



ROYAUME DU MAROC
UNIVERSITÉ SIDI MOHAMMED BEN ABDELLAH
FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE
FÈS



Année 2017

Thèse N° 069/17

**LES TUMEURS STROMALES GASTRO-INTESTINALES (GIST) :
ASPECTS PATHOLOGIQUES ET MOLÉCULAIRES
Expérience de l'unité de pathologie moléculaire
(Etude rétrospective concernant 59 cas)**

THÈSE

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 14/04/2017

PAR

Mme. ALAMI HOUDA

Née le 19 Juin 1988 à Fès

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

MOTS-CLÉS :

Tumeurs stromales gastro-intestinales - Immunohistochimie - Biologie moléculaire
Traitement

JURY

M. OUSADDEN ABDELMALEK.....	PRÉSIDENT
Professeur de Chirurgie Générale	
Mme. CHBANI LAILA.....	RAPPORTEUR
Professeur agrégé d'Anatomie pathologique	
M. BENAJAH DAFR-ALLAH.....	JUGES
Professeur de Gastro-entérologie	
M. MELLAS NAWFEL.....	
Professeur agrégé d'Oncologie Médicale	
Mme. BENNIS SANAE.....	
Professeur habilité de Biologie cellulaire	

PLAN

PLAN	1
I. INTRODUCTION	9
II. RAPPELS	11
A. Historique	11
B. Epidémiologie	14
1. Fréquence	14
2. Particularités cliniques	14
a. Age de survenu	14
b. Sexe	14
c. Ethnie	15
d. Localisation	15
C. Clinique	16
1. Circonstances de découverte	16
2. Formes cliniques particulières : Associations pathologiques	17
a. Triade de Carney	17
b. La maladie de Von Recklinghausen	18
c. Les formes familiales	19
D. Paraclinique	20
1. La biologie	20
2. L'endoscopie	21
3. L'écho-endoscopie	22
4. Les examens d'imagerie	24
a. Les examens de radiologie	24
b. L'échographie abdominale	24
c. L'exploration tomodensitométrique (TDM)	25
d. L'imagerie par résonance magnétique (IRM)	28

e. La tomographie par émission de positron ou PET-scanner	28
E. Aspects anatomopathologiques :	29
1. Macroscopie :	29
2. Microscopie :	31
a. Microscopie optique :	31
b. Microscopie électronique :	34
3. Facteurs histopronostiques des tumeurs stromales :	34
a. GIST localisées :	35
b. GIST avancées :	37
F. Immunohistochimie des GIST :	39
1. La protéine KIT (CD117) :	39
2. La protéine CD34 :	43
3. PDGFRA :	43
4. Les nouveaux marqueurs potentiels des GIST : Les protéines DOG1 et PKC : ...	44
a. La protéine DOG1 :	44
b. La protéine PKC :	46
5. Autres marqueurs immunohistochimiques des GIST :	46
G. Rôle central de l'immunohistochimie dans le diagnostic différentiel des GIST:....	47
H. Biologie moléculaire :	49
1. Les récepteurs tyrosines kinases :	49
2. Nature et fréquence des altérations génétiques associées aux GIST et leur corrélation clinico-pathologique :	53
3. Techniques de détection des altérations de <i>KIT</i> et <i>PDGFRA</i> :	56
4. Intérêts et indications de la recherche d'altérations de <i>KIT</i> et <i>PDGFRA</i> :	61
I. Traitement:	61
1. Moyens thérapeutiques :	61

a. La chirurgie :	61
b. Les inhibiteurs de tyrosine kinase (ITK) : Une révolution dans le traitement des GIST :	61
c. La radio-chimiothérapie :	69
2. Stratégie thérapeutique :	70
a. GIST localisées résécables non métastatiques :.....	70
b. GIST localement avancées non résécables, non métastatiques :	72
c. GIST métastatiques :	72
d. Cas particulier des GIST inférieurs à 2 cm:	73
3. Critères d'évaluation par imagerie et surveillance au cours d'un traitement par Imatinib :	74
4. Algorithmes de prise en charge :	77
III. Matériel et méthode :	79
A. Matériel :	79
1. Type et période d'étude :	79
2. Collecte de cas :	79
3. Critères d'inclusion :	79
4. Critères d'exclusion	79
B. Méthode :	80
1. Relecture histologique :	80
2. Etude immunohistochimique :	81
3. Biologie moléculaire :	83
4. Recueil des données :	89
5. Analyse statistique :	92
IV. Résultats :	93
A. Description de la population :	93

1. Age :	93
2. Sexe :	94
3. Circonstances de découverte :	94
4. Type de prélèvement :	95
5. Siège anatomique :	96
6. Type histologique :	97
7. Taille :	98
8. Index mitotique :	99
9. Nécrose tumorale :	99
10. Risque métastatique :	100
11. Immunohistochimie :	101
a. Expression du CD117 :	101
b. Expression du DOG1 :	102
12. Données de la biologie moléculaire :	102
13. Traitement reçu :	105
a. Traitement chirurgical :	105
b. Thérapie ciblée :	107
14. Evolution des patients ayant bénéficié d'un traitement par Imatinib :	108
15. Métastases :	109
16. Etat des patients aux dernières nouvelles :	110
17. Délais de suivi :	111
B. Associations :	112
1. Association entre le génotype et le type histologique :	112
2. Association entre le génotype et le siège de la tumeur :	113
3. Association entre le génotype et le risque de Miettinen :	115
4. Association entre le génotype et la réponse à l'Imatinib :	116

5.	Association entre le génotype et le risque de survenue de métastases :.....	118
6.	Association entre le type histologique et le siège de la tumeur :	119
7.	Association entre le type histologique et le risque de Miettinen :.....	121
8.	Association entre le type histologique et la réponse à l’Imatinib :	123
9.	Association entre le type histologique et le risque de survenue de métastases :.....	125
C.	Analyse de la survie sans progression :.....	125
D.	Associations à la survie sans progression :	130
1.	Analyse de la survie sans progression et le sexe :	130
2.	Analyse de la survie sans progression et la taille tumorale :	131
3.	Analyse de la survie sans progression et la présence de nécrose :	132
4.	Analyse de la survie sans progression et le siège de la tumeur :	133
5.	Analyse de la survie sans progression et le risque de Miettinen :	134
6.	L’analyse de la survie sans progression et le type histologique	135
7.	Analyse de la survie sans progression et le CD117 :	136
8.	Analyse de la survie sans progression et le statut mutationnel :	137
a.	Avec l’exon 11 de c-kit :.....	137
b.	Avec l’exon 9 de c-kit :.....	138
V.	Discussion	141
	CONCLUSION ET PERSPECTIVES	149
	RESUMES	152
	BIBLIOGRAPHIE	156

LA LISTE DES ABREVIATIONS

ADN	: Acide désoxyribonucléique.
AMM	: Autorisation de mise sur le marché.
ATP	: Adénosine triphosphate.
CD117	: Cluster de différenciation 117.
CD34	: Cluster de différenciation 34
CFG	: Champ à fort grossissement.
D-HLPC	: Chromatographie liquide à haute pression en condition dénaturante.
dNTP	: Désoxy Nucléotides Tri Phosphates.
DOG1	: Discovered On GIST 1.
ESMO	: European Society for Medical Oncology.
GANT	: Gastrointestinal automic nerve tumor
GIPACT	: Gastrointestinal Pacemaker Cells Tumors
GIST	: Tumeurs stromales gastro-intestinales.
HES	: Hydroxyethyl starch.
HPF	: High Power Field.
IRM	: Imagerie par résonance magnétique.
ITK	: Inhibiteurs de tyrosine kinase.
NCCN	: National Comprehensive Cancer Network.
PAS	: Periodic Acid Schiff.
PCR	: Réaction de polymérisation en chaîne.
PDC	: Produit de contraste.
PDGFRA	: Platelet Derived Growth Factor Receptors
PET scanner	: Tomographie par émission de positron.
RECIST	: Response Evaluation Criteria In Solid Tumors.

- SCF** : Stem Cell Factor.
- TDM** : Tomodensitométrie.
- TNCD** : Thésaurus national de cancérologie digestive.
- TSD** : Tumeurs stromales digestives.
- WT** : Wild Type.

I. Introduction :

Les tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST) sont les tumeurs mésenchymateuses les plus fréquentes du tube digestif, se développant dans la majorité des cas dans l'estomac et le grêle, plus rarement au niveau colorectal, au niveau de l'œsophage ou du mésentère.

Elles se développent au dépend des cellules interstitielles de Cajal, lesquelles sont responsables de l'induction et de la régulation du péristaltisme de la musculature lisse digestive et ont pour particularité d'exprimer la protéine *KIT*.

Initialement considérées comme une entité homogène sur le plan nosologique, les GIST constituent en fait un ensemble hétérogène sur le plan moléculaire, du comportement clinique et de la réponse au traitement.

Encore pratiquement inconnues il y a quelques années de cela, ces tumeurs ont pu être individualisée et facilement diagnostiquée en raison de l'identification d'un oncogène (*KIT*), puis traitée efficacement avec un inhibiteur spécifique de cet oncogène (Imatinib : inhibiteur spécifique de la tyrosine kinase).

Ainsi, les GIST constituent désormais un modèle de thérapie ciblée en oncologie et sont un des meilleurs exemples de l'intérêt de la recherche actuelle en cancérologie.

Cette thèse est une étude essentiellement descriptive des tumeurs stromales gastro-intestinales mettant en exergue avant tout les aspects anatomo-pathologiques, moléculaires et évolutifs de ces tumeurs.

L'objectif de notre travail est de proposer une mise au point actuelle sur les GIST humaines qui ont fait l'objet d'un grand nombre de publications au cours de ces 20 dernières années vus les progrès remarquables réalisés dans la compréhension de leurs mécanismes de survenue et dans les implications thérapeutiques découlant de ces découvertes.

Ainsi, notre étude rétrospective porte sur 59 cas de tumeurs stromales digestives, répertoriés et pris en charge aux services de gastro-entérologie, chirurgie viscérale A et B, d'anatomopathologie et au service d'oncologie médicale du CHU HASSAN II de Fès, durant une période de 7 ans de 2009 à 2016.

Dans une première partie, nous procéderons à un rappel des données de la littérature dans lequel nous aborderons l'historique des GIST, avant de nous intéresser aux caractéristiques épidémiologiques, cliniques, radiologiques, histologiques, immunohistochimiques et génétiques des de ces tumeurs. Nous proposerons ainsi une stratégie diagnostique, en soulignant les éléments importants pour leur identification, leur diagnostic différentiel et l'évaluation de leur pronostic. Enfin, nous présenterons et discuterons du traitement actuel des GIST, ainsi que des nouvelles avancées thérapeutiques effectuées chez l'homme.

Dans une seconde partie, nous procéderons à l'exploitation des données des cas recensés dans l'étude dont les différents aspects seront exposés dans une 3^{ème} partie destinée aux résultats de l'étude.

Au terme de ce travail, l'objectif est d'établir une corrélation entre les différents facteurs histopronostiques de ces tumeurs, tout en soulignant l'intérêt de la biologie moléculaire dans le diagnostic, le pronostic et surtout dans les attitudes thérapeutiques relatives à ces tumeurs.

Nous pourrons ainsi associer ces derniers à ceux de la littérature dans une discussion en quatrième partie avant de conclure en exposant les différentes perspectives auxquelles ce travail nous aura mené.

II. Rappels :

A. Historique :

Les tumeurs de substance conjonctive du tube digestif à cellules fusiformes ou à cellules épithélioïdes ont depuis toujours posé le problème de leur diagnostic différentiel et de leur origine histogénétique. De multiples dénominations et acronymes ont été proposés, reflétant les difficultés rencontrées par les pathologistes pour classer ces affections.

A l'origine, en **1962**, **Stout** et d'autres auteurs, notamment **Golden** ébauchent une première classification de ces tumeurs au sein de laquelle on distinguait deux grands groupes : d'une part les tumeurs musculaires lisses incluant plusieurs variantes morphologiques, et d'autre part les Schwannome[1]. La distinction entre les deux groupes reposait sur des arguments morphologiques peu sensibles et peu spécifiques mais malgré les limites, le diagnostic différentiel entre ces deux grands groupes était considéré comme important car en effet les tumeurs classées comme musculaires lisses étaient considérées comme potentiellement malignes alors que les lésions classées comme Schwannome étaient habituellement bénignes.

Ce n'est qu'au début des années **1980** avec l'avènement des techniques immunohistochimiques que de nouvelles classifications plus précises et plus objectives prennent forme petit à petit, se fondant cette fois-ci sur le profil d'expression de marqueurs de différenciation cellulaire par ces tumeurs.

Toutefois, cet espoir a été déçu dans un premier temps vu l'hétérogénéité d'expression de certains marqueurs, leur fréquente coexpression au sein d'une même tumeur, et enfin leur absence complète d'expression dans certaines tumeurs morphologiquement typiques (tumeurs de phénotype dit nul).

Et c'est dans ce contexte que **Mazur et Clark** fait émerger le terme de tumeur stromales pour la première fois en **1983** [2], désignant ainsi des tumeurs gastriques

classées comme léiomyomes, mais de phénotype nul, c'est à dire n'exprimant aucun marqueurs de la lignée musculaire lisse ou nerveuse.

Des études complémentaires en microscopie électronique ont par la suite mis en évidence une différenciation ultrastructurale de ces tumeurs correspondant à celle du système nerveux autonome. Le terme de « plexosarcome » est alors suggéré par **Herrera** en **1984** [3], mais fut rapidement remplacé par celui de « Gastrointestinal Autonomic Nerve Tumor » ou « GANT » par **Walker et Dvorak** en **1986**[4].

En **1992**, **Min et al** rapportent une nouvelle entité ultrastructurale, les tumeurs avec fibres en écheveau ou fibres skénoïdes [5].

En **1998**, une nouvelle dénomination qui reste encore controversée, GIPACT (« Gastrointestinal Pacemaker Cell Tumors ») a été proposée par **Kindblom** pour lequel ces tumeurs se développeraient à partir des cellules interstitielles de Cajal qui correspondent aux cellules « pacemaker » du tractus digestif [6] [7]. L'argument princeps pour leur reconnaissance repose sur l'existence du récepteur c-kit, un nouveau marqueur des tumeurs stromales digestives.

Le consensus actuel est de conserver l'expression neutre et générique, mais dorénavant classique de TSD (*Tumeurs stromales digestives*) ou GIST (*tumeurs stromales gastro-intestinales*). Cette expression continue encore parfois de désigner les entités différentes selon les auteurs, cependant les données les plus récentes plaident pour une définition immunohistochimique des TSD articulée autour de leur positivité au CD117.

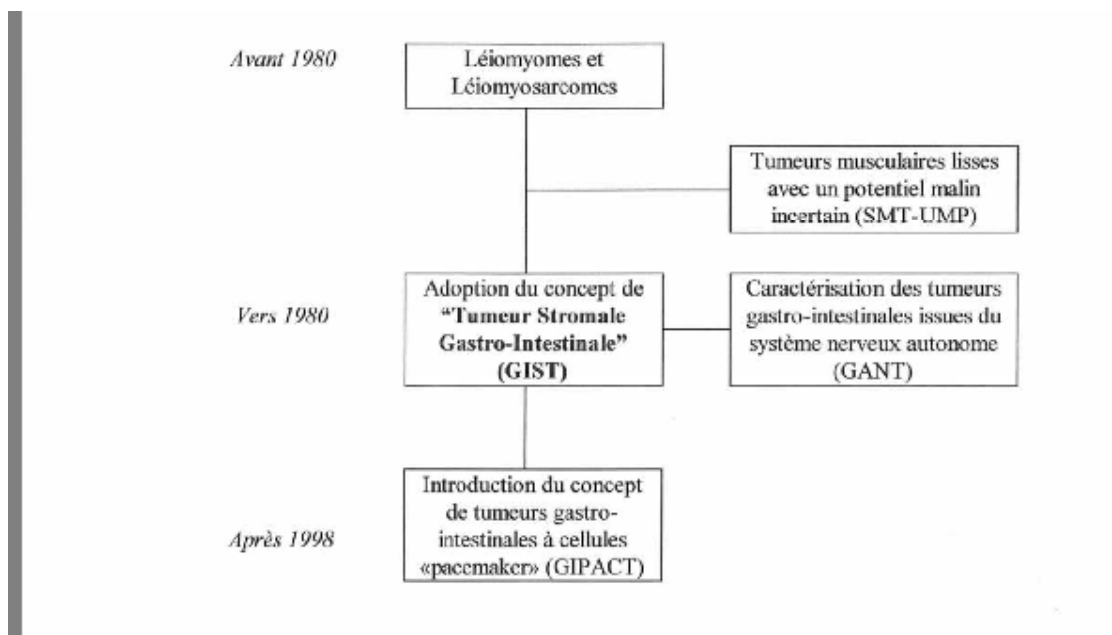


Figure 1 : Evolution de la dénomination des tumeurs gastro-intestinales de substance conjonctive d'après CHAN [125] :

B. Epidémiologie :

1. Fréquence :

- Les tumeurs stromales gastro-intestinales sont les tumeurs mésenchymateuses les plus fréquentes du tube digestif représentant ainsi entre 1 et 3 % des cancers digestifs [8] [9] mais près de 20 % des cancers de l'intestin grêle [10].
- La plupart des tumeurs, anciennement classées comme léiomyomes, Schwannomes, léiomyoblastomes ou léiomyosarcomes sont actuellement reconnues comme étant des GIST sur des critères histologiques et immunohistochimiques [11].
- L'incidence actuelle des GIST est estimée à 1/100000/an [12] avec une prévalence plus marquée entre la cinquième et la septième décennie [13].

2. Particularités cliniques :

a- Age de survenu :

L'âge médian au **diagnostic** se situe aux environs de 60 - 65 ans pour la plus grande majorité mais les GIST peuvent survenir à n'importe quel âge de la vie.

La survenue chez l'enfant est particulièrement rare, bien que les GIST pédiatriques représentent un sous-groupe bien distinct, marqué par :

- Ø Une prédominance féminine.
- Ø L'absence de mutations de *KIT/PDGFRA* (on parle alors de GIST "Wild-Type").
- Ø Des lésions gastriques multifocales.
- Ø D'éventuelles métastases au niveau des **ganglions** lymphatiques.

b- Sexe :

En ce qui concerne le sexe, bien que certaines études ont pu mettre en évidence une légère prédominance de l'un ou de l'autre des deux sexes, on retiendra que le sexe ratio est voisin de 1 [14, 15, 16].

c- Ethnie :

§ Une étude portant sur 200 cas a montré une prédominance de survenue de ces tumeurs chez les patients de race blanche (83 %) contre seulement 8 % chez les patients de race noire [17]. Cependant, les autres séries étudiées ne rapportent aucun facteur racial [18].

d- Localisation :

§ Les tumeurs stromales peuvent se développer sur tout le tube digestif avec une fréquence décroissante de l'estomac vers le rectum.

§ Leur siège se répartit ainsi : l'estomac (50 % - 70 %), l'intestin grêle (20 % - 30 %), le colon et le rectum (10 %), la localisation œsophagienne étant beaucoup moins fréquente de l'ordre de 1 % [19].

§ Par ailleurs, d'autres localisations primitives extradiigestives peuvent se voir mais de façon très rare, notamment au niveau du grand épiploon, du mésentère et du rétropéritoine [20, 21].

Tableau 1 : Principales localisations des tumeurs stromales [19]

Localisation de la tumeur	Proportion de la totalité des GIST
Estomac	50-70%
Intestin grêle dont duodénum	20-30%
Côlon-rectum	10%
Œsophage	1%
Localisations mésentériques	5%
Localisations appendiculaires	<1%
Tumeurs multifocales	<5%

C. Clinique :

1. Circonstances de découverte :

Les TSD sont souvent asymptomatiques avant que le volume tumoral en lui-même ne soit responsable de symptômes cliniques et de complications [22, 23].

Par ailleurs, elles peuvent être découvertes fortuitement lors d'investigations effectuées pour une autre affection.

Aussi, la symptomatologie clinique des tumeurs stromales varie sensiblement selon le volume, la localisation, mais aussi selon le type et le mode de développement de ces tumeurs [24] :

- Au niveau de l'**estomac**, la plupart des tumeurs stromales sont de petite taille, asymptomatiques, et leur découverte est le plus souvent fortuite lors d'une intervention chirurgicale ou d'un examen radiologique ou endoscopique. Toutefois, ces dernières peuvent se révéler par un saignement gastro-intestinal (20 à 50 %) ou une masse palpable (25 à 40 %) [25].
- Au niveau de l'**intestin grêle**, les tumeurs stromales apparaissent le plus fréquemment au niveau du jéjunum, puis au niveau de l'iléon et du duodénum, où elles se manifestent par un saignement, une douleur abdominale, une masse palpable, une occlusion ou une perforation [25].
- La localisation **œsophagienne** de ces tumeurs, le plus souvent au niveau du tiers inférieur de ce dernier sera marquée par l'apparition d'une dysphagie mais aussi d'une perte de poids [25].
- Quand aux tumeurs stromales digestives **rectales**, elles se manifestent le plus souvent par des rectorragies ou des douleurs rectales [25].

En définitif, les tumeurs stromales gastro-intestinales se manifestent par des signes généraux et digestifs, lesquels seront plus ou moins présents et plus ou

moins important selon la taille et la localisation tumorale, et on retrouvera notamment :

- Des douleurs abdominales de siège varié (47 %), lesquels sont souvent peu spécifiques [26, 27].
- Une hémorragie digestive dans 25 à 55 % des cas, pouvant être aiguë (hématémèse et/ou méléna) ou occulte (se traduisant par une anémie microcytaire hyposidérémique). Ces saignements sont le plus souvent secondaires à une ulcération muqueuse en regard de la lésion [27, 28, 29].
- Rarement une masse palpable habituellement de grande taille, exogastrique peut être notée [27, 30].
- Les autres symptômes possibles sont une altération de l'état général, un syndrome dyspeptique dans 16 % des cas, des nausées et des vomissements dans 4 % des cas [27].
- Un tableau urgence abdominal peut également révéler ce type de tumeur sous forme d'une péritonite par perforation de la tumeur, d'un syndrome occlusif d'apparition progressive ou d'une invagination [27, 29, 30, 31, 32].

2. Formes cliniques particulières : associations pathologiques :

La plupart des tumeurs stromales digestives sont sporadiques mais il existe quelques cas de maladies familiales. Par ailleurs, ces tumeurs peuvent également être observées dans le contexte d'une triade de Carney ou d'une neurofibromatose type 1.

a. La triade de Carney :

La triade de Carney est une entité rare (79 cas rapportés dans la littérature depuis sa description en 1977 avec 67 femmes et 12 hommes) qui associe des tumeurs stromales gastriques multiples de malignité faible, un chondrome

pulmonaire et un paragangliome extra-surrénalien fonctionnel qui peut se révéler malin [33, 34].

Elle intéresse les adolescents et les femmes jeunes, l'âge moyen de survenu étant de 16,5 ans.

Les tumeurs stromales gastriques rencontrées au cours de cette triade se développent principalement au niveau du corps de l'estomac ou au niveau de la région antrale.

Le plus souvent, deux de ces tumeurs sont retrouvées, parfois de manière métachrone et l'association la plus fréquente est représentée par la combinaison de GIST et d'un chondrome pulmonaire [33].

Par ailleurs, ces tumeurs sont associées à un meilleur pronostic que les tumeurs sporadiques et sa mortalité globale est de 20 % [33, 35].

Ainsi, dans une série de 79 patientes, identifiées par Carney, la majorité présentait une association de deux de ces tumeurs et une évolution lente (80 % des patients étaient vivants avec un recul médian de 20 ans) [36, 37, 38].

b. La maladie de Von Recklinghausen :

La maladie de Von Recklinghausen ou neurofibromatose de type 1 est une phacomatose héréditaire à transmission autosomique dominante qui touche toutes les races avec une incidence de 1/3000 naissances [39, 40, 41]

Elle est d'évolution lente et se caractérise par la présence de tumeurs cutanées, de tumeurs des nerfs périphériques et du système nerveux central (gliomes), de malformations squelettiques et de taches pigmentaires (café au lait) [40].

Elle peut s'accompagner de manifestations digestives, de lésions hyperplasiques des plexus et gangliomateuses, de tumeurs endocrines duodénales et ampullaires et de tumeurs stromales digestives [40].

Les tumeurs stromales digestives survenant dans le cadre d'une maladie de Von Recklinghausen n'ont pas de particularités morphologiques, mais elles sont souvent multiples.

Leur prévalence est de 25 % dans les études autopsiques et de 5 % dans les tumeurs révélées cliniquement [40, 41].

Habituellement, les tumeurs stromales digestives sont découvertes chez des adultes ayant déjà des lésions cutanées [40].

En pratique, la découverte de tumeurs stromales digestives multiples doit faire rechercher une neurofibromatose chez le malade et sa famille [40, 41].

c. Les formes familiales :

De rares cas familiaux de GIST multiples ont été décrits.

Ils sont le plus souvent liés à une mutation du gène *KIT50*.

Ils se caractérisent par la présence de tumeurs multiples associées à une hyperpigmentation cutanée et muqueuse, un urticaire pigmentaire, une mastocytose systémique et une hyperplasie diffuse des plexus mésentériques du tractus digestif [36, 41, 42, 23].

Dans les syndromes familiaux, une consultation d'oncogénétique après information et accord du patient est recommandée.

D. Paraclinique :

Que ce soit en endoscopie, en écho endoscopie, en tomодensitométrie ou en imagerie par résonance, une tumeur stromale gastro-intestinale se présente le plus souvent comme une masse arrondie de la paroi digestive, sous muqueuse, volontiers développée vers l'extérieure. Si elle est de grande taille, son volume contraste avec l'absence de ganglions. Plus rarement, la masse est mal limitée, multiple, endophytique ou polypoïde.

Ainsi, bien que certains critères endoscopiques ou radiologiques puissent orienter le praticien vers le diagnostic d'une tumeur stromale gastrique, ces derniers n'offrent toutefois aucun argument de certitude.

Néanmoins, ces examens sont indispensables et permettront de localiser la lésion tumorale, d'évaluer sa croissance par rapport aux organes de voisinage (évaluation de l'invasion locale), et de détecter d'éventuelles métastases à distance.

1. La biologie :

La biologie est peu contributive.

L'anémie chronique peut être un signe d'appel et révéler une tumeur stromale silencieuse. Elle est toutefois peu spécifique, étant la conséquence directe d'un saignement [26].

Un syndrome inflammatoire biologique non spécifique peut être mis en évidence [43].

Plus rarement, une cytolyse et ou une cholestase hépatique peuvent survenir en cas de lésions hépatique secondaires, une hyperleucocytose modérée pourra également être observée en cas de complication infectieuse tumorale [44].

Il n'existe pas de marqueurs tumoraux spécifiques [26].

2. L'endoscopie :

Cet examen permet souvent de visualiser la tumeur mais les aspects endoscopiques des GIST ne sont pas spécifiques.

Pratiquée en urgence au cours de tout saignement aigu digestif, l'endoscopie fait partie du bilan systématique recherchant l'origine d'un saignement occulte. Dans ce cas une ulcération de la muqueuse est alors souvent retrouvée, mais elle ne permet pas toujours de déterminer l'origine de la tumeur surtout si son développement se produit vers l'extérieur de la paroi digestive [45].

Ainsi :

- **En cas de tumeur endophytique, c'est à dire à développement endoluminale :**

La lésion se présentera volontiers comme une formation arrondie, sous muqueuse, faisant saillie dans la lumière. Celle ci sera recouverte d'une muqueuse normale, avec parfois une ombilication ou une ulcération.

Cependant, l'endoscopie seule ne permet pas de différencier ces lésions d'autres lésions sous muqueuse (autres tumeurs mésoenchymateuses, lipome, tumeur endocrine, métastase digestive, kyste sous muqueux, pancréas aberrant, varices) [46].

- **En cas de tumeur exophytique, c'est à dire se développant vers l'extérieure de la paroi digestive :**

La paroi peut être normale ou paraître simplement rigidifiée ou encore présenter une voussure, posant ainsi le problème de diagnostic différentiel avec une compression extrinsèque [47].

Par ailleurs, l'endoscopie permet de pratiquer des biopsies lésionnelles et en périphérie, mais la sensibilité des biopsies pour le diagnostic de malignité de ces TSD est peu fiable, car les biopsies sont souvent trop superficielles [48]. Elles ne seront contributives que dans 15 à 30 % des cas [49].



Figure 2 : Aspects endoscopiques d'une tumeur stromale gastro-intestinale gastrique sous muqueuse (A), ulcérée en son sommet (B)

3. L'écho-endoscopie :

Actuellement, l'écho-endoscopie joue un rôle décisif dans l'évaluation, le diagnostic et éventuellement la prise en charge des TSD.

En effet, l'aspect écho-endoscopique des tumeurs stromales gastriques est souvent très évocateur : lésion hypoéchogène, souvent homogène arrondie ou ovale, siégeant dans la quatrième couche (muscleuse) ou la troisième couche (sous muqueuse) [27, 50].

Par ailleurs, cet examen permet également de différencier une TSD d'une compression extrinsèque à la différence de l'endoscopie seule [27].

La sensibilité et la spécificité de l'écho-endoscopie n'ont jamais été réellement déterminées [51], toutefois, de nombreuses études, menées notamment par Chark et Al [52] ou encore Palazzo [53] et all ont permis de mettre en évidence un certain nombre de critères écho-endoscopiques prédictifs de malignité. Parmi eux, on retiendra notamment une taille supérieure à 3 cm, l'existence d'une nécrose centrale, des contours mal limités, l'envahissement d'organes de voisinage et la présence de zones kystiques intra-tumorales [27, 54].

Ainsi, selon Giovanni, l'écho-endoscopie a permis un classification préopératoire tumorale et ganglionnaire correcte dans 83,3 % des cas, et ganglionnaire dans 90 % des cas [27].

Par ailleurs, les biopsies endoscopiques étant souvent négatives car trop superficielles, une deuxième série de biopsies plus profondes réalisées sous écho-endoscopie peut être proposée, bien que la sensibilité de la ponction sous écho-endoscope pour le diagnostic de malignité reste décevante [55].

De plus, un tel geste comporte un risque hémorragique et potentiellement de dissémination péritonéale lorsqu'elle est faite par voie percutanée ou coelioscopique. De ce fait, son indication doit être posée au cas par cas.

o **Les principales indications de la ponction écho guidée sont :**

Doute diagnostique avec une autre lésion sous-muqueuse pour laquelle une simple surveillance serait licite [51].

Obtenir une certitude diagnostique si l'état clinique du patient rend élevé le risque chirurgical [51].

Tumeur localement avancée ou tumeur d'allure inextirpable pour laquelle un traitement néoadjuvant par Glivec® pourrait être mis en route [51].

Notons néanmoins l'existence de nouvelles méthodes perécho-endoscopique de diagnostic cyto-histologique des TSD utilisant un échantillon obtenu par ponction aspiration à l'aiguille fine au sein duquel l'expression c-kit peut être déterminée [56, 57]. Toutefois, aucun patient n'a bénéficié de cet examen vu sa non disponibilité à l'hôpital et le niveau socio-économique bas des patients ne leur permettant pas un examen aussi onéreux.

Enfin, cet examen permet de guider le geste thérapeutique, et c'est une technique de choix dans la surveillance des malades opérés à la recherche d'une récurrence locale [58].

4. Les examens d'imagerie :

a. Les examens de radiologie :

Les tumeurs stromales sont peu accessibles à la radiologie sans préparation du fait du faible contraste entre les différents tissus étudiés [59].

Les examens radiologiques du transit oeso-gastro-duodénal, du grêle et le lavement baryté sont intéressants en cas de lésions endoluminales. Cependant, ils ne permettent pas de différencier les tumeurs de la paroi digestive, des compressions extrinsèques [60].

Dans les cas caractéristiques, une image lacunaire arrondie et régulière est retrouvée [61].

Lorsque les tumeurs ont un développement exoluminale, les opacifications digestives peuvent mettre en évidence une ulcération de la muqueuse qui constitue alors le seul élément pathologique.

b. L'échographie abdominale :

Effectuée dans le cadre du bilan d'extension pour la détection de métastases hépatiques et d'adénopathies profondes [62], l'échographie a été supplantée par la TDM et l'IRM pour la description des rapports tumoraux locorégionaux et la description des métastases [62].

En effet, bien que facilement réalisable et peu onéreuse, elle ne permet pas toujours une bonne visualisation de l'intestin, du mésentère et de la région rétropéritonéale à cause des ombres acoustique provoquées par les gaz intestinaux [59].

Toutefois, l'échographie reste très sensible pour la détection des métastases hépatiques [59].

c. L'exploration tomodensitométrie (TDM) :

L'étude scanographique abdominale, par l'amélioration technique des appareillages et une opacification digestive correcte vient compléter l'arsenal des examens d'investigation du tube digestif.

Elle permet une étude globale du tube digestif, de sa paroi et de l'atmosphère graisseuse péri-digestive [52, 41, 63, 64].

L'aspect typique d'une tumeur stromale est une masse arrondie ou ovalaire de taille variable (de quelques centimètres à plusieurs dizaines), de densité tissulaire, bien limitée avec un rehaussement en périphérie, un développement endo ou exoluminal et une hétérogénéité de densité reflétant les plages de nécroses et les cavités kystiques.

Dans les formes malignes d'évolution avancée, le scanner permet de mettre en évidence une carcinose péritonéale, un éventuel envahissement d'organes de voisinage, des métastases hépatiques et de l'ascite.

En revanche, la TDM ne peut pas détecter les tumeurs centimétriques et infra centimétriques du fait d'un potentiel réduit de caractérisation des tissus [59].

En définitif, l'exploration tomodensitométrie permet habituellement de préciser le diamètre tumoral qui est un paramètre pronostic important [62], ses contours, son aspect homogène ou non et enfin son extension aux organes de voisinage. Elle sera également particulièrement intéressante pour les tumeurs stromales à développement extraluminal, souvent méconnues ou sous estimées par les explorations endoscopiques digestives [59].

Les critères de malignité scanographiques des GIST sont [62] :

- Une taille supérieure à 5 cm.
- Des contours polylobés.
- Un rehaussement hétérogène.

- Une infiltration mésentérique.
- La présence d'ulcérations.
- Le caractère exophytique du développement.
- La présence de zones nécrotiques et hémorragiques.
- L'existence de métastases notamment hépatique et/ou d'une dissémination péritonéale.

Ainsi, la TDM occupe une place importante, car en plus de son grand intérêt diagnostique, elle permet de faire un bilan d'extension locorégional afin d'évaluer les possibilités chirurgicales et guider d'éventuelles biopsie. En post opératoire, cette exploration de choix permettra le suivi de nos patient à court et à moyen terme permettant ainsi de détecter d'éventuelles récives.



Figure 3 : Aspect tomodensitométrique (coupe axiale après injection de PDC) d'une tumeur stromale gastro-intestinale gastrique (Cas du service de radiologie du CHU Hassan II de Fès)

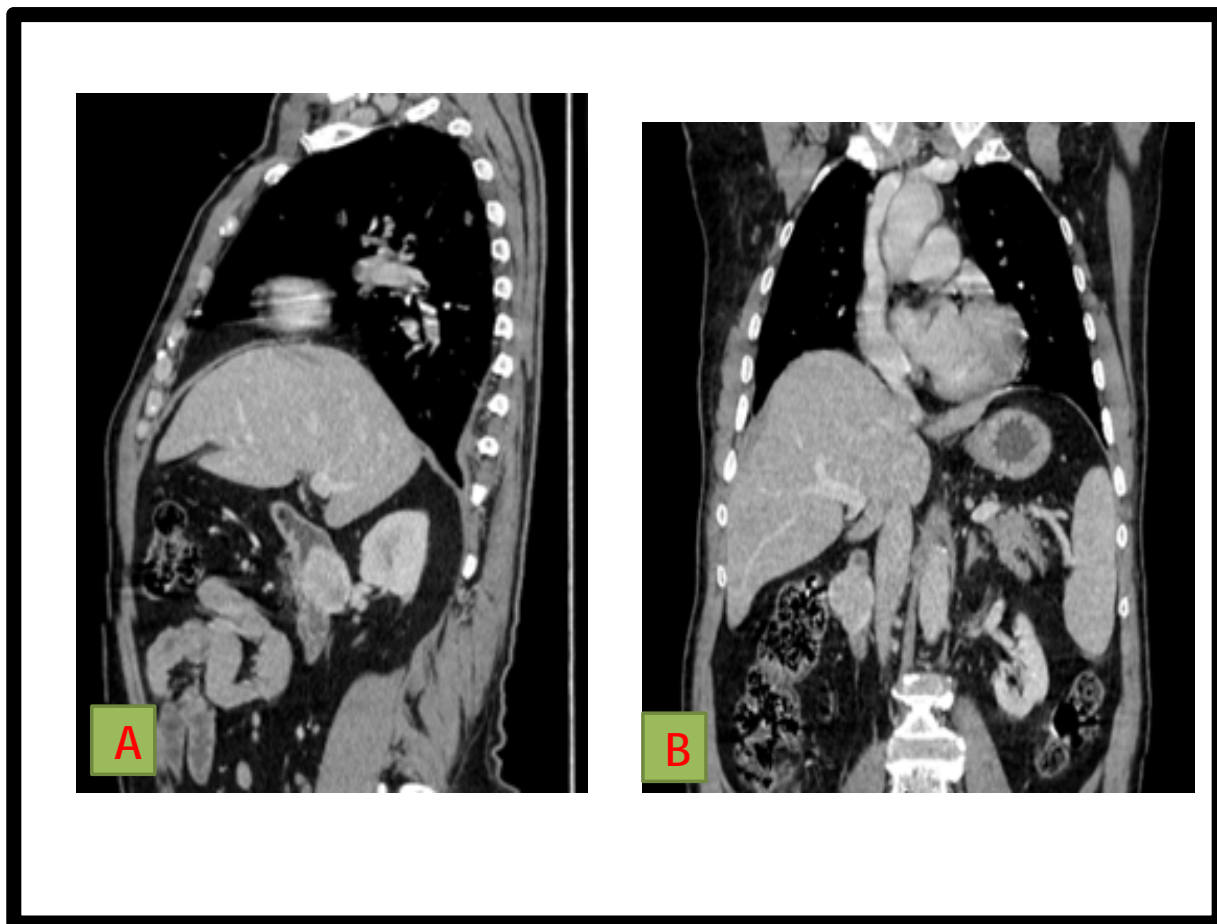


Figure 4 : Aspect tomodensitométrique (coupe sagittale (A) et coronale (B) après injection de PDC) d'une tumeur stromale gastro-intestinale duodénale (Cas du service de radiologie du CHU Hassan II de Fès)

d. L'imagerie par résonance magnétique (IRM) :

Actuellement, l'imagerie par résonance magnétique n'est pas une exploration utilisée systématiquement.

Son principal intérêt réside dans l'exploration dans les trois plans de l'espace ce qui permet de découvrir à partir de quel organe la tumeur s'est développée. Cependant, l'IRM a toutefois perdu son intérêt essentiel depuis l'apparition de la tomodensitométrie multibarettes.

Les lésions tumorales apparaissent typiquement comme des proliférations assez bien délimitées mais hétérogènes avec des zones nécrotiques et/ou kystique. En T1, on retrouve une masse isointense par rapport au muscle, alors qu'en T2, la masse est hyper intense par rapport à la graisse. Après injection, une prise de contraste peut être constatée [52].

Cet examen permet une détection spécifique des petites lésions [52] et sera notamment plus performant en cas de tumeur rectale [62].

e. La tomographie par émission de positron ou PET-scanner :

Cet examen présente un intérêt surtout pour le suivi des patients sous traitement médical.

Fondé sur le métabolisme in vivo du 18-fluoro-2-désoxy-D-glucose, le PET scanner semble être le meilleur examen radiologique pour évaluer précocement l'efficacité du traitement par l'Imatinib [62].

En effet, chez les patients répondeurs, on peut observer une réduction significative de l'intensité de la fixation du 18-fluoro-2-désoxy-D-glucose par cet examen et ce dès la 24^{ème} heure [65].

Cependant, le PET-Scan reste un outil scientifique et non pas un examen de routine. Il se discute aussi pour des lésions suspectes de métastases [62, 66], sachant qu'il existe 15 % de faux négatifs [67].

E. Aspects anatomopathologiques :

L'étude anatomopathologique permet d'obtenir le diagnostic de certitude et peut être menée sur un prélèvement biopsique ou sur une pièce de résection chirurgicale.

En effet, si la lésion n'est pas résécable du fait d'un envahissement locorégional ou de métastases, une biopsie de la lésion la plus accessible sera réalisée.

Lorsqu'une biopsie est indiquée, cette dernière peut porté sur la tumeur primitive ou la(les) métastases.

1. Macroscopie :

Le spectre morphologique des GIST est très large et peut mimer n'importe quelle tumeur [68].

Les GIST typiques constituent des lésions nodulaires développées dans l'épaisseur de la paroi digestive, s'étendant du côté séreux et/ou muqueux en obstruant parfois la lumière du grêle ou du colon lorsqu'elles sont volumineuses [68]. Elles peuvent avoir une croissance endophytique vers la lumière digestive ulcérant la muqueuse soit exophytique vers la cavité abdominale, soit mixte réalisant ainsi un aspect en « sablier » [68].

Elles sont bien délimitées, non encapsulées, souvent de consistance très ferme et de couleur blanchâtre. Les lésions de petite taille sont homogènes mais les lésions les plus volumineuses présentent souvent des remaniements hémorragiques, kystiques ou nécrotiques [68].

Leur taille varie de quelques mm à plus de 40 cm de diamètre et est en moyenne inférieure à 5 cm [69].

La mesure de la taille du diamètre maximal est un paramètre pronostic important [70].

✚ **L'apport de l'examen histologique extemporané [71]:**

Malgré les explorations endoscopiques et radiologiques, le diagnostic différentiel avec un carcinome ou un lymphome, est souvent difficile à établir voir impossible même à l'examen macroscopique per opératoire.

Le recours à l'examen extemporané est alors très utile pour guider le geste opératoire. Il permet de différencier une tumeur mésoenchymateuse, d'un lymphome ou d'un carcinome sans toutefois pouvoir affirmer, avec certitude, le caractère malin et l'origine cellulaire de la lésion.



Figure 5 : Aspect macroscopique respectivement d'une tumeur stromale gastro-intestinale de siège gastrique (A : dans sa forme kystique), de siège grêlique (B) et de siège colique (C) → (Cas diagnostiqués et répertoriés au service d'anatomopathologie du CHU Hassan II de Fès)

2. Microscopie :

a. Microscopie optique :

i. **Les divers aspects cellulaires et architecturaux :**

Trois types de cellules sont classiquement décrits dans les tumeurs stromales : les cellules fusiformes, les cellules épithélioïdes et l'association de cellules fusiformes et épithélioïdes. D'autres types cellulaires sont plus rarement observés (cellules plasmocytoïdes, cellules en bague à chaton, cellules granuleuses, cellules multinucléées) [72, 73].

La disposition des cellules des tumeurs stromales est également très variable : fasciculaire, storiforme, palissadique (rappelant l'aspect des tumeurs nerveuses), alvéolaire (rappelant l'aspect des paragangliomes), diffuse ou en petit amas [73].

Le stroma est grêle, parcouru de nombreux vaisseaux sanguins [74]. Il est parfois abondant hyalin ou myxoïde. Des globules ou serpentassions éosinophiles colorés par le réactif schiff (PAS : Periodic Acid Schiff) peuvent y être notés « fibres skénoïde » [74].

Des remaniements à type de nécrose, d'hémorragie, de dégénérescence myxoïde ou de calcifications peuvent être observées dans ces lésions et seront d'autant plus fréquent que la tumeur est volumineuse [73, 74].

Les GIST ont le plus souvent une activité mitotique faible et la nécrose est présente dans 20 % des cas [77].

✚ **Les cellules fusiformes :** Ce type cellulaire concerne environ 70 % des tumeurs stromales [75]. Les cellules sont allongées, fusiforme, pourvues d'un noyau arrondi ou allongé à bout émoussé et peuvent comporter une vacuole juxta-nucléaire. Le cytoplasme est éosinophile et peu abondant. Les cellules s'agencent en faisceaux entrecroisés, adoptant parfois une disposition storiforme ou palissadique [76].

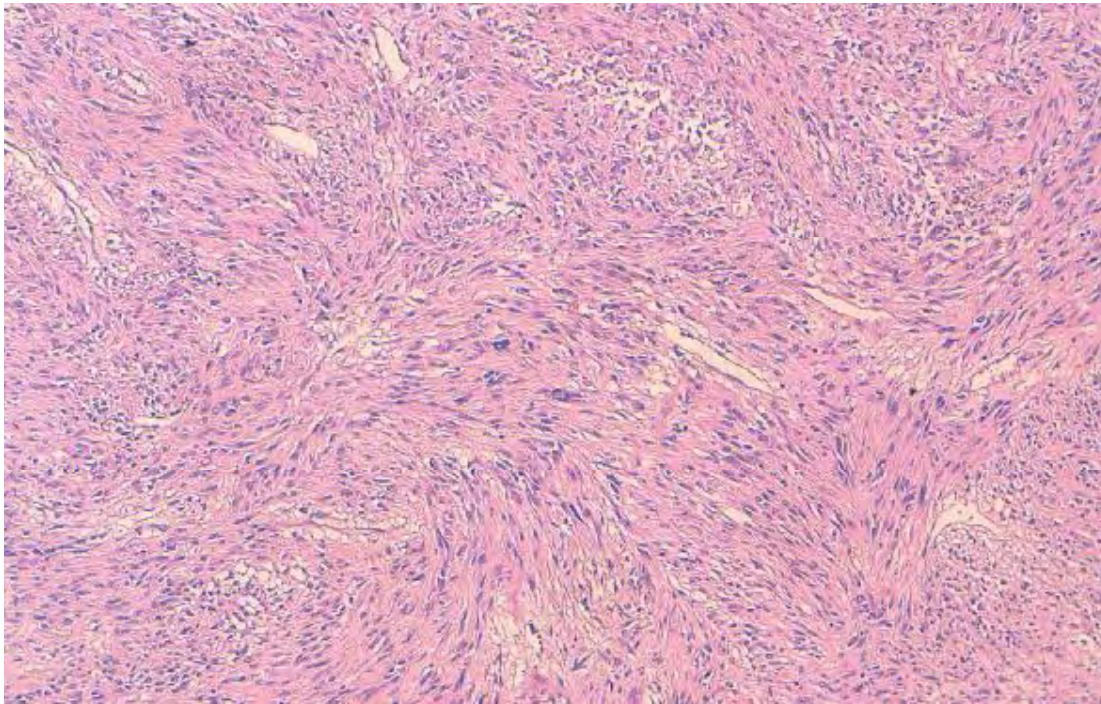


Figure 6 : Aspect microscopique de GIST à cellules allongées fusiformes organisées en faisceaux (HES x 250) (Photographie d'un cas diagnostiqué et répertorié au service d'anatomopathologie du CHU Hassan II de Fès).

✚ **Les cellules épithélioïdes :** Environ 20 % des tumeurs stromales sont constituées de cellules épithélioïdes [75], mais ce type histologique concerne près de 40 % des localisations gastriques [72]. Les cellules sont rondes ou polygonales et comportent un noyau volumineux qui peut être déplacé vers la périphérie par une vacuole claire dépourvue d'affinité tinctoriale pour les graisses, le mucus et le glycogène. Cette vacuole correspond à un artéfact due à la fixation formolée [76]. Le cytoplasme est abondant, éosinophile ou clair, à limites nettes. Les cellules s'agencent en amas ou en lobules séparés par un fin stroma fibrovasculaire.

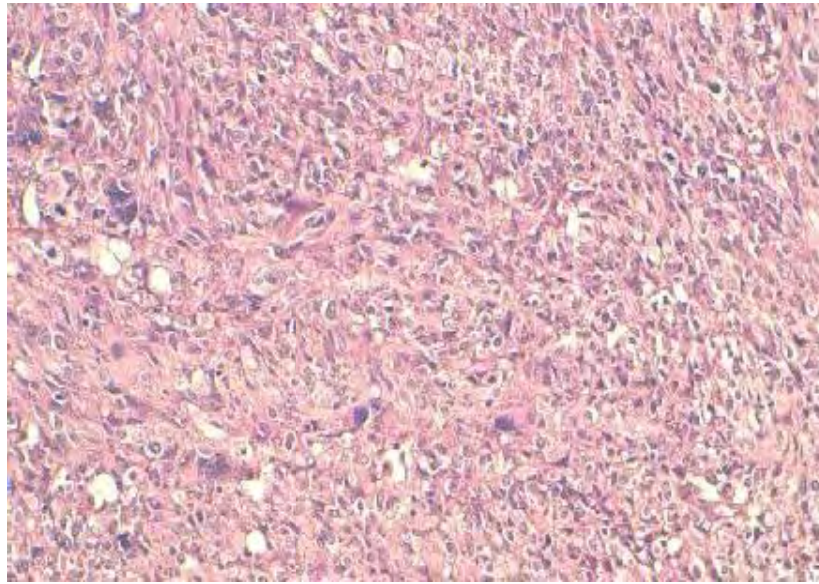


Figure 7 : Aspect histologique d'une tumeur stromale constituée de cellules épithélioïdes (HES x 250) (Photographie d'un cas diagnostiqué et répertorié au service d'anatomopathologie du CHU Hassan II de Fès).

✚ **L'association de cellules fusiformes et épithélioïdes** : Cette association est découverte dans environ 10 % des tumeurs stromales [75] ; les cellules fusiformes et épithélioïdes se disposent de façon variable. Le plus souvent, les faisceaux de cellules fusiformes sont enchevêtrés avec des amas de cellules épithélioïdes.

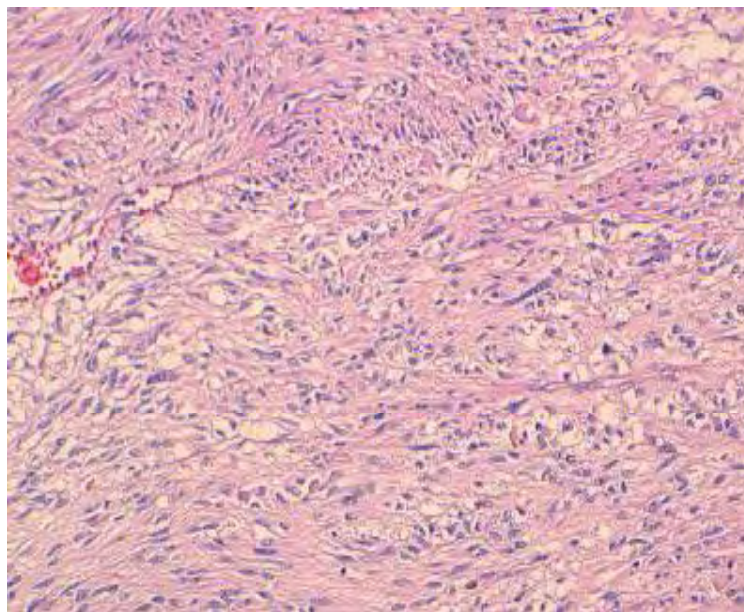


Figure 8 : Aspect histologique d'une tumeur stromale de type histologique mixte comportant à la fois une prolifération cellulaire de type fusiforme et épithélioïde (HES x 250) (Photographie d'un cas diagnostiqué et répertorié au service d'anatomopathologie du CHU Hassan II de Fès).

ii. Les caractéristiques cytologiques de malignité :

Lorsqu'il s'agit d'une forme maligne, il existe en règle générale une nette augmentation de la cellularité, des atypies cytonucléaires d'intensité variable et des mitoses. Parfois, seule une augmentation de l'activité mitotique est observée. La malignité de la tumeur ne peut être alors que fortement suspectée et seule l'évolution clinique permet par la suite de la confirmer.

b. Microscopie électronique :

La microscopie électronique est peu employée en routine.

L'ultra structure des GIST ne montre généralement pas ou peu de différenciation musculaire lisse ou schwannienne, mais par contre elle a permis d'individualiser deux sous entités des GIST qui sont les tumeurs du système nerveux autonome (GANT) [74] et les tumeurs à fibres skénoïdes ou en écheveau [74] qui sont des fibres denses, agencées en faisceaux enchevêtrés ; ces fibres correspondent aux dépôts intercellulaires éosinophiles notés en microscopie optique.

3. Facteurs histopronostiques des tumeurs stromales :

L'évolution des GIST couvre un large spectre, depuis des formes parfaitement bénignes jusqu'à des formes hautement malignes.

Le premier problème posé au pathologiste est donc la prédiction du risque évolutif et depuis l'introduction d'un traitement efficace dans les formes malignes, l'Imatinib, une deuxième question se pose au pathologiste : la prédiction de la réponse au traitement.

Il faut donc distinguer les facteurs pronostics des GIST localisées relevant d'un traitement chirurgical, de celui des GIST avancées ne relevant plus que d'un traitement médical.

a. GIST localisées :

Le consensus international (2002) a proposé de considérer toute GIST localisée comme possédant un risque potentiel de malignité [117]. Pour le pathologiste, l'objectif n'est donc plus de séparer les formes bénignes des formes malignes, mais d'évaluer le risque de malignité de la tumeur examinée.

Cette évaluation est fondée sur la combinaison de deux facteurs histopronostiques fondamentaux : l'index mitotique et la taille.

✚ **L'index mitotique :** Il constitue le critère prédictif le plus important dans la plupart des séries de la littérature [118, 119]. Le nombre de mitose doit être évalué sur 5mm². Cela correspond, sur les microscopes actuels, à 20 à 25 champs au grossissement x 40 au lieu des « 50 champs à fort grossissement (HPF : High Power Field) » indiqués dans les anciennes publications [158 ; 159].

✚ **La taille :** elle constitue aussi un critère important de malignité étant donné que les tumeurs de moins de 5 cm ne donnent presque jamais de métastases [118, 119, 120].

Le risque de malignité peut être ainsi coté en quatre grades : très faible, faible, intermédiaire et élevée (Confère tableau : Risque évolutif après exérèse selon Fletcher).

Tableau 2 : Risque évolutif après exérèse (Fletcher) [115]

Risque de malignité	Taille (plus grande dimension)	Index mitotique (nombre de mitoses par 50 champs à fort Grossissement)
Très bas risque	< 2 cm	< 5/50 CFG
Bas risque	2-5 cm	< 5/50 CFG
Risque Intermédiaire	< 5 cm	6-10/50 CFG
	5-10 cm	< 5/50 CFG
Haut risque	> 5 cm	> 5/50 CFG
	> 10 cm	indifférent
	indifférent	> 10/50 CFG

D'autres facteurs ont été considérés comme potentiellement pronostiques, mais dans des analyses univariées, ce qui leur retire beaucoup de poids : l'âge, le sexe, la présence de nécrose, la cellularité.

Parmi ces différents paramètres, le mieux connu est la localisation de la tumeur [121]. L'expérience clinique confirme en effet que la proportion de formes bénignes et malignes varie beaucoup en fonction du siège de la tumeur. Dans la plupart des études, la grande majorité des tumeurs de siège gastrique sont d'évolution bénigne (notamment lorsqu'elles sont de siège antral [122]), alors que la plupart des tumeurs de siège colique et œsophagien se comportent comme des tumeurs malignes. Il est cependant difficile de déterminer si ces différences de comportement tumoral traduisent des différences biologiques réelles entre des tumeurs de siège différent ou si elles sont dues à des biais dans les circonstances de diagnostic, en particulier à un diagnostic plus précoce dans certaines localisations.

Tableau 3 : Classification du risque selon Miettinen [116]

Groupe	Paramètres de la tumeur		Caractérisation du risque de métastases en fonction de la localisation des GIST (% de patients avec progression tumorale durant le suivi)			
	Taille	Index mitotique	Estomac	Jejunum et ileum	Duodenum	Rectum
1	≤ 2 cm	≤ 5 / 50 CFG	aucun (0%)	aucun (0%)	aucun (0%)	aucun (0%)
2	> 2 ≤ 5 cm	≤ 5 / 50 CFG	très bas (1,9%)	bas (4,3%)	bas (8,3%)	bas (8,5%)
3a	> 5 ≤ 10 cm	≤ 5 / 50 CFG	bas (3,6%)	modéré (24%)		
3b	> 10 cm	≤ 5 / 50 CFG	modéré (12%)	élevé (52%)	élevé** (34%)	élevé** (57%)*
4	≤ 2 cm	> 5 / 50 CFG	(0%)*	(50%)*		élevé (54%)*
5	> 2 ≤ 5 cm	> 5 / 50 CFG	modéré (16%)	élevé (73%)	élevé (50%)	élevé (52%)
6a	> 5 ≤ 10 cm	> 5 / 50 CFG	élevé (55%)	élevé (85%)		
6b	> 10 cm	> 5 / 50 CFG	élevé (86%)	élevé (90%)	élevé** (86%)	élevé** (71%)

b. GIST avancées :

Les tumeurs avancées relèvent d'un traitement médical et son chirurgical et leur pronostic dépend donc essentiellement de la réponse au traitement par l'Imatinib.

Celui ci a permis d'obtenir des résultats spectaculaires : une survie à 1 an de 90 % des malades traités, 60 à 70 % de réponses objectives, 10 à 20 % de stabilisation [112].

La réponse au traitement est cependant grevée par des résistances primaires ou secondaires [123, 113] :

- **Les résistances primaires** se traduisent par une absence de réponse au traitement, évaluée au bout de 6 mois.
- **Les résistances secondaires** sont acquises sous traitement, le plus souvent en raison de l'apparition de nouvelles anomalies génétiques rendant tout ou partie des cellules tumorales insensibles à l'action de l'Imatinib. Elles se traduisent par une reprise évolutive, qui peut être partielle ou généralisée.

Dans les GIST avancées, la question posée au pathologiste est donc essentiellement celle de la prédiction de la réponse au traitement par Imatinib. Le seul facteur clairement identifié aujourd'hui est l'existence et le type de mutation. Toutefois, bien que qu'il a été clairement montré que les tumeurs présentant une mutation dans l'exon 11 de *KIT* sont plus sensible au traitement que les tumeurs présentant un autre type de mutation, la sensibilité au traitement n'est pas nulle pour les autres tumeurs lequel doit donc être prescrit dans tous les cas.

Les efforts actuels s'orientent vers la recherche de paramètres simples permettant d'évaluer la réponse précoce au traitement afin de déterminer l'intérêt de sa poursuite prolongée [12].

F. Immunohistochimie des GIST:

L'immunohistochimie a jouée un rôle essentiel dans l'émergence et la validation du concept de GIST et sa réalisation est actuellement nécessaire dans la démarche diagnostique.

Cette technique consiste à rechercher et à identifier des protéines fabriquées par les cellules tumorales au moyen d'anticorps.

Elle peut employer un large panel de marqueurs incluant obligatoirement le CD117 et le DOG1.

Nous étudierons successivement les marqueurs caractéristiques des GIST, KIT (CD117), CD34 et PDGFRA ; les nouveaux marqueurs potentiels des GIST (protéine DOG1 et protéine kinase C) ; et les autres marqueurs immunohistochimiques susceptibles de compléter la caractérisation phénotypique des GIST.

1. La protéine KIT (CD117):

La protéine *KIT* est actuellement le marqueur diagnostique fondamental des GIST car il est extrêmement sensible et spécifique [78]. En effet, ces tumeurs présentent de manière caractéristique une positivité pour le CD117 ou *c-KIT* qui est un récepteur de la tyrosine-kinase exprimée normalement dans les cellules souches hématopoïétiques, les mastocytes, les cellules germinales et les cellules interstitielles de Cajal du tractus gastro-intestinal.

a. Aspects techniques :

La standardisation du protocole immunohistochimique est un point important de la sensibilité et de la spécificité de l'immunodétection [74,79]. Les recommandations du groupe francophone et celles du consensus de l'ESMO 2004 préconisent l'utilisation de l'anticorps anti-kit polyclonale A4502 de la firme Dako à la dilution de 1/300 en cas de démasquage antigénique par la chaleur (tampon citrate pH 6) ou à la dilution 1/50 en l'absence de restauration antigénique [72].

Avant toute analyse d'immunomarquage, il est important de vérifier la positivité des contrôles internes. Les plus utilisés sont les mastocytes, toujours présents dans le tissu péri-tumoral, notamment dans le chorion de la muqueuse digestive, et souvent présents au sein de la tumeur elle-même [72, 74].

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

La **localisation cellulaire** typique du marquage pour la protéine *KIT* dans les GIST est cytoplasmique avec un renforcement membranaire habituellement bien marqué. Il est également possible d'observer un marquage cytoplasmique en grains périnucléaires (aspect en dots) [74] notamment dans les formes épithélioïdes [72]. Notons par ailleurs qu'une association des différents types d'immunomarquage est possible au sein d'une même tumeur [74].

L'**intensité du marquage** pour *KIT* dans les GIST est variable. Le plus souvent, il est intense et homogène. Les GIST de type épithélioïde présentent une positivité *KIT* plus faible que les GIST de type fusiforme [80, 81], sans qu'aucune signification particulière, notamment pronostique, ne puisse en être tirée.

Le **pourcentage de cellules tumorales positives pour *KIT*** est également variable. La plupart des GIST présente une positivité diffuse et homogène de la totalité ou de la quasi-totalité des cellules tumorales (90 %). Dans certains cas, seule une minorité de cellules tumorales, de 10 à 20 % sont *KIT* positives. Il n'y a pas d'indication claire sur la limite inférieure du pourcentage de cellules positives nécessaire pour retenir le diagnostic de GIST; il faudra cependant faire particulièrement attention à l'interprétation d'une positivité très focale (moins de 10 % des cellules tumorales), restreinte à de rares cellules isolées ou à des groupes de cellules dispersées. Il convient notamment de les différencier des mastocytes et des cellules interstitielles de Cajal, qui servent de témoins internes [82].

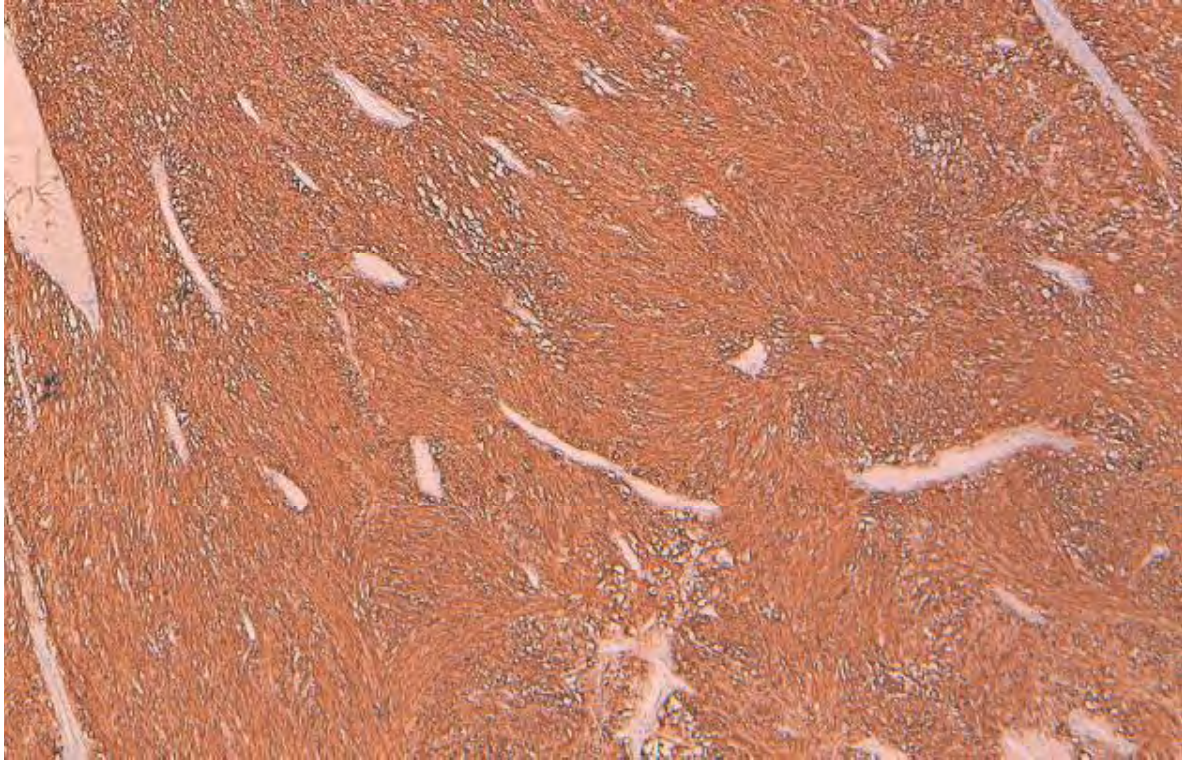


Figure 9 : Marquage immunohistochimique cytoplasmique et membranaire par le CD117 (Cas de GIST diagnostiqué et répertorié au service d'anatomopathologie du CHU Hassan II de Fès)

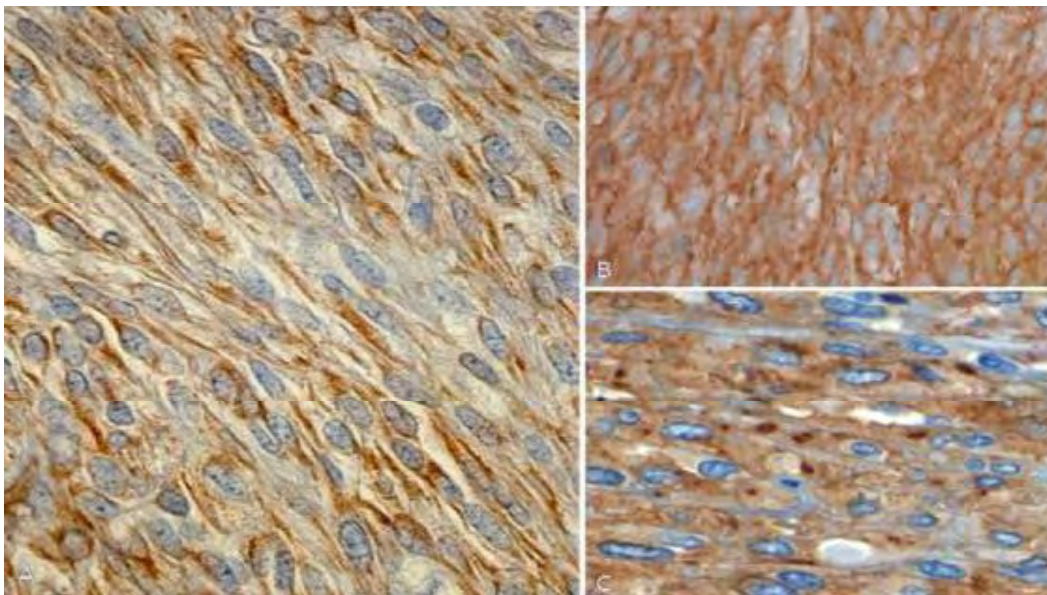


Figure 10 : Marquage immunohistochimique d'une GIST : (A) Marquage cytoplasmique par le CD117. (B) Marquage cytoplasmique et membranaire par le CD117. (C) Marquage cytoplasmique et paranucléaire en dote par le CD117 [86].

c. Cas particulier des GIST KIT négatives :

Si le terme de GIST doit être en théorie réservé aux seules tumeurs *KIT* positives, il existe cependant de rares exceptions de GIST authentiques où la protéine *KIT* n'est pas détectable. Cette entité représente au maximum 5 % des cas de GIST [82, 83].

Avant de proposer le diagnostic de GIST *KIT* négatives, des précautions doivent être prises pour éliminer l'hypothèse d'un faux négatif. Plusieurs possibilités doivent être recherchées :

- ✚ Des lésions inertes en immunohistochimie (problème de fixation, lames trop blanches trop longtemps stockées...).
- ✚ Des erreurs techniques comme une mauvaise dilution de l'anticorps primaire.
- ✚ Un problème d'échantillonnage dans une lésion présentant une expression hétérogène de *KIT* [83].
- ✚ Il faut également connaître deux cas particuliers :
 - ∅ Le cas des GIST ayant perdu, partiellement ou complètement l'expression de *KIT*, souvent observées à la suite d'un traitement par l'imatinib, mais parfois aussi observées dans les lésions métastatiques.
 - ∅ Le cas des GIST congénitales qui n'exprime habituellement pas *KIT*.

Une fois que les faux négatifs ou les cas particuliers ont été éliminés, il est actuellement recommandé de rechercher une mutation du gène *KIT* et *PDGFRA* par des techniques de biologie moléculaire avant d'affirmer formellement le diagnostic de GIST kit - [14, 84].

d. Spécificité de l'immunomarquage :

Il est important de rappeler que l'expression de *KIT* n'est pas hautement spécifique des GIST car d'autres tumeurs comme les mélanomes, les séminomes, les neuroblastomes peuvent aussi exprimer la protéine *KIT*[74]. Heureusement, ces tumeurs rarement incluses dans le diagnostic différentiel peuvent facilement être différenciées des GIST selon les critères histologiques.

Retenons donc que l'immunoréactivité de *KIT* ne doit jamais être interprétée isolément mais toujours en tenant compte des critères cliniques, macroscopiques des GIST, et surtout de leur aspect histologique qui reste un élément d'orientation primaire déterminant pour le diagnostic [83, 85].

2. La protéine CD34:

CD34 est une glycoprotéine de surface de 115 kDa exprimée à l'état normal par les cellules interstitielles de Cajal, les cellules souches hématopoïétiques, les cellules endothéliales, les cellules souches mésenchymateuses et certains fibroblastes. A l'état pathologique, on la trouve dans de nombreuses tumeurs mésenchymateuses [87, 88].

C'est un marqueur très utile au diagnostic immunohistochimique des GIST mais dont la sensibilité est inférieure à celle de *KIT* : seulement 60 à 70 % des GIST expriment CD34 contre 95 % pour *KIT* [89, 87].

La fréquence de la positivité de CD34 varie de façon significative suivant la localisation anatomique. Selon une étude effectuée sur 300 GIST humaines [90], la positivité de CD34 est particulièrement fréquente pour les tumeurs œsophagiennes et colorectales (plus de 90 %). Elle est beaucoup plus rare dans les GIST (50 %).

3. PDGFRA :

Dans le tube digestif normal, *PDGFRA* est exprimée dans les cellules ganglionnaires matures et les cellules nerveuses issues du plexus myentérique et sous muqueux [91].

Sur le plan pathologique, *PDGFRA* est exclusivement exprimée dans les GIST *KIT* négatives. Dans ces tumeurs, l'immunomarquage est majoritairement

cytoplasmique avec un renforcement membranaire bien marqué, comme celui observé pour les GIST qui expriment la protéine *KIT*. Il est également possible d'observer un marquage cytoplasmique en grains périnucléaires ou en « dots ».

Ainsi, l'étude de Rossi et al. est la première étude à avoir démontré l'intérêt des anticorps anti- *PDGFRA* dans le diagnostic immunohistochimique des GIST *KIT* négatives [91].

4. Les nouveaux marqueurs potentiels des GIST : les protéines DOG1 et PKC :

a. La protéine DOG1 :

DOG1 (ou Discovered on GIST-1) code pour une protéine des canaux chlore calcium dépendant.

Isolée grâce à un travail d'analyse différentielle, elle est alors proposée comme étant un marqueur spécifique et hautement sensible des GIST qui l'expriment dans 94,4 % des cas [92, 93].

Ce marqueur paraît avoir un intérêt particulier pour 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. Ce marqueur permettrait ainsi de réduire à 2,6 % les GIST négatives pour l'un ou l'autre marqueur.

L'immunomarquage est principalement cytoplasmique, souvent associé à un renforcement membranaire, qui peut être réduit en grains péri nucléaires ou en dot [74], notamment dans les formes épithélioïdes [72].

Les études immunohistochimiques ont montré que le DOG1 et le CD117 sont les anticorps les plus sensibles et spécifiques pour le diagnostic des GIST.

D'autres anticorps étaient inefficaces pour confirmer un diagnostic de GIST mais ont été particulièrement utiles dans le diagnostic différentiel.

Actuellement, la société européenne d'oncologie (ESMO : European Society for Medical Oncology) recommande l'utilisation du CD117 et de la protéine DOG1 comme marqueurs diagnostiques [95].

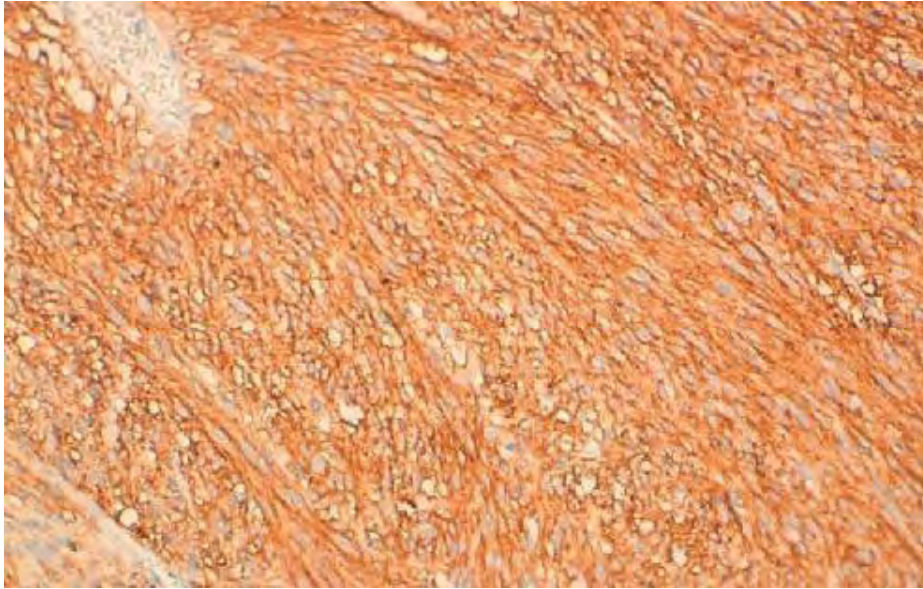


Figure 11 : Marquage immunohistochimique cytoplasmique et membranaire par le DOG1 (Cas de GIST diagnostiqué et répertorié au service d'anatomopathologie du CHU Hassan II de Fès)

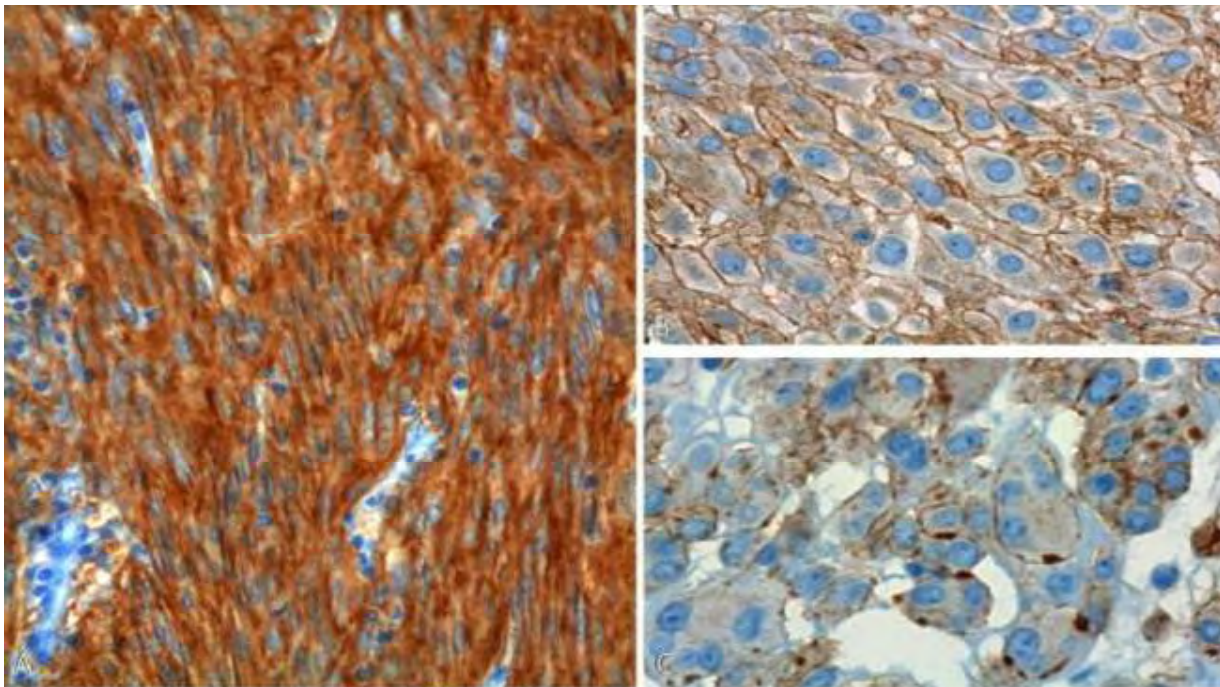


Figure 12 : GIST : (A) Marquage cytoplasmique du DOG1 (GIST fusiforme). (B) Marquage membranaire du DOG1 (GIST épithélioïde). (C) Marquage membranaire du DOG1 avec pointillage périphérique (GIST épithélioïde) [94]

b. La protéine PKC :

La protéine PKC est une protéine de signalisation intracellulaire impliquée dans la transmission des signaux induits par l'activation de *KIT* et *PDGFRA*. Des travaux récents ont montré que cette protéine était surexprimée dans les GIST, y compris dans les GIST *KIT* négatives et dans les GIST associées à des mutations du gène *PDGFRA* [83].

5. Autres marqueurs immunohistochimiques des GIST :

Un certain nombre de marqueurs peuvent être utilisés pour compléter l'évaluation de l'immunophénotypage d'une GIST, même s'ils ne sont pas essentiels pour le diagnostic.

G. Rôle central de l'immunohistochimie dans le diagnostic différentiel des GIST :

Depuis la découverte du marqueur *c-KIT* et l'évolution de l'immunohistochimie, l'incertitude face au diagnostic d'une GIST se fait de plus en plus rare. Les diagnostics le plus confondant morphologiquement avec les GIST sont les tumeurs du muscle lisse, comme le léiomyome et le léiomyosarcome ; ensuite viennent les tumeurs d'origine neurale, comme les Schwannome, les neurofibromes et les tumeurs malignes du tissu nerveux périphérique [96].

C'est l'immunohistochimie des GIST qui permet actuellement le diagnostic différentiel avec les autres tumeurs du mésenchyme : si le léiomyome, le léiomyosarcome et le Schwannome peuvent être difficiles à distinguer des tumeurs stromales en microscopie, l'étude des marqueurs immunologiques de ces différentes tumeurs permet de les classer aisément, puisque les tumeurs stromales sont les seules à exprimer la protéine *KIT*.

Exceptionnellement, lorsque les GIST n'expriment ni le CD117 ni le CD34, l'hybridation génomique comparative peut être utilisée pour étayer le diagnostic et écarter la possibilité d'un léiomyosarcome.

Un petit nombre d'autres tumeurs peuvent inconstamment exprimer le CD117 comme les mélanomes métastatiques, les sarcomes à cellules claires, les angiosarcomes, les séminomes et les cancers du poumon à petites cellules, mais ils n'entrent pas dans le cadre du diagnostic différentiel des GIST [97].

Tableau 4 : Intérêt de l'immunohistochimie dans le diagnostic différentiel des GIST**[97]**

	Tumeurs stromales digestives			
	Léiomyome	Léiomyosarcome	Schwannome	
Actine	+/-	+	+	-
Desmine	-	+	+/-	-
NSE	+/-	-	-	+
PS100	-	-	-	+
Vimentine	+	-	+/-	-
CD34	+	-	-	-
CD117	+	-	-	-

H. Biologie moléculaire :

Il est bien démontré aujourd'hui que la très grande majorité des GIST s'associent à des altérations dans deux gènes cibles : *KIT* et *PDGFRA*.

Ces deux gènes codent pour une protéine appartenant à la famille des récepteurs à activité tyrosine kinase de type III dont la mutation joue un rôle fondamental dans l'initiation tumorale et l'induction du processus de tumorigenèse par l'activation permanente des voies de signalisation cellulaire aboutissant à une prolifération cellulaire anarchique.

Par ailleurs, le type de mutation a une influence sur le pronostic et l'efficacité du traitement en situation adjuvante et métastatique.

Aussi, la recherche des mutations de *KIT* et de *PDGFRA* dans les GIST doit être systématique, non pas pour le diagnostic qui est en règle obtenu par l'histologie et l'immunohistochimie, mais principalement pour la prédiction de la réponse aux thérapeutiques anti tyrosines-kinases [98].

1. Les récepteurs tyrosines kinases :

a. **Structure :**

Les récepteurs tyrosine kinases [72] sont des protéines transmembranaires qui possèdent :

- **Un domaine extracellulaire :** comportant le site de fixation du ligand (facteur de croissance). Ce dernier comprend des domaines riches en cystéine et en leucine, permettant la dimérisation du récepteur lors de la fixation du ligand.
- **Un domaine intracellulaire :** à activité tyrosine kinase permettant la phosphorylation de substrats qui vont ainsi jouer le rôle de transduction de signaux cellulaire. Il est formé de deux parties : une partie N-terminale qui fixe l'ATP et une partie C-terminale ayant une activité phosphotransférase.

- **Un domaine transmembranaire** : reliant les deux précédents composé d'une séquence hydrophobe permettant au récepteur d'être ancré dans la membrane.

L'activité kinase, résultant de l'autophosphorylation sur les résidus tyrosines dans le domaine catalytique n'a aucun effet sur l'expression et la localisation des récepteurs à la surface des cellules. Cependant, elle est fondamentale pour l'activation de la transduction et pour l'induction de la prolifération et de la différenciation cellulaire [99].

b. Récepteurs tyrosines kinases impliqués dans les GIST :

i. *c-KIT* ou CD117 :

C'est un récepteur transmembranaire à activité tyrosine kinase de 145 KD produit du proto-oncogène *KIT* et dont le ligand est le stem cell factor (SCF) [100].

Il possède un rôle capital dans la différenciation et la croissance de différentes cellules (mastocytes, cellules souches hématopoïétiques, cellules germinales, cellules interstitielles de Cajal) [100].

Les mutations de ce gène sont observées dans 75 à 80 % des GIST [101] et sont responsables d'une activation spontanée de *C-KIT* et ce indépendamment de sa liaison au SCF [101]. Des signaux intracellulaires sont alors transmis par de multiples voies métaboliques de signalisation et de nombreux effecteurs intervenant dans la prolifération cellulaire sont ainsi stimulés [101].

ii. *PDGFRA* :

C'est un récepteur transmembranaire dont le ligand est le *PDGF* sécrété essentiellement par les plaquettes mais également par l'endothélium et les mastocytes.

En se liant au *PDGFRA*, *PDGF* augmente la synthèse de certaines protéines, l'activité de la stromélysine (une collagénase) et la prolifération cellulaire. Cette liaison a également un effet vasoconstricteur et angiogénique.

c. Activation des récepteurs tyrosines kinases :

La stimulation du récepteur tyrosine kinase par son ligand va entraîner sa dimérisation. Puis la juxtaposition des domaines kinases des deux récepteurs va permettre la phosphorylation en trans de plusieurs résidus tyrosine au niveau de leur domaine intracellulaire. Ce processus appelé autophosphorylation permet l'activation du domaine catalytique du récepteur et fournit des sites d'interactions pour des molécules de transduction du signal, les « seconds messagers » (Heldin, 1997) [102].

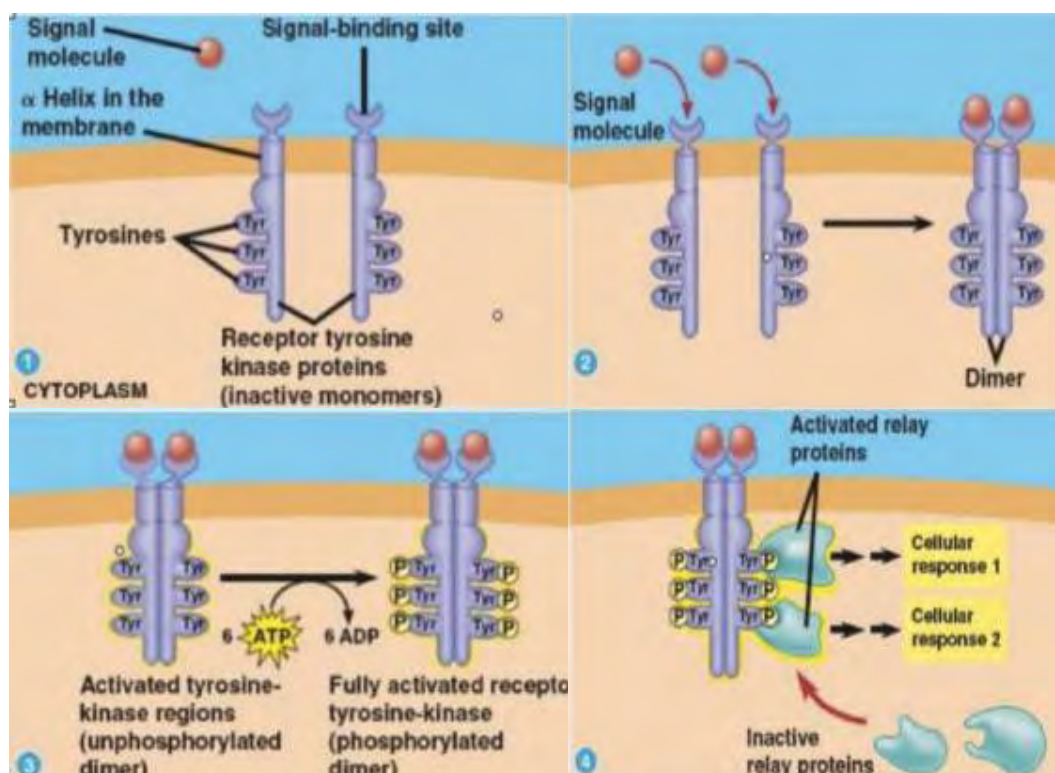


Figure 13 : Différentes étapes conduisant à la transduction du signal :

Les protéines kinases possèdent en commun un mécanisme d'auto inhibition permettant de réguler leur activité catalytique, lequel mécanisme est perturbé en cas de cancer [99]. En effet, ces dernières doivent être phosphorylées pour être active et cette autophosphorylation de la protéine nécessite la fixation d'ATP(adénosine triphosphate). Hors, les kinases possèdent une séquence boucle d'activation dont le positionnement par rapport au site de fixation de l'ATP régule l'activité du récepteur. Ainsi :

- Dans sa conformation ouverte, il y a fixation de l'ATP et transphosphorylation.
- Dans sa conformation fermée, la boucle masque le site de liaison de l'ATP, réduisant ainsi l'activité catalytique du récepteur [99].

Par ailleurs, une fois phosphorylée, le récepteur ne peut être déphosphorylé et son activité enzymatique peut donc se poursuivre indéfiniment. Aussi, pour stopper son action, la cellule va internaliser le récepteur, la protéine va ensuite être dégradée dans les lysosomes ou être renvoyée à la surface de la membrane pour être réutilisée.

2. Nature et fréquence des altérations génétiques associées aux GIST et leur corrélation clinico-pathologique :

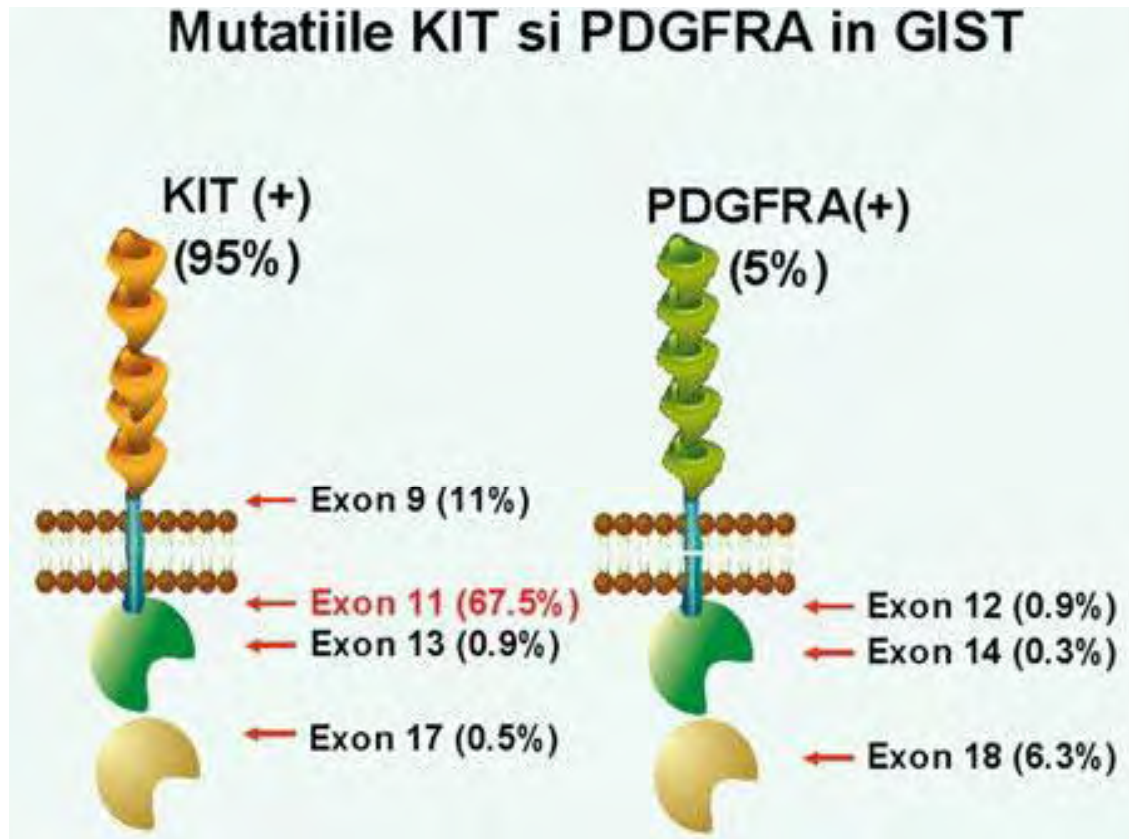


Figure 14 : Nature et fréquence des altérations génétiques associées aux GIST [162]

a. GIST associés à une mutation du gène *KIT* :

C'est en 1988 que les travaux d'Hirota et al. ont mis en évidence que les GIST sont fréquemment porteuses de mutations du gène *C-KIT* [103, 104].

Ce proto-oncogène (gène pouvant être à l'origine d'une transformation cellulaire cancéreuse, c'est à dire oncogène, mais non activé à l'état basal [105]), localisé sur le bras long du chromosome 4 (régions 4q11-q12) et comportant 21 exons, code pour un récepteur à activité tyrosine kinase impliqué dans l'activation de plusieurs voies de signalisation jouant un rôle crucial dans la prolifération et la survie cellulaire.

Son activation est due à la survenue de mutations dites « gain de fonction », lesquelles sont responsables de l'expression d'un récepteur dont l'activation est constitutive, c'est à dire indépendante de la liaison à son ligand spécifique. La répression normale des domaines catalytiques est alors inhibée, aboutissant ainsi à des protéines constitutionnellement actives [99].

Ainsi, plus de 80 % des GIST [101] sont associées à des mutations du gène *KIT*, lesquelles peuvent être variées et correspondre aussi bien à des insertions, des délétions qu'à des mutations ponctuelles.

Ces mutations concernent essentiellement (66 % des cas) le domaine juxtamembranaire du récepteur (exon 11) et correspondent à des délétions ou à des insertions sans modification du cadre de lecture ou encore à des mutations non sens. La région juxtamembranaire de *C-KIT* a notamment pour fonction d'inhiber la dimérisation du récepteur en l'absence de son ligand le stem cell factor (SCF). Des mutations dans cette région entraînent ainsi une perte de cette fonction et une dimérisation du récepteur indépendamment de la présence de son ligand [95].

Les tumeurs caractérisées par une mutation de l'exon 11 de *C-KIT* semblent avoir une agressivité spontanée importante. Par ailleurs, le type de mutation de l'exon 11 n'est pas neutre sur le plan pronostic [98]. Ainsi, les délétions seraient associées à un plus mauvais pronostic que les cas avec une insertion ou une mutation ponctuelle.

D'autre part, le caractère homozygote de la mutation de l'exon 11 serait également un facteur de mauvais pronostic [106].

Plus rarement, des mutations sont observées au niveau des exons 9, 13 ou 17 [100]. Celles de l'exon 9 (10 % des cas) sont plus fréquemment associées aux GIST de l'intestin grêle et à un mauvais pronostic [98]. Il s'agit le plus souvent d'une

duplication-insertion qui concerne un motif du domaine extracellulaire dont la fonction serait d'empêcher la dimérisation du récepteur.

Les mutations de l'exon 13 (domaine kinase I) et de l'exon 17 (boucle activatrice) sont rares, voire exceptionnelles (< 5 % et < 1 % des cas respectivement).

b. GIST associés à une mutation du gène PDGFRA :

Parmi les GIST ne présentant pas de mutation de *C-KIT*, une mutation du gène *PDGFRA* était observée dans environ un tiers des cas, soit 8 % des GIST [98]. Ces mutations concernent essentiellement l'exon 18 (boucle activatrice du récepteur) et plus rarement l'exon 12 (domaine juxtamembranaire) ou 14 (domaine kinase).

Les GIST avec mutation de *PDGFRA* sont préférentiellement de localisation gastrique, de morphologie épithélioïde et n'expriment que faiblement *C-KIT* [98].

Elles pourraient avoir un potentiel de dissémination moins important expliquant une fréquence peut être encore sous estimée. En effet, les analyses moléculaires disponibles ont concerné essentiellement des séries de maladies métastatiques.

c. GIST ne présentant ni mutation de C-KIT ni mutation de PDGFRA :

Environ 15 % des GIST ne présentent ni mutation de *C-KIT*, ni mutation de *PDGFRA*. Ces GIST qui étaient auparavant regroupées sous le terme Wild Type (WT) correspondent en fait à un groupe hétérogène, où d'autres anomalies moléculaires sont souvent retrouvées : mutations des gènes *NF1*, *BRAF*, *KRAS*, *NRAS*, mutations ou pertes d'expression de sous unités de la SDH... Ces maladies sont différentes sur le plan clinique, moléculaire, pronostique, et ne répondent pas aux mêmes traitements. Parmi les GISTs sans mutation de *C-KIT* et de *PDGFRA*, on compte les GISTs, souvent multiples, de l'enfant, celles qui sont associées à la triade de Carney, dont la pathogénie reste inconnue [103], ainsi que celles qui sont associées à une neurofibromatose de type 1 [104].

Tableau 5 : Corrélation clinico-pathologique des TSD [107] :

Type de mutation	Fréquence approximative	Type histologique	Site anatomique
Mutation de la protéine <i>KIT</i>	80 %	Prédominance du type fusiforme	
Exon 9 (duplication/insertion)	10 %		Intestin grêle.
Exon 11 (délétion/insertion ou mutation non sens)	66 %		
Exon 13	< 5 %		
Exon 17	< 1 %		
Mutation du <i>PDGFRA</i>	8 %	Type épithélioïde et mixte	Estomac
Exon 12	< 1 %		
Exon 14	< 1 %		
Exon 18	8 %		
Absence de mutation (<i>KIT</i> et <i>PDGFRA</i>)	10 %	Prédominance du type fusiforme	

3. Techniques de détection des altérations de *KIT* et *PDGFRA* :

Les mutations seront recherchées sur les exons 9, 11, 13 et 17 de *KIT* et les exons 12 et 18 de *PDGFRA*.

a. Extraction d'ADN à partir de tissus tumoraux :

La recherche de mutation se fera par biologie moléculaire sur des prélèvements tumoraux fixés et inclus en paraffine ou des prélèvements congelés. Un contrôle histologique préalable à l'extraction d'ADN est nécessaire, pour évaluer la densité cellulaire de la tumeur, la nécrose et la contamination par des cellules non-tumorales [108].

Les tissus inclus en paraffine sont incubés dans le toluène, et ensuite lavés dans des solutions d'alcool pour enlever les traces de toluène.

b. Dosage des acides nucléiques:

Après extraction de l'ADN (acide désoxyribonucléique) à partir d'un tissu tumoral, un dosage quantitatif de l'ADN est nécessaire avant de réaliser la technique PCR.

La quantification et la détermination de la quantité d'ADN extrait se fait par mesure de l'ADN sur 2 longueurs d'onde 260 et 280 nm.

La longueur d'onde 260 nm, est la zone d'absorbance maximale des acides nucléiques dans l'ultraviolet, alors que la longueur d'onde 280 nm est la zone d'absorbance des protéines.

Le rapport $R = A(260)/A(280)$ permet d'évaluer la pureté de l'ADN.

La figure 12 montre un exemple de résultats obtenu après détermination des spectres d'absorption de l'ADN extrait par Nanovue +.

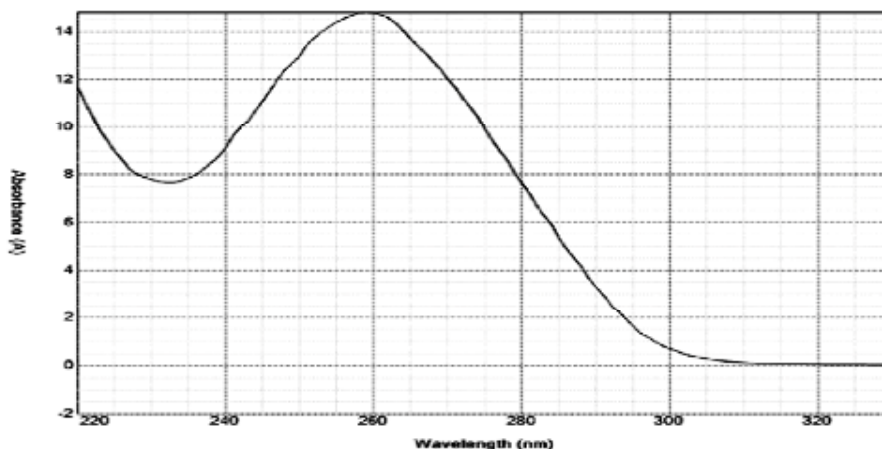


Figure 15 : Dosage d'ADN du gène C-KIT par Nanovue (unité d'oncogénétique du CHU de FES)

c. Amplification de l'ADN extrait par PCR :

La réaction PCR permet d'amplifier *in vitro* une région spécifique afin d'en obtenir une quantité suffisante pour le détecter et l'étudier.

Deux amorces, sens et anti-sens d'environ 20 oligonucléotides, capables d'hybrider de façon complémentaire un brin d'ADN ou son brin complémentaire, choisies de façon à délimiter l'ADN à amplifier. Les amorces d'amplifications varient suivant les laboratoires. Des contrôles de qualité seront effectués entre les centres effectuant ces analyses [109].

La Taq platinum est le recombinant de l'ADN polymérase complexé avec un anticorps exclusif qui inhibe l'activité de la polymérase. La taq platinum permet d'augmenter la sensibilité, la spécificité et le rendement, tout en permettant l'assemblage des réactions à température ambiante.

dNTP : Nucléotides : dGTP, dATP, dTTP, dCTP, appelés globalement dNTPs (DésoxyNucléotides-Tri Phosphates), qui sont les éléments de base utilisés par la Taq platinum pour synthétiser les brins d'ADN complémentaires.

Une réaction de PCR correspond à la succession d'une trentaine de cycles comportant chacun 3 étapes :

- Dénaturation : séparation des deux brins par chauffage.
- Hybridation des amorces.
- Elongation des brins d'ADN grâce à la Taq polymérase.

Tous les éléments nécessaires à la réaction sont regroupés dans un tube qui sera soumis aux différentes températures correspondantes à chaque étape. Ces cycles de température sont réalisés automatiquement dans un thermocycleur.

⇒ n cycles de PCR permettent en théorie de produire 2^n copies de la séquence ciblée (amplicon), il est ainsi possible d'obtenir plus d'un million de copies de la séquence d'ADN recherché en une vingtaine de cycles.

d. Détection et analyse des produits PCR par électrophorèse sur gel d'agarose:

L'électrophorèse est l'une des principales techniques utilisées en biochimie ou biologie moléculaire pour la séparation des protéines ou des acides nucléiques. La recherche de mutations fait appel à des techniques très pointues, précisément la PCR.

C'est une technique quantitative permet d'obtenir des amplicons du gène étudié.

Dans un milieu donné, la séparation des particules se fait en fonction de leur charge électrique, et pour des charges identiques, en fonction de leur taille.

e. Réaction de séquençage des produits PCR :

La réaction de séquence que l'on utilise au laboratoire repose sur la méthode de SANGER ou méthode des interrupteurs de chaîne, adaptée à la fluorescence.

Le recopiage d'un brin matrice par une ADN polymérase ADN dépendante est initiée par la fixation d'un oligonucléotide spécifique (amorce), complémentaire du brin matrice. Cette ADN polymérase va permettre l'élongation d'un nouveau brin complémentaire du brin matrice dans le sens 5' _ 3'.

Les séquences d'ADN sont déterminées par séquençage automatique selon la méthode de Sanger dans un Séquenceur huit capillaire 3500Dx.

Une fois la réaction de séquençage est terminée, la taille des fragments obtenus est déterminée par une chromatographie. Le séquenceur détecte la fluorescence sortant des colonnes de chromatographie repérant ainsi les fragments d'ADN et leur taille précise. Le résultat est présenté dans l'appareil sous forme de courbes présentant la fluorescence détectée et l'interprétation qui en est faite en termes de nucléotides.

La D-HLPC est une chromatographie par interactions avec un support hydrophobe, qui se font par l'intermédiaire d'une molécule interagissant d'une part

avec le squelette des ponts phosphodiester de l'ADN double brin et d'autre part avec le support : les molécules d'ADN double brin sont donc retenues d'autant plus longtemps qu'elles sont plus longues. Si une partie de la molécule est dénaturée, elle interagit moins avec la colonne et est donc retenue moins longtemps [110,111].

L'analyse de l'électrophorogramme obtenu se base sur la lecture de toutes les bases nucléotidiques. On note la présence d'une mutation lorsqu'il y a une substitution insertion ou délétion d'une base par une autre. Cette mutation peut être homozygote lorsqu'elle est portée par les 2 allèles, alors qu'on parle d'une mutation hétérozygote lorsqu'elle est portée par un seul allèle.

4. Intérêts et indications de la recherche d'altérations de KIT et PDGFRA :

L'étude des mutations des GIST par biologie moléculaire est recommandée :

✚ A visée diagnostique [108] :

Le diagnostic de GIST repose sur l'aspect microscopique et l'expression de KIT et/ou DOG1 qui est présente dans 95 % des cas. Dans les 5 % de cas de GIST KIT/DOG1 négatives en immunohistochimie, il est recommandé de rechercher une mutation des gènes *KIT* et *PDGFRA* (accord d'experts, Thésaurus National de Cancérologie Digestive).

✚ A visée pronostic et thérapeutique :

Les études les plus récentes ont mis en évidence une forte corrélation entre la présence mutations et la réponse au traitement par l'Imatinib [112, 113]. En effet, dans l'étude américaine, moins de 20 % des patients ayant une mutation de l'exon 11 de *KIT* avaient une progression tumorale sous traitement, alors que cette proportion était supérieure à 80 % chez les patients ayant une mutation de l'exon 9.

Toutefois, en dehors des GIST KIT/DOG1 négatives, la recherche de mutations des gènes *KIT* et *PDGFRA* par une technique de biologie moléculaire doit être prudente car des patients sans mutations peuvent répondre au traitement [114].

Celle ci doit s'intégrer progressivement dans la pratique car il s'agira de plus en plus d'une aide au choix du traitement et/ou de sa posologie [108].

Ainsi, le génotypage des GIST est désormais recommandé par les experts français, européens et américains, en particulier pour les patients devant bénéficier d'un traitement par l'Imatinib.

I. Traitement :

Avant la découverte de l'Imatinib, la chirurgie était le seul traitement potentiellement curatif des GIST, et nombreux étaient les patients dont l'état avancé de la maladie ne permettait plus d'y avoir recours.

Ainsi, le développement de thérapeutiques ciblées a complètement révolutionné la prise en charge des tumeurs stromales digestives agressives, récidivantes et ou métastatiques.

1. Moyens thérapeutiques :

a. La chirurgie :

i. Principe de la chirurgie :

La résection chirurgicale 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. De ce fait, ces lésions souvent nécrotiques et fragiles doivent être manipulées avec la plus grande précaution.

Dans le même sens, la chirurgie coelioscopique est globalement déconseillée car elle augmente les manipulations tumorales et surtout le risque d'effraction tumorale avec un risque de dissémination péritonéale majeure du fait du pneumopéritoine.

Cependant, cette dernière peut être discutée dans les cas de petites tumeurs (< 3 cm de diamètre) intramurales non ulcérées loin des extrémités de l'estomac, lorsque la séreuse est indemne, et que la résection peut être effectuée avec des marges saines sans risque d'effraction par un opérateur entraîné [125, 126, 127, 128].

ii. Marges de sécurité :

Les tranches de section doivent être indemnes d'infiltration tumorale au niveau de l'organe d'où provient la tumeur, mais il n'existe pas de consensus sur les marges optimales de résection.

Une marge de 1 à 2 cm est considérée comme raisonnable. Il n'est pas démontré que des marges plus importantes apportent un bénéfice supplémentaire [129, 130, 131, 132].

iii. Curage lymphatique :

Le curage ganglionnaire n'est pas systématique, car les métastases ganglionnaires sont rares (moins de 10 %) et le risque de récurrence ganglionnaire est limité (moins de 5 %) [127].

Ainsi, en dehors de la constatation d'un envahissement macroscopique, le curage ganglionnaire n'a donc pas d'indication.

iv. Type de chirurgie :

Le geste chirurgical dépend du siège de la tumeur :

§ Tumeurs gastriques :

- **Siège antral ou fundique :** Une gastrectomie atypique (wedge resection) ou segmentaire est indiquée avec une marge de sécurité.
- **Siège péri-cardial ou prépylorique :** Peuvent nécessiter une gastrectomie réglée.

- **En cas de volumineuse tumeur** : Une gastrectomie totale peut être imposée par les contraintes anatomiques.
- § **Tumeurs du grêle** : Une résection segmentaire est indiquée. Dans le cas particulier des atteintes duodénales, une résection élective conservant le pancréas peut être une option.
- § **Tumeurs du rectum et du colon** : Une chirurgie réglée est recommandée.
- § **Tumeurs œsophagiennes** : L'exérèse des GIST par énucléation sous thoracoscopie quand elle est possible est une alternative à l'œsophagectomie.

b. Les inhibiteurs de tyrosine kinase (ITK) : une révolution dans le traitement des GIST :

Au cours de ces dernières années, beaucoup d'efforts ont été consacrés au développement de molécules thérapeutiques capables d'inhiber les protéines kinases qui participent au processus néoplasique : On les appelle les inhibiteurs de tyrosine kinase (ITK).

Comme nous l'avons dit précédemment, 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 humains, constituent de ce fait des cibles thérapeutiques intéressantes pour des inhibiteurs pharmacologiques spécifiques [133, 134].

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.

🚩 Imatinib (Glivec®) :

🔄 Mode d'action :

L'Imatinib, dérivé de la phénylaminopyrimidine est une petite molécule qui inhibe de façon sélective l'activité enzymatique de certaines protéines à activité tyrosine kinase. Elle bloque ainsi les récepteurs *KIT* et *PDGFRA* présents dans les GIST [135, 136, 134].

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 [137].

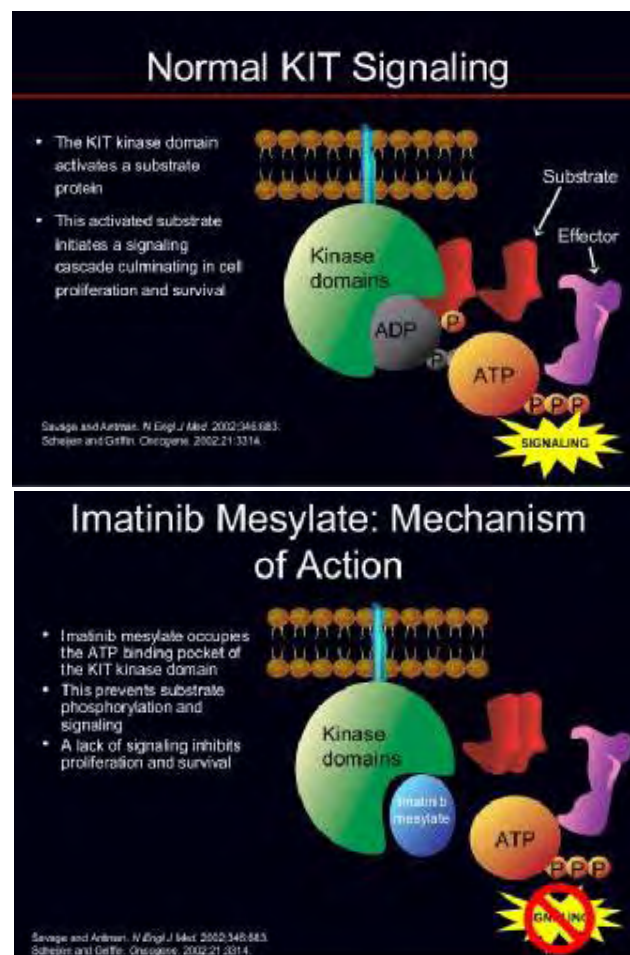


Figure 16 : Mode d'action : L'Imatinib se fixe sur le site de liaison de l'ATP et prive le récepteur de sa source de phosphore, empêchant ainsi la transduction du signal [141, 142].

⊖ Présentation, posologie et interactions :

Le mésylate d'imatinib ou Glivec® est disponible sous forme de gélules dosées à 100 mg et il est très bien absorbé après administration orale (biodisponibilité de 96 %).

Sa demi vie dans la circulation sanguine est d'environ 20 heures, ce qui est compatible avec une seule administration quotidienne.

Son métabolisme hépatique expose à un risque d'interaction avec d'autres médicaments métabolisés par l'isoenzyme CYP3A4 du cytochrome P450. L'administration concomitante de paracétamol et de warfarine est donc contre indiquée [137].

L'élimination de l'Imatinib est essentiellement biliaire.

⊖ Autorisation de mise sur le marché de l'Imatinib :

Une étude pilote a été réalisée en Mars 2000 chez une patiente Finlandaise âgée de 50 ans atteinte d'une tumeur gastrique métastatique, multiopérée, et résistante à plusieurs lignes de chimiothérapie. Après deux semaines de traitement par l'Imatinib à la dose de 400 mg/j, la taille des métastases hépatiques avaient diminué de moitié [111].

Depuis, ce produit a obtenu l'autorisation de mise sur le marché aux Etats Unis le 2 février 2002, et en Europe en juin 2002 dans les GIST localement avancées inopérables et/ou métastatiques [138]. L'efficacité de l'Imatinib dans le traitement des GIST a été confirmée par la suite dans le cadre de plusieurs essais clinique.

⊖ Tolérance de l'Imatinib :

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

Ces 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 est s'accompagne d'effets secondaires légers à modérés, disparaissant au delà de 8 semaines de traitement et qui sont : une nausée transitoire liée à la prise du médicament, de l'œdème fréquemment localisé en région périorbitaire, de la diarrhée, une douleur abdominale, des crampes musculaires, une éruption cutanée, des troubles hématologiques (anémie et neutropénie) [137, 139, 140].

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 sont des hémorragies gastro-intestinales ou intra-abdominales observées chez des patients présentant des tumeurs volumineuses (5% des cas) [139].

⊖ Résistance à l'Imatinib :

○ Résistance primaire à l'Imatinib :

La résistance primaire se définit comme étant une absence de réponse objective initiale [139]. Elle est observée chez 10 à 15 % des patients qui voient leur maladie progresser rapidement (< 6 mois) après son introduction. Cette évolution est surtout liée au profil mutationnel de la tumeur.

En effet, les GIST mutées sur l'exon 11 de *KIT* présentent une bonne réponse à l'Imatinib, celles mutées sur l'exon 9 de *KIT* nécessitent souvent un doublement de la dose de l'Imatinib, tandis que les GIST mutées sur l'exon 18 de *PDGFRA* ou non mutées sont en général de mauvais répondeurs à l'Imatinib [143].

Les tumeurs associées à ces profils mutationnels auraient une dépendance moindre à l'égard du signal *KIT* pour la prolifération cellulaire et l'évitement de l'apoptose et pourraient ainsi s'adapter plus facilement à l'inhibition de la protéine *KIT*.

En revanche, l'existence de mutations supplémentaires au niveau des exons 13, 14 ou 17 ne semble pas être un mécanisme prépondérant de résistance primaire, contrairement à ce qui est observé en cas de résistance secondaire [143].

○ **Résistance secondaire à l'Imatinib :**

La résistance secondaire se définit comme étant une reprogression de la maladie après une réponse objective initiale ayant duré plus de 6 mois après son instauration.

De telles résistances dans les GIST sont le plus souvent liées à l'acquisition de nouvelles mutations *KIT*, principalement sur l'exon 11 [143, 144].

Par ailleurs, il est intéressant de noter que ce type de résistance peut être partielle (diminution relative de la sensibilité à cette drogue) ou complète (absence de réponse) et qu'il existe souvent une corrélation entre les conséquences fonctionnelles de la mutation et le profil de résistance à l'Imatinib. En effet :

- Les mutations survenant au niveau de la boucle activatrice du récepteur *c-KIT* (comme D816V) déstabilisent la forme inactive du récepteur et déplacent l'équilibre vers sa configuration active, non reconnue par l'Imatinib (résistance complète).
- En revanche, les mutations survenant au niveau des exons codant pour la poche de fixation de l'ATP (exon 13 : mutation V654A ou exon 14 : mutation T670I) affectent directement et de manière plus ou moins importante l'affinité de l'Imatinib pour le récepteur *c-KIT*. C'est ainsi que T670I se traduit par une résistance complète à l'Imatinib alors que V654A a pour conséquence une diminution relative de la sensibilité à cette drogue [145].

D'autres mécanismes moléculaires pourraient expliquer ces résistances secondaires [146], comme :

- Une amplification du gène *KIT* avec surexpression du récepteur.
- Une perte du récepteur avec acquisition d'un autre récepteur tyrosine kinase.
- Une réactivation de récepteur *c-KIT* sans cause apparente.

✚ **Autres ITK dans le traitement des GIST humaines :**

Les résistances dans le traitement des GIST humaines sont de mieux en mieux contrôlées grâce à de nouvelles molécules parmi lesquelles :

✓ **Sunitinib (Sutent®)** : C'est un inhibiteur oral de tyrosine-kinase agissant sur plusieurs récepteurs transmembranaires (KIT, VEGF, PDGF). Son efficacité a été démontrée par une étude de phase III multicentrique réalisée chez 312 patients avec une GIST métastatique ou non résecable ayant une résistance ou une intolérance à l'Imatinib [147, 148]. Le Sunitinib dispose de l'AMM (autorisation de mise sur le marché) dans les GIST à un stade avancé ou métastatique depuis juillet 2006. La posologie est de 50 mg/jour 4 semaines sur 6. Un traitement continu à la dose de 37,5 mg/jour aurait une efficacité similaire dans les GIST avec une tolérance comparable d'après une étude de phase II non randomisée [149].

✓ **Regorafenib (Stivarga®)** : C'est un inhibiteur oral de tyrosine kinase proche du sorafenib, agissant sur plusieurs récepteurs tyrosine kinase transmembranaire (KIT, VEGF, PDGF). Son efficacité a été démontrée par une étude de phase III multicentrique contre placebo, chez des patients avec une GIST métastatique ou non résecable résistants ou intolérants à l'Imatinib et au Sunitinib [150]. La dose préconisée est de 160 mg/j 3 semaines sur 4. La médiane de survie sans progression était de 4,8 mois dans le groupe

regorafenib contre 0,9 mois dans le groupe ayant reçu le placebo ($p < 0,0001$). Il s'agit donc du traitement standard de troisième ligne en cas d'échec de l'Imatinib et du Sunitinib. Il dispose d'une AMM européenne depuis juillet 2014.

- ✓ **Le sorafénib (Nexavar®)** : est un inhibiteur multikinases à action anti-angiogénique qui a montré une efficacité dans deux études de phase II, mais n'a pas été développé dans cette indication.
- ✓ **Le masitinib (AB10-10)** : est un inhibiteur oral de tyrosine-kinases, qui a montré en phase II une efficacité en première ligne et qui est testé en phase III en première (contre Imatinib) et deuxième ligne (contre sunitinib).
- ✓ **Le pazopanib** : un autre inhibiteur de VEGFR2 est actuellement évalué dans un essai randomisé contre soins de support (avec cross over).
- ✓ **Le nilotinib (Tassigna®)** : est un inhibiteur oral de tyrosine-kinases qui dispose d'une AMM dans la leucémie myéloïde chronique et qui n'a pas montré de supériorité sur l'imatinib lors de l'analyse intermédiaire d'une phase III.

c. La radiochimiothérapie :

La radiochimiothérapie est en général recommandée dans les situations palliatives, mais n'a pas fait la preuve de son efficacité.

2. Stratégie thérapeutique :

Selon les recommandations américaines (NCCN : National Comprehensive Cancer Network), européennes (ESMO : European Society for Medical Oncology), et du thésaurus national de cancérologie digestive (TNCD : Thésaurus National de Cancérologie Digestive) [95, 151] :

- Toutes les décisions thérapeutiques concernant une GIST doivent faire l'objet d'une concertation multidisciplinaire.
- Des algorithmes schématisant les principales indications thérapeutiques figurent en annexe.

a. GIST localisée, résécable non métastatique [152, 153] :

i. La chirurgie d'exérèse RO (marges macroscopiquement et microscopiquement saines) : est le standard thérapeutique sans curage ganglionnaire si absence d'adénopathie cliniquement décelable (niveau de recommandation : grade A).

§ *L'Imatinib en adjuvant post-opératoire pendant 3 ans si GIST à haut risque de récurrence (niveau de recommandation : grade A) sauf si mutation PDGFRA de type D842V ou GIST wild type dans le cadre d'une neurofibromatose.*

§ *Il est optionnel en cas de GIST à risque intermédiaire (niveau de recommandation : grade B).*

ii. En cas de résection R1 (macroscopiquement complète mais microscopiquement incomplète) : une reprise chirurgicale peut être discutée :

✓ **Séreuse envahie (GIST de grande taille) ou effraction tumorale :** Le pronostic est alors 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.

✓ **Tranches de section positive et patient potentiellement curable par la chirurgie (séreuse non envahie, pas d'effraction tumorale, lésion de risque faible ou intermédiaire de récurrence, car dans le cas contraire le risque est surtout métastatique) :** une reprise chirurgicale est alors envisagée.

Par la suite, l'Imatinib sera administré en adjuvant pendant 3 ans si GIST à risque élevé ou intermédiaire de récurrence en cas de résection R1 (avis d'expert).

iii. En cas de résection R2 (macroscopiquement incomplète) : Si une reprise chirurgicale n'est pas possible, il faut discuter un traitement par Imatinib en post opératoire sans limitation de durée (comme dans les GIST métastatiques) et une reprise chirurgicale dans un deuxième temps.

iv. Situations particulières :

- ✓ **Quand une résection R0 implique des séquelles fonctionnelles (chirurgie de l'œsophage ou du rectum) :** Il faut discuter dans ce cas un traitement néoadjuvant par Imatinib 400 mg/j en vérifiant qu'il n'y a pas de résistance primaire à l'Imatinib (niveau de recommandation : grade A) puis, évaluer la possibilité d'une résection chirurgicale secondaire dans un centre spécialisé, à discuter au maximum de la réponse objective après 6 à 12 mois d'Imatinib (accord d'experts), suivie de l'Imatinib en adjuvant postopératoire si GIST à risque élevé ou intermédiaire de récurrence (niveau de recommandation : grade A).
- ✓ **Quand un traitement néoadjuvant est contre-indiqué :** Une résection R1 sera discutée avec le patient surtout en cas de tumeur de bas risque, en expliquant l'impact négatif d'une chirurgie R1 sur la survie globale.
- ✓ **En cas de rupture tumorale au moment de la chirurgie :** L'essaimage des cellules tumorales dans la grande cavité péritonéale expose le patient à un risque très élevé de récurrence péritonéale, et par conséquent un traitement par Imatinib doit être considéré comme en cas de situation métastatique.

b. GIST localement avancée : non résecable, non métastatique [152, 153] :

Traitement par Imatinib 400 mg/jour (niveau de recommandation : grade A) puis résection chirurgicale secondaire dans un centre spécialisé à discuter au maximum de la réponse objective après 6 à 12 mois d'Imatinib (accord d'experts).

Traitement par Imatinib 800 mg/jour d'emblée si mutation de l'exon 9 connue (avis d'experts).

c. GIST métastatique [152, 153] :**i. Traitement de première intention :****v Protocole standard :**

- Traitement par Imatinib 400 mg/jour (niveau de recommandation : grade A) (accord d'experts).
- Exérèse de la tumeur primitive à discuter si risque de complication (accord d'experts).
- Traitement par Imatinib 800 mg/jour d'emblée en cas de mutation de l'exon 9 (avis d'experts).

v Options :

- Exérèse de métastases nécrotiques sous Imatinib à discuter si risque de complication, en particulier de rupture de masses liquéfiées (accord d'experts).
- **Cas particulier ou le recours à la chirurgie peut être d'emblé discuté**
en cas de maladie métastatique limitée dans le même temps que la tumeur primitive avec possibilité de résection complète R0 avec traitement complémentaire par Imatinib dont les modalités seront discutées au cas par cas en comité multidisciplinaire (avis d'experts).

ii. Puis en fonction de la réponse tumorale :

✓ **Si réponse ou stabilité et résection R0 potentiellement possible après traitement par Imatinib** : Résection ou radiofréquence des métastases et poursuite de l'Imatinib en postopératoire (avis d'experts).

✓ **Si progression sous Imatinib 400 mg/jour :**

- Traitement par Imatinib 800 mg/jour (niveau de recommandation : grade A).
- Traitement par Sunitinib en deuxième intention : si échec ou impossibilité d'augmentation de la dose d'Imatinib (Niveau de recommandation : grade A) :

§ *Soit traitement séquentiel* : 50 mg/jour 4 semaines sur 6.

§ *Soit traitement continu* : 37,5 mg/j.

✓ **Si progression focale sous Imatinib 400 mg/jour** : Résection ou radiofréquence voire embolisation des métastases et augmentation de l'Imatinib à 800 mg/jour si possible (avis d'experts).

d. Cas particulier des GIST inférieures à 2 cm :

i. GIST gastrique de moins de 2 cm :

Fréquentes chez l'adulte de plus de 50 ans, les GIST gastriques de moins de 2 cm semblent avoir un très faible risque d'évolution maligne et pourraient même régresser dans certains cas [154].

De ce fait, le choix entre surveillance et résection est licite en tenant compte de l'existence éventuelle de symptômes (exceptionnels à cette taille), du terrain et de la localisation de la lésion dans l'estomac rendant simple ou complexe sa résection.

Aucun schéma de surveillance n'est validé [155] mais une surveillance par endoscopie ou mieux par écho-endoscopie par exemple à 6 mois, 18 mois puis tous

les 2 ans, à adapter en fonction du contexte (terrain et croissance éventuelle de la lésion) semble raisonnable (avis d'experts).

ii. GIST du rectum, du grêle ou du duodénum de moins de 2 cm :

La résection est la règle malgré une taille limitée du fait du risque évolutif (notamment si l'index mitotique est élevé) et des implications thérapeutiques (notamment au niveau du rectum) [156].

3. Critères d'évaluation par imagerie et surveillance au cours d'un traitement par Imatinib [160 ; 161] :

La tomodensitométrie avec injection de produit de contraste est l'imagerie la plus utilisée dans l'évaluation de la réponse (accord d'experts). Il a été montré que les critères OMS et RECIST (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors) 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 hypodense 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 la 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 (accord d'experts). Des critères d'évaluations tomodensitométriques appropriés aux GIST ont été proposés pour définir le contrôle de la maladie sous Imatinib [161] : 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.

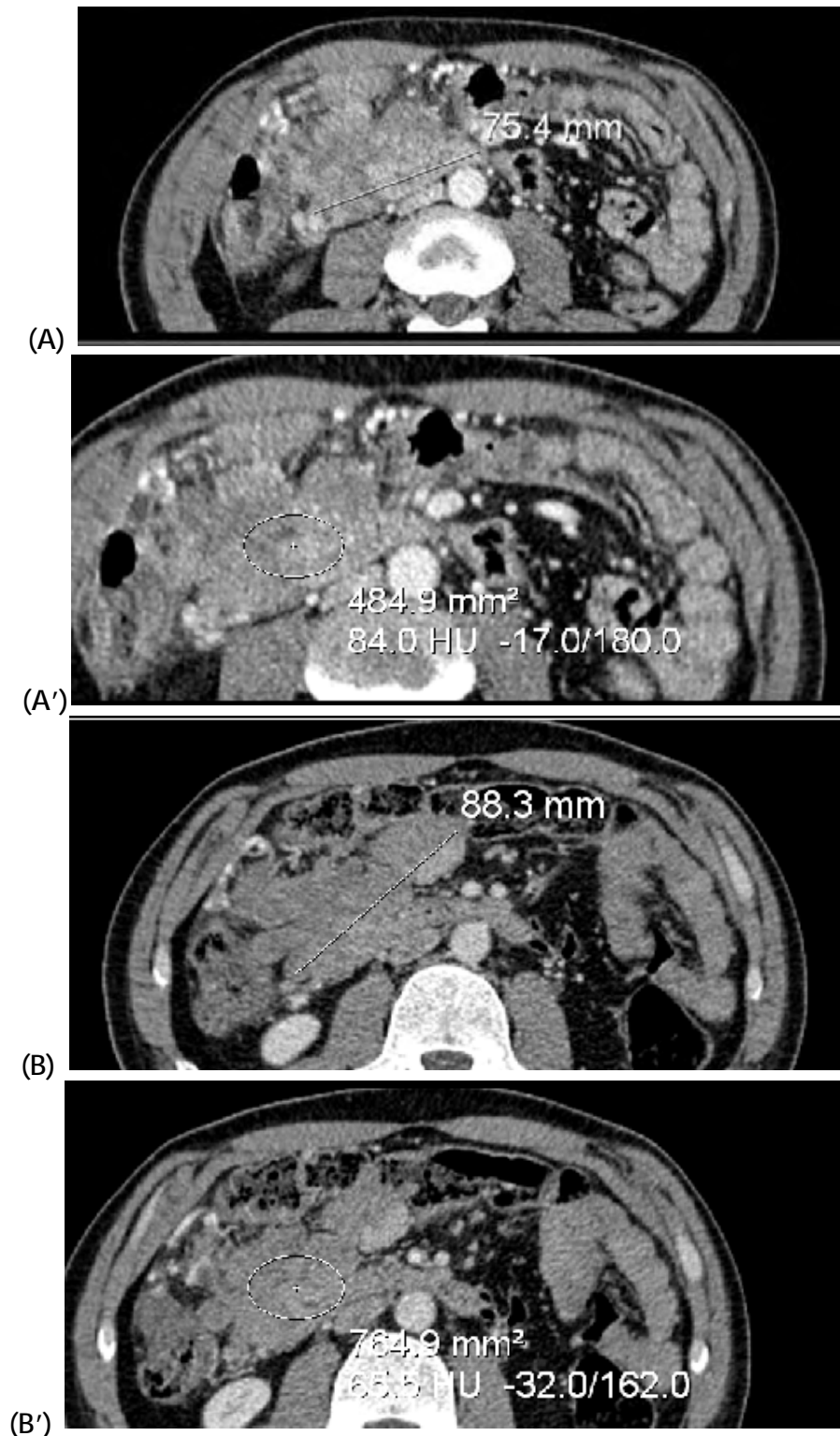


Figure 17 (A, A', B, B')

Figure 17 : Aspect tomodensitométrique (coupes axiales après injection de PDC) d'une GIST mésentérique avant (A) et après (B) thérapie ciblée par Imatinib : Noter la discrète augmentation en taille de la tumeur contrastant avec une diminution de près de 20 UH de sa densité traduisant une bonne réponse à la thérapie ciblée (Cas du service de radiologie du CHU Hassan de Fès)

Toutefois, l'exposition aux rayonnements ionisants et ses risques à long terme devant être pris en compte, d'autant plus que le patient est jeune et que la GIST a un risque de récurrence bas, un rythme de surveillance a été proposé, l'IRM abdominale restant une alternative au scanner [160] :

o **Examen clinique et scanner spiralé abdomino-pelvien ou IRM abdominale (accord d'experts) :**

§ *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* : A 3 mois puis tous les 6 mois jusqu'à 5 ans, puis annuels.

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

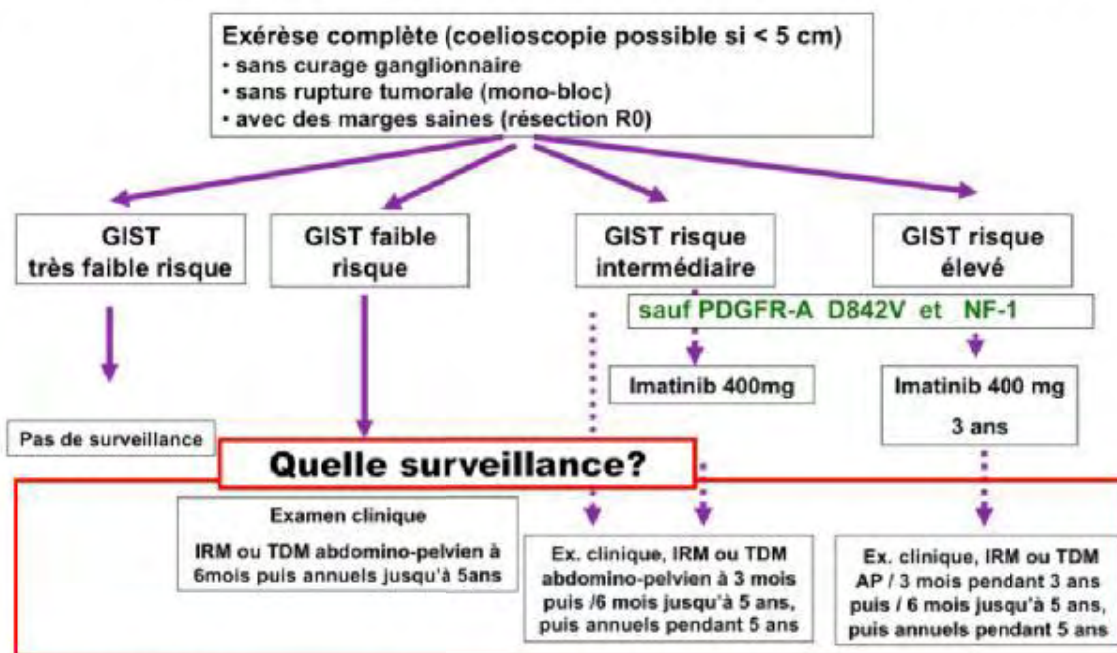
§ *Tumeurs à très faible risque* : Pas de surveillance systématique.

La progression tumorale en cas de maladie métastatique traitée par Imatinib peut être localisée ou diffuse. Les progressions focales représentent 50 % des progressions. Les modifications de densité intra tumorale précèdent en moyenne de 6 mois les augmentations de taille des métastases.

La TEP ay 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 évaluer cette technique sont en cours.

4. Algorithmes de prise en charge :

Annexe 2. GIST localisées : prise en charge et surveillance

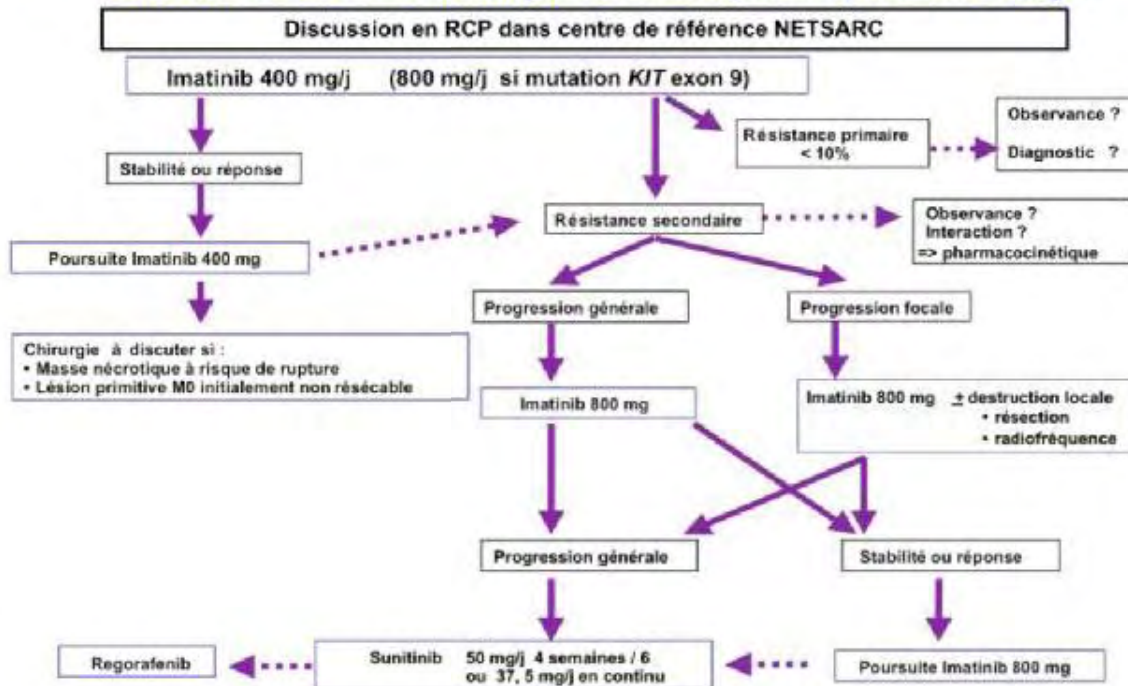


TNCD et ESMO 2014

Scaglia E, Jazeron JF, Bouché O et Diébold MD. EMC 2009

Figure 18 : GIST Localisée : Prise en charge et surveillance [157] :

Annexe 4. GIST métastatique ou inextirpable : prise en charge



Scaglia E, Jazeron JF, Bouché O et Diébold MD. EMC 2009

Figure 19 : GIST métastatiques ou inextirpable : Prise en charge [157] :

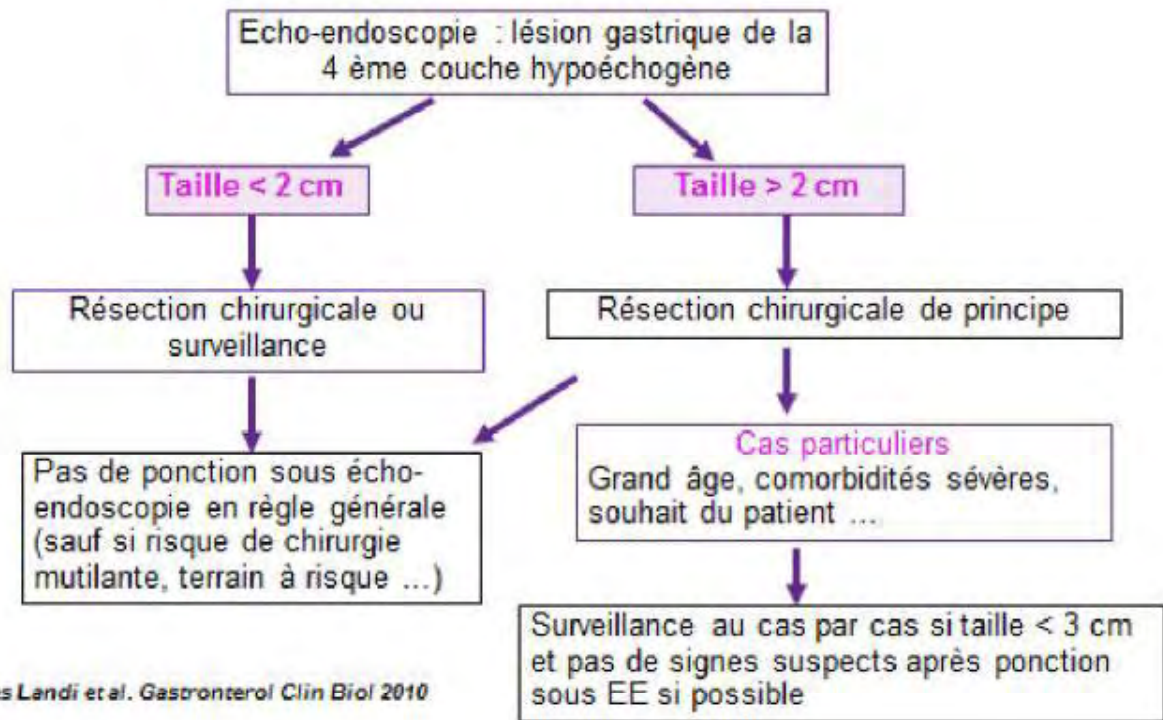


Figure 20 : Suspicion de GIST gastrique localisée ou de petite taille [157]

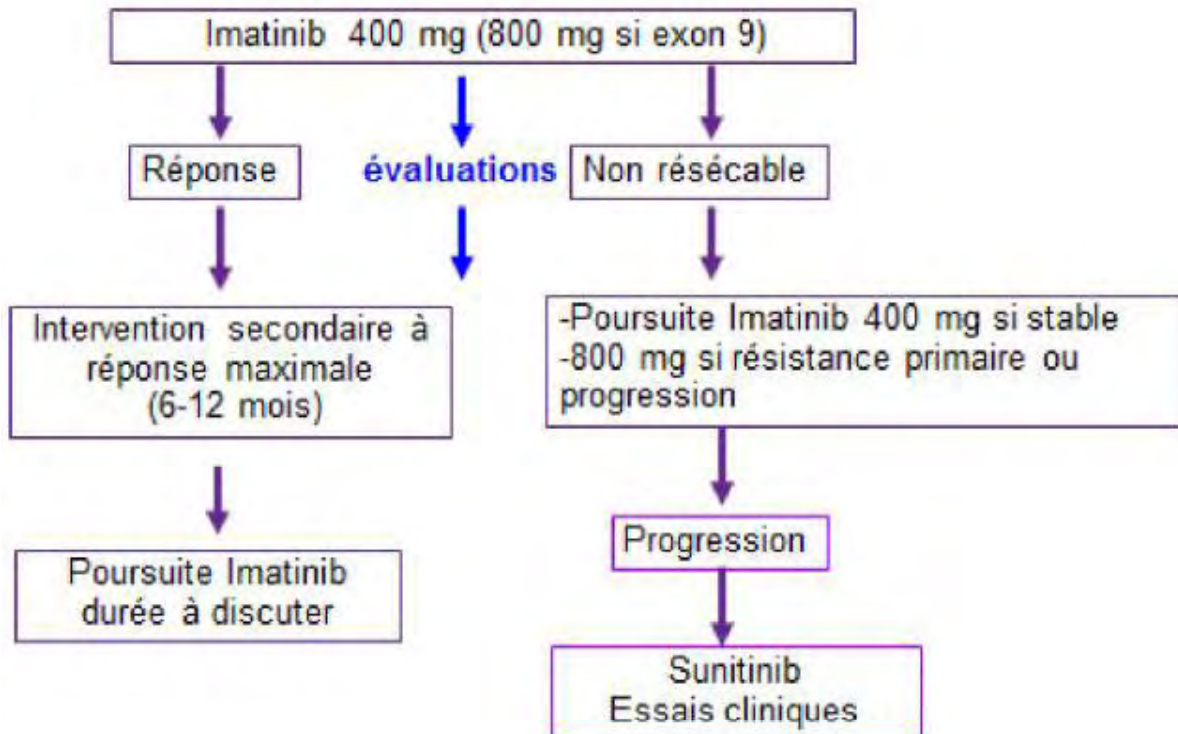


Figure 21 : GIST non résecable ou de résecabilité douteuse ou en cas chirurgie mutilante [157] :

III. Matériel et méthode :

A. Matériel :

1. Type et période d'étude :

Notre travail est une étude rétrospective descriptive et analytique portant sur 59 cas de tumeurs stromales digestives, diagnostiquées au service d'anatomie pathologique et reçues des services de gastroentérologie, de chirurgie viscérale A et B, d'oncologie médicale ainsi que des hôpitaux périphériques sur une période de 7 ans (de 2009 à 2016).

2. Collecte des cas :

Au cours de la période d'étude, nous avons colligé 59 cas de tumeurs stromales digestives.

Toutes les données cliniques, paracliniques, thérapeutiques et évolutives ont été recueillies à partir de la base d'exploitation de données HOSIX et du dossier médical des patients.

3. Critères d'inclusion :

Toute tumeur d'aspect histologique orientant vers une tumeur stromale gastro-intestinale avec disponibilité d'un bloc de paraffine comportant assez de matériel pour une étude moléculaire et immunohistochimique.

Nous avons ainsi retenu 61 cas.

4. Critères d'exclusion :

Cas sans mutation sur l'ensemble des exons de *KIT* et *PDGFRA* examinés.

Nous avons ainsi exclu 2 cas.

B. Méthode :

1. Relecture histologique :

Les prélèvements ont été fixés au formol à 10 %.

A partir de blocs de paraffine, des coupes de 5 µm ont été faites, suivies d'une coloration à l'hématoxyline éosine safran.

Une relecture histologique des cas a été réalisée au microscope optique en précisant :

- Le type histologique : fusiforme, épithélioïde et mixte.
- L'index mitotique.
- Le risque métastatique selon la classification de Miettinen.

Tableau 3 : Classification du risque selon Miettinen [116]

Groupe	Paramètres de la tumeur		Caractérisation du risque de métastases en fonction de la localisation des GIST (% de patients avec progression tumorale durant le suivi)			
	Taille	Index mitotique	Estomac	Jejunum et Ileum	Duodénum	Rectum
1	≤ 2 cm	≤ 5 / 50 CFG	aucun (0%)	aucun (0%)	aucun (0%)	aucun (0%)
2	> 2 ≤ 5 cm	≤ 5 / 50 CFG	très bas (1,9%)	bas (4,3%)	bas (8,3%)	bas (8,5%)
3a	> 5 ≤ 10 cm	≤ 5 / 50 CFG	bas (3,8%)	modéré (24%)		
3b	> 10 cm	≤ 5 / 50 CFG	modéré (12%)	élevé (52%)	élevé** (34%)	élevé** (57%)*
4	≤ 2 cm	> 5 / 50 CFG	(0%)*	(50%)*		élevé (54%)*
5	> 2 ≤ 5 cm	> 5 / 50 CFG	modéré (16%)	élevé (73%)	élevé (50%)	élevé (52%)
6a	> 5 ≤ 10 cm	> 5 / 50 CFG	élevé (55%)	élevé (85%)		
6b	> 10 cm	> 5 / 50 CFG	élevé (86%)	élevé (90%)	élevé** (86%)	élevé** (71%)

2. Etude immunohistochimique :

Une étude immunohistochimique a été faite selon une technique automatisée (Automate Ventana Benchmark ULTRA : Figure 22) en utilisant un panel d'anticorps : le CD117 (YR145) et le DOG1 (SP31), mais aussi le CD34, l'AML et la PS100 qui ont un intérêt pour le diagnostic différentiel.

Tableau 6 : Marqueurs employés dans la démarche diagnostique et clones correspondant

Anticorps	Clone	Laboratoire
DOG1	(SP31) Rabbit monoclonal Antibody	Référence :Cell Marque Corporation USA 6600 Sierra College Blvd Rocklin, CA 95677
CD34	(QEnd/10) Primary Antibody 5 ml (0,8ug/ml)	Référence :Ventana Medical Systems, Inc. 1910E. Innovation Park Drive Tucson, Arizona 85755 USA
CD117	Pathway Anti-c-kit (9-7) Primary Antibody 5 ml (5ug/ml)	Référence :Ventana Medical Systems, Inc
AML	Actin, Smooth Muscle (1A4) Mouse monoclonal Antibody (0,02 ug/ml)	Référence :Cell Marque Corporation USA
PS100	Anti-S100P (1b/f5) Mouse Monoclonal Primary Antibody (0,54 ug/ml)	Référence :Cell Marque 6600 Sierra College Blvd, Rocklin, CA 96677 USA



Figure 22 : Automate d'Immunohistochimie

3. Biologie moléculaire :

- 1) L'étude moléculaire a été réalisée au niveau de l'unité de pathologie moléculaire du CHU HASSAN II de Fès en collaboration avec l'institut Bergonié de Bordeaux dans le cadre d'un projet de collaboration franco-marocain.
- 2) La recherche de la mutation des gènes *KIT* et *PDGFRA* a été réalisée dans 41 cas.
- 3) La recherche des mutations a été basée sur la fréquence des mutations sur les différents exons examinés commence par la recherche de la mutation de l'exon 11 de *KIT*, et en cas de négativité, se poursuit par la recherche de la mutation des exons 9 de *KIT* et 18 de *PDGFRA*. Devant la négativité de ces derniers, seront alors rechercher les mutations des exons 12, 13, 14 et 17 (Figure 24 : Arbre décisionnel).

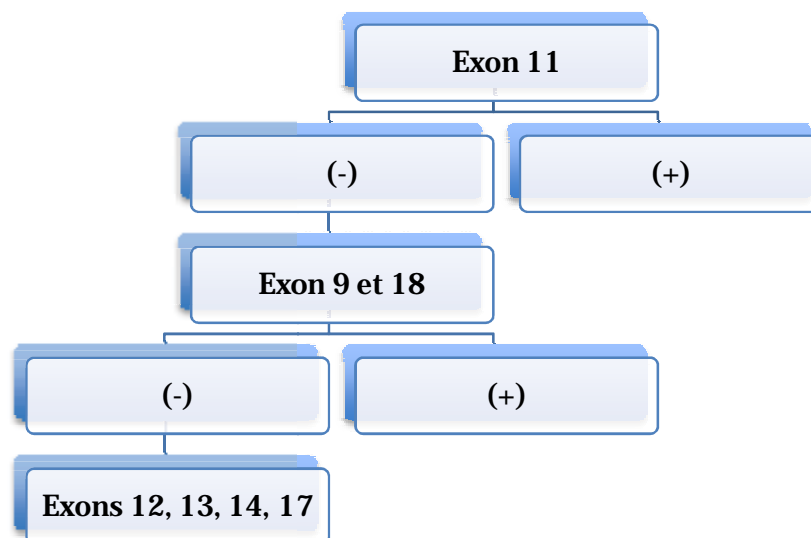


Figure 24 : Arbre décisionnel à la recherche de mutation de KIT et PDGFRA

4) Les mutations sur les différents exons sont mutuellement exclusives.

Ø Etapes de l'analyse moléculaire :

a. Phase pré analytique :

- i. Avant l'extraction d'ADN, nous avons entouré la zone tumorale la plus représentative de la tumeur et le pourcentage de cellules tumorales était > 95 % dans tous les cas.
- ii. Ensuite nous avons procédé au forage du fragment tumoral à partir du bloc de paraffine (Figure 23).
- iii. Après extraction de l'ADN à partir d'un tissu tumoral, un dosage quantitatif de l'ADN est nécessaire avant la technique PCR.



Figure 23 : Zone tumorale entourée

b. Phase analytique :

Les différents exons étaient amplifiés par PCR ou réaction de polymérisation en chaîne, en utilisant les amorces figurant sur le (Tableau 7)

Tableau 7 : Amorces utilisées dans les réaction de polymérisation en chaîne à la recherche de mutation de C-KIT et PDGFR :

Gène recherché		Amorces utilisées
<i>C-KIT 11</i>	F11 +	CCAGAGTGCTCTAATGACTG (20nt)
	F11 -	GGAAGCCACTGGAGTTCCTT (20nt)
<i>C-KIT 9</i>	B9 +	AGCCAGGGCTTTTGTCTTCT (20nt)
	B9 -	CAGAGCCTAAACATCCCCTTA (21nt)
<i>C-KIT 13</i>	B13 +	CATGCGCTTGACATCAGTTT (20nt)
	B13 -	CAATAAAAGGCAGCTTGGACA (21nt)
<i>C-KIT 17</i>	B17 +	TGGTTTTCTTTTCTCCTCCAA (21nt)
	B17 -	TGCAGGACTGTCAAGCAGAG (20nt)
<i>PDGFR12</i>	P12 +	TCCAGTCACTGTGCTGCTTC (20nt)
	P12 -	GCAAGGGAAAAGGGAGTCTT (20nt)
<i>PDGFR 14</i>	P14 +	TGGTAGCTCAGCTGGACTGAT (21nt)
	P14 -	GGGATGGAGAGTGGAGGATT (20nt)
<i>PDGFR 18</i>	P18 +	TACAGATGGCTTGATCCTGAGT (22nt)
	P18 -	AGTGAAGGAGGATGAGCCTG (20nt)

La détection et l'analyse des produits PCR par électrophorèse se fait sur gel d'agarose pour éliminer une éventuelle contamination et savoir diluer le produit de PCR.



Figure 25 : Thermocycleur

Réaction de séquençage des produits PCR :

- La réaction de séquence que l'on utilise au laboratoire repose sur la méthode de SANGER ou méthode des interrupteurs de chaîne, adaptée à la fluorescence.
- Les séquences d'ADN sont déterminées par séquençage automatique selon la méthode de Sanger dans un séquenceur huit capillaire 3500 Dx.



Figure 26 : Séquenceur Huit capillaire 3500 Dx

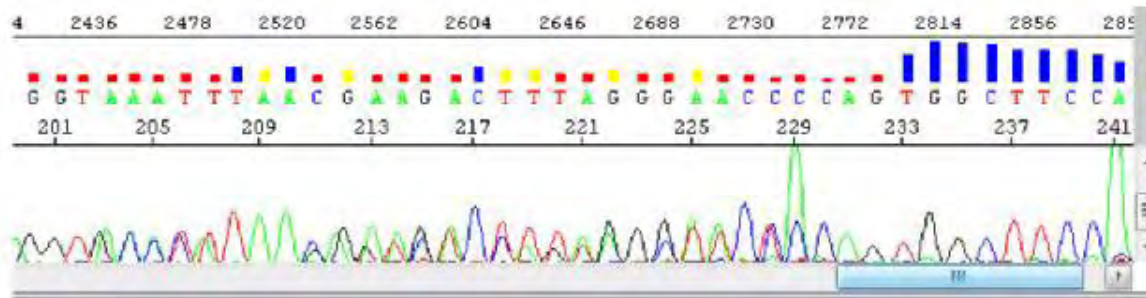
Une fois la réaction de séquençage terminée, la taille des fragments obtenus est déterminée par une chromatographie. Le séquenceur détecte la fluorescence sortant des colonnes de chromatographie repérant ainsi les fragments d'ADN et leur taille précise. Le résultat est présenté dans l'appareil sous forme de courbes présentant la fluorescence détectée et l'interprétation qui en est faite en terme de nucléotides.

Le pic en bleu correspond à la cytosine, le pic en rouge à la thymine, le pic en vert à l'adénine et le pic en noir à la guanine.

L'analyse de l'électrophorégramme obtenu se base sur la lecture de toutes les bases nucléotidiques. On note la présence d'une mutation lorsqu'il y a une substitution insertion ou délétion d'une base par une autre. Cette mutation peut être

homozygote lorsqu'elle est portée par les 2 allèles, ou encore hétérozygote lorsqu'elle est portée par un seul allèle.

La mutation trouvée sur le brin sens a été vérifiée sur le brin anti-sens.



Epiloon
Risque intermédiaire
c.1655_1668delinsCA (p.Met552_Gln556delinsThr)

***Figure 27 : Séquençage selon la méthode de Sanger avec détection d'une délétion
insertion***

c. Phase post analytique :

Après séquençage et validation des résultats avec le pathologiste, on procède à la rédaction du compte rendu (Figure 28).

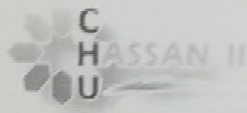
ROYAUME DU MAROC MINISTÈRE DE LA SANTÉ CENTRE HOSPITALIER UNIVERSITAIRE HASSAN II, FÈS LABORATOIRE CENTRAL D'ANALYSES MÉDICALES			
			
UNITE DE PATHOLOGIE MOLECULAIRE			
Recherche de mutations somatiques <i>KIT</i> et <i>PDGF</i>			
Numéro :		IP :	
▪ Patient	Nom :	Age :	Sexe :
RENSEIGNEMENTS ANATOMO-PATHOLOGIQUES			
• Type de prélèvement : masse grêle			
• Type histologique et état tumoral: Aspect histologique d'une tumeur fusocellulaire évoquant une tumeur stromale digestive ou une tumeur musculaire lisse			
MÉTHODE			
• La recherche de mutation de l'exon 9 du gène <i>KIT</i> a été réalisée par PCR et séquençage des produits d'amplification du gène cité. L'analyse a été effectuée à partir d'ADN somatique (tissu fixé et inclus en paraffine) comportant 99% de cellules tumorales.			
Conclusion/Interprétation :			
Présence de la mutation c.1504-1509 dup (p.Ala 502_Tyr 503) de l'exon 9 du gène <i>KIT</i> conférant une sensibilité à l'imatinib (800mg).			
Pathologiste		Biologiste moléculaire	

Figure 28 : Compte rendu délivré au patient après analyse moléculaire : cas d'un GIST grêlique porteuse d'une mutation au niveau de l'exon 9 de c-KIT diagnostiquée et répertoriée à l'unité de pathologie moléculaire du CHU Hassan II de Fès :

4. Recueil des données :

Nous avons répertorié un certain nombre de données sur une fiche de saisie (fiche d'exploitation ci-dessous), à partir des dossiers des patients et de la base d'exploitation de donnée HOSIX.

Fiche d'exploitation (page 1/2)○ **Données épidémiologiques :**§ **Age** au moment du diagnostic.§ **Sexe**.○ **Données cliniques :** Circonstances de découverte○ **Données anatomopathologiques :**§ **Type de prélèvement :** biopsie et / ou pièce d'exérèse.§ **Type histologique :** fusiforme, épithélioïde ou mixte.§ **Présence ou pas de nécrose.**§ **Caractéristiques immunohistochimiques de la tumeur :**

- Marquage par le CD117.
- Marquage par le DOG1.
- Marquage par le CD34.
- Marquage par la PS100.
- Marquage par l'AM.

§ **Critères histopronostiques en se référant à la classification de Miettinen :**

- Le siège anatomique.
- La taille.
- L'index mitotique.

○ **Les résultats de la biologie moléculaire :**§ **Gène muté (C-KIT, PDGFRA).**§ **Exon intéressé par la mutation.**§ **Type de mutation.**

Fiche d'exploitation (page 2/2)○ **La prise en charge thérapeutique :**

§ Chirurgicale : Type de chirurgie.

§ Imatinib : En néoadjuvant et / ou en adjuvant.

○ **L'évolution du patient :**

§ Vivant bien portant.

§ Vivant avec GIST stable.

§ Décédé d'une GIST ou d'une complication liée à une GIST.

§ Décédé d'une autre cause.

§ Perdu de vue (PDV) stable aux dernières nouvelles.

§ Perdu de vue (PDV) avec GIST en progression.

§ Perdu de vue (PDV) après diagnostic histologique n'ayant pas bénéficié d'un suivi.

5. Analyse statistique :

Les données statistiques ont été calculées en utilisant le logiciel SPSS version 20.

Une analyse descriptive a été faite, les variables qualitatives ont été présentées sous forme de pourcentage et les variables quantitatives sous forme de moyennes +/- écart type et de médianes.

Pour chaque test statistique utilisé, le test était considéré comme significatif lorsque p (degré de signification) était inférieur à 0,05.

Pour la comparaison de deux pourcentages ou plus, nous avons utilisés le test de khi-2.

Pour la comparaison de deux moyennes, nous avons utilisés le test de student.

La description du taux de survie sans progression a été effectué par la méthode de Kaplan-Meier, les critères de jugement (progression ou décès) étant soumis à censure. L'identification des facteurs associés à la survie sans progression a été réalisée en utilisant le test de Log Rank.

IV. Résultats : Descriptif de la population :

A. Description de la population :

Après avoir éliminer 2 cas qui ne correspondaient pas à des GIST après relecture histologique, nous avons retenu 59 cas de GIST qui représentaient 1,96 % de l'ensemble des cancers digestifs diagnostiqués et répertoriés au service d'anatomopathologie du CHU Hassan II de Fès durant la période d'étude (de 2009 à 2016).

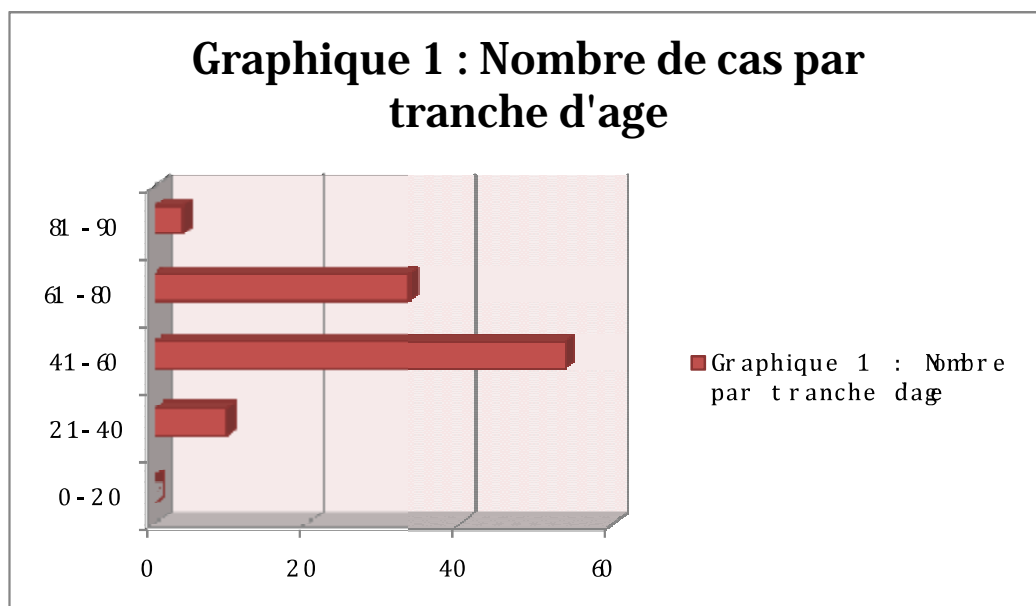
1. Age :

L'âge de survenue de la tumeur variait entre 22 ans et 84 ans avec une moyenne de 56,71 +/- 13,01 ans.

L'âge médian est de 58 ans.

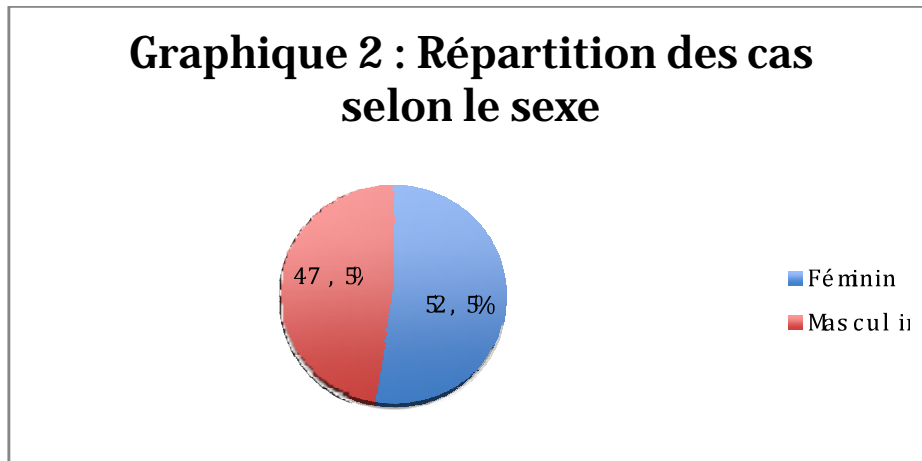
Les patients âgés entre 41 ans et 60 ans étaient les plus fréquemment touchés.

Aucun cas de GIST pédiatrique n'a été noté dans notre série durant la période d'étude.



2. Sexe :

Les deux sexes ont été représentés aux fréquences de 52,5 % pour le sexe féminin et 47,5 % pour le sexe masculin, avec une légère prédominance féminine (sex-ratio F/M = 1,11).



3. Circonstances de découverte :

La symptomatologie clinique des tumeurs stromales varie sensiblement selon le volume, la localisation mais aussi le mode de développement de ces tumeurs ; aussi dans notre étude, les circonstances de découverte étaient variables représentées par :

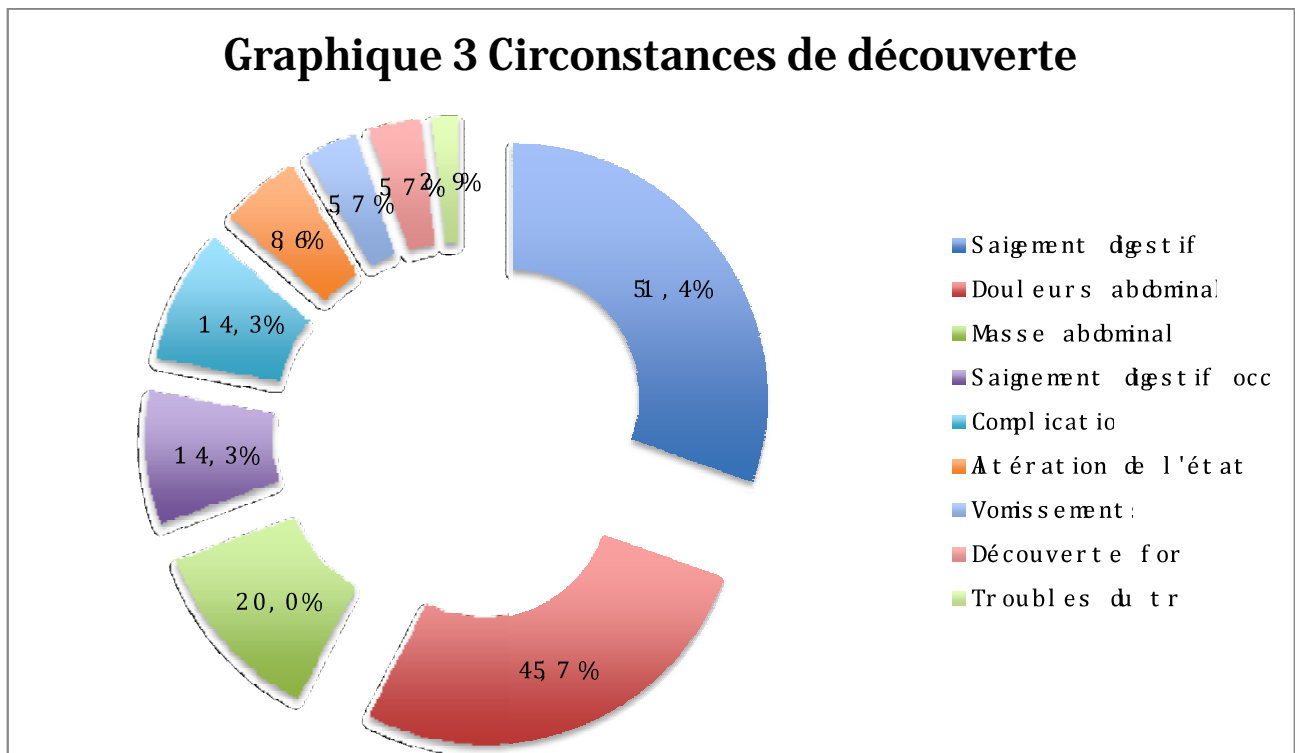
- Une hémorragie digestive aigue ou occulte dans respectivement 51,4 % et 14,3 % des cas.
- Des douleurs abdominales de siège variable dans 45,7 % des cas.
- Une augmentation du volume abdominal ou la palpation d'une masse abdominale dans 20 % des cas.
- Des signes généraux ou fonctionnels non spécifiques tels que altération de l'état général, vomissements et troubles du transit dans respectivement 8,6 %, 5,7% et 2,9 % des cas.
- Une complication révélée par un tableau d'urgence abdominale dans 14,3 % des cas sous forme :

§ D'un syndrome occlusif dans 8,6 % des cas.

§ D'une péritonite sur perforation tumorale dans 2,9 % des cas.

§ D'un état de choc hémorragique compliquant un saignement digestif abondant dans 2,9 % des cas.

Par ailleurs, dans notre étude, la tumeur a été découverte fortuitement lors d'investigations effectuées pour une autre affection dans 5,7 % des cas.



4. Type de prélèvement : biopsie/pièce opératoire :

Dans notre série, des biopsies ont été réalisées par voie endoscopique dans 13,6 % des cas (n= 8) dont 5,08 % (n = 3) ont bénéficié d'une nouvelle analyse anatomo-pathologique sur pièce opératoire.

Le diagnostic a été posé sur pièce opératoire directement dans 76,27 % des cas (n = 45).

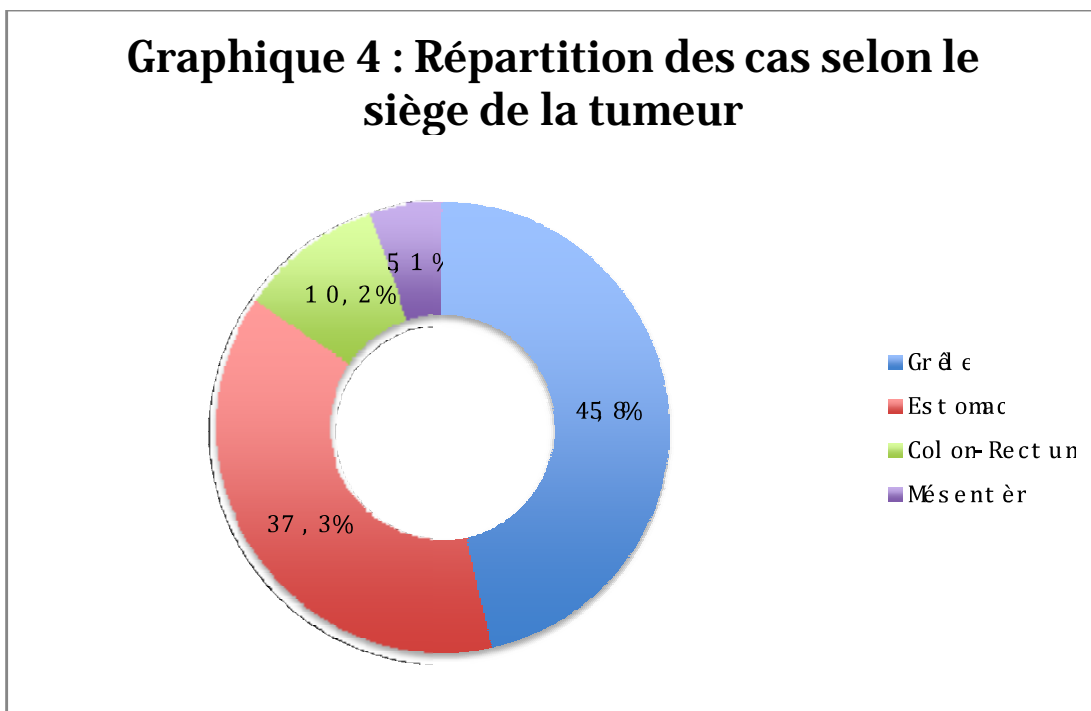
Des blocs ont été reçus pour relecture dans des cas 10,17 % des cas (n = 6).

5. Siège anatomique :

La localisation grêlique représentait 45,8 % des cas (n = 27), 37,3 % (n=22) des tumeurs siégeaient au niveau de l'estomac, 10,2 % (n= 6 cas) au niveau du colon ou du rectum, et 3 tumeurs au niveau du mésentère (5,1 %).

Dans un seul cas, le patient est décédé avant que la tumeur primitive n'ait été identifiée (Diagnostic sur biopsie d'une métastase hépatique).

Le grêle et l'estomac représentent ainsi les localisations les plus fréquentes dans notre contexte.

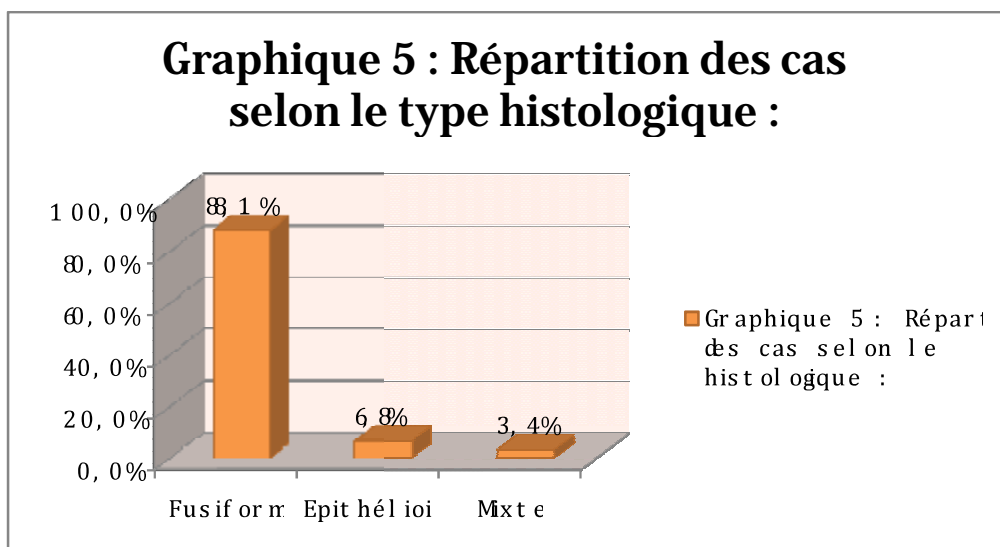


6. Type histologique :

Sur le plan histologique, la prolifération cellulaire tumorale était largement dominée par le type fusiforme qui a été retrouvé dans 88,1 % des cas (n = 52), le type épithélioïde n'ayant été mis en évidence que dans 6,8 % des cas (n = 4), et le type mixte dans 3,4 % des cas (n = 2).

A noter que la faible proportion de patients avec une GIST de type histologique mixte et épithélioïde biaisait certaines associations.

Dans 1 cas, le type histologique n'a pu être déterminé en raison de la réponse complète de la tumeur au traitement néoadjuvant alors que le compte rendu anatomopathologique initial réalisé à titre externe n'a pas pu être retrouvé.

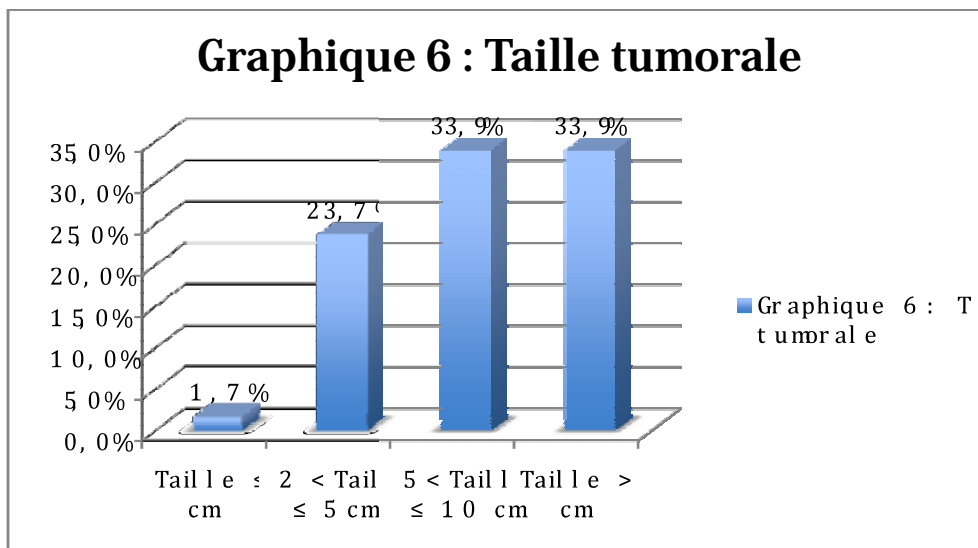


7. Taille :

En se référant à la classification de Miettinen, la taille de la tumeur était ≤ 2 cm dans 1,7 % des cas ($n = 1$), > 2 et ≤ 5 cm dans 23,7 % des cas ($n = 14$), > 5 et ≤ 10 cm dans 33,9 % des cas ($n = 20$), > 10 cm dans 33,9 % des cas ($n = 20$).

Dans 4 cas, la taille n'a pu être déterminée :

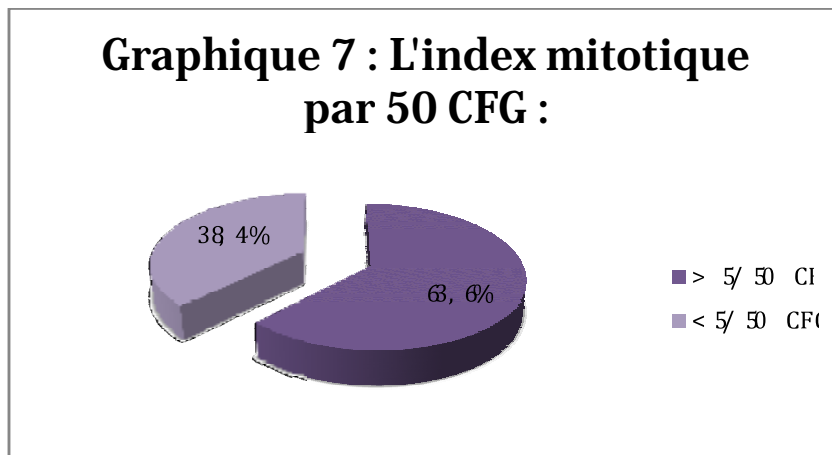
- **Dans 3 cas :** Il s'agissait de blocs adressés pour relecture pour lesquels la taille de la tumeur n'a pas été communiquée).
- **Dans 1 cas :** Il s'agissait d'un patient adressé pour PEC d'un adénocarcinome sigmoïdien avec notion de GIST opéré dans les antécédents sans que la taille de la tumeur n'ait pu être communiquée.



8. Index mitotique :

En se référant à la classification de Miettinen, les mitoses étaient supérieures à 5 mitoses/50 CFG dans 63,6 % des cas (n = 35) et inférieure à 5 mitoses/50 CFG dans 36,4 % des cas (n = 20).

Dans 4 cas, l'index mitotique n'a pu être déterminé vu le caractère biopsique de ces prélèvements.



9. Nécrose :

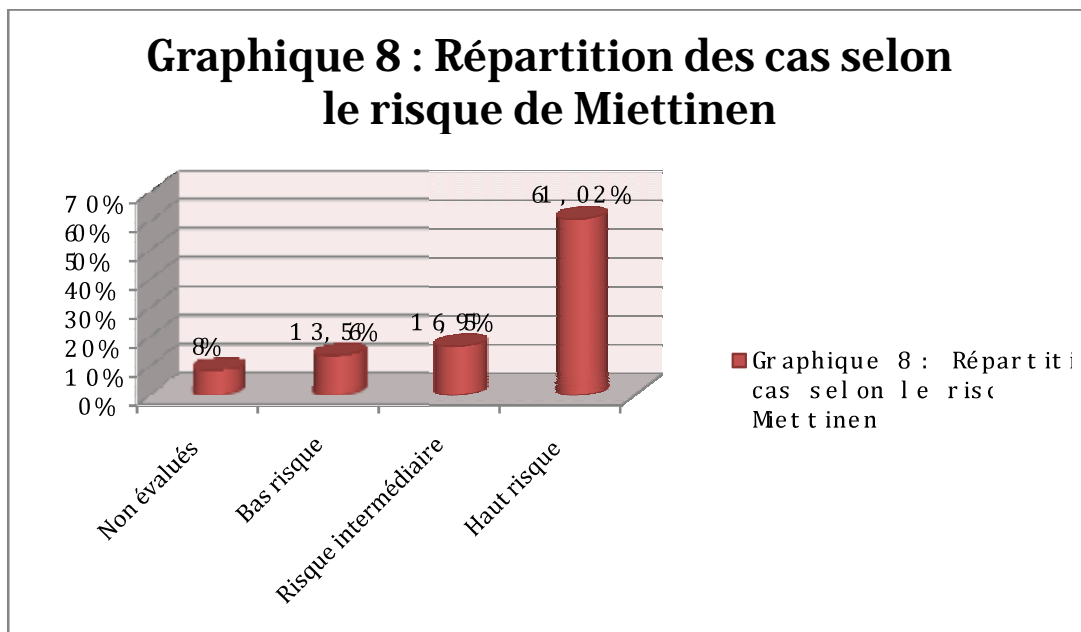
L'analyse histologique a mis en évidence la présence de matériel nécrotique dans 40 % des cas (n = 20).

10. Risque métastatique :

Selon la classification pronostic de Miettinen, 61,02 % des cas (n = 36) étaient de risque élevé de malignité, 16,95 % (n = 10) étaient de risque modéré, 13,56 % (n= 8) étaient de faible risque de malignité.

Dans 5 cas (soit 8,47% des cas), le risque de Miettinen n'a pu être évalué :

- **3 cas** : En raison de l'absence de communication de la taille tumorale (Biopsies adressées pour relecture).
- **1 cas** : Absence d'évaluation de l'index mitotique (prélèvement insuffisant).
- **1 cas** : Le siège n'a pas pu être déterminé (diagnostic porté sur biopsies de métastases hépatiques avec décès du patient avant exploration).



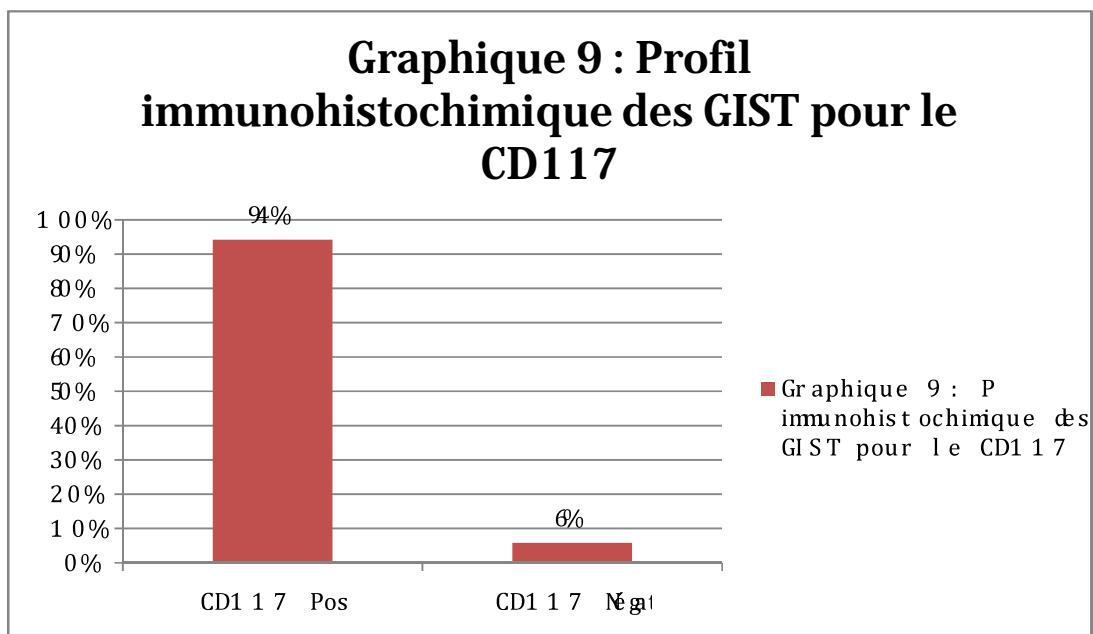
11. Immunohistochimie :

a. CD117 :

Dans notre série, l'analyse de l'expression du CD117 a été faite dans 88,1 % des cas (n = 52) :

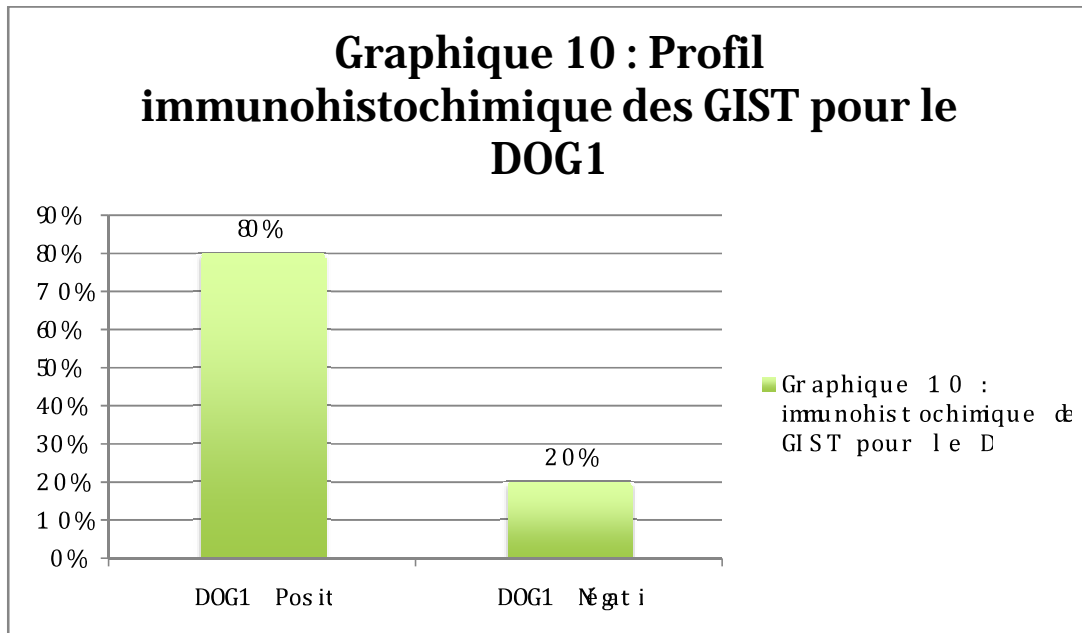
- 94,2 % des tumeurs chez qui l'analyse de l'expression du CD117 a été réalisée ont montré une forte expression du CD117 (n = 49), alors que l'immunomarquage est revenu négatif dans 5,8 % des cas (n = 3). Sur les 3 cas revenus négatifs, l'analyse immunohistochimique a été complétée dans 2 cas par la recherche d'une expression du DOG1 qui est également revenu négative, et le diagnostic de GIST a été finalement été confirmé par biologie moléculaire dans les 3 cas par la mise en évidence d'une mutation de l'exon 9 de c-kit dans 2 cas et d'une mutation de l'exon 18 de *PDGFRA* dans 1 cas.

Dans 7 cas, l'étude de l'expression de ce marqueur n'a pas pu être réalisée.



b. DOG1 :

L'expression du DOG1 a été recherchée dans 10 cas. Elle est revenue positive dans 8 cas soit un taux de 80 %.

**12. Données de la biologie moléculaire :**

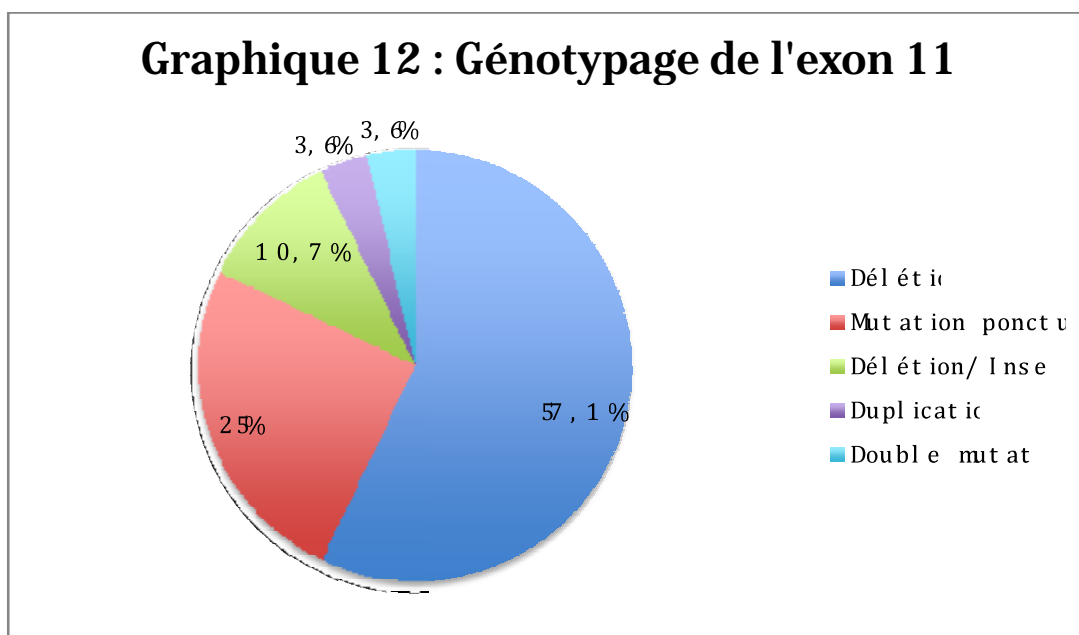
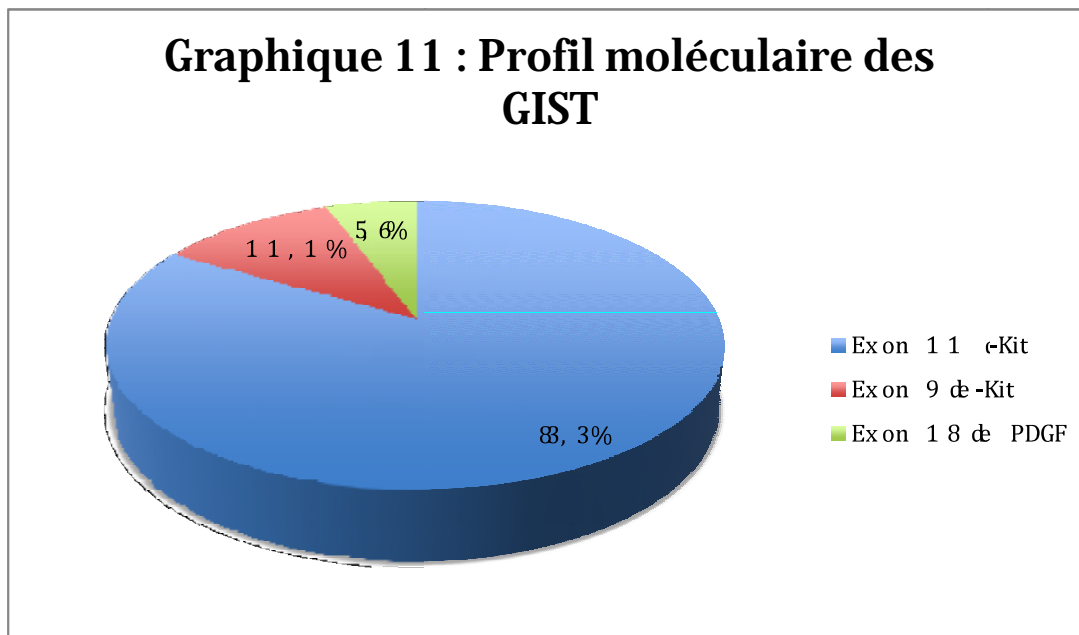
La recherche de mutation de *KIT* et/ou *PDGFRA* a été réalisée dans 41 cas.

Cette démarche commence par la recherche de la mutation de l'exon 11 de *KIT*, et si négatif, des exons 9 de *KIT* et 18 de *PDGFRA*. Devant la négativité de ces derniers, on enchaîne par les exons 12, 13, 14 et 17.

Dans notre étude, une mutation de l'exon 11 de *KIT* a été retrouvée dans 28 cas sur les 35 cas chez qui la mutation a été recherchée, soit dans 80 % des cas. Le type mutationnel était représenté par 16 délétions (57,1 % des cas), 3 délétions/insertions (10,7 % des cas), 7 mutations ponctuelles (25 % des cas), 1 duplication (3,6 % des cas) et une double mutation (3,6 % des cas). A noter que dans 7 cas de GIST confirmées par immunohistochimie, l'Adn était de mauvaise qualité ne permettant pas l'aboutissement de l'étude moléculaire.

Par ailleurs la recherche de mutations de l'exon 9 a été réalisé dans 8 cas et est revenue positive dans 4 cas (50 % des cas), correspondant tous à une duplication.

Enfin, la recherche de mutations de l'exon 18 a été réalisé dans 4 cas et est revenue positive dans 2 cas (soit 50 % des cas), correspondant à une substitution et une délétion.



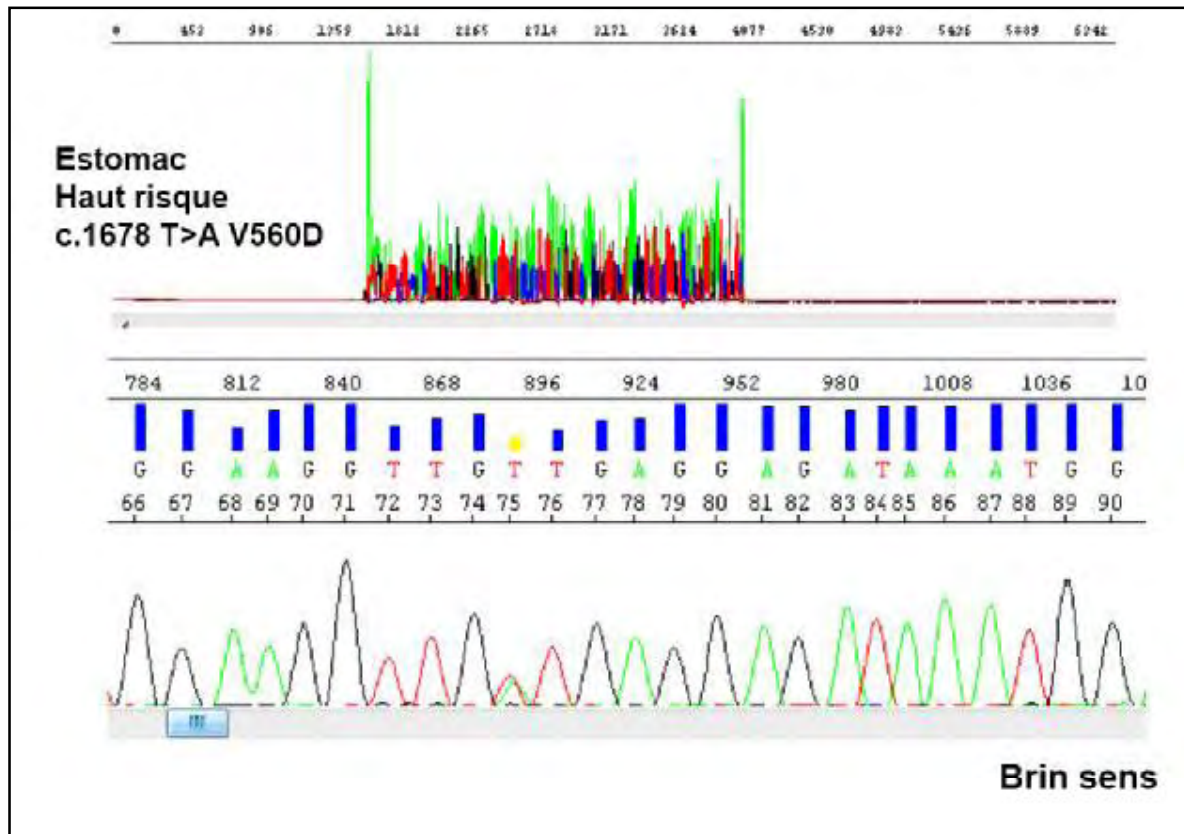


Figure 29 : Électrophorégramme mettant en évidence une mutation ponctuelle :

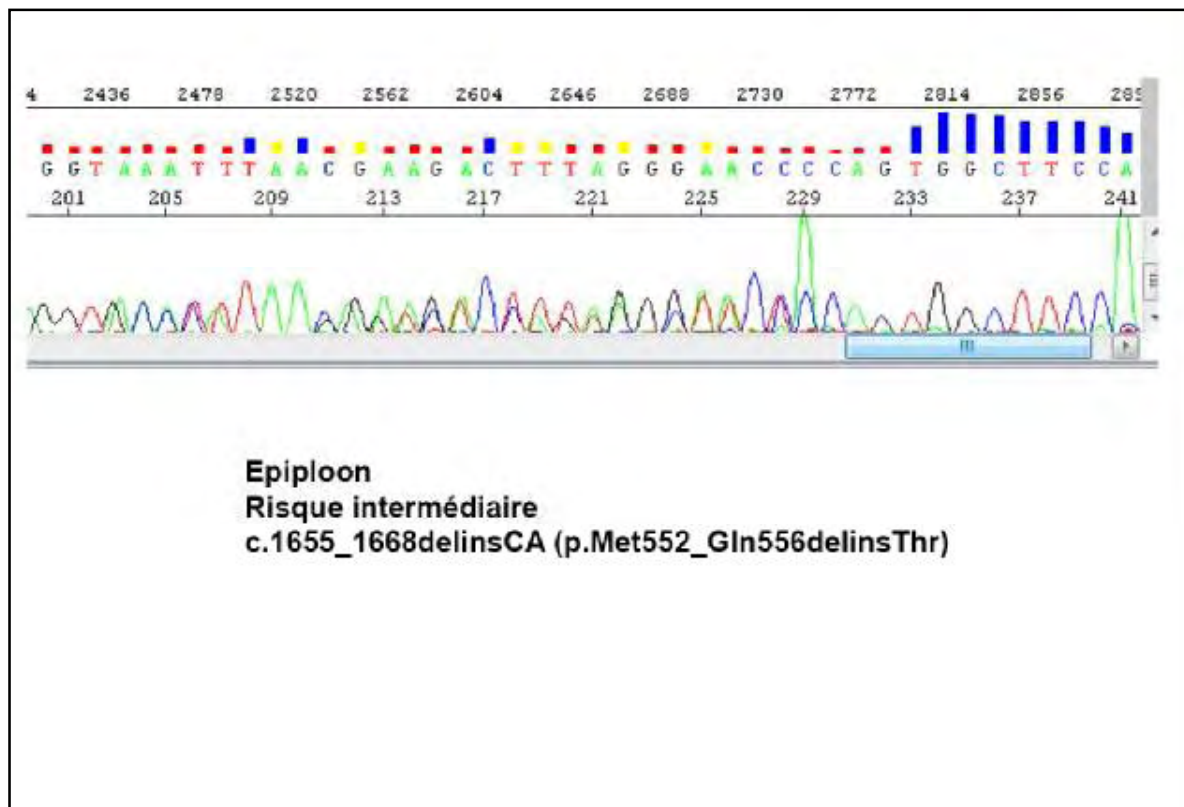


Figure 30 : Électrophorégramme mettant en évidence une délétion insertion :

13. Traitement reçu :

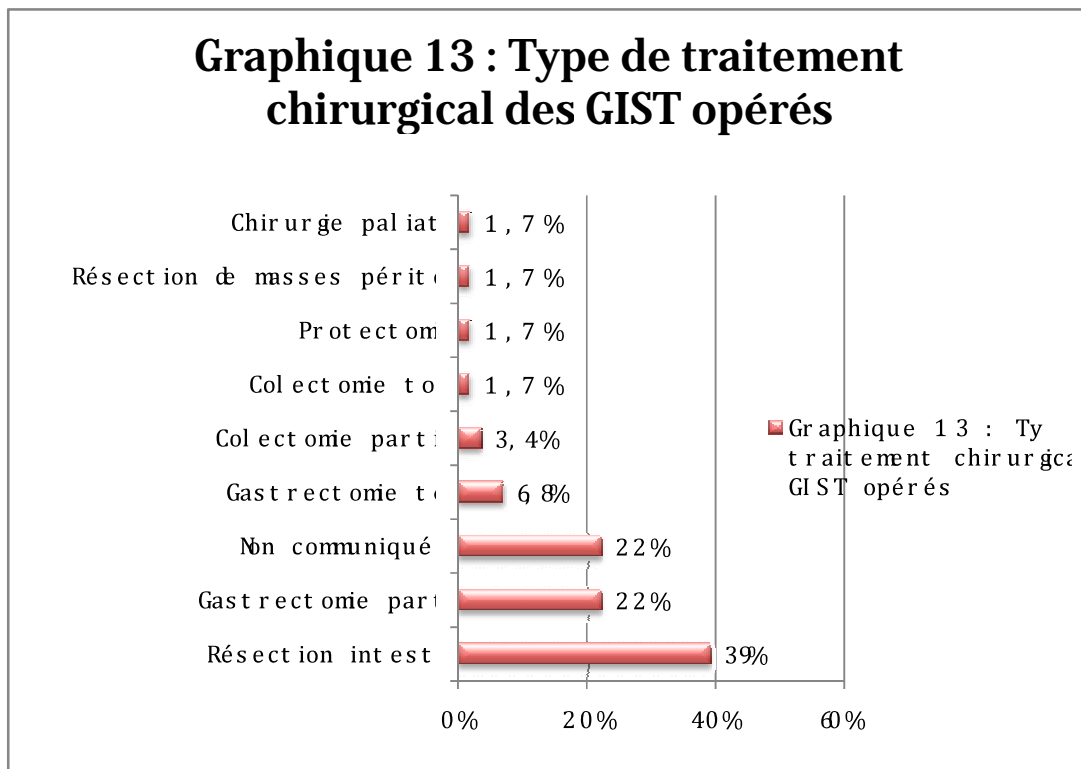
a. Traitement chirurgical :

52 patients ont bénéficié d'un traitement chirurgical, soit un taux de 88,1 % des cas, dont 3 cas (8,33 %) ont reçu une thérapie ciblée par Imatinib en néoadjuvant avant l'acte chirurgical en raison du caractère localement avancé de la tumeur. A noter que 2 autres patients sont actuellement en cours de traitement néoadjuvant en attente d'une amélioration avant l'acte chirurgical.

39 % des patients opérés ont bénéficiés d'une résection segmentaire emportant la tumeur avec anastomose termino-terminale (n = 23), 22 % des patients ont bénéficiés d'une gastrectomie partielle (n = 13), 6,8 % ont bénéficiés d'une gastrectomie totale (n = 4), 3,4 % ont bénéficié d'une colectomie partielle (n = 2), 1 patient a bénéficié d'une colectomie totale (n = 1), 1 patient a bénéficié d'une proctectomie totale (n = 1) et 1 patient a bénéficié de la résection de masses péritonéales (n = 1).

Dans 1 cas (1,7 %), un traitement palliatif (colostomie de décharge) a été réalisé en raison du stade avancé de la tumeur avec survenue de complications (syndrome occlusif).

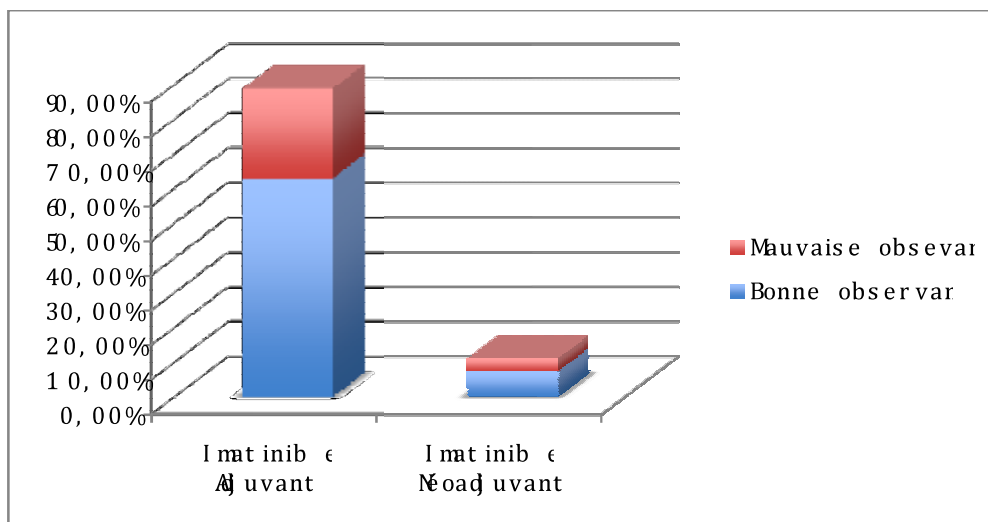
Dans 13 cas (22 %), le type de chirurgie n'est pas communiqué (Il s'agit essentiellement des cas adressés pour relecture.



b. Thérapie ciblée :

52,9 % des patients ont bénéficié d'un traitement par Imatinib (n = 32) dont :

- **27 cas (92,59 %) en adjuvant à la dose de 400 mg avec :**
 - § Une bonne observance chez 19 cas (62,96 %).
 - § Une mauvaise observance chez 8 cas (25,93 %).
- **5 cas (7,41 %) en néoadjuvant à la dose de 400 mg avec :**
 - § Une bonne observance chez 4 cas (7,41 %).
 - § Une mauvaise observance chez 1 cas (3,70 %).



Graphique 14 : Type de thérapie ciblée et observance

14. Evolution des patient ayant bénéficié d'un traitement par Imatinib :

Sur les 27 patients ayant bénéficiés d'une thérapie ciblée par Imatinib en adjuvant (n = 27) :

- 66,7 % des patients (n = 18) ont bien évolué.
- 11,1 % des patients (n = 3) ont présenté une résistance au traitement qui est corrélée dans 2 cas avec une mauvaise observance et dans 1 cas à la mise en évidence d'une mutation au niveau de l'exon 18 de *PDGFRA*.
- 11,1 % des patients (n = 3) ont présenté une rechute après arrêt du traitement indiqué par la RCP après stabilisation.
- Dans 11,1 % des cas (n = 3), l'évolution sous Imatinib n'a pu être évaluée car les patients ont été perdu de vu.

Sur les 5 patients ayant bénéficiés d'une thérapie ciblée par Imatinib en néoadjuvant (n = 5) :

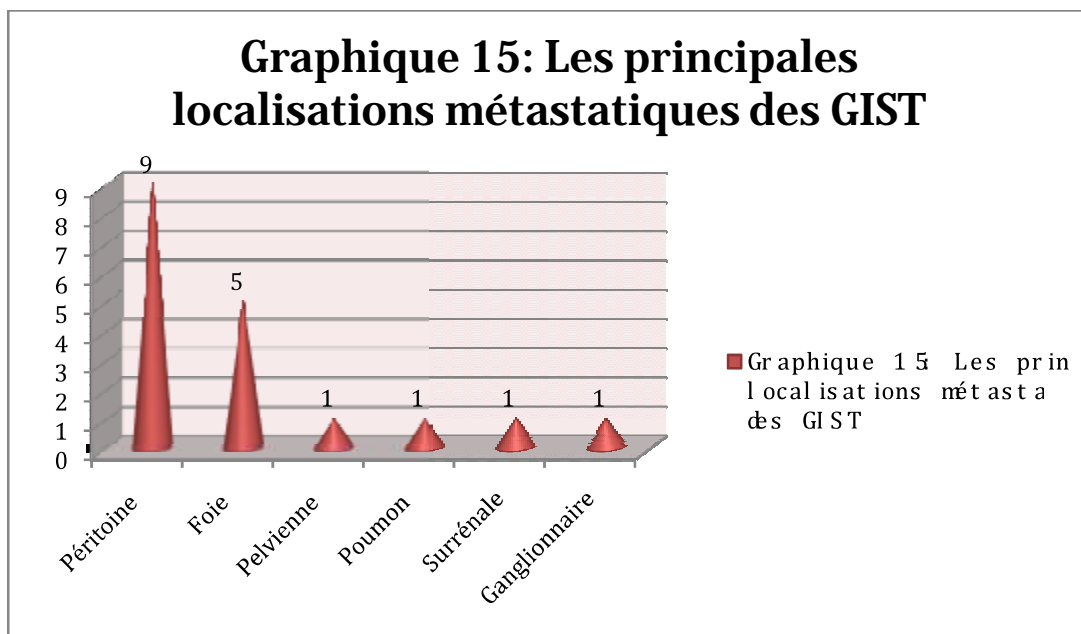
- 3 patients (60 % des cas) ont bien évolués.
- 2 patients ont présenté une résistance au traitement qui était corrélée dans 1 cas à une mauvaise observance et dans l'autre cas à la mise en évidence d'une mutation au niveau de l'exon 9 de *KIT*.

15. Métastases :

12 patients (soit 20,3 % des patients) ont présenté des métastases dont la moitié au cours du suivi, représentés essentiellement par des métastases péritonéales et hépatiques.

Tableau 8 : Tableau récapitulatif des localisations métastatiques en fonction du siège de la tumeur primitive :

Cas	Siège de la tumeur primitive	Siège de la ou des métastases
1	Estomac	Péritonéale
2	Estomac	Péritonéale
3	Estomac	Péritonéale - Surrénalienne - Hépatique
4	Estomac	Péritonéale - Pulmonaire - Ganglionnaire
5	Estomac	Hépatique
6	Grêle	Péritonéale
7	Grêle	Péritonéale - Pelvienne
8	Grêle	Hépatique
9	Colon	Péritonéale
10	Mésentère	Péritonéale
11	Mésentère	Péritonéale - Hépatique
12	Primitif non retrouvé (patient décédé avant)	Hépatique



16. Etat des patients aux dernières nouvelles :

40,7 % des patients (n = 24) sont actuellement vivant et bien portant au terme de l'année 2016.

5,1 % des patients (n = 3) sont actuellement vivant avec GIST stable.

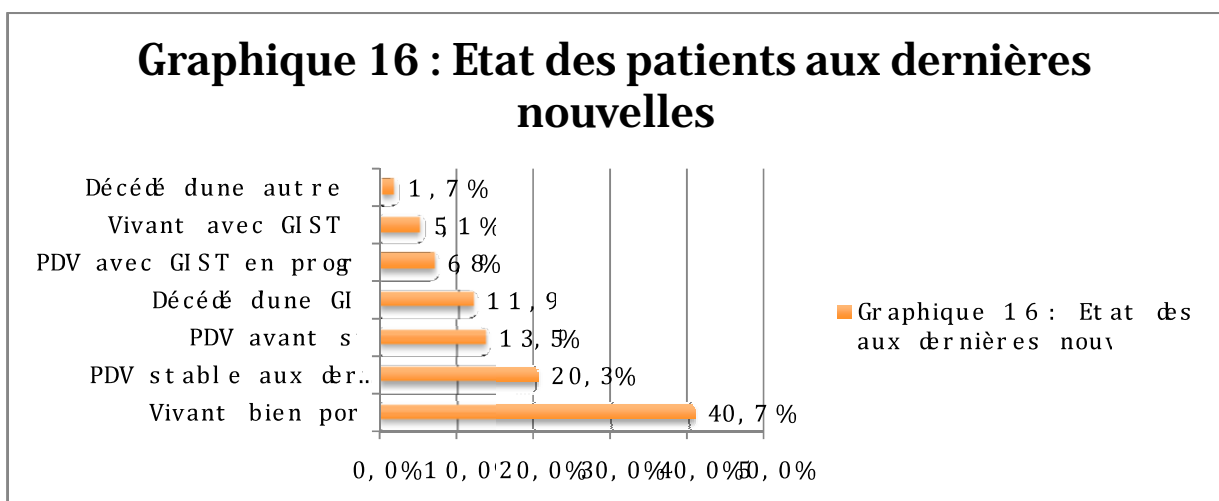
11,9 % des patients (n = 7) sont décédés d'une GIST ou d'une complication liée à une GIST, tous avant d'avoir pu bénéficier d'un suivi (décès à l'admission d'une complication).

1 cas (1,7 %) est décédé des suites des complications d'un carcinome épidermoïde pulmonaire synchrone

20,3 % des patients (n = 12) ont été perdu de vu (stable aux dernières nouvelles).

6,8 % des patients (n = 4) ont été perdu de vu (GIST en progression aux dernières nouvelles).

13,5 % des patients (n = 8) ont été perdu de vu avant même que l'évolution de la maladie n'ait pu être évaluée (Absence de suivi).



17. Délais de suivi :

Le délai de suivi des patients variait entre 1 et 69 mois avec une moyenne de 25,26 mois +/- 18,14 (n = 47).

Le délai de suivi médian était de 20 mois.

A noter que les patients décédés à l'admission (n = 7) ainsi que ceux ayant uniquement bénéficié d'un diagnostic anatomo-pathologique et/ou moléculaire (n= 4) n'ont pas été inclus dans l'évaluation du suivi.

B. Associations :

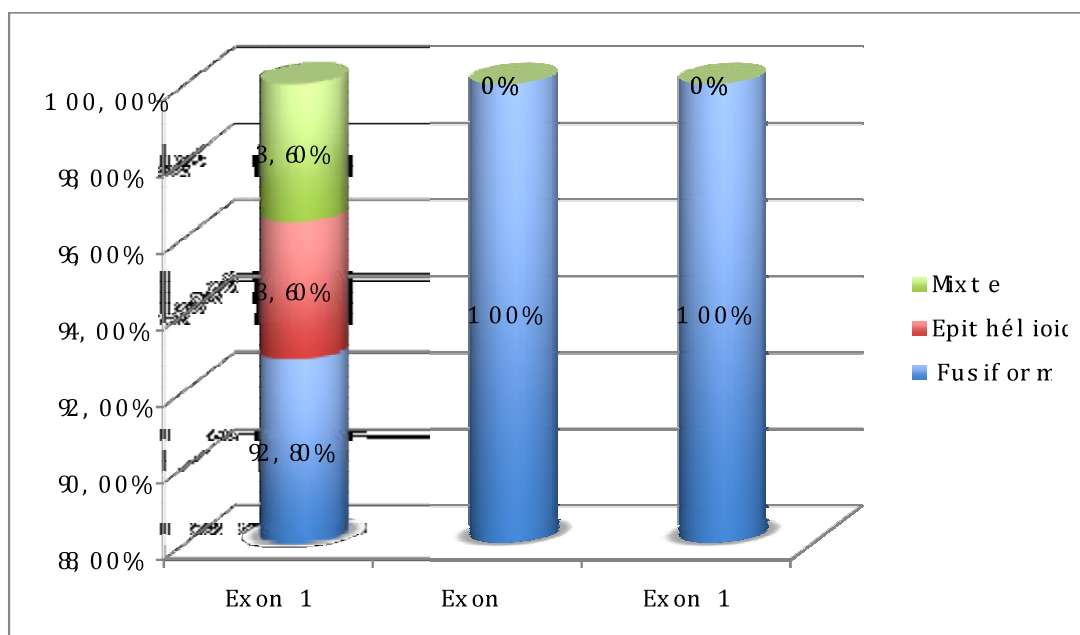
1. Association entre le génotype et le type histologique :

Cette association a pu être évaluée chez 34 patients chez qui nous disposions des deux variables à savoir le génotype et le type histologique.

Sur cette population de 34 patients :

- 28 patients (n = 28) étaient porteurs d'une mutation de l'exon 11 de *KIT*, laquelle était associée dans 92,8 % des cas (n = 26) au type histologique fusiforme, dans 3,6 % des cas (n = 1) au type histologique épithélioïde et dans 3,6 % des cas au type histologique mixte.
- 4 patients (n = 4) étaient porteurs d'une mutation de l'exon 9 de *KIT*, laquelle était associée dans 100 % des cas au type histologique fusiforme.
- 2 patients (n = 2) étaient porteurs d'une mutation de l'exon 18 de *PDGFRA*, laquelle était associée dans 100 % des cas au type histologique fusiforme.

Toutefois, nous n'avons pas pu conclure à une association statistique entre les deux variables à cause des effectifs insuffisants de l'étude ayant comme conséquence l'impossibilité d'utilisation du test de comparaison khi 2 (les effectifs théoriques sont inférieurs à 3).



GRAPHIQUE 17 : Association entre le génotype et le type histologique :

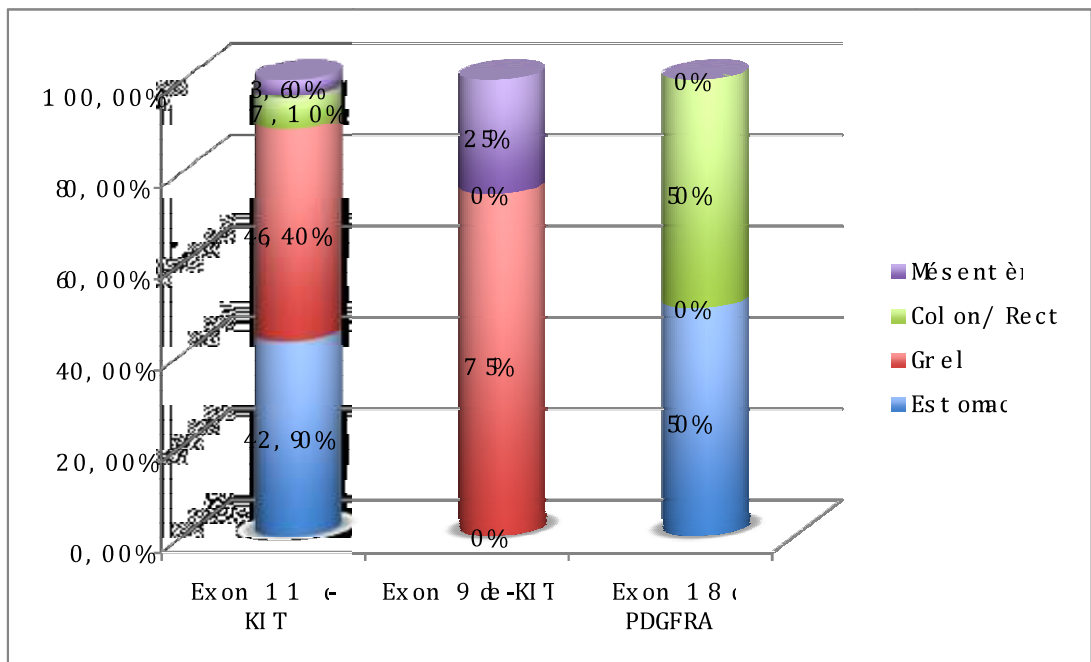
2. Association entre le génotype et le siège de la tumeur :

Cette association a pu être évaluée chez 34 patients chez qui nous disposions des deux variables à savoir le génotype et le siège de la tumeur.

Sur cette population de 34 patients :

- 28 patients (n = 28) étaient porteurs d'une mutation de l'exon 11 de *KIT*, laquelle était associée dans 42,9 % des cas (n = 12) à un siège gastrique, dans 46,4 % des cas (n = 13) à un siège grêlique, dans 7,1 % des cas (n = 2) à un siège colique et dans 3,6 % des cas à un siège méésentérique (n = 1).
- 4 patients (n = 4) étaient porteurs d'une mutation de l'exon 9 de *KIT*, laquelle était associée dans 75 % des cas (n = 3) à un siège grêlique et dans 25 % des cas (n = 1) à un siège méésentérique. On retrouve ici des résultats concordant avec la littérature ou la mutation de l'exon 9 de *KIT* est associée aux GIST de l'intestin grêle [98].
- 2 patients (n = 2) étaient porteurs d'une mutation de l'exon 18 de *PDGFRA*, laquelle était associée dans 50 % des cas (n = 1) à un siège gastrique et dans 50 % des cas (n = 1) à un siège colique (n = 1).

Toutefois, nous n'avons pas pu conclure à une association statistique entre les deux variables à cause des effectifs insuffisant de l'étude ayant comme conséquence l'impossibilité d'utilisation du test de comparaison khi 2 (les effectifs théoriques sont inférieurs à 3).



GRAPHIQUE 18 : Association entre le génotype et le siège de la tumeur :

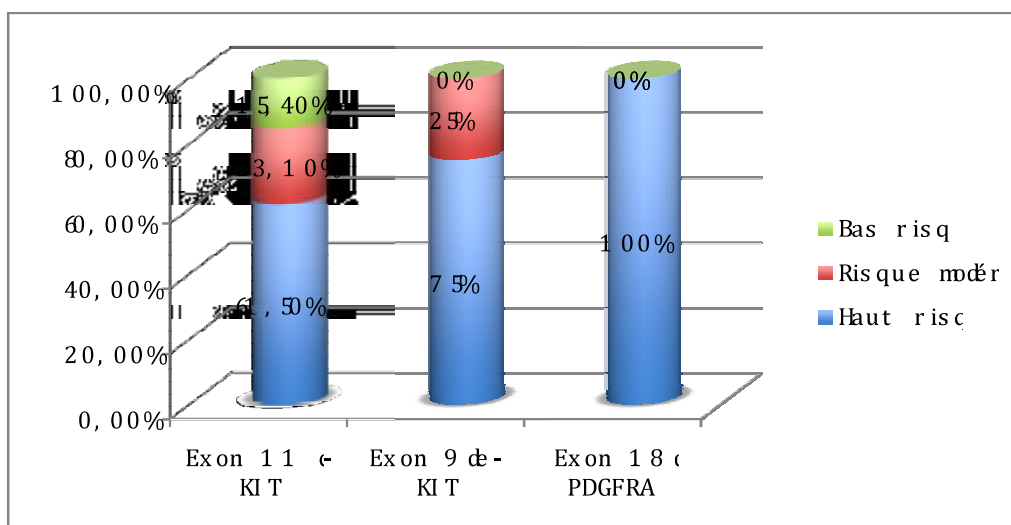
3. Association entre le génotype et le risque de Miettinen :

Cette association a pu être évaluée chez 32 patients chez qui nous disposions des deux variables à savoir le génotype et le risque selon Miettinen.

Sur cette population de 32 patients :

- 26 patients (n = 26) étaient porteurs d'une mutation de l'exon 11 de *KIT*, laquelle était associée dans 61,5 % des cas (n = 16) à une tumeur de haut risque, dans 23,1 % des cas (n = 6) à une tumeur de risque modéré et dans 15,4 % des cas (n = 4) à une tumeur de faible risque.
- 4 patients (n = 4) étaient porteurs d'une mutation de l'exon 9 de *KIT*, laquelle était associée dans 75 % des cas (n = 3) à une tumeur de haut risque et dans 25 % des cas (n = 1) à une tumeur de risque intermédiaire.
- 2 patients (n = 2) étaient porteurs d'une mutation de l'exon 18 de *PDGFRA*, laquelle était associée dans 100 % des cas (n = 2) à une tumeur de haut risque.

Toutefois, nous n'avons pas pu conclure à une association statistique entre les deux variables à cause des effectifs insuffisants de l'étude ayant comme conséquence l'impossibilité d'utilisation du test de comparaison khi 2 (les effectifs théoriques sont inférieurs à 3).



GRAPHIQUE 19 : Association entre le génotype et le risque selon Miettinen

4. Association entre le génotype et la réponse à l'Imatinib :

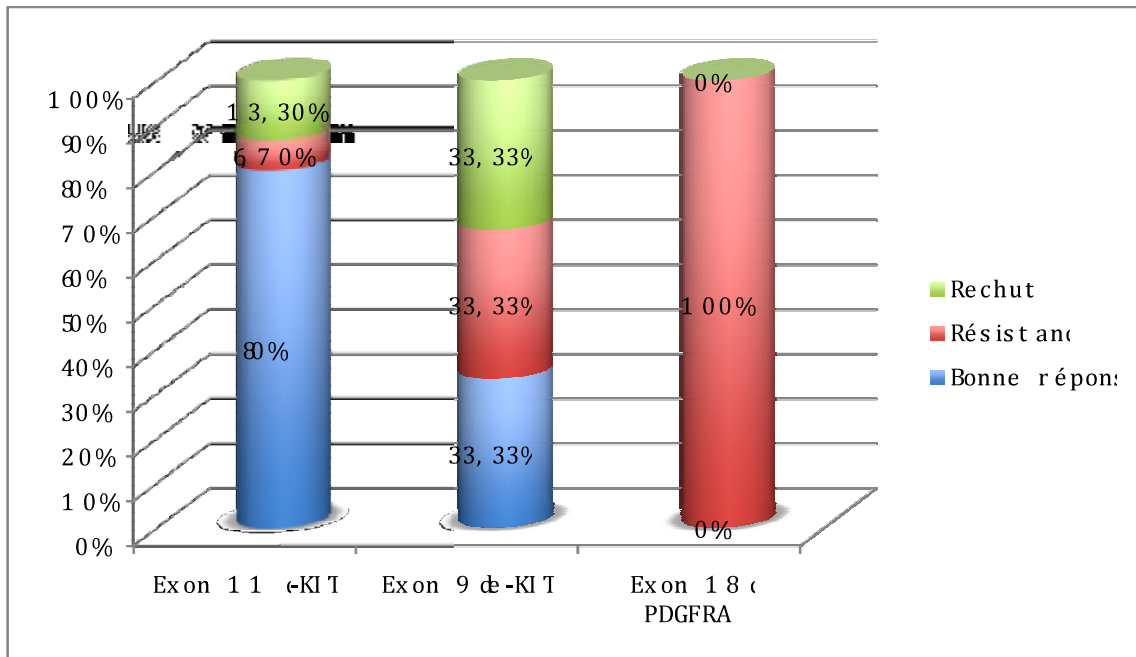
Cette association a pu être évaluée chez 19 patients chez qui nous disposions des deux variables à savoir le génotype et la réponse à l'Imatinib.

Sur cette population de 19 patients :

- 15 patients (n = 15) étaient porteurs d'une mutation de l'exon 11 de *KIT*, laquelle était associée dans 80 % des cas (n = 12) à une bonne réponse, dans 6,7 % des cas (n = 1) à une résistance au traitement (laquelle était associée à une mauvaise observance du traitement) et dans 13,3 % des cas (n = 2) à une rechute (laquelle était associée dans la moitié des cas à une mauvaise observance et dans l'autre moitié des cas à un arrêt du traitement indiqué par la réunion de concertation pluridisciplinaire pour stabilisation (RCP)).
- 3 patients (n = 3) étaient porteurs d'une mutation de l'exon 9 de *KIT*, laquelle était associée dans 33,33 % des cas (n = 1) à une bonne réponse, dans 33,33% des cas (n = 1) à une résistance (traitement prescrit en néoadjuvant à double dose) et dans 33,33 % des cas (n = 1) à une rechute (corrélée à un arrêt du traitement indiqué par la RCP).
- 1 patient (n = 1) étaient porteurs d'une mutation de l'exon 18 de *PDGFRA*, laquelle était associée dans 100 % des cas à une résistance au traitement.

Il semblerait donc que les tumeurs porteuses d'une mutation de l'exon 11 de *KIT* répondent mieux au traitement que celles porteuses d'une mutation de l'exon 9 de *KIT* et que les tumeurs porteuses d'une mutation de l'exon 18 de *PDGFRA* ne répondent pas au traitement par Imatinib.

Toutefois, nous n'avons pas pu conclure à une association statistique entre les deux variables à cause des effectifs insuffisant de l'étude ayant comme conséquence l'impossibilité d'utilisation du test de comparaison khi 2 (les effectifs théoriques sont inférieurs à 3).



GRAPHIQUE 20 : Association entre le génotype et la réponse à l'Imatinib :

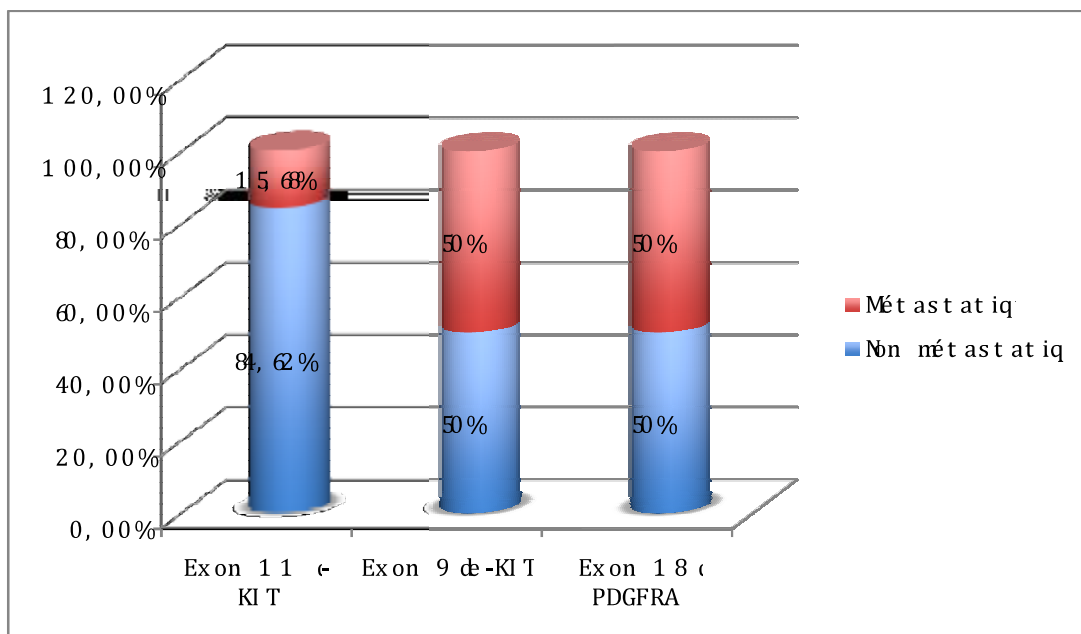
5. Association entre le génotype et le risque de survenue de métastases :

Cette association a pu être évaluée chez 32 patients chez qui nous disposons des deux variables à savoir le génotype et la survenue ou non de métastases.

Sur cette population de 32 patients :

- 26 patients (n = 26) étaient porteurs d'une mutation de l'exon 11 de *KIT*, laquelle était associée dans 15,38 % des cas (n = 4) à la survenue de métastases.
- 4 patients (n = 2) étaient porteurs d'une mutation de l'exon 9 de *KIT*, laquelle était associée dans 50 % des cas (n = 2) à la survenue de métastases.
- 2 patients (n = 2) étaient porteurs d'une mutation de l'exon 18 de *PDGFRA*, laquelle était associée dans 50 % des cas (n = 1) à la survenue de métastases.

Toutefois, nous n'avons pu conclure à une association statistique entre les deux variables à cause des effectifs insuffisants de l'étude ayant comme conséquence l'impossibilité d'utilisation du test de comparaison khi 2 (les effectifs théoriques sont inférieurs à 3).



GRAPHIQUE 21 : Association entre le génotype et le risque de survenue de métastases :

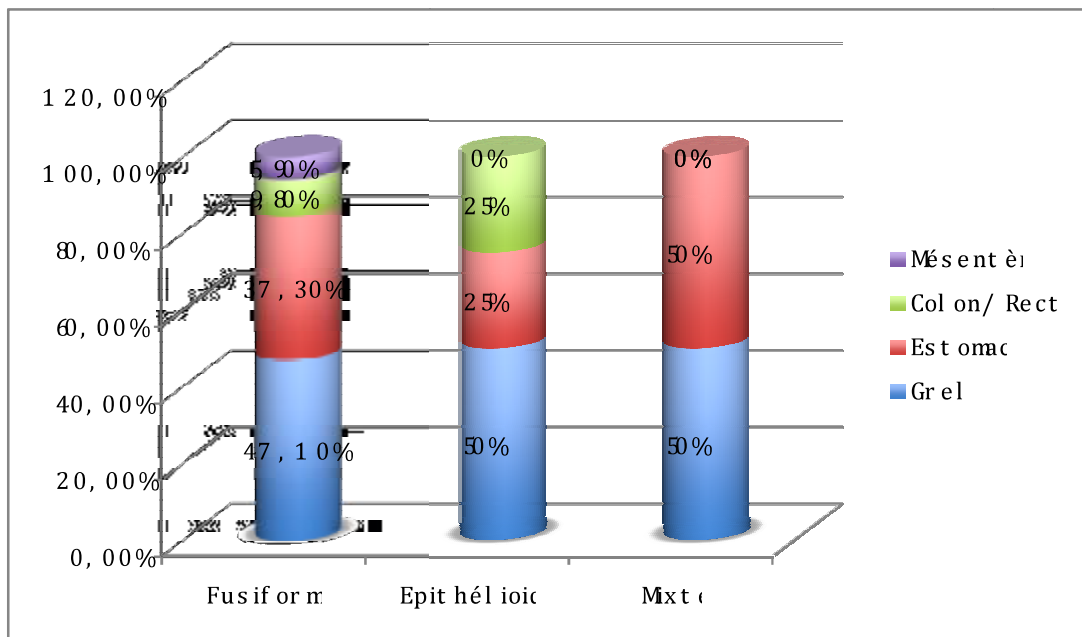
6. Association entre le type histologique et le siège de la tumeur :

Cette association a pu être évaluée chez 57 patients chez qui nous disposions des deux variables à savoir le type histologique et le siège de la tumeur.

Sur cette population de 57 patients :

- 51 patients (n = 51) étaient porteurs d'une tumeur de type histologique fusiforme, lequel était associé dans 47,1 % des cas (n = 24) à une localisation grêlique, dans 37,3 % des cas (n = 19) à une localisation gastrique, dans 9,8 % des cas (n = 5) à une localisation colique ou rectale et dans 5,9 % des cas (n = 3) à une localisation mésentérique.
- 4 patients (n = 4) étaient porteurs d'une tumeur de type histologique épithélioïde, lequel était associé dans 50 % des cas (n = 2) à une localisation grêlique, dans 25 % des cas (n = 1) à une localisation gastrique et dans 25 % des cas (n = 1) à une localisation colique ou rectale.
- 2 patients (n = 2) étaient porteurs d'une tumeur de type histologique mixte, lequel était associé dans 50 % des cas (n = 1) à une localisation grêlique et dans 50 % des cas (n = 1) à une localisation gastrique.

Toutefois, nous n'avons pas pu conclure à une association statistique entre les deux variables à cause des effectifs insuffisant de l'étude ayant comme conséquence l'impossibilité d'utilisation du test de comparaison khi 2 (les effectifs théoriques sont inférieurs à 3).



GRAPHIQUE 22 : Association entre le type histologique et le siège de la tumeur :

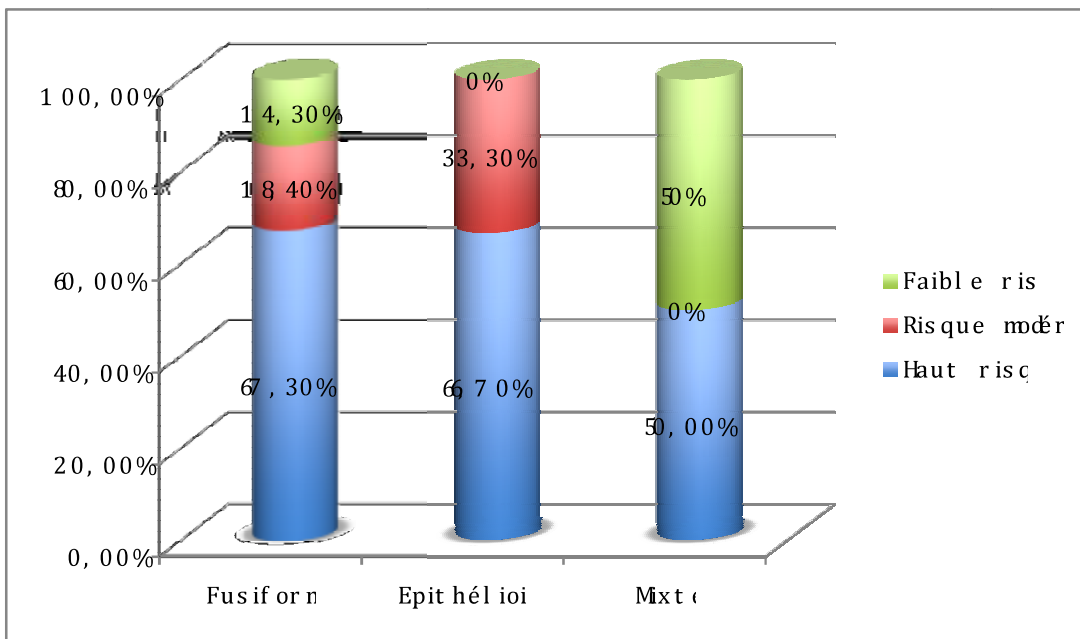
7. Association entre le type histologique et le risque de Miettinen :

Cette association a pu être évaluée chez 54 patients chez qui nous disposions des deux variables à savoir le type histologique et l'évaluation du risque selon Miettinen.

Sur cette population de 54 patients :

- 49 patients (n = 49) étaient porteurs d'une tumeur de type histologique fusiforme, lequel était associé dans 67,3 % des cas (n = 33) à une tumeur de haut risque, dans 18,4 % des cas (n = 9) à une tumeur de risque modéré et dans 914,3 % des cas (n = 7) à une tumeur de faible risque.
- 3 patients (n = 3) étaient porteurs d'une tumeur de type histologique épithélioïde, lequel était associé dans 66,7 % des cas (n = 2) à une tumeur de haut risque et dans 33,3 % des cas (n = 1) à une tumeur de risque modéré.
- 2 patients (n = 2) étaient porteurs d'une tumeur de type histologique mixte, lequel était associé dans 50 % des cas (n = 1) à une tumeur de haut risque et dans 50 % des cas (n = 1) à une tumeur de faible risque.

Toutefois, nous n'avons pas pu conclure à une association statistique entre les deux variables à cause des effectifs insuffisant de l'étude ayant comme conséquence l'impossibilité d'utilisation du test de comparaison khi 2 (les effectifs théoriques sont inférieurs à 3).



GRAPHIQUE 23 : Association entre le type histologique et le risque selon Miettinen :

8. Association entre le type histologique et la réponse à l'Imatinib :

Cette association a pu être évaluée chez 28 patients chez qui nous disposions des deux variables à savoir le type histologique et la réponse à l'Imatinib.

Sur cette population de 28 patients :

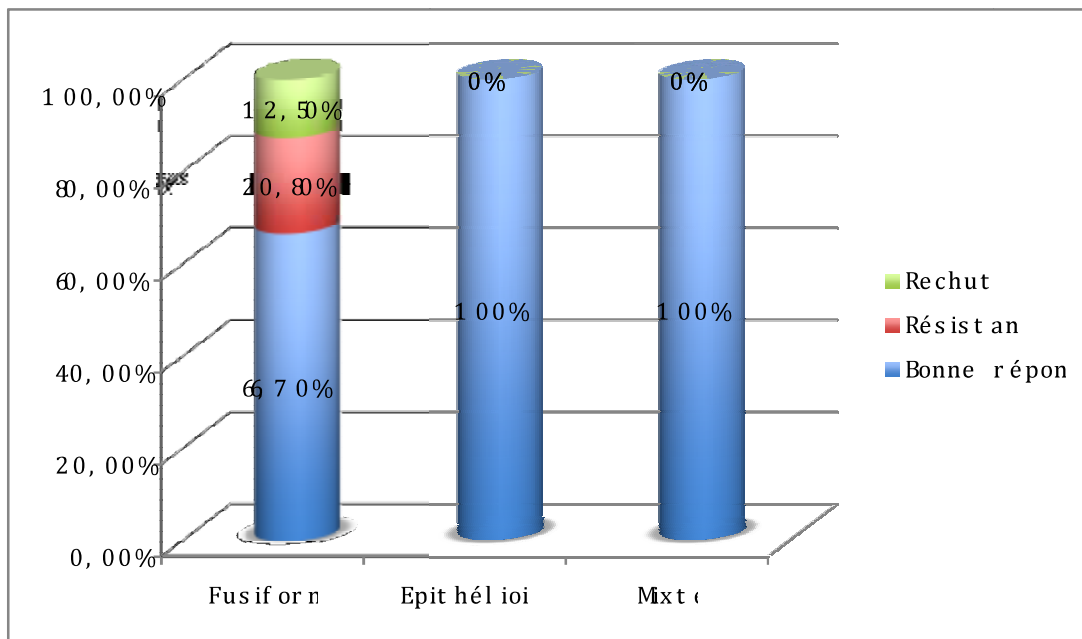
- 24 patients (n = 24) étaient porteurs d'une tumeur de type histologique fusiforme, lequel était associé dans 66,7 % des cas (n = 16) à une bonne réponse à l'Imatinib, dans 20,8 % des cas (n = 5) à une résistance à l'Imatinib et dans 12,5 % des cas (n = 3) à une rechute. A noter que :

§ Dans la population de type fusiforme résistante à l'Imatinib (n = 5), 3 cas étaient associés à une mauvaise observance, 1 cas était associé à une mutation de l'exon 9 de C-KIT et 1 cas était associé à une mutation de l'exon 18 de PDGFRA.

§ Dans la population de type fusiforme ayant présenté une rechute après traitement par Imatinib (n = 3), 3 cas ont rechuté après arrêt du traitement indiqué par la RCP pour stabilisation.

- 3 patients (n = 3) étaient porteurs d'une tumeur de type histologique épithélioïde, lequel était associé dans 100 % des cas (n = 3) à une bonne réponse à l'Imatinib.
- 1 patients (n = 1) étaient porteurs d'une tumeur de type histologique mixte, lequel était associé dans 100 % des cas (n = 1) à une bonne réponse à l'Imatinib.

Toutefois, nous n'avons pas pu conclure à une association statistique entre les deux variables à cause des effectifs insuffisant de l'étude ayant comme conséquence l'impossibilité d'utilisation du test de comparaison khi 2 (les effectifs théoriques sont inférieurs à 3).



GRAPHIQUE 24 : Association entre le type histologique et la réponse à l'Imatinib :

9. Association entre le type histologique et le risque de survenue de métastases :

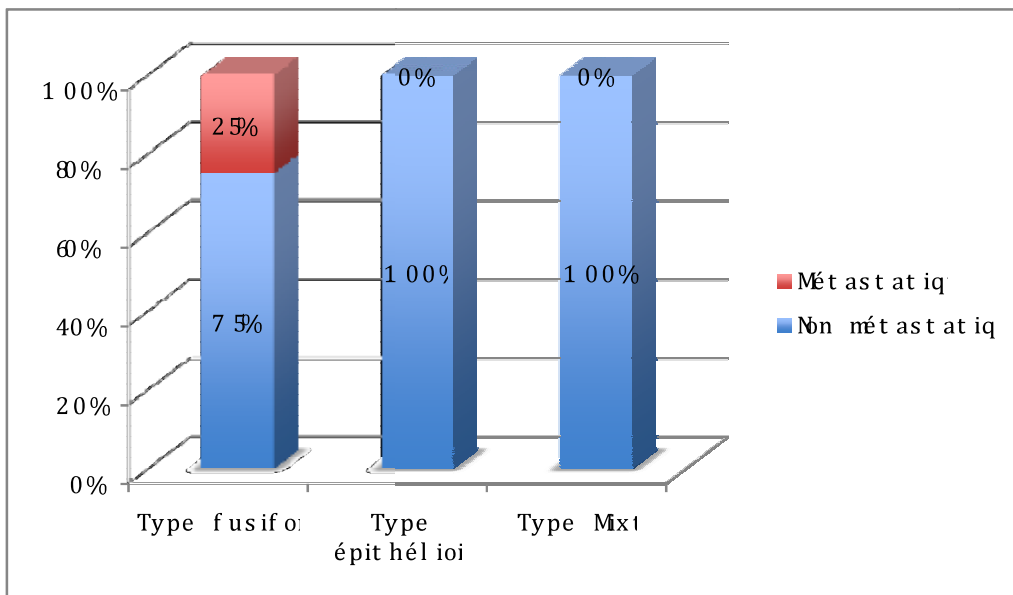
Cette association a pu être évaluée chez 52 patients chez qui nous disposions des deux variables à savoir le type histologique et la survenue ou non de métastases.

Sur cette population de 52 patients :

- 48 patients (n = 48) présentaient une prolifération tumorale de type fusiforme, laquelle était associée dans 25 % des cas (n = 12) à la survenue de métastases.
- 3 patients (n = 3) présentaient une prolifération tumorale de type épithélioïde, laquelle n'était dans aucun cas associée à la survenue de métastases.
- 1 patient (n = 1) présentait une prolifération tumorale de type mixte, laquelle n'était dans aucun cas associée à la survenue de métastases.

Ainsi, sur cette population de 52 patients (n = 52), 100 % des patients ayant présentés des métastases étaient porteur d'une tumeur de type histologique fusiforme.

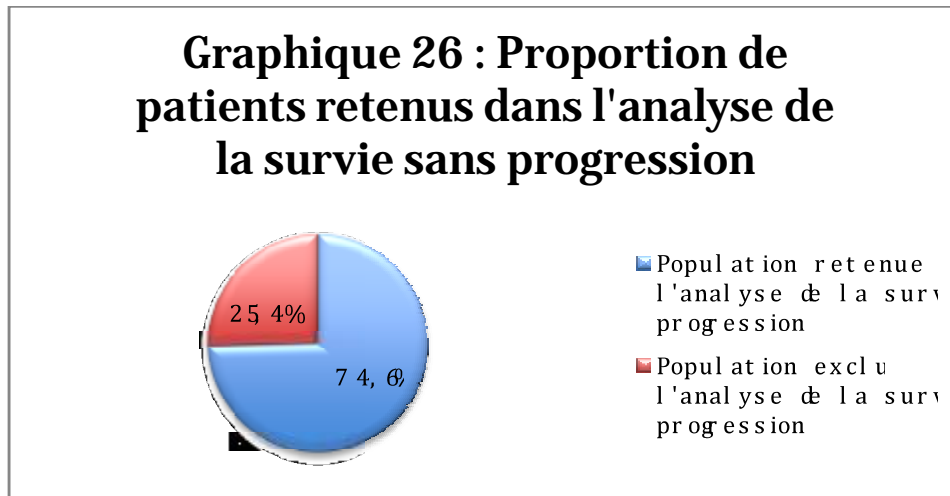
Toutefois, nous n'avons pas pu conclure à une association statistique entre les deux variables à cause des effectifs insuffisant de l'étude ayant comme conséquence l'impossibilité d'utilisation du test de comparaison khi 2 (les effectifs théoriques sont inférieurs à 3).



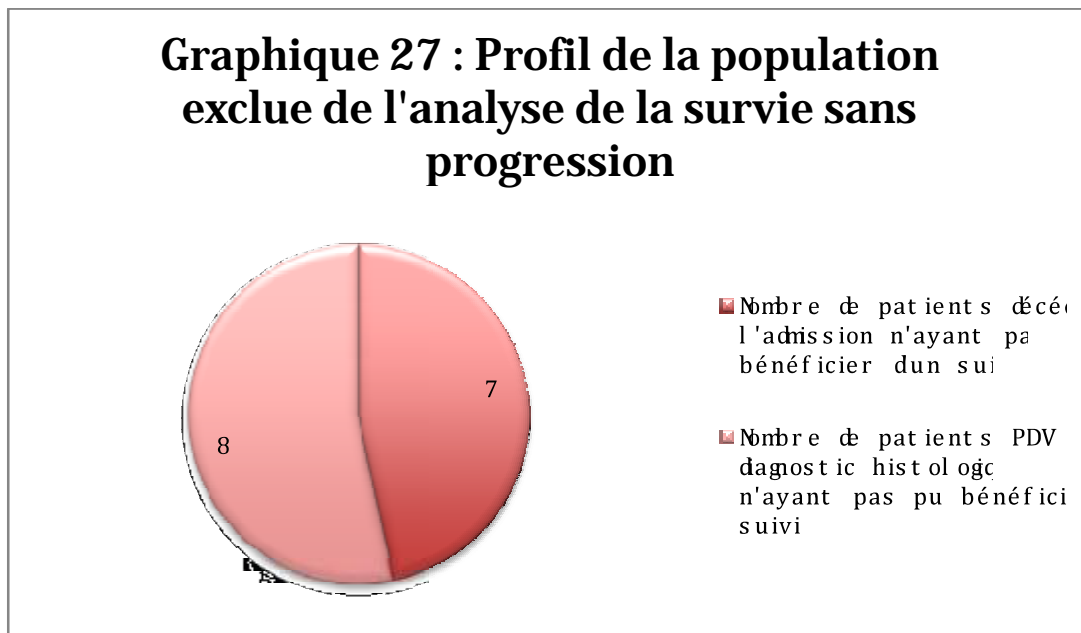
GRAPHIQUE 25 : Association entre le type histologique et le risque de survenue de métastases :

C. Analyse de la survie sans progression :

La survie a été exploitable chez 44 patients sur 59 soit dans 74,6 % des cas.



7 cas de décès ont été notés à l'admission d'une complication liée à la tumeur et 8 patients ont été perdus de vue après diagnostic histologique. Ces deux populations n'ont pas pu bénéficier d'un suivi et ne seront donc pas pris en compte dans l'analyse de la survie sans progression.



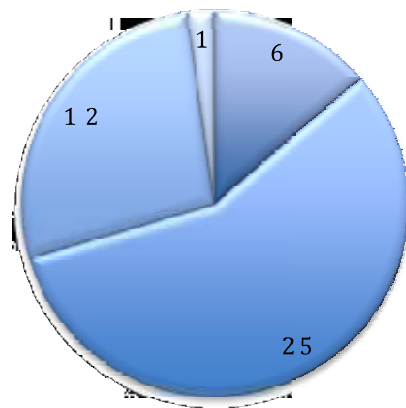
Six patients sur 44 soit 13,6 % des patients ont présentés des métastases au cours du suivi représentées par des métastases péritonéales et hépatiques déterminant ainsi une progression sous traitement.

Un patient est décédé après régression et stabilité de sa maladie d'une autre cause (cancer synchrone).

Une stabilité sans complication a été observée chez 25 patients (soit 56,8% des patients suivis).

12 patients (soit 27,3 % des patients suivis) ont été perdus de vue au cours de notre étude, stables aux dernières nouvelles.

Graphique 28 : Profil de la population retenue dans l'analyse de la survie sans progression



- Nombre de patients ayant présenté une complication au cours du suivi
- Nombre de patients restés stables sans complication au cours du suivi
- Nombre de patients PDV stables sans complication aux dernières nouvelles
- Nombre de patients décédés d'une autre cause au cours du suivi sans progression de la dernière nouvelles

La moyenne de survie sans événement était de 53,687 mois (IC 95% = 43,261 – 64,113), avec un minimum de 8 mois et un maximum de 69 mois (Figure 31).

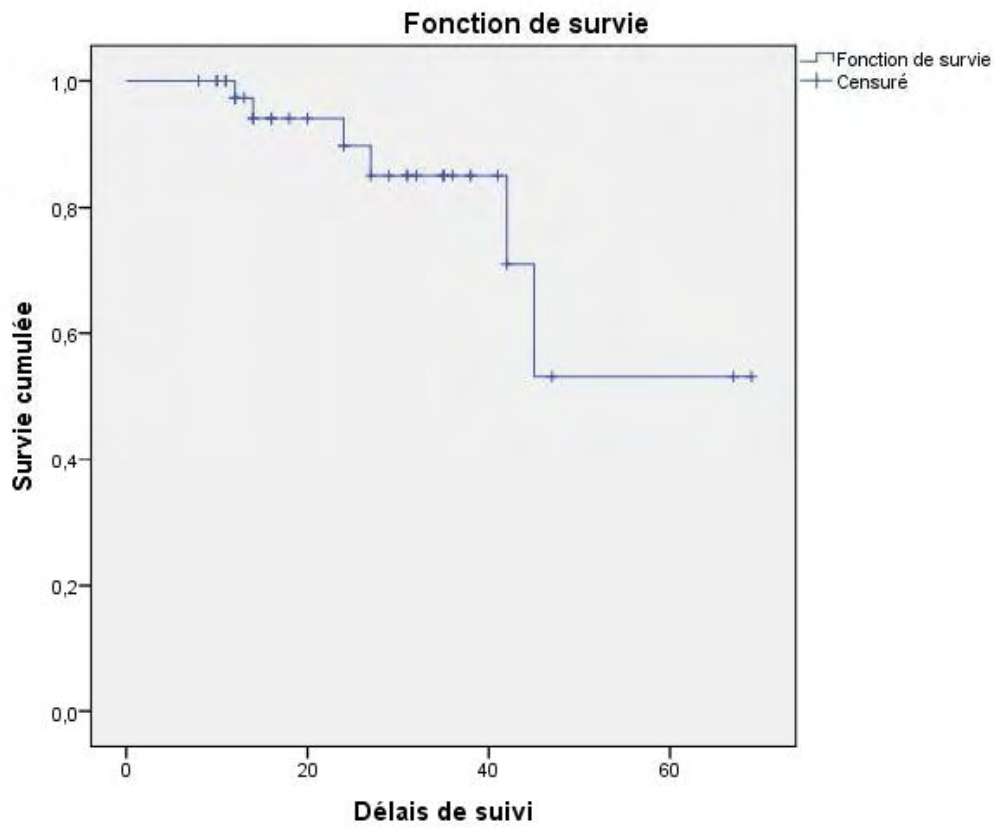


Figure 31 : Courbe de survie globale sans progression selon la méthode de Kaplan

Meier :

D. Association à la survie sans progression :

1. L'analyse de la survie sans progression et le sexe :

Les hommes ont une survie moyenne sans progression de 59,313 mois (IC95%= 47,451 – 71,174) meilleure par rapport à celle des femmes de 48,202 mois (IC 95% = 33,672 – 62,732) (figure 32).

Il n'y a pas d'association significative entre la survie sans progression et le sexe ($p = 0,270$) du fait du caractère réduit de notre échantillon.

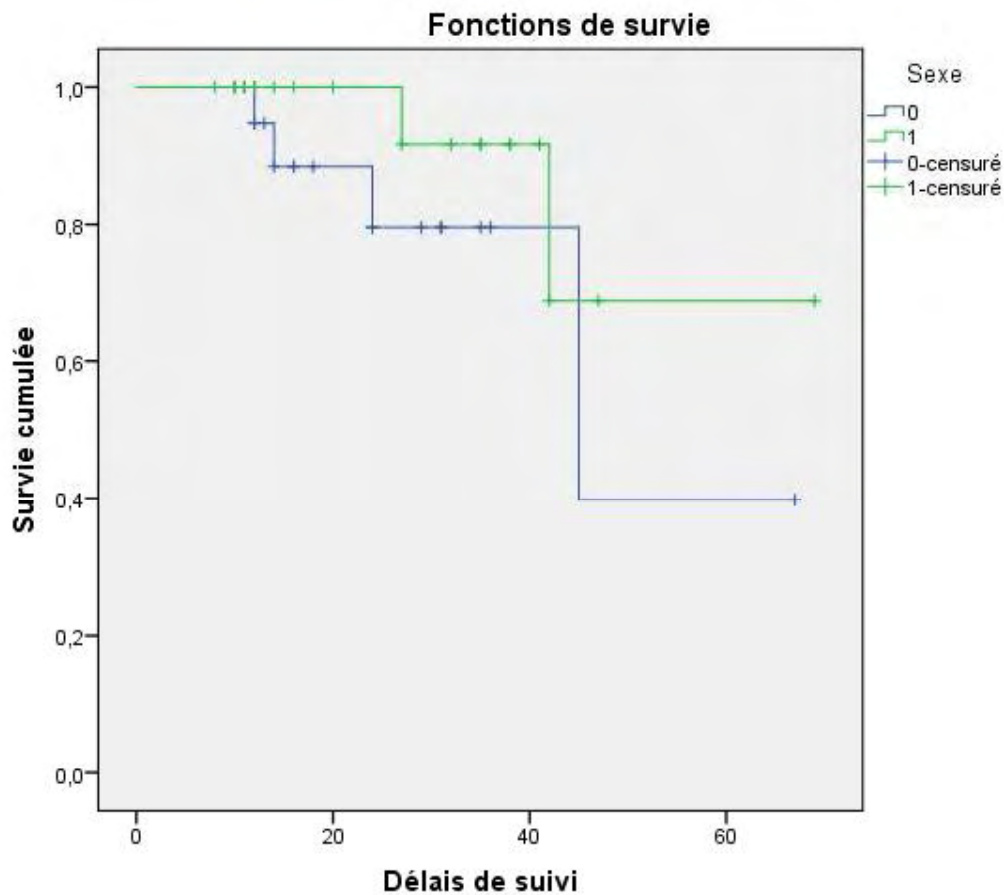


Figure 32: L'analyse de la survie sans progression et le sexe

2. L'analyse de la survie sans progression et la taille tumorale :

Les tumeurs de taille inférieure à 10 cm ont une survie moyenne sans progression de 56 mois (IC 95% = 40,755 – 71,245) meilleure par rapport à celle des tumeurs de taille supérieure à 10 cm de 36,197 mois (IC 95% = 28,599 – 43,796) (figure 33).

Il existe une association significative entre la survie sans progression et la taille tumorale ($p = 0,041$).

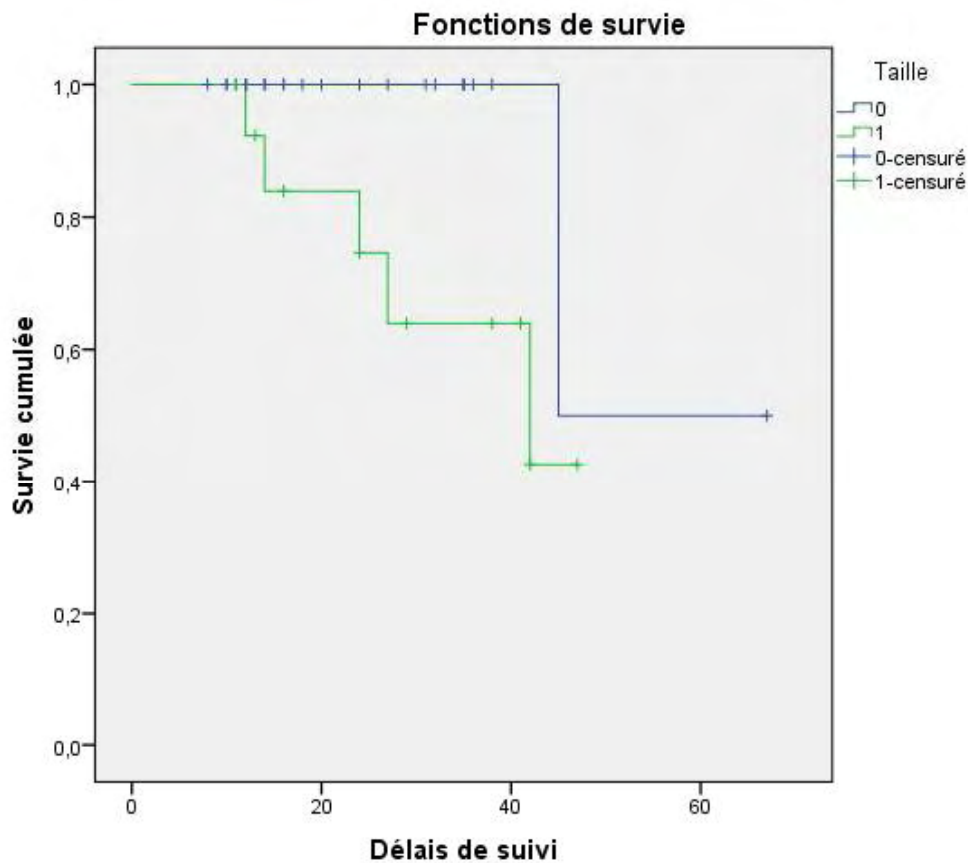


Figure 33 : L'analyse de la survie sans progression et la taille tumorale

3. L'analyse de la survie sans progression et la présence de nécrose :

L'analyse de la survie moyenne sans progression et la présence de nécrose montre que les tumeurs non nécrotiques ont une survie moyenne sans progression de 42, 353 mois (IC 95% = 36,303 – 48,403) légèrement inférieure à celle des tumeurs nécrotiques de 48,900 mois (IC 95% = 36,680 – 61,120) (Figure 34).

Il n'y a pas d'association significative entre la survie sans progression et la présence de nécrose ($p = 0,912$) du fait du caractère réduit de notre échantillon.

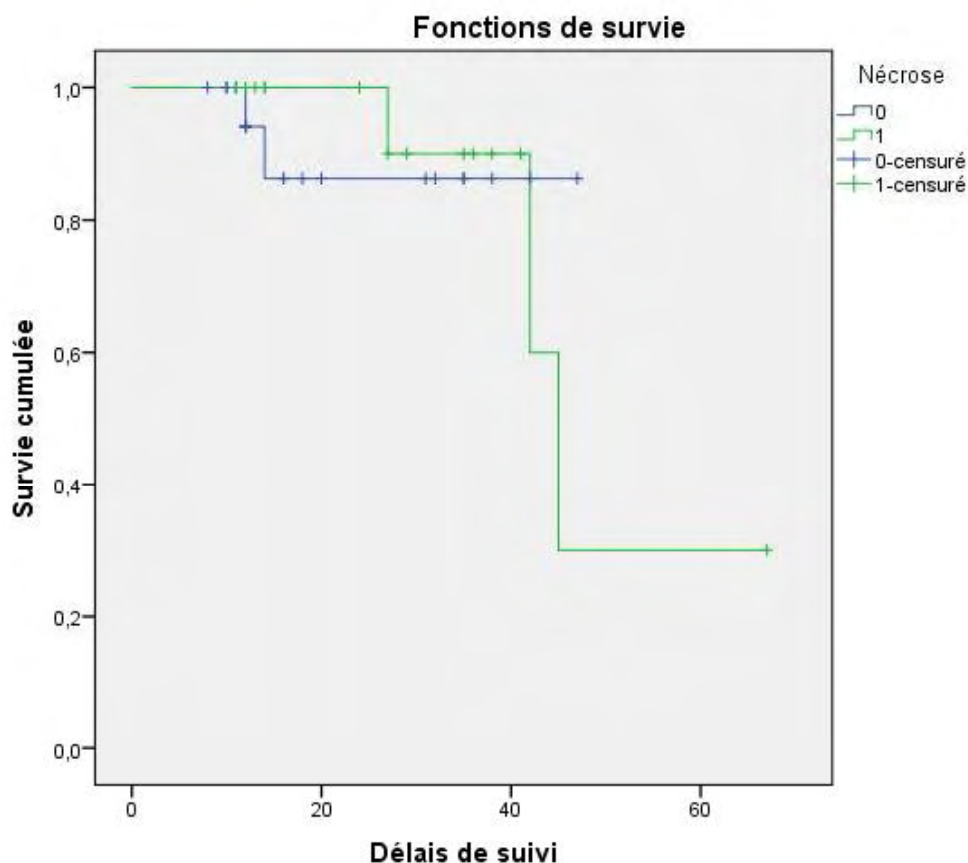


Figure 34 : L'analyse de la survie sans progression et la présence de nécrose

4. L'analyse de la survie sans progression et le siège de la tumeur :

Les GIST gastriques ont une survie moyenne sans progression de 54,606 mois (IC 95% = 40,303 – 68,909) meilleure par rapport aux autres localisations (52,110 mois avec IC 95% = 36,742 – 67,478) (Figure 35).

Il n'y a pas d'association significative entre la survie sans progression et le siège de la tumeur ($p = 0,890$) du fait du caractère réduit de notre échantillon.

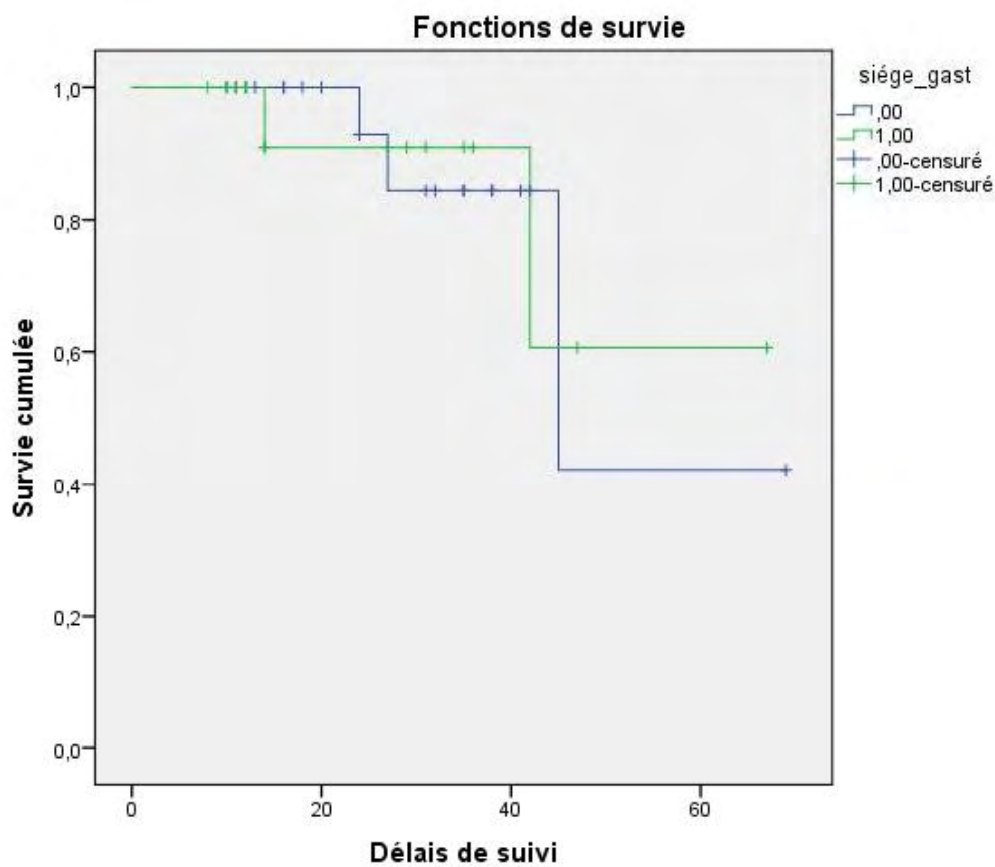


Figure 35: L'analyse de la survie sans progression et le siège de la tumeur

5. L'analyse de la survie sans progression et le risque de Miettinen :

Il apparaît dans cette analyse que les tumeurs de haut risque ont une survie moyenne sans progression de 24,89 mois (+/- 15,408) inférieure par rapport à celle des tumeurs de risque intermédiaire de 29,75 mois (+/-5,800) (Figure 36).

Les tumeurs de bas risque quand à elles ont une survie moyenne sans progression de 21,71 mois (+/-21,562) qui semble basse car biaisée par la proportion des données censurées dans cette population. En effet, sur l'ensemble des 8 patients présentant une GIST de bas risque, 5 patients (soit 62,5 % des patients) ont été perdu de vue bien portant aux dernières nouvelles après une courte période de suivie

Il n'y a pas d'association significative entre la survie sans progression et le risque de Miettinen ($p = 0,434$) du fait du caractère réduit de notre échantillon.

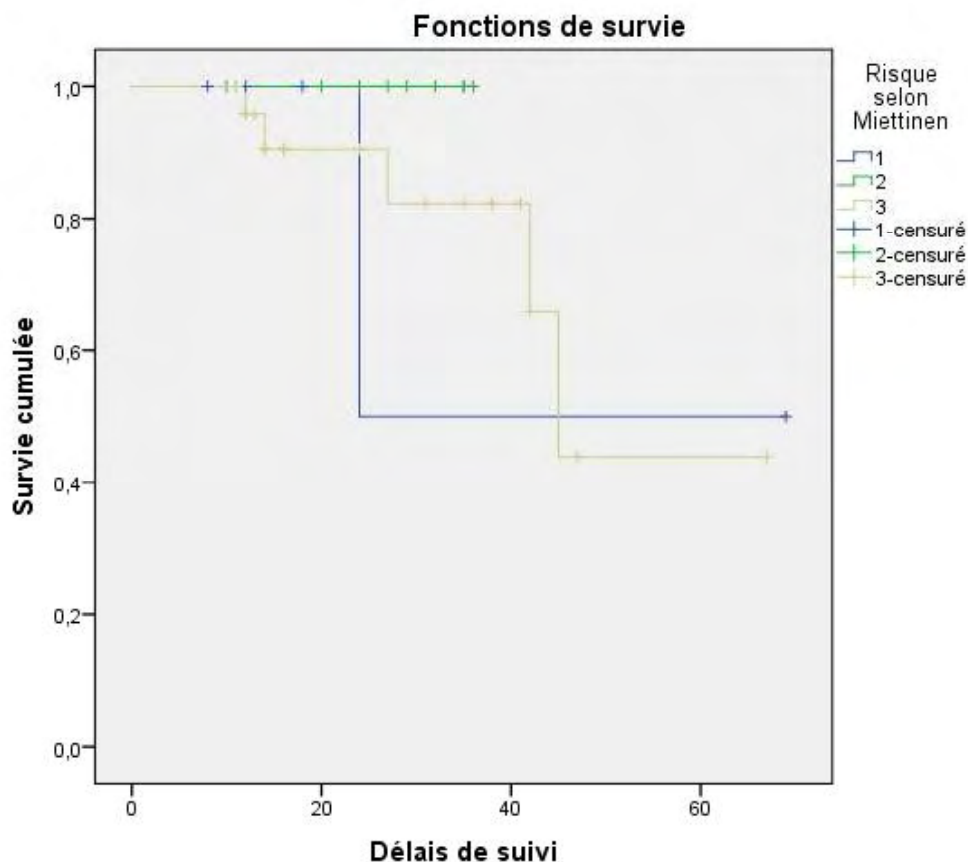


Figure 36 : L'analyse de la survie sans progression et le risque de Miettinen

6. L'analyse de la survie sans progression et le type histologique :

Les tumeurs à cellules fusiformes ont une survie moyenne sans progression de 25 mois meilleure par rapport à celle des tumeurs à cellules épithélioïdes (16,66 mois) (Figure 37).

Il n'y a pas d'association significative entre la survie et le type histologique ($p= 0,651$) du fait du caractère réduit de notre échantillon.

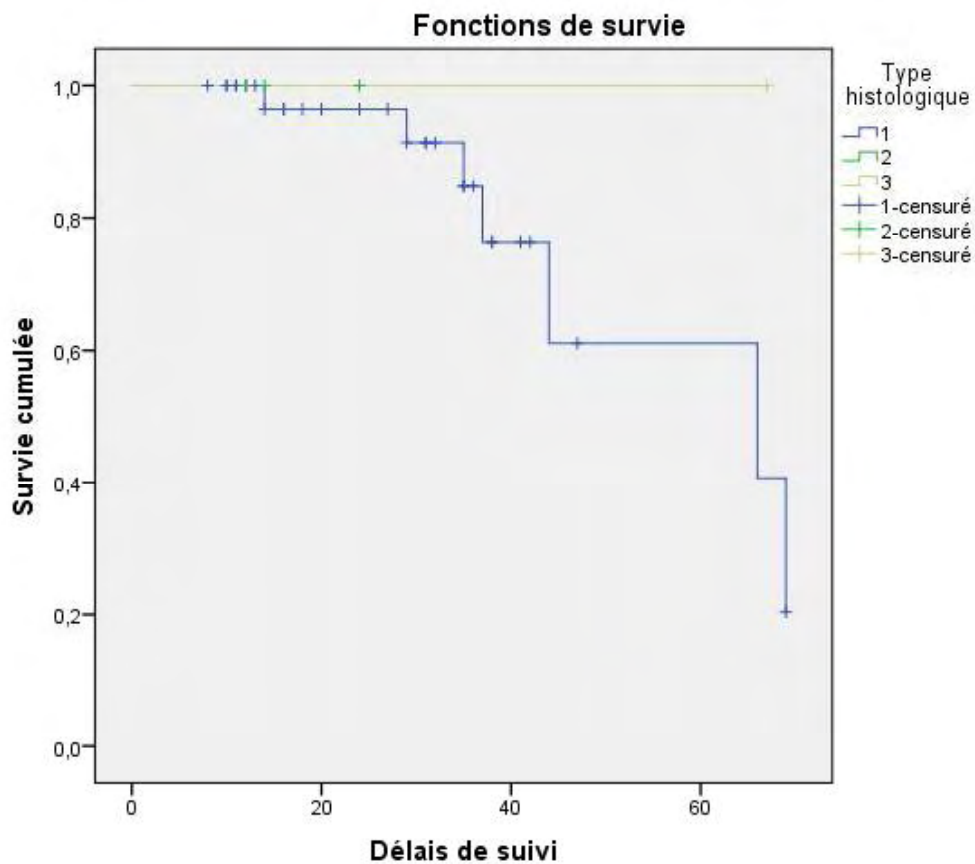


Figure 37 : L'analyse de la survie sans progression et le type histologique

7. L'analyse de la survie sans progression et le CD117 :

Les tumeurs CD117 positif ont une survie sans progression de 52,735 mois (IC 95% = 41,640 – 63,831) meilleure par rapport à celle des tumeurs CD117 négatif (29,33 mois avec IC 95% = 15,464 – 43,203) (Figure 38).

Il n'y a pas d'association significative entre la survie et l'expression du CD117 (P = 0,087) du fait du caractère réduit de notre échantillon.

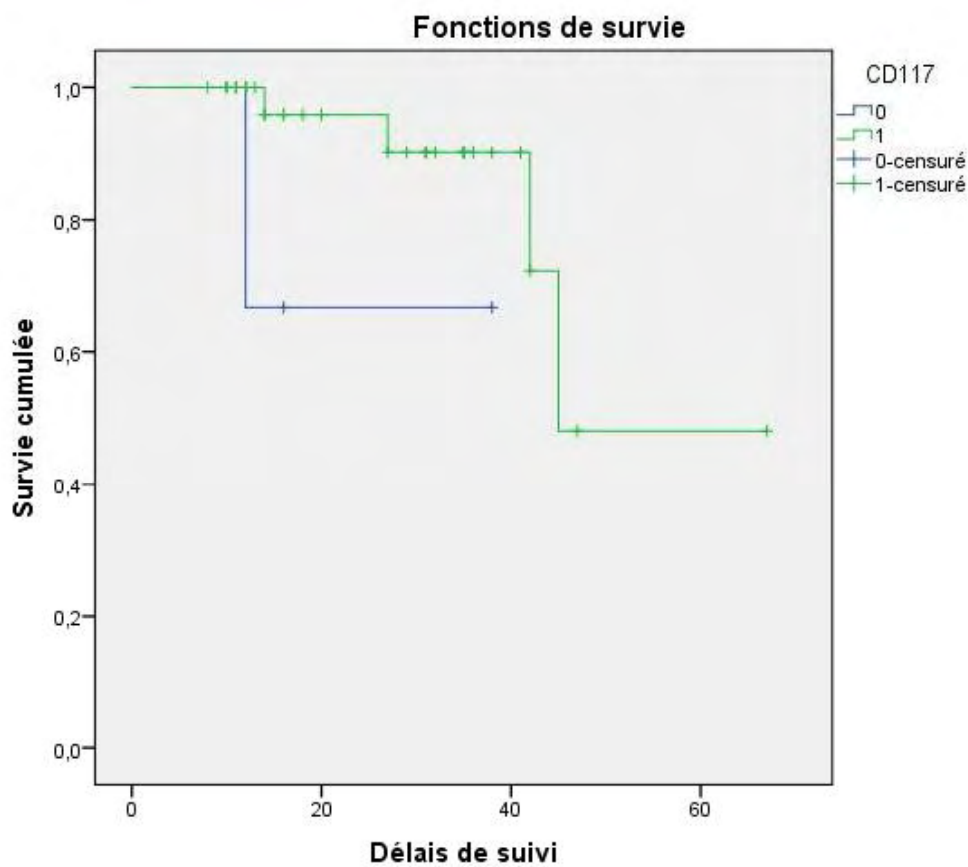


Figure 38 : L'analyse de la survie sans progression et le CD117

8. L'analyse de la survie sans progression et le statut mutationnel :

a. Avec les exons 9 et 11 de *KIT* :

23 cas de GIST suivis ont une mutation au niveau de l'exon 11 soit 52,27 % des cas, dont 2 cas ont développé des métastases.

3 cas de GIST suivis présentaient une mutation de l'exon 9 de *KIT* soit 6,8 % des cas, dont 2 cas ont développé des métastases.

L'analyse statistique montre que les tumeurs avec un exon 11 muté ont une survie moyenne sans progression de 59,700 mois (IC 95 % = 47,967 - 71,433) largement supérieure à celle des tumeurs avec mutation de l'exon 9 de 34 mois (IC 95 % = 9,105 - 58,895) (Figure 39).

Il apparaît donc que les GIST avec mutation de l'exon 11 de *KIT* sont de meilleur pronostic que les GIST avec mutation de l'exon 9 de *KIT* ce qui rejoint les données de la littérature.

Toutefois, il n'ya pas d'association significative entre la survie sans progression et le statut mutationnel de l'exon 11 ($p = 0,060$) du fait du caractère réduit de notre échantillon.

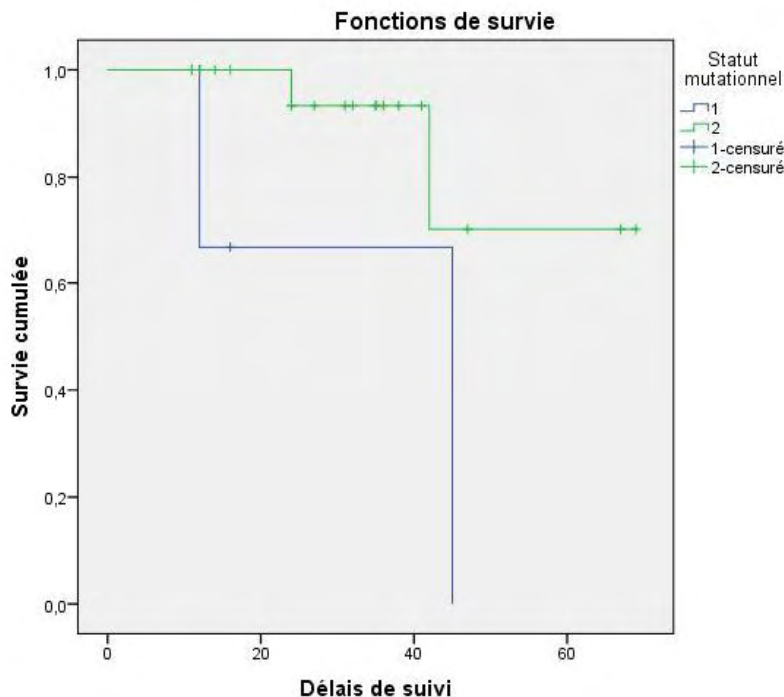


Figure 39 : L'analyse de la survie sans progression et le statut mutationnel

b. Survie sans progression suivant le type de mutation de l'exon 11 :

Sur les 23 cas de GIST suivis qui présentaient une mutation de l'exon 11 :

- 13 cas présentaient une délétion (soit 56,5 %)
- 6 cas présentaient une mutation ponctuelle (soit 26,1%).
- 2 cas présentaient une délétion/insertion (soit 8,7%).
- 1 cas présentait une duplication (soit 4,35 %).
- 1 cas présentait une double mutation (soit 4,35 %).

L'analyse de la survie sans progression en fonction du type de mutation de l'exon 11 montre que les GIST avec mutation ponctuelle sur l'exon 11 de *KIT* ont une survie moyenne sans progression de 37,83 mois (IC 95% = 17,80 - 57,87) meilleure par rapport à celle des GIST avec délétion sur l'exon 11 de *KIT* de 25,92 mois (IC 95% = 15,69 - 36,16) et des GIST avec un autre type de mutation de 26,75 (IC 95% = 10,04 - 43,46) (Figure 40).

Il n'y a pas d'association significative entre la survie sans progression et le type de mutation de l'exon 11 ($P = 0,355$) du fait du caractère réduit de notre échantillon.

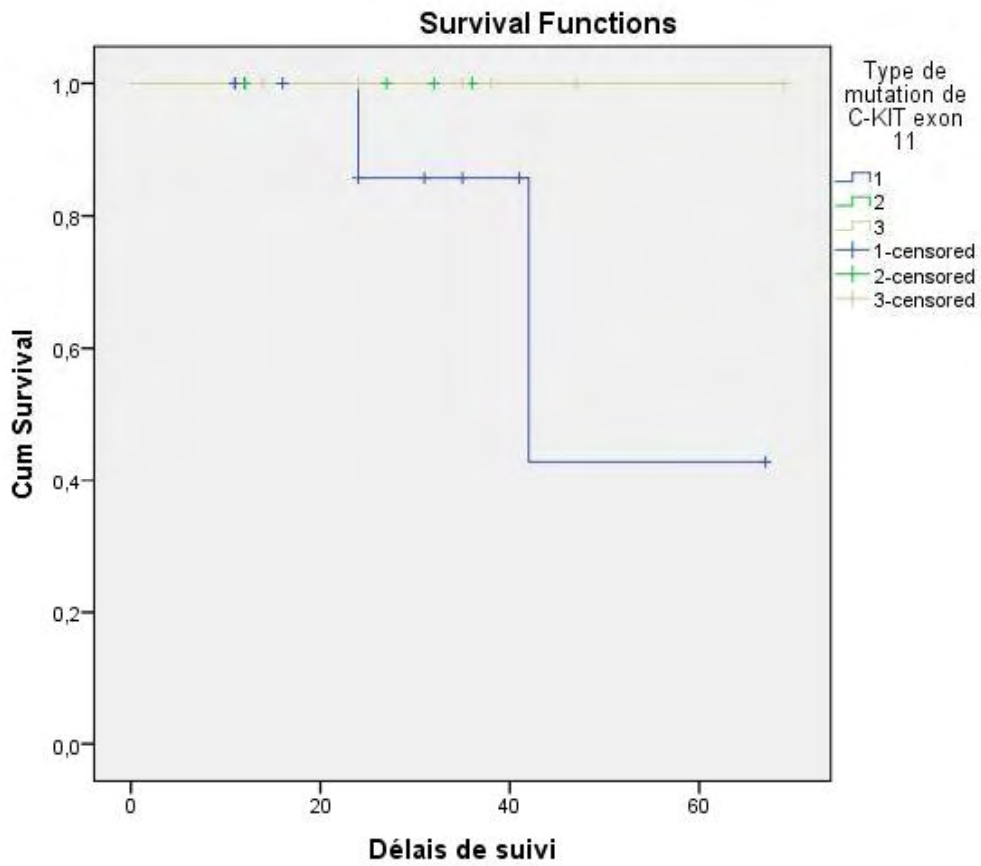


Figure 40 : L'analyse de la survie sans progression et le profil mutationnel de l'exon

11 :

Tableau 9 : Tableau récapitulatif des différentes corrélations entre la survie et les différents facteurs clinico-pathologiques

Variable	Survie globale sans progression	Valeur de P
✓ Sexe : <ul style="list-style-type: none"> ○ Masculin ○ Féminin 	<ul style="list-style-type: none"> • 59,313 mois • 28 mois 	• 0,270
• Taille tumorale : <ul style="list-style-type: none"> ○ < 10 cm ○ > 10 cm 	<ul style="list-style-type: none"> • 56 mois • 36,197 mois 	• 0,041
✓ Nécrose tumorale : <ul style="list-style-type: none"> ○ Présence de nécrose ○ Absence de nécrose 	<ul style="list-style-type: none"> • 48,900 mois • 42,353 mois 	• 0,912
✓ Index mitotique : <ul style="list-style-type: none"> ○ < 5 mitoses/5mm² ○ > 5 mitoses/5mm² 	<ul style="list-style-type: none"> • 31,455 mois • 53,793 mois 	• 0,184
• Siège : <ul style="list-style-type: none"> ○ Estomac ○ Grêle ○ Colon/rectum ○ Mésentère 	<ul style="list-style-type: none"> • 54,606 mois • 25,35 mois • 25 mois • 12 mois 	• 0,890
• Risque de Miettinen : <ul style="list-style-type: none"> ○ Bas risque ○ Risque intermédiaire ○ Haut risque 	<ul style="list-style-type: none"> • 21,71 mois • 29,75 mois • 24,89 mois 	• 0,434
✓ Type histologique : <ul style="list-style-type: none"> ○ Fusiforme ○ Epithélioïde 	<ul style="list-style-type: none"> • 25 mois • 16,66 mois 	• 0,651
✓ CD117 : <ul style="list-style-type: none"> ○ Positif ○ Négatif 	<ul style="list-style-type: none"> • 52,735 mois • 29,33 mois 	• 0,087
✓ Type mutationnel <ul style="list-style-type: none"> ○ Exon 11 de <i>KIT</i> muté ○ Exon 9 de <i>KIT</i> muté 	<ul style="list-style-type: none"> • 59,7 mois • 34 mois 	• 0,06
✓ Type de mutation de l'exon 11 <ul style="list-style-type: none"> ○ Délétion ○ Mutation ponctuelle ○ Autres types de mutation 	<ul style="list-style-type: none"> • 25,92 mois • 37,83 mois • 26,75 mois 	• 0,355

V. Discussion :

Les tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST) sont les tumeurs mésoenchymateuses les plus fréquentes du tube digestif caractérisées dans près de 90 % des cas par une mutation activatrice des gènes *KIT* ou *PDGFRA* leur conférant une sensibilité à l'Imatinib, inhibiteur de tyrosine kinase, dont l'introduction au début des années 2000 a littéralement bouleversé la prise en charge des patients concernés par cette tumeur rare.

Notre étude a permis d'établir pour la première fois au Maroc, en plus des caractéristiques épidémiologiques et cliniques de ces tumeurs, une étude phénotypique et génotypique détaillée, laquelle pourra contribuer dans un avenir proche à définir de nouvelles stratégies thérapeutiques adaptées, notamment aux caractéristiques génotypiques tumorales relatives aux patients de notre région.

Aussi, les résultats épidémiologiques de notre série rejoignent sensiblement ceux de la littérature, ainsi :

- Dans la littérature, l'âge moyen de survenue est de 64,8 ans [163] contre 56,7 ans dans notre série.
- Concernant le sexe, certaines études et notamment la série norvégienne de Sonja et ses collaborateurs [163] mentionnent une légère prédominance masculine avec un sexe ratio = 1,3 ; nous retrouvons quand à nous dans notre série une légère prédominance féminine avec un sexe ratio = 1,1.
- La répartition topographique rapportée dans la série norvégienne de Sonja et ses collaborateurs [163] montre une prédominance des localisations gastriques (59,1 % des cas), suivie de l'intestin grêle (27,5 % des cas), et des autres localisations (13,4 % des cas), alors que dans notre série la localisation au niveau de l'intestin grêle est la plus fréquente de l'ordre de 45,8 %, suivie de près par la localisation gastrique (37 ;3 %), puis par les autres localisations (15,3 % des cas).

Tableau 10 : Tableau récapitulatif comparant les caractéristiques épidémiologiques basiques des GIST de notre série à ceux de la série de Sonja et ses collaborateurs

[163].

Variable		Notre série	Série de Sonja et ses collaborateurs
Age moyen de survenu		56,7 ans	64,8 ans
Sexe	Masculin	47,5 %	56,2 %
	Féminin	52,5 %	43,8 %
Localisation	Estomac	37,3 %	59,1 %
	Grêle	45,8 %	27,5 %
	Autres localisations	15,3 %	13,4 %

Par ailleurs, le diagnostic précis de GIST est devenu indispensable depuis l'avènement de la thérapie ciblée, d'où la nécessité de déterminer la meilleure stratégie diagnostique :

Selon les dernières recommandations de l'ESMO, l'indication d'une ponction/biopsie (écho ou scannoguidée) pré opératoire n'est pas systématique, et ce d'autant plus qu'elle comporte un risque hémorragique et de dissémination péritonéale [157] :

- § Elle est recommandée mais non indispensable (avis d'expert) si une chirurgie limitée et non mutilante est possible.
- § Elle est indispensable si le choix du traitement repose sur un diagnostic histologique certain (accord d'experts) :
 - Doute diagnostique avec une autre lésion sous muqueuse pour laquelle une simple surveillance serait licite.

- Doute diagnostique avec une autre tumeur nécessitant une chimiothérapie première ou une chirurgie différente.
- Localisation ou extension faisant discuter un traitement initial par Imatinib.
- Tumeurs non résécables (localement avancées) et/ou métastatiques.
- Chirurgie importante ou mutilante.

Dans notre série, des biopsies pré opératoires écho endoscopiques ou scannoguidées ont été réalisées dans 13,6 % des cas (n = 8), lesquelles ont impliqué un traitement néoadjuvant dans 5 cas et une chirurgie d'exérèse d'emblée dans 2 cas. Dans 1 cas, le patient a été perdu de vue avant complément de prise en charge. Dans les autres cas, le diagnostic histologique a été porté sur pièce opératoire d'emblée.

L'étude au microscope optique retrouve les trois types histologiques fusiforme, épithélioïde et mixte avec une prédominance marquée pour le type fusiforme (88,1 % des cas), plus élevé que les fréquences rapportées dans la littérature (environ 70 % des cas) [75].

L'immunohistochimie est une étape indispensable au diagnostic. Le CD117 constitue un marqueur incontournable du diagnostic des GIST. Il est exprimé dans 95 % des cas, alors que 5 % des GIST sont CD117 négatives [72]. Dans notre série, le CD117 était positif dans 94,2 % des cas et négatif dans 5,8 % des cas. Nos résultats sont superposables à ceux de la littérature.

Par ailleurs, il paraissait intéressant d'analyser la corrélation entre la positivité du CD117 et du DOG1 dans notre série afin de pouvoir évaluer l'apport du marqueur DOG1 dans le diagnostic des GIST, et en particulier dans le diagnostic des GIST CD117 - :

§ Cette corrélation a pu être évaluée chez 9 patients chez qui la positivité des deux marqueurs immunohistochimiques a été recherchée.

§ Sur cette population de 9 patients :

- 7 patients étaient à la fois CD117 + et DOG1 +.
- 2 patients étaient à la fois CD117- et DOG1- et le diagnostic de GIST a été du être confirmé par biologie moléculaire (laquelle a mis en évidence une mutation de l'exon 9 de c-kit dans 1 cas et une mutation de l'exon 18 de PDGFRA dans l'autre cas). Cette dernière population représente 3,9 % des cas testés pour le CD117 et/ou le DOG dans notre étude et correspond ainsi à la faible proportion de GIST CD117 et DOG1 négatives décrites dans la littérature [82 ; 83, 92, 93].

Ainsi, le DOG1 ne semble pas permettre d'affiner le diagnostic pour la proportion de GIST associés à une mutation de *PDGFRA* négatives pour le CD117, ceci étant probablement la conséquence de l'effectif réduit de notre échantillon (1 seul cas de GIST associé à une mutation de *PDGFRA* CD117 négatif).

Par ailleurs, l'étude moléculaire des GIST occupe actuellement une place de plus en plus importante et la recherche de mutation est actuellement recommandée pour les GIST *KIT* négatif [62].

§ Environ 80 % des GIST présentent une mutation du gène *KIT*, le plus souvent au niveau de l'exon 11, de situation juxta-membranaire dans les deux tiers des cas, plus rarement au niveau de l'exon 9 extracellulaire, exceptionnellement au niveau des exons 13 ou 17. Environ 10 % des cas présentent une mutation au niveau du gène *PDGFRA*, le plus souvent au niveau de l'exon 18 et plus exceptionnellement au niveau des exons 12 ou 14 [110].

- § Environ 10 % des GIST ne montrent pas de mutation de KIT ou de PDGFRA. Les GIST survenant chez l'enfant, dans le cadre d'une neurofibromatose de type I ou d'une triade de Carney, sont habituellement non mutées. Une faible proportion de GIST sporadiques non mutées KIT ou PDGFRA montre une mutation de BRAF [110].
- § Dans notre étude, 41 cas ont fait l'objet d'une étude moléculaire qui a permis de confirmer le diagnostic d'une part, mais qui a permis surtout :
- La mise en route d'un traitement néoadjuvant ou palliatif adapté au profil mutationnel de leur tumeur (notamment double dose en cas de mutation de l'exon 9) en cas de tumeur localement avancée ou métastatique.
 - L'abstention à la thérapie ciblée en cas de mutation de l'exon 18 (qui est non répondeur [143]).
- § Aussi, sur 39 cas chez qui une recherche de la mutation du gène KIT a été entreprise, 32 cas soit 82 % des cas sont revenus positifs (dont 28 cas de mutation de l'exon 11 et 4 cas de mutation de l'exon 9) ce qui rejoint les données de la littérature.
- § A noter également que 2 cas sont revenus positifs dans la recherche d'une mutation de l'exon 18 de PDGFRA, tous les deux étant résistant en pratique au traitement par Imatinib ce qui rejoint les données de la littérature [143].
- § Romagnoli et ses collaborateurs ont fait une analyse moléculaire d'une série de 55 cas de GIST. 66 % des cas (soit 37 cas) présentaient une anomalie de l'exon 11 dont 19 délétions (51 % des cas), 12 mutations (soit 33 % des cas), 3 délétions insertions (8 % des cas) et 3 duplications (8 % des cas).
- § Dans notre série, les mutations de l'exon 11 sont retrouvés dans 28 cas sur 41 soit 68,3 % dont 16 délétions (soit 57,1 % des cas), 7 mutations ponctuelles (soit 25 % des cas), 3 délétions insertions (soit 10,7 % des cas),

1 duplication (soit 3,6 % des cas) et une double mutation (soit 3,6 % des cas). Nos résultats rejoignent ici encore ceux de la série de Romagnoli.

D'autre part, le type de mutation a une influence sur l'efficacité du traitement et il s'agira de plus en plus d'une aide au choix du traitement et de sa posologie. Ainsi, selon les recommandations du Thésaurus National de Cancérologie Digestive, en dehors des GIST c-kit/dog1 négatives, la recherche de mutations des gènes *KIT* et *PDGFRA* par une technique de biologie moléculaire doit progressivement s'intégrer dans la pratique [108]. En effet les GIST mutées sur l'exon 11 de *KIT* présentent une bonne réponse à l'Imatinib, tandis que les GIST mutées sur l'exon 9 de *KIT* nécessitent souvent un doublement de la dose de l'Imatinib et celles qui sont mutées sur l'exon 18 de *PDGFRA* ou non mutées sont en général mauvais répondeurs à l'Imatinib [143].

Ainsi, la relation entre les mutations et la réponse clinique à l'Imatinib a été évaluée chez des 19 patients dans notre série :

§ Sur cette population de 19 patients (n = 19), 15 patients étaient porteurs d'une mutation de l'exon 11 de *KIT* (n = 15), 3 patients présentaient une mutation de l'exon 9 de *KIT* (n = 3) et 1 patient était muté sur l'exon 18 de *PDGFRA* (n = 1).

§ Chez les patients porteurs d'une mutation de l'exon 11 de *KIT* :

- 80 % (n = 12) présentaient une bonne réponse après traitement par Imatinib à dose conventionnelle.
- 6,7 % (n = 1) présentait une résistance à l'Imatinib qui était corrélée dans ce seul cas à une mauvaise observance.
- 13,3 % des patients (n = 2) ont présenté une rechute après traitement par Imatinib. Cette rechute est survenue dans 1 cas après arrêt du traitement indiqué par la RCP pour stabilisation, et dans l'autre cas, elle était corrélée à une mauvaise observance.

§ Chez les patients porteurs d'une mutation de l'exon 9 de *KIT* :

- 33,3 % (n = 1) présentait une bonne réponse au traitement par Imatinib à double dose.
- 33,3 % (n = 1) a présenté une rechute après arrêt du traitement par Imatinib à double dose indiqué par la RCP pour stabilisation.
- 33,3 % (n = 1) était résistant au traitement par Imatinib à double dose, lequel patient a bien répondu par la suite au traitement par Sutent.

§ Aussi, le seul cas présentant une mutation de l'exon 18 de *PDGFRA* était résistant à l'Imatinib.

Il semblerait donc que les résultats de notre série viennent conforter les données de la littérature quand à la meilleure sensibilité au traitement par Imatinib des patients mutés sur l'exon 11 de *KIT* par rapport aux patients mutés sur l'exon 9 de *KIT* nécessitant une double dose de traitement voir le recours à une autre molécule, et à l'absence d'efficacité du traitement chez les patients mutés sur l'exon 18 de *PDGFRA*.

Dans le même sens, les GIST mutées sur l'exon 9 de *KIT* dans notre étude avaient une survie moyenne sans progression nettement inférieure à celle des GIST mutées sur l'exon 11 de *KIT* (29,3 mois versus 52,7 mois) ce qui rejoint les données de la littérature [164] qui considère que les GIST associées à une mutation de l'exon 9 de *KIT* sont de mauvais pronostic.

Du fait de l'effectif réduit de notre série, l'existence d'associations entre les facteurs pronostiques, le statut mutationnel et l'évolution des patients n'ont pas pu être confirmées.

Notre travail représente une ébauche à la mise en place d'un registre hospitalier des GIST, au sein du CHU HASSAN II de Fès et donne déjà une idée sur les

particularité épidémiologiques, anatomopathologiques et moléculaires de ces tumeurs.

Ce travail a quand même l'avantage d'être le premier sur les GIST au Maroc avec caractérisation moléculaire.

Le recueil des données sera poursuivi en incluant également les cas des cabinets et cliniques privées de la région afin de mettre en place un registre régional des GIST.

CONCLUSION

ET PERSPECTIVES

Ce travail donne déjà une idée sur les particularités clinico-pathologiques et moléculaires des tumeurs stromales gastro-intestinales dans la région de Fès et on peut déjà ressortir quelques points intéressants :

- Les GISTs touchent une population relativement jeune par rapport aux séries occidentales avec une légère prédominance féminine.
- Les saignements digestifs aigus sont le mode de révélation le plus fréquent témoignant du caractère localement avancé de ces tumeurs au moment du diagnostic.
- Elles se localisent dans plus de la moitié des cas au niveau grêlique et gastrique et sont de haut risque dans la grande majorité des cas.
- L'étude immunohistochimique est un outil incontournable dans la prise en charge des GISTs permettant de confirmer le diagnostic et d'écarter les diagnostics différentiels.
- La biologie moléculaire revêt un intérêt à la fois diagnostic pour les cas négatifs en immunohistochimie pour le CD117 et le DOG1, thérapeutique permettant d'ajuster la dose et de prédire la résistance à l'Imatinib mais également pronostic.
- Dans notre série, les GISTs sont le plus souvent mutés au niveau de l'exon 11 sous forme de délétion insertion dans 80 % des cas et sont de meilleur pronostic par rapport à ceux mutés sur l'exon 9 de *KIT*.
- Pour une durée moyenne de suivi de 25 mois, plus de la moitié des cas ont montré une bonne évolution.

Ø Limites de l'étude :

Vu la taille réduite de l'échantillon et le caractère rétrospectif de l'étude, nous sommes conscients que ces résultats ne sont que préliminaires et qu'ils doivent être vérifiés sur une plus large série de cas notamment sur une étude multicentrique.

Ø Avantages :

Ce travail a quand même l'avantage d'être le premier du genre au Maroc permettant de mettre à la disposition des patients marocains des moyens innovants de diagnostic et de prédiction à la réponse thérapeutique, ceci grâce à la plateforme de biologie moléculaire déjà mise en place.

Ø Perspectives d'avenir :

Sur la base de ces résultats intéressants, la poursuite de cette étude au sein du laboratoire et la réalisation d'un véritable registre hospitalier des GISTs puis régional dans un 2^{ème} temps s'avèrent indispensables.

Ce projet ne pourra aboutir sans l'implication de tous les médecins intervenant dans la prise en charge des GISTs avertis de l'intérêt de la prise en charge multidisciplinaire.

Sur la base de ces données prospectives, on pourra évaluer l'impact économique de la recherche de ces anomalies sur la prescription des thérapeutiques ciblées et leur effet sur la survie et la récurrence.

RESUMES

Résumé :

Les tumeurs stromales gastro-intestinales sont les tumeurs conjonctives les plus fréquentes du tube digestif.

Encore pratiquement inconnues il y a quelques années de cela, ces tumeurs ont pu être individualisées et facilement diagnostiquées en raison de l'identification d'un oncogène (*KIT*), puis traitées efficacement avec un inhibiteur spécifique de cet oncogène (Imatinib : inhibiteur spécifique de la tyrosine kinase).

Ainsi, les GIST constituent désormais un modèle de thérapie ciblée en oncologie et sont un des meilleurs exemples de l'intérêt de la recherche actuelle en cancérologie.

L'objectif de notre travail est de réaliser une étude essentiellement descriptive des tumeurs stromales gastro-intestinales, en insistant plus particulièrement sur les aspects anatomo-pathologiques et moléculaires de ces tumeurs.

Notre étude rétrospective porte sur 59 cas de tumeurs stromales digestives, répertoriés et pris en charge aux services de gastro-entérologie, chirurgie viscérale A et B, anatomopathologie et au service d'oncologie médicale du CHU HASSAN II de Fès, durant une période de 7 ans de 2009 à 2016.

Abstract

Gastrointestinal stromal tumors are the most common connective tumors of the digestive tract.

Even though they were virtually unknown a few years ago, these tumors could be individualized and easily diagnosed due to the identification of an oncogene (*KIT*), and then treated effectively with a specific inhibitor of this oncogene (Imatinib: specific inhibitor Of tyrosine kinase).

Thus, GISTs are now a model of targeted therapeutics in oncology and are one of the best examples of the value of current research in oncology.

The objective of our work is to carry out an essentially descriptive study of gastrointestinal stromal tumors, with particular emphasis on the anatomopathological and molecular aspects of these tumors.

Our retrospective study concerns 59 cases of gastrointestinal stromal tumors, listed and taken care of by Gastroenterology, A and B visceral surgery, anatomopathology and the medical oncology department of the Hassan II CHU in Fes during a period of 7 years from 2009 to 2016.

مطلق

تعتلوا ورا ام اللحمية من بولاً ورا ام لانسجية الاكثوي وعا في جهاز الهضمي، و مع
أنه كانت غومو وفة في المضي القوي، نهط الي ايسرة التشخيص فضل تط ورا
تقنيات التشخيص الجيني الذي أمكن من عزل المورثة المسوطة المسبقة ذالا و بءاء.
حيث أن العلاج الحالي وتكراسه لى استعماله قوا قوا كابلته ذهالم ورتة و التي
أبانت عن نجاعة الية جعلت مع ذالا ورا ام محطهت ما أبدأت العلاجات له و جهة.
يتمثل ذنا في نواسه اديت لى دى 7 ذوات شملت 59 مريض احينطو قنا
بوجه خط إلى سود الخدس التشرطية قيدة والجيد نليه ذالا ورا ام.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] **T.Golden and A.P.Stout.**Smooth muscle tumors of the gastrointestinal tract and retroperitoneal tissues, *SurgGynecolObstet* (73) **1941**:784-810.
- [2] **Martin JE, Bazin P, Feroldi J, Cabanne F.** Intramuralmyoidetumors of the stomach, microscopicconsideration of 6 cases. *Ann AntPathol (Paris)*,**1960** (5):484-97.
- [3] **A.P Stout.**bizarresmooth muscle tumors of the stomach, *Cancer*,15,(**1962**):400-409.
- [4] **H.D.Appelman, Helwig EB.** Cellular leiomyomas of the stomach, in 49 patients. *Archpathollab Med* 101 (**1977**): 373-377.
- [2] **M.T Mazur and H.B.Clark.** Gastricstromaltumors. Reappraisal of histogenesis, *Am J Surg pathol*,7,**1983**: (507-519).
- [3] **G.A.Herrera, Dm.Pinto, W.E.Grizzle, S.G. Han.** Malignantsmallbowelneoplasm of enteric plexus derivation (plexosarcoma light and electromicroscopicstudyconfirming the origin of the neoplasm, *Dig Dis Sci*,29,**1984**: 275-284.
- [4] **Walker P, Dvorak AM.**Gastrointestinalautonomic nerve (GAN) tumor. Ultrastructuralevidence for a newlyrecognizedentity.*archpathollab med*,**1986** ;110 (4)309-16.
- [5] **Min KW.** Small intestinal stromaltumorswithskenoidfibers. Clinicopathological, immunohistochemical and ultra structural investigatins. *Am J Surgpathol***1992**;16;145-155.
- [6] **Hirota, Isozakik, Moriyama y, Hashimoto k, Nishida t et al.**Gain of function mutations of c-kit in humangastrointestinalstromaltumors. *Science*.**1998**,23: 279 (5350): 577-80.
- [7] **Sarlomo-Rikala M, Kovatich AJ, BaruseviciusA, Miettinen M.** CD117: a sensitive marker for gastrointestinalstromaltumorsthatis more specifictan CD34.*ModPathol***1998**; 11:728-34.

- [8] **Bucher P, Villiger P, Egger J, et al.** Management of gastrointestinal stromal tumors : From diagnosis to treatment. *Swiss Med Wkly* **2004** ;134:145-53.
- [9] **Demetri G, Blanke C.** Optimal management of patients with gastrointestinal stromal tumors (GIST) : Expansion and update of NCCN Clinical Guidelines. *J Natl Comp Cancer Network* **2004**;2(Suppl.):1-26.
- [10] **F.Clère, E.Carola, C.Halimi, A.DeGramond, S.Bonvalot, Y.Panis, F.Carnot.** Actualités sur les tumeurs stromales gastro-intestinales: à partir de sept observations de tumeurs malignes. *RevMéd Int* **2002**; 23 :499-507.
- [11] **Miettinen M, El-Rifai W, L HLS, Lasota J.** Evaluation of malignancy and prognosis of gastrointestinal stromal tumors : A review. *Hum Pathol* **2002**;33:478-83.
- [12] **Nisson B, Bumming P, Meis-Kindblom JM et al.** Gastrointestinal stromal tumors the incidence, prevalence clinical course and prognostication in the pre-imatinib mésylate era-a population based study in western Sweden, *Cancer* **2005** ; 103 : 821 – 829.
- [13] **Demetri G, Benjamin R, Blanke C, et al.** NCCN task force report : Management of patient with gastrointestinal stromal tumor (GIST) – update of the NCCN clinical practice guidelines. *J Natl Comp Cancer Network* **2007**;5(Suppl.2):S1-29.
- [14] **J. Morelle, F. Maassarani, P. Francois, R. Dekeuleneer** : Avancés récentes dans la compréhension et la prise en charge des tumeurs stromales gastro-intestinales, *Louvain médical* **2004**, vol. 123, n^O2, pp. s66-s74.
- [15] **EMORY TS., SOBIN LH, LUKES L., LEE DH., O'LEARY TJ.** Prognosis of gastrointestinal smooth-muscle (stromal) tumors : dependence on anatomic site. *Am. J. Surg. Pathol.*, **1999** ; 23 : 82 – 87.
- [16] **VU NGUYEN., TAYLOR A.** Gastrointestinal stromale tumors – leiomyoma/leiomyosarcoma. *E medicine specialties-radiology-gastrointestinal*, December **2004**.

- [17] **RP. DeMatteo, JJ. Lewis, D. Leung et al.** TwoHundredGastrointestinalStromalTumorsRecurrence Patterns PrognosticFactors for Survival. *ANNALS OF SURGERY* 2000,Vol. 231, No. 1, 51-58.
- [18] **S.Mukherjee,M. Sawyer, RA. Decker.** Gastrointestinalstromaltumor; E medecinemedscape Mar 4, 2008.
- [19] **André J. Balaton, Jean-Michel Coindre, Frédérique Cvitkovic.** Tumeurs stromales digestives. *Gastroenterol Clin Biol* 2001;25:473-482.
- [20] **WI. Staiger, U. Ronellenfitsch, G. Kaehler et al.** The Merendinoprocedurefollowingpreoperative Imatinib mesylate locallyadvancedgastrointestinalstromaltumor of the esophagogastricjunction. *World Journal of SurgicalOncology*2008, 6:37.
- [21] **J. Domont, A. Le Cesne.** Les multiples emplois de l'imatinib dans les tumeurs solides. *Oncologie* 2006 ;8: 801-807.
- [22] **EMORY TS., SOBIN LH, LUKES L., LEE DH., O'LEARY TJ.** Prognosis of gastrointestinal smooth-muscle (stromal) tumors : dependence on anatomic site. *Am. J. Surg. Pathol.*,1999 ; 23 : 82 – 87.
- [23] **CLERE F., CAROLA E., HALIMI C., DE GRAMONT A., BONVALOT S., PANIS Y., CARNOT F.**Actualités sur les tumeur stromales gastrointestinales : à partir de sept observations de tumeurs maligne. *Rev. Med. Interne*2002 ; 23 : 499 – 507.
- [24] **J. Morelle, F. Maassarani, P. Francois et al:** Avancés récentes dans la compréhension et la prise en charge des tumeurs stromales gastrointestinales. *Louvain médical* 2004, vol. 123, no2, pp. s66-s74.
- [25] **VU NGUYEN, TAYLOR A.** Gastrointestinal stromale tumors – leiomyoma/leiomyosarcoma. *E medicine specialties-radiology-gastrointestinal*, December 2004.

- [26] F. Clère, E. Carola, C. Halimi, A. DeGramond, S. Bonvalot, Y. Panis, F. Carnot. Actualités sur les tumeurs stromales gastro-intestinales : à partir de sept observations de tumeurs malignes. RevMéd int 2002; 499-507.
- [27] KreikerJ, DaouR,AftimosG. Tumeurs stromales gastriques Présentation de deux cas avec étude immunohistochimique. Revue de la littérature. J Méd Lib 93 and for2002 ; 50 (5-6) : 226-236.
- [28] RuyJCruz Jr, Rodrigo Vincenzi, Bernardo M Ketzer et al. Spontaneousintratumoralbleedingandruptureofgiantgastricstromaltumor(> 30 cm) in a youngpatient.World Journal of Surgical Oncology 2008 ; 6:76.
- [29] Colin P. White, Jerry S. McGrath. Gastrointestinal stromal tumour as a cause of hematemesis. Can J Surg 2008; Vol. 51, No. 3.
- [30] S. Bonvalot. Mise au point Traitement chirurgical des GIST à l'heure du Glivec®. Annales de chirurgie 2005 ;130 :144-151.
- [31] TaeHyeon Kim, SuckChei Choi, Chang Soo Choi et al. Hemoperitoneumsecondary to rupturedgastricstromaltumor.GASTROINTESTINAL ENDOSCOPY: 2006 ;Vol 63, No. 7.
- [32] M. F. Cegarra- Navarro, M. A. Corral de la Calle, E. Girela- Baena et al.Ruptured gastrointestinal stromal tumors: radiologic findings in six cases. Abdom Imaging 2005 ; 30:535-542.
- [33] F. Clère, E. Carola, C. Halimi, A. DeGramond, S. Bonvalot, Y. Panis, F. Carnot. Actualités sur les tumeurs stromales gastro-intestinales : à partir de sept observations de tumeurs malignes. Rev Méd Int 2002 ; 23 : 499 - 507.
- [34] Zhang L, Smyrk TC, Young WF, Jr et al. Gastric stromal tumors in Carney triad are different clinically, pathologically, and behaviorally from sporadic gastric gastrointestinal stromal tumors : Finding in 104 cases. Am J Surg Pathol 2010 ; 34 : 53 - 64.

- [35] J. Diment, E. Tamborini, P. Casali, et al. Carney triad : case report and molecular analysis of gastric tumor. *Human Pathology* 2005;36, 112-116.
- [36] BALATON AJ., COINDRE JM., CVITROVIC F. Tumeurs stromales digestives. *Gastroenterologie clinique et biologique*, 2001 ; 25 : 473 – 482.
- [37] SRICKLAND L., LESTON GD., MURO-CACHO CA. Gastrointestinal stromal tumors. *Cancer Control*, 2000 ; 8 : 252 – 261.
- [38] M. TAMIM, F. ABI. Thèse sur les tumeurs stromales digestives a propos de 10 cas. Thèse en Médecine, 2005.
- [39] Markku Miettinen, Jerzy Lasota. Gastrointestinal Stromal Tumors (GISTs): Definition, Occurrence, Pathology, Differential Diagnosis and Molecular Genetics *Pol J Pathol* 2003, 54, 1, 3-24.
- [40] Markku Miettinen, John F. Fetsch, Leslie H. Sobin, Jerzy Lasota. Gastrointestinal Stromal Tumors in Patients With Neurofibromatosis 1 A Clinicopathologic and Molecular Genetic Study of 45 Cases. *Am J Surg Pathol* 2006 (30)90-96.
- [41] J. Giuly, B. Monges, R. Picaud, D. Giuly, C. Leroux, R. Nguyen Cat. Maladie de Recklinghausen et tumeurs stromales digestives. *Ann Chir* 2002 ; 127 : 477-9.
- [42] ZOLLER MET., REMBERCK B., ODEN A., SEMUELSSON M., ANGEVALL L. Malignant and benign tumors in patients with neurofibromatosis type 1 in a defined Swedish population. *Cancer*, 1997 ; 79 : 2125 – 2131.
- [43] T. Ishii, Y. Kuyama, M. Obara, M. Yamanaka et al. Gastro-intestinal Stromal Tumor of the Stomach. *Internal Medicine* 1997;36:392- 397.
- [44] M. TAMIM, F. ABI. Thèse sur les tumeurs stromales digestives a propos de 10 cas. Thèse en Médecine, 2005.
- [45] MIGNON F., JULIE C., IZZILLO R., LUCIANI A., GUICHOUX F., MESUROLLE B., EL HAJAM M., QANADLI S.D., CHAGNON S., LACO : rv1BE P. : Imagerie des tumeurs stromales gastriques : Corrélation radio-anatomopathologiques. A propos de quatre cas. *J Radio* 2000 ; 81 : 874-881.

- [46] REJCHRT S., TYCOVAVER A., BURES J. Tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST). *Acta Endoscopica* 2005 ; 35 (2) : 195 – 203.
- [47] DE SAINT AUBIN SOMERHAUSEN N, FLETCHER CDM. Gastrointestinal stromal tumors : an update. *Sarcoma* 1998 ; 2 : 133 – 41.
- [48] ISOZAKI K., TERRIS B., BELGHITI J., SCHIFFMANN S., HIROTA S., VANDERWINDEN JM. Germline-activating mutation in the kinase domain of kit gene in familial gastrointestinal stromal tumors. *Am. J. Clin. Pathol.* 2000 ; 157 : 1581 – 5.
- [49] Ting Liu, Carlynn Willmore–Payne BS, Lester J. Layfield et al. A gastro-intestinal stromal tumor of the stomach. Morphologically resembling a neurofibroma: demonstration of a novel platelet-derived growth factor receptor á exon 18 mutation. *Human Pathology* 2008 ; 39, 1849–1853.
- [50] Afonso Ribeiro, Stephen Vernon, Pablo Quintela. E US- guided trucut biopsy with immunohistochemical analysis of a gastric stromal tumor. *GASTROINTESTINAL ENDOSCOPY* 2004 ; vol 60, NO. 4.
- [51] B. LANDI, Ch. CELLIER. Tumeurs stromales gastriques : qu'apporte l'écho-endoscopie à l'heure de la biologie moléculaire. *Acta Endoscopica* 2004 vol 34 - N° 1.
- [52] M. TAMIM, F. ABI. Thèse sur les tumeurs stromales digestives a propos de 10 cas. Thèse en Médecine, 2005.
- [53] POEY C., FAJADET P., PAILLE P., MAQUIN P., RAILHAC JJ. Léiomyosarcomes multiples du grêle. A propos d'un cas. *Ann Radiol* 1989 ; 32 : 298 – 301 P.
- [54] Samlani–Sebbane Z, Diffaa A, Charaf K, Rabbani K, Narjis Y, El Mansouri F et al. Le GIST rectal : à propos de deux observations et une revue de la littérature. *J Afr Hépatol Gastroentérol.* 2011 ; 5(1): 60-62.

- [55] JOSEPH-REINETTE C., VIGUIER J., REGIMBEAU C., DE MURET A., DE CALAN L., DORVAL E. Tumeur stromale gastrique à cellules géantes multinucléées de type ostéoclastique au cours d'un syndrome de Lynch II. *Gastroenterol Clin Biol* 2000 ; 24 : 675 – 678.
- [56] PALAZZO L., LANDI B. Aspect échoendoscopique et traitement des tumeurs stromales digestive. *Med Chir Dig* 1999 ; 28 : 233 – 235.
- [57] PALAZZO L., LANDI B., CELLIER C ET AL. Endosonographic features predictive of benign and malignant gastrointestinal stromal cell tumors. *Gut* 2000 ; 46 : 88 – 92.
- [58] COHEN K, PETIT T, TEISSIER J ET MERRAN S. Tumeur stromale digestive. *J Radiol* 2004 ; 85 : 1911 – 4.
- [59] ERV AHARTIALA P., HALAVAARA J. : Radiology of GIST. *Ann Chir Gynaecol* 1998 ; 87 (4) : 291-292.
- [60] MIGNON F., JULIE C., IZZILLO R., LUCIANI A., GUICHOUX F., MESUROLLEB., EL HAJAM M., QANADLI S.D., CHAGNON S., LACO:rv1BE P. : Imagerie des tumeurs stromales gastriques: Corrélation radio-anatomopathologiques. A propos de quatre cas. *J Radio* 2000 ; 81 : 874-881.
- [61] BARRIER A., HUGUIER M. LEVARD H., MONTARIOL T., FAGNIEZ P.L., SAUVANET A. et les Associations françaises de recherche en chirurgie: Tumeurs gastriques conjonctives. Résultats d'une étude multicentrique. *Chirurgie* 1999 ; 124 : 494-502.
- [62] J,Y.Blay. S.Bonvalot. Consensus meeting for the management of GIST. Report of the GIST consensus, 2004 ; under the auspices of ESMO.
- [63] FLAMENBAUM M., CHAPUIS C., PEZET D., KEMENY J-L., DARCHA C., CASSAN PH. Intérêts de l'écho-endoscopie devant une tumeur stromale rectale : à propos d'un cas. *Gastroenterol Clin Biol* 2004 ; 28 (6 -7) : 614.

- [64] **RADER AE., AVERY A., WAIT CL, MCGREEVEY LS., FAIGEL D., HEINRICH MC.** Fine-needle aspiration biopsy diagnosis of gastrointestinal stromal tumors using morphology, immunocytochemistry, and mutational analysis of c-kit. *Cancer Cytopathol* 2001 ; 93 : 269 – 85.
- [65] **CAUNEDO A., HERRERIAS JM.** Tumeurs intestinales, quelle stratégie proposer ? *Acta endoscopia* 2005 ; 35 (2) : 157 – 165.
- [66] **J. Fayette, P. méeus, I. Ray-Coquard, D.Ranchère et al.** Traitement médical des tumeurs stromales gastro-intestinales localisées et avancées : standards thérapeutiques. *Bull Cancer* 2006;93 :S173-80.
- [67] **M. Montemurroa, S. Dirnhoferb, M. Bornercet al.** Diagnostic et traitement des GIST (GastrointestinalStromalTumor) Recommandations d'un groupe pluridisciplinaire d'experts. *Forum Med Suisse* 2008 ;8(30R31):544R549.
- [68] **H.Bouzourene.** Rôle du pathologist dans la prise en charge des tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST). *Revue Médicale Suisse* 2009; 5,1505-1507.
- [69] **Miettinen M, Sobin LH, Lasota J.** Gastro-intestinal stromal tumors of the stomach: a clinicopathologic, immuno-histo-chemical and molecular genetic study of 1765 cases with long-term follow-up. *Am j surg pathol* 2004;29:52-68.
- [70] **S. Sekkate, M. Kairouani, H. Abahssain et al.** Tumeurs stromales gastro-intestinales. *Gastroenterologie. La presse médicale* 2012 ;41: 917R924.
- [71] **LEHNERT T.** : Gastro-intestinal sarcoma (GIST)- Are view of surgical management. *Ann Chir Gynaecol* 1998;87 (4) : 297-305.
- [72] **Laurent Doucet.** Définition, données récentes en anatomopathologie et biologie moléculaire des tumeurs stromales gastro-intestinales. *Bull cancer* 2006; 93 :S157- 65.

- [73] **B.Petitjean, S Beaulieu, A Mouboutin-Sanchez, A Bergue.** Tumours stromales digestives EMC gastroenterology. 2003; 9-027-A-15.
- [74] **Muna Sabah, Mary leader and Elaine Kay.** Gastro-intestinal stromal tumors : an update. Current diagnostic pathology (11) 6 ;2005 :400-410.
- [75] **EMILEA JF, Bacheta JB, Tabone-Eglinger S, Brahimia S.** Histologie et pathologie moléculaire des tumeurs stromales gastro-intestinales. Rev Fr Lab 2008 (N°398).
- [76] **EMILEA JF, Bacheta JB, Tabone-Eglinger S, Brahimia S.** Histologie et pathologie moléculaire des tumeurs stromales gastrointestinales. Rev Fr Lab 2008(N°398).
- [77] **Dei Tos AP, Laurino L, bearzi I, Messerini L, Farinati F.** Gastro-intestinal stromal tumors : the histology report. Dig Liver DIS 2011;435 :S304-9.
- [78] **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.
- [79] **CD Fletcher and J.A Fletcher.** Testing for kit CD117 in gastro-intestinal stromal tumor: another hercept test. Am J clin pathol 118 (2002):163-164.
- [80] **MIETTINEN M, LASOTA J.** Gastrointestinal stromal tumors: definition, clinical, histological, immunohistochemical, and molecular genetic features and differential diagnosis. *Virchows Arch.*, 2001, 438, 1-12.
- [81] **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.
- [82] **FLETCHER C, BERMAN JJ, CORLESS C, GORSTEIN F, LASOTA J, LONGLEY BJ et al.** Diagnosis of gastrointestinal stromal tumors: a consensus approach. *Hum. Pathol.*,2002, 33, 459-465.

- [83] COINDRE JM, EMILE JF, MONGES G, RANCHERE-VINCE D, SCOAZEC JY. Tumeurs stromales gastro-intestinales : définition, caractéristiques histologiques, immunohistochimiques et génétiques, stratégie diagnostique. *Ann. Pathol.*, 2005, 25, 358- 385.
- [84] Frederick P. Li, Jonathan A. Flecher. Michael C. Heinrich. Et al. Familial GIST syndrome: Phenotypic and molecular features in a Kindred. *J Clin Oncol* 2005; 23(12) 2735- 43.
- [85] MIETTINEN M, MAJIDI M, LASOTA J. Pathology and diagnostic criteria of gastrointestinal stromal tumors (GISTs): a review. *Eur. J. Cancer*, 2002, 38, S39-S51.
- [86] MJ. Rios-Moreno, S.Jaramillo, S. Pereira Gallardo et al. Gastro-intestinal stromal tumors (GISTs): CD117, DOG-1 and PKC α expression. Is there any advantage in using several markers?. *Pathology Research and Practice* 208 (2012) 74-8.
- [87] 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.
- [88] 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.
- [89] MIETTINEN M, LASOTA J. Gastrointestinal stromal tumors: definition, clinical, histological, immunohistochemical, and molecular genetic features and differential diagnosis. *Virchows Arch.*, 2001, 438, 1-12.
- [90] 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.

- [91] ROSSI G, VALLI R, BERTOLINI F, MARCHIONI A, CAVAZZA A, MUCCIARINI C *et al.* PDGFR expression in differential diagnosis between KIT-negative gastrointestinal stromal tumours and other primary soft-tissue tumours of the gastrointestinal tract. *Histopathology*, 2005, 46, 522-531.
- [92] M. Miettinen, Z.F. Wang, J. Lasota. DOG1 antibody in the differential diagnosis of gastrointestinal stromal tumors. A study of 1840 cases, *Am. J. Surg. Pathol.* 33 (2009) 1401-1407.
- [93] West RB, Coruss CL, Cheu X, Rubin BP, Subramanian S, Montgomery K, et al. The novel marker, DOG 1, is expressed ubiquitously in GIST irrespective of Kit or PDGFRA mutant status *Am J Pathol* 2004; 164: 107- 13.
- [94] MJ. Rios-Moreno, S. Jaramillo, S. Pereira Gallardo et al. Gastro-intestinal stromal tumors (GISTs): CD117, DOG-1 and PKC α expression. Is there any advantage in using several markers? *Pathology Research and Practice* 208 (2012) 74-8.
- [95] Blay JY, Blomqvist C. Gastro-intestinal stromal tumors: ESMO Clinical Practice Guide lines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* (2012) 23 (suppl 7).
- [96] Miettinen, M. and J. Lasota, Gastro-intestinal stromal tumors: review on morphology, molecular pathology, prognosis, and differential diagnosis. *Arch Pathol Lab Med*, 2006. 130(10): p. 1466-78.
- [97] STROOBANTS S., GOEMINNE J., SEEGERS M., DIMITRIJEVIC S., DUPONT P., NUYTS J, ET AL. 18 FDG-Positron emission tomography for the early prediction of response in advanced soft tissue sarcoma treated with Imatinib mesylate (Glivec). *Eur. J. Cancer*, 2003 ; 39 : 2012 - 20.
- [98] Italiano A, Bui B. Aspects moléculaires et stratégies thérapeutiques des tumeurs stromales gastro-intestinales. *Bull Cancer* 2008 ; 95 : 107-16.

- [99] Blume-Jensen P., Hunter T. Oncogenic kinase signalling. *Nature*. 2001,411: 355-365.
- [100] Christopher L, Corless, Jonathan A, Fletcher and Micheal C. Heinrich. Biology of gastro-intestinal stromal tumors. *J clin oncol* volume 22 (18), 2004 ;3816-3825.
- [101] Heikki Joensuu, Peter Hohenberger, Christopher L Corless. Gastro-intestinalstromaltumour. *Lancet*, 2013; 382: 973-983.
- [102] Blay JY. Targeted therapies of cancer : not lost in translation. *Bull Cancer* 2006; 93 : 799-804.
- [103] Agaimy A, Pelz AF, Corless CL, Wünsch PH, et al. Epithelioid gastric stromal tumours of the antrum in young females with the Carney triad : a report of three new cases with mutation al analysis and comparative genomic hybridization. *Oncol Rep* 2007; 18 : 9-15.
- [104] De Raedt T, Cools J, Debiec-Rychter M, Brems H, Mentens N, Sciot R. Intestinal neurofibromatosis a subtype of familial Gist and results from a dominant activating mutation in PDGFRA. *Gastro-enterology* 2006 ; 131 : 1907-12.
- [105] BRASSIER D. Jeune femme de 27 ans admise pour masse abdominale. *J Chir* 1988 ; 135 : 133 – 136.
- [106] Genevay M, Gengler C, Guillou L. Detection of chromosomal abnormalities in soft tissue sarcomas : which sarcomas ? which abnormalities ? how ? why ?. *Bull Cancer* 2007: 781-92 ; (9+4).
- [107] GERALD WL, MILLER HK, BATTIFORA H ET AL. Intra-abdominal desmoplastic small roundcell tumor. Report of 19 cases of a distinctive type of high-grade polyphenotypic malignancy affecting young individuals. *Am J Surg Pathol* 1991; 15 : 499 – 513.

- [108] Y. Bergé, N. Carrere, C. Couteau, JP. Duffas, et al. Référentiel de Biologie Moléculaire Oncomip, pathologie digestive. 2014, Version 3 ,57-101.
- [109] S. Arifi. Les tumeurs stromales digestives : Aspects biologiques et anatomopathologiques (a propos de 10 cas).2007.
- [110] J.-M. Coindre. Biologie moléculaire des sarcomes. Bull du cancer,2010, vol 97,N°11 :1337-1345.
- [111] Joensuu H, Roberts PJ, Sarlomo-Rikala M, et al.Effect of the tyrosine kinase inhibitor STI571 in a patient with a metastatic gastro-intestinal stromal tumor. N Engl Med, 2001;344 :1052-6.
- [112] Heinrich MC, Corless CL, Demetri GD, Blanke CD, Von Mehren M, Joensuu H et al. Kinase mutations and Imatinib response in patients with metastatic gastrointestinal stromal tumor. J Clin Oncol 2003 ; 21 ;
- [113] Debiec-Rychter M, Dumez H, Judson I, Wasag B, Verweij J, Brown M et al. Use of c-KIT/PDGFR α mutational analysis to predict the clinical response to Imatinib in patients with advanced gastro-intestinal stromal tumours entered on phase I and II studies of the EORTC Soft Tissue and Bone Sarcoma Group. Eur J Cancer2004 ; 40 : 689-95.
- [114] Medeiros F, Corless CL, Duensing A, Hornick JL, Oliveira AM, Heinrich MC et al. KIT-négative gastro-intestinal stromal tumors : proof of concept and therapeutic implications. Am J Surg pathol 2004 ; 28 : 889-94.
- [115] Fletcher et al. Hum Pathol 2002.
- [116] Miettinen et al. Semin Diagn Pathol 2006.
- [117] Fletcher CD, Berman JJ, Corless C, Gorstein F, Lasota J, Longley BJ et al. Diagnosis of gastro-intestinal stromal tumors : A consensus approach. Hum Pathol 2002 ; 33 : 459-65.

- [118] **GUNAWAN GD., BERGMANN F., HOER J., ET AL.** Biological and clinical significance of cytogenetic abnormalities in low- risk and high-risk gastrointestinal tumors. *Hum pathol* **2002** ; 33 : 316 – 21.
- [119] **ARFAOUI D., YACCOUBI M., ELLOUMI H., FRIKHA F., MOKNI M., AJMI S.** Tumours stromales gastro-intestinales, Données actuelles. *La Tunisie Médicale*, **2003** ; 81 : 907 – 913.
- [120] **BEDOSA P.** Les tumeurs stromales du tube digestif. *Ann Pathol.*, **1997** ; 17 (suppl) : 76 – 78.
- [121] **Emory TS, Sobin LH, Lukes L.** Prognosis of gastro-intestinal smooth-muscle (stromal) tumors : dependence on anatomic site. *Am J Surg Pathol* **1999** ; 23 : 82-7.
- [122] **Miettinen M, Sobin LH, Lasota J.** Gastro-intestinal 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** ; 29 : 52-68.
- [123] **Chen LL, Sabripour M, Andtbacka RH, Patel SR, Feig BW, Macapinlac HA et al.** Imatinib resistance in gastro-intestinal stromal tumors. *Curr Oncol Rep* **2005** ; 20 : 293-9.
- [124] **Robson ME, Glogowski E, Sommer G, Antonescu CR, Nafa K, Maki RG et al.** Molecular response of gastro-intestinal stromal tumour after treatment with tyrosine kinase inhibitor Imatinib mesylate. *Clin Cancer Res* **2004** ; 57 : 215-7.
- [125] **Parissa Tabrizian, Scott Q Nguyen, Celia M Divino.** Laparoscopic Management and Longterm Outcomes of Gastrointestinal Stromal Tumors. *The American College of Surgeons* **2008**.08.028.
- [126] **S. Bonvalot, D. Rouquie, D. Vanel, J. Domont, A. Le Cesne.** Chirurgie des tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST) aux stades localisés et métastatiques. *Oncologie* (2007) 9: 102–106.

- [127] Jean-Luc BOUILLOT, Laurent BRESLER, Pierre Louis FAGNIEZ, Guy SAMAMA, Gérard CHAMPAULT, Yves PARENT et la Société Française de Chirurgie Laparoscopique. Exérèse laparoscopique des tumeurs sous-muqueuses bénignes de l'estomac A propos de 65 cas© Masson, Paris, 2003. *Gastroenterol Clin Biol* 2003;27:272-276.
- [128] L. Michael Brunt. Laparoscopic Partial Gastrectomy. *Surgery*, Vol 6, No 1 (March), 2004: pp 29-41.
- [129] LEHNERT T. Gastrointestinal sarcoma (GIST) : a review of surgical management. *Ann Chir gyn accol* 1998 ; 87 : 297 - 305.
- [130] DEMATTEO RP., HEINRICH MC., EL RIFAI WM., DEMETRI G. clinical management of gastrointestinal stromal tumors : before and after STI-571. *Hum Pathol* 2002 ; 33 : 466 - 77.
- [131] BALATON AJ. Tumeurs stromales gastro-intestinales : a consensus approach. *Hum Pathol* 2002 ; 33 : 466 - 77.
- [132] HEINRICH MC., CORLESS CL., DUENSING A., MEGREEVEY L., CHEN CJ., JOSEPH N, ET AL. PDGFRA activating mutations in gastrointestinal stromal tumors. *Science* 2003 ; 299 : 708 - 10.
- [133] LONDON C. Kinase inhibitors in cancer therapy. *Vet. Comp. Oncol.*, 2004, 2, 177-193.
- [134] SAVAGE DG, ANTMAN KH. Imatinib mesylate: a new oral targeted therapy. *N. Engl. J. Med.*, 2002, 346, 683-693.
- [135] 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.

- [136] 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.
- [137] JOENSUU H, FLETCHER C, DIMITRIJEVIC S, SILBERMAN S, ROBERTS P, DEMETRI G. Management of malignant gastrointestinal stromal tumours. *Lancet Oncol.*, 2002, 3, 655-664.
- [138] Dagher R, Cohen M, Williams G, et al. Approval summary: imatinib mesylate in the treatment of metastatic and/or unresectable malignant gastro-intestinal stromal tumors. *Clin Cancer Res* 2002; 8:3034R-3038.
- [139] DEMETRI GD, VON MEHREN M, BLANKE CD, VAN DEN ABEELE AD, EISENBERG B, ROBERTS PJ *et al.* Efficacy and safety of imatinib mesylate in advanced GIST. *N. Engl. J. Med.*, 2002, 347, 472-480.
- [140] VAN OOSTEROM AT, JUDSON I, VERWEIJ J, STROOBANTS S, DI PAOLA ED, DIMITRIJEVIC S *et al.* Safety and efficacy of imatinib (STI571) in metastatic gastrointestinal stromal tumours: a phase I study. *Lancet*, 2001, 358, 1421-1423.
- [141] Savage and Antman. *N Engl J. Med* 2002; 346; 683.
- [142] Schejen and Gtiffin. *Oncogène*. 2002; 21; 3314.
- [143] Heinrich MC, Corless CL, Blanke CD, et al. Molecular correlates of imatinib resistance in gastro-intestinal stromal tumors. *J Clin Oncol* 2006; 24 : 4764- 74.
- [144] HEINRICH MC, CORLESS CL, BLANKE CD, DEMETRI GD, JOENSUU H. Molecular correlates of imatinib resistance in gastrointestinal stromal tumors. *J. Clin. Oncol.*, 2006, 24, 4764-4774.

- [145] **Wardelmann E, Merkelbach-Bruse S, Pauls K, Thomas N, et al.** Polyclonal evolution of multiple secondary KIT mutations in gastrointestinal stromal tumors under treatment with imatinib mesylate. *Clin Cancer Res* **2006** ; 12 : 1743-9.
- [146] **De MESTIER , des GUETZ G.**Le traitement des tumeurs stromales digestives par l'Imatinib : une avancée significative liée à la connaissance des caractéristiques moléculaires de la tumeur . e-mémoires de l'Académie Nationale de Chirurgie, **2003**, 2 (4) : 48-52
- [147]**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.
- [148]**Heinrich MC, Maki RG, Corless CL, Antonescu CR, Harlow A, Griffith D, et al.** Primary and secondary kinase genotypes correlate with the biological and clinical activity of sunitinib in imatinib-resistant gastrointestinal stromal tumor. *J Clin Oncol* **2008**;26:5352-9
- [149] **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.
- [150] **Demetri GD, Reichardt P, Kang YK, et al.**Efficacy and safety of regorafenib for Advanced gastrointestinal stromal tumors after failure of imatinib and sunitinib. An international, multicentre, randomized, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet* **2013**;381:295-302.
- [151] **Demetri GD, vonMehren M, Antonescu CR, DeMatteo RP, Ganjoo KN, Maki RG, et al.** NCCN Task Force report: update on the management of patients withgastro-intestinalstromal tumors. *J NatlComprCancNetw***2010**;8Suppl 2:S1-41.

- [152] **B. Landi**. Tumeurs stromale gastro-intestinale (GIST). Thésaurus National de Cancérologie .06/08/08. www.snfge.asso.fr/01-Bibliotheque/OG-Thesaurus-cancerologie/publication5/sommaire-thesaurus.asp.
- [153] TUMEURS stromales GASTRO-INTESTINALES (GIST) Referentiel nord pas de calais .Version 6 aout 2008 .Réseau Régional de Cancérologie Onco Nord Pas de Calais. www.onco-npdc.fr.
- [154] **Bachet JB, Landi B, Laurent-Puig P, Italiano A, Le Cesne A, Lévy P, et al.** Diagnosis, prognosis and treatment of patients with gastrointestinal stromal tumour (GIST) and germline mutation of KIT exon 13. *Eur J Cancer* 2013;49:2531-41.
- [155] **Landi B, Bouché O, Guimbaud R, Chayvialle JA.** Gastrointestinal stromal tumors (GIST) <5 cm in size: review of the literature and expert propositions for clinical management. *Gastroenterol Clin Biol* 2010;34:120-33.
- [156] **Changchien CR, Wu MC, Tasi WS, et al.** Evaluation of prognosis for malignant rectal gastrointestinal stromal tumor by clinical parameters and immunohistochemical staining. *Dis Colon Rectum* 2004 ;49:1922-29.
- [157] TUMEURS STROMALES GASTRO-INTESTINALES (GIST) (DERNIÈRE MISE À JOUR LE 25/07/2015). <http://www.snfge.org/content/12-tumeurs-stromales-gastro-intestinales-gist>.
- [158] **Fletcher CDM, Berman J, Corless C, Gorstein F, LASOTA J, Longley BJ et al.** Diagnosis of gastrointestinal stromal tumors : a consensus approach. *Hum Pathol* 2002 ; 33 :459-65.
- [159] **Miettinen M, Lasota J,** Gastrointestinal stromal tumors : pathology and prognosis at different sites. *Semin Diagn Pathol* 2006 ; 23 : 70-83.

- [160] The ESMO/European Sarcoma Network Working Group. Gastrointestinal stromal tumors : ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2014 ; 25 Suppl 3 :iii21-iii26.
- [161] Demetri GD, von Mehren M, Antonescu CR, DeMatteo RP, Ganjoo KN, Maki RG, et al. NCCN Task Force report : update on the management of patients with gastrointestinal stromal tumors. *J Natl Compr Canc Netw* 2010 ; 8 Suppl 2 : S1-41.
- [162] Singer, S., Rubin, B.P., Lux, M.L., Chen, C.J., Demetri, G.D., Fletcher, C.D., Fletcher, J.A. - Prognostic value of kit mutation type, mitotic activity and histologic subtype in gastrointestinal stromal tumors. *J. Clin. Oncol.*, 2002, 20:3898.
- [163] SONJA E, STEIGEN, TOR J. EIDE, BARTOSZ WASAG, JERZY LASOTA and MARKKU MIETTINEN. - Mutations in gastrointestinal stromal tumors - a population - based study from Northern Norway. *Journal Compilation 2007 APMIS ISSN 0903 - 464*
- [164] Groupe de travail pluridisciplinaire de professionnels des réseaux régionaux de cancérologie de Lorraine (ONCOLOR), d'Alsace (CAROL) et de Franche-Comté (ONCOLIE) - Tumeurs stromales gastro-intestinales.