



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

Année 2019

Thèse N°025

Les tumeurs stromales digestives : Expérience du service de chirurgie viscérale entre 2006 et 2018

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 08/02/2019

PAR

Mme AÏT SOUABNI Sara

Né le 14 Juin 1993 à Casablanca

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

MOTS-CLÉS :

Tumeurs stromales gastro-intestinales - Diagnostic - Traitement - Prise en charge

JURY :

Mr. B. FINECH

Professeur de chirurgie générale.

PRÉSIDENT

Mr. K. RABBANI

Professeur de chirurgie générale.

RAPPORTEUR

Mr. A.LOUZI

Professeur de chirurgie générale.

JUGES

Mme. M. KHOUCHANI

Professeur de radiothérapie.



بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

"رب أوزعني أن أشكر نعمتك
التي أنعمت عليّ وعلى والديّ
وأن أعمل صالحاً ترضاه
وأصلح لي في ذريّتي
إنّي تبت إليك وإني من المسلمين"
صدق الله العظيم





Serment d'hippocrate

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

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

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

Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.

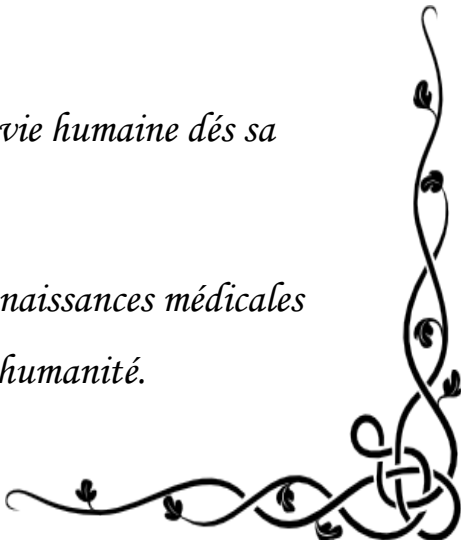
Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.

Les médecins seront mes frères.

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

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

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





Liste des Professeurs



UNIVERSITE CADI AYYAD
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
MARRAKECH

Doyens Honoraires

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

ADMINISTRATION

Doyen

: Pr. Mohammed BOUSKRAOUI

Vice doyen à la Recherche et la Coopération

: Pr. Mohamed AMINE

Vice doyen aux Affaires Pédagogiques

: Pr. Redouane EL FEZZAZI

Secrétaire Générale

: Mr. Azzeddine EL HOUDAIGUI

Professeurs de l'enseignement supérieur

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABKARI Imad	Traumato-orthopédie B	FINECH Benasser	Chirurgie - générale
ABOU EL HASSAN Taoufik	Anesthésie-reanimation	FOURAJI Karima	Chirurgie pédiatrique B
ABOULFALAH Abderrahim	Gynécologie-obstétrique	GHANNANE Houssine	Neurochirurgie
ABOUSSAIR Nisrine	Génétique	HAJJI Ibtissam	Ophtalmologie
ADERDOUR Lahcen	Oto-rhino-laryngologie	HOCAR Ouafa	Dermatologie
ADMOU Brahim	Immunologie	JALAL Hicham	Radiologie
AGHOUTANE El Mouhtadi	Chirurgie pédiatrique A	KHALLOUKI Mohammed	Anesthésie-réanimation
AIT BENALI Said	Neurochirurgie	KHATOURI Ali	Cardiologie
AIT BENKADDOUR Yassir	Gynécologie-obstétrique A	KHOUCANI Mouna	Radiothérapie
AIT-SAB Imane	Pédiatrie	KISSANI Najib	Neurologie
AKHDARI Nadia	Dermatologie	KOULALI IDRISSE Khalid	Traumato-orthopédie
AMAL Said	Dermatologie	KRATI Khadija	Gastro-entérologie
AMINE Mohamed	Epidémiologie-clinique	LAGHMARI Mehdi	Neurochirurgie
AMMAR Haddou	Oto-rhino-laryngologie	LAKMICH I Mohamed Amine	Urologie
AMRO Lamyae	Pneumo-phtisiologie	LAOUAD Inass	Néphrologie

ARSALANE Lamiae	Microbiologie - Virologie	LOUZI Abdelouahed	Chirurgie - générale
ASMOUKI Hamid	Gynécologie- obstétrique B	MADHAR Si Mohamed	Traumato- orthopédie A
ASRI Fatima	Psychiatrie	MAHMAL Lahoucine	Hématologie - clinique
BENCHAMKHA Yassine	Chirurgie réparatrice et plastique	MANOUDI Fatiha	Psychiatrie
BENELKHAIAT BENOMAR Ridouan	Chirurgie - générale	MANSOURI Nadia	Stomatologie et chiru maxillo faciale
BENJILALI Laila	Médecine interne	MOUDOUNI Said Mohammed	Urologie
BOUAITY Brahim	Oto-rhino- laryngologie	MOUTAJ Redouane	Parasitologie
BOUGHALEM Mohamed	Anesthésie - réanimation	MOUTAOUAKIL Abdeljalil	Ophtalmologie
BOUKHIRA Abderrahman	Biochimie - chimie	NAJEB Youssef	Traumato- orthopédie
BOUMZEBRA Drissi	Chirurgie Cardio- Vasculaire	NARJISS Youssef	Anesthésie- réanimation
BOURROUS Monir	Pédiatrie A	NEJMI Hicham	Rhumatologie
BOUSKRAOUI Mohammed	Pédiatrie A	NIAMANE Radouane	Oto rhino laryngologie
CHAFIK Rachid	Traumato- orthopédie A	NOURI Hassan	Radiologie
CHAKOUR Mohamed	Hématologie	OUALI IDRISSE Mariem	Chirurgie pédiatrique
CHELLAK Saliha	Biochimie- chimie	OULAD SAIAD Mohamed	Chirurgie générale
CHERIF IDRISSE EL GANOUNI Najat	Radiologie	RABBANI Khalid	Oto-rhino- laryngologie
CHOULLI Mohamed Khaled	Neuro pharmacologie	RAJI Abdelaziz	Traumato- orthopédie
DAHAMI Zakaria	Urologie	SAIDI Halim	Anesthésie- réanimation
EL ADIB Ahmed Rhassane	Anesthésie- réanimation	SAMKAOUI Mohamed Abdenasser	Gastro- entérologie
EL ANSARI Nawal	Endocrinologie et maladies métaboliques	SAMLANI Zouhour	Urologie
EL BOUCHTI Imane	Rhumatologie	SARF Ismail	Pédiatrie B

EL BOUIHI Mohamed	Stomatologie et chir maxillo faciale	SBIHI Mohamed	Microbiologie – virologie
EL FEZZAZI Redouane	Chirurgie pédiatrique	SORAA Nabila	Gynécologie–obstétrique A/B
EL HAOURY Hanane	Traumatologie–orthopédie A	SOUMMANI Abderraouf	Maladies infectieuses
EL HATTAOUI Mustapha	Cardiologie	TASSI Noura	Anesthésie–réanimation
EL HOUDZI Jamila	Pédiatrie B	YOUNOUS Said	Médecine interne
EL KARIMI Saloua	Cardiologie	ZAHLANE Mouna	Microbiologie
ELFIKRI Abdelghani	Radiologie	ZOUHAIR Said	Chirurgie générale
ESSAADOUNI Lamiaa	Médecine interne		

Professeurs Agrégés

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABOUCHADI Abdeljalil	Stomatologie et chir maxillo faciale	FADILI Wafaa	Néphrologie
ADALI Imane	Psychiatrie	FAKHIR Bouchra	Gynécologie–obstétrique A
ADARMOUCH Latifa	Médecine Communautaire (médecine préventive, santé publique et hygiène)	FAKHRI Anass	Histologie–embryologie cytogénétique
AISSAOUI Younes	Anesthésie – réanimation	GHOUNDALE Omar	Urologie
AIT AMEUR Mustapha	Hématologie Biologique	HACHIMI Abdelhamid	Réanimation médicale
AIT BATAHAR Salma	Pneumo–phtisiologie	HAROU Karam	Gynécologie–obstétrique B
ALAOUI Mustapha	Chirurgie–vasculaire périphérique	HAZMIRI Fatima Ezzahra	Histologie – Embryologie – Cytogénétique
ALJ Soumaya	Radiologie	IHBIBANE fatima	Maladies Infectieuses
ANIBA Khalid	Neurochirurgie	KAMILI El Ouafi El Aouni	Chirurgie pédiatrique B
ATMANE El Mehdi	Radiologie	KRIET Mohamed	Ophtalmologie
BAIZRI Hicham	Endocrinologie et maladies métaboliques	LAKOUICHMI Mohammed	Stomatologie et Chirurgie maxillo faciale
BASRAOUI Dounia	Radiologie	LOUHAB Nisrine	Neurologie

BASSIR Ahlam	Gynécologie– obstétrique A	MAOULAININE Fadl mrabih rabou	Pédiatrie (Neonatalogie)
BELBARAKA Rhizlane	Oncologie médicale	MATRANE Aboubakr	Médecine nucléaire
BELKHOU Ahlam	Rhumatologie	MEJDANE Abdelhadi	Chirurgie Générale
BEN DRISS Laila	Cardiologie	MOUAFFAK Youssef	Anesthésie – réanimation
BENHIMA Mohamed Amine	Traumatologie – orthopédie B	MOUFID Kamal	Urologie
BENJELLOUN HARZIMI Amine	Pneumo– phtisiologie	MSOUGGAR Yassine	Chirurgie thoracique
BENLAI Abdeslam	Psychiatrie	OUBAHA Sofia	Physiologie
BENZAROUEL Dounia	Cardiologie	QACIF Hassan	Médecine interne
BOUCHENTOUF Rachid	Pneumo– phtisiologie	QAMOUISS Youssef	Anesthésie– réanimation
BOUKHANNI Lahcen	Gynécologie– obstétrique B	RADA Noureddine	Pédiatrie A
BOURRAHOUEAT Aicha	Pédiatrie B	RAFIK Redda	Neurologie
BSISS Mohamed Aziz	Biophysique	RAIS Hanane	Anatomie pathologique
CHRAA Mohamed	Physiologie	RBAIBI Aziz	Cardiologie
DAROUASSI Youssef	Oto–Rhino – Laryngologie	ROCHDI Youssef	Oto–rhino– laryngologie
DRAISS Ghizlane	Pédiatrie	SAJIAI Hafsa	Pneumo– phtisiologie
EL AMRANI Moulay Driss	Anatomie	SEDDIKI Rachid	Anesthésie – Réanimation
EL BARNI Rachid	Chirurgie– générale	TAZI Mohamed Illias	Hématologie– clinique
EL HAOUATI Rachid	Chiru Cardio vasculaire	ZAHLANE Kawtar	Microbiologie – virologie
EL IDRISSE SLITINE Nadia	Pédiatrie	ZAOUI Sanaa	Pharmacologie
EL KHADER Ahmed	Chirurgie générale	ZEMRAOUI Nadir	Néphrologie
EL KHAYARI Mina	Réanimation médicale	ZIADI Amra	Anesthésie – réanimation
EL MGHARI TABIB Ghizlane	Endocrinologie et maladies métaboliques	ZYANI Mohammed	Médecine interne
EL OMRANI Abdelhamid	Radiothérapie		

Professeurs Assistants

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABDELFETTAH Youness	Rééducation et Réhabilitation Fonctionnelle	JALLAL Hamid	Cardiologie
ABDOU Abdessamad	Chiru Cardio vasculaire	JANAH Hicham	Pneumo- phtisiologie
ABIR Badreddine	Stomatologie et Chirurgie maxillo faciale	KADDOURI Said	Médecine interne
AKKA Rachid	Gastro - entérologie	LAFFINTI Mahmoud Amine	Psychiatrie
ALAOUI Hassan	Anesthésie - Réanimation	LAHKIM Mohammed	Chirurgie générale
AMINE Abdellah	Cardiologie	LALYA Issam	Radiothérapie
ARABI Hafid	Médecine physique et réadaptation fonctionnelle	LOQMAN Souad	Microbiologie et toxicologie environnementale
ARSALANE Adil	Chirurgie Thoracique	MAHFOUD Tarik	Oncologie médicale
ASSERRAJI Mohammed	Néphrologie	MARGAD Omar	Traumatologie - orthopédie
BAALLAL Hassan	Neurochirurgie	MILOUDI Mohcine	Microbiologie - Virologie
BABA Hicham	Chirurgie générale	MLIHA TOUATI Mohammed	Oto-Rhino - Laryngologie
BELARBI Marouane	Néphrologie	MOUHSINE Abdelilah	Radiologie
BELBACHIR Anass	Anatomie- pathologique	MOUNACH Aziza	Rhumatologie
BELFQUIH Hatim	Neurochirurgie	MOUZARI Yassine	Ophtalmologie
BELGHMAIDI Sarah	Ophtalmologie	NADER Youssef	Traumatologie - orthopédie
BELHADJ Ayoub	Anesthésie - Réanimation	NADOUR Karim	Oto-Rhino - Laryngologie
BENNAOUI Fatiha	Pédiatrie (Neonatalogie)	NAOUI Hafida	Parasitologie Mycologie
BOUCHENTOUF Sidi Mohammed	Chirurgie générale	NASSIM SABAH Taoufik	Chirurgie Réparatrice et Plastique
BOUKHRIS Jalal	Traumatologie - orthopédie	NYA Fouad	Chirurgie Cardio - Vasculaire

BOUZERDA Abdelmajid	Cardiologie	OUEIAGLI NABIH Fadoua	Psychiatrie
CHETOUI Abdelkhalek	Cardiologie	REBAHI Houssam	Anesthésie – Réanimation
EL HARRECH Youness	Urologie	RHARRASSI Isam	Anatomie– patologique
EL KAMOUNI Youssef	Microbiologie Virologie	SALAMA Tarik	Chirurgie pédiatrique
EL MEZOUARI El Moustafa	Parasitologie Mycologie	SAOUAB Rachida	Radiologie
ELBAZ Meriem	Pédiatrie	SEBBANI Majda	Médecine Communautaire (médecine préventive, santé publique et hygiène)
ELQATNI Mohamed	Médecine interne	SERGHINI Issam	Anesthésie – Réanimation
ESSADI Ismail	Oncologie Médicale	TAMZAOURTE Mouna	Gastro – entérologie
FDIL Naima	Chimie de Coordination Bio– organique	TOURABI Khalid	Chirurgie réparatrice et plastique
FENNANE Hicham	Chirurgie Thoracique	YASSIR Zakaria	Pneumo– phtisiologie
GHAZI Mirieme	Rhumatologie	ZARROUKI Youssef	Anesthésie – Réanimation
GHOZLANI Imad	Rhumatologie	ZIDANE Moulay Abdelfettah	Chirurgie Thoracique
HAMMI Salah Eddine	Médecine interne	ZOUIZRA Zahira	Chirurgie Cardio– Vasculaire
Hammoune Nabil	Radiologie		



Dédicaces



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

Marcel Proust.



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

Je dédie cette thèse ... 

الله أكبر

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

A mes très chers parents, Abd El Fettaħ AÏT SOUABNI et Wafae LOULLIDI

Je vous dédie cette thèse à vous qui avez tout donné et tout sacrifié pour que je puisse arriver à ce point de ma vie. Vous m'avez entouré de votre amour et de votre affection, vous m'avez offert la meilleure éducation et vous avez pris soin de moi durant toutes ces années. Vous avez été compréhensifs quand à mes choix et m'avez toujours soutenue quel que soit le prix à payer. Vous êtes des parents en or et je remercie Dieu chaque jour de vous avoir à mes côtés. Je vous aime du fond du cœur.

A mon cher mari, El Habib BELHADDAJ,

Merci d'avoir cru en moi et de m'avoir soutenue lors de toutes ces années d'études. Merci d'avoir été patient et bienveillant envers moi. Merci de m'avoir encouragée et poussée à aller de l'avant et à ne jamais rien lâcher, d'avoir été ma force et mon appui. Merci d'avoir fait de moi ta priorité, d'avoir été à mes côtés, d'avoir fait ton maximum pour me rendre heureuse. Notre mariage a été la meilleure chose qui me soit arrivée dans ma vie. Tu es le meilleur des maris et le meilleur des amis, ce que j'ai de plus précieux. Je te dédie ce travail car c'est grâce à toi que j'en suis ici.

A ma belle mère, Naïma RABOUHATE,

Les mots me manquent pour exprimer la gratitude que j'ai envers vous. Vous avez été une belle mère formidable. Vous avez tout fait pour que je me sente à l'aise et vous m'avez traitée comme votre propre fille. Vous avez été indulgente et attentionnée, et vous avez veillé à ce qu'on ne manque de rien. Vous êtes un vrai modèle de persévérance et de ténacité, un exemple de bonté, de générosité et de douceur. Mille mercis pour tout ce que vous avez fait pour nous. Vous êtes une deuxième maman pour moi et une femme que j'admire énormément. J'ai beaucoup de chance de vous avoir.

A ma petite sœur, Saloua AÏT SOUABNI

Je suis tellement heureuse de t'avoir comme sœur. Je t'ai vue grandir et te transformer en cette jeune femme belle et intelligente que tu es. Tu ne lâches jamais rien et tu travailles dur comme fer pour arriver à tes objectifs. Je suis fière de toi et je t'aime très fort. Puisse Dieu te garder et te mener vers une vie pleine de bonheur et de réussite. Je te souhaite ce qu'il y a de meilleur.

A ma belle-sœur Salma BELHADDAD,

Mon amie et ma sœur, je te dédie ce travail en guise de reconnaissance à ta gentillesse et ton dévouement. Je n'ai jamais connu quelqu'un d'aussi bon et sincère que toi. J'aurais tellement aimé que tu sois ici parmi nous en ce jour. Tu me manques énormément. Je te souhaite beaucoup de bonheur à toi et à ta petite famille, et j'espère te voir très bientôt.

A ma tante, Hadda AÏT SOUABNI,

Merci d'avoir pris soin de moi, de m'avoir aimée et éduquée durant toutes ces années. Tu as été d'une douceur, d'une générosité et d'une patience remarquable. Tu m'as inculqué les principes de la vie, et tu as contribué grandement à faire de moi la femme que je suis aujourd'hui. Je te serais toujours reconnaissante.

A toute ma famille,

Ce travail vous est dédié en espérant qu'il vous porte honneur. Vous êtes ma famille dont je suis fière et que je n'échangerai pour rien au monde.

A L'Association des médecins internes de Marrakech,

L'expérience de l'internat était une des meilleures expériences que j'ai passées. J'ai beaucoup appris de mes amis anciens internes que ce soit sur le plan scientifique ou humain. Grâce à l'association, j'ai pu acquérir la confiance et la capacité de faire face à n'importe quelle situation.

A tous ceux ou celles qui me sont chers et qui j'ai involontairement omis de citer, A tous mes enseignants tout au long de mes études, A tous ceux qui m'ont soutenue et qui ont cru en moi : Je vous remercie de m'avoir accompagnée durant cette aventure



Remerciements



**À MON MAÎTRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE MONSIEUR LE
PROFESSEUR FINECH BENNASSER**
*Professeur de l'Enseignement Supérieur de Chirurgie générale CHU
Mohamed VI - Marrakech*

Merci de m'avoir fait l'immense honneur de présider ma thèse de doctorat. Puisse notre génération et les générations à venir profiter de votre expérience, de vos connaissances et de votre savoir faire. Veuillez, cher maître accepter l'expression de mes sincères remerciements pour votre présence et votre dévouement en tant que Professeur, encadrant et chef de service.

**À MON MAÎTRE ET RAPPORTEUR DE THÈSE MONSIEUR LE
PROFESSEUR RABBANI KHALID**
*Professeur agrégée de Chirurgie générale CHU Mohammed VI -
Marrakech*

J'ai été honorée et fière de vous avoir comme rapporteur de thèse. Merci pour tout le temps que vous m'avez consacré, et pour tous les efforts que vous avez fournis pour mener à bien ce travail. Vos compétences, votre bonté et votre modestie n'ont point d'égal. J'éprouve pour vous plus grand respect et la plus profonde admiration.

Veuillez trouver ici, l'assurance de ma sincère reconnaissance.

**À MON MAÎTRE ET JUGE DE THÈSE MONSIEUR LOUZI
ABDELWAHEB**
*Professeur agrégée de Chirurgie générale - CHU Mohammed VI -
Marrakech*

Je tiens à vous exprimer ma profonde gratitude d'avoir accepté de juger ma thèse. Votre gentillesse et votre spontanéité ont été remarquables. Merci pour le travail que vous fournissez pour notre formation, nous apprenons chaque jour de vos connaissances et de votre savoir-faire. Veuillez agréer, Professeur, l'expression de mes sentiments distingués

*À MON MAÎTRE ET JUGE DE THÈSE MADAME LE PROFESSEUR
KHOUCANI MOUNA*

Professeur agrégée de Radiothérapie CHU Mohamed VI - Marrakech

*Je suis honorée que vous ayez accepté de juger ce travail.
Votre parcours professionnel, votre compétence incontestable et vos
qualités humaines font de vous un grand professeur qui m'inspire
toujours.*

*Permettez-moi, Chère Maître de vous exprimer ma profonde
reconnaissance.*



Liste des Abréviations



LISTE DES ABRÉVIATIONS

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



Plan



- I. Introduction

- II. Matériel et méthodes
 1. But de l'étude
 2. Cadre, type et période d'étude
 3. Sélection des patients
 - a. Critères d'inclusion
 - b. Critères d'exclusion
 4. Recueil des données
 5. Analyse des résultats

- III. Résultats :
 1. Epidémiologie
 - a. Nombre de patients inclus dans l'étude
 - b. Age
 - c. Sexe
 - d. Fréquence par rapport aux autres motifs de consultation au service
 - e. Fréquence par rapport aux autres cancers digestifs
 - f. Répartition annuelle des patients
 - g. Localisations tumorales
 2. Etude clinique :
 - a. Antécédents
 - i. Antécédents médicaux
 - ii. Antécédents chirurgicaux
 - b. Circonstances de découverte
 - c. Délai de consultation
 - d. Signes généraux
 - e. Signes physiques
 3. Paraclinique :
 - a. Exploration biologique
 - b. Exploration morphologique
 - i. Echographie abdominale
 - ii. Tomodensitométrie
 - iii. Imagerie par résonance magnétique pelvienne
 - iv. Endoscopie

1. Fibroscopie oesogastroduodénale
2. Rectosigmoïdoscopie
- v. Radiographies standard (ASP, Radio thorax)
4. Bilan d'extention
5. Traitement chirurgical
 - a. Voies d'abord
 - b. Exploration opératoire
 - c. Geste chiorurgical
 - d. Suites post-opératoires
 - e. Délai moyen d'hospitalisation
6. Anatomopathologie
 - a. Macroscopie
 - i. Taille tumorale
 - ii. Description des lésions
 - iii. Type cellulaire
 - iv. Index mitotique
 - v. Profil immunohistochimique
7. Biologie moléculaire
8. Traitement médical
9. Evolution et pronostic
 - a. Pronostic
 - i. Classification de l'AFIP
 - b. Evolution

IV. Discussion

1. Définition
2. Historique
3. Etiopathogénie
4. Epidémiologie
 - a. Age
 - b. Sexe

c. Formes familiales ou syndromiques

d. Localisation

5. Etude clinique

a. Les signes fonctionnels

b. Les signes généraux

c. Les signes physiques

d. Les GIST syndromiques

6. Etude paraclinique :

a. La biologie

b. La radiologie

1. L'endoscopie

2. L'écho-endoscopie

3. L'échographie

4. Le scanner

5. La TEP au FDG

6. L'IRM

7. Les opacifications digestives

7. L'anatomopathologie

a. Caractéristiques macroscopiques

b. Caractéristiques microscopiques

c. L'immunohistochimie

1. C-KIT

2. PDGFRA

3. DOG1

4. CD34

5. Autres marqueurs tumoraux

8. La biologie moléculaire

a. Mutations du gène C-KIT

b. Mutations du PDGFRA

c. Mutations d'autres gènes

9. Traitement :

a. Buts du traitement

b. Moyens

1. La chirurgie conventionnelle

i. Principes de la chirurgie

ii. Objectifs de la chirurgie

iii. Les voies d'abord

1. La laparotomie

2. La voie périnéale

3. La voie transthoracique

iv. Le geste chirurgical

1. Les GIST gastriques

2. Les GIST grêliques

3. Les GIST oesophagiennes

4. Les GIST rectales

5. Les GIST duodénales

2. La laparoscopie

3. La laparoscopie couplée à l'endoscopie

i. Laparoscopie assistée par endoscopie (LEAR)

ii. Résection laparoscopique assistée par endoscope (EALR)

1. Résection en coin

2. Chirurgie transluminale

iii. Laparoscopie-endoscopie combinée (LECS)

1. Technique de non exposition (CLEAN-NET)

2. Chirurgie par inversion endoscopique de paroi (NEWS)

4. Traitement médical

i. Inhibiteurs de la Tyrosine Kinase

1. Imatinib

a. Pharmacocinétique

b. Posologie

c. Efficacité

d. Effets indésirables

2. Sunitinib

a. Posologie

b. Pharmacocinétique

c. Efficacité

d. Effets indésirables

3. Régorafénib

4. Autres molécules

a. Sorafénib

b. Masitinib

c. Dovitinib

d. Pazopanib

e. Ponatinib

f. Nilotinib

- ii. Inhibiteur spécifique de la mutation de Kinase
- iii. Agents ciblant le PDGFRA
- iv. Résistance aux ITK
 - 1. Résistance primaire
 - 2. Résistance secondaire
- v. Chimiothérapie systémique
- vi. Chimio-embolisation intra-artérielle systémique
- vii. Chimiothérapie intra-péritonéale
- viii. Radiothérapie

5. Indications thérapeutiques

- i. GIST résécable non métastatique, résection R0
- ii. GIST résécable non métastatique, résection R1
- iii. GIST résécable, mais survenant dans un contexte de prédisposition familiale
- iv. GIST de résécabilité douteuse ou chirurgie mutilante (œsophage ou rectum en particulier)
- v. GIST non résécable, non létastatique
- vi. GIST métastatique
- vii. Progression sous Imatinib 400mg/jour
- viii. Progression sous Imatinib 800mg/jour et Sunitinib

10. Surveillance et suivi :

11. Evolution et pronostic

12. Tendances futures du traitement des GIST



Introduction



Les GIST (gastro-intestinal stromal tumors) sont les tumeurs mésoenchymateuses les plus fréquentes du tube digestif, avec une incidence allant jusqu'à 14-20 cas par million habitant dans le monde et une prévalence d'environ 130 cas par million d'habitants [72 ; 73]

Elles peuvent naître au niveau de n'importe quel segment du tube digestif, mais la localisation la plus fréquente est celle de l'estomac, suivie du duodénum [75], moins fréquemment dans le côlon et le rectum (5%) et dans l'œsophage (<1%) .

Plus rarement, les GIST peuvent provenir d'autres tissus mous intra-abdominaux, généralement dans le mésentère, l'épiploon ou le pancréas (<5% des GIST).

Ces tumeurs prennent leur origine à partir du stroma, plus précisément des cellules interstitielles spécialisées de Cajal situées dans le plexus myentérique du tractus gastro-intestinal, responsables de ses contractions péristaltiques. [70 ; 71] Ces cellules expriment quasi-constamment la protéine C- KIT (CD117), qui est un un récepteur du facteur de croissance de la tyrosinase Kinase [74].

La découverte de la mutation du gène codant de la protéine C-KIT et de sa surexpression dans les tumeurs stromales a permis ainsi de les reconnaître en tant qu'entité à part entière et de les séparer des autres tumeurs mésoenchymateuses du tube digestif (leiomyomes, schwannomes...) .

Les GIST sont souvent asymptomatiques et peuvent se révéler parfois par des signes digestifs non spécifiques. Ce sont des tumeurs potentiellement malignes dont l'agressivité est déterminée par la classification anatomopathologiqueTNM.

Le développement de l'endoscopie et des nouvelles techniques d'imagerie a permis un diagnostic beaucoup plus précoce de ces tumeurs.

Le traitement est avant tout chirurgical, complété parfois par radiothérapie, chimiothérapie ou thérapie ciblée.

L'avènement de l'immunohistochimie a rendu possible l'élaboration de la thérapie ciblée notamment le STI 571 (Imatinib), qui est un inhibiteur de la Tyrosine Kinase.

L'immunohistochimie a ainsi joué un rôle central dans la prise en charge des GIST malignes invasives récidivantes et métastatiques, et elle a été d'un grand apport, vu que les GIST sont peu radio et chimiosensibles.

Le but de notre étude est de dresser le profil épidémiologique, clinique, radiologique, anatomopathologique thérapeutique et évolutif des GIST au sein du service de chirurgie viscérale du CHU Mohammed VI de Marrakech, ainsi que de comparer ces résultats à ceux retrouvés dans la littérature nationale et internationale.



Matériels et méthodes



I. But de l'étude :

Etudier le profil épidémiologique, clinique, radiologique, anatomopathologique, thérapeutique et évolutif des tumeurs stromales gastro-intestinales.

II. Cadre, type et période d'étude :

Il s'agit d'une étude rétrospective réalisée sur une période de 13ans allant de Janvier 2006 à Décembre 2018 sur les patients atteints de tumeurs stromales gastro-intestinales et hospitalisés au service de chirurgie viscérale de l'hôpital Ibn Tofail de Marrakech entre 2006 et 2013 et du CHU Mohammed VI de Marrakech entre 2013 et 2018.

III. Sélection des patients :

1. Critères d'inclusion :

Tous les patients diagnostiqués porteurs de tumeurs stromales par confirmation anatomopathologique et dont la prise en charge s'est faite au service de chirurgie viscérale du CHU Med VI de Marrakech.

2. Critères d'exclusion :

- Les dossiers incomplets, manquant de données portant sur des variables fondamentales notamment les résultats anatomopathologiques, le type de prise en charge réalisée et le suivi des patients.
- Les patients chez qui une tumeur stromale a été évoquée sur les examens radiologiques mais dont l'anatomopathologie a révélé une autre nature histologique.

IV. Recueil des données :

Le recueil de données a été possible grâce à l'élaboration d'une fiche d'exploitation comportant plusieurs critères démographiques, cliniques, radiologiques (endoscopiques, échographiques, scannographiques...), anatomopathologiques (macroscopiques et microscopiques), thérapeutiques et enfin évolutifs. (Annexe 1)

V. Analyse des résultats :

Nous avons utilisé le logiciel Excel pour l'analyse statistique. Notre étude était de type descriptive et rétrospective, les résultats des variables quantitatives ont été convertis en moyennes, et ceux des variables qualitatives en effectifs et en pourcentages.



Résultats



I. Epidémiologie :

1. Nombre des patients :

Le nombre total des patients inclus dans l'étude était de 64 patients.

2. Age :

L'âge de nos patients variait entre 27 et 80 ans. La moyenne d'âge était de 53.2 ans. Le pic d'âge se situait entre 40 et 60 ans avec 42 patients (figure 1).

- 15 patients entre 60 et 74 soit 23.43%
- 4 patients inf à 40ans soit 6.25%
- 3 patients sup à 74ans 4.6%
- 42 patients entre 40 et 60 ans 65.6%
-

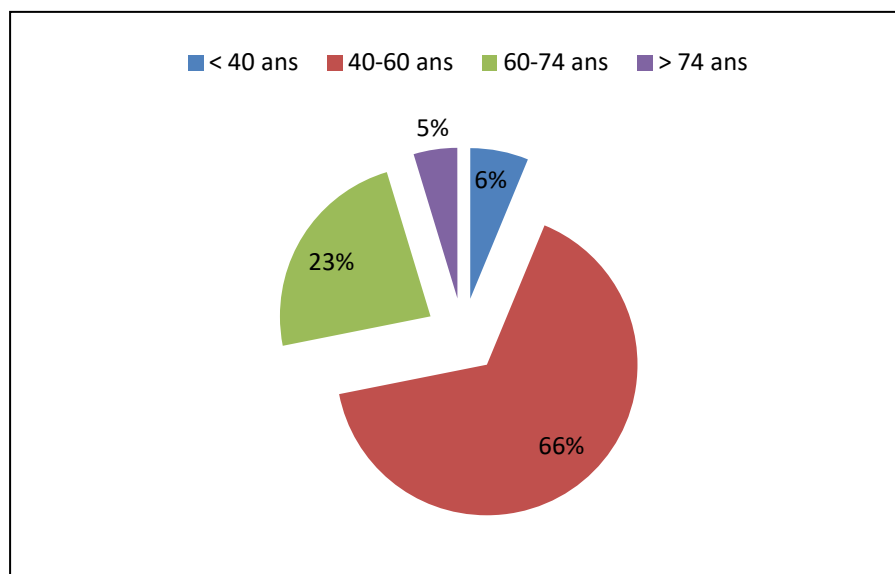


Figure 1: Répartition des patients selon l'âge

3. Sexe :

Dans notre série, nous avons noté une légère prédominance masculine avec un sex—ratio H/F de 1.46 . Le pourcentage des hommes représentait 59.37 % (38 cas) et celui des femmes représentait 40.62 % (26 cas) , comme représenté sur la figure 2 .

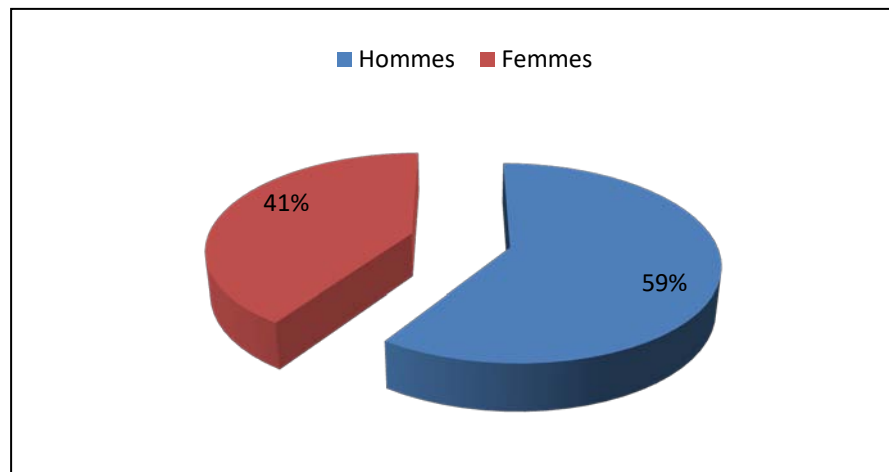


Figure 2: Répartition selon le sexes

4. Fréquence hospitalière :

4.1 Fréquence par rapport aux autres motifs de consultation au service :

Durant la période concernée par notre étude, 64 patients diagnostiqués de GIST ont été pris en charge par le service de chirurgie viscérale ; soit 0.33 % des motifs de consultations du service.

4.2 Fréquence par rapport aux autres cancers digestifs :

Les GIST représentaient 3.27 % de l'ensemble des tumeurs digestives prises en charges par le service durant la période de l'étude.

4.3 Répartition annuelle des patients:

On note une moyenne de 4.6 patients/année, avec un pic enregistré en 2013 avec 8 patients, comme schématisé sur la figure 3.

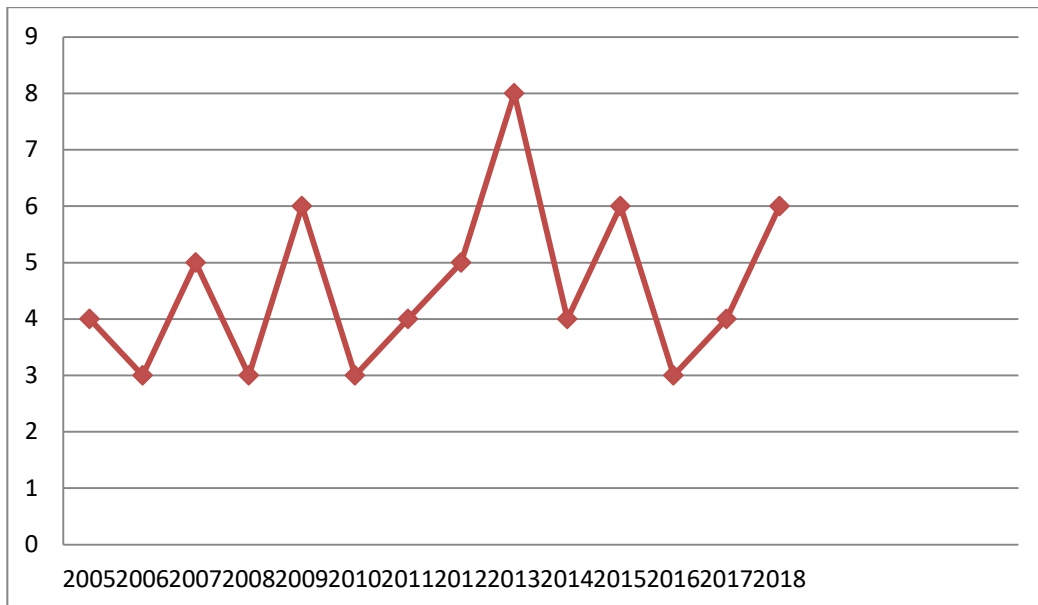


Figure 3: Répartition annuelle des cas de GIST

5. Localisations tumorales :

La localisation tumorale la plus fréquente était la localisation gastrique (59.37%) suivie de la localisation grêlique (21.87%) , puis rectale (7.81%), puis mésentérique (6.25%) et enfin duodénale (4.68%).

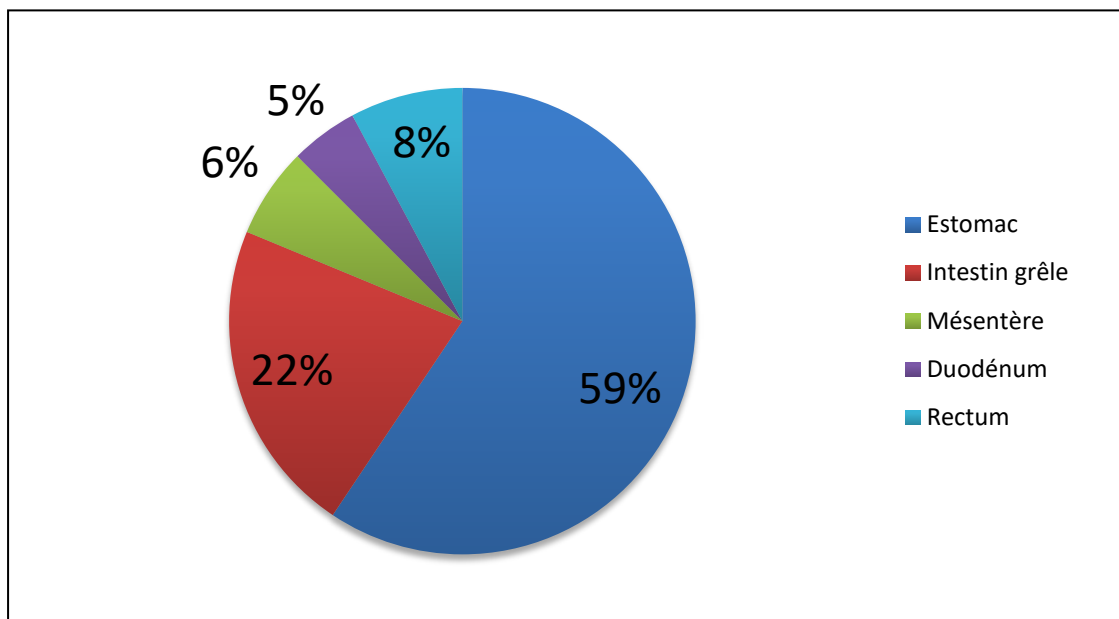


Figure 4: Répartition des GIST selon leurs localisations

II. Clinique :

1. Antécédents :

L'antécédent le plus souvent retrouvé est celui du tabagisme, retrouvé chez 20 patients soit dans 31.25% des cas, suivi de l'alcoolisme (9.31%), du diabète (9.31%) de l'hypertension artérielle (9.31%). Le reste des antécédents sont représentés dans les figure 5 et 6.

❖ Antécédents médicaux :

- Tabagisme : 20 cas soit 31.25%
- Diabète 6 cas soit 9.37%
- Alcool + HTA 6 cas soit 9.37%
- Ulcère bulbaire : 2cas soit 3.12%
- Hyperthyroïdie et gastrite chronique à HP 2cas chacun soit 3.12%
- Syphilis 1 cas soit 1.56%

❖ Antécédents chirurgicaux:

- Leiomyome 1 cas soit 1.56%
- Néo du larynx 1 cas soit 1.56%
- Cholécystectomie 3 cas soit 4.68%
- Kyste ovarien 1 cas soit 1.56%

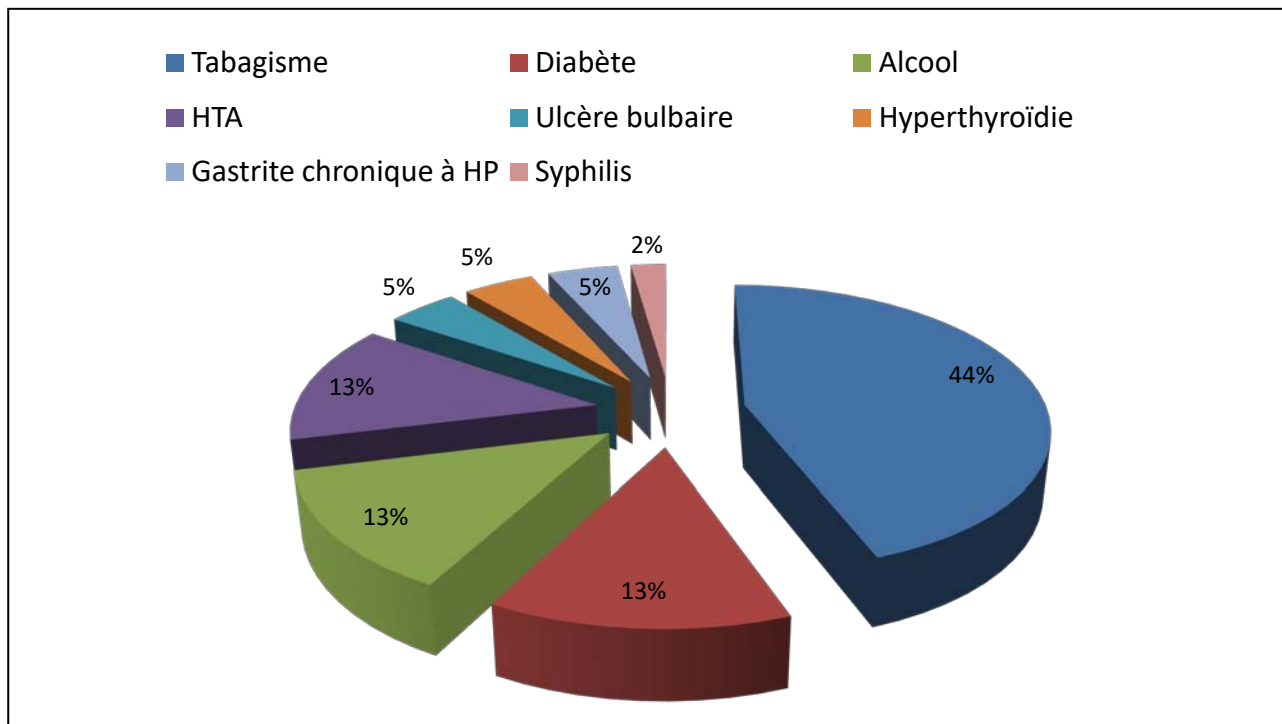


Figure 5: Antécédents médicaux retrouvés chez les patients porteurs de GIST

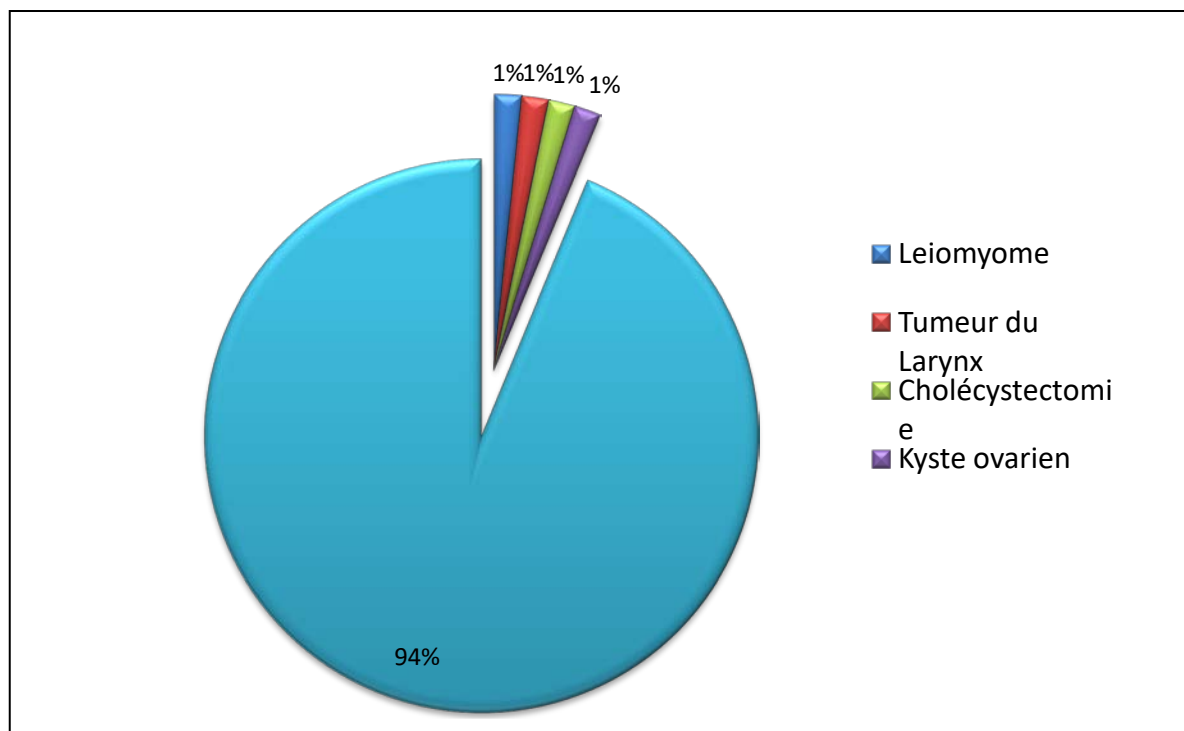


Figure 6 : Antécédents chirurgicaux chez les patients de notre série

2. Circonstances de découverte :

Dans la plupart des cas (95.31% des cas), la tumeur était symptomatique. Les motifs de consultation les plus souvent retrouvés étaient la douleur abdominale (57.8%) des cas, de localisations différentes : épigastriques (37.5%), et atypiques (20.3%)

Le deuxième motif de consultation le plus fréquent était l'hémorragie digestive (34.37%) surtout de type haute (28.12 %). Les rectorragies étaient retrouvées dans 4.68% des cas.

Le syndrome rectal a été vu dans 7.81% des cas, les vomissements dans 7.81%des cas et les troubles du transit dans 6.25% des cas

Enfin 2 patients avaient développé un tableau abdominal aigu (3.12%): l'un était celui d'une péritonite, l'autre celui d'une occlusion intestinale aiguë. La figure 7 représente les différents signes fonctionnels retrouvés et leurs pourcentages respectifs :

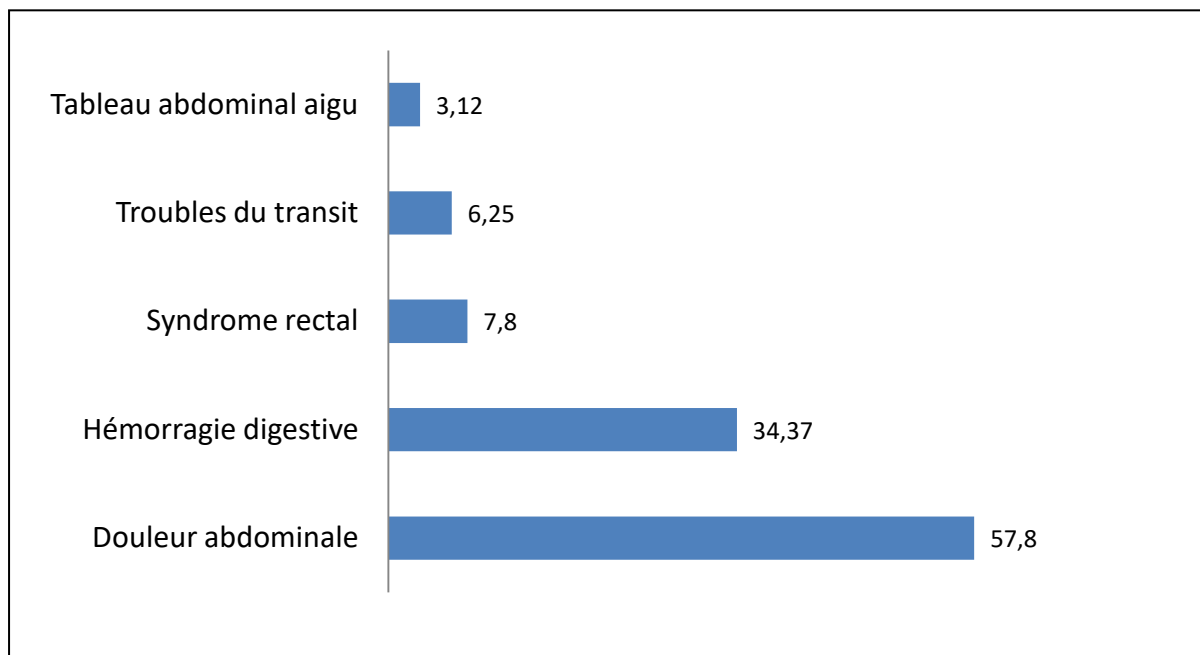


Figure 7: Signes cliniques révélant les GIST dans notre série

L'altération de l'état général souvent retrouvée : 42 cas soit 65.62% des cas

3. Délai de consultation :

Le délai entre l'apparition de la symptomatologie clinique et de la première consultation était très variable avec des extrêmes de 18 heures pour le délai minimal et 8ans pour le délai maximal. La majorité des patients avait consulté entre 6 mois et 12 mois. La moyenne était de 7.5 mois.

- 33 cas entre 0-6 mois (51.56%)
- 24 cas entre 7-12 mois (37.5%)

- 4 cas entre 13-24 mois (6.25%)
- 2 cas entre 25-36 mois (3.12%)
- 1 cas entre 37-48 mois (1.56%)

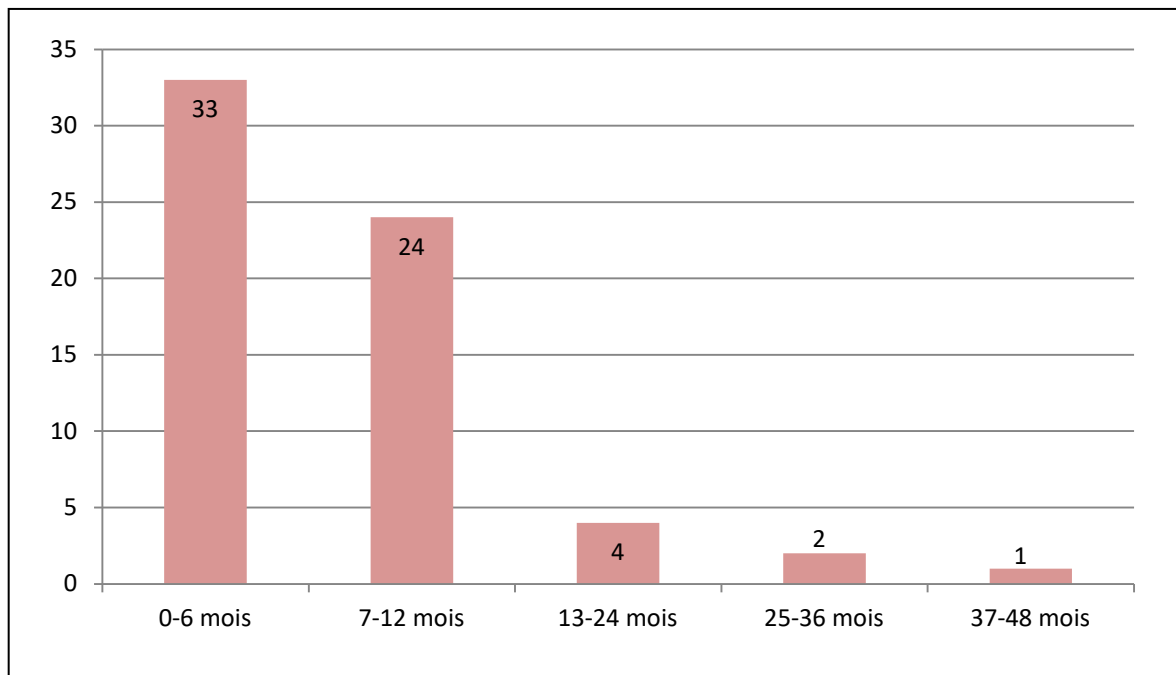


Figure 9: Délais de consultation dans notre série

4. Signes généraux

La majorité des patients observés souffraient d'une altération de l'état général (65.62%)

Un syndrome anémique chronique était retrouvé dans 6 cas soit 9.37%

5. Signes physiques :

L'examen clinique des patients de notre série était sans particularités dans 17.18% des cas, tandis qu'il avait révélé:

Les tumeurs stromales digestives : Expérience du service de chirurgie viscérale entre 2006 et 2018

- ❖ Une sensibilité abdominale chez 38 patients soit 59.37% des cas, cette sensibilité était de localisation épigastrique le plus souvent (40.62%), et associé à une hémorragie digestive haute dans 18cas soit 28.12% des cas.
- ❖ Une masse abdominale palpable chez 11 patients soit 17.18 % des cas
- ❖ Un processus tumoral palpable au toucher rectal dans 4 cas soit 6.25% des cas, associé à des rectorragies dans 3cas (4.68%)
- ❖ Une contracture dans 1 cas soit 1.56% des cas
- ❖ Un syndrome occlusif dans 1 cas soit 1.56% des cas

Les résultats sont résumés dans la figure 10.

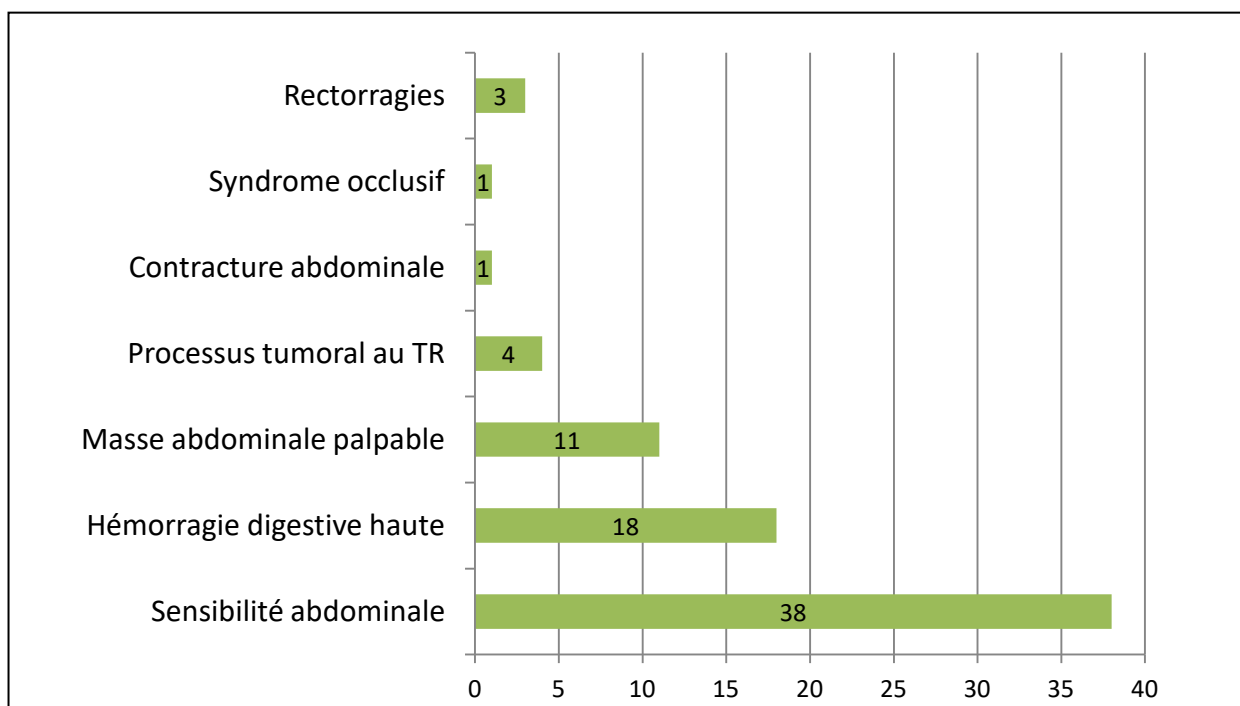


Figure 10: Signes cliniques retrouvés

III. Paraclinique :

1. L'exploration biologie :

Une anémie hypochrome microcytaire a été retrouvée dans 18 cas soit 28.12% des cas.

2. L'exploration morphologique :

Les différentes explorations morphologiques réalisées sont représentées dans la figure 11. La TDM thoraco-abdomino-pelvienne et l'IRM ont été demandées également dans le cadre du bilan d'extension.

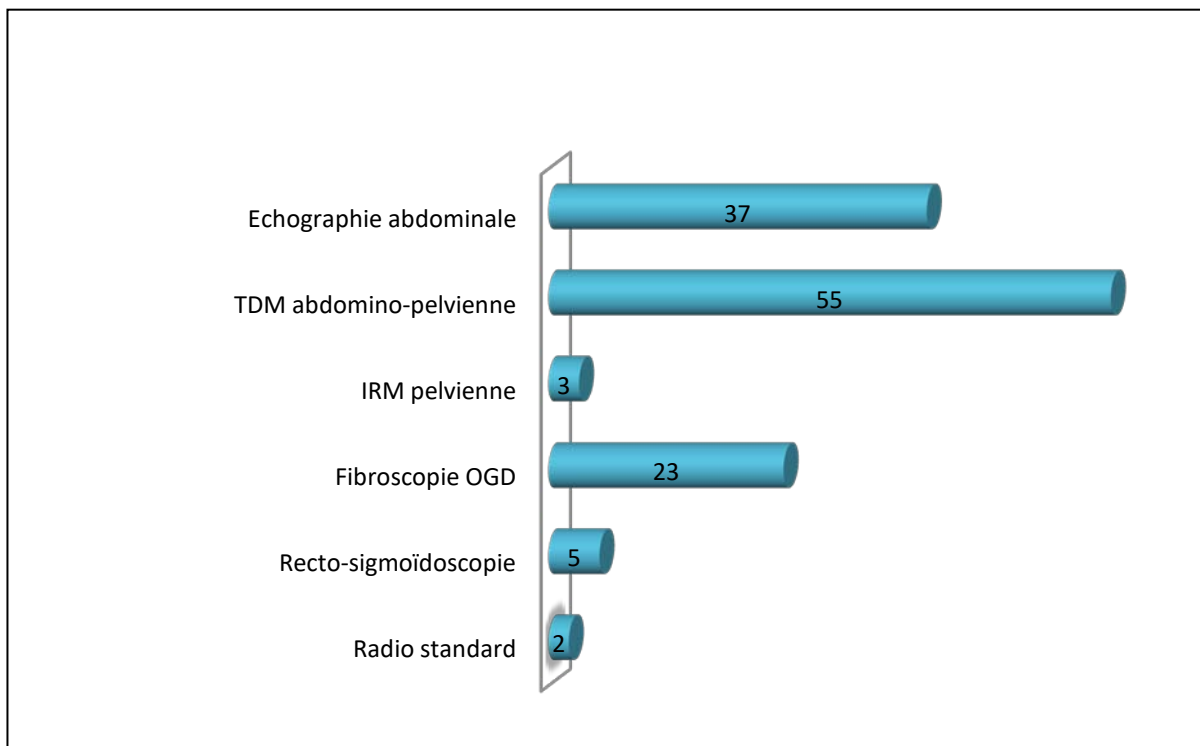


Figure 11: Explorations digestives et radiologiques réalisées dans notre série

2.1 L'échographie abdominale :

L'échographie était réalisée chez 37 patients soit 57.81% des cas.

Elle était :

- Normale chez 20 /37patients (54.05%).
- Pathologique chez 17 patients (45.94%) objectivant :
 - ✓ Processus tumoral gastrique chez 13 patients (35.13.% des patients ayant fait une échographie)
 - ✓ Processus tumoral sigmoïdien avec un épanchement abdominal chez le patient ayant une tumeur grêlique étendu au mésentère, et qui présentait une occlusion. (2.7%)
 - ✓ Un épanchement abdominal était constaté aussi chez l'autre patient admis aux urgences dans un tableau de péritonite. (2.7%)
 - ✓ Processus hépatique chez deux patients (5.4%) mais qui se sont avérés être de localisation gastrique après exploration chirurgicale.
 - ✓ Processus sigmoïdien dans 2 cas (5.4%)

Les résultats échographiques sont résumés dans la Figure 12.

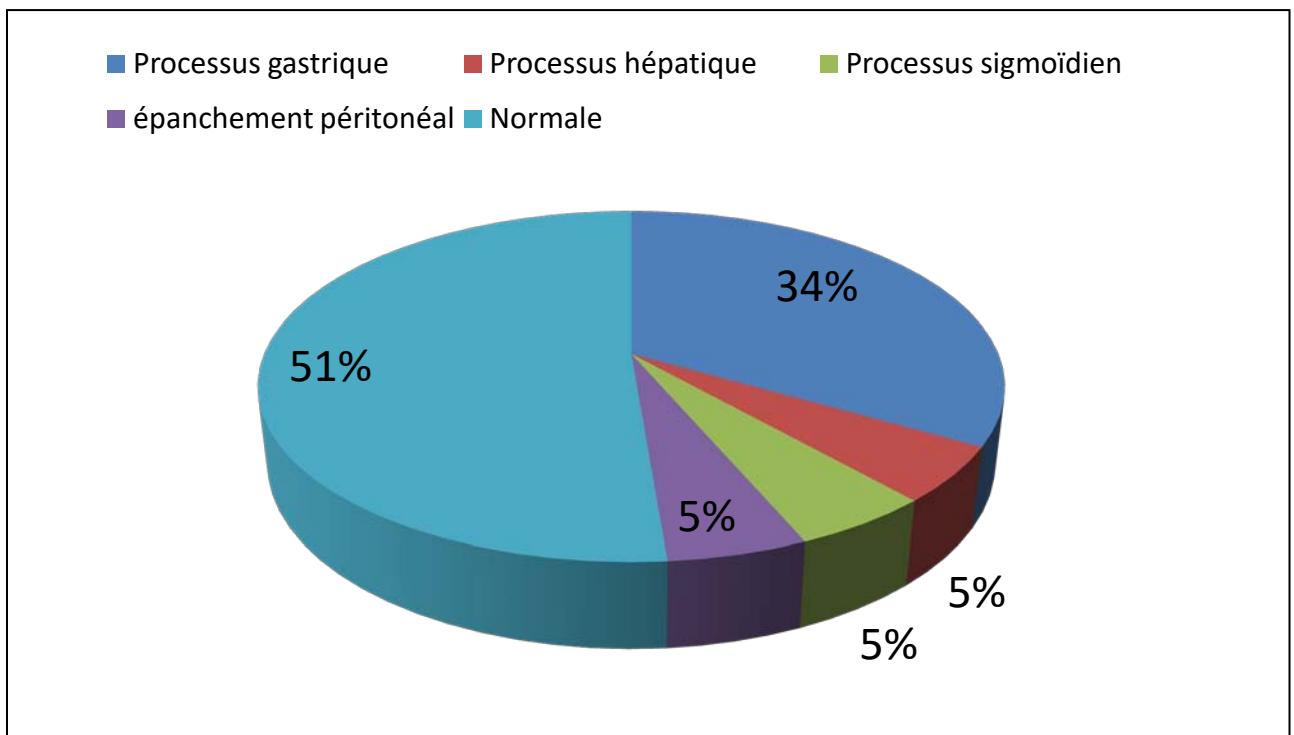


Figure 12: Localisations tumorales à l'échographie

2.2 La Tomodensitométrie :

La TDM était réalisée chez la majorité des patients (85.93% des cas), dans le but de préciser la localisation tumorale ainsi que dans le cadre du bilan d'extension.

Les résultats étaient comme suit :

- ✓ L'envahissement locorégional était observé chez quatre patients, deux d'entre eux avec GIST rectale, les deux autres ayant une GIST gastrique.
- ✓ Les métastases hépatiques étaient retrouvées chez deux patients, l'un avec une localisation rectale et l'autre avec une localisation gastrique.
- ✓ Un patient avec une GIST rectale avait des lésions secondaires hépatiques et osseuses : rachidiennes, costales et de la scapula droite

Les tumeurs stromales digestives : Expérience du service de chirurgie viscérale entre 2006 et 2018

- ✓ Un aspect évocateur de GIST était retrouvé chez 11 patients.
- ✓ Un cas où une tumeur stromale avait été évoquée sur la TDM mais chez qui l'étude anatomopathologique a démontré qu'il s'agissait d'un lymphangiome kystique (dossier exclu de l'étude)
- ✓ Les localisations observées sur les TDM étaient comme suit : L'estomac dans 32 cas (58.18%), le duodénum dans 3 cas (5.45%), le mésentère dans 7 cas (12.72%) et l'intestin grêle dans 13 cas (23.63%)

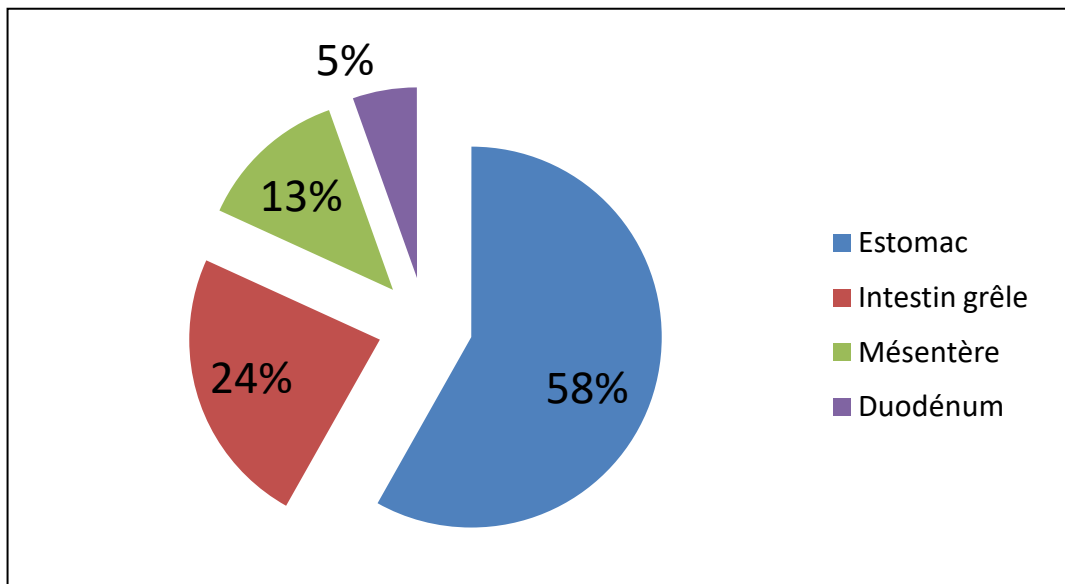


Figure 13: Localisations tumorales sur la TDM abdomino-pelvienne

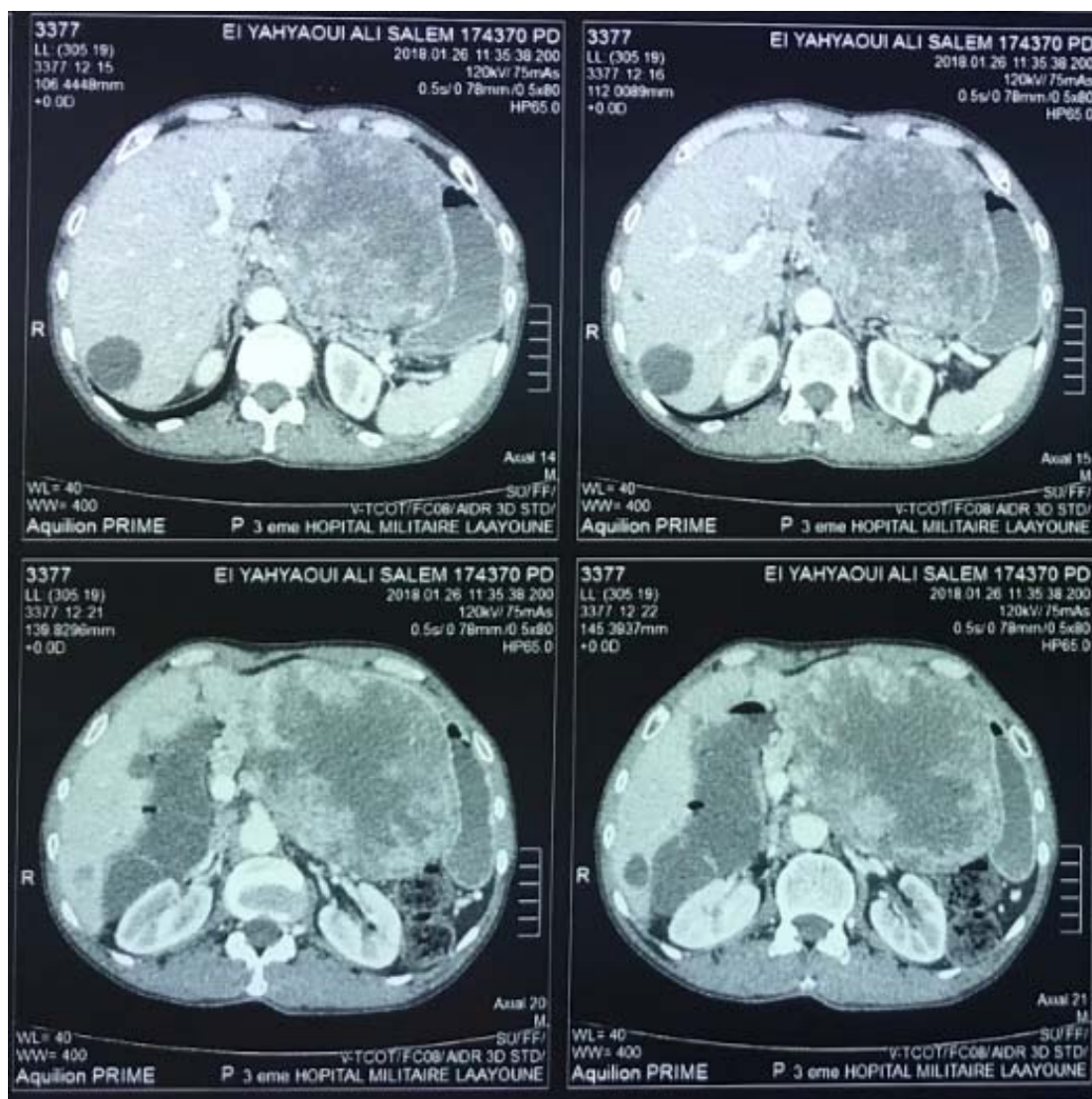


Image 1: TDM abdominale montrant une volumineuse lésion d'allure stromale se continuant avec le fundus et la grande courbure de l'estomac siège d'une importante néovascularisation

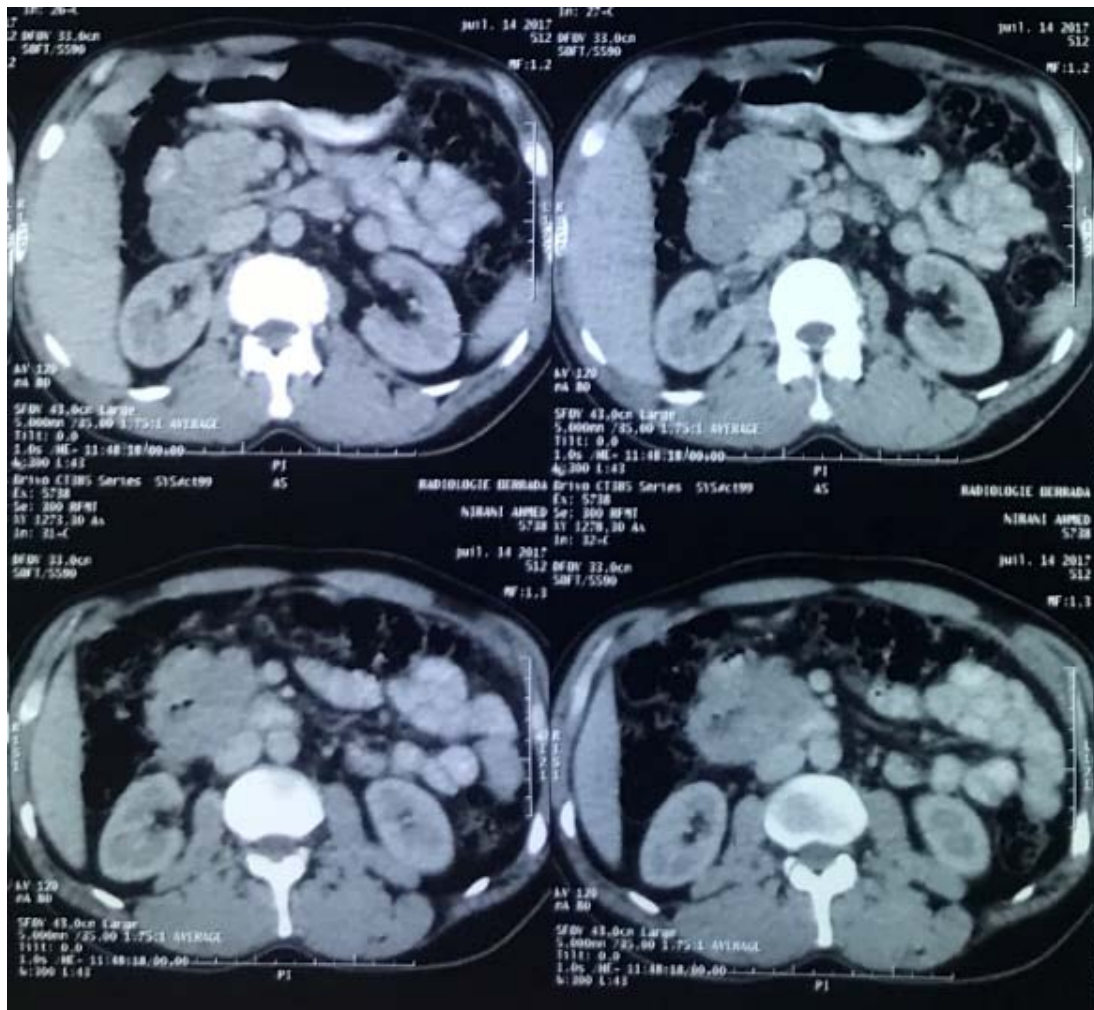


Image2 : TDM abdominale montrant une masse pariétale du cadre duodénal à développement exophytique en rapport avec une GIST duodénale

2.3 L'Imagerie par résonnance magnétique pelvienne :

L'IRM était réalisée uniquement chez 3 patients c'est-à-dire dans 4.68% des cas, principalement pour les GIST de localisation rectale.

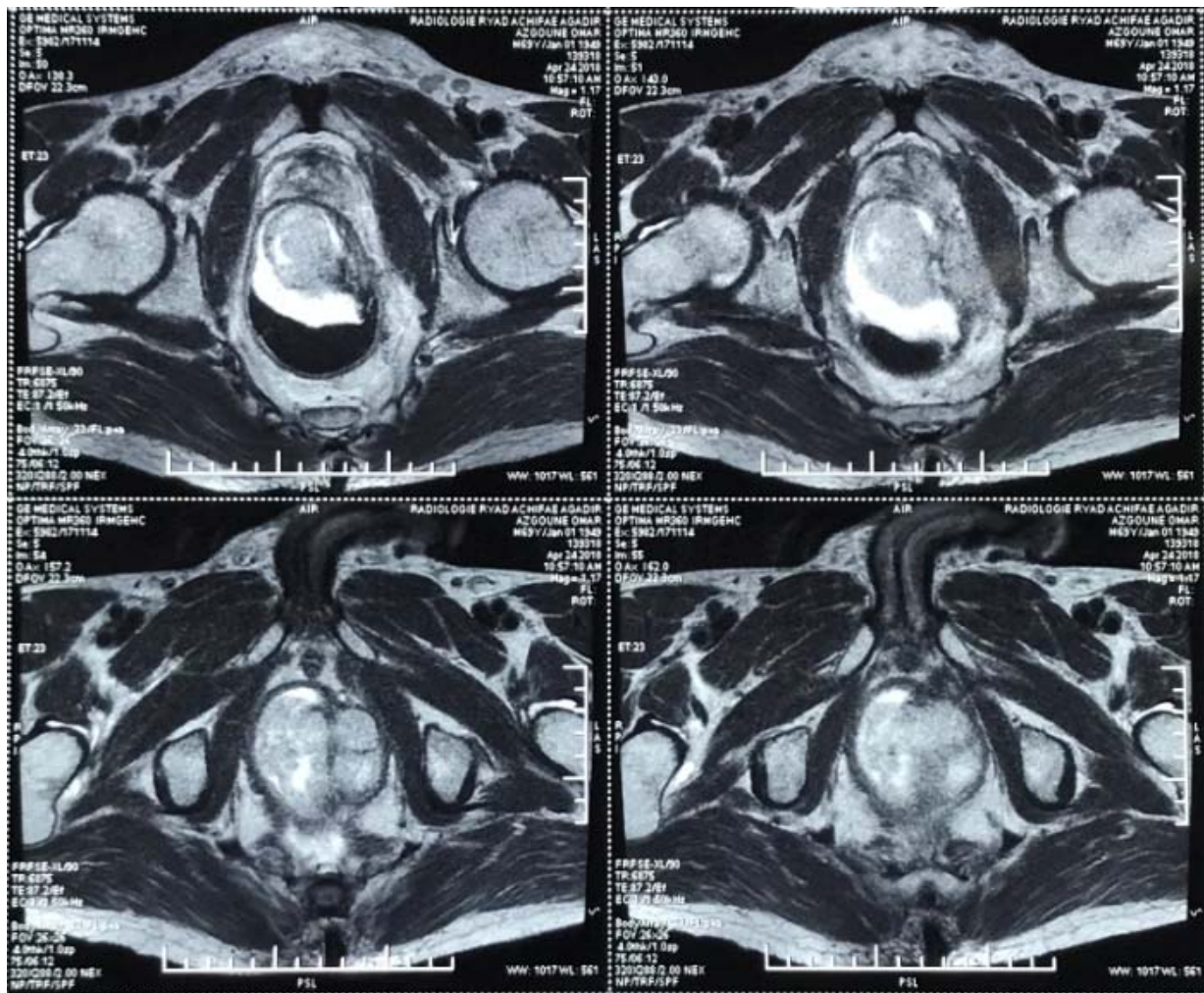


Image3 : IRM pelvienne montrant un GIST rectal

2.4 L'endoscopie :

Elle a été réalisée dans 28 cas soit un pourcentage de 43.76 % .

Une fibroscopie oeso-gastroduodénale a été réalisée chez 23 patients soit 35.93 % des cas, une rectosigmoïdoscopie dans 5 cas soit 7.81%

a) La FOGD :

Elle a été demandée pour les signes cliniques suivants : hémorragie digestive haute, épigastralgies chroniques ou une association des deux.

Elle a retrouvé (Figure 14):

- Un processus tumoral sous muqueux dans 9 cas (39.13%)
- Une compression extrinsèque de la paroi dans 4 cas (17.39%)
- Un processus ulcéro bourgeonnant dans 2 cas (8.69%)
- Un processus ulcéreux dans 3 cas (13.04%)
- Un aspect solido-kystique de la tumeur dans 3 cas (13.04%)
- Un processus polypoïde dans 1 cas (4.34%)

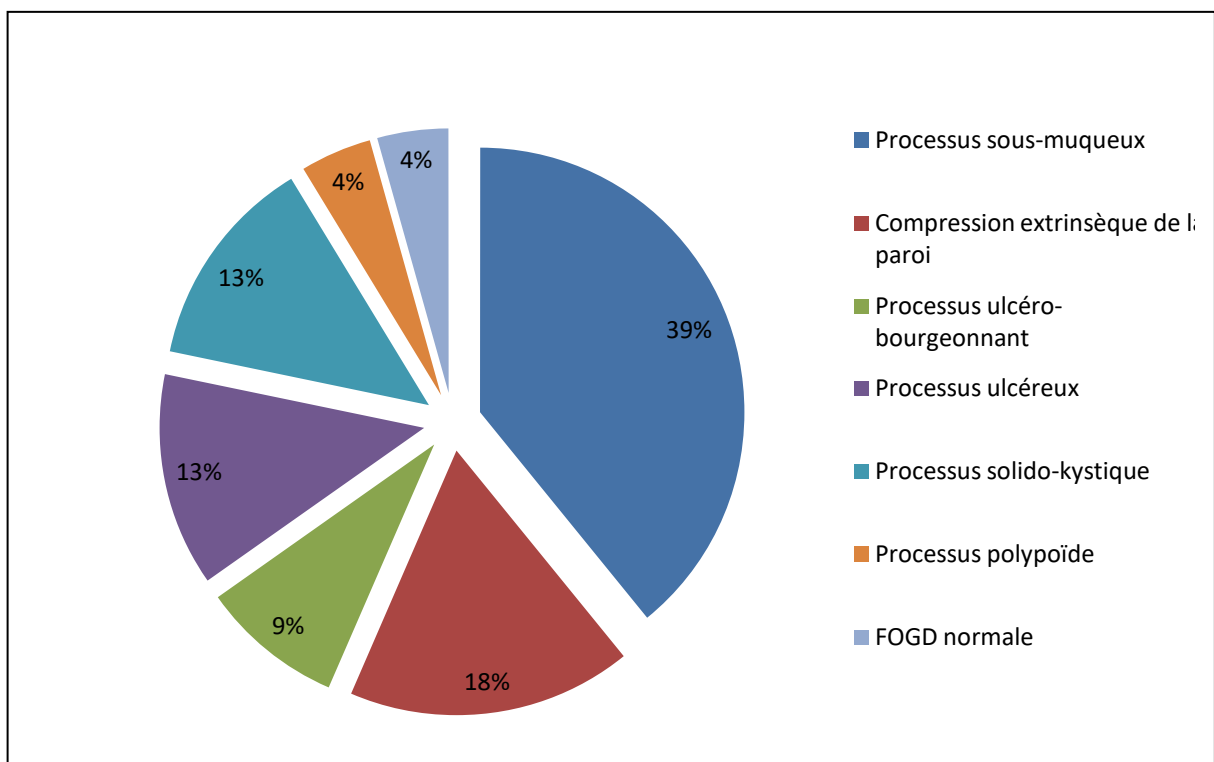
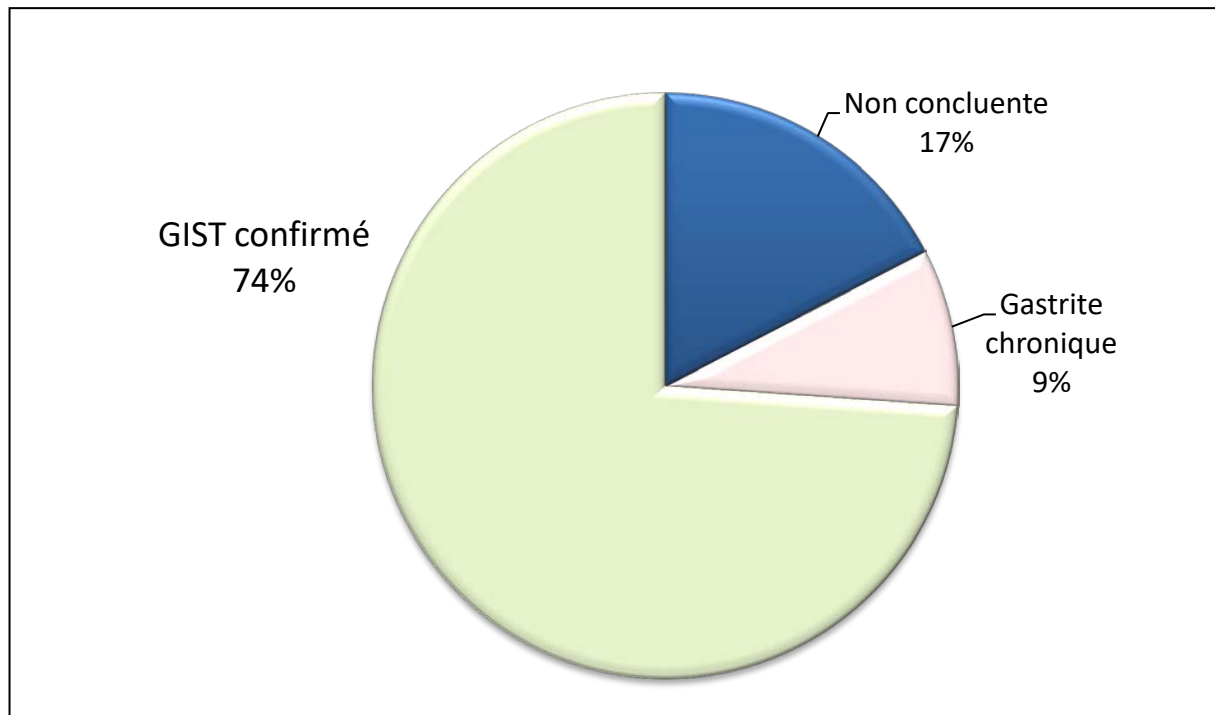


Figure 14: Résultats de la FOGD

Une biopsie a été réalisée dans tous les cas. L'histologie des différentes biopsies avait confirmé le diagnostic de GIST chez 17 patients (73,91%), elle a trouvé une gastrite chronique chez 2 patients (8.69%) , elle était non concluente dans 4cas (17.39%) (figure 7).

Les résultats retrouvés sont résumés dans la figure 15.



b) La rectosigmoïdoscopie :

La rectosigmoïdoscopie a été demandée dans 5 cas soit 7.81% des cas, chez tous les patients présentant un syndrome rectal.

Les résultats étaient comme suit :

- Processus tumoral sous muqueux de la paroi rectale chez 3 patients (60%)
- Processus tumoral ulcéro-bourgeonnant chez 2 patient (40%) (figure 8).

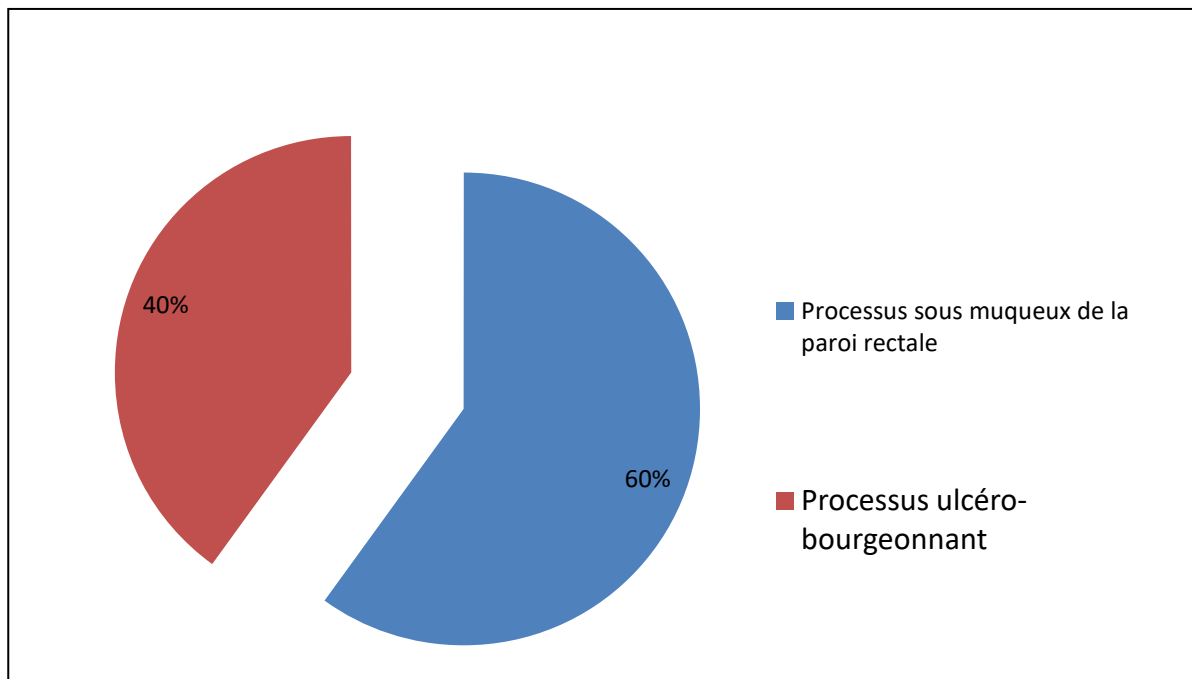


Figure 16: Résultats de la recto-sigmoïdoscopie

La biopsie a été réalisée dans 100% des cas et elle a permis de confirmer le diagnostic chez 4 patients mais elle était non concluante chez un seul.

2.5 Les radiographies standard :

Ont été demandées en urgences pour les deux patients présentant un abdomen aigu

- L'ASP a montré des niveaux hydro-aériques de type grêliques chez le patient venu dans un tableau d'occlusion intestinale aiguë
- La radiographie du thorax centrée sur les coupes a montré un pneumopéritoine chez le patient admis pour contracture abdominale généralisée

IV. Bilan d'extension :

Le bilan d'extension comprenait un examen clinique complet chez la totalité des patients. Il était sans particularité sauf chez un patient qui avait une hépatomégalie d'allure tumorale.

Les bilans radiologiques demandés dans le cadre de l'évaluation de l'extension tumorale étaient la TDM thoraco-abdomino-pelvienne (53 patients soit 85.96% des cas), l'IRM pelvienne (5 patients soit 7.81% des cas) ; cette dernière était demandée essentiellement pour les tumeurs de localisation rectale.

Ces bilans ont permis de retrouver :

- Une tumeur localisée chez 33 personnes (sur les 58 cas ayant un bilan d'extention), soit 56.89% des cas
- Un envahissement des organes de voisinage dans 10 cas soit 17.24 % des cas
- Des métastases hépatiques dans 8 cas soit 13.79% des cas
- Un épanchement péritonéal dans 2 cas soit 3.44% des cas
- Une carcinose péritonéale dans 2 cas soit 3.44 % des cas
- Des adénopathies profondes dans 2 cas soit 3.44.% des cas
- Des métastases extra-digestives dans 1 cas soit 1.72% des cas, chez un seul patient qui avait à la fois des métastases de localisation pulmonaire et osseuses.

Ces résultats sont résumés dans les figures suivantes :

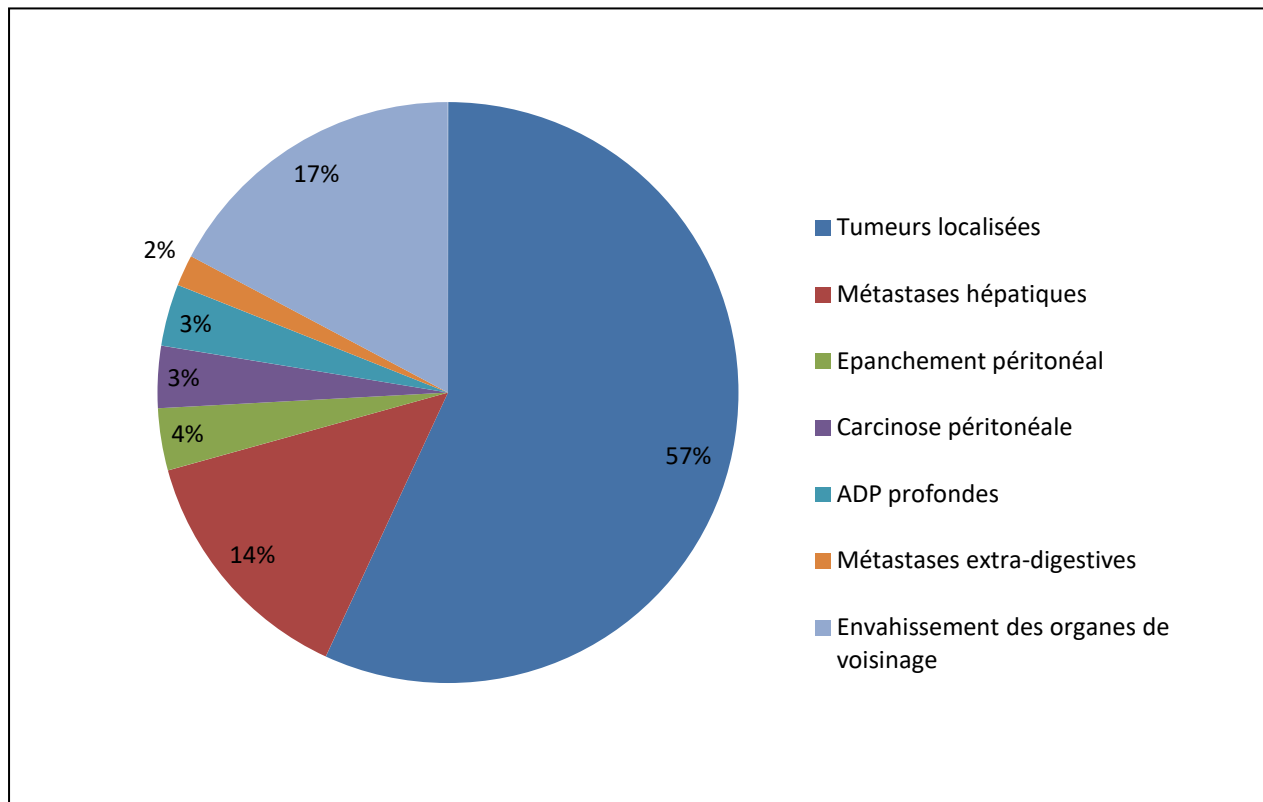


Figure 17 : Résultats des bilans d'extention

Au total, notre série comportait 56.89% de GIST localisée (33 cas) , 17.24% de GIST localement avancée (10 cas) et 25.86% de GIST métastatiques (9 cas)

V. Traitement chirurgical :

60 patients de notre série ont été opérés soit 93.75%. La majorité ont été programmés (96.66%) et deux cas ont été opérés en urgence soit 3.33% (les cas de péritonite et d'occlusion)

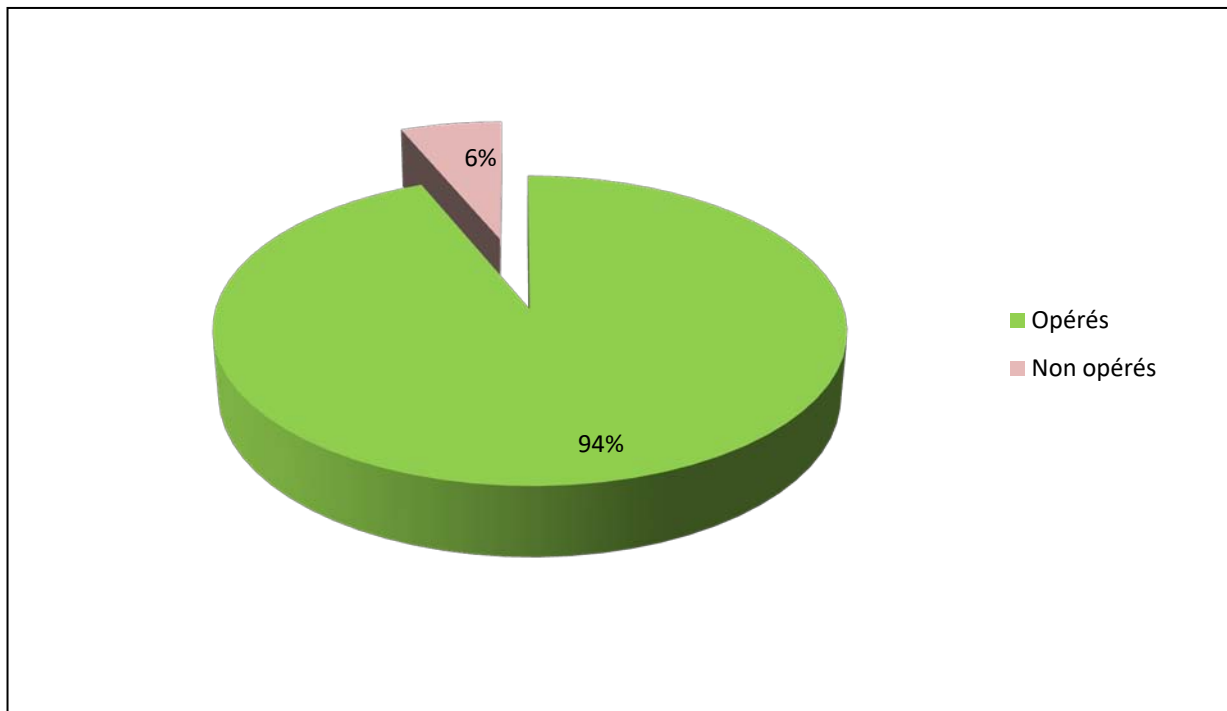


Figure 18: Pourcentages de cas de GIST opérés et non opérés

1. Voies d'abord :

Dans la majorité des cas (91.66% des cas opérés) , la voie d'abord était la laparotomie sus-ombilicale. (55 cas)

Dans 8.33% des cas, la voie était périnéale, pour les patients ayant une localisation rectale. (5cas)

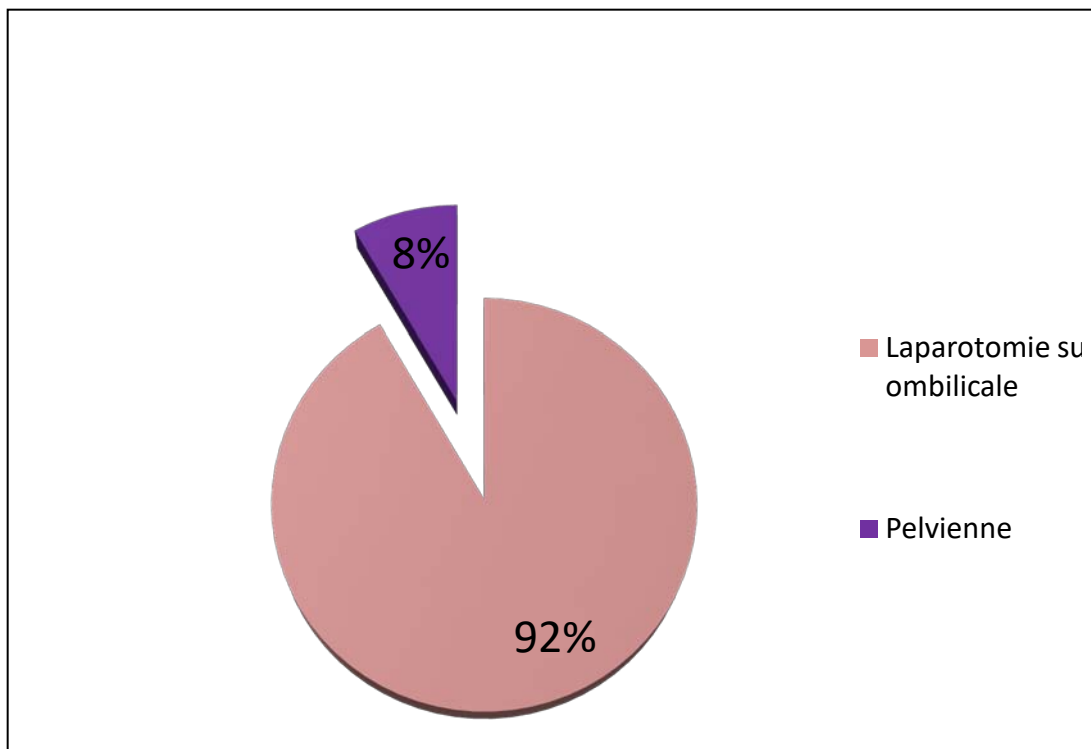


Figure 19: Les voies d'abord réalisées

2. L'exploration opératoire :

L'exploration opératoire avait montré :

- ❖ Chez les 38 patients avec localisation gastrique (38cas) :
 - Localisation fundique 21 Cas
 - Grande courbure 11 cas
 - Petite courbure 4 cas
 - Localisation antrale 2 cas



Image 4 : GIST gastrique de localisation fundique

- **Chez les 3 patients avec localisation duodénale :**
 - Tumeur à développement endophytique dans 2 cas et exophytique dans 1 cas.
- **Chez les 14 patients avec localisation grêlique :**
 - Les tumeurs étaient situées entre 30cm et 1m de la jonction iléo-coecale
- **Chez les 4 patients avec localisation méésentérique :**
 - 3 patients avaient une masse de localisation méésentérique indépendantes des anses intestinales, les trois avaient un aspect solido-kystique
 - 1 patient avait une tumeur méésentérique étendue à l'iléon

- **Chez les 5 patients avec localisation rectale :**

- Processus bourgeonnant du canal anal étendu au bas rectum chez trois patients
- Processus bourgeonnant de la paroi rectale antérieure à 6cm de la marge anale
- Processus polypoïde framboisé de la paroi rectale antérieure à 10cm de la marge anale

3. Le geste chirurgical :

Les patients ayant des métastases n'ont pas été opérés, ils ont été transférés en oncologie pour complément de prise en charge après réunion de concertation pluridisciplinaire. Ils étaient au nombre de 4 (6.25%)

Les gestes chirurgicaux ont été faits en fonction de la localisation et de l'extension tumorale.

Pour les cas de tumeurs gastriques :

- Gastrectomie segmentaire dans 34 cas soit 53.12% des cas
- Gastrectomie totale dans 4 cas soit 6.25 % des cas



Image 5 : Pièce de gastrectomie totale dans le cadre d'une GIST gastrique

Pour les cas de tumeurs grêliques

- Résection étendue du grêle + anastomose dans 13 cas soit 20.31% des cas
- Biopsie de la tumeur dans 1 cas (tumeur non résécable)

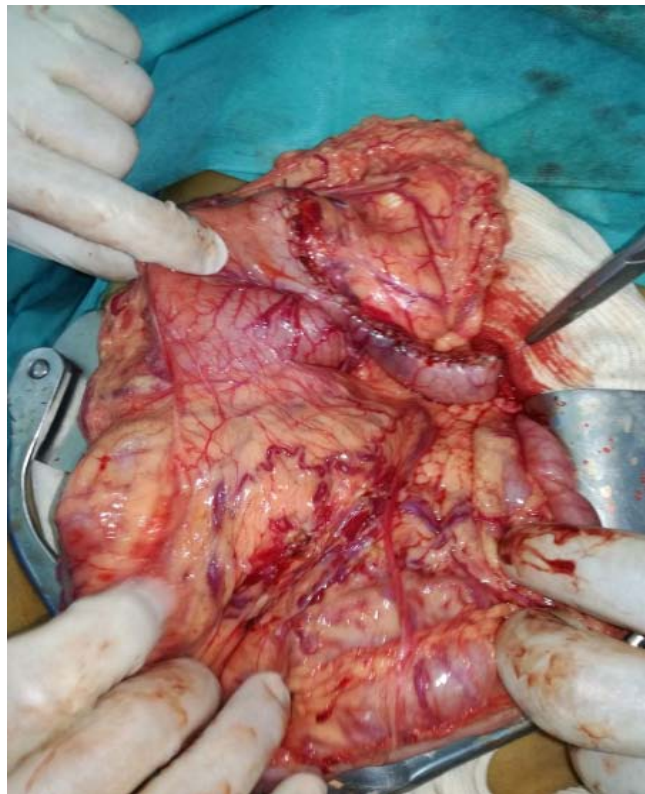


Image 6 : GIST mésentérique

Pour les cas de tumeurs duodénales :

- Gastrectomie polaire inférieure étendue au duodénum dans 2 cas soit 3.12%des cas
- Résectionn segmentaire de la tumeur dans 1 cas (tumeur non résécable)

Pour les cas de tumeurs mésentériques

- Tumorectomie, emportant une partie du duodénum avec périténectomie sans résection intestinale chez 3patients (4.68%).
- Exérèse étendue au grêle dans 1cas (1.56%).



Image 7 : GIST grêlique

Pour les cas de tumeurs rectales :

- Résection rectale antérieure avec résection du mésorectum chez 4 patients (6.25%)
- Résection locale chez 1 patient (1.56%)

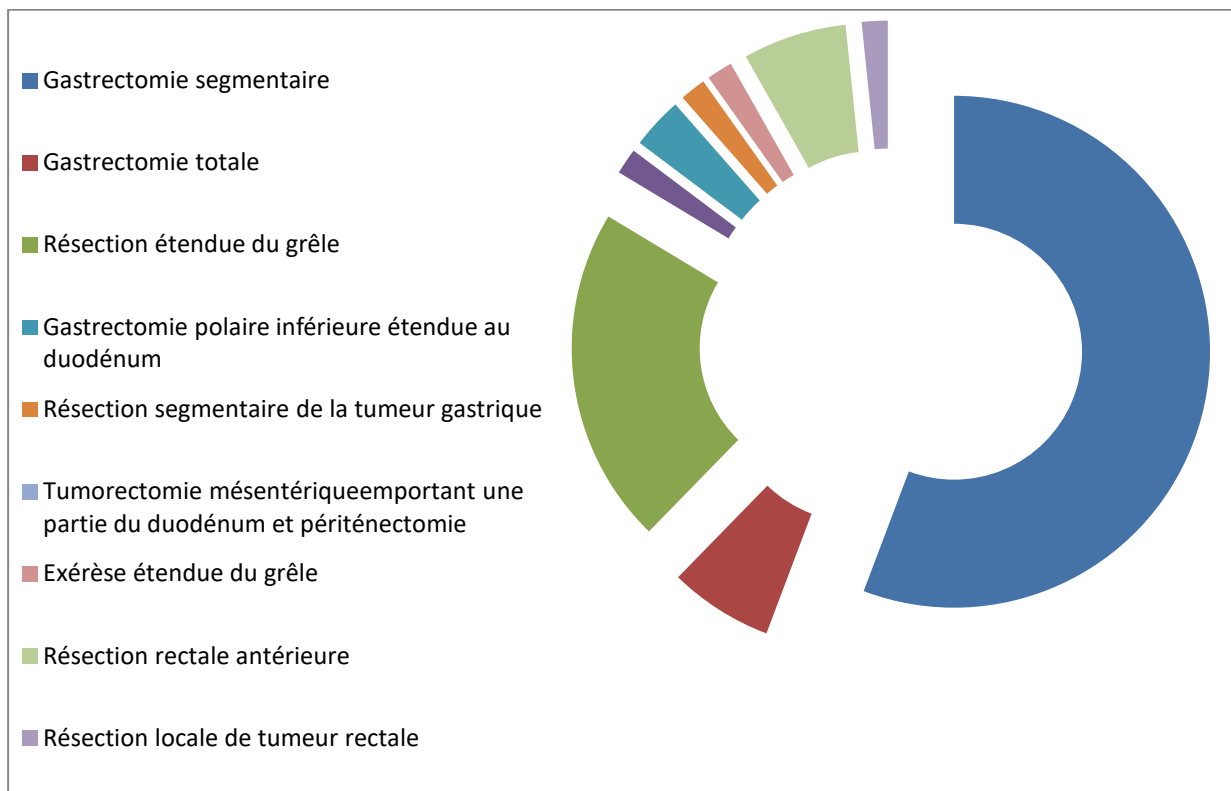


Figure 20: Gestes chirurgicaux effectuée dans le cadre du traitement des GIST



Image 8 : Pièce de gastrectomie atypique dans le cadre d'une GIST gastrique

4. Les suites post-opératoires :

Les gestes opératoires étaient globalement bien tolérés, et les suites post-opératoires étaient simples dans la majorité des cas (89.06%) et compliquées uniquement dans 10.94% des cas. Les complications ont rapidement été jugulées avec bonne évolution clinico-biologique. Elles étaient de type :

- Hémorragiques dans 4 cas (6.66% des cas opérés)
- Infectieuses dans 1 cas (1.66% des cas opérés)
- Décompensation de tare dans 2cas (3.33% des cas opérés)
- Aucune complication thrombo-embolique

5. Délai moyen d'hospitalisation :

Le délai moyen d'hospitalisation était de 10.12 jours

VI. Anatomopathologie :

1. Macroscopie :

1.1 Taille tumorale

La taille tumorale se situait entre 2 et 15cm, avec une moyenne de 8.2 cm

1.2 Description :

- Grossièrement arrondies, les GIST dans notre série avaient une surface lisse parfois bosselée, et elles étaient parfois entourées d'une pseudocapsule.
- Elles étaient parfois ulcérées, parfois avec des zones hémorragiques et nécrotiques
- Leur couleur variait entre le blanc le brun ou le gris.



Image 9 : Pièce de gastrectomie atypique dans le cadre d'une GIST gastrique

1.3 Type cellulaire :

Le type fusiforme était le plus prépondérant (60.94%), suivi du type épithélioïde (29.68%) et enfin le type mixte (9.37%)

1.4 Index mitotique :

L'index mitotique était précisé chez 22 patients, il était :

- Supérieur à 10 mitoses par 10 champs dans 6cas
- Entre 5 et 10 mitoses par champs dans 8 cas
- Inférieur à 5 mitoses par 10 champs dans 8 cas

1.5 Profil immuno-histochimique :

- L'expression de le CD117 était positive dans 100% des cas
- Le CD34, marqueur moins spécifique, n'était exprimé que dans 12 cas soit 18.75% des cas

6. Biologie moléculaire :

La recherche des mutations moléculaire des gènes KIT et PDGFRA n'ont pas été demandées car non disponibles dans notre contexte.

7. Traitement médical :

- Le traitement médical était à base d'Imatinib qui est un inhibiteur de la Tyrosine Kinase. Il a été indiqué d'emblée pour les 4 patients en situation métastatique et chez un patient avec GIST rectale localement avancée (en néoadjuvant).
- En adjuvant, il a été indiqué dans 5 cas, pour les patients chez qui l'exérèse tumorale totale était impossible vu leur localisation (2 patients), et chez les patients ayant récidivé (3patients)

8. Evolution et pronostic :

8.1 Pronostic :

8.1-1 Classification de l'AFIP :

Miettinen a montré dans une large série de l'Armed Forced Institute of Pathology (AFIP) que le risque de métastases était influencé par la taille, l'index mitotique de la tumeur ; ainsi que son siège [269 ;270 ;271] (Tableau1)

Tableau : Classification de l'AFIP [269 ;270 ;271]

Niveau de risqué	Taille	Index mitotique	Localisation
Très bas (< 3 %)	2-5 cm	<5	Gastrique
Bas (3-10 %)	2-5 cm	< 5	Extra-gastrique
	5-10 cm	< 5	Gastrique
Modéré (10-30 %)	> 10 cm	< 5	Gastrique
	5-10 cm	< 5	Extra-gastrique
	2-5 cm	> 5	Gastrique
Haut (> 30 %)	> 2 cm	> 5	Extra-gastrique
	> 5 cm	> 5	Gastrique
	> 10 cm	< 5	Extra-gastrique

Selon la classification de l'AFIP (Armed Forces Institute Of Pathology) qui se base sur la localisation tumorale, la taille tumorale et son index mitotique, le risque de malignité dans notre série a été évalué comme suit :

- Risque très bas (inférieur à 3%) : 4 patients (6.25% des cas)
- Risque bas (3%-10%) : 8 patients (12.5% des cas)
- Risque modéré (10%-30%) : 34 patients (53.12% des cas)
- Risque haut (supérieur à 30%) : 10 patients (15.52%)

Le risque n'a pas pu être précisé selon cette classification chez 8 patients (12.5% des cas) car l'index mitotique n'a pas été précisé.

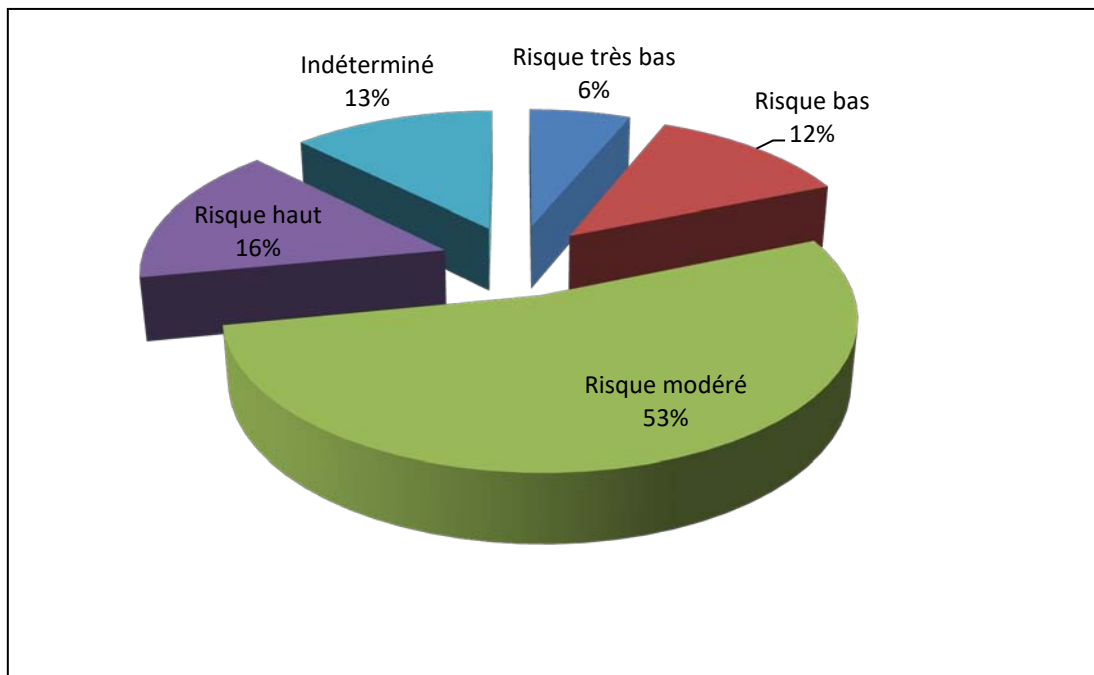


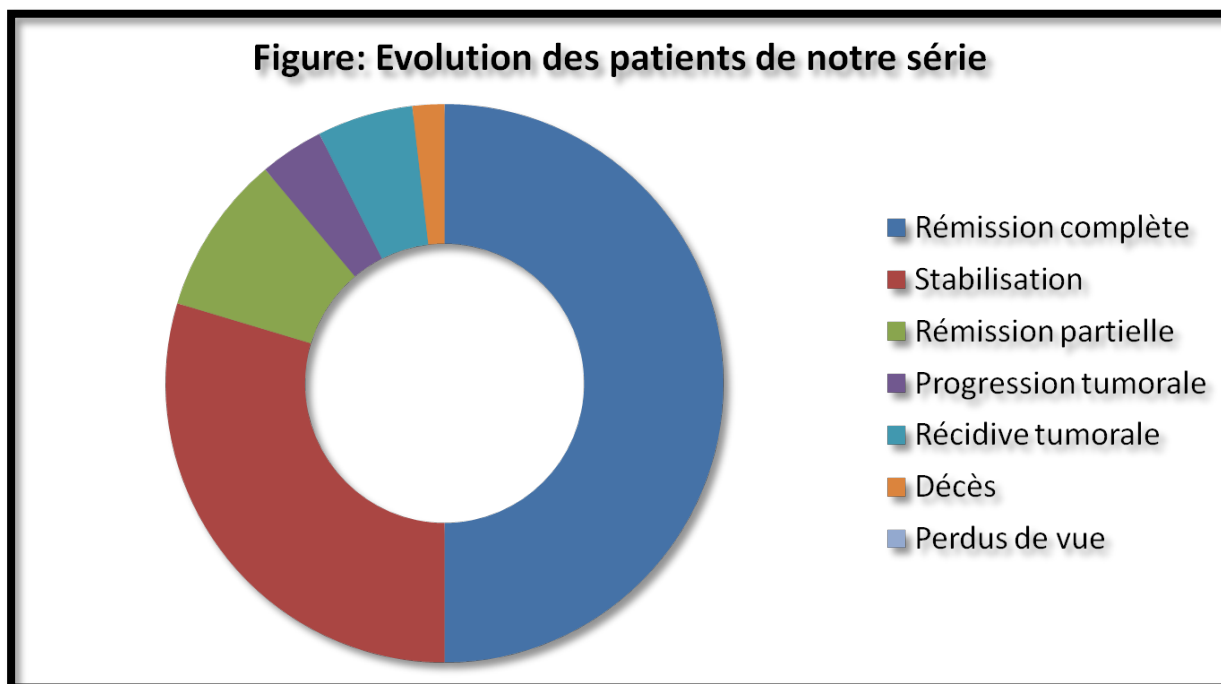
Figure21: Evaluation du risque selon la classification de l'AFIP dans notre série

8.2 Evolution :

9 patients ont été perdus de vue et injoignables sur téléphone.

Chez les 54 patients restants, nous avons observé :

- Rémission complète dans 27 cas soit 50% des cas
- Stabilisation dans 16 cas soit 29.62% des cas
- Rémission partielle dans 5 cas soit 9.25% des cas
- Progression tumorale dans 2 cas soit 3.7% des cas
- Récidive tumorale dans 3 cas soit 5.55% des cas
- Un décès a été noté : le cas d'un patient avec GIST rectale localement avancée, qui est décédé après la première cure d'Imatinib



Le délai de surveillance était d'une fois par mois les trois premiers mois suivant la chirurgie, puis une fois tous les 6 mois.

Le recul moyen observé dans notre série était de 57 mois (avec des extrêmes allant de 5mois à 8ans)



Discussion



I. Définition :

Les tumeurs stromales gastro-intestinales ou GIST sont des tumeurs prenant naissance à partir du tissu conjonctif du tractus digestif.

En termes de fréquence, ce sont les tumeurs mésoenchymateuses les plus souvent rencontrées à ce niveau. Elles représentent un large spectre de tumeurs avec des présentations cliniques, des localisations, des aspects histologiques et des pronostics différents.

Elles sont désormais identifiées selon des caractéristiques anatomopathologiques et immunohistochimiques qui leurs sont propres et qui les différencient des autres tumeurs mésoenchymateuses notamment des leiomyomes, des leiomyosarcomes, des schwannomes, des neurofibromes ... ce qui fait de ces GIST une entité à part entière.

En effet ce sont les seules à exprimer (quasi-constamment) les protéines C-KIT et parfois le PDGFRA, ce qui permet d'éliminer ces autres diagnostics différentiels.

Très rarement, la protéine CKIT n'est pas exprimée par la tumeur ou non détectable par les techniques d'immunohistochimie conventionnelles. Le diagnostic est alors laborieux et pose problème. Le seul moyen de trancher reste la biologie moléculaire avec étude du gène codant de la protéine C-KIT.

II. Historique : [1]

Les tumeurs stromales étaient initialement considérées comme des tumeurs musculaires lisses, nommées leiomyomes, leiomyosarcomes, leiomyoblastomes

En effet, au cours des années 1940, Stout et d'autres chercheurs les ont décrits ainsi, et cette description a été maintenue jusqu'aux années 1970. Avec l'avènement du microscope électronique et surtout de l'immunohistochimie dans les années 1980, il a été démontré qu'un

grand nombre de ces tumeurs n'avaient pas les caractéristiques immunophénotypiques des muscles lisses, mais exprimaient plutôt des antigènes de cellules de la crête neurale. [282]

Mazur et Clark ont été les premiers à utiliser le terme de « Tumeurs Stromales » en 1983, pour désigner ces tumeurs mésoenchymateuses qui ne pouvaient être classées ni en tant que leiomyomes typiques, ni en tant que schwannomes typiques, car elles n'exprimaient aucun marqueur spécifique ni des cellules musculaires lisses, ni des cellules nerveuses. Elles ont été donc considérées comme étant des tumeurs prenant naissance de cellules mésoenchymateuses immatures, non encore différenciées.[283]

En 1989, un sous groupe de ces tumeurs stromales a été identifié et nommé « plexosarcome » car présumé né de cellules nerveuses autonomes, il a ensuite été dénommé GANT, diminutif pour Gastrointestinal Autonomic Nerve Tumor. Il y avait une véritable confusion quand à l'origine exacte de ces tumeurs. Ce n'est qu'en 1994 qu'on a pu découvrir qu'une grande proportion de ces GANT exprimaient le marqueur CD34. Cette constatation a permis d'élaborer une nouvelle hypothèse : en se basant sur l'immunopositivité du marqueur CD34, les tumeurs stromales pourraient dériver des cellules de Cajal. Ainsi, le CD34 était le premier marqueur plus au moins spécifique des tumeurs stromales dans les années 1990. [284]

Finalement, en 1998, Hirota et Al. ont pu découvrir la mutation moléculaire du gène protooncogène du CKIT, et la surexpression de cette protéine dans la quasi-totalité des tumeurs stromales grâce aux techniques d'immunohistochimie. Cette découverte a très vite été corroborée par une étude de Kindblom et Al durant la même année. Cette étude a mis en évidence l'immunopositivité à l'immunohistochimie de l'antigène CKIT qui était exprimé dans 78 cas /78 cas étudiés. Elle a aussi démontré la ressemblance ultrastructurale et immunophénotypiques frappante entre les cellules de Cajal et les cellules tumorales stromales, ce qui a fortement appuyé l'hypothèse que l'origine de ces tumeurs stromales était les cellules souches interstitielles qui se différenciaient par la suite en cellules de Cajal. Ainsi la

physiopathologie et la néogenèse des tumeurs stromales a été découverte : il y avait une mutation du gène codant pour la protéine CKIT et subséquemment, une surexpression de la protéine Kinase même en l'absence de ligand d'où l'hyperstimulation cellulaire et le développement tumoral. [285]

Ces découvertes ont réalisé une véritable percée dans la compréhension des GIST, et elles ont ainsi permis d'avoir une nouvelle cible thérapeutique : la Tyrosine Kinase. Des essais cliniques ont ensuite été réalisés sur des patients avec GIST métastatiques qui ont été traités avec Imatinib qui est un inhibiteur de la Tyrosine Kinase, et qui a donné une remarquable efficacité thérapeutique.

En 2003, Henrich et Hirota ont découvert séparément que la mutation du gène PDGFRA (platelet-derived growth factor receptor alpha) conduisait également au développement des GIST.

En 2006, le Sunitinib a reçu l'AMM dans le traitement des GIST dans les formes métastatiques surtout en cas d'intolérance ou inefficacité de l'Imatinib.

III. Etiopathogénie : [5]

La théorie la plus probable pouvant expliquer l'origine tumorale des GIST est que celles-ci dérivent des cellules précurseurs souches des cellules interstitielles de Cajal (ICC). En effet, il existe de grandes similitudes morphologiques et immunohistochimiques entre les cellules tumorales des GIST et les ICC. D'après les travaux de Hirota et Al, ces deux types de cellules expriment à la fois le KIT et le CD34.

Les ICC sont des cellules mésenchymateuses pace-maker des cellules musculaires lisses. Elles sont localisées tout autour du plexus d'Auerbach et participent à la génération d'un influx

nerveux qui est transmis aux cellules musculaires lisses ce qui permet de créer le péristaltisme indispensable à la progression du chyme dans le tractus digestif.

Il a été démontré par les travaux de Hirota et Al que les GIST exprimaient des proto-oncogènes KIT, ce qui induisait à la stimulation de la croissance de ces tumeurs.

Le C-KIT, aussi connu sous le nom CD117 est une protéine et un type de récepteur de la Tyrosine Kinase que l'on retrouve à la surface de plusieurs types de cellules. C'est aussi un type de marqueur tumoral. La fixation de la cellule souche à la partie extra-cellulaire de la protéine C-KIT induit à la dimérisation du récepteur ce qui active une cascade de réactions biochimiques. Ces réactions induisent à une activité Tyrosine Kinase excessive « Gain de fonction » qui est indépendante de toute régulation ou inhibition. Ceci stimule la croissance cellulaire et empêche l'apoptose, ce qui est à l'origine du développement tumoral.

Il a été démontré par la suite que les GIST n'exprimant pas la protéine C-KIT avaient une mutation du PDGFRA (Platelet derived growth factor receptor alpha). Ce dernier est un récepteur de la famille de la Tyrosine Kinase. Son ligand (PDGF) est sécrété essentiellement par les plaquettes et également par l'endothélium et les mastocytes. Leur liaison augmente la synthèse de certaines protéines, l'activité de stromélysine (une collagénase) et la prolifération cellulaire

La mutation du gène codant pour CKIT est retrouvée dans 85% et celle de PDGFRA dans 5%.

Agram et Al ont ensuite découvert la mutation du gène BRAF dans les GIST résistants à l'Imatinib et au Sunitinib. Elles sont dues à une mutation du gène codant pour la succinate déshydrogénase SDH, sans mutation de CKIT ni PDGFRA. Elles sont dites : GIST « sauvages » et atteignent principalement les enfants (dans 80%-85%) et elles sont retrouvées uniquement dans 10-15% chez les adultes. [87]

La grande majorité des mutations du gène CKIT est localisée au niveau de l'exon 11 (70%), exon 9 (10%–15%), exon 13 (1–3%), ou exon 17 (1–3%).

Les mutations du gène PDGFRA sont localisées au niveau de l'exon 18 (5% des cas) exon 12 (1%) et exon 14 (0.5%).

La mutation de BRAF est localisée au niveau de l'exon 15. La mutation du gène SDH se trouvent au niveau des sous-unités B, C et D.

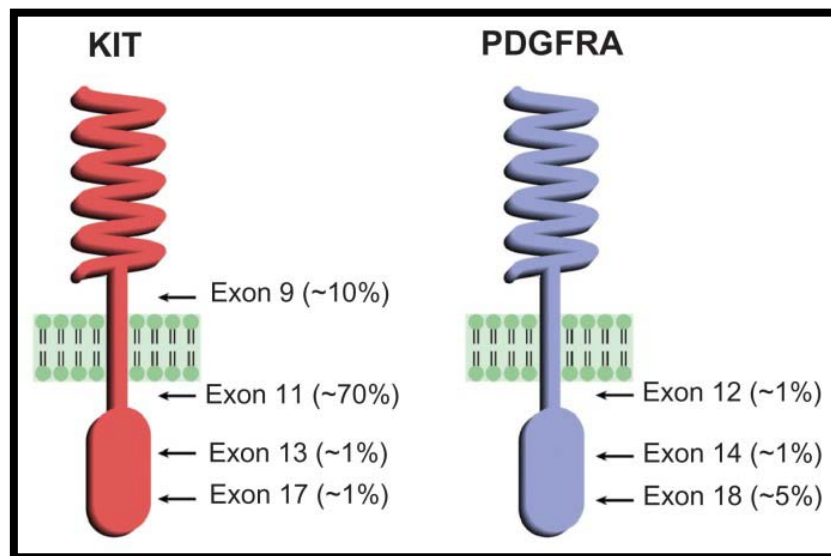


Image13 : Localisations les plus fréquentes des mutations des gènes CKIT et PDGFRA

Vu l'importance de l'implication du CKIT dans l'étiopathogénie des GIST, cette protéine constitue une cible thérapeutique idéale. Les inhibiteurs de la Tyrosine Kinase ont ainsi été développés dans ce sens, et leur efficacité était remarquable notamment dans les formes métastatiques ou non résécables chirurgicalement.

En 2014, une méthode de marquage in vivo par fluorescence de GIST sur des souris transgéniques a été proposée.

Les souris KIT K641E +/- et les souris témoins C57BL / 6 ont reçu des anticorps anti-KIT ou des anticorps anti-isotopes. La laparoscopie à fluorescence présentait un rapport signal sur bruit de fond de tumeur élevé. La sensibilité, la spécificité, les valeurs prédictives positives et négatives étaient respectivement de 100, 87, 85 et 100%. Plusieurs applications pouvant être traduites incluent: la mise en scène laparoscopique; visualisation des métastases péritonéales; évaluation du statut de la marge; différenciation endoscopique des GIST des autres tumeurs bénignes de la sous-muqueuse; et surveillance longitudinale de la réponse à la maladie. Cette nouvelle approche a des applications cliniques claires qui justifient des recherches et des développements plus poussés [86]

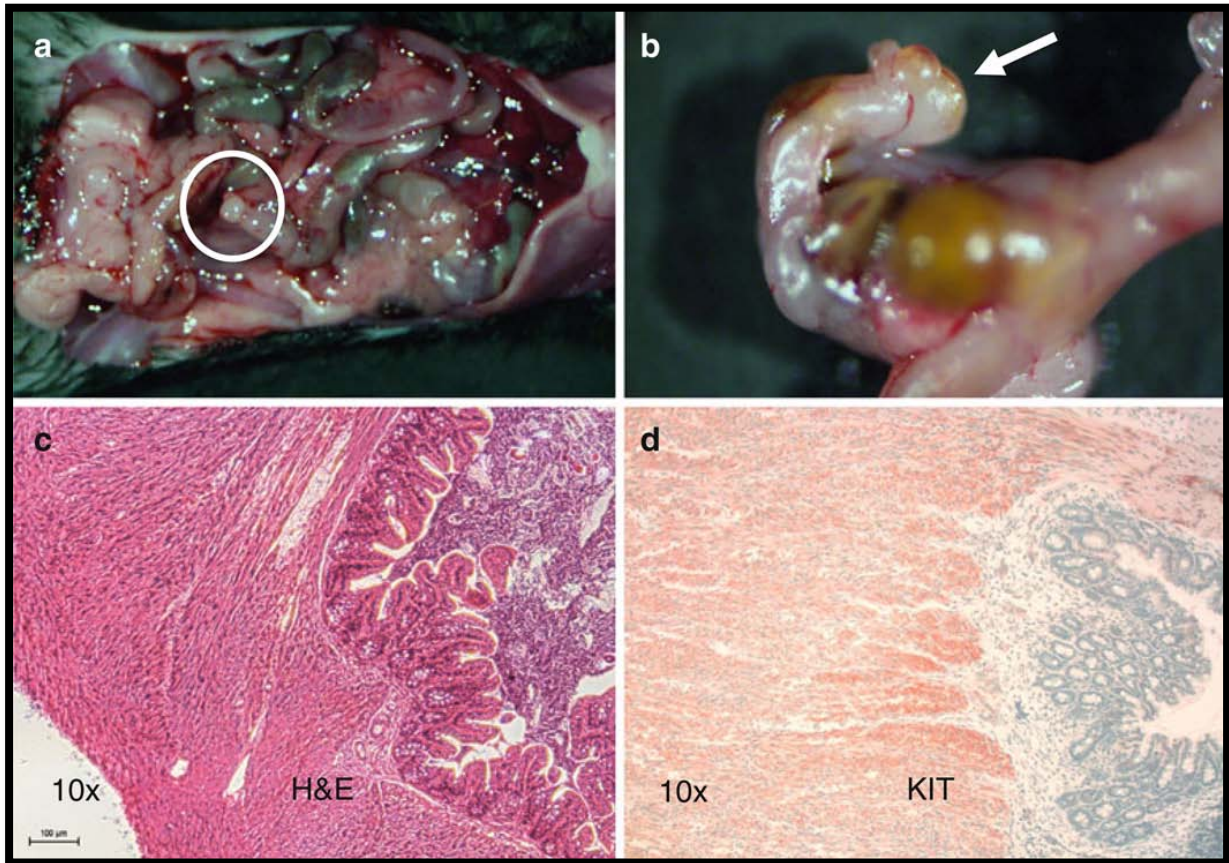


Image 14: Modèle de souris transgénique de GIST. une image d'un kit K641E +/- souris à la nécropsie démontrant la présence d'un GIST coecal. Lors du grossissement (b), la tumeur caecale est visualisée (flèche). c La coloration à l'hématoxyline et à l'éosine confirme la présence d'un néoplasme à cellules fusiformes. L'immunomarquage positif au KIT (d) est compatible avec un GIST

IV. Epidémiologie : [7]

Les GIST sont rares, cependant elles sont les tumeurs mésoenchymateuses les plus fréquentes du tube digestif, elles représentent 80% de celles-ci, mais uniquement 0.1%-0.3% de l'ensemble des tumeurs gastro-intestinales.

L'évaluation de l'incidence de ces tumeurs est difficile car elles sont souvent sous diagnostiquées car souvent asymptomatiques ou pauci-symptomatiques.

Les incidences les plus élevées qui ont été rapportées sont celles de Norvège du nord, la Chine (Hong Kong et Shanghai), ainsi que la Corée, qui rapportent une incidence entre 19 – 22 par million d'habitants.

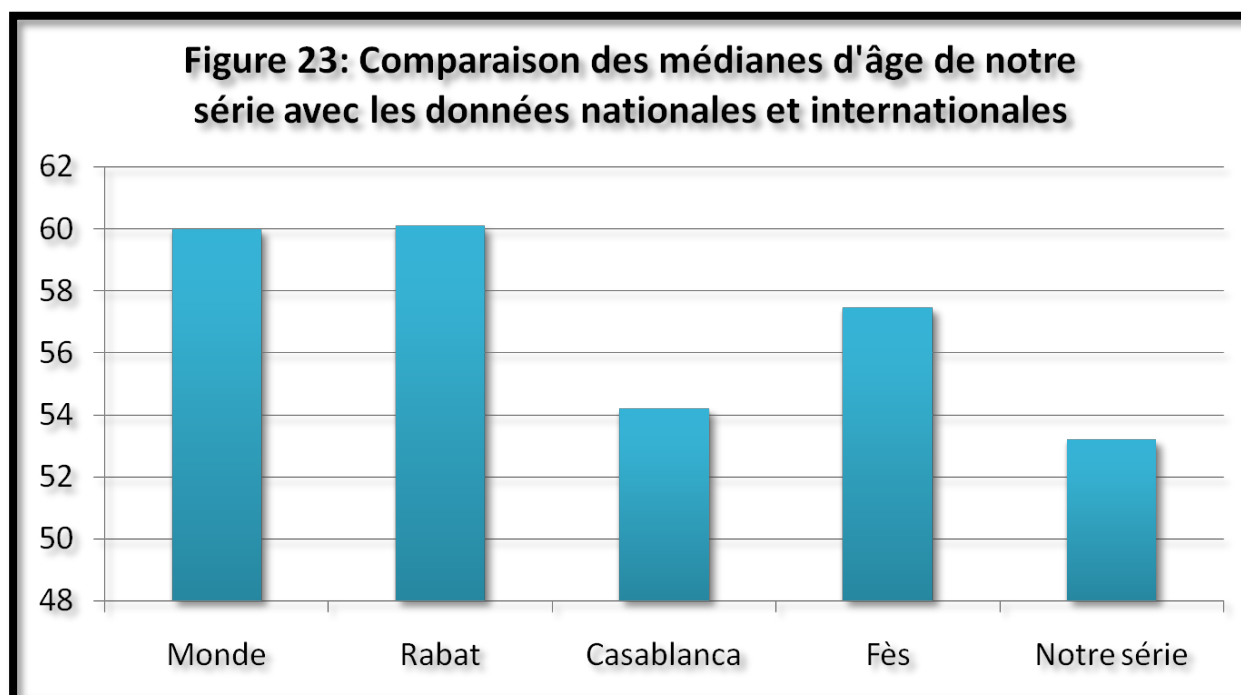
Au Canada et aux USA, l'incidence est très basse entre 4.3-6.8 cas de GIST par million d'habitants ; alors que la majorité des études retrouve des incidences entre 10-15 par million.

1. Age :

Les âges qui ont été rapportés dans la littérature variaient entre 10 et 100 ans, avec une médiane d'âge dans la soixantaine dans la majorité des études [7]

Au Maroc une étude au CHU de Fès a montré que la moyenne d'âge était de 57.45 ans environ [12]. Une autre étude au niveau du CHU de Casablanca a montré que la moyenne d'âge était de 54.21 ans [13]. Et finalement à Rabat la moyenne était de 60.1 ans [11].

Dans notre série, les âges se situaient entre 27 et 80 ans avec une moyenne d'âge de 53.2 ans [Figure 23]



2. Sexe :

Dans la plupart des études, il n'y avait pas de différence notable entre la répartition des hommes et des femmes [14, 17, 20, 21, 27, 34, 35, 38, 41]

Quelques études ont montré une légère prédominance masculine [15, 18, 19, 36, 39]

D'autres ont montré une légère prédominance féminine [25, 26, 28, 29, 32, 33]

Le sex-ratio H/F le plus significatif était vu dans l'étude de Steigen et Eide [18], il était de 1.6. Le moindre était de 0.7 dans les études de Yan et Al [26].

Au Maroc, sur l'étude du CHU de Fès, il y avait 56.7% de femmes et 44.6% d'hommes avec un sex ratio H/F calculé de 0.78.

A Casablanca, il y avait une prédominance masculine avec sex-ratio de 1.16

A Rabat, sur une série de 13 personnes, le sex-ratio était de 0.18 avec 11 hommes et 2 femmes.

Dans notre étude, il y avait une légère prédominance masculine avec sex-ratio de 1.46.

3. Formes familiales / syndromiques :

Les GIST sont généralement sporadiques, mais peuvent parfois s'intégrer dans un cadre pathologique (triade de Carney, neurofibromatose de type I). [42 ;43 ;44] Des formes familiales de GIST ont été rapportées . [45] Elles sont de transmission autosomique récessive et concernent des mutations germinales du gène KIT et PDGFRA. Elles peuvent se manifester à un âge jeune. Dans notre série, aucune forme ne s'intégrait dans un cadre syndromique, et aucune forme familiale n'a été décrite. [46 ;47]

4. Localisation :

La plupart des études montrent que la localisation la plus fréquente est celle de l'estomac (55%) suivie de l'intestin grêle(31.8%) puis au niveau colorectal (6%) et la localisation oesophagienne dans uniquement 0.7% des cas. [7]

Dans l'étude de Fès, Rabat et Casablanca, c'était également le cas : Les tumeurs gastriques étaient les plus fréquentes suivies des localisations grêliques puis colorectales.

Dans notre étude la localisation tumorale la plus fréquente était la localisation gastrique (59.37%) suivie de la localisation grêlique (21.87%) , puis rectale (7.81%), puis mésentérique (6.25%) et enfin duodénale (4.68%).

Les tumeurs stromales digestives : Expérience du service de chirurgie viscérale entre 2006 et 2018

On note que ceci concorde avec le reste des études nationales et internationales sauf en cas de localisation mésentérique et duodénale qui étaient observées de façon plus fréquente à Marrakech que dans le reste du monde.

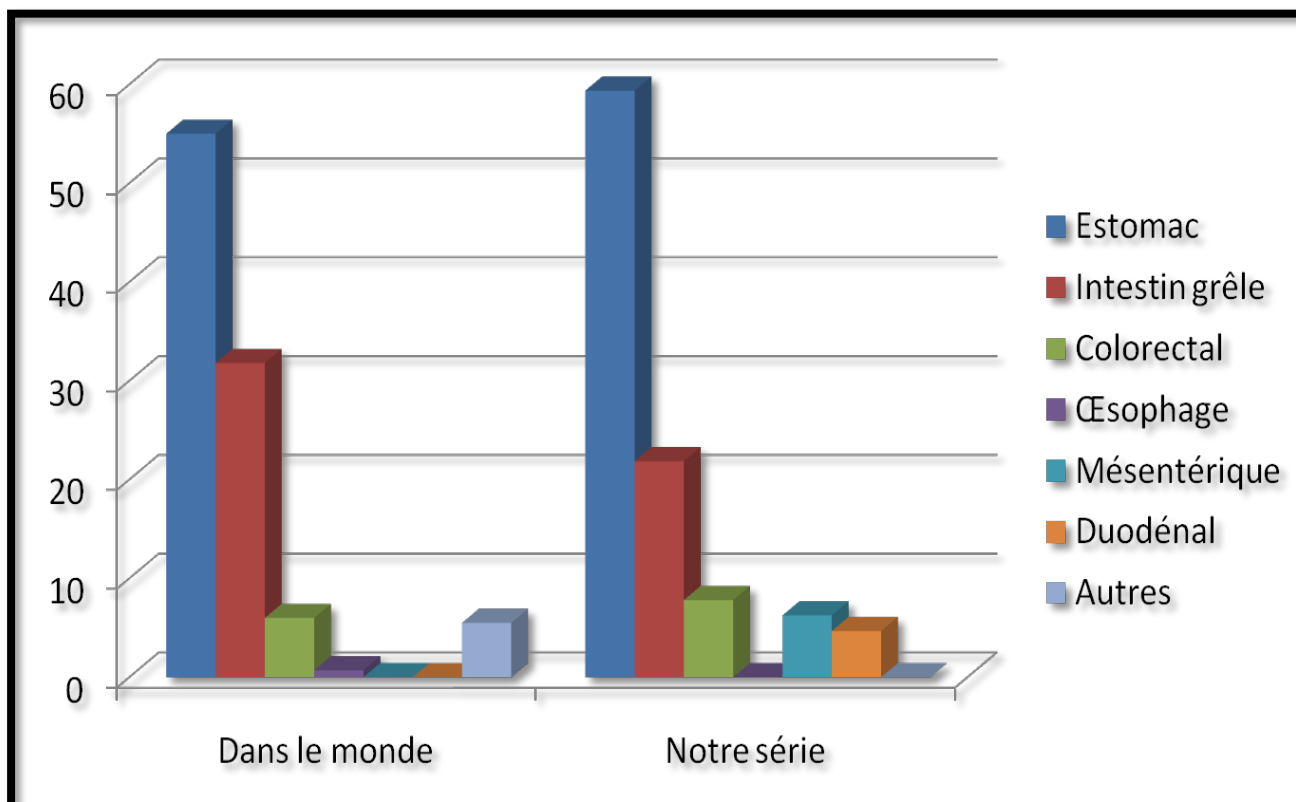


Figure 24 : Comparaison des différentes localisations des GIST

V. Etude clinique :

1. Les signes fonctionnels :

La majorité des GIST restent asymptomatiques jusqu'à ce qu'ils atteignent une taille importante ou qu'elles entraînent une complication [2].

Les patients symptomatiques présentent généralement des signes cliniques digestifs non spécifiques : Le plus souvent il s'agit d'une hémorragie digestive haute (54%), ou de douleurs abdominales non spécifiques mal systématisées (17%) [51].

On peut également avoir d'autres signes cliniques directement en rapport avec la localisation tumorale : une dyspepsie, des nausées, une anorexie, un amaigrissement, une fièvre, quelquefois une masse abdominale palpable, une dysphagie quand la tumeur est œsophagienne ou un syndrome rectal quand elle est située au niveau du rectum [50].

Parfois, des tableaux d'abdomen aigu peuvent être observés, notamment une perforation d'organe creux quand la tumeur est ulcérée, ou une obstruction intestinale. [48 ;49]

Dans notre série, la tumeur était asymptomatique dans 4.60% des cas uniquement et symptomatique dans le reste des cas (95.40%).

Les motifs de consultation les plus souvent retrouvés étaient la douleur abdominale (57.8%) des cas, de localisations différentes : épigastriques (37.5%), et atypiques (20.3%).

Le deuxième motif de consultation le plus fréquent était l'hémorragie digestive (34.37%) surtout de type haute (28.12 %).

Les rectorragies étaient retrouvées dans 4.68% des cas. Le syndrome rectal a été vu dans 7.81% des cas, les vomissements dans 7.81%des cas et les troubles du transit dans 6.25% des cas.

Enfin 2 patients avaient développé un tableau abdominal aigu (3.12%): l'un était celui d'une péritonite, l'autre celui d'une occlusion intestinale aiguë.

Nous avons remarqué que dans notre contexte, la grande majorité des tumeurs étaient symptomatiques comparé à ce qui était décrit au niveau mondial. En effet, le mode de révélation fortuite représente 20% des cas au niveau mondial [52], alors que dans notre série, il n'était que dans 4.60% des cas.

La tumeur peut alors être révélée lors d'une endoscopie digestive haute, plus rarement lors d'un scanner (les lésions sont alors souvent plus volumineuses que celles découvertes en endoscopie) ou d'une intervention chirurgicale abdominale [53 ;54].

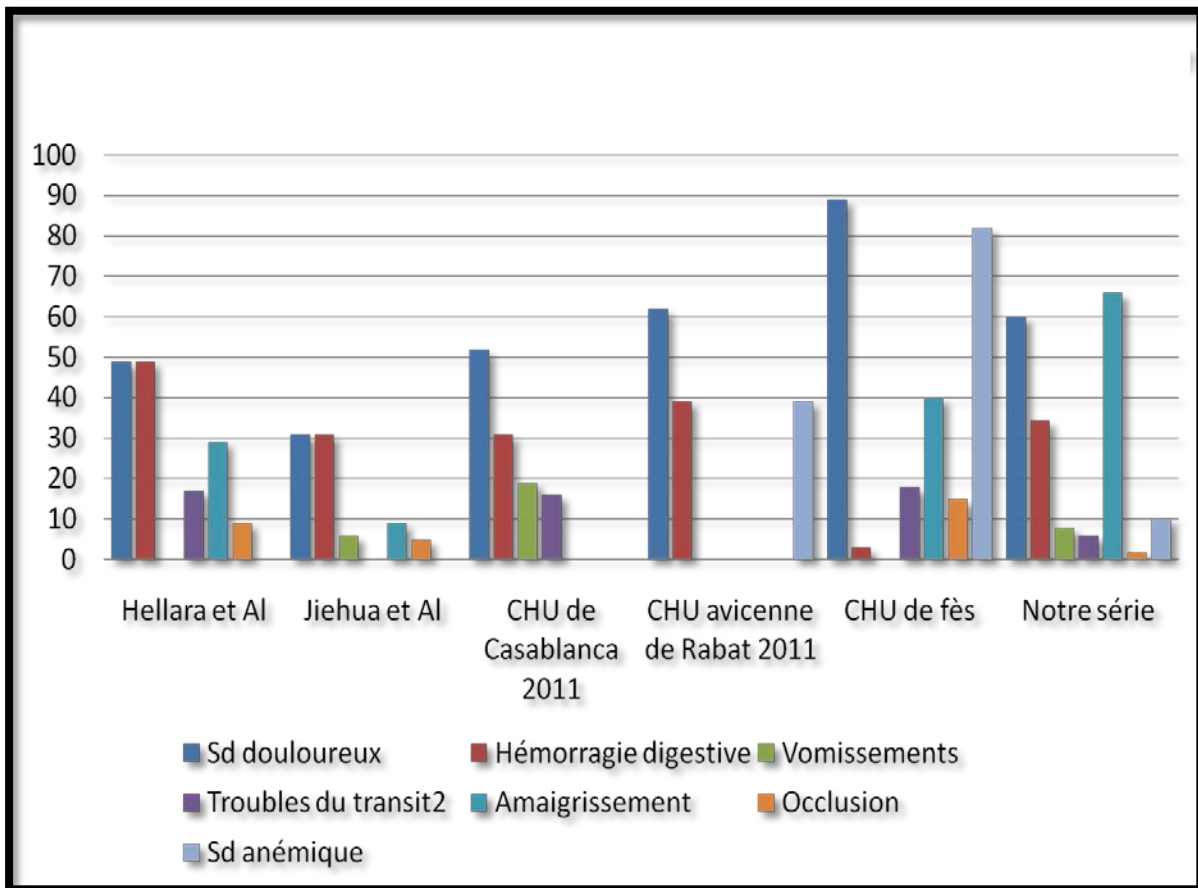


Figure 25 : Comparaison des signes cliniques révélateurs de GIST dans les différentes séries

2. Les signes généraux :

Dans notre série, les signes généraux étaient généralement retrouvés : le fléchissement de l'état général dans 65.62% . Ce chiffre est élevé comparé aux données mondiales et traduit le retard de consultation des patients au Maroc.

Le syndrome anémique chronique a été retrouvé dans 9.37% dans notre série, ce qui est en concordance avec les données mondiales

3. Les signes physiques :

L'examen clinique chez les patients porteurs de GIST peut être tout à fait normal (dans notre série, dans 17.18% des cas).

Il peut parfois retrouver une masse abdominale palpable, une sensibilité ou une défense abdominale. Au toucher rectal on peut retrouver une masse tumorale, comme on peut avoir un doigtier souillé de sang de méléna ou de rectorragies extériorisées.

Dans notre série, une sensibilité abdominale a été retrouvée chez 38 patients soit 59.37% des cas, cette sensibilité était de localisation épigastrique le plus souvent (40.62%), et associé à une hémorragie digestive haute dans 18cas soit 28.12% des cas.

- Une contracture dans 1 cas soit 1.56% des cas
- Un syndrome occlusif dans 1 cas soit 1.56% des cas
- Un processus tumoral palpable au toucher rectal dans 4 cas soit 6.25% des cas, associé à des rectorragies dans 3cas (4.68%)
- Une masse abdominale palpable chez 11 patients soit 17.18 % des cas ce qui est faible par rapport aux données nationales et internationale

Tableau II : Pourcentage des masses abdominales palpables en cas de GIST dans les différentes séries

Série	Pourcentage des masses palpables
Hellara et Al. [56]	24%
CHU de Casablanca [10]	35%
Hopital Avicenne Rabat [11]	37.5
Notre série	17.18%

4. Les GIST syndromiques [57] :

Triade de Carney (très rare, pas de mutation germinale) : GIST gastriques multiples (en rapport avec un déficit de la sous-unité B de la succinate déshydrogénase, SDHB), chondrome pulmonaire et paragangliome extra-surrénalien [58]

- GIST dans le cadre de mutations constitutionnelles
o Neurofibromatose de type 1 : GIST sans mutation des gènes *KIT* et *PDGFRA* souvent multiples, prédominant dans l'intestin grêle, avec mutation du gène *NF1*. [57]
- Dyade de Stratakis-Carney (très rare) : GIST gastriques multiples (en rapport avec une mutation germinale ou une altération épigénétique de la sous-unité A, B, C ou D de la SDH) et paragangliome extra-surrénalien (pas de chondrome pulmonaire). [57]
- Triade de Carney: caractérisée par un GIST gastrique, un paragangliome, un chondrome pulmonaire, qui peut se développer dans n'importe quel groupe d'âge, ce qui rend difficile l'élimination de cet état dans un GIST de type sauvage pédiatrique [133]

- Formes familiales de GIST (exceptionnelles), à suspecter notamment en cas de GIST multiples, chez un sujet de moins de 50 ans avec antécédent familial de GIST et/ou avec une hyperplasie des cellules de Cajal. [57]

Dans notre étude, aucun cas de GIST entrant dans un cadre syndromique et aucune forme familiale n'ont été retrouvés.

VI. Etude paraclinique :

1. La biologie :

Les examens biologiques ne sont pas contributifs en matière de GIST. [59]

Dans notre série tous les patients ont réalisé un examen biologique non spécifique qui a permis d'objectiver une anémie hypochrome microcytaire dans 28.12% des cas.

Il n'existe pas de marqueur tumoral spécifique des GIST. [59]

2. La radiologie :

Les bilans radiologiques utiles dans le diagnostic positif d'une tumeur stromale dépendent de la localisation de celle-ci dans le tractus digestif, ainsi que de sa taille et de l'importance de l'envahissement des organes de voisinage.

2.1 L'endoscopie :

Lorsque la tumeur se trouve au niveau oeso-gastro-duodénal ou colo-rectal, les techniques endoscopiques sont les plus utiles au diagnostic : La fibroscopie oeso-gastro-duodénale pour les localisations oesophagiennes, gastriques et duodénales ; ainsi que la recto-sigmoïdoscopie éventuellement complétée par une coloscopie dans les localisations colo-rectales.

Ces techniques permettent de visualiser le néoplasme et de préciser ses caractéristiques : couleur, taille, siège, développement endo ou exophytique... et aussi et surtout de réaliser des biopsies pouvant confirmer le diagnostic.

En endoscopie, les GIST sont des lésions sous-muqueuses bien circonscrites; la muqueuse gastrique sus-jacente est généralement normale, mais elle peut avoir un centre érodé ou ulcéré. La biopsie de ces tumeurs est souvent négative . Comme la muqueuse a tendance à glisser sur les tumeurs bénignes de la sous-muqueuse, la pince à biopsie ne parvient souvent pas à saisir un fragment représentatif du tissu de GIST. [64] Par conséquent, le meilleur moyen d'obtenir un tissu de diagnostic est d'effectuer une aspiration par aiguille endosonographique ou une biopsie à l'aiguille trocut. [64]

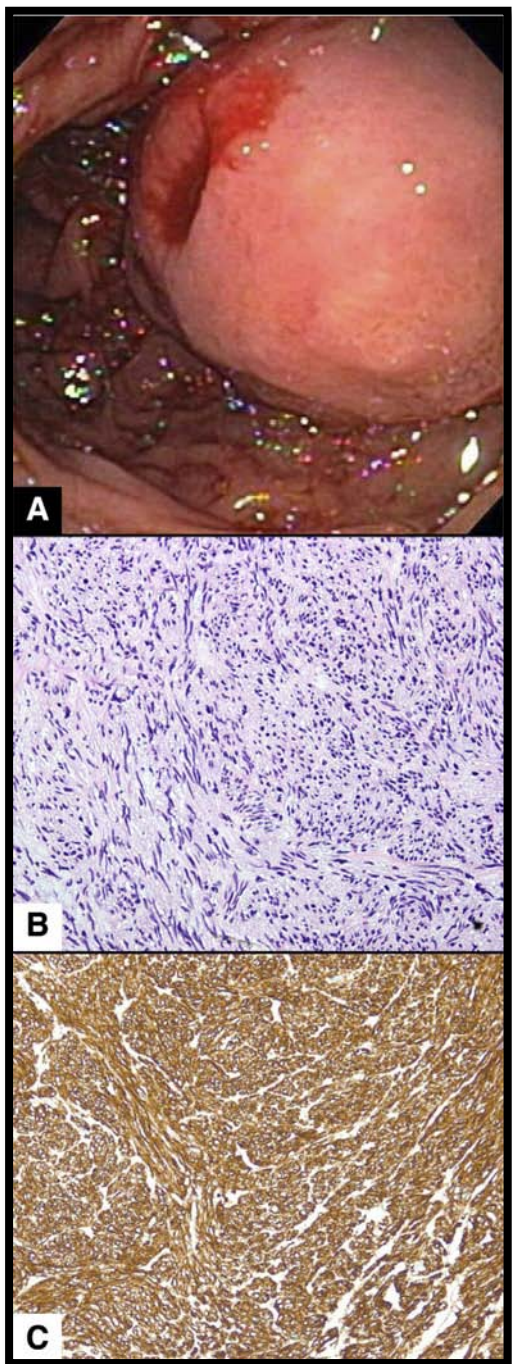


Image15 : Vue endoscopique d'une masse sous-muqueuse ulcérée dans le corps de l'estomac chez un patient atteint de GIST gastrique (B) Le stroma est constitué de faisceaux compacts de cellules fusiformes, (C) qui se colorent uniformément avec le CD117. Le diagnostic retenu est celui de GIST de l'estomac [64]

2.2 L'écho-endoscopie :

L'écho-endoscopie joue un rôle primordial en matière de GIST. Elle sert surtout dans le bilan d'extension loco-régional de ces tumeurs, et elle permet de différencier entre les tumeurs sous-muqueuses et les compressions extrinsèques [63;60]. Elle garde une bonne spécificité et sensibilité et permettent donc de poser le diagnostic présomptif de GIST grâce à des critères morphologiques bien définis. [61] Les diagnostics différentiels sont extrêmement rares. Il s'agit surtout des tumeurs sous muqueuses ayant les mêmes caractéristiques écho-endoscopiques que les GIST : les léiomyomes, les schwannomes gastriques, très exceptionnellement les léiomyosarcomes ou encore les métastases digestives qui peuvent prendre n'importe quel aspect. [62]

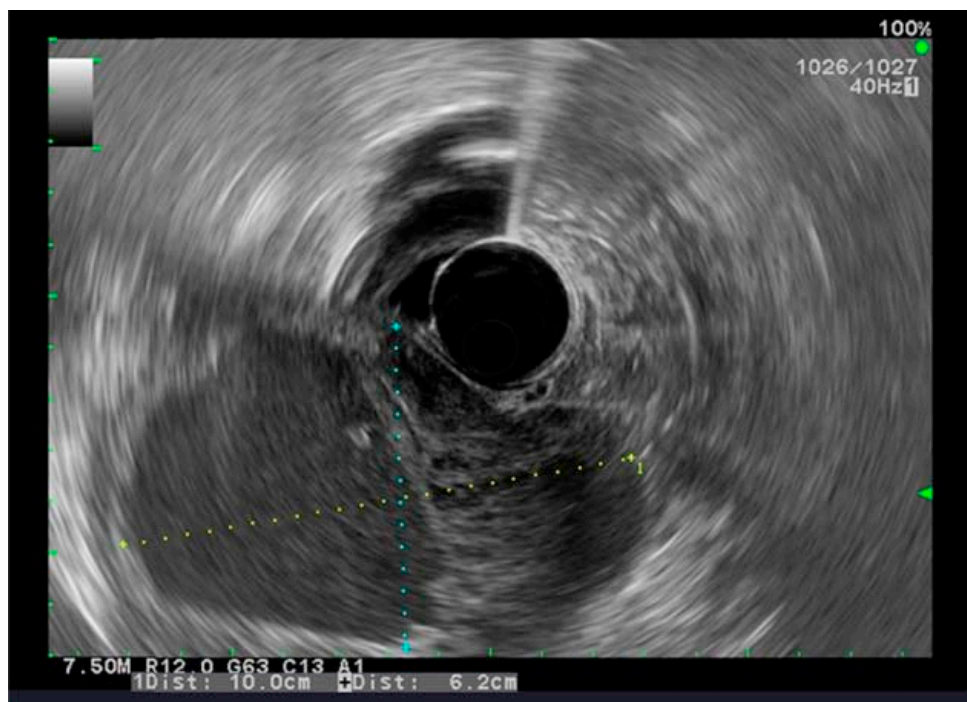


Image17 : Echo endoscopie d'une GIST montrant une lésion hypoéchogène hétérogène de la quatrième couche de la paroi gastrique avec lobulation, mesurant 10 x 6.2 cm [63]

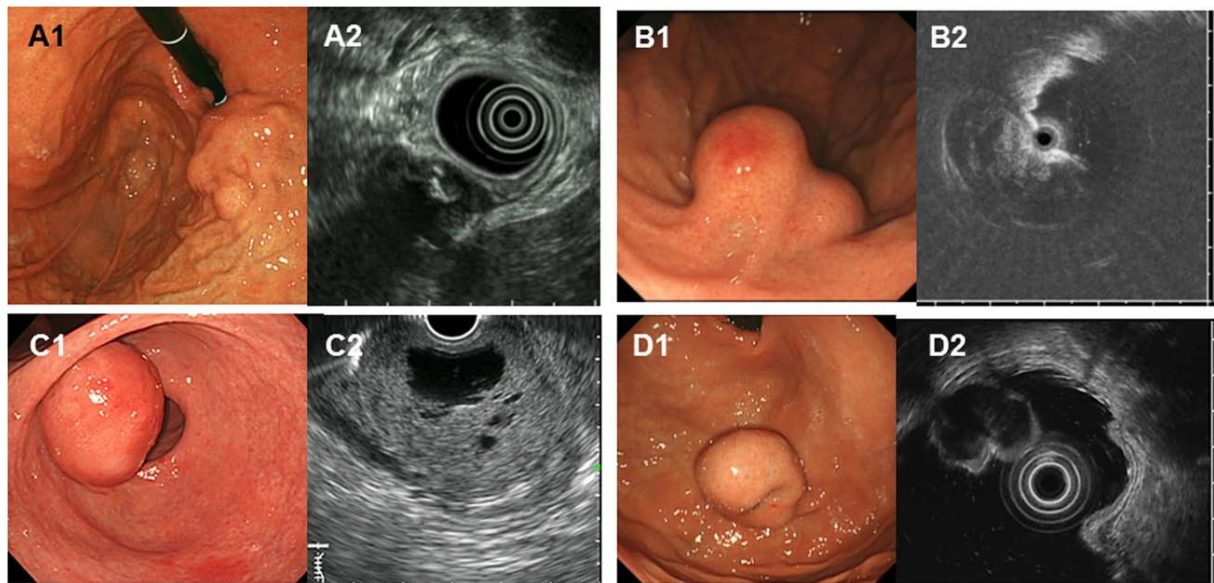


Image16 [118] Images endoscopiques et écho endoscopiques des GIST

2.3 L'échographie :

C'est l'examen d'imagerie à demander en premier en cas de masse abdominale palpable ou en cas de douleur abdominale chronique non spécifique. Elle permet parfois de mettre en évidence une masse généralement hypoéchogène hétérogène, avec parfois quelques zones kystiques, mais ne permet de délivrer aucun élément de spécificité pour le diagnostic de GIST. de métastases hépatiques, d'adénopathies, et de'une éventuelle carcinose péritonéale.

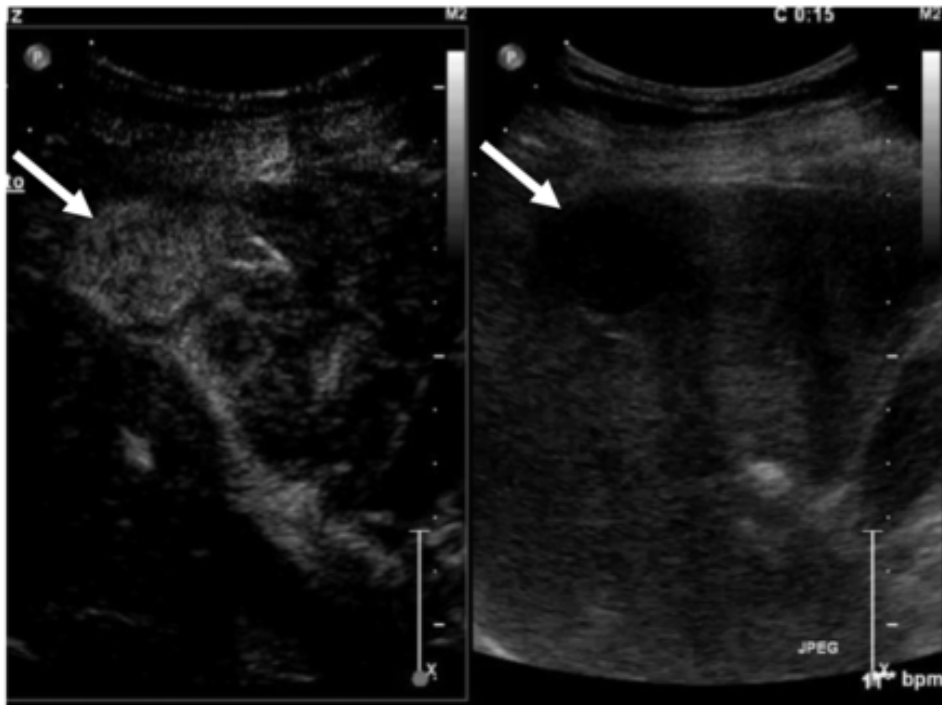


Image19 : Échographie d'une femme de 70 ans atteinte d'une tumeur stromale gastro-intestinale jéjunale avec métastases hépatiques. Une image échographique intercostale acquise 15 s après l'injection IV d'un agent de contraste à base de microbulles montre une lésion hypervascularisée de 2,8 cm (côté gauche) dans le cinquième segment hépatique de la région sous-capsulaire (flèches). [78]

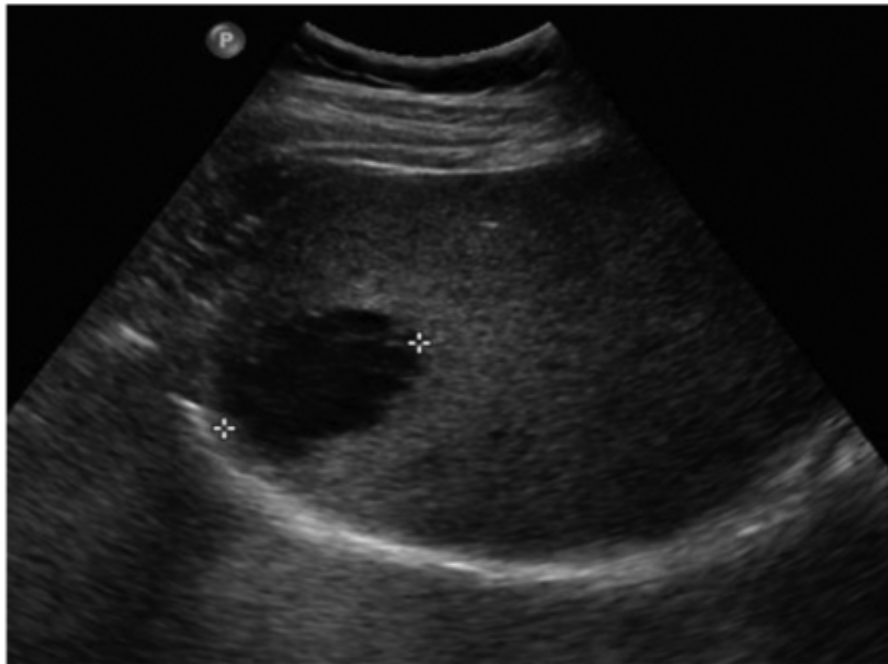


Image20: Échographie abdominale d'un homme de 46 ans atteint d'une tumeur stromale gastro-intestinale gastrique et de métastases hépatiques. L'échographie ascendante sous-costale montre une métastase hypoéchogène de 4,7 cm au sixième segment hépatique de la région sous-capsulaire [78]

2.4 La TDM abdomino-pelvienne :

Dans notre série, l'échographie a été réalisée chez 37 patients soit 57.81% des cas.

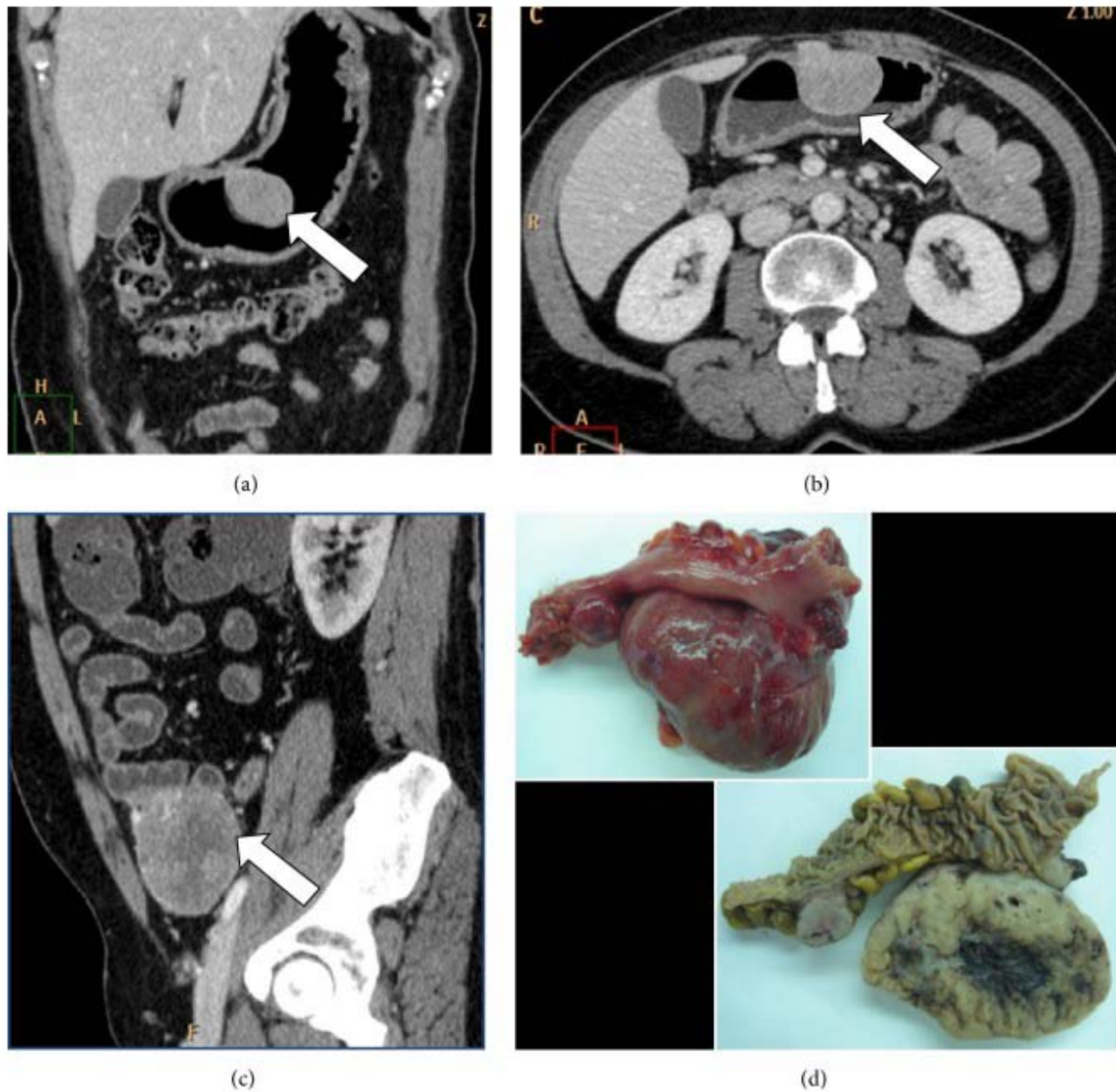
Elle a permis de mettre en évidence des processus tumoraux gastriques et sigmoïdiens, et elle était aussi d'un grand apport dans le bilan d'extention, notamment en ce qui concerne les métastases hépatiques

Néanmoins, elle était normale chez 54.05% des patients chez qui elle a été réalisée.

2.5 Le scanner :

Malgré que l'échographie soit l'examen de première intention à réaliser en cas de douleur abdominale chronique, le scanner abdominal reste un complément indispensable pour une meilleure caractérisation des lésions, ainsi que pour l'évaluation de l'extension locorégionale tumorale. Il permet également la vérification de l'existence de métastases, notamment hépatique et la mise en évidence d'adénopathies. La tomodensitométrie avec injection de produit de contraste est également utilisée pour surveiller la réponse au traitement et effectuer un suivi en cas de récurrence [65]

Les tumeurs stromales sont généralement caractérisées par une densité tissulaire (même densité que les tissus mous) avec rehaussement périphérique après injection de produit de contraste iodé dans la majorité des cas. Parfois, on peut avoir des zones centrales de densité inférieure si une nécrose est présente. Ces zones hypodenses peuvent également correspondre à des formations kystiques. La calcification est rare. Si la nécrose est étendue, et associée à une fissuration pariétale, on aura de larges cavités kystiques communiquant avec la lumière digestive, ce qui se manifestera sur le plan radiologique par des niveaux hydro-aériques avec extravasation de PDC ingéré par voie orale. On peut voir le niveau hydro-aérique sous forme de croissant profond. Ce signe est appelé le signe de Torricelli-Bernoulli. [66]



Images21 : (a) Coupe coronale d'un scanner abdominal montrant un cas de GIST gastrique, (b) Coupe axiale d'un scanner abdominal montrant un cas de GIST gastrique, (c) Coupe sagittale d'un GIST de l'intestin grêle. (d)Aspect post-chirurgical de la lésion.

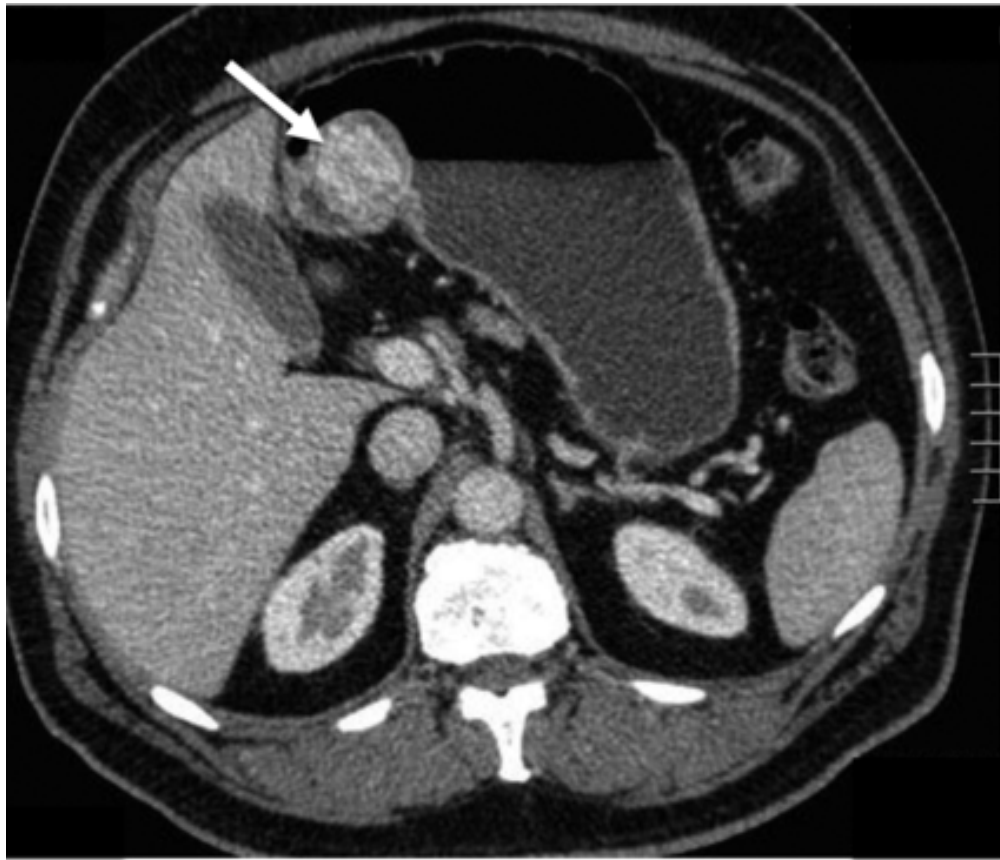


Image21 : Tomodensitométrie injectée chez un homme de 60 ans atteint d'une tumeur stromale gastro-intestinale gastrique. La tomodensitométrie injectée en phase portale montre une petite masse sous-muqueuse intraluminale avec des bords nettement définis et un rehaussement homogène du contraste dans l'estomac (flèche)



Image 22: Tomodensitométrie injectée chez une femme de 72 ans atteinte d'une GIST gastrique. Dans la phase veineuse porte on voit une masse sous-muqueuse intraluminale avec une marge nettement définie, avec un rehaussement de contraste hétérogène dans l'estomac (flèche).

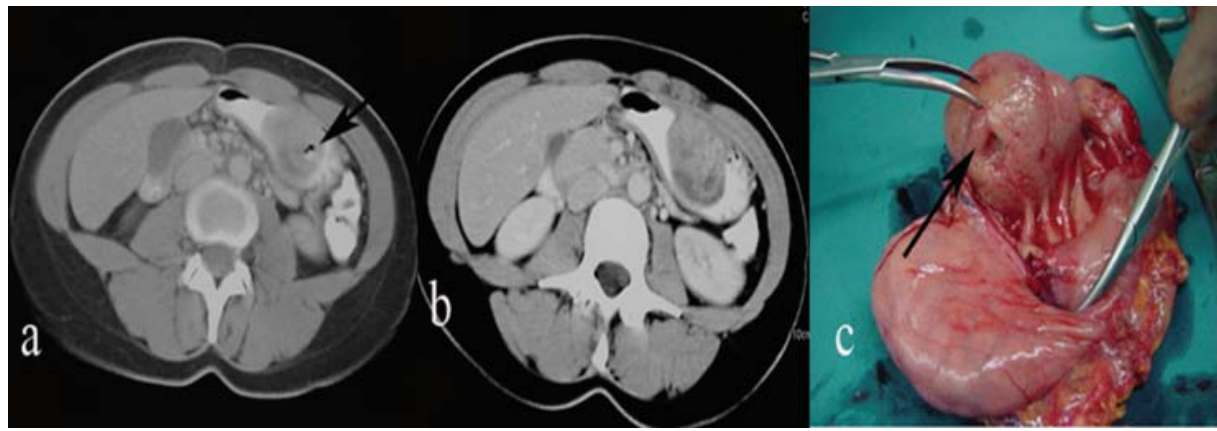


Image 23: Scanner injecté chez un homme de 66 ans diagnostiqué de GIST de localisation gastrique révélée par des douleurs abdominales. Le scanner montre une masse cavitaire dans l'estomac avec fistule dans la lumière gastrique. c) Aspect post-chirurgical de la lésion : GIST gastrique avec fistulisation [107]

Dans notre série, la TDM a été réalisée chez la majorité des patients (85.93% des cas), dans le but de préciser la localisation tumorale ainsi que dans le cadre du bilan d'extension. Elle a permis de démontrer un aspect évocateur de GIST chez 11 patients, avec un cas où l'étude anatomopathologique a démontré qu'il s'agissait d'un lymphangiome kystique et non d'une tumeur stromale.

2.6 La TEP – FDG :

La TEP au Fluoroxylglucose a connu un important développement en oncologie lors de la dernière décennie et commence à être utilisée pour les tumeurs stromales gastro-intestinales. [68] Les cellules tumorales stromales s'allument fortement à la tomographie par émission de positrons utilisant le fluoroxylglucose comme traceur (TEP- FDG), car le récepteur CKIT stimule de façon importante le transport de glucose.

Le PET-scan a un intérêt pour montrer les petites métastases non détectées par la TDM conventionnelle. [67] Cependant les métastases extra-abdominales sont rares, de plus il reste un examen non spécifique de GIST . Par conséquent il n'est pas indiqué systématiquement dans le bilan d'extension des tumeurs stromales. Lorsqu'elle est indiquée dans le bilan d'extention, la TEP est complémentaire de la TDM, car leur association permet de potentialiser l'interprétation de chaque technique.

La TEP garde un intérêt lors du bilan préthérapeutique pour d'obtenir un examen de référence en vue d'évaluer précocement l'efficacité thérapeutique de l'Imatinib et d'identifier les malades dont les lésions connues présentent une activité métabolique avec le FDG.

La TEP permet d'évaluer la réponse de manière plus précoce que la TDM et peut être réalisée dès 1 à 2 semaines de traitement médical. Elle peut aussi être utile en cas d'images équivoques suspectes de métastases en TDM et peut permettre de répondre à des situations où la TDM présente des limitations. [68]

Toutefois, la TDM reste suffisante dans la grande majorité des cas.

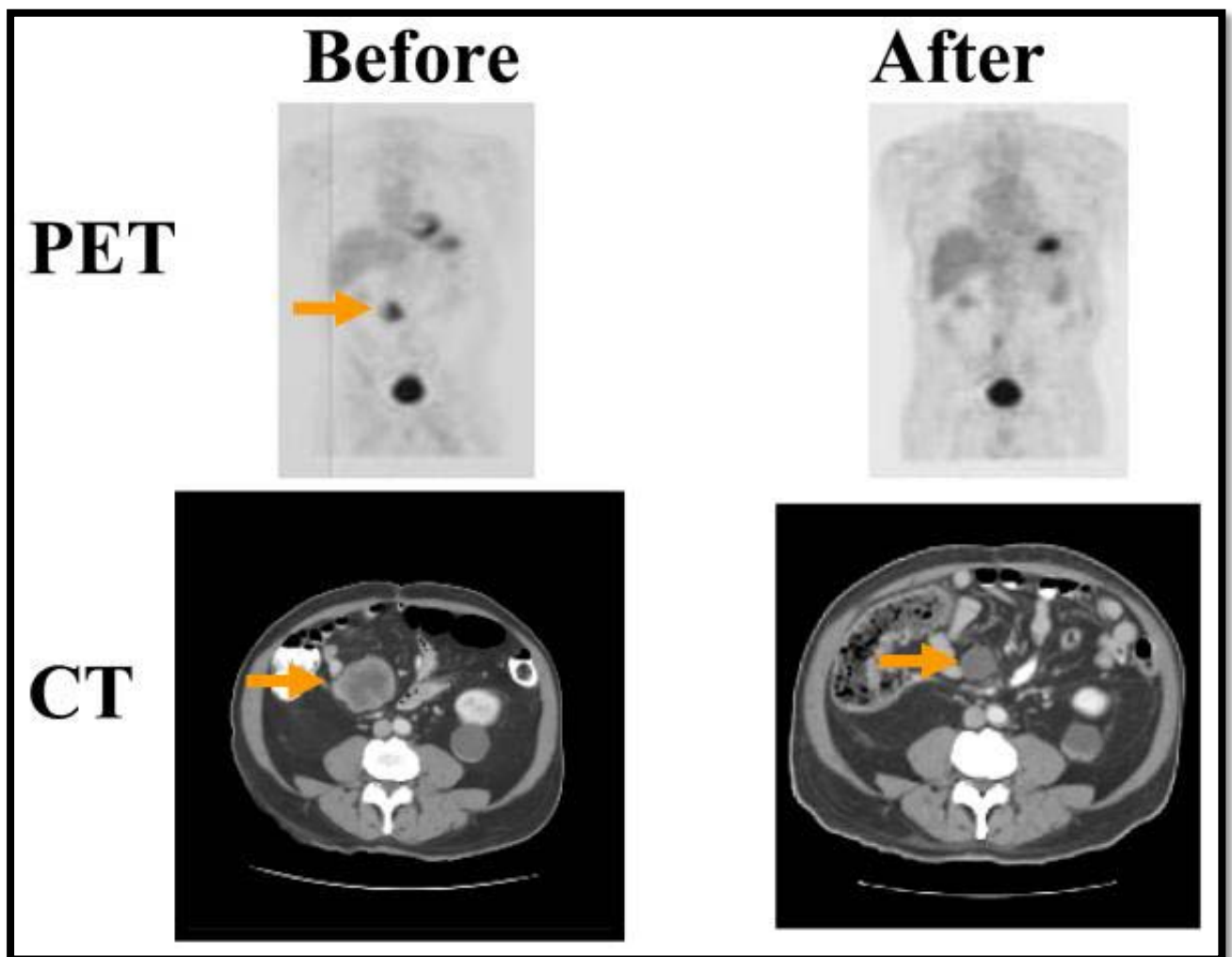


Image24 :[69] PET Scanner et TDM abdominale réalisées dans le cadre de l'évaluation de la réponse à l'Imatinib dans le cas d'une GIST. La récurrence péritonéale (c) se manifeste par une absorption accrue de la TEP-scan (a). L'imatinib a été utilisé pendant plusieurs semaines et il y a eu une réponse partielle, avec une réduction de la taille de la tumeur (d) et une absence d'absorption de PET (b). [68]

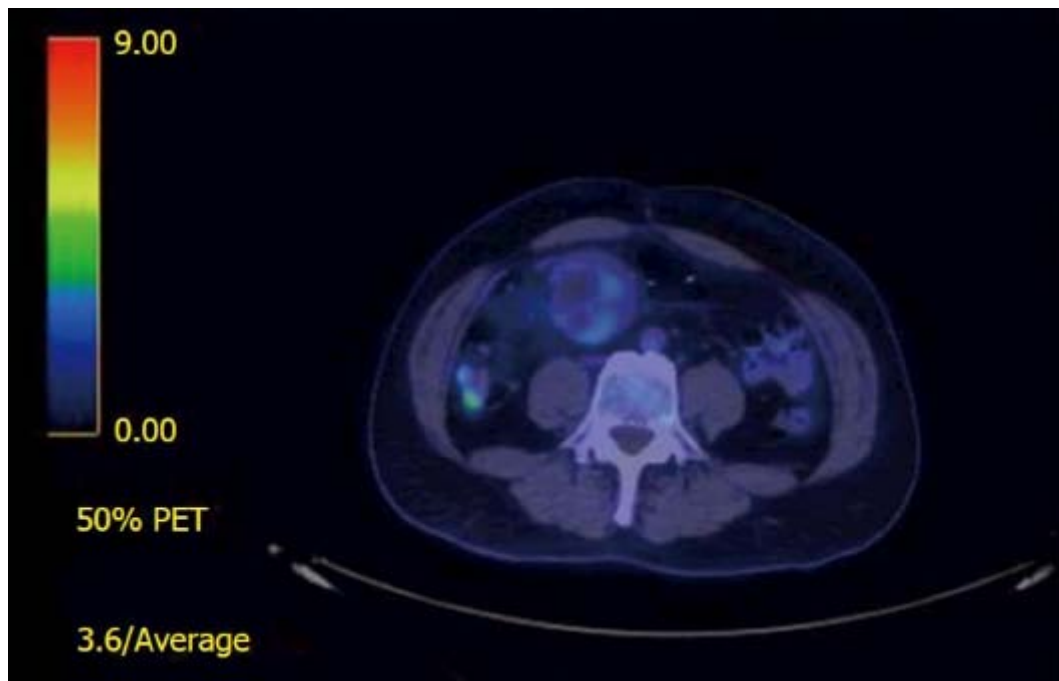


Image25 : Images par tomographie à émission de positron et de fluorodésoxyglucose d'une tumeur stromale gastro-intestinale de l'intestin grêle. Il existe une masse avide de fluoro-désoxyglucose légèrement adjacente à l'anastomose jéjunale suggérant une récurrence locale.[188]

2.7 L'IRM :

Grâce à sa performance dans l'évaluation des tissus mous, l'imagerie par résonance magnétique (IRM) permet de visualiser l'étendue de la tumeur et de mettre en évidence la nécrose centrale. (79). Les petites GIST ont tendance à être rondes et présentent un fort rehaussement artériel homogène, alors que les grandes GIST ont tendance à être lobulées et présentent habituellement un rehaussement progressif léger, hétérogène avec changement de contraste en intratumoral et parfois des lésions kystiques (80).

Les parties solides de la tumeur présentent généralement une faible intensité de signal sur les images pondérées en T1, une intensité de signal élevée sur les images pondérées en T2 et un rehaussement après administration du produit de contraste (76).

Les zones d'hémorragie dans la tumeur présentent une intensité de signal faible à élevée sur les images en T1 et en T2, en fonction de l'âge de l'hémorragie (81). L'IRM est un complément utile au scanner, en particulier dans l'évaluation des grosses tumeurs (82 , 83).

L'IRM est plus précise que la tomodensitométrie pour la caractérisation de composants tumoraux, tels que la partie fluide, mucineuse et fibreuse. La présence d'un changement kystique intratumoral est également souvent observé.[85]

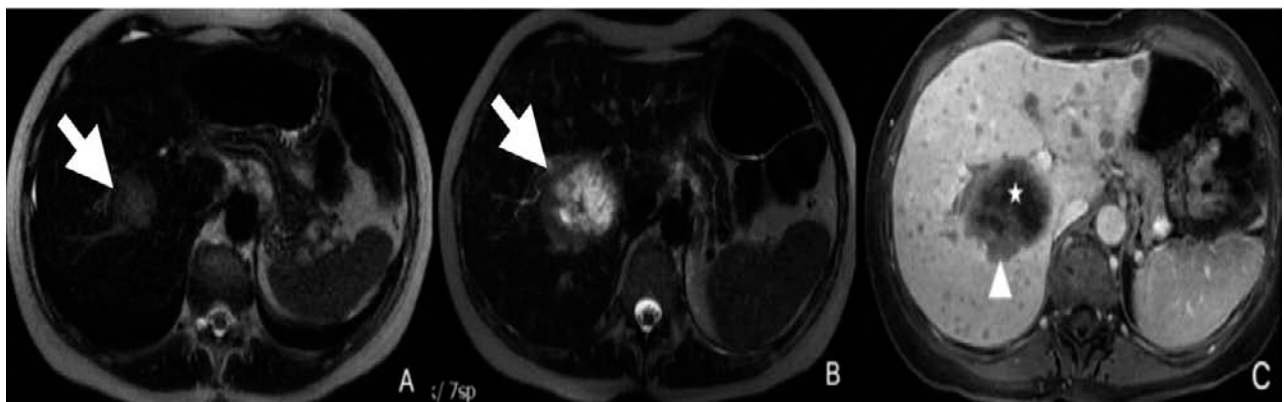


Image 26: Imagerie par résonance magnétique T2 (IRM T2-w) chez une femme de 57 ans présentant une tumeur stromale gastro-intestinale jéjunale et une métastase du foie. A: L'IRM T2-w on a une lésion hyperintense située au niveau du cinquième segment (flèche). Après 5 mois de traitement par l'imatinib, l'IRM T2-w montre l'élargissement de la lésion (flèche) avec des zones nettement hyperintenses (B) et une image en séquence T1-w dans la phase portale après une injection intraveineuse de gadolinium illustrant les zones de prise de contraste périphérique dues au tissu tumoral viable (flèche) et à la région centrales hypointenses kystiques (astérisque) (C) [78]

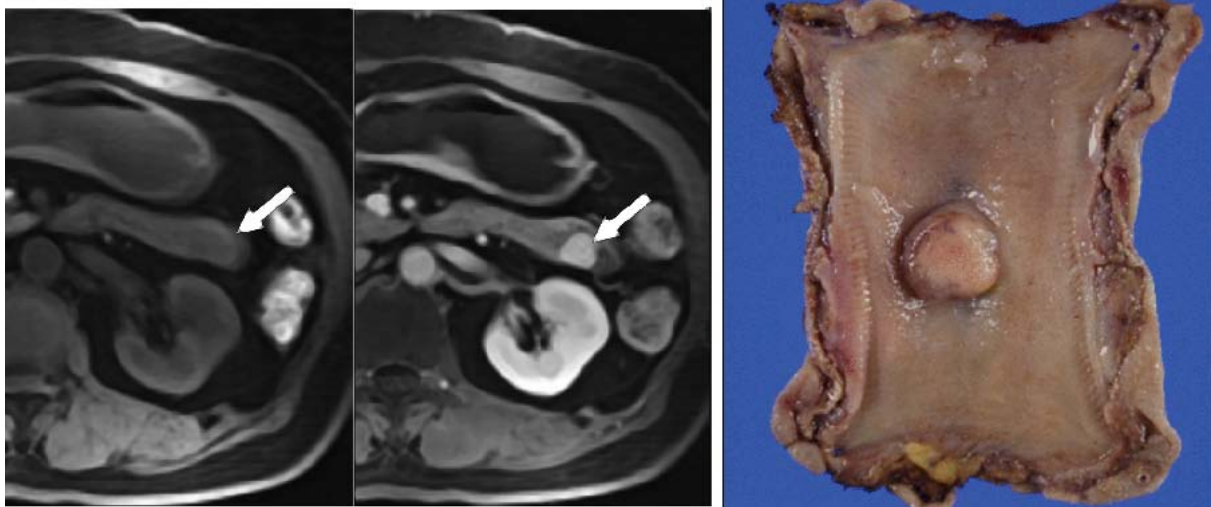


Image 27 [85] : - Femme de 73 ans présentant une petite tumeur stromale gastro-intestinale au jéjunum.

- 27. A, Images IRM T1 injectée montre une petite masse endoluminale ronde (*flèche*) dans le jéjunum proximal. La masse présente une forte prise de contraste homogène au temps artériel.
- 27. B, Les images IRM injectée en T1 montrent une petite masse endoluminale ronde (*flèche*) dans le jéjunum proximal. La masse présente une forte prise de contraste homogène au temps artériel.
- 27. C - Photographie d'un échantillon chirurgical de la lésion décrite ci-dessus montrant une petite tumeur endoluminale avec un indice mitotique de 1 pour 50 champs à haute puissance. La lésion a été confirmée en tant que tumeur stromale gastro-intestinale avec un risque de cancer très faible.

L'IRM garde toute sa place dans le diagnostic et l'extention des tumeurs stromales ano-rectales. Les GIST rectales se manifestent généralement par de grandes masses exophytiques bien circonscrites, avec un rehaussement modéré et hétérogène de l'IRM (84)

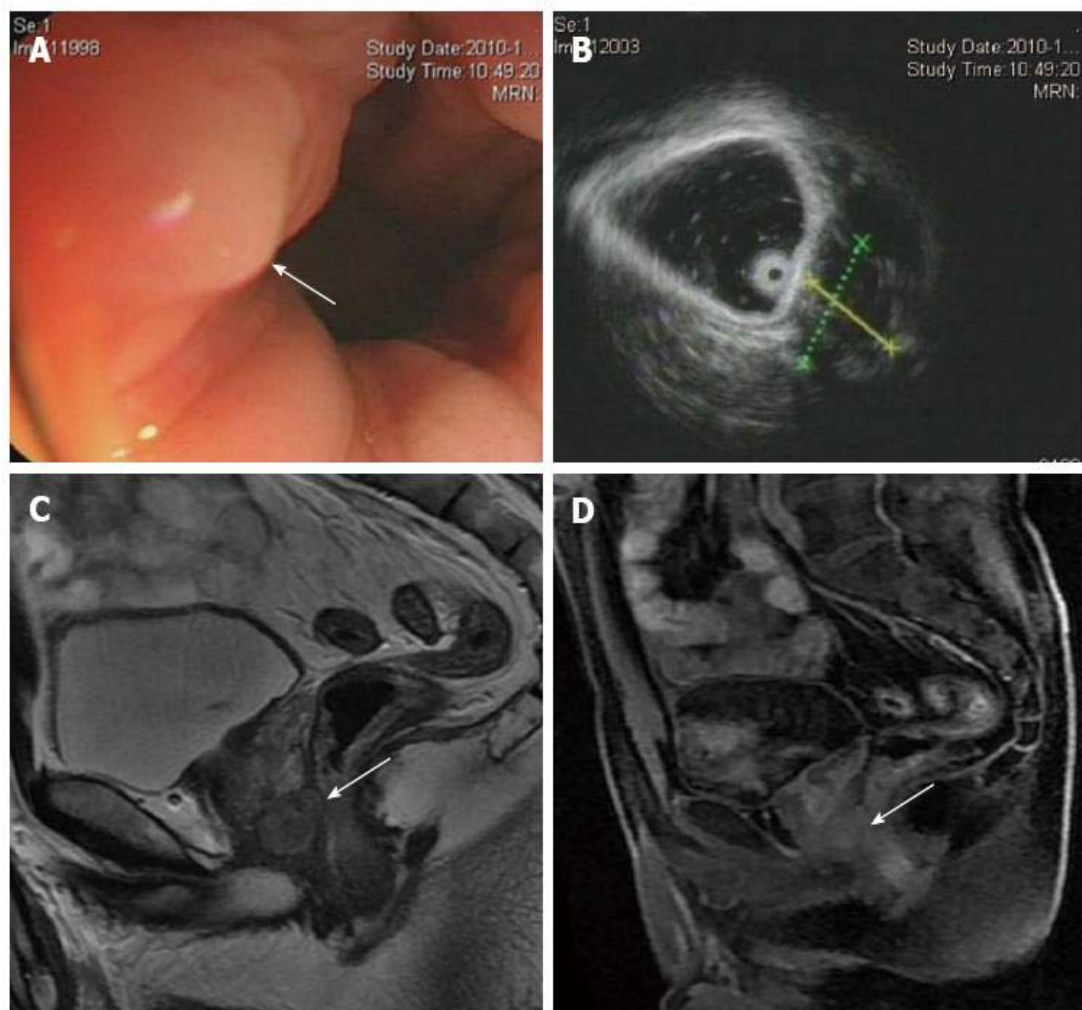


Image 28: [84] Homme de 40 ans atteint d'une tumeur stromale gastro-intestinale rectale. R: La coloscopie montre une masse dépassant de la paroi rectale avec une muqueuse intacte recouvrant la surface (flèche); B: une échographie endoscopique montre une masse hypoéchogène bien définie située le long de la face antérieure droite de la paroi rectale; C: L'imagerie par résonance magnétique pondérée T2 sagittale montre une masse hyperintense ovale, homogène, avec une marge nette bordant la paroi rectale antérieure. Une petite zone de continuité anatomique entre la tumeur et la paroi rectale antérieure est observée (flèche); D: L'image pondérée en T1 après contraste montre une masse prenant légèrement le produit de contraste de façon homogène (flèche)

Dans notre série, l'IRM a été réalisée 3 fois soit 4.69% des cas; c'était essentiellement chez les patients avec localisations anorectales.

2.8 Les opacifications digestives :

L'imagerie à la baryte a un rôle très limité dans la stadification des tumeurs du tractus digestif. Elle permet de montrer les caractéristiques des masses intraluminales ou sous-muqueuses, qui sont généralement parfaitement circonscrites et dont les bords forment un angle obtus ou droit avec la paroi gastrique, nettement définis mais avec quelques irrégularités luminales [76 ;77]. Ces tumeurs peuvent également réaliser un effet de masse avec parfois constitution d'une fistule [76]

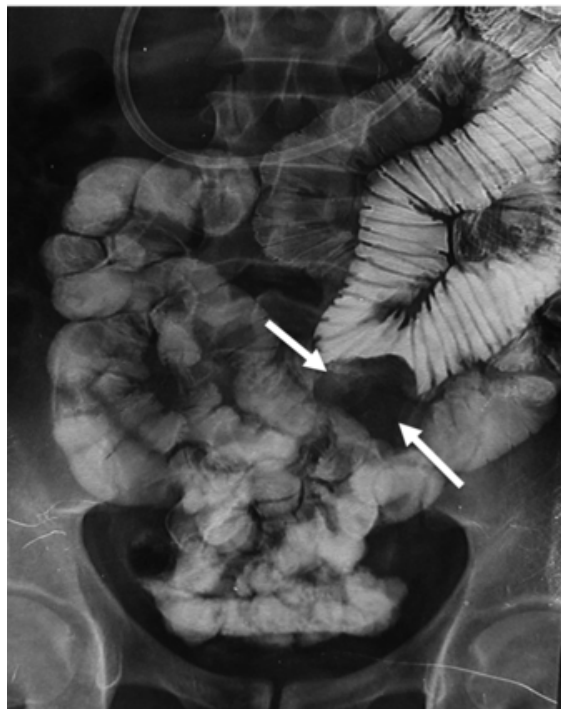


Image 29: Imagerie à la Baryte chez un homme de 48 ans atteint d'une tumeur stromale gastro-intestinale jéjunale. Une grande masse exophytique présentant à surface lisse et bien défini est visible dans le jéjunum (flèches) [78]

Dans notre série, les opacifications digestives n'ont jamais été demandées.

VII. Anatomopathologie :

1. Caractéristiques macroscopiques

Les tumeurs stromales sont généralement bien circonscrites et non encapsulées, bien qu'une pseudo-capsule peut parfois être vue.

Elles sont soit sous-muqueuses (avec ou sans ulcération de la muqueuse sus-jacente), intra-murales ou sous-séreuses. [88]

La taille tumorale varie de quelques millimètres à plusieurs centimètres. Elles ont une surface lisse rose, gris, brun, ou blanc-beige charnue avec des foyers hémorragiques, des modifications dégénératives kystiques centrales ou une nécrose. [87]

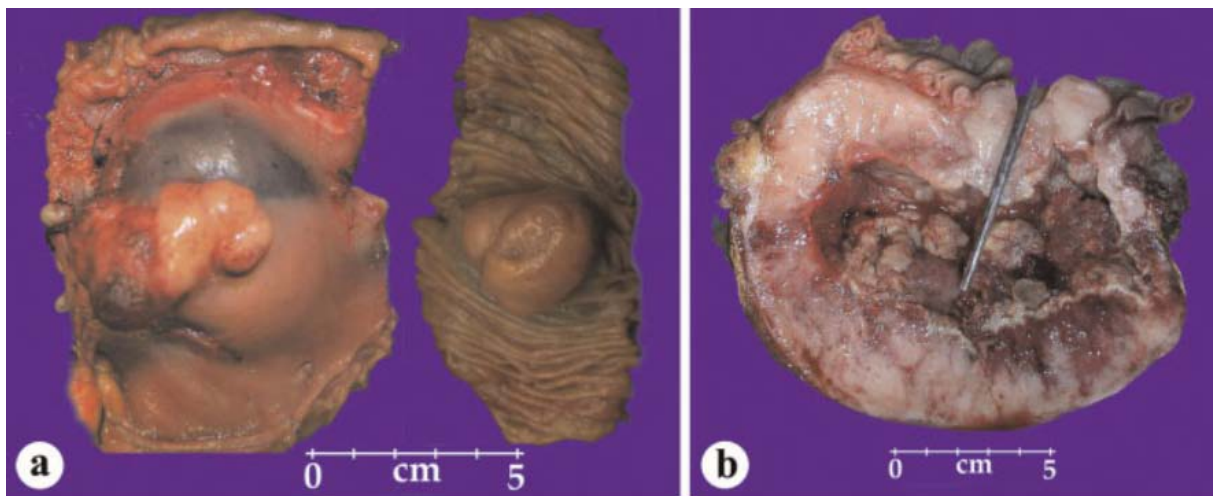


Image30 : GIST de l'intestin grêle. a: GIST avec composante extra et intra-luminale. b: Grosse tumeur contenant une composante centrale kystique communiquant avec la lumière intestinale.

[106]

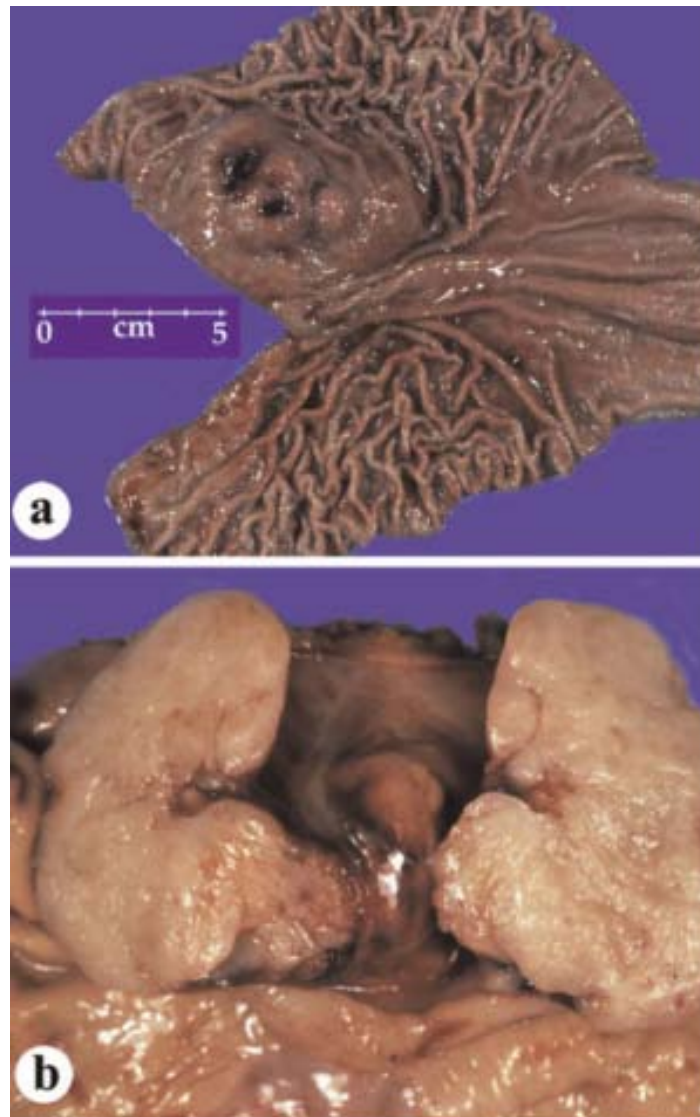


Image 31 : GIST gastriques. a: GIST intraluminale avec ulcération. b: Une GIST gastrique à surface lisse beige.



Image 32: Aspect macroscopique d'une tumeur stromale gastro-intestinale récidivante de l'intestin grêle après résection en mono-bloc d'un méésentère, intestin grêle et d'un jéjunum, à côté d'un nodule méésentérique métastatique. [188]

2. Caractéristiques microscopiques :

Les caractéristiques cellulaires présentent un large spectre morphologique, mais il existe deux schémas histologiques principaux: un à cellules fusiformes (60 à 70% des cas) et un autre à cellules épithélioïdes (30 à 40% des cas). Parfois on peut avoir une combinaison des deux dans des proportions variables. [88]

Dans notre série, le type fusiforme était le plus prépondérant (60.94%), suivi du type épithélioïde (29.68%) et enfin le type mixte (9.37%)

Les GIST sont composées principalement de cellules en forme de fuseau qui sont généralement compactes, avec une architecture fasciculaire, verticillée, storiforme ou palissadée et un stroma tumoral minime. [89]

Dans les tumeurs à type cellulaire fusiforme, le cytoplasme peut être soit éosinophile, basophile ou amphophile avec un aspect plus au moins fibrillaire. Dans le groupe épithélioïde, le cytoplasme est plus abondant, allant de l'amphophile au clair, et les frontières cellulaires sont plus clairement définies; un caractère cytoplasmique à prédominance oncocytaire a été décrit récemment. [89]

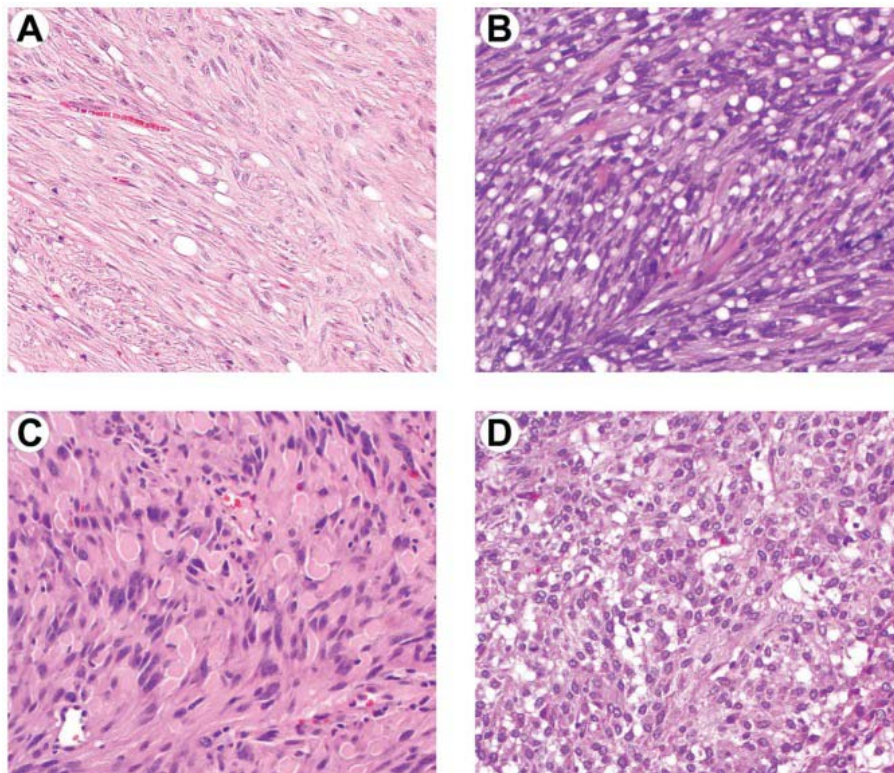


Image 34 : Aspects histologiques des GIST. (A) GIST composé de cellules fusiformes avec cytoplasme fibrillaire pâles à éosinophiles avec vacuolisation paranucléaire focale, H & E 200X. (B) GIST montrant une vacuolisation paranucléaire plus importante, H & E 200X. (C) GIST avec des cellules fusiformes et des fibres de skeinoïdes extracellulaires, H & E 200X. (D) GIST composé de cellules épithélioïdes à cytoplasme clair et éosinophile, H & E 200X [87]

Dans notre série, le type fusiforme était le plus prépondérant (60.94%), suivi du type épithélioïde (29.68%) et enfin le type mixte (9.37%)

3. Immunohistochimie: [95]

3.1 CKIT :

En 1998, Hirota et al. ont constaté que pratiquement tous les GIST contenaient des mutations oncogènes du KIT et qu'ils étaient positifs pour CD117 (KIT) [90]. Après cet article précurseur, KIT est devenu le élément incontournable dans le diagnostic des GIST. Les études de suivi ont révélé qu'environ 95% des GIST étaient positifs pour KIT grâce aux études immunohistochimiques [91, 92]. L'immunoréactivité du KIT est typiquement cytoplasmique, parfois au niveau de l'appareil de Golgi ou beaucoup moins communément au niveau membranaire (Fig 1) [93].

Paradoxalement, le KIT de type sauvage est une protéine transmembranaire. et devrait théoriquement présenter un motif membranaux d'immunoréactivité. Cependant, des études ont suggéré que le KIT oncogène est souvent "collé" dans l'appareil de Golgi et le réticulum endoplasmique et ne se rend pas à la membrane cellulaire [94].

Le KIT n'est pas entièrement spécifique aux GIST, car il colore les cellules hématopoïétiques, y compris les mastocytes, les cellules germinales, et surtout les mélanocytes dans certains mélanomes. Le mélanome primitif de l'intestin est très rare, le mélanome métastatique n'est pas rare et a tendance à métastaser au niveau de l'intestin grêle, où se constitue environ un tiers des GIST. Ainsi, en raison de son immunoréactivité fréquente pour le KIT, le mélanome métastatique est le principal diagnostic différentiel. [94]

Dans notre série, le CD117 était positif dans 100% des cas.

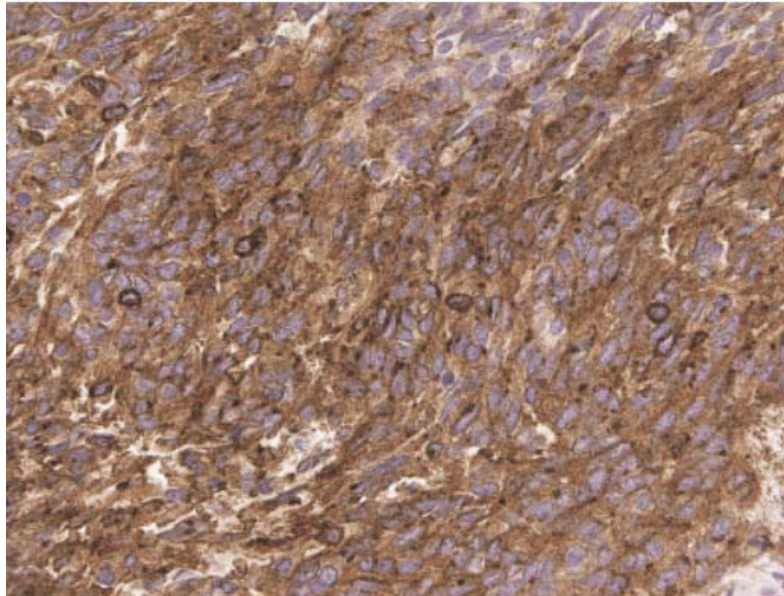


Image 35: Positivité au CKIT à l'immunohistochimie (dans plus de 95% des cas de GIST) [106]

3.2 PDGFRA :

Environ 5% des GIST sont négatifs ou ont une très faible immunoréactivité pour le C-KIT [96]. Ces cas ont presque toujours une mutation PDGFRA associée.

Si le KIT est fortement exprimé dans tous les autres génotypes de GIST, il

n'est pas exprimé fortement par les GIST PDGFRA mutants. Ceci est expliqué par le fait que les deux gènes résident tous deux sur le chromosome 4q. Ils sont étroitement liés et codent pour des protéines avec des fonctions similaires. [94]

3.3 DOG1 :

Découvert sur les GIST, le DOG1 est un nouveau marqueur prometteur, qui s'est révélé être un marqueur sensible et spécifique des GIST dans de nombreuses études. [98 ;99 ;100] Il est immunopositif dans les GIST pédiatriques et les GIST associés à Neurofibromatose de type 1. En effet, DOG1 est retrouvé dans environ un tiers des GIST négatives pour le KIT. [101] Étant donné que jusqu'à 5% des GIST n'expriment pas de KIT, ce marqueur est particulièrement utile pour le diagnostic. Une immunoréactivité rare de DOG1 a été rapportée dans d'autres tumeurs mésoenchymateuses, notamment les néoplasmes du muscle lisse et les sarcomes synoviaux. [98 ;99,100]

Les GIST PDGFRA mutantes sont faiblement positives pour le KIT, ou négatives pour KIT, alors qu'elles sont positives pour DOG1 [97]

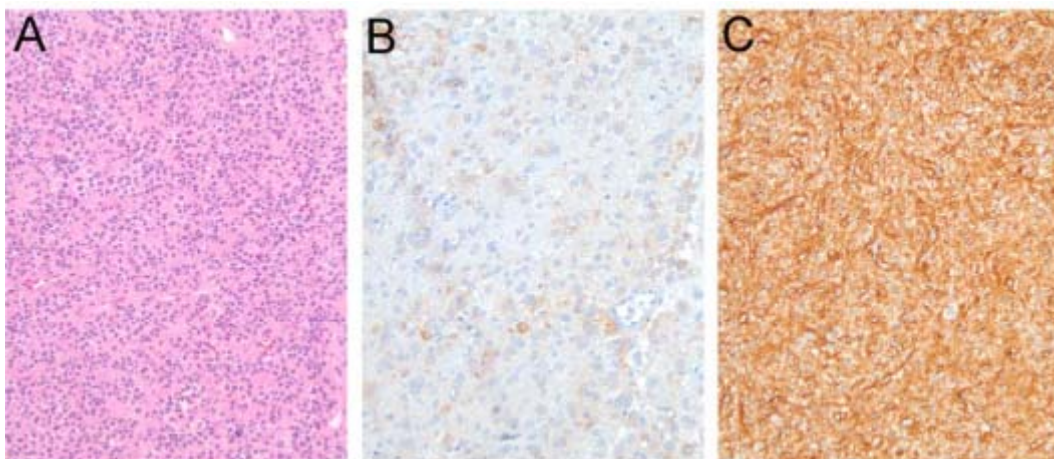


Image 36: Tumeur stromale KIT négatif, positif pour DOG1. A: coloration H & E d'un GIST avec mutation du PDGFRA. B: immunohistochimie du CKIT : faiblement positive. C: Forte immunopositivité au DOG1.

3.4 CD34 :

CD34 était un marqueur précoce des GIST et il est couramment utilisé dans le traitement immunohistochimique des tumeurs à cellules fusiformes dans le tractus gastro-intestinal. Il est moins sensible et spécifique que KIT ou DOG1, avec des taux d'expression variant de 50% à 90% selon le site tumoral. [102] En plus des GIST, une immunoréactivité au CD34 a été

Les tumeurs stromales digestives : Expérience du service de chirurgie viscérale entre 2006 et 2018

rapportée dans d'autres tumeurs mésoenchymateuses, notamment le léiomyosarcome ; pouvant éventuellement faire l'objet d'un diagnostic différentiel des GIST. [103]

3.5 Autres marqueurs tumoraux :

Parmi les autres marqueurs couramment utilisés, citons caldesmon, l'actine des muscles lisses, la desmine, la protéine S-100 et la kératine, qui peuvent être immunoréactifs de manière variable dans les GIST. Une immunoréactivité de caldesmon est notamment observée dans plus des deux tiers des GIST.

On observe une immunoréactivité de l'actine des muscles lisses [104,105] dans moins d'un tiers des GIST. La protéine S-100, les cytokératines et l'immunoréactivité des desmines sont nettement moins présentes. [105]

Diagnosis	KIT	DOG1	SDHB	SDHA	Desmin	S-100
<i>KIT, BRAF, NF1</i> mutant GIST	+++ (95%)	+++ (98%)	retained	retained	neg (2%) focal	neg (5%) focal
<i>PDGFRA</i> mutant GIST	Neg - weak positive	+++ (98%)	retained	retained	neg	neg
<i>SDHB-D</i> mutant GIST	+++	+++	absent	retained	neg	neg
<i>SDHA</i> mutant GIST	+++	+++	absent	absent	neg	neg
Leiomyoma	-	-	retained	retained	+++ (100%) Uniform	-
Leiomyosarcoma	-	-	retained	retained	++ (50%)	-
Schwannoma	-	-	retained	retained	-	+++ (100%) Uniform
Desmoid Fibromatosis	-	-	retained	retained	-	-

Image 37: Immunohistochimie et diagnostics différentiels des GIST [95]

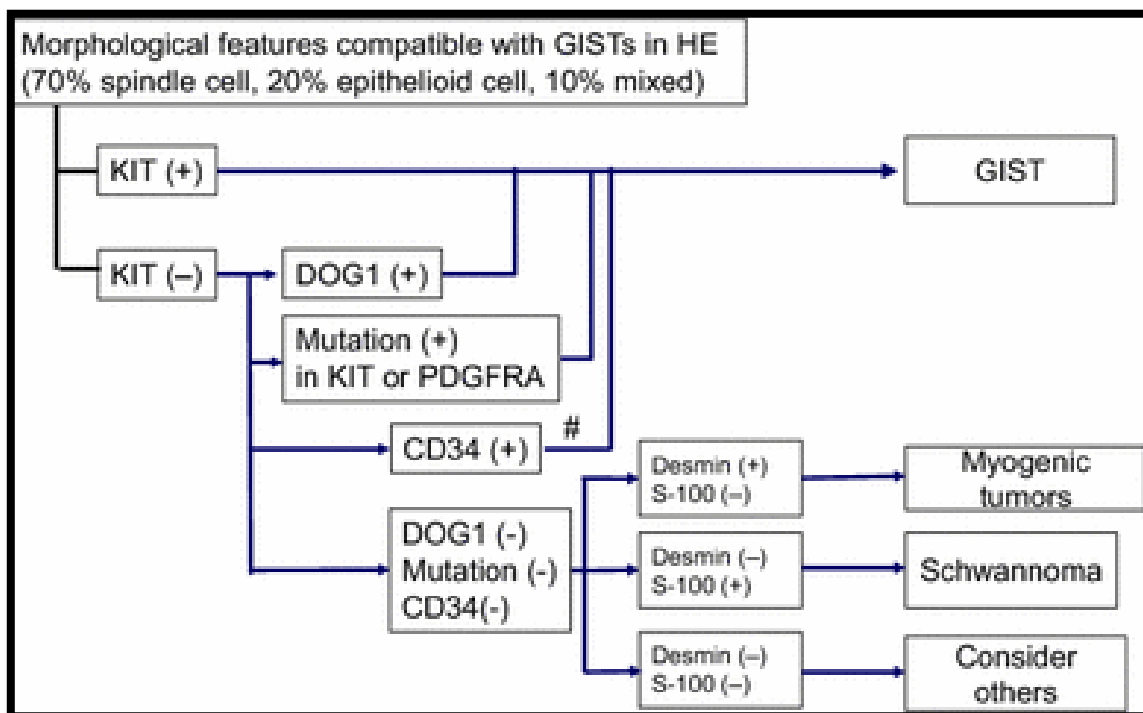


Image 38 : Algorithme pour le diagnostic pathologique de GIST [94]

Dans notre série, l'expression de le CD117 était positive dans 100% des cas alors que celle du CD34 n'était positive que dans 12 cas soit 18.75% des cas.

VIII. Biologie moléculaire :

Plusieurs études ont confirmé que la plupart des GIST sont caractérisées par des mutations du gène KIT (60–85% des cas) ou PDGFRA (5–10%) et qu'environ 10–15% des GIST sont dépourvues de mutations détectables dans l'un ou l'autre récepteur (dites type sauvage GIST), indiquant que d'autres types de molécules sont également importantes dans le développement de GIST[115].

Les gènes KIT et PDGFRA sont tous deux liés au chromosome

4q12 et codent pour des glycoprotéines transmembranaires appartenant à la famille des récepteurs de Tyrosine Kinase de type III. Cette famille de protéines est caractérisée par une structure moléculaire spécifique consistant en: un domaine extracellulaire (EC) à cinq boucles de type Ig, responsable de la liaison de ligand et la dimérisation; un domaine cytoplasmique avec une région juxtamembrane (JM) ainsi qu'un domaine de Tyrosine Kinase [114].

L'activation de ces récepteurs régule des fonctions cellulaires importantes, y compris la prolifération, l'apoptose, le chimiotactisme et l'adhésion cellulaire. Ils sont donc essentiels pour le développement et la maintenance de différents types de cellules entre autres les cellules de Cajal. [116]

1. Mutations du gène CKIT :

La mutation du proto-oncogène C-KIT a été mise en évidence sur le chromosome 4q11-21 (locus W) et code pour un récepteur du facteur de croissance de la Tyrosine Kinase de type III [108 ;109].

L'exon 11 est la région la plus souvent mutée, affectant 70 à 75% des GIST. Les mutations se situent généralement au début (5') ou à la fin (3') de l'exon et sont fondamentalement de trois types [3-5].

- Suppressions internes cluster dans la région 5' de l'exon, les codons 557-558 étant les plus fréquemment affectés.
- Mutations ponctuelles : affectent particulièrement les codons 557, 559, 560 et 576.
- Les duplications sont la troisième mutation la plus fréquente dun gène KIT. [111,112,113]

Des mutations de l'exon 9 sont retrouvées dans 9% des cas.

Les mutations de l'exon 13 se retrouvent dans environ 1% des GIST.

Alors que les mutations de l'exon 17 sont rares, et constituent 1% de toutes les mutations du KIT.

Des mutations activatrices de l'exon 8 ont été découvertes dans de rares cas de GIST. [110]

Les formes métastatiques des GIST sont le plus souvent caractérisées par une mutation du gène KIT (81%). [109]

2. Mutations du PDGFRA :

Le gène PDGFRA est également muté dans environ 15% des cas de GIST (117). Contrairement aux mutations du KIT, les GIST avec mutation de PDGFRA ne sont pas cliniquement agressifs. Uniquement 2.1% de ces tumeurs sont métastatiques. [95]

Les mutations de PDGFRA sont vues dans les exons 12, 14 et 18.

Les mutations de l'exon 18 du PDGFRA sont les plus courantes, représentant environ 5% de toutes les mutations de GIST. [95]

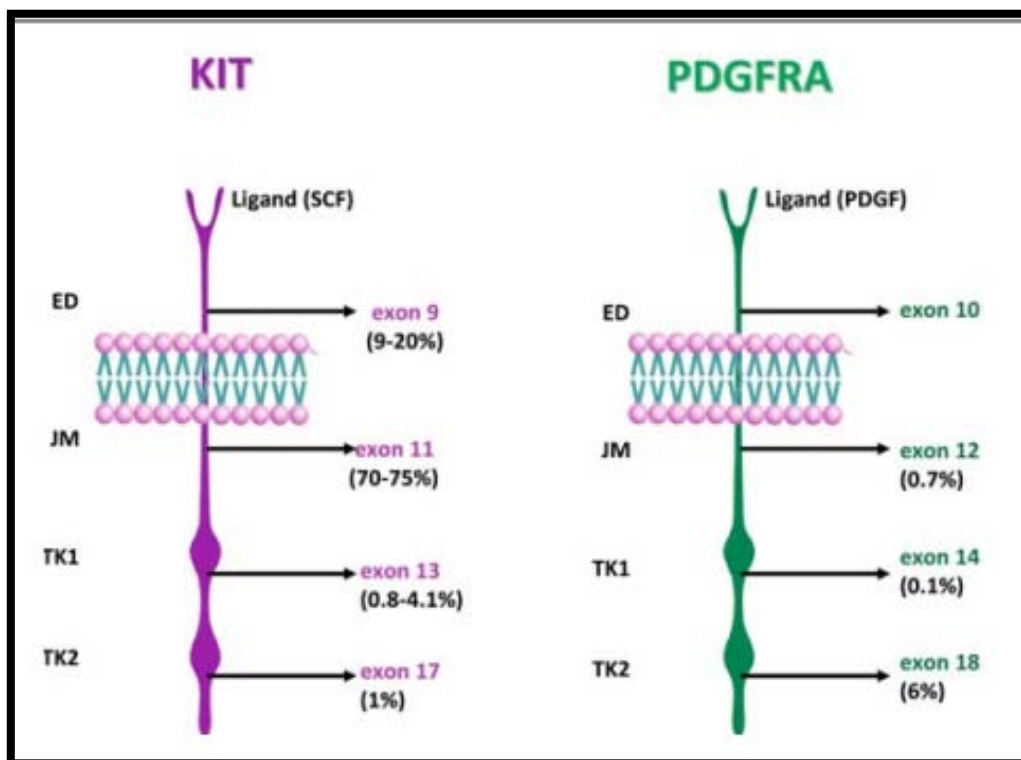


Image 39: Différentes mutations retrouvées dans les gènes KIT et PDGFRA ainsi que leurs pourcentages respectifs

3. Mutations d'autres gènes :

Quand il n'existe pas de mutation de C-KIT et de PDGFRA, l'analyse mutationnelle BRAF peut être effectuée.

Les GIST avec mutation du gène NF1 sont généralement identifiées par des caractéristiques cliniques suggérant que le patient est porteur de neurofibromatose de type 1.

Enfin, car il existe plusieurs mutations du gène SDH et certains d'entre et son analyse est difficile, il est plus pratique d'identifier les GIST mutants SDH par immunohistochimie. [95]

En conclusion, il est recommandé de faire un génotypage de toutes les GIST candidates à un traitement médical afin de prédire la réponse à l'Imatinib et au Sunitinib. [95]

Tableau III : Tableau récapitulatif des mutations observées dans les GIST [136]

Les gènes	Exon	Mutations fréquentes	La fréquence	Caractéristiques et site	Sensibilité à l'imatinib	
<i>TROUSSE</i>	Tous les exons		80%	Tous les sites		
	8		Rare	Petit intestin	Oui, intermédiaire	
	9	Insertion d'AY 502–503	5-10%	Intestin grêle, deux points, fuseau, agressif		
	11	Délétions, mutations faux-sens, insertions		60–70%	Tous les sites	Oui
		Suppression du codon 557 ou 558			Agressif, mauvais pronostic	
		Duplication en tandem interne			Caractéristiques bénignes, cliniquement indolent, femme, estomac	
13	K642E	1 %	Tous les sites	Oui		

Les tumeurs stromales digestives : Expérience du service de chirurgie viscérale entre 2006 et 2018

	17	D820Y, N822K, Y823D	1 %	Tous les sites	Non pour D816V
<i>PDGFRA</i>	Tous les exons		dix %	Épithélioïde cliniquement indolent	
	12	Mutations faux-sens	1-2%	Tous les sites	Oui
	14	N659K	<1%	Estomac, épithélioïde	Oui
	18	D842V	10-5%	Estomac, mésentère, omentum, épithélioïde	Non pour D842V
Type sauvage			10-15%	Tous les sites	Probablement pas
<i>BRAF</i>	V600E		Rare		
<i>SDHA / SDHB / SDHC / SDHD</i> mutations			~ 2%	Syndrome de Carney- Stratakis ^a ; estomac, multiple, immunohistochimique, SDHB négatif	
				GIST juvénile; estomac, cliniquement indolent, multiple, SDHB négatif, immunohistochimique	
Perte d'expression SDH				Carney Triad ^B ; estomac, cliniquement indolent, début juvénile, immunohistochimique, SDHB négatif	
<i>HRAS</i> , mutation <i>NRAS</i>			<1%		
Mutation <i>NF1</i>			1-2%	Intestin grêle, cliniquement indolent, multiple, fuseau	

IX. Traitement :

1. Buts du traitement :

Le but du traitement des GISTs est d'obtenir une rémission complète, ou quand celle-ci n'est pas possible, de réduire le volume tumoral et permettre une rémission partielle afin de prolonger la survie et de réduire les symptômes liés à la maladie [127]

Le traitement des GIST doit toujours se faire après une concertation pluridisciplinaire [136-137]

2. Moyens :

2.1 La chirurgie :

a) Principes de la chirurgie :

La chirurgie reste le pilier du traitement des GIST et constitue le seul traitement potentiellement curatif. [118]

Environ 60% des patients atteints de GIST de taille supérieure à 2cm sont guéris par la chirurgie seule, alors que les 40% restants développeront une maladie récurrente. [119]

L'opération standard pour la GIST est la résection complète avec des marges chirurgicales suffisantes par laparotomie, conformément aux principes de la chirurgie du sarcome. [120 ; 121 ; 122]

Les énucléations "simples" sont grevées d'un risque de récurrence significativement plus élevé que les résections segmentaires [189]. Une marge de 1 à 2 cm est généralement considérée comme suffisante mais ce point sera peut être remis en question dans le futur.

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

- R0 : Résection curative avec marges saines microscopiquement.

- R1 : Présence d'un résidu microscopique.
- R2 : Persistance d'un résidu macroscopique

Le curage ganglionnaire prophylactique n'est pas nécessaire pour la plupart des GIST, étant donné le faible taux de métastases ganglionnaires. [129]

Une chirurgie modeste doit être envisagée pour préserver les fonctions des organes lorsque les tumeurs sont résecables avec des marges chirurgicales saines. [118]

2.2 Objectifs de la chirurgie :

Les objectifs de la chirurgie incluent une résection macroscopiquement complète qui évite la rupture de la tumeur et les lésions de la pseudo-capsule avec des marges saines. [120 – 121 , 122]

L'objectif est d'obtenir une chirurgie de type R0 (chirurgie optimale) avec retrait complet laissant une capsule intacte.

2.3 Les voies d'abord :

2.3-1 La laparotomie :

La laparotomie est la voie d'abord chirurgicale de référence de toute chirurgie abdominale sous diaphragmatique.

L'incision se fait à la ligne médiane au niveau sus ombilical, élargie en sous ombilical si nécessaire.

Elle permet l'exploration ainsi que l'appréciation du caractère macroscopique de la tumeur et la recherche de métastases hépatiques, péritonéales ou ganglionnaires.

Lorsque la tumeur est volumineuse, il est préférable de faire une laparotomie afin d'éviter une effraction tumorale qui péjore définitivement le pronostic [190 ;191]

Les surfaces péritonéale et hépatique doivent être soigneusement examinées au cours d'une laparotomie afin d'éviter la propagation de la tumeur. La résection tumorale doit être effectuée avec soin pour éviter la rupture de la tumeur [130]

En cas de tumeur gastrique ou intestinale, la résection segmentaire de l'intestin et de l'estomac est acceptée. Par conséquent, une intervention chirurgicale agressive et plus étendue visant à retirer les tissus non affectés est inutile. [130]

Il est néanmoins nécessaire de prélever des organes voisins et d'effectuer une «excision en bloc» chirurgicale, sans pour autant avoir recours à une résection multi-viscérale.

En ce qui concerne la résection R1 (excision marginale contenant des cellules tumorales), une nouvelle excision pourrait être proposée au patient, si cela n'implique pas de séquelles fonctionnelles majeures. Si le contexte de la chirurgie R1 correspond à une tumeur présentant un risque très faible à faible, le médecin doit communiquer l'approche conservatrice au patient, et ainsi éviter le recours à une chirurgie agressive avec séquelles permanentes, car il n'y a aucune preuve claire que les marges de la R1 entraînent une aggravation pronostique dans de tels cas [129 ; 131,132].

Dans notre série, la voie d'abord la plus souvent utilisée était la laparotomie sus-ombilicale (91.66% des cas opérés)

2.3-2 Voie périnéale :

La voie d'abord trans-anale, trans-sacrée ou trans-vaginale est la voie d'abord privilégiée des GIST rectales à développement local. [192]

La résection trans-anale est l'une des approches les moins invasives, mais elle est limitée par la distance qui sépare la ligne pectinée [199] .

L'excision trans-coccygienne est efficace pour les GIST rectales inférieures, mais présente une morbidité postopératoire élevée, avec des fistules chez 21% des patients [200] .

Matsushima et al. ont décrit une approche trans-coccygienne ou trans-sacrée relativement moins invasive et ils l'ont recommandée comme traitement de choix pour les GIST rectales, car une préparation adéquate de l'intestin, des antibiotiques prophylactiques et un drainage adéquat réduisent les complications postopératoires telles que les fistules [201].

La voie périnéale a été pratiquée dans notre série dans 8.33% des cas. Ce fut essentiellement pour les tumeurs gastrointestinales de localisation rectale.

2.3-3 Voie trans-thoracique :

Elle n'est réalisée que très rarement, vu la rareté des GIST oesophagiennes.

L'abord droit est le plus souvent choisi. En effet, par thoracotomie gauche, la libération de l'œsophage est rendue difficile par la présence du massif cardiaque, de la crosse de l'aorte et de l'artère sous clavière gauche [203].

Concernant la thoracotomie droite, l'incision habituelle est une thoracotomie postérolatérale droite sectionnant le muscle grand dorsal et empruntant le 5ème ou le 6ème espace intercostal. [203]

Dans notre série, cette voie n'a jamais été pratiquée vu qu'aucune GIST oesophagienne n'a été rapportée.

2.4 Le geste chirurgical :

2.4-1 Les GIST gastriques :

Le siège antral ou fundique indique une gastrectomie atypique (wedge resection) ou segmentaire avec une marge de sécurité [205 ;206].

La résection sous laparoscopie doit être réservée aux petites tumeurs moins de 5 cm dont la séreuse n'est pas atteinte. Elle nécessite une parfaite maîtrise de la technique afin de ne pas induire une rupture tumorale per-opératoire. [206]

Les tumeurs situées près du cardia ou près du pylore imposent une gastrectomie réglée [205 ;206]. En cas de volumineuse tumeur, une gastrectomie totale est souvent de mise. Elle est imposée par des contraintes anatomiques [206].

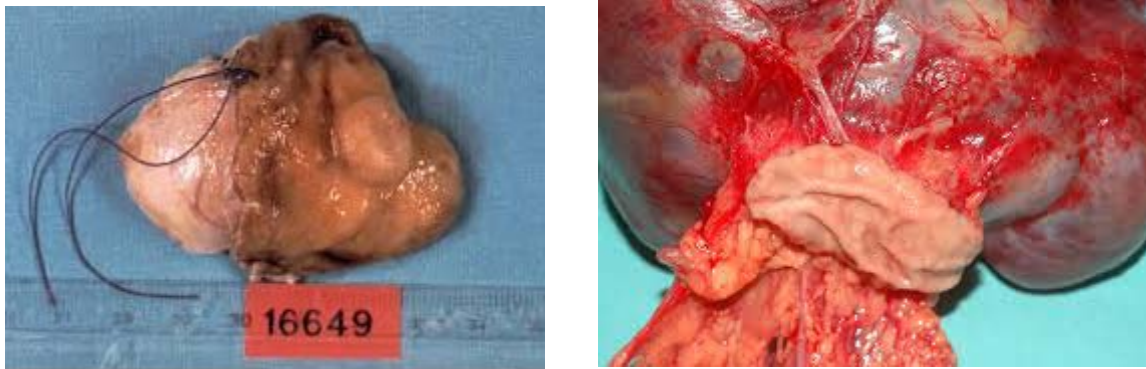


Image 31 : Gastrectomie atypique comme traitement des GIST gastriques

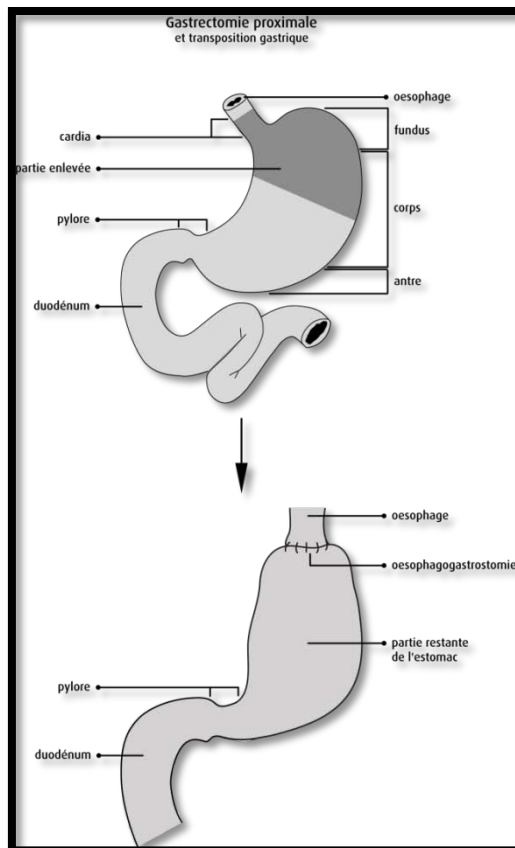


Figure32 : Oesophago-gastrectomie polaire supérieure avec anastomose oeso-gastrique

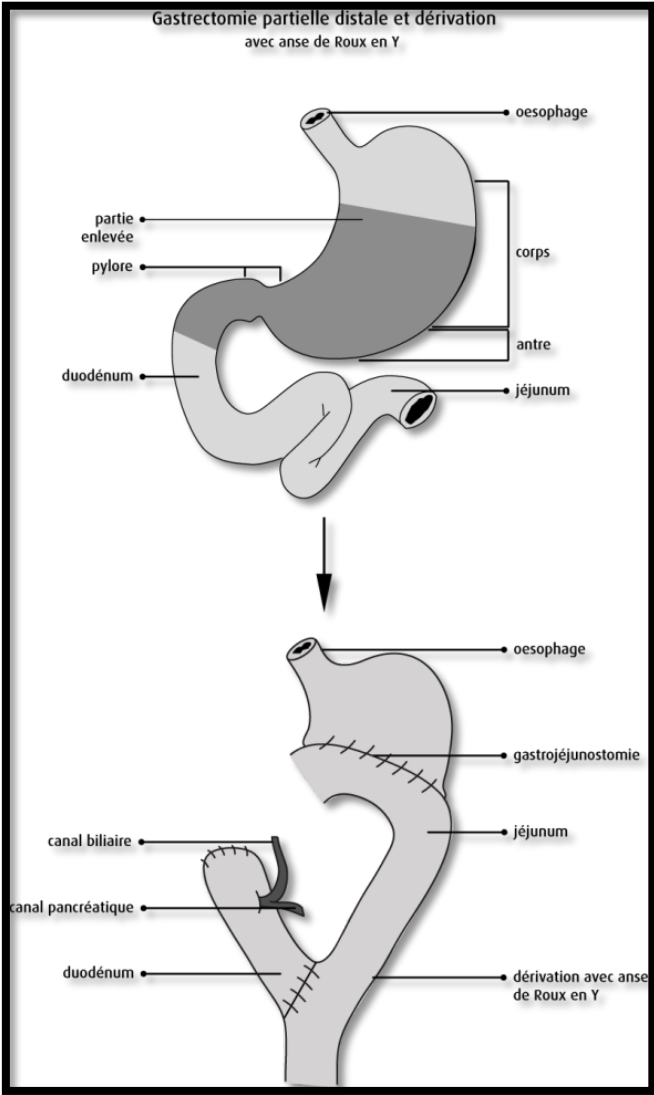


Figure33 : Gastrectomie distale avec dérivation en Y

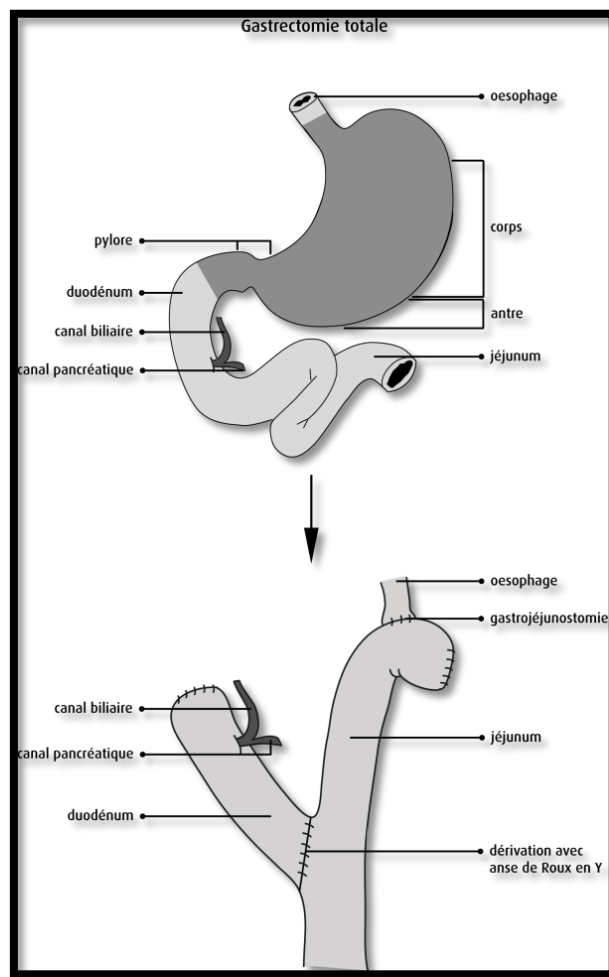


Figure34 : Gastrectomie totale avec gastrojéjunostomie et dérivation en Y

Note : Lorsque les tumeurs sont localisées sur la petite courbure, une résection étendue de la courbure et une lésion du nerf vague peuvent entraîner une déformation de l'estomac restant et une stase gastrique et doivent être évitées. [118]

Dans notre série, la gastrectomie segmentaire a été réalisée dans 53.12% des cas, et la gastrectomie totale dans 6.25 % des cas

2.4-2 Les GIST grêliques :

On réalise une résection plus au moins étendue du grêle avec rétablissement de la continuité [205]



Image 33: Résection segmentaire du grêle dans le cadre d'une GIST extramurale du grêle.

Dans notre série, nous avons réalisé une résection étendue du grêle + anastomose dans 20.31% des cas et une biopsie simple de la tumeur dans 1 cas de tumeur grêlique non résécable.

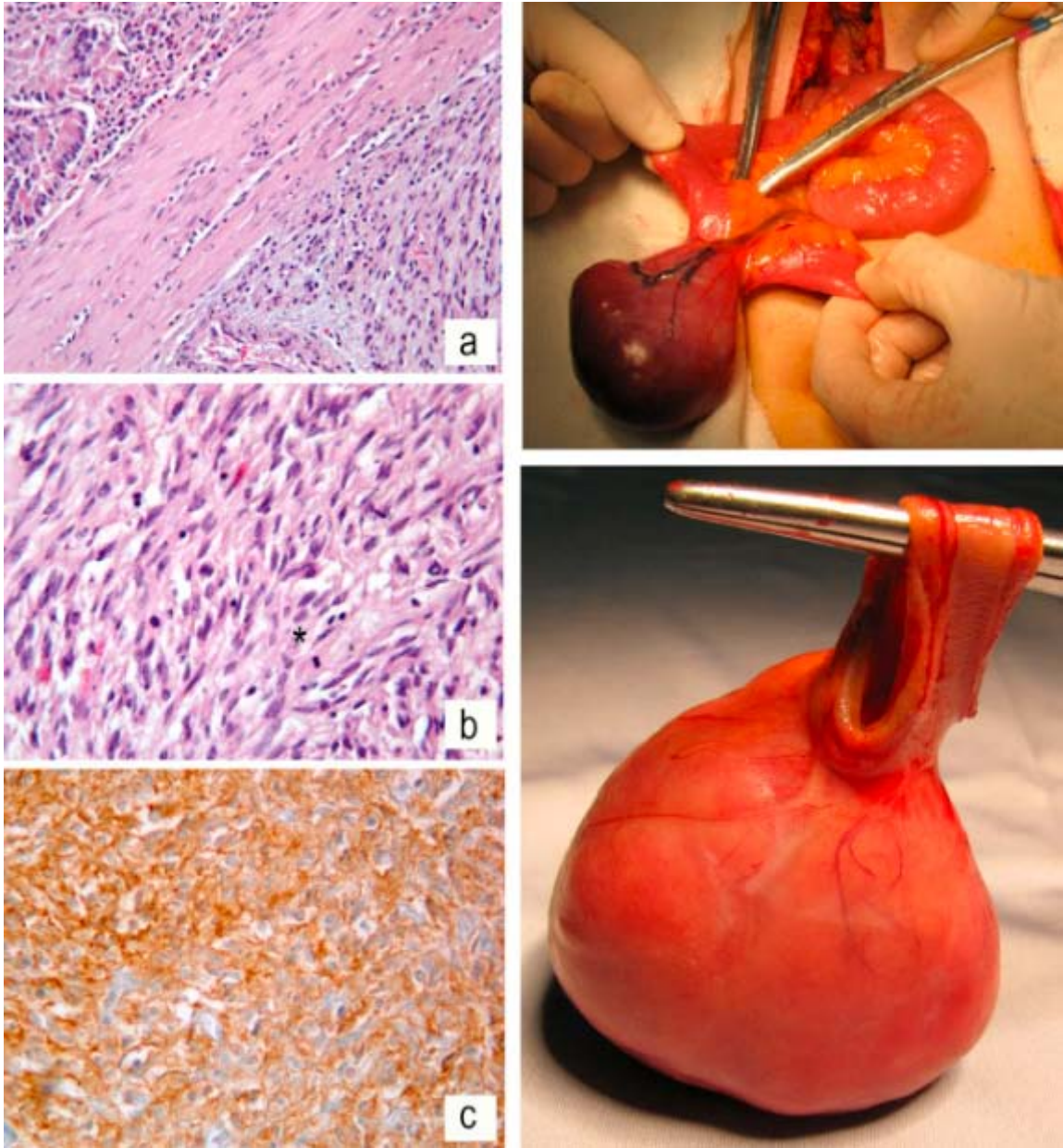


Image 34 : Résection segmentaire de l'intestin grêle dans le cadre d'une GIST intestinale [212]

2.4-3 Les GIST œsophagiennes :

La chirurgie des GIST œsophagiennes est difficile car l'œsophage ne possède pas de couverture séreuse, le risque de rupture est extrêmement élevé et la résection œsophagienne est une technique impliquant une morbidité et une mortalité élevées [209 ;210] .

L'œsophagectomie avec des marges de résection claires devrait être la méthode privilégiée pour le traitement chirurgical. [210]

Blum et al. [211] ont préconisé l'œsophagectomie à l'énucléation pour les grosses GIST œsophagiennes et celles proches de la jonction gastro-œsophagienne.

Les petites tumeurs (<2 cm), confinées à la paroi œsophagienne chez les patients à risque élevé, pourraient être réséquées localement si des marges de résection négatives sont obtenues.

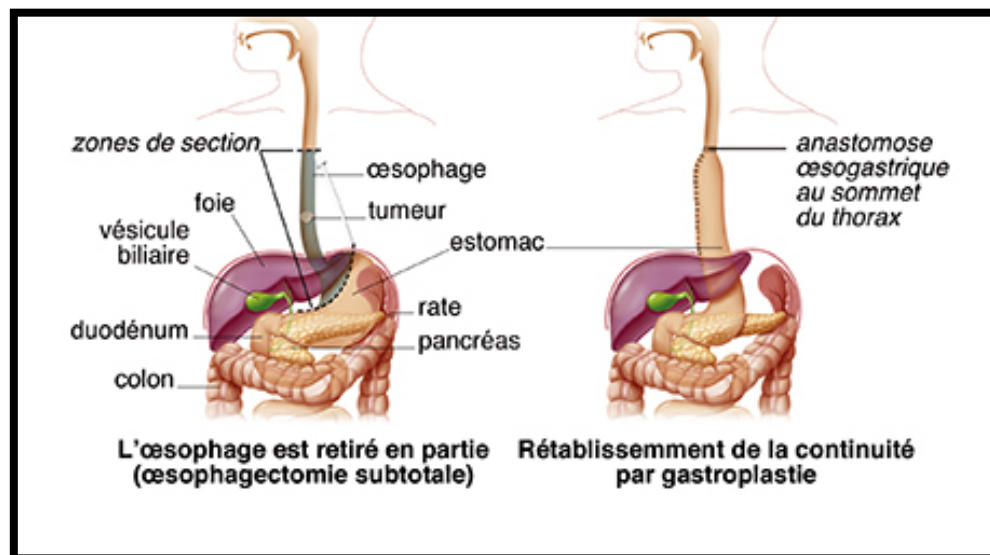


Figure34: Oesophagectomie subtotale par voie transthoracique (intervention de Lewis-Santy) avec anastomose oeso-gastrique thoracique

Aucun cas de GIST oesophagienne n'a été rapporté dans notre série.

2.4-4 Les GIST rectales :

Comme précédemment cité, la résection tumorale peut être effectuée par voie transanale, transsacrée (Kraske) ou transvaginale. [216 ;217 ;218]

Elle suit les règles générales de chirurgie des GIST c'est-à-dire une résection segmentaire en monobloc avec marges d'exérèse saines. Mais contrairement au cancer du rectum, les principes chirurgicaux des GIST rectales ne comprennent pas la dissection des ganglions lymphatiques ni l'excision mésorectale totale.[223]

Liu et al . ont suggéré que la résection transanale était adéquate pour les GIST rectaux situés à moins de 5 cm de l'anus. [222]

Cependant, le mur rectal porteur de la tumeur et une couche de tissu recouvrant la tumeur doivent être complètement retirés lorsque la GIST provient de la muscularis propria et qu'une marge chirurgicale négative et une résection complète sont justifiées. [219 ;220 ;221]

DeMatteo et al . ont signalé un taux plus élevé de récurrence locale dans les cas avec des marges positives et ils ont recommandé une nouvelle excision lorsque cela était possible. [224 ;225]

Il convient également de noter que les énucléations simples sont grevées d'un risque de récurrence significativement plus élevé que les résections segmentaires

Pour les cas de tumeurs rectales dans notre série, elles ne représentaient que 7.81% du nombre total de GIST (5cas). Nous avons réalisé une résection rectale antérieure avec résection du mésorectum chez 4 patients (6.25%) ainsi qu'une résection locale chez 1 patient (1.56%)

2.4-5 Les GIST duodénales :

La complexité anatomique du duodénum rend la résection chirurgicale difficile.

Pour les tumeurs localisées en D1 et D2, une résection gastrique polaire inférieure étendue au duodénum est réalisée.[213]

Pour les tumeurs de D3 et D4, on peut réaliser une duodénectomie distale préservant le pancréas (résection segmentaire).

L'approche chirurgicale principale suit la technique décrite à l'origine par Cattell et Braash [213] , que nous avons résumées.

- 1) Le ligament gastro-colique du côlon transversal proximal et la réflexion du côlon ascendant sont divisés et mobilisés médialement le long du plan de fusion embryologique entre le fascia de Toldt et la feuille postérieure du mésocolon.
- 2) Section de la racine du mésentère de l'iléon distal au ligament de Treitz. Le duodénum est exposé en mobilisant tout l'intestin grêle et le colon droit.
- 3) Le duodénum distal et le jéjunum proximal sont mobilisés en disséquant le péritoine latéral à la jonction duodénojéjunale et au ligament de Treitz, puis le duodénum est passé sous les vaisseaux mésentériques supérieurs vers le côté droit (Fig. A). Le jéjunum est sectionné, avec son mésentère ainsi que le duodénum situé à proximité de la tumeur. La dissection du D3 et sa libération du pancréas n'est pas particulièrement difficile. Le duodénum n'est pas adhérent au processus unciné du pancréas au niveau distal de l'ampoule de Vater et la circulation sanguine dans cette zone est constituée de petites paires de vaisseaux transversaux (antérieur et postérieur) [213]

Pour les cas de tumeurs duodénales de notre série, nous avons réalisé une gastrectomie polaire inférieure étendue au duodénum 3.12%des cas et une résectionn segmentaire de la tumeur dans 1 cas (tumeur non résécable)

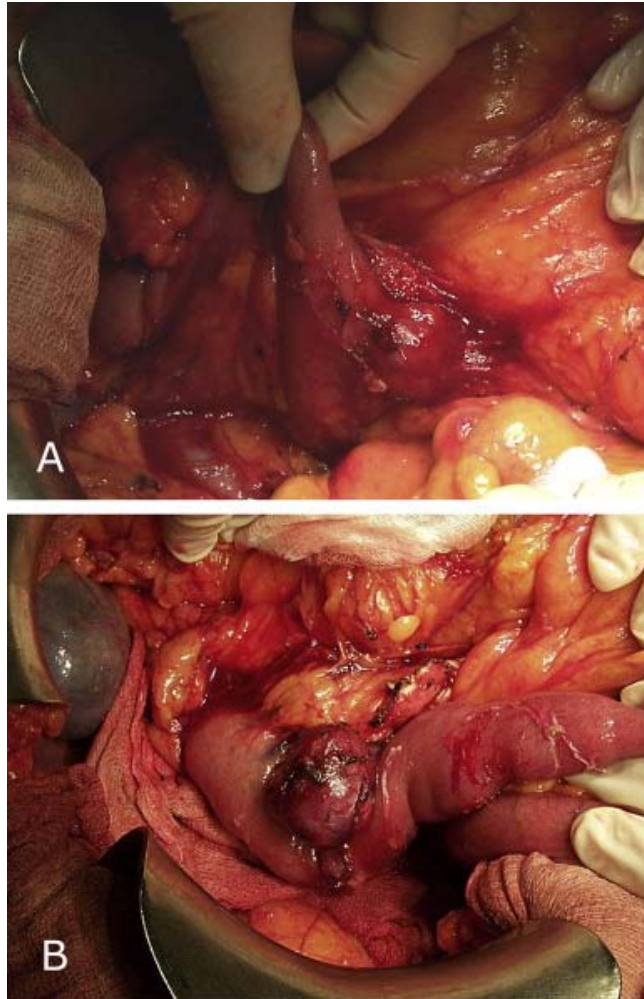


Image 35: GIST située au niveau de D3 réséquée après l'approche de Cattell et Brassch décrite ci-dessus [213]

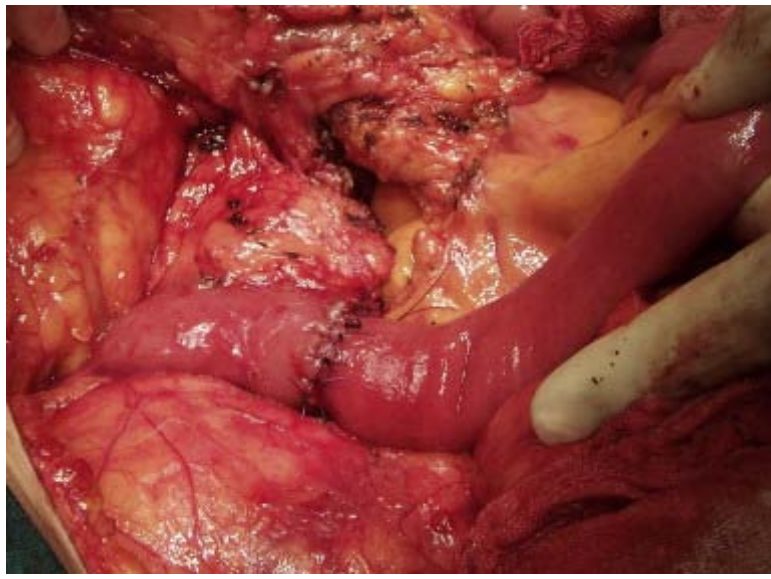


Image 36: Anastomose termino-terminale après résection segmentaire du duodénum avec conservation du pancréas, dans le cadre d'une GIST duodénale[213]

La gestion d'une marge microscopique positive après une résection complète macroscopique n'est pas bien définie et les options peuvent inclure une nouvelle excision, une attente sous surveillance et un traitement à l'imatinib postopératoire. Les informations concernant le statut de la marge et le traitement postopératoire doivent être partagées avec les patients et une équipe multidisciplinaire doit être impliquée dans la prise de décision clinique [137 ;136]

2.2. **La laparoscopie :**

La chirurgie colorectale laparoscopique est bénéfique en raison de sa moindre invasivité [193].

Néanmoins, l'exérèse par endoscopie n'est pas recommandée sur les tumeurs de l'œsophage en raison de la difficulté d'obtenir une résection complète R0. [130]

Une approche laparoscopique peut être envisagée pour les tumeurs situées dans des zones anatomiques favorables par des chirurgiens experts, uniquement dans les cas où une résection complète sans rupture de capsule est réalisable. De ce fait, une approche laparoscopique est fortement déconseillée chez les patients atteints de tumeurs volumineuses [129 ;130 ; 132 ;133].

Pour les petits GIST présentant une croissance intraluminaire et des tumeurs proches de la jonction gastro-oesophagienne ou du pylore, l'utilisation de l'endoscopie peropératoire est recommandée pour identifier les tumeurs et sécuriser les marges chirurgicales. S'il existe des adénopathies, une dissection limitée des ganglions lymphatiques est indiquée. [122 ; 118]

Les études rétrospectives ont suggéré que la chirurgie laparoscopique pour des GIST gastriques de moins de 5 cm pourrait être réalisable. Elle présente les avantages d'être moins invasives, avec de meilleurs résultats esthétiques à court terme et des résultats oncologiques à long terme similaires à ceux obtenus avec une chirurgie conventionnelle. [124,125]

En chirurgie laparoscopique, des agrafeuses sont utilisées pour la résection, et une poche d'extraction est recommandée pour prévenir tout risque de débordement et d'implantation de cellules tumorales. [118]

La chirurgie laparoscopique standard ou la chirurgie à port réduit peuvent être appliquées aux lésions de la grande courbure, de la paroi antérieure et de la paroi postérieure de l'estomac.

La chirurgie laparoscopique est techniquement exigeante et parfois difficile lorsque les tumeurs sont localisées dans la jonction gastro-oesophagienne, le pylore, le duodénum ou le bas rectum.

Récemment, plusieurs approches laparoscopiques, y compris la chirurgie coopérative laparoscopique et endoscopique (LECS) ont été développés pour les petits GIST gastriques situés près de la jonction gastro-oesophagienne et du pylore afin de préserver les fonctions jonctionnelles. [126]. Les données sur la résection robotique manquent, mais des principes oncologiques similaires à ceux de la chirurgie laparoscopique devraient être appliqués.

De plus, la chirurgie laparoscopique a été efficace pour la résection des GIST rectales localisées [193 - 196], notamment dans le traitement conservateur permettant de garder la fonctionnalité des sphincters de l'anus [204].

Une visualisation adéquate des lésions pelviennes profondes est possible.

Bien que les données sur la chirurgie laparoscopique pour les GIST rectales soient limitées, cette approche semble réalisable, en particulier pour les petites tumeurs [197].

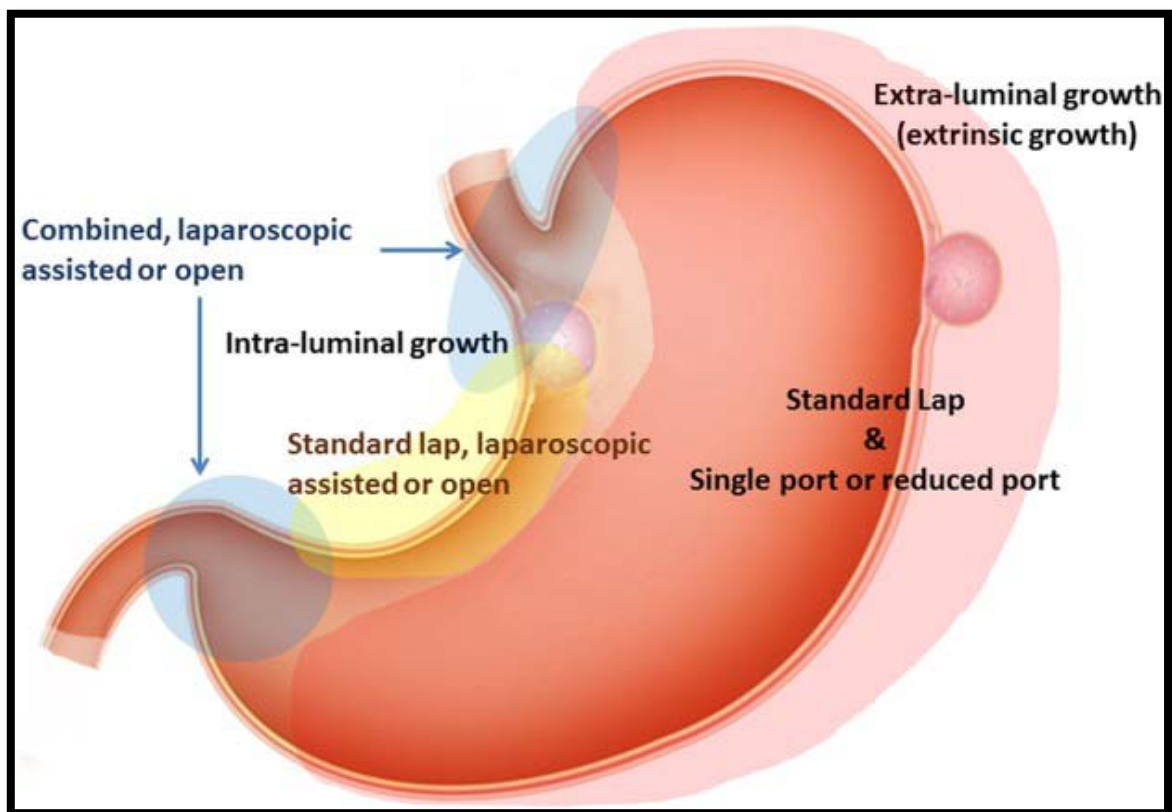


Image : Approches laparoscopiques des petites tumeurs stromales gastriques présentant une croissance intraluminaire ou extrinsèque. [197]

2.3. Laparoscopie couplée à l'endoscopie :

Une approche chirurgicale de l'extérieur de l'estomac est parfois difficile dans les petits GIST à croissance intraluminaire ou intramurale, car l'identification des tumeurs et une résection involontairement volumineuse peuvent entraîner une déformation du reste de l'estomac et un dysfonctionnement gastrique.[118]

En revanche, la localisation de ces lésions est simple et la zone de résection est bien délimitée par observation endoscopique. Par conséquent, une résection endoscopique de pleine épaisseur avec assistance laparoscopique peut être idéale pour minimiser la zone de résection.

La lésion peut être isolée par une incision muqueuse endoscopique circonférentielle sous visualisation directe. Elle peut être réséquée en totalité grâce à une incision séromusculaire endoscopique ou laparoscopique. Il s'agit de la technique LECS; sa faisabilité, sa sécurité et son efficacité à court terme ont été rapportées [126 ;128], bien que des données sur les résultats à long terme, y compris les résultats en matière de qualité de la vie et le pronostic, soient attendues.

Onze techniques opératoires utilisant une approche laparoscopique et endoscopique coopérative ont été identifiées dans la littérature. [245]

Les techniques opératoires ont été classées en trois catégories selon les rôles des équipes endoscopiques et laparoscopiques: le groupe résection endoscopique assistée par laparoscopie (LAER) où la résection a été réalisée principalement par l'équipe endoscopique sous contrôle laparoscopique; le groupe de résection laparoscopique assistée par endoscope (EALR) où l'équipe de laparoscopie a effectué la résection sous surveillance endoscopique; le groupe de résection endoscopique laparoscopique combinée (CLER) où la résection a été réalisée conjointement par les équipes laparoscopique et endoscopique. [245]Les caractéristiques de ces techniques sont résumées dans le tableau suivant :

Tableau IV : Tableau récapitulatif des techniques de laparoscopie couplée à l'endoscopie dans le cadre du traitement des GIST [245]

Nom de la technique	Lésion	Emplacement	Rôle de l'équipe d'endoscopie	Rôle de l'équipe chirurgicale	Type de fermeture	Récupération de spécimens	Nombre de papiers <u>2</u>
LAER	SMT	Duodénum de l'estomac	Résection endoscopique	surveillance	Pas de fermeture	Endoscopique	4
EAWR	SMT, EGC	Duodénum de l'estomac	Localisation de la tumeur, exposition	Résection pleine épaisseur	Agrafeuse / sutures	Chirurgical	17
EATR	SMT	Estomac	Localisation de la tumeur	Résection muqueuse, résection pleine épaisseur	Agrafeuse / sutures	Chirurgical	6
LIGS	SMT, EGC	Estomac	Localisation de la tumeur, exposition	Résection muqueuse, résection pleine épaisseur	Agrafeuse / sutures / clips endo	Endoscopique, chirurgical	13
ELIS	SMT	Estomac	Localisation tumorale, exposition, guidage endoscopique	Agrafage	Agrafeuse / sutures	Endoscopique, chirurgical	3
LIGS à port unique	SMT	Estomac	Localisation de la tumeur	Résection muqueuse, résection pleine épaisseur	Sutures ouvertes	Chirurgical	3

Les tumeurs stromales digestives : Expérience du service de chirurgie viscérale entre 2006 et 2018

LECS	SMT, EDC	Duodénum de l'estomac	Dissection sous-muqueuse	La dissection séromusculaire	Agrafeuse	Chirurgical	8
LECS inversé	EGC	Estomac	Dissection sous-muqueuse	La dissection séromusculaire	Agrafeuse	Endoscopique	1
LAEFR	SMT, EGC	Estomac	Résection pleine épaisseur	Résection pleine épaisseur	Sutures	Chirurgical, endoscopique	5
Clean-NET	SMT, EGC	Estomac	Localisation de tumeur, injection sous-muqueuse	La dissection séromusculaire	Agrafeuse	Chirurgical	1
NOUVELLES	GIST, EGC	Estomac	Dissection sous-muqueuse	La dissection séromusculaire	Sutures	Endoscopique	2

- LAER : Résection par laparoscopie assistée par l'endoscopie (*Laparoscopy assisted endoscopy resection*)
- SMT : Tumeurs sous muqueuses (*Submucosal tumors*)
- EAWR : Résection en coin par laparoscopie assistée par l'endoscope (*Endoscope assisted laparoscopic wedge resection*)
- EGC : Cancer gastrique au stade précoce (*Early gastric cancer*)
- EATR : Chirurgie transgastrique avec laparoscopie assistée par l'endoscopie (*endoscope assisted laparoscopic transgastric surgery*)
- LIGS : Chirurgie intragastrique par laparoscopie (*Laparoscopic intragastric surgery*)
- ELIS : Agrapage intragastrique par laparoscopie endoscopique (*Endoscope laparoscopic intragastric stapling*)
- LECS : Chirurgie coopérative laparoscopique et endoscopique (*Laparoscopic endoscopic cooperative surgery*)
- LEFR : Résection toute épaisseur par endoscopie assistée avec laparoscopie (*Laparoscopy assisted endoscopic full thickness resection*)

- *Clean-NET : Technique de non exposition (Clean non exposition technique)*
- *EALR : Résection laparoscopique assistée par endoscope (Endoscope assisted laparoscopic resection)*
- *CLER : Résection par laparoscopie combinée à l'endoscopie (Combined laparoscopic endoscopic resection)*
- *EFR : Résection toute épaisseur par endoscope (Endoscopic full thickness resection)*
- *EDC : Cancer duodénal précoce (Early duodenal cancer)*

Groupe LEAR Résection par laparoscopie assistée par endoscopie) :

Dans cette catégorie, les résections endoscopiques de la muqueuse est entreprise sous contrôle laparoscopique.

L'endoscopiste effectue une dissection endoscopique sous-muqueuse tandis que l'équipe laparoscopique facilite l'exposition par des manipulations externes. [244]

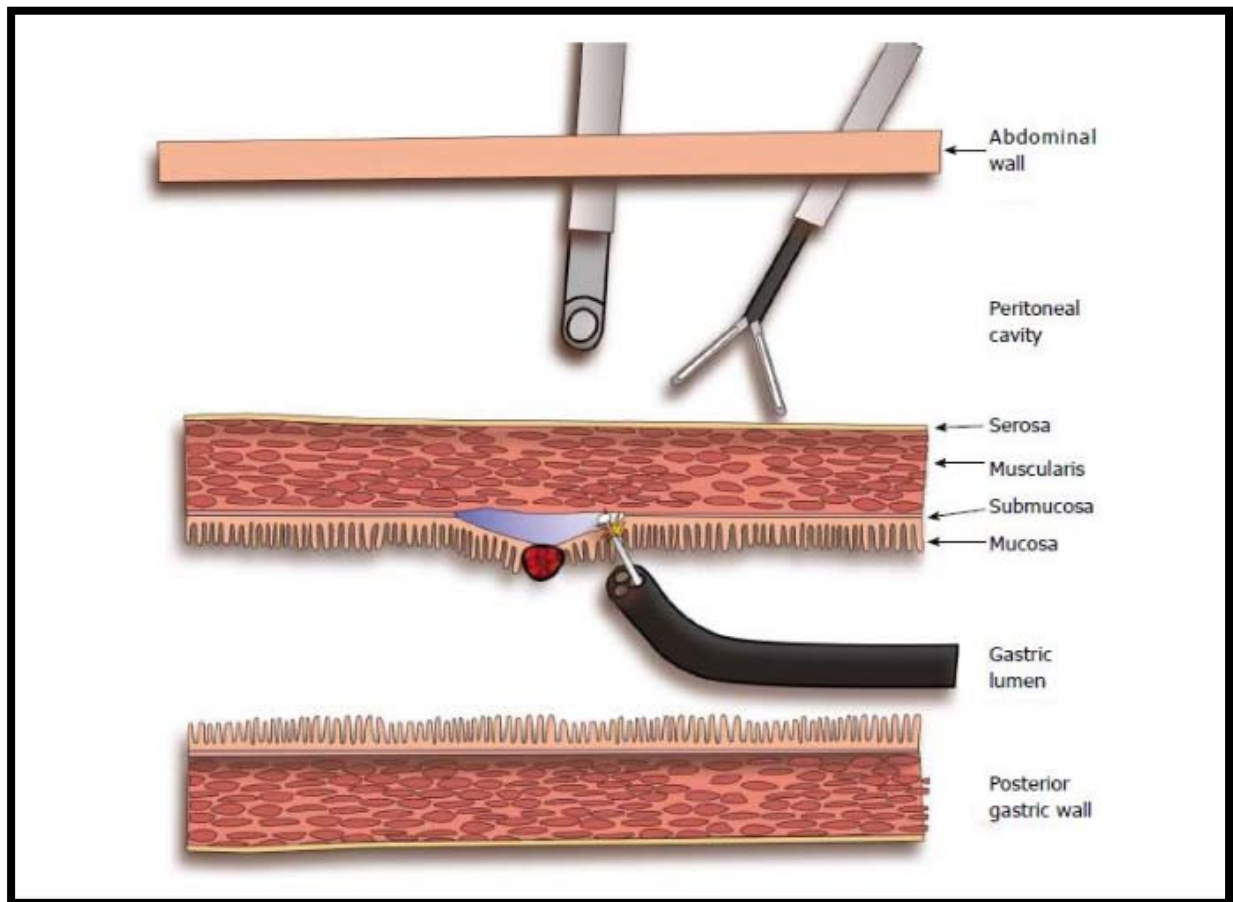


Figure 26: Résection endoscopique assistée par laparoscopie.

- **Groupe EALR : laparoscopique assistée par endoscope**

Dans cette catégorie, la tumeur est résecuée par laparoscopie, tandis que l'endoscopie joue un rôle important dans la localisation de la tumeur, en facilitant l'exposition et en surveillant la procédure laparoscopique. Les résections assistées par robot mini-invasives ont également été combinées avec une endoscopie intraluminaire [246 ;247]

- **Résection en coin par laparoscopie assistée par endoscope :**

C'est de loin la technique combinée la plus commune avec plus de 500 cas publiés. [245]

Elle est utilisée pour la résection de GIST sous muqueuses gastrique [248 ;249 ;250]. Quelques équipes ont décrit la résection du cancer gastrique précoce des stades pT1aNx [251 ;252], ainsi que la résection du tumeurs sous muqueuses duodénales [253].

La durée opératoire moyenne est de 44,3 à 180 min, la perte de sang moyenne estimée de 3 à 196 ml et la durée moyenne d'hospitalisation de 3,4 à 15,1 jours.

Les complications rapportées incluent: hémorragie, hypoperistaltisme, lésions intestinales, insuffisance d'étanchéité des lignes de suture et résection incomplète [254 ;255 ;256 ;257 ;258]. En général, le taux de complications est compris entre 0% et 3% [256]

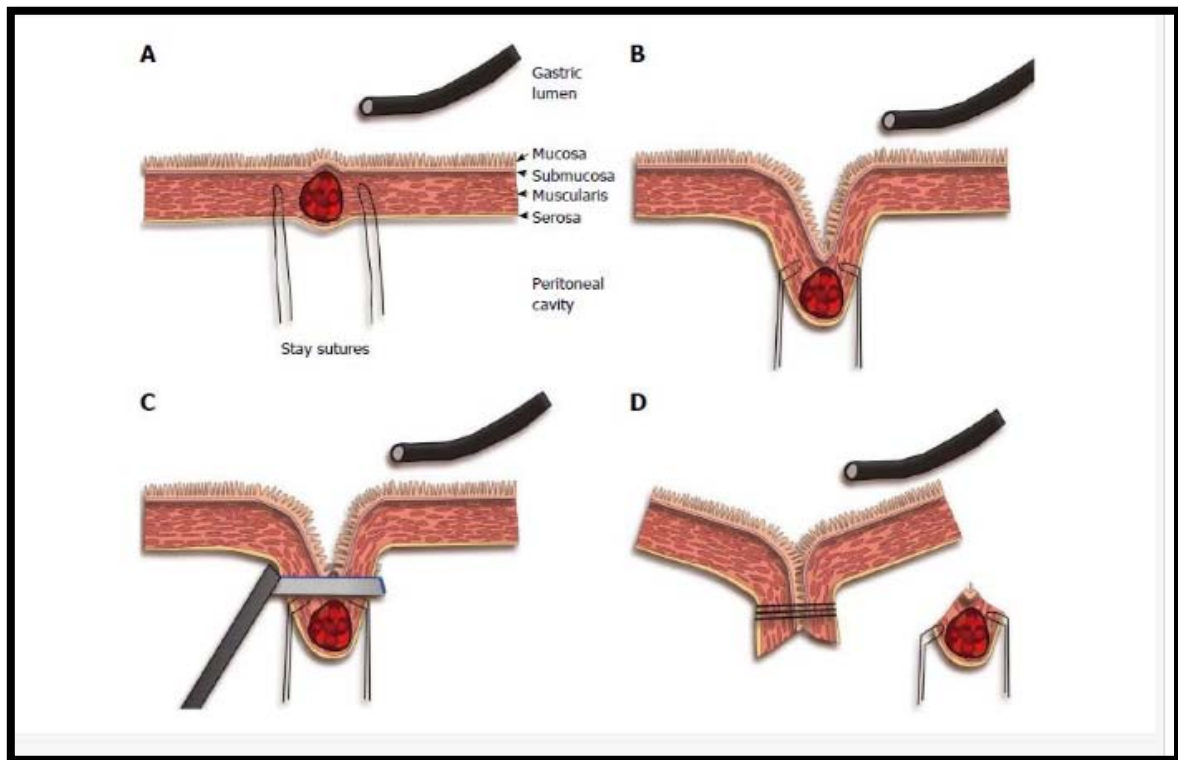


Figure 27: Résection en coin par laparoscopie assistée par endoscope. [245]

- A: La tumeur est localisée par endoscopie et laparoscopie; deux sutures par voie laparoscopiques sont réalisées
- B: La traction par les points de suture crée une tente au niveau de la paroi gastrique
- C: Une agrafeuse endoscopique est appliquée au niveau de la paroi gastrique normale distalement par rapport à la tumeur sous contrôle endoscopique.
- D: Résection en pleine épaisseur avec agrafage inversé de la paroi gastrique.

En fin d'intervention, l'endoscopie confirme la résection complète et l'absence de saignement ou de fuite

- **Chirurgie transluminale (transgastrique) laparoscopique assistée par endoscope:**

Cette technique est principalement utilisée pour réséquer les lésions de la paroi gastrique postérieure [259 ;260] et les lésions postérieures du duodénum. La durée opératoire moyenne rapportée est de 114 à 145 min, la perte de sang moyenne de 3 à 8 ml et la durée moyenne d'hospitalisation de 3 à 8 jours [259]. Il y a de rares cas d'hémorragie, de fuite et d'infection de plaie chirurgicale [260 ;261].

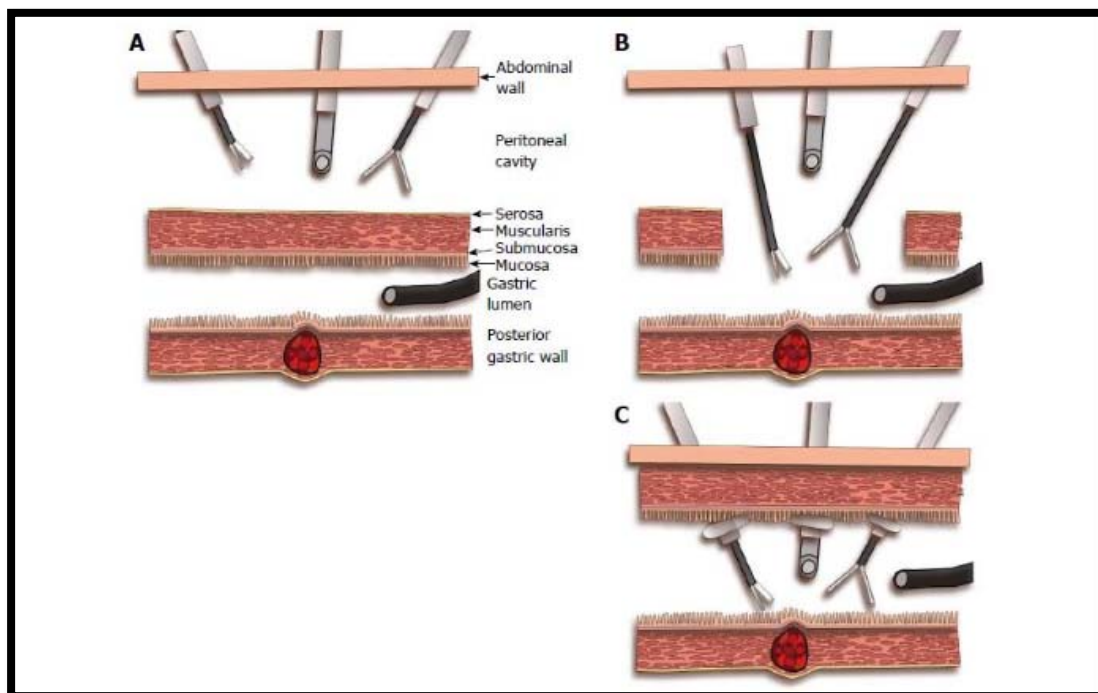


Figure 28 : Technique de résection intragastrique et transgastrique laparoscopique assistée par endoscope. [245]

A: La localisation de la tumeur au niveau de la paroi gastrique postérieure par endoscopie et la position de la paroi gastrique antérieure recouvrant la tumeur est indiquée à l'équipe laparoscopique par transillumination **B:** Résection transgastrique: la paroi gastrique antérieure est sectionnée (gastrotomie) pour donner un accès laparoscopique à la lumière gastrique et à la tumeur **C:** Résection intragastrique: les orifices laparoscopiques sont insérés à travers la paroi abdominale et à travers la paroi gastrique à l'intérieur de la lumière gastrique; la paroi gastrique est maintenue en contact avec la paroi abdominale au moyen des orifices laparoscopiques à ballonnet.

- **Groupe 3: LECS résection laparoscopique–endoscopique combinée**

Ce groupe comprend des techniques opératoires dans lesquelles l'équipe endoscopique et laparoscopique coopèrent pour la dissection de la tumeur.

La chirurgie coopérative endoscopique laparoscopique (LECS) a été utilisée chez 70 patients pour la résection de tumeurs sous muqueuses bénignes de l'estomac et du duodénum [262 – 263] et dans un cas pour la résection d'un cancer duodénal précoce [264].

La durée opératoire moyenne de cette procédure est de 120–182 min, la perte de sang moyenne de 7,4 à 11,6 mL et le patient est hospitalisé pendant 5 à 11,6 jours en moyenne. Il est intéressant de noter qu'aucune complication de la part d'une équipe hautement spécialisée exécutant cette procédure n'a été rapportée [262 – 264].

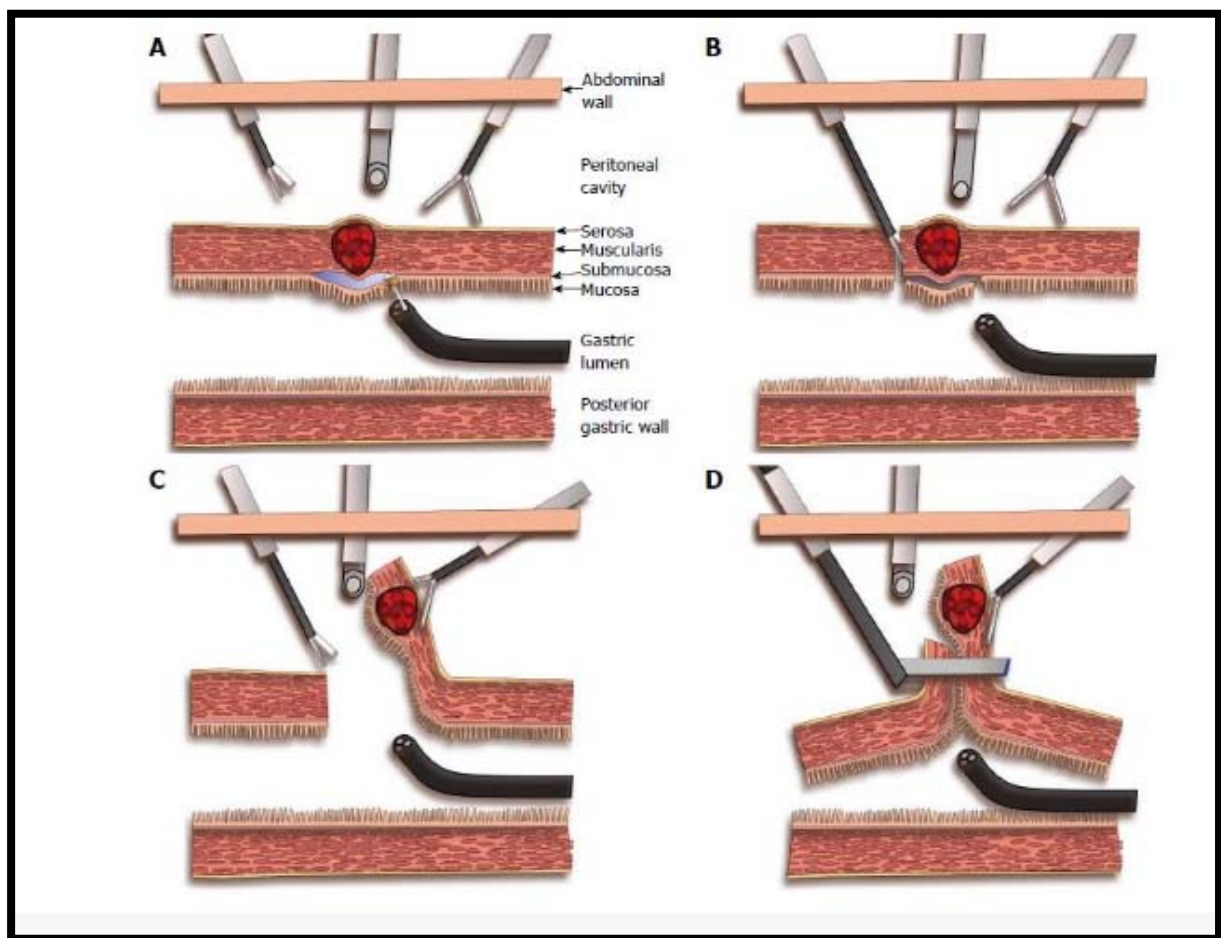


Figure 29 : Chirurgie combinée endoscopique laparoscopique.

A: injection sous-muqueuse et section de la muqueuse autour de la tumeur par l'équipe endoscopique **B:** Après la perforation de la paroi gastrique par l'équipe endoscopique, l'équipe laparoscopique pratique une incision sur toute l'épaisseur suivant le trajet de la résection endoscopique **C:** éversion de la tumeur vers la cavité péritonéale et résection laparoscopique autour des 2/3 de la paroi gastrique **D:** Résection de la tumeur et fermeture de la paroi gastrique par application d'une agrafeuse laparoscopique.

- **Technique Clean-NET (technique propre de non exposition)**

La technique propre de non exposition (Clean-NET) est une résection de paroi gastrique de pleine épaisseur laparoscopique et endoscopique complète décrite par Inoue et al. [265] en 2012. Premièrement, la limite de la lésion est marquée par une coagulation endoscopique avec

une marge circonférentielle de sécurité de 10 mm. L'équipe chirurgicale place quatre points de suture de pleine épaisseur autour de la lésion afin de fixer la muqueuse aux autres couches. L'équipe endoscopique injecte une solution dans la couche sous-muqueuse dans un cercle à l'extérieur des points de suture. Ensuite, l'équipe chirurgicale dissèque la couche séromusculaire autour de la tumeur et à l'extérieur des sutures jusqu'à la couche sous-muqueuse, à l'aide d'un couteau laparoscopique. Une fois la dissection terminée, une traction est appliquée sur les sutures du support et le spécimen avec la muqueuse environnante est extrait de l'estomac, scellé dans un «filet» protecteur pour la muqueuse. Une agrafeuse linéaire laparoscopique est utilisée pour fermer le défaut de la paroi et réséquer le «filet» muqueux contenant le spécimen. [245]

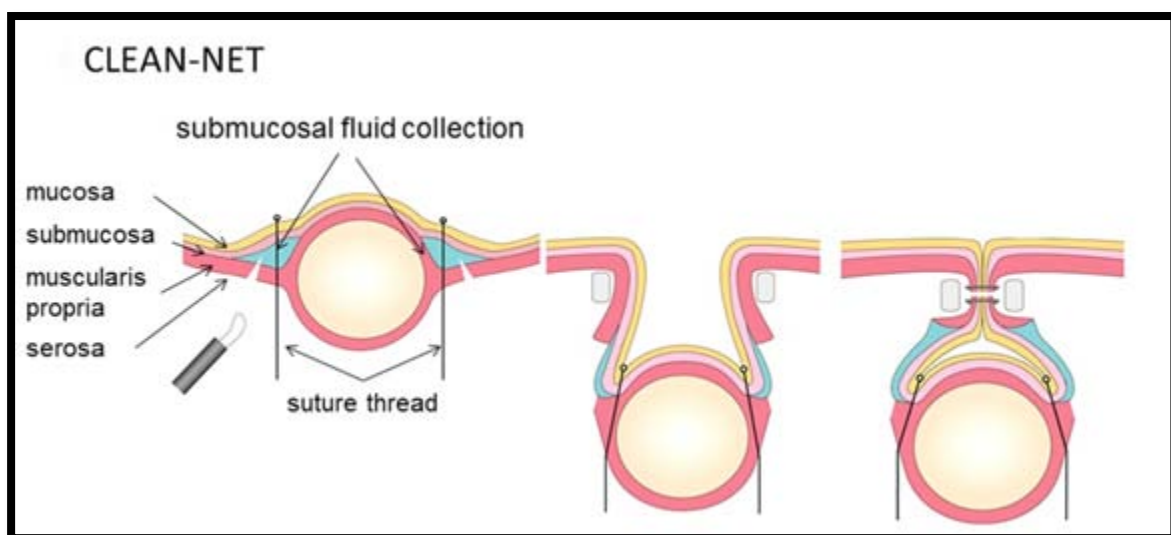


Figure 30: technique de non exosition propre : Clean NET [118]

- **Chirurgie par inversion de paroi endoscopique non exposée:**

La chirurgie par inversion de paroi endoscopique non exposée (NEWS) a été développée en tant que nouvelle technique de résection d'épaisseur totale sans perforation intentionnelle, visant principalement à être une procédure mini-invasive pour le cancer gastrique précoce.

La procédure NEWS commence par placer des marques avec la coagulation autour de la tumeur; sur la surface de la muqueuse par l'équipe endoscopique et sur la surface séreuse par l'équipe laparoscopique. L'endoscopiste effectue une injection sous-muqueuse d'hyaluronate de sodium avec une solution de colorant indigo carmin. Cela aide à disséquer le plan sous-muqueux autour de la tumeur.

Ensuite, l'équipe laparoscopique procède à une dissection séromusculaire circonférentielle jusqu'à la couche colorée sous-muqueuse, autour de la tumeur. Une fois la dissection terminée, la tumeur est inversée et la couche séromusculaire est fermée par une suture courante laparoscopique. Une entretoise chirurgicale coupée pour s'adapter au site de résection, peut être placée entre la tumeur et la ligne de suture pour faciliter la procédure. Enfin, la résection est complétée par une incision circonférentielle muco-sous-muqueuse sous endoscopie. Le spécimen réséqué est récupéré par la bouche et le défaut muqueux au niveau du site de résection est fermé par des clips endoscopiques (Figure).

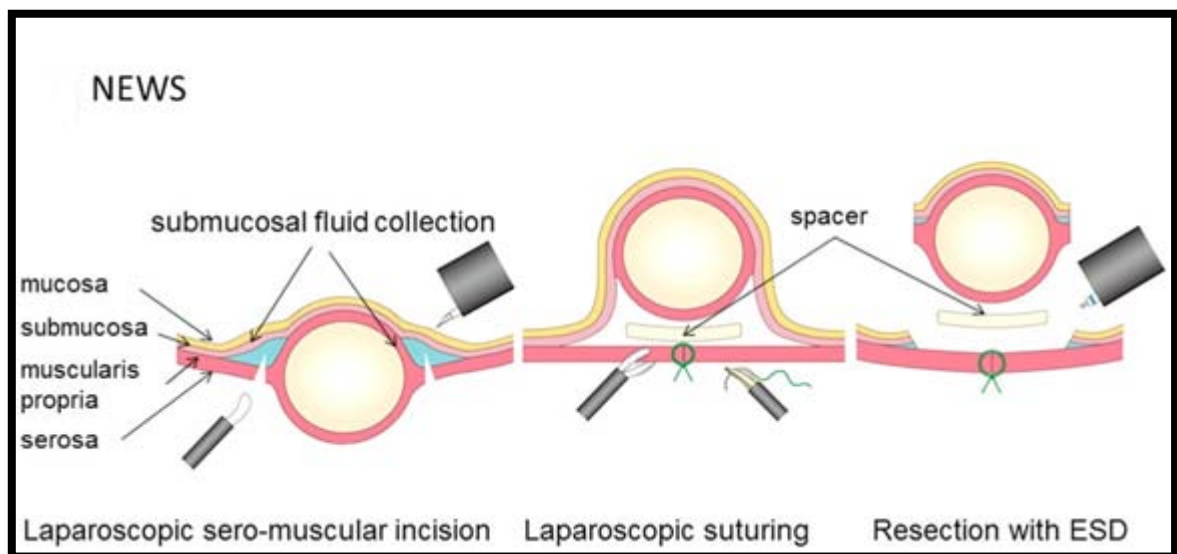


Figure 31: Chirurgie par inversion de paroi endoscopique non exposée» (NEWS) [118]

Dans notre série, la technique de laparoscopie combinée à l'endoscopie n'ajamais été utilisée en raison de la non disponibilité du plateau technique nécessaire.

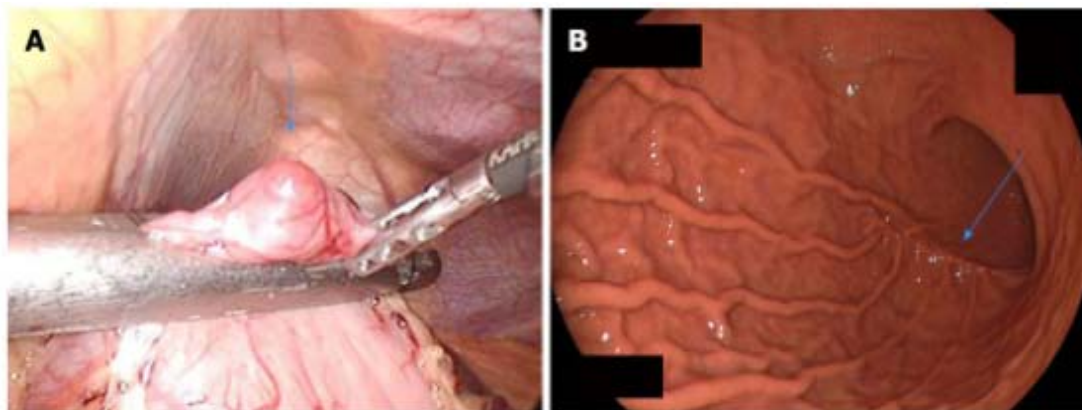


Image 32 : Résection laparoscopique d'une petite GIST gastrique [207]

2.3. Traitement médical :

2.3.1. Inhibiteurs de la Tyrosine Kinase :

La mise au point d'inhibiteurs de la Tyrosine Kinase a considérablement modifié la gestion des tumeurs stromales gastro-intestinale avancée (GIST). La maladie, qui avait une survie globale médiane de 12 mois pour les patients atteints d'une maladie non résecable, a maintenant une survie médiane approchant les 5 années ou plus.

Les ITK sont des molécules capables d'inhiber les protéines Kinases qui participent au processus néoplasique .

Les protéines à activité Tyrosine Kinase sont des enzymes qui transfèrent le groupement phosphate provenant de l'ATP à des acides aminés spécifiques d'une protéine substrat. La phosphorylation de ces protéines conduit à l'activation des voies de transduction du signal, qui permet d'induire ainsi la prolifération et la croissance cellulaire tumorale, de réprimer l'apoptose, et de promouvoir l'angiogenèse et la diffusion métastatique [140].

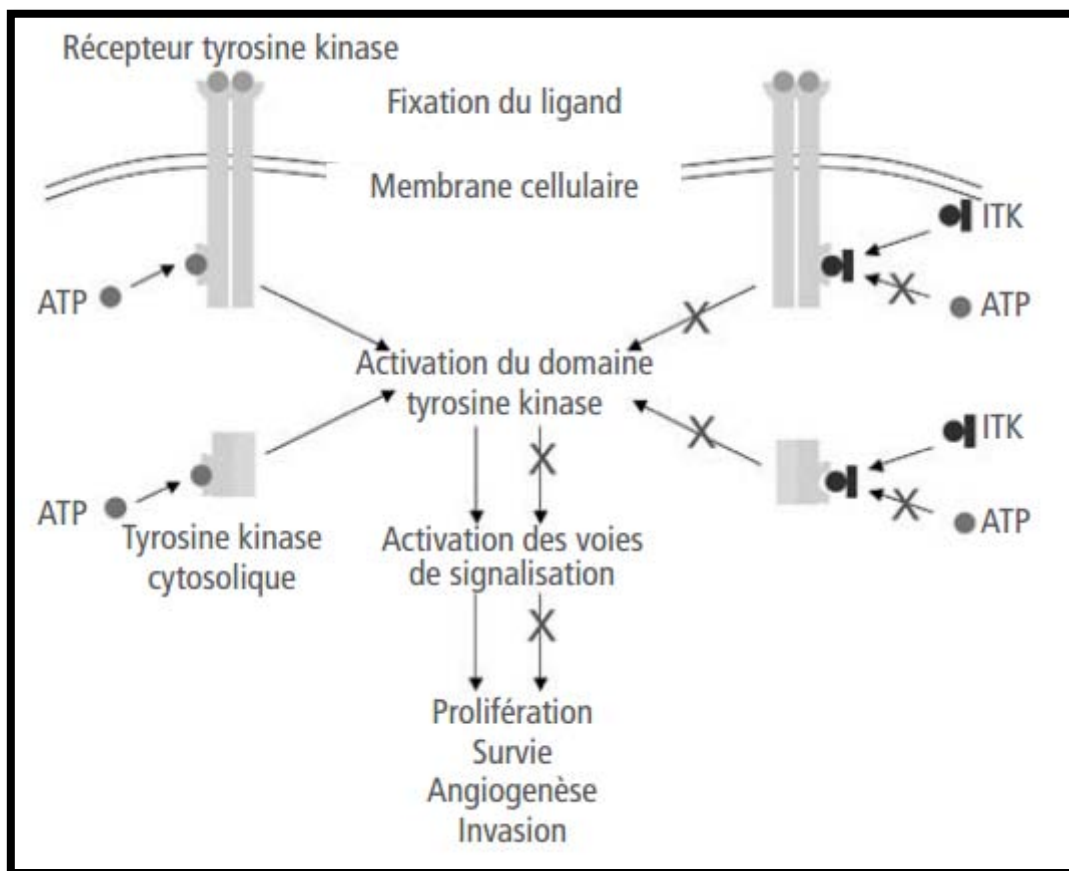


Figure 35: Mode d'action des inhibiteurs de la Tyrosine Kinase [140]

En sachant que la protéine KIT est essentielle au développement des cellules souches hématopoïétiques, des mélanocytes, des cellules germinales, des ICC et des mastocytes, ceci explique les effets secondaires liés à l'utilisation des ITK [142, 143].

Néanmoins, les cellules tumorales ont une plus grande dépendance pour KIT que les cellules normales [141].

2.3.1.1. Imatinib :

Le mésylate d'imatinib est un traitement standard de première ligne pour les GIST inopérables, métastatiques ou récurrents.

- **Pharmacocinétique :**

L'imatinib, un dérivé de la 2-phénylaminopyrimidine, inhibe la protéine BCR-ABL, ABL, KIT et PDGFR. Imatinib est soluble dans l'eau et est efficacement absorbé par le tractus gastro-intestinal. Le médicament lie principalement deux albumine et deux glycoprotéines α 1-acides dans le sang. Il est métabolisé dans le foie, principalement par le CYP3A4. Sa demi-vie dans le sang est de 16 à 18 h. [151]

- **Posologie :**

La posologie standard est de 400 mg / jour. Les lignes directrices du NCCN et de l'ESMO recommandent une dose plus élevée pour les GIST mutées de l'exon 9 du gène KIT, car la dose plus élevée (800 mg / jour) a montré une survie sans progression plus longue dans de tels cas dans un essai clinique [144].

Des rapports antérieurs avaient montré qu'une dose plus élevée d'imatinib était associée à des effets toxiques plus graves que les doses standards [145 ;146].

- **Efficacité :**

L'interruption du traitement par l'imatinib s'accompagne d'une progression de la maladie [147]. Par conséquent, le traitement par imatinib doit être poursuivi indéfiniment lorsque cela est tolérable, même après une réponse complète ou une résection macroscopique des tumeurs résiduelles. Il a été rapporté que la moitié aux deux tiers des patients atteints de GIST métastatiques ou récurrentes pourraient présenter une réponse objective après le traitement

par l'Imatinib, et la survie sans progression médiane est supérieure à 2 ans. Près de 15% des patients ont présenté une réponse durable pendant plus de 10 ans. [147 ; 148 ; 149 ; 150].

Dans certains cas, l'obtention d'un effet thérapeutique peut prendre plusieurs mois et le délai médian de réponse est de 3 mois [144]. De plus, les patients présentant une maladie stable pendant plus de 6 mois montrent des résultats oncologiques similaires à ceux avec une réponse objective [148], ce qui suggère qu'une surveillance attentive de la réponse tumorale est importante dans les premières phases du traitement. Cependant, 10 à 15% des patients atteints de GIST présentent une intolérance ou une résistance primaire à l'Imatinib. [144]

- **Effets indésirables : [140]**

Les principaux effets indésirables survenant dans plus de 10 % des cas avec l'Imatinib sont d'origine hématologique (neutropénie, thrombopénie, anémie), centrale (céphalées), gastro-intestinale (nausées, vomissements, diarrhée, dyspepsie, douleur abdominale), cutanée et sous-cutanée (œdème périorbitaire, dermatite, eczéma, rash), musculosquelettique (spasmes et crampes musculaires, douleurs musculo-squelettiques et arthralgies) ou générale (rétention hydrique et œdème, fatigue)

Dans notre série, le traitement médical était à base d'Imatinib. Il a été indiqué d'emblée pour les 4 patients en situation métastatique et chez un patient avec GIST rectale localement avancée (en néoadjuvant).

En adjuvant, il a été indiqué dans 5 cas, pour les patients chez qui l'exérèse tumorale totale était impossible vu leur localisation (2 patients), et chez les patients ayant récidivé (3 patients)

2.3.1.2. Sunitinib :

Le Sunitinib est un inhibiteur de Tyrosine Kinase multicible pourvu d'activités antitumorale et antiangiogénique[152]. Le sunitinib est un inhibiteur puissant de la phosphorylation des récepteurs au VEGF (VEGFR1 et VEGFR2) et du récepteur FLT3 ainsi que de la Kinase c-KIT et des récepteurs au PDGF alpha et bêta (PDGFR α et PDGFR β)

- **Posologie : [140 ; 155]**

La dose recommandée est de 50 mg par jour, par voie orale, à raison d'une prise quotidienne pendant 4 semaines consécutives, suivie d'une fenêtre thérapeutique de 2 semaines, correspondant à un cycle complet de 6 semaines.

Le traitement doit être mené en monothérapie et poursuivi tant qu'un bénéfice clinique est observé jusqu'à la survenue d'une toxicité inacceptable.

- **Pharmacocinétique :**

Sunitinib a une biodisponibilité moins importante que l'Imatinib et ses voies métaboliques sont similaires à l'Imatinib. La demi-vie du Sunitinib est de 40 à 50 h. [140] Sunitinib est utilisé en seconde ligne pour les GIST résistants à l'Imatinib ; ou en cas d'intolérance à celui-ci.

- **Efficacité :**

La survie globale médiane à partir de la date de démarrage du Sunitinib serait de 1,5 ans comparé à l'Imatinib qui est de 5 ans [153 ; 154].

- **Effets indésirables : [140]**

Les principaux effets indésirables survenant dans plus de 10 % des cas avec le Sunitinib sont d'origine hématologique (anémie, thrombocytopenie, neutropénie, leucopénie), métabolique (anorexie), centrale (dysgueusie, céphalées), vasculaire (hypertension artérielle), gastro-intestinale (nausées, stomatite, vomissements, diarrhée, dyspepsie, glossodynie, constipation), cutanée et sous-cutanée (rash, alopecie, syndrome mains-pieds, modification de la couleur de la peau, modification de la couleur des cheveux), ou générale (fatigue, inflammation des muqueuses)

2.3.1.3. Régorafénib [156]

Le Régorafénib, un autre inhibiteur à cibles multiples, il inhibe le KIT, les récepteurs du facteur de croissance dérivés des plaquettes, les récepteurs du facteur de croissance endothélial vasculaire 1 à 3, le récepteur du facteur de croissance des fibroblastes, le RET et le BRAF. Le Régorafénib a été utilisé initialement avec des GIST résistantes à l'imatinib et au Sunitinib avec un schéma posologique de 160 mg / jour , 3 semaines / 1 semaine et a abouti à un taux de réponse de 4,5%, un taux de bénéfice clinique de près de 50%. et une survie sans progression médiane de 5 mois [157]. Par conséquent, le traitement de troisième intention contre les GIST progressant sous Sunitinib est le Régorafénib (Fig. 3). Une autre option est la reprise du traitement par l'Imatinib après la progression du traitement par Sunitinib, qui a montré une multiplication par deux de la survie sans progression (1,8 mois) par rapport au placebo [158]. Le traitement chirurgical des lésions à progression focale sous Sunitinib peut être efficace dans des cas exceptionnels [159]

2.3.1.4. Autres molécules :

2.3.2. Sorafénib :

Le sorafénib ressemble au Régorafénib par sa structure et son spectre d'inhibition du kinome. In vitro, le sorafenib inhibe les Kinases résistantes à l'Imatinib avec des mutations dans la poche de liaison au KIT ATP et dans la boucle d'activation, à l'exception des Kinases résultant de substitutions au codon *KIT* D816 ou au codon 842 *PDGFRA* [160].

Dans une étude de cohorte rétrospective portant sur 117 patients évaluable dont le GIST avait progressé sous Imatinib et le Sunitinib et traités par le sorafénib à 400 mg deux fois par jour, 12 patients (10%) ont répondu et 70 (60%) ont présenté une stabilisation de la maladie. [161]. Le sorafénib a été modérément bien toléré, les effets indésirables les plus fréquents étant les éruptions cutanées, le syndrome main-pied et la diarrhée.

Dans une autre étude rétrospective, six patients (19%) ont répondu et 14 (44%) étaient ont présenté une stabilisation de la maladie [161]. Ces données et d'autres [162] suggèrent que l'efficacité du sorafenib pourrait être comparable à celle du Régorafénib dans le traitement de la GIST résistant à l'Imatinib et au Sunitinib.

2.3.3. Le Masitinib

Dans une étude de phase II où 30 patients n'ayant jamais reçu l'Imatinib ont reçu 7,5 mg / kg / jour de Masitinib, un patient a présenté une réponse complète (RC), 15 patients ont présenté une réponse partielle ; 13 une stabilisation de la maladie, et une progression de la maladie [163]. Ces résultats d'efficacité ressemblent à ceux obtenus avec l'Imatinib. Les toxicités les plus graves et les plus fréquentes étaient les éruptions cutanées (10%) et la neutropénie (7%).

Dans un petit essai randomisé et ouvert, 23 patients ayant progressé sous Imatinib ont été assignés à 12 mg / kg / jour de Masitinib et 21 patients sous Sunitinib ont reçu la même dose de mastinib [164]. Le Masitinib était mieux toléré.

2.3.4. Dovitinib

Un groupe coréen GIST a mené une étude évaluant le Dovitinib chez 30 patients dont la maladie avait progressé malgré l'Imatinib et le Sunitinib, et a révélé un taux de contrôle de la maladie de 13% 24 semaines après le début du traitement [166].

Dans une autre étude portant sur 38 patients qui avaient progressé sous Imatinib ou qui étaient intolérants à l'Imatinib, deux patients (5%) avaient une progression avec Dovitinib et 16 (42%) une stabilisation de la maladie. [167]. Les effets indésirables de grade 3 les plus fréquents étaient l'hypertension (18%), la fatigue (12%), les vomissements (10%) et des taux élevés de triglycérides dans le sang et de γ - glutamyltransférase.

Le Dovitinib n'est peut-être pas supérieur au Sunitinib ou au Régorafénib, mais une évaluation minutieuse des données pourrait permettre d'identifier des sous-groupes de patients bénéficiant du Dovitinib. [166]

2.3.5. Pazopanib

Dans une étude de phase II, 12 (48%) sur 25 patients porteurs de GIST ayant progressé à l'Imatinib et le Sunitinib présentaient une stabilisation de la maladie[170].

2.3.6. Ponatinib

Le Ponatinib est l'un des rares inhibiteurs de KIT compétitifs contre l'ATP.

Les résultats préliminaires d'un essai de phase II non randomisé évaluant le Ponatinib à une dose de 45 mg / jour chez des patients atteints de GIST fortement traités (74% avaient au moins 4 agents antérieurs), le taux de bénéfice clinique était de 55% chez les patients

présentant une mutation primaire du KIT exon 11. Des réponses ont également été observées avec la dose de 30 mg [171 ; 172]. Les effets indésirables les plus fréquents étaient les éruptions cutanées (54%), la fatigue (46%), les myalgies (46%), la peau sèche (40%) et les maux de tête (40%).

2.3.7. Nilotinib :

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 dans la prise en charge des GIST. L'essai a d'ailleurs été arrêté préliminairement vu sa non efficacité.[168 ;169]

2.3.8. Inhibiteur spécifique de la mutation de Kinase :

BLU285 est un inhibiteur spécifique des mutations des Kinases mutées KIT D816V et PDGFRA D842V qui sont résistantes à la plupart des ITK. Des essais cliniques sont en cours [61]. Le profil d'inhibition de BLU285 est très étroit et pourrait donc devenir un candidat pour des essais en combinaison.

2.3.9. Agents ciblés par PDGFRA

Le Crénolanib est un inhibiteur oral à petite molécule de FLT3 et des PDGFR (y compris la Kinase mutée D842V) [173]. La GIST métastatique de PDGFRA-mutant est extrêmement rare et, dans une étude de phase II portant sur sept patients, un cas avait une réponse objective et trois cas avaient une stabilisation de la maladie [174]. Dans un essai impliquant des patients atteints de leucémie, les effets indésirables les plus fréquents étaient la fatigue, des nausées et des vomissements [175]. Un essai clinique portant sur l'olaratumab, un anticorps anti-PDGFR, a été arrêté prématurément en raison d'un manque d'efficacité.

2.3.10. Résistance aux inhibiteurs de la Tyrosine Kinase :

La résistance au traitement par les inhibiteurs de la Tyrosine Kinase, comme l'Imatinib, peut être divisée en deux types: primaire et secondaire [184].

La résistance primaire est la progression de la maladie sans aucune autre réponse favorable au préalable. Elle est définie en pratique par une progression de la maladie dans les 6 mois. [184]

La résistance secondaire (ou acquise) est la progression de la maladie après avoir montré des signes de maladie stable, de réponse partielle ou complète. [184]

2.3.11. La résistance primaire :

Une résistance primaire a été observée dans près de 10% des GIST traités avec l'Imatinib. La résistance primaire peut se manifester par l'augmentation de la taille tumorale ou l'apparition de nouvelles lésions métastatiques lors des examens radiologiques. La principale cause de la résistance primaire est la survenue de mutations [176, 177]. Les mutations dans les domaines Kinases, telles que les mutations PDGFRA exon 18 D842V induisent à des résistances aux trois ITK principaux : Imatinib, Sunitinib, Regorafenib [176,180].

Les GIST qui prolifèrent indépendamment des mutations du gène KIT sont considérés comme insensible à l'Imatinib [176 ; 177].

Certains GIST présentant des mutations de KIT exon 9 sont cliniquement insensible à la dose standard d'Imatinib (400 mg / jour) [180].

2.3.12. Résistance secondaire

On pense que la résistance secondaire finit par apparaître dans la majorité des GIST après traitement par inhibiteurs de la Tyrosine Kinase. La résistance secondaire à l'Imatinib est diagnostiquée par l'augmentation importante de la taille tumorale, l'apparition de nouveaux nodules dans des lésions préexistantes ou de nouvelles lésions vues au scanner, et, dans certains cas, par réabsorption de fluoro-D-glucose 2-désoxy-2- (18F) en tomographie par émission de positrons (TEP-TDM) [181].

Les GIST résistants peuvent avoir des mutations secondaires dans les gènes KIT ou PDGFRA (70-80%). Le résultat est la surexpression du KIT ; augmentation du nombre de copies de KIT muté (<10%), ou l'activation de novo de voies alternatives (> 10%) [176,177,178,179].

L'analyse génétique des lésions résistantes à l'Imatinib a révélé que la plupart des tumeurs résistantes présentaient des mutations secondaires soit dans le domaine ATP (exon 13 et 14 du gène KIT), soit dans le domaine de la boucle d'activation (exons 16, 17 et 18) [178].

Les mutations secondaires dans le domaine de liaison ATP étaient sensibles à Sunitinib et les mutations localisées au niveau de la boucle d'activation étaient résistants au Sunitinib [182].

Des expériences in vivo et in vitro ont indiqué que le Régorafénib pourrait être efficace après mutations secondaires dans le domaine de la boucle d'activation [183].

2.3.13. La chimiothérapie systémique :

La chimiothérapie systémique n'est pas utilisée en général dans les GIST en raison de son inefficacité. Le taux de réponse n'est que de 0 à 10% [226]

Dans notre série, aucun patient n'a reçu de chimiothérapie dans le cadre de GIST.

2.3.14. Chimio-embolisation intra-artérielle systémique :

Le principe consiste à emboliser la ou les artères hépatiques nourricières d'une tumeur en utilisant des microbilles d'éponges sur lesquelles sont fixées des substances anticancéreuses : la doxorubicine ou le cisplatine. [227]

Cette technique est utilisée pour traiter les métastases hépatiques, mais elle n'a pas encore été suffisamment évaluée dans les GIST et son intérêt n'a pas encore été démontré. [227]

Dans notre série, aucun patient n'a subi de chimio-embolisation intra-artérielle systémique.

2.3.15. Chimiothérapie intra-péritonéale :

Son intérêt dans l'amélioration du pronostic et la survie dans le cadre de GIST n'a pas été démontré [228]

Dans notre série, aucun patient n'a reçu de chimiothérapie intra-péritonéale.

2.3.16. Radiothérapie : [215]

La radiothérapie n'est pas recommandée en tant que modalité de traitement dans les directives de traitement actuelles [229]. Elle est uniquement utilisée à des fins palliatives pour les métastases osseuses. [230].

Cette approche est basée sur des rapports antérieurs qui suggèrent que la radiothérapie n'est pas bénéfique dans le traitement des GIST [231]. Elle est considérée comme une entité

résistante à la radiothérapie ou à la réactivité minimale. [232–235] Cependant, les résultats de quelques rapports de cas [236] et certaines données rétrospectives [237] ont indiqué que la GIST n'est pas uniformément radiorésistante et peut bénéficier d'une radiothérapie. [238]

Dans un cas de GIST à l'estomac récurrent, une dose de 35 Gy a été administrée en 14 fractions. Une réponse objective de la masse et un soulagement de la douleur ont été atteints sans aucune complication. [239] Un autre cas a été signalé dans lequel le patient avait subi une irradiation postopératoire de 50,4 Gy à la suite d'une résection par R1 d'une GIST rectale de 7 cm. Deux ans plus tard, le patient était resté indemne de maladie. [240] Knowlton et al. ont présenté une étude de cas dans laquelle 20 ans de contrôle local ont été rapportés chez un homme âgé de 37 ans présentant une GIST non résécable et non métastatique traitée par chirurgie et radiothérapie à 36 Gy. [241]

Quelques études de cas ont préconisé la radiothérapie concomitante et les ITK. Le traitement par rayonnement au sorafenib de 50 Gy au site métastatique a entraîné une réponse clinique et radiographique. [242] De même, une grande masse pelvienne incomplètement réséquée a présenté une réponse complète suivie d'un contrôle local durable avec irradiation concomitante et Imatinib malgré la progression des métastases hépatiques. [243] Ces résultats similaires sur le contrôle local et la progression des métastases ont donné lieu à la suggestion que les radiations aidaient à éradiquer les clones résistants. La radiothérapie interne sélective avec des microsphères de ⁹⁰Y a été préconisée dans des cas anecdotiques. [244]

En conclusion, les métastases des GIST sont modérément radiosensibles et la réponse est durable avec la radiothérapie.

3. Indications thérapeutiques : [268]

Toutes les décisions thérapeutiques concernant une tumeur stromale gastro-intestinale doivent faire l'objet d'une concertation pluridisciplinaire.

3.1. GIST résecable non métastatique, résection R0

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

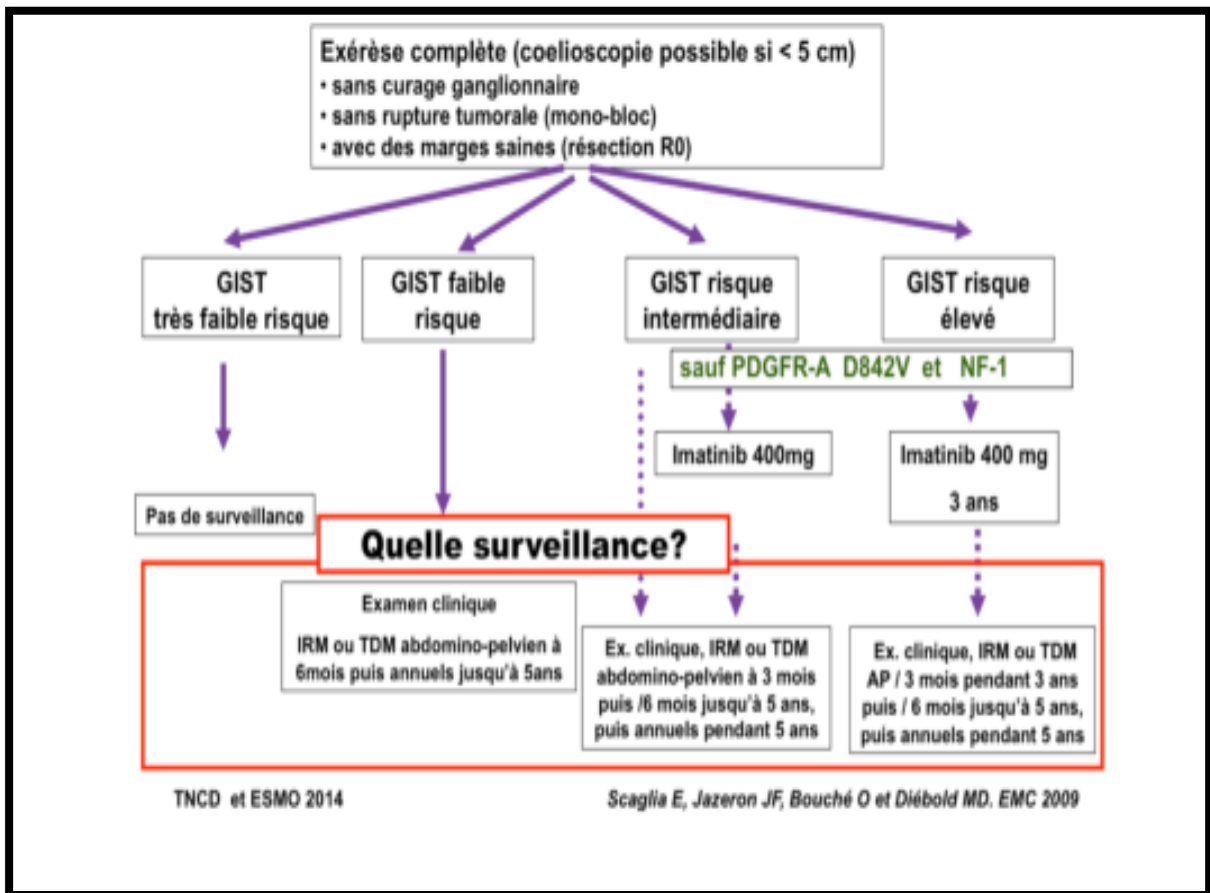


Figure 36 : Modalités thérapeutiques et de surveillance des GIST localisées

3.2. GIST résecable non métastatique, résection R1 ou R2 :

Discuter une reprise chirurgicale, surtout en cas de résection R2 car la valeur péjorative d'une résection R1 n'est pas clairement établie (avis d'experts).

Lorsque la séreuse est envahie (GIST de grande taille) ou qu'il y a eu une effraction tumorale, le pronostic est surtout lié à l'essaimage péritonéal et non plus à la tranche de section viscérale et une reprise d'exérèse n'est donc pas utile. En revanche, la reprise se discute lorsque que le patient est potentiellement curable par la chirurgie (séreuse non envahie, pas d'effraction tumorale et lésion à risque faible ou intermédiaire de récidence). L'importance du

geste chirurgical et le risque de séquelles associées sont aussi des éléments dont il faut tenir compte.

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

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

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

3.3. GIST résecable, mais survenant dans un contexte de prédisposition familiale

Contexte de neurofibromatose de type 1 : les GIST sont souvent multiples sur le grêle, à ne pas confondre avec des métastases. Le traitement adjuvant par Imatinib n'a pas d'intérêt [266].

Contexte de syndrome de Carney-Stratakis ou de perte d'expression de SDHB (GIST épithélioïdes gastriques du sujet d'âge < 30 ans). Des métastases ganglionnaires ont été rapportées, ce qui peut faire discuter un curage ganglionnaire dans ces formes rares.

Contexte de mutation germinale de l'exon 13 de KIT : un traitement prolongé par Imatinib peut être proposé en cas de GIST symptomatique, de plus de 3 cm et/ou à croissance rapide [267].

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

Discuter un traitement néo-adjuvant par Imatinib 400 mg/j en vérifiant qu'il n'y a pas de résistance primaire à l'Imatinib (accord d'experts).

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).

Imatinib en adjuvant si GIST à risque élevé ou intermédiaire de récurrence (accord d'experts).

3.5. GIST non résécable, non métastatique

- ✚ Traitement par Imatinib 400 mg/j (accord d'experts).
- ✚ 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/j d'emblée si mutation de l'exon 9 connue (avis d'expert).

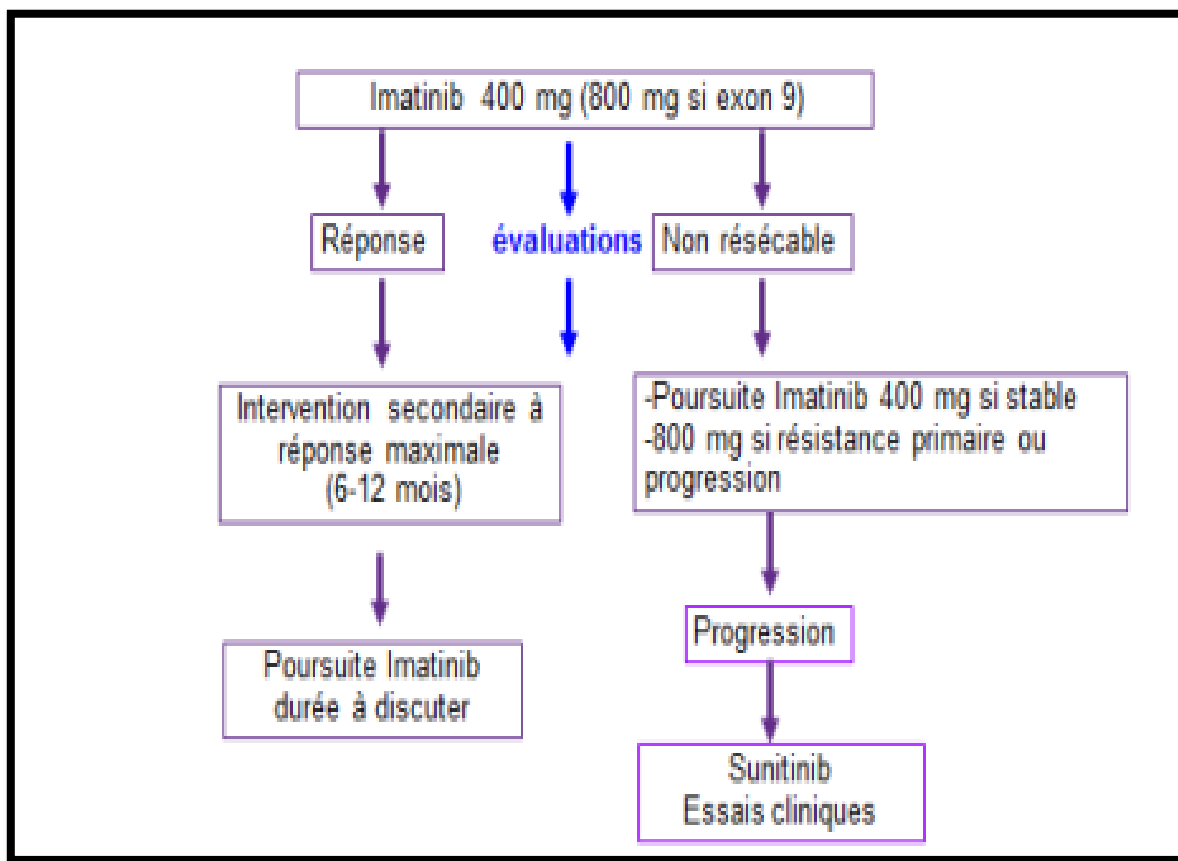


Figure 37 : Prise en charge des GIST non résécables ou de résécabilité douteuse ou en cas de chirurgie mutilante évitable

3.6. GIST métastatique

- Traitement par Imatinib 400 mg/j (niveau de la recommandation : grade A).
- Exérèse de la tumeur primitive à discuter si risque de complication (accord d'experts).
- Traitement par Imatinib 800 mg/j d'emblée si mutation de l'exon 9 (avis d'expert)
- Si réponse ou stabilité et résection R0 potentiellement réalisable : résection ou radiofréquence des métastases après traitement par Imatinib (procédure expérimentale), et poursuite de l'Imatinib en post-opératoire (avis d'expert).

- Exérèse de métastases nécrotiques sous Imatinib à discuter si risque de complication, en particulier de rupture de masses liquéfiées (accord d'experts).
- Cas particulier : résection initiale (avant tout traitement par Imatinib) complète (R0) d'une maladie métastatique limitée dans le même temps que la tumeur primitive : traitement complémentaire par Imatinib dont les modalités sont à discuter en RCP (avis d'expert).

3.7. Progression sous Imatinib 400 mg/j

- Avis auprès d'une RCP du réseau NETSARC.
- Pas d'arrêt immédiat de l'Imatinib avant la décision thérapeutique.
- Vérifier l'observance du traitement.
- Augmentation de l'Imatinib à 800 mg/j (avis d'expert)
- Ou Sunitinib (50 mg/j 4 semaines sur 6) (niveau de la recommandation : grade A).
- Contrôler l'exposition au traitement (par un dosage plasmatique du taux d'Imatinib).
- Résection ou radiofréquence voire embolisation des métastases si progression focale sous Imatinib et augmentation de l'Imatinib à 800 mg/j (avis d'expert).
- Sunitinib en continu à 37,5 mg/j plutôt qu'à 50 mg/j 4 semaines sur 6.

3.8. Progression sous Imatinib 800 mg/j et Sunitinib

- Regorafenib 160 mg/j, 3 semaines sur 4

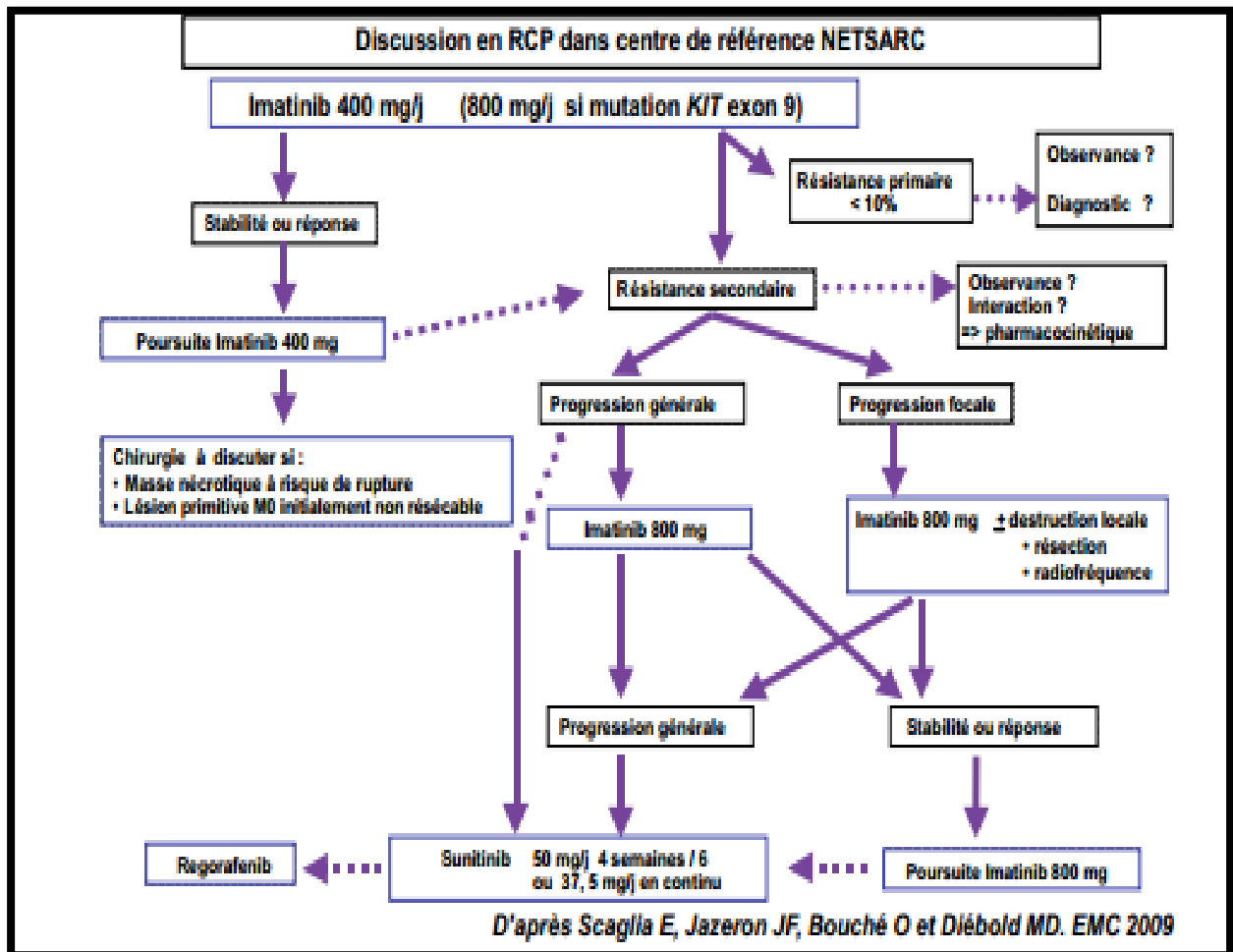


Figure 38 : Prise en charge des GIST métastatiques ou inextirpables

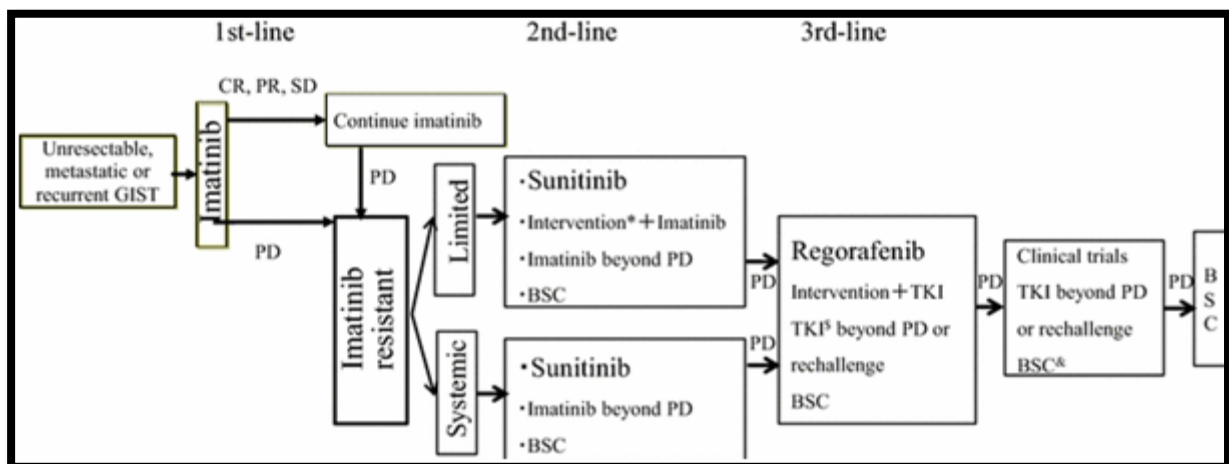


Figure 39 : [118] Algorithme de traitement pour tumeur stromale gastro-intestinale non résecable, métastatique ou récurrente (GIST).

Le traitement de première intention pour les GIST non résecables, métastatiques ou récurrentes est l'Imatinib. Si on obtient une réponse complète, une réponse partielle, ou une stabilisation de la maladie, on continue l'Imatinib.

En revanche, s'il y a une progression de la maladie on passe au Sunitinib puis au Régorafénib.

X. Surveillance et suivi :

Suivi par imagerie après traitement

Toutes les directives de pratique clinique contiennent une politique de suivi basée sur le consensus des experts. Néanmoins, les recommandations de suivi diffèrent entre les directives du NCCN, de l'ESMO et du Japon et d'autres pays à certains égards. [144]

Les objectifs du suivi après une chirurgie complète sont la détection précoce et le traitement des rechutes [276].

Un scanner abdominal et pelvien avec un produit de contraste est suffisant pour le suivi conventionnel des patients atteints de GIST, car les métastases en dehors de l'abdomen sont très rares. L'imagerie par résonance magnétique est une alternative au scanner. [144]

La fréquence d'imagerie doit être ajustée en fonction du risque de récurrence, du moment et des conditions du traitement [277].

❖ Tumeur réséquée + risque de récurrence faible ou intermédiaire :

Une tomodensitométrie abdominale tous les ans pendant 5 ans après la chirurgie est jugée suffisante pour la plupart des patients présentant un risque de récurrence inférieur à intermédiaire [276].

Les compromis entre la détection précoce de la récurrence et l'exposition aux rayonnements cumulative de la tomodensitométrie répétée doivent être envisagés pour les patients atteints de GIST à très faible risque et à faible risque. Le risque de récurrence après la chirurgie est maximal au cours des premières années suivant la chirurgie et diminue progressivement par la suite. [144]

❖ **Tumeur réséquée + risque de récurrence élevé :**

Les patients traités par un traitement adjuvant par l'Imatinib présentent un risque faible lorsque celui-ci est actif sur la tumeur. Cependant, le risque de récurrence de GIST augmente considérablement au cours des premières années suivant l'arrêt du traitement adjuvant par Imatinib [49].

Ainsi, chez les patients atteints de GIST à haut risque traités avec un traitement adjuvant, une imagerie de suivi peut être effectuée à intervalles de 6 mois au cours du traitement, tous les 3 à 4 mois au cours des deux premières années suivant l'arrêt du traitement adjuvant, puis une fois tous les 6-12 mois jusqu'à 10 ans après la chirurgie [276].

❖ **Imagerie pour évaluer la réponse aux ITK :**

L'évaluation de la réponse est parfois difficile, en particulier au début et à la fin du traitement par un ITK.

Bien que l'on manque de données concluantes concernant l'intervalle de surveillance optimal pendant le traitement par l'Imatinib, la réalisation d'un scanner tous les 3 à 6 mois semble raisonnable. En cas de suspicion de progression, la fréquence d'imagerie doit être augmentée et une imagerie par résonance magnétique ou une échographie peuvent également être envisagées. [144]La tomographie par émission de positons est également très sensible lors de l'évaluation précoce de la réponse tumorale et serait utile en cas de réponses confuses dans la tomographie par émission de positons ou lors de la prédiction précoce de la réponse au traitement. Il faut cependant noter qu'il existe une faible proportion des GIST (10 à 20%) n'a pas d'absorption de 18 fluorodésoxyglucose. [144]

❖ **La place de l'IRM et du PET Scan :**

l'IRM est strictement limitée aux localisations complexes telles que le rectum et aux réactions allergiques au contraste iodé, l'évaluation des unités de Hounsfield n'étant pas réalisable.

Le PET Scan est réservée aux cas non concluants par d'autres techniques telles que la tomodensitométrie ou l'IRM, ou bien pour l'évaluation précoce de la réponse à l'Imatinib [281]

XI. Evolution et Pronostic :

Tous les GIST ont un potentiel malin. Cette idée a été soutenue par 3 grandes études rétrospectives publiées par Miettinen et al. [269 ;270 ;271] à l'Institut de pathologie des forces armées (AFIP). Ensemble, ces études représentent la plus grande série publiée de GIST classées selon les critères actuels pour lesquels un suivi clinique à long terme est disponible pour l'ère préimatinib.

Sur la base du suivi à long terme de plus de 1600 patients, Miettinen et al. [272] ont suggéré des recommandations pour la stratification du risque des GIST primaires sur la base de l'indice mitotique, de la taille et du site (Tableau).

TableauV: Critères pronostiques des GIST selon Mittenam et Al [274]

Paramètres de tumeur		Risque de maladie progressive* (%), en fonction du site d'origine			
Taux mitotique	Taille	Estomac	Jejunum / Ileum	Duodénum	Rectum
≤ 5 par 50 HPF	≤ 2 cm	Aucun (0%)	Aucun (0%)	Aucun (0%)	Aucun (0%)
	> 2, ≤ 5 cm	Très faible (1,9%)	Faible (4,3%)	Faible (8,3%)	Faible (8,5%)
	> 5, ≤ 10 cm	Faible (3,6%)	Modéré (24%)	Données insuffisantes	Données insuffisantes
> 5 pour 50 HPF	> 10 cm	Modéré (10%)	Élevé (52%)	Élevé (34%)	Élevé (57%)
	≤ 2 cm	Aucun †	Élevé †	Données insuffisantes	Élevé (54%)
	> 2, ≤ 5 cm	Modéré (16%)	Élevé (73%)	Élevé (50%)	Élevé (52%)
	> 5, ≤ 10 cm	Élevé (55%)	Élevé (85%)	Données insuffisantes	Données insuffisantes
	> 10 cm	Élevé (86%)	Élevé (90%)	Élevé (86%)	Elevé (71%)

Les données sont basées sur un suivi à long terme de 1055 GIST gastriques, 629 de petits intestins, 144 duodénaux et 111 rectaux.

Abréviations: GIST, tumeur stromale gastro-intestinale; HPF, champ à haute puissance.

* Défini comme métastase ou décès lié à la tumeur.

† Dénote un petit nombre de cas.

Miettinen et Lasota [273] ont évalué le pronostic de GIST gastriques et intestinaux en grande série. Les résultats ont indiqué que la localisation anatomique avait une incidence sur le risque de récurrence et de progression de la maladie. En effet, les GIST de l'intestin grêle sont plus agressifs que les GIST gastriques de taille égale, et cela devrait être pris en compte dans l'évaluation des risques d'une tumeur primitive.

Dematteo et al. ont récemment montré qu'en l'absence de traitement par ITK, la récurrence de la GIST primaire complètement réséquée peut être prédite indépendamment par le taux de mitose, la taille de la tumeur et la localisation de la tumeur (les patients présentant un GIST de l'intestin grêle présentent le risque le plus élevé). Le taux de mitose après le traitement par l'imatinib ne doit pas être utilisé comme substitut aux implications pronostiques, mais peut aider à établir une réponse versus résistance.

Gold et al. [274,275] du Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (MSKCC) ont mis au point un nomogramme (Figure) qui utilise la taille de la tumeur, le site et l'indice mitotique pour prédire la survie sans récurrence après résection de la GIST primaire localisée. Le nomogramme est basé sur 127 patients traités dans l'établissement et a été testé sur des patients du groupe espagnol de recherche sur les sarcomes (GEIS; 212 patients) et de la clinique de Mayo (148 patients). Il a atteint une probabilité de concordance de 0,78 dans l'ensemble de données MSKCC et de 0,76 et 0,80 dans les cohortes de cliniques GEIS et Mayo, respectivement. Les prévisions de nomogramme étaient bien calibrées.

L'inclusion du statut de mutation de la Tyrosine Kinase dans le nomogramme n'a pas amélioré sa capacité discriminatoire. [274]

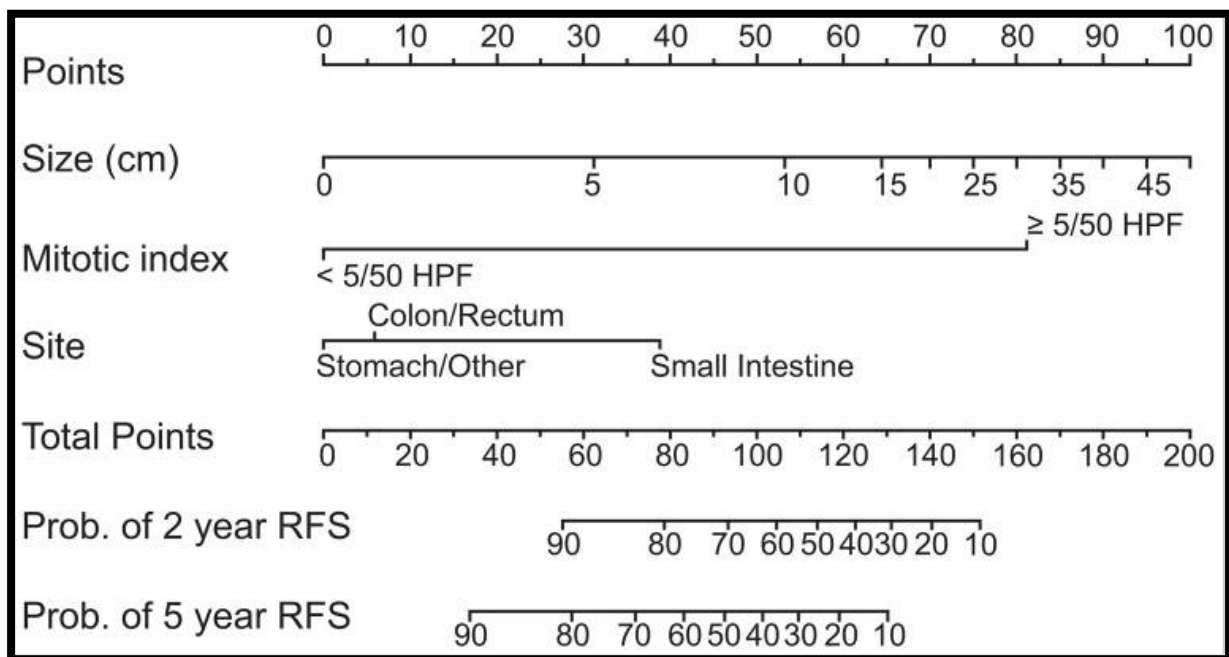


Figure 40: Nomogramme permettant de prédire la survie sans récurrence entre 2 et 5 ans selon Gold JS, Gonen M, Gutierrez A, et al [275 ;274]

La taille, l'index mitotique et le site d'origine sont attribués aux points en traçant une ligne allant des valeurs correspondantes à la ligne «Points». La somme de ces 3 points, tracée sur la ligne «Total de points», correspond aux prévisions de survie sans récurrence à 2 et 5 ans.

Il faut noter que l'évaluation du risque de rechute pour les GIST primaires est primordiale, non seulement pour fournir des informations pronostiques lors de la tentative de détermination des facteurs de risque, mais également pour estimer le bénéfice potentiel de l'Imatinib adjuvant. [129]

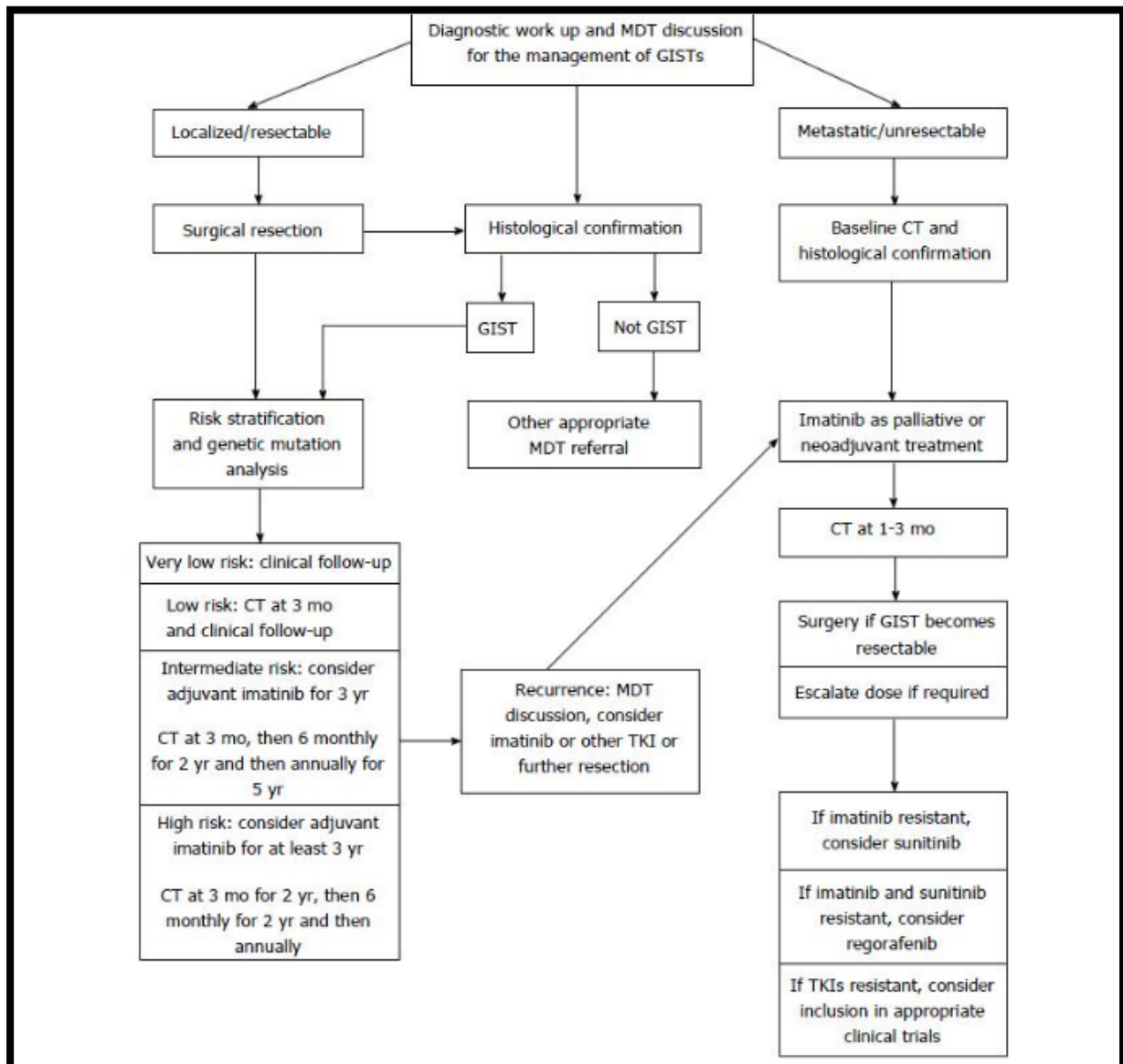


Figure : Arbre décisionnel stratégie thérapeutique de la prise en charge des GIST

XII. Tendances futures du traitement des GIST :

Dematteo a proposé un concept de thérapie personnalisée pour les GIST. Avec l'accumulation de données de recherche en biologie, telles que les mutations génétiques et le traitement adjuvant ou néoadjuvant avec des médicaments systémiques, il est considéré comme vrai que l'évaluation et le traitement personnalisés peuvent sembler être la tendance future de la gestion des GIST. [56]

La résection chirurgicale complète des GIST est le Gold Standard du traitement primaire, dans la mesure du possible, avec ou sans l'ajout d'un traitement médicamenteux à ciblage moléculaire. Grâce à la compréhension des mutations des GIST et au traitement de la résistance au traitement par les ITK, de nouvelles idées thérapeutiques telles que les essais d'association d'ITK et d'autres médicaments, l'IKT et la chirurgie dans des séquences spécifiques, les ITK de ligne plus récents, les inhibiteurs de BRAF, les inhibiteurs de HSP, les inhibiteurs de voies en aval tels que MAPK, les inhibiteurs de l'IAP et l'immunothérapie pourraient jouer un rôle important en tant que thérapie ciblée moléculaire à l'avenir.



Conclusion



Les GIST ou tumeurs stromales gastro-intestinales sont des tumeurs rares, mais représentent néanmoins les tumeurs mésenchymateuses les plus fréquentes du tube digestif.

Elles peuvent prendre naissance à partir de n'importe quel segment de celui-ci.

La localisation la plus fréquente est la localisation gastrique, suivie de la localisation intestinale.

Les signes révélateurs sont non spécifiques de la maladie, de ce fait, le diagnostic est parfois difficile.

L'endoscopie et la TDM abdominale jouent un rôle central dans le diagnostic positif

L'IRM essentielle dans les localisations rectales

Le diagnostic de certitude est anatomopathologique, et l'immunohistochimie est très importante dans ce contexte

La biologie moléculaire permet de mettre en évidence la mutation responsable de la carcinogénèse de la tumeur, ce qui a un impact sur le plan thérapeutique

Le traitement repose essentiellement sur la chirurgie

Le principe est de réaliser une exérèse totale de la tumeur en bloc, avec des marges saines, tout en conservant la fonctionnalité de l'organe et en étant le moins invasif possible

La laparoscopie joue un rôle de plus en plus important dans ce domaine

Le traitement médical repose sur les inhibiteurs de la Tyrosine Kinase avec en tête de liste l'Imatinib. Ce traitement a constitué un vrai tournant dans l'histoire des GIST, puisqu'il a amélioré le pronostic des patients aux stades métastatiques.

Le pronostic est souvent favorable lorsque ces tumeurs sont diagnostiquées à temps.



Résumé



Résumé

Les tumeurs stromales gastro-intestinales sont des tumeurs prenant naissance à partir des cellules spécialisées de Cajal situées au niveau du tissu conjonctif du tube digestif. L'objectif de ce travail était d'analyser les caractéristiques épidémiologiques, cliniques, morphologique, anatomo-pathologiques, thérapeutiques et évolutifs des GIST au niveau du service de chirurgie viscérale CHU Med VI de Marrakech, et ce à travers une étude rétrospective étalée sur 13 ans allant de Janvier 2006 à Décembre 2018. Nous avons recensé un total de 64 cas de GISTs pris en charge au service. L'âge moyen au moment du diagnostic était de 53.2 ans, avec une sex-ratio homme/femme de 1.46.

La localisation tumorale la plus fréquente était la localisation gastrique (59.37%) suivie de la localisation grêlique (21.87%) , puis rectale (7.81%), puis méésentérique (6.25%) et enfin duodénale (4.68%). La majorité des patients avait consulté dans un délai de 6 et 12 mois avec une moyenne de 7.5 mois à partir du début des symptômes. L'antécédent médical le plus souvent retrouvé était le tabagisme (31.25% des cas), suivi de l'alcoolisme (9.31%), du diabète (9.31%) et de l'hypertension artérielle (9.31%). Un antécédent personnel de cancer du larynx a été retrouvé. Aucun cas de GIST familial n'a été vu. La symptomatologie fonctionnelle était dominée par la douleur abdominale (57.8%), l'hémorragie digestive (34.37%) souvent de type haute, et l'altération de l'état général.

L'examen clinique a objectivé une masse abdominale dans 36,6 % des cas, une sensibilité abdominale dans 17,18% des cas, un processus tumoral palpable au TR dans 6,25% des cas avec deux cas d'abdomen aigu : l'un était un syndrome occlusif et l'autre un cas de contracture abdominale généralisée. L'endoscopie digestive, l'échographie abdominale et la TDM ont constitué les trois principaux examens complémentaires réalisés pour caractériser la tumeur. L'IRM pelvienne était d'un grand intérêt dans la caractérisation des GIST rectales.

Notre série comportait 56.89% de GIST localisée, 17.24% de GIST localement avancée et 25.86% de GIST métastatiques.

Les tumeurs stromales digestives : Expérience du service de chirurgie viscérale entre 2006 et 2018

La taille tumorale se situait entre 2 et 15cm, avec une moyenne de 8.2 cm. Le type fusiforme était le plus prépondérant (60.94%), suivi du type épithélioïde (29.68%) et enfin le type mixte (9.37%). Le CD117 était positif chez 100% des patients et le CD34 dans 18.75% des cas.

La majorité des patients (93.75%) ont été opérés. La voie d'abord principale était la laparotomie (91.66% des cas opérés). La voie périnéale a été empruntée dans 8.33% des cas, pour les GIST rectales. Les suites post-opératoires étaient simples dans 89.06% des cas et compliquées dans 10.94% des cas. Les complications étaient de type hémorragiques (6.66%), infectieuses dans (1.66%) et décompensation de tare (3.33%), avec un délai moyen d'hospitalisation était de 10.12 jours.

L'imatinib a été utilisé en néo-adjuvant chez 6.25% des malades, et en situation adjuvante chez 7.81% des malades. La tolérance à l'imatinib était globalement bonne chez nos patients.

L'évolution de nos patients était marquée par une rémission complète dans 50% des cas, une rémission partielle dans 9.25% des cas, une stabilisation dans 29.62% des cas, une progression dans 3.7% des cas, et une progression tumorale locale ou métastatique dans 5.55 % des cas, 10 patients étaient perdus de vue et injoignables.

Abstract

Gastrointestinal stromal tumors are tumors originating from specialized Cajal cells located in the connective tissue of the digestive tract. The aim of this work was to analyze the epidemiological, clinical, morphological, anatomo-pathological, therapeutic and evolutionary characteristics of the GIST at the visceral surgery department of the Hospital Med VI of Marrakech, through a retrospective study spread over 13 years from January 2006 to December 2018. We have identified a total of 64 cases of GISTs supported in the service. The mean age at diagnosis was 53.2 years, with a male / female sex ratio of 1.46.

The most common tumor localization was gastric localization (59.37%), followed by small intestine (21.87%), then rectal (7.81%), then mesenteric (6.25%) and finally duodenal (4.68%). The majority of patients had consulted within 6 and 12 months with an average of 7.5 months after the beginning of symptoms. The most common medical history found among patients was smoking (31.25% of cases), followed by alcoholism (9.31%), diabetes (9.31%) and arterial hypertension (9.31%). A personal history of laryngeal cancer has been found. No case of family GIST was found. Functional symptomatology was dominated by abdominal pain (57.8%), gastrointestinal bleeding (34.37%), and deterioration of the general condition.

Clinical examination revealed an abdominal mass in 36.6% of cases, abdominal tenderness in 17.18% of cases, tumor process palpable to digital rectal examination in 6.25% of cases with two cases of acute abdomen: one was an occlusive syndrome and the other one a case of generalized abdominal contracture.

Digestive endoscopy, abdominal ultrasonography and CT were the three main complementary examinations performed to characterize the tumor. Pelvic MRI was of great interest in the characterization of rectal GISTs.

Our series included 56.89% localized GIST, 17.24% locally advanced GIST and 25.86% metastatic GIST.

Les tumeurs stromales digestives : Expérience du service de chirurgie viscérale entre 2006 et 2018

The tumor size was between 2 and 15 cm, with an average of 8.2 cm. The fusiform type was the most predominant (60.94%), followed by the epithelioid type (29.68%) and finally the mixed type (9.37%). CD117 was positive in 100% of patients and CD34 in 18.75% of cases.

The majority of patients (93.75%) were operated. The main approach was laparotomy (91.66% of operated cases). The perineal pattern was used in 8.33% of cases for rectal GISTs. Postoperative follow-up was simple in 89.06% of cases and complicated in 10.94% of cases. Complications were haemorrhagic (6.66%), infectious (1.66%) and tare decompensation (3.33%), with an average hospitalization delay of 10.12 days

Imatinib was used as a neo-adjuvant in 6.25% of patients, and as an adjuvant in 7.81% of patients. Imatinib tolerance was generally good.

The evolution of our patients was marked by a complete remission in 50% of cases, a partial remission in 9.25% of cases, a stabilization in 29.62% of cases, a progression in 3.7% of cases, and a local / metastatic tumor in 5.55%. % of cases, 10 patients were lost to follow-up and unreachable.

ملخص

الأورام السدىوية المعوية هي أورام تنشأ من الخلايا المتخصصة كاجال التي تقع في النسيج الضام للجهاز الهضمي. وكان الهدف من هذا العمل هو تحليل الخصائص الوبائية والسريرية، المورفولوجية والمرضية والعلاجية والتطورية لهذه الأورام خلال فتره 13 عاما تتراوح ما بين يناير 2006 إلى دجنبر 2018 بمصلحة جراحة الجهاز الهضمي بالمستشفى الجامعي محمد السادس بمراكش. و قد تناولت هذه الدراسة عدد 64 مريضا كان متوسط عمرهم هو 53.2 عاما مع نسبة الجنس رجال/نساء 1.46 .

كان التوضع الأساسي لهذه الأورام هو المعدة (59.37%) متبوعا بالمعي الدقيق (21.87%) ثم الشرج (7.81%) ثم المساريق (6.25%) و اخيرا المقي الاثنا عشر (4.68%) معظم المرضى قاموا باستشارة طبية بين 6 اشهر و 12 شهرا من بداية الأعراض السريرية. التاريخ الطبي للمرضى بهذه الدراسة بين التدخين عند 31.25% إدمان الكحول عند 9.31% داء السكري عند 9.31% ارتفاع الضغط الدموي عند 9.31%، و ورم الحنجرة عند مريض واحد من السلسلة.

الأعراض الوظيفية الأكثر ترددا كانت آلام البطن، النزيف الدموي و كذلك تدهور الحالة العامة. و قد بين الفحص السريري تواجد كتلة بطنية في 36.6% من الحالات، وجع بطني عند اللمس في 17.18% من الحالات، وفحص شرج غير اعتيادي في 6.25% مع تواجد حالتين استعجاليتين: انسداد الامعاء و التهاب الصفاق. التنظير، التصوير المقطعي والتفحص شكلت أهم الفحوص التكميلية لكشف الورم، و قد كان للتصوير بالرنين المغناطيسي فائدة كبيرة في تشخيص أورام الشرج.

لقد وجدنا في دراستنا 56.89% من الاورام السدىوية الممركزة، 17.24% من الاورام كانت منتشرة على المستوى المحلي و 25.86% كانت منتشرة لأعضاء أخرى. حجم السرطان كان يتراوح ما بين 2سم و 15 سم بمتوسط 8.2 سم.

النوع المغزلي كان الاكثر تواجدا (60.94%) متبوعا بالنوع شبيه الظهارة (29.68%) و اخيرا النوع المختلط (9.37%) كان متواجدا في 100% من الحالات بينما CD34 كان يتواجد فقط في 18.75% من الحالات

تم إجراء عملية جراحية في معظم الأحيان 93.75% بطريقة فتح البطن في 91.66% من الحالات و عن طريق العجان بالنسبة لاورام الشرج 8.33%. في معظم الحالات 89.06% لم تكن هناك مضاعفات. كانت المضاعفات تمثل فقط 10.94% و كانت على شكل نزيف مهم 6.66%، تعفن في 1.66%، و اختلال مرض سابق في 3.33%، و كان متوسط وقت الاستشفاء 10.12 يوماً.

تم استعمال الإيماتينيب قبل العملية الجراحية في 6.25% من الحالات، و بعد العملية الجراحية كمعزز لها في 7.81% من الحالات. عموماً كان تحمل العلاج بالإيماتينيب جيداً.

تميز تطور مرضانا بعلاج كامل في 50% من الحالات ، علاج جزئي في 9.25%، حالة استقرار في 29.62% و تطور العاهة في 3.7% من الحالات، ثم انتاكسة موضعية و/ أو انتقالية في 5.55% من الحالات



Annexes



Annexe 1 : Les tumeurs stromales – Fiche d’exploitation 2018

I. IDENTITE :

- Nom :
- Prénom :
- Sexe :
- Âge :
- Adresse :
- Téléphone :
- Numéro d’entrée :

II. ANTECEDENTS :

II.1. Personnels :

II.1.1. Médicaux :

.....
.....
.....
.....

II.1.2. Chirurgicaux :

.....
.....
.....
.....

II.1.3. Néoplasiques :

.....
.....
.....
.....

II.1.3. Toxicologiques :

- Tabagisme : oui non
 - Si oui nombre de PA :
- Alcoolisme : oui non

II.2. Familiaux :

II.2.1. Néoplasiques :

.....

.....

.....

.....

III. ETUDE CLINIQUE :

III.1. Circonstances de découverte (signes fonctionnels) :

- Fortuite : oui non
- Asthénie
- Amaigrissement
- Anorexie
- Hémorragie digestive
 - Si oui, s'agit-il de :
 - Hématémèses
 - Méléna
 - Rectorragies
- Troubles du transit
- Vomissements
- Douleur abdominale
- Masse abdominale
- Dysphagie
- Ictère
- Syndrome rectal
- Syndrome occlusif

III.2. Délai de consultation :

- 0 – 6 mois :
- 7-12 mois :
- 1an – 2ans :
- 2ans – 3 ans :
- 3ans – 4ans :
- Plus de 4ans :

III.3. Signes généraux :

- Asthénie :
- Amaigrissement :
- Anorexie :
- Syndrome anémique :
- Fièvre :
- Score de l'ASA : 1 2 3 4 5
- Performance Status de l'OMS : 0 1 2 3
4

III.4. Signes physiques :

- Pâleur cutanéomuqueuse :
- Sensibilité abdominale : oui non
 - Si oui, siège :
- Défense abdominale : Oui Non
 - Si oui, siège :
- Contracture abdominale :
- Masse abdominale palpable : oui non
 - Si oui, préciser :
 - Sièges :
 - Taille :
 - Consistance :

- Hépatomégalie :
- Splénomégalie :
- Ascite :
- Adénopathies périphériques palpables : oui non
- Toucher rectal : normal pathologique
 - Si pathologique, préciser :

IV. ETUDE PARACLINIQUE :

IV.1. Examens biologiques :

- NFS :
 - Hb :
 - VGM :
 - TCMH :

IV.2. Examens radiologiques :

- Echographie abdominale : oui non
 - Si réalisée, préciser les résultats :
 - Siège :
 - Taille :
 - <2cm
 - 2cm – 5cm
 - 5-10 cm
 - >10cm
 - Caractéristiques :
 - Adénopathies :
 - Autres renseignements :
.....
.....
- TDM abdomino-pelvienne : oui non
 - Si réalisée, préciser les résultats :
 - Siège :
 - Taille :
 - <2cm

- 2cm – 5cm
- 5-10 cm
- >10cm

- Caractéristiques :
- Adénopathies :
- Autres renseignements :

.....
.....

○ IRM abdomino-pelvienne : Oui Non

▪ Si réalisée, préciser les résultats :

- Siège :
- Taille :
 - <2cm
 - 2cm – 5cm
 - 5-10 cm
 - >10cm

- Caractéristiques :
- Adénopathies :
- Autres renseignements :

.....
.....

○ Explorations digestives :

▪ FOGD : Oui Non

Si réalisée, préciser :

- Siège de la lésion :
- Caractéristiques macroscopiques de la lésion :

.....
.....
.....
.....

▪ Biopsie réalisée : Oui Non

▪ Recto-sigmoïdoscopie : Oui Non

Si réalisée , préciser :

- Siège de la lésion :
- Caractéristiques macroscopiques de la lésion :
.....
.....
.....
.....
- Biopsie réalisée : Oui Non

- Coloscopie : Oui Non
Si réalisée , préciser :
 - Siège de la lésion :
 - Caractéristiques macroscopiques de la lésion :
.....
.....
.....
.....
 - Biopsie réalisée : Oui Non

- Echo-endoscopie : Oui Non
Si réalisée, résultats :
.....
.....
.....

V. BILAN D'EXTENSION :

- Clinique :
- Paraclinique :
 - TDM thoraco-abdomino-pelvienne : réalisée? oui non

 - Foie : normal métastases
 - Envahissement des organes de voisinages : oui non
 - Epanchement péritonéal : oui non
 - Carcinose péritonéale : oui non
 - ADP profondes : oui non

- Autres :

.....
.....

▪ IRM : oui non

- Foie : normal métastases

- Envahissement des organes de voisinages : oui non

- Epanchement péritonéal : oui non

- Carcinose péritonéale : oui non

- ADP profondes : oui non

- Autres :

.....
.....

▪ TEP-Scan : oui non

○ Au terme du bilan d'extension :

▪ GIST localisée

▪ GIST localement avancée

▪ GIST métastatique

VI. TRAITEMENT CHIRURGICAL :

▪ Voie d'abord :

.....
.....
.....

▪ L'exploration opératoire:

.....
.....
.....

▪ Le geste chirurgical:

.....
.....
.....

▪ Résécabilité : oui non

- Risque intermédiaire
- Bas risque

- Très bas risque

VIII. TRAITEMENT MEDICAL :

- Chimiothérapie
- Radiothérapie
- Thérapie ciblée :
 - Imatinib :
 - Sunitinib :
 - Autres :

IX. EVOLUTION :

- Rémission : complète partielle
- Stabilisation :
- Progression :
- Récidive:
 - Nombre de récurrences :
 - Locales :
 - Métastatiques :
 - Délai de récurrence :
- Décès :
 - Par complication de la GIST
 - Par une autre cause
- Autre :

Annexe 2: Classification histo-pronostique des GIST selon l'AFIP

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



Bibliographie



1. **André J. Balaton, Jean-Michel Coindre, Frédérique Cvitkovic**
Tumeurs stromales digestives
Gastroentérologie clinique & biologique; 25: 473-482 Masson, Paris, 2001
2. **Xiaohui Zhao and Changjun Yue**
Gastrointestinal stromal tumors,
J Gastrointest Oncol. 2012 Sep; 3(3): 189-208.
3. **Kheng Tian Lim, Kok Yang Tan**
Current research and treatment of Gastro Intestinal Stromal Tumors
World J Gastroenterol. 2017 Jul 21;23(27):4856-4866.
4. **W, Sarlomo-Rikala M, Anderson LC, Knuutila S, Miettinen M.**
DNA Sequence Copy Number Changes In Gastrointestinal Stromal Tumors : Tumor Progression
And Prognostic Significance.
Cancer Res. 2000 Jul 15;60(14):3899-903
5. **Kjetil Soreide,a,b, Oddvar M. Sandvika, Jon Arne Soreide,a,b, Vanja Giljacac, Andrea Jureckovad, V. Ramesh Bulusue**
Global epidemiology of gastrointestinal stromal tumours (GIST): A systematic review of
population-based cohort studies ;
Cancer Epidemiology, Feb 2016; 40(43) : 39-46
6. **Mr. Abderrazak BENAZZOUZ**
Les indications chirurgicales dans les tumeurs stromales d'origine digestive (à propos de 13
cas) (expérience du service de chirurgie viscérale de l'H.M.I.M. V de Rabat) ;
7. **Mme. AMAADOUR LAMIAE**
Prise en charge des tumeurs stromales gastro-intestinales au CHU Hassan II de Fès
(A propos de 75 cas)
8. **Ghita, EM. IDRISSE**
Tumeurs stromales gastro-intestinales: Etude rétrospective à propos de 54 cas.
9. **FORSI, O.**
Les tumeurs stromales gastro-intestinales au service de Médecine « B » du CHU Avicenne de
Rabat,

10. Vadakara J, von Mehren M.

Gastrointestinal stromal tumors: management of metastatic disease and emerging therapies.
Hematol Oncol Clin North Am. 2013 Oct;27(5):905–20

11. Celina Angauteur, Robert G. Maki

Gestion contemporaine des tumeurs stromales gastro-intestinales métastatiques: approches systémiques et locorégionales
J Clin Oncol 2016;27(19):3141–7

12. Ang C1, Maki RG1.

Contemporary Management of Metastatic Gastrointestinal Stromal Tumors: Systemic and Locoregional Approaches.
Oncol Ther. 2016; 4(1): 1–16.

13. Nezha Taoufiq, et Al.

Tumeurs Stromales Gastro-Intestinales «GIST»: état des lieux et actualités à travers notre expérience portant sur 54 cas et une Revue de littérature
Pan Afr Med J. 2017; 27: 165.

14. B. Nilsson, et Al.

Gastrointestinal stromal tumors: the incidence, prevalence, clinical course, and prognostication in the preimatinib mesylate era—a populationbased study in western Sweden,
Cancer 103 (2005) 821–829.

15. G. Tryggvason, H.G. Gislason, M.K. Magnusson, J.G. Jonasson,

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

16. W. Hogendoorn, et Al.

Incidence of gastrointestinal stromal tumours is underestimated: results of a nation-wide study.
Eur J Cancer. 2005 Dec;41(18):2868–72

17. K.M. Kim, D.W. Kang, W.S. Moon, J.B. Park, C.K. Park, J.H. Sohn, et al.,

Gastrointestinal stromal tumors in Koreans: it's incidence and the clinical, pathologic and immunohistochemical findings,
J. Korean Med. Sci. 20 (2005) 977–984.

- 18. S.E. Steigen, T.J. Eide,**
Trends in incidence and survival of mesenchymal neoplasm of the digestive tract within a defined population of northern Norway
APMIS. 2006 Mar;114(3):192–200
- 19. K.H. Chan, C.W. Chan, W.H. Chow, W.K. Kwan, C.K. Kong, K.F. Mak, et al.,**
Gastrointestinal stromal tumors in a cohort of Chinese patients in Hong Kong,
World J Gastroenterol. 2006 Apr 14;12(14):2223–8
- 20. E.A. Perez, A.S. Livingstone, D. Franceschi, C. Rocha-Lima, D.J. Lee, N. Hodgson, et al.,**
Current incidence and outcomes of gastrointestinal mesenchymal tumors including gastrointestinal stromal tumors
J Am Coll Surg. 2006 Apr;202(4):623–9
- 21. J. Rubio, R. Marcos-Gragera, M.R. Ortiz, J. Miro, L. Vilardell, J. Girones, et al.,**
Population-based incidence and survival of gastrointestinal stromal tumours (GIST) in Girona, Spain
European Journal of cancer Volume 43, Issue 1, Pages 144–148
- 22. C. Mucciariini, G. Rossi, F. Bertolini, R. Valli, C. Cirilli, I. Rashid, et al.,**
Incidence and clinicopathologic features of gastrointestinal stromal tumors. A population-based study
BMC Cancer. 2007 Dec 20;7:230
- 23. C.Y. Tzen, J.H. Wang, Y.J. Huang, M.N. Wang, P.C. Lin, G.L. Lai, et al.,**
Incidence of gastrointestinal stromal tumor: a retrospective study based on immunohistochemical and mutational analyses
Dig Dis Sci. 2007 Mar;52(3):792–7
- 24. P. Mazzola, A. Spitale, S. Banfi, L. Mazzucchelli, M. Frattini, A. Bordoni,**
Epidemiology and molecular biology of gastrointestinal stromal tumors (GISTs): a population-based study in the South of Switzerland,
Histol Histopathol. 2008 Nov;23(11):1379–86
- 25. I. Ahmed, N.T. Welch, S.L. Parsons,**
Gastrointestinal stromal tumours (GIST)— 17 years experience from Mid Trent Region (United Kingdom)
EJSO, 2008; 34(4):445–449
- 26. B.M. Yan, G.G. Kaplan, S. Urbanski, C.L. Nash, P.L. Beck,**

Epidemiology of gastrointestinal stromal tumors in a defined Canadian Health Region: a population-based study

Int J Surg Pathol. 2008 Jul;16(3):241–50

27. P. Brabec, J. Sufliarsky, Z. Linke, L. Plank, M. Mrhalova, T. Pavlik, et al.,

A whole population study of gastrointestinal stromal tumors in the Czech Republic and Slovakia,

Neoplasma 56 (2009) 459–464.

28. P.A. Cassier, F. Ducimetiere, A. Lurkin, D. Ranchere–Vince, J.Y. Scoazec, P.P. Bringuier, et al.,

A prospective epidemiological study of new incident GISTs during two consecutive years in Rhone Alpes region: incidence and molecular distribution of GIST in a European region

Br J Cancer. 2010 Jul 13;103(2):165–70

29. G. Monges, S. Bisot–Locard, J.Y. Blay, A.M. Bouvier, M. Urbietta, J.M. Coindre, et al.,

The estimated incidence of gastrointestinal stromal tumors in France: results of PROGIST study conducted among pathologists

Cancer Epidemiology; Feb 2016, 40(36): 39–46

30. M.Y. Cho, J.H. Sohn, J.M. Kim, K.M. Kim, Y.S. Park, W.H. Kim, et al.,

Current trends in the epidemiological and pathological characteristics of gastrointestinal stromal tumors in Korea

J Korean Med Sci. 2010 Jun;25(6):853–62

31. R.J. Hartley, J.H. Becker, H. Van der Walt, T. Luvhengo,

Gastro–intestinal stromal tumours (GISTs) – the Pretoria experience and a literature review, S Afr J Surg. 2011 Aug 31;49(3):128–31

32. O.M. Sandvik, K. Søreide, J.T. Kvaløy, E. Gudlaugsson, J.A. Søreide,

Epidemiology of gastrointestinal stromal tumours: single–institution experience and clinical presentation over three decades,

Cancer Epidemiol. 2011 Dec;35(6):515–20

33. V. Giljaca, D. Grohovac, D. Kovac, D. Stimac,

Gastrointestinal stromal tumors characteristics in Croatian Northern Adriatic region

Hepatogastroenterology. 2012 Nov–Dec;59(120):2512–5

34. G. Mastrangelo, et al.,

Incidence of soft tissue sarcoma and beyond: a population–based prospective study in 3 European regions

Cancer. 2012 Nov 1;118(21):5339–48

- 35. M.N. Manrique, C. Soriano, A. Yabar, O. Frisancho, A.M. Palacios,**
Gastrointestinal stromal tumors: clinicopathologic and survival evaluation in Rebagliati Hospital,
Rev Gastroenterol Peru. 2012 Oct–Dec;32(4):357–65
- 36. Z.H. Wang, X.B. Liang, Y. Wang, G.L. Ma, Y.Q. Qu, X.W. Tian,**
Epidemiology survey of gastrointestinal stromal tumor in Shanxi Province,
Zhonghua Yi Xue Za Zhi. 2013 Aug 27;93(32):2541–4
- 37. G. Minarik, L. Plank, Z. Lasabova, T. Szemes, T. Burjanivova, P. Szepe, et al.,**
Spectrum of mutations in gastrointestinal stromal tumor patients—a population-based study
from Slovakia, APMIS 121 (2013)
- 38. J. Rubió–Casadevall, et Al.**
Temporal trends of incidence and survival of sarcoma of digestive tract including
Gastrointestinal Stromal Tumours (GIST) in two areas of the north–east of Spain
Clin Transl Oncol. 2014 Jul;16(7):660–7
- 39. A. Jureckova, I. Kocakova, R. Vyzula,**
GIST registry, Klinicka onkologie: casopis Ceske a Slovenske onkologicke spolecnosti 25
Cancer Epidemiology, 2016, 40(51):39–46
- 40. N.J. Chiang, L.T. Chen, C.R. Tsai, J.S. Chang,**
The epidemiology of gastrointestinal stromal tumors in Taiwan, 1998–2008: a nation–wide
cancer registry–based study,
BMC Cancer. 2014 Feb 18;14:102
- 41. M. Lv, C. Wu, Y. Zheng, N. Zhao,**
Incidence and survival analysis of gastrointestinal stromal tumors in shanghai: a population–
based study from 2001 to 2010,
Gastroenterol. Res. Pract. 2014 (2014) 834136
- 42. Miettinen M, Lasota J.**
Gastrointestinal stromal tumors– definition, clinical, histological, immunohistochemical,
andmoleculargeneticfeaturesanddifferentialdiagnosis.
Virchows Arch2001;438:1–12.

43. Oppelt PJHirbe A, Van Tine B

Gastrointestinal stromal tumors (GISTs): point mutations matter in management, a review.
J Gastrointest Oncol. 2017 Jun;8(3):466–473.

44. B. Landi, O. Bouché, R. Guimbaud, J.-A. Chayvialle

Gastrointestinal tumors (GIST) < 5 cm in size: Review of the literature and expert propositions for the clinical management
Gastroenterol Clin Biol. 2010 Feb;34(2):120–33

45. Kawanowa K, Sakuma Y, Sakurai S, Hishima T, Iwasaki Y, Saito K, et al.

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

46. Kleinbaum, E.P., et al.,

Clinical, histopathologic, molecular and therapeutic findings in a large kindred with gastrointestinal stromal tumor.
International journal of cancer, 2008. 122(3): p. 711–718.85.

47. Maeyama, H., et al.,

Familial gastrointestinal stromal tumor with hyperpigmentation: association with a germline mutation of the c-kit gene.
Gastroenterology, 2001. 120(1): p. 210–215

48. Group, E.E.S.N.W.,

Gastrointestinal stromal tumors: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up.
Annals of Oncology, 2012. 23(suppl 7): p. vii49–vii55.

49. Demetri, G.D., et al.,

NCCN Task Force report: update on the management of patients with gastrointestinal stromal tumors.
Journal of the National Comprehensive Cancer Network, 2010. 8(Suppl 2): p. S-1–S-41

50. Scaglia E, Jazeron JF, Diebold MD, Bouché O.

Tumeurs Stromales Gastro-Intestinales (GIST).
EMC Gastro-Entérologie 2010;9-027-A-15

51. Miettinen, M., L.H. Sobin, and J. Lasota,

Gastrointestinal stromal tumors of the stomach: a clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular genetic study of 1765 cases with long-term follow-up.

The American journal of surgical pathology, 2005. 29(1): p. 52-68

52. Boselli C, et Al.

Urgency surgical treatment for duodenal GISTs: analysis of aged patients and review of the literature.

Aging Clin Exp Res. 2017 Feb;29(Suppl 1):1-6. doi: 10.1007/s40520-016-0641-3. Epub 2016 Nov 14.

53. Miettinen M, Sobin LH, Lasota J.

Gastrointestinal stromal tumors of the stomach: a clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular genetic study of 1765 cases with long-term follow-up.

Am J Surg Pathol 2005;29:52-68.

54. Miettinen M, Makhlouf H, Sobin LH, Lasota J.

Gastrointestinal stromal tumors of the jejunum and ileum: a clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular genetic study of 906 cases before imatinib with long-term follow-up.

Am J Surg Pathol 2006;30:477-89.

55. Miettinen M, Lasota J.

Gastrointestinal stromal tumors (GISTs): definition, occurrence, pathology, differential diagnosis and molecular genetics.

Pol J Pathol 2003;54:3-24.

56. Hellara, O., et al.,

Epidemiological, clinical features, therapeutic results and evolution of gastrointestinal stromal tumour: about 25 cases.

La Tunisie médicale, 2014. 92(6): p. 391-398

57. Thésaurus national de cancérologie digestive – Tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST)

58. Agaimy A, Wunsch PH, Hofstaedter F, et al.

Minute gastric sclerosing stromal tumors (GIST tumorlets) are common in adults and frequently show c-KIT mutations. Am J

Surg Pathol 2007;31:113-20

59. F. Clère, E. Carola, C. Halimi, A. de Gramont, S. Bonvalot, Y. Panis et al.

Actualités sur les tumeurs stromales gastro-intestinales : à partir de sept observations de tumeurs malignes.

Rev Méd Interne 2002 ; 23 : 499-507

60. LandiB.

Endoscopic approach to GIST
J Chir 2008;145(suppl3):6S4–6S7

61. Brand,B.,etal.,

Impact of endoscopic ultrasound for evaluation of submucosal lesions in gastrointestinal tract.
Digestive and Liver Disease, 2002. 34(4): p. 290–297

62. Landi,B.,etal.,

Gastrointestinal stromal tumors (GIST) < 5 cm in size: review of the literature and expert propositions for clinical management.
Gastroenterologie clinique et biologique, 2010. 34(2): p. 120

63. Francisca Dias de Castro,Joana Magalhães,Sara Monteiro,Sílvia Leite,and José Cotter

The role of endoscopic ultrasound in the diagnostic assessment of subepithelial lesions of the upper gastrointestinal tract
GE Port J Gastroenterol. 2016

64. Yasser H. Shaib,Massimo Ruge,David Y. Graham,and Robert M. Genta

Management of Gastric Polyps: An Endoscopy–Based Approach
CLINICAL GASTROENTEROLOGY AND HEPATOLOGY 2014;11:1374 –1384

65. King DM

Radiologie des tumeurs stromales gastro–intestinales (GIST) .
Feuillets de RadiologieVolume 52, n° 6pages 326–330 (décembre 2012)

66. Cai PQ, Lv XF, Tian L, et al.

CT characterization of duodenal gastrointestinal stromal tumors.
AJR Am J Roentgenol. 2015 May;204(5):988–93.

67. Werewka–Maczuga A., Osiński T., Chrzan R., Buczek M., Urbanik A.

Caractéristiques de la tomographie par ordinateur d'une tumeur stromale gastro–intestinale (GIST) et de problèmes de diagnostic connexes.
Journal polonais de radiologie . 2011; 76 (3): 38–48.

- 68. Alberini J.-L., et al.,**
Place de l'imagerie par tomographie par émission de positons pour les tumeurs stromales gastro-intestinales.
Gastroentérologie clinique et biologique, 2007. 31(6-7): p. 585-593
- 69. T. Peter Kingham, M.D. and Ronald P. DeMatteo, M.D.**
Multidisciplinary treatment of gastrointestinal stromal tumors
Surg Clin North Am. 2009 Feb; 89(1): 217-x.
- 70. Miettinen M , Lasota J**
Histopathologie de la tumeur stromale gastro-intestinale .
J Surg Oncol 104 : 865 - 873 , 2011 .
- 71. Min KW**
Tumeur stromale gastro-intestinale: étude ultrastructurale des différences régionales avec considérations sur leur histogenèse .
Ultrastruct Pathol 34 : 174 - 188 , 2010
- 72. Miettinen M ,Lasota J**
Tumeurs stromales gastro-intestinales .
Gastroenterol Clin North Am 42 : 399 - 415 , 2013
- 73. Joensuu H ,Hohenberger P ,Corless CL**
Tumeur stromale gastro-intestinale
Lancet 382 : 973 - 983 , 2013 .
- 74. Fletcher CD ,et Al.**
Diagnostic des tumeurs stromales gastro-intestinales: une approche consensuelle .
Hum Pathol 33 : 459 - 465 , 2002 .
- 75. Joensuu H, et Al.**
Risk of recurrence of gastrointestinal stromal tumour after surgery: an analysis of pooled population-based cohorts.
Lancet Oncol 13: 265-274, 2012.
- 76. Levy AD, Remotti HE, Thompson WM, Sobin LH, Miettinen M**
Gastrointestinal stromal tumors: radiologic features with pathologic correlation.
RadioGraphics 23: 283-304. 456, 2003.

77. Li YZ, Wu PH

Conventional radiological strategy of common gastrointestinal neoplasms.
World J Radiol 7: 7-16, 2015.

78.S. Taïeb, L. Ceugnart , F. Bonodeau, L. Vanseymortier, A. Adenis

GIST : rôle de l'imagerie
Journal de Chirurgie Viscérale Vol 145, N° S3 – septembre 2008 pp. 12-17

79. Janine Kalkmann, et Al.

Erratum for "Consensus report on the radiological management of patients with gastrointestinal stromal tumours (GIST): recommendations of the German GIST Imaging Working Group"
Cancer Imaging. 2013; 13(2): 196

80. Yu MH ,Lee JM , Baek JH , Han JK , Choi BI

Caractéristiques IRM des tumeurs stromales gastro-intestinales .
AJR 203 : 980 – 991 , 2014 .

81. Hasegawa S ,Semelka RC ,Noone TC ,Woosley JT ,Marcos HB ,Kenney PJ,Siegelman ES

Sarcomes stromaux gastriques: corrélation de l'IRM et des résultats histopathologiques chez neuf patients .
Radiology 208 : 591 – 595, 1998 .

82. Lau S ,Tam KF , Kam CK , Lui CY , Siu CW , Lam HS ,Mak KL

Imagerie de la tumeur stromale gastro-intestinale (GIST) .
Clin Radiol 59 : 487 – 498 , 2004

83. Jiang ZX , Zhang SJ , Peng WJ , Yu BH

Tumeurs stromales gastro-intestinales rectales: caractéristiques d'imagerie avec corrélation clinique et pathologique.
World J Gastroenterol 19 : 3108 – 3116 , 2013 .

84. Jiang ZX1, Zhang SJ, Peng WJ, Yu BH

Rectal gastrointestinal stromal tumors: imaging features with clinical and pathological correlation.
World J Gastroenterol. 2013;19(20):3108-16.

85. Mi Hye Yu, Jeong Min Lee, Jee Hyun Baek, Joon Koo Han and Byung-Ihn Choi

MRI Features of Gastrointestinal Stromal Tumors
AJR Am J Roentgenol. 2014 Nov;203(5):980-91.

86. Cristina A. et Al.

Imagerie De Fluorescence In Vivo De Tumeurs Du Stroma Gastro-intestinal En Utilisant Anticorps Anti-KIT Conjugué Aux Fluorophores
Ann Surg Oncol. 2013 Dec;20 Suppl 3:S693-700.

87. Wai Chin Foo , Bernadette Liegl-Atzwanger , et Alexander J. Lazar

Pathologie des tumeurs stromales gastro-intestinales
Clin Med Insights Pathol. 2012;5:23-33.

88. J F Graadt van Roggen, M L F van Velthuysen, P C W Hogendoorn

The histopathological differential diagnosis of gastrointestinal stromal tumours
J Clin Pathol. 2001 Feb;54(2):96-102.

89. Damiani S, Pasquinelli G, Eusebi V.

GANT-like gastrointestinal pacemaker cell tumours with oncocytic features. Virchows Arch A Anat Pathol Histopathol 1999;435:143-50.

90. Hirota S, Isozaki K, Moriyama Y, Hashimoto K, Nishida T, Ishiguro S, et al.

Gain-of-function mutations of c-kit in human gastrointestinal stromal tumors. Science. 1998;279:577-80

91. Kindblom LG, Remotti HE, Aldenborg F, Meis-Kindblom JM.

Gastrointestinal pacemaker cell tumor (GIPACT): gastrointestinal stromal tumors show phenotypic characteristics of the interstitial cells of Cajal.
Am J Pathol. 1998;152:1259-69.

92. 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;11:728-34

93. Rubin BP.

Gastrointestinal stromal tumours: an update.
Histopathology. 2006;48:83-96

94. Tabone-Eglinger S, Subra F, El Sayadi H, Alberti L, Tabone E, Michot JP, et al.

KIT mutations induce intracellular retention and activation of an immature form of the KIT protein in gastrointestinal stromal tumors.
Clin Cancer Res. 2008 Apr 15;14(8):2285-94.

95. Brian P. Rubin MD, PhD, Michael C. Heinrich MD

Genotyping and immunohistochemistry of gastrointestinal stromal tumors: An update
Semin Diagn Pathol. 2015 Sep;32(5):392–9.

96. Medeiros F, Corless CL, Duensing A, Hornick JL, Oliveira AM, Heinrich MC, et al.
KIT-negative gastrointestinal stromal tumors: proof of concept and therapeutic implications.
Am

J Surg Pathol. 2004;28:889–94.

97. Espinosa I, Lee CH, Kim MK, Rouse BT, Subramanian S, Montgomery K, et al.

A novel monoclonal antibody against DOG1 is a sensitive and specific marker for
gastrointestinal stromal tumors.

Am J Surg Pathol. 2008;32:210–8

98. Novelli, M. Rossi, M. Rodriguez-Justo, et al.

DOG1 et CD117 sont les anticorps de choix dans le diagnostic des tumeurs stromales gastro-
intestinales.

Histopathologie 2010; 57 (2): 259–70.

99. Espinosa I, CH Lee, Kim MK et al.

Un nouvel anticorps monoclonal dirigé contre DOG1 est un marqueur sensible et spécifique des
tumeurs stromales gastro-intestinales.

Suis J Surg Pathol. 2008; 32 (2): 210–8.

100. Miettinen M, Wang ZF, Lasota J.

L'anticorps DOG1 dans le diagnostic différentiel des tumeurs stromales gastro-intestinales:
étude de 1 840 cas.

Suis J Surg Pathol. 2009; 33 (9): 1401–8.

101. Liegl B, Hornick JL, Corless CL et al.

L'anticorps monoclonal DOG1.1 présente une sensibilité supérieure à celle du KIT dans le
diagnostic des tumeurs stromales gastro-intestinales, y compris des sous-types inhabituels.

Suis J Surg Pathol. 2009; 33 (3): 437–46.

102. Miettinen M, Makhlouf H, Sobin LH et al.

Tumeurs stromales gastro-intestinales du jéjunum et de l'iléon: étude clinico-pathologique,
immunohistochimique et génétique moléculaire de 906 cas avant l'Imatinib avec un suivi à long
terme.

Suis J Surg Pathol. 2006; 30 (4): 477–89.

- 103. Turner MS, Goldsmith JD.**
Meilleures pratiques en immunohistochimie diagnostique: néoplasmes à cellules fusiformes du tractus gastro-intestinal.
Arch Pathol Lab Med. 2009; 133 (9): 1370-13
- 104. Miettinen M, Monihan JM, Sarlomo-Rikala M, et al.**
Tumeurs gastro-intestinales stromales / tumeurs du muscle lisse (GIST) primaires dans le mésentère et le mésentère: étude clinico-pathologique et immunohistochimique de 26 cas.
Suis J Surg Pathol. 1999; 23 (9): 1109-18
- 105. Turner MS, Goldsmith JD.**
Meilleures pratiques en immunohistochimie diagnostique: néoplasmes à cellules fusiformes du tractus gastro-intestinal.
Arch Pathol Lab Med. 2009; 133 (9): 1370-13.
- 106. MARKKU MIETTINEN, AND JERZY LASOTA,**
Gastrointestinal stromal tumorsGastroenterol Clin North Am. 2013 Jun;42(2):399-415
- 107. Danai Chourmouzi, Emmanouil Sinakos, Lavrentis Papalavrentios, Evaggelos Akriviadis, Antonios Drevelegas**
Gastrointestinal Stromal Tumors: a Pictorial Review
J Gastrointestin Liver Dis. 2009 Sep;18(3):379-83
- 108. Geissler EN, Ryan MA, Housman DE.**
The dominant-white spotting (W) locus of the mouse encodes the c-kit proto-oncogene.
Cell 1988;7:185-92.
- 109. Chabot B, Stephenson DA, Chapman VM, et al.**
The protooncogene c-kit encoding a transmembrane Tyrosine Kinase receptor maps to the mouse W locus.
Nature 1988;335:88-9
- 110. Huss S, Kunstlinger H, Wardelmann E, Kleine MA, Binot E, Merkelbach-Bruse S, et al.**
A subset of gastrointestinal stromal tumors previously regarded as wild-type tumors carries somatic activating mutations in KIT exon 8 (p.D419del).
Mod Pathol. 2013;26:1004-12.

111. **Rubin BP, Heinrich MC, Corless CL**
Gastrointestinal stromal tumour.
Lancet 369:1731-1741 (2007)
112. **Martin J, Poveda A, Llombart-Bosch A et al**
Deletions affecting codons 557-558 of the c-KIT gene indicate a poor prognosis in patients with completely resected gastrointestinal stromal tumors: a study by the Spanish Group for Sarcoma Research (GEIS).
J Clin Oncol 23:6190-6198 (2005)
113. **Corless CL, Fletcher JA, Heinrich MC**
Biology of gastrointestinal stromal tumors. J Clin Oncol .2004; 22:3813-3825
114. **Lasota J, Miettinen M**
Clinical significance of oncogenic KIT and PDGFRA mutations in gastrointestinal stromal tumours.
Histopathology. 2008;53:245-266
115. **Reichardt P, Hogendoorn PC, Tamborini E et al**
Gastrointestinal stromal tumors I: pathology, pathobiology, primary therapy, and surgical issues.
Semin Oncol 36:290-301(2009)
116. **Javier Martín-Broto · Luis Rubio · Regina Alemany · José Antonio López-Guerrero**
Clinical implications of *KIT* and *PDGFRA* genotyping in GIST
Clin Transl Oncol. 2010 Oct;12(10):670-6
117. **Heinrich MC, Corless CL, Duensing A, McGreevey L, Chen CJ, Joseph N, et al.**
PDGFRA activating mutations in gastrointestinal stromal tumors.
Science. 2003;299:708-10
118. **Toshirou Nishida et Al.**
Stratégie de diagnostic et de traitement des petites tumeurs stromales gastro-intestinales ,
Cancer. 2016 Oct 15;122(20):3110-3118
119. **Joensuu H , Vehtari A , Riihimaki J , et al.**
Risque de récurrence de la tumeur stromale gastro-intestinale après une intervention chirurgicale: analyse des cohortes de populations regroupées .
Lancet Oncol . 2012 ; 13 : 265 - 274

- 120. Groupe de travail de la Société européenne d'oncologie médicale (ESMO) / Réseau européen sur le sarcome .**
Tumeurs stromales gastro-intestinales: Guide de pratique clinique de l'ESMO pour le diagnostic, le traitement et le suivi.
Ann Oncol . 2014 ; 25 (suppl. 3): iii21 – iii26 .
- 121. 36 Chen K , YC Zhou , Mou YP , et al.**
Revue systématique et méta-analyse de la sécurité et de l'efficacité de la résection laparoscopique pour les tumeurs gastro-intestinales stromales de l'estomac .
Endosc . De chirurgie 2015 ; 29 : 355 – 367
- 122. Novitsky YW , Kercher KW , Sing RF , et al.**
Résultats à long terme de la résection laparoscopique des tumeurs stromales gastro-intestinales gastriques .
Ann Surg . 2006 ; 243 : 738 – 745 .
- 123. Hiki N , Y Yamamoto , Fukunaga T , et al.**
Chirurgie coopérative laparoscopique et endoscopique pour la dissection gastro-intestinale de la tumeur stromale .
Endosc . De chirurgie 2008 ; 22 : 1729 – 1735 .
- 124. Group, E.E.S.N.W.,**
Gastrointestinal stromal tumors: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up.
Annals of Oncology, 2012. 23(suppl 7): p. vii49–vii55.
- 125. Hoteya S , S Haruta , Shinohara H , et al.**
Faisabilité et sécurité de la chirurgie coopérative laparoscopique et endoscopique pour les tumeurs gastriques de la sous-muqueuse, y compris les tumeurs à jonction œsophagogastrique
Dig Endosc . 2014 ; 26 : 538 – 544
- 126. Andrés Poveda, et Al.**
Lignes directrices GEIS pour les sarcomes gastro-intestinaux (GIST)
Cancer Treat Rev. 2017 Apr;55:107–119
- 127. Nishida, T., JY Blay, S. Hirota, Y. Kitagawa et KK, YK .**
The standard diagnosis, treatment, and follow-up of gastrointestinal stromal tumors based on guidelines.
Gastric Cancer. 2016 Jan;19(1):3–14

128. **Zhi, X., Jiang, B., Yu, J., Roe, OD, Qin, J., Ni, Q. et al.**
Rôle pronostique des marges microscopiquement positives des tumeurs stromales gastro-intestinales primitives: revue systématique et méta-analyse.
Sci Rep. 2016 Feb 19;6:21541
129. **Corless CL, et Al.**
Pathologic and molecular features correlate with long-term outcome after adjuvant therapy of resected primary GI stromal tumor: the ACOSOG Z9001 trial.
J Clin Oncol. 2014 May 20;32(15):1563-70.
130. **H. Maghrebi, F. Chebbi, A. Makni, A. Haddad, A., Daghfous A., Fteriche, F. et al.**
Résection laparoscopique de tumeurs stromales gastriques.
Tunis Med. 2015 Oct;93(10):594-7.
131. **Goh, BK, Goh, YC, Eng, AK, Chan, WH, Chow, PK, Chung, YF et al.**
Résultats après résection laparoscopique versus coin ouvert pour suspicion de tumeurs stromales gastro-intestinales gastriques: Une étude cas-contrôle appariée. Eur J Surg Oncol: J Eur Soc Surg Oncol Br Assoc Surg Oncol . 2015
132. **Zhang, L., Smyrk, TC, Young, WF Jr., Stratakis, CA, et Carney, JA**
Les tumeurs du stroma gastrique de la triade de Carney sont différentes sur le plan clinique, pathologique et comportemental des tumeurs stromales gastro-intestinales gastriques: conclusions 104 cas.
Suis J Surg Pathol . 2010
133. **Nishida T, Blay JY, Hirota S, Kitagawa Y, Kang YK.**
The standard diagnosis, treatment, and follow-up of gastrointestinal stromal tumors based on guidelines.
Gastric Cancer. 2016 Jan;19(1):3-14
134. **McCarter MD, et Al.**
Marges positives au microscope pour les tumeurs stromales gastro-intestinales primaires: analyse des facteurs de risque et de la récurrence tumorale.
J suis Coll Surg. 2012; 215: 53-9.
135. **Von Mehren M1, Joensuu H1**
Gastrointestinal Stromal Tumors.
J Clin Oncol. 2018 Jan 10;36(2):136-143.

136. **Casali PG, et Al.**
Gastrointestinal stromal tumours: ESMO–EURACAN Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow–up.
Ann Oncol. 2018 Oct 1;29(Supplement_4):iv267.
137. **Merlin JL, Harlé A, Lion M, Ramacci C, Leroux A.**
Expression and activation of P38 MAP kinase in invasive ductal breast cancers: correlation with expression of the estrogen receptor, HER2 and downstream signaling phosphorylated proteins.
Oncol Rep. 2013 Oct;30(4):1943–8.
138. **Qiu WQ, Zhuang J, Wang M, Liu H, Shen ZY, Xue HB, Shen L, Ge ZZ, Cao H.**
Traitement mini–invasif de la chirurgie coopérative laparoscopique et endoscopique pour les patients atteints de tumeurs stromales gastro–intestinales gastriques.
J Dig Dis . 2013; 14 : 469–473.
139. **Nishida, T. and S. Hirota,**
Biological and clinical review of stromal tumors in the gastrointestinal tract.
Histology and histopathology, 2000. 15(4): p. 1293–1301
140. **Sircar, K., et al.,**
Interstitial cells of Cajal as precursors of gastrointestinal stromal tumors.
The American journal of surgical pathology, 1999. 23(4): p. 377–389
141. **Toshirou Nishida, Jean–Yves Blay, Seiichi Hirota, Yuko Kitagawa, Yoon–Koo Kang**
Le diagnostic, le traitement et le suivi standard des tumeurs stromales gastro–intestinales basés sur les recommandations
Gastric Cancer. 2016 Jan;19(1):3–14
142. **Mendel DB, Schreck RE, West DC et al.**
The angiogenesis inhibitor SU5416 has long–lasting effects on vascular endothelial growth factor receptor phosphorylation and function.
Clin Cancer Res 2000
143. **Blanke CD, Rankin C, Demetri GD, et al.**
Phase III randomized, intergroup trial assessing Imatinib mesylate at two dose levels in patients with unresectable or metastatic gastrointestinal stromal tumors expressing the kit receptor Tyrosine Kinase: S0033.
J Clin Oncol 2008

144. **Rutkowski P, Bylina E, Klimczak A, et al.**
The outcome and predictive factors of sunitinib therapy in advanced gastrointestinal stromal tumors (GIST) after imatinib failure – one institution study.
BMC Cancer. 2012 Mar 22;12:107.
145. **Blay J-Y., Bonvalot S., Corless CL, Heinrich MC, Blay JY, Aegerter P.**
[Frequencies of KIT and PDGFRA mutations in the MolecGIST prospective population-based study differ from those of advanced GISTs.](#)
Med Oncol. 2012 Sep;29(3):1765–72.
146. **Sebastian Bauer Heikki Joensuu**
Agents émergents pour le traitement des tumeurs stromales gastro-intestinales avancées et résistantes à l'Imatinib: état actuel et perspectives
147. **Kang YK, Yoo C, Ryoo BY, JJ Lee, Tan E, Park I, et al.**
Etude de phase II sur le Dovitinib chez des patients atteints de tumeurs stromales gastro-intestinales métastatiques et / ou non résécables après échec de l'Imatinib et du Sunitinib.
Br J Cancer. 2013; 109 (9): 2309–15.
148. **Joensuu H, JJ Blay, Comandone A, JM Broto, E Fumagalli, E Grignani, et al.**
Essai de phase 2 visant à évaluer l'efficacité et la sécurité du Dovitinib chez les patients atteints de tumeur stromale gastro-intestinale réfractaire et / ou intolérante à l'Imatinib.
Ann Oncol. 2014
149. **Kumar R, Knick VB, Rudolph SK, Johnson JH, Crosby RM, Crouthamel MC, et al.**
Corrélation pharmacocinétique-pharmacodynamique chez la souris et chez l'homme avec le pazopanib, un inhibiteur de l'angiogenèse multiKinase doté d'une puissante activité antitumorale et antiangiogénique.
Mol Cancer Ther. 2007; 6 (7): 2012
150. **Heinrich MC, Marino-Enriquez A, Presnell A, Donsky RS, Griffith DJ, McKinley A, et al.**
Le sorafenib inhibe de nombreuses mutations de Kinases associées aux tumeurs stromales gastro-intestinales résistantes aux médicaments.
Mol Cancer Ther. 2012; 11 (8): 1770–1780

151. **Montemurro M, Gelderblom H, Bitz U, Schütte J, Blay JY, Joensuu H et al.**
Sorafenib en tant que traitement de troisième ou quatrième ligne d'une tumeur stromale gastro-intestinale avancée et prétraitement comprenant à la fois l'Imatinib et le Sunitinib et le nilotinib: une analyse rétrospective.
Eur J Cancer. 2013; 49
152. **Kindler HL.**
Sorafenib chez des patients atteints de tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST) résistantes à l'Imatinib et au Sunitinib: résultats finaux d'un essai en consortium de phase II mené à l'Université de Chicago.
J Clin Oncol. 2011
153. **Le Cesne A, Blay JY, Bui BN, Bouché O, Adenis A, Domont J, et al.**
Phase II study of oral Masitinib mesilate in Imatinib-naïve patients with locally advanced or metastatic gastro-intestinal stromal tumour (GIST).
Eur J Cancer. 2010
154. **Adenis A, Blay JY, Bui-Nguyen B, Bouché O, Bertucci F, Isambert N, et al.**
Masitinib in advanced gastrointestinal stromal tumor (GIST) after failure of Imatinib: a randomized controlled open-label trial.
Ann Oncol. 2014
155. **Sebastian** Bauer, Heikki Joensuu
Emerging Agents for the Treatment of Advanced, Imatinib-Resistant Gastrointestinal Stromal Tumors: Current Status and Future Directions
Drugs. 2015 Aug;75(12):1323-34.
156. **Kang YK, Yoo C, Ryoo BY, Lee JJ, Tan E, Park I, et al.**
Phase II study of Dovitinib in patients with metastatic and/or unresectable gastrointestinal stromal tumours after failure of Imatinib and Sunitinib.
Br J Cancer. 2013
157. **Joensuu H, Blay JY, Comandone A, Broto JM, Fumagalli E, Grignani E, et al.**
Phase 2 trial to evaluate the efficacy and safety of Dovitinib in patients with gastrointestinal stromal tumor refractory and/or intolerant to Imatinib.
Ann Oncol. 2014

158. **Blay J-Y., Bonvalot S., Bouché O., Coindre J.M, Emile J.F. , Le Cesne A., Lecomte T.**
Management of gastrointestinal stromal tumours of limited size: proposals from a French panel
of physicians.
Dig Liver Dis. 2011 Dec;43(12):935-9
159. **Tiribelli,M.,etal.,**
Long-term efficacy and safety of nilotinib therapy after Imatinib failure in eosinophilic
myeloproliferative neoplasm and ETV6-ABL rearrangement.
Ann Hematol. 2015 Aug;94(8):1423-4
160. **Ganjoo KN, et Al.**
A multicenter phase II study of pazopanib in patients with advanced gastrointestinal stromal
Ann Oncol. 2014 Jan;25(1):236-40.
161. **Garner AP, Gozgit JM, Anjum R, Vodala S, Schrock A, Zhou T, et al.**
Ponatinib inhibits polyclonal drug-resistant KIT oncoproteins and shows therapeutic potential
in heavily pretreated gastrointestinal stromal tumor (GIST) patients
Clin Cancer Res. 2014 Nov 15;20(22):5745-5755
162. **Heinrich MC, Von Mehren M, Demetri GD, Fletcher JA, Sun J, Hodgson G, et al.**
A phase 2 study of ponatinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumors (GIST)
after failure of Tyrosine Kinase inhibitor (TKI) therapy: initial report.
J Clin Oncol. 2014
163. **Heinrich MC, Griffith D, McKinley A, Patterson J, Presnell A, Ramachandran A, et al.**
Crenolanib inhibits the drug-resistant PDGFRA D842V mutation associated with Imatinib-
resistant gastrointestinal stromal tumors.
Clin Cancer Res. 2012 Aug 15;18(16):4375-84
164. **Matro JM, Yu JQ, Heinrich MC, Ramachandran A, Ku N, von Mehren M.**
Correlation of PET/CT and CT RECIST response in GIST patient with PDGFRA D842V gene
mutations treated with crenolanib.
J Clin Oncol. 2014
165. **Collins R, Kantarjian HM, Levis MJ, Perl AE, Ramachandran A, Ravendi F, et al.**
Clinical activity of crenolanib in patients with D835 mutant FLT3-positive relapsed/refractory
acute myeloid leukemia (AML). J Clin Oncol. 2014

- 166. Corless CL, Barnett CM, Heinrich MC.**
Gastrointestinal stromal tumours: origin and molecular oncology.
Nat Rev Cancer. 2011 Nov 17;11(12):865–78.
- 167. Joensuu H, Hohenberger P, Corless CL.**
Gastrointestinal stromal tumour
Lancet. 2013 Sep 14;382(9896):973–83
- 168. Heinrich MC, Corless CL, Demetri GD, et al.**
Kinase mutations and Imatinib response in patients with metastatic gastrointestinal stromal tumor.
J Clin Oncol. 2003 Dec 1;21(23):4342–9.
- 169. Desai J, Shankar S, Heinrich MC, et al.**
Clonal evolution of resistance to Imatinib in patients with metastatic gastrointestinal stromal tumors.
Clin Cancer Res 2007; 24(29):4764-74.
- 170. Debiec-Rychter M, Sciot R, Le Cesne A, et al.**
KIT mutations and dose selection for Imatinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumours.
Eur J Cancer. 2006 May;42(8):1093–103.
- 171. Shankar S, van Sonnenberg E, Desai J, et al.**
Gastrointestinal stromal tumor: new nodule–within–a–mass pattern of recurrence after partial response to Imatinib mesylate.
Radiology. 2005 Jun;235(3):892–8. Epub 2005 Apr 15.
- 172. Heinrich MC, Maki RG, Corless CL, 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 Nov 20;26(33):5352–9.
- 173. George S, Wang Q, Heinrich MC, et al.**
Efficacy and safety of regorafenib in patients with metastatic and/or unresectable GI stromal tumor after failure of Imatinib and Sunitinib: a multicenter phase II trial.
J Clin Oncol. 2012 Jul 1;30(19):2401–7

- 174. Toshirou Nishida†, Toshihiko Doi & Yoichi Naito**
Tyrosine Kinase inhibitors in the treatment of unresectable or metastatic gastrointestinal stromal tumors
Pharmacother. 2014 Oct;15(14):1979–89.
- 175. Joensuu H, Eriksson M, Sundby Hall K et al.**
One vs three years of adjuvant Imatinib for operable gastrointestinal stromal tumor: a randomized trial.
JAMA. 2012 Mar 28;307(12):1265–72.
- 176. Novitsky YW, Kercher KW, Sing RF et al.**
Long-term outcomes of laparoscopic resection of gastric gastrointestinal stromal tumors.
Ann Surg. 2006 Jun;243(6):738–45
- 177. Fletcher, CD, J. Berman, C. Corless, F. Gorstein, J. Lasota, BJ Longley et al.**
Diagnostic des tumeurs stromales gastro-intestinales: une approche consensuelle.
Hum Pathol . 2002 ; 33 : 459–465
- 178. Kheng Tian Lim, Kok Yang Tan**
Recherche actuelle et traitement des tumeurs stromales gastro-intestinales
World J Gastroenterol. 2017 Jul 21;23(27):4856–4866.
- 179. Aparicio T, Boige V, Sabourin JC, Crenn P, Ducreux M, Le Cesne A, Bonvalot S.**
Prognostic factors after surgery of primary resectable gastrointestinal stromal tumours.
Eur J Surg Oncol 2004;30:1098–103
- 180. Bonvalot S.**
Actualisation des indications chirurgicales des tumeurs stromales gastro-intestinales.
J Chir septembre 2008;145,S3:8–11
- 181. Miettinen M., Lasota J.**
Gastrointestinal stromal tumors—definition, clinical, histological, immunohistochemical, and molecular genetic features and differential diagnosis
Virchows Arch. 2001 ; 438 : 1–12
- 182. Centonze D, Pulvirenti E, Pulvirenti D'Urso A, et al.**
Excision locale avec traitement adjuvant par l'Imatinib pour tumeurs stromales gastro-intestinales ano-rectales.
Tech Coloproctol 2013; 17: 571–4.

- 183. Somu K, AR Dashore, AR Shah, et al.**
Excision laparoscopique d'une grande tumeur stromale gastro-intestinale rectale inférieure (GIST): à propos d'un cas.
J Minim Access Surg 2016; 12: 283-5
- 184. Fujimoto Y, T Akiyoshi, Konishi T et al.**
Chirurgie laparoscopique préservant le sphincter (résection intersphinctérienne) après traitement néoadjuvant par l'Imatinib pour tumeur stromale gastro-intestinale (GIST) du rectum.
Int J Colorectal Dis 2014; 29: 111-6.
- 185. Akiyoshi T, Ueno M, Fukunaga Y et al.**
Excision locale laparoscopique et anastomose rectoanale pour tumeur stromale gastro-intestinale rectale: technique de résection intersphinctérienne laparoscopique modifiée.
Dis Colon Rectum 2014; 57: 900-4
- 186. Nakamura T, Ihara A, Mitomi H, et al.**
Tumeur stromale gastro-intestinale du rectum réséquée par chirurgie laparoscopique: rapport d'un cas.
Surg Today 2007; 37: 1004-8
- 187. Theodoropoulos DG.**
Tumeurs gastro-intestinales du côlon et du rectum.
Clin Colon Rectal Surg 2011; 24: 161-70.
- 188. Akiyoshi T, Ueno M, Fukunaga Y et al.**
Excision locale laparoscopique et anastomose rectoanale pour tumeur stromale gastro-intestinale rectale: technique de résection intersphinctérienne laparoscopique modifiée.
Dis Colon Rectum 2014; 57: 900-4.
- 189. Tazawa H., Y. Hirata, Y. Kuga et al.**
Résection préservant le sphincter par une incision cutanée en arc clunéal pour une tumeur stromale gastro-intestinale (GIST) du rectum inférieur: à propos d'un cas.
Surg Case Rep 2017; 3: 8
- 190. Christiansen J.**
Excision des lésions mi-rectales par l'approche sacrale de Kraske.
Br J Surg 1980; 67: 651-2.

- 191. Matsushima K, Kayo M.**
Approche transsacrée de résection d'une tumeur stromale gastro-intestinale dans le rectum: rapport de deux cas.
Surg Today 2007; 37: 698-701.
- 192. Kinoshita H, Y Sakata, Y Umamo, et al.**
Approche périnéale pour une tumeur stromale gastro-intestinale sur la paroi antérieure du rectum inférieur.
World J Surg Oncol 2014; 12: 62.
- 193. Alain Sauvanet**
Cancer de l'oesophage: voies d'abord de l'oesophage et du pharynx.
Techniques chirurgicales-appareil digestif 2002;(40-192)
- 194. Akiyoshi T, Ueno M, Fukunaga Y, et al.**
Laparoscopic local excision and rectoanal anastomosis for rectal gastrointestinal stromal tumor: modified laparoscopic intersphincteric resection technique.
Dis Colon Rectum 2014;57:900-4.
- 195. Landi B, Lecomte A, Berger C.**
Traitement des tumeurs stromales digestives
Gastroentérologie Clinique et Biologique 2004 ; 28 :893-901.
- 196. LANDI B, et al**
Thésaurus National de Cancérologie Digestive. Version 2010.
- 197. Akahoshi K, Oya M, Koga T.**
Diagnosis and treatment of gastrointestinal stromal tumor (GIST).
Endoscopia Digestiva. 2012;24:626-632
- 198. Ye-Xin Koh , Brian KP Goh**
Chirurgie mini-invasive des tumeurs stromales gastro-intestinales gastriques
J Surg Oncol. 2018 Dec;118(8):1227-1236.
- 199. Fernández, J.A., Sánchez-Cánovas, M.E., and Parrilla, P.**
Controversies in the surgical treatment of primary gastrointestinal stromal tumours (GIST).
Cir. Esp. 2010; 88: 69-80

- 200. Debiec-Rychter M., Dumez H, Judson I, et al.**
L'utilisation de l'analyse mutationnelle c-KIT / PDG-FRA pour prédire la réponse clinique à l'Imatinib chez les patients atteints de tumeurs stromales gastro-intestinales avancées a été intégrée aux études de phase I et II du groupe EORTC sur les sarcomes des tissus mous et des os.
Eur J Cancer. 2004; 40: 689-95.
- 201. Heinrich MC, Owzar K, Corless CL et al.**
Corrélation du génotype de la Kinase et des résultats cliniques dans l'essai nord-américain de phase III intergroupe portant sur le mésylate d'Imatinib pour le traitement de la tumeur stromale gastro-intestinale avancée: étude CALGB 150105 réalisée par les groupes de cancer et de leucémie B et Southwest Oncology. J Clin Oncol. 2008; 26: 5360-7
- 202. CD Blanke, et Al.**
Résultats à long terme d'un essai aléatoire de phase II mésylate d'Imatinib standard-versus plus élevé chez les patients atteints de tumeurs stromales gastro-intestinales non résécables ou métastatiques exprimant la KIT.
J Clin Oncol. 2008 Feb 1;26(4):620-5
- 203. Verweij J, et Al.**
Survie sans progression dans les tumeurs stromales gastro-intestinales avec dose élevée Imatinib: essai randomisé.
Lancet. 2004 Sep 25-Oct 1;364(9440):1127-34.
- 204. CD Blanke, et Al.**
Essai de groupe III randomisé de phase III évaluant le mésylate d'Imatinib à deux doses chez des patients atteints de tumeurs stromales gastro-intestinales non résécables ou métastatiques exprimant la Tyrosine Kinase du récepteur du kit: S0033.
J Clin Oncol. 2008 Feb 1;26(4):626-32.
- 205. Blay JY, et Al.**
Etude de phase III randomisée multicentrique prospective sur l'Imatinib chez des patients atteints de tumeurs stromales gastro-intestinales avancées comparant l'interruption à la poursuite du traitement au-delà de 1 an: le groupe des sarcomes français.
J Clin Oncol. 2007 Mar 20;25(9):1107-13.
- 206. Gatto L, et Al.**
Radiotherapy in the management of gist: state of the art and new potential scenarios.
Clin Sarcoma Res. 2017 Jan 10;7:1.

- 207. Kristof Nemeth et Al.**
GIST œsophagien – Un cas rare et une revue de la littérature
Int J Surg Case Rep. 2015;10:256–9.
- 208. Blum, MG, Bilimoria, KY, Wayne, JD, De Hoyos, AL, Talamonti, MS et Adley, B.**
Considérations chirurgicales relatives à la gestion et à la résection des stromatumeurs gastro-intestinales œsophagiennes.
Ann. Thorac. Surg. 2007 ; 84 : 1717–1723
- 209. Gianluca Pellino , et Al.**
The experience of a referral centre and literature overview of GIST and carcinoid tumours in inflammatory bowel diseases
Int J Surg. 2016 Apr;28 Suppl 1:S133–41
- 210. .Francisco J. García–Molina, et Al.**
Surgical approach for tumours of the third and fourth part of the duodenum. Distal pancreas-sparing duodenectomy
Int J Surg. 2015 Jun;18:143–8.
- 211. Cattell, R.B. and Braasch, J.W.**
A technique for the exposure of the third and fourth portions of the duodenum.
Surg. Gynecol. Obstet. 1960; 111: 378
- 212. Nannini M, Urbini M, Astolfi A, Biasco G, Pantaleo MA.**
The progressive fragmentation of the KIT/PDGFR α wild-type (WT) gastrointestinal stromal tumors (GIST).
J Transl Med. 2017 May 23;15(1):113.
- 213. Arezzo A, Verra M, Morino M.**
Microchirurgie endoscopique transanale après traitement néoadjuvant du GIST rectal.
Dig Liver Dis 2011; 43: 923–4.
- 214. Gervaz P, O Huber, P Bucher, P P Sappino,**
Approche trans-sacrée pour tumeur stromale gastro-intestinale du rectum inférieur: ancienne procédure pour une nouvelle maladie. Colorectal Dis 2008; 10: 951–2.
- 215. Hellan M, fabricant VK.**
L'excision transvaginale d'une grande tumeur du stroma rectal: une alternative.
Am J Surg 2006; 191: 121–3.

216. **Eisenberg BL, Harris J, CD Blanke, Demetri GD, Heinrich MC, Watson JC, et al.**
Essai de phase II sur le mésylate d'Imatinib (IM) néoadjuvant / adjuvant dans le traitement de la tumeur stromale gastro-intestinale évolutive primaire et métastatique / récurrente: résultats préliminaires de RTOG 0132 / ACRIN 6665.
J Surg Oncol 2009; 99: 42-7
217. **Fiore M, E. Palassini, E. Fumagalli, S. Pilotti, E. Tamborini, S. Stacchiotti et al.**
Mésylate d'Imatinib préopératoire pour tumeurs stromales gastro-intestinales primaires non résécables ou localement avancées (GIST).
Eur J Surg Oncol 2009; 35: 739-45
218. **Gronchi A, Fiore M, F Miselli, MS Lagonigro, P Coco, Messina A, et al.**
Chirurgie de la maladie résiduelle suite à une thérapie moléculaire ciblée avec le mésylate d'Imatinib dans la GIST avancée / métastatique
Ann Surg. 2007 Mar;245(3):341-6.
219. **Liu H, Yan Z, Liao G, Yin H.**
Stratégie de traitement de la tumeur stromale gastro-intestinale rectale (GIST).
J Surg Oncol 2014; 109: 708-13.
220. **Wilkinson MJ, Fitzgerald JE, Strauss DC, Hayes AJ, Thomas JM, Messiou C, et al.**
Traitement chirurgical de la tumeur stromale gastro-intestinale du rectum à l'ère de l'Imatinib.
Br J Surg 2015; 102: 965-71.
221. **DeMatteo RP, JJ Lewis, D Leung, SS Mudan, JM Woodruff, Brennan MF.**
Deux cents tumeurs stromales gastro-intestinales: schémas de récurrence et facteurs pronostiques de survie.
Ann Surg 2000; 231: 51-8
222. **Gouveia AM, AP Pimenta, AF Capelinha, D de Cruz, D Silva, Lopes JM.**
Etat de la marge chirurgicale et pronostic de la tumeur stromale gastro-intestinale.
World J Surg 2008; 32: 2375-82.
223. **Blay J-Y., Bonvalot S., Bouché O., Coindre J.M, Emile J.F. , Le Cesne A., Lecomte T.**
Tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST).
Dig Liver Dis. 2011 Dec;43(12):935-9

224. **Rajan, D.K., et al.,**
Sarcomas metastatic to the liver: response and survival after cisplatin, doxorubicin, mitomycin-C, Ethiodol, and polyvinyl alcohol chemoembolization.
Journal of Vascular and Interventional Radiology, 2001. 12(2): p. 187-193
225. **Bonvalot, S., et al.,**
Chirurgie des tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST) aux stades localisés et métastatiques.
Oncologie, 2007. 9(2): p. 102-106
226. **Groupe de travail ESMO / Réseau européen sur les sarcomes.**
Tumeurs stromales gastro-intestinales: recommandations de pratique clinique de l'ESMO pour le diagnostic, le traitement et le suivi.
Ann Oncol 2014; 25 Suppl 3: iii21-6.
227. **Ricci R, Saragoni L.**
Everything you always wanted to know about GIST (but were afraid to ask) An update on GIST pathology.
Pathologica. 2016 Sep;108(3):90-103.
228. **Pierie JP, U Choudry, Muzikansky A, Yeap BY, Souba WW, Ott MJ.**
L'effet de la chirurgie et le grade sur le résultat des tumeurs stromales gastro-intestinales.
Arch Surg 2001; 136: 383-9.
229. **von Mehren M.**
Tumeurs stromales gastro-intestinales réfractaires à l'Imatinib: le problème clinique et les stratégies thérapeutiques.
Curr Oncol Rep 2006; 8: 192-7.
230. **Sawaki A, le mésylate de Yamao K.**
Imatinib agit dans les tumeurs stromales gastro-intestinales métastatiques ou non résécables en ciblant les récepteurs du KIT
Cancer Chemother Pharmacol 2004; 54 Suppl 1: S44-9.
231. **Schnadig ID, CD Blanke.**
Tumeurs stromales gastro-intestinales: Imatinib et au-delà.
Curr Treat Options Oncol 2006; 7: 427-37

- 232. Bucher P, Villiger P, Egger JF, Buhler LH, Morel P.**
Gestion des tumeurs stromales gastro-intestinales: Du diagnostic au traitement.
Swiss Med Wkly 2004; 134: 145-53.
- 233. Corbin KS, Kindler HL, Liauw SL.**
Considérant le rôle de la radiothérapie pour les tumeurs stromales gastro-intestinales.
Onco 2014; 7: 713-8
- 234. JJ Cuaron, KA Goodman, Lee N, Wu AJ.**
Radiothérapie externe pour tumeurs stromales gastro-intestinales localement avancées et métastatiques.
Radiat Oncol 2013; 8: 274.
- 235. Joensuu H, Eriksson M, J Collan, Balk MH, Leyvraz S, Montemurro M.**
La radiothérapie pour GIST progressant pendant ou après le traitement par inhibiteur de la Tyrosine Kinase: une étude prospective.
Radiother Oncol 2015;8 :75-79
- 236. Gatto L, Nannini M, Saponara M, Di Scioscio V, G Beltramo, GP Frezza, et al.**
La radiothérapie dans la gestion de l'essentiel: état de l'art et nouveaux scénarios potentiels.
Clin Sarcoma Res 2017
- 237. Pollock J, D Morgan, J Denobile, Williams J.**
Radiothérapie adjuvante pour tumeur stromale gastro-intestinale du rectum.
Dig Dis Sci. 2001 Feb;46(2):268-72.
- 238. CA Knowlton, Brady LW, RC Heintzelman.**
Radiothérapie dans le traitement de la tumeur stromale gastro-intestinale.
Tumeurs rares 2011; 3: e35
- 239. Lolli C, MA Pantaleo, M Nannini, M Saponara, MC Pallotti, Scioscio VD, et al.**
Radiothérapie réussie pour le contrôle local de la métastase croissante de la tumeur stromale gastro-intestinale.
Tumeurs rares 2011; 3: e49
- 240. Taremi M, Ringash J, Dawson LA.**
Tumeurs malignes de l'abdomen supérieur: radiothérapie à modulation d'intensité.
Front Radiat Ther Oncol. 2007;40:272-88.

- 241. Joensuu H, Eriksson M, Hall KS, Hartmann JT, Pink D, J Schütte, et al.**
Facteurs de risque de récurrence tumorale stromale gastro-intestinale chez les patients traités par l'Imatinib adjuvant
Cancer. 2014 Aug 1;120(15):2325-33.
- 242. Dimitrios Ntourakis, Georgios Mavrogenis**
Laparoscopie coopérative endoscopique et laparoscopie hybride des tumeurs de l'appareil gastro-intestinal supérieur: état actuel
Ann Gastroenterol. 2017;30(1):129.
- 243. Marzano E, Ntourakis D, Addeo P, Oussoultzoglou E, Jaeck D, Pessaux P.**
Robotic resection of duodenal adenoma.
Int J Med Robot. 2011;7:66-70.
- 244. Moriyama H, Ishikawa N, Kawaguchi M, Hirose K, Watanabe G.**
Robot-assisted laparoscopic resection for gastric gastrointestinal stromal tumor.
Surg Laparosc Endosc Percutan Tech. 2012;22:e155-e156.
- 245. Novitsky YW, Kercher KW, Sing RF, Heniford BT.**
Long-term outcomes of laparoscopic resection of gastric gastrointestinal stromal tumors.
Ann Surg. 2006;243:738-745; discussion 745-747
- 246. Shimizu S, Noshiro H, Nagai E, Uchiyama A, Mizumoto K, Tanaka M.**
Laparoscopic wedge resection of gastric submucosal tumors.
Dig Surg. 2002;19:169-173.
- 247. Qiu WQ, Zhuang J, Wang M, Liu H, Shen ZY, Xue HB, Shen L, Ge ZZ, Cao H.**
Minimally invasive treatment of laparoscopic and endoscopic cooperative surgery for patients with gastric gastrointestinal stromal tumors.
J Dig Dis. 2013;14:469-473.
- 248. Ludwig K, Wilhelm L, Scharlau U, Amtsberg G, Bernhardt J.**
Laparoscopic-endoscopic rendezvous resection of gastric tumors.
Surg Endosc. 2002;16:1561-1565
- 249. Schubert D, Kuhn R, Nestler G, Kahl S, Ebert MP, Malfertheiner P, Lippert H, Pross M.**
Laparoscopic-endoscopic rendezvous resection of upper gastrointestinal tumors.
Dig Dis. 2005;23:106-112.

250. **Ohata K, et Al.**
Feasibility of endoscopy-assisted laparoscopic full-thickness resection for superficial duodenal neoplasms.
ScientificWorldJournal. 2014;2014:239627.
251. **Bouillot JL, Bresler L, Fagniez PL, Samama G, Champault G, Parent Y.**
Laparoscopic resection of benign submucosal stomach tumors. A report of 65 cases.
Gastroenterol Clin Biol. 2003;27:272-276.
252. **Choi YB, Oh ST.**
Laparoscopy in the management of gastric submucosal tumors.
Surg Endosc. 2000;14:741-745.
253. **Hindmarsh A, Koo B, Lewis MP, Rhodes M.**
Laparoscopic resection of gastric gastrointestinal stromal tumors.
Surg Endosc. 2005;19:1109-1112.
254. **Huguet KL, et Al.**
Laparoscopic gastric gastrointestinal stromal tumor resection: the mayo clinic experience.
Arch Surg. 2008;143:587-590; discussion 591.
255. **Wilhelm D, von Delius S, Burian M, Schneider A, Frimberger E, Meining A, Feussner H.**
Simultaneous use of laparoscopy and endoscopy for minimally invasive resection of gastric subepithelial masses – analysis of 93 interventions.
World J Surg. 2008;32:1021-1028.
256. **Matthews BD, Walsh RM, Kercher KW, Sing RF, Pratt BL, Answini GA, Heniford BT.** Laparoscopic vs open resection of gastric stromal tumors.
Surg Endosc. 2002;16:803-807
257. **Hepworth CC, Menzies D, Motson RW.**
Minimally invasive surgery for posterior gastric stromal tumors.
Surg Endosc. 2000;14:349-353
258. **Sasaki A, Koeda K, Obuchi T, Nakajima J, Nishizuka S, Terashima M, Wakabayashi G.** Tailored laparoscopic resection for suspected gastric gastrointestinal stromal tumors.
Surgery. 2010;147:516-520.

- 259. Hiki N, et Al.**
Laparoscopic and endoscopic cooperative surgery for gastrointestinal stromal tumor dissection.
Surg Endosc. 2008;22:1729–1735.
- 260. Tsushimi T, Mori H, Harada T, Nagase T, Ikeda Y, Ohnishi H.**
Laparoscopic and endoscopic cooperative surgery for duodenal neuroendocrine tumor (NET) G1: Report of a case.
Int J Surg Case Rep. 2014;5:1021–1024.
- 261. Hirokawa F, et Al.**
Laparoscopic and endoscopic cooperative surgery for duodenal tumor resection.
Endoscopy. 2014;46 Suppl 1 UCTN:E26–E27.
- 262. Inoue H, Ikeda H, Hosoya T, Yoshida A, Onimaru M, Suzuki M, Kudo SE.**
Endoscopic mucosal resection, endoscopic submucosal dissection, and beyond: full-layer resection for gastric cancer with nonexposure technique (CLEAN-NET).
Surg Oncol Clin N Am. 2012;21:129–140.
- 263. The ESMO/European Sarcoma Network Working Group.**
Gastrointestinal stromal tumors: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up.
AnnOncol 2014;25 Suppl 3:iii21–iii26
- 264. 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
- 265. Tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST)**
Société savante des maladies et cancers de l'appareil digestif
- 266. Miettinen M, Sobin LH, Lasota J**
Tumeurs gastro-intestinales stromales de l'estomac: étude clinique, anatomopathologique, immunohistochimique et moléculaire de 1765 cas avec suivi à long terme.
J Surg Pathol. 2005 janvier; 29 (1): 52–68.

- 267. Miettinen M, Makhlouf H, Sobin LH, Lasota J**
Tumeurs stromales gastro-intestinales du jéjunum et de l'iléon: étude clinico-pathologique, immunohistochimique et génétique moléculaire de 906 patients avant l'Imatinib avec un suivi à long terme.
J Surg Pathol. 2006 avril; 30 (4): 477-89
- 268. Miettinen M, Lasota J**
Les tumeurs stromales gastro-intestinales – définition, caractéristiques génétiques cliniques, histologiques, immunohistochimiques et moléculaires et diagnostic différentiel.
Virchows Arch. 2001 janvier; 438 (1): 1-12.
- 269. Fletcher CD, et Al.**
Diagnostic des tumeurs stromales gastro-intestinales: une approche consensuelle.
Hum Pathol. 2002 mai; 33 (5): 459-65.
- 270. Miettinen M, Lasota J**
Les tumeurs stromales gastro-intestinales: pathologie et pronostic sur différents sites.
Semin Diagn Pathol. 2006 mai; 23
- 271. Demetri, G.D., et al.,**
NCCN Task Force report: update on the management of patients with gastrointestinal stromal tumors.
Journal of the National Comprehensive Cancer Network, 2010. 8(Suppl 2): p. S-1-S-41
- 272. Or JS, Gönen M, et Al.**
Développement et validation d'un nomogramme pronostique pour la survie sans récurrence après résection chirurgicale complète d'une tumeur stromale gastro-intestinale primitive localisée: analyse rétrospective.
Lancet Oncol. 2009 nov; 10 (11): 1045-52
- 273. Joensuu H, J Martin-Broto, T Nishida, P Reichardt, P Schöffski, Maki RG**
les stratégies de suivi pour les patients atteints de tumeur stromale gastro-intestinale traités avec ou sans Imatinib adjuvant après la chirurgie.
Eur J Cancer. 2015 août; 51 (12): 1611-7.
- 274. Joensuu H, P Reichardt, Eriksson M, Sundby Hall K, Vehtari A**
Tumeur stromale gastro-intestinale: une méthode permettant d'optimiser le moment du scanner dans le suivi des patients cancéreux.
Radiologie. 2014 avril; 271 (1): 96-103.

- 275. Choi H, et Al.**
Corrélation de la tomographie par ordinateur et de la tomographie par émission de positrons chez des patients atteints d'une tumeur stromale gastro-intestinale métastatique traitée dans un seul établissement avec du mésylate d'Imatinib: proposition de nouveaux critères de réponse à la tomographie par ordinateur.
J Clin Oncol. Le 1er mai 2007; 25 (13): 1753-9
- 276. Shinagare AB, JP Jagannathan, Kurra V, T urbain, Manola J, Choy E, Demetri GD, George S, NH Ramaiya**
Comparaison de la performance de divers critères de réponse tumorale dans l'évaluation de l'activité du Régorafénib dans les tumeurs stromales gastro-intestinales avancées après l'échec de l'Imatinib et du Sunitinib.
Eur J Cancer. Mars 2014; 50 (5): 981-6.
- 277. Demetri GD, et Al.**
Rapport du groupe de travail NCCN: mise à jour sur la gestion des patients atteints de tumeurs stromales gastro-intestinales.
J Natl Compr Canc Netw. 2010 avril; 8 Suppl 2 (): S1-41; quiz S42-4.
- 278. JC Trent, L. Ramdas, J. Dupart, K. Hunt, H., H. Macapinlac, E. Taylor et al.**
Effets précoces du mésylate d'Imatinib sur l'expression de la protéine 3 liant le facteur de croissance analogue à l'insuline et sur la tomographie par émission de positrons chez les patients atteints d'une tumeur stromale gastro-intestinale.
Cancer . 2006 ; 107: 1898-1908
- 279. Sabourin JC, et Al.**
Sarcomes digestifs : intérêt pronostique du grade histologique de la FNCLCC sur une série de 143 cas.
Ann Pathol 1999;19 : S78-9.
- 280. Bahlawane C, Schmitz M, Letellier E, Arumugam K, Nicot N, Nazarov PV, Haan S.**
Insights into ligand stimulation effects on gastro-intestinal stromal tumors signalling.
Cell Signal. 2017 Jan;29:138-149.
- 281. Khalikov DD, Akhmetzyanov FS, Petrov SV.**
Clinical and morphological characteristics of gastrointestinal stromal tumors
Arkh Patol. 2017;79(4):48-55
- 282. Miettinen M1, Lasota J.**
Gastrointestinal stromal tumors: review on morphology, molecular pathology, prognosis, and differential diagnosis.
Arch Pathol Lab Med. 2006 Oct;130(10):1466-78

قسم الطبيب

أقسم بالله العظيم

أن أراقب الله في مهنتي.

وأن أصون حياة الإنسان في كافة أطوارها في كل الظروف

والأحوال باذلة وسعي في إنقاذها من الهلاك والمرض

والألم والقلق.

وأن أحفظ للناس كرامتهم، وأستر عورتهم، وأكتم سرهم.

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

للصالح والطالح، والصديق والعدو.

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

وأن أوقر من علمني، وأعلم من يصغرني، وأكون أختاً لكل زميل في المهنة

الطبية متعاونين على البر والتقوى.

وأن تكون حياتي مصداق إيماني في سرّي وعلانيتي، نقيّة مما يشينها تجاه

الله ورسوله والمؤمنين.

والله على ما أقول شهيدا

أطروحة رقم 025

سنة 2019

الأورام السدوية المقدية المقوية: خبرة مصلحة جراحة الجهاز الهضمي بين 2006 و 2018

الأطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم 2019/02/08

من طرف

السيدة: أيت الصوابني سارة

المزداة في 14 يونيو 1993 بالدار البيضاء

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية:

الأورام السدوية - تشخيص - علاج - جراحة

اللجنة

الرئيس

المشرف

الحكام

السيد ب. فينش

أستاذ في الجراحة العامة

السيد خ. الرباني

أستاذ في الجراحة العامة

السيد ع. اللوزي

أستاذ في الجراحة العامة

السيدة م. الخشاني

أستاذة في علم المعالجة بالإشعاع

