

UNIVERSITE SIDI MOHAMMED BEN ABDELLAH  
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE  
FES



Année 2014

Thèse N° 101/14

# LES TUMEURS STROMALES GASTRO-INTESTINALES ( A propos de 20 cas)

THESE

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 01/10/2014

PAR

Mr. BOUAMAMA TAYEB

Né le 07 mai 1984 à AIN BENI MATHAR

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

MOTS-CLES :

GIST - Épidémiologie - Diagnostic - Traitement

JURY

M. AQODAD NOURDIN.....	PRESIDENT
Professeur agrégé de gastro-entérologie	
M. EL HARROUDI TIJANI.....	RAPPORTEUR
Professeur agrégé de chirurgie générale	
M. AIT LAALIM SAID.....	} JUGES
Professeur agrégé de chirurgie générale	
M. EL HFID MOHAMMED.....	
Professeur agrégé de Radiothérapie	
M. ISMAÏLI ZAHY.....	
Professeur agrégé de gastro-entérologie	

# PLAN

LISTE DES ABREVIATIONS .....	4
INTRODUCTION .....	7
DEFINITION .....	10
HISTORIQUE.....	13
ETIOPATHOGENIE .....	19
I) Origine cellulaire des GIST.....	20
II) Pathogénie des GIST .....	21
MALADES ET METHODES .....	33
I) PATIENTS .....	34
II) METHODES.....	34
RESULTATS .....	35
I) Epidémiologie .....	36
1) Fréquence par rapport au nombre totale des cancers gastriques.....	36
2) Age .....	36
3) Sexe .....	37
II) Etude clinique .....	37
1) Délai d'apparition des symptômes .....	37
2) Répartition des malades selon le siège de la lésion.....	38
3) Associations lésionnelles .....	38
4) Mode de révélation .....	38
III) Etude paraclinique.....	42
1) l'échographie .....	42
2) l'endoscopie .....	42
3) la tomodensitométrie .....	44
4) TOGD .....	46

5) IRM.....	46
IV) Etude anatomopathologique .....	49
1) la taille tumorale.....	49
2) le type cellulaire .....	50
3) le profil immunohistochimique .....	51
4) Critères de Malignité.....	52
V) Traitement .....	55
1) traitement chirurgical .....	55
2) traitement médical .....	60
VI) Surveillance et Evolution.....	60
DISCUSSION.....	62
I) ETUDE EPIDEMIOLOGIQUE ET CLINIQUE .....	63
A) FREQUENCE ET PREVALENCE .....	63
B) AGE ET SEXE .....	63
C) LOCALISATIONS.....	65
D) CIRCONSTANCES DE DECOUVERTE .....	66
E) ASSOCIATIONS PATHOLOGIQUES .....	68
II) ETUDE PARACLINIQUE .....	70
A) ECHOGRAPHIE .....	70
B) ENDOSCOPIE .....	71
C) ECHOENDOSCOPIE .....	72
D) TOMODENSITOMETRIE .....	75
E) IMAGERIE PAR RESONNANCE MAGNETIQUE .....	76
F) TOGD.....	76
G) TRANSIT DU GRELE .....	77
H) L'ENTEROSCOPIE ENTEROSCANNER ET VIDEOCAPSULE .....	77

I) PONCTION BIOPSIE A L'AIGUILLE FINE .....	78
J) LA TOMOGRAPHIE PAR EMISSION DE POSITION .....	80
K) BIOLOGIE .....	82
III) ETUDE ANATOMO-PATHOLOGIQUE .....	82
A) Caractéristiques macroscopiques .....	83
B) Caractéristiques microscopiques .....	84
C) Caractéristiques immunohistochimiques .....	88
D) Caractéristiques moléculaires des GIST .....	98
E) Diagnostic différentiel des GIST .....	99
IV) PRONOSTIC ET CRITERES DE MALIGNITE.....	103
V) TRAITEMENT .....	110
A) Traitement chirurgical .....	110
B) Traitements conventionnels .....	118
C) Les inhibiteurs de tyrosine kinase (ITK) .....	120
D) Recommandations et stratégies thérapeutiques (avis d'experts .....	130
E) Algorithme .....	133
VI) SURVEILLANCE.....	135
VII) EVOLUTION .....	141
CONCLUSION .....	144
RESUME .....	146
BIBLIOGRAPHIE.....	153

## LISTE DES ABREVIATIONS

ADN	.....	Acide désoxyribonucléique
Ac	.....	Anticorps
AML	.....	Actine musculaire lisse
AMM	.....	Autorisation de mise sur le marché
ASP	.....	Abdomen sans préparation
ATP	.....	Adénosine triphosphate
BCR ABL	.....	Breakpoint cluster region-abelson leukemia
CA125	.....	Antigène carcinologique 125
CALP	.....	Calponine
CEAH	.....	Chimio-embolisation intraartérielle hépatique
CFG	.....	Champs à fort grossissement
CGH	.....	Hybridation génomique comparative
CIP	.....	Chimiothérapie intra-péritonéale
CMH-1	.....	Complexe majeur d'histocompatibilité de type 1
CRO	.....	Cente Régionale d'Oncologie d'Oujda
CRP	.....	Protéine C réactive
DHLPC	.....	Denaturing high- pressure liquide chromatography.
DOG1	.....	Discovered on GIST 1
EORTC	.....	European organisation for research and treatment of cancer.
ESMO	.....	European society for medical oncology.
F	.....	Féminin
FFCD	.....	Fédération francophone de cancérologie digestive.
FDA	.....	Food and drug agency
FDG	.....	Fluro2-déoxyDglucose.
FID	.....	Fausse iliaque droite

Fig..... Figure

GANT ..... Tumeur gastro-intestinale du système nerveux autonome

GILMS..... Léiomyosarcome gastrointestinal

GIPACT ..... Tumeur des cellules pacemaker gastro-intestinales

GIST ..... Tumeur stromale gastro-intestinale

HCD ..... h-caldesmone

HEK ..... Human Embryonic Kidney

HPF ..... Nombre de mitoses par champ à fort grossissement

HTERT ..... Human telomerase reverse transcriptase

ICC..... Cellule interstitielle de Cajal

ICCT ..... Tumeur des cellules interstitielles de Cajal

Ig ..... Immunoglobuline

IL-3..... Interleukine 3

IRM..... Imagerie par résonance magnétique

ITK ..... Inhibiteur de Tyrosine Kinase

JM ..... Domaine Juxtamembranaire du récepteur KIT

KDa ..... kiloDalton

KIT ..... Protéine KIT

Kit..... Gène Kit

KIT wt..... Kit wilde type.

LMC..... Leucémie myéloïde chronique

M ..... Masculin

MAPK..... Protéine kinase activée par des mitogènes.

M-CSF ..... Macrophage Colony Stimulating Factor

NCCN ..... National comprehensive cancer network

NSE ..... Enolase neuronale spécifique

p ..... bras court d'un chromosome  
PAS..... Periodic acide Schiff  
PBS ..... Phosphate Buffered Saline  
PCNA..... Proliferating cell nuclear antigen  
PDGF ..... Platelet derived growth factor  
PDGFRA ..... Platelet derived growth factor receptor alpha  
Pdgfra ..... Gène Pdgfra  
PET ..... Positron emission tomography  
PI3K..... Phosphoinositol 3 kinase  
PKC ..... Protéine kinase C  
PS100..... Protéine S100  
q ..... bras long d'un chromosome  
RAS ..... protéine G monomérique ou petite protéine G.  
RECIST ..... Response evaluation criteria in solid tumors  
RhSCF..... recombinant human Stem Cell Factor  
RTK ..... Récepteur tyrosine kinase  
SCF..... Stem Cell Factor  
SIST..... Small Intestinal Stromal Tumor  
SMA..... Actine musculaire lisse  
STI571..... Mésylate d'imatinib  
TDM ..... Tomodensitométrie  
TK ..... Tyrosine kinase  
TOGD ..... Transit oeso-gastroduodéal  
TSD ..... Tumeurs stromales digestives  
VEGFR..... Vascular endothelial growth factor  
VS ..... Vitesse de sédimentation

# INTRODUCTION

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

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

Elles ont fait l'objet de nombreuses controverses en termes d'histogénèse et de classification.

Bien que leur description initiale date de 1983, les GIST ne sont réellement individualisées que depuis la découverte de l'expression fréquente du CD34 et de celle quasi constante de KIT.

En pratique, ce n'est que depuis le début du millénaire que les GIST sont diagnostiquées en routine, et distinguées des autres tumeurs mésoenchymateuses digestives telles les léiomyomes, léiomyosarcomes ou schwannomes.

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

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

Le principal problème posé par ces tumeurs est leur évolution et leur éventuelle malignité qui est appréciée par plusieurs paramètres : taille, index mitotique de la tumeur et sa localisation dans le tractus digestif.

Leur traitement est en général chirurgical ; la radiothérapie et la chimiothérapie sont peu efficaces.

Cependant une nouvelle molécule, le STI 571 ( Imatinib ), qui est un inhibiteur des tyrosines kinases, a montré son efficacité vis-à-vis des tumeurs stromales

agressives récidivantes avec des localisations métastatiques. Cette thérapie a changé le pronostic de ces tumeurs.

Le but de notre étude est de mettre le point sur les aspects épidémiologiques cliniques et thérapeutiques des tumeurs stromales digestives, en nous appuyant sur une étude descriptive rétrospective de 20 cas colligés au service d'oncologie du CHU MOHAMED VI d'Oujda pendant une période de 4 ans et 3 mois (octobre2009-décembre2013).

# DEFINITION

Les GIST sont définies comme des tumeurs mésenchymateuses prenant naissance dans la paroi du tube digestif, éventuellement du mésentère, présentant des caractéristiques histologiques évocatrices et exprimant habituellement, mais non constamment, la protéine c-kit ou PDGFRA [2].

La définition actuelle des GIST exclut spécifiquement les tumeurs musculaires lisses [3] (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 PDGFRA.

Cette définition repose sur un ensemble d'arguments :

- Cliniques : siège.
- Morphologiques : histologie conventionnelle.
- Immunohistochimiques : expression de la protéine c-kit.

Chacun de ces arguments présente des exceptions et des cas particuliers.

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 [4,5].

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

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.

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 [6]; dans ces cas, il est

recommandé de confirmer le diagnostic de GIST par des techniques de biologie moléculaire [7].

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.

En l'état actuel des connaissances, il est donc difficile de proposer une définition à la fois simple, complète, univoque et parfaitement satisfaisante des GIST.

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 [2].

# 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.

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.

## 1) Apports de la microscopie électronique et de l'immunohistochimie

Avant les années 1980, les tumeurs classées comme tumeurs musculaires lisses étaient considérées comme potentiellement malignes alors que les lésions classées comme schwannomes étaient habituellement bénignes [2].

Mais, l'utilisation de la microscopie électronique au début des années 1970 montre que très peu de ces tumeurs dérivent des cellules musculaires lisses ou nerveuses [4,8].

Au début des années 1980, l'introduction des techniques immunohistochimiques , a permis d' identifier et classer de manière objective les tumeurs mésenchymateuses digestives, en se fondant sur leur profil d'expression de marqueurs de différenciation [9,10].

Mais ces marqueurs immunohistochimiques ne permettent pas d'identifier avec précision ces nouvelles tumeurs [9,11]. C'est dans ce contexte que le terme de « tumeur stromale » a été proposé pour la première fois en 1983, pour désigner des tumeurs gastriques de « phénotype nul ».

La présence de PS100 dans quelques tumeurs mésenchymateuses digestives suggère cependant une origine nerveuse [8].

Des études complémentaires en microscopie électronique ont mis en évidence des cellules de Schwann et des neurofilaments de type axone, initialement appelées « plexosarcomes » [12]. en 1984 deviendront plus connues sous le nom de tumeurs gastro-intestinales du système nerveux autonome ou GANT (pour Gastro-intestinal Autonomic Nerve Tumor) [13,14].

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

Les deux principaux marqueurs identifiés ont été successivement la protéine CD34 en 1994 [15], puis en 1998, la protéine KIT, encore appelée CD117 [16].

Les GIST sont donc définies comme des tumeurs mésenchymateuses du tube digestif exprimant la protéine KIT.

## 2) Apport de la biologie moléculaire [18,19]

La biologie moléculaire a confirmé l'intérêt de l'étude de la protéine KIT pour la compréhension des mécanismes moléculaires responsables de l'émergence des GIST.

La découverte dans les GIST de mutations sur le gène Kit en 1998 et des anomalies de Pdgfra est d'une importance cruciale et conduira au développement d'une thérapeutique ciblée dans les GIST.

- ✓ Les GIST constituent donc à ce jour une entité tumorale à part entière grâce à l'application des techniques d'immunohistochimie et de biologie moléculaire.

### 3) La description chronologique de l'évolution des concepts de la classification des GIST [20] :

Pour comprendre l'état actuel, une description chronologique de l'évolution des concepts de la classification des tumeurs conjonctives est nécessaire :

- Ø En 1941 : Golden et Stout [23] ont indiqué que l'aspect histologique de ces tumeurs ne concordait pas avec le pronostic habituel des tumeurs de même type situé dans le reste de l'organisme.
- Ø En 1960 : Martin et al [24] ont décrit des tumeurs myoïdes.
- Ø En 1962 : Stout [25] a utilisé le terme de «tumeur musculaire lisse bizarre » pour désigner une tumeur gastrique de pronostic incertain, et a suggéré le terme de léiomyoblastome, qui sera repris fréquemment dans la littérature.
- Ø En 1977, Henry Appelman [26] a utilisé le terme de léiomyome cellulaire de l'estomac, et à évoquer une possible origine cellulaire multipotente pouvant avoir une différenciation musculaire lisse.

Le nom de « tumeur stromale » est alors cité pour la première fois

- Ø En 1980, l'utilisation extensive de l'immunohistochimie a révélé l'identité singulière des tumeurs stromales digestives sans pour autant préciser leurs différenciations exactes [3,4] .
- Ø En 1983 : Mazur et Clark [8] ont introduit le concept de tumeurs stromales pour désigner les tumeurs conjonctives CD34+ et n'exprimant aucun marqueur de la lignée musculaire lisse ou nerveuse
- Ø En 1984 : Herrera et al [12] Ont introduit le concept de plexosarcomes.

- Ø En 1986 : Walker et Dvorak [27] ont remplacé le terme de plexome et plexosarcome par l'acronyme GANT (gastrointestinal autonomous nerve tumors) dont le diagnostic repose sur des critères ultra-structuraux ce qui rend leur identification problématique en pratique courante.
- Ø En 1992 : Min.Kw et al [28] rapportent une nouvelle entité ultra-structurale les tumeurs avec fibres skénoïdes ou en écheveaux.
- Ø 1993 : synthèse de la molécule d'IMATINIB et son utilisation avec succès comme traitement de la leucémie myéloïde chronique.
- Ø En 1998 la découverte de c- kit, un nouveau marqueur immunohistochimique des tumeurs stromales digestives (TSD) [16,18].

Kindbloom [29] a suggéré que les GIST pourraient dériver des cellules interstitielles de Cajal – ICC-(interstitiel cell of Cajal) en se basant sur la similitude ultra-structurale et immunohistochimique entre elles. et a proposé l'acronyme GIPAC (Gastrointestinal interstitiel Pacemaker cell Tumors) .

- Ø Le STI571 est présenté comme «la plus grande avancée thérapeutique dans les tumeurs solides inopérables depuis plus de vingt ans».
- Ø Son utilisation dans le cadre des GIST date de 2000.
- Ø Le sunitinib dispose de l'AMM dans les GIST à un stade avancé ou métastatique depuis juillet 2006.

Tableau 1: Terminologie des tumeurs stromales digestives [21,22]

Année	Dénomination	Acronyme Anglo-saxon	Auteurs
	Léiomyomes/léiomyosarcomes		
1960	Tumeurs myoïdes		Martin et al
1962	Léiomyomes à cellules bizarres / léomyoblastomes		Stout et al
1977	Léiomyomes cellulaires		Appelman et al
1983	Tumeurs stromales du tube Digestif	GIST	Masur et al
1984	Plexomes / plexosacromes		Herrera et al
1986	Tumeurs du système nerveux Autonome	GANT	Walker et al
1992	Tumeurs avec fibres en écheveaux	Skeinoid fibers	Min et al
1998	Tumeurs des cellules interstitielles pace- maker	GIPACT	Kindblom et al

# ETIOPATHOGENIE

# I) Origine cellulaire des GIST

## a) Origine des GIST : les cellules interstitielles de Cajal (ICC)

### 1) Ressemblance GIST/ICC en microscopie électronique [37]

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.

### 2) 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 [1,37].

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 [1,37].

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 KIT et CD34 [18,37].

Et ils ont ensuite les comparés à celles des cellules tumorales de GIST; et ils ont constatés que la majorité co-exprime les protéines KIT et CD34 [18].

✓ Les cellules tumorales des GIST présentent donc des similitudes Immuno-histochimiques avec les ICC.

## b) Origine des GIST : une cellule précurseur des ICC

Les expériences d'hybridation ont en effet 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 [29], et de comprendre pourquoi ces tumeurs se développent dans des zones ne comportant pas d'ICC, comme l'omentum et le mésentère [41].

## II ) Pathogénie des GIST : rôle central de la protéine KIT

### 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).

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

- 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 (32).

Le gène C-Kit, est situé sur le bras long (q) du chromosome 4 (4q11-q12) à proximité du gène Pdgfra [32].

Le récepteur C-Kit, exprimé à la surface des cellules souches hématopoïétiques, des mélanocytes, des cellules de la lignée germinale et de la lignée neurectodermique [37,31], joue un rôle important dans l'hématopoïèse, la mélanogénèse, la spermatogénèse et la genèse des cellules de Cajal.

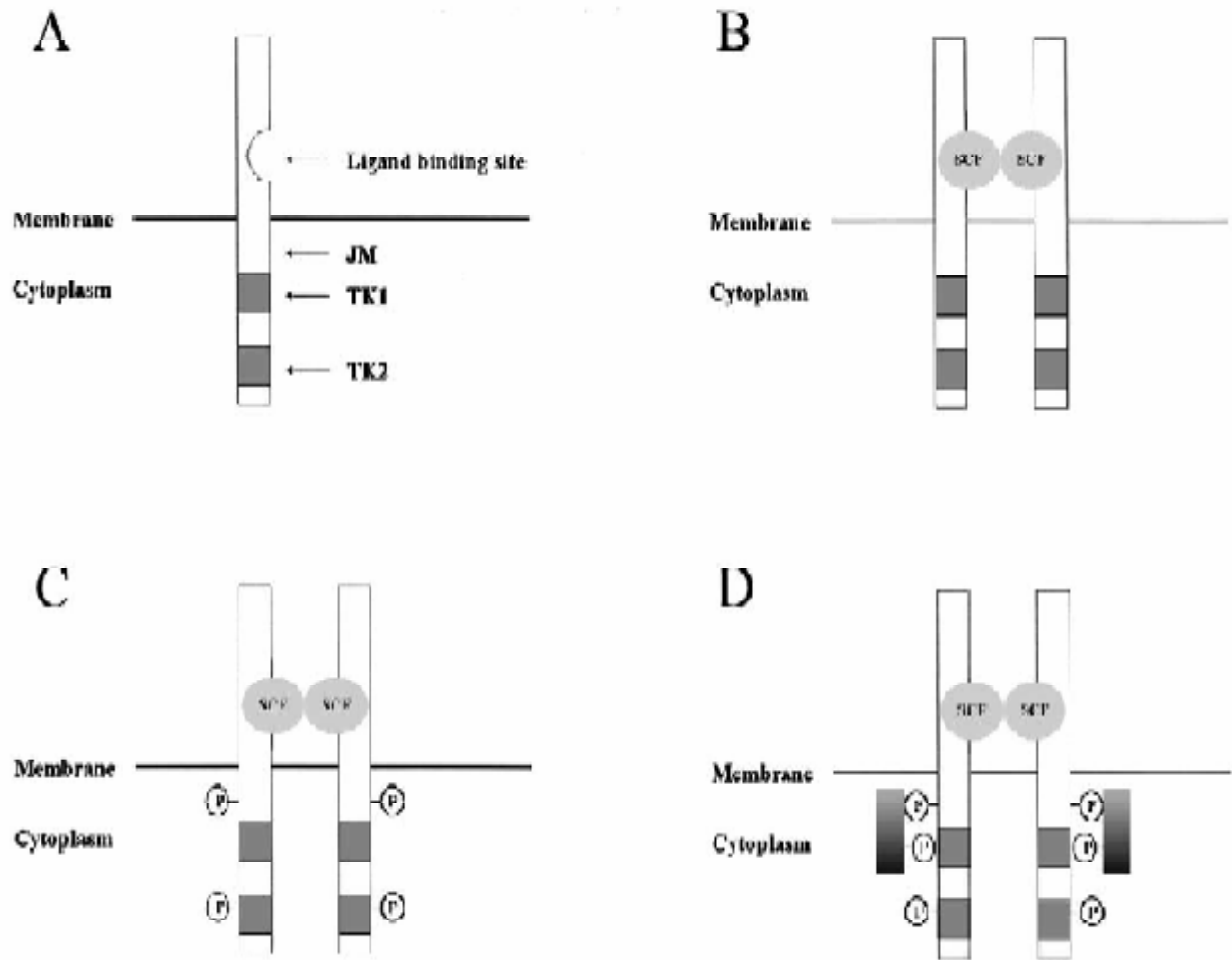


Figure 1 : Fonctionnement normal du récepteur KIT [7,35]

(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

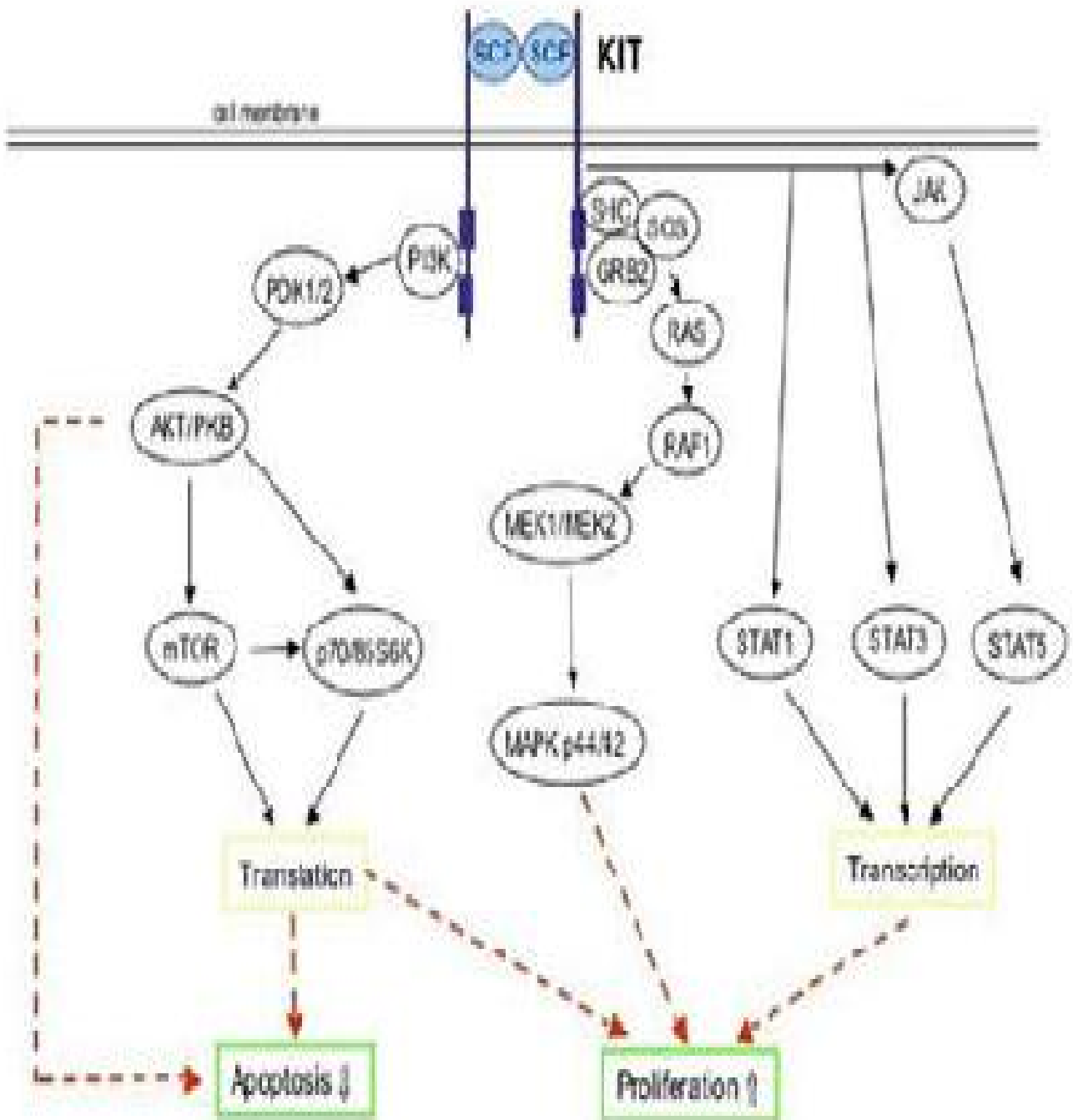


Figure 2: La transduction du signal après activation du récepteur Kit après fixation du ligand [7]

Les principales conséquences de l'activation de la protéine KIT sont : induction et régulation de la croissance, de la prolifération et de la survie de la cellule, et contrôle de la différenciation cellulaire [7, 30,37].

## 2) Mutations dans les 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 [33].

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 TSD (tumeurs stromales digestives), l'activité oncogénique est associée à l'activation du récepteur indépendamment de son ligand par le biais d'anomalies moléculaires.

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

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

Les mutations de kit sont classées en deux catégories :

a) 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 [35].

b) 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 [7].

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%) [20,35].

Il existe une association entre les mutations de l'exon 11 et le potentiel malin des tumeurs stromales digestives [38,39].

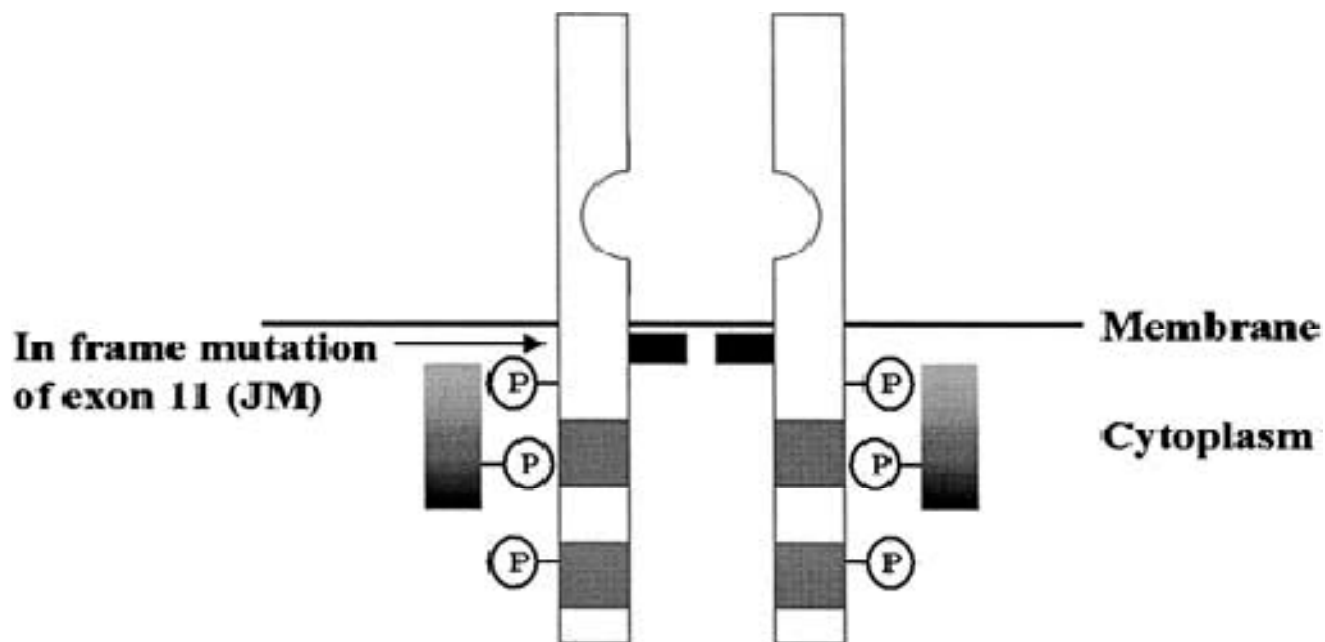


Figure 3 : Mutation du domaine juxta-membranaire du Kit, engendrant une activation du domaine intracellulaire dont l'activité est tyrosine kinase indépendamment de la fixation du ligand [7]

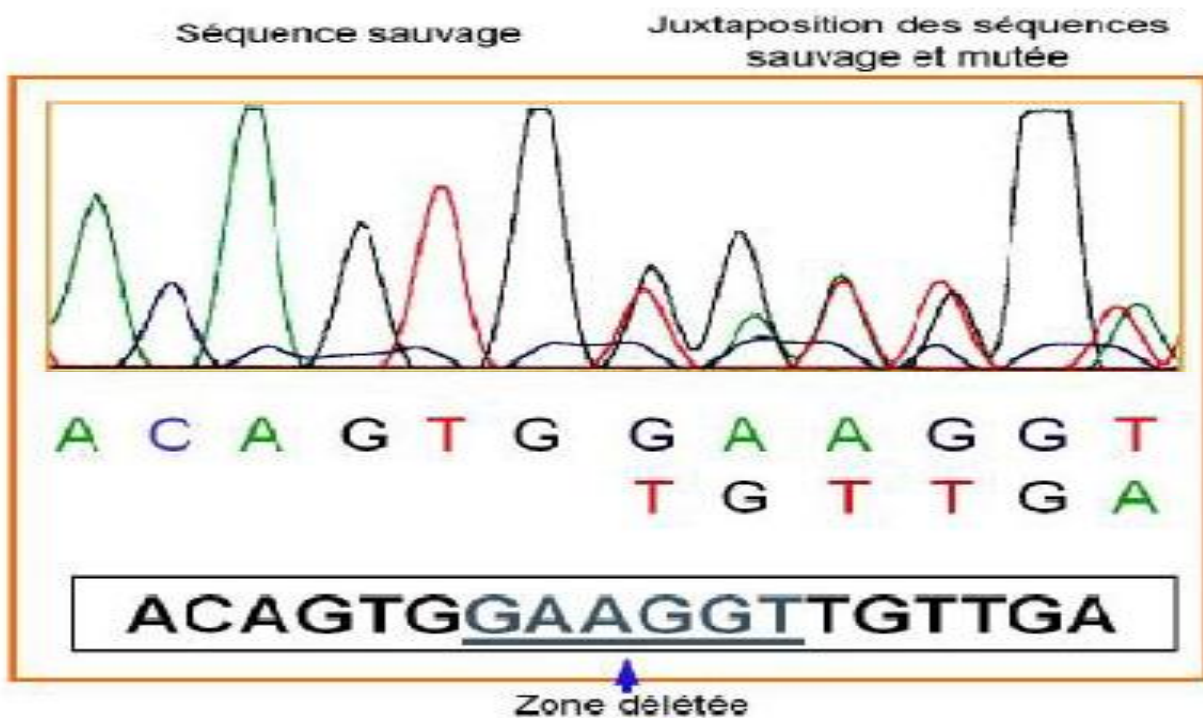


Figure 4 : Identification d'une mutation (délétion de 6 paires de bases au sein de l'exon 11 de kit), avec la technique de séquençage de produit d'amplification [42]

## b) PDGFR $\alpha$ :

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 [19].

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 [43].

Les mutations de *Pdgfra* détectées dans les GIST sont essentiellement localisées sur les exons 12 et 18 [17,43].

PDGFR Alpha est un récepteur transmembranaire, son ligand est le PDGF (platelet derived growth factor receptor  $\alpha$ ) 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.

Il a un effet vasoconstricteur et angiogénique [45].

Un travail du groupe Fletcher s'est intéressé aux GIST, chez qui *kit* n'est ni muté ni surexprimé (*kit* Wilde type -Wt-). Ils ont observé une forte surexpression du récepteur alpha au PDGF [46,47].

La surexpression de ces deux récepteurs tyrosine kinase *kit* et PDGFR $\alpha$  semble exclusive l'une de l'autre, puisque les tumeurs sur-exprimant *kit* expriment peu ou pas PDGFR $\alpha$  et vis versa.

# Mutations de KIT et PDGFRA dans les GIST

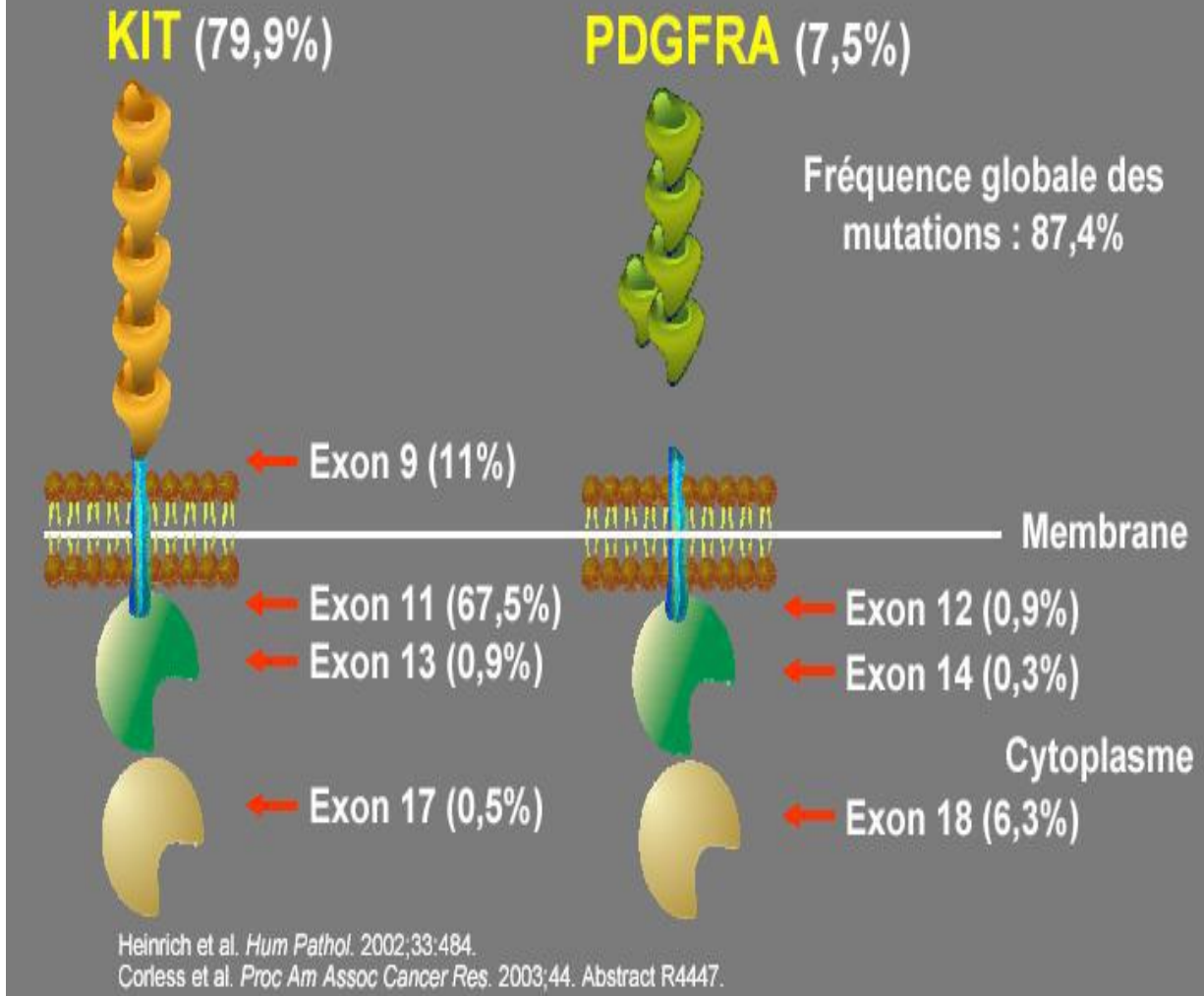


Figure5: Mutations du C-Kit et PDGFRA dans les tumeurs stromales digestives [42]

### 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 [45].

Le tableau suivant (Tableau 2) résume l'ensemble des mutations et leur implication topographique sur la localisation des tumeurs stromales digestives

Tableau 2 : Classification moléculaire des GIST [49]

Genetic type	Relative Frequency	Anatomie Distribution	Familial Examples
Kit Mutation	80%		
Exon 8	Rare	Small Bowel	1 Family
Exon 9	10%	Small, Bowel colon	, none
Exon 11	67%	All sites	Several families
Exon 13	1%	All sites	2 Families
Exon 17	1%	All sites	2 Families
PDGFRA Mutation	5-8%		
Exon 12	1%	All sites	1 Family
Exon 14	<1%	Stomach	None
Exon 18 D842V	5%	Stomach Mesentery Omentum	None
Exon 18/Other	1%	All sites	1 Family
Wild-type	12-15% Adult >90% Pediatric GIST	All sites	None
Carney Triad-related	Rare	Stomach	Not inherited
NF1 related	Rare	Small, Bowel	Numerous

#### 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 [18].

Rubin et al. ont également montré que ces mutations sont à l'origine d'une activation constitutive de KIT [44].

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 SCF, entraînant une autophosphorylation du récepteur, une stimulation des voies de signalisation en aval et une prolifération cellulaire incontrôlée [52].

- ✓ 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 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.

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.

**MALADES**  
**ET**  
**METHODES**

## I) Patients :

Ont été inclus dans cette étude 20 cas de GIST répertoriées au Centre Régionale d'Oncologie du centre hospitalier Universitaire MOHAMED VI d' Oujda durant une période s'étalant sur 4 ans et 3 mois, allant du mois d'octobre 2009 au mois de décembre 2013.

## II) Méthodes :

Notre travail est une étude rétrospective qui s'intéresse aux aspects épidémiologiques, cliniques et thérapeutiques des tumeurs stromales digestives.

Une fiche d'exploitation (sur Microsoft Excel) réalisée à cet effet a permis - en se basant sur l'exploitation des dossiers cliniques - le recueil des données suivantes:

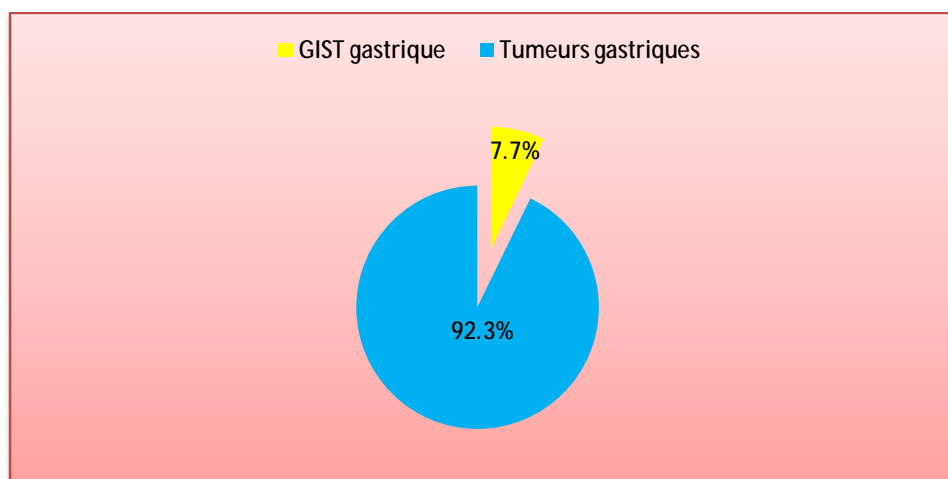
- Les données épidémiologiques : âge, sexe.
- Les données cliniques : le délai d'apparition des symptômes ; siège de la lésion ; associations lésionnelles ; mode de révélations.
- Les données morphologiques : Endoscopie digestive, imagerie (Echographie abdominale ; tomodensitométrie abdominale ; transit oeso-gastroduodéal).
- Les données anatomo-pathologiques macroscopiques et histologiques.
- Les données thérapeutiques médicales et chirurgicales.
- Les données évolutives.

# RESULTATS

# I) ETUDE EPIDEMIOLOGIQUE :

## 1) Fréquence par rapport au nombre total de cancers gastriques

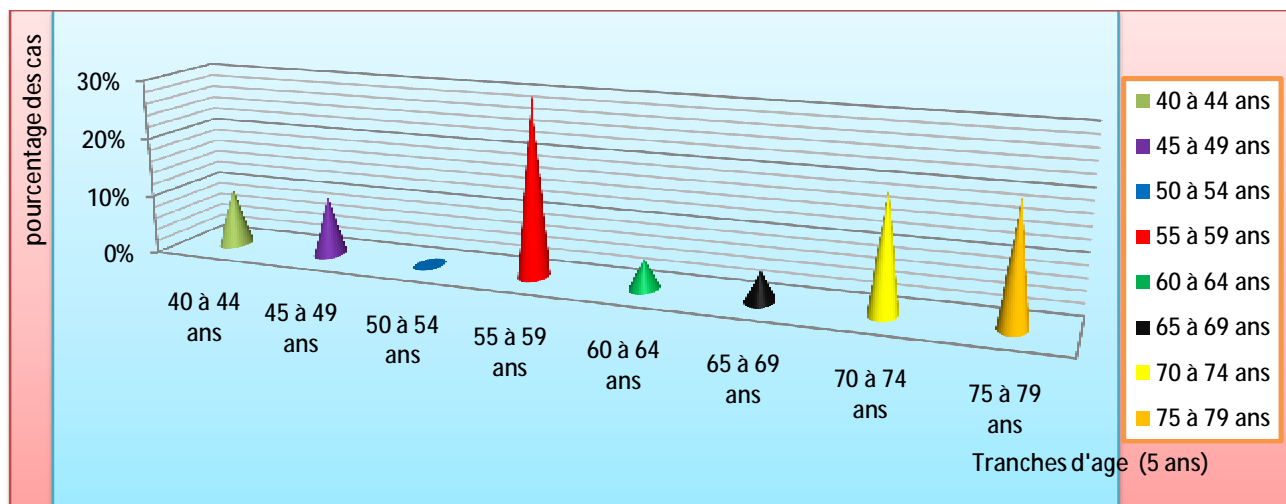
Dans notre période d'étude, parmi 168 nouveaux cas de cancers de l'estomac traités au Centre Régionale d'Oncologie d'Oujda, 13 cas sont des GIST, soit un pourcentage de 7.7 %.



Graphique 1 : Fréquence des GIST par rapport au nombre total de cancers gastriques

## 2) Age :

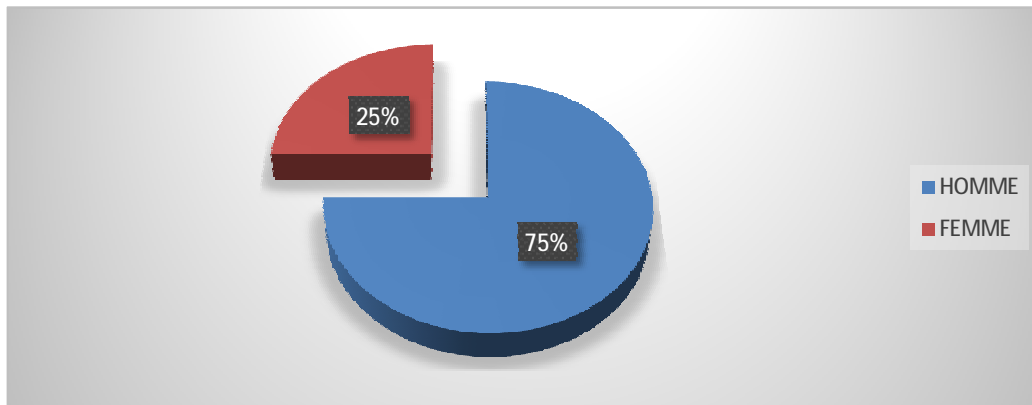
L'âge de nos patients était compris entre 40 et 79ans, avec une moyenne de 62.3 ans ; et un pic de fréquence entre 55 et 59 ans.



Graphique 2 : Répartition des malades selon les tranches d'âge de 5 ans

### 3) Sexe :

La prédominance masculine est plus marquée (15 hommes soit 75% /5 femmes 25%) soit un sexe ratio de 3.

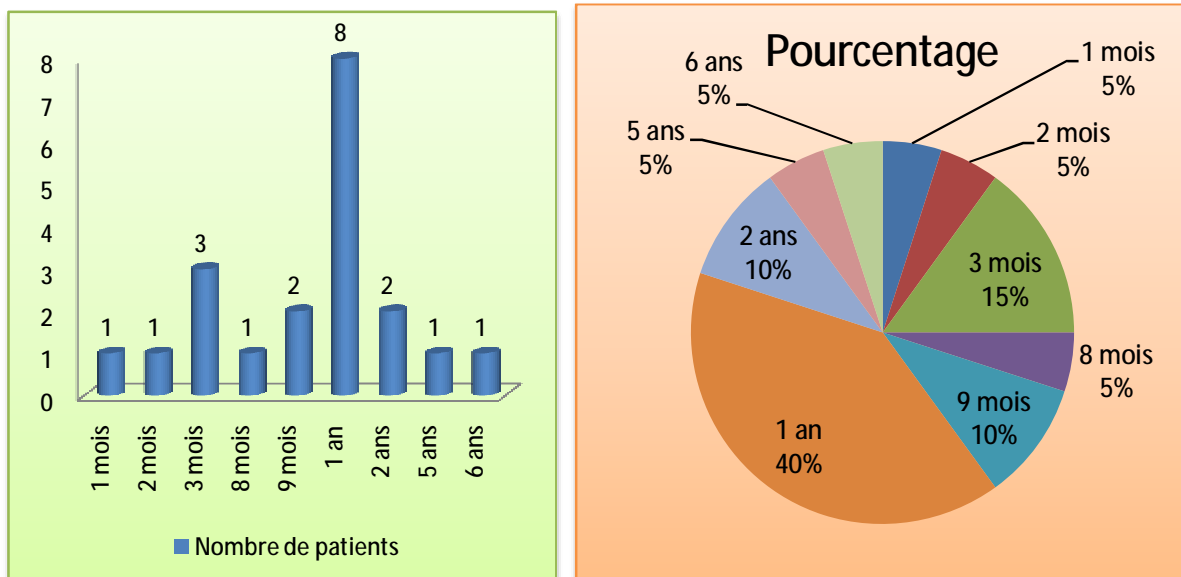


Graphique 3 : Répartition des cas selon le sexe

## II ) ETUDE CLINIQUE :

### 1) Le délai d'apparition des symptômes :

Dans nos cas la symptomatologie évoluait depuis une moyenne de 15.7 mois.

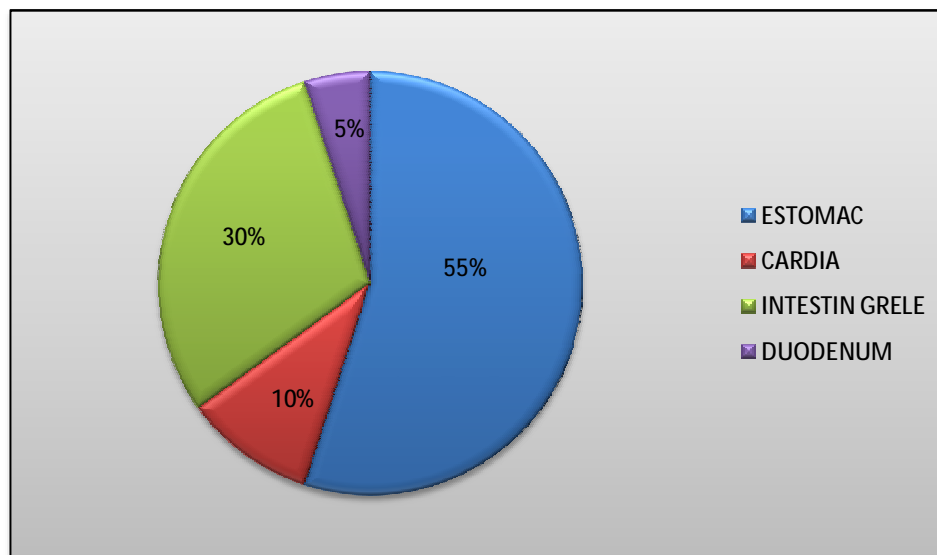


Graphique 4 et 5 : le délai entre l'installation des symptômes et le diagnostic

La majorité des patients (80 %) ont consulté avant la première année avec un pic de fréquence de 40 % à 1 an.

## 2) Répartition des malades selon le siège de la lésion:

La localisation gastrique représentait 13 cas parmi 20 soit 65 % des cas dont 2 au niveau du cardia soit 10 %, 7 patients avaient une localisation grêlique soit 35% dont un avait une localisation duodénale soit 5%.



Graphique 6 : Répartition des cas selon le siège

## 3) Associations lésionnelles :

Dans notre série aucune de ces associations (la triade de Carney; une neurofibromatose de Von Recklinghausen; de formes familiales) n'a été observée.

## 4) Le mode de révélation :

La symptomatologie était dominée par :

Syndrome douloureux:

- Les épigastralgies : 12 patients sur 20 soit 60%.
- Douleur abdominal atypique : 5 patients sur 20 soit 25%.
- Douleur de l'hypochondre droit : 2 patients sur 20 soit 10%.

le syndrome hémorragique : il a été observé chez 10 patients sous forme d'hématémèse isolée dans 15% des cas ou associée à un méléna dans 35% des cas.

Vomissement : 3 patients sur 20 soit 15%.

Fléchissement de l'état général associée à l'amaigrissement : 5 patients sur 20 soit 25%.

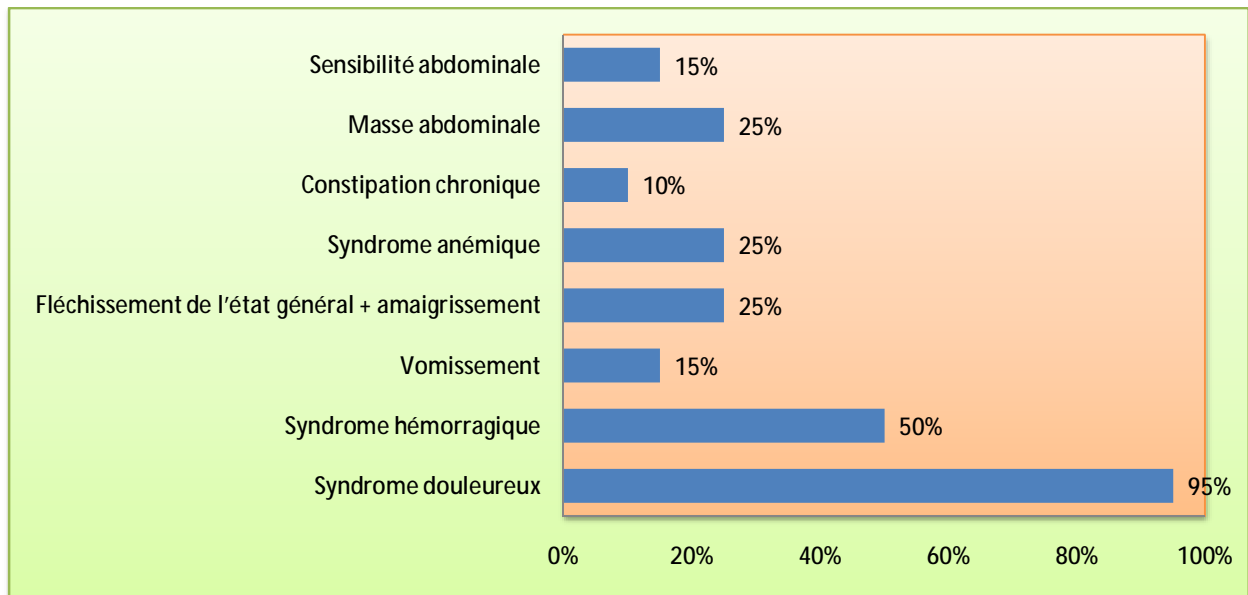
Syndrome anémique : 5 patient sur 20 soit 25%.

Deux patients ont présenté une constipation chronique soit 10%.

L'examen clinique a révélé la palpation d'une masse abdominale dans 5 patients soit 25% et une sensibilité abdominale dans 3 patients soit 15%.

Tableau 3 :. Les différentes circonstances de découvertes des GIST retrouvées dans notre série

Symptomatologie révélatrice	Nombre de cas	Pourcentage %
Syndrome douloureux	19	95%
Syndrome hémorragique	10	50%
Vomissement	3	15%
Fléchissement de l'état général + amaigrissement	5	25%
Syndrome anémique	5	25%
Constipation chronique	2	10%
Masse abdominale	5	25%
Sensibilité abdominale	3	15%



Graphique 7 : Répartition selon la symptomatologie révélatrice

Le tableau ci-dessous résume les caractéristiques épidémiologiques et cliniques de nos malades :

**Tableau 4 : caractéristiques épidémiologiques et cliniques des malades**

	Age (ans)	Sexe	Date de début des signes avant la consultation	Signes fonctionnels	Signes Physiques	Siège
Cas1	60	Masculin	12 mois	Hématémèse et Méléna Douleur abdominal	Normal	Intestin grêle
Cas2	58	Masculin	1mois	Hématémèse et Méléna; épigastralgie, Vomissement postprandiaux, Syndrome anémique, Amaigrissement	Normal	Estomac
Cas3	57	Masculin	60mois	Douleur abdominal	Normal	Estomac
Cas4	79	Masculin	72mois	Epigastralgie; hématémèse	Normal	Estomac
Cas5	71	Masculin	12mois	Hématémèse fléchissement de l'état général	Masse épigastrique dure fixe au plan profond de 4cm	Estomac
Cas6	78	Masculin	2 mois	Epigastralgie	Normal	Intestin grêle
Cas7	40	Masculin	3 mois	Epigastralgie; Fléchissement de l'état général	Normal	Estomac
Cas8	49	Féminin	12mois	Epigastralgie	Normal	Estomac
Cas9	59	Masculin	12mois	Douleur abdominal atypique ; constipation chronique	Masse péri- ombilicale	Intestin grêle
Cas10	75	Féminin	12mois	Hématémèse et Méléna; épigastralgie syndrome anémique fléchissement de l'état général	Sensibilité épigastrique	Estomac
Cas11	47	Masculin	8mois	Hématémèse et Méléna ;épigastralgie	Normal	Cardia c
Cas12	74	Masculin	12mois	Hématémèse	Normal	Estomac
Cas13	67	Masculin	12mois	Epigastralgie;fléchissement de l'état général	Sensibilité abdominale	Cardia
Cas14	56	Masculin	9mois	Epigastralgie	Normal	Estomac
Cas15	73	Masculin	3mois	Douleur abdominal Constipation	Sensibilité péri- ombilicale	Intestin grêle
Cas16	76	Féminin	24mois	Douleur abdominal	Masse péri- ombilicale	Intestin grêle
Cas17	55	Masculin	24mois	Douleur de l'hypochondre droit	Normal	Intestin grêle
Cas18	74	Féminin	3mois	Méléna ; hématémèse épigastralgie ;syndrome anémique	Masse épigastrique	Estomac
Cas19	42	Féminin	12mois	Epigastralgie ; Hématémèse et méléna; amaigrissement	Masse sous- ombilicale	Estomac
Cas20	56	Masculin	9mois	Epigastralgie ; Hématémèse et méléna douleur de l'hypochondre droit ; vomissement	Normal	Duodénum

### III) EXAMENS PARACLINIQUES

#### 1) L'échographie :

Elle a été réalisée chez 6 patients soit 30% .

Elle a objectivé une masse d'écho structure tissulaire hypo-échogène hétérogène épigastrique dans 3 cas et abdomino-pelvienne dans un seul cas et duodénale dans un autre. Dans le cas n 3 la lésion était vascularisée au doppler mesurant 11x7cm. Dans le cas n 7 elle a montré des lésions kystiques du lobe gauche du foie peut être en rapport avec l'extension par contiguïté de la tumeur.

L'échographie n'a pas montré d'anomalie dans un seul cas (voir tableau 4).

#### 2) L'endoscopie :

Une fibroscopie oeso-gastroduodénale a été réalisée chez 9 patients soit 45% des cas, dans 8 patients sur 9 pour des hémorragies digestives, soit 88.88 % des cas, et un malade pour épigastralgie et fléchissement de l'état général soit 11.11%.

Elle a été concluante dans 7 cas soit 77.77 % en montrant :

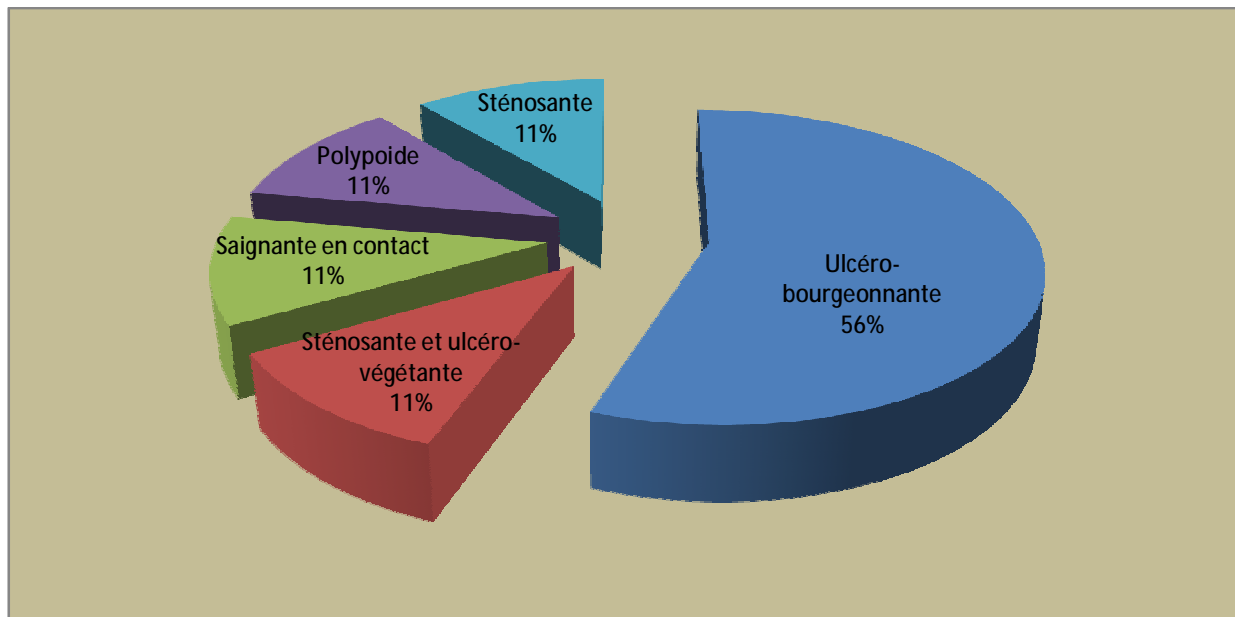
Dans 5 cas une formation ulcéro-bourgeonnante. Dans un seul autre cas, elle a été à la fois sténosante et ulcéro-végétante et dans un autre, elle a été saignante en contact.

Dans 2 cas la fibroscopie a montré :

Une formation polypoïde (1cas) .

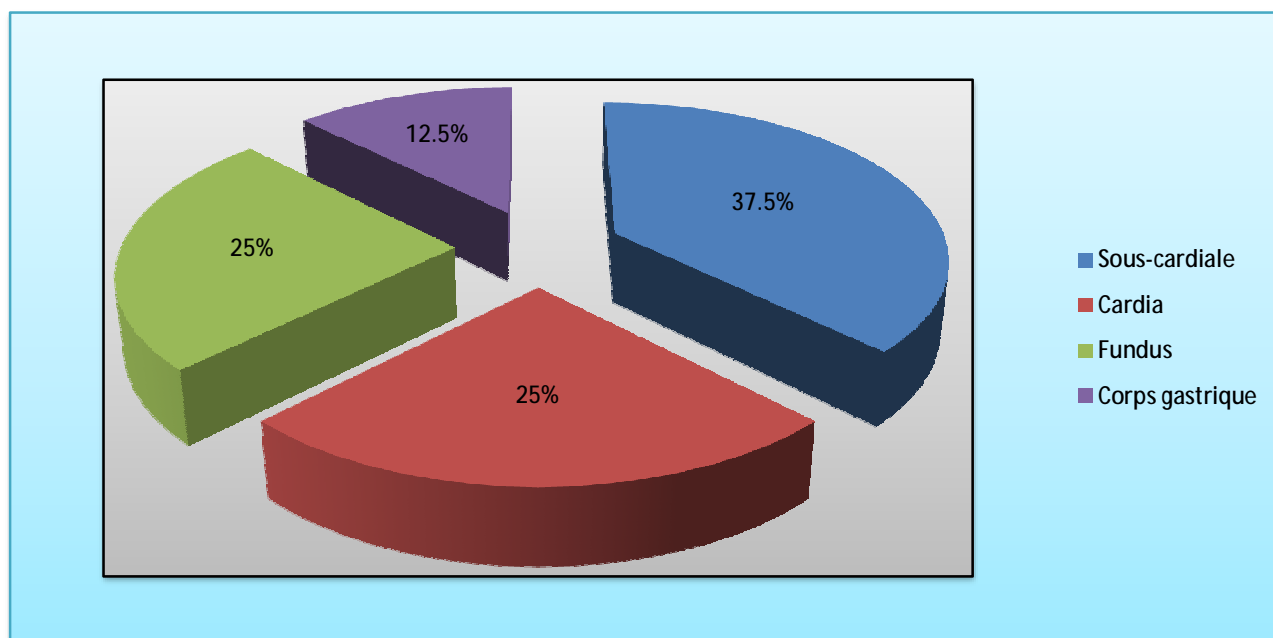
Une formation sténosante (1cas).

La muqueuse en regard de ces 2 cas était normale confirmant ainsi l'origine sous muqueuse de ces tumeurs.



Graphique 8 : Répartition des malades selon l'aspect visualisé en fibroscopie

La fibroscopie a permis de préciser la localisation dans tous les cas ainsi les tumeurs gastriques étaient localisées en sous-cardiale pour 3 cas soit 37.5 % ; dans le cardia pour 2 cas soit 25 %; et 2 tumeurs dans le fundus soit 25 %; et 1 tumeur au niveau du corps de l'estomac soit 12.5 % .



Graphique 9 : Répartition des tumeurs gastriques selon leur localisation visualisé en fibroscopie

Pour le cas duodénal la tumeur était localisée en 1<sup>ère</sup> et 2<sup>ème</sup> duodénum et en genu supérius.

Des biopsies per-endoscopiques ont été réalisées chez 7 patients, dont tous ont permis de poser le diagnostic soit une sensibilité de 100 % (voir tableau 4).

### 3) La tomодensitométrie :

Elle a été réalisée chez 18 patients soit 90% des cas , permettant de visualiser le processus tumoral dans 18 cas, soit une sensibilité de 100 % .

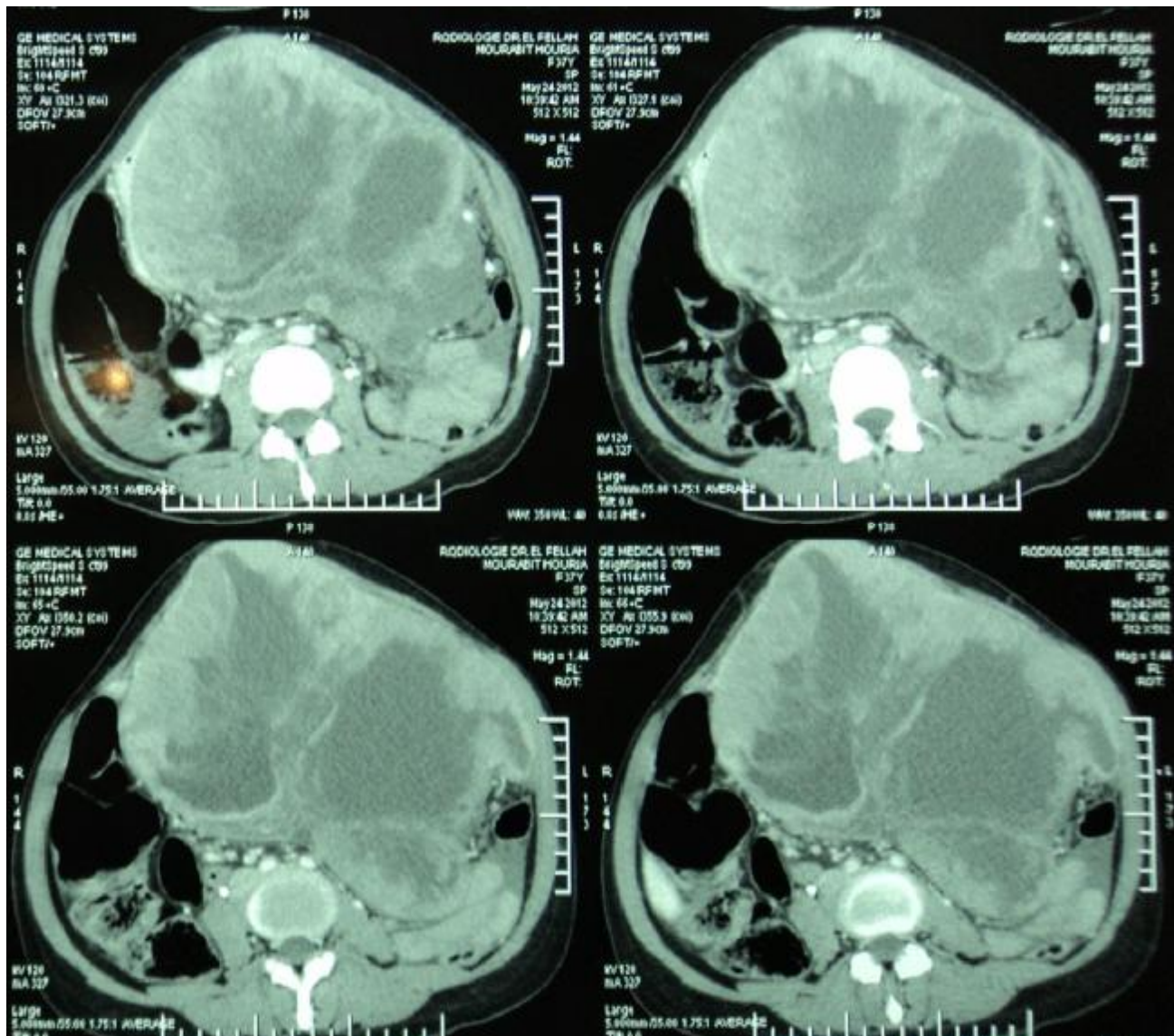


Figure 6 : aspect scannographique montrant une masse tissulaire hétérogène au dépends de la paroi gastrique (Pr El Harroudi : CRO Oujda )

Les aspects observés étaient :

l'aspect typique était une masse tissulaire hypo-dense hétérogène dans 8 cas prenant le contraste dans 3 cas (cas n 1 et 2 et 15) hyper-vascularisé avec saignement intra tumoral actif dans un seul cas (le cas n 18)

Dans 7 cas il s'agissait d'un processus tumoral.

Dans 2 cas il a été évocateur d'une tumeur stromale.

Dans un seul cas (cas n 14) c'était un nodule de la paroi gastrique (voir figure 7) :



Figure 7 : aspect scannographique montrant un nodule au dépend de la paroi gastrique (photo de Professeur El Harroudi :CRO Oujda)

Le diamètre était précisé chez 4 cas (cas n 1; 2; 13; 18) .pour 3 cas (cas n 3 15; 16) la masse était volumineuse sans préciser son diamètre exacte.

La localisation était bien précisée chez 8 cas. Dans les cas où elle n'était pas bien précisée elle était abdomino-pelvienne dans 5 cas et gastrique dans 5 cas.

La TDM a précisé aussi le développement tumoral dans 2 cas qui était extra-muqueux.

Et les rapports avec les organes de voisinage (dans le cas n 13 la lésion était en contact avec le foie gauche et les structures vasculaires) et leur refoulement (refoulement de l'estomac dans le cas n 8) ainsi que l'extension péritonéal dans le cas n 13 et des lésions hépatiques secondaires dans le cas n 20.

La TDM a permis aussi de visualiser des adénopathies et des micro-calcifications dans 2 cas et des zones de nécrose dans 2 cas ( voir tableau 4).

#### 4) Transit Oeso-Gastroduodéal :

Il a été effectué chez 1 seul patient permettant d'objectiver une image lacunaire cardio-tubérositaire marécageux amputant le bord supéro-externe de la grosse tubérosité mesurant 6.5 cm de grand diamètre d'allure néoplasique (cas n 10)

#### 5) IRM :

Il a été réalisé chez un seul cas (cas n 8) .L'indication n'était pas précisé.il avait objectivé une masse épigastrique à développement extra hépatique refoulant l'estomac et le pancréas.

Le tableau3s résume les caractéristiques morphologiques et topographiques des tumeurs stromales chez nos patients :

**Tableau 5 : caractéristiques morphologiques et topographiques des tumeurs**

	ENDOSCOPIE	TDM	Autres examens radiologique	Siège	Biopsie per-op
Cas1	Non faite	masse hétérogène prenant contraste sus-vésical de 4;9X5cm avec des micro-calcification et ADP satellites de 2 cm	Non faite	Intestin grêle	Non faite
Cas 2	Formation tumorale sous cardiaie sténosante saillante au niveau de la lumière	masse hypo-dense épigastrique et de l'hypochondre gauche prenant contraste de façon hétérogène de 134 X123mm accolée à la grande courbure de l'estomac avec des zones de nécrose sans dissémination à distance	- Non faite	Estomac	Négatif
Cas3	- Non faite	volumineux processus tumoral abdominal largement nécrosé au centre	- Non faite	Estomac	Non faite
Cas4	-Non faite	-Non faite	Echographie abdominale :Non concluante (kyste rénale gauche)	Estomac	Non faite
Cas5	formation tumorale sous cardiaie avec cratère qui saigne au contact	tumeur stromale gastrique à développement extra-muqueux type léiomyome	Echographie abdominale : processus tumoral infiltrant la totalité de la paroi gastrique hétérogène hypo échogène vascularisé au doppler mesurant 11X7cm présentant un contact intime avec le foie	Estomac	Positif
Cas6	- Non faite	Masse tissulaire	- Non faite	Intestin grêle	Non faite
Cas7	- Non faite	néoplasie de la paroi gastrique à développement extrinsèque avec fistule gastro-tumoral	Echographie abdominale : Tumeur gastrique avec lésion hépatique secondaire	Estomac	Non faite
Cas8	- Non faite	tumeur hépatique primitif avec refoulement estomac et cystadénome de la tête du pancréas	IRM : masse épigastrique à développement extra hépatique refoulant estomac et pancréas	Estomac	Non faite
Cas9	- Non faite	Processus tumoral pelvien médiane et supra et latéro-vésical droit	Echographie abdominale : Tumeur pelvien	Intestin grêle	Non faite
Cas10	Tumeur fundique ulcéro-bourgeonnante	tumeur ulcéro-bourgeonnante au dépens de la grosse tubérosité gastrique	TOGD : lacune d'origine tumorale cardio-tubérositaire d'allure néoplasique	Estomac	Positif
Cas11	Masse framboisé ulcéro-bourgeonnante	Masse tissulaire sans signe d'extension	- Non faite	Cardia	Positif
Cas12	Lésion ulcéro-bourgeonnante sous-cardiale	- Non faite	- Non faite	Estomac	Positif

Cas13	Processus ulcéro-bourgeonnant	processus tumorale gastrique de 12X10X7cm étendu au péritoine (carcinome) de 85 et 160 mm en contact avec foie gauche et structure vasculaire	- Non faite	Cardia	Positif
Cas14	polype fundique de 3cm	nodule de la paroi gastrique	- Non faite	Estomac	Négatif
Cas15	- Non faite	Grosse masse abdomino-pelvienne.	- Non faite	Intestin grêle	Non faite
Cas16	- Non faite	Enorme masse abdomino-pelvienne	- Non faite	Intestin grêle	Non faite
Cas17	- Non faite	Masse tissulaire	- Non faite	Intestin grêle	Non faite
Cas18	- Non faite	masse du fundus gastrique évocateur de Tumeur stromale de 6cm hyper vascularisé avec saignement intra tumoral actif	- Non faite	Estomac	Non faite
Cas19	grosse tumeur ulcéro-végétante et sténosante de corps d'estomac	Syndrome de masse endogastrique avec adénopathie péri gastrique	Echographie abdominale : Tumeur gastrique	Estomac	Positif
Cas20	lésion congestive ulcéré de 1 <sup>ère</sup> et 2 <sup>ème</sup> duodénum et une 2 <sup>ème</sup> ulcéro-bourgeonnante du genu supérieurs circonférentiel franchissable	processus occupant le 2 <sup>ème</sup> duodénum probablement antérieur avec 2 petits nodules intra-hépatiques	Echographie abdominale : Tumeur duodénale 2 lésions du foie évoquant plus des kystes biliaires	Duodénum	Positif

#### IV) Etude anatomopathologique :

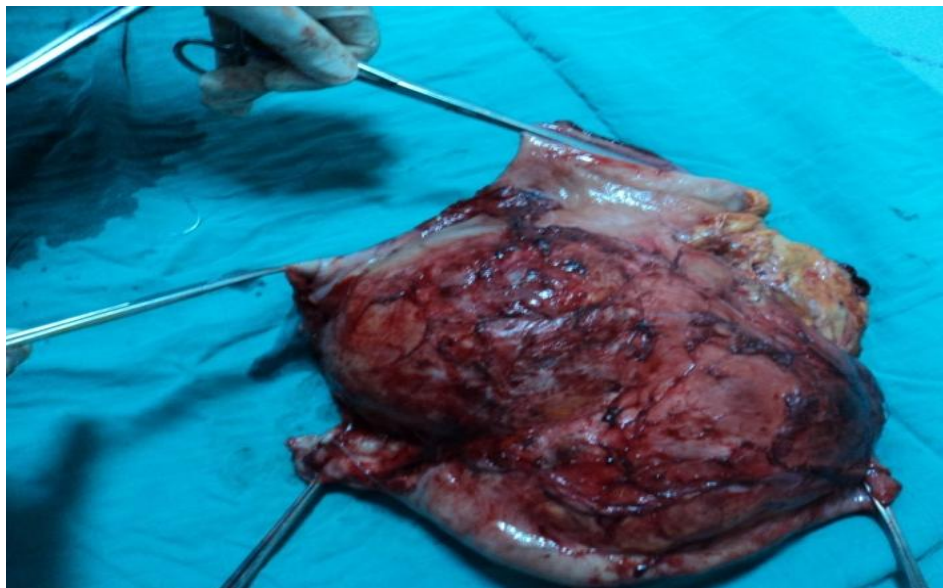
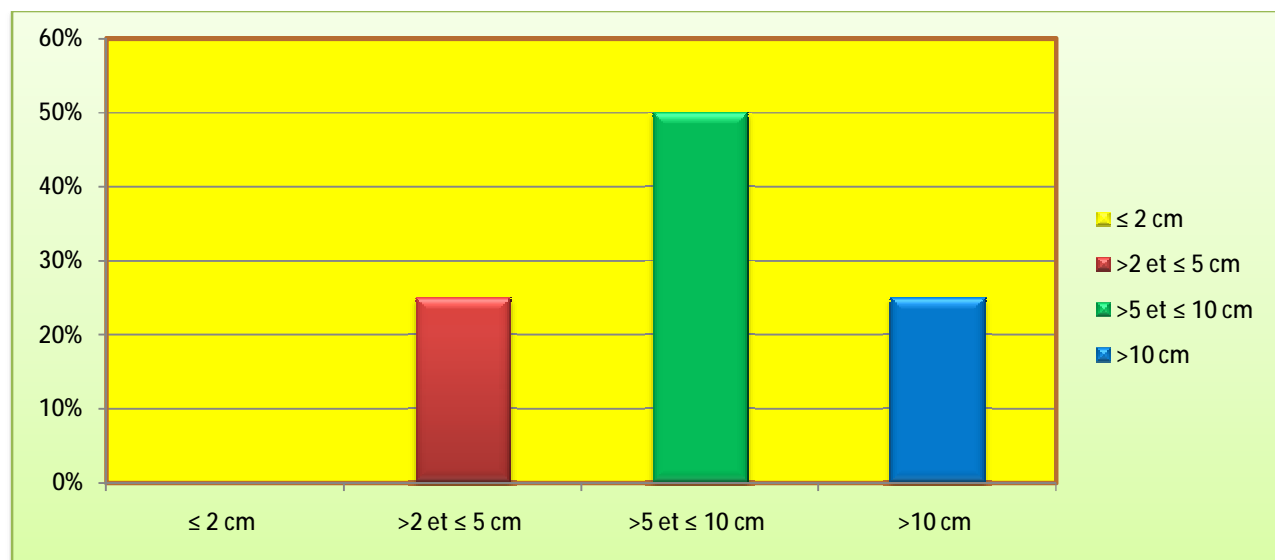


Figure 8 : Aspect macroscopique d'une tumeur stromale gastrique : gastrectomie totale avec colectomie transverse élargie à l'aponévrose postérieure du grand droit en monobloc (Pr El Harroudi : CRO Oujda)

##### 1) La taille tumorale :

La taille tumorale variait entre 3 cm et 20 cm avec une moyenne de 9.07 cm et une médiane de 9 cm. La moitié avait une taille comprise entre 5 et 10 cm.

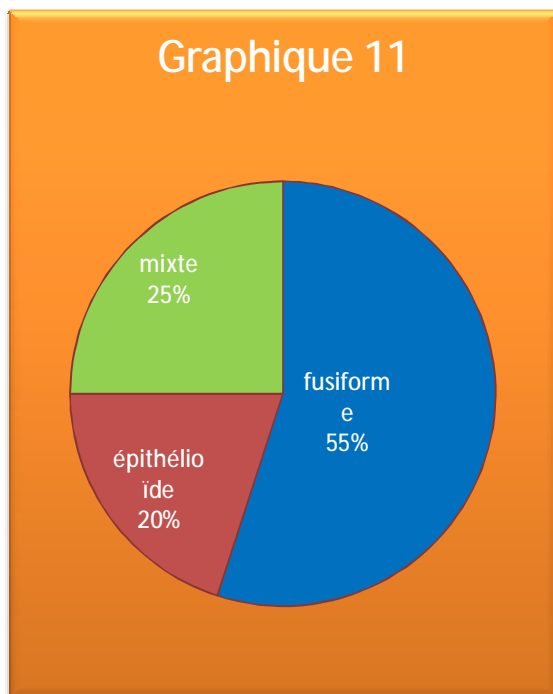


Graphique 10 : Répartition des cas selon la taille

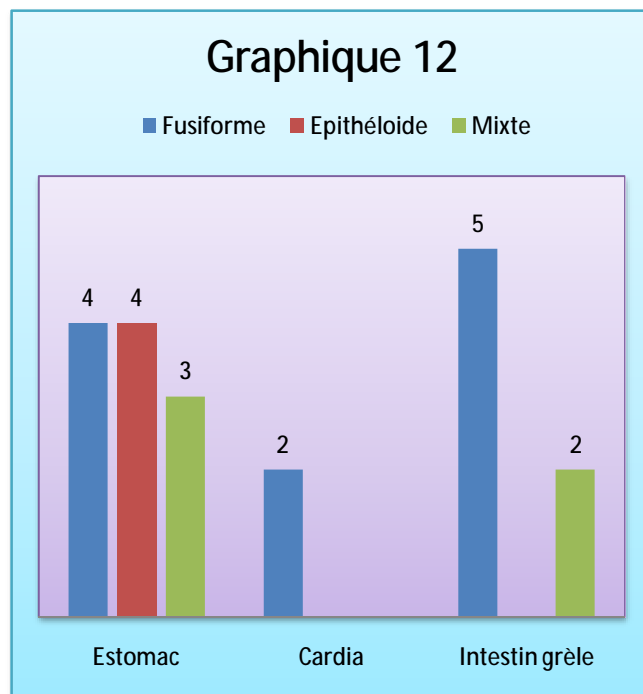
## 2) Le type cellulaire :

Sur le plan histologique, le type cellulaire fusiforme était prédominant. Il représentait 55% (11 cas), suivie de type mixte dans 5 cas soit 25% des cas le type épithéloïde était présent dans 4 cas soit 20% (voir graphique 11).

L'aspect histologique était variable dans l'estomac avec une fréquence de 36.36% dans chacun du type fusiforme et épithéloïde. Le cardia a été prédominé par le seul type fusiforme (100%).Ce dernier était aussi prédominant dans l'intestin grêle avec une fréquence de 71.4% .Le type mixte -absent dans le cardia - était present dans 27.27% et 28.6% successivement au niveau de l'estomac et l'intestin grêle (voir graphique 12).



Graphique 11 : Répartition des malades selon le type cellulaire



Graphique 12 : Répartition des types cellulaires selon la localisation

### 3) Le profil immunohistochimique :

La recherche de CD 117 était réalisée chez 14 patients dont tous étaient positifs soit (100%); Dans les 6 autres cas restants dans lesquels CD 117 n'a pas été recherché vu son indisponibilité le CD 34 était positif.

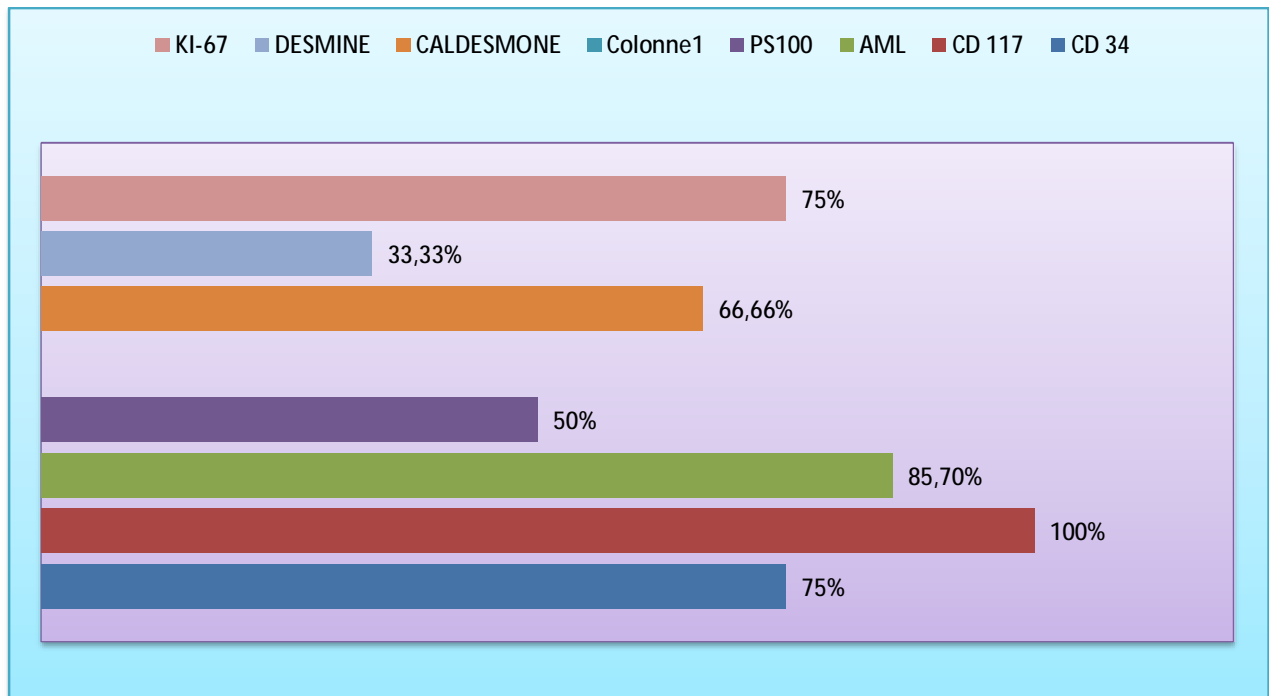
Quinze sur 20 cas ont exprimé CD34 (soit 75%) , CD 34 était négatif dans 5 cas, cependant l'immunomarquage au CD 117 était positif .

Six tumeurs sur 7 soit 85.71% des cas sont positives à l'actine musculaire lisse, et 3 tumeurs sur 6 sont positives à la PS100 soit 50% des cas.

Les autres marqueurs étaient positifs dans : (voir tableau 6).

Tableau 6 : le profil immunohistochimique de nos cas.

Le type d'anticorps	Nombre d'anticorps recherchés	Nombre d'anticorps positifs	Pourcentage de positivité
CD 34	20	15	75%
CD 117	14	14	100%
Actine musculaire lisse	7	6	85.71%
PS100	6	3	50%
Dog1	2	2	-
Caldesmone	3	2	66.66%
Desmine	3	1	33.33%
Ki-67	4	3	75%



Graphique 13 : pourcentage de positivité des marqueurs immunohistochimiques

### 3) Critères de malignité :

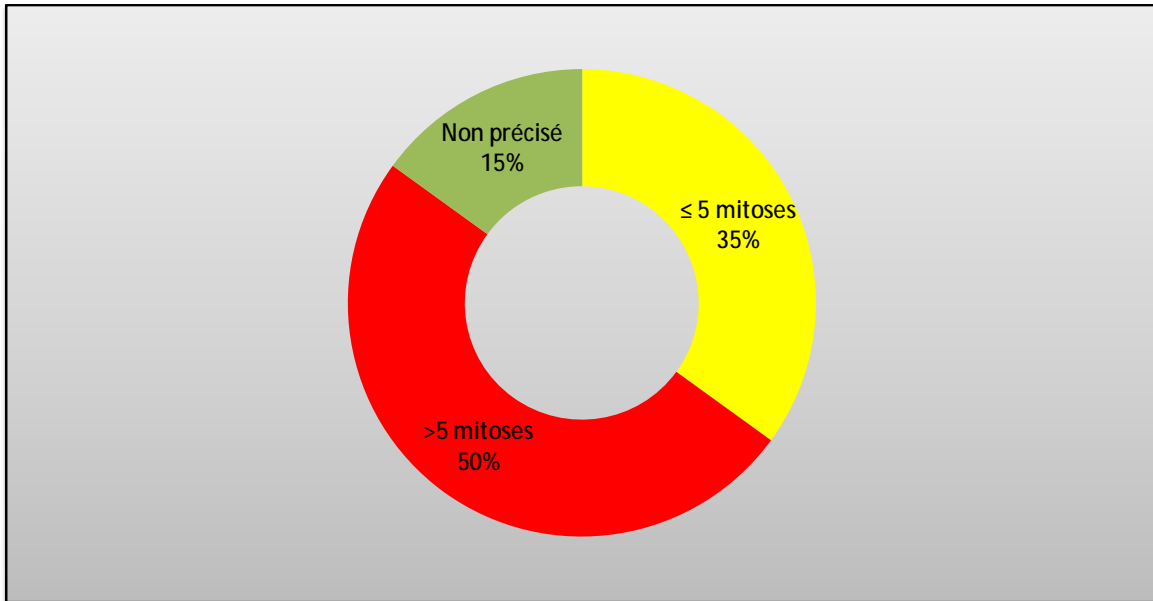
Afin d'apprécier le degré de malignité des tumeurs stromales de notre série, nous nous sommes basés essentiellement sur la taille tumorale et la localisation (chez tous les malades) ainsi que sur l'index mitotique chez 17 malades retrouvant ainsi :

Pour la taille (voir graphique 10):

- $\leq 2$  cm : Aucun patient ne soit (0 %).
- $>2$  et  $\leq 5$  cm : 5 patients soit 25 %.
- $>5$  et  $\leq 10$  cm : 10 patients soit 50 %.
- $>10$  cm : 5 patients soit 25 %.

Pour l'index mitotique :

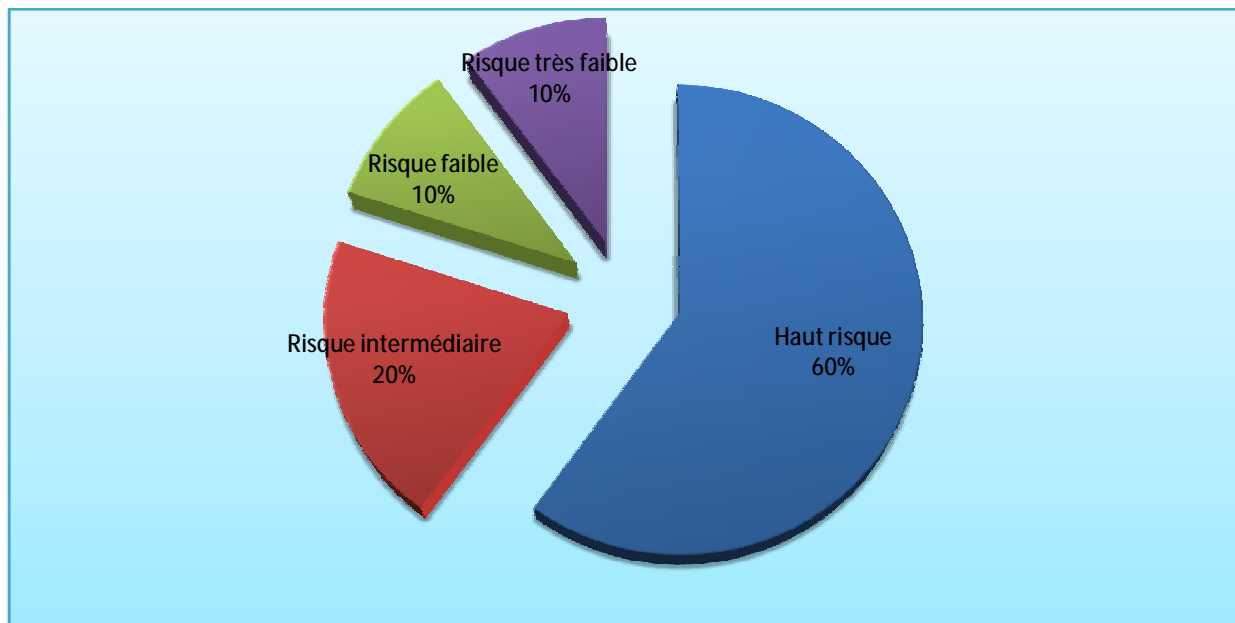
- $\leq 5$  mitoses : 7 patients soit 35 %.
- $>5$  mitoses : 10 patients soit 50 %.
- Non précisé : 3 patients soit 15 %.



Graphique 14 :\_Répartition des cas selon l'index mitotique

Ainsi on a conclu que :

- 12 patients à haut risque de récurrence soit 60 %.
- 4 patients à risque intermédiaire de récurrence soit 20 %.
- 2 patients à risque faible de récurrence soit 10 %.
- 2 patients à risque très faible de récurrence soit 10 %.



Graphique 15:Répartition des cas selon le risque de récurrence

Le tableau ci-dessous résume les aspects histologiques et histo-pronostiques des tumeurs stromales de nos patients :

Tableau 7: aspects histologiques et histo-pronostiques des tumeurs stromales.

	Type histologique	Taille	Localisation	Index mitotique	Histo-pronostic
Cas1	Fusiforme	7,5 cm	Intestin grêle	25m/50CFG	Haut risque
Cas2	Fusiforme	18cm	Estomac	> 5m/50CFG	Haut risque
Cas3	Fusiforme	8cm	Estomac	> 5m/50CFG	Haut risque
Cas4	Fusiforme	9cm	Estomac	< 5m /50CFG	Risque faible
Cas5	Mixte	10cm	Estomac	< 5m /50CFG	Risque faible
Cas6	Fusiforme	10cm	Intestin grêle	-	Haut risque
Cas7	Fusiforme	9cm	Estomac	10m/10CFG	Haut risque
Cas8	Epithéloïde	12cm	Estomac	5m/50CFG	Risque intermédiaire
Cas9	Fusiforme	9cm	Intestin grêle	> 10m/10CFG	Haut risque
Cas10	Epithéloïde	5cm	Estomac	-	Risque intermédiaire
Cas11	Fusiforme	5cm	Cardia	< 5m/50CFG	Risque très faible
Cas12	Mixte	8cm	Estomac	> 10m/50CFG	Haut risque
Cas13	Fusiforme	12cm	Cardia	< 5m/50CFG	Risque intermédiaire
Cas14	Mixte	3cm	Estomac	1à2m/10CFG	Risque très faible
Cas15	Fusiforme	20cm	Intestin grêle	> 10m/50CFG	Haut risque
Cas16	Fusiforme	5cm	Intestin grêle	4à6m/10CFG	Haut risque
Cas17	Mixte	12cm	Intestin grêle	< 5m/50CFG	Haut risque
Cas18	Epithéloïde	6cm	Estomac	14m/50CFG	Haut risque
Cas19	Epithéloïde	9cm	Estomac	-	Risque intermédiaire
Cas20	Mixte	4cm	Duodénum	> 10m/10CFG	Haut risque

## V) TRAITEMENT :

### 1) Traitement chirurgical :

Dans notre série 19 patients soit 95% ont été opérés, le geste chirurgical était adapté à la localisation tumorale et à son extension locorégionale.

L'opérabilité était de 95%. Un seul patient qui n'a pas été opéré vu qu'il s'agissait d'une tumeur étendue au péritoine (sarcomatose péritonéale), il est toujours sous Imatinib (cas n 13).

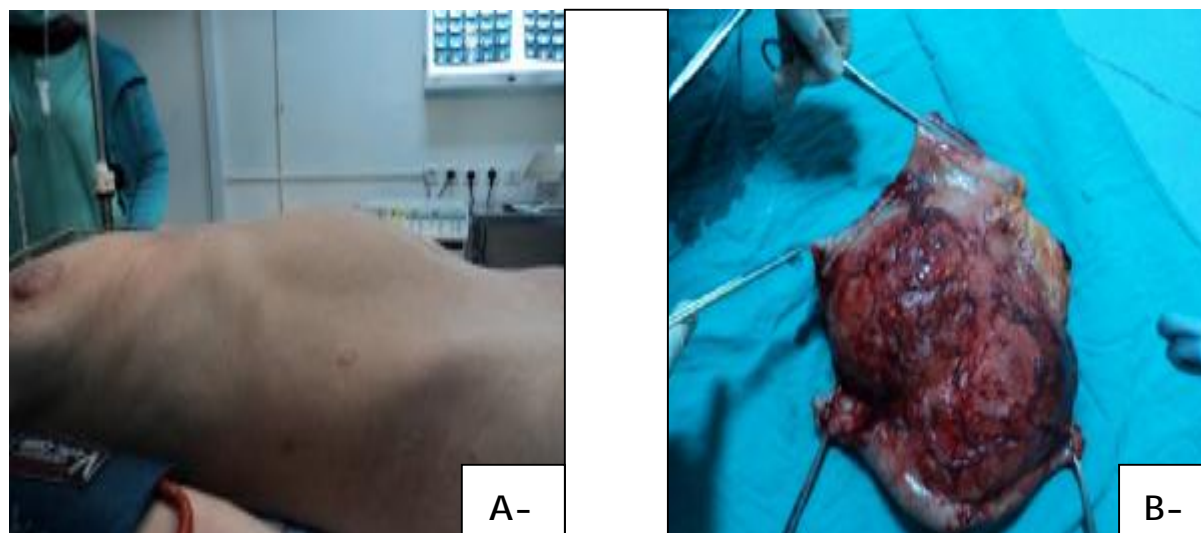


Figure 9 : Exploration chirurgicale et résection d'une tumeur stromale gastrique (Pr El Harroudi au CRO d'Oujda)

A- Installation du patient en préopératoire : Masse abdomino-pelvienne

B- Aspect macroscopique de la tumeur stromale gastrique

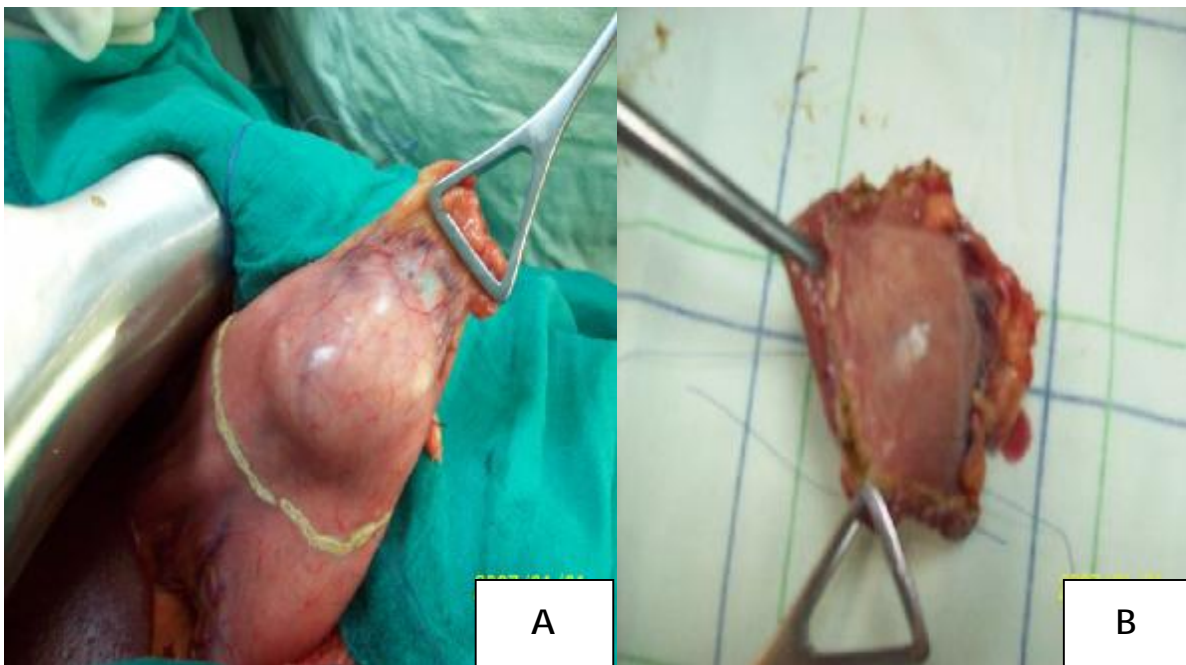
La voie d'abord était une laparotomie médiane dans tous les cas, aucun abord coelioscopique n'a été pratiqué.

La résécabilité était de 100%. Tous ces patients ont bénéficié d'une résection tumorale, macroscopiquement complète adaptée à la localisation tumorale.

Pour les tumeurs gastriques 2 ont bénéficiés d'une oeso-gastrectomie totale le premier (cas n 2) était élargie à une collerette à la coupole diaphragmatique avec

fermeture de diaphragme la masse tumorale était adhérente à la moitié supérieure de l'estomac le point de départ de la tumeur était profond ce qui était en faveur du diagnostic du GIST. Le second (cas n 12) la gastrectomie avec une tranche de section œsophagienne avait comporté un bout duodénale de 2 cm de long la résection chirurgicale était à ras ; la tumeur gastrique était au dépend du cardia.

La gastrectomie atypique a été réalisé chez 5 patients, le premier (cas n 8) au dépend de la petite courbure, le second (cas n 14) la grande courbure avec une marge de 1 cm (voir figure 2), le troisième (cas n 10) la face postérieure de la grosse tubérosité avec une marge de plus de 1 cm, le quatrième (cas n 5) au dépend du fundus, le cinquième (cas n 3) emportant la grosse tubérosité avec une spléno-pancréatectomie caudale. Ce dernier cas avait présenté après 4 ans une récurrence colique gauche localisée nécessitant chez lui une reprise chirurgicale consistant à une exérèse de la récurrence et une colectomie gauche .



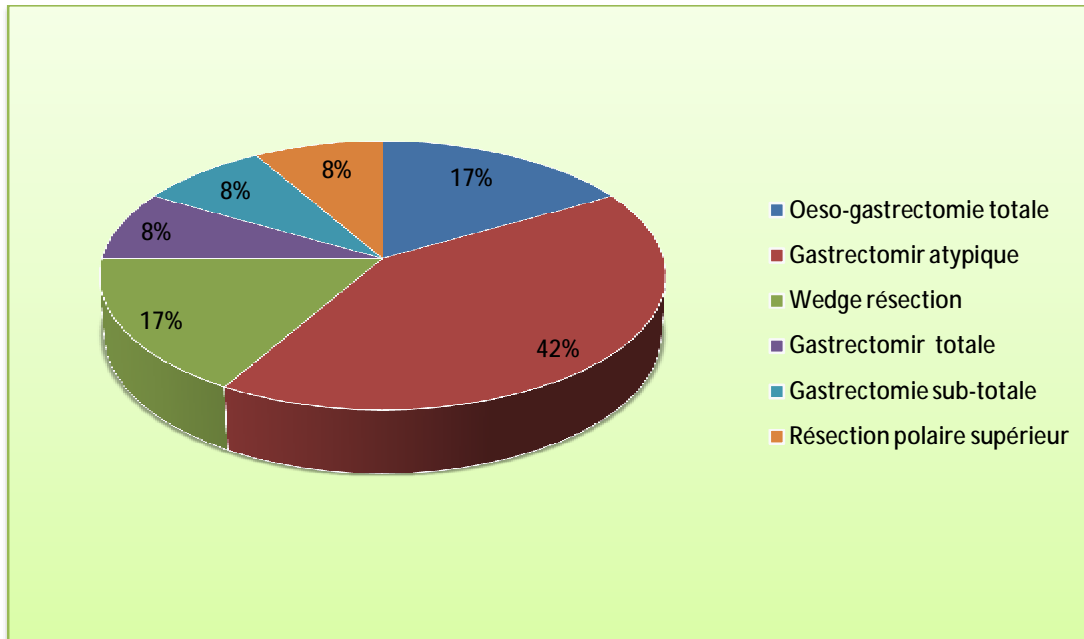
**Figure 10 :** Exploration chirurgicale et résection d'une tumeur stromale gastrique (Pr El Harroudi) au CRO d'Oujda)

A :Gastrectomie atypique avec marge de 1 cm

B : Aspect macroscopique de la tumeur stromale gastrique

Deux patients ont bénéficiés d'une Wedge résection l'une sans effraction capsulaire (cas n 4) l'autre avec marge de 1 cm.(cas n 18).

Pour le reste une gastrectomie totale (cas n 11) et subtotale (cas n 19) ainsi qu'une résection polaire supérieur avec résection hépatique gauche (cas n 7) ont été réalisées.



Graphique 16 :\_Répartition des interventions chirurgicales des tumeurs gastriques

Pour les tumeurs grêliques, une résection grêlique emportant la tumeur était réalisée chez 6 patients dont un avait bénéficié d'une exérèse large de 50 cm de grêle terminale (cas n 1) et le second (cas n 9) avait bénéficié d'une résection de l'anse jéjunale emportant la tumeur.

Pour la localisation duodénale avec double localisation au niveau du 2<sup>ème</sup> duodénum et genu supérieur, le geste réalisé était une résection des deux tumeurs duodénales avec une collerette duodénale (cas n 20), cette intervention n'était pas indiquée d'emblé vu la découverte des localisations hépatiques secondaires à l'imagerie et le haut risque de récurrence chez ce patient mais l'apparition d'un

syndrome occlusif avec importante distension gastrique avait nécessité de l'opérer en urgence.

Aucune extension tumorale à distance n'a été notée à part le cas n 20.

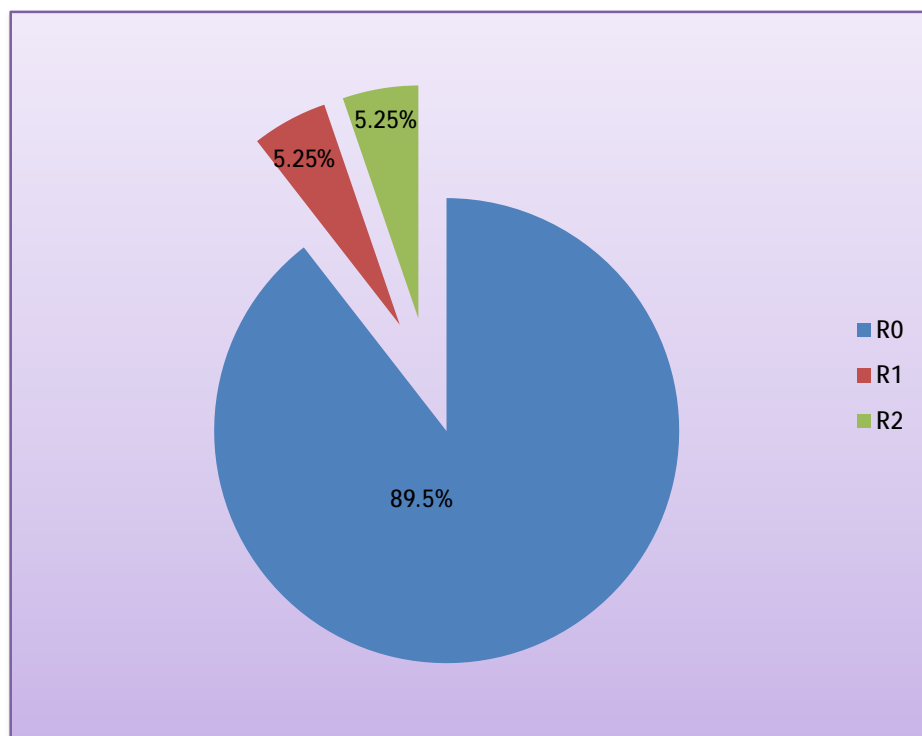
Un patient a nécessité une ré-intervention chirurgicale pour récurrence d'une tumeur gastrique au niveau du colon gauche et a bénéficié d'une colectomie gauche (cas n 3).

Evaluation de la résection chirurgicale :

R0 : chez 17 patients soit 89.5 %.

R1 : chez un seul patient soit 5.25 %.

R2 : chez un seul patient soit 5.25 %.



Graphique 17 : Evaluation de la résection chirurgicale de nos cas

Le curage ganglionnaire de nécessité a été réalisé chez 4 patients.

Le tableau ci-dessous résume les gestes chirurgicaux réalisés chez nos patients :

**Tableau 8:** les gestes chirurgicaux réalisés chez nos patients

	Geste chirurgical	Types de résection
Cas 1	exérèse large de la tumeur de 20cm de grêle terminale avec de la boucle sigmoïdienne et une pointe de dôme vésical anastomose grélo-grélique terminale	R0
Cas2	Oeso-gastrectomie totale élargie à la coupole diaphragmatique	R0
Cas3	gastrectomie atypique + splenopancréctomie caudale après 4ans Exérèse de la récidence + colectomie gauche + anastomose termino-terminale	R1
Cas4	wedge résection d'une tumeur gastrique sans effraction capsulaire	R0
Cas5	Gastrectomie atypique	R2
Cas6	Résection Grélique + curage ganglionnaire + biopsie hépatique	R0
Cas7	Résection Gastrique polaire suprélrique + résection hépatique gauche en bloc avec anastomose œsogastrique termino-terminale	R0
Cas8	Gastrectomie atypique au dépend de la petite courbure	R0
Cas9	Résection de l'anse jéjunale emportant la tumeur + multiples fragments nécrose envahissant la cavité péritonéale	R0
Cas10	Gastrectomie atypique	R0
Cas11	gastrectomie totale type D15	R0
Cas12	Oesogastrectomie totale + tranche de section œsophagien + curage D2	R0
Cas13	Non opéré (tumeur étendue au péritoine)	-
Cas14	Gastrectomie atypique	R0
Cas15	Résection grélique	R0
Cas16	Résection grélique	R0
Cas17	Résection grélique	R0
Cas18	Gastrectomie avec marge de 1cm (Wedge résection)	R0
Cas19	gastrectomie subtotale avec curage ganglionnaire 44 ganglions négatifs type D1.5	R0
Cas20	Résection duodénale avec gastroentéro-anastomose	R0

## 2) Traitement médical :

Quatorze patients avaient bénéficié d'un traitement médical par imatinib dont 2 en néo adjuvant préopératoire (cas n 1 et 20) vu qu'ils étaient à haut risque de récurrence et pour le cas n 1 il s'agissait d'un énorme processus sus et latéro-vésical de résectabilité douteuse ; Pour le cas n 20, on avait découvert des lésions hépatiques secondaires à l'imagerie.

Et 12 patients en adjuvant postopératoire vu qu'ils avaient un risque élevé.

Un seul patient qui est toujours sous imatinib pendant 2 ans et 7 mois vu que la tumeur était étendue au péritoine.

Les autres n'ont pas été candidats à cette thérapie vu qu'ils n'étaient pas à haut risque de récurrence.

Le traitement par imatinib était préconisé à la dose de 400mg/j :

Treize patients sont en rémission complète, avec bonne évolution, les contrôles biologiques et radiologiques témoignent d'une réponse favorable au traitement. les 2 autres avaient présenté une récurrence (voir évolution le cas n 3 et 19)

## VI) SURVEILLANCE ET EVOLUTION :

L'évolution a été précisée chez tous les patients.

Le recul est de 5 à 45 mois avec une moyenne de 20 mois.

Les patients ayant bénéficié d'un traitement chirurgical sont sous surveillance clinique, et radiologique.

Pour les patients mis sous imatinib, une surveillance biologique mensuelle était préconisée comportant une numération formule sanguine et un bilan hépatique.

Une TDM thoraco-abdomino-pelvienne était demandée tout les 6 mois.

Dans 18 cas, soit 90%, les suites opératoires étaient simples, l'évolution était bonne en général. Le bilan de tolérance était normal à part l'apparition des effets secondaires transitoires tels que des épigastalgies et des diarrhées chez 4 patients.

Trois patients avaient présenté un syndrome anémique clinique (pâleur cutanéomuqueuse) et biologique (anémie hypochrome microcytaire) lors de son admission en rapport avec la complication hémorragique des tumeurs, ont bénéficié d'une transfusion avant l'intervention et sont devenus stables.

Pour le cas n° 20 qui était sous traitement par imatinib en néo adjuvant l'apparition d'un syndrome occlusif et la découverte au scanner d'un processus tumoral comblant le duodénum avec importante distension gastrique avait nécessité une intervention chirurgicale (résection duodénale) en urgence.

Deux patients ont présenté une récurrence :

Le premier (cas n°3) qui avait bénéficié d'une gastrectomie atypique avec spléno-pancréatectomie caudale et d'un traitement médical par imatinib en adjuvant avait présenté après 4 ans à l'examen tomodensitométrique des images de récurrence colique gauche sans extension péritonéale, on avait réalisé chez lui une colectomie gauche avec excision de la récurrence.

Actuellement il est toujours sous 400mg/j d'imatinib avec bonne évolution.

Le second patient (cas n°19) qui avait bénéficié d'une gastrectomie subtotale et d'un traitement par imatinib en adjuvant ; avait présenté après 14 mois de traitement une récurrence au niveau gastrique et jéjunales à l'examen tomodensitométrique nécessitant l'augmentation de dose d'imatinib à 800mg/j avec bonne évolution actuellement.

# DISCUSSION

## I) ETUDE ÉPIDEMIOLOGIQUE ET CLINIQUE

### A) Fréquence et prévalence :

Les tumeurs stromales représentent l'entité la plus importante au sein des tumeurs mésoenchymateuses du tube digestif.

La reconnaissance récente de cette entité, rend difficile l'évaluation exacte de sa réelle incidence. On estime, à ce jour, que les GIST touchent environ 15 personnes sur 1 million, ce qui représente environ 800 à 900 nouveaux cas par an en France [53] ,et environ 10-15 par million par an dans les pays occidentaux [54,55,56].

Les tumeurs stromales (GIST) sont considérées comme rares; puisqu'ils ne représentent que 10% des sarcomes des tissus mous et moins de 1% des tumeurs digestives malignes [53]. Au Maroc une étude faite à Marrakech a objectivé une incidence de 4.3 % des tumeurs gastriques [48].

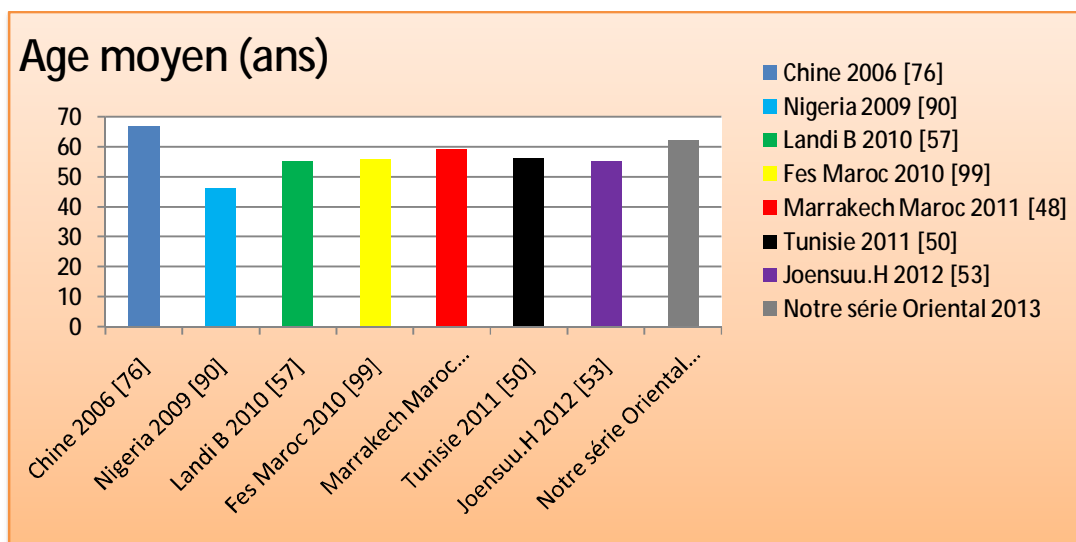
Notre étude a montré une fréquence de 7.7% de cancers gastriques donc un peu élevé par rapport à celle de Marrakech.

### B) Age et sexe :

Les GIST surviennent chez les adultes de tout âge, avec un âge moyen au diagnostic de 55 ans. Ceci est souligné par la plupart des auteurs [53,57].

Cependant de très rares cas ont été décrits chez des enfants [58,59].

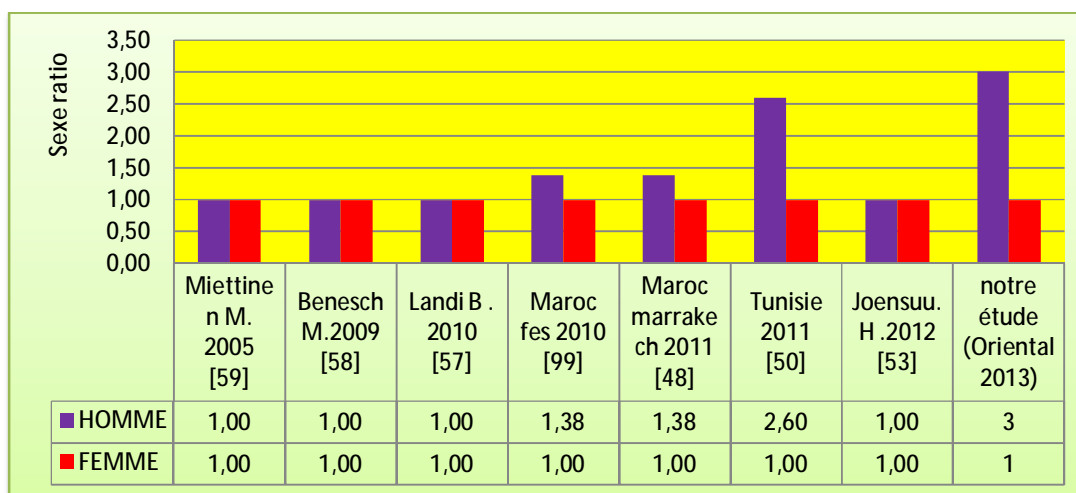
Dans notre série, l'âge moyen de survenue tout sexe confondu semble intermédiaire Il est bas par rapport à celle de chine [76] et élevé par rapport aux séries nationales [48,99] et internationales [50, 53, 57,90].



**Graphique 18 :** Répartition comparative selon l'âge moyen des différentes études

En ce qui concerne le sexe, même si certaines études internationales montrent une légère prédominance masculine, on retiendra que le sexe ratio est voisin de 1 [53, 57, 58,59]. Elles sont loin de notre série sauf celle de Tunisie [50] qui semble le plus proche avec un sexe ratio de 2.6.

Les séries nationales [48,99] montrent une prédominance masculine avec un sexe ratio de 1.4. Notre série les rejoint donc ; avec une nette prédominance masculine et un sexe ratio très élevé (estimé à 3) comme le montre la graphique suivante :



**Graphique 19 :** Répartition comparative selon le sexe ratio des différentes séries

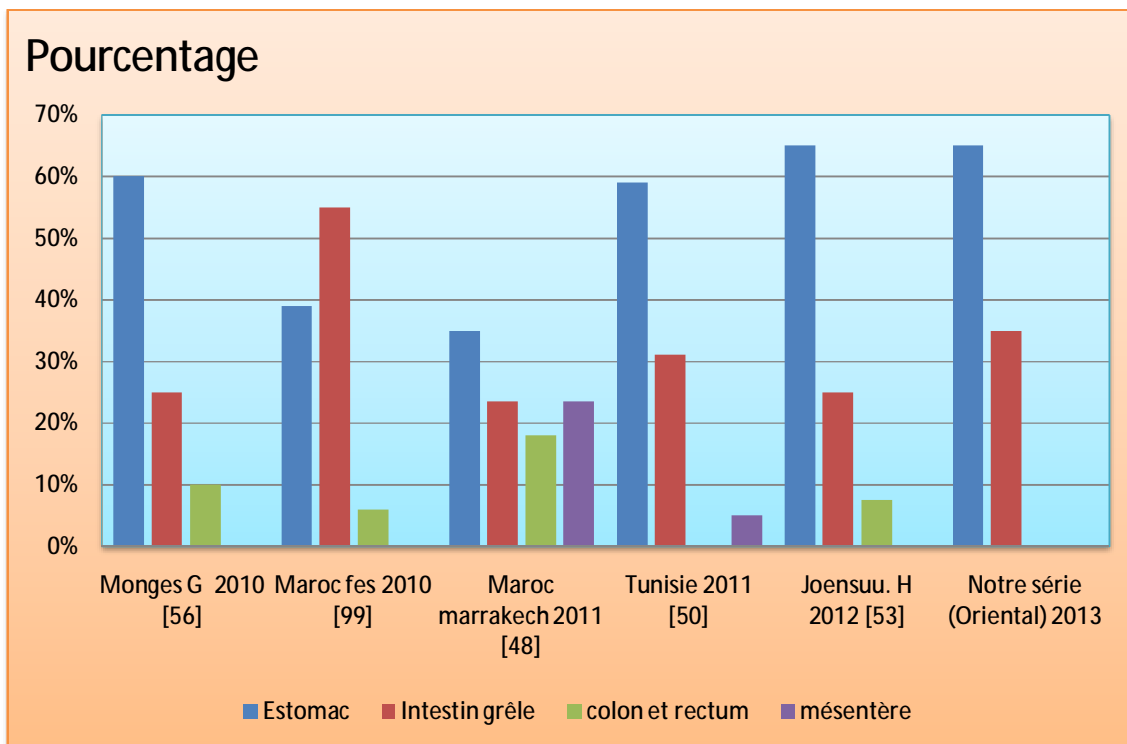
### C) Localisations :

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%), le colon et le rectum (5% - 10%), la localisation œsophagienne est de 1% [50, 53, 54,56].

Enfin, d'autres localisations primitives extradigestives peuvent se voir mais de façon très rare : grand épiploon, mésentère, rétro péritoine [56].

Notre série est proche et comparable aux séries internationales concernant la localisation gastrique et grélique. Les séries nationales montrent des exceptions puisque l'étude du Marrakech [48] a montré une fréquence exceptionnelle de la localisation mésentérique et celle de Fès [99] a objectivé une localisation grélique plus fréquente que celle de l'estomac comme le montre la graphique suivante :



Graphique 20 : Répartition comparative des différentes séries selon les localisations tumorales les plus fréquentes

#### D) Circonstance de découverte :

Les GIST sont longtemps asymptomatiques, jusqu'à ce qu'elles deviennent volumineuses ou entraînent une complication [60,61].

Leur découverte peut être fortuite, lors de la réalisation d'une endoscopie digestive haute, ou d'un scanner pour une autre pathologie ou d'une intervention chirurgicale abdominale.

Ce mode de révélation représente environ 20 % des cas [59,62].

Le mode de révélation le plus fréquent (plus de la moitié des cas) est un saignement digestif (lorsque la tumeur est ulcérée), soit à bas bruit (anémie ferriprive) soit extériorisé (hématémèse et/ou méléna). Les autres symptômes possibles sont des douleurs abdominales peu spécifiques, une masse palpable, une perforation ou une occlusion. 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 [59].

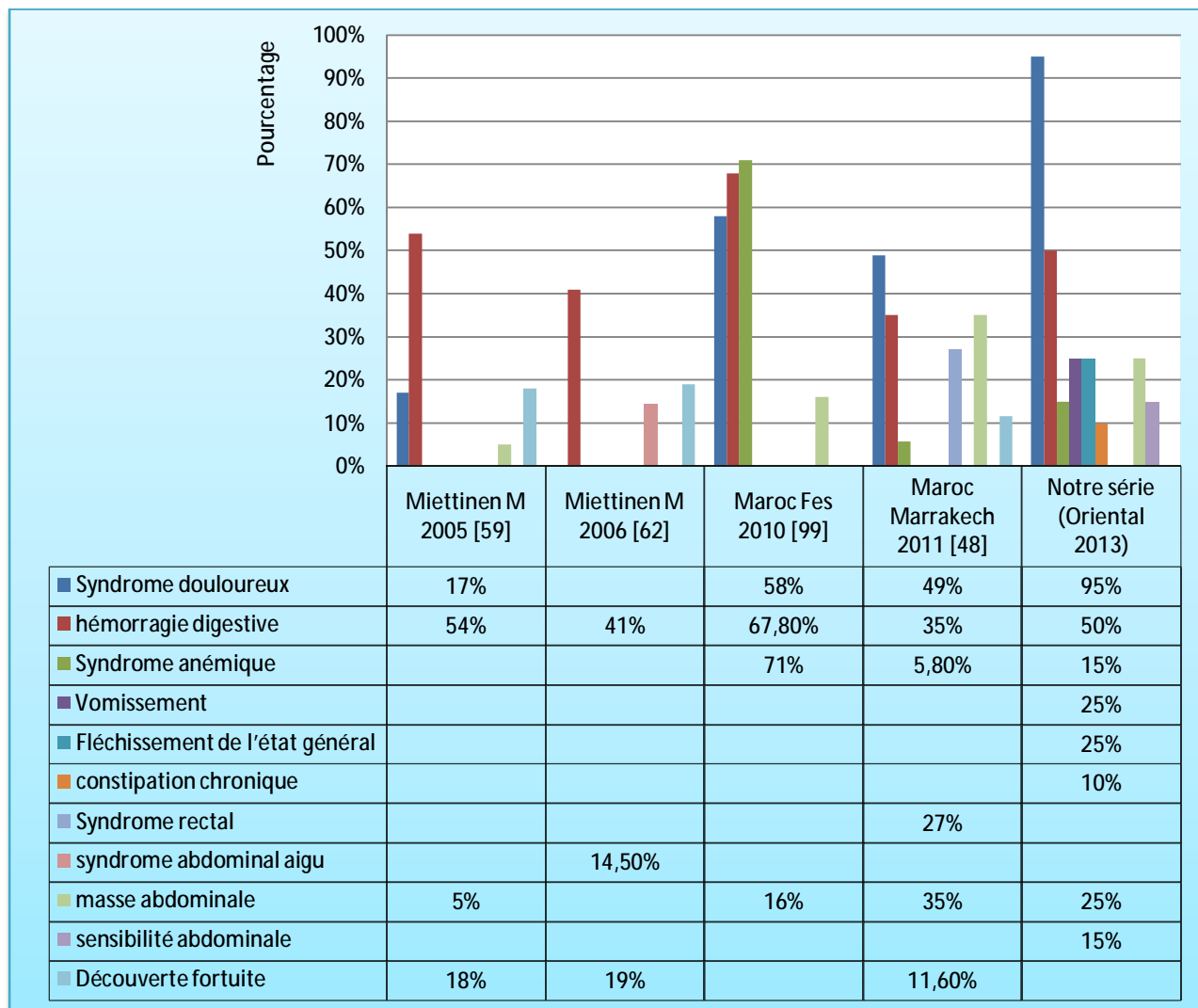
Parmi 906 cas de GIST du grêle, un saignement digestif, plus souvent occulte qu'extériorisé, est aussi le mode de révélation le plus fréquent (41 %). La découverte à l'occasion d'un syndrome abdominal aigu (14,5 %), occlusion, perforation avec hémopéritoine ou syndrome pseudo-appendiculaire, était plus fréquente que pour les tumeurs gastriques [62].

La découverte de ce type de lésion du grêle était fortuite chez 19 % des patients.

Dans notre série, les symptômes les plus fréquents sont :

- Syndrome douloureux: révélateur dans 95% des cas sous forme des épigastralgies dans 60%.; douleur abdominal atypique dans 25% ; douleur de l'hypochondre droit dans 10%.

- Une hémorragie digestive, révélatrice dans 50% des cas, sous forme d'hématémèse suivie en règle, d'explorations spécifiques (endoscopie) aboutissant souvent au diagnostic. Sa présence est d'ailleurs un facteur défavorable puisqu'elle est la traduction clinique d'une effraction muqueuse histologique.
- D'autres symptômes peuvent être révélateurs (graphique 21):



**Graphique 21 :** Répartition comparative des différentes circonstances de découverte révélatrices

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

Il est évident que l'hémorragie digestive est la seule symptomatologie la plus révélatrice dans tous les séries y compris la notre avec une fréquence plus représentative.

Dans notre série, on note aussi que la symptomatologie était riche et varié et plus fréquente par rapport à ce qui est décrite dans la littérature ; cela peut s'expliquer par la consultation à un stade tardif. En revanche on n'a noté aucune découverte fortuite dans notre série; cela peut s'expliquer par l'utilisation moins fréquente des examens para-cliniques dans certaines régions de l'oriental ainsi que le bas niveau socio-économique de la population.

#### E) Association pathologiques :

Les facteurs de risque ne sont pas connus. Des associations pathologiques rares ont été décrites [60,61]. Dans la neurofibromatose de type 1 (NF1) des cas de formes familiales de GIST multiples ont été rapportés.

La diade de Stratakis-Carney est une forme génétique très rare : GIST et paragangliome extra-surrénalien (mais pas de chondrome pulmonaire).

Dans notre série aucune de ces facteurs n'a été détecté.

##### 1) Triade de Carney :

La triade de Carney est un syndrome tumoral multifocal rare ;décrite en 1977 associant : GIST gastrique multiples (initialement léiomyosarcome épithélioïde) paragangliome extra-surrénalien et chondrome pulmonaire, ou plus souvent deux de ces tumeurs.

Secondairement ont été ajouté les léiomyomes de l'œsophage et l'adénome de la surrénale.

Dans une série de 104 patients, Zhang et al [63] ont montré une très nette prédominance de femme (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 paraît pas génétiquement transmise [63].

## 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 [64]. 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 de tumeur maligne. Sur le plan clinique 5% des patients développent des tumeurs stromales digestives symptomatiques et souvent multiples, les GIST dans le contexte de NF1 sont caractérisés par une origine le plus souvent au niveau de l'intestin grêle (duodénum, jéjunum ou iléon, 98% des cas de la série de Miettinen et al [65]) et leur caractère souvent multifocal. Sur le plan moléculaire, la majorité des cas ne présente pas de mutation de KIT ou de PDGFRA, et ces tumeurs sont moins sensibles aux inhibiteurs de tyrosine kinase comme l'imatinib.

## 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 [66, 67]. Les GIST sont en règle multifocaux 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. La présence de lentigines, l'hyperpigmentation cutanée, ainsi qu'une mastocytose cutanée font partie des autres manifestations cliniques de ces formes familiales [6, 67, 68]. 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 gastrique à des paragangliomes constitue une autre forme familiale de GIST.

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 [69].

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.

Une présentation récente a montré l'existence de mutation des gènes SDHB, C et D dans des GIST d'allure sporadique et n'ayant pas de mutation de KIT ou de PDGFRA [70].

## II) ETUDE PARACLINIQUE

### A) Echographie :

Les GIST se présentent le plus souvent comme une masse arrondie de la paroi digestive.

Si elle est de grande taille, son volume contraste avec l'absence de ganglion. Plus rarement la masse est mal limitée, endophytique ou polyploïde.

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.

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 [72].

Dans notre série, l'échographie abdominale, réalisée chez 6 patients, a montré la tumeur dans 5 cas sur 6, soit dans 83,33% des cas.

## B) Endoscopie :

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

L'aspect endoscopique des GIST est celui d'un nodule régulier, sous muqueux recouvert par une muqueuse normale [71]. 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. Les GIST gastriques duodénales et colorectales sont ainsi accessibles aux endoscopies de routine.

Désormais, les explorations endoscopiques du grêle sont aussi devenues très performantes.

La vidéo-capsule endoscopique peut permettre de détecter des tumeurs de petite taille [57]. L'aspect est similaire à celui observé en endoscopie standard.

L'entérocapsule double ballon, qui permet une exploration étendue du grêle est un examen de deuxième intention ciblé sur des anomalies suspectées à la vidéo-capsule ou à l'entéroscanner.

Le recours à une entérocapsule per-opératoire est désormais devenu exceptionnel.

Les biopsies endoscopiques sont le plus souvent négatives, les GIST se développant à partir de la musculature du tube digestif [57].

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 ( mucoséctomie , dissection sous-muqueuse), mais pour des lésions qui siègent réellement dans la sous-muqueuse.

Elles sont encore contre-indiquées en cas de suspicion de GIST, car le risque de perforation est majeur pour les lésions qui siègent dans la musculature.

Des procédures sont néanmoins en évaluation en Asie notamment où l'on associe résection de la GIST et suture par voie endoscopique de la paroi de tube digestif.

Dans notre série la FOGD a montré dans 2 cas sur 9 soit 22.22% des cas, en des tumeurs sous muqueuses.

Des biopsies endoscopiques ont été réalisées 9 fois, et avaient confirmé le diagnostic de tumeur stromale dans 7 cas soit 77.77%.

### C) 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.

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 [57]. 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 %.

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 [72].

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 musculuse (Fig.11) [71].



Figure 11 : Aspect écho-endoscopique d'une GIST gastrique [71]

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

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 [57,71].

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 [71].

Peu d'études de qualité ont cependant évalué précisément les performances de l'écho-endoscopie pour différencier les GIST des autres tumeurs sous-muqueuses. Dans une série de 44 patients, l'écho-endoscopie permettait de porter le diagnostic présomptif de GIST avec une sensibilité de 95 % mais une spécificité de 72 % seulement [71].

L'aspect écho-endoscopique des GIST 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 difficile ou impossible à préciser.

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

Environ la moitié des lésions sous-muqueuses de l'estomac se développent dans la musculature, et il s'agit généralement de GIST.

L'écho-endoscopie permet un diagnostic probabiliste de GIST avec une sensibilité et une spécificité élevées, mais qui n'est pas parfaitement déterminée [71].

Dans notre série, aucun patient n'a bénéficié de cet examen, vu sa non disponibilité à l'hôpital et le niveau socioéconomique bas des patients ne se permettant un tel examen très onéreux.

#### D) Tomodensitométrie :

Il existe des caractéristiques tomodensitométriques évocatrices de GIST (Fig. 12).

Il s'agit de tumeurs souvent volumineuses, ayant un développement plutôt extraluminal, à rehaussement périphérique, et peu infiltrantes en périphérie [60, 61]. Les tumeurs volumineuses sont volontiers hétérogènes avec des zones nécrotiques.

L'extension ganglionnaire est exceptionnelle.

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-luminale. 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 [61].

En effet, les carcinomes ont tendance à avoir une extension ganglionnaire et aux organes de voisinage rapide. Dans les lymphomes, on observe généralement un épaissement circulaire de la paroi digestive et une extension ganglionnaire.

Les tumeurs endocrines du grêle sont souvent associées à une réaction desmoplastique avec mésentérite rétractile et une extension ganglionnaire.

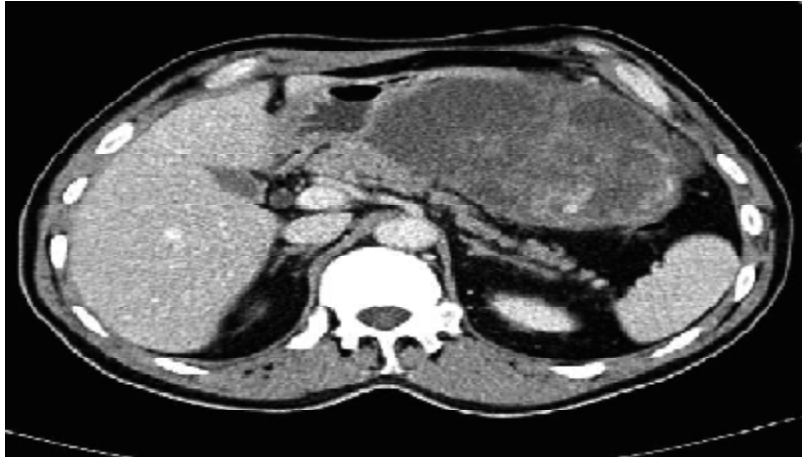


Figure12. . Aspect scannographique d'une volumineuse GIST gastrique [61].

#### E) IRM :

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 [73].

L'IRM par ses capacités d'étude multi-planaire, permet une bonne étude des rapports de la tumeur avec les organes adjacents [72, 74]. 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. Les lésions sont relativement homogène en pondération T1, hétérogène plutôt en hyper signal en pondération T2.

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 [76].

#### F) TOGD [77]:

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%.

Dans notre série il a été effectué 1 seul fois, objectivant une image lacunaire d'allure néoplasique

### G) TRANSIT DU GRELE :

Le transit du grêle est l'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 [78, 79].

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 [79].

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 [79, 80, 81, 82]. Une tumeur à développement exoluminal, réalise une empreinte extrinsèque sur l'anse digestive [82]. Les tumeurs à développement sous-muqueux ont tendance à effacer les plis normaux et à éroder la muqueuse responsables ainsi d'une ulcération centrale avec un profond cratère faisant communiquer la tumeur avec la lumière digestive [83, 84, 85]. 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 une fin pertuis [86].

### H) L'ENTEROSCOPIE ENTEROSCANNER ET VIDEOCAPSULE [88]

L'entérocopie, l'entérocanner et la vidéo capsule sont les examens les plus sensibles pour visualiser une tumeur du grêle.

## I) PONCTION BIOPSIE A L'AIGUILLE FINE :

Les biopsies endoscopiques sont souvent trop superficielles, donc non contributives, car la tumeur se développe dans la sous séreuse et épargne le plus souvent la muqueuse, le diagnostic histologique est réalisé dans la majorité des cas sur la pièce opératoire [60, 61].

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.

Lorsque la résection n'est pas d'emblée réalisée (tumeur localement avancée métastatique...), une confirmation diagnostique est nécessaire.

L'examen de choix est la ponction-aspiration sous écho-endoscopie.

La ponction par voie transpariétale comporte en outre un risque théorique d'essaimage péritonéal, et cette voie est surtout utilisée en cas de GIST métastatique [60, 61].

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 [57]. 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.

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 plus faible [57].

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 [60, 61]. 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 [57].

Dans une étude de Colon et al [58], 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.

Cependant, Ando et al [188 ] 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 [56, 59, 60].

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 [40]:

Si la tumeur paraît résécable et le patient est opérable, une ponction biopsie préopératoire doit être discutée en comité multidisciplinaire. 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 envisagée (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, autre sarcome, 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 mutilante.

## J) LA TOMOGRAPHIE PAR EMISSION DE POSITRON [87]:

L'intérêt d'un examen corps entier de TEP au FDG dans le bilan d'extension apparaît limité en raison de la rareté de la lésion extra abdominale et sa sensibilité inférieure à celle de la TDM (fig.13).

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 8eme jour de traitement beaucoup plus précocement que la TDM (fig14).

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 rétrospective utilisant l'imatinib ou de nouvelles molécules.

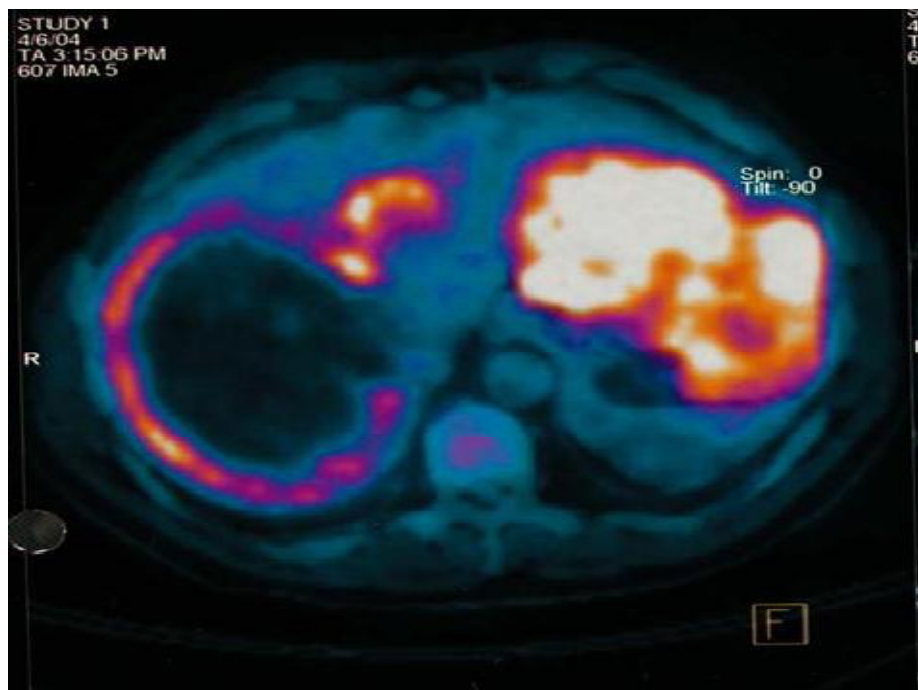


Figure 13 : Une TEP montrant la fixation de FDG par une GIST [87]

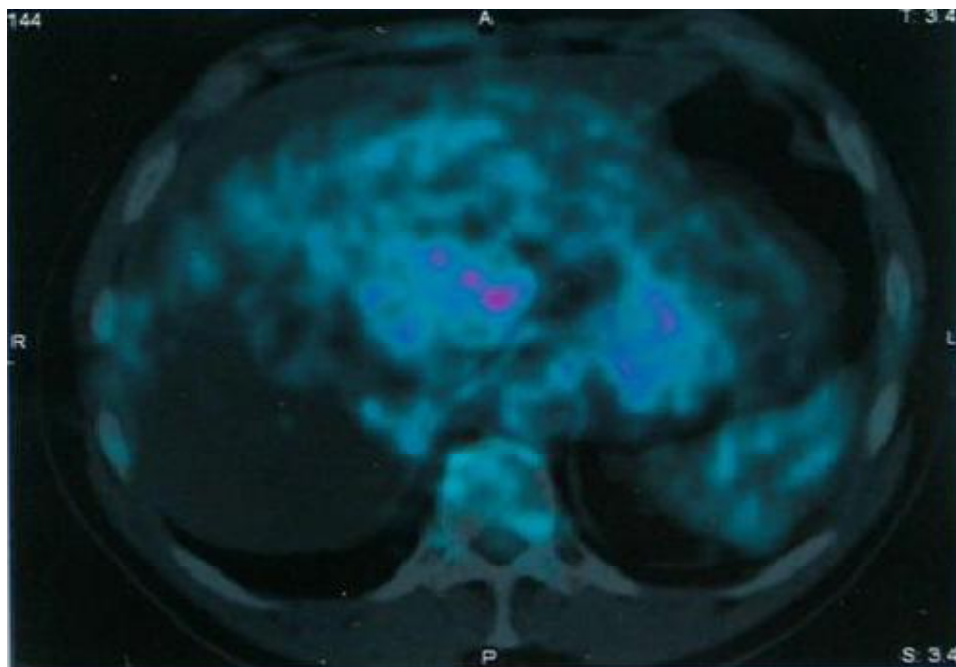


Figure 14 : La TEP après traitement par imatinib 400mg/j [87]

## K) Biologie :

Elle n'est pas contributive :

-L'anémie est la conséquence directe du saignement. Une anémie chronique peut être un signe d'appel, et révéler une tumeur stromale silencieuse.

-Un syndrome inflammatoire biologique avec une VS élevée dès la première heure, et une CRP augmentée.

-Une hyperleucocytose à polynucléose neutrophile.

-Des troubles hydro-électrolytiques.

-Insuffisance rénale fonctionnelle.

-Une élévation du CA 125 a été décrite dans certaines séries mais sans réel lien prouvé.

-les autres anomalies sont rares : une cytolyse + ou- une cholestase hépatique en cas de lésions hépatiques secondaires, signe de complication infectieuse tumorale.

## III) ETUDE ANATOMO-PATHOLOGIQUE :

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).

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 [89].

## A) Caractéristiques macroscopiques

La plupart des GIST se développent dans l'épaisseur de la paroi digestive, à partir de la musculature, 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".

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). 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.

En coupe, les tumeurs sont grossièrement arrondies ou ovoïdes, à surface lisse ou bosselée, bien limitées, formées d'un tissu d'aspect encéphaloïde pseudo-encapsulé, de consistance plus ou moins ferme et de couleur blanchâtre.

Les lésions de petite taille sont habituellement homogènes.

Les lésions plus volumineuses présentent souvent des remaniements nécrotiques ou hémorragiques, myxoides, ou une dégénérescence pseudo-kystique.

(20.91).



Figure 15: Image per-opératoire d'une tumeur stromale gastrique [92]

## B) Caractéristiques microscopiques :

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 musculature et sont bien limitées [93, 94].

Les tumeurs stromales sont très hétérogènes quant à leurs caractères histologiques et ultra-structuraux [59, 95].

Elles se divisent en trois types principaux suivant l'aspect :

### a) Type fusiforme [97] :

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

Les cellules tumorales 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, parfois associé à des amas de collagène PAS positif, ou « fibres skénoïdes », caractéristiques des tumeurs de localisation grêle.

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

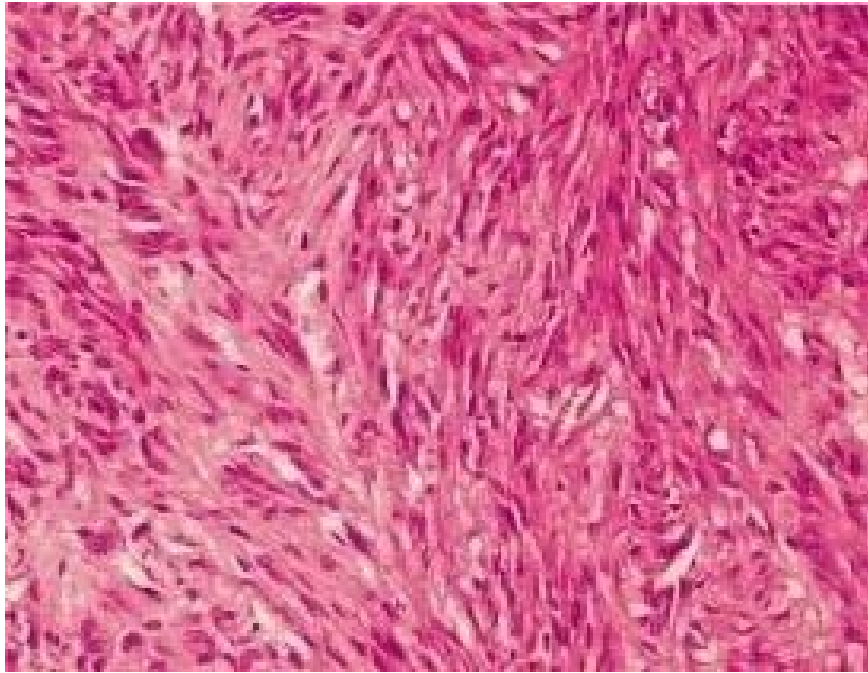


Figure16: Aspect histologique d'une tumeur stromale constituée de cellules fusiforme [97]

b) Type épithélioïde [97] :

Le deuxième aspect microscopique typique, observé dans environ 20 % des cas.

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, un noyau en position centrale à chromatine relativement dense, plus volumineux, est souvent bordé d'un halo clair.

Ce type histologique concerne 40 % des localisations gastriques.

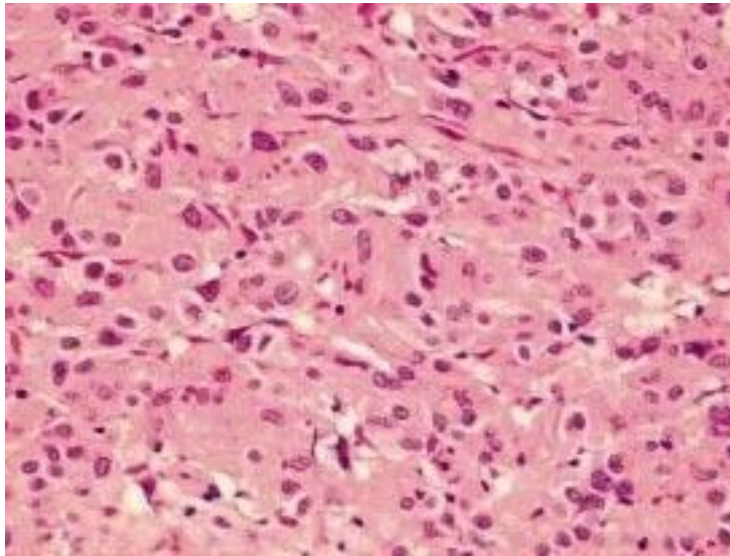


Figure 17: Aspect histologique d'une tumeur stromale constituée de cellules épithélioïdes [98]

c) Cas particuliers [20] :

La troisième catégorie (10 %) correspond au type mixte, associant éléments fusiformes et épithélioïdes.

De nombreuses variantes histologiques existent et peuvent être trompeuses :

La forme pléiomorphe et la forme à stroma myxoïde.

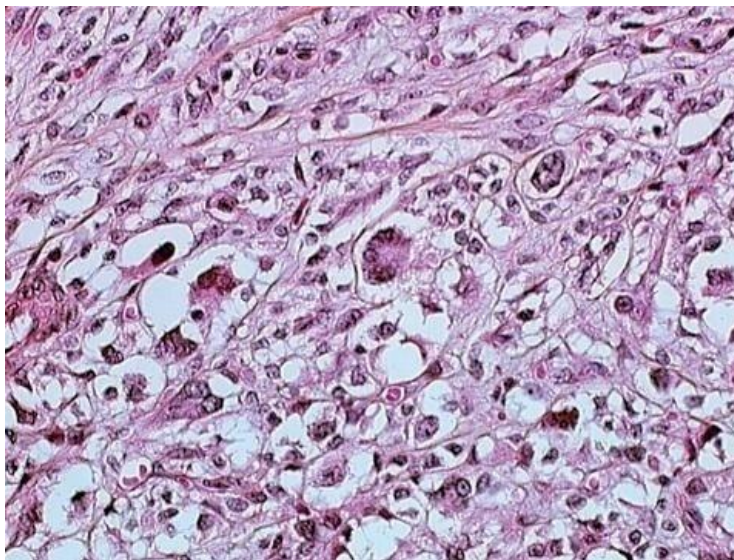
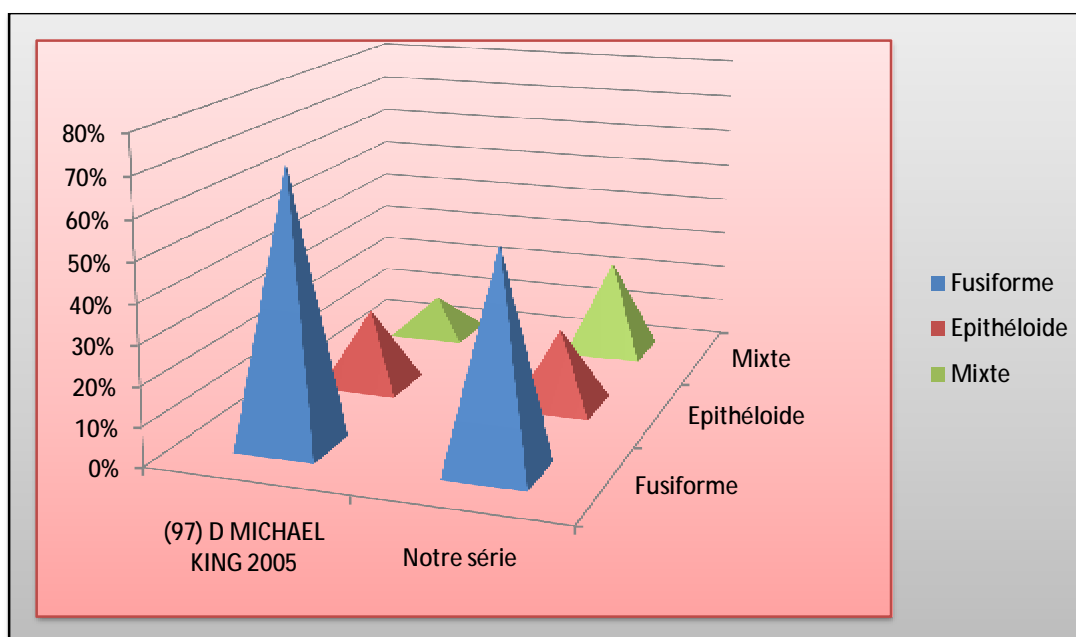


Figure 18: Aspect microscopique d'une tumeur stromale constituée de cellules épithélioïdes atypiques pluri-nuclées [22]

Notre étude microscopique a montré une prédominance de type fusiforme (55%) comme le cas dans la littérature :



Graphique 22 : comparaison de la répartition des différents types cellulaires

#### d) Variations histologiques en fonction de la localisation anatomique

Les localisations œsophagiennes, 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 épithéloïde [33].

Les tumeurs stromales de l'intestin grêle (SIST) contiennent parfois des fibres skénoïdes [50].

Notre série rejoint approximativement ce qui est décrite dans la littérature : l'aspect histologique était variable dans l'estomac avec une fréquence de type fusiforme et épithéloïde égaux de 36.3 % . Le cardia a été représenté par le seul type fusiforme qui était prédominant dans l'intestin grêle.

Le type mixte-absent dans le cardia- avait représenté 27.3% dans l'estomac et 28.6% dans l'intestin grêle (voir graphique12).

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.

### C) Caractéristiques immunohistochimiques :

L'immunohistochimie est une étape indispensable à la démarche diagnostique positive et différentielle (Tableau 9).

La technique de détection du complexe antigène-anticorps fait généralement appel au « complexe avidine-biotineperoxydase » (ABC/PO) [22, 98, 100].

Tableau 9 : Marqueurs tumoraux de groupes des tumeurs stromales gastro-intestinales [21]

Marqueur tumoral	Commentaire
PS100 GFAP	Cellules schwannienne
Desmine Vimentine	Différenciation Musculaire
Actine musculaire lisse	Différenciation Musculaire lisse
Myogenine	Différenciation Musculaire striée
CD34 C-KIT	Différenciation endothéliale et marqueurs des tumeurs stromale gastro-intestinal.

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 [54, 96, 101].

### 1) La protéine KIT (CD117)

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 [20].

#### a) 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, USA). Selon Miettinen et al. Les meilleurs anticorps sont les anticorps polyclonaux.

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 (pour European Society for Medical Oncology) a recommandé de ne pas utiliser de technique de restauration antigénique.

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 [54].

Il est important que chaque laboratoire travaille au mieux dans son propre environnement en [102].

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 [2].

#### b) Immunodétection de KIT : interprétation

L'examen des coupes doit commencer par la recherche et l'analyse de témoins positifs internes : mastocytes, dans tous les types de prélèvement. Et les ICC, autour du plexus myentérique d'Auerbach, utilisable uniquement sur pièce d'exérèse chirurgicale [2].

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

La localisation cellulaire [4, 93, 103, 104].

L'intensité du marquage [105, 106].

Le pourcentage de cellules tumorales.

La plupart présente une positivité diffuse et homogène (90 %). Dans certains cas, seule 10 à 20 % sont KIT positives. Il faudra faire particulièrement attention à l'interprétation d'une positivité très focale (moins de 10 % des cellules tumorales) [20].

#### c) Le cas particulier des GIST KIT négatives

Elles représentent au maximum 5 % des cas de GIST [2, 20].

Avant de proposer le diagnostic de GIST KIT négatives, des précautions doivent être prises : des lésions inertes; des erreurs techniques, un problème d'échantillonnage ...[2].

Il faut également connaître deux cas particuliers :

- le cas de certain GIST traités par imatinib, ou dans les lésions métastatiques
- le cas de certain GIST congénitales [2].

#### d) Spécificité de l'immunomarquage

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'immuno-réactivité 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 [20, 102].

Dans notre série le CD 117 a été réalisée chez 14 patients dont tous était positif soit (100%) dans les 6 autres cas restants dans lesquels CD 117 n'a pas été recherché vu son indisponibilité le CD 34 était positif ce qui a permis de retenir le diagnostic de GIST.

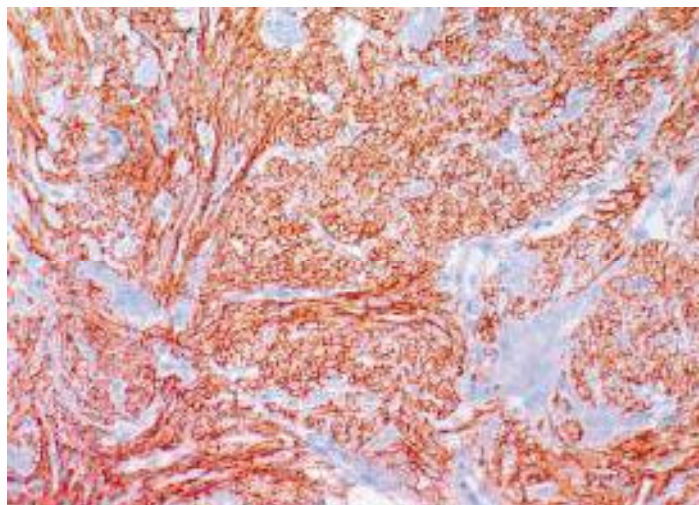


Figure 19 : Marquage immunohistochimique d'une tumeur stromale par l'anticorps C-KIT [98]

## 2) 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 [20, 108].

### a) 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 [54].

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 [22 108].

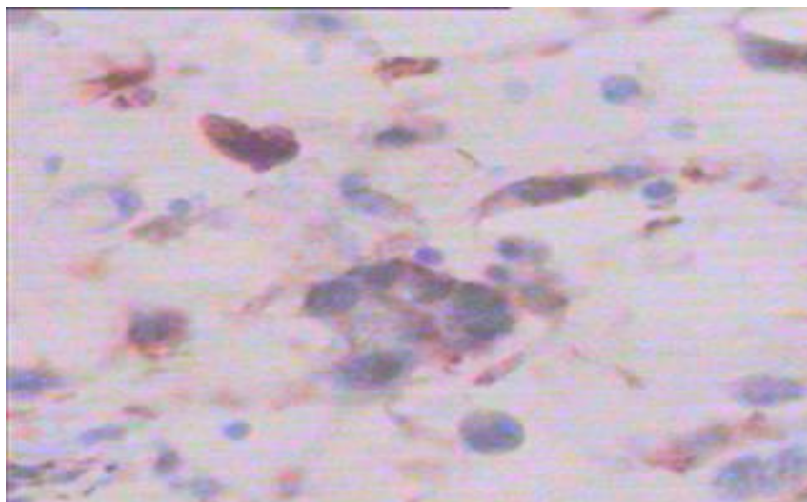
Elle varie de 90 %, dans les localisations rectales ou œsophagiennes, à 47 % au niveau de l'intestin grêle [20].

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 [108].

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.

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 [4].

Dans notre série 15 sur 20 cas ont exprimé CD34 (soit 75%), CD 34 était négatif dans 5 cas, cependant l'immunomarquage au CD 117 était positif ce qui a permis de retenir le diagnostic de GIST.



**Figure20** : La coloration brune des cellules fusiformes indique l'expression du récepteur CD 34.

#### b) Actine musculaire lisse (SMA)

L'actine musculaire lisse (SMA) est exprimée par la cellule musculaire lisse, la cellule myoépithéliale et le myofibroblaste . Son isotype  $\alpha$  (SMA $\alpha$ ) est un marqueur spécifique de la différenciation des muscles lisses.

30 à 40 %des GIST présentent une positivité pour elle, le plus souvent focale [20] ; et qui est fréquente dans les S1ST, rare dans les GIST œsophagiennes et rectales.

Son expression est corrélée à celle de CD34 [4].

Dans notre série 6 tumeurs sur 7 ont présenté une différenciation musculaire soit 85.71% des cas (positive à l'actine musculaire lisse).

#### c) 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 [109] qui doit rester focale [110].

Le diagnostic doit être reconsidéré soigneusement devant une forte expression

Dans notre série la desmine a été exprimé dans (1cas sur 3) soit 33.33%.

d) 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 [20].

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 [54].

Dans notre série 3 tumeurs sur 6 a présenté une différenciation nerveuse (positive à la PS100) , soit 50% des cas.

3) Marqueurs complémentaires facultatifs [20] :

a) 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 SMA $\alpha$  [111].

HCD est retrouvé dans certains tumeurs : Léiomyomes, angiomyoléiomyomes, léiomyosarcomes ainsi que dans les GIST (>80%).

Sa présence dans les GIST suggère donc une différenciation musculaire lisse [96, 101].

Dans notre série caldesmone était positif dans (2cas sur 3) soit 66.66%.

b) 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 [22, 107].

c) Le neurone spécifique enolase (NSE) :

Sa positivité dans les tumeurs stromales varie de 10 à 30%. [4, 110] Ce sont les cellules aux caractéristiques neuroïdes en microscopie électronique tel les GANT qui expriment ce marqueur de façon plus fréquente.

d) 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) Les nouveaux marqueurs potentiels des GIST : [20]

a) La protéine DOG1 :

Elle est proposée comme un marqueur sensible et spécifique 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 [20].

Dans notre série dog1 était positif dans 2 cas.

b) La protéine kinase C thêta (PKCh) :

Plusieurs études ont confirmé sa surexpression dans les GIST, y compris celles KIT-négatives et dans les GIST associées à des mutations du gène Pdgfra [20].

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

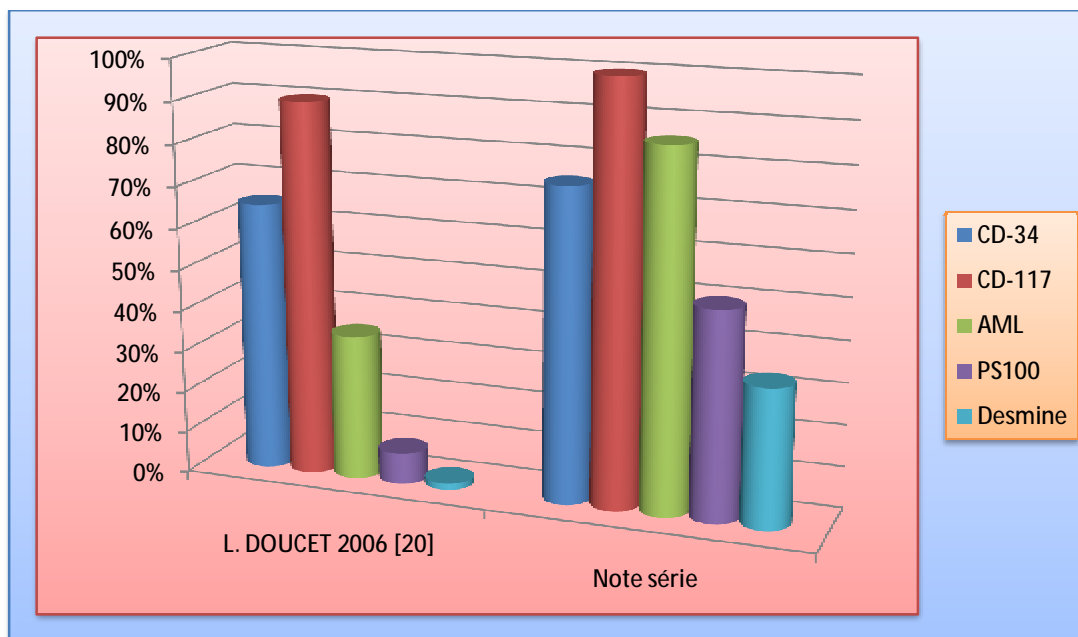
#### 5) Marqueurs pronostiques :

Un taux de cellules positives au facteur de prolifération Ki67 (MIB1) supérieur à 10 % était associé à un risque élevé de récurrence.

Ce marqueur n'a pas été recommandé comme devant faire partie de l'analyse systématique en routine.

Dans notre série ki-67 était positif dans (3 cas sur 4) soit 75%.

D'autres marqueurs de prédiction de malignité sont en cours d'évaluation comme p16, PTEN ou CD44 [20].



Graphique 23 : Répartition comparative des marqueurs selon leur positivité

On constate que notre série rejoint celle de la littérature concernant les marqueurs CD-117 et CD-34 en montrant une forte sensibilité. Pour les autres marqueurs le nombre limité de ces marqueurs dans notre contexte empêche l'établissement exact d'une réelle comparaison.

**Tableau 10 : Principales études immunohistochimiques des tumeurs stromales**

**Digestives [22]**

Auteurs/année	N	Vimentine	Alpha-actine Musculaire lisse	Desmine	Protéine S100	CD34	CD117
Franquement 1992	46	94%	47%	27%	15%	–	–
Ma1993	63	97%	38%	6%	8%	–	–
Mikhael et al 1994	57	–	–	–	–	81%	–
Van de Riin et al 1994	23	–	61%	26%	–	83%	–
Miettinem et al 1995	94	–	28%	3%	1%	67%	–
Kindblom et al 1998	78	100%	15%	0%	0%	72%	100%
Hirota et al 1998	49					82%	94%
Sarlamo-Rikala et al 1998	85	–	–	–	–	56%	81%
Sircar et al 1999	34	100%	–	0%	0%	68%	88%
Seidal et al 1999	64	97%	18%	6%	0%	47%	79%
Notre série	20	–	85.71%	33.33%	50%	75%	100%

- ✓ En conclusion, Nous avons donc vu que la très grande majorité des GIST expriment de façon constante et intense la protéine KIT, et peuvent également exprimer d'autres marqueurs tels que CD34, SMA ou la desmine, même s'ils ne sont pas indispensables au diagnostic.
- ✓ Mais il est aussi 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.

## D) Caractéristiques moléculaires [2]

Ce qui est spécifique des GIST n'est pas la nature du gène impliqué mais le type et le siège des anomalies moléculaires. Deux gènes cibles : Kit et Pdgfra sont majoritaires.

### 1) Indications de la recherche d'altérations des gènes Kit et Pdgfra

Les GIST KIT négatives ou dont l'histologie est atypique.

Notons que les mutations de Kit sur les exons 11 et 9 sont pratiquement pathognomoniques des GIST.

Bien que quelques GIST familiales présentent des mutations constitutionnelles, leur fréquence est inférieure à 1 %.

### 2) 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.

### 3) D'autres anomalies génétiques [51, 112]

Des anomalies récurrentes ont été décrites, notamment les pertes en 14q et 22q.

✓ En conclusion, des altérations de gènes codant pour KIT et PDGFRA sont présentes dans plus de 80 % 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 [2].

## E) Diagnostic différentiel des GIST [20]

Le risque actuel est probablement au sur-diagnostic.

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

Tableau 11 : Diagnostic différentiel des GIST selon les critères immunohistochimiques.

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

### 1) Léiomyomes [113, 114]

Bien qu'ils soient rares dans le tube digestif, les léiomyomes sont très fréquents au niveau de l'oesophage, très rares dans l'estomac et dans l'intestin grêle. Ils peuvent siéger également 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 [115, 116]

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'œsophage, et exceptionnelle au rectum.

Le schwannome est bien limité, développé dans l'épaisseur de la paroi.

Histologiquement, le schwannome est fait 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 nécroticohémorragiques.

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

Contrairement à c-Kit (négatif), la protéine S100 présente une positivité vive et diffuse alors que les anticorps anti-KIT, anti-PDGFR $\alpha$  et anti-CD34 sont négatifs et sont également négatifs pour la desmine et l'actine musculaire.

La nestine et la protéine gliale fibrillaire sont généralement positives.

## 3) Polype fibroïde inflammatoire

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

#### 4) Tumeur desmoïde (fibromatose intra-abdominale)

Son aspect est évocateur microscopiquement. L'immunohistochimie n'est pas indispensable.

#### 5) Léiomyosarcome

Les GILMS (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 intraluminaux 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. Chez la femme, les récepteurs hormonaux œstrogènes et progestérone doivent compléter l'étude immunohistochimique.

#### 6) Liposarcome indifférencié

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

#### 7) Mélanome [33]

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

Les marqueurs mélaniques (HMB45, MélanA) sont positifs.

#### 8) Tumeur fibreuse solitaire [118]

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

#### 9) Séminome [119, 120]

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.

#### 10) Carcinome sarcomatoïde [113] :

L'analyse immunohistochimique montre un marquage positif pour la cytokératine, pour le CD34 et le CD117.

#### 11) Sarcome de kaposi [117]:

Le CD31 (marqueur endothélial spécifique) est positif dans le sarcome de kaposi et négatif dans les tumeurs stromales.

Le CD117 n'est exprimé que rarement dans le sarcome de kaposi.

#### 12) Tumeur myofibroblastique inflammatoire

#### 13) Sarcome du stroma endométrial

#### IV- PRONOSTIC ET CRITERES DE MALIGNITE :

Les GIST sont des tumeurs ayant probablement toutes un certain potentiel de malignité [4].

Des rechutes tardives sont possibles même pour les petites GIST.

Certains auteurs ont proposé de classer les tumeurs stromales digestives en fonction de leur risque de comportement agressif.

L'évaluation du pronostic après la résection complète d'une GIST primitive est cruciale. En effet, plus d'un tiers des patients opérés n'auront jamais de récurrence beaucoup de patients décéderont de l'évolution tumorale [123].

Afin d'apprécier le degré de malignité des tumeurs stromales de notre série nous sommes basés essentiellement sur la taille tumorale et la localisation (chez tous les malades) retrouvant ainsi 18 tumeurs dont la taille est supérieure à 5 cm ainsi que sur l'index mitotique chez 17 malades.

##### A) La taille tumorale :

Est un facteur important et la difficulté est d'établir un seuil de malignité.

Ainsi des tumeurs de plus petite taille moins de 2 cm sans mitose visible ont pu se révéler métastatiques. Cependant Une tumeur de plus de 5 cm de diamètre est actuellement considérée comme maligne [4, 124, 125].

Des séries récentes suggèrent la fréquence élevée de GIST gastriques de petite taille (< 10 mm de diamètre) chez l'adulte après 50 ans, dont l'évolutivité n'est pas certaine et qui pourraient même régresser [126, 127].

La mutation de KIT est un phénomène précoce, mais d'autres anomalies seraient responsables de l'évolutivité ou non des petites GIST.

De plus, le risque d'évolution maligne des GIST de l'estomac semble très faible ou nul quand elles mesurent moins de 2 cm de diamètre (tableau 11) [61, 128].

La vitesse de croissance éventuelle des petites GIST gastriques semble variable.

Dans notre série, nous nous sommes basés essentiellement sur la taille tumorale (chez tous les malades) retrouvant ainsi 18 tumeurs dont la taille est supérieure à 5 cm.

## B) L'index mitotique :

Pose le même problème de valeur seuil. La tendance actuelle est de la prudence au delà de 5 mitoses pour 50 champs [124, 125, 129].

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

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 mm<sup>2</sup> ; ce qui, sur les microscopes actuels, correspond à 20 à 25 champs au grossissement  $\times 40$  au lieu des « 50hpf » indiqués dans les publications [129].

Tableau 12 : Risque évolutif des tumeurs stromales gastro-intestinales selon la classification du NIH [4]

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

NIH: National Institute of Health; HPF: champ à fort grossissement (high power field).

La valeur proposée pour ces deux valeurs varie selon la localisation dans le tractus digestif .La localisation constitue donc un facteur pronostique.

### C) La localisation :

De grandes séries rétrospectives ont permis de préciser ces données, mettant en évidence en outre l'importance du siège de la tumeur sur le risque de récurrence [121].

Globalement, les GIST de siège gastrique sont plus souvent de type épithélioïde et d'assez bon pronostic, tandis que les GIST du grêle, du colon et du rectum sont plus souvent constituées de cellules fusiformes, et plus agressives.

La classification de Fletcher est maintenant remplacée par la classification de Miettinen qui prend en compte la localisation tumorale en plus de la taille et de l'index mitotique.

Tableau 13 : Tableau de la classification pronostique des GIST d'après Miettinen et

Lasota [121] et Emile [130] (2009)

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

-Le compte mitotique sur "50 hpf" est évalué sur une surface de 5 mm<sup>2</sup> (soit 20 à 25 champs X 400 sur des microscopes récents).

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

Les chiffres sont basés sur le suivi à long terme d'études portant sur 1055 GIST gastriques, 629 GIST jéjuno-iléales, 144 GIST duodénales et 111 GIST rectales (AFIP : Armed Forces Institute of Pathology).

Il existe des différences entre les 2 classifications. Ainsi, environ 20 % des patients classés en haut risque ou risque intermédiaire selon le NIH sont à plus bas risque selon AFIP. C'est notamment le cas des GIST gastriques de 5 à 10 cm avec moins de 5 mitoses [128].

D'autres classifications ont été proposées et parmi elles celle de Joensuu dérivée de celle du NIH vise notamment à mieux scinder les GIST à risque intermédiaire et élevé, et intègre le caractère péjoratif d'une perforation [131].

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

#### D) Les marges de résection :

Des marges infiltrées sont associées à un mauvais pronostic [124].

Le taux de survie médian est plus élevée chez les patients ayant subi une résection complète (37 Mois) par rapport à ceux qui ont subi une résection incomplète (10 Mois) [21].

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

#### E) La morphologie [124]:

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

#### 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 [132, 133, 134].

Effraction muqueuse est un facteur de mauvais pronostic [135].

#### G) La nécrose tumorale, les zones hémorragiques [135]:

Sont de mauvais pronostic.

#### H) La densité cellulaire [124, 150]:

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

#### I) Le pléomorphisme cellulaire et les atypies cytonucléaires [150]:

Les atypies cytonucléaires sont citées comme un facteur de mauvais pronostic. Pour la plupart des auteurs, le pléomorphisme cellulaire n'est pas corrélé à une évolution tumorale agressive.

## J) Les marqueurs immunohistochimiques :

Les marqueurs de prolifération tels le Ki 67, et proliferating cell nuclear antigen (PCNA) [124, 136, 137] sont non opérateurs dépendants.

Un index de prolifération élevé supérieur à 10% est en faveur de la malignité [20].

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

## K) Cytogénétique et profil mutationnel :

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. 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 [124, 138]. 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 wt ou avec mutation du PDGFR $\alpha$  continuent à progresser sous imatinib [168]. Les tumeurs comportant une mutation de l'exon 9 de kit ont une sensibilité intermédiaire au traitement par l'imatinib [124, 139].

Les aberrations cytogénétiques sont impliquées dans la progression tumorale surtout des formes métastatiques [124, 139].

## L) L'activité télomérase [124, 140]:

La télomérase est une enzyme capable de rajouter des séquences télomériques aux extrémités des chromosomes.

Son activation entraîne l'immortalisation de la cellule tumorale.

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

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

Aucun critère n'étant suffisant à lui seul d'évaluer le pronostic, l'intégration de plusieurs critères à une classification pronostique est nécessaire.

## V) TRAITEMENT

### A) Traitement chirurgical.

La chirurgie est le traitement de base des tumeurs stromales du tube digestif cependant celle-ci n'est pas possible dans certaines situations [141, 142] :

En cas de 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.

#### a) Bilan pré-thérapeutique :

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

##### 1) Le bilan d'extension :

Il comporte :

Un scanner spiralé thoraco-abdomino-pelvien en trois temps. C'est l'examen essentiel.

Une écho-endoscopie : qui est généralement réalisée à l'étape diagnostique dans les TSD (tumeurs stromales digestives) de taille limitée du tractus digestif haut ou du rectum.

Une IRM : notamment en cas de TSD du rectum.

Un PET-Scan (scintigraphie au FDG-glucose) en cas de doute sur une lésion métastatique à la TDM et/ou à l'IRM [143].

## 2) Le bilan d'opérabilité :

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

### b) Voies d'abord :

#### 1) La chirurgie conventionnelle [144]:

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

#### 2) La coeliochirurgie :

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.

La résection doit alors être effectuée avec des marges saines, sans effraction tumorale et avec une extraction protégée [124, 141].

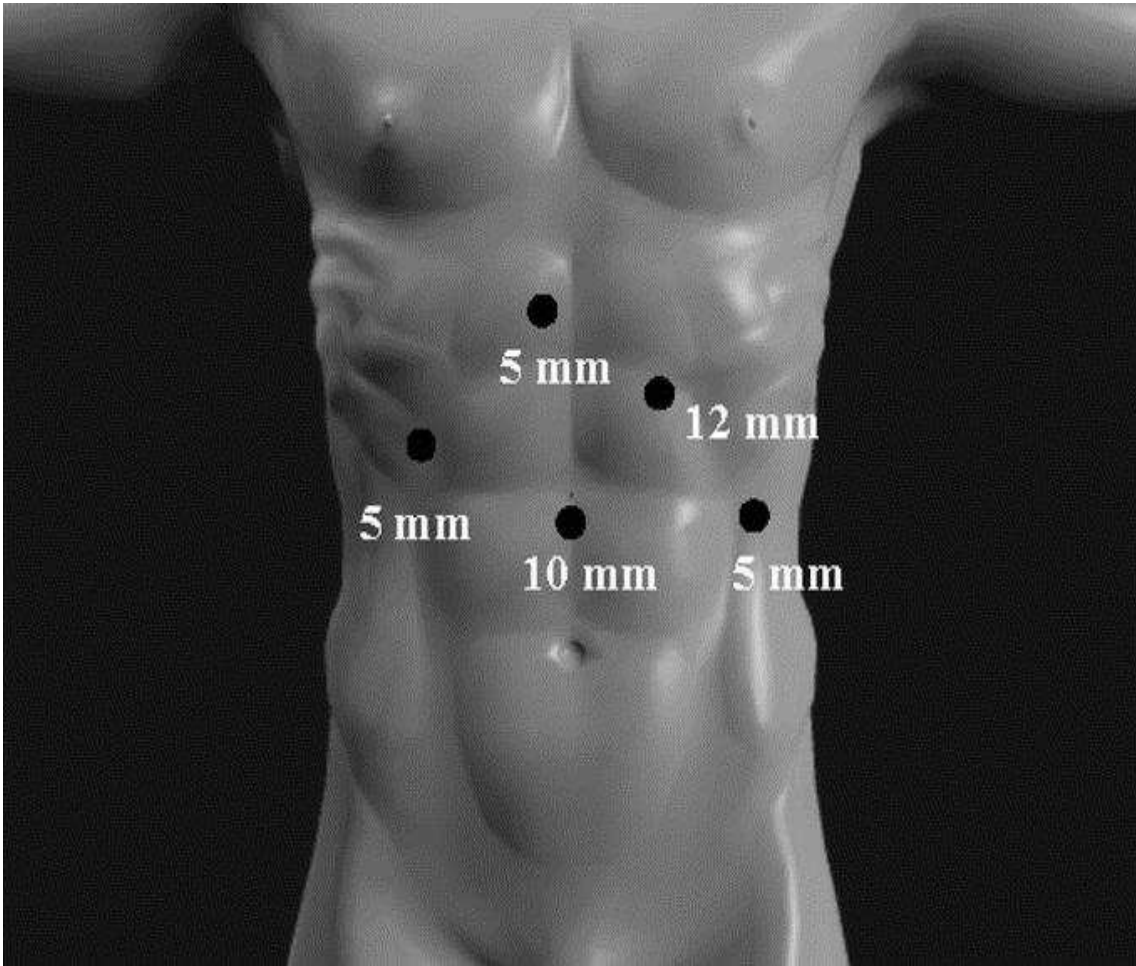


Figure 21: Orifices de trocart d'une laparoscopie gastrique.

c) Principe :

La résection chirurgicale [61, 145, 146] complète en monobloc de la tumeur (résection R0) 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. Ces lésions souvent nécrotiques, sont fragiles et doivent donc être manipulées avec la plus grande précaution [147]. Il n'existe pas de consensus sur la marge optimale de résection, qui peut probablement être de 1 cm ou moins dès lors que la résection est R0. 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 [148].

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 [145].

Evaluation de la résection chirurgicale :

R0 : résection curative avec marges saines microscopiquement.

R1 : présence d'un résidu microscopique.

R2 : persistance d'un résidu macroscopique.

Le curage ganglionnaire n'est pas la règle, car les métastases ganglionnaires sont rares et le risque de récurrence ganglionnaire limité, sauf dans les formes pédiatriques [147].

d) Indication:

1) Chirurgie des GIST non métastatiques

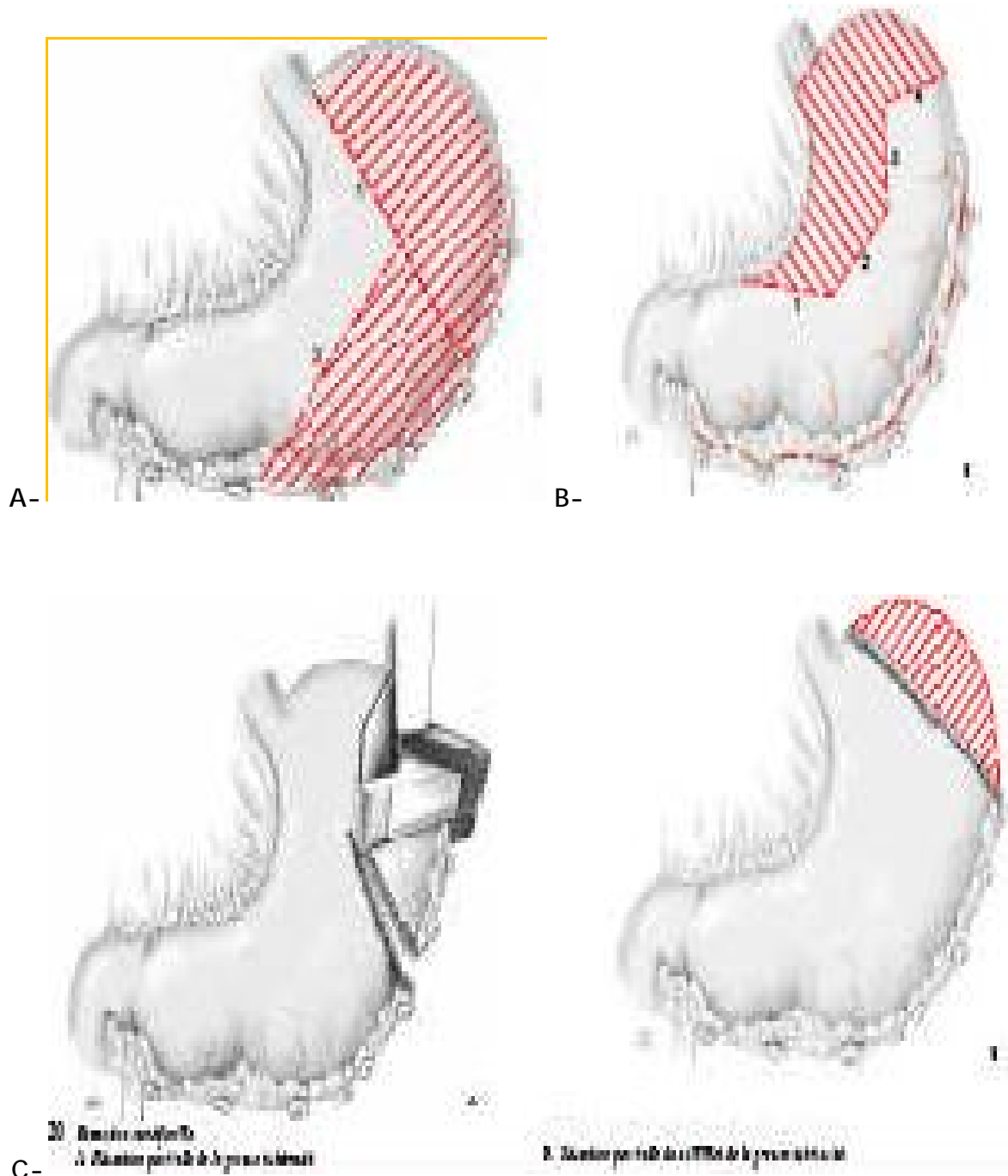
a) Tumeurs localisées.

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.

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 [149].



**Figure 22 : Gastrectomies atypiques [181]**

**A-B** : Section de l'estomac par application de quatre coups de pince à section-anastomose linéaire, du cardia à la grosse tubérosité.

**C** : Résection partielle d'une partie du corps gastrique ou du sommet de la grosse tubérosité .

- Pour les tumeurs du grêle, une résection segmentaire de grêle est indiquée.
- Pour les tumeurs du rectum et du côlon, une chirurgie réglée est nécessaire.
- Pour les tumeurs œsophagiennes, une oesophagectomie doit être discutée.

En cas de petites tumeurs intra-murales (< 2 cm), les interventions d'énucléations sont déconseillées car les marges seront positives [126, 147].

Lorsque la lésion est résécable, un traitement néo-adjuvant par imatinib n'est pas indiqué [61, 145].

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).

#### b) 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 pourrait permettre de limiter le geste chirurgical initial et d'augmenter secondairement les chances de résection complète. La chirurgie est alors envisagée quand la réponse maximale est observée (après 6 à 12 mois de traitement) [145].

#### c) Résultats de la chirurgie.

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 [150].

Les résultats doivent donc être interprétés avec précaution.

Environ 80 % des patients atteints d'une tumeur primitive non métastatique peuvent bénéficier d'une exérèse complète initiale [150, 151].

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 [151].

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 [38].

Le risque est maximal dans les 2 premières années, mais des rechutes tardives, plus de 10 ans après la chirurgie, ont été rapportées [8].

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 per-opératoire [4, 125].

Les récurrences sont principalement intra-abdominales, péritonéales et hépatique. 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 [151].

Dans l'étude d'Aparicio et al [148], 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.

## 2) Chirurgie des GIST métastatiques

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

L'imatinib est désormais le traitement de référence de ces patients.

L'exérèse de la tumeur primitive est indiquée en cas de signes cliniques de gravité (occlusion, hémorragie), et semble souhaitable avant le traitement par imatinib afin d'éviter la survenue de complication locale [152, 153].

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 [147].

La place de la chirurgie d'exérèse ou de la radiofréquence de métastases chez les patients répondeurs ou stables après traitements par imatinib et chez qui une résection R0 est potentiellement possible reste à préciser [154, 155].

Son intérêt en termes de survie n'est pas établi.

Toute chirurgie dans ce cadre doit être discutée en comité multidisciplinaire car actuellement l'imatinib est le traitement de référence dans cette indication.

Une exérèse ou une destruction par radiofréquence de métastases peuvent être envisagées en cas de progression focale de la maladie sous imatinib, mais n'ont pas d'intérêt en cas de progression diffuse sous traitement médical.

La découverte per-opératoire d'une maladie métastatique limitée lors de la résection de la tumeur primitive pose un problème thérapeutique délicat.

L'intérêt d'un traitement postopératoire par imatinib après résection initiale macroscopiquement complète d'une maladie métastatique sans traitement médical

préalable est possible mais n'est pas démontré en l'absence d'étude spécifique et doit donc être discuté en comité multidisciplinaire au cas par cas.

En revanche, la poursuite du traitement par imatinib après chirurgie d'exérèse de métastases chez un patient déjà traité est nécessaire [156].

## B) Traitements conventionnels

### 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% [157, 158].

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 [159, 160].

### 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 [161].

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 objective n'est que de 13 %, et la médiane de survie de 20 mois [162].

### 3) Chimiothérapie intra-péritonéale

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

Devant l'échec de la chimiothérapie systémique, certains centres de cancérologie utilisent la CHIP pour traiter des patients atteints de GIST avancées ou métastatiques, en complément de la chirurgie. Eilber et al [163] choisissent un dérivé de la doxorubicine, la mitoxantrone, car cette molécule se lie rapidement aux tissus à des concentrations élevées, et est très peu toxique. Ils constatent qu'en absence de métastases hépatiques, la CHIP associée à la chirurgie permet de retarder l'apparition de nouvelles récurrences locales et améliore le taux de survie globale.

En revanche en présence de métastases, le taux de survie reste inchangé.

La CHIP est donc inefficace sur les GIST métastatiques.

### 4) Radiothérapie adjuvante.

Elle a un rôle limité du fait de sa toxicité potentielle sur les structures digestives de voisinage [159].

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 [164].

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 [164].

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 (ITK) :

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, entraînant ainsi la croissance, la différenciation et la mort cellulaire.

Ces protéines à tyrosine kinase, dérégulées et surexprimées dans les cancers constituent de ce fait des cibles thérapeutiques intéressantes pour des inhibiteurs pharmacologiques spécifiques [156, 165].

La protéine KIT est exprimée dans les GIST et son activité tyrosine kinase est impliquée dans la pathogénie de ces tumeurs.

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.

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 [166].

L'ITK idéal de la protéine KIT devra être très puissant, non toxique, bio-disponible 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 [166].

### 1) Imatinib

Avant la découverte de l'imatinib, il n'existait pas de traitement pour les GIST inopérables ou métastasées, dont l'issue était inévitablement fatale [52].

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 [165].

On le désigne encore parfois, principalement dans les anciennes publications, comme CGP 57148 ou STI 571 [167, 168].

#### a) Bases moléculaires et pharmacologie

L'imatinib, dérivé de la phénylaminopyrimidine (voir figure 23 ), 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 [165, 166, 167].

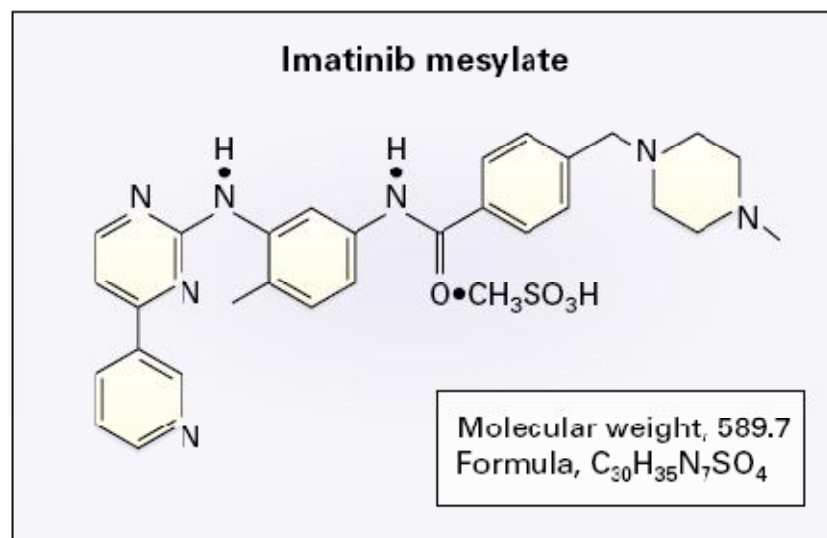


Figure 23 : Structure chimique du mésylate d'imatinib [165].

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 [38].

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.

La demi-vie dans la circulation sanguine est d'environ 20 heures, ce qui est compatible avec une seule administration quotidienne. 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 [38, 152].

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 [38].

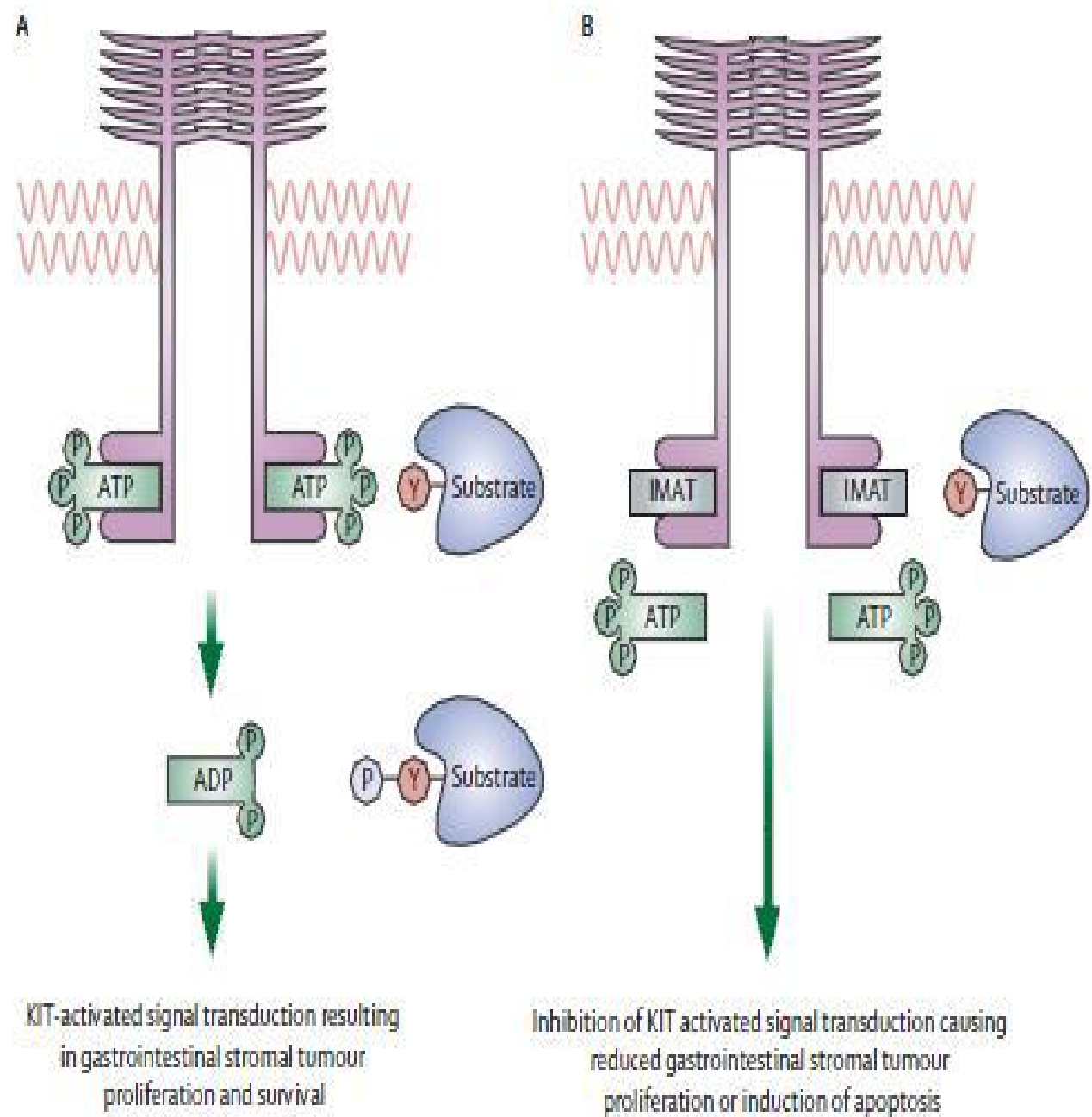


Figure 24: mécanisme d'action de l'imatinib.

## b) 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 [141] et de phase II [52].

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

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.

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.

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) [38, 46, 152].

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 [152].

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 [46, 152].

### c) 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. En revanche, son intérêt dans certains cas en adjuvant à la chirurgie a été démontré mais ses modalités restent discutées.

Les modalités optimales d'administrations ne sont pas définitivement établies et les pratiques sont susceptibles d'évoluer rapidement (dose optimale, durée du traitement, etc.). La dose recommandée est actuellement d'un comprimé à 400 mg/j en une prise au milieu d'un repas.

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.

Cependant, cette posologie ne peut cependant être recommandée même si l'on dispose du génotypage de la tumeur. Il est classiquement recommandé de poursuivre le traitement à la dose de 400mg/j jusqu'à progression, intolérance, ou refus du patient. Et l'interruption du traitement n'est pas recommandée lors de la progression, mais une augmentation de dose doit être discutée.

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.

La résistance au traitement peut être primaire dans les 6 premiers mois (10 % environ), ou secondaire. Dans ce dernier cas, on peut distinguer 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.

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.

En l'absence d'inclusion dans un essai thérapeutique avec une nouvelle molécule, une augmentation des doses d'imatinib à 800 mg est alors proposée [169].

#### d) Résultats :

##### 1) 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 ;  $p = 0,017$ ) [171].

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 ;  $p = 0,15$ ) [176]. 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. De plus les diminutions de doses pour toxicité sont plus fréquentes à 800 mg/j d'emblée.

Un essai du Groupe Français Sarcome (BFR 14) qui a testé l'utilité ou non de la poursuite de l'imatinib après 3 ans de traitement chez les patients stables ou répondeurs, a montré que la survie sans progression à 1 an était de 88 % chez les patients ayant poursuivi l'imatinib versus 25 % en cas d'arrêt ( $p < 0,001$ ).

## 2) En situation adjuvante

On dispose des résultats de deux essais de phase III.

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 [172].

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.

Le risque de rechute après chirurgie a été évalué rétrospectivement dans cette étude en fonction des facteurs pronostiques suivants : taille de la tumeur, index mitotique, localisation. L'index mitotique était disponible chez 556 patients sur 773.

Les résultats de l'analyse en sous-groupes selon les classifications NIH et AFIP du risque de récurrence n'ont pas montré de bénéfice en survie sans récurrence dans les groupes à faible et très faible risque.

L'AMM a été attribuée à l'imatinib en adjuvant en 2009 avec l'intitulé suivant (qui ne fait pas mention de durée de traitement) : « traitement adjuvant des patients adultes présentant un risque significatif de rechute après résection d'une tumeur stromale gastro-intestinale GIST KIT (CD117) positive ; Les patients qui présentent un faible ou très faible risque ne doivent pas être traités ».

Les discordances entre les 2 classifications NIH et AFIP posent un problème d'indication thérapeutique notamment pour les GIST gastriques de 5 à 10 cm avec moins de 5 mitoses.

L'utilisation de la classification AFIP proposée par Miettinen et al [121] semble judicieuse.

Une analyse de sous-groupes en fonction du génotype, quand il a pu être déterminé, a été communiquée mais n'est pas encore publiée [173].

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).

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'autre mutation de PDGFRA).

La seconde étude européenne [53] a comparé 1 an versus 3 ans d'imatinib dans les 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. 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. A 3 ans, la survie sans récurrence était de 87 % dans le bras 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 ( $p = 0,019$ ).

## 2) Sunitinib

Le sunitinib [173, 174, 175] 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 800 mg).

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

Un traitement continu à la dose de 37,5 mg /j aurait une efficacité similaire dans les GIST avec un profil de tolérance comparable dans une étude de phase II non randomisée [173].

### 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 sorafénib est une inhibitrice multikinase à action anti-angiogénique qui a montré une efficacité dans cette indication dans deux études de phase II [176, 177].

Il était recommandé hors essai thérapeutique en troisième ligne par les centres anticancéreux américains (NCCN), mais ne sera pas développé dans cette indication.

En revanche, le regorafenib, un analogue proche du sorafenib a montré une efficacité en phase III versus soins de support en troisième ligne [178]. Il est disponible en ATU dans les GIST en 3<sup>ème</sup> ligne et devrait bénéficier d'une AMM prochainement.

Le pazopanib, un autre inhibiteur de VEGFR2 est actuellement évalué dans un essai randomisé contre abstention (avec cross over).

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).

Le nilotinib est un inhibiteur oral de tyrosine-kinases qui dispose d'une AMM dans la leucémie myéloïde chronique et qui a montré des résultats préliminaires intéressants seul ou en association avec l'imatinib chez les patients en échappement thérapeutique. Il ne devrait pas être développé dans les GIST, car un essai randomisé versus imatinib a été suspendu après une analyse intermédiaire.

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

#### D) Recommandations et stratégies thérapeutiques (avis d'experts) [40]

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

##### 1. GIST résécable non métastatique, résection R0

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

Imatinib 400 mg/j 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.

##### 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 malignité, 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 en adjuvant postopératoire pendant 3 ans si GIST risque élevé ou au moins 1 an si risque intermédiaire de récurrence en cas de résection R1.

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

3. GIST de résectabilité douteuse ou chirurgie mutilante (œsophage ou rectum en particulier)

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

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

Imatinib en adjuvant postopératoire si GIST risque élevé ou intermédiaire de récurrence.

4. GIST non résectable, non métastatique

Traitement par imatinib 400 mg/j.

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

5. GIST métastatique

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

Exérèse de la tumeur primitive à discuter si risque de complication .

Traitement par imatinib 800 mg/j d'emblée si mutation de l'exon 9 .

#### 6. Progression sous imatinib 400 mg/j

Avis auprès d'une réunion de concertation pluridisciplinaire du réseau Netsarc.

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

Vérifier l'observance du traitement.

Augmentation de l'imatinib à 800 mg/j en première intention.

Traitement par sunitinib en deuxième intention (50 mg/j 4 semaines sur 6)

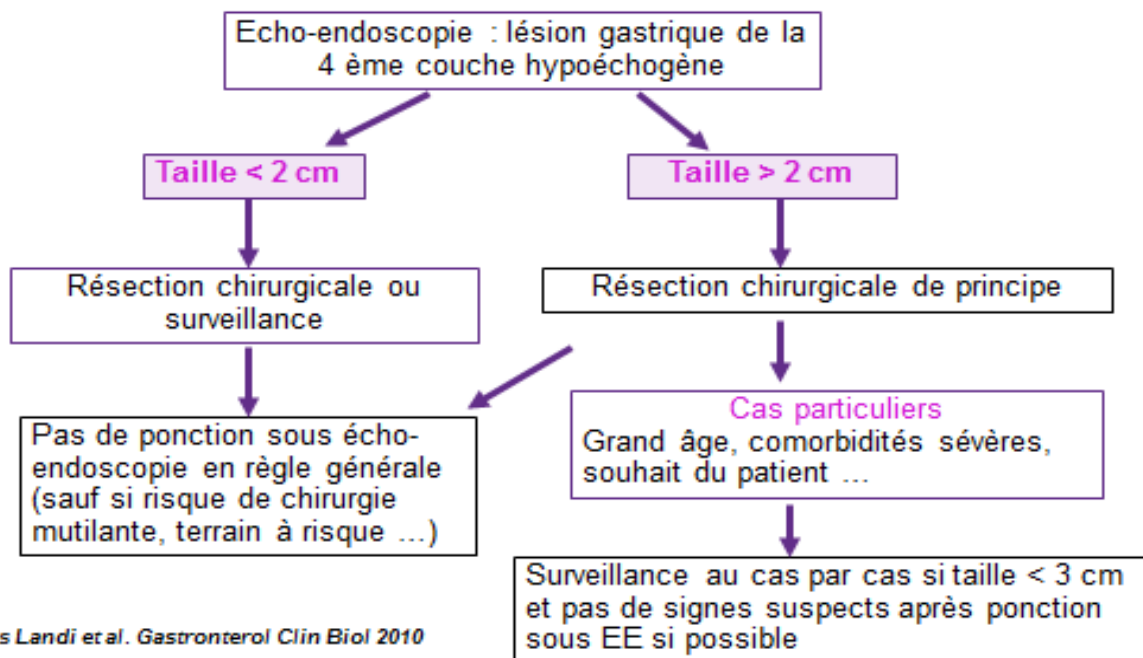
si échec ou impossibilité d'augmentation de dose d'imatinib (niveau de la recommandation: grade A).

#### 7. Progression sous imatinib 800 mg/j et sunitinib

Avis auprès d'un centre régional de référence (réseau NETSARC) pour traitement dans un essai thérapeutique.

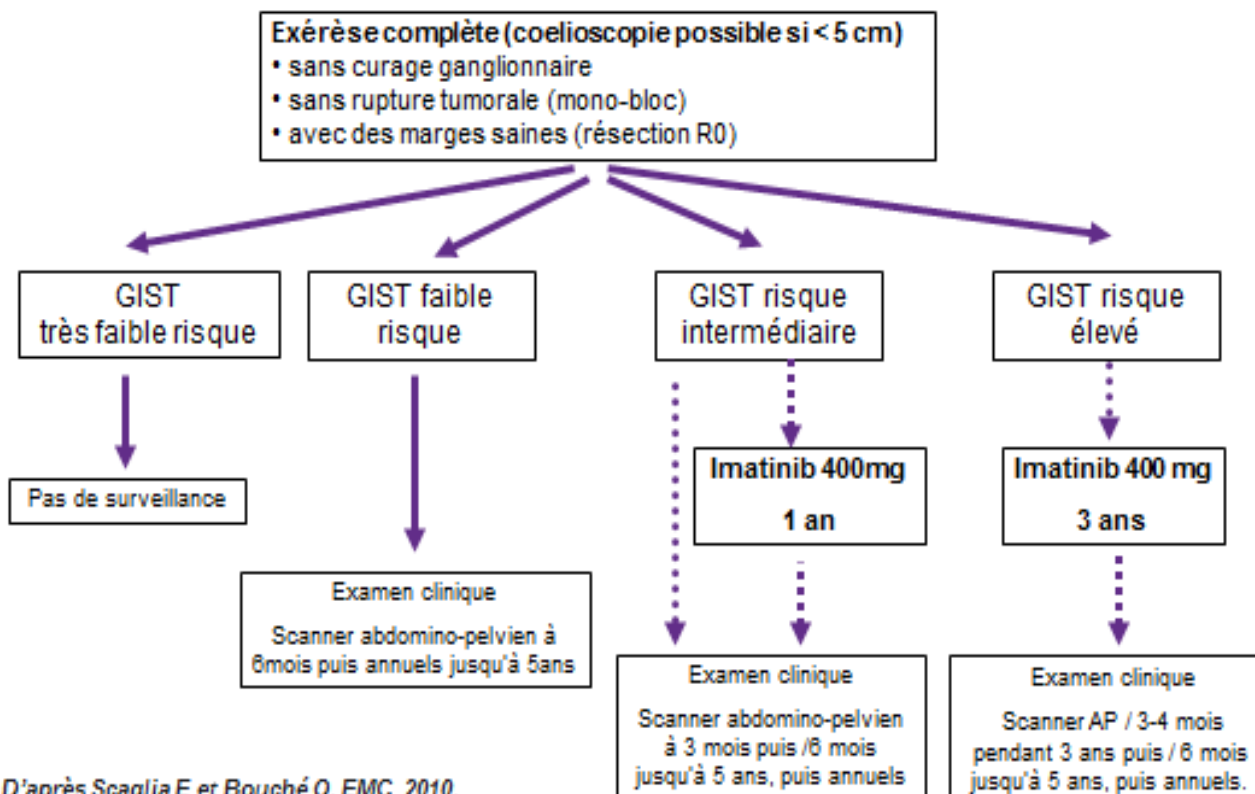
Regorafenib 160 mg/j 3 semaines sur 4 (actuellement dans le cadre d'une ATU)

### Annexe 1. Suspicion de GIST gastrique localisée de petite taille



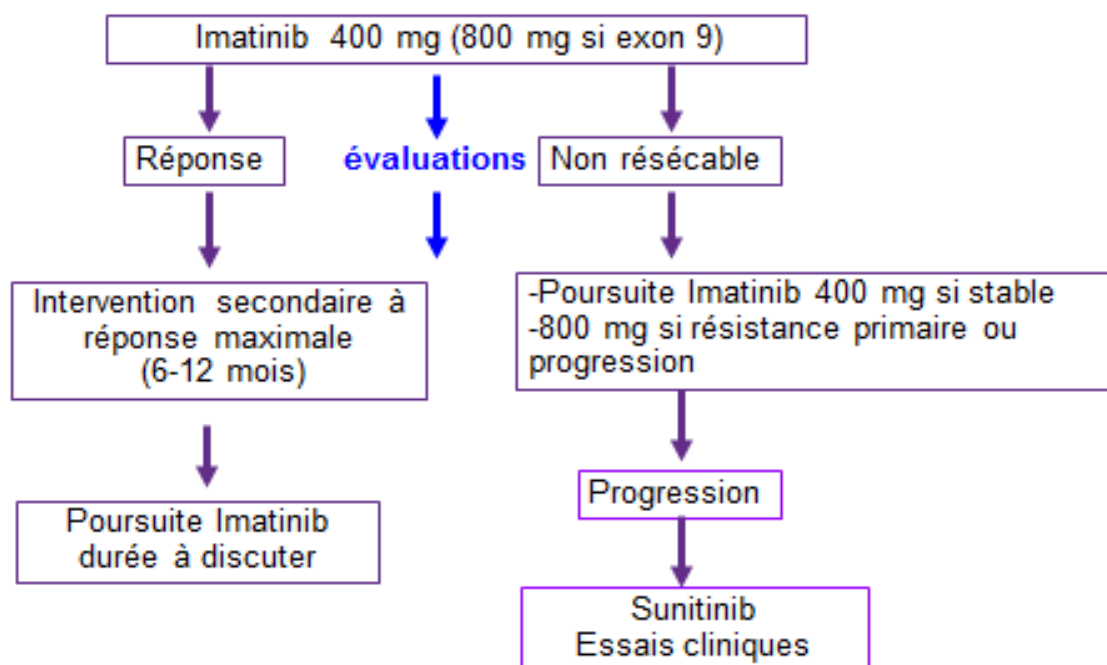
D'après Landi et al. *Gastroenterol Clin Biol* 2010

### Annexe 2. GIST localisées résecable

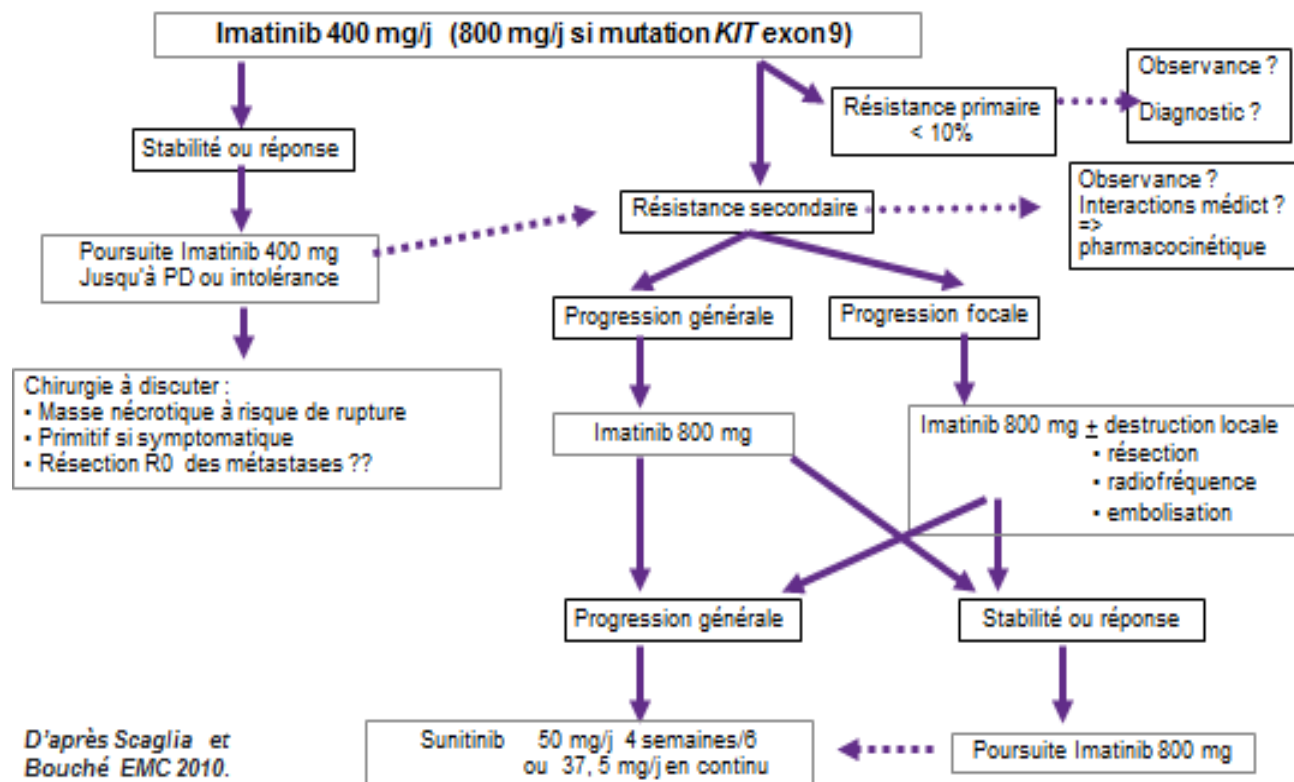


D'après Scaglia E et Bouché O. *EMC* 2010.

### Annexe 3. GIST non résecables ou de résecabilité douteuse ou en cas de chirurgie mutilante « évitable »



### Annexe 4. GIST métastatiques



D'après Scaglia et Bouché EMC 2010.

## VI) 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

Toute tumeur stromale a un risque de récurrence locale et générale du fait d'une évolution particulière, même dix à 20 ans après un traitement supposé curateur.

En l'absence de recul suffisant, le suivi après traitement doit être prolongé [155].

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.

La surveillance doit être régulière tous les trois à six mois.

### A) Surveillance clinique :

L'examen physique est principalement axé sur la symptomatologie digestive à la recherche de récurrence locorégionale. Etat général, signes fonctionnels décrits par le patient, palpation abdominale, touchers pelviens [179, 180].

### 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 [155, 180].

### C) Surveillance radiologique :

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 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 des sarcomes des tissus mous, 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 [155].

Dans notre étude la surveillance de l'évolution après traitement était basée sur l'examen clinique complet et minutieux et la réalisation des TDM répétées.

### D) Rythme optimaux de surveillance

Les modalités optimales de suivi restent à définir.

Examen clinique et scanner spiralé abdomino-pelvien.

Tumeurs à risque élevé : tous les 3-4 mois pendant 3 ans, puis tous les 6 mois jusqu'à 5 ans, puis annuels.

Tumeurs à risque intermédiaire : à 3 mois puis tous les 6 mois jusqu'à 5 ans, puis annuels.

Tumeurs à faible risque : à 6 mois puis annuels jusqu'à 5 ans.

Tumeurs à très faible risque : pas de surveillance systématique.

## E )Critères d'évaluation par imagerie et surveillance au cours d'un traitement par imatinib [61, 121, 145, 146, 181, 182]

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

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

En cas de réponse, la masse devient 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.

Une augmentation de taille pouvant traduire l'efficacité du traitement, une revue de l'imagerie dans un pôle régional de cancérologie doit être envisagée avant son arrêt.

Des critères d'évaluation tomodensitométriques appropriés aux GIST ont été proposés pour définir le contrôle de la maladie sous imatinib [61] :

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 [61].

La progression tumorale en cas de maladie métastatique traitée par imatinib peut être localisée (par exemple porter sur 1 ou 2 métastases, apparition d'un " nodule dans la masse " nécrotique), soit être diffuse.

Les progressions focales représentent environ 50 % des progressions.

Les modifications de densité intra-tumorales précèdent en moyenne de 6 mois les augmentations de taille des métastases.

La TEP au FDG a montré une sensibilité élevée dans la détection de la réponse tumorale précoce.

La TEP est toutefois coûteuse et d'accessibilité limitée dans certains centres.

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.

Des logiciels permettent désormais d'obtenir une évaluation quantitative.

Des études multicentriques destinées à mieux évaluer cette technique, dans les GIST, sont en cours.

L'amélioration symptomatique, les réponses tomодensitométrique (taille et densité), TEP (SUV max ou évaluation visuelle) et écho-Doppler (dB), sont toutes prédictives du contrôle tumoral par l'imatinib [126].

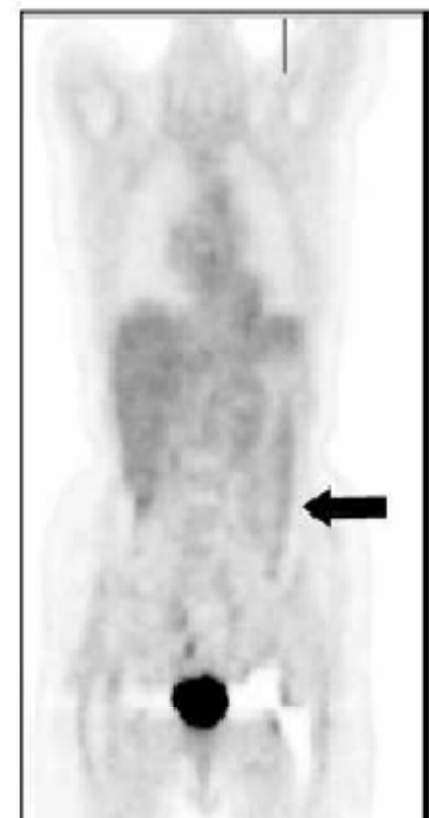
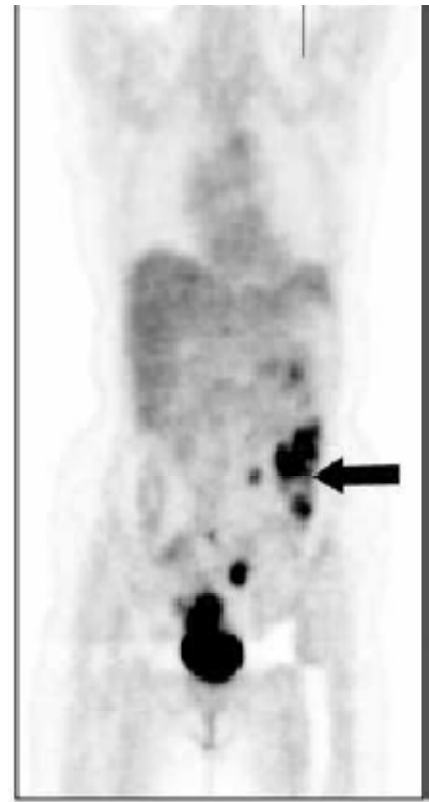
Examen clinique, hémogramme et biologie hépatique tous les mois initialement

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)



**Figure 25:** Image tomographique d'une tumeur à extension péritonéale, avant et après 3 mois de traitement médical [126]

## VII) EVOLUTION

### 1) APRES RESECTION COMPLETE

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

b) Récidive : La récurrence tumorale peut apparaître soit au niveau du site initial de résection (récurrence locale ou locorégionale), soit à distance sous forme de métastases.

Les récurrences surviennent pour plus de la moitié d'entre elles dans les 2 ans suivant la chirurgie de la tumeur primitive [183].

La plus part de ces récurrences sont intra-péritonéale sous forme de récurrences locales ou de métastases hépatiques.

Contrairement aux authentique léiomyosarcome, les récurrences extra-abdominales sont rares (moins de 15%) et de mauvais pronostic [183].

Récurrences locales :

Les récurrences purement locales ne concernent qu'une petite minorité des patients. Dans l'étude de Mudan [183], les récurrences locales sont 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 pronostique de survie était le délai entre la chirurgie initiale et la survenue de la récurrence.

Les métastases :

Les métastases hépatiques du GIST sont rarement isolées :

Dans l'étude de Rutkowski, 60% de métastases hépatiques étaient accompagnées d'un essaimage péritonéal (sarcomatose) ou des activités locales [183].

Le taux de résecabilité dans se types de métastases est faible, de 17% selon la série de De Matteo, car elles sont les plus souvent multiples et bipolaires.

## 2) EVOLUTION DES PATIENTS TRAITES PAR IMATINIB

La réponse est obtenue après 12 à15 semaines de traitement mais beaucoup de patient obtiennent des bénéfices subjectifs des les premiers jours.

### a) Rémission :

La réponse complète avec disparition de toutes les lésions observées dans 5% des cas.il est recommandée dans ce cas de poursuivre le traitement avec imatinib jusqu'à intolérance, avec une surveillance rapprochée.

### b) Réponses partielles et stabilisation tumorale :

Cette réponse est obtenue chez environ 80% des patients sous imatinib [184].

La chirurgie doit alors être discutée par une équipe multidisciplinaire expérimenté chez ce groupe de patient, à savoir lorsqu'in n'y a plus de régression entre deux TDM( le plus souvent entre 6 et 12 mois) [185] ,car il est actuellement prouvé que la majorité des patients qui étaient initialement répondeurs à l'imatinib développent une résistance secondaire [186].

La possibilité de résection est meilleure dans les formes de récives locales que dans les formes métastatiques [187].

Même en cas d'exérèse complète, le traitement par l'imatinib doit être poursuivi.

### c) Résistances initiales :

Il s'agit d'une progression de la maladie survenant dans les six premier mois de traitement médical est souvent de manière multifocale.

Selon les deux principales études de phases I et II, il concerne entre 10 à 15% des patients.

Il est recommandé de vérifier l'observance du patient dans ce cas de figure avant de conclure à une résistance initiale de traitement.

d) Résistances secondaires :

Il s'agit d'une reprogression survenant après une réponse initiale moyenne après une année.

Elles concernent environ 15 à 20% des malades (par année de traitement par imatinib) et deux approches thérapeutiques distinctes doivent être envisagées :

Partielle :

La rechute ne concerne qu'une seule ou un nombre limités de métastases, les autres cibles restent contrôlés par l'imatinib.

La résection chirurgicale ou l'ablation par radiofréquence des métastases est envisageable par une équipe pluridisciplinaire, tout en continuant l'imatinib.

Multifocale :

En dehors d'une thérapeutique ciblée expérimentale, seul le traitement médical par imatinib à fortes doses (800mg/j) présente un intérêt pour ce type de patient [133].

# CONCLUSION

Les tumeurs stromales digestives sont des tumeurs rares, mais elles constituent les tumeurs mésoenchymateuses les plus fréquentes du tractus digestif.

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

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.

L'aspect histologique est souvent évocateur. Le recours à l'immunohistochimie est nécessaire pour obtenir un diagnostic définitif.

Leur évaluation pronostic 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 des apports des investigations nouvelles de cytogénétique.

L'endoscopie et surtout l'écho-endoscopie avec aspiration à l'aiguille fine jouent un rôle important dans le diagnostic et le suivi.

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

La résection chirurgicale avec marges de sécurité est le traitement à visée curatif des tumeurs stromales localisées.

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.

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

La survie est liée au caractère complet de la chirurgie et aux autres facteurs pronostiques de la tumeur.

# RESUME

## RESUME

Les tumeurs stromales digestives sont des tumeurs mésenchymateuses rares qui ont connu récemment beaucoup de progrès tant sur le plan diagnostique que thérapeutique.

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

Nous rapportons notre expérience sur 20 cas de GIST colligés au Centre Régionale d'Oncologie du CHU Mohamed VI d'Oujda, durant une période s'étalant sur 4 ans, allant du mois d'octobre 2009 au mois de décembre 2013.

Dans cette étude rétrospective, La localisation gastrique représentait 13 cas dont 2 au niveau du cardia, 7 patients avaient une localisation grêlique dont un avait une localisation duodénale.

L'âge moyen de nos patients était de 62.3ans, avec des extrêmes de 40-79ans, et une prédominance masculine plus marqué (15H /5 F).

La symptomatologie n'étant pas spécifique, Les circonstances de découverte étaient dominées par les douleurs abdominales (19 cas), l'hémorragie digestive (10 cas) et la masse abdominale (5cas).

Le scanner a été le moyen diagnostique le plus utilisé dans notre série.

La taille tumorale variait de 3 et 20 cm avec une moyenne de 9.07cm.

Le syndrome tumoral était mis en évidence par visualisation directe en endoscopie digestive dans 7 cas, 7 biopsies faites ont permis de confirmer le diagnostic de tumeur stromale.

19 patients ont bénéficié d'un traitement chirurgical et 14 patients ont bénéficiés d'un traitement par imatinib. La prise en charge thérapeutique a consisté

dans ces cas en une résection chirurgicale adaptée à la taille, la localisation tumorale et à son extension régionale.

Le diagnostic a été confirmé par l'étude anatomopathologique de la pièce opératoire : les cellules tumorales prenaient un aspect fusiforme exprimant le CD34 et/ou C-KIT.

Sur un recul moyen de 20mois; l'évolution était bonne dans 18 cas. 2 patients ont présenté une récurrence objectivant chez le premier une ré-intervention chirurgicale avec cure de la récurrence et chez le second une augmentation de la dose d'imatinib avec une bonne évolution.

Compte tenu de la difficulté à prédire leur évolution, le terme de GIST de pronostic incertain ou de GIST à risque faible ou élevé de malignité est de plus en plus utilisé.

Nos cas ont été discutés tout en faisant le point sur les nouvelles acquisitions diagnostiques et thérapeutiques.

## Abstract:

The gastrointestinal stromal tumors are a rare mesenchymal tumors which have seen recently a lot of progress both in the diagnostic and therapeutic.

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

We report our experience for 20 cases of GIST collected in the oncology unit at the hospital Mohamed VI Oujda during a period spanning four years , (October 2009- December 2013).

In this retrospective study, The GIST were located in the stomach in thirteen Cases of whom two in the cardia, the small intestine in seven cases of whom one in duodenum.

The age of the patients ranged from 40 to 79 years with a mean age was of 62,3 years with male predominance in the vast majority (15M/5W).

The symptoms are not specific. The circumstances of discovery were dominated by abdominal pain (19 cases), gastrointestinal bleeding (10 cases) and abdominal mass (5 cases).

The scanner was the diagnostic tool the more used in our series. Tumor size ranged from 3 to 20 cm with an average of 9.07cm.

The tumoral syndrome is established by endoscopic examination in 7 cases with realization of biopsies in 7 cases the diagnosis has been confirmed in 7 cases of them.

Nineteen of the patients underwent surgical resection for GIST and fourteen patients received imatinib treatment.

The diagnosis was confirmed by anatomopathologic analysis of the resected piece. The tumoral cells are made of spindle cells that express the c-kit and CD34.

After a mean follow-up of 20 months; the evolution was favorable for eighteen patients and was recurrent for two others.

The evolution and the prognosis of GIST are difficult to predict, therefore we had to use expressions as GIST with uncertain prognosis or GIST with high or low risk of malignancy.

Diagnosis and treatment options are described in a discussion of the recent advanced in the field.

## ملخص

الاورام المشجية المعدية المعوية اورام نادرة عرفت مؤخرًا تطورًا سواءً على مستوى التشخيص أو

العلاج

اصبحت هذه الاورام حاليا اكثر تعريفاً وذلك مع اكتشاف C-kit وافراز البروتين C-kit من طرف

خلايا الورم

نعرض في هذا البحث تجربتنا مع 20 حالة من هاته الاورام المسجلة في مصلحة امراض

السرطان بالمركز الاستشفائي الجامعي محمد السادس بوجدة لمدة اربع سنوات من اكتوبر 2009 الى

دجنبر 2013

خلال هذه الدراسة الرجعية مواضع الاورام تركزت في المعدة عند 13 مريض متلوة بالمعي

الدقيق عند 7 مرضى

متوسط العمر لهذه الحالات هو 62.3 سنة لطرفين حديين من 40 الى 79 سنة الجنس الذكري

هو الاكثر اصابة

اهم العلامات السريرية كانت

-الام بطنية : 19 حالة

-نزيف دموي : 10 حالة

-كتلة بطنية : 5 حالات

التصوير المقطعي كان الاكثر استعمالا متوسط حجم الاورام هو 9.07 سم (3-20 سم).

تم اكتشاف متلازمة ورمية بواسطة التنظير الداخلي عند 7 حالات استفادوا من اخذ عينات

مكنت من تأكيد المرض عندهم

19 حالة خضعت لعمليات جراحية ملائمة لموضع و طول و امتداد الورم و 14 حالة استوجبت

علاج ب imatinib

ارتكز التشخيص بالاساس على الدراسة النسيجية للقطعة المستأصلة خلايا الورم هي خلايا

مغزلية الشكل تحمل السميتين c-kit و/ او CD-34

بعد مراقبة للمرض دامت 20 شهرا في المتوسط سجلنا تحسنا ملحوظا ل18 حالة وانتكاسا

لحالتين مما استوجب تكرار العملية لاحدهما و الزيادة في جرعة الدواء للآخر

مع الاخذ بعين الاعتبار صعوبة توقع تطور هذه الامراض تستعمل حاليا الالفاظ الاورام

السدوية دات تطور غير معين او متغير واورام سدوية دات امكانية تطور حميدة او خبيثة

تمت مناقشة هذه الحالات المرضية تبعا للمستجدات التي تم التوصل اليها سواء في تقنيات

التشخيص او العلاج

# BIBLIOGRAPHIE

1- JF. EMILE

Tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST) : définition, physiopathologie  
Journal de chirurgie, 2008,145 – Supplément 3.

2- JM. COINDRE, JF. EMILE, G. MONGES, D. RANCHER-VINCE, JY. SCOAZEC

Tumeurs stromales gastro-intestinales : définition, caractéristique histologiques  
immuno-histochimique et génétiques, stratégie diagnostique ann Pathol 2005  
25 :358-85

3- MR ABDERRAZAK BENAZZOUZ

Les indications chirurgicales dans les tumeurs stromales. thèse de médecine de  
la faculté de médecine et de pharmacie de RABAT.N°244.2008.

4- FLETCHER CD, BERMAN JJ, CORLESS C, GORSTEIN F, LASOTA J, LONGLEY BJ, ET AL

Diagnosis of gastrointestinal stromal tumors: a consensus approach. Hum Pathol  
2002 ; 33 : 459-65.

5- RICCI R, MAGGIANO N, CASTRI F, RINELLI A, MURAZIO M, PACELLI F, ET AL

Role of PTEN in gastrointestinal stromal tumor progression. Arch Pathol Lab Med  
2004 ; 28 : 421-5.

6- NISHIDA T, HIROTA S, TANIGUCHI M, HASHIMOTO K, ISOZAKI K, NAKAMURA H ET  
AL. :

Familial gastrointestinal stromal tumours with germline mutation of the KIT  
gene. Nat Genet. 1998 ; 19 : 323-324.

7- HEINDRICH MC, RUBIN BP, LONGLEY BJ, FLETCHER JA

Biology and genetic aspects of gastrointestinal stromal tumors. KIT activation  
and cytogenetic alterations. Hum Pathol. 2002 ; 33 : 484-495.

8- MAZUR MT, CLARK HB.

Gastric stromal tumors: reappraisal of histogenesis. Am. J.Surg. Pathol , 1983, 7  
507-519.

9- APPELMAN HD.

Mesenchymal tumors of the gut: historical perspectives, new approaches, new results, and does it make any difference? *Monogr. Pathol.*, 1990, 31,220-246.

10- MA CK, AMIN MB, KINTANAR E, LINDEN MD, ZARBO RJ.

Immunohistologic characterization of gastrointestinal stromal tumors: a study of 82 cases compared with 11 cases of leiomyomas. *Mod. Pathol.*, 1993, 6 139-144.

11- HURLIMANN J, GARDIOL D.

Gastrointestinal stromal tumours: an immunohistochemical study of 165 cases. *Histopathology*, 1991, 19, 311-320.

12- HERRERA GA, PINTO DE MORAES HP, GRIZZLE WE, HAN SG.

Malignant small bowel neoplasm of enteric plexus derivation (plexosarcoma): light and electron microscopic study confirming the origin of the neoplasm. *Dig. Dis. Sci.*, 1984, 29, 275-284.

13- ERLANDSON RA, KLIMSTRA DS, WOODRUFF JM.

Subclassification of gastrointestinal stromal tumors based on evaluation by electron microscopy and immunohistochemistry. *Ultrastruct. Pathol.*, 1996 20, 373-393.

14- LAUWERS GY, ERLANDSON RA, CASPER ES, BRENNAN MF, WOODRUFF JM.

Gastrointestinal autonomic nerve tumors: a clinicopathological immunohistochemical, and ultrastructural study of 12 cases. *Am. J. Surg. Pathol.*, 1993, 17, 887-897.

15- MIETTINEN M, VIROLAINEN M, SARLOMO-RIKALA M.

Gastrointestinal stromal tumors: value of CD34 antigen in their identification and separation from true leiomyomas and schwannomas. *Am. J. Surg. Pathol.* 1995, 19, 207-216.

16- SARLOMO-RIKALA M, KOVATICH AJ, BARUSEVICIUS A, MIETTINEN M.

CD117: a sensitive marker for gastrointestinal stromal tumors that is more specific than CD34. *Mod. Pathol.*, 1998, 11, 728-734.

17- LEE JR, JOSHI V, GRIFFIN JW Jr, LASOTA J, MIETTINEN M.

Gastrointestinal autonomic nerve tumor: immunohistochemical and molecular identity with gastrointestinal stromal tumor. *Am. J. Surg. Pathol.*, 2001, 25 979-987.

18- HIROTA S, ISOZAKI K, MORIYAMA Y, HASHIMOTO K, NISHIDA T, ISHIGURO S et al.

Gain-of-function mutations of c-kit in human gastrointestinal stromal tumors. *Science*, 1998, 279, 577-580.

19- HEINRICH MC, CORLESS CL, DUENSING A, MACGREEVEY L, CHEN CJ, JOSEPH N et al.

PDGFRA activating mutations in gastrointestinal stromal tumors. *Science*, 2003 299, 708-710.

20- L. DOUCET

Définition, données récentes en anatomopathologie et biologie moléculaire des tumeurs stromales gastro-intestinales. *Bull Cancer* 2006 ; 93 (numéro spécial) : S157-65

21- Kreiker J, Daou R, Aftimos G.

Tumeurs stromales gastriques Présentation de deux cas avec étude immunohistochimique. *Revue de la littérature. J Méd Lib* 2002 ; 50 (5-6) : 226-236.

22- André J. Balaton, Jean-Michel Coindre, Frédérique Cvitkovic.

Tumeurs stromales digestives. *Gastroenterol Clin Biol* 2001;25:473-482.

- 23- Golden and A.P.Stout,  
Smooth muscle tumors of the gastrointestinal tract and retroperitoneal tissues, Surg Gynecol Obstet (73) 1941:784-810
- 24- Martin JE, Bazin P, Feroldi J, Cabanne F.  
intramural myoïde tumors of the stomach, microscopic consideration of 6 cases. Ann Ant Pathol ( Paris) 1960 (5):484-97
- 25- A.P Stout,  
bizarre smooth muscle tumors of the stomach, Cancer 15 (1962):400-409.
- 26- H.D. Appelman, Helwig EB.  
Cellular leiomyomas of the stomach, in 49 patients. Arch pathol lab Med 101 (1977): 373-377. Abstract –EMBASE/ abstract- MEDLINE.
- 27- Walker P, Dvorak AM.  
Gastrointestinal autonomic nerve (GAN) tumor. Ultrastructural evidence for a newly recognized entity.arch pathol lab med 1986 ;110 (4)309-16
- 28- Min KW  
Small intestinal stromal tumors with skenoid fibers. Clinico pathological immunohistochemical and ultra structural investigatins. Am J Surg pathol 1992; 16;145-155
- 29- KINDBLOM LG, REMOTTI HE, ALDENBORG F, MEIS-KINDBLOM JM.  
Gastrointestinal pacemaker cell tumor (GIPACT): gastrointestinal stromal tumors show phenotypic characteristics of the interstitial cells of Cajal. Am. J. Pathol., 1998, 152,1259-1269.
- 30- KITAMURA Y, HIROTA S, NISHIDA T.  
Molecular pathology of c-kit proto-oncogene and development of gastrointestinal stromal tumors. Ann. Chir. Gynaecol., 1998, 87, 282-286.

31- NISHIDA T, HIROTA S.

Biological and clinical review of stromal tumors in the gastrointestinal tract  
Histol. Histopathol, 2000, 15, 1293-1301.

32- SATTLER M, SALGIA R.

Targeting c-Kit mutations: basic science to novel therapies. Leuk. Res., 2004  
28, S11-S20.

33- MIETTINEN M, SARLOMO-RIKALA M, LASOTA J.

Gastrointestinal stromal tumors: recent advances in understanding of their  
biology. Hum. Pathol., 1999, 30, 1213-1220

34- JOENSUU H, FLETCHER C, DIMITRIJEVIC S, SILBERMAN S, ROBERTS P, DEMETRI G.

Management of malignant gastrointestinal stromal tumours. Lancet Oncol  
2002, 3, 655-664.

35- Isabelle Ray-Coquard, Axel Le Cesne, Véronique Michallet, Ioannis Boukovinas,  
Dominique Ranchere, P. Thiesse et al.

Tumeurs stromales du tractus digestif :actualités 2003.bulletin du  
cancer,vol90,n 1 ,69-76.

36- B PETITJEAN, S BEAULIEU, A LOUBOUTIN-SANCHEZ, A BERGUE

Tumeurs stromales digestives. Anatomopathologie, diagnostic et traitement.  
2003, EMC(Elsevier Masson SAS, paris). 9-027 -A-15.

37- SIRCAR K, HEWLETT BR, HUIZINGA JD, CHORNEYKO K, BEREZIN I, RIDDELL RH.

Interstitial cells of Cajal as precursors of gastrointestinal stromal tumors. Am. J.  
Surg. Pathol., 1999, 23, 377-389.

38- R Penzel, S Aulmann, M Moock, M Schwarzbach, R J Rieker et G Mechtersheimer.

The location of KIT and PDGFRA gene mutations in gastrointestinal stromal  
tumours is site and phenotype associated. J. Clin. Pathol 2005;58;634-639.

- 39- Jerzy Lasota , Marek Jasinski , Maarit Sarlomo-Rikala et Markku Miettinen.  
Mutations in Exon 11 of c-Kit Occur Preferentially in Malignant versus Benign  
Gastrointestinal Stromal Tumors and Do Not Occur in Leiomyomas or  
Leiomyosarcomas. American Journal of Pathology. 1999;154:53-60.
- 40- Thésaurus national de cancérologie digestive.  
Chapitre 12, Tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST) 2013.  
Disponible sur : [www.tncd.org](http://www.tncd.org)
- 41- MIETTINEN M, MONIHAN JM, SARLOMO-RIKALA M, KOVATICH AJ, CARR NJ,  
EMORY TS et al.  
Gastrointestinal stromal tumors / smooth muscle tumors (GISTs) primary in the  
omentum and mesentery: clinicopathologic and immunohistochemical  
study of 26 cases. Am. J. Surg. Pathol., 1999, 23, 1109-1118.
- 42- Yantiss RK, Spiro IJ, Compton CC, Rosenberg AE.  
Gastrointestinal stromal tumor versus intra-abdominal fibromatosis of the  
bowel wall. Am J Surg Pathol 2000 ; 24 : 947-57.
- 43- HIROTA S, OHASHI A, NISHIDA T, ISOZAKI K, KINOSHITA K, SHINOMURA Y et al.  
Gain-of-function mutations of platelet-derived growth factor receptor alpha  
gene in gastrointestinal stromal tumors. Gastroenterology, 2003, 125, 660-  
667.
- 44- KUROIWA M, HIWATARI M, HIRATO J, SUZUKI N, TSUCHIDA Y, SHIMADA A et al.  
Advanced-stage gastrointestinal stromal tumor treated with imatinib in a 12-  
year-old girl with a unique mutation of PDGFRA. J. Pediatr. Surg., 2005, 40  
1798-1801.
- 45- EL RIFAI W, SARLOMO-RIKALA M, ANDERSON LC, KNUUTILA S, MIETTINEN M.  
DNA sequence copy number changes in gastrointestinal stromal tumors : tumor  
progression and prognostic significance. Cancer Res 2000 ; 60 : 3899-903.

46- VAN OOSTEROM AT, JUDSON I, VERWEIJ J, STROOBANTS S, DONATO DI PAOLA E, DIMITRIJEVIC S.

Safety and efficacy of imatinib (STI571) in metastatic gastrointestinal stromal tumors : a phase I study. Lancet 2001 ; 358 : 1421-3.

47- LUX M, RUBIN BP, BIASE TL, CHEN CJ, MACLURE T, DEMETRI G, ET AL.

KIT extracellular and kinase domain mutations in gastrointestinal stromal tumors. Am J Pathol 2000 ; 156 : 791-6.

48- Zouhour Samlani-Sebbane, Safae Gharaba, Azzeddine Diffaa, Khadija Krati, Mouna Khouchani, Amal El Mahfoudi, Mohamed El Omrani, Ali Tahri Jothei.

Les tumeurs stromales gastro-intestinales :profil épidémiologique, clinique et thérapeutique au CHU de Marrakech. Hegel Vol. 3 N° 1 – 2013.

49- Heinrich.M

KIT and Platelet-Derived Growth Factor Receptor Alpha Tyrosine Kinase Gene Mutations in GIST: the A to z.

[www.liferaftgroup.org/news\\_sci\\_articles/KIT & PDGFRA mutations A Z.html](http://www.liferaftgroup.org/news_sci_articles/KIT_%20PDGFRA_mutations_A_Z.html)

50- A.Souguir, H.Jaziri, M.Ksiaa, A.Ben Slama, A. Brahem, S. Ajmi

Caractéristiques épidémiologiques; thérapeutiques et évolutives des tumeurs stromales gastro-intestinales au Centre tunisien . CHU Sahloul Sousse Tunisie.2011.

51- LUX ML, RUBIN BP, BIASE TL, CHEN CJ, MACLURE T, DEMETRI G et al.

KIT extracellular and kinase domain mutations in gastrointestinal stromal tumors. Am. J. Pathol., 2000, 156, 791-795.

52- JOENSUU H, ROBERTS PJ, SARLOMO-RIKALA M, ANDERSSON LC, TERVAHARTIALA P, TUVESON D et al.

Effect of the tyrosine kinase inhibitor STI571in a patient with metastatic gastrointestinal stromal tumor. N. Engl. J. Med., 2001, 344,1052-1056.

53- Joensuu. H, Erikson.M et al.

One vs three years of adjuvant Imatinib for operable gastrointestinal stromal tumor: a randomized trial. JAMA 2012; 307 (12): 1265-1272.

54- Nilsson B, Bumming P, Meis-Kindblom JM, Oden A, Dortok A, Gustavsson B, et al.

Gastrointestinal stromal tumors: the incidence, prevalence, clinical course, and prognostication in the preimatinib mesylate era--a population-based study in western Sweden. Cancer 2005 Feb 15;103(4):821-9.

55- Tryggvason G, Gislason HG, Magnusson MK, Jonasson JG.

Gastrointestinal stromal tumors in Iceland, 1990-2003: the icelandic GIST study, a population-based incidence and pathologic risk stratification study. Int J Cancer 2005 Nov 1;117(2):289-93.

56- Monges G, Bisot-Locard S, Blay JY, Bouvier AM, Urbieta M, Coindre JM, et al.

The estimated incidence of gastrointestinal stromal tumors in France. Results of PROGIST study conducted among pathologists. Bull Cancer 2010 Mar;97(3):E16-E22.

57- Landi B., Bouché O., Guimbaud R. et al .

Gastrointestinal tumors (GIST) less to 5 cm in size: review of the literature and expert propositions for the clinical management. Gastroenterol.Clin. Biol. 2010, 34 120-33.

58- Benesch M, Wardelmann E, Ferrari A, Brennan B, Verschuur A.

Gastrointestinal stromal tumors (GIST) in children and adolescents: A comprehensive review of the current literature. Pediatr Blood Cancer 2009 Dec 15;53(7):1171-9.

59- Miettinen M, Sobin LH, Lasota J.

Gastrointestinal stromal tumors of the stomach: a clinicopathologic immunohistochemical, and molecular genetic study of 1765 cases with long-term follow-up. *Am J Surg Pathol* 2005 Jan;29(1):52-68.

60- Casali P.G, Blay J.Y.

ESMO Guidelines Working Group. Gastrointestinal stromal tumors: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann. Oncol.*, 2010, 21, 98-102.

61- Demetri G.D., Von Mehren M., Antonescu C.R. et al.

NCCN Task Force report: update on the management of patients with gastrointestinal stromal tumors. *J. Natl. Compr. Canc. Netw.*, 2010, 8, 1-41.

62- Miettinen M., Makhoul H., Sobin L.H., Lasota J.

Gastrointestinal stromal tumors of the jejunum and ileum: a clinicopathologic immunohistochemical, and molecular genetic study of 906 cases before imatinib with long-term follow-up. *Am. J. Surg. Pathol.*, 2006, 30, 477-89.

63- Zhang L, Smyrk TC, Young WF, Jr., Stratakis CA, Carney JA.

Gastric stromal tumors in Carney triad are different clinically, pathologically and behaviorally from sporadic gastric gastrointestinal stromal tumors: findings in 104 cases. *Am J Surg Pathol* 2010 Jan;34(1):53-64.

64- Cichowski K, Jacks T.

NF1 tumor suppressor gene function: narrowing the GAP. *Cell* 2001 Feb 23;104(4) : 593-604.

65- Miettinen M, Fetsch JF, Sobin LH, Lasota J.

Gastrointestinal stromal tumors in patients with neurofibromatosis 1: a clinicopathologic and molecular genetic study of 45 cases. *Am J Surg Pathol* 2006 Jan;30(1):90-6.

66- Kleinbaum EP, Lazar AJ, Tamborini E, McAuliffe JC, Sylvestre PB, Sunnenberg TD, et al.

Clinical, histopathologic, molecular and therapeutic findings in a large kindred with gastrointestinal stromal tumor. *Int J Cancer* 2008 Feb 1;122(3):711-8.

67- Maeyama H, Hidaka E, Ota H, Minami S, Kajiyama M, Kuraishi A, et al. Familial gastrointestinal stromal tumor with hyperpigmentation: association with a germline mutation of the c-kit gene. *Gastroenterology* 2001 Jan;120(1):210-5.

68- Li FP, Fletcher JA, Heinrich MC, Garber JE, Sallan SE, Curiel-Lewandrowski C, et al.

Familial gastrointestinal stromal tumor syndrome: phenotypic and molecular features in a kindred. *J Clin Oncol* 2005 Apr;23(12):2735-43.

69- Pasini B, McWhinney SR, Bei T, Matyakhina L, Stergiopoulos S, Muchow M, 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. *Eur J Hum Genet* 2008 Jan;16(1):79-88.

70- Janeway KA, Kim ST, Lodish M, Nose N, Dahia PL, Rustin P, et al.

Succinate dehydrogenase in KIT/PDGFR wild-type gastrointestinal stromal tumors. *ASCO Meeting Abstracts* . 2010. Ref Type: Abstract

71- Landi B., Palazzo L.

The role of endosonography in submucosal tumours. *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.*, 2009, 23, 679-701.

72- F MIGNON, C JULIE, R IZZILLO, A LUCIANI, F GUICHOUX, B MESUROLLE, M HAJAM, SD QANADLI .

Imagerie des tumeurs stromales gastriques :corrélations radio-anatomopathologiques .à propos de quatre cas .*j radiol* 2000 ; 81 : 874-881.

73- RECOMENDATIONS FOR THE MANAGEMENT OF GIST PATIENTS

Bull cancer 2005; 92(10): 907-18

74- ROBIN REID, RAMESH BULUSU, JOHN BUCKLES, NICHOLAS CARROLL, MARTIN EATOCK, IAN GEH, RICHARD HARDWICK AND AL.

Guidelines for thémanagement of gastrointestinal stromale tumours. cancer june , 2004, volume 79, Number 11.

75- S.TAIEB, L.CEUGNART, R.BONODEAU, L.VANDEYMORTIER, A.ADENIS

GIST: rôle de l'imagerie. j chir 2008, 145, supplément 3 .

76- Chan KH, Chan CW, Chow WH, et al.

Gastrointestinal stromal tumors in a cohort of Chinese patients in Hong Kong  
World J Gastroenterol 2006;12:2223-8.

77- CAUNEDO A., HERRERIAS JM.

Tumeurs intestinales, quelle stratégie proposer ?

Acta andoscopya 2005 ; 35 (2) : 157 – 165.

78- BARRIER A., HUGUIER M., LEVARD H ET AL.

Tumeurs gastriqueconjonctives. Résultats d'une étude multicentrique.

Chirurgie 1997 ; 26 : 163 – 5.

79- M. TAMIM, F. ABI.

Thèse sur les tumeurs stromales digestives a propos de 10 cas.

Thèse en Médecine, 2005.

80- WIERSEMA MJ., VILMANN P., GIOVANNINI M., CHANK KJ., WIERSEMA LM.

Endoscopy-guided fine-needle aspiration biopsy : diagnostic accuracy and complication assessment.Gastroenterology 1997 ; 112 : 1087 – 1095.

81- CHERRADI N., MOHAMMADINE E., BELMAHI A.

Les schwannomes digestifs à propos de 12 cas.Med Chir Dig 1997 ; 26 :  
163 – 5.

- 82- MEGIBOW A., BALTHAZAR E., HULNICK D., NAIDICH D, BOSNIAK M.  
CT evaluation of gastrointestinal léiomyomas and léiomyosarcomas.  
AJR 1985 ; 144 : 721 – 3.
- 83- OLIVA L., DERCHI LE., BIGGI E., CICIO GR.  
Echographie du tube digestif. JEMU 1986 ; 7 : 137 – 44.
- 84- DURIEZ R., DALY JP., HALPERI J., LARROQUE P.,THEYENOT J., PATS B.  
Schwannosarcomes digestifs avec metastases hépatiques : localizations rares  
traitées par exérèses locale et hépatectomie partielle.  
Ann Med Interne 1977 ; 128 : 895 – 7.
- 85- TISSOT E., BERGER F., VALETTE PJ., AYOUN CL.,GERMAN J.  
Tumeurs malignes de l'intestin grêle.  
Rev Prat 1985 ; 35 : 2495 – 504.
- 86- METGES PJ., DELAHAYE RP., RIGNAULT D ET AL.  
Un schwannosarcome duodéal avec métastases hépatiques.  
J. Radiol 1976 ; 57 : 895 – 9.
- 87- ALBERINI JL, AL NAKIB M, WARTSKI M, GONTIER E, CVITKOVIC F, RIXE O  
ROUGIER P, PECKING AP.  
Place de l'imagerie par tomographie par emission de positons pour les  
tumeurs stromales gastro-intestinales. gastroentérol. clin, 2007, Vol.31, no  
6-7, page 585-593.
- 88- LANDI B., LECOMTE T., CELLIER C.  
Tumeurs stromales digestives.Post'u nantes, Mars 2002.
- 89- J.MORELLE, F.MAASSARANI, P.FRANÇOIS, R.DEKEULANEER  
Avancées récentes dans la compréhension et la prise en charge des tumeurs  
stromales gastro-intestinales, louvain médical, 2004, Vol.123, pp. 66-74.

- 90- Abdulkareem FB, Rotimi O, Elesha SO, Banjo AA .  
Immunophenotyping of gastrointestinal mesenchymal tumours in Lagos  
Nigeria. West Afr J Med 2009;28:358-63.
- 91- SHERY Q LI , TIMOTHY J.  
Fine need aspiration of gastrointestinal tumors.Tumors 2001; 45:9-17.
- 92- Paula Szanto, Anca Barbus, Nadim Al Hajjar, Teodor Zaharia, Dorina Manciu  
Gastric Stromal Tumor: A Rare Cause of Upper Gastrointestinal Bleeding.J  
Gastrointestin Liver Dis december 2007 Vol.16 No 4, 441-443.
- 93- FROST D, LASOTA J, MIETTINEN M.  
Gastrointestinal stromal tumors and leiomyomas in the dog: a histopathologic  
immunohistochemical, and molecular genetic study of 50 cases. Vet. Pathol.,  
2003, 40, 42-54.
- 94- SATURDAY GA, LASOTA J, FROST D, BRASKY KB, HUBBARD G, MIETTINEN  
M. KIT-positive gastrointestinal stromal tumor in a 22-year-old male  
chimpanzee (*Pan troglodytes*). Vet. Pathol., 2005, 42, 362-365.
- 95- VAN ROGGEN , VAN VELTHUYSEN , HOGENDOORN.  
The histopathological differential diagnosis of gastrointestinal stromal  
tumors.J Clin pathol 2001;54:96-103.
- 96- Medeiros F, Corless CL, Duensing A, Hornick JL, Oliveira AM, Heinrich MC, et al.  
KIT-negative gastrointestinal stromal tumors : proof of concept and  
therapeutic implications.Am J Surg Pathol 2004 ; 28 : 889-94.
- 97- D MICHAEL KING  
The radiology of gastrointestinal stromal tumours.cancer imagiun.2005, Vol  
5 :150-156.

98- Petitjean B, Beaulieu S, Louboutin-Sanchez A et Bergue A.

Tumeurs stromales digestives. Anatomopathologie, diagnostic et traitement.

Encyclopédie Médico-Chirurgicale Gastro-entérologie 2003,9-027-A-15, 6p.

99- I.MELLOUKI; H.ABID ;A.IBRAHIMI; K.BENMAJDUB; K.MAAZAZ; L.CHBANI  
A.AMARTI; L.AMMADOUR; S.ARIFI; O.MESBAHI.

Les tumeurs stromales gastro-intestinales : expérience d'un centre hospitalier marocain. CHU Hassan II ; Fès Maroc.

Revue Médicale Internationales Magrébines. Novembre 2013.

100- M. Elabsi, M. Amraoui, J. Mederhri, M. Elouanani, M. Echarrab,Elami,A.  
Errougani et al.

Les tumeurs stromales digestives réflexion à propos d'un cas a développement exogastrique.Rev Med Liege 2002; 57 : 12 : 789-792 .

101- Wasag B, Debiec-Rychter M, Pauwels P, Stul M, Vranckx H,Oosterom AV, et al.  
Differential expression of KIT/PDGFR $\alpha$  mutant isoforms in epithelioid and mixed variants of gastrointestinal stromal tumors depends predominantly on the tumor site.Mod Pathol 2004 ; 17 : 889-94.

Am Soc Clin Oncol 2003 ; 22 : 819.

102- MIETTINEN M, MAJIDI M, LASOTA J.

Pathology and diagnostic criteria of gastrointestinal stromal tumors (GISTs): a review. Eur. J. Cancer, 2002, 38, S39-S51.

103- BETTINI G, MORINI M, MARCATO PS.

Gastrointestinal spindle cell tumours of the dog: histological and immunohistochemical study. J. Comp. Pathol., 2003, 129, 283-293.

104- MIETTINEN M, SOBIN LH, SARLOMO-RIKALA M.

Immunohistochemical spectrum of GISTs at different sites and their differential diagnosis with a reference to CD117 (KIT). *Mod. Pathol.*, 2000, 13 1134-1142.

105- MIETTINEN M, LASOTA J.

Gastrointestinal stromal tumors: definition, clinical, histological immunohistochemical, and molecular genetic features and differential diagnosis. *Virchows Arch.*, 2001, 438, 1-12.

106- SAKURAI S, HASEGAWA T, SAKUMA Y, TAKAZAWA Y, MOTEGI A, NAKAJIMA T et al.

Mixoid epithelioid gastrointestinal stromal tumor (GIST) with mast cell infiltrations: a subtype of GIST with mutations of platelet-derived growth factor receptor alpha gene. *Hum. Pathol.*, 2004, 35, 1223-1230.

107- Markku Miettinen, Jerzy Lasota.

Gastrointestinal Stromal Tumors (GISTs): Definition, Occurrence, Pathology Differential Diagnosis and Molecular Genetics *Pol J Pathol* 2003, 54, 1, 3-24.

108- Adriana HANDRA-LUCA, Pierre NAHON, Jean-François FLÉJOU, Georges MOLAS, Sylvie DUBOIS, Alain SAUVANET et al.

Hétérogénéité immunohistochimique et ultrastructurale des tumeurs stromales digestives. *Gastroenterol Clin Biol* 2001;25:664-668.

109- A AIT ALI, I SALL, M BOUCHENTOUF , Y SBITI, A BAZIN, M ICHOU, A ZENTAR, K SAIR.

Gastrointestinal-stromal tumour revealed by traumatic rupture. *Gastroentérologie Clinique et Biologique* (2008) 32, 1014—1024

110- Ray-Coquard I, Le Cesne A, Michallet V, Boukovinas I, Ranchere D, Thiesse P et al.

Gastro-intestinal stromal tumors : news and comments. Bull Cancer 2003 ; 90 : 69-76.

111- MIETTINEN M, SARLOMO-RIKALA M, KOVATICH AJ, LASOTA J.

Calponin and h-caldesmon in soft tissue tumors: consistent h-caldesmon immunoreactivity in gastrointestinal stromal tumors indicates traits of smooth muscle differentiation. Mod.Pathol., 1999, 12, 756-762.

112- EL-RIFAI W, SARLOMO-RIKALA M, MIETTINEN M, KNUUTILA S, ANDERSSON LCA.

DNA copy number losses in chromosome 14: an early change in gastrointestinal stromal tumors. Cancer Res., 1996, 56, 3230-3233.

113- KATZ RL ,QUEZADO M, SENDERWICZ AM et al.

An intraabdominal small round cell neoplasm with features of primitive neuroectodermal and desmoplastic round cell tumor and a EWS/FLI-1 fusion transcript .Hum Pathol 1997 ;28 : 502-9.

114- ORDI J, DE ALAVA E , TORNE A et al.

Intra abdominal desmoplastic round cell tumor with EWS/ERG fusion transcript Am J Surg Pathol 1998 ; 22: 1026-32.

115- VIGNOT S.

les tumeurs stromales gastro-intestinales. John Libbey eurotext, Paris 2002 : 97-2.

116- MOSNIER JF.

Les tumeurs stromales gastro-intestinales : du gène au traitement. Hépatogastro 2002 ; 9 : 403-6.

117- CLERE F , CAROLA E , HALIMI C et al.

Actualités sur les tumeurs stromales gastro-intestinales : à partir de sept observations de tumeurs malignes. Rev Med Int 2002 ; 23 : 499-507.

118- GIULY J , MONGES B , PICAUD R et al.

Maladie de recklinghausen et tumeurs stromales digestives. Ann Chir 2002 127, № 6 : 477-9.

119- ISHIZAKI Y , TADA Y , ISHIDA T et al.

Leiomyosarcoma of the small intestine associated with Von Recklinghausen's disease : report of a case .Surgery 1992 ; 111 : 706- 10.

120- CARNEY JA.

The triad of gastric epithelioid leiomyosarcoma ,functioning extra-adrenal paraganglioma and pulmonary chondrome.Cancer 1979 ; 43 : 374 – 82.

121- Miettinen M, Lasota J.

Gastrointestinal stromal tumors: pathology and prognosis at different sites. Semin Diagn Pathol 2006;23:70-83.

122- Miettinen M, Lasota J, Sobin LH.

Gastrointestinal stromal tumors of the stomach in children and young adults: a clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular genetic study of 44 cases with long-term follow-up and review of the literature. Am J Surg Pathol 2005;29: 1373-81.

123- JF EMILEA, JY SCOAZECC AND JM COINDRE

Tumeurs stromales gastrointestinales (GIST) : quoi de neuf en 2009 ? February 2009, Vol 29, Pages 20-23

124- MUNA SABAH, MARY LEADER AND ELAINE KAY.

Gastrointestinal stromal tumors: an update. Current diagnostic pathology 2005, Vol 2: 400-410.

125- M MIETTINEN, W EL RIFAI, H SOBIN AND J LASOTA.

Evaluation of malignancy and prognosis of gastrointestinal stromal tumors: A review, Human Pathol (33) 2002: 478-483

126- Kawanowa K, sakumai Y, Sakura S, et al.

High incidence of microscopic gastrointestinal stromal tumors in the stomach. Hum Pathol. 2006;37:1527-35

127- Agaimy A, Wünsch PH, Hofstaedter F, et al.

Minute gastric sclerosing stromal tumors (GIST tumorlets) are common in adults and frequently show c-KIT mutations. Am J Surg Pathol 2007;31:113-20

128- Polkowski M, Butruk E.

Submucosal lesions. Gastrointest Endosc Clin N Am 2005;15:33-55

129- MIETTINEN M, SOBIN LH, LASOTA J.

Gastrointestinal stromal tumors of the stomach: a clinicopathologic, immunohistochemical and molecular genetic study of 1765 cases with long-term follow-up. Am j surg pathol 2004;29:52-68

130- Emile JF, Brahim S, Coindre J, Monges G, Scoazec JY, Blay JY, et al.

Molecular epidemiology of GISTs: Incidence of PDGFRA and KIT exon 9 mutations in the large French population-based study molecGIST. J Clin Oncol 2009; 27: 15s (abstract 10535)

131- Joensuu H.

Risk stratification of patients diagnosed with gastrointestinal stromal tumor. Hum Pathol 2008;39:1411-1419.

132- JY.BLAY, S.BONVALOT.

Consensus meeting for the management of GIST. Report of the GIST consensus conference of 20-21 March 2004, under the auspices of ESMO

133- S.BONVALOT

Surgical management of GIST in the era of gleevec *Annals de chirurgie* 2005  
vol.130, pp.144-151

134- D ROUQUIE, S BONVALOT.

Chirurgie des tumeurs stromales gastrointestinales aux stades localise et  
métastatique. *Bull cancer* 2006; 93: S 173- 80.

135- Xiaojuan Wang, Ichiro Mori, Weihua Tang, Hirtoshi Utsunomiya, Misa Nakamura  
et al.

gastrointestinal stromal tumor: Are they of cajal cell origin? *Experimental and  
molecular pathology* 72, 172-177 (2002).

136- MIETTINEN M, MAJIDI M, LASOLA J,

Pathology and Diagnostic criteria of gastrointestinal stromal tumors GISTs a  
review *Eur J Cancer* 2002; 38: s39- s51.

137- X WANG, I MORI, W TANG, H UTSUNOMIYA, M NAKAMURA ET AL.

Helpful parameter for malignant potential of gastrointestinal stromal tumors  
GIST. *Jpn Clin Oncol* 2002; 32(9) 347-351.

138- E. WARDELMANN, I. LOSEN AND V.HANS ET AL.

deletion of Trp 557 and lys 558 in the jxtamembrane domain of the c-kit  
proto oncogene is associated with metastatic behaviour of gastrointestinal  
stromal tumors, *Int J Cancer* 106 (2003):87-895.

139- CHRISTOPHER L, CORLESS, JONATHAN A, FLETCHER AND MICHEAL C.  
HEINRICH.

Biology of gastrointestinal stromal tumors. *J clin oncol* (2004). Volume 22 (18)  
3816-3825

140- M. SABAHA, R. CUMMIN, M. LEADER AND E. KAY,

Expression of human telomerase reverse transcriptase in gastrointestinal tumors occurs preferentially in malignant neoplasms, Hum Pathol 35 (2004): 1231- 1235.

141- VAN OOSTEROM A, REICHARDT P, BLAY JY, DUMEZ H, FLETCHER J, DEBIEC RYCHTER M ET AL.

A phase 1/ 2 trial of the oral mTOR inhibitor everolimus and imatinib mesylate in patients with GIST refractory to IM. Study update. Proc am soc clin oncol 2005;23 abstract 9033.

142- BAUERS YUL, L DEMETRIT G, FLETCHER JA.

Targeting HSP90 in IM resistant GIST kit degradation as a broadly relevant salvage therapy in the annual CTOS meeting 2005 abstract 457

143- PALLAZZO L., LANDI B., CELLIER C ET AL.

Endosonographic features predictive of benign and malignant gastrointestinal stromal cell tumors. Gut 2000 ; 46 : 88 - 92.

144- DEBIEC RYCHTER M, COOLS H, DUMEZ H, SCIOT R, STUL M, MENTENS N ET AL.

Mechanisms of resistance to imatinib mesylate in gastrointestinal stromal tumors and activity of the PKC 412 inhibitor against imatinib in resistance mutant. Gastroenterology 2005 ;128: 270-9.

145- Casali PG, Blay JY. ESMO Guidelines Working Group.

Gastrointestinal stromal tumors: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2012;23 Suppl 7:vii49-55

146- Le Cesne A, Landi B, Bonvalot S et al.

Recommandations pour la prise en charge des tumeurs stromales gastro-intestinales. Hépatogastro 2005 ; 5 : 377-9.

147- Otto C, Agaimy A, Braun A, 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. *Diagn Pathol.* 2011;6 :doi: 10.1186/1746-1596-6-52.

148- Aparicio T, Boige V, Sabourin JC, Crenn P, Ducreux M, Le Cesne A, Bonvalot S.

Prognostic factors after surgery of primary resectable gastrointestinal stromal tumours. *Eur J Surg Oncol* 2004;30:1098-103

149- Jeong IH, Kim JH, Lee SR, Kim JH, Hwang JC, Shin SJ, et al.

Minimally invasive treatment of gastric gastrointestinal stromal tumors: laparoscopic and endoscopic approach. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech.* 2012 ;22:244-50.

150- DEMATTEO RP, HEINRICH MC, EL-RIFAI WM, DEMETRI G.

Clinical management of gastrointestinal stromal tumors: before and after STI-571. *Hum. Pathol.*, 2002, 33, 466-477.

151- DEMATTEO RP, LEWIS JJ, LEUNG D, MUDAN SS, WOODRUFF JM, BRENNAN MF.

Two hundred gastrointestinal stromal tumors: recurrence patterns and prognostic factors for survival. *Ann. Surg.*, 2000, 231, 51-58.

152- Demetri GD, Von Mehren M, Blanke CD, Van den Abbeele AD, Eisenberg B, Roberts PJ et al.

Efficacy and safety of imatinib in advanced gastrointestinal stromal tumors. *N Engl J Med* 2002;347:472-80.

153- Blanke CD, Demetri GD, Van Mehren M, 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. *J Clin Oncol* 2008;26:620-25

154- Rutkowski P, Nowecki Z, Dziewirski W, et al.

Surgical treatment of patients with initially inoperable and/or metastatic gastrointestinal stromal tumors (GIST) during therapy with imatinib mesylate. *J Surg Oncol* 2006;93:304-11

155- Raut CP, Posner M, Desai J, et al.

Surgical management of advanced gastrointestinal stromal tumors after treatment with targeted systemic therapy using kinase inhibitors. *J Clin Oncol* 2006;24:2325-31.

156- ONCOMIP

Referential regional de prise en charge, Document de travail, Digestif-G2 07/2008 pp 14-15-16.

157- E. WARDELMANN, I. LOSEN AND V.HANS ET AL.

deletion of Trp 557 and lys 558 in the juxtamembrane domain of the c-kit proto oncogene is associated with metastatic behaviour of gastrointestinal stromal tumors, *Int J Cancer* 106 (2003):87-895.

158- RREICHADT P, D PINK D , T.LINDER T, MC HEINRICH , PS COHEN ,Y WANG ET AL.

A phase 1/2 trial of the oral PKC inhibitor 412 in combination with IM in patients with GIST refractory to IM. *proc am soc clin oncol* 2005, abstract 3016.

159- Agaimy A, Wünsch PH, Hofstaedter F, et al.

Minute gastric sclerosing stromal tumors (GIST tumorlets) are common in adults and frequently show c-KIT mutations. *Am J Surg Pathol* 2007;31:113-20

160- L. ZELECK

La chimiothérapie des sarcomes des tissus mous. Mise au point. *Cancerradiothérapie* (2006), Vol 10, 68-71

161- POL S.

Cancers primitifs du foie. [En-ligne], 1999. [[http:// www. medespace. com/ cancerto/ doc/ primfoi.html](http://www.medespace.com/cancero/doc/primfoi.html)] (consulté le 17 octobre 2007).

162- RAJAN DK, SOULEN MC, CLARK TW, BAUM RA, HASKAL ZJ, SHLANSKYGOLDBERG RD et al.

Sarcomas metastatic to the liver: response and survival after cisplatin doxorubicin, mitomycin-C, ethiodol, and polyvinyl alcohol chemoembolization. *J. Vasc. Interv. Radiol.*, 2001, 12, 187-193.

163- EILBER FC, ROSEN G, FORSCHER C, NELSON SD, DOREY F, EILBER FR.

Recurrent gastrointestinal stromal sarcomas. *Surg. Oncol.*, 2000, 9, 71-75.

(164) S. REJCHRT, VERA TY ČOVÁ, J. BUREŠ

Tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST) *Acta Endoscopica*, 2005, Volume 35 - N° 2 -195-196

165- SAVAGE DG, ANTMAN KH.

Imatinib mesylate: a new oral targeted therapy. *N. Engl. J. Med.*, 2002, 346 683-693.

166- HEINRICH MC, BLANKE CD, DRUKER BJ, CORLESS CL.

Inhibition of KIT tyrosine kinase activity: a novel molecular approach to the treatment of KIT-positive malignancies. *J. Clin. Oncol.*, 2002, 20, 1692-1703.

167- BUCHDUNGER E, CIOFFI CL, LAW N, STOVER D, OHNO-JONES S, DRUKER BJ et al.

Abl protein-tyrosine kinase inhibitor STI571 inhibits in vitro signal transduction mediated by c-Kit and platelet-derived growth factor receptors.

J. Pharmacol. Exp. Ther, 2000, 295, 139-145.

168- HEINRICH MC, CORLESS CL, DUENSING A, MACGREEVEY L, CHEN CJ, JOSEPH N et al.

PDGFRA activating mutations in gastrointestinal stromal tumors. Science 2003, 299 708-710.

169- Zalcborg JR, Verweij J, Casali PG, J, et al.

Outcome of patients with advanced gastro-intestinal stromal tumours crossing over to a daily imatinib dose of 800 mg after progression on 400 mg.

Eur J Cancer 2005 ;41:1751-7

170- Debiec-Rychter M, Sciot R, Le Cesne A et al.

KIT mutations and dose selection for imatinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumours. Eur J Cancer 2006;42:1093-103.

171- Van Glabbeke MM, Owzar K, Rankin C, et al.

Comparison of two doses of imatinib for the treatment of unresectable or metastatic gastrointestinal stromal tumors (GIST): A meta-analysis based on

1,640 patients . J Clin Oncol 2007 25: 10004 (abstract)

172- Dematteo RP, Ballman KV, Antonescu CR, Maki RG, Pisters PW, Demetri GD, et al.

Adjuvant imatinib mesylate after resection of localised, primary gastrointestinal stromal tumour: a randomised, double-blind, placebo-

controlled trial. Lancet 2009;373:1097-104

- 173- George S, Blay JY, Casali PG, Le Cesne A, Stephenson P, Deprimo SE, et al.  
Clinical evaluation of continuous daily dosing of sunitinib malate in patients with advanced gastrointestinal stromal tumour after imatinib failure. *Eur J Cancer* 2009;45:1959-68
- 174- Demetri GD, van Oosterom AT, Garrett CR, et al.  
Efficacy and safety of sunitinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumour after failure of imatinib: a randomised controlled trial. *Lancet* 2006;368:1329-38
- 175- Heinrich MC, Maki R3G, Corless CL, Antonescu CR, Harlow A, Griffith D, et al.  
Primary and secondary kinase genotypes correlate with the biological and clinical activity of sunitinib in imatinib-resistant gastrointestinal stromal tumor. *J Clin Oncol* 2008;26:5352-9
- 176- Kindler HL, Campbell NP, Wroblewski K, Maki RG, D'Adamo DR, Chow WA, et al.  
Sorafenib in patients with imatinib and sunitinib-resistant gastrointestinal stromal tumors : Final results of a University of Chicago Phase II Consortium trial. *J Clin Oncol* 2011;29 (suppl):abstr 10009
- 177- Ryu M, Park SH, Ryoo B, Im S, Kwon H, Lee SS, et al.  
A phase II study of sorafenib in patients with metastatic or unresectable gastrointestinal stromal tumors with failure of both imatinib and sunitinib: A KGSG study. *J Clin Oncol* 2011;29 (suppl):abstr 10010
- 178- Demetri GD, Reichardt P, Kang YK, et al.  
Efficacy and safety of regorafenib for Advanced gastrointestinal stromal tumors after failure of ilatinib and sunitinib. An international, multicentre randomized, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet* 2013;381;295-302.

- 179- PIDHORECKY I, CHENEY RT, KRAYBILL WG, GIBBS JF.  
Gastrointestinal stromal tumors : current diagnosis, biologic behaviour, and management. Ann Surg Oncol. 2000 ; 7 : 705-712.
- 180- NGUYEN V, TAYLOR A.  
Gastro intestinal stromal tumors Leiomyoma/leiomyosarcoma. 2002.  
[www.emedecine.com](http://www.emedecine.com).
- 181- Polkowski M, Butruk E.  
Submucosal lesions. Gastrointest Endosc Clin N Am 2005;15:33-55
- 182- Blay JY, Reichardt P.  
Advanced gastrointestinal stromal tumor in Europe: a review of updated treatment recommendations. Expert Rev Anticancer Ther 2009 ;9:831-8
- 183- ROUQUIE D, BONVALOT S  
Chirurgie des GIST au stades localisé et métastatique. oncologie 2007 ; 9 :102-106.
- 184- RONALD P, DEMATTEO MD, ROBERT G ET AL.  
Result of tyrosine kinase inhibitor therapy followed by surgical resection for. Metastatic gastrointestinal stromale tumor. Annals of surgery, march 2007, Vol 245, N°3.
- 185- S BONVALOT, H ELDWENY, C LE PÉCHOUX, D VANEL, P TERRIER ET AL  
Impact of surgery on advanced gastrointestinal stromal tumors in the Imatinib era. annals of surgical Oncology, 2006, 13, 1596-1603.
- 186- VERWEIJ J, CASALI PG, ZALCBERG J ET AL  
Progression-free survival in gastrointestinal stromale tumors with high-dose imatinib. lanced.2004; 364:1127-1134

187- EMATTEO MD

on behalf of the GIST consensus meeting panellists.consensus meeting for the menagement 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 :566-578.

188- ANDO N., GOTO H., NIWA Y., HIROOKA Y., OHMIYA N., NAGASAKA T., ET AL.

The diagnosis of GI stromal tumors with EUS-guided fine needle aspiration with immunohistochemical analysis. Gastrointest Endosc 2002 ; 55 : 37 - 43.