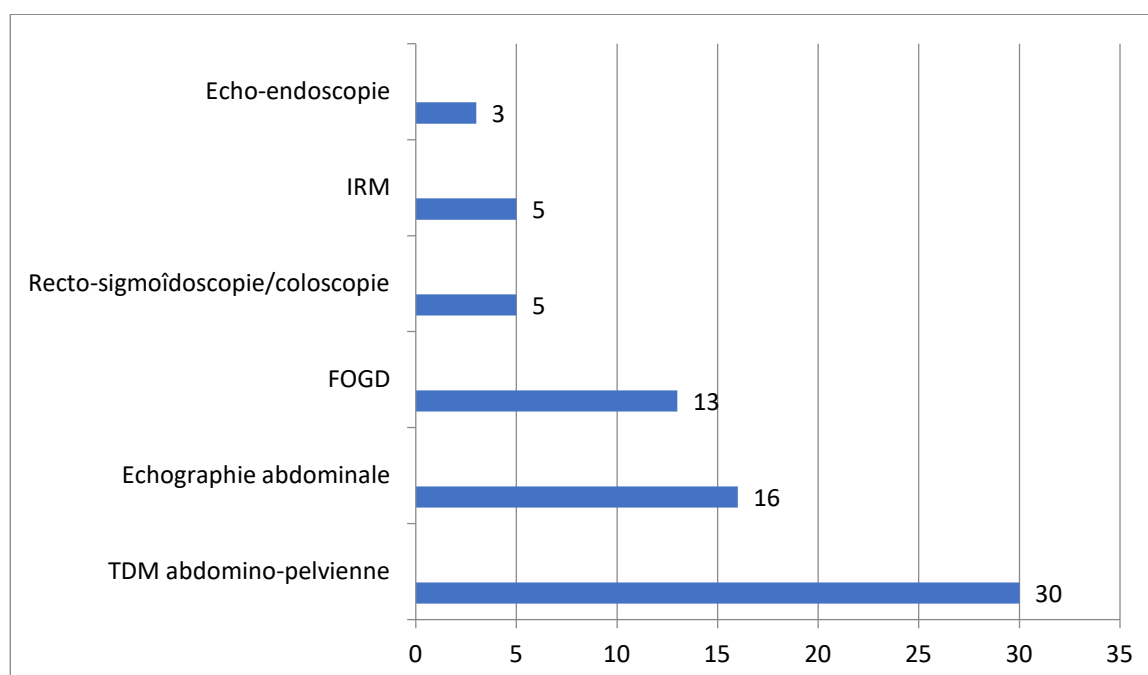
Afin d'étayer le diagnostic étiologique des symptômes précédents, une batterie de bilans clinico-morphologiques ont été réalisés.

1. Evaluation biologique :

Dans 13 cas, une anémie hypochrome microcytaire a été retrouvée, avec un taux moyen d'Hémoglobine de 10,2 g/dl variant entre 9 et 10,5 g/dl. La ferritinémie moyenne était de 5ng/ml.

2. Evaluation morphologique :

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



Graphique 7 : Explorations digestives et radiologiques réalisées chez nos malades

2.1. Echographique :

Une échographie abdominale a été réalisée chez 16 patients soit 53,3%.

Elle avait objectivé :

- Une masse d'échostructure tissulaire hypo-échogène hétérogène :
- Epigastrique dans 8 cas
- Abdomino-pelvienne dans un 3 cas
- Des nodules hépatiques dans 3 cas
- Un épanchement libre de la grande cavité dans 1 seul cas

L'échographie n'a pas montré d'anomalies dans un seul des 16 cas.

Elle avait cependant permis de guider la biopsie dans 5 cas.

2.2. Scannographique :

Une TDM abdomino-pelvienne (C-, C+) a été réalisée chez la totalité des patients de notre série, permettant de visualiser chez eux le processus tumoral, soit une sensibilité de 100%.

L'aspect typique était :

- Une masse tissulaire bien limitée hypodense spontanément hétérogène, avec prise de contraste hétérogène après IPDC dans 14 cas
- Masse ayant les mêmes caractéristiques scannographiques avec un aspect pseudopolypoïde chez 4 patients.
- Masse arrondie bien limitée hyper-vascularisée avec saignement intra tumoral actif dans un seul cas (de siège gastrique révélée par un état de choc hémorragique et ayant nécessité une gastrectomie hémostatique en urgence)
- Dans 11 cas il s'agissait d'un processus tumoral sans particularités scannographiques apparentes, dans 5 cas au dépens de l'estomac, dans 4 cas au dépens du rectum et dans 2 cas au dépens du grêle.

Elle nous a permis de réaliser des biopsies par scannoguidage chez 3 patients.

2.3. Endoscopique :

a. Fibroscopie digestive haute

Une fibroscopie oeso-gastroduodénale a été réalisée chez 13 patients soit 43 % des cas :

- Dans 6 cas pour hémorragie digestive haute
- Et dans 7 cas pour épigastralgies chroniques avec fléchissement de l'état général.

Elle a retrouvé :

- Pour les GIST gastriques
 - Un aspect de tumeur sous muqueuse dans 6 cas
 - Un aspect de compression extrinsèque gastrique dans 3 cas
 - Un processus ulcéro bourgeonnant gastrique dans 2 cas
- Pour les GIST duodénales
 - Un aspect de compression extrinsèque : 1 cas
 - Une tumeur sous muqueuse à surface ulcérée : 1 cas

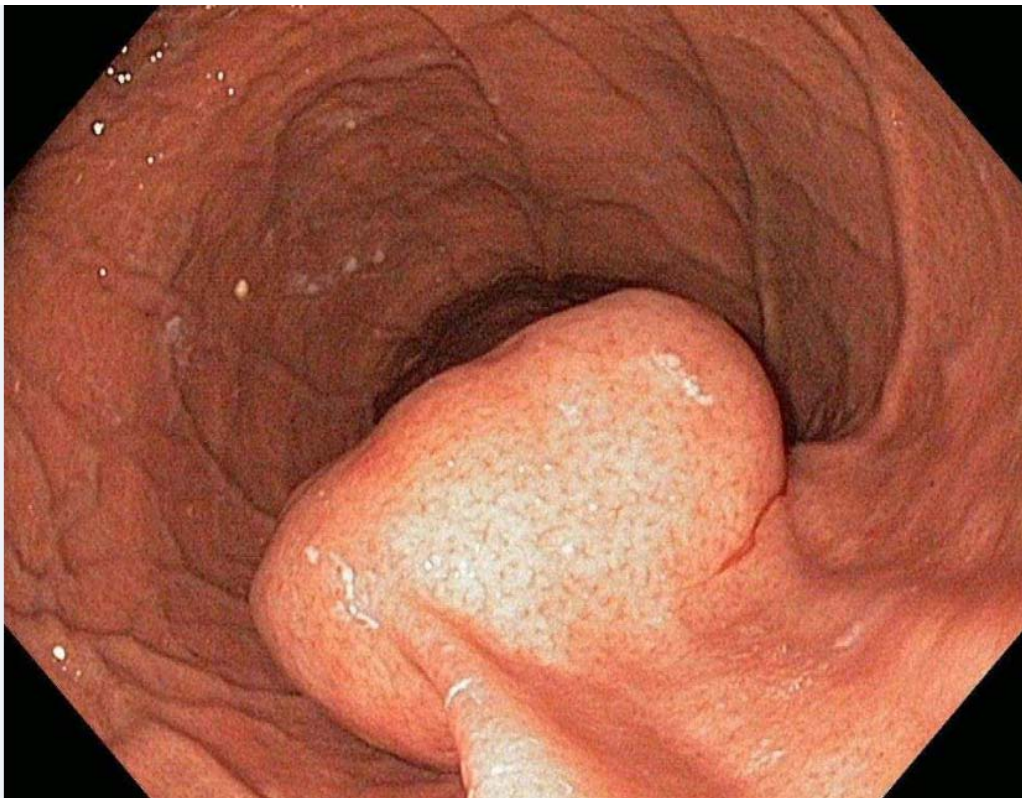


Figure 1 : Aspect endoscopique d'une GIST gastrique

b. Recto-sigmoidoscopie, coloscopie totale :

Une rectoscopie complétée par une coloscopie totale a été réalisée chez 5 patients.

Ce geste a permis d'objectiver :

- Un aspect de tumeur sous muqueuse dans 3 cas, avec déformation de la première valvule de Houston chez une patiente.
- Un processus ulcératif chez 2 patients

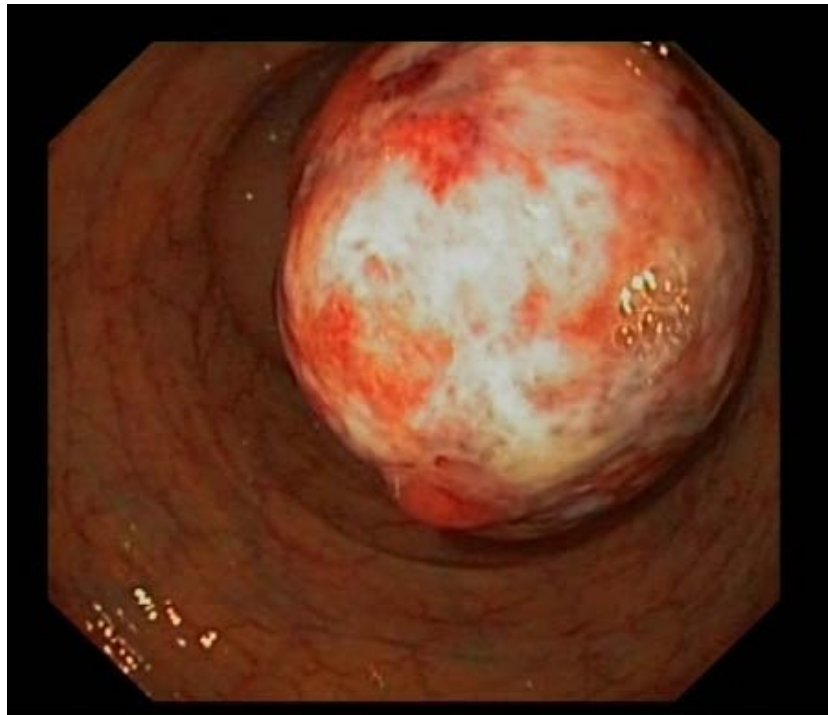


Figure 2 : aspect endoscopique d'une GIST colo-rectale

2.4. Echo endoscopique :

Une écho-endoscopie haute a été réalisée chez 3 malades mettant en évidence un aspect de tumeur mésenchymateuse se développant dans le muscle lisse, hypoéchogène, ovalaire, à limites régulières, se développant à partir de la quatrième couche hypoéchogène (correspondant à la musculature).

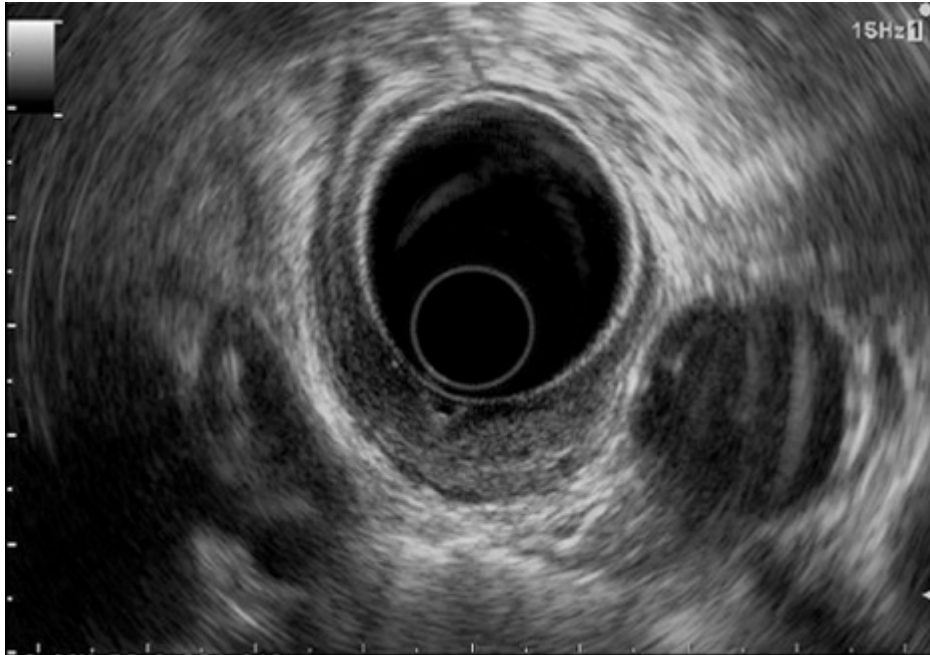


Figure 3 : Aspect échographie endoscopique d'une GIST rectale

2.5. L'imagerie par résonance magnétique : IRM :

Elle a été réalisée chez 5 de nos malades ayant une localisation rectale pour mieux apprécier l'extension loco-régionale de la tumeur.

2.6. Opacifications digestives :

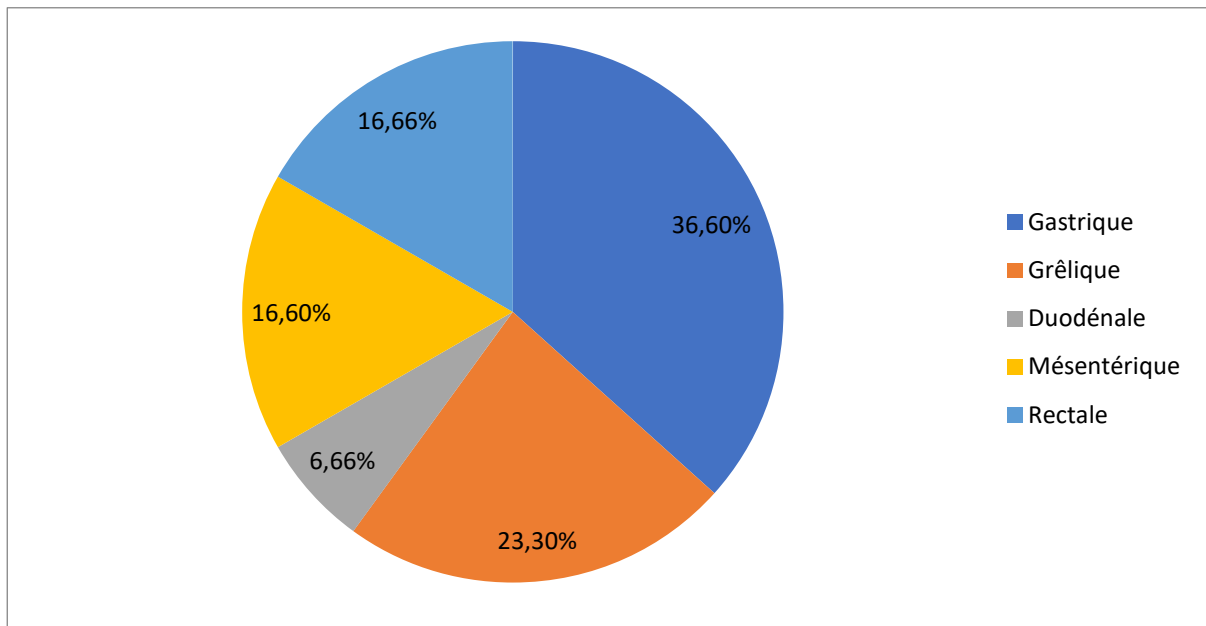
N'étaient jamais demandées dans notre série.

IV. Répartition tumorale :

1. Selon la localisation :

Parmi les cas que nous avons rapporté, la localisation de la GIST était :

- Gastrique dans 11 cas soit 36.6%
- Grêlique dans 7 cas soit 23.3%
- Duodénale dans 2 cas soit 6.66%
- Mésentérique dans 5 cas soit 16.66%
- Rectale dans 5 cas soit 16.66%



Graphique 8 : Répartition des tumeurs stromales en fonction du siège

2. Selon les associations lésionnelles (GIST syndromiques) :

Dans notre série, aucune association lésionnelle, que ce soit une Triade de Carney ou neurofibromatose de Reklinghausen, n'a été observée.

V. Moyens de confirmation diagnostique :

1. Etude histologique des prélèvements biopsiques :

La biopsie était le moyen de confirmation diagnostique chez 13 patients (43,3%). Elle était faite :

- Sous endoscopie dans 8 cas pour les tumeurs accessibles à l'endoscopie, notamment gastrique (5 cas soit 16.6%), rectale (2 cas soit 6.6%) et duodénale (1 cas soit 3.3%). Les tumeurs du grêle et celles du mésentère restaient inaccessibles à l'endoscopie.
- Par voie transcutanée écho-guidée dans 2 cas ou scanno-guidée dans 1 cas
- Et dans 1 cas la biopsie était chirurgicale.

La biopsie avait porté sur la tumeur primitive dans 11 cas et sur une métastase dans 2 cas.

2. Etude histologique sur pièces chirurgicales :

La chirurgie était le moyen de confirmation diagnostique chez 17 patients soit 56,7% des cas.

VI. Données anatomopathologiques :

1. Macroscopie :

1.1. Taille tumorale

La taille tumorale variait entre 2 cm et 20 cm avec une moyenne de 7,53 cm.

1.2. Mode de développement

Indépendamment de la localisation mésentérique, le développement de la tumeur pour les autres localisations était :

- Endophytique chez 15 patients
- Exophytique chez 8 patients
- Mixte en sablier chez 2 patients

2. Miscroscopie :

2.1. Type cellulaire :

Sur le plan anatomo-pathologique, le type cellulaire fusiforme était prédominant. Il représentait 80% (24 cas), suivi du type épithélioïde dans 4 cas soit 13.33% des cas. Le type mixte était présent dans 2 cas soit 6.66%. Ceci s'applique également à l'estomac, où le type fusiforme était majoritaire.

2.2. Profil immuno-histochimique :

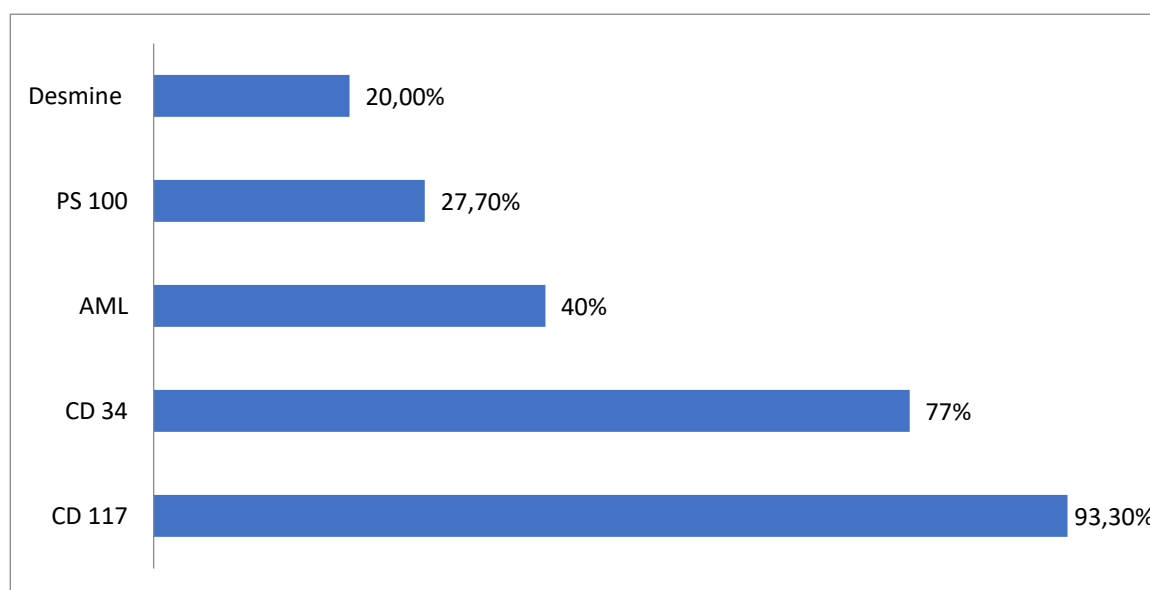
L'étude immunohistochimique a été effectuée chez tous les patients et ce à la recherche de l'expression de la protéine C-kit. Elle était positive dans 28 cas soit 93,3%. Cette recherche

était négative chez 2 patients, soit 6,6%. Ces derniers présentaient cependant des marqueurs CD 34/ AML positifs suggérant fortement le diagnostic de la tumeur stromale.

Le tableau suivant représente la batterie des marqueurs immunohistochimiques demandés et leur positivité (Graphique 9).

Tableau II : Les différents marqueurs immuno-histochimiques demandés

Marqueurs	Nombre de fois recherchés	Nombre de cas positif	Pourcentage positivité / nombre de tests recherchés
C kit (CD 117)	30	28	93,3%
CD 34	22	17	77,2%
AML	15	6	40%
PS 100	18	5	27,7%
Desmine	10	2	20%



Graphique 9 : Répartition selon la positivité des marqueurs immuno histochimiques

2.3. Profil moléculaire :

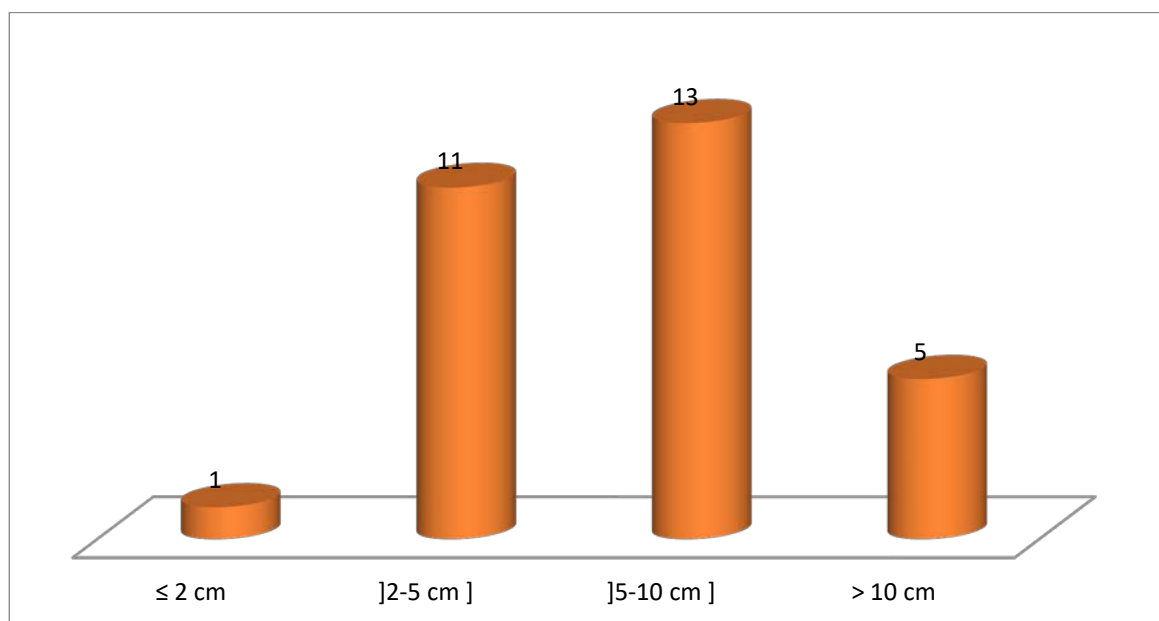
La biologie moléculaire (à la recherche des mutations des gènes kit et PDGFRA) n'était jamais demandée pour nos patients, vu leur non disponibilité dans notre contexte.

3. Grade histo-pronostique et critères de malignité:

3.1. La taille tumorale :

Comme sus décrit, la taille tumorale moyenne de nos patients était de 7,53cm. (Graphique 10). A noter que 60% avait une taille dépassant les 5cm, répartis comme suit :

- Inférieure ou égale à 5 cm : 12 patients (40%)
- Entre 5 et 10 cm : 13 patients (43,4%)
- Au-delà de 10 cm : 5 patients (16,6%)

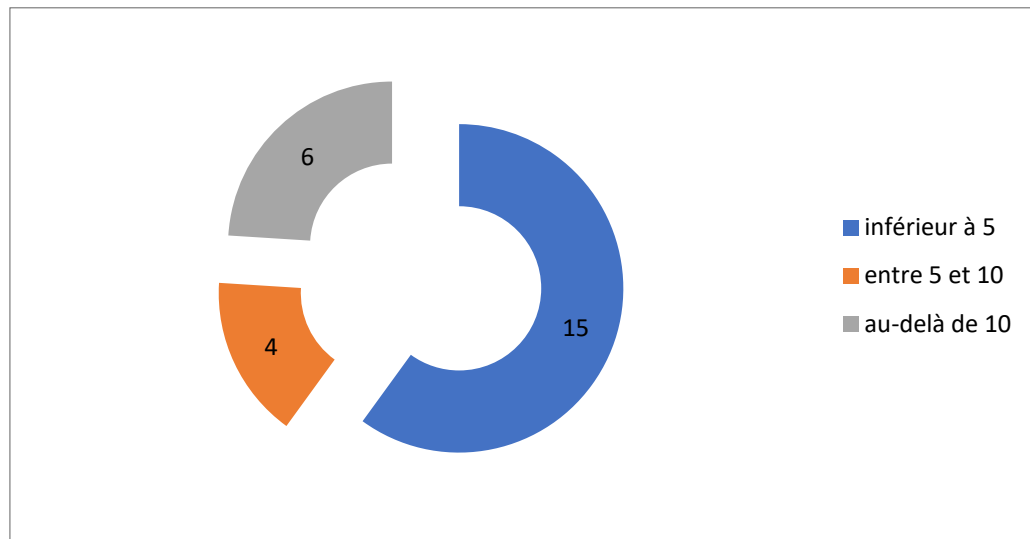


Graphique 10 : Répartition selon la taille tumorale

3.2. L'index mitotique :

Il a été précisé chez 25 patients soit 83,3%.

- Inférieur à 5 chez 15 patients
- Entre 5 et 10 : 4 patients
- Supérieur à 10 chez 6 patients



Graphique 11 : Répartition selon l'index mitotique

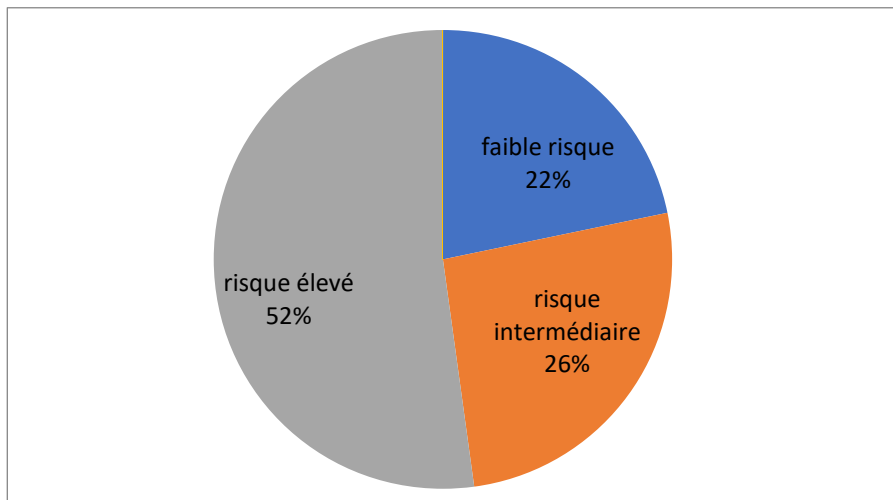
3.3. Classification selon les différents scores histopronostiques :

Après exclusion des tumeurs métastatiques et/ou non opérables (n=7), une évaluation du risque de récurrence selon les différentes classifications histo-pronostiques a été appréciée pour l'ensemble des tumeurs réséquées.

a. Selon la classification du NIH (National institute of health) : (annexe 4)

La classification du NIH a permis d'évaluer le potentiel évolutif de ces tumeurs et ce en les stadifiant selon 3 principales catégories (Graphique 12) :

- Faible risque : 5 patients
- Risque intermédiaire : 6 patients
- Risque élevé : 12 patients



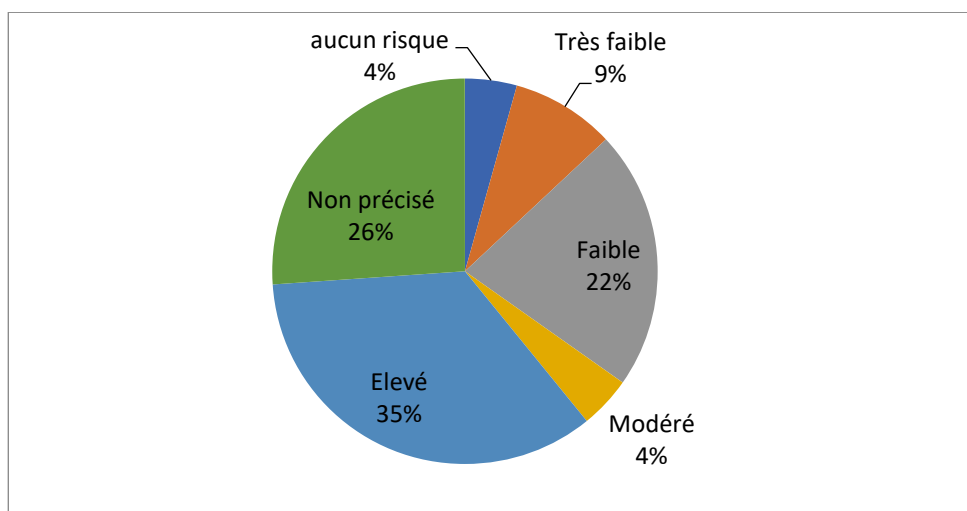
Graphique 12 : Répartition selon la classification NIH

b. Selon la classification de l'AFIP (Armed Forces institute pathology) : (Annexe 5)

Le risque évolutif selon l'AFIP est détaillé dans le graphique 13. Ils ont été classés en:

- Aucun risque chez 1 patient
- Très faible chez 2 patients
- Faible chez 5 patients
- Modéré chez 1 patient
- Elevé chez 8 patients.

Toutefois, le risque n'a pas pu être précisé par cette classification chez 6 patients.

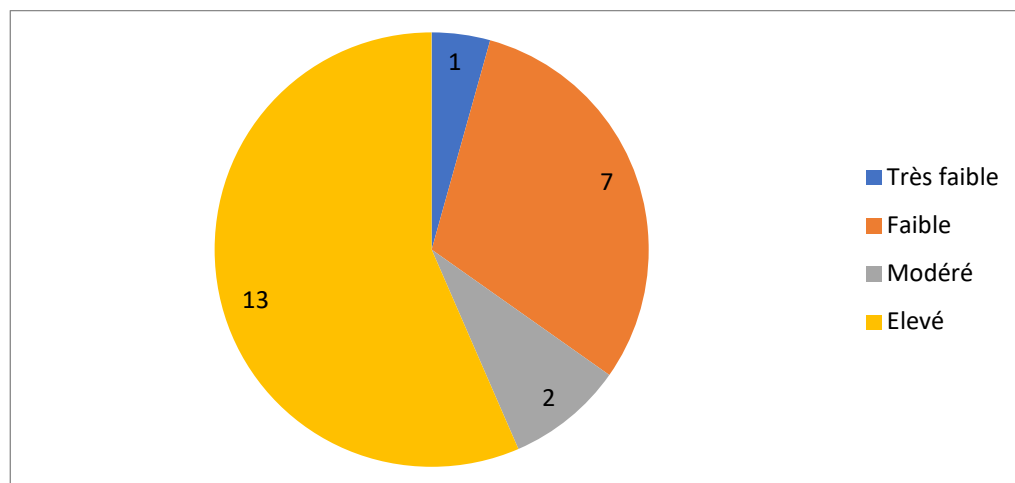


Graphique 13: répartition selon la classification de l'AFIP

c. Selon la classification de Joensuu : (Annexe 6)

Cette classification permet également d'évaluer le risque de récurrence des tumeurs localisées réséquées, et ce en classant les patients en 4 catégories de risque :

- Très faible chez un patient
- Faible chez 7 patients
- Intermédiaire chez 2 patients
- Elevé chez 13 patients



Graphique 14 : Répartition selon la classification de Joensuu

VII. Evaluation de l'extension tumorale :

Le bilan d'extension avait compris un examen clinique complet chez tous les patients. Cet examen avait retrouvé une hépatomégalie d'allure tumorale chez un patient et une ascite chez un autre.

Une étude scannographique a été réalisée dans 30 cas et une imagerie par résonance magnétique dans 5 cas.

Au bilan d'extension, la tumeur était localisée dans 21 cas (70%), localement avancée dans 5 cas (16,6%), et métastatique dans 4 cas (13,3%). Les métastases hépatiques ont été recensées chez 4 patients et une carcinose péritonéale chez un seul patient.

VIII. Données thérapeutiques et prise en charge :

1. Traitement chirurgical :

23 de nos patients (76,6%) ont bénéficié d'une résection chirurgicale qui était toujours première, 21 avaient des tumeurs localisées, et 2 avait une tumeur localement avancée jugée résécable par la décision de la RCP.

Parmi les patients opérés, 1 patiente avait présenté une GIST gastrique localisée et hémorragique (responsable d'un choc hémorragique). Le geste avait consisté en une gastrectomie d'hémostase en urgence.

Une GIST jéjunale avait également bénéficié d'une chirurgie en urgence du fait qu'elle se soit révélée par un syndrome occlusif et un tableau d'abdomen aigu en l'occurrence.

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

2. Traitement médical :

2.1. Imatinib :

a. En situation métastatique

Dans notre série, 4 patients ont présenté d'emblée une GIST métastatique indiquant un traitement à base de thérapie ciblée = Imatinib.

b. En dehors des tumeurs métastatiques

3 patients ont bénéficié d'un traitement à base d'Imatinib en situation néoadjuvante.

En situation adjuvante, il a été indiqué chez 15 malades (65% des malades opérés). Il n'a cependant été reçu que par 12 patients.

2.2. Sunitinib

Le sunitinib était prescrit pour 2 malades pour progression tumorale sous imatinib.

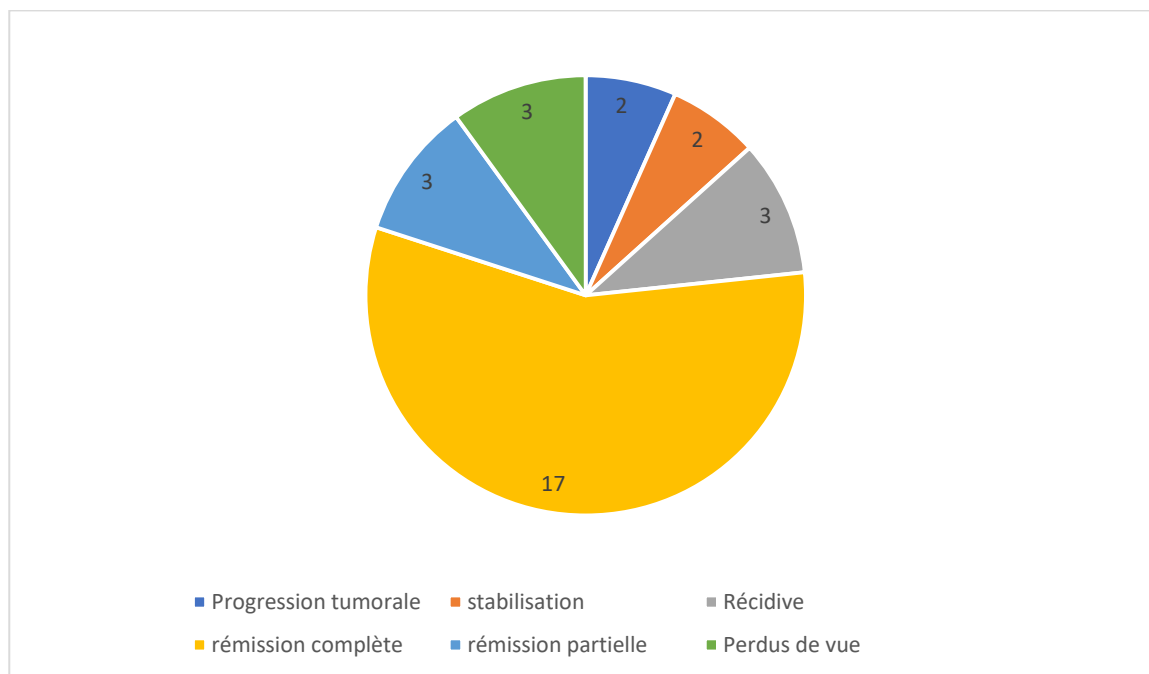
2.3. Tolérance du traitement médical :

La tolérance à l'imatinib était globalement bonne chez nos patients. 3 patients ont présenté des effets secondaires liés à l'imatinib. Il s'agissait d'une anémie chez deux patients et un malade avait présenté des nausées.

IX. Evolution :

Alors que 3 malades soit 10% des cas étaient perdus de vue et étaient injoignables par téléphone, l'évolution a pu être précisée pour 27 malades soit 90% des cas avec un recul moyen de 49 mois [7-93 mois]. Le délai moyen de surveillance était de 6 mois avec des extrêmes allant de 1 mois à 12 mois. L'évolution était marquée par une progression tumorale chez 2 patients soit 6.6%, une stabilisation chez 2 malades soit 6.6%, une récurrence tumorale locale ou métastatique dans 3 cas soit 10%, une rémission partielle dans 3 cas soit 10% (avec réduction de la taille tumorale et des métastases), et une rémission complète dans 17 cas soit 56.6%.

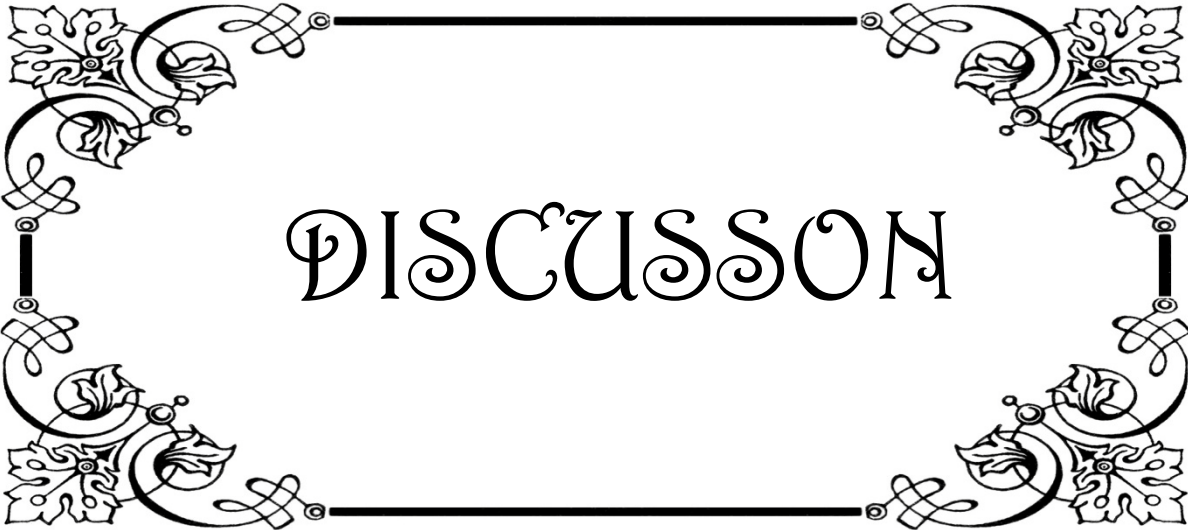
3 malades soit 10% des cas ont été perdus de vue et était injoignables par téléphone.



Graphique 15 : Evolution des patients de notre série

X. Mortalité :

Le taux de mortalité dans notre série était de 10% (n=3). 2 décès étaient liés à la progression tumorale, et un était d'origine indéterminée.



DISCUSSION

I. Définition

Les GIST sont définies comme des tumeurs mésenchymateuses prenant naissance dans la paroi du tube digestif, éventuellement du mésentère, présentant des caractéristiques histologiques évocatrices et exprimant habituellement, mais non constamment, la protéine c-kit ou PDGFRA [4].

La définition actuelle des GIST exclut spécifiquement les tumeurs musculaires lisses (léiomyomes et léiomyosarcomes), les schwannomes et les neurofibromes ainsi que d'autres tumeurs mésenchymateuses, plus rares, qui sont identifiées sur la base de leurs caractéristiques histologiques et immuno-histochimiques propres et de l'absence de l'expression de KIT ou du PDGFRA. [5]

Cette définition repose sur un ensemble d'arguments : cliniques (siège), morphologiques (histologie conventionnelle) et immunohistochimiques (expression de la protéine c-kit). Chacun de ces arguments présente des exceptions et des cas particuliers [4]

Pour le siège, les GIST sont typiquement des tumeurs du tube digestif, cependant on admet que des GIST primitives peuvent aussi se développer dans le mésentère et l'omentum, sans connexion directe avec le tube digestif [6, 7].

La présentation histologique est très évocatrice devant des cellules tumorales fusiformes ou épithélioïdes, mais il existe aussi des aspects atypiques, voire trompeurs [4]

Sur le plan immunohistochimique, la très grande majorité des GIST expriment de façon constante et intense la protéine c-kit, à un niveau suffisant pour permettre sa détection par une technique immunohistochimique [6]. Cependant il est maintenant largement admis que des rares cas de GIST authentiques ne présentent pas d'expression détectable de la protéine c-kit par les techniques immunohistochimiques conventionnelles [8], dans ces cas, il est recommandé de confirmer le diagnostic de GIST par des techniques de biologie moléculaire [9].

Le caractère volontairement restreint de cette définition n'est pas parfois sans poser de problème, notamment devant des tumeurs de phénotype morphologique et/ou immunohistochimique atypique ou complexe. Il est donc difficile, en l'état actuel des connaissances, de proposer une définition à la fois simple, complète, univoque et parfaitement satisfaisante des GIST [4].

Cette difficulté illustre bien le fait que le diagnostic des GIST repose sur la confrontation des données histologiques et immunohistochimiques, éventuellement appuyées par des arguments cliniques et moléculaires [4].

II. Historique

Les tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST) représentent la plus grande révolution des dix dernières années dans le domaine des tumeurs mésenchymateuses.

Auparavant la morphologie distinguait principalement deux catégories de tumeurs mésenchymateuses du tube digestif : les schwannomes et les tumeurs musculaires lisses (léiomyomes et léiomyosarcomes), en se basant sur leur ressemblance avec les gaines nerveuses et les cellules musculaires lisses [10].

Les applications immunohistochimiques et les données de la biologie moléculaire ont permis l'individualisation des tumeurs stromales, qui sont maintenant reconnues comme une entité distincte de première importance parmi les tumeurs mésenchymateuses bénignes et malignes du tractus gastro-intestinal [3].

Jusqu'à la fin des années 60, les tumeurs stromales ont fait suite à la description donnée à l'origine par Stout et d'autres auteurs qui les considéraient comme des néoplasmes du muscle lisse, utilisant les termes de léiomyomes, léiomyosarcomes et léiomyoblastomes [11].

Au début des années 70, l'utilisation de la microscopie électronique a permis Henry Appelman (tableau 3) de découvrir que seul un petit nombre de ces tumeurs présentait une

différenciation musculaire lisse ; et le nom de « tumeur stromale » est alors cité pour la première fois [12].

Au début des années 80, l'introduction de l'immunohistochimie a mis en évidence le manque de caractéristiques immunophénotypiques de la différenciation musculaire lisse. Ceci a conduit à une classification plus générique. Ainsi, en 1983, Mazur et Clark [13,14] utilisèrent le concept de « tumeurs stromales » pour désigner les « tumeurs conjonctives indifférenciées » qui ne sont ni des léiomyomes typiques ni des schwannomes typiques, ayant pour origine une cellule mésenchymateuse immature, mais n'exprimant aucun marqueur de lignée musculaire lisse ou nerveuse, c'est-à-dire n'exprimant que le CD34. L'expression « tumeur stromale » s'étendit peu à peu jusqu'à désigner toute tumeur conjonctive du tube digestif exprimant le CD34. En 1984, Herrera et al. [15] décrivent sous l'appellation de pléxomes ou pléxosarcomes, une variété de tumeurs stromales d'évolution bénigne ou maligne, présumée issue des nerfs du système nerveux autonome du tube digestif.

Walker et Drovak [16, 17,18] remplacent en 1986 le terme de pléxome et plexosarcome par celui de tumeurs du système nerveux autonome du tube digestif GANT (gastrointestinal autonomus nerve tumors) dont le diagnostic reposait sur des critères ultra structuraux.

En 1992, Min et al. [19, 20] rapportent une nouvelle entité ultrastructurale, les tumeurs avec fibres skénoïdes ou en écheveaux.

En 1998, la découverte d'un nouveau marqueur, la protéine C-KIT (CD117), exprimée par la majorité des tumeurs stromales, a enfin contribué à la reconnaissance de l'entité « tumeur stromale gastro-intestinale » ; elle a pris une place prépondérante dans la définition de celle-ci, et s'est révélée être une piste essentielle dans la compréhension de l'histopathologie de ces tumeurs [21]. Parallèlement en 1998, Hirota et al. [22] établissent la relation entre le développement des GIST et la mutation du gène KIT, et Kindbloom [23] suggère que les GIST pourraient dériver des cellules interstitielles de Cajal (ICC : interstitiel cell of Cajal) en se basant

sur la similitude ultrastructurale et immunohistochimique entre elles, et propose l'acronyme GIPAC (Gastrointestinal interstitiel Pacemaker cell Tumors).

De nombreuses publications ont depuis confirmé ces premiers travaux, permettant une avancée fondamentale dans la compréhension et la prise en charge de ces tumeurs.

Tableau III : Evolution de la dénomination des tumeurs stromales

Auteurs et année	Dénomination	Acronyme anglo-saxon
Martin et al. 1960 [24]	Tumeurs myoïdes	
Stout et al. 1962 [11]	Leiomyomes Leiomyoblastomes	
Appelman et al. 1977 [12]	Leiomyomes cellulaires	
Mazur et al. 1983 [14]	Tumeurs stromales du tube digestif	GIST = Gastrointestinal stromal tumors
Herrera et al. 1984 [15]	Plexomes/Plexosarcomes	
Walker et al. 1986 [18]	Tumeurs du système nerveux autonome	GANT
Min et al. 1992 [20]	Tumeurs avec fibres en écheveaux	
Kindblom et al. 1998 [23]	Tumeurs de cellules interstitielles pacemaker	GIPACT

III. Etiopathogénie

1. Origine cellulaire des GIST :

1.1. Origine des GIST : les cellules interstitielles de Cajal (ICC)

a. Ressemblance GIST/ICC en microscopie électronique [25]

Les ICC possèdent un corps cellulaire allongé, fusiforme, avec plusieurs fins prolongements cytoplasmiques.

Ces cellules sont en contact étroit avec les cellules musculaires lisses et les cellules nerveuses par l'intermédiaire de jonctions gap.

A fort grossissement, elles sont caractérisées par la présence de cavéoles sous la membrane plasmique, de filaments fins, de nombreux filaments intermédiaires de nombreuses mitochondries allongées et d'un réticulum endoplasmique abondant.

Les cellules tumorales des GIST présentent également un corps cellulaire allongé avec de fins prolongements cytoplasmiques, étroitement liés entre eux par des jonctions gap type desmosome.

Les principales caractéristiques cytoplasmiques observées dans les cellules tumorales des GIST sont : des faisceaux de filaments intermédiaires et de microtubules, de nombreuses mitochondries volumineuses, un réseau abondant de citernes de réticulum endoplasmique lisse (REL), un volumineux appareil de Golgi.

→ Les cellules tumorales des GIST présentent donc des similitudes ultra-structurales avec les ICC.

b. Ressemblance GIST/ICC en immunohistochimie :

Les ICC sont des cellules mésenchymateuses pacemaker localisées dans la paroi musculaire digestive. Elles interviennent dans la régulation de la motilité digestive en générant une activité électrique qui, transmise aux muscles lisses, va induire leur contraction [1,25].

Un type particulier d'ICC se situe entre les couches circulaires et longitudinales de la muscularis propria, en étroite relation avec le plexus nerveux myentérique, encore appelé plexus d'Auerbach [1,25].

Hirota et al. ont étudié les caractéristiques immunohistochimiques des ICC situées autour du plexus myentérique d'Auerbach, et constatent que ces cellules sont les seules cellules digestives à exprimer simultanément le KIT et le CD34 [22,25].

Ils les ont ensuite comparés à celles des cellules tumorales de GIST ; et ils ont constaté que la majorité co-exprime les protéines KIT et CD34 [22].

→ Les cellules tumorales des GIST présentent donc des similitudes immuno-histochimiques avec les ICC.

1.2. Origine des GIST : une cellule précurseur des ICC :

Les expériences d'hybridation ont montré que les ICC et les cellules musculaires lisses dérivent d'un précurseur commun mésodermique (la myosine embryonnaire), qui exprime la protéine KIT. La théorie selon laquelle les GIST dériveraient d'une cellule précurseur des ICC est actuellement la plus attractive : elle permettrait en effet d'expliquer l'expression simultanée de KIT et des marqueurs des muscles lisses dans les cellules tumorales des GIST [23], et de comprendre pourquoi ces tumeurs se développent dans des zones ne comportant pas d'ICC, comme l'omentum et le mésentère [26].

2. Pathogénie des GIST : rôle central de la protéine KIT :

2.1. Le récepteur KIT : structure et fonctionnement normal :

Le récepteur KIT, produit du gène kit, est une glycoprotéine transmembranaire de 145 kDa dont le ligand spécifique est une cytokine plus connue sous le nom de Stem Cell Factor (SCF) [4]

Le domaine extracellulaire est suivi d'un court domaine juxta-membranaire (JM) et d'un domaine kinase, divisé en deux parties [9] :

- un domaine de fixation de l'ATP, appelé tyrosine kinase 1 (TK1) ;
- et un domaine catalytique à activité tyrosine kinase, nommé tyrosine kinase 2 (TK2) permettant le transfert d'un groupement phosphate d'une molécule d'ATP au substrat.

Les domaines TK1 et TK2 sont séparés par un insert pour la kinase de longueur variable [9].

Le gène C-Kit, est situé sur le bras long (q) du chromosome 4 (4q11-q12) à proximité du gène Pdgfra [27].

Le récepteur C-Kit, exprimé à la surface des cellules souches hématopoïétiques, des mélanocytes, des cellules de la lignée germinale et de la lignée neuroectodermique [25,28], joue

un rôle important dans l'hématopoïèse, la mélanogenèse, la spermatogenèse et la genèse des cellules de Cajal.

Les principales conséquences de l'activation de la protéine KIT sont : l'induction et la régulation de la croissance, de la prolifération et de la survie de la cellule, ainsi que le contrôle de la différenciation cellulaire [9,25,29].

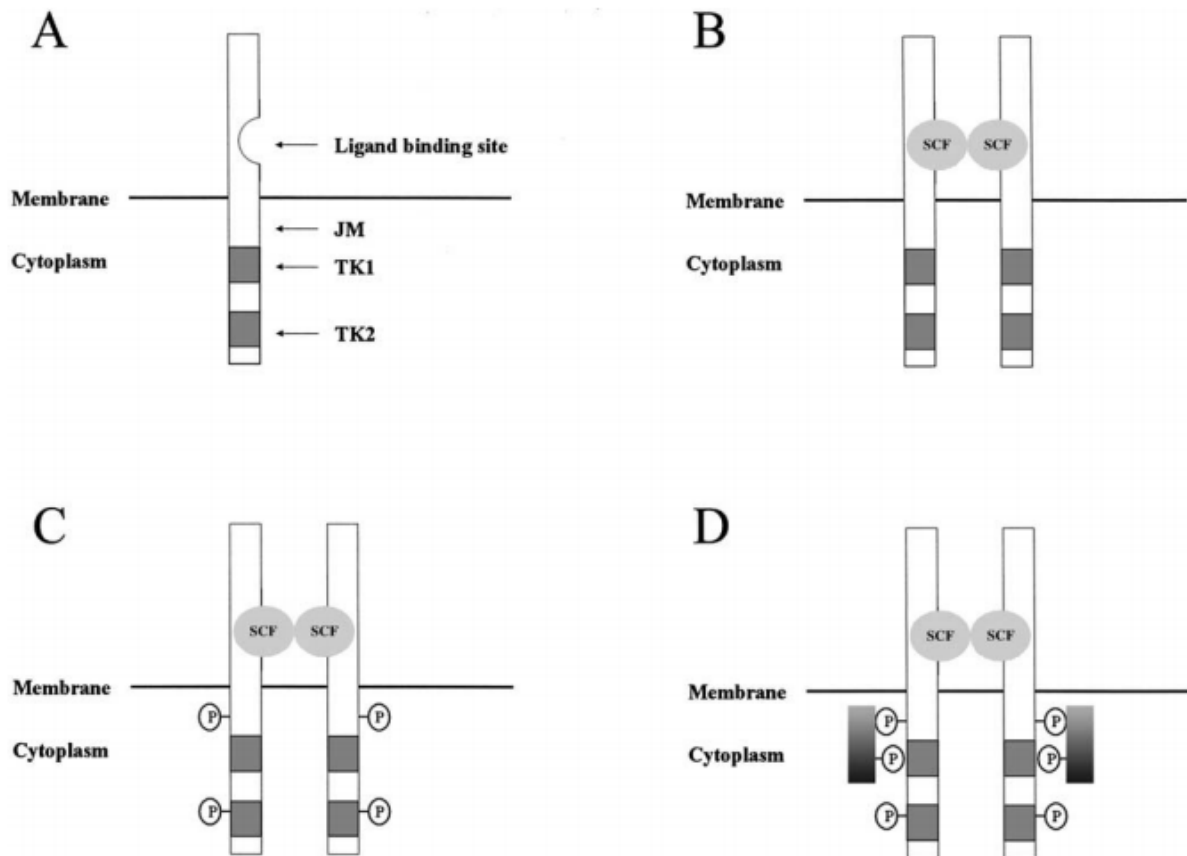


Figure 4 : Fonctionnement normal du récepteur Kit [9]

(A) Le récepteur KIT se présente sous la forme d'un monomère inactif à la surface de la membrane plasmique.

JM : domaine juxta-membranaire.

TK1 et TK2 : les 2 domaines intracellulaires.

(B) l'interaction de KIT avec son ligand SCF entraîne la dimérisation du récepteur.

(C) Phosphorylation et activation des domaines TK1 et TK2.

(D) Les phosphotyrosines servent de site de liaison pour différentes protéines intracellulaires effectrices, qui assurent la transduction d'un signal jusqu'au noyau

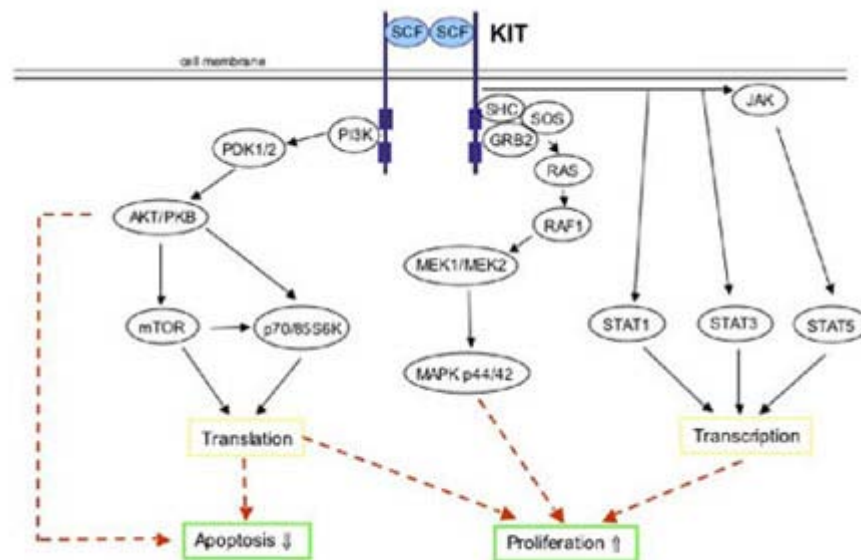


Figure 5 : La transduction du signal après activation du récepteur Kit après fixation du ligand [9]

2.2. Mutations des gènes Kit et Pdgfra et induction de la cancérogenèse des GIST :

a. Mutations de C-Kit et tumeurs stromales :

Le gène Kit est exprimé dans presque toutes les GIST [30].

C'est un proto-oncogène, en effet, des mutations du gène codant pour la protéine c-kit ont été rapportées dans une proportion significative de GIST.

Pour les tumeurs stromales digestives, l'activité oncogénique est associée à l'activation du récepteur indépendamment de son ligand par le biais d'anomalies moléculaires [1, 4, 9].

Ces mutations sont rencontrées dans les leucémies aigues myéloïdes, dans certains syndromes myélodysplasiques, dans les mastocytoses systémiques, certains lymphomes, certaines tumeurs germinales et les GIST [1].

Dans les GIST dépourvues de mutations détectables du gène Kit, une activation constitutionnelle de la kinase est observée [1].

Les mutations de kit sont classées en deux catégories :

- ✓ Les mutations dans les zones régulatrices portant sur les portions extracellulaires de la molécule ou sur les zones transmembranaires et juxta-membranaires impliquées dans la dimérisation [31].
- ✓ Les mutations dans le domaine kinase, souvent peu sensibles à l'imatinib impliquant possiblement des voies de signalisation intracellulaires différentes qui mériteront d'être explorées dans un avenir proche [9].

Ces mutations siègent plus fréquemment au sein de l'exon 11 (66%) codant pour le récepteur juxta-membranaire du récepteur. Certaines intéressent l'exon 9 (13%) (mais cette mutation ne siège jamais au niveau de l'estomac, elle est retrouvée surtout dans les tumeurs stromales de l'intestin), beaucoup plus rarement les exons 13 (1,2%) et 17 (<1%) [31,32].

Il existe une association entre les mutations de l'exon 11 et le potentiel malin des tumeurs stromales digestives [33,34].

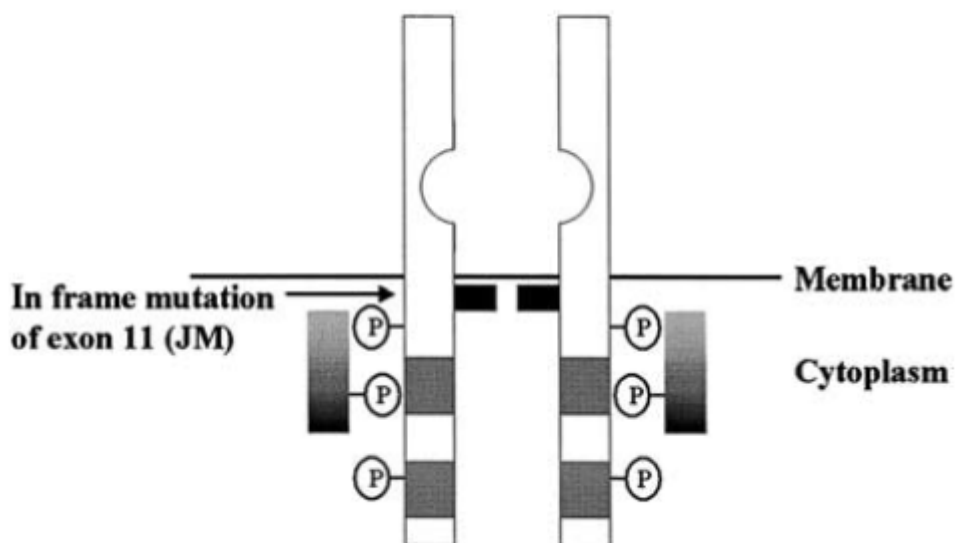


Figure 6 : mutation du domaine juxta-membranaire du kit engendrant une activation du domaine intra-cellulaire dont l'activité est tyrosine kinase indépendamment de la fixation du ligand [9]

b. PDGFR α :

Une petite proportion des GIST (5 %) est en effet associée à des mutations du gène Pdgfra, qui code pour PDGFRA, récepteur à activité tyrosine kinase homologue de KIT [35].

Le gène Pdgfra est situé à côté du gène Kit sur le chromosome 4. Les séquences des gènes Kit et Pdgfra sont très proches ; il en résulte une grande ressemblance dans la structure des récepteurs correspondants [36].

Les mutations du gène Pdgfra détectées dans les GIST sont essentiellement localisées sur les exons 12 et 18 [36,37].

PDGFR Alpha est un récepteur transmembranaire, son ligand est le PDGF (platelet derived growth factor receptor α) sécrété essentiellement par les plaquettes et également par l'endothélium et les mastocytes. En se liant au PDGFR, PDGF augmente la synthèse de certaines protéines, l'activité de la stromélysine (une collagénase) et la prolifération cellulaire [36]. Il a un effet vasoconstricteur et angiogénique [38].

Un travail du groupe Fletcher s'est intéressé aux GIST, chez qui kit n'est ni muté ni surexprimé. Ils ont observé une forte surexpression du récepteur alpha au PDGF [39,40].

La surexpression de ces deux récepteurs tyrosine kinase kit et pdgfr α semble exclusive l'une de l'autre, puisque les tumeurs sur-exprimant kit expriment peu ou pas pdgfr α et vice versa [1].

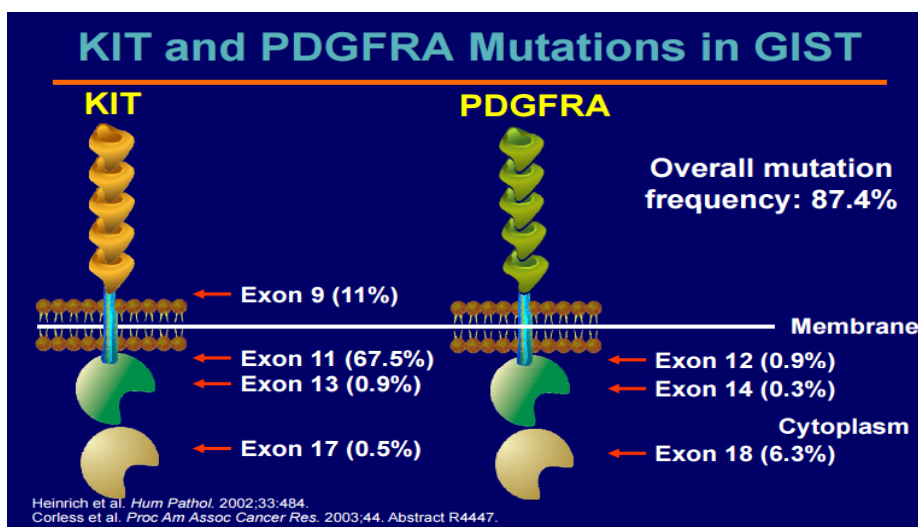


Figure 7 : Mutations du C-Kit et PDGFRA dans les tumeurs stromales digestives [9,35]

2.3. Autres anomalies génétiques intervenant dans la pathogénie des GIST :

L'hybridation génomique comparative (CGH) suggère que les altérations sur les chromosomes 14 et 22 interviennent précocement dans la cancérogenèse des GIST.

Des pertes chromosomiques en 1p (p pour le bras court du chromosome 1) et 9p et des gains chromosomiques en 5p, 20q, 8q et 17q, seraient impliquées dans la transformation des GIST bénignes en GIST malignes [38].

Tableau IV : Caractéristiques génotypiques des GIST [41]

Caractéristiques génotypiques des GIST	Fréquence
KIT	Environ 80% des mutations
Exon 11	Mutations les plus fréquentes (2/3) et la plus sensible à l'imatinib
Exon 9	2 ^{ème} mutation la plus fréquente (10 à 15%), moins sensible à l'imatinib
Exons 13 et 17	Mutations rares <2%
PDGFRA	5 à 7% des mutations
Exon 18	La plus fréquente (5%)
Exon 12 et 14	Rares <2%
Wild-type	Pas de mutation KIT/PDGFR
Familial GIST	Mutation du KIT (exons 8,11, 13, 17) ou PDGFR (exon 12)

2.4. Conséquences des anomalies génétiques : activation constitutive du récepteur KIT et développement des GIST :

Les travaux de Hirota et al. ont montré que les mutations du gène kit conduisent à l'activation de KIT, et contribuent ainsi au développement des GIST [22].

Rubin et al. ont également montré que ces mutations sont à l'origine d'une activation constitutive de KIT [42].

La majorité des GIST possèdent des mutations sur le gène Kit ou PDGFRA. Ces mutations « gain de fonction » participent à la cancérogenèse des GIST : elles consistent en l'activation

constitutive de KIT indépendamment de sa liaison avec le SCF, entraînant une autophosphorylation du récepteur, une stimulation des voies de signalisation en aval et une prolifération cellulaire incontrôlée [43].

→ La protéine KIT joue donc un rôle central dans la pathogénie des GIST.

L'activation oncogénique de KIT n'est pas seulement un phénomène fréquent dans ces tumeurs mais il est aussi suffisant pour induire le processus de cancérogenèse.

KIT est nécessaire pour la différenciation et la prolifération des ICC, donc nécessaire pour la survie des cellules tumorales dans les GIST [1]. Tous ces éléments font de la protéine KIT une cible thérapeutique idéale.

Récemment, les scientifiques ont créé de nouvelles molécules dirigées contre les récepteurs à activité tyrosine kinase, dont KIT : les inhibiteurs de tyrosine kinase ou ITK. La découverte de ce nouveau traitement spécifique ciblé sur la pathogénie moléculaire des GIST montre qu'il est important de reconnaître spécifiquement ces tumeurs et de les distinguer des autres tumeurs mésoenchymateuses digestives [3].

IV. Etude épidémiologique :

1. Incidence :

Les tumeurs stromales digestives sont considérées comme rares (moins de 1% des tumeurs digestives), bien qu'il s'agisse des tumeurs mésoenchymateuses les plus fréquentes du tube digestif [28, 44]. En effet, celles-ci représentent 2,2% des tumeurs malignes gastriques [45,46], 14% des tumeurs malignes intestinales [46,47] et 0,1% des tumeurs malignes colorectales [46,47].

L'incidence exacte des GIST est difficile à préciser ; elle a été initialement sous-évaluée, d'une part car ces tumeurs n'étaient pas clairement identifiées comme une entité nosologique, et d'autre part car les formes asymptomatiques sont fréquentes [1, 48].

Plusieurs séries récentes ont estimé l'incidence des GIST. Elle était, par an et par million d'habitants, de 14,5 cas en suède, de 11 cas en Islande, de 12,7 cas aux pays-Bas [49,50], 17 à 20 cas aux Etats Unis [6] et de 8.5 à 10 cas par an en France [51]

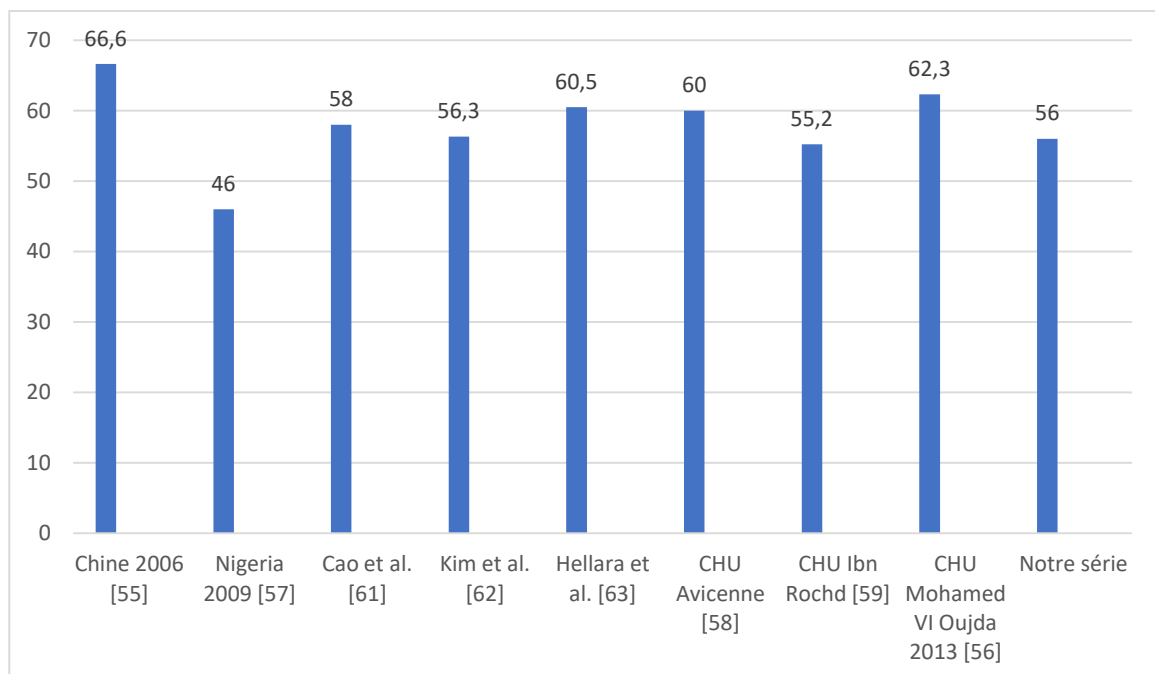
2. Age :

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 [52,53].

Elles peuvent néanmoins se rencontrer chez les jeunes mais exceptionnellement chez les enfants [51,54].

Dans notre série, l'âge de nos patients variait entre 23 et 80 ans avec une moyenne de 56 ans.

Il est bas par rapport à celle de chine (66.6 ans) [55] et celle du CHU Mohamed VI Oujda [56] (62.3 ans), élevé par rapport à celle de Nigeria (46 ans) [57], proche des autres séries nationales [58, 59, 60] et internationales [61,62 ,63]. (Graphique 16)

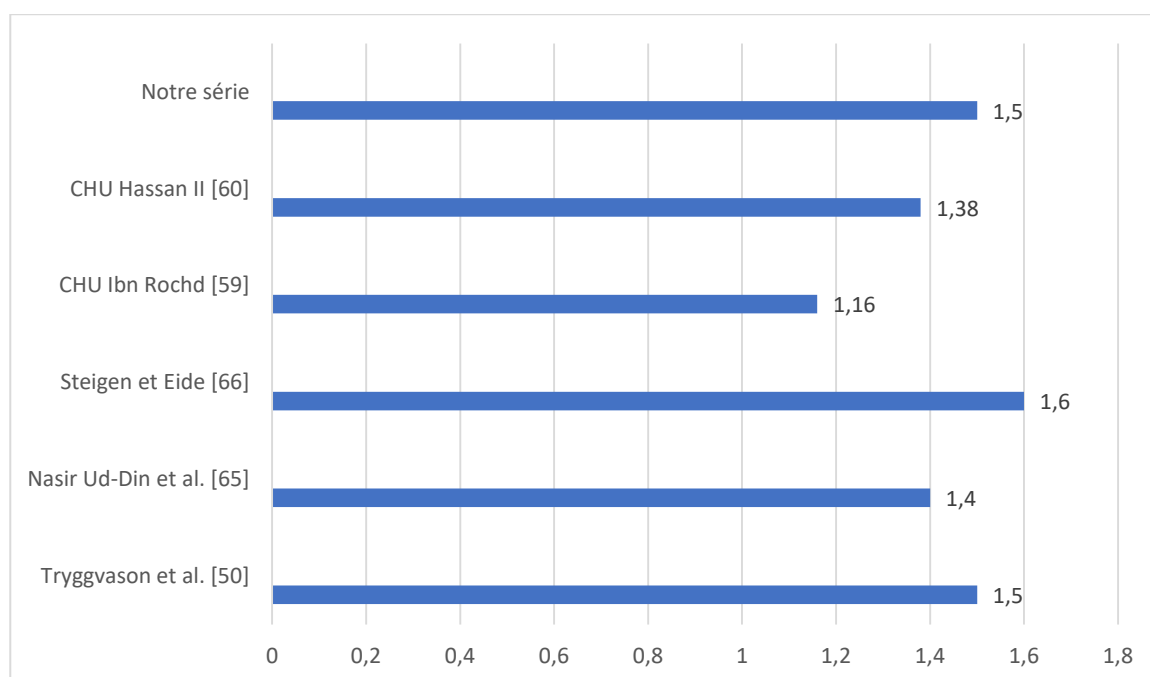


Graphique 16 : Répartition comparative selon l'âge moyen des différentes études.

3. Sexe :

Il n'y a généralement pas de prédilection pour les deux sexes, mais certaines séries suggèrent une légère prédominance masculine [64].

Les séries nationales [56, 58, 59, 60], ainsi que certaines séries internationales [50 ,65,66] montrent également une prédominance masculine avec un sexe ratio variant entre 1.16 et 3. Notre série les rejoint donc ; avec un sexe ratio H/F de 1.5. (Graphique 17).



Graphique 17 : Répartition comparative selon le sexe ratio des différentes séries

4. Race :

Aucune prédominance raciale n'est notée dans la littérature.

5. Le siège :

Les GIST peuvent se développer n'importe où le long du tube digestif, avec une fréquence décroissante de l'estomac vers le rectum. Leur siège est réparti comme suit: l'estomac (60% –

70%), l'intestin grêle (20% - 30%), gros intestin (10%), région rectale et périanale (<5%), œsophage (<1%) [67].

Quelques cas de GIST appendiculaires et un cas de GIST au niveau du diverticule de Meckel ont été rapportés [68]

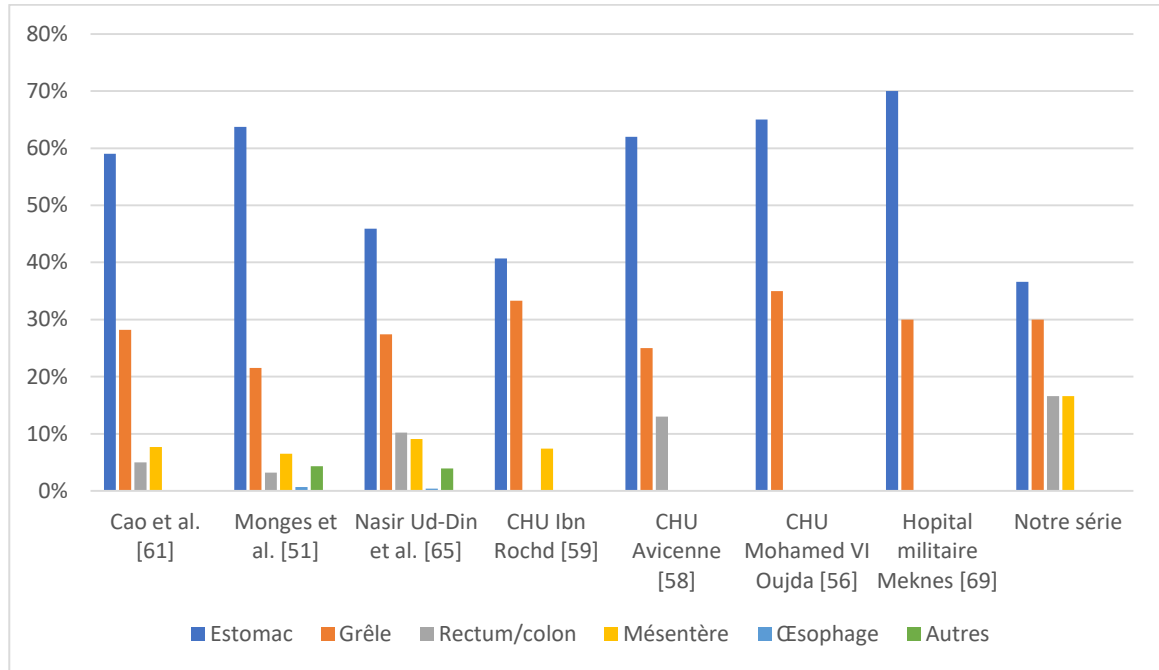
Enfin, d'autres localisations primitives extradigestives peuvent se voir mais de façon très rare : grand épiploon, mésentère, rétro péritoine [67].

Tableau V : Fréquence des GIST selon leurs localisations [67]

Estomac	60-70%
Intestin grêle	20-30%
Colon et rectum	5-10%
Œsophage	<5%
Formes extra-digestives (mésentère)	<5%
Hépatique ou pancréatique	Exceptionnelles

Parmi les cas que nous avons rapporté, la localisation gastrique représentait 36.66% de l'ensemble des localisations avec 11 cas, suivie de la localisation grêlique dans 7 cas soit 23.33%, 2 cas avait une localisation duodénale soit 6.66%, 5 cas avaient une localisation mésentérique soit 16.66% et 5 autres patients avaient une tumeur stromale de localisation rectale soit 16.66%.

Notre série rejoint donc les données des autres séries nationales [57, 58, 69] et internationales [51, 61 ,65] en termes de prédominance de la localisation gastrique suivie de la localisation grêlique, cependant nous avons noté dans notre série une fréquence exceptionnelle du siège mésentérique (16,6% des cas) par rapport aux données de la littérature (Graphique 18 et figure 8).



Graphique 18 : Répartition comparative des différentes séries selon les localisations tumorales les plus fréquentes

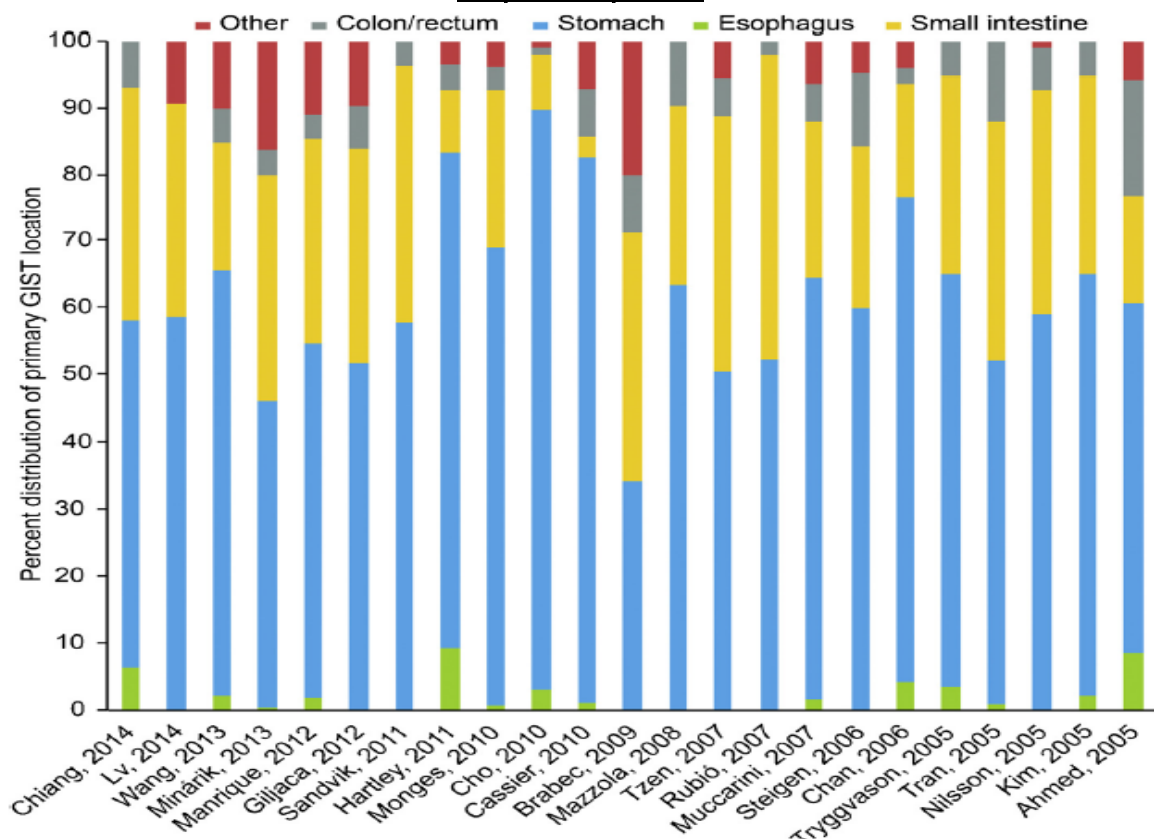


Figure 8 : Répartition de la localisation anatomique des GIST dans différentes études [70]

V. Etude clinique :

1. Mode de découverte :

Les GIST sont longtemps asymptomatiques, jusqu'à ce qu'elles deviennent volumineuses ou entraînent une complication [71,72].

Dans 70% des cas elles sont symptomatiques, le reste est souvent de découverte fortuite, lors de la réalisation d'une endoscopie digestive, ou d'un scanner pour une autre pathologie ou d'une intervention chirurgicale abdominale. [64]

Dans notre série, 6,6% des cas étaient de découverte fortuite, les autres cas étant tous symptomatiques. Ce qui concorde avec les résultats trouvés dans la littérature. (Tableau 6, Figure 9)

Tableau VI : Comparaison du Mode de découverte entre les séries

Séries	Pourcentage de découverte fortuite
Hellara et al. [63]	8%
Chan et al. [55]	6%
Cassier et al. [73]	3%
Cho et al. [74]	8.2%
Notre série	6.6%

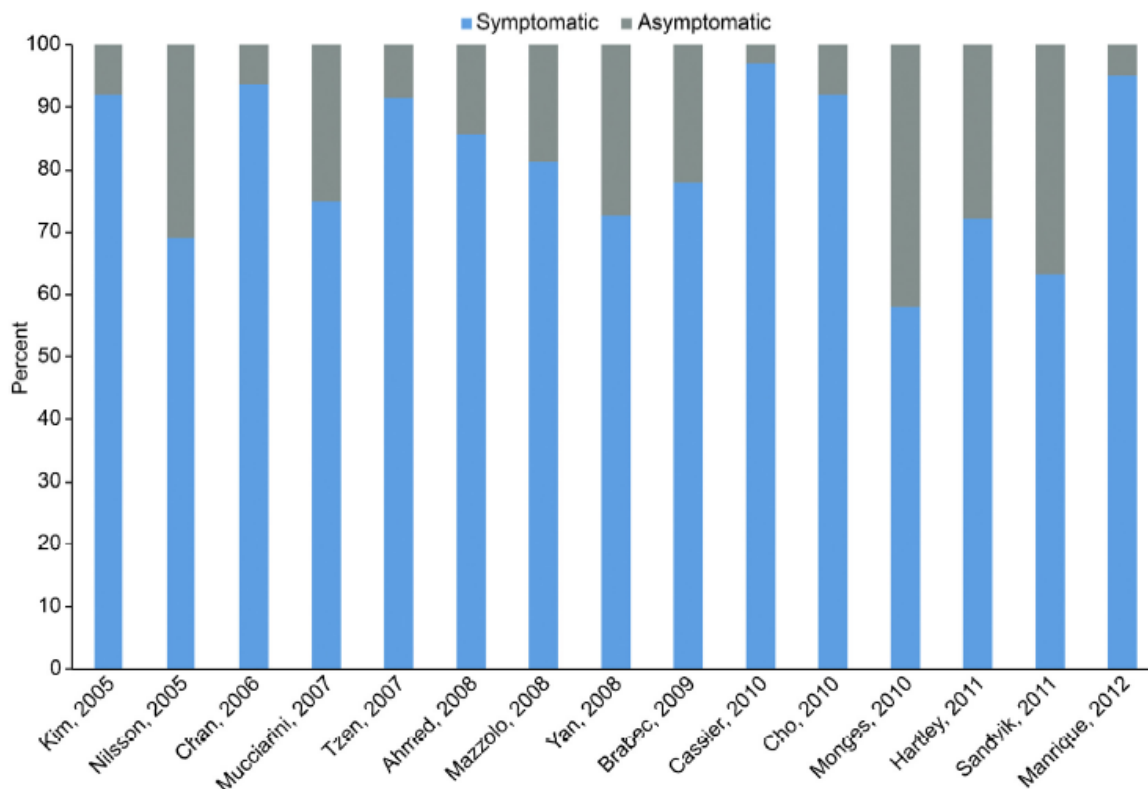


Figure 9 : Répartition de la présentation clinique en symptomatique et fortuite dans différentes études [70].

2. Délai de consultation :

Dans notre série le délai de consultation était compris entre 0 et 48 mois. La majorité des patients avaient consulté entre 6 et 12 mois après le début de leur symptomatologie clinique.

Dans 15 à 25% des cas, la maladie est découverte à un stade métastatique [3].

Dans notre série 13.33% présentaient une maladie métastatique au moment du diagnostic initial, ce qui concorde avec les résultats retrouvés dans la littérature.

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

Séries	Découverte au stade métastatique
Jiehua Li et al. [75]	15.2%
CHU Ibn Rochd [59]	18%
Cassier et al. [73]	11%
Notre série	13.3%

3. Les signes fonctionnels :

Le mode de révélation le plus fréquent des tumeurs stromales (plus de la moitié des cas) est le saignement digestif (lorsque la tumeur est ulcérée), soit à bas bruit (anémie ferriprive) soit extériorisé (hématémèse et/ou méléna, rectorragies). Les autres symptômes possibles sont des douleurs abdominales peu spécifiques, une masse palpable, une perforation ou une occlusion. [76]

Dans une série rétrospective de 1765 GIST gastriques un saignement digestif était le symptôme révélateur le plus fréquent (54 %). Les autres symptômes révélateurs étaient les douleurs abdominales (17 %) et la découverte d'une masse abdominale (5 %). La lésion était de découverte fortuite chez 18 % des patients [76].

Parmi 906 cas de GIST du grêle, un saignement digestif, plus souvent occulte qu'extériorisé, était le mode de révélation le plus fréquent (41 %). La découverte à l'occasion d'un syndrome abdominal aigu (14,5 %), occlusion, perforation avec hémopéritoine ou syndrome pseudo-appendiculaire, était plus fréquente que pour les tumeurs gastriques. La découverte de ce type de lésion du grêle était fortuite chez 19 % des patients [53].

Du fait de leur caractère non spécifique, les symptômes évoluent souvent sur plusieurs mois avant le diagnostic.

3.1. Les hémorragies digestives :

Révéler la tumeur dans 48% des cas. Elles se manifestent par des hématomèses, mélénas, rectorragies ou une hémorragie occulte révélée par une anémie. Elles sont dues à l'érosion de la muqueuse qui recouvre la tumeur [4].

Dans notre série, les hémorragies digestives ont été rapportées par 36.6% des patients.

3.2. La douleur :

Elle constitue 36% de l'ensemble des signes révélateurs. Généralement atypique et peu spécifique, elle a tendance à s'aggraver avec le temps. Elle précède parfois longtemps la découverte de la tumeur. Un syndrome abdominal douloureux aigu peut être exceptionnellement noté [4].

Dans notre série, la douleur a constitué le symptôme le plus fréquent révélant la tumeur. Elle a été retrouvée chez 66 % de l'ensemble des malades. Cela peut être expliqué par le retard diagnostique dans notre contexte, comme est-il le cas chez la majorité des malades dans notre série.

3.3. Autres signes fonctionnels : [4]

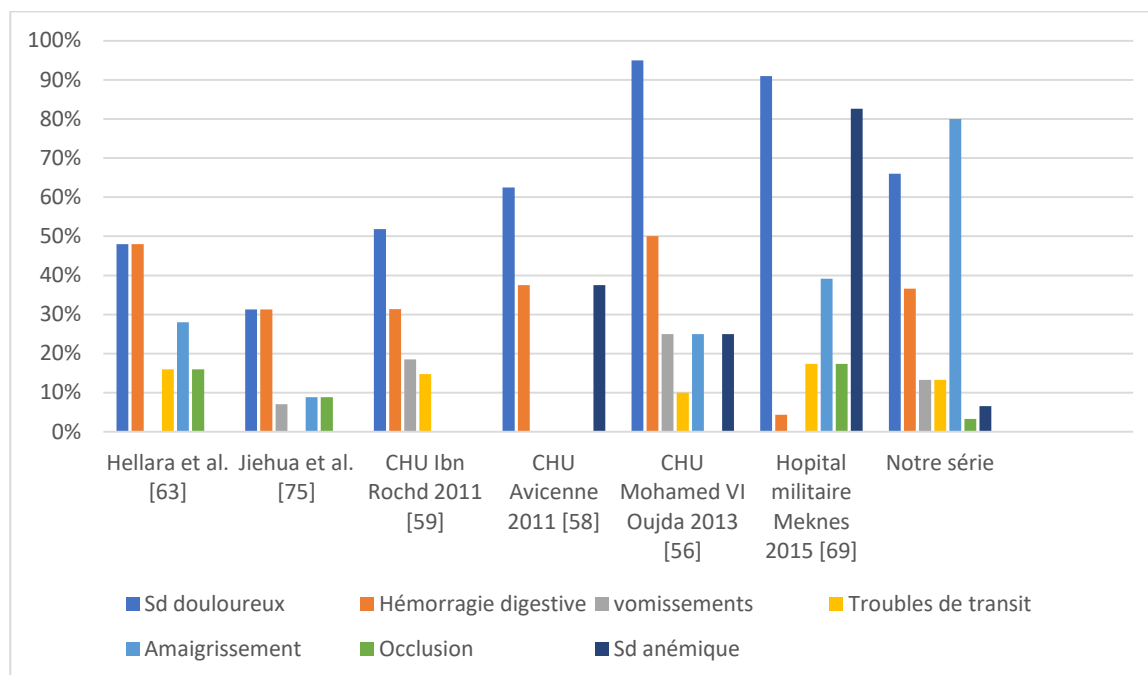
Les autres symptômes possibles sont variés, en rapport direct avec la localisation de la tumeur, par exemple une dysphagie, lorsque la localisation est œsophagienne, ou encore un syndrome rectal quand la localisation est rectale.

On peut aussi noter des vomissements, des troubles du transit, voire un syndrome sub-occlusif ou occlusif pour les tumeurs volumineuses et compressives sténosant la lumière digestive.

La difficulté provient ainsi de l'absence de spécificité de ces symptômes, qui peuvent donc évoluer pendant plusieurs années avant que le diagnostic ne soit porté.

Dans notre série, on note que la symptomatologie était riche et variée et plus fréquente par rapport à ce qui est décrit dans la littérature. On note également une fréquence élevée de

l'altération de l'état général qui a été observée chez la majorité de nos malades ; ceci pourrait s'expliquer par la consultation à un stade tardif. (Graphique 19)



Graphique 19 : Comparaison de la symptomatologie des GIST entre les séries

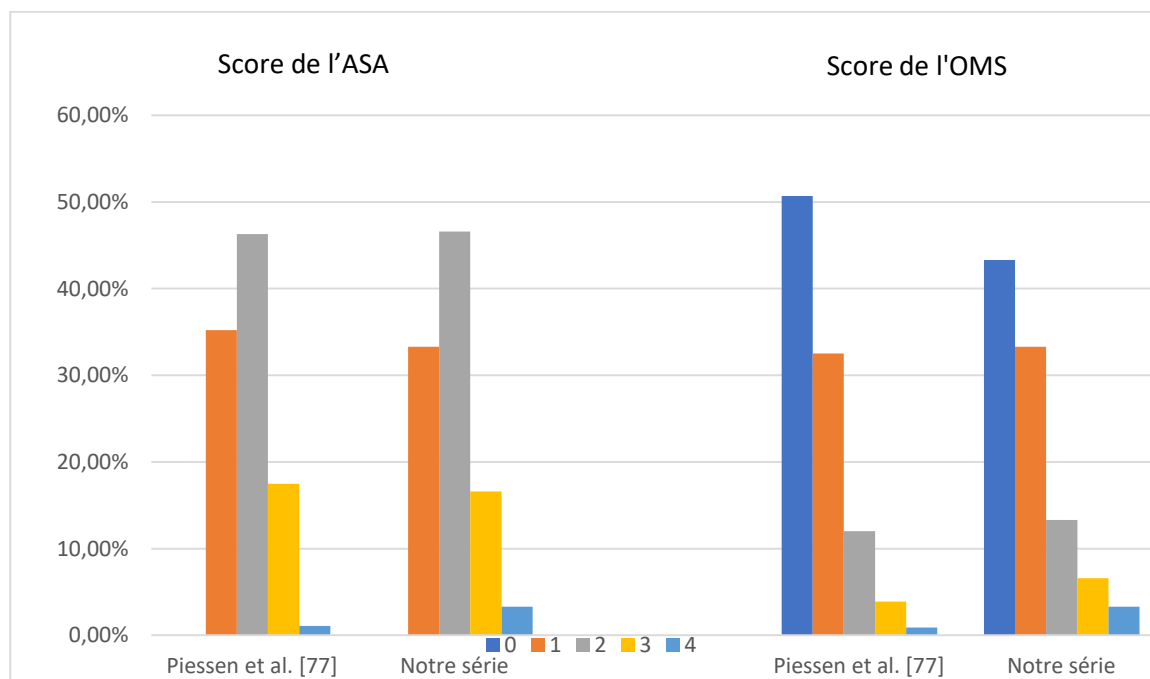
4. Signes physiques :

4.1. Evaluation de l'état général :

Une appréciation globale de l'état général de nos malades a été réalisée en se basant sur les scores de l'OMS et de l'ASA pré-thérapeutique. Les résultats étaient comme suit :

- Le score de l'OMS était de 0 chez 13 patients (43.3%), 1 chez 10 patients (33,3%), 2 chez 4 patients (13.3%), 3 chez 2 patients (6.6%) et 4 chez un seul patient (3.3%).
- Le score ASA pré-thérapeutique était de I chez 10 patients (33.3%), II chez 14 patients (46.6%), III chez 5 patients (16.6%) et IV chez un seul patient (3.3%).

Nos résultats rejoignent ainsi les données de la littérature comme représenté sur le graphique 20.



Graphique 20 : Comparaison de l'état général de nos malades avec ceux de la série de Piessen et al. [77] selon les scores de l'OMS et de l'ASA pré-thérapeutique

4.2. L'examen physique :

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) [78].

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 [3]. Le reste de l'examen clinique devra rechercher des adénopathies périphériques, en particulier un ganglion de Troisier en sus-claviculaire gauche. Sans oublier évidemment l'examen des orifices herniaires ainsi que les touchers pelviens.

L'examen physique peut se révéler, dans certaines situations, tout à fait normal [79].

Dans notre série une masse abdominale a été retrouvée chez 36.6 % des cas. Ce qui rejoint les données de la littérature (tableau 8). Une sensibilité abdominale a été retrouvée chez

23.3%, et le toucher rectal a été pathologique chez 2 malades qui avaient une localisation rectale.

Tableau VIII : Comparaison entre les séries des pourcentages des masses palpables retrouvées à l'examen clinique

Séries	Pourcentage de masse abdominale palpable retrouvée à l'examen
CHU Ibn Rochd 2011 [59]	35%
Hellara et al. [63]	24%
CHU Avicenne 2011 [58]	37.5%
CHU Mohamed VI Oujda 2013 [56]	25%
Notre série	36.6%

5. Formes cliniques : Les associations lésionnelles :

Des associations pathologiques rares ont été décrites [71, 72] dont les facteurs de risque ne sont pas connus.

Dans notre série aucune de ces associations n'a été détectée.

5.1. Triade de Carney :

La triade de Carney est un syndrome tumoral multifocal rare ; décrite en 1977 associant : GIST gastriques multiples (initialement léiomyosarcome épithélioïde), paragangliome extra-surrénalien et chondrome pulmonaire, ou plus souvent deux de ces tumeurs. Secondairement ont été ajoutés les léiomyomes de l'oesophage et l'adénome de la surrénale [80].

Dans une série de 104 patients, Zhang et al [81] ont montré une très nette prédominance féminine (88%), un âge médian au diagnostic de GIST plus jeune (médiane 22 ans), avec par contre des tumeurs exclusivement gastriques par définition. La triade de Carney ne parait pas génétiquement transmise [81].

5.2. Maladie de Recklinghausen :

La neurofibromatose de Von Recklinghausen est une maladie génétique relativement fréquente (1/3000 environ) à transmission autosomique dominante. Les sujets présentent à des degrés divers des neurofibromes cutanés et des taches café au lait auxquels peut s'associer un retard mental dû à des troubles de l'apprentissage et/ou de la mémoire [82].

Les patients atteints de neurofibromatose ont un risque accru de développer une tumeur maligne, notamment des GIST, qui semblent même être le type le plus fréquent des tumeurs malignes rencontrées. Sur le plan clinique 5% des patients développent des tumeurs stromales digestives symptomatiques et souvent multiples, les GIST dans le contexte de NF1 sont caractérisées par une localisation grêlique le plus souvent (duodénum, jéjunum ou iléon, 98% des cas de la série de Miettinen et al [83]) et par un caractère souvent multifocal.

Sur le plan moléculaire, la majorité des cas ne présente pas de mutation de KIT ou de PDGFRA. Ces tumeurs restent donc moins sensibles aux inhibiteurs de tyrosine kinase tel l'Imatinib [72].

5.3. Formes familiales :

Plusieurs mutations germinales de KIT (exon 8, 11, 13, 17) et de PDGFRA (exon 12 et 18) ont été décrites. La transmission est autosomique dominante. Les sujets atteints peuvent développer des GIST assez précocement à l'âge adulte (après 18 ans), cependant le risque augmente surtout après 40 ans [84, 85].

Les GIST sont en règle multifocales et affectent principalement l'estomac et l'intestin grêle. L'hyperplasie des cellules de Cajal est en général retrouvée au sein de la muqueuse normale [72]. La présence de lentigines, l'hyperpigmentation cutanée, ainsi qu'une mastocytose cutanée font partie des autres manifestations cliniques de ces formes familiales [84, 85, 86]. Ces manifestations soulignent l'importance de KIT dans la physiologie des cellules de Cajal, des mélanocytes et des mastocytes.

Le syndrome de Carney-Stratakis qui associe des GIST gastriques à des paragangliomes constitue une autre forme familiale de GIST [72, 80].

Ces familles sont porteuses de mutations des gènes sous-unités B, C ou D ou de délétion du gène de la sous-unité B de la succinate déshydrogénase [87].

Il n'y a pas de mutation germinale ni somatique de KIT ou de PDGFRA. Comme dans les autres formes familiales ou syndromiques de GIST. Les lésions (GIST et paragangliomes) sont en général multifocales [72, 80].

Aucune association lésionnelle n'a été retrouvée dans notre série.

VI. Etude paraclinique :

Les techniques d'imagerie permettant d'évaluer les GIST incluent la tomodensitométrie (TDM), l'échographie, l'endoscopie et l'échoendoscopie (EE), l'imagerie par résonance magnétique (IRM) et la tomographie par émission de positrons utilisant le fluoroxyglucose comme traceur (TEP- FDG).

Dans les tumeurs stromales, les techniques d'imagerie permettent de faire un bilan local et locorégional afin d'évaluer les possibilités chirurgicales ; guider d'éventuelles biopsies percutanées dans le cas de lésion avancée ou métastatique, lorsque la chirurgie à visée curative n'est pas réalisable ; surveiller et détecter précocement un échappement. La TDM étant l'examen de choix, l'IRM est réservée pour les localisations pelviennes, alors que l'échoendoscopie est réalisée dans les localisations oeso-gastroduodénales et rectales permettant de différencier une GIST d'une compression extrinsèque, et également de rechercher les critères prédictifs de malignité [88,89].

1. Explorations radiologiques :

1.1. Echographie :

Les GIST se présentent le plus souvent à l'échographie comme une masse arrondie de la paroi digestive. Si elle est de grande taille, son volume contraste avec l'absence de ganglions. Plus rarement la masse est mal limitée, endophytique ou polyploïde [90].

L'aspect échographique de la masse est variable selon l'existence ou non d'une communication avec la lumière digestive. Ainsi, le centre de la masse peut être liquidien en cas de nécrose tumorale et hyperéchogène excentré en cas de communication avec le tube digestif. Elle permet aussi de détecter un épanchement intra péritonéal et le quantifie en minime, modéré ou abondant [91].

L'échographie permet de faire le bilan d'extension local et régional à la recherche de métastases. Elle permet également de guider les ponctions biopsies pour confirmer le diagnostic [91].

Dans notre série, l'échographie abdominale, a été réalisée chez 16 patients, elle n'avait pas objectivé d'anomalies seulement dans un seul cas, cependant elle a permis de guider la biopsie dans 5 cas.

1.2. La tomодensitométrie :

Elle occupe une place prépondérante permettant de rattacher la tumeur à son origine et d'évaluer l'extension tumorale. Généralement, on a recours à cet examen pour avoir plus de précision sur les caractéristiques morphologiques de la tumeur [92], en déterminant sa taille, son homogénéité, la présence ou non de zones de nécrose ou de zones de kystisation. L'injection du produit de contraste permet d'apprécier l'hypervascularisation de la tumeur en rapport avec la masse tumorale.

Il existe des caractéristiques tomодensitométriques évocatrices de GIST. Il s'agit de tumeurs souvent volumineuses, ayant un développement plutôt extraluminal, à rehaussement périphérique, et peu infiltrantes en périphérie [71,72].

Les tumeurs volumineuses sont volontiers hétérogènes avec des zones nécrotiques. L'extension ganglionnaire est exceptionnelle [90].

Dans une série de 38 malades explorés par tomodensitométrie, le diamètre médian de la tumeur primitive était de 13 +/- 6 cm, avec un développement de la tumeur primitive préférentiellement extra-luminal. Une composante centrale hypodense était observée dans 67 % des cas, et un caractère hétérogène de la tumeur dans 86 % des cas. Les limites de la tumeur primitive étaient le plus souvent régulières. Ces caractéristiques sont suggestives de GIST par rapport à d'autres tumeurs digestives [72].

En effet, les carcinomes ont tendance à avoir une extension ganglionnaire rapide et aux organes de voisinage, alors que dans les lymphomes, on observe généralement un épaissement circulaire de la paroi digestive et une extension ganglionnaire. Quant aux tumeurs endocrines du grêle, elles sont souvent associées à une réaction desmoplastique avec méésentérite rétractile et extension ganglionnaire [90].

Les critères présomptifs de malignité des tumeurs stromales incluent : la taille supérieure à 5 cm, la présence de nécrose, l'invasion locale et les métastases [93, 94].

L'entéroscanner reste un examen très utile pour le diagnostic présomptif des GIST du grêle qui restent difficilement accessibles par l'endoscopie [95].

Dans notre série, une TDM abdomino-pelvienne a été réalisée chez les 30 patients soit 100% des cas, permettant de visualiser le processus tumoral dans tous les cas, soit une sensibilité de 100%.

L'aspect typique était :

- Une masse tissulaire bien limitée hypo-dense spontanément hétérogène, avec prise de contraste hétérogène après IPDC dans 14 cas
- Masse ayant les mêmes caractéristiques scannographiques avec un aspect pseudopolypoïde chez 4 patients.

- Masse arrondie bien limitée hyper-vascularisée avec saignement intra tumoral actif dans un seul cas
- Dans 11 cas il s'agissait d'un processus tumoral sans particularités scannographiques apparentes.

La tomodensitométrie nous a permis de réaliser des biopsies par scannoguidage chez 3 patients.

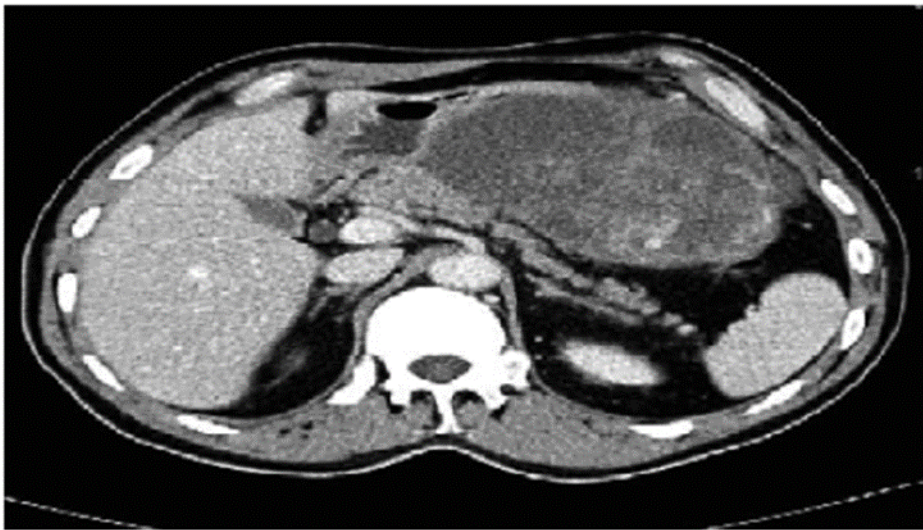


Figure 10 : Aspect scannographique d'une volumineuse GIST gastrique [72]

1.3. L'IRM :

Elle est plus performante que le scanner et évite l'irradiation. L'IRM abdominale avec injection de produit de contraste représente une alternative au scanner pour les patients ayant une masse abdominale évocatrice d'une GIST, moins réalisée en France en première intention [96].

L'IRM par ses capacités d'étude multi-planaire, permet une bonne étude des rapports de la tumeur avec les organes adjacents [91, 97]. Elle est surtout réservée au bilan local pré-chirurgical des lésions pelviennes où elle permet une analyse des structures tissulaires plus performante que le scanner [97]. Elle permet également d'étudier l'extension mésentérique des tumeurs par la recherche de nodules péritonéaux [98].

Les lésions tumorales apparaissent comme des proliférations assez bien délimitées mais hétérogènes avec des zones nécrotiques et/ou kystiques. En T1, on retrouve une masse iso-intense par rapport au muscle, alors qu'en T2, la masse est hyper-intense par rapport à la graisse. Parfois, la masse est hypointense en T2 [90, 98].

Après injection, une prise de contraste péri-tumorale peut être constatée. L'injection de produit de contraste permet une analyse très précise des rapports entre la lésion et les tuniques des parois digestives à l'étage pelvien [98]. Cet examen permet une détection spécifique des petites lésions.

Dans notre série, l'IRM a été réalisée chez 5 de nos malades ayant une localisation rectale de la tumeur afin de mieux apprécier son extension loco-régionale.

1.4. La tomographie par émission de positrons [54]:

L'intérêt d'un examen corps entier par une TEP au FDG dans le bilan d'extension apparaît limité en raison de la rareté des lésions extra abdominales et sa sensibilité inférieure à celle de la TDM (fig.5).

La TDM abdominopelvienne est considérée comme la méthode d'imagerie de référence pour le bilan d'extension et le suivi thérapeutique des GIST.

Toutefois, la réalisation d'une TEP lors du bilan pré-thérapeutique peut être indiquée s'elle est prévue d'évaluer précocement l'efficacité d'un traitement par Imatinib, car elle permet d'observer une réponse dès le 8ème jour de traitement beaucoup plus précocement que la TDM (fig.6).

La TEP peut être aussi utile en cas de problèmes d'interprétation de la TDM tels que des images équivoques suspectes de métastases, un doute sur une réponse au traitement ou au contraire une progression en TDM, notamment lorsqu'il existe une discordance avec les données cliniques.

La TEP et la TDM peuvent donc être complémentaires et la combinaison de ces deux modalités avec les appareils de TEP/TDM a montré son intérêt pour les GIST.

La TEP pourrait être proposée comme méthode d'imagerie d'évaluation de l'efficacité thérapeutique dans toute étude prospective utilisant l'imatinib ou de nouvelles molécules.

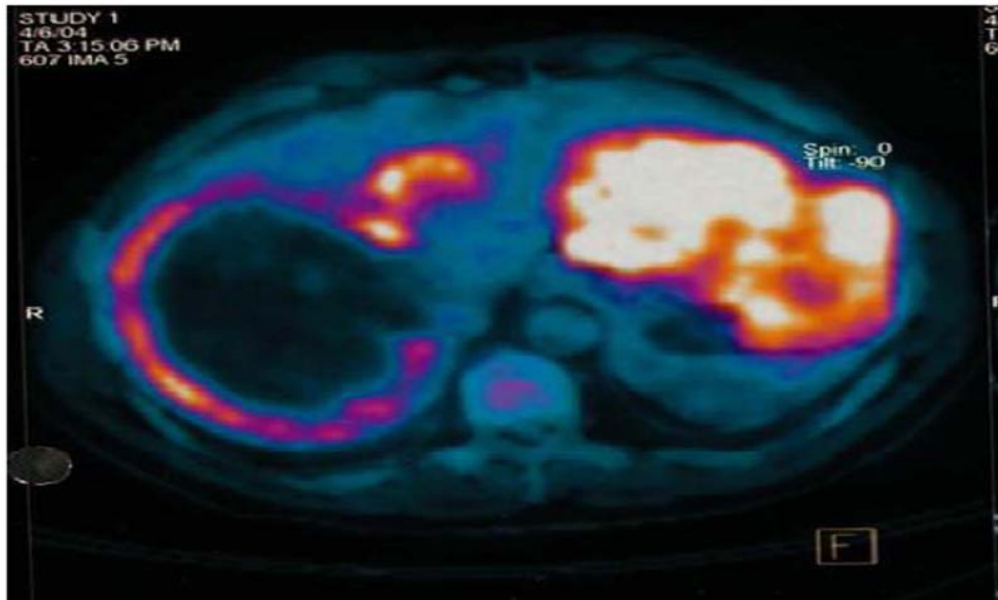


Figure 11 : Une TEP montrant la fixation de FDG par une GIST [54]

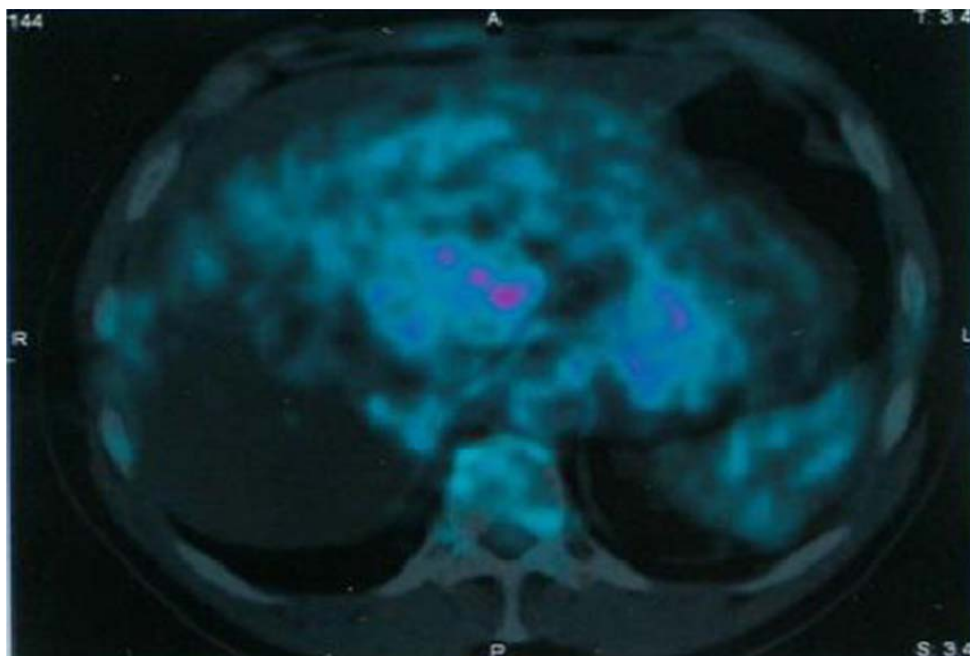


Figure 12 : La TEP après traitement par imatinib 400mg/j [54]

2. Explorations digestives :

2.1. Endoscopie :

L'endoscopie peut être réalisée pour une hémorragie digestive, une dysphagie, des signes de compressions extrinsèques ou encore pour un tout autre symptôme digestif [3].

L'aspect endoscopique des GIST est celui d'un nodule régulier, sous muqueux recouvert par une muqueuse normale [90]. Il n'est pas spécifique, mais fait évoquer dans l'estomac par argument de fréquence le diagnostic de GIST ou de pancréas aberrant. La tumeur peut être ulcérée à son sommet notamment dans le cas se révélant par un saignement digestif [100]. Les GIST gastriques, duodénales et colorectales sont ainsi accessibles aux endoscopies de routine.

On dispose désormais d'examens endoscopiques performants permettant l'exploration de l'intestin grêle :

- La vidéo-capsule endoscopique peut permettre de détecter des tumeurs de petite taille [101].
- L'entérocopie double ballon est une technique permettant une exploration assez étendue du grêle, même si elle reste généralement incomplète. Il s'agit d'un examen de deuxième intention ciblé sur des anomalies suspectées à la vidéo-capsule ou à l'entéroscanner. Le recours à une entérocopie pré-opératoire est désormais exceptionnel [100].

Les biopsies endoscopiques sont le plus souvent négatives, la tumeur se développant à partir de la musculature du tube digestif [44]. Elles peuvent être positives quand les biopsies sont réalisées au niveau d'une ulcération [100]

Une autre technique proposée pour le diagnostic histologique d'une tumeur sous-muqueuse est sa résection par voie endoscopique. De nouvelles techniques sont ainsi apparues

(mucosectomie, dissection sous-muqueuse), mais pour des lésions qui siègent réellement dans la sous-muqueuse [102].

Jusqu'à récemment, la résection endoscopique des GIST était contre-indiquée pour beaucoup du fait des risques de perforation et de marges insuffisantes de résection. Des séries d'exérèse endoscopique de GIST gastriques de taille limitée ont été néanmoins rapportées dès les années 2000 par des équipes asiatiques [48].

Dans notre série, une fibroscopie oeso-gastroduodénale a été réalisée chez 13 patients soit 43.33% des cas, dans 6 cas pour hémorragie digestive haute et dans 7 cas pour épigastalgies chroniques avec fléchissement de l'état général. Une recto-sigmoïdoscopie complétée par une coloscopie ont été réalisées dans 5 cas pour rectorragies.

L'endoscopie a permis d'objectiver :

- Pour les GIST gastriques :
 - Un aspect de tumeur sous muqueuse dans 6 cas
 - Un aspect de compression extrinsèque gastrique dans 3 cas
 - Un processus ulcéro bourgeonnant gastrique dans 2 cas
- Pour les GIST duodénales :
 - Un aspect de compression extrinsèque : 1 cas
 - Une tumeur sous muqueuse à surface ulcérée : 1 cas
- Pour les GIST rectales :
 - Un aspect de tumeur sous muqueuse dans 3 cas, avec déformation de la première valvule de Houston chez une patiente.
 - Un processus ulcératif chez 2 patients.

L'endoscopie a permis ainsi de confirmer le diagnostic de tumeur stromale dans 8 cas.

2.2. Echo-endoscopie :

L'écho-endoscopie est le meilleur examen pour caractériser les lésions sous muqueuses oeso-gastroduodénales ou rectales. Tout d'abord, elle permet d'éliminer une compression extrinsèque, dont l'aspect endoscopique peut mimer en tout point une tumeur sous muqueuse [102].

Parmi 1181 déformations recouvertes d'une muqueuse normale essentiellement de l'estomac, les compressions extrinsèques représentaient environ 31 % des cas, contre 69 % pour les lésions sous-muqueuses [48].

Alors que l'endoscopie a une précision de 39 % à 69 % pour différencier ces deux types de lésions, celle de l'écho-endoscopie est proche de 100 % [48].

L'analyse des caractéristiques écho-endoscopiques peut permettre un diagnostic présomptif de la nature de la lésion, notamment en cas de GIST, lipome, varice, kyste ou pancréas aberrant [100].

L'aspect du pancréas aberrant est différent de celui d'une GIST, avec une lésion ayant une forme souvent en croissant de lune, d'écho-structure hétérogène avec des limites mal définies et de possibles petites structures canalaire très évocatrices [100].

L'aspect écho-endoscopique des GIST est souvent typique de tumeur se développant dans le muscle lisse. C'est celui d'une lésion hypo-échogène, ovalaire souvent homogène, à limites régulières, se développant à partir de la quatrième couche hypo-échogène, qui correspond à la musculature [100].

Cependant, l'aspect écho-endoscopique n'est pas toujours caractéristique, en particulier quand les tumeurs sont volumineuses ou à développement exophytique. Les tumeurs sont alors volontiers hétérogènes, et leur développement à partir de la musculature est difficile ou impossible à préciser [48].

L'écho-endoscopie permet un diagnostic probabiliste de GIST avec une sensibilité et une spécificité élevées, mais qui n'est pas parfaitement déterminée [48]. Dans une série de 44 patients, l'écho-endoscopie permettait de porter le diagnostic présomptif de GIST avec une sensibilité de 95 % et une spécificité de 72 % [103].

Les autres lésions sous-muqueuses qui peuvent avoir les mêmes caractéristiques écho-endoscopiques sont beaucoup plus rares : les léiomyomes (exceptionnels dans l'estomac et plus fréquents dans l'oesophage ou le rectum), les schwannomes gastriques (qui sont des tumeurs bénignes), et exceptionnellement les léiomyosarcomes (tumeurs fusiformes n'exprimant pas le c-kit et non muté sur le gène KIT) ou des métastases digestives (qui peuvent prendre des aspects variés) [48].

En pratique, environ trois quarts des lésions sous-muqueuses de l'oesophage se développent dans la musculuse, et il s'agit généralement de léiomyomes (les GIST de l'oesophage étant exceptionnelles) [48].

En revanche, environ la moitié des lésions sous-muqueuses de l'estomac se développent dans la musculuse, et il s'agit généralement de GIST [48].

L'écho-endoscopie permet de préciser un certain nombre de caractéristiques tumorales : le diamètre maximal de la tumeur, la couche de développement, l'échogénicité, l'échostruture, le développement exophytique, les limites périphériques et enfin l'existence de ganglions satellites d'allure suspecte d'un point de vue écho-endoscopique (sphérique, hypoéchogène, à limites nettes, de plus d'un centimètre de diamètre) [48].



Figure 13 : Aspect échographie endoscopique d'une GIST gastrique [64]

Certains critères échographie endoscopiques prédictifs de malignité ont été établis par plusieurs études (Tableau 9). La présence de critères tels que l'existence d'une nécrose centrale, de contours mal limités, de zones kystiques intra-tumorales sont des facteurs probablement associés à un potentiel plus élevé de malignité des GIST [88, 89, 99, 104, 105].

Tableau IX : Critères échographie endoscopiques de malignité des GIST

Chak [104]	Yamada [89]	Palazzo [88]	Okai [105]
-Taille > 3cm	-Taille > 3cm	-Surface irrégulière	-Aspect nodulaire
-Pourtours irréguliers	-Surface nodulaire	-Envahissement des	-Temps de
-Zones	-Aspect hétérogène	organes de voisinage	doublement tumoral
hyperéchogènes	-Cavités kystiques	-Cavités kystiques	court
-Cavités			
kystiques > 4mm			

Une écho-endoscopie a été réalisée dans notre série chez 3 malades mettant en évidence un aspect de tumeur mésoenchymateuse ovaire bien arrondie à limites régulières se développant à partir de la musculature.

2.3. Vidéo-capsule endoscopique :

La vidéo-capsule endoscopique est un examen simple, non invasif dont la contribution est particulièrement très utile pour le diagnostic des tumeurs stromales digestives du grêle. [106]

L'aspect à la vidéo-capsule est similaire à celui observé en endoscopie standard mais les images sont parfois d'interprétation délicate [100].

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

2.4. Opacifications digestives :

Les opacifications digestives sont anormales dans 65% des cas [91].

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

a. TOGD :

Dans le cas typique, il montre une image lacunaire arrondie et régulière, mais en cas de développement sous muqueux l'image radiologique peut évoquer une compression extrinsèque. La sensibilité de cet examen est de 70% [107].

Dans notre série il n'a été effectué aucun TOGD.

b. Transit du grêle :

Le transit du grêle est un examen fondamental dans le diagnostic des tumeurs conjonctives du grêle. Cependant, des faux négatifs ont été rapportés dans la littérature en raison du développement sous-séreux de la tumeur [108].

La sensibilité de l'examen est améliorée par le double contraste. L'aspect radiologique varie en fonction de l'implantation tumorale dans la paroi et du degré d'invasion des tuniques adjacentes à partir de la couche d'origine [108].

Lorsque la tumeur a un développement intraluminal, ce qui est rare, elle se traduit par une image lacunaire arrondie bien limitée, recouverte par les plis de la muqueuse. Ces plis sont étirés et parfois légèrement effacés lorsque la tumeur est volumineuse [108].

Une tumeur à développement exoluminal, réalise une empreinte extrinsèque sur l'anse digestive [108].

Les tumeurs à développement sous muqueux ont tendance à effacer les plis normaux et à éroder la muqueuse responsable ainsi d'une ulcération centrale avec un profond cratère faisant communiquer la tumeur avec la lumière digestive [108].

Les tumeurs à développement extraluminal sous-séreux, au stade de nécrose tumorale, peuvent communiquer avec le tube digestif, déterminant une flaque remplie de baryte suspendue, communiquant avec la lumière digestive par un fin pertuis [108].

Dans notre série, aucun transit de grêle n'a été effectué.

3. Biologie :

Elle n'est pas contributive, peut montrer :

- Une anémie qui est la conséquence directe du saignement. Une anémie chronique peut être un signe d'appel, et révéler une tumeur stromale silencieuse [109].
- Un syndrome inflammatoire biologique avec une VS élevée dès la première heure, et une CRP augmentée [110].
- Des troubles hydro-électrolytiques.
- Une insuffisance rénale fonctionnelle.

- Une élévation du CA 125 a été décrite dans certaines séries mais sans réel lien prouvé [111].
- Il n'existe pas de marqueurs tumoraux spécifiques [109].
- Les autres anomalies sont rares : une cytolyse et/ou une cholestase hépatique en cas de lésions hépatiques secondaires, signes de complication infectieuse tumorale...

VII. Diagnostic positif :

Le diagnostic définitif des GIST est le plus souvent posé à partir d'une pièce de résection tumorale, plus rarement à partir des biopsies, car le caractère sous muqueux de ces tumeurs est à l'origine de nombreux faux négatifs (sensibilité à 50% de la biopsie tumorale) [112].

Si l'aspect histologique est souvent évocateur, c'est cependant la mise en évidence par des méthodes immunohistochimiques de l'antigène CD117, présent dans plus de 90% des cas de GIST à la surface des cellules tumorales, qui pose le diagnostic [112].

1. Moyens de confirmation :

1.1. La biopsie per-endoscopique :

La confirmation anatomo-pathologique notamment par biopsie per-endoscopique reste un élément clé permettant d'améliorer la prise de décision clinique en cas de tumeur stromale gastro-intestinale. Ceci n'est pas toujours sans poser de difficultés. En effet, l'apport de la biopsie dépend étroitement de la localisation de la tumeur primitive : le siège gastrique, duodénal et colo-rectal étant très accessibles à l'endoscopie permettant le plus souvent des biopsies contributives, cependant ceci ne peut être le cas pour les tumeurs à localisation grêlique, mésentérique ou pancréatique [100].

Les biopsies endoscopiques doivent être multiples et profondes dirigées vers les ulcérations et la base de la tumeur afin de permettre une confirmation anatomo-pathologique.

Quand elles sont trop superficielles, elles sont souvent non contributives, car la tumeur se développe dans la sous-séreuse et épargne le plus souvent la muqueuse, le diagnostic histologique est réalisé donc dans la majorité de ces cas sur la pièce opératoire [71, 72]. En effet, la résection des GIST localisées est recommandée quand elle est possible, du fait du risque évolutif. L'analyse histologique de la pièce permet de plus une évaluation du risque de récurrence [48].

1.2. La ponction/biopsie à l'aiguille fine sous écho-endoscopie :

Lorsque la résection n'est pas d'emblée réalisée (tumeur localement avancée métastatique...), une confirmation diagnostique est nécessaire [113]. L'examen de choix est la ponction-aspiration sous écho-endoscopie [48].

La ponction par voie transpariétale comporte en outre un risque théorique d'essaimage péritonéal. Cette voie est surtout utilisée en cas de GIST métastatique [48, 71, 72].

Les études les plus récentes montrent que la ponction sous écho-endoscopie réalisée par des équipes expérimentées permet de confirmer le diagnostic de GIST dans environ 80 % des cas. L'utilisation d'aiguilles à ponction de plus gros calibre permettant d'obtenir des micro-biopsies supra-millimétriques, avec possibilité d'immuno-marquage KIT, a été un facteur de progrès [102].

Plus la tumeur est de petite taille, plus le geste est délicat. En dessous de 2 cm, la ponction est techniquement très délicate et sa rentabilité est plus faible [44, 54]. La plupart des experts préconisent une taille >2cm pour la ponction [44].

Il convient d'évaluer l'impact diagnostique et thérapeutique d'une ponction d'une tumeur suspecte de GIST au cas par cas. Elle n'est pas nécessaire en cas de suspicion de GIST si une chirurgie est d'emblée envisagée [71, 72, 113]. Son intérêt en cas de tumeur suspecte de GIST mesurant moins de 2 cm de diamètre semble limité. Dans ces cas, une surveillance ou une résection d'emblée peuvent être discutés au cas par cas [48, 102].

Dans une étude de Colon et al. [114], seulement 49% des biopsies étaient positives avant le diagnostic histologique de certitude de la pièce de résection chirurgicale.

Vu ces résultats décevants, la ponction-biopsie à l'aiguille fine, ou « fine needle aspiration », guidée par l'échographie, le scanner ou au cours d'une endoscopie, a été proposée en préopératoire.

Pour certains, il n'y aurait pas d'avantage à une telle procédure, car l'exploration abdominale est inévitable et le diagnostic final doit être porté sur la pièce d'exérèse complète. De plus, la sensibilité de la ponction pour le diagnostic de malignité des lésions sous muqueuses est décevante [102].

Cependant, Ando et al. [115] ont montré dans leur étude de 23 cas, qui a comparé les résultats anatomopathologiques de la cytoponction à l'aiguille fine et ceux de la pièce opératoire, que cette technique avec l'étude immuno-histochimique a une place de plus en plus importante pour un apport diagnostique avant l'acte chirurgical.

Par contre, pour d'autres auteurs, la biopsie percutanée préopératoire est rarement discutée, en raison de son risque théorique de dissémination néoplasique le long du trajet de l'aiguille.

Néanmoins la ponction/biopsie est recommandée dans les cas suivants [113] :

- ✓ Si la tumeur paraît résécable et le patient est opérable, une ponction biopsie préopératoire doit être discutée en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP). Elle est recommandée mais non indispensable et parfois non réalisable (avis RCP) en cas de forte suspicion de GIST si une chirurgie limitée et non mutilante est possible (avis d'experts).
- ✓ Elle est indispensable si le choix du traitement repose sur un diagnostic histologique certain, notamment quand un traitement médical de première intention est discuté (accord d'experts)

- ✓ Doute diagnostique avec une autre tumeur nécessitant une chimiothérapie première, par exemple lymphome, autres sarcomes ou tumeur desmoïde, tumeur neuroectodermique périphérique (PNET), séminome, tumeur germinale non séminomateuse.
- ✓ Localisation ou extension faisant discuter un traitement initial par imatinib
- ✓ Tumeur non résécable (localement avancée) et/ou métastatique
- ✓ Chirurgie importante mutilante.

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. [113]

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 43.3% des patients.

1.3. La chirurgie :

Si la biopsie est négative ou n'est pas recommandée la chirurgie sera le seul moyen pour confirmer le diagnostic [113].

Dans notre série, 56.6 % de nos patients n'ont eu de confirmation diagnostique qu'au stade de chirurgie.

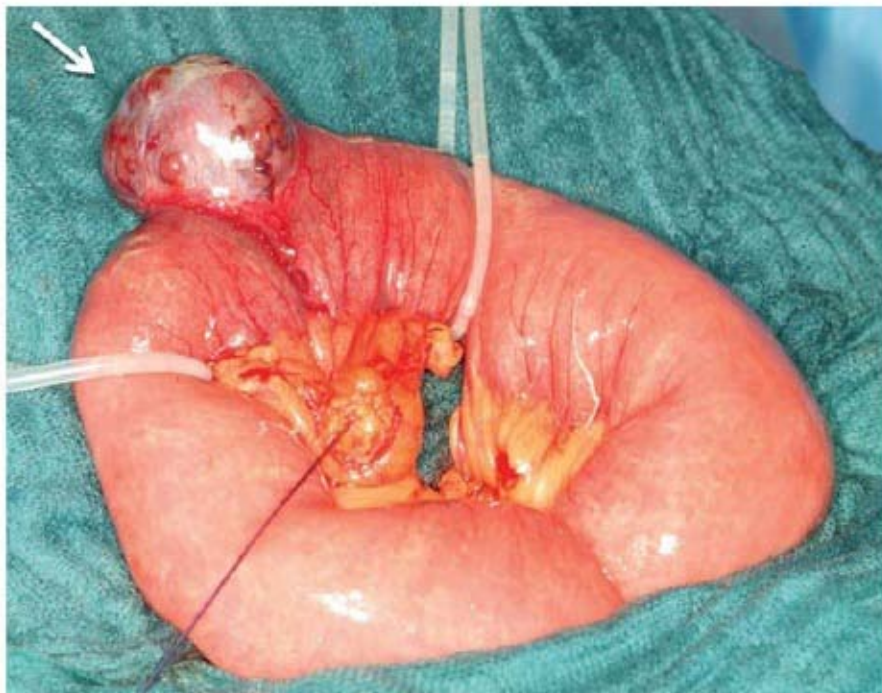


Figure 14 : GIST de l'intestin grêle avec des zones nécrotiques à la surface de la tumeur (lignes de résection prévues sont indiquées avec les boucles, notez l'hyper-vascularisation en surface de l'intestin péri-tumoral) [116].

2. Etude anatomo-pathologique :

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. Caractéristiques macroscopiques :

- **Aspect microscopique :**

La plupart des GIST se développent dans l'épaisseur de la paroi digestive, à partir de la musculuse, et peuvent s'étendre soit à travers la sous-muqueuse vers la lumière digestive ulcérant la muqueuse en surface (croissance endophytique), ou la séreuse vers la cavité

abdominale (croissance exophytique) lorsqu'elles sont volumineuses, soit mixte réalisant un aspect en "sablier" [3].

Les GIST primitives se présentent le plus souvent sous la forme de tumeurs isolées. Parfois, les GIST se présentent sous la forme de tumeurs multiples (< 5% des cas) [117].

En coupe, les tumeurs sont grossièrement arrondies ou ovoïdes, à surface lisse ou bosselée, bien limitées, formée d'un tissu d'aspect encéphaloïde pseudoencapsulées, de consistance plus ou moins ferme et de couleur blanchâtre [3, 32].

Les lésions de petite taille sont habituellement homogènes. Les lésions plus volumineuses présentent souvent des remaniements nécrotiques ou hémorragiques, myxoïdes, ou une dégénérescence pseudo-kystique [3,32].

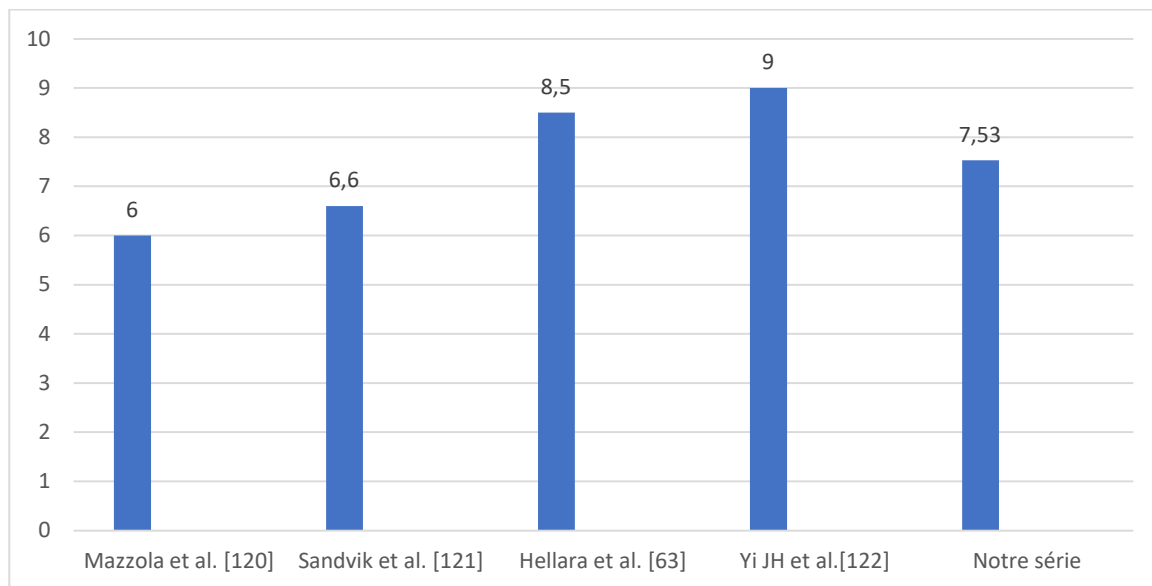


Figure 15 : Image per-opératoire d'une tumeur stromale gastrique [118]

- Taille tumorale :

Leur taille est extrêmement variable, allant de la minuscule tumeur de quelques millimètres de diamètre à la volumineuse masse de plus de 40cm, elle est en moyenne inférieure à 5 cm. [2, 119]

Dans notre série La taille des tumeurs des patients de notre série variait entre 3 cm et 20cm avec une moyenne de 7.53 cm réparties comme suit : 40% avaient une taille <5cm, 43,4% avaient une taille entre 5 et 10 cm, et enfin 5 patients soit 16,6% avaient une taille supérieure à 10cm, ce qui rejoint les données de la littérature. (Graphique 21 et figure 16).



Graphique 21 : Comparaison de la Taille tumorale entre les séries.

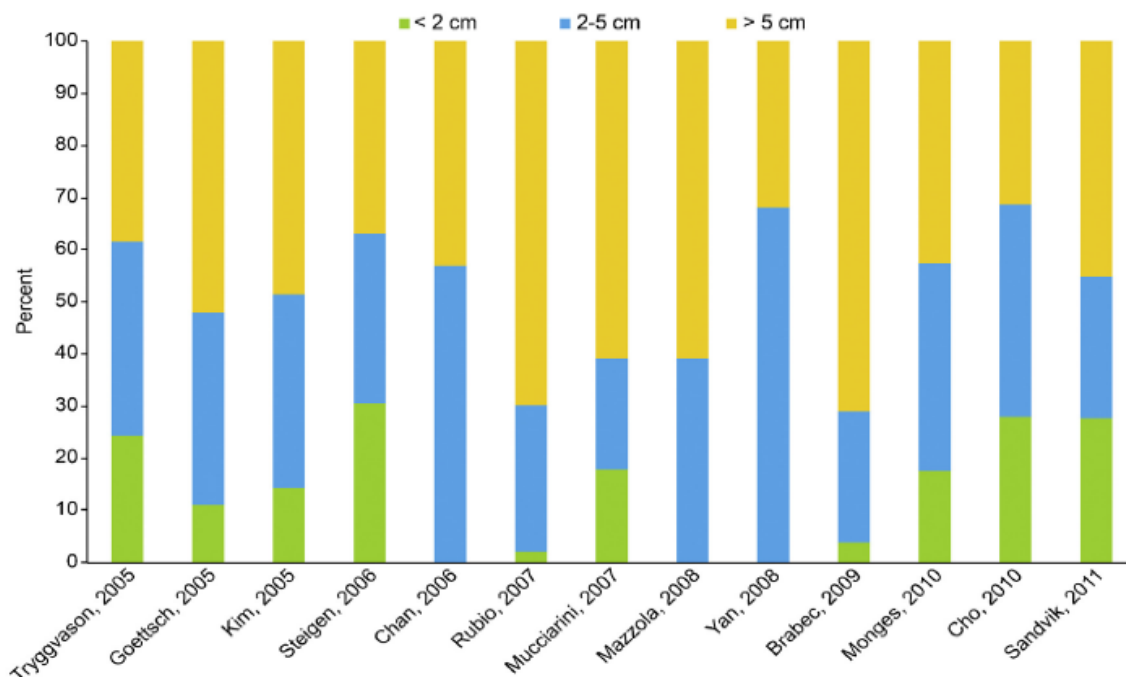


Figure 16 : Distribution des tailles des GIST selon différentes études [70].

b. Etude microscopique :

L'examen histologique des GIST s'effectue sur des coupes de tissus fixées et colorées.

En coupe, à faible grossissement, on observe que ces tumeurs se développent à partir de la musculuse et sont bien limitées [46].

Elles sont très hétérogènes quant à leurs caractères histologiques et ultra-structuraux [76, 123].

Elles se divisent en trois types principaux suivant leur aspect microscopique :

- Type fusiforme [3] :

C'est l'aspect le plus typique et le plus fréquent (70 %) [6] Il est caractérisé par une prolifération organisée en faisceaux courts ou enchevêtrés plexiformes. Certaines tumeurs adoptent focalement une disposition cellulaire palissadique, pseudo-schwannienne.

Les cellules tumorales sont constituées d'éléments allongés comportant un cytoplasme éosinophile, plus pâle que celui des cellules musculaires lisses, et des noyaux effilés, réguliers, à chromatine relativement dense. Le cytoplasme peut contenir une vacuole claire juxta-nucléaire (5 % des cas). Le stroma est souvent peu abondant, contient des lymphocytes, de nombreux vaisseaux à paroi fine et parfois des remaniements hémorragiques [124].

Dans 10% à 20% des cas on peut observer des structures fibrillaires très éosinophiles appelées fibres skénoïdes correspondant à des globules de collagène intracellulaire [19].

Les GIST étant très vascularisées, les vaisseaux intra-tumoraux sont nombreux.

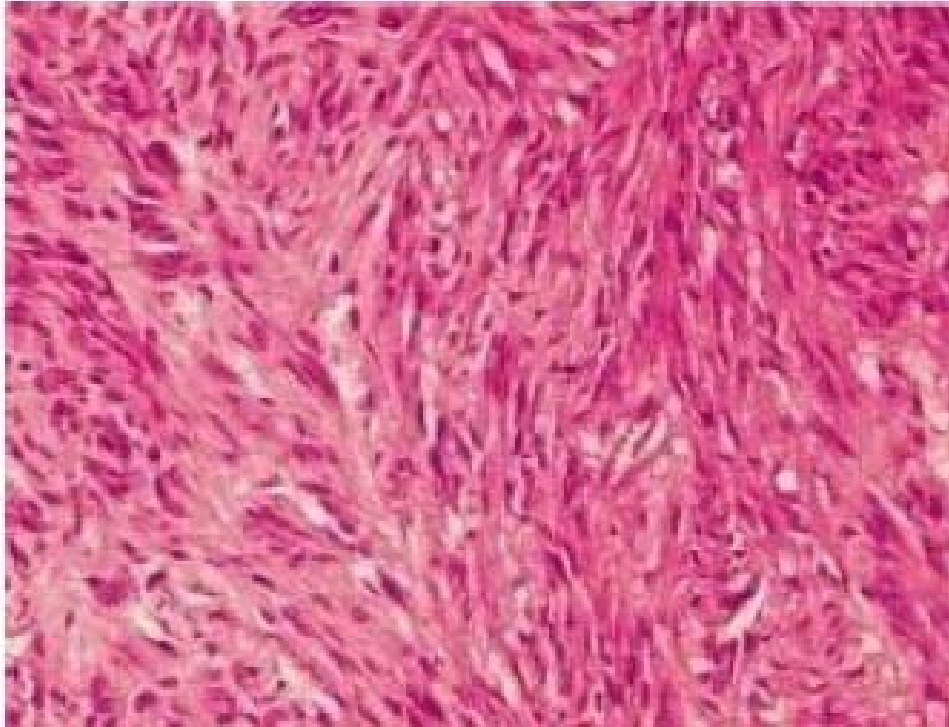


Figure 17 : Aspect histologique d'une tumeur stromale constituée de cellules fusiformes [3]

- Type épithélioïde [3] :

Il constitue le deuxième aspect microscopique typique, observé dans environ 20 % des cas [6].

Les tumeurs sont constituées de cellules de forme arrondie ou polygonale organisées en massifs relativement volumineux disposées en nappes ou en îlots. Les cellules tumorales sont de taille moyenne et sont caractérisées par un cytoplasme abondant, parfois vacuolisé, souvent clair et un noyau en position centrale à chromatine relativement dense, plus volumineux, souvent bordé d'un halo clair.

Ce type histologique concerne 40 % des localisations gastriques.

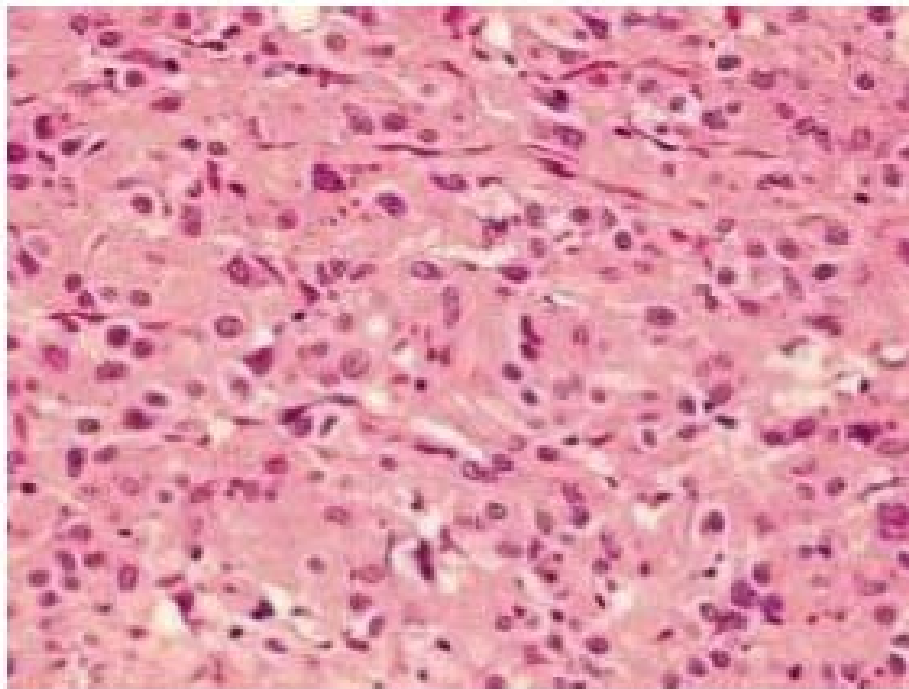


Figure 18 : Aspect histologique d'une tumeur stromale constituée de cellules épithélioïdes [3]

- Cas particuliers :

La troisième catégorie (5- 10 %) correspond au type mixte, associant des éléments fusiformes et épithélioïdes [32].

De nombreuses variantes histologiques existent et peuvent être trompeuses : type à stroma myxoïde, type pléiomorphe (surtout au niveau des zones remaniées), carcinoïde-like, paragangliome-like. Un pléomorphisme cytologique est peu fréquent [3, 6, 44, 124].

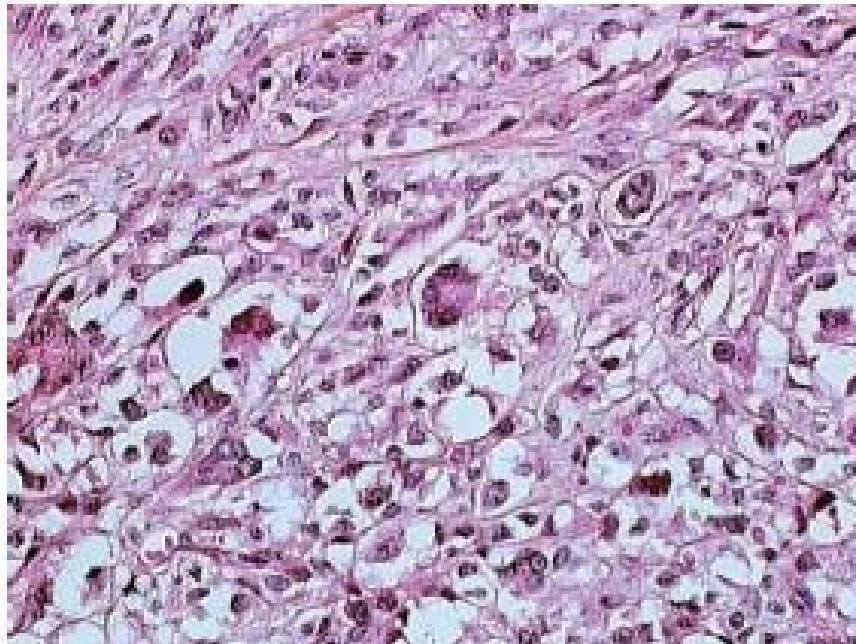


Figure 19 : Aspect microscopique d'une tumeur stromale constituée de cellules épithéloïdes atypiques pluri-nuclées [1 19]

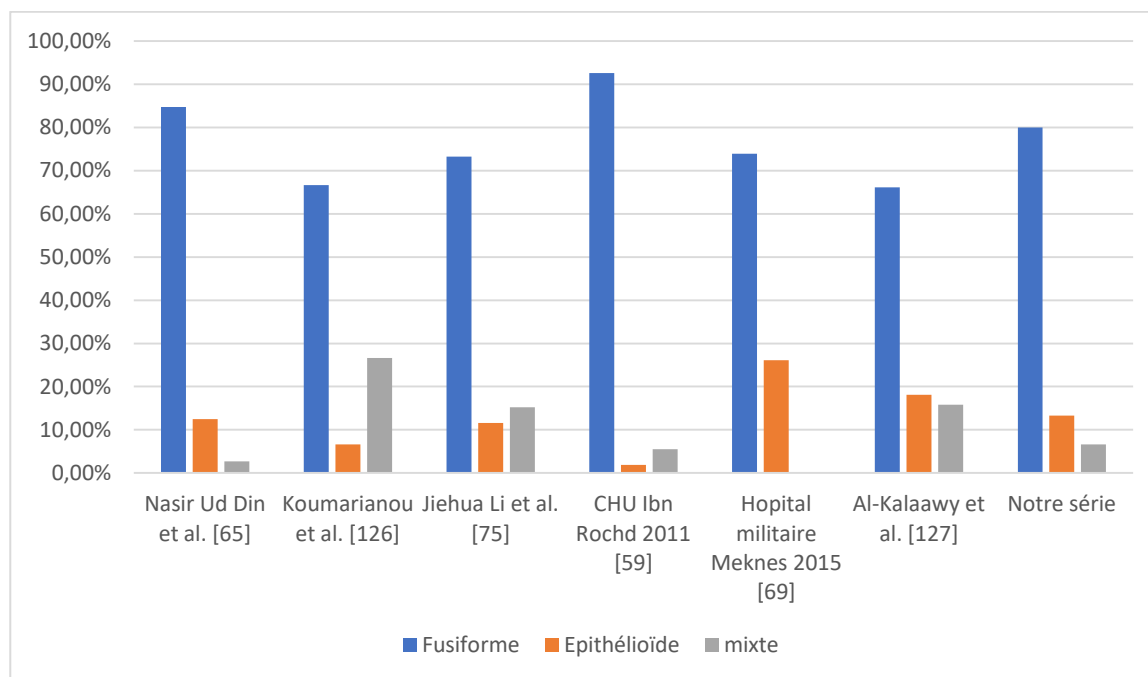
- Variations histologiques en fonction de la localisation anatomique :

Les localisations oesophagiennes, coliques et rectales sont habituellement de type fusiforme. Les tumeurs gastriques ont un aspect histologique plus variable, le plus souvent fusiforme, parfois pseudo-palissadique, assez fréquemment épithélioïde [30].

Les tumeurs stromales de l'intestin grêle (SIST) contiennent parfois des fibres skénoïdes [19].

Mais si l'examen histologique permet de mieux caractériser ces tumeurs, il ne suffit pas à poser le diagnostic définitif de GIST. Il faut alors recourir aux examens Immunohistochimiques. Il y a peu ou pas de corrélation entre l'aspect histologique conventionnel et les résultats de la microscopie électronique et de l'immunohistochimie. [1 19, 125].

Dans notre série, le type cellulaire fusiforme était prédominant. Il représentait 80% (24 cas), suivi du type épithélioïde dans 4 cas soit 13.33% des cas. Le type mixte était présent dans 2 cas soit 6.66%, ce qui rejoint les données de la littérature.



Graphique 22 : Comparaison du Type cellulaire entre les séries

2.2. Etude immunohistochimique :

L'immunohistochimie est une étape indispensable à la démarche diagnostique positive et différentielle [3].

La poursuite des études immunohistochimiques des tumeurs mésenchymateuses digestives a permis d'identifier des marqueurs diagnostiques nouveaux [4].

Les deux principaux marqueurs identifiés ont été successivement le CD34 en 1994 [4, 128, 129] puis en 1998, la protéine Kit, encore appelée CD117. L'identification de ces deux marqueurs a grandement contribué à l'émergence et à la reconnaissance du concept de tumeur stromale gastro-intestinale.

L'expression de CD34 a cependant été rapidement reconnue comme relativement peu sensible (puisque'elle est présente dans seulement 60 à 70 % des cas) et peu spécifique (car elle est présente dans de nombreux autres types de tumeurs mésenchymateuses, y compris digestives). Il n'en a pas été de même pour la protéine Kit, qui s'est révélée non seulement

comme un excellent marqueur diagnostique mais aussi comme une piste essentielle pour mieux comprendre la pathogénie de ces tumeurs et comme une cible thérapeutique extrêmement prometteuse [4].

La technique de détection du complexe antigène-anticorps fait généralement appel au « complexe avidine-biotine peroxydase » (ABC/PO) [1, 119, 130].

La synthèse des données immunohistochimiques de la littérature est difficile en raison de la variété des anticorps employés (monoclonaux ou poly-clonaux de sources diverses), de la sensibilité différente des protocoles de détection utilisés, de l'absence de standardisation des critères d'appréciation des marquages et du caractère inhomogène des séries étudiées [119].

a. La protéine Kit (CD 117) :

La protéine KIT est actuellement le marqueur diagnostique fondamental des GIST, car il est extrêmement sensible et spécifique.

Les GIST sont généralement fortement positives pour la protéine KIT.

Cependant, l'immunodétection de cette protéine pose quelques problèmes pratiques, dans sa réalisation et son interprétation [32].

- Immunodétection de KIT : aspects techniques :

Le premier problème pratique est le choix de l'anticorps.

Les deux anticorps les plus fréquemment utilisés sont l'anticorps polyclonal A4502 (Dako, Glostrup, Danemark) et l'anticorps monoclonal SC168 ou C-19 (Santa Cruz, Santa cruz, USA) [4]. Selon Miettinen et al. Les meilleurs anticorps sont les anticorps polyclonaux. Les anticorps monoclonaux réagissent de manière inconstante avec les tissus et n'identifient de ce fait qu'un petit nombre de GIST [131].

Le recours, ou non, à une technique de restauration antigénique est le second problème majeur posé par l'immunodétection de KIT.

Le consensus de l'ESMO (European Society for Medical Oncology) a recommandé de ne pas utiliser de technique de restauration antigénique [124].

Le consensus francophone pour la prise en charge des GIST a proposé d'utiliser, dans les tissus paraffinés, l'anticorps A4502 (Dako), soit à la dilution de 1/300 après restauration antigénique (en l'occurrence, en tampon citrate ph = 6), soit à la dilution de 1/50 sans restauration antigénique [49].

Il est important que chaque laboratoire travaille au mieux dans son propre environnement [131].

Il faut enfin préciser que seules les techniques plus sophistiquées d'immunoempreinte (Western blot) peuvent permettre de distinguer entre la forme quiescente et la forme active phosphorylée de la protéine KIT [4].

- Immunodétection de KIT : interprétation :

Avant toute analyse de l'immunomarquage, le premier point à vérifier est la positivité des contrôles internes ; les plus utilisés sont les mastocytes, toujours présents dans le tissu péri-tumoral, notamment dans le chorion de la muqueuse digestive, et souvent présents au sein de la tumeur elle-même. En raison de leur distribution, les mastocytes peuvent servir de contrôles internes dans tous les types de prélèvements, y compris les biopsies endoscopiques. Un deuxième contrôle interne, utilisable uniquement sur pièce de résection chirurgicale, est constitué par les cellules de Cajal, localisées autour du plexus myentérique [4].

L'interprétation de l'immunomarquage peut présenter des difficultés liées à trois facteurs principaux : La localisation cellulaire du marquage [4, 6, 94, 132], l'intensité apparente du marquage [44, 133], et le pourcentage de cellules tumorales.

La localisation cellulaire typique du marquage pour la protéine KIT dans les GIST est cytoplasmique avec un renforcement membranaire habituellement bien marqué. Un second type de marquage est possible : c'est un marquage cytoplasmique en grains périnucléaires, de type golgien (aspect en dots) ; ce marquage en grains peut être isolé ou associé avec un marquage cytoplasmique diffus. Les deux types de marquage peuvent s'associer dans la même tumeur [4].

L'intensité du marquage pour KIT dans les GIST est variable. Le plus souvent, il est intense et homogène. L'intensité est faible dans certains cas de GIST morphologiquement typiques, sans qu'aucune signification particulière, notamment pronostique, puisse en être tirée [134].

Le pourcentage de cellules tumorales KIT positives est également variable. La plupart des GIST présente une positivité diffuse et homogène de la totalité ou de la quasi-totalité des cellules tumorales. Dans certains cas, seule une minorité de cellules tumorales, de 10 à 20 %, sont KIT positives. Il n'y a pas d'indication claire sur la limite inférieure du pourcentage de cellules positives nécessaire pour retenir le diagnostic de GIST, et de quelle façon ces cellules doivent être positives pour que le résultat soit significatif. Il faut cependant faire particulièrement attention à l'interprétation d'une positivité très focale (moins de 10 % des cellules tumorales), restreinte à de rares cellules isolées ou à des groupes de cellules dispersés. Il convient de les différencier des mastocytes et des cellules interstitielles de Cajal qui servent de témoins internes [4,32].

- Le cas particulier des GIST KIT négatives :

Elles représentent au maximum 5 % des cas de GIST [4, 32].

Avant de proposer le diagnostic de GIST KIT-négative, des précautions doivent être prises pour éliminer l'hypothèse d'un faux négatif. Plusieurs possibilités doivent être recherchées [4, 32] :

- Des lésions immunohistochimiquement inertes (problèmes de fixation, lames blanches trop longtemps stockées, etc.) ;
- Des erreurs techniques (mauvaise dilution de l'anticorps primaire, erreur de procédure...) ;
- Un problème d'échantillonnage dans une lésion présentant une expression hétérogène de KIT: c'est le cas notamment lors d'un diagnostic à partir d'une biopsie endoscopique ou de la microbiopsie d'une masse abdominale.

Il faut également connaître deux cas particuliers :

- Le cas des GIST ayant perdu, partiellement ou complètement, l'expression de KIT, notamment lors d'évolutions clonales, souvent observées à la suite d'un traitement par l'imatinib [135], mais parfois aussi observées dans les lésions métastatiques.
- Le cas des GIST congénitales, qui n'expriment habituellement pas le KIT, ni d'ailleurs le CD34 [136].

Ces causes de faux négatifs ou ces cas particuliers ayant été éliminés, il reste une très faible proportion d'authentiques GIST, habituellement typiques du point de vue morphologique, effectivement KIT-négatives. Il est fortement recommandé dans ce cas-là de pratiquer une étude moléculaire à la recherche de mutations de KIT ou de PDGFRA [4].

- Spécificité de l'immunomarquage [4, 32, 131] :

Ce marqueur n'est pas spécifique, de nombreuses cellules normales et d'autres types tumoraux peuvent exprimer KIT : les carcinomes thymiques (86 %), les séminomes (84 %), certaines tumeurs du rein (oncocytome 80 %, carcinome chromophile 45 %), les carcinomes adénoïdes kystiques salivaires (77 %), les mélanomes (36 %), les carcinomes folliculaires de la thyroïde (23 %), les carcinomes indifférenciés à grandes ou à petites cellules, les angiosarcomes (20- 50 %), les sarcomes d'Ewing/PNET (20 %), les fibromatoses intra-abdominales , certains carcinosarcomes....

Retenons donc que l'immunoréactivité de KIT ne doit jamais être interprétée isolément mais toujours en tenant compte des critères cliniques, macroscopiques des GIST et surtout de leur aspect histologique.

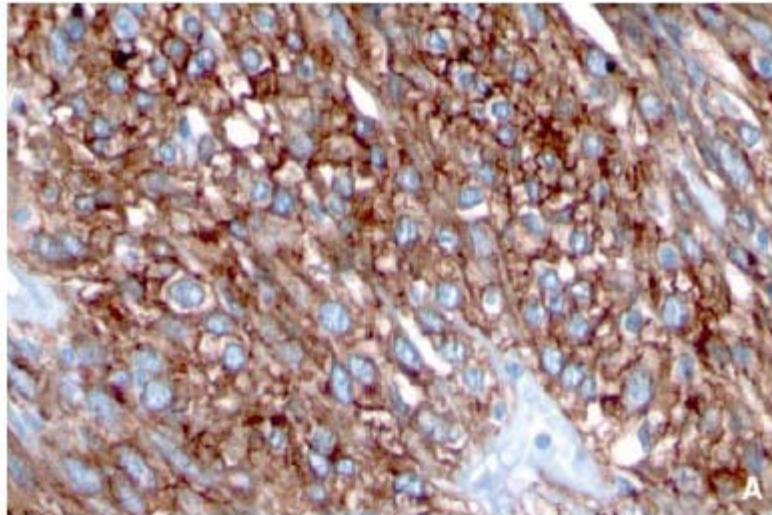


Figure 20 : Marquage immunohistochimique cytoplasmique et membranaire diffus d'une tumeur stromale par l'anticorps C-KIT [3]

b. Marqueurs complémentaires recommandés :

Les recommandations des différents consensus préconisent que la recherche de l'expression de KIT doit être associée à l'analyse immunohistochimique des marqueurs CD34, actine musculaire lisse, desmine et PS100 [32, 125].

- **La protéine CD34:**

CD34 est une glycoprotéine de surface de 115 kda exprimée à l'état normal par les ICC, les cellules souches hématopoïétiques, les cellules endothéliales, les cellules souches mésenchymateuses, et certains fibroblastes [4].

A l'état pathologique, on la retrouve dans de nombreuses tumeurs mésenchymateuses, elle est le premier marqueur diagnostique utilisé : 60 à 70 % des tumeurs stromales sont CD34+.

La fréquence de cette positivité est corrélée à la localisation tumorale [119,125].

Elle varie de 90 %, dans les localisations rectales ou oesophagiennes, à 47 % au niveau de l'intestin grêle [32].

L'anticorps CD34 ne constitue pas un marqueur spécifique des tumeurs stromales, mais sa positivité est interprétée par la plupart des auteurs comme un marqueur de faible différenciation ou d'indifférenciation tumorale [125].

La plupart des tumeurs stromales qui n'ont ni les propriétés phénotypiques des cellules musculaires lisses, ni celles des cellules nerveuses, sont positives au CD34 [4].

Cette forte réactivité au CD34 permet de distinguer les tumeurs stromales des léiomyomes ou des schwannomes gastro-intestinaux typiques qui sont constamment négatifs au CD34. Cette particularité n'est pas en faveur d'une origine musculaire lisse ou nerveuse des tumeurs stromales mais suggère plutôt leur nature primitive ou mésenchymateuse [6].

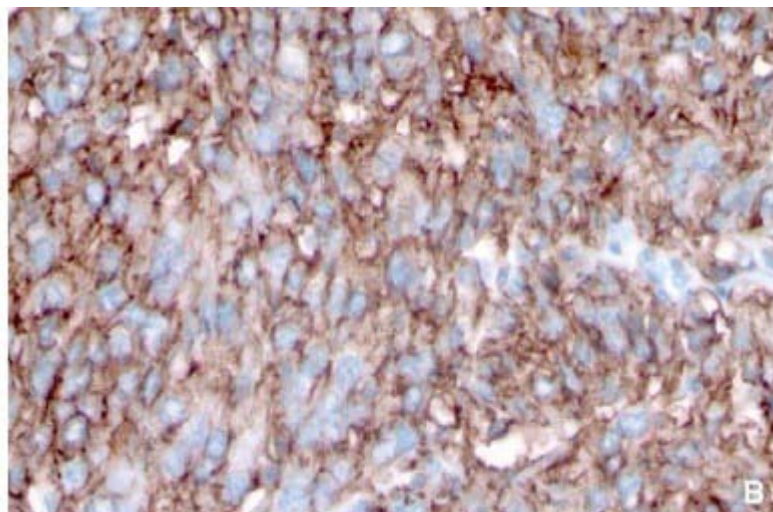


Figure 21 : Marquage des cellules tumorales dans 60 % à 70 % des cas par le CD34.

- Actine musculaire lisse (AML) :

L'actine musculaire lisse (AML) est exprimée par la cellule musculaire lisse, la cellule myoépithéliale et le myofibroblaste. Son isotype α (AML α) est un marqueur spécifique de la différenciation des muscles lisses [4].

30 à 40 % des GIST présentent une positivité pour ce marqueur, le plus souvent focale [4, 32], rare dans les GIST oesophagiennes et rectales.

Son expression est corrélée à celle de CD34 [7].

- Desmine :

La desmine est spécifique du cytosquelette des cellules musculaires (lisses ou striées) et les cellules myocardiques.

Moins de 5 % des GIST présentent une positivité avec l'anticorps anti-desmine qui doit rester focale [31].

Le diagnostic doit être reconsidéré soigneusement devant une forte expression [4].

- Protéine S100 (PS100) :

C'est un marqueur exprimé par les cellules d'origine neuroectodermique dont la cellule de Schwann.

5 à 10% des GIST présentent une positivité pour l'anticorps anti-PS100 [32].

La positivité est focale et/ou de faible intensité ; avec un marquage cytoplasmique ou nucléaire. Comme pour la desmine, devant une positivité intense et diffuse, il faut penser à un autre type de tumeur, notamment un schwannome (dans le cas où KIT est négatif), ou un mélanome malin [4].

c. Marqueurs complémentaires facultatifs [4] :

- Calponine (CALP) et h-caldesmone (HCD):

Ils sont présents dans les cellules des muscles lisses et myoépithéliales.

Environ 25 % de GIST sont CALP+ ; avec une expression souvent corrélée à celle de l'AML [137].

Le HCD est retrouvé dans certaines tumeurs : Léiomyomes, angiomyoléiomyomes, léiomyosarcomes ainsi que dans les GIST (>80%). Sa présence dans les GIST suggère donc une différenciation musculaire lisse [47, 138].

- La nestine :

Exprimée dans la majorité des GIST, il s'agit d'un marqueur non spécifique qui est également largement exprimée dans les schwannomes gastro-intestinaux, les mélanomes et les rhabdomyosarcomes notamment [119, 139].

- Le neurone spécifique enolase (NSE) :

Sa positivité dans les tumeurs stromales varie de 10 à 30%. [6, 31]. Ce sont les cellules aux caractéristiques neuroïdes en microscopie électronique tel les GANT qui expriment ce marqueur de façon plus fréquente.

- La vimentine:

C'est un filament intermédiaire exprimé par la plupart des cellules tumorales d'origine mésenchymateuse, et parfois par des cellules de tumeurs épithéliales peu différenciées et les GIST : l'utilisation de ce marqueur est parfois utile pour préciser les rapports de la tumeur avec la musculature digestive ou avec la musculature muqueuse, car les cellules musculaires lisses digestives normales n'expriment pas la vimentine [4].

d. Les nouveaux marqueurs potentiels des GIST : [4,32] :

- La protéine DOG1 :

Elle est proposée comme un marqueur sensible et spécifique des GIST. Elle est fortement exprimée dans plus de 99% des GIST.

Ce marqueur paraît avoir un intérêt particulier dans le diagnostic des GIST associées à une mutation du gène Pdgfra, où la protéine KIT est indétectable dans plus de 60% des cas, alors que DOG1 y semble constamment exprimée [24].

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 [140].

- La protéine kinase C thêta (pkch) :

La protéine PKC θ est une protéine de signalisation intracellulaire impliquée dans la transmission des signaux induits par l'activation de KIT ou de PDGFRA. Plusieurs travaux montrent que cette protéine est surexprimée dans les GIST, y compris dans les tumeurs KIT-négatives et dans les tumeurs associées à des mutations du gène PDGFRA [4].

En conclusion : [4]

La très grande majorité des GIST expriment de façon constante et intense la protéine KIT. Elles peuvent également exprimer d'autres marqueurs tels que CD34, AML ou la desmine, même s'ils ne sont pas indispensables au diagnostic.

Il est important de rappeler que l'expression de KIT n'est pas suffisante pour poser un diagnostic de GIST, en raison d'un manque de spécificité de ce marqueur dans les GIST. L'expression de KIT n'est pas non plus nécessaire au diagnostic des GIST : il est maintenant largement admis, que de rares cas de GIST authentiques, présentant un aspect histologique typique, n'expriment pas la protéine KIT. Pour ces cas-là, il est alors recommandé de recourir à d'autres techniques, comme la biologie moléculaire, pour confirmer ou infirmer le diagnostic de GIST.

Tableau X : Principaux marqueurs immunohistochimiques des tumeurs stromales gastro-intestinales [3]

Marqueur	CD117	CD34	AML	Desmine	PS100	DOG 1	H Caldesmone
Positivité	95%	60-70%	30-40%	<5%	5%	99%	80%

Dans notre série l'immunohistochimie a été effectuée chez tous les patients.

La recherche du C-kit était réalisée chez tous les patients. Elle était positive dans 28 prélèvements soit 93.3%, seulement 2 prélèvements étaient C-kit négatifs soit 6.7%.

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 11 résume les résultats de différentes études immunohistochimiques des tumeurs stromales digestives.

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

Série	CD 117	CD 34	AML	PS 100	Desmine	DOG 1
Jiehua et al. [75]	86.6%	73.2%	-	15.2%	15.2%	-
Koumarianou et al. [126]	86.8%	100%	-	-	-	-
Nasir Ud Din et al. [65]	94.9%	70.4%	29.4%	30.3%	-	-
Seidal et al. [141]	79%	47%	18%	0%	6%	-
Güler et al. [142]	100%	62%	5%	3%	0%	-
Yi Jh et al. [122]	92.2%	80.6%	-	-	-	100%
Qiuyu et al. [143]	92.9%	53%	-	25.6%	-	97%
Miettinen et al. [144]	95%	-	-	-	-	94%
West et al. [145]	93%	-	-	-	-	98%
CHU Ibn Rochd 2011 [59]	96.3%	73.9%	45.4%	61.1%	8.33%	-
CHU Mohamed VI Oujda 2013 [56]	100%	75%	85%	0%	33%	-
Piessen et al. [77]	95.2%	82.8%	36.4%	16.1%	14.5%	72.1%
Notre série	93.3%	77%	40%	27.7%	20%	-

3. Caractéristiques moléculaires :

Les GIST sont caractérisées par la présence d'anomalies moléculaires dans deux gènes cibles : KIT et PDGFRA. Ces anomalies moléculaires jouent un rôle fondamental dans l'initiation tumorale et l'induction du processus de tumorigenèse [22, 3].

3.1. Nature des altérations génétiques liées aux GIST : [4]

Les mutations de KIT et PDGFRA sont fréquentes et de nature très variable.

Les plus fréquentes sont des délétions en phase de lecture situées sur l'exon 11 de KIT, qui code pour la partie juxta-membranaire intra-cytoplasmique de ce récepteur. Ces délétions peuvent supprimer 3 à 63 paires de bases, et leur localisation au sein de l'exon 11 est très variable. L'exon 11 peut également contenir d'autres types de mutations, telles des duplications en tandem ou des mutations ponctuelles. Des mutations de KIT dans les GIST peuvent également être présentes au sein des exons 9, 13 et 17, et sont alors plus monomorphes.

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

3.2. Indications de la recherche d'altérations des gènes Kit et PDGFRA :

La seule indication de recherche de mutations des gènes KIT et PDGFRA dans les GIST concernaient initialement uniquement les GIST négatifs pour KIT en immunohistochimie (environ 5% des cas), ou dont l'histologie est atypique [124]. La détection d'une mutation chez ces patients permet de confirmer le diagnostic de GIST.

Depuis 2008, la recherche mutationnelle est recommandée chez tous les patients [146] compte tenu de son intérêt pronostique et prédictif de la réponse aux thérapies anti- C-kit.

3.3. Techniques de détection des altérations des gènes Kit et PDGFRA :

Actuellement, la chromatographie en phase liquide à haute performance dénaturante complétée par le séquençage direct, est la plus adaptée en routine [4].

3.4. D'autres anomalies génétiques [1, 38, 40] :

Il est certain que si les anomalies de KIT ou de PDGFRA sont nécessaires à l'induction du processus de tumorigenèse dans les GIST, elles ne suffisent pas à expliquer la progression tumorale et l'évolution variable de ces tumeurs.

Plusieurs techniques et plusieurs stratégies ont été utilisées pour tenter d'identifier des marqueurs génétiques de progression tumorale. Les données disponibles sont encore relativement fragmentaires. Des anomalies chromosomiques récurrentes ont été décrites aussi bien dans les formes bénignes que dans les formes malignes, notamment en 14q et 22q [5]. La comparaison du matériel génomique entre tumeurs bénignes et tumeurs malignes par la technique de CGH [147, 148] a montré que des pertes, notamment en 9p, et des gains de matériel chromosomique étaient fréquents dans les formes malignes et pourraient avoir une valeur pronostique [4].

En conclusion, [4]

Des altérations de gènes codant pour KIT et PDGFRA sont présentes dans plus de 90% des GIST. Ces altérations génétiques sont responsables d'une activation constitutionnelle de ces récepteurs.

La détection des mutations dans l'ADN des cellules tumorales est indiquée pour confirmer un diagnostic difficile, notamment en cas de suspicion de GIST KIT négatives, ainsi que pour un intérêt pronostique afin de prédire la réponse au traitement par inhibiteurs de tyrosine kinase.

Dans notre série, la biologie moléculaire n'a été réalisée chez aucun malade.

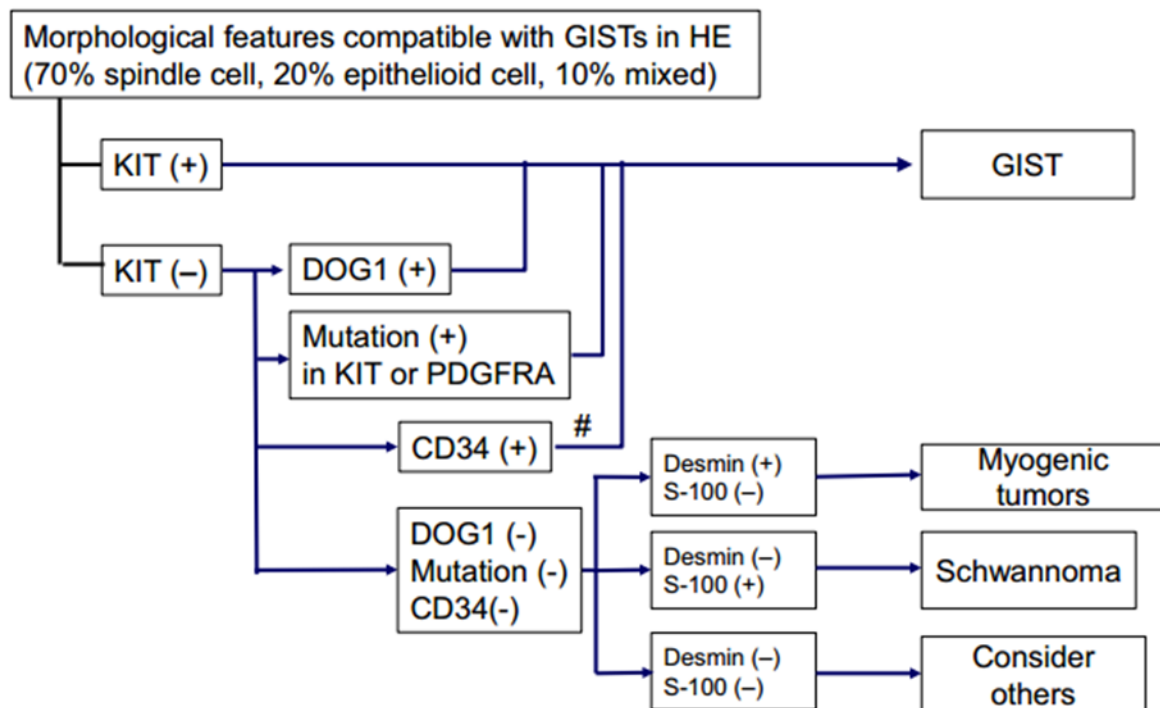


Figure 22 : L'algorithme du diagnostic anatomopathologique des GIST par l'immunohistochimie et le génotypage (HE): hématoxyline-éosine [149].

VIII. Diagnostic différentiel des GIST [4, 32]

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

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

Les meilleurs arguments pour arriver au diagnostic sont représentés par la connaissance d'un éventuel antécédent de tumeur maligne ou par l'immunohistochimie. (Tableau 12) :

Tableau XII : diagnostic différentiel des GIST selon les critères immunohistochimiques [3]

	KIT (CD 117)	PDGFR A	CD34	SMA	Desmine	PS 100	h-Caldesmone
GIST	+	+ (5%)	+ (60-70%)	+ (30-40%)	+ (1-2%)	+ (5%)	+
Tumeurs des muscles lisses (léiomyome, léiomyosarcome)	-	-	+ (10-15%)	+	+	- (rare)	+
Schwannome	-	-	+	-	-	+	-

1. Léiomyomes [150, 151] :

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

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

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

Il s'agit du premier diagnostic différentiel à envisager. Les cellules présentent une forte positivité des marqueurs musculaires, actine musculaire lisse, desmine, h-caldesmone. CD34 et c-Kit sont négatifs.

Le bilan immunohistochimique doit être complété par la recherche des récepteurs hormonaux d'oestrogène et de progestérone généralement positifs.

2. Schwannomes [152] :

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

Le schwannome est bien limité, développé dans l'épaisseur de la paroi. Histologiquement, il est constitué de cellules fusiformes, l'agencement se fait en palissades ou en nodules de Verocay, il est entouré très souvent d'une couronne lymphocytaire caractéristique, voire pathognomonique. Le stroma peut être le siège de remaniements dégénératifs donnant des plages myxoïdes et des zones nécrotico-hémorragiques.

L'absence ou la présence de ces remaniements définit le type A ou d'Antoni.

Contrairement à c-Kit qui est négative, la protéine S100 présente une positivité vive et diffuse alors que les anticorps anti-KIT, anti-PDGFR α et anti-CD34 sont négatifs, ces tumeurs sont également négatives pour la desmine et l'actine musculaire.

La nestine et la protéine gliale fibrillaire sont généralement positives.

3. Polype fibroïde inflammatoire [4] :

Il siège principalement au niveau de l'estomac ou de l'intestin grêle.

Il s'agit d'une lésion polypoïde, le plus souvent de petite taille. Histologiquement, la lésion a souvent un aspect granulomateux. Elle est constituée de cellules fusiformes se disposant autour de nombreux vaisseaux, dont la paroi présente typiquement un aspect en bulbe d'oignon ; il existe un infiltrat formé de lymphocytes et d'éosinophiles.

L'immunomarquage montre une positivité des cellules fusiformes pour le CD34, alors que KIT est négatif [153].

4. Tumeur desmoïde (fibromatose intra-abdominale) [4] :

Elle peut être isolée ou s'observer dans le cadre d'un syndrome de Gardner [154].

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

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

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

5. Léiomyosarcome [4] :

Les Léiomyosarcomes gastro-intestinales sont très rares et concernent principalement des individus âgés (60 ans en moyenne) siègent principalement dans le colon, et se présentent généralement sous la forme de polypes intra-luminaux dérivant de la tunique musculaire de la paroi digestive, métastasent préférentiellement dans les poumons.

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

6. Liposarcome indifférencié [4] :

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

7. Mélanome [30] :

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

Les marqueurs mélaniques (HMB45, méla) sont positifs.

8. Tumeur fibreuse solitaire [155] :

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

9. Séminome [4] :

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

Le CD34 et la h-caldesmone sont négatifs.

IX. Pronostic et critères de malignité :

En dehors d'une invasion des organes adjacents ou de l'existence de métastases hépatiques ou péritonéales au moment du diagnostic, il n'existe aucun critère formel de malignité de ces tumeurs dont l'évolution est difficile à prévoir [3].

De nombreux facteurs prédictifs de survie ont été analysés : cliniques, morphologiques et anatomo-pathologiques.

1. Critères cliniques:

1.1. L'âge :

Dans certaines études, le jeune âge semble un critère de bon pronostic, alors que le sujet âgé a plus de risque de décéder soit des complications de la tumeur soit d'une cause indépendante [49].

1.2. Le sexe:

Dans des études récentes, en analyse multi-variée, la survie à 5 ans a été meilleure pour les malades de sexe féminin que pour ceux de sexe masculin [31].

1.3. Le caractère asymptomatique et la découverte fortuite:

Ces éléments sont en faveur de la bénignité, mais la présence d'hémorragie digestive traduisant une ulcération muqueuse et un envahissement locorégional semblent de mauvais pronostic [156].

1.4. La localisation tumorale:

L'étude de la localisation tumorale sur le tractus digestif a montré que le site grêlique est de très mauvais pronostic par rapport au site gastrique. Quant aux tumeurs oesophagiennes, coliques, rectales, anales et péritonéales, elles semblent avoir un comportement agressif. Cependant, pour certains auteurs le site de la tumeur ne peut pas prédire son évolution [31, 72].

2. Critères morphologiques :

Les critères radiologiques présomptifs de la malignité incluent : la taille supérieure à 5 cm, la présence de nécrose, l'invasion locale et les métastases [93, 94].

Certains critères écho-endoscopiques prédictifs de malignité des GIST ont été établis par plusieurs études rétrospectives [88, 89, 104] : la taille de la lésion (>3 à 4cm), l'existence d'une nécrose centrale, des contours mal limités, l'envahissement d'organes de voisinage, la présence de zones kystiques intratumorales et le temps de dédoublement tumoral court.

3. Critères anatomopathologiques:

3.1. La macroscopie:

a. La taille de la tumeur :

Une tumeur de plus de 5cm de diamètre est considérée actuellement comme maligne, cependant des tumeurs plus petites ont pu se révéler métastatiques. Pour certains auteurs, le seuil semble varier en fonction du site tumoral [48].

b. La nécrose tumorale :

La nécrose tumorale est un argument classique de malignité en cancérologie [157].

3.2. Les facteurs histopronostiques :

a. Le type cellulaire et la différenciation : [158, 159]

Le type cellulaire épithélioïde est surprésenté dans les tumeurs malignes dans certaines études notamment au niveau du grêle, mais dans d'autres études, ce critère reste sans valeur prédictive. Ailleurs, selon certains auteurs, les tumeurs stromales à différenciation mixte (myogénique et neurogénique) ou indifférenciées sont des tumeurs malignes ou potentiellement malignes.

b. La cellularité [157, 158, 159] :

L'étude de la cellularité permet de confronter la richesse cellulaire au potentiel malin des tumeurs stromales. Une forte densité cellulaire est constamment retenue comme facteur d'agressivité.

c. Le pléomorphisme cellulaire et les atypies cytonucléaires [157, 158, 159] :

Dans la plupart des études, le pléomorphisme n'est pas corrélé à une évolution tumorale agressive. Par contre, les atypies cytonucléaires sont citées comme un facteur de mauvais pronostic bien qu'elles existent dans les tumeurs bénignes.

Sont également défavorables, l'irrégularité des contours cellulaires, l'augmentation du rapport nucléocytoplasmique et les nucléoles proéminents.

d. Le compte mitotique:

Il constitue le critère prédictif le plus important dans la plupart des séries de la littérature et un élément majeur dans les classifications histopronostiques de Fletcher et de Miettinen [3].

Ce compte mitotique est évalué sur 50 champs au fort grossissement ($\times 400$) lorsque la taille des prélèvements le permet. Toutefois, il existe une importante disparité entre les surfaces analysées dans 50 champs, en fonction du microscope et des objectifs utilisés. Afin d'éviter cette

source d'erreur qui peut être lourde de conséquence (traitement adjuvant pendant une, voire quelques années), il est recommandé de réaliser le compte mitotique sur une surface de 5 millimètres carré. Ainsi, Le nombre de mitoses est évalué sur 5 mm² ; ce qui, sur les microscopes actuels, correspond à 20 à 25 champs au grossissement x 40 au lieu des « 50 HPF » indiqués dans les anciennes publications [76].

Le compte mitotique constitue le critère pronostique clef pris en compte par la totalité des auteurs.

Pour les tumeurs localisées résectionnées, une classification histopronostique du risque de récurrence fondée sur la taille de la tumeur et l'index mitotique, a été établie en 2002 lors d'un consensus : classification du NIH (National Institute of Health) [6] (tableau 13). L'index mitotique constitue en effet le facteur pronostique de récurrence le plus important.

Tableau XIII : Risque évolutif des tumeurs stromales gastro-intestinales selon la classification du NIH (par Fletcher et al. 2002) [6]

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

NIH : National Institute of Health, HPF : champs à fort grossissement (high power field)

La classification de Fletcher (NIH) est maintenant remplacée par la classification de Miettinen (classification de l'AFIP : Armed Forces Institute of Pathology) [160] qui prend en compte la localisation tumorale en plus de la taille et de l'index mitotique (Tableau 14).

Tableau XIV: Classification pronostique des GIST selon l'AFIP (par Miettinen et al. 2006) [160]

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

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

Le risque de récurrence a été calculé en se basant sur le suivi à long terme d'études portant sur 1055 GIST gastriques, 629 GIST jéjuno-iléales, 144 GIST duodénales et 111 GIST rectales.

Il existe des différences entre les 2 classifications. Ainsi, environ 20 % des patients classés en haut risque ou risque intermédiaire selon la classification du NIH sont à plus bas risque selon la classification de l'AFIP. C'est notamment le cas des GIST gastriques de 5 à 10 cm avec moins de 5 mitoses [161].

D'autres classifications ont été proposées et parmi elles celle de Joensuu dérivée de celle du NIH qui vise notamment à mieux scinder les GIST à risque intermédiaire et élevé, et intègre le caractère péjoratif d'une perforation [162].

Tableau XV : La classification de Joensuu dérivée de celle du NIH [162]

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

e. Les marges de résection:

Des marges infiltrées sont associées à un mauvais pronostic [158,163].

Le taux de survie médian est plus élevé chez les patients ayant subi une résection complète (37 Mois) par rapport à ceux qui ont subi une résection incomplète (10Mois) [55].

Donc une exérèse marginale ou incomplète est un facteur de mauvais pronostic.

f. La rupture tumorale :

La rupture tumorale, qu'elle soit spontanée, post traumatique ou liée aux manipulations lors de la chirurgie, s'accompagne d'un risque de dissémination péritonéale et entraîne une survie équivalente à celle d'une exérèse incomplète [71, 164, 165].

L'effraction de la muqueuse est un facteur de mauvais pronostic [158, 163].

3.3. Les facteurs immunohistochimiques :

Les marqueurs de prolifération tels le Ki 67, et proliferating cell nuclear antigen (PCNA) [157, 162] peuvent être considérés comme des facteurs prédictifs de malignité.

Un index de prolifération élevé supérieur à 10% est en faveur de la malignité [158].

D'autres marqueurs de prédiction de malignité sont en cours d'évaluation comme p16, PTEN, ou CD44 [162, 166].

4. Facteurs cytogénétiques et profils mutationnels:

La valeur pronostique des différentes mutations des deux gènes cibles est largement débattue. Des études ont montré que la nature des mutations est corrélée à un potentiel évolutif variable. [162, 167, 168]

Les mutations impliquant les codons 557 et/ ou 558 de l'exon 11 se sont révélées associées non seulement à un phénotype malin mais aussi à un comportement métastatique [169].

Il a été démontré que le type de mutation a surtout une forte valeur prédictive de réponse au traitement, les patients ayant une mutation de l'exon 11 ont une meilleure réponse au traitement par l'imatinib, alors que 80 % des GIST Kit wild-type ou avec mutation du PDGFR α continuent à progresser sous Imatinib [35, 168].

Les tumeurs comportant une mutation de l'exon 9 de kit ont une sensibilité intermédiaire au traitement par l'Imatinib [168, 170].

Les aberrations cytogénétiques sont impliquées dans la progression tumorale surtout des formes métastatiques [171].

Dans notre série, la taille moyenne des tumeurs était de 7.53cm.

L'index mitotique a été précisé chez 25 patients et était réparti comme suit :

- Inférieur à 5 chez 15 patients
- Entre 5 et 10 : 4 patients
- Supérieur à 10 chez 6 patients

L'évaluation du risque de récurrence selon les classifications histopronostiques du NIH et de l'AFIP a été appréciée pour l'ensemble des tumeurs localisées/localement avancées réséquées. Les résultats sont détaillés dans les tableaux 16 et 17.

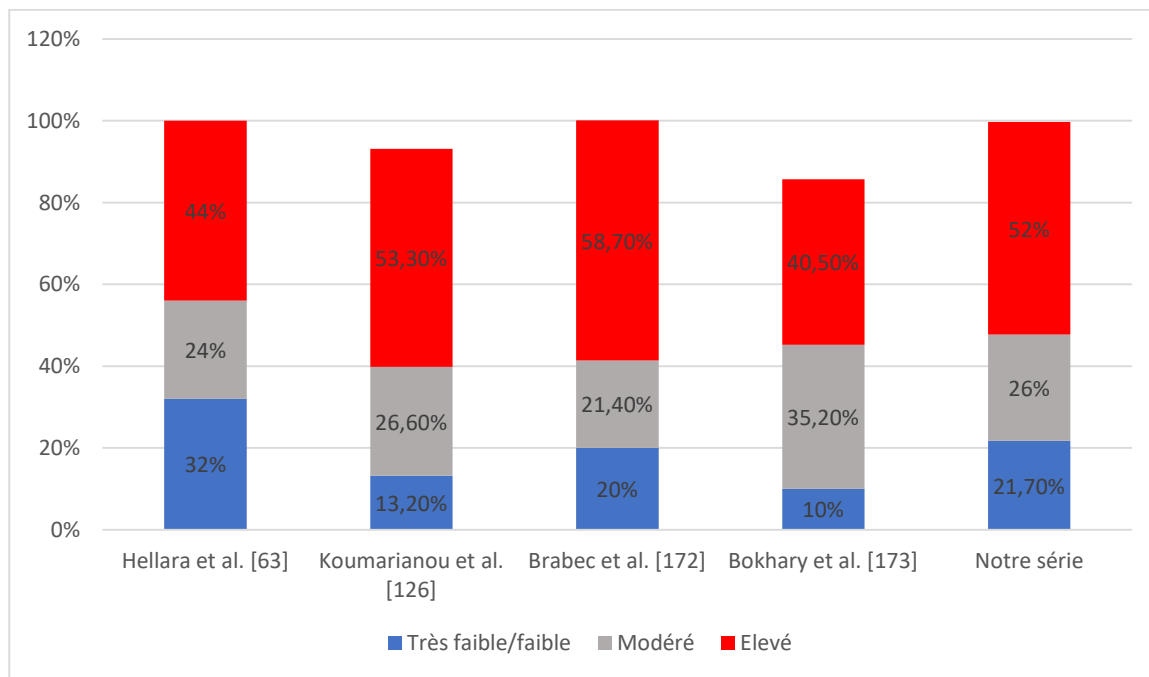
Tableau XVI : Le risque de récurrence de nos patients selon la classification de NIH.

Risque	Très faible	Faible	Intermédiaire	Elevé
Pourcentage	0%	21.7%	26%	52%

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

Risque	Aucun	Très faible	Faible	Modéré	Elevé	Non précisé
Pourcentage	4.3%	8.7%	21.7%	4.3%	34.7%	26%

Nos résultats rejoignent ainsi les données de la littérature comme représenté sur le graphique suivant : (Graphique 23) :



Graphique 23 : Comparaison du risque de récurrence selon la classification de NIH entre différentes études

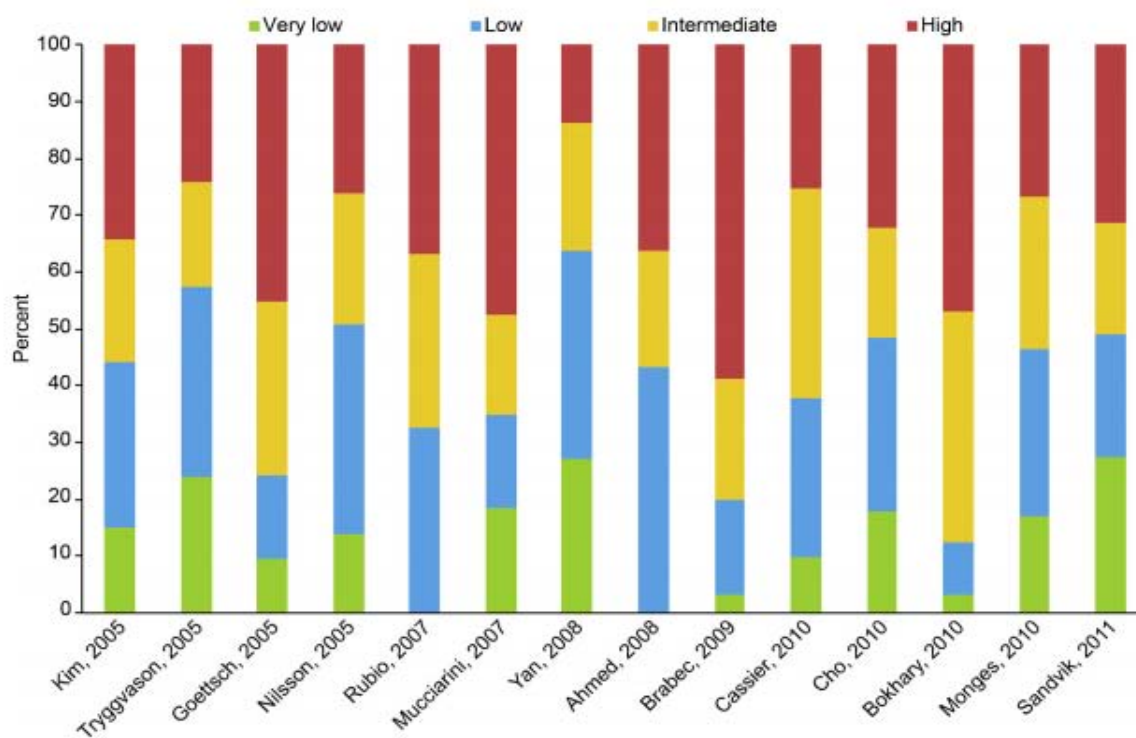


Figure 23 : Répartition des catégories de risque de rechute selon la classification NIH dans différentes études [70].

X. Prise en charge :

1. Bilan pré-thérapeutique :

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

1.1. Le bilan d'extension :

Il comporte :

Un scanner spirale thoraco-abdomino-pelvien en trois temps. C'est l'examen essentiel.
[71, 72, 113]

Une écho-endoscopie : qui est généralement réalisée à l'étape diagnostique dans les GIST de taille limitée du tractus digestif haut ou du rectum [88, 113].

Une IRM : notamment en cas de TSD du rectum. [71, 72 ,113]

Un PET-Scan (scintigraphie au FDG-glucose) en cas de doute sur une lésion métastatique à la TDM et/ou à l'IRM [71, 72, 113].

1.2. Le bilan d'opérabilité : [113]

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

2. Traitement :

2.1. But :

Le but du traitement des GISTs est d'obtenir une guérison, ou quand celle-ci n'est pas possible, de réduire le volume tumoral et permettre une rémission partielle afin de prolonger la survie et réduire les symptômes liés à la maladie [71]

Le traitement néo-adjuvant lorsqu'il est indiqué a pour but de favoriser un traitement conservateur et de lutter contre les micro-métastases à distance. Quant au traitement adjuvant, il s'adresse surtout à la maladie infra-clinique et a pour but de prévenir la récurrence locale et/ou métastatique [113].

2.2. Les moyens :

a. La chirurgie :

La chirurgie est le traitement de base des tumeurs stromales du tube digestif cependant celle-ci n'est pas possible dans certaines situations [174, 175].

Les contre-indications absolues :

- Des métastases diffuses.
- Une cachexie néoplasique.
- Des tares viscérales majeures contre-indiquant une anesthésie générale.

Les contre-indications relatives : un âge avancé de plus de 80 ans

En dehors d'une complication qui nécessite un traitement chirurgical en urgence, l'abstention ou d'autres moyens thérapeutiques sont recommandables.

a.1. Principe :

La résection chirurgicale [71, 72, 113, 148] complète en monobloc de la tumeur (résection R0) avec des marges passant en zone saine classiquement d'au moins 5 cm, sans effraction tumorale est le seul traitement potentiellement curatif des tumeurs stromales digestives.

Il est essentiel d'éviter une perforation per-opératoire qui entraîne une dissémination péritonéale et une survie similaire à celle des patients ayant eu une exérèse incomplète dans certaines études [71, 148].

Ces lésions souvent nécrotiques, sont fragiles et doivent donc être manipulées avec la plus grande précaution [176].

Les énucléations " simples " sont grevées d'un risque de récurrence plus élevé que les résections segmentaires, tout du moins pour les GIST gastriques et rectales 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 [177].

Le curage ganglionnaire n'est pas la règle, car les métastases ganglionnaires sont rares et le risque de récurrence ganglionnaire est limité, sauf dans les formes pédiatriques. [71, 113, 149, 176]

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 [71].

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 [178].

L'évaluation de la résection chirurgicale se fait comme suit :

R0 : résection curative avec marges saines microscopiquement.

R1 : présence d'un résidu microscopique.

R2 : persistance d'un résidu macroscopique.

Dans notre série, la chirurgie a été indiquée chez 76.6% de nos patients qui était toujours première.

a.2. Les voies d'abord [179, 180]:

- *La chirurgie conventionnelle:*

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

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

- **La coelochirurgie**

La chirurgie sous laparoscopie doit être évitée en raison du risque plus élevé de rupture tumorale et de dissémination péritonéale consécutive. Néanmoins, une résection sous laparoscopie peut être réalisée dans les cas de petites tumeurs intramurales, dont la séreuse est indemne [71, 149].

La résection doit alors être effectuée avec des marges saines, sans effraction tumorale et avec une extraction protégée [149].

b. Traitements conventionnels :

b.1. Chimiothérapie systémique :

L'efficacité de la chimiothérapie systémique dans les tumeurs stromales est très faible, avec des taux de réponse de 0 à 10% [113].

Les anthracyclines et l'ifosfamide sont les plus utilisés, en mono ou en poly chimiothérapie, par analogie avec la prise en charge des tumeurs sarcomateuses [181].

b.2. Chimio-embolisation intra-artérielle hépatique :

La chimio-embolisation intra-artérielle hépatique (CEAH) consiste à emboliser en l'absence de thrombose portale, la ou les artère(s) hépatique(s) nourricière(s) d'une tumeur en utilisant des microbilles d'éponges sur lesquelles sont fixées des substances anticancéreuses, principalement la doxorubicine ou le cisplatine [182].

Cette technique pourrait être une bonne alternative à la chimiothérapie systémique, en contrôlant localement la progression de la maladie avec une toxicité moindre. Mais son efficacité reste encore mal évaluée dans les métastases hépatiques des GIST.

La CEAH a été étudiée dans un essai clinique de phase II comprenant un faible effectif de malades atteints de sarcomes gastro–intestinaux et de métastases hépatiques isolées ou non opérables. Les particules d'éponge de polyvinyle sont mélangées à du cisplatine, de la doxorubicine et de la mitomycine C. Le taux de réponse objectif n'est que de 13 %, et la médiane de survie n'est que de 20 mois [182].

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'as pas de bénéfice appréciable sur la survie [183].

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

b.3. Chimiothérapie intra-péritonéale :

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 [184].

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

b.4. Radiothérapie adjuvante :

Elle a un rôle limité du fait de sa toxicité potentielle sur les structures digestives de voisinage [113].

La radiothérapie n'a été utilisée que ponctuellement à visée symptomatique dans des cas de tumeurs fixées, responsables de douleurs ou en cas de tumeurs hémorragiques [113].

La radiothérapie est en effet inefficace ou peu efficace à visée palliative, elle n'a été utilisée en adjuvant que dans de petites séries de patients qui avaient des facteurs de mauvais pronostic (envahissement local, marges envahies, rupture tumorale), sans que son intérêt puisse être démontré [113].

La chimiothérapie et la radiothérapie se révèlent donc inefficaces pour traiter les GIST métastatiques. La particularité des agents anticancéreux conventionnels et des radiations est qu'ils agissent généralement sur la machinerie cellulaire des cellules tumorales mais aussi des cellules normales. Ils manquent donc de sélectivité, ont un faible index thérapeutique et sont potentiellement toxiques pour l'organisme.

c. Les Inhibiteurs de tyrosine kinase :

Ce sont des molécules thérapeutiques capables d'inhiber les protéines kinases qui participent au processus néoplasique : on les appelle les inhibiteurs de tyrosine kinase ou ITK.

Les protéines à activité tyrosine kinase sont des enzymes qui transfèrent le groupement phosphate provenant de l'ATP à des acides aminés spécifiques d'une protéine substrat. La phosphorylation de ces protéines conduit à l'activation des voies de transduction du signal, qui permet d'induire ainsi la prolifération et la croissance cellulaire tumorale, de réprimer l'apoptose, et de promouvoir l'angiogenèse et la diffusion métastatique [185].

Ces protéines à tyrosine kinase, dérégulées et surexprimées dans les cancers constituent de ce fait des cibles thérapeutiques intéressantes pour des inhibiteurs pharmacologiques spécifiques [185].

La protéine KIT est exprimée dans la majorité des GIST et son activité tyrosine kinase est impliquée dans la pathogénie de ces tumeurs [3].

Elle constitue donc une cible thérapeutique idéale. On sait par ailleurs que KIT est essentielle au développement des cellules souches hématopoïétiques, des mélanocytes, des cellules germinales, des ICC et des mastocytes [25, 28].

Cela peut donc susciter des inquiétudes quant aux effets secondaires possibles du blocage de l'activité de KIT. Une activité kinase résiduelle de KIT peut persister dans les cellules exposées à des concentrations thérapeutiques d'ITK, et cette activité peut être suffisante pour protéger les tissus KIT-dépendants. Les ITK de KIT constitueraient donc une thérapeutique efficace pour ces tumeurs dans lesquelles les cellules tumorales ont une plus grande dépendance pour KIT que les cellules normales [186].

L'ITK idéal de la protéine KIT devra être très puissant, non toxique, biodisponible par voie orale et parfaitement spécifique. A ce jour, un certain nombre de composés ont été identifiés pour inhiber l'activité tyrosine kinase de KIT, dont l'imatinib [186].

c.1. Imatinib : (Glivec)

Avant la découverte de l'imatinib, il n'existait pas de traitement pour les GIST inopérables ou métastatiques, dont l'issue était inévitablement fatale [43].

Les GIST constituent une cible idéale pour les ITK car d'une part ces tumeurs sont chimio-résistantes, et d'autre part la grande majorité d'entre elles expriment la forme activée de la protéine KIT.

L'imatinib a été validée par « The US Food and Drug Administration » en mai 2001 pour le traitement de la leucémie myéloïde chronique (LMC), et en février 2002 pour le traitement des GIST [187, 188].

L'efficacité de l'imatinib (inhibiteur de tyrosine-kinases dont KIT et PDGFRA) dans les GIST localement avancées ou métastatiques est bien établie, ainsi qu'en situation adjuvante à la chirurgie [113].

On le désigne encore parfois, principalement dans les anciennes publications, comme CGP 57148 ou STI 571 [35, 189].

c.1.1. Bases moléculaires et pharmacologie :

L'imatinib, dérivé de la phénylaminopyrimidine (voir figure 24), est une petite molécule qui inhibe de façon sélective l'activité enzymatique de certaines protéines à activité tyrosine kinase. Elle bloque la phosphorylation de la protéine de fusion BCR-ABL, exprimée dans la LMC, ainsi que les récepteurs KIT et PDGFRA, présents dans les GIST [35, 186, 189].

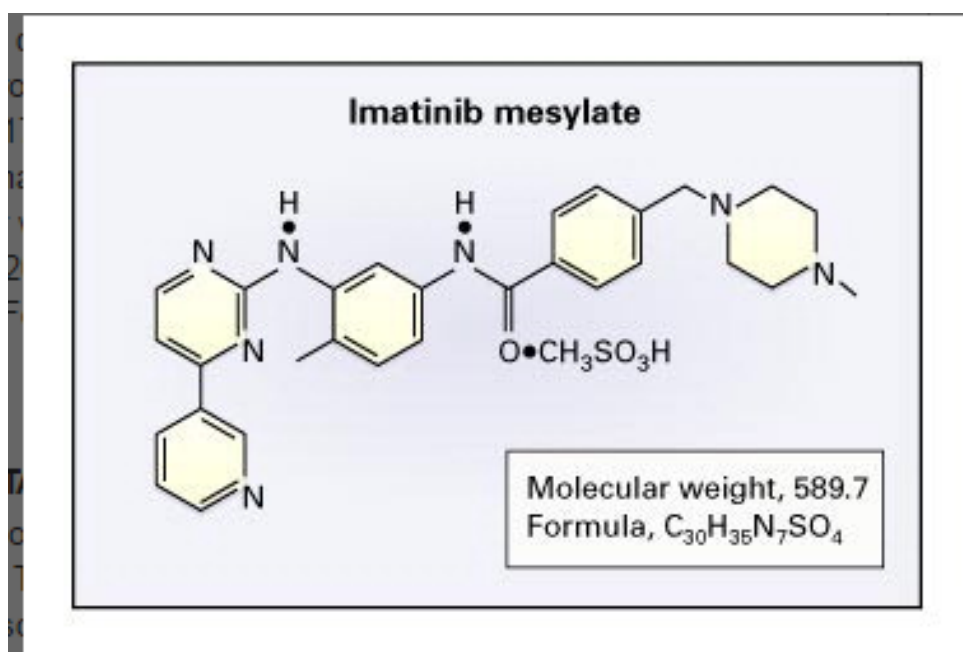


Figure 24 : Structure chimique du mésylate d'imatinib [187]

L'imatinib entre en compétition avec l'ATP sur le site de liaison de la kinase l'empêchant ainsi de transférer le groupement phosphate de l'ATP sur les résidus tyrosine du substrat. Cette action bloque le signal en aval de la kinase, inhibant ainsi la prolifération cellulaire [33].

Le mésylate d'imatinib est disponible sous forme de gélules dosées à 100 mg et il est très bien absorbé après administration orale. Il est principalement métabolisé dans le foie par l'iso-enzyme CYP3A4 du cytochrome P450, et les métabolites obtenus sont principalement excrétés dans les selles via la bile [185].

La demi-vie dans la circulation sanguine est d'environ 20 heures, ce qui est compatible avec une seule administration quotidienne [185].

Les études précliniques suggèrent que des concentrations sériques supérieures à 1 µmol/L sont nécessaires pour obtenir des effets thérapeutiques optimaux, et que de telles concentrations sont obtenues pour des doses journalières de 300 mg ou plus [33, 190].

La biotransformation hépatique de l'imatinib expose à un risque d'interactions avec d'autres médicaments métabolisés par l'iso-enzyme CYP3A4 du cytochrome P450. L'administration concomitante de paracétamol et de warfarine, anticoagulant coumarinique, est donc contre-indiquée [185].

c.1.2. Tolérance et gestion des effets secondaires :

La tolérance et les effets secondaires de l'imatinib dans le traitement des GIST métastatiques ont été évalués dans des essais cliniques de phase I [174] et de phase II [43].

Des effets secondaires surviennent chez la majorité des patients, mais le plus souvent d'intensité modérée et régressant au cours du traitement [113].

La tolérance de l'imatinib est dose-dépendante. Les effets secondaires augmentent avec des doses croissantes d'imatinib, 800 mg/jour étant la dose maximale tolérée [72].

La dose actuellement recommandée est de 400 mg/jour et s'accompagne d'effets secondaires légers à modérés (grade 1 ou 2), disparaissant au-delà de 8 semaines de traitement. [113].

Les effets secondaires les plus fréquents sont l'asthénie, une nausée transitoire liée à la prise du médicament, de l'œdème fréquemment localisé en région péri-orbitaire, de la diarrhée, une douleur abdominale, des crampes musculaires, une éruption cutanée, des troubles hématologiques (anémie et neutropénie) [113, 190].

Il n'y a pas d'hyperuricémie ou de syndrome de lyse tumorale aiguë, même chez les patients qui présentent une diminution rapide du volume tumoral. Les effets secondaires les plus

sévères (grade 3 ou 4) sont des hémorragies gastro-intestinales ou intra-abdominales observées chez des patients présentant des tumeurs volumineuses (5 % des cas). Ces hémorragies résultent le plus souvent de la dégénération tumorale rapide induite par l'imatinib [190].

Les effets secondaires sont similaires à ceux rapportés chez des patients atteints de LMC. La myélotoxicité est rare dans les GIST malgré la présence d'une anémie et ne semble pas être dépendante de la dose. La myélosuppression observée lors du traitement à l'imatinib dans les LMC serait liée à la physiopathologie de la moelle osseuse leucémique [39, 190].

c.1.3. Efficacité :

L'efficacité de l'imatinib (molécule inhibitrice de tyrosine-kinases dont KIT et PDGFRA) dans les tumeurs stromales localement avancées ou métastatiques est maintenant bien établie. [71, 72, 113, 149]

En revanche, son intérêt dans certains cas en adjuvant à la chirurgie a été démontré mais ses modalités restent à discuter [113].

Les modalités optimales d'administration ne sont pas définitivement établies et les pratiques sont susceptibles d'évoluer rapidement (dose optimale, durée du traitement, etc.). Lorsque le génotype de la tumeur n'est pas connu, la dose est de un comprimé à 400 mg/j en une prise au milieu d'un repas [71, 72].

Le génotypage des tumeurs est recommandé [71, 72]. La posologie de 800 mg/j d'emblée est recommandée en cas de GIST avec une mutation de l'exon 9.

Les patients ayant une mutation de c-kit sur l'exon 9 ont une survie sans progression augmentée en cas de traitement par 800 mg/j [71, 72, 113, 191].

La résistance au traitement peut être primaire dans les 6 premiers mois (<10 % environ), 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 [113].

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 [192, 193]. 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 [113].

Dans le cas de résistance secondaire, on distingue la résistance partielle (évolution au niveau d'une ou d'un nombre limité des lésions métastatiques) et multifocale (sur plusieurs lésions), qui surviennent avec une fréquence similaire [113].

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 clones tumoraux toujours sensibles même chez des patients en progression, avec un risque de progression plus rapide et intense [113].

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 [71, 72,113].

c.2. Sunitinib : (Sutent)

Le sunitinib [113, 185, 194-196] est un inhibiteur oral de tyrosine-kinase agissant sur plusieurs récepteurs tyrosine kinase transmembranaires (KIT, VEGF, PDGF).

Son efficacité a été démontrée par une étude de phase III multicentrique chez 312 patients avec une GIST métastatique ou non résécable ayant une résistance ou une intolérance à l'imatinib (la dose médiane quotidienne d'imatinib antérieurement reçue était de 800mg) [194, 195].

La posologie classique (AMM) est de 50 mg/j 4 semaines sur 6 [113].

Un traitement continu à la dose de 37,5 mg /j aurait une efficacité similaire dans les GIST avec un profil de tolérance comparable d'après une étude de phase II non randomisée [196].

c.3. Autres molécules :

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

Le **Regorafenib (Stivarga)**, est un inhibiteur oral de tyrosine-kinase proche du sorafénib, agissant sur plusieurs récepteurs tyrosine kinase transmembranaires (KIT, VEGF, PDGF) [113].

Son efficacité a été démontrée par une étude de phase III multicentrique contre placebo, chez patients avec une GIST métastatique ou non résécable, résistants ou intolérants à l'imatinib et au sunitinib [197]. 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 [113].

Le **sorafénib (Nexavar)**, est un inhibiteur multikinase à action anti-angiogénique qui a montré une efficacité dans cette indication dans deux études de phase II. Des résultats préliminaires d'une étude multicentrique de phase II de l'Université du Chicago a montré que le Sorafenib a permis d'induire une réponse partielle chez 13% des patients et une stabilisation chez 58% lorsqu'il était utilisé comme thérapeutique de troisième ligne dans le traitement des patients atteints de GIST Kit positif non résécable avec progression tumorale sous imatinib et sunitinib [198]. La survie moyenne sans récurrence et la survie globale étaient respectivement de 5,3 et de 13,0 mois. La survie globale à 1 an atteignait 62%. Dans une autre analyse rétrospective, le Sorafenib a montré une réponse clinique importante comme thérapie de quatrième ligne chez des patients atteints de GIST résistante à l'imatinib, au sunitinib et au nilotinib [199]. Une réponse partielle a été obtenue dans 21% des cas, et une stabilisation chez 42% des patients. La survie sans récurrence et la survie globale étaient respectivement de 5,0 et de 8,1 mois.

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 (versus imatinib) et deuxième ligne (versus sunitinib) [113].

Le **pazopanib**, un autre inhibiteur de VEGFR2 est actuellement évalué dans un essai randomisé contre soins de support (avec cross over) [113].

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 [113, 200].

L'**évérolimus** est un inhibiteur m-Tor qui a fait l'objet d'une étude de phases I/II en combinaison dont les résultats montrent un contrôle tumoral prolongé chez une fraction des patients [174].

2.3. Indications thérapeutiques et résultats : [113]

a. Indications :

Toutes les décisions thérapeutiques concernant une GIST doivent faire l'objet d'une concertation multidisciplinaire. La majorité des recommandations émanent de l'avis d'experts.

La fédération francophone de cancérologie digestive préconise [113] pour :

a.1. GIST résécable non métastatique, résection R0 :

Le traitement de référence est une chirurgie d'exérèse R0 (niveau de la recommandation : grade A).

- **Tumeurs localisées :**

Le geste chirurgical dépend du siège de la tumeur :

- ✓ Pour une tumeur gastrique, de siège antral ou fundique, une gastrectomie atypique (wedge résection) ou segmentaire est indiquée avec une marge de sécurité. La résection sous coelioscopie est une option possible si on ne prend pas le risque d'une effraction

tumorale. Elle doit être réservée aux petites tumeurs (< 5 cm) [71, 72, 113] Plus que la taille elle-même, l'important est d'éviter une rupture de la tumeur en per-opératoire. Les tumeurs de siège péri-cardial ou pré-pylorique imposent une gastrectomie réglée. En cas de volumineuse tumeur, une gastrectomie totale peut être imposée par des contraintes anatomiques [113, 201]. 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. [202-205].

- ✓ Pour les tumeurs du grêle, une résection segmentaire de grêle est indiquée. Dans le cas particulier des atteintes duodénales, une résection élective conservant le pancréas peut être une option [206]
- ✓ Pour les tumeurs du rectum et du côlon, une chirurgie réglée est recommandée.
- ✓ Pour les tumeurs oesophagiennes, une oesophagectomie doit être discutée. L'exérèse par énucléation sous thoracoscopie quand elle est possible est une alternative à l'œsophagectomie [207].
- ✓ En cas de petites tumeurs intra-murales (< 2 cm), les interventions d'énucléations sont déconseillées car les marges seront positives [113]. Cependant, dans certaines localisations délicates (œsophage et duodénum), une résection localisée peut être discutée à condition d'avoir informé le patient des avantages et des inconvénients potentiels, et d'assurer un suivi régulier [71]. Ce type d'intervention est néanmoins déconseillé pour les GIST du rectum du fait du risque évolutif [113].
- ✓ Lorsque la lésion est résécable, un traitement néo-adjuvant par imatinib n'est pas indiqué [71, 72].
- ✓ 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) [113]

- Tumeurs localement avancées :

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

Une exérèse large parfois mutilante n'est licite que si l'exérèse est complète. Cette attitude agressive est à moduler en fonction des organes concernés et du terrain.

L'alternative d'un traitement néo-adjuvant 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) [71].

Dans ces cas, l'évaluation précoce de la réponse au traitement est nécessaire (par exemple 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 experts [113].

L'imatinib 400 mg/j est à prescrire en adjuvant postopératoire 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.

L'imatinib en adjuvant pendant 3 ans est à discuter si GIST à risque intermédiaire de récurrence (avis d'expert).

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

- ✓ Si GIST de l'estomac < 2 cm de diamètre : surveillance ou résection chirurgicale. Si surveillance : écho-endoscopie (ou à défaut endoscopie) à 6 mois, 18 mois puis tous les 2 ans, à adapter en fonction du terrain et de la croissance éventuelle de la lésion.
- ✓ Si GIST de l'estomac > 2 cm de diamètre : résection chirurgicale.
- ✓ Si GIST du grêle, du rectum ou du duodénum : résection chirurgicale quelle que soit la taille
- ✓ Pour les GIST rectales une résection segmentaire est recommandée.

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

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

Imatinib est à prescrire en adjuvant postopératoire pendant 3 ans si GIST risque élevé ou intermédiaire de récurrence et résection R1 et sans limitation de durée si résection R2 et pas de reprise chirurgicale possible.

a.3. GIST de résecabilité douteuse ou chirurgie mutilante (oesophage ou rectum en particulier) :

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

Une résection chirurgicale secondaire dans un centre spécialisé à discuter au maximum de la réponse objective après 6 à 12 mois d'imatinib. L'imatinib sera entrepris ainsi en adjuvant postopératoire si risque élevé ou intermédiaire de récurrence.

a.4. GIST non résecable, non métastatique :

Le traitement de référence est l'imatinib 400 mg/j.

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

Un traitement par imatinib à la dose de 800mg/j d'emblée est à discuter si mutation de l'exon 9 connue.

a.5. GIST métastatique :

Le traitement de référence est l'imatinib 400 mg/j (niveau de la recommandation : grade A).

Un traitement par imatinib 800 mg/j est indiqué d'emblée si mutation de l'exon 9.

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 [113, 190, 208].

Le risque de perforation ou d'hémorragie de la tumeur primitive survenant sous imatinib n'est pas précisément connu (et souvent rapporté pour l'ensemble d'une population ayant ou non le primitif en place), probablement limité (2,7 % d'hémorragie tumorale et 2,7 %

d'hémorragie haute ou de perforation dans une étude, pas de perforation dans deux autres études) [190, 208-210].

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 [71]. Une telle chirurgie ne peut être décidée que par une équipe entraînée [113].

Les études portant sur la résection de métastases hépatiques de GIST avant l'ère de l'imatinib sont d'effectifs restreints en dehors des séries du Memorial de New York qui rapportait 56 patients et de l'Association française de chirurgie (AFC) [211] avec 158 patients.

La médiane de survie après exérèse complète était de 39 mois et la survie à 5 ans de 30%. Bien entendu, ces résultats doivent être interprétés prudemment car il s'agit d'études rétrospectives et les patients opérés avaient les meilleurs facteurs pronostiques.

Le délai entre le traitement de la tumeur primitive et le diagnostic des métastases représentait un facteur pronostique essentiel en analyse multivariée.

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 [71, 72]. Sa faisabilité a été montrée, mais son intérêt en termes de survie n'est pas établi. Deux essais randomisés (poursuite de l'imatinib versus chirurgie + poursuite de l'imatinib) ont été suspendus du fait d'un recrutement trop lent. C'est d'autant plus dommage que dans l'essai chinois, qui n'a inclus que 41 patients, il existait une tendance (non significative) en faveur du bras chirurgie [212].

Toute chirurgie dans ce cadre doit être discutée en réunion pluridisciplinaire (RCP), car actuellement l'imatinib est la référence en première intention [213]. L'imatinib peut être arrêté la veille ou quelques jours avant la chirurgie et repris dès que le transit le permet [113].

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 [71, 214].

La découverte per-opératoire 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 [113].

Après résection initiale macroscopiquement complète d'une maladie métastatique sans traitement médical préalable (par exemple une sarcomatose localisée), l'intérêt de l'imatinib en postopératoire 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 [113].

Après exérèse de métastases chez un patient déjà traité, la poursuite de l'imatinib est nécessaire [71].

a.6. Progression sous imatinib 400 mg/j :

En cas de progression tumorale sous 400mg/j d'imatinib, il ne faut en aucun cas arrêter le traitement avant la prise de décision thérapeutique. Vérifier d'abord l'observance au traitement. Une augmentation de l'imatinib à 800 mg/j est ainsi indiquée en première intention.

Un traitement par sunitinib pourrait être prescrit en deuxième intention (50 mg/j 4 semaines sur 6) si échec ou impossibilité d'augmentation de dose d'imatinib (niveau de la recommandation : grade A).

D'autres alternatives thérapeutiques sont à discuter, à savoir un contrôle de l'exposition au traitement (par un dosage plasmatique du taux d'imatinib), une résection, une radiofréquence voire une embolisation des métastases si progression focale sous imatinib et augmentation de l'imatinib à 800 mg/j (avis d'expert), ou bien une mise sous Sunitinib en continu à 37,5 mg/j plutôt qu'à 50 mg/j 4 semaines sur 6.

a.7. Progression sous imatinib 800 mg/j et sunitinib :

Le traitement de référence dans ce cas-là serait le Regorafenib 160 mg/j 3 semaines sur 4.

b. Résultats :

b.1. Résultats du traitement chirurgical :

L'évaluation des résultats de la chirurgie des GIST est difficile, car les études comprennent souvent peu de patients, couvrent de longues périodes, ou incluent des groupes de patients hétérogènes et pour lesquels les facteurs de risque n'ont pas pu être séparés. De plus, certaines études combinent les résultats des patients atteints de GIST primitives et récurrentes [215, 216].

Les résultats doivent donc être interprétés avec précautions.

Environ 80 % des patients atteints d'une tumeur primitive non métastatique peuvent bénéficier d'une exérèse complète initiale [216].

Mais l'étude de Dematteo et al. Effectuée au centre anticancéreux « Memorial Sloan-Kettering Cancer Center » (MSKCC) démontre que le taux de survie globale à cinq ans n'est que de 45% malgré une exérèse complète [216].

Les récurrences locales ou à distance ne sont pas exceptionnelles, surtout si la lésion primitive présentait des facteurs de mauvais pronostic.

La majorité des récurrences postopératoires surviennent dans les 5 ans. Le risque est maximal dans les 2 premières années, mais des rechutes tardives, plus de 10 ans après la chirurgie, ont été rapportées [71].

Le risque de récurrence est principalement corrélé à deux paramètres : la taille et l'index mitotique de ces tumeurs. Les autres facteurs de risque de récurrence sont la localisation anatomique de la tumeur, les tumeurs de l'intestin grêle ayant un potentiel de récurrence plus important que les tumeurs gastriques, et l'existence d'une perforation tumorale pré ou postopératoire [6, 160, 162].

Les récurrences sont principalement intra-abdominales, péritonéales et hépatiques. La survie à 5 ans est d'environ 20 % pour les tumeurs de plus de 10 cm de diamètre, 40 % pour les tumeurs de 5 à 10 cm de diamètre, et 60 % pour les tumeurs de moins de 5 cm de diamètre [216].

Dans l'étude d'Aparicio et al. [205], le taux de survie à 5 ans est de 54 % après une première exérèse, le taux de survie globale est de 67 mois. Le taux de survie sans progression de la maladie est de 38 % à 2 ans et 15 % à 5 ans ($p < 0,05$). Ce taux est considérablement meilleur après une exérèse large qu'après une exérèse péri-tumorale. Mais après récurrence, il n'y a aucune différence entre les deux.

b.2. Résultats du traitement par imatinib :

- En situation métastatique :

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 d'emblée par 800 mg/j (19 mois vs 6 mois ; $p = 0,017$) [71].

La survie globale était supérieure, mais de manière non significative, en cas de traitement d'emblée par 800 mg/j (35 mois vs 28 mois ; $p = 0,15$) [193].

Cependant, l'échantillon de patients était limité ($n = 91$), et le cross over autorisé lors d'une progression à 400 mg influence les résultats de survie globale [113].

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 [217]. De plus les diminutions de doses pour toxicité sont plus fréquentes à 800 mg/j d'emblée [113].

Il est classiquement recommandé dans le cadre de l'AMM de poursuivre le traitement à la dose de 400mg/j jusqu'à progression, intolérance, ou refus du patient. L'interruption du traitement lors de la progression n'est pas recommandée, mais une augmentation de dose ou un changement d'inhibiteurs de tyrosine kinase doivent être discutés. Il n'est pas recommandé de

diminuer la dose en l'absence de toxicité majeure car le risque de progression de la maladie est supérieur [71].

Un essai du Groupe français sarcome (essai BFR) 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 [113].

- En situation adjuvante :

On dispose des résultats de 3 essais de phase III, dont 2 sont publiés.

Dans un essai multicentrique américain, les 773 patients avaient une GIST localisée de taille supérieure ou égale à 3 cm avec immunohistochimie positive pour KIT, et une résection complète dans les 14 à 70 jours précédents l'inclusion [218]. Les patients étaient randomisés entre imatinib à 400 mg/j et placebo pendant un an. Le critère principal de l'étude était la survie sans récurrence, qui était allongée dans le bras imatinib, 75 % des patients étant sans rechute à 38 mois dans ce groupe versus 20 mois dans le groupe placebo ($p < 0,0001$). 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 [113].

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 » [113].

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 proposée par Miettinen et al [178] semble plus judicieuse [113].

Une analyse secondaire de sous-groupes en fonction du génotype, quand il a pu être déterminé, a été rapportée [219]. Un bénéfice significatif en survie sans récurrence s'observait 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 de tumeur sans mutation détectée (« Wild type » : 64 patients) notamment en cas de neurofibromatose. Ces données restent à confirmer sur les autres études en cours. 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) [113].

La seconde étude européenne a comparé 1 an versus 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), et chez les patients ayant une rupture tumorale pré ou péri-opératoire [220]. L'imatinib (400 mg/j) devait être débuté dans les 3 mois qui suivaient l'intervention chirurgicale. Quatre cents patients ont été inclus, les caractéristiques étaient similaires dans les 2 bras. La survie sans récurrence était de 87 % dans le bras de 3 ans d'imatinib versus 60 % dans le bras 1 an. Avec un suivi médian de 54 mois, la survie sans récurrence en intention de traiter était de 66% vs 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 ($p = 0,032$) [113].

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 [220]. Le critère principal était différent de celui des autres études : la survie sans échappement à l'imatinib (c'est

à dire en cas rechute après réintroduction de l'imatinib dans le groupe traitement adjuvant ou d'emblée dans le groupe surveillance). Si la survie sans récurrence était significativement meilleure dans le bras imatinib, la survie sans échappement à l'imatinib à 5 ans était similaire (87% contre 84%). Dans les GIST à haut risque, il existait une tendance à une meilleure survie sans échappement à l'imatinib (79% contre 73%) ($p = 0,11$).

Recommandations de la FFCD : [113]

- 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) semble judicieuse pour estimer le risque de récurrence (accord d'experts) [71].
- 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 [71]. 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 spontané 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, malgré l'absence d'étude spécifique [71], cette attitude n'est pas partagée par les experts

français [113]. Il sera important de caractériser les patients qui bénéficieront d'un part le plus du traitement adjuvant et d'autre part d'une durée prolongée.

- 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) [71].

3. Algorithmes de prise en charge [113]

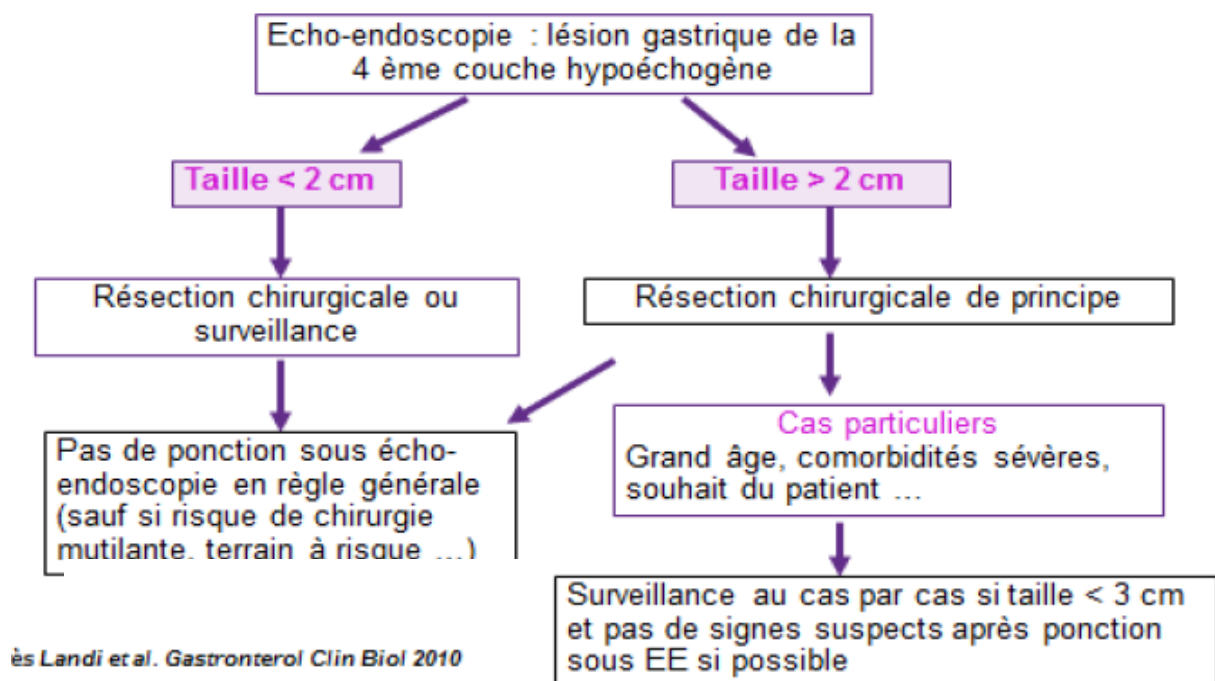


Figure 25 : Suspicion de GIST gastrique localisée de petite taille

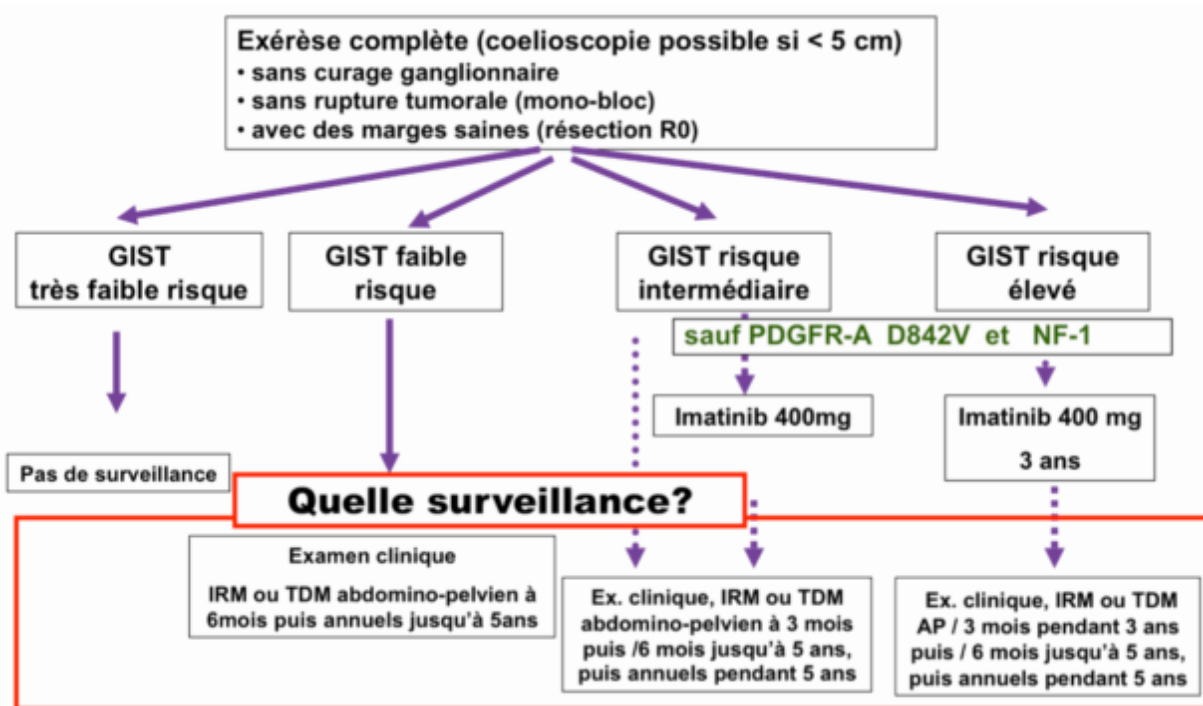


Figure 26 : GIST localisées: prise en charge et surveillance

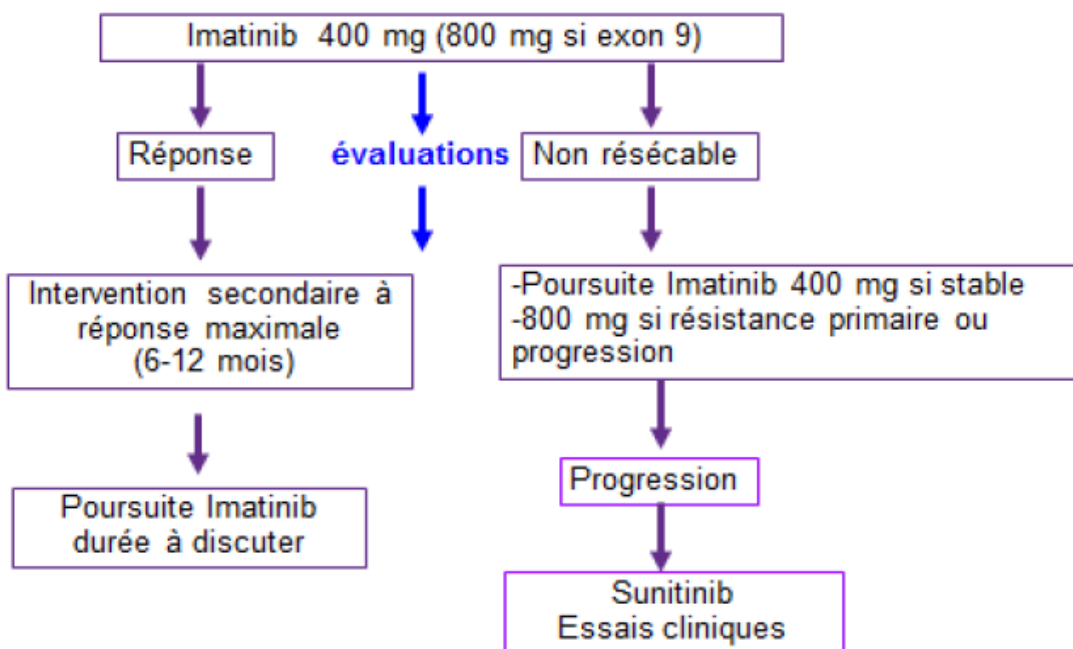


Figure 27 : GIST non résecable ou de résecabilité douteuse ou en cas de chirurgie mutilante "évitable"

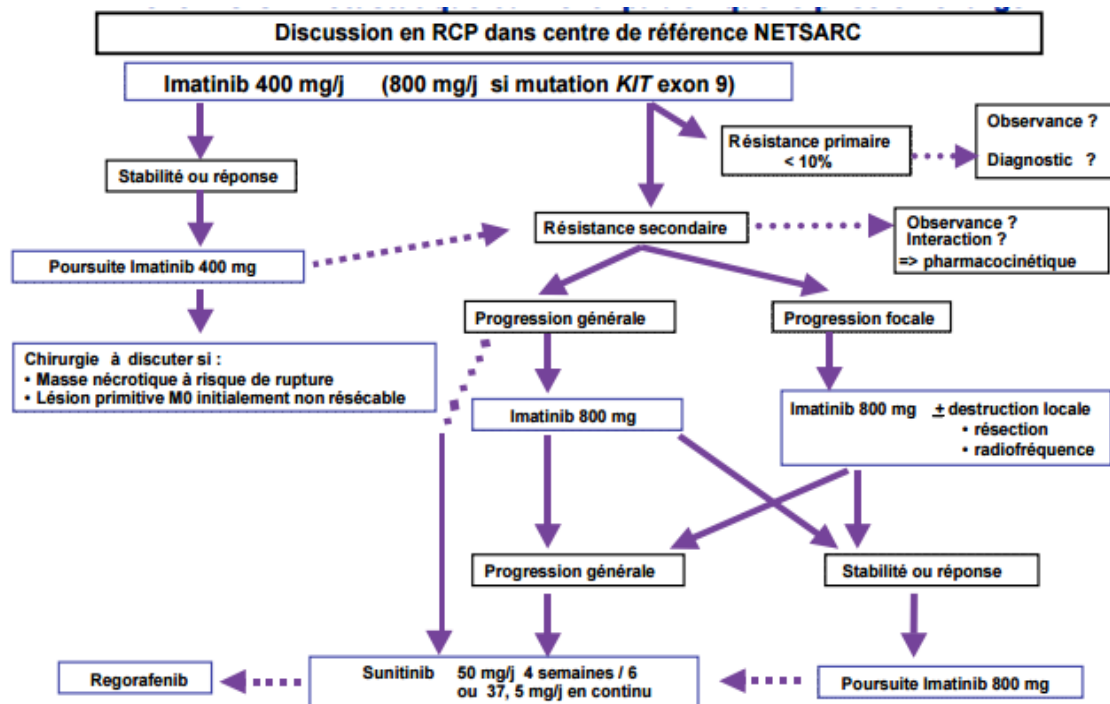


Figure 28 : GIST métastatique ou inextirpable: quelle prise en charge?

4. Surveillance:

Il n'existe pas de données dans la littérature permettant d'affirmer qu'un protocole précis de surveillance apporte un bénéfice en termes de pronostic. Les protocoles de surveillance proposés correspondent à des avis d'experts [72, 113].

Toute tumeur stromale a un risque de récurrence locale et générale du fait d'une évolution particulière, même 10 à 20 ans après un traitement supposé curatif [185].

En l'absence de recul suffisant, le suivi après traitement doit être prolongé [214].

En effet, cette surveillance a pour but de :

- Consolider la résection chirurgicale.
- Guetter la survenue d'une complication.
- Guetter la survenue de métastases ou une récurrence locale.

4.1. Modalités de surveillance :

a. Surveillance clinique :

L'examen physique est principalement axé sur la symptomatologie digestive à la recherche de récurrence locorégionale, il repose essentiellement sur l'appréciation de l'état général, la palpation abdominale, et les touchers pelviens [222].

b. Surveillance biologique :

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

Une anémie, un syndrome inflammatoire, une anomalie du bilan hépatique ou des troubles hydro-électrolytiques peuvent attirer l'attention [214].

c. Surveillance radiologique [72] :

Elle fait appel à :

- L'échographie qui permet la détection des récurrences locales et des métastases péritonéales, hépatiques et ganglionnaires.
- La tomodensitométrie thoraco-abdomino-pelvienne qui peut révéler des récurrences locales, des métastases à distance plus petites que celles révélées par l'échographie.
- L'endoscopie est utilisée en cas de signe évocateur, essentiellement une hémorragie digestive. Elle peut permettre la biopsie d'une masse de découverte radiologique.
- Le PET scan ou la tomographie par émission de positons semble un examen d'avenir. Fondée sur le métabolisme in vivo du fluoro-2-desoxy-D-glucose, elle détecterait plus précocement la maladie métastatique, permettant d'anticiper sa prise en charge. Avec le PET scan, les limites tumorales sont plus larges ce qui permet une meilleure prise en charge chirurgicale des récurrences et donc une augmentation de la survie [87].

4.2. Surveillance après résection à visée curative :

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 [72, 223].

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 bas, l'IRM abdominale est une alternative au scanner [71, 113].

Aucun schéma de surveillance n'est validé, les protocoles de surveillance proposés correspondent à des accords d'experts [113].

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

L'échographie abdominale pourrait être une option pour le suivi et la surveillance des GIST réséquées (accord d'experts) [113].

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

a. Modalités de surveillance :

La tomodensitométrie avec injection de produit de contraste est l'imagerie la plus utilisée dans l'évaluation de la réponse [71, 72, 113, 149]

Il a été cependant montré que les critères OMS et RECIST de réponse tumorale ne sont pas adaptés à l'évaluation de la réponse tumorale dans les GIST traitées par imatinib [72, 113].

En cas de réponse, la masse devient hypo-dense et la partie prenant le contraste ainsi que la vascularisation tumorale diminuent en quelques semaines. Ces modifications ne sont pas toujours associées à une diminution de taille de la tumeur (qui peut même dans certains cas augmenter initialement). La mesure de la densité tumorale, en unités Hounsfield, est nécessaire. La diminution de la vascularisation tumorale évaluée par exemple par scanner dynamique ou Doppler avec produit de contraste, traduit aussi l'efficacité du traitement [113].

Des critères d'évaluation tomодensitométriques appropriés aux GIST ont été proposés par Choi et al. pour définir le contrôle de la maladie sous imatinib [224], notamment une diminution de la taille (mesure unidimensionnelle) $> 10 \%$ et/ou diminution de la densité après injection (en unités Hounsfield) d'au moins 15% . Ces critères ont une sensibilité de 97% et une spécificité de 100% pour différencier les bons des mauvais répondeurs. De plus, ils sont corrélés avec le temps jusqu'à progression, contrairement aux critères RECIST [72].

Tableau XVIII : critères de "CHOI" [72, 224]

Réponse	Les critères radiologiques (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. 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.

La progression tumorale en cas de maladie métastatique traitée par imatinib peut être localisée (par exemple porter sur 1 ou 2 métastases, apparition d'un "nodule dans la masse" nécrotique), ou diffuse. Les progressions focales représentent environ 50 % des progressions. Les modifications de densité intra-tumorales précèdent en moyenne de 6 mois les augmentations de taille des métastases [113].

La TEP au FDG a montré une sensibilité élevée dans la détection de la réponse tumorale précoce. C'est un examen qui est toutefois coûteux et d'accessibilité limitée [72].

L'écho-Doppler avec injection de produit de contraste permet comme la TEP une évaluation précoce de la réponse par évaluation de la perfusion intra-tumorale des métastases hépatiques [113].

L'amélioration symptomatique, les réponses tomодensitométrique (taille et densité), TEP (SUV max ou évaluation visuelle) et écho-Doppler (dB), sont toutes prédictives du contrôle tumoral par l'imatinib [225].

b. Rythme de surveillance : [113]

Examen clinique, hémogramme et biologie hépatique tous les mois initialement.

Scanner spiralé abdomino-pelvien avec mesure de densité des lésions tous les 3 mois.

Selon les possibilités locales : Echo-Doppler avec injection de produit de contraste (pré-thérapeutique puis réalisable dès J7 ou J28, puis tous les 3 mois) (en cours d'évaluation).

TEP au FDG (pré-thérapeutique puis réalisable dès J7 ou J28, puis tous les 3 mois)

5. Evolution et pronostic :

5.1. 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 [72].

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

Dans notre série, une rémission complète a été obtenue chez 17 malades soit 56.66%.

5.2. 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 [72].

Dans notre série, seulement 10% des patients ont eu une rémission partielle.

5.3. 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 [72].

Dans notre série, seulement 6.66% des patients ont eu une stabilisation de leur maladie.

5.4. 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 FDG, à une ré-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 [72].

Dans notre série, 6.66 % des patients ont eu une progression de leurs maladies.

5.5. 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 [177]. La plupart de ces récurrences sont intra-abdominales (récurrences locales, métastases hépatiques et sarcomatoses). Les récurrences extra-abdominales sont rares (moins de 15% des patients), mais pourraient se voir davantage aujourd'hui avec la prolongation importante de la survie due aux thérapies ciblées. Ces métastases extra-abdominales peuvent intéresser les os, les ganglions lymphatiques, les poumons, les plèvres ou le cerveau et elles sont de mauvais pronostic [184].

Dans notre série, 10% des patients ont présenté une récurrence locale et/ou métastatique.

a. Récurrences locales :

Les récurrences purement locales (à différencier des récurrences régionales) ne concernent qu'une petite minorité des patients. Dans l'étude de Mudan et al. [226] 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.

b. Récidives métastatiques :

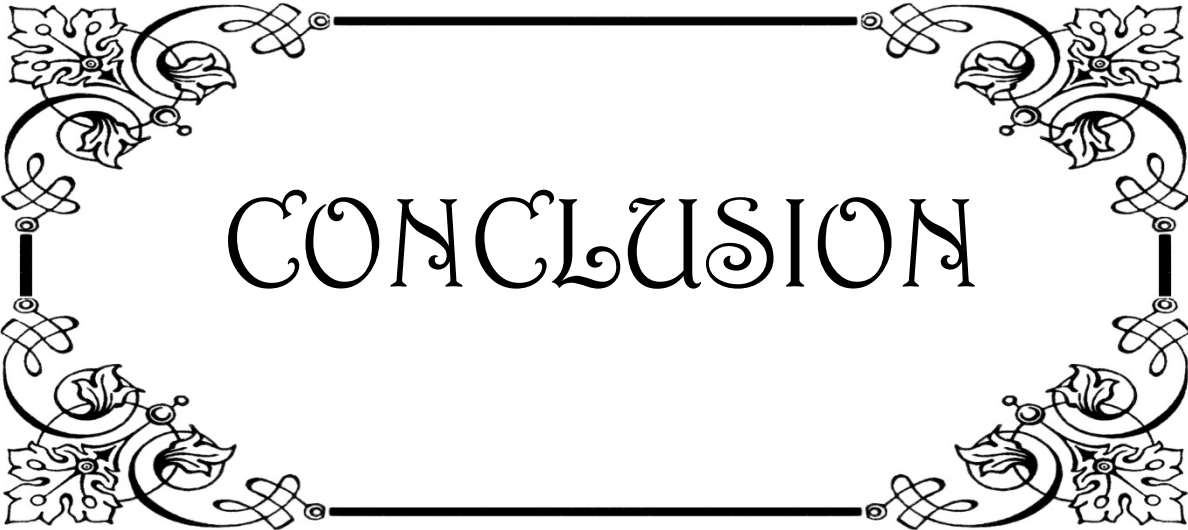
Les métastases hépatiques des GISTs sont rarement isolées : dans l'étude de Rutkowski et al. 60% des métastases hépatiques étaient accompagnées d'un essaimage péritonéal ou de récurrences locales [227].

Elles sont le plus souvent multiples et bilobaires (89 et 74% respectivement) [177]. Ces caractéristiques tumorales expliquent le taux de résectabilité faible observé dans ce type de métastases, 17% dans la série de De Matteo et al. [72, 184]. 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 [228].

Les données de la littérature concernant l'évolution des GIST semblent divergentes.

Tableau XIX : comparaison des modes d'évolution des patients selon différentes d'études

	Rémission complète	Rémission partielle	Stabilisation	Progression	Récidive
Schlemmer M et al. [229]	4.6%	29.9%	47.1%	18.4%	-
CHU Ibn Rochd [59]	44.4%	5.6%	0.5%	25%	22.2%
Pohnan et al. [230]	77%	-	8%	8%	-
Notre série	56.66%	10%	6.6%	6.6%	10%



CONCLUSION

Les tumeurs stromales digestives sont des tumeurs rares, mais elles constituent les tumeurs mésenchymateuses les plus fréquentes du tractus digestif [1,4]

Leur symptomatologie est peu spécifique, dominée par l'hémorragie digestive et la douleur abdominale [3, 72]

*L'*apport de la biologie moléculaire a permis une meilleure compréhension de ces tumeurs. L'activation du récepteur KIT constitue un événement majeur dans la pathogénie de la majorité des GIST [1, 2, 4]

*L'*aspect histologique est souvent évocateur. Le recours à l'immunohistochimie est nécessaire pour obtenir un diagnostic définitif [1, 2, 4]

Leur évaluation pronostique n'est pas toujours aisée. Les paramètres prédictifs les plus discriminants de malignité sont : la taille de la tumeur, l'index mitotique et la localisation. Cette évaluation bénéficiera peut-être d'apports de nouvelles investigations en cytogénétique [6, 160, 162].

*L'*endoscopie et surtout l'écho-endoscopie avec aspiration à l'aiguille fine jouent un rôle important dans le diagnostic et le suivi [3, 95, 113]

La tomodensitométrie reste l'examen le plus utilisé dans notre contexte, aussi bien dans un but diagnostique, que pour le suivi post-thérapeutique [71, 72, 113]

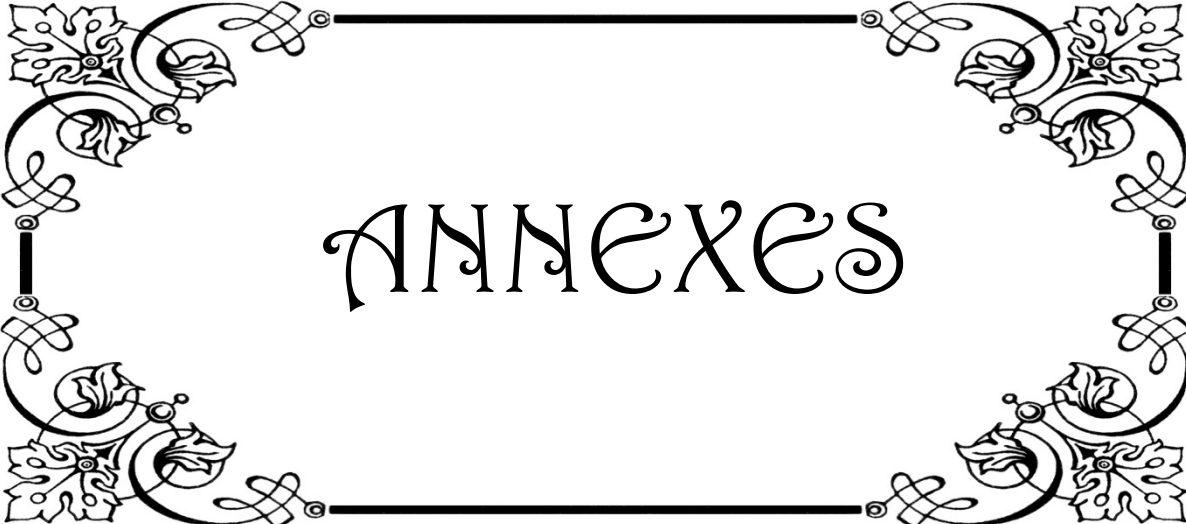
La résection chirurgicale avec marges de sécurité est le traitement à visée curative des tumeurs stromales localisées [71, 72, 150].

La surveillance prolongée est nécessaire du fait de la récurrence tardive des tumeurs même à potentiel de malignité réduit [113].

*L'*imatinib a révolutionné le traitement des tumeurs stromales non résecables ou métastatiques, réputées pour être particulièrement résistantes aux chimiothérapies conventionnelles et à la radiothérapie [113].

Le développement de nouvelles molécules inhibant non seulement c-Kit et PDGFR α mais aussi d'autres cibles, permettra dans un proche avenir éventuellement un traitement à la carte ainsi qu'une guérison définitive [3].

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



ANNEXES

Annexe 1 : Fiche d'exploitation :

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 :

.....

Toxiques : Tabagisme (nombre de paquets/années :) Alcoolisme

3. Personnels de néoplasie : oui non (si oui : précisé :.....)
4. 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 haute
- Rectorragies
- Douleur abdominale
- Occlusion intestinale
- Vomissements
- dysphagie
- distension abdominale
- Troubles de transit
- Ictère
- Syndrome rectal
- L'asthénie, l'amaigrissement, l'anorexie
- 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 status de l'OMS : 0 1 2 3 4
- score de l'ASA : 1 2 3 4 5
- syndrome anémique : oui non

4. Signes physiques :

- pâleur cutané-muqueuse
- sensibilité abdominale
- défense abdominale

masse abdominale palpable : oui non (Siège :....., taille :, consistance)

Hépatomégalie

Ascite

adénopathies périphériques : Nombre :, taille :, siège :

TR :

IV. Paraclinique :

1. Biologie :

NFS : Hb : VGM : TCMH :

Ferritinémie :

Bilan hépatique : ASAT : ALAT : GGT : PAL : BT :

2. Bilan radiologique :

a. Echographie : oui non

Si oui, résultats : processus tumoral : caractéristiques, siège ? Epanchement ? nodules hépatiques ?

.....
.....
.....
.....

b. TDM abdomino-pelvienne: oui non

Si oui, résultats :

.....
.....
.....

.....
.....

c. IRM: oui non

Si oui, résultats :

.....
.....
.....
.....

d. PET-Scan : oui non

Si oui résultats :

.....

3. Explorations digestives :

a. FOGD : oui non

siège de la lésion :

caractéristiques macroscopiques de la lésion :

.....
.....

biopsie contributive : oui non

b. Rectscopie/coloscopie : oui non

siège de la lésion :

caractéristiques macroscopiques de la lésion

c. Echo-endoscopie : oui non

Si oui, résultats :

.....
.....

d. Opacification digestive : oui non, si oui : TOGD Transit du grêle

si oui résultats :

.....
.....

4. Etude anatomo_pathologique :

a. Moyen de confirmation : biopsie pièce de résection chirurgicale

b. Biopsie : réalisée ? oui non

Si oui,

• Type de biopsie : Endoscopique Biopsie à l'aiguille fine à l'écho-endoscopie échoguidée scannoguidée chirurgicale guidée scanno-guidée

• Biopsie réalisée sur : tumeur primitive métastase

• Contributive Non contributive

c. Confirmation sur pièce de résection chirurgicale : oui non

d. Résultats anapath :

• Type cellulaire : Fusiforme Epithéloïde Mixte Autre(.....)

• Index mitotique : <5 5-10 >10 non précisé

• Etude immunohistochimique :

✓ CD117 (Ckit) : (-) (+) Non cherché

✓ CD34 : (-) (+) Non cherché

✓ AML (actine musculaire lisse): (-) (+) Non cherché

✓ PS 100 : (-) (+) Non cherché

✓ Desmine : (-) (+) Non cherché

✓ Ki 67 : (-) (+) Non cherché

✓ DOG 1 : (-) (+) Non cherché

✓ Autres

5. Biologie moléculaire : réalisée ? oui non

mutation de kit

mutation de PDGFR alpha

aucune mutation

Si mutation : sur quel exon :

V. Bilan d'extension :

a. Clinique :

.....
.....

b. Paraclinique :

TDM thoraco-abdomino-pelvienne : réalisée? oui non

- Foie : normal métastases

- Envahissement des organes de voisinages : oui non

- Epanchement péritonéal : oui non

- Carcinose péritonéale : oui non

- ADP profondes : oui non

- Autres :

IRM : oui non

TEP-Scan oui non

c. Au terme du bilan d'extension :

GIST localisée

GIST localement avancée

GIST métastatique

VI. Traitement :

1. Bilan d'opérabilité : Patient opérable non opérable

2. Chirurgie : réalisée ?

Non : pourquoi ? : Patient non opérable Tumeur non résécable

Oui, si oui : initiale après traitement néo-adjuvant

- Geste :

.....
.....
.....

- Marges d'exérèses en mm :

- Qualité d'exérèse : R0 R1 R2

3. Traitement anti cancéreux conventionnel :

a. Radiothérapie : Indiquée : oui non

- Dose :

- Nombre de séance :

b. Chimiothérapie intra péritonéale oui non

c. Thérapie ciblée :

- Imatinib :

- Indiqué : Oui non

- Reçu ? Oui non

- Type : Adjuvant Néo adjuvant pour tumeur métastatique

- Dose : 400 mg/j 800mg/j

si 800mg/j : pourquoi ?

.....

- Durée de traitement.....

- Sunitinib :

- Indiqué : oui non

- Indication :

- Dose :

- Durée :

VII. Surveillance du traitement :

Suites post-opératoires (Si tumeur opérée) : Simples Complication

Si complication, Post-op immédiat Tardive, Nature :

.....
.....

Effets secondaires liés à l'Imatinib (ou au Sunitinib ou autre) :

Oedèmes Nausées Vomissements Diarrhée Crampes musculaires Asthénie

Eruption cutanée Anémie Cytolyse Autre (.....)

VIII. Evolution après traitement :

- Patient suivi : oui non

- Rythme de surveillance :

- Moyens de surveillance :

- Examen clinique:

- Paraclinique :

NFS : réalisée ? oui non

Bilan hépatique : réalisé : oui non

TDM abdomino-pelvienne : réalisée ? Oui non

Échographie abdominale : réalisée ? Oui non

- Evolution
 - Rémission : Complète (disparition) Partielle (diminution de la taille)
 - Stabilisation
 - Progression
 - Récidive : locale métastatique : Délai de récurrence (.....)
 - Décès : non spécifique spécifique (complication de la GIST)
 - Perdus de vue
 - Date de la dernière consultation :
 - Recul :

Annexe 2 : Performans status de l’OMS

Performans Status de l’OMS

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.

Annexe 3 : Score de l'ASA pré-thérapeutique :

Score de l'ASA

1	Patient en bonne santé
2	Patient présentant une maladie systémique légère (diabète non insulino-dépendant, hypertension, obésité, insuffisance rénale modérée, infarctus ancien....)
3	Patient présentant une maladie systémique sévère (angine de poitrine, diabète insulino-dépendant, obésité morbide, insuffisance respiratoire modérée, syndrome apnée du sommeil)
4	Patient présentant une maladie systémique sévère mettant en jeu le pronostic vital (patient dialysé, insuffisance cardiaque ou respiratoire grave)
5	Patient moribond dont l'espérance de vie n'excède pas 24 heures en l'absence d'intervention chirurgicale (état de choc hémorragique, rupture d'anévrisme cérébral avec coma...)
6	Patient en état de mort cérébrale, candidat au don d'organes.

Annexe 4 : Classification histo-pronostique des GIST
selon le NIH

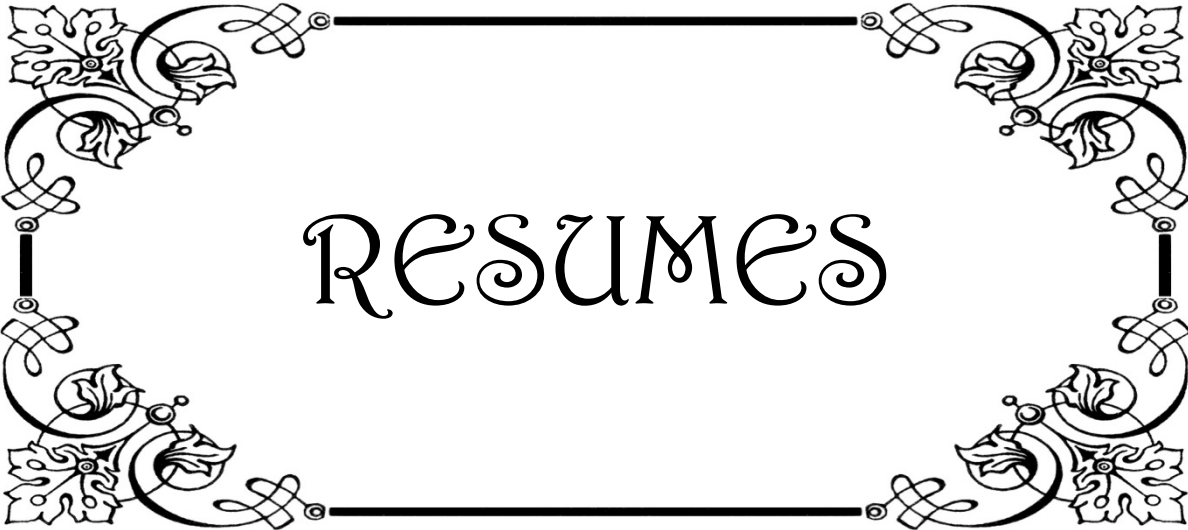
	Taille	Index mitotique
Très faible risque	<2cm	<5/50 HPF
Faible risque	2-5cm	<5/50 HPF
Risque intermédiaire	<5cm 5-10cm	6-10/50 HPF <5/50 HPF
Risque élevé	>5cm >10cm Quelle que soit la taille	>5/50 HPF Quel que soit l'index mitotique >10/50 HPF

Annexe 5 : Classification histo-pronostique des GIST
selon l'AFIP

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

Annexe 6 : Classification histo-pronostique des GIST
selon Joensuu

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



RESUMES

RESUME

Les tumeurs stromales gastro–intestinales représentent les tumeurs mésenchymateuses les plus fréquentes du tube digestif. L'objectif de ce travail était d'analyser les caractéristiques épidémiologiques, cliniques, morphologique, anatomo–pathologiques, thérapeutiques et évolutifs des GIST. A travers une étude rétrospective étalée sur 9 ans et demi allant de Janvier 2007 à Juin 2016 et déroulée au service d'hépatogastro–entérologie du CHU Mohammed VI de Marrakech, nous avons recensé 30 cas de GISTs. L'âge moyen au moment du diagnostic était de 56 ans, avec une sex–ratio de 1.5 au profit des hommes. La localisation tumorale avait intéressé essentiellement l'estomac (36,6%) et l'intestin grêle (23,3%), plus rarement le rectum (16,6%), le mésentère (16,6%) et le duodénum (6,6%). La découverte était fortuite dans 6,6% des cas. La majorité des patients avait consulté dans un délai de 6 et 12 mois du début des symptômes. Trois 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, et le fléchissement de l'état général.

L'examen clinique a objectivé une masse abdominale dans 36,6 % des cas, une sensibilité abdominale chez 23,3% des cas, et une anomalie au TR chez 6,6% des cas. L'endoscopie digestive et la TDM ont constitué les deux principaux examens complémentaires réalisés pour caractériser la tumeur. 13,3 % des malades étaient métastatiques au moment du diagnostic. Le moyen de confirmation diagnostique était la biopsie dans 43,3% des cas et la chirurgie dans 56,6% des cas. La taille moyenne des tumeurs était de 7,53cm. La forme fusiforme était la plus fréquente (80%), la protéine C–kit était positive chez 93,3 % des patients. La chirurgie constituait le traitement initial chez 76,6% des patients suivi d'un traitement adjuvant par imatinib chez 65% des malades opérés. L'imatinib a été utilisé en situation néo–adjuvante chez 10% des malades, et en situation métastatique chez 13,33% des malades. La tolérance à l'imatinib était globalement bonne chez nos patients. L'évolution de nos patients était marquée par une rémission complète dans 56,6% des cas, une rémission partielle dans 10% des cas, une stabilisation dans 6,66% des

Diagnostic et prise en charge des tumeurs stromales gastro- intestinales

cas, une progression dans 6,66% des cas, et une récurrence locale et/ou métastatique dans 10 % des cas, 3 patients étaient perdus de vue et injoignables.

ABSTRACT

Gastrointestinal stromal tumors are the most common mesenchymal tumors in the gastrointestinal tract. The aim of this study was to analyze the epidemiological, clinical, morphological, anatomo-pathological, therapeutic and evolutionary characteristics of GIST. Through a retrospective study spread over 9 and a half years from January 2007 to June 2016 and conducted in the hepato-gastro-enterology department of Mohammed VI university hospital of Marrakech, we have identified 30 cases of GISTs. The mean age at diagnosis was 56 years, with a sex ratio of 1.5 for men. The primary tumor locations were dominated by the stomach (36.6%) and the small intestine (23.3%), more rarely the rectum (16.6%), the mesentery (16.6%) and the duodenum 6.6%). The discovery was fortuitous in 6.6% of the cases. The majority of patients had consulted within 6 and 12 months of onset of symptoms. Three of our patients had a family history of neoplasia and one patient had a personal history of neoplasia (laryngeal cancer). No cases of GIST were reported in the families of our patients. Functional symptoms were dominated by pain, digestive hemorrhage, and worsening of the general state.

Clinical examination showed an abdominal mass in 36.6% of cases, abdominal sensitivity in 23.3% of cases, and an abnormal digital rectal examination in 6.6% of cases. Digestive endoscopy and CT were the two main complementary exams performed to characterize the tumor. 13.3% of patients were metastatic at the time of diagnosis. The diagnostic confirmation means was the biopsy in 43.3% of the cases and the surgery in 56.6% of the cases. The average size of the tumors was 7.53 cm. The fusiform form was the most frequent (80%), the C-kit protein was positive in 93.3% of the patients. Surgery was the initial treatment in 76.6% of patients followed by imatinib adjuvant therapy in 65% of operated patients. Imatinib was used as a neo-adjuvant therapy in 10% of the patients, and in a metastatic situation in 13.33% of the patients. Tolerance to imatinib was generally good in our patients. The evolution of our patients was marked by complete remission in 56.6% of cases, partial remission in 10% of cases, stabilization in 6.66% of cases, progression in 6.66% of cases, and local and / or metastatic recurrence in 10% of the cases, 3 patients were lost to follow-up and were unreachable.

ملخص

تعتبر الأورام السدىية المعدية المعوية اللحمية الأكثر شيوعا في الجهاز الهضمي. الهدف من هذا العمل كان هو تحليل الخصائص الوبائية السريرية، المورفولوجية، المرضية، العلاجية والتطورية لهذه الأورام. تم هذا من خلال دراسة استرجاعية ممتدة على مدى 9 سنوات ونصف اعتبارا منذ يناير 2007 الى غاية يونيو 2016 بمصلحة أمراض الجهاز الهضمي بالمستشفى الجامعي محمد السادس بمراكش حيث قمنا بإحصاء 30 حالة.

متوسط العمر لهذه الحالات كان 56 سنة. نسبة الجنس كانت 1,5 لصالح الذكور. التوزيعات المرضية كانت أساسا: المعدة (36,6%) والمعوي الرقيق (23,3%)، ونادرا ما: الشرج (16,6%) المساريق (16,6%) والمعوي الإثنا عشر (6,6%).

الورم اكتشف بالصدفة لدى 6,6% من المرضى. الغالبية العظمى من المرضى كانت قد أجرت استشارة طبية بين 6 أشهر و12 شهرا بعد بدء الأعراض السريرية. كان لدى 3 مرضى تاريخ عائلي من الأورام ومريض واحد تاريخ شخصي من الأورام (سرطان الحنجرة)، في حين لم ترد هناك حالات أورام سدوية معوية لدى أسر المرضى.

الأعراض الوظيفية التي أدت إلى تشخيص المرض كانت في الغالب الأوجاع البطنية، النزيف المعوي وتدهور الحالة الصحية العامة.

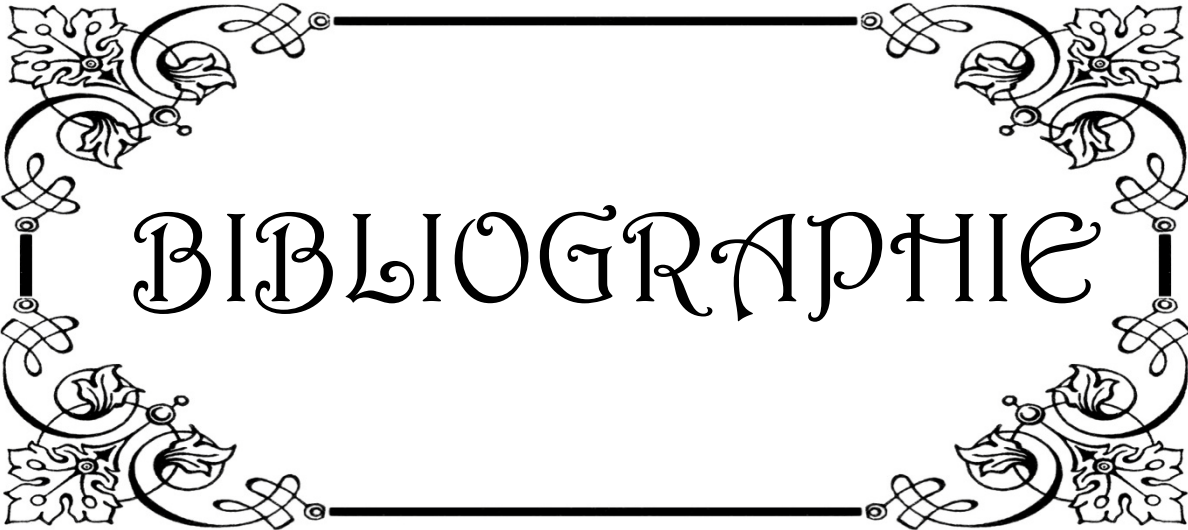
الفحص السريري للمرضى كان قد كشف كتلة بطنية في 36,6% من الحالات، حساسية بطنية عند 23,3% من الحالات وفحص شرج غير اعتيادي عند 6,6% من المرضى. التنظير والتصوير المقطعي شكلا أهم الفحوص التكميلية لكشف الورم.

بلغت نسبة النقيلات الفورية 13,3% من الحالات. تم تأكيد التشخيص بواسطة الخزعة في 43,3% من الحالات وبواسطة الجراحة في 56,6% منها.

الحجم المتوسط للأورام كان 7,53 سم. وقد كان الشكل المغزلي هو الأكثر شيوعا حيث وجد في 80% من الحالات. البروتين c-kit كان إيجابيا في 93,3% من الحالات.

شكلت الجراحة العلاج الأولي ل 76,6% من الحالات، متبوعة بعلاج معزز بالإيماتينيب لدى 65% من المرضى المعالجون. واستخدم الإيماتينيب كعلاج قبلي معزز لدى 10% من المرضى وكعلاج الأورام النقلية لدى 13,3% من المرضى. وعموما كان تحمل العلاج بالإيماتينيب جيدا.

تميز تطور مرضانا بشفاء تام في % 56,6 من الحالات، إبراء جزئي في %10 من الحالات، استقرار لدى % 6,66 من الحالات، تصاعد في % 6,66 من الحالات وانتكاسة موضعية أو انتقالية في % 10 من الحالات، في حين فقدنا الإتصال بثلاثة مرضى ظل تطور مرضهم مجهولا.



BIBLIOGRAPHIE

1. **Emile, J.-F.,**
Tumeurs stromales gastrointestinales (GIST): définition, physiopathologie.
Journal de chirurgie, 2008. 145: p. 651-653.
2. **Petitjean, B., A. Louboutin-Sanchez, and A. Bergue,**
Tumeurs stromales digestives: anatomopathologie, diagnostic et traitement.
Encycl Med Chir, Gastroenterol, 2003: p. 6.
3. **É. Scaglia, J.-F. Jazeron, M.-D. Diebold, O. Bouché**
Tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST)
EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Gastro-entérologie, 2010. 9-027-A-15.
4. **Coindre, J.-M., et al.**
Tumeurs stromales gastro-intestinales: définition, caractéristiques histologiques, immunohistochimiques et génétiques, stratégie diagnostique.
Annales de Pathologie. 2005. (25):p. 358-358.
5. **BENAZZOUZ, A.,**
Les indications chirurgicales dans les tumeurs stromales d'origine digestive (À propos de 13 cas)(Expérience du service de chirurgie viscérale i de l'HMIMV de Rabat).
2008.
6. **Fletcher, C.D., et al.,**
Diagnosis of gastrointestinal stromal tumors: a consensus approach.
Human pathology, 2002. 33(5): p. 459-465.
7. **Ricci, R., et al.,**
Role of PTEN in gastrointestinal stromal tumor progression.
Archives of pathology & laboratory medicine, 2004. 128(4): p. 421-425.
8. **Nishida, T., et al.,**
Familial gastrointestinal stromal tumours with germline mutation of the KIT gene.
Nature genetics, 1998. 19(4): p. 323-324.

9. **Heinrich, M.C., et al.,**
Biology and genetic aspects of gastrointestinal stromal tumors: KIT activation and cytogenetic alterations.
Human pathology, 2002. 33(5): p. 484-495.

10. **Dei Tos, A.P.,**
The reappraisal of gastrointestinal stromal tumors: from Stout to the KIT revolution.
Virchows Archiv, 2003. 442(5): p. 421-428.

11. **Stout, A.P.,**
Bizarre smooth muscle tumors of the stomach.
Cancer, 1962. 15(2): p. 400-409.

12. **Appelman, H. and E. Helwig,**
Cellular leiomyomas of the stomach in 49 patients.
Archives of pathology & laboratory medicine, 1977. 101(7): p. 373-377.

13. **Ma, C.K., et al.,**
Immunohistologic characterization of gastrointestinal stromal tumors: a study of 82 cases compared with 11 cases of leiomyomas.
Modern pathology: an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc, 1993. 6(2): p. 139-144.

14. **Mazur, M.T. and H.B. Clark,**
Gastric stromal tumors Reappraisal of histogenesis.
The American journal of surgical pathology, 1983. 7(6): p. 507-520.

15. **Herrera, G.A., et al.,**
Malignant small bowel neoplasm of enteric plexus derivation (plexosarcoma).
Digestive diseases and sciences, 1984. 29(3): p. 275-284.

16. **Bedossa, P.,**
Les tumeurs stromales du tube digestif.
Ann pathol, 1997. 17: p. 76-78.

- 17. Bedossa, P. and E. Martin.**
Quoi de nouveau sur les tumeurs conjonctives du tube digestif?
in Annales de pathologie. 1994. Masson.
- 18. Walker, P. and A. Dvorak,**
Gastrointestinal autonomic nerve (GAN) tumor. Ultrastructural evidence for a newly recognized entity.
Archives of pathology & laboratory medicine, 1986. 110(4): p. 309-316.
- 19. Min, K.-W.,**
Gastrointestinal autonomic nerve tumors and skeinoid fibers.
The American journal of surgical pathology, 1994. 18(9): p. 958.
- 20. Algros, M.-P., et al.**
Trois observations de tumeurs stromales de l'intestin grêle à fibres en écheveau.
In Annales de chirurgie. 2003. Elsevier.
- 21. Sarlomo-Rikala, M., et al.,**
CD117: a sensitive marker for gastrointestinal stromal tumors that is more specific than CD34.
Modern pathology: an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc, 1998. 11(8): p. 728-734.
- 22. Hirota, S., et al.,**
Gain-of-function mutations of c-kit in human gastrointestinal stromal tumors.
Science, 1998. 279(5350): p. 577-580.
- 23. Kindblom, L.-G., et al.,**
Gastrointestinal pacemaker cell tumor (GIPACT): gastrointestinal stromal tumors show phenotypic characteristics of the interstitial cells of Cajal.
The American journal of pathology, 1998. 152(5): p. 1259.
- 24. Martin, J.,**
Tumeurs myoïdes intra-murales de l'estomac.
Ann Anat Pathol, 1960. 5: p. 484.

25. **Sircar, K., et al.,**
Interstitial cells of Cajal as precursors of gastrointestinal stromal tumors.
The American journal of surgical pathology, 1999. 23(4): p. 377-389.
26. **Miettinen, M., et al.,**
Gastrointestinal stromal tumors/smooth muscle tumors (GISTs) primary in the omentum and mesentery: clinicopathologic and immunohistochemical study of 26 cases.
The American journal of surgical pathology, 1999. 23(9): p. 1109.
27. **Sattler, M. and R. Salgia,**
Targeting c-Kit mutations: basic science to novel therapies.
Leukemia research, 2004. 28: p. 11-20.
28. **Nishida, T. and S. Hirota,**
Biological and clinical review of stromal tumors in the gastrointestinal tract.
Histology and histopathology, 2000. 15(4): p. 1293-1301.
29. **Kitamura, Y., S. Hirota, and T. Nishida.**
Molecular pathology of c-kit proto-oncogene and development of gastrointestinal stromal tumors.
in Annales chirurgiae et gynaecologiae. 1998. Duodecim.
30. **Miettinen, M., M. Sarlomo-Rikala, and J. Lasota,**
Gastrointestinal stromal tumors: recent advances in understanding of their biology.
Human pathology, 1999. 30(10): p. 1213-1220.
31. **Ray-Coquard, I., et al.,**
Tumeurs stromales du tractus digestif: actualités 2003.
Bulletin du cancer, 2003. 90(1): p. 69-76.
32. **Doucet, L.,**
Définition, données récentes en anatomopathologie et biologie moléculaire des tumeurs stromales gastro-intestinales.
Bulletin du cancer, 2006. 93(4): p. 157-165.

- 33. Penzel, R., et al.,**
The location of KIT and PDGFRA gene mutations in gastrointestinal stromal tumours is site and phenotype associated.
Journal of clinical pathology, 2005. 58(6): p. 634-639.
- 34. Lasota, J., et al.,**
Mutations in exon 11 of c-Kit occur preferentially in malignant versus benign gastrointestinal stromal tumors and do not occur in leiomyomas or leiomyosarcomas.
The American journal of pathology, 1999. 154(1): p. 53-60.
- 35. Heinrich, M.C., et al.,**
PDGFRA activating mutations in gastrointestinal stromal tumors.
Science, 2003. 299(5607): p. 708-710.
- 36. Hirota, S., et al.,**
Gain-of-function mutations of platelet-derived growth factor receptor α gene in gastrointestinal stromal tumors.
Gastroenterology, 2003. 125(3): p. 660-667.
- 37. Lee, J.R., et al.,**
Gastrointestinal autonomic nerve tumor: immunohistochemical and molecular identity with gastrointestinal stromal tumor.
The American journal of surgical pathology, 2001. 25(8): p. 979-987.
- 38. El-Rifai, W., et al.**
DNA copy number changes in gastrointestinal stromal tumors--a distinct genetic entity.
In Annales chirurgiae et gynaecologiae. 1997.
- 39. Van Oosterom, A.T., et al.,**
Safety and efficacy of imatinib (STI571) in metastatic gastrointestinal stromal tumours: a phase I study.
The Lancet, 2001. 358(9291): p. 1421-1423.

40. **Lux, M.L., et al.,**
KIT extracellular and kinase domain mutations in gastrointestinal stromal tumors.
The American journal of pathology, 2000. 156(3): p. 791-795.
41. **Sihto, H., et al.,**
KIT and platelet-derived growth factor receptor alpha tyrosine kinase gene mutations and KIT amplifications in human solid tumors.
Journal of clinical oncology, 2005. 23(1): p. 49-57.
42. **Kuroiwa, M., et al.,**
Advanced-stage gastrointestinal stromal tumor treated with imatinib in a 12-year-old girl with a unique mutation of PDGFRA.
Journal of pediatric surgery, 2005. 40(11): p. 1798-1801.
43. **Joensuu, H., et al.,**
Effect of the tyrosine kinase inhibitor STI571 in a patient with a metastatic gastrointestinal stromal tumor.
New England Journal of Medicine, 2001. 344(14): p. 1052-1056.
44. **Miettinen, M. and J. Lasota,**
Gastrointestinal stromal tumors-definition, clinical, histological, immunohistochemical, and molecular genetic features and differential diagnosis.
Virchows Archiv, 2001. 438(1): p. 1-12.
45. **Thomas, R.M. and L.H. Sobin,**
Gastrointestinal cancer.
Cancer, 1995. 75(S1): p. 154-170.
46. **Landi, B., T. Lecomte, and C. Cellier,**
Tumeurs stromales digestives.
Hépto-Gastro & Oncologie Digestive, 2003. 10(3): p. 187-196.

47. **Medeiros, F., et al.,**
KIT-negative gastrointestinal stromal tumors: proof of concept and therapeutic implications.
The American journal of surgical pathology, 2004. 28(7): p. 889-894.
48. **Landi, B., et al.,**
Gastrointestinal stromal tumors (GIST) < 5 cm in size: review of the literature and expert propositions for clinical management.
Gastroenterologie clinique et biologique, 2010. 34(2): p. 120.
49. **Nilsson, B., et al.,**
Gastrointestinal stromal tumors: the incidence, prevalence, clinical course, and prognostication in the preimatinib mesylate era.
Cancer, 2005. 103(4): p. 821-829.
50. **Tryggvason, G., et al.,**
Gastrointestinal stromal tumors in Iceland, 1990-2003: The Icelandic GIST study, a population-based incidence and pathologic risk stratification study.
International journal of cancer, 2005. 117(2): p. 289-293.
51. **Monges, G., et al.,**
The estimated incidence of gastrointestinal stromal tumors in France. Results of PROGIST study conducted among pathologists.
Bulletin du cancer, 2010. 97(3): p. E16-E22.
52. **Strickland, L., G.D. Letson, and C.A. Muro-Cacho,**
Gastrointestinal stromal tumors.
Cancer control, 2001. 8(3): p. 252-261.
53. **Miettinen, M., et al.,**
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. The
American journal of surgical pathology, 2006. 30(4): p. 477-489.

54. **Alberini, J.-L., et al.,**
Place de l'imagerie par tomographie par émission de positons pour les tumeurs stromales gastro-intestinales.
Gastroentérologie clinique et biologique, 2007. 31(6-7): p. 585-593.
55. **Chan, K.H., et al.,**
Gastrointestinal stromal tumors in a cohort of Chinese patients in Hong Kong.
World journal of gastroenterology, 2006. 12(14): p. 2223.
56. **TAYEB, M.B.,**
LES TUMEURS STROMALES GASTRO-INTESTINALES.(à propos de 20 cas)
Thèse de doctorat en médecine faculté de médecine et de pharmacie de Fès N° 101/14
57. **Abdulkareem, F., et al.,**
Immunophenotyping of gastrointestinal mesenchymal tumours in Lagos, Nigeria.
West African journal of medicine, 2009. 28(6).
58. **FORSI, O.**
Les tumeurs stromales gastro-intestinales au service de Médecine « B » du CHU Avicenne de Rabat
Thèse de doctorat en médecine, faculté de médecine et de pharmacie de marrakech N°111 - 2011
59. **Ghita, EM. IDRISSE,**
TUMEURS STROMALES GASTRO-INTESTINALES: Etude rétrospective à propos de 54 cas.*
These de doctorat en médecine, faculté de médecine et de pharmacie de Casablanca N° 82 - 21/03/2011.
60. **Mellouki, I, Abid, H, Ibrahimi, A, Benmajdub, K, Maazaz, K, Chbani, L, Amarti, A, Ammadour, L, Arifi, S, Mesbahi, O.**
Les tumeurs stromales gastro-intestinales : expérience d'un centre hospitalier marocain. CHU Hassan II ; Fès Maroc.
Revue Médicale Internationales Magrébines. Novembre 2013

- 61. Cao, H., 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): p. 131-136.
- 62. Kim, K.-M., et al.,**
Gastrointestinal stromal tumors in Koreans: it's incidence and the clinical, pathologic and immunohistochemical findings.
Journal of Korean medical science, 2005. 20(6): p. 977-984.
- 63. Hellara, O., et al.,**
Epidemiological, clinical features, therapeutic results and evolution of gastrointestinal stromal tumour: about 25 cases.
La Tunisie medicale, 2014. 92(6): p. 391-398.
- 64. Rammohan, A., et al.,**
A gist of gastrointestinal stromal tumors: A review.
World J Gastrointest Oncol, 2013. 5(6): p. 102-112.
- 65. Ud, N., et al.,**
Gastrointestinal stromal tumors: a clinicopathologic and risk stratification study of 255 cases from Pakistan and review of literature.
Asian Pac J Cancer Prev, 2015. 16(12): p. 4873-80.
- 66. Steigen, S.E. and T.J. Eide,**
Trends in incidence and survival of mesenchymal neoplasm of the digestive tract within a defined population of northern Norway.
Apmis, 2006. 114(3): p. 192-200.
- 67. Sekkate, S., et al.,**
Tumeurs stromales gastro-intestinales.
La presse médicale, 2012. 41(10): p. 917-926.

- 68. Johnston, A., et al.,**
Stromal tumour within a Meckel's diverticulum: CT and ultrasound findings.
The British journal of radiology, 2001. 74(888): p. 1142-1144.
- 69. Labchara A**
Tumeurs stromales gastro-intestinales (à propos de 23 cas)
Thèse de doctorat en médecine, Faculté de médecine et de pharmacie de Fes N° 250/16.
- 70. Søreide, K., et al.,**
Global epidemiology of gastrointestinal stromal tumours (GIST): A systematic review of population-based cohort studies.
Cancer epidemiology, 2016. 40: p. 39-46.
- 71. Group, E.E.S.N.W.,**
Gastrointestinal stromal tumors: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up.
Annals of Oncology, 2012. 23(suppl 7): p. vii49-vii55.
- 72. Demetri, G.D., et al.,**
NCCN Task Force report: update on the management of patients with gastrointestinal stromal tumors.
Journal of the National Comprehensive Cancer Network, 2010. 8(Suppl 2): p. S-1-S-41.
- 73. Cassier, P., et al.,**
A prospective epidemiological study of new incident GISTs during two consecutive years in Rhône Alpes region: incidence and molecular distribution of GIST in a European region.
British journal of cancer, 2010. 103(2): p. 165-170.
- 74. Cho, M.-Y., et al.,**
Current trends in the epidemiological and pathological characteristics of gastrointestinal stromal tumors in Korea, 2003-2004.
Journal of Korean medical science, 2010. 25(6): p. 853-862.

75. **Li, J., et al.,**
Clinico-pathological characteristics and prognostic factors of gastrointestinal stromal tumors among a Chinese population.
International journal of clinical and experimental pathology, 2015. 8(12): p. 15969.
76. **Miettinen, M., L.H. Sobin, and J. Lasota,**
Gastrointestinal stromal tumors of the stomach: a clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular genetic study of 1765 cases with long-term follow-up.
The American journal of surgical pathology, 2005. 29(1): p. 52-68.
77. **Piessen, G. and C. Brigand,**
Tumeurs stromales gastro-intestinales.
2014: Arnette. p. 101-122
78. **Rangheard, A.-S., et al.,**
Tumeur stromale gastro-intestinale.
Feuillets de radiologie, 2005. 45(6): p. 451-455.
79. **Dierkes-Globisch, A., T. Goeller, and H.-H. Mohr,**
Gastric stromal tumor—a rare cause of an upper gastrointestinal bleeding. *Zeitschrift für Gastroenterologie, 2001. 39(06): p. 467-470.*
80. **Stratakis, C. and J. Carney,**
The triad of paragangliomas, gastric stromal tumours and pulmonary chondromas (Carney triad), and the dyad of paragangliomas and gastric stromal sarcomas (Carney-Stratakis syndrome): molecular genetics and clinical implications.
Journal of internal medicine, 2009. 266(1): p. 43-52.
81. **Zhang, L., et al.,**
Gastric stromal tumors in Carney triad are different clinically, pathologically, and behaviorally from sporadic gastric gastrointestinal stromal tumors: findings in 104 cases.
The American journal of surgical pathology, 2010. 34(1): p. 53.

- 82. Cichowski, K. and T. Jacks,**
NF1 tumor suppressor gene function: narrowing the GAP.
Cell, 2001. 104(4): p. 593-604.
- 83. Miettinen, M., et al.,**
Gastrointestinal stromal tumors in patients with neurofibromatosis 1: a clinicopathologic and molecular genetic study of 45 cases.
The American journal of surgical pathology, 2006. 30(1): p. 90-96.
- 84. Kleinbaum, E.P., et al.,**
Clinical, histopathologic, molecular and therapeutic findings in a large kindred with gastrointestinal stromal tumor.
International journal of cancer, 2008. 122(3): p. 711-718.
- 85. Maeyama, H., et al.,**
Familial gastrointestinal stromal tumor with hyperpigmentation: association with a germline mutation of the c-kit gene.
Gastroenterology, 2001. 120(1): p. 210-215.
- 86. Li, F.P., et al.,**
Familial gastrointestinal stromal tumor syndrome: phenotypic and molecular features in a kindred.
Journal of clinical oncology, 2005. 23(12): p. 2735-2743.
- 87. Pasini, B., et al.,**
Clinical and molecular genetics of patients with the Carney-Stratakis syndrome and germline mutations of the genes coding for the succinate dehydrogenase subunits SDHB, SDHC, and SDHD. European
Journal of Human Genetics, 2008. 16(1): p. 79-88.
- 88. Palazzo, L., et al.,**
Endosonographic features predictive of benign and malignant gastrointestinal stromal cell tumours.
Gut, 2000. 46(1): p. 88-92.

- 89. YAMADA, Y., et al.,**
A study on myogenic tumors of the upper gastrointestinal tract by endoscopic ultrasonography—with special reference to the differential diagnosis of benign and malignant lesions.
Digestive endoscopy, 1992. 4(4): p. 396–408.
- 90. Bensimhon, D., et al.,**
Imagerie des tumeurs stromales digestives.
Journal de Radiologie, 2009. 90(4): p. 469–480.
- 91. Mignon, F., et al.,**
Imagerie des tumeurs stromales gastriques: corrélations radio-anatomopathologiques. À propos de quatre cas.
Journal de radiologie, 2000. 81(8): p. 874–881.
- 92. EL KIHAL, AFIFI R,et al,**
Tumeurs stromales gastrointestinales grêliques et à différenciation schwannienne.
Médecine et chirurgie digestives 1999. 9(5): p.283–286
- 93. Bassou, D., et al.,**
Tumeur stromale digestive: apport du scanner et corrélations pathologiques.
Feuillets de Radiologie, 2008. 48(1): p. 39–44.
- 94. Hong, X., et al.,**
Gastrointestinal Stromal Tumor: Role of CT in Diagnosis and in Response Evaluation and Surveillance after Treatment with Imatinib 1.
Radiographics, 2006. 26(2): p. 481–495.
- 95. Rahmi, G., et al.,**
Exploration morphologique de l'intestin grêle: quels examens pour quelles indications?
Acta endoscopica, 2009. 39(3): p. 201–205.
- 96. Blay, J., et al.,**
Recommendations for the management of GIST patients.
Bulletin du cancer, 2005. 92(10): p. 907–918.

97. **Reid, R., et al.,**
Guidelines for the management of gastrointestinal stromal tumours (GIST).
Cancerjune , 2004. 79(11).
98. **Taïeb, S., et al.,**
GIST: rôle de l'imagerie.
Journal de Chirurgie, 2008. 145: p. 6512-6517.
99. **Landi, B. and L. Palazzo,**
The role of endosonography in submucosal tumours.
Best Practice & Research Clinical Gastroenterology, 2009. 23(5): p. 679-701.
100. **Landi, B.,**
Place de l'endoscopie dans les GIST.
Journal de Chirurgie, 2008. 145: p. 654-657.
101. **Pennazio, M.,**
Small-intestinal pathology on capsule endoscopy: tumors.
Endoscopy, 2005. 37(10): p. 1008-1017.
102. **Landi, B.,**
Tumeurs sous-muqueuses gastriques.
Hépto-Gastro & Oncologie Digestive, 2013. 20(8): p. 676-683.
103. **Brand, B., et al.,**
Impact of endoscopic ultrasound for evaluation of submucosal lesions in gastrointestinal tract.
Digestive and Liver Disease, 2002. 34(4): p. 290-297.
104. **Chak, A., et al.,**
Endosonographic differentiation of benign and malignant stromal cell tumors.
Gastrointestinal endoscopy, 1997. 45(6): p. 468-473.

- 105. Okai, T., et al.,**
Endosonographic evaluation of c-kit-positive gastrointestinal stromal tumor.
Abdominal imaging, 2003. 28(3): p. 301-307.
- 106. Sokpon, M., et al.,**
Intérêt de la vidéo-capsule endoscopique dans le diagnostic des tumeurs de l'intestin grêle.
HEGEL [ISSN 2115-452X], 2015, 1, 2015.
- 107. Caunedo, A. and J. Herrerías,**
Tumeurs intestinales, quelle stratégie proposer?
Acta endoscopica, 2005. 35(2): p. 157-169.
- 108. Ousehal, A., et al.,**
Les tumeurs stromales malignes du grêle: à propos de 9 cas. 2001.
- 109. Clère, F., et al.,**
Actualités sur les tumeurs stromales gastro-intestinales: à partir de sept observations de tumeurs malignes.
La Revue de médecine interne, 2002. 23(6): p. 499-507.
- 110. Ishii, T., et al.,**
Gastrointestinal stromal tumor of the stomach.
Internal medicine, 1997. 36(6): p. 392-397.
- 111. Muñoz, M., et al.,**
Gastrointestinal stromal tumors as an incidental finding in patients with a presumptive diagnosis of ovarian cancer.
Journal of gynecologic oncology, 2012. 23(1): p. 48-52.
- 112. Morelle, J., et al.,**
Avancées récentes dans la compréhension et la prise en charge des tumeurs stromales gastrointestinales.
Louvain médical, 2004. 123(2): p. s66-s74.

- 113. Blay J-Y., Bonvalot S., Bouché O., Coindre J.M, Emile J.F. , Le Cesne A., Lecomte T.**
Chapitre: 12 Tumeurs stromales gastro-instestinales (GIST).
multidisciplinaire en Oncologie, C. and F. de Radiothérapie Oncologique
- 114. Benesch, M., et al.,**
Gastrointestinal stromal tumors (GIST) in children and adolescents: a comprehensive review of the current literature.
Pediatric blood & cancer, 2009. 53(7): p. 1171-1179.
- 115. Ando, N., et al.,**
The diagnosis of GI stromal tumors with EUS-guided fine needle aspiration with immunohistochemical analysis.
Gastrointestinal endoscopy, 2002. 55(1): p. 37-43.
- 116. Heikki Joensuu, Peter Hohenberger, Christopher L Corless.**
Gastrointestinal stromal tumour.
Lancet 2013. 382: p.973-83.
- 117. Graziosi, L., et al.,**
Unique case of sporadic multiple gastro intestinal stromal tumour.
International journal of surgery case reports, 2015. 9: p. 98-100.
- 118. Szanto, P., et al.,**
Gastric stromal tumor: A rare cause of upper gastrointestinal bleeding.
Journal of gastrointestinal and liver diseases, 2007. 16(4): p. 441.
- 119. Balaton, A.J., J.-M. Coindre, and F. Cvitkovic,**
Tumeurs stromales digestives.
Gastroenterologie clinique et biologique, 2001. 25(5): p. 473-482.
- 120. Mazzola, P., et al.,**
Epidemiology and molecular biology of gastrointestinal stromal tumors (GISTs): a population-based study in the South of Switzerland, 1999-2005.
Histology and histopathology, 2008. 23(11): p. 1379-1386.

121. Sandvik, O.M., et al.,
Epidemiology of gastrointestinal stromal tumours: single-institution experience and clinical presentation over three decades.
Cancer epidemiology, 2011. 35(6): p. 515-520.
122. Yi, J.H., et al.,
Retrospective analysis of extra-gastrointestinal stromal tumors.
World J Gastroenterol, 2015. 21(6): p. 1845-1850.
123. van Roggen, J.G., M. Van Velthuysen, and P. Hogendoorn,
The histopathological differential diagnosis of gastrointestinal stromal tumours.
Journal of clinical pathology, 2001. 54(2): p. 96-102.
124. Blay, J.-Y., 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.
Annals of Oncology, 2005. 16(4): p. 566-578.
125. HANDRA-LUCA, A., et al.,
Hétérogénéité immunohistochimique et ultrastructurale des tumeurs stromales digestives.
Gastroentérologie clinique et biologique, 2001. 25(6-7): p. 664-668.
126. Koumariou, A., et al.,
Gastrointestinal stromal tumors (GIST): a prospective analysis and an update on biomarkers and current treatment concepts.
Biomarkers in cancer, 2015. 7(Suppl 1): p. 1.
127. Al-Kalaawy, M., et al.,
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(1): p. 31-39.

- 128. Monihan, J., N. Carr, and L. Sobin,**
CD34 immunoexpression in stromal tumours of the gastrointestinal tract and in mesenteric fibromatoses.
Histopathology, 1994. 25(5): p. 469-473.
- 129. Miettinen, M. and M. Virolainen,**
Gastrointestinal stromal tumors—value of CD34 antigen in their identification and separation from true leiomyomas and schwannomas.
The American journal of surgical pathology, 1995. 19(2): p. 207-216.
- 130. Elabsi, M., et al.,**
Les tumeurs stromales du tube digestif. Réflexions à propos d'un cas à développement exo-gastrique. RMLG.
Revue médicale de Liège, 2002. 57(12): p. 789-792.
- 131. Miettinen, M., M. Majidi, and J. Lasota,**
Pathology and diagnostic criteria of gastrointestinal stromal tumors (GISTs): a review.
European Journal of Cancer, 2002. 38: p. S39-S51.
- 132. Miettinen, M., L.H. Sobin, and M. Sarlomo-Rikala,**
Immunohistochemical spectrum of GISTs at different sites and their differential diagnosis with a reference to CD117 (KIT).
Modern Pathology, 2000. 13(10): p. 1134-1142.
- 133. Sakurai, S., et al.,**
Myxoid epithelioid gastrointestinal stromal tumor (GIST) with mast cell infiltrations: a subtype of GIST with mutations of platelet-derived growth factor receptor alpha gene.
Human pathology, 2004. 35(10): p. 1223-1230.
- 134. Berman, J. and T.J. O'Leary,**
Gastrointestinal stromal tumor workshop.
Human pathology, 2001. 32(6): p. 578-582.

- 135. Bates, A., R. Feakins, and I. Scheimberg,**
Congenital gastrointestinal stromal tumour is morphologically indistinguishable from the adult form, but does not express CD117 and carries a favourable prognosis.
Histopathology, 2000. 37(4): p. 316-322.
- 136. Pauwels, P., et al.,**
Changing phenotype of gastrointestinal stromal tumours under imatinib mesylate treatment: a potential diagnostic pitfall.
Histopathology, 2005. 47(1): p. 41-47.
- 137. Miettinen, M.M., et al.,**
Calponin and h-caldesmon in soft tissue tumors: consistent h-caldesmon immunoreactivity in gastrointestinal stromal tumors indicates traits of smooth muscle differentiation.
Modern pathology: an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc, 1999. 12(8): p. 756-762.
- 138. Wasag, B., et al.,**
Differential expression of KIT/PDGFR α mutant isoforms in epithelioid and mixed variants of gastrointestinal stromal tumors depends predominantly on the tumor site.
Modern pathology, 2004. 17(8): p. 889-894.
- 139. Miettinen, M. and J. Lasota,**
Gastrointestinal stromal tumors (GISTs): definition, occurrence, pathology, differential diagnosis and molecular genetics.
Pol J Pathol, 2003. 54(1): p. 3-24.
- 140. Swalchick, W., R. Shamekh, and M.M. Bui, I**
S DOG1 immunoreactivity specific to gastrointestinal stromal tumor.
Cancer Control, 2015. 22(4): p. 498-504.
- 141. Montgomery, E., et al.,**
CD44 loss in gastric stromal tumors as a prognostic marker.
The American journal of surgical pathology, 2004. 28(2): p. 168-177.

- 142. Seidal, T. and 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. 34(5): p. 416-424.
- 143. Güler, B., et al.,**
Histopathological Features of Gastrointestinal Stromal Tumors and the Contribution of DOG1 Expression to the Diagnosis.
Balkan medical journal, 2015. 32(4): p. 388.
- 144. Liu, Q., et al.,**
Study on Clinicopathological Features of Gastrointestinal Stromal Tumor and Relevant Prognostic Factors.
Cell biochemistry and biophysics, 2015. 73(3): p. 743-747.
- 145. Miettinen, M., Z.-F. Wang, and J. Lasota,**
DOG1 antibody in the differential diagnosis of gastrointestinal stromal tumors: a study of 1840 cases.
The American journal of surgical pathology, 2009. 33(9): p. 1401-1408.
- 146. West, R.B., et al.,**
The novel marker, DOG1, is expressed ubiquitously in gastrointestinal stromal tumors irrespective of KIT or PDGFRA mutation status.
The American journal of pathology, 2004. 165(1): p. 107-113.
- 147. Landi, B., O. Bouche, and J.-Y. Blay,**
Gastrointestinal stromal tumors (GIST).
Gastroentérologie clinique et biologique, 2006. 30: p. 98-101.
- 148. Knuutila, S., et al.,**
Comparative genomic hybridization study on pooled DNAs from tumors of one clinical-pathological entity.
Cancer genetics and cytogenetics, 1998. 100(1): p. 25-30.

149. Debiec-Rychter, M., et al.,

Complex genetic alterations in gastrointestinal stromal tumors with autonomic nerve differentiation.

Modern pathology, 2002. 15(7): p. 692-698.

150. Katz, R.L., et al.,

An intra-abdominal small round cell neoplasm with features of primitive neuroectodermal and desmoplastic round cell tumor and a EWS/FLI-1 fusion transcript.

Human pathology, 1997. 28(4): p. 502-509.

151. Ordi, J., et al.,

Intraabdominal desmoplastic small round cell tumor with EWS/ERG fusion transcript.

The American journal of surgical pathology, 1998. 22(8): p. 1026-1032.

152. Kwon, M.S., S.S. Lee, and G.H. Ahn,

Schwannomas of the gastrointestinal tract: clinicopathological features of 12 cases including a case of esophageal tumor compared with those of gastrointestinal stromal tumors and leiomyomas of the gastrointestinal tract.

Pathology-Research and Practice, 2002. 198(9): p. 605-613.

153. Pantanowitz, L., et al.,

Inflammatory fibroid polyps of the gastrointestinal tract: evidence for a dendritic cell origin.

The American journal of surgical pathology, 2004. 28(1): p. 107-114.

154. Burke, A.P., et al.,

Intra-abdominal Fibromatosis: A Pathologic Analysis of 130 Tumors with Comparison of Clinical Subgroups.

The American journal of surgical pathology, 1990. 14(4): p. 335-341.

155. Shidham, V.B., et al.,

Immunohistochemical comparison of gastrointestinal stromal tumor and solitary fibrous tumor.

Archives of pathology & laboratory medicine, 2002. 126(10): p. 1189-1192.

- 156. Hassan, I., et al.,**
Surgically managed gastrointestinal stromal tumors: a comparative and prognostic analysis.
Annals of surgical oncology, 2008. 15(1): p. 52-59.
- 157. Wang, X., et al.,**
Helpful parameter for malignant potential of gastrointestinal stromal tumors (GIST).
Japanese journal of clinical oncology, 2002. 32(9): p. 347-351.
- 158. Miettinen, M., H. Leslie, and J. Lasota,**
Evaluation of malignancy and prognosis of gastrointestinal stromal tumors: a review.
Human pathology, 2002. 33(5): p. 478-483.
- 159. Singer, S., et al.,**
Prognostic value of KIT mutation type, mitotic activity, and histologic subtype in gastrointestinal stromal tumors.
Journal of clinical oncology, 2002. 20(18): p. 3898-3905.
- 160. Miettinen, M. and J. Lasota.**
Gastrointestinal stromal tumors: pathology and prognosis at different sites.
In Seminars in diagnostic pathology. 2006. Elsevier.
- 161. LANDI, B., et al.,**
Traitement adjuvant des tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST) localisées.
Cancéro digest, 2010. 2(2): p. 96-100.
- 162. Joensuu, H.,**
Risk stratification of patients diagnosed with gastrointestinal stromal tumor.
Human pathology, 2008. 39(10): p. 1411-1419.
- 163. Iwahashi, M., et al.,**
Surgical management of small gastrointestinal stromal tumors of the stomach.
World journal of surgery, 2006. 30(1): p. 28-35.

164. Bonvalot, S.

Surgical management of GIST in the era of Gleevec.
in Annales de chirurgie. 2005.

165. Rouquie, D. and S. Bonvalot,

Chirurgie des tumeurs stromales gastro-intestinales aux stades localisé et métastatique.
Bulletin du Cancer, 2006. 93(4): p. 167-172.

166. Liang, Y.-M., et al.,

Prognostic significance of PTEN, Ki-67 and CD44s expression patterns in gastrointestinal stromal tumors.
World J Gastroenterol, 2012. 18(14): p. 1664-1671.

167. Rossi, S., et al.,

KIT, PDGFRA, and BRAF mutational spectrum impacts on the natural history of imatinib-naive localized GIST: a population-based study.
The American journal of surgical pathology, 2015. 39(7): p. 922-930.

168. Comandone, A. and A. Boggione,

The importance of mutational status in prognosis and therapy of GIST.
Recenti progressi in medicina, 2015. 106(1): p. 17-22.

169. Wardelmann, E., et al.,

Deletion of Trp-557 and Lys-558 in the juxtamembrane domain of the c-kit protooncogene is associated with metastatic behavior of gastrointestinal stromal tumors.
International journal of cancer, 2003. 106(6): p. 887-895.

170. Debiec-Rychter, M., et al.,

KIT mutations and dose selection for imatinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumours.
European journal of cancer, 2006. 42(8): p. 1093-1103.

171. Corless, C.L., J.A. Fletcher, and M.C. Heinrich,

Biology of gastrointestinal stromal tumors.
Journal of Clinical Oncology, 2004. 22(18): p. 3813-3825.

- 172. Brabec, P., et al.,**
A whole population study of gastrointestinal stromal tumors in the Czech Republic and Slovakia.
Neoplasma, 2008. 56(5): p. 459-464.
- 173. Bokhary, R.Y. and J.A. Al-Maghrabi,**
Gastrointestinal stromal tumors in western Saudi Arabia.
Saudi medical journal, 2010. 31(4): p. 437-441.
- 174. Van Oosterm, A., et al.**
A phase 1/2 trial of the oral m Tor inhibitor everolimus and imatinib mesylate in patients with GIST refractory to IM. Study update.
in Proc am soc clin oncol. 2005.
- 175. Bauers Y, L Demetrit G, Fletcher J.**
Targeting HPS90 in IM resistant GIST kit degradation as a broadly relevant salvage therapy in the annual
CTOS meeting 2005 abstract 457
- 176. Otto, C., et al.,**
Multifocal gastric gastrointestinal stromal tumors (GISTs) with lymph node metastases in children and young adults: A comparative clinical and histomorphological study of three cases including a new case of Carney triad.
Diagnostic pathology, 2011. 6(1): p. 52.
- 177. Aparicio, T., et al.,**
Prognostic factors after surgery of primary resectable gastrointestinal stromal tumours.
European Journal of Surgical Oncology (EJSO), 2004. 30(10): p. 1098-1103.
- 178. Kwon, S.J.,**
Surgery and prognostic factors for gastric stromal tumor.
World journal of surgery, 2001. 25(3): p. 290-295.

- 179. Costa, M., et al.,**
Chirurgie cœlioscopique versus laparotomie pour la résection de tumeurs stromales gastro-intestinales: résultats cliniques et analyse des coûts.
Journal de Chirurgie Viscérale, 2014. 151(4): p. A26.
- 180. Le Cesne, A., et al.,**
Recommandations pour la prise en charge des tumeurs stromales gastro-intestinales.
Hépto-Gastro & Oncologie Digestive, 2005. 12(5): p. 377-389.
- 181. Zelek, L.,**
La chimiothérapie des sarcomes des tissus mous.
Cancer/radiothérapie, 2006. 10(1): p. 68-71.
- 182. Rajan, D.K., et al.,**
Sarcomas metastatic to the liver: response and survival after cisplatin, doxorubicin, mitomycin-C, Ethiodol, and polyvinyl alcohol chemoembolization.
Journal of Vascular and Interventional Radiology, 2001. 12(2): p. 187-193.
- 183. Kobayashi, K., et al.,**
Hepatic arterial embolization and chemoembolization for imatinib-resistant gastrointestinal stromal tumors.
American journal of clinical oncology, 2009. 32(6): p. 574-581.
- 184. Bonvalot, S., et al.,**
Chirurgie des tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST) aux stades localisés et métastatiques.
Oncologie, 2007. 9(2): p. 102-106.
- 185. Merlin, J.-L.,**
Les inhibiteurs de tyrosine kinase en oncologie.
La Lettre du pharmacologue, 2008. 22(2): p. 51-62.

- 186. Heinrich, M.C., et al.,**
Inhibition of KIT tyrosine kinase activity: a novel molecular approach to the treatment of KIT-positive malignancies.
Journal of clinical oncology, 2002. 20(6): p. 1692-1703.
- 187. Savage, D.G. and K.H. Antman,**
Imatinib mesylate—a new oral targeted therapy.
New England Journal of Medicine, 2002. 346(9): p. 683-693.
- 188. Cohen, M.H., et al.,**
Approval summary: imatinib mesylate in the treatment of metastatic and/or unresectable malignant gastrointestinal stromal tumors.
The oncologist, 2009. 14(2): p. 174-180.
- 189. Buchdunger, E., et al.,**
Abl protein-tyrosine kinase inhibitor STI571 inhibits in vitro signal transduction mediated by c-kit and platelet-derived growth factor receptors.
Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 2000. 295(1): p. 139-145.
- 190. Demetri, G.D., et al.,**
Efficacy and safety of imatinib mesylate in advanced gastrointestinal stromal tumors.
New England Journal of Medicine, 2002. 347(7): p. 472-480.
- 191. Group, G.S.T.M.-A.,**
Comparison of two doses of imatinib for the treatment of unresectable or metastatic gastrointestinal stromal tumors: a meta-analysis of 1,640 patients.
Journal of Clinical Oncology, 2016.
- 192. Demetri, G.D., et al.,**
Imatinib plasma levels are correlated with clinical benefit in patients with unresectable/metastatic gastrointestinal stromal tumors.
Journal of Clinical Oncology, 2009. 27(19): p. 3141-3147.

193. Van Glabbeke, M., et al.,

Comparison of two doses of imatinib for the treatment of unresectable or metastatic gastrointestinal stromal tumors (GIST): A meta-analysis based on 1,640 patients (pts).

Journal of Clinical Oncology, 2007. 25(90180): p. 10004-10004.

194. Demetri, G.D., et al.,

Efficacy and safety of sunitinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumour after failure of imatinib: a randomised controlled trial.

The Lancet, 2006. 368(9544): p. 1329-1338.

195. Heinrich, M.C., et al.,

Primary and secondary kinase genotypes correlate with the biological and clinical activity of sunitinib in imatinib-resistant gastrointestinal stromal tumor.

Journal of Clinical Oncology, 2008. 26(33): p. 5352-5359.

196. George, S., et al.,

Clinical evaluation of continuous daily dosing of sunitinib malate in patients with advanced gastrointestinal stromal tumour after imatinib failure.

European journal of cancer, 2009. 45(11): p. 1959-1968.

197. Demetri, G.D., et al.,

Efficacy and safety of regorafenib for advanced gastrointestinal stromal tumours after failure of imatinib and sunitinib (GRID): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial.

The Lancet, 2013. 381(9863): p. 295-302.

198. Wiebe, L., et al.,

Activity of sorafenib (SOR) in patients (pts) with imatinib (IM) and sunitinib (SU)-resistant (RES) gastrointestinal stromal tumors (GIST): A phase II trial of the University of Chicago Phase II Consortium.

Journal of Clinical Oncology, 2008. 26(90150): p. 10502-10502.

- 199. Reichardt, P., et al.,**
Sorafenib fourth-line treatment in imatinib-, sunitinib-, and nilotinib-resistant metastatic GIST: A retrospective analysis.
Journal of Clinical Oncology, 2009. 27(15_suppl): p. 10564-10564.
- 200. Tiribelli, M., et al.,**
Long-term efficacy and safety of nilotinib therapy after imatinib failure in eosinophilic myeloproliferative neoplasm and ETV6-ABL rearrangement.
Annals of hematology, 2015. 94(8): p. 1423-1424.
- 201. Jeong, I.H., et al.,**
Minimally invasive treatment of gastric gastrointestinal stromal tumors: laparoscopic and endoscopic approach.
Surgical Laparoscopy Endoscopy & Percutaneous Techniques, 2012. 22(3): p. 244-250.
- 202. Du Jeong, I., et al.,**
Endoscopic enucleation for gastric subepithelial tumors originating in the muscularis propria layer.
Surgical endoscopy, 2011. 25(2): p. 468-474.
- 203. Chu, Y.-Y., et al.,**
Modified endoscopic submucosal dissection with enucleation for treatment of gastric subepithelial tumors originating from the muscularis propria layer.
BMC gastroenterology, 2012. 12(1): p. 124.
- 204. Liu, B.-R., et al.,**
Endoscopic muscularis dissection for upper gastrointestinal subepithelial tumors originating from the muscularis propria.
Surgical endoscopy, 2012. 26(11): p. 3141-3148.
- 205. Perrod, G., et al.,**
Résection endoscopique des tumeurs sous-muqueuses gastriques de petite taille.
Acta Endoscopica, 2016. 46(6): p. 361-367.

206. Duffaud, F., et al.,

Conservative surgery vs. duodeneopancreatectomy in primary duodenal gastrointestinal stromal tumors (GIST): A retrospective review of 114 patients from the French Sarcoma Group (FSG).

European Journal of Surgical Oncology (EJSO), 2014. 40(10): p. 1369–1375.

207. Robb, W., et al.,

Esophageal gastrointestinal stromal tumor: is tumoral enucleation a viable therapeutic option?

Annals of surgery, 2015. 261(1): p. 117–124.

208. Blanke, C.D., et al.,

Long-term results from a randomized phase II trial of standard-versus higher-dose imatinib mesylate for patients with unresectable or metastatic gastrointestinal stromal tumors expressing KIT.

Journal of Clinical Oncology, 2008. 26(4): p. 620–625.

209. Verweij, J., et al.,

Progression-free survival in gastrointestinal stromal tumours with high-dose imatinib: randomised trial.

The Lancet, 2004. 364(9440): p. 1127–1134.

210. Blanke, C.D., et al.,

Phase III randomized, intergroup trial assessing imatinib mesylate at two dose levels in patients with unresectable or metastatic gastrointestinal stromal tumors expressing the kit receptor tyrosine kinase: S0033.

Journal of Clinical Oncology, 2008. 26(4): p. 626–632.

211. Adam, R., et al.,

Hepatic resection for noncolorectal nonendocrine liver metastases: analysis of 1452 patients and development of a prognostic model.

Annals of surgery, 2006. 244(4): p. 524–535.

212. Du, C.-Y., et al.,

Is there a role of surgery in patients with recurrent or metastatic gastrointestinal stromal tumours responding to imatinib: a prospective randomised trial in China.

European Journal of Cancer, 2014. 50(10): p. 1772-1778.

213. Bonvalot, S. and C. Honoré,

Place de la chirurgie (et autres traitements locaux) dans les tumeurs stromales gastro-intestinales métastatiques. Tumeurs stromales gastro intestinales. C. Brigant, G.

Piessen Monographie de l'association Française de chirurgie, Edition Arnette, 2015: p. 71-76.

214. Raut, C.P., et al.,

Surgical management of advanced gastrointestinal stromal tumors after treatment with targeted systemic therapy using kinase inhibitors.

Journal of Clinical Oncology, 2006. 24(15): p. 2325-2331.

215. Dematteo, R.P., et al.,

Clinical management of gastrointestinal stromal tumors: before and after STI-571.

Human pathology, 2002. 33(5): p. 466-477.

216. DeMatteo, R.P., et al.,

Two hundred gastrointestinal stromal tumors: recurrence patterns and prognostic factors for survival.

Annals of surgery, 2000. 231(1): p. 51.

217. Cassier, P.A., et al.,

Outcome of patients with platelet-derived growth factor receptor alpha-mutated gastrointestinal stromal tumors in the tyrosine kinase inhibitor era.

Clinical Cancer Research, 2012. 18(16): p. 4458-4464.

218. DeMatteo, R.P., et al.,

Adjuvant imatinib mesylate after resection of localised, primary gastrointestinal stromal tumour: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial.

The lancet, 2009. 373(9669): p. 1097-1104.

219. Corless, C.L., et al.,

Pathologic and molecular features correlate with long-term outcome after adjuvant therapy of resected primary GI stromal tumor: the ACOSOG Z9001 trial.

Journal of Clinical Oncology, 2014. 32(15): p. 1563-1570.

220. Joensuu, H., et al.,

One vs three years of adjuvant imatinib for operable gastrointestinal stromal tumor: a randomized trial.

Jama, 2012. 307(12): p. 1265-1272.

221. Casali, P.G., et al.,

Imatinib failure-free survival (IFS) in patients with localized gastrointestinal stromal tumors (GIST) treated with adjuvant imatinib (IM): The EORTC/AGITG/FSG/GEIS/ISG randomized controlled phase III trial.

American Society of Clinical Oncology, 2013.

222. Samiian, L., M. Weaver, and V. Velanovich,

Evaluation of Gastrointestinal Stromal Tumors for Recurrence Rates and Patterns of Long-Term Follow-Up/DISCUSSION.

The American surgeon, 2004. 70(3): p. 187.

223. Sepe, P.S. and W.R. Brugge,

A guide for the diagnosis and management of gastrointestinal stromal cell tumors.

Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology, 2009. 6(6): p. 363-371.

224. Choi, H., 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.

Journal of Clinical Oncology, 2007. 25(13): p. 1753-1759.

225. Agaimy, A., et al.,

Minute gastric sclerosing stromal tumors (GIST tumorlets) are common in adults and frequently show c-KIT mutations.

The American journal of surgical pathology, 2007. 31(1): p. 113-120.

226. Mudan, S.S., et al.,

Salvage surgery for patients with recurrent gastrointestinal sarcoma.

Cancer, 2000. 88(1): p. 66-74.

227. Rutkowski, P., 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, 2002. 50(6): p. 438-442.

228. Gold, J.S., et al.,

Outcome of metastatic GIST in the era before tyrosine kinase inhibitors.

Annals of surgical oncology, 2007. 14(1): p. 134-142.

229. Schlemmer, M., et al.,

Activity and side effects of imatinib in patients with gastrointestinal stromal tumors: data from a German multicenter trial.

European journal of medical research, 2011. 16(5): p. 206.

230. Pohnán, R., et al.,

Gastrointestinal stromal tumor--analysis of a patient group, literature overview.

Rozhledy v chirurgii: mesicnik Ceskoslovenske chirurgicke spolecnosti, 2009. 88(11): p. 629-633.

قسم الطبيب

أقسم بالله العظيم

أن أراقب الله في مهنتي.

وأن أصون حياة الإنسان في كافة أطوارها في كل الظروف
والأحوال بآذلة وسعي في استنقاذها من الهلاك والمرض
والألم والقلق.

وأن أحفظ للناس كرامتهم، وأسئر عورتهم، وأكتم سرهم.

وأن أكون على الدوام من وسائل رحمة الله، بآذلة رعايتي الطبية للقريب والبعيد،
للصالح والطالح، والصديق والعدو.

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

وأن أوقر من علمني، وأعلم من يصغرني، وأكون أختا لكل زميل في المهنة
الطبية

متعاونين على البر والتقوى.

وأن تكون حياتي مصداق إيماني في سري وعلانياتي، نقيّة مما يشينها تجاه

الله ورسوله والمؤمنين.

والله على ما أقول شهيد

أطروحة رقم 23

سنة 2017

تشخيص و علاج الأورام السدوية المعدية المعوية

الأطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم 2017/02/13
من طرف

الآنسة فاطمة الزهراء العراني
المزداة في 30 يوليوز 1991 بأسفي
لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية :

الأورام السدوية المعدية المعوية - تشخيص - تنظير داخلي - علاج - تكهن

اللجنة

الرئيس	ب. الفينش	السيد
	أستاذ في الجراحة العامة	
المشرفة	خ. أكراتي	السيدة
	أستاذة في طب أمراض الجهاز الهضمي	
	ن. شريف الإدريسي الكنوني	السيدة
	أستاذة في علم الأشعة	
الحكام	ز. السملاني	السيدة
	أستاذة مبرزة في طب أمراض الجهاز الهضمي	