



Royaume du Maroc المملكة المغربية

كلية الطب والصيدلة
FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

ANNÉE 2021

THÈSE N° 233/21

APPORT DE L'IMATINIB DANS LE TRAITEMENT DES TUMEURS STROMALES GASTRO-INTESTINALES MÉTASTATIQUES

Expérience du service d'oncologie à l'Hôpital militaire Moulay Ismail
de Meknès

(A propos de 14 cas)

THÈSE

PRESENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 17/06/2021

PAR

Mlle. NASSIRI Nada

Née le 05 Février 1993 à MEKNES

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

MOTS-CLÉS

GIST-Métastases- Imatinib-Evolution

JURY

M. CHOHO ABDELKRIM.....	PRÉSIDENT
Professeur agrégé de Chirurgie viscérale	
M. FETOHI MOHAMED.....	RAPPORTEUR
Professeur agrégé d'Oncologie Médicale	
M. BAZINE AZIZ.....	JUGES
Professeur agrégé d'Oncologie Médicale	
M. HASBI SAMIR.....	
Professeur agrégé de Chirurgie viscérale	
M. TOREIS MEHDI	MEMBRE ASSOCIE
Professeur Assistant d'Oncologie Médicale	

Royaume du Maroc المملكة المغربية

DÉDICACES

Je dédie cette thèse:

À mes chers parents avec tout mon amour,

Votre regard bienveillant sur moi et vos prières m'ont aidée à être la personne que je suis aujourd'hui, enracinée dans le sol et la tête en hauteur, pleines de rêves à réaliser.

Vous avez toujours été là, vous l'êtes encore et je sais que vous le serez à jamais. Je veux vous dire Merci. Du plus profond de mon cœur. Merci pour votre patience, votre soutien, vos sacrifices, votre amour, vos valeurs, votre éducation. Je vous dois tout ce que je suis aujourd'hui et je vous promets aussi que, même si jamais je ne pourrai vous apporter autant, je serai toujours là. Envers et contre tout.

Sachez que vous êtes les personnes les plus importantes de ma vie, et je pense à vous dans chacune de mes décisions, vous m'accompagnez partout où je vais dans mon cœur.

Je mets entre vos mains, le fruit de longues années d'études, de longs mois de travail et de longs jours d'apprentissage.

Je dédie cette thèse en premier à mon père Abderrahmane ;

Tu es à mes yeux l'exemple du père parfait. Merci pour tes sacrifices, tu as consacré ta vie à tes quatre filles, pour leur confort, leur bien-être et leur éducation, et j'espère qu'on a pu être à la hauteur de tes espérances. Sans toi, et ton soutien, je n'aurais jamais pu en arriver là aujourd'hui et je te serais à jamais reconnaissante. Saches que je suis fière de la personne que tu es, et des valeurs que tu nous as inculquées, merci de nous avoir éduquées aussi dignement et de nous avoir toujours poussé vers le haut.

À ma très chère mère Amina,

Merci d'être la maman tendre et aimante que tu es, tu es la lumière de nos vies, une source inépuisable de tendresse, de patience, et de sacrifices. Tu as été, es et sera toujours mon exemple. Tous les mots ne pourraient témoigner ma gratitude, mon amour éternel et ma considération face à ton dévouement depuis toute petite.

En témoignage de ma reconnaissance, de mon profond amour, je te dédie le fruit de ces longues années de travail durant lesquelles tu as été ma première supportrice.

Je t'aime Maman...

À la mémoire de ma grand-mère Nouria Himmich,

Rien au monde ne pourrait combler le vide que tu laisses aujourd'hui. J'espère que tu es fière de moi là où tu es. Tes prières m'ont accompagnée toute ma vie, aujourd'hui c'est moi qui prie tous les jours que ton âme repose en paix. Faire ce travail dans l'hôpital où tu es décédée me remplit d'émotions. Je penserais à toi tous les jours de ma carrière médicale, face à chaque patient, faisant honneur à l'image de la femme forte que tu étais.

Tu me manques Mima.

À mes adorables sœurs,

À ma douce Douae, mon beau-frère Reda, et mon neveu Yanis,

Tu es pour moi un exemple de sagesse et de bienveillance, merci d'être la grande sœur exemplaire que tu es, et aujourd'hui une parfaite maman de mon adorable petit neveu qui a illuminé nos vies. Tu as toujours été là pour moi et le sera toujours. Je remercie Dieu de t'avoir dans ma vie ainsi que ta petite famille, et je vous souhaite tout ce qu'il y a de meilleur dans la vie.

J'espère que vous trouverez, dans ce travail, l'expression de toute l'affection que j'ai pour vous.

Avec beaucoup d'amour ...

À ma sœur jumelle Hind,

Ma moitié, celle avec qui j'ai tout partagé, mes moments de joie et de peine, des moments de complicité, des fous rires qu'on est les seules à comprendre. La vie a mis une distance entre nous mais elle ne se mesure qu'en kilomètres, ta place reste et restera prédominante dans ma vie à jamais. Tu es la personne qui me comprend le mieux malgré nos différences. Je suis très chanceuse de partager cette vie avec toi et je te remercie de m'avoir toujours soutenue dans mes moments difficiles.

En témoignage de l'amour et de l'attachement que j'éprouve pour toi, je te dédie ce travail en te souhaitant une vie pleine de bonheur et de joie.

Avec beaucoup d'amour ...

À ma petite sœur Kenza,

Au trésor de la famille Knizou. Je t'ai vu grandir et devenir la petite femme que tu es, dont je suis extrêmement fière, tu m'inspires énormément et je suis convaincue que tu accompliras de grandes choses. Merci d'avoir été à mes côtés durant ces longues années d'étude. Tu as beau grandir, tu resteras toujours notre bébé qu'on affectionne particulièrement.

En témoignage de ma profonde tendresse et reconnaissance, je te dédie ce modeste travail.

Avec beaucoup d'amour...

À la famille Rami,

À Baba Hassan, mes tantes et oncles Fouad et Slaviça, Ouafae et Hamid, Rajae et Abdenbi, Aziz, Moha et Souad, Zouhair et Amal,

Je suis très heureuse d'avoir une aussi belle famille, je chéris chaque moment que je passe en votre compagnie. Je suis très fière de l'effort que vous faites pour rester unis, Mima peut reposer en paix grâce à vous. Une spéciale dédicace à Hbib Jo, qui m'a encouragée à me lancer dans cette aventure.

En témoignage de ma reconnaissance, de mon respect et de ma profonde gratitude, je vous dédie cette thèse.

À mes chères cousines et cousin,

Khaoula, Sarah, Myriam, Yasmine, Selma, Sonia, Lina, Inès,
Sophia, Rhita et Rim, Taha

Je vous remercie d'avoir toujours été là pour moi, de m'avoir soutenue et encouragée. Je n'aurais pas pu demander de meilleurs cousines, notre complicité et nos moments passés ensemble me sont précieux et resteront à jamais gravés dans mon cœur.

En témoignage de l'amour et de l'attachement que j'éprouve pour vous, je vous dédie ce travail en vous souhaitant une vie pleine de bonheur et de joie. Je vous aime.

À la famille Nassiri,

À la mémoire de mes grands-parents Sid El Hadi Nassiri et
Laaziza Bennani,

Ma tante Maria et son défunt mari,

Mes tantes Bouchra, Khadija, Amina, Souad et leurs conjoints,

Mes oncles Anis et Abdelhak et leurs conjointes,

Mes cousins et cousines,

En témoignage de ma reconnaissance, de mon respect et de
ma profonde gratitude, je vous dédie cette thèse.

À mes copines,

Lina, Ghita, Meryem, Zineb Y et Zineb A,

Cette nouvelle étape me remplit d'émotions au moment
d'écrire ce message...

Cela fait déjà plusieurs années que vous faites partie intégrante
de ma vie.

Je tenais à vous remercier d'avoir été là pour moi, de m'avoir
encouragée à tirer le meilleur de moi-même durant ces années.

Pour toutes ces merveilleuses années passées à vos côtés,
vous avez une grande place dans mon cœur.

En témoignage à nos amitiés, je tiens à vous dédier ce travail.
Avec beaucoup d'Amour ...

À tous mes amis,

Myriam T, Zoubeir, Nizar, Oualid, Simo B, Asmae, Anas, Omar, Simo L, Balkis, et toutes les personnes qui ont occupé une place importante dans ma vie...

Pour votre amitié, pour tous les souvenirs et les bons moments que j'ai eu la chance de passer en votre compagnie. Ces années resteront gravées à jamais dans mon cœur.
En témoignage de mes amitiés les plus sincères.

À tous mes patients,

Pour votre confiance

À tout le personnel des Services,

Du Chu Hassan 2, de L'hôpital Ibn El Khatib, L'hôpital Omar Drissi, L'hôpital Necker et l'Hôpital Saint Antoine.

À tous mes enseignants,

Mes maîtres d'externat et d'internat de la faculté de médecine et de pharmacie de Fès.

En témoignage de ma profonde gratitude pour l'enseignement et les conseils qu'ils nous ont prodigués.

À tous mes collègues et amis de la faculté de médecine de Fès.

**À tous ceux qui ont contribué de près ou de loin à l'élaboration
de ce travail.**

**À tous ceux qui me sont chers et que j'ai involontairement omis
de citer.**

À tous ceux dont l'oubli du nom n'est pas celui du cœur.

REMERCIEMENTS

À notre Maitre et Président du Jury

Monsieur le médecin chef colonel,

CHOHO Abdelkrim

Chef de Service de chirurgie viscérale– Hôpital militaire Moulay
Ismail de Meknès

Vous m’avez fait le grand honneur d’accepter la présidence de
cette thèse.

Vous nous avez fait profiter de votre enseignement
remarquable et hautement instructif.

Votre immense culture, votre étonnante intuition clinique, vous
font de plus en plus admirer.

Vos qualités humaines et scientifiques ont toujours suscité
notre admiration et nous serviront d’exemple dans l’exercice de
notre profession.

Permettez-moi de vous exprimer ma sincère reconnaissance
et ma grande estime.

Grand merci

À notre Maitre et rapporteur de thèse,

Monsieur le médecin chef colonel,

FETOHI Mohamed,

Chef de service d'oncologie médicale– Hôpital militaire

Moulay Ismail de Meknès

A qui je dois l'idée de ce travail, vous m'avez aidé et suivi minutieusement dans la réalisation de ce travail, y consacrant beaucoup de votre temps.

Un Maitre admiré par tous, et réputé pour votre rigueur, compétence, et vos qualités humaines, nous avons été très impressionnés par votre grande modestie et votre simplicité.

Vos précieuses directives nous ont été d'un grand secours afin de mener à bien ce travail.

J'ai pour vous, cher maître, l'estime et l'admiration qu'imposent votre compétence, votre sérieux, votre dynamisme et votre gentillesse sans limite.

Les mots nous manquent pour vous exprimer toute notre gratitude, veuillez toutefois accepter nos sincères remerciement.

En reconnaissance des efforts que vous avez fournis en dirigeant ce travail avec autant de sympathie, et en espérant être digne de votre confiance, veuillez trouver ici l'expression d'un très grand respect.

Grand merci.

À notre Maître et Juge,

Monsieur le Professeur,

BAZINE Aziz

Service d'oncologie médicale – Hôpital militaire Moulay Ismail
de Meknès

Nous sommes très sensibles à l'honneur que vous nous faites
en acceptant de juger cette thèse.

Nous avons toujours été impressionnées par votre ardeur au
travail et par vos conseils.

Nous avons eu l'occasion d'apprécier l'acuité de votre esprit
pédagogique et la richesse de votre savoir.

Veillez trouver dans ce travail le témoignage de notre profond
respect, de notre gratitude et de notre reconnaissance.

À notre Maître et Juge,

Monsieur le Professeur

HASBI Samir

Service de chirurgie viscérale– Hôpital militaire Moulay Ismail
de Meknès

Nous vous sommes très reconnaissantes d'avoir accepté de
faire partie de ce jury.

Vos hautes qualités humaines et professionnelles ainsi que
votre sérieux ont toujours suscité notre profond respect.

Nous avons toujours trouvé auprès de vous un accueil
chaleureux.

Nous vous prions de trouver ici le témoignage de notre
profonde admiration

À notre maitre et juge de thèse,

Monsieur le Professeur,

TOREIS Mehdi

Service d'oncologie médicale– Hôpital militaire Moulay Ismail
de Meknès

Vous nous faites un grand honneur de siéger au sein de notre respectable jury. Nous vous sommes très reconnaissante de nous avoir accompagnée dans ce travail, vous avez été d'une aide précieuse. Nous avons apprécié votre rigueur, votre gentillesse et nous vous portons une grande considération pour vos qualités humaines et votre compétence professionnelle.

Que ce travail soit pour nous l'occasion de vous exprimer notre gratitude et notre profond respect.

SOMMAIRE :

LISTE DES ABRÉVIATIONS	7
LISTE DES TABLEAUX	10
LISTE DES FIGURES	12
INTRODUCTION	17
HISTORIQUE DES GIST	20
I.L'historique de l'identification des GIST :.....	21
1.Rappel sur la structure histologique commune de la paroi digestive : les quatre couches :	21
2.Les tumeurs mésenchymateuses du tube digestif :.....	24
3.Histoire et critères d'identification des GIST :	27
4.L'origine cellulaire des cellules interstitielles de Cajal et des cellules des tumeurs stromales :	35
PATHOGÉNIE DES GIST	37
I.Pathogénie des GIST : rôle central de la protéine KIT :	38
1.Protéine KIT : marqueur fondamental des GIST :	39
2.Le cas particulier des GIST KIT négatives :.....	42
3.Mutations des gènes Kit et Pdgfra et induction de la cancérogenèse des GIST :	42
4.KIT : une cible thérapeutique :	47
ANATOMIE PATHOLOGIE	49
I. Caractéristiques macroscopiques et histologiques des GIST :	50
1. Caractéristiques macroscopiques des GIST :	50
2. Caractéristiques histologiques des GIST :	53
II. Caractères immunohistochimiques des GIST :.....	54
1. La protéine KIT (CD 117) :.....	54
2. La protéine CD34 :	57

3. PDGFRA :.....	58
4. Les nouveaux marqueurs potentiels des GIST : les protéines DOG1 et PKC :	59
5. Autres marqueurs :	60
6. Conclusion :	63
III. Caractéristiques génétiques et moléculaires des GIST :.....	66
1. Mutations oncogéniques du récepteur KIT :.....	67
2. Mutations oncogéniques du récepteur PDGFRA :	75
3. Particularité des GIST de type sauvage :	76
4. Conclusion :	77
PATIENTS ET MÉTHODES	79
I. Cadre et intérêt de l'étude :	80
II. Critères d'inclusion :	80
III. Critères d'exclusion :	81
IV. Recueil des données :	81
V. Considérations éthiques :	82
RÉSULTATS	83
I. Le profil épidémiologique :	84
1. Le nombre total des patients :	84
2. Incidence des cas selon l'année :	84
3. Sexe :	85
4. Âge :	85
5. Couverture sanitaire :	86
6. Antécédents :	87
II. Aspects cliniques :	88
1. Mode de découverte et délai de consultation :	88
2. Signes fonctionnels :	90

3. L'examen clinique :.....	91
4. Siègne de la tumeur primitive :.....	93
III. Données paracliniques :.....	94
1. Bilan biologique :.....	94
2. Bilan radiologique:.....	95
3. Endoscopie :.....	97
4. Anatomopathologie :.....	98
IV. Métastases :.....	101
V. Traitement :.....	102
1. Chirurgie :.....	102
2. Traitement médical :.....	103
VI. Survie :.....	102
DISCUSSION	106
I. Épidémiologie:.....	107
1. Incidence:.....	107
2. Sexe:	109
3. Age :	111
4. Facteurs favorisants:.....	112
5. Conclusion:	113
II. Données cliniques:.....	115
1. Mode de découverte:	115
2. Délai de consultation :.....	115
3. Signes et symptômes:	116
4. L'examen Clinique:.....	118
5. Localisation anatomique des GIST :.....	119
6. Localisation des métastases des GIST :	124
III. Données paracliniques:.....	126

1. Bilan biologique:.....	126
2. Bilan radiologique:.....	127
3. Endoscopie:.....	139
4. Diagnostic histologique:.....	141
IV. Prise en charge thérapeutique:.....	147
1. L'Imatinib : traitement standard de 1 ^o ligne	148
2. Thérapeutiques ciblées :	162
3. Autres molécules:.....	163
4. Alternatives thérapeutiques:	164
5. Chirurgie:	165
6. Embolisation artérielle des métastases hépatiques :	166
7. L'injection d'alcool sous guidage endoscopique :	167
V. Suivi et surveillance :	168
VI. Évaluation des GIST :	173
1. Rémission:	173
2. Progression :	176
3. Récidives locales ou métastatiques :.....	177
VII. Facteurs pronostics :	179
1. Facteurs anatomopathologiques :.....	179
2. Facteurs génétiques :	180
3. Facteurs radiologiques :.....	186
4. Indice d'immuno-inflammation systémique (SII):.....	188
VIII. Survie :	189
CONCLUSION	190
RÉSUMÉ	191
ANNEXES	202
BIBLIOGRAPHIE	212

LISTE DES ABRÉVIATIONS:

ATP:Adénosine triphosphate

ARN: Acideribonucléique

AKT: Protéine kinase B

BANK1: B Cell Scaffold Protein With Ankyrin Repeats 1

CD117:Cluster of differentiation 117

CD34: Cluster of differentiation 34

CYP3A4: Cytochrome P450 3A4

CDKN2A: Cyclin dependent kinase inhibitor 2A

DOG1:Discovered on Gastrointestinal stromal tumors protein

DMT: Dose maximale tolérable

ECT : Contrast-enhanced CT

EGIST: Extragastrointestinal stromal tumors

EUS: Écho-endoscopie

FISH: Hybridation in situ fluorescente interphase

FDA: Food and Drug Administration

GIST: Gastrointestinal stromal tumors

GFAP: Glial Fibrillar Acidic protein

HAE : Hepatic artery embolisation

ICC: Interstitial cells of Cajal

KIT: Tyrosine kinase inhibitor

KRAS: Kirsten's rat sarcoma viral oncogene homolog

LOH: Loss of constitutional heterozygosity

M-CSF: Macrophage colony-stimulating factor

MAKP: Mitogen-activated protein kinase

NF1: Neurofibromatose de type 1

NFS : Numération de formule sanguine

NCCN: National comprehensive cancer network

NRF2: Nuclear Respiratory Factor

NPRL: Nucleotide sequence of the neutral protease gene

NCBI: National Center for Biotechnology Information

OXPHOS : Oxidative phosphorylation

OS: Overall survival

PDGFRA: Platelet-derived growth factor receptor A

PGC1: Peroxisome proliferator-activated receptor gamma
coactivator 1-alpha

Pi3 Kinase: Protéine i3 Kinase

PKC: Protéine kinase C

PTEN: Phosphatase and TENsin homolog gene

RICTOR: Rapamycin–insensitive companion of mammalian target
of rapamycin

RECIST: Response assessment criteria in solid tumors

RTK : Récepteurs à activité tyrosine kinase

RB1 : RB TranscriptionalCorepressor 1

RFS: Relapse Free survival

SNAIL: Zinc fingerprotein

SG : Survie globale

SSP : Survie sans progression

STAT: Transducers and activators of transcription signals

SMA: Smooth muscle actin

SDH : Succinate deshydrogenase

SSP: Survie sans progression

SCF: Stem cell factor

SEL: Subepithelialmalignantlesions

TFAM: Mitochondrial transcription factor A

TTP: Temps de progression de la tumeur

TSG : Gènes supresseurs de tumeurs

TACE:Transarterialchemoembolization

TBS : Tuberous sclerosis complex

TP53: Tumor protein 53

TPx2: Targeting protein for Xklp2

VEGFR: Vascular endothelial growth factor receptor

LISTE DES TABLEAUX:

Tableau 1 : Les quatre couches de la paroi du tube digestif	23
Tableau 2 : Tumeurs mésoenchymateuses de l'estomac	26
Tableau 3: Terminologie des tumeurs stromales gastro- intestinales:.....	34

Tableau 4 : Profil immunohistochimique des principales tumeurs à cellules fusiformes rencontrés dans le tractus digestif	65
Tableau 6. Épidémiologie des GIST reportée au cours des études	114
Tableau 7. Les effets secondaires communs des inhibiteurs à tyrosine kinase approuvé dans le traitement des GIST	157
Tableau 8 . Revue de la littérature sur la survie des patients après l'échec de la première ligne d'imatinib et de la deuxième ligne de sunitinib.	167
Tableau 9. Les types de mutation commun des GIST, le pronostic et la thérapie adjuvante	184

LISTE DES FIGURES:

Figure 1 : Histologie générale de la paroi du tube digestif(9)	24
Figure 2. Structure et activation physiologique du récepteur KIT...	41
Figure 3. la voie de signalisation des facteurs de croissance	41
Figure 4. Activation anarchique du récepteur KIT dans les GIST	46
Figure 5. Activation variable de MAPK p42 / 44 dans les GIST.....	47
Figure 6. Caractéristiques pathologiques brutes des GIST.....	52
Figure 7. Gist avec caractéristiques épithéloïdes, coloration positive CD117, ob 20x	56
Figure 8. Tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST), estomac, EUS-FNA : diffusément positif pour CD34, renforcement membranaire bien marqué (IHC, x40).	58
Figure9. Le diagramme de diagnostic des GIST par coloration immunohistochimique et analyse génétique.	65
Figure 10. Séquençage PCR des mutations KIT et PDGFRA	67
Figure 11. Distribution des mutations primaires de la tyrosine kinase KIT et PDGFRA dans la tumeur stromale gastro-intestinale	74

Figure 13. Incidence des cas selon les années	84
Figure 14. Répartition des cas selon le sexe	85
Figure 15. Répartition des cas selon l'âge	86
Figure 17. Répartition selon le mode de découverte	89
Figure 18. Délai diagnostique des patients de notre série	90
Figure 20. Distribution des patients selon OMS	92
Figure 22. Répartition des malades selon le site de la tumeur primitive.....	93
Figure 24. Répartition des malades selon le type cellulaire.....	99
Figure 28. Comparaison du sexe ratio entre les différentes séries	110
Figure 29. Comparaison de l'âge moyen entre les différentes séries	112
Figure30. Localisation anatomique des GIST(.....	121
Figure 31. <i>Échantillons chirurgicaux GIST</i>	122
Figure 32. Répartition de la localisation anatomique des tumeurs GIST par cohorte d'étude	123

Figure 33. Nombre absolu de patients atteints de GIST par emplacement anatomique à travers les études	123
Figure 34. Localisation des métastases des GIST	126
Figure 35. Imagerie barytée chez un homme de 48 ans présentant une tumeur stromale gastro-intestinale dans le jéjunum.	129
Figure 36. Échographie abdominale d'un homme de 46 ans présentant une tumeur stromale gastro-intestinale et une métastase hépatique.	131
Figure 37. Échographie avec produit de contraste chez une femme de 70 ans présentant une tumeur stromale gastro-intestinale jéjunale et des métastases hépatiques.....	132
Figure 38. TDM avec produit de contraste chez un homme de 60 ans atteint d'une tumeur stromale gastro-intestinale.....	135
Figure39. TDM C+ chez une femme de 72 ans présentant une tumeur stromale gastro-intestinale gastrique	136
Figure 40.Tomographie assistée par ordinateur avec contraste chez une femme de 70 ans présentant des métastases hépatiques d'une tumeur stromale gastro-intestinale jéjunale	136

Figure 41. Imagerie par résonance magnétique à écho de spin rapide pondéré en T2 (IRM T2–w FSE) chez une femme de 57 ans présentant une tumeur stromale gastro-intestinale jéjunale et des métastases hépatiques.....	137
Figure 42. Images endoscopiques de lésions sous-épithéliales qui ne peuvent être diagnostiquées qu'avec les résultats de l'échographie endoscopique et leurs images spécifiques d'échographie endoscopique.	Error! Bookmark not defined.
Figure43. — Aspects histologiques des GIST:	146
Figure 44. Structure chimique du mésylate d'Imatinib	152
Figure 45. Imagerie par résonance magnétique à écho de spin rapide pondéré en T2 (IRM T2–w FSE) chez une femme de 57 ans présentant une tumeur stromale gastro-intestinale jéjunale et des métastases hépatiques	173
Figure 46. Modèle de progression génomique des tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST).....	179
Figure 47. Altérations génétiques et modulations de l'expression des gènes liés à la voie PI3K.	185

INTRODUCTION

Les tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST) sont les sarcomes les plus courants du tractus gastro-intestinal et englobent la plupart des tumeurs précédemment classées comme tumeurs des muscles lisses gastriques et intestinaux (1).

Les GIST sont généralement présents chez les adultes de plus de 40 ans (âge médian 55-60 ans) et seulement exceptionnellement chez les enfants. Ils se développent à partir des cellules interstitielles de Cajal. Ils affectent tous les segments du tube digestif. Une grande majorité des GIST surviennent dans l'estomac (60-70%) ou l'intestin grêle (25-35%). Le côlon, le rectum, l'appendice (ensemble 5%) et l'œsophage (2-3%) sont des sites rares. Certains GIST sont primaires dans l'épiploon, le mésentère ou le rétropéritoine, sans rapport avec le tube digestif tubulaire, mais la plupart des GIST dans ces sites sont des métastases d'origine gastrique ou intestinale(1)(2).

Les deux symptômes les plus souvent révélateurs sont un saignement digestif occulte, diagnostiqué dans le contexte d'une anémie ferriprive, ou extériorisé, lorsque la tumeur est ulcérée et

des douleurs ou une gêne abdominale non spécifique. Les tumeurs, notamment du grêle, peuvent se révéler de manière aiguë par un syndrome obstructif, plus rarement un hémopéritoine (3)(4).

Le diagnostic des GIST est dans un premier temps présomptif basé sur des critères endoscopiques, écho-endoscopiques ou radiologiques. La TDM abdominopelvienne est considérée comme la méthode d'imagerie de référence pour le bilan d'extension(5).

Cependant la confirmation du diagnostic de GIST est uniquement histologique, sur biopsie ou pièce opératoire, sous forme de cellules fusiformes hautement cellulaires ou des tumeurs mésenchymateuses épithéloïdes, la morphologie dépend quelque peu du site (6).

Des mutations dans le gène Kit sont présentes dans 86% des cas et dans le gène PDGFR dans 15% des cas. Le marqueur CD 117 est présent dans 95% des cas, critère diagnostique majeur, commun à ces tumeurs. La chirurgie est le traitement standard des formes localisées. L'inhibiteur de la tyrosine kinase, l'imatinib, est standard dans les tumeurs stromales gastro-intestinales métastatiques de première intention, ainsi que dans le traitement

adjuvant après la chirurgie. Le sunitinib est le standard en deuxième ligne (2).

L'identification spécifique du GIST est devenue de plus en plus importante car un inhibiteur de tyrosine kinase sélectif pour le kit, l'imatinib, commercialement connu sous le nom de GlaiVe / Glivec (Novartis Pharma, Bâle, Suisse), s'est révélé prometteur dans le traitement des tumeurs non résécables et métastatiques (6).

L'objectif de notre travail est de mettre un point sur l'apport de l'imatinib dans le traitement de ces tumeurs gastro-intestinales métastatiques. A savoir la cible thérapeutique, l'efficacité, le suivi et la progression sous Imatinib ainsi que la survie chez les patients de notre série, à travers une étude rétrospective et descriptive à partir des données recueillies des archives du service d'oncologie de l'hôpital militaire Moulay Ismail de Meknès sur une période allant de Janvier 2015 à Décembre 2020.

HISTORIQUE DES GIST

I. L'historique de l'identification des GIST :

1. Rappel sur la structure histologique commune de la paroi digestive : les quatre couches :

Le tractus gastro-intestinal contient quatre couches: la couche la plus interne est la muqueuse, en dessous se trouve la sous-muqueuse, suivie de la muscularis propria et enfin, de la couche la plus externe – l'adventice. La structure de ces couches varie, dans différentes régions du système digestif, en fonction de leur fonction (Fig.1) (Tableau 1):

a)La muqueuse : constituée de trois couches successives.

Un épithélium de revêtement (simple ou pluristratifié selon la fonction de l'organe), incluant le tissu glandulaire, une couche sous-jacente de tissu conjonctif lâche appelé lamina propria, qui fournit un soutien vasculaire à l'épithélium et contient souvent des glandes muqueuses. Les produits de la digestion passent par ces capillaires. On y trouve également souvent des follicules lymphoïdes et des plasmocytes. Enfin, une fine double couche de muscle lisse est souvent présente

appelée la musculeuse muqueuse délimite la muqueuse et permet le mouvement de cette dernière.

b)La sous-muqueuse : Elle est composée de tissu conjonctif lâche vascularisé et innervé, avec des gros vaisseaux sanguins, des lymphatiques, des nerfs et également des glandes sécrétrices de mucus.

c)La musculeuse : tunique épaisse constituée généralement de deux couches de tissu musculaire lisse , la couche intérieure est circulaire et la couche extérieure est longitudinale. Ces couches de muscles lisses sont utilisées pour le péristaltisme (ondes rythmiques de contraction), pour faire descendre la nourriture dans l'intestin.

d)La séreuse (ou adventice) : couche la plus externe de tissu conjonctif lâche (emballage) – recouverte par le péritoine viscéral, elle a un rôle protecteur. Elle contient des vaisseaux sanguins, des lymphatiques et des nerfs. On parle d'adventice au niveau de l'œsophage puis de séreuse au niveau des organes du tube digestif qui sont relativement mobiles (estomac, intestins) (7).

Tableau 1 : Les quatre couches de la paroi du tube digestif (8)

1. Muqueuse	Épithélium	De nature et structure variée (malpighien/glandulaire), séparé du chorion par une membrane basale
	Chorion (lamina propria)	Tissu conjonctif
	Musculaire muqueuse (muscularis mucosae)	Cellules musculaires lisses
2. Sous muqueuse		Tissu conjonctif, nerfs (plexus sous muqueux de Meissner)
3. Musculeuse		Cellules musculaires lisses en couches épaisses Nerfs (plexus myentérique d'Auerbach) et cellules de cajal
4. Adventice ou sous-séreuse		Tissu conjonctif
Séreuse éventuelle		Péritoine viscéral

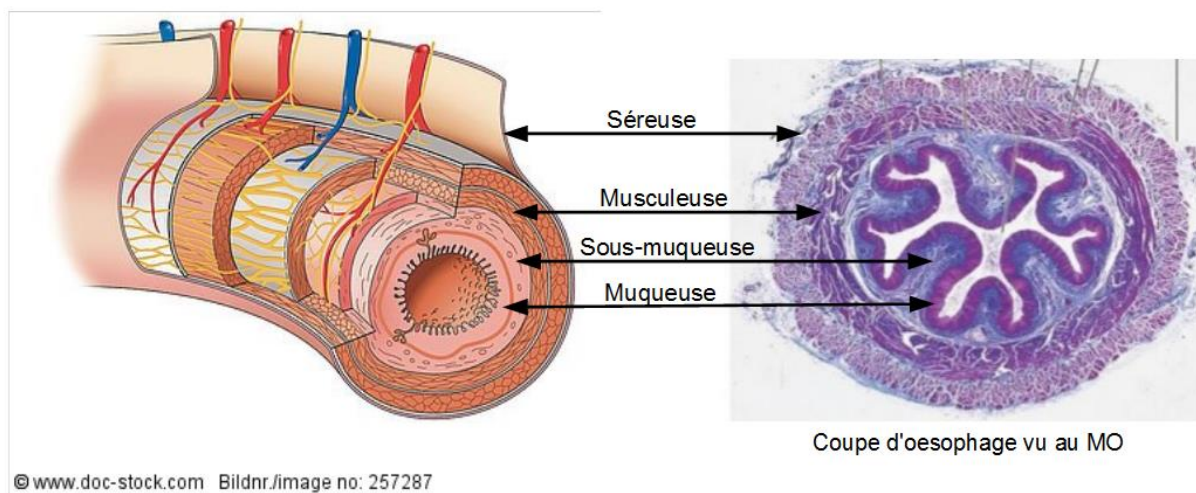


Figure 1 : Histologie générale de la paroi du tube digestif (9)

2. Les tumeurs mésenchymateuses du tube digestif :

Les tumeurs sous-muqueuses gastriques sont découvertes dans la majorité des cas lors d'un examen endoscopique de l'estomac qui permet d'observer une masse à développement sous muqueux avec ou sans atteinte de la muqueuse (10).

Les tumeurs mésenchymateuses du tube digestif sont caractérisées par leur faible fréquence et leur diversité morphologique. Grâce à l'apport de l'immunohistochimie et de la biologie moléculaire, elles sont actuellement mieux classées et dominées par les tumeurs stromales, définies sur le plan morphologique par une prolifération de cellules le plus souvent

fusiformes exprimant habituellement, mais non constamment, la protéine c-Kit qui doit être utilisée devant toute tumeur mésenchymateuse du tube digestif. Elles regroupent également les leiomyomes dont le potentiel évolutif était incertain, les leiomyosarcomes, les schwannomes d'évolution en règle générale bénigne, les tumeurs desmoïdes et d'autres diagnostics plus rares (11).

Les tumeurs sous-muqueuses gastriques regroupent des tumeurs que l'on peut classer en tumeurs mésenchymateuses ou non mésenchymateuses, bénignes ou malignes (10).

La nouvelle classification des tumeurs mésenchymateuses proposée par l'OMS en 2000 est une classification anatomopathologique qui repose sur une description morphologique des tissus et l'immunohistochimie (Tableau 2).

Tableau 2 : Tumeurs mésenchymateuses de l'estomac (10)

Tumeurs stromales (GIST)	Issues des cellules de Cajals (pace maker digestif), ce sont des tumeurs à cellules fusiformes ou épithélioïdes ; en immunohistochimie, elles sont habituellement positives pour c-kit (90 %), CD34 (70 à 80 %), SMA (smooth muscle actin) (30 à 40 %), et négative pour la desmine et la protéine S-100 (<5 %).
Gastrointestinal autonomic nerve tumor (GANT)	Elles appartenaient à la classification de l'OMS en 2000 mais s'il s'agit de variantes de tumeurs stromales typiques.
Léiomyomes et léiomyosarcomes	Tumeurs paucicellulaires à cellules fusiformes habituellement positives pour l'actine (SMA), la desmine, la h-caldesmon et négatives pour le c-kit et le CD-34.
Schwannomes	Tumeurs à zones fusocellulaires entourées d'une couronne lymphoïde positives pour la protéine S-100 et négatives pour c-kit, et le SMA et la desmine.

Tumeurs glomiques	Tumeurs vasculaires avec en immunohistochimie une positivité pour la h-caldesmone, le SMA et les protéines membranaires comme la laminine et le collagène de type IV. Le CD-34 et le c-kit sont habituellement négatifs.
Lipomes	Tumeurs à cellules adipeuses matures
Tumeurs à cellules granuleuses	Tumeurs à cellules fusiformes ou polygonales compactes avec en immunohistochimie une positivité pour la protéine S-100.
Kaposi	Tumeurs vasculaires survenant dans un contexte d'immunodéficience.

3. Histoire et critères d'identification des GIST :

En 1941, deux scientifiques nommés Golden et Stout s'étaient fortement intéressés aux tumeurs des tissus conjonctifs situées au niveau du tube digestif. Ces tumeurs stromales issues du tractus intestinal étaient classifiées en tant que néoplasme des muscles lisses (12).

Au cours des années suivantes, d'autres chercheurs comme Martin, Brown et Pike ont travaillé sur les tumeurs rares du tube

digestif. Progressivement, le nom et la classification de ces dernières ont évolué en fonction de l'état d'avancement des recherches. Cependant, ces tumeurs rares étaient classifiées selon plusieurs entités. Il était donc possible de trouver des GIST classifiées en tant que « néoplasies leiomyomateuses » ou « leiomyoblastomes », et leiomyosarcome dans les travaux des années 60. En 1960, le microscope électronique a permis d'améliorer les recherches et a montré que les particularités des muscles lisses n'étaient observées qu'occasionnellement dans ces tumeurs remettant en question l'origine musculaire de ces tumeurs(12).

Jusque dans les années 1980, les tumeurs mésenchymateuses digestives étaient classées en deux grands groupes : les tumeurs des cellules musculaires lisses, incluant les léiomyomes, les léiomyosarcomes, et les schwannomes. La distinction entre les deux groupes se faisait sur des arguments morphologiques, peu sensibles et peu spécifiques. Malgré ses limites, le diagnostic différentiel entre ces deux groupes de tumeurs était important d'un point de vue clinique : en effet, les tumeurs classées comme tumeurs musculaires lisses étaient considérées comme

potentiellement malignes alors que les lésions classées comme schwannomes étaient habituellement bénignes (13).

Au début des années 1980, la généralisation des techniques immunohistochimiques a permis d'espérer pouvoir disposer de moyens simples pour identifier et classer de manière précise et objective les tumeurs mésenchymateuses digestives, en se fondant sur leur profil d'expression de marqueurs de différenciation cellulaire, musculaires lisses ou schwanniens. Cependant, cet espoir a été globalement décevant, notamment en raison de l'hétérogénéité d'expression de ces marqueurs, de leur fréquente co-expression au sein d'une même tumeur, enfin de leur absence complète d'expression dans certaines lésions (phénotype nul) (12).

Cela a conduit Mazur et Clark à suggérer le système nerveux entérique comme origine possible et à introduire un terme plus générique "tumeur stromale" pour désigner des tumeurs gastriques morphologiquement classées comme léiomyomes, mais de phénotype nul, c'est-à-dire sans marqueurs immunohistochimiques et sans signes ultra-structuraux témoignant d'une différenciation musculaire lisse ou

schwannienne. Le terme de « tumeur stromale » a été repris par d'autres auteurs pour désigner des tumeurs similaires dans le reste du tube digestif avant de s'imposer comme un terme générique pour désigner spécifiquement un groupe de tumeurs mésenchymateuses digestives (12,13).

En 1989, un sous-ensemble distinctif de tumeurs gastro-intestinales montrant les caractéristiques neuronales ont été décrites et appelées "plexosarcome" et est devenue par la suite mieux connue sous le nom de tumeur du nerf autonome gastro-intestinal (GANT). Au début des années 1990, il y avait une confusion considérable quant aux lignes de différenciation de ces tumeurs. Certaines étaient manifestement neurogènes, certaines myogéniques, d'autres présentaient une différenciation bidirectionnelle et un sous-groupe de phénotype nul. Pour compliquer davantage les choses, il y avait un manque évident de méthodes de pronostic histologique, avec une grande difficulté à classer les GIST, même en catégories bénignes et malignes. Les tumeurs présentant les critères histologiques habituels de malignité ne se comportaient pas uniformément de manière

agressive et, en revanche, certaines tumeurs à caractéristiques bénignes donnaient lieu à des métastases(12).

La poursuite des études immunohistochimiques des tumeurs mésenchymateuses digestives a permis d'identifier de nouveaux marqueurs diagnostiques (13).

À partir de 1994, il est devenu évident qu'une proportion significative de GANT étaient immuno-positifs pour CD34, et pendant un certain temps, CD34 a été considéré comme le marqueur principal de GIST. Cette découverte a également soulevé la possibilité que GIST pourrait être lié aux cellules interstitielles de Cajal (ICC) sur la base de l'immuno-positivité CD34. Les cellules interstitielles de Cajal, parfois connues sous le nom de cellules stimulatrices du tractus gastro-intestinal, forment l'interface entre le système nerveux autonome et le muscle lisse. Ils possèdent les caractéristiques immunophénotypiques et ultra structurales des éléments des muscles neuraux et lisses (12).

Cependant, au cours des années suivantes, il est également devenu évident que pas plus de 70% des cas de GIST étaient vraiment positifs pour CD34. Cela a été encore confondu par le fait que la cellule de Schwann et d'autres tumeurs des muscles

lisses étaient également CD34 positif de manière variable, annulant ainsi l'efficacité diagnostique du CD34 (12).

Jusqu'en 1998, on ne savait pas de quoi dérivait la cellule d'origine GIST, comment diagnostiquer au mieux le GIST ou même distinguer le GIST malin du GIST bénin.

Enfin, en 1998, dans une publication historique, Hirota et ses collègues ont fait deux découvertes clés: une expression quasi universelle de KIT dans les GIST et la présence de mutations activatrices de c-Kit dans les GIST (12).

L'identification de ces deux marqueurs a grandement contribué à l'émergence et à la reconnaissance du concept de tumeur stromale gastro-intestinale. L'expression de la protéine KIT, s'est révélée non seulement comme un excellent marqueur diagnostique mais aussi comme une piste essentielle pour mieux comprendre la pathogénie de ces tumeurs et comme une cible thérapeutique extrêmement prometteuse (13).

La décennie suivante a alors vu une croissance phénoménale dans la compréhension de la biologie et de la thérapeutique des GIST, en commençant par un seul patient avec un GIST réfractaire avancé et multitraité, affichant une réponse précoce, rapide et

soutenue à un inhibiteur de la tyrosine kinase (TKI) à petite molécule avec une activité puissante contre le récepteur transmembranaire KIT, l'Imatinib, qui était utilisé autrefois dans le traitement de la leucémie myéloïde chronique (13).

L'imatinib occupe la poche de liaison à l'ATP du KIT, empêchant ainsi la phosphorylation du substrat, la signalisation en aval et inhibant ainsi la prolifération et la survie des cellules(8).

Les résultats cliniques remarquables et précoces ont conduit à la conduite d'essais cliniques à grande échelle et rationnellement conçus sur l'imatinib chez des patients atteints de GIST métastatique ou non résécable, aidés par des diagnostics précis utilisant l'expression de CD117 (un marqueur de la tyrosine kinase du récepteur KIT), confirmant finalement le bénéfice et l'approbation ultérieure de l'imatinib dans cette indication par la Food and Drug Administration des États-Unis dans 70 Quék & George, février 2002 (13).

La médiane de survie sans progression des patients atteints de GIST sous imatinib de première ligne se situe entre 18 et 24 mois (13).

En cas d'échec de l'imatinib, le sunitinib a démontré avec succès une activité clinique dans un essai international de phase 3 randomisé contrôlé par placebo, conduisant à son approbation le 26 janvier 2006, pour une utilisation chez des patients atteints de GIST réfractaire à l'imatinib ou intolérant (13).

Tableau 3: Terminologie des tumeurs stromales gastro-intestinales:

Auteurs et années	Dénomination	Acronyme anglo-saxon
Martin et al. 1960	Tumeurs myoïdes	
Stout et al. 1962	Léiomyomes à cellules bizarres/ leiomyoblastomes	
Appelman et al. 1977	Léiomyomes cellulaires	
Mazur et al. 1983	Tumeurs stromales du tube digestif	GIST= Gastrointestinalstromaltumors
Herrera et al. 1984	Plexomes/ plexosarcomes	
Walker et al. 1986	Tumeurs du système nerveux autonome	GANT
Min et al. 1992	Tumeurs avec fibres en écheveaux	

Kindblom et al. 1998	Tumeurs des cellules interstitielles pacemaker	GIPACT
-------------------------	---	--------

4. L'origine cellulaire des cellules interstitielles de Cajal et des cellules des tumeurs stromales :

La médecine a aujourd'hui une meilleure compréhension des GIST qu'il y a quelques années. Auparavant, il était supposé que les GIST se développaient à partir des cellules des muscles lisses du tube digestif. La découverte de l'association du proto-oncogène c-kit avec les GIST a contribué à réaliser que les muscles n'étaient pas à l'origine de ces tumeurs.

Dans la paroi digestive normale, l'expression de la protéine KIT est spécifiquement restreinte à une sous-population de cellules d'origine musculaire, les cellules interstitielles de Cajal. On pense actuellement que les GIST se développent à partir de cellules dont les « cellules interstitielles de Cajal » sont originaires ou directement à partir de ces dernières.

Les cellules interstitielles de Cajal (CCI) sont un réseau cellulaire particulier composé de cellules présentant des processus décrits par l'éminent neuroanatomiste espagnol du XIXe

siècle, S. Ramon y Cajal. L'ICC est devenu un sujet fascinant pour de nombreux chercheurs et on estime qu'il y a eu plus de 100 publications par an sur le sujet de l'ICC, au cours des trois dernières années (14).

Ce sont des cellules hétérogènes, composées de cellules de type fibroblastique et/ou musculaire interposées entre les cellules nerveuses et musculaires, mais récemment, des appositions étroites avec des capillaires et des cellules immunoréactives ont été signalées. Les ICC sont considérées comme des cellules pacemaker, exprimant CD117, et servant de cellules progénitrices des GIST(14).

Les GIST apparaissent donc dans la paroi des organes de digestion. Cependant, elles ne grossissent pas dans les organes : elles poussent à l'extérieur, dans la cavité abdominale. C'est pourquoi elles ne sont souvent identifiées que tardivement, une fois qu'elles ont atteint une taille conséquente (12,13,15).

PATHOGÉNIE DES GIST

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

Les connaissances scientifiques sur les tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST) ont énormément progressé ces dix dernières années. Les mutations activatrices de KIT, bases moléculaires de la transformation oncogénique, ont été identifiées en 1998 par Hirota et al. Le produit du proto-oncogène KIT, la protéine KIT, est un récepteur transmembranaire à activité tyrosine kinase (16), opérant dans la transduction de signaux cellulaires dans plusieurs types cellulaires (17), et représente actuellement le marqueur diagnostique fondamental des GIST.

En effet, 95% de ces tumeurs sont positives pour KIT en immunohistochimie, KIT n'est pas uniquement un biomarqueur mais se trouve impliqué dans la physiopathologie des GIST (13,15).

Le récepteur KIT tyrosine kinase a reçu le numéro de cluster CD117 lors de la cinquième conférence internationale sur le typage des leucocytes à Boston en novembre 1993 (17).

1. Protéine KIT : marqueur fondamental des GIST :

a. Définition et structure de KIT :

Le récepteur KIT (CD117), issu du gène Kit, est une glycoprotéine transmembranaire de 145 kDa dont le ligand spécifique est une cytokine plus connue sous le nom de Stem Cell Factor (SCF) (Figure 2). Il appartient à la famille des récepteurs de type III à activité tyrosine kinase, qui est la principale famille d'oncogènes en pathologie humaine, dans laquelle on retrouve également le récepteur pour le Macrophage Colony Stimulating Factor (M-CSF) et les PDGFR de type A et B (15,18,19)(20).

La structure du récepteur KIT est celle d'un récepteur à activité tyrosine kinase classique, à savoir (21,22) (figure 2) :

- Une portion extracellulaire qui permet la fixation du ligand appelé stem cell factor (SCF) ;
- Une portion transmembranaire ;
- Une portion intracellulaire avec deux domaines tyrosine kinase (TK) et de multiples sites de phosphorylation.

b. Mécanisme d'action de KIT en condition normale :

KIT est un monomère enzymatiquement inactif lié à la membrane plasmique. Le SCF soluble se présente majoritairement sous la forme d'un dimère bivalent (15,18).

L'activation de KIT par son ligand SCF entraîne une homodimérisation accompagnée d'une modification de la structure tridimensionnelle. Les domaines kinases du récepteur sont activés et provoquent une transphosphorylation des résidus tyrosines du récepteur. L'ensemble de ces réactions enzymatiques aboutit au recrutement et à la phosphorylation de multiples effecteurs et à la mise en œuvre de voies de transduction en aval. La voie Ras Raf MEK MAPK impliquée dans la survie et la prolifération cellulaire est activée alors que la voie Pi3 Kinase AKT qui contrôle l'apoptose est inhibée (16) (figure 3).

Une telle activation régule l'apoptose, la différenciation cellulaire, la prolifération, la chimiotaxie et l'adhésion cellulaire (17).

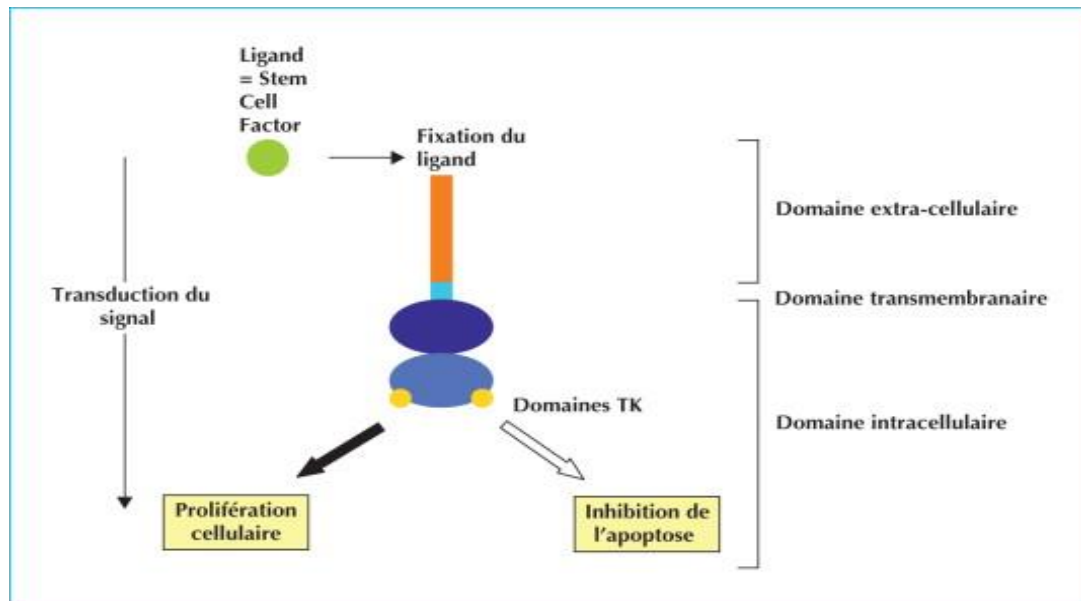


Figure 2. Structure et activation physiologique du récepteur KIT (d'après la figure du diaporama présenté au cours de l'Aerio de J.-Y. Blay, d'après (14)).

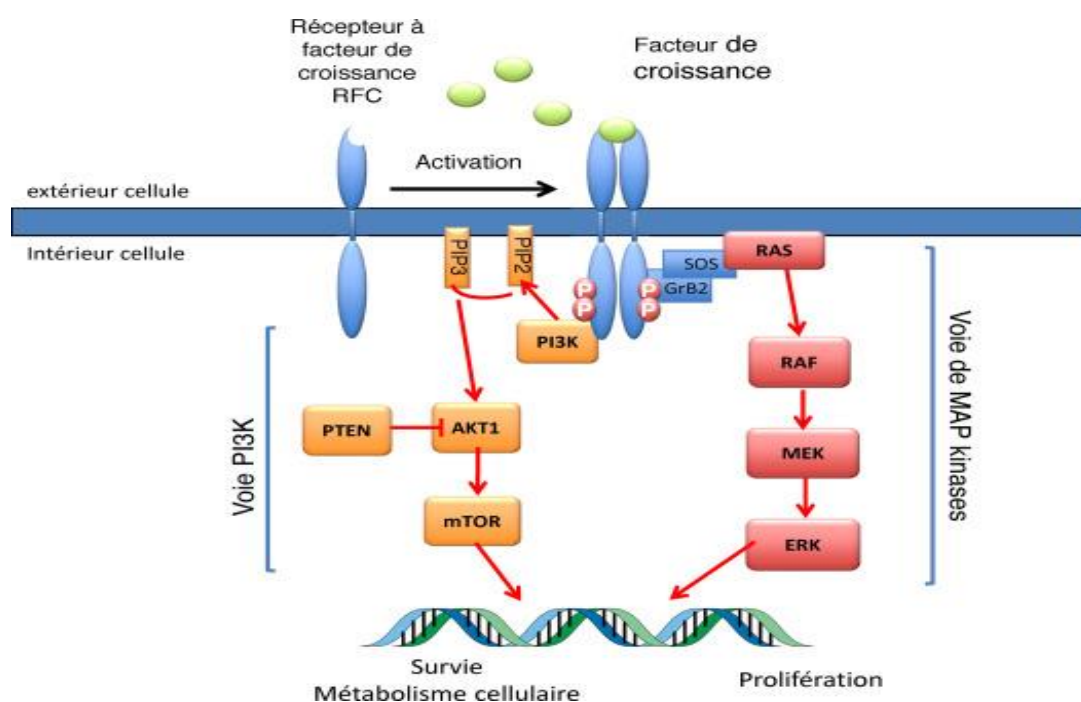


Figure 3. la voie de signalisation des facteurs de croissance (23).

2. Le cas particulier des GIST KIT négatives :

Cependant, l'expression de CD117 n'est pas retrouvée dans les 5% de GIST négatifs au c-kit (24).

Parmi les GIST dépourvus de mutations du gène KIT, 35% présentent des mutations d'activation intragénique dans le récepteur tyrosine kinase, récepteur du facteur de croissance dérivé des plaquettes (PDGFRA) (25).

Les GIST dépourvus de mutations KIT ou PDGFRA (connus sous le nom de GIST de type sauvage) sont un groupe hétérogène, dont certains présentent des altérations dans BRAF, RAS ou dans les gènes du complexe succinate déshydrogénase (15).

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

L'identification que la pathogenèse du GIST dépend de manière essentielle de la fonction anormale du c-kit a considérablement avancé notre compréhension de la maladie. En effet, l'activation constitutive du récepteur du kit tyrosine kinase est un événement pathogénique central dans la plupart des GIST.

Trois mécanismes généraux d'activation du KIT dans les cellules tumorales ont été décrits: la stimulation autocrine et / ou

paracrine du récepteur par son ligand (facteur de cellule souche, SCF), l'activation croisée par d'autres kinases et / ou la perte d'activité de la phosphatase régulatrice, et l'acquisition d'activation mutatrices.

Le mécanisme d'activation dans la plupart des GIST résulte de mutations ponctuelles oncogènes du gène c-kit lui-même, qui peuvent impliquer des domaines extracellulaires ou cytoplasmiques du récepteur. Les mutations oncogènes permettent au récepteur KIT d'oligomériser et de phosphoryler diverses protéines substrats, même en l'absence de liaison de ligand, conduisant à l'activation des cascades de transduction du signal (signalisation cellulaire) (fig. 4) (21).

Ces étapes aboutissent à l'altération de la cascade de signalisation cellulaire qui contrôle les fonctions cellulaires cruciales dans la tumorigénèse, y compris la prolifération, l'adhésion, l'apoptose et la différenciation(26).

Des exemples de mécanismes de signalisation en aval critiques comprennent l'activation des protéines de survie cellulaire (anti-apoptotiques), telles que l'AKT, et des protéines liées à la prolifération cellulaire, telles que MAPK p42 / p44.4546. Un

aspect intrigant des oncoprotéines KIT dans les néoplasmes hématologiques est que les mêmes voies de signalisation activées par le KIT mutant diffèrent de celles activées par le KIT normal (27,28).

Nous pensons que c'est également le cas dans les GIST, où les cascades de signalisation régies par l'activation oncogénique du KIT ne coïncident pas nécessairement avec celles résultant de l'activation médiée par le ligand du récepteur KIT normal (MC Heinrich, A. Duensing et JA Fletcher, études non publiées).

Par exemple, l'activation de KIT médiée par un ligand conduit généralement à la phosphorylation des intermédiaires de signalisation AKT et MAPK (p42 / 44), qui ont des rôles anti-apoptotiques et inducteurs de prolifération. En revanche, la phosphorylation de l'AKT et de la MAPK est parfois discrète dans les GIST exprimant des protéines KIT oncogéniques activées de manière constitutive (Fig.5). Il en va de même pour les autres protéines de signalisation de la voie KIT, y compris STAT1 et STAT3, pour lesquelles la phosphorylation peut varier en fonction du mécanisme de mutation KIT.

Ainsi, les mutations oncogènes de KIT sont hautement sélectives dans les voies en aval qu'elles activent, et les conséquences biologiques de la mutation oncogène de KIT devraient différer de celles résultant de l'activation médiée par le ligand du récepteur KIT normal (29).

Il a été montré par la suite, que des anomalies d'un second gène, PDGFRA, codant pour la chaîne A du récepteur pour un autre facteur de croissance, le PDGF, pouvaient être impliquées dans un petit nombre de cas de GIST authentiques, ayant des conséquences biologiques similaires aux mutations KIT (20).

En résumé, les GIST exprimant les oncoprotéines KIT ou PDGFRA ont des mécanismes similaires de tumorigenèse et de progression via une transduction du signal pilotée par l'oncoprotéine. Par conséquent, les mutations de KIT et PDGFRA sont mécanismes oncogéniques alternatifs et mutuellement exclusifs dans les GIST (25).

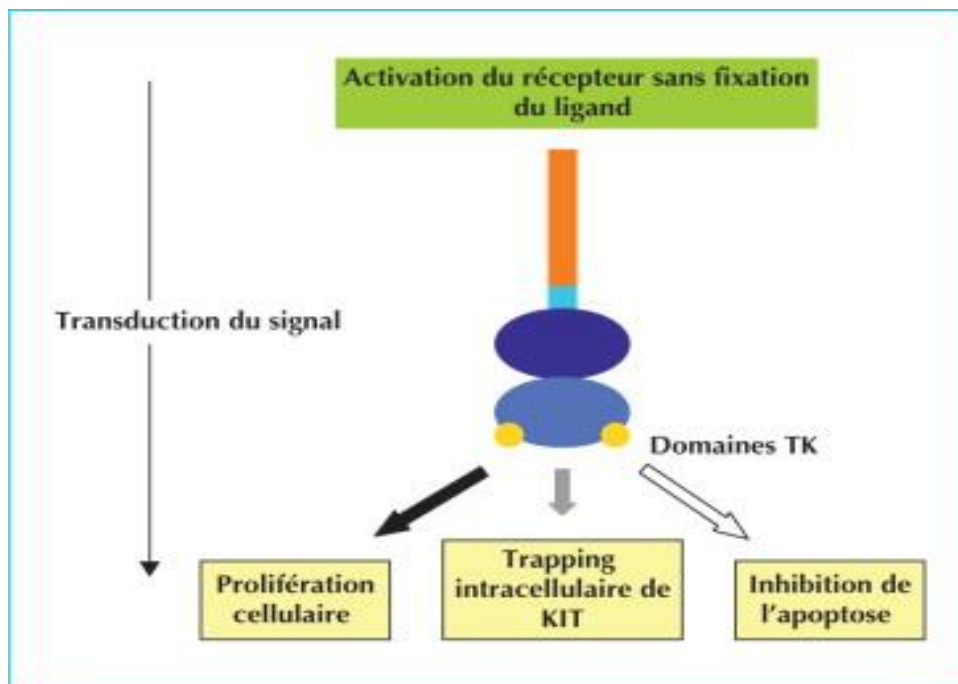


Figure 4. Activation anarchique du récepteur KIT dans les GIST (*mutations activatrices*) (d'après la figure du diaporama présenté au cours de l'Aerio de J.-Y. Blay, d'après (21)).

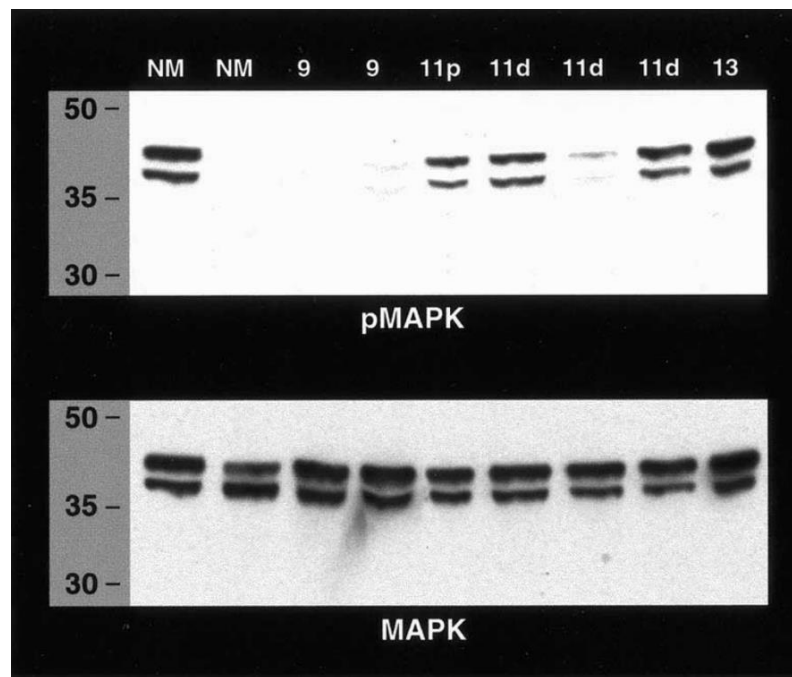


Figure 5. Activation variable de MAPK p42 / 44 dans les GIST.

Les lysats de cellules GIST primaires ont été transférés par Western et immunocolorés, séquentiellement, pour la phosphoMAPK p42 / 44 (A) et la MAPK totale (B). Les en-têtes de voie NM, 9, 11p, 11d et 13 désignent des GIST sans mutation KIT démontrable, mutation exon 9, mutation ponctuelle exon 11, mutation délétion exon 11 et mutation exon 13, respectivement. La phosphorylation de MAPK est variable, étant la plus faible dans les 2 GIST avec mutation de l'exon 9 (pistes 3 et 4), et dans 1 des GIST avec KIT de type sauvage (piste 2) (29).

4. KIT : une cible thérapeutique :

La plupart des GIST présentent des mutations oncogènes dans le KIT ou le récepteur α du facteur de croissance dérivé des plaquettes (PDGFRA), et le ciblage de ces protéines mutantes avec des inhibiteurs de kinase est efficace chez les patients à un stade avancé de la maladie (15).

Le diagnostic correct des GIST est crucial pour la nouvelle possibilité de traitement avec l'imatinib, l'inhibiteur de la tyrosine-kinase spécifiquement ciblé contre le KIT.

Le développement clinique de l'imatinib pour les patients atteints de GIST a été extrêmement rapide, et démontré son efficacité avec un taux de réponse estimé à plus de 60%, ce nouveau médicament pourrait améliorer considérablement le pronostic de ces tumeurs chimio-résistantes agressives (30,31).

ANATOMIE PATHOLOGIE

I. Caractéristiques macroscopiques et histologiques des

GIST :

1. Caractéristiques macroscopiques des GIST :

Les GIST typiques constituent des lésions nodulaires, de taille variable (jusqu'à 38 cm). La plupart des tumeurs mesurent environ 5 cm au moment du diagnostic.

Elles prennent généralement naissance dans le tube digestif et peuvent être sous-muqueuses, intramurales ou sous-séreuses. (32).

Comme les GIST impliquent généralement la couche musculaire externe, elles ont une tendance à la croissance exophytique (Fig6a). Par conséquent, l'aspect le plus courant est celui d'une masse provenant de la paroi intestinale et se projetant dans la cavité abdominale (33) (Fig. 6).

Il s'agit généralement de masses bien circonscrites qui compriment les tissus adjacents lorsqu'elles sont volumineuses, et ne présentent pas de véritable capsule, souvent de consistance très ferme et de couleur blanchâtre (33).

Elles sont rarement invasives et il y a souvent une ulcération de la muqueuse associée à un mauvais pronostic. Des zones de

dégénérescence nécrotique, hémorragique et kystique sont habituellement présentées. Elles sont généralement solitaires, mais dans cas sporadiques, les lésions sont multiples dans les GIST familiaux ou de neurofibromatose et dans la triade de Carney(34).

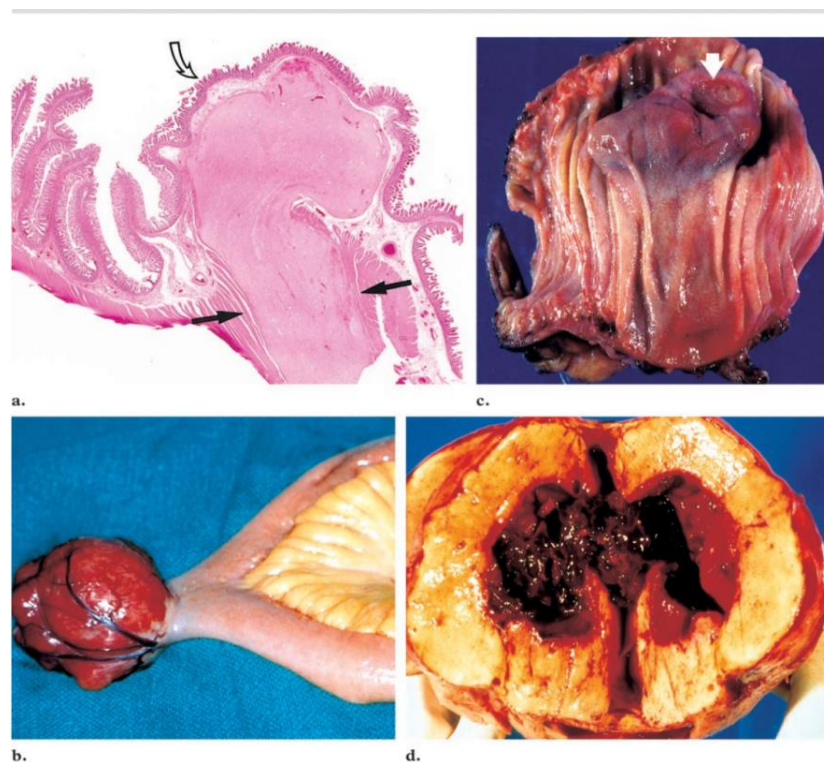


Figure 6. Caractéristiques pathologiques brutes des GIST.

(a) Photomicrographie (taille réelle ; coloration à l'hématoxyline-éosine [H-E]) du jéjunum réséqué d'un homme de 82 ans présentant des saignements gastro-intestinaux montre un GIST intramural avec son origine dans la musculature (flèches solides). origine dans la musculature (flèches pleines). La muqueuse intestinale grêle normale sus-jacente est intacte (flèche ouverte).

(b) Photographie peropératoire de la surface séreuse de l'iléon chez un homme de 70 ans qui a présenté un méléna montre un GIST pédonculé de 6,0 cm.

(c) La photographie du jéjunum réséqué et ouvert d'un homme de 67 ans présentant des méléna montre une tumeur stromale gastro-intestinale hémorragique de 4,0 cm faisant saillie dans la lumière intestinale. La muqueuse recouvrant la tumeur est ulcérée (flèche).

(d) La photographie d'une tumeur stromale gastro-intestinale de 18 cm réséquée de façon bivalve dans l'iléon d'un homme de 66 ans ayant présenté une perte de poids montre une cavité centrale contenant une hémorragie(35).

2. Caractéristiques histologiques des GIST :

Le diagnostic pathologique du GIST dépend de la morphologie et des résultats immunohistochimiques. Les caractéristiques morphologiques comprennent un type de cellule principalement fusiforme (70%), un type de cellule épithélioïde (20%) (pouvant simuler un carcinome peu différencié ou un mélanome), ou un type mixte (10%). Ils sont souvent diagnostiqués à tort comme un léiomyome ou un léiomyosarcome avant l'analyse immunohistochimique (36,37).

On peut retrouver des cellules en bague à chaton, des cellules plasmocytoïdes, des cellules granuleuses, ou encore des cellules multinucléées. Le stroma est d'abondance variable, en fonction du type cellulaire, et peut être hyalin, hémorragique, abondant ou myxoïde.

Des variantes histologiques, rares mais trompeuses, existent également : la forme pléiomorphe, caractérisée par des cellules tumorales de grande taille parfois multinucléées, simule un sarcome de haut grade ; la forme à stroma myxoïde mime un sarcome myxoïde ou un carcinome mucineux métastatique; la

forme de type paragangliome ou de type carcinoïde sont autant d'autres aspects trompeurs pour le diagnostic(32).

II. Caractères immunohistochimiques des GIST :

Bien que le diagnostic des GIST soit histologique, l'immunohistochimie conserve une place importante dans la reconnaissance de celles-ci, à travers différents marqueurs caractéristiques que nous allons étudier successivement dans cette partie ; 95% des GIST sont positifs pour le KIT (CD117) et / ou découverts sur le GIST-1 (DOG1), et 70% se révèlent positifs pour le CD34 par immunohistochimie (36). Ainsi que les autres marqueurs immunohistochimiques susceptibles de compléter la caractérisation phénotypiques des GIST.

1. La protéine KIT (CD 117) :

Les découvertes de KIT et ICC, les mutations du proto-oncogène c-KIT et l'expression de CD117 (Fig.7) ont été identifiées dans la plupart des GIST (Fig.8), ce qui a ouvert une nouvelle ère de diagnostic moléculaire dans les GIST.

L'expression de la protéine KIT dans l'organisme n'est pas restreinte aux ICC: KIT est en effet détectable dans les mastocytes, les cellules souches hématopoïétiques, les cellules

germinales, les mélanocytes, les cellules basales de la peau, les spermatocytes et les ovocytes et les mastocytes tissulaires, et certaines cellules épithéliales, dont celles du sein (9) (38).

Dans les premières études portant sur un nombre limité de cas, le taux de positivité de l'expression de CD117 était de 76–100% (22,35,37,39–43). La plus grande série de 1168 patients atteints de GIST a rapporté que CD117 était exprimé dans 94,7% des 1040 GIST (44). En moyenne, environ 95 % des GIST exprimaient le CD117. En outre, les imitations des GIST, telles que les léiomyomes, les léiomyosarcomes et les schwannomes, étaient presque universellement négatives pour le CD117, ce qui indique que le CD117 est un marqueur très sensible et spécifique des GIST (37,39,45).

Cependant, le pathologiste doit, avant de porter le diagnostic de GIST, exclure la possibilité d'autres tumeurs malignes exprimant KIT, telles que les métastases de mélanome (36%), de séminome (84%) , de carcinome folliculaire de la thyroïde (23%), de carcinome à grandes cellules (17%), et carcinome à petites cellules du poumon (7%), d'oncocytome et carcinome

chromophile du rein, de leucémie myéloïde chronique, de pathologies mastocytaires, etc (46).

KIT constitue donc un marqueur fondamental dans le diagnostic des GIST même si il n'est pas spécifique. La confirmation d'une GIST KIT-positif doit donc se faire à l'aide d'autres marqueurs, en particulier du marqueur CD34 fréquemment utilisé par les pathologistes dans le diagnostic des GIST (32).

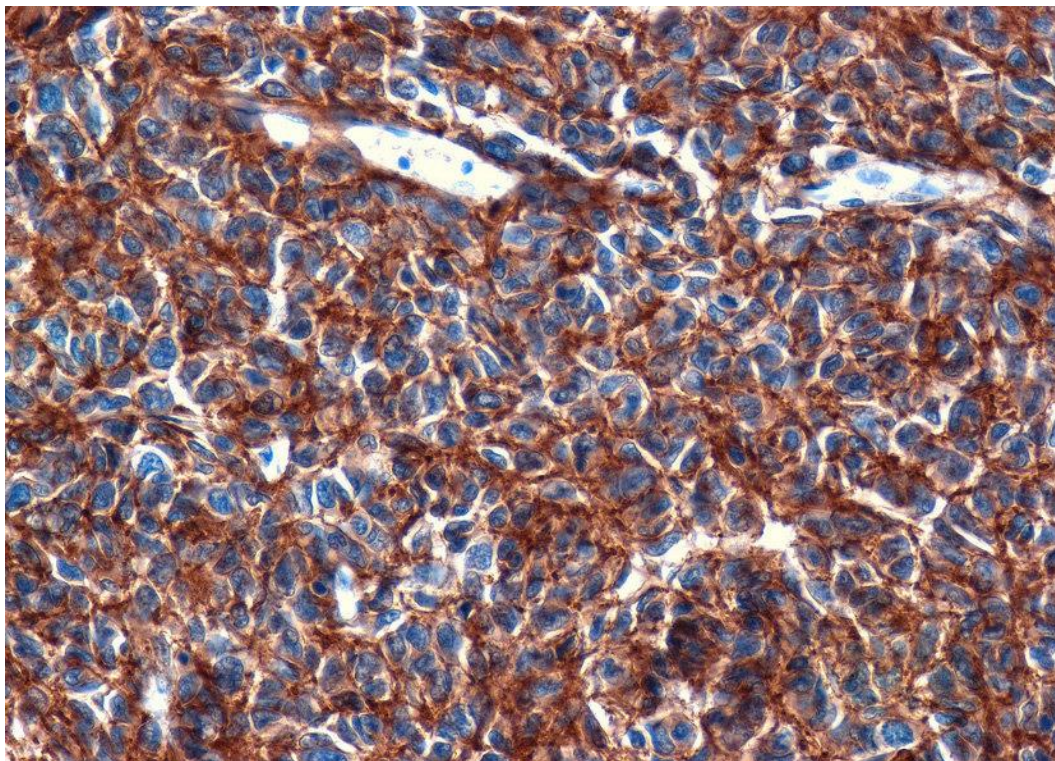


Figure 7. Gist avec caractéristiques épithéloïdes, coloration positive CD117, ob 20x (45).

2. La protéine CD34 :

Avant l'identification de l'expression du CD117 dans les GIST, le CD34 (Fig.8) était considéré comme le meilleur marqueur des GIST, mais il n'était ni sensible (seulement pour deux tiers des GIST) ni spécifique (immunoréactif dans les tumeurs fibroblastiques et à cellules endothéliales) (45).

Présente dans 60 à 70% des tumeurs, localisées essentiellement dans l'œsophage, le rectum (environ 90% des cas) et plus rarement l'intestin grêle (environ 47% des cas)(36).

CD34 est un antigène de cellule progénitrice hématopoïétique également exprimé dans les cellules endothéliales, des sous-ensemble de fibroblastes et dans les tumeurs liées à ces types de cellules. Plusieurs études ont montré que certains, mais pas tous, les GIST sont colorés positivement pour CD34, indiquant peut-être une certaine hétérogénéité des tumeurs au sein de cette entité. L'expression de GIST ne semble pas avoir de facteur pronostique significatif (47).

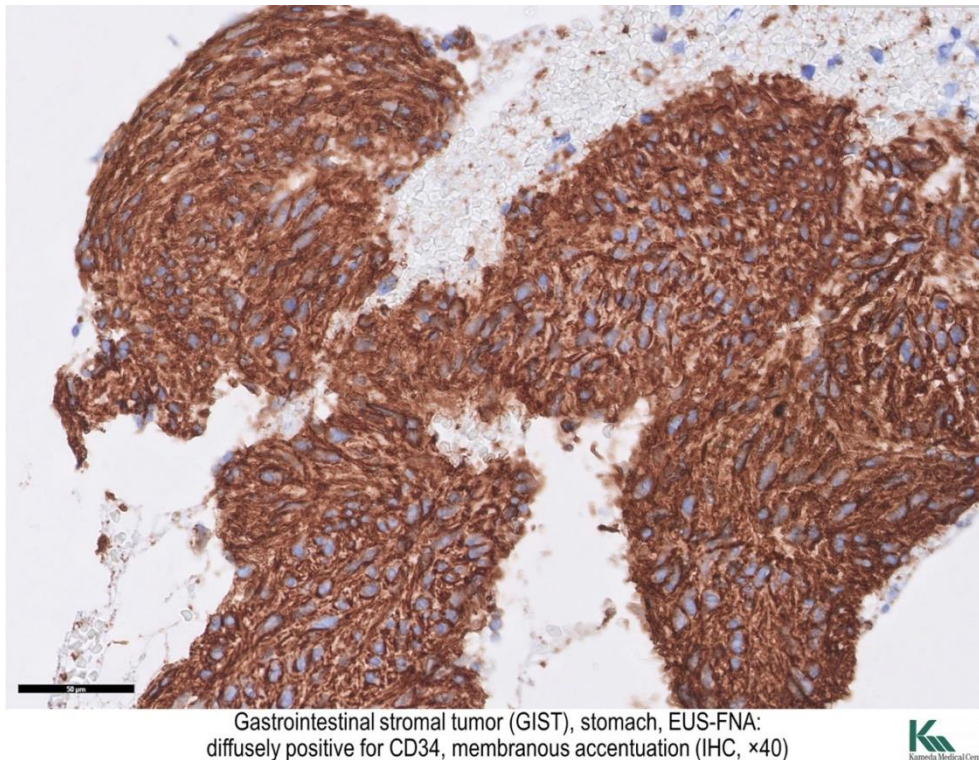


Figure 8. Tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST), estomac, EUS-FNA : diffusément positif pour CD34, renforcement membranaire bien marqué (IHC, x40) (45).

3. PDGFRA :

Dans le tube digestif normal, PDGFRA est exprimée dans les cellules ganglionnaires matures et les cellules nerveuses issues du plexus myentérique et sous-muqueux (48).

Sur le plan pathologique, PDGFRA est exclusivement exprimée dans les GIST KIT négatives. Dans ces tumeurs, l'immunomarquage est majoritairement cytoplasmique avec un renforcement membranaire bien marqué, comme celui observé

pour les GIST qui expriment la protéine KIT. L'étude de Rossi et al. est la première étude à avoir démontré l'intérêt des anticorps anti-PDGFRα dans le diagnostic immunohistochimique des GIST KIT négatives (48).

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

Deux marqueurs nouveaux des GIST ont été récemment proposés: la protéine DOG1 et la protéine kinase C (PKC).

Le DOG1 a montré une sensibilité et une spécificité similaires et compatibles avec le CD117, et les deux peuvent compenser les faiblesses et les limitations dans le diagnostic des GIST. La combinaison de CD117 et de DOG1 dans un panel immunohistochimique couvre plus de 98% des GIST en pratique clinique. Bien que CD117 ou DOG1 puissent être détectés dans des tumeurs non GIST, des évaluations cliniques et pathologiques appropriées montrent que les combinaisons CD117/DOG1 sont importantes pour diagnostiquer correctement les GIST(13).

La protéine PKC est une protéine de signalisation intracellulaire impliquée dans la transmission des signaux induits par l'activation de KIT ou de PDGFRα. Plusieurs travaux récents

montrent que cette protéine est surexprimée dans les GIST, y compris dans les tumeurs KIT-négatives et dans les tumeurs associées à des mutations du gène PDGFRA (13).

5. Autres marqueurs :

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

a) Actine musculaire lisse :

L'isoforme alpha de l'actine musculaire lisse est un marqueur des cellules musculaires lisses normales et néoplasiques et de certains myofibroblastes. 30 à 40 % des GIST sont positives pour SMA (49). La positivité de cet anticorps serait plus fréquente pour les GIST de l'intestin grêle, mais plus rare pour les GIST du rectum et de l'œsophage. Il a été dit que les tumeurs CD34+ sont souvent SMA-, et inversement ; certaines GIST ont un aspect en mosaïque, avec une alternance de zones CD34+ et SMA-, et inversement. Il peut être parfois difficile de distinguer les cellules tumorales des cellules musculaires lisses normales de la musculature digestive, SMA+, trappées au sein de la prolifération tumorale.

Il ne faut pas oublier que les tumeurs musculaires lisses expriment l'actine musculaire lisse de façon diffuse (en association avec la h-caldesmone et la desmine), de même que les lésions myofibroblastiques, les fibromatoses intra-abdominales ou les tumeurs myofibroblastiques inflammatoires (13).

b) Desmine :

La desmine est un filament intermédiaire, exprimé par les cellules musculaires lisses, les cellules musculaires striées et les cellules myocardiques. Les GIST qui présentent une positivité avec l'anticorps anti-desmine sont extrêmement rares (moins de 5 % des cas dans la plupart des séries) ; la positivité est toujours focale (49). Il convient de reconsidérer soigneusement un diagnostic de GIST si la desmine est fortement exprimée par les cellules tumorales (13).

c) H-caldesmone :

La h-caldesmone (h pour heavy) est une protéine associée à l'actine, d'introduction récente dans l'arsenal diagnostique. Son

spectre d'expression est proche de celui de la SMA : elle est notamment exprimée par les cellules musculaires lisses normales et néoplasiques. La h-caldesmone est plus souvent positive dans les GIST que la SMA, puisqu'elle est détectable dans plus de 80 % des cas. L'expression de la h-caldesmone peut être corrélée à celle de la SMA ; elle peut également être paradoxale, souvent plus forte voire présente même en l'absence de SMA. La h-caldesmone est fortement exprimée par les tumeurs musculaires lisses (léiomyomes et léiomyosarcomes). L'association d'une forte positivité de la h-caldesmone, de l'actine musculaire lisse et de la desmine signe un diagnostic de tumeur musculaire lisse et non pas de GIST (13).

d) Protéine S100 :

Le terme de protéine S100 recouvre un ensemble de protéines intracellulaires de fonctions encore mal connues, mais très utilisées dans l'arsenal diagnostique. Environ 5% des GIST (jusqu'à 10% dans certaines séries) présentent une positivité avec l'anticorps anti-protéine S100 ; cette positivité est le plus souvent focale ; l'expression de la protéine peut être cytoplasmique ou nucléaire(49). Il convient de reconsidérer le diagnostic de GIST si

la protéine S100 est fortement exprimée : dans ce cas de figure, il faut évoquer notamment un schwannome (où KIT est négative) ou une métastase de mélanome, parfois très trompeuse du point de vue histologique, d'autant plus qu'elle peut exprimer KIT(50).

e) Autres marqueurs :

Les GIST expriment la vimentine : l'utilisation de ce marqueur est parfois utile pour préciser les rapports de la tumeur avec la musculature digestive ou avec la musculature muqueuse, car les cellules musculaires lisses digestives normales n'expriment pas la vimentine. Les GIST n'expriment pas les neurofilaments, ni la protéine gliale fibrillaire acide (GFAP). Une expression paradoxale des cytokératines peut être observée dans un petit nombre de cas, notamment dans les formes épithélioïdes malignes (51) : cette possibilité doit être connue et ne doit pas conduire à des erreurs diagnostiques.

6. Conclusion :

Il existe plusieurs protéines présentant des sensibilités et des spécificités différentes dans le diagnostic des GIST. CD117 et DOG1 sont les marqueurs les plus sensibles et spécifiques qui

peuvent couvrir ~99% des GIST et sont rarement exprimés dans les tumeurs non-GIST.

Bien que le CD34 ait été largement utilisé dans le diagnostic des GIST avant le CD117, il n'est plus utilisé à cette fin en raison de sa moindre sensibilité que le CD117.

De même, le rôle de PKC θ et de nestin dans le diagnostic des GIST est limité en raison de leur moindre spécificité dans d'autres tumeurs à cellules fusiformes (Tableau 4), comme les schwannomes et les tumeurs musculaires lisses. D'autres marqueurs, comme les marqueurs des muscles lisses (SMA et desmine) et le marqueur neural (S100), sont occasionnellement utiles pour exclure le diagnostic des GIST et sont nécessaires pour le diagnostic d'autres tumeurs mésenchymateuses gastro-intestinales, comme les schwannomes (S100) et les tumeurs des muscles lisses (SMA et desmine) (Fig.9) (52).

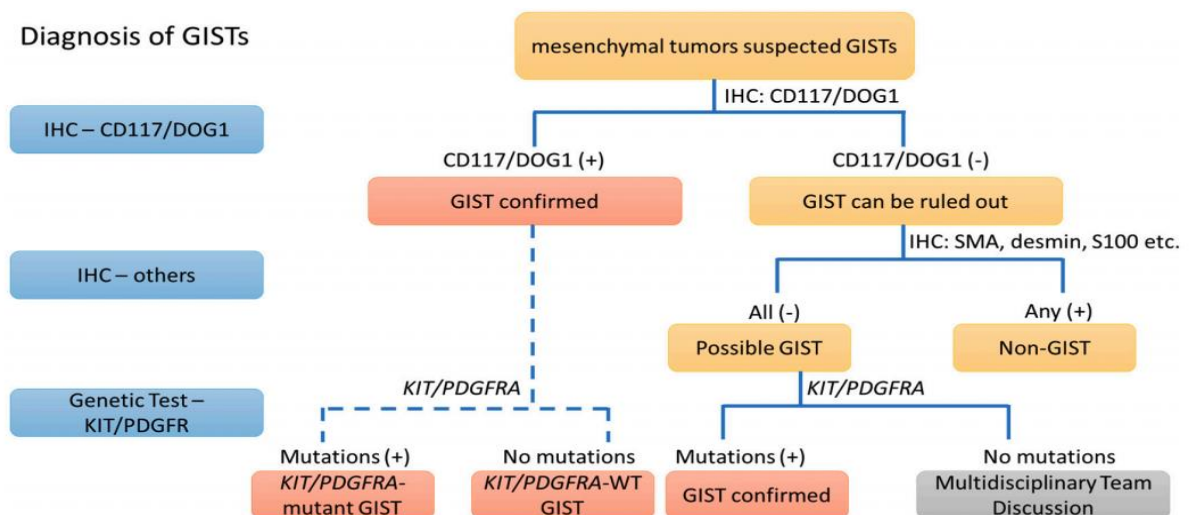


Figure9. Le diagramme de diagnostic des GIST par coloration immunohistochimique et analyse génétique(52).

Tableau 4 : Profil immunohistochimique des principales tumeurs à cellules fusiformes rencontrés dans le tractus digestif :

	CD 117	CD34	Actine musculaire lisse	Desmine	PS-100
Tumeur stromale	+	+ (60–70%)	+ (30–40%)	Rare (<5%)	+ (5%)
Tumeur musculaire lisse (léiomyome)	–	+ (10–15%)	+	+	Rare
Schwanome	–	+ habituellement	–	–	+

III. Caractéristiques génétiques et moléculaires des GIST :

Les GIST sont caractérisées par la présence d'anomalies moléculaires dans deux gènes cibles : *KIT* et *PDGFRA*. Ces anomalies moléculaires jouent un rôle fondamental dans l'initiation tumorale et l'induction du processus de tumorigenèse. L'activation est due, dans environ 85 % des cas, à la présence de mutations dites « gain de fonction » de l'un des deux gènes. Ces mutations sont responsables de l'expression d'un récepteur dont l'activation est constitutive, c'est à dire indépendante de la liaison à son ligand spécifique(13).

Cependant un certain nombre de ces tumeurs conserve le gène Kit de « type sauvage ».Une petite proportion (5 %-8%) est, en effet, associée à des mutations du gène PDGFRA (15,53).

La détection des mutations peut se faire sur des blocs de tumeurs fixées en formol et incluses en paraffine. Après contrôle histologique, l'ADN tumoral est extrait puis amplifié par PCR. Le séquençage peut être précédé d'une étape de screening (Fig.10) par LAPP ou DHPLC (54).

En pratique courante, la recherche systématique de mutation de KIT et PDGFRA est utile pour mieux comprendre les mécanismes oncogénétiques des GIST, et recommandée pour toutes les GIST avancées nécessitant un traitement par un inhibiteur de KIT (55).

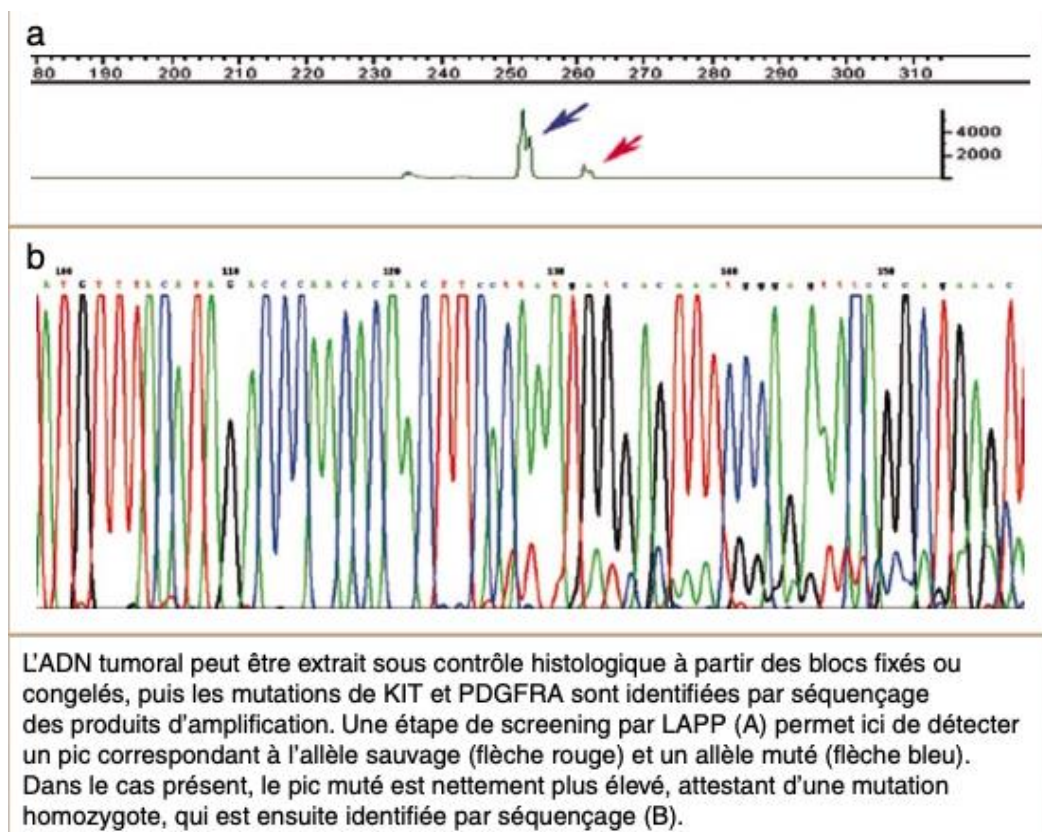


Figure 10. Séquençage PCR des mutations KIT et PDGFRA(54)

1. Mutations oncogéniques du récepteur KIT :

Environ 80 % des GIST présentent des mutations du gène KIT, ce qui entraîne une activation constitutive du récepteur KIT et des

voies de signalisation en aval qui stimulent la survie, la croissance et la prolifération des cellules. Ces mutations "gain de fonction" du gène KIT dans les GIST ont été identifiées dans différents exons du gène et comprennent des mutations ponctuelles, des délétions ou des insertions, qui peuvent toutes se produire dans des cas sporadiques et héréditaires. Par conséquent, le gène KIT a été considéré comme un facteur primaire dans la tumorigenèse des GIST(15,15,22,43,56).

Il n'existe pas de point spécifique des mutations de KIT dans les GIST, mais certains exons sont plus souvent affectés que d'autres (Fig.11).

La majorité des mutations de KIT dans les GIST (~70%) affectent l'exon 11, qui code pour le domaine juxta membranaire intracellulaire du récepteur (15,22). Cette région a généralement une fonction auto-inhibitrice sur l'activation de la kinase, qui est atténuée par la mutation.

Des mutations dans l'exon 9 affectant le domaine extracellulaire de liaison au ligand sont détectées dans 12 à 15 % des cas. Les mutations primaires dans le domaine de la kinase

(exon 13, liaison ATP ; exon 17, boucle d'activation) sont rares. Il est toutefois important de noter que ces mutations sont observées à une fréquence élevée en tant que mutations secondaires dans les GIST résistants à l'imatinib (15,57).

Bien que les différentes formes mutantes de KIT observées dans les GIST partagent toutes des propriétés oncogènes, il semble y avoir des différences dans leurs mécanismes d'activation.

Les mutations du domaine juxtamembranaire (exon 11) du récepteur KIT sont les plus fréquemment observées, où un ensemble de petites délétions et insertions ou des mutations ponctuelles sont responsables de la dimérisation du récepteur indépendante du ligand. Ces mutations se retrouvent le plus souvent dans les GIST de l'estomac. Les délétions et insertions ont tendance à affecter la première partie de l'exon (en particulier les codons 557 à 559), alors que les mutations ponctuelles sont limitées à seulement 4 codons (557, 559, 560 et 576) (Corless et al 2004) (15).

Le mécanisme d'activation dans la plupart des GIST est la mutation oncogénique de ce gène KIT lui-même, mais il existe

des preuves de mécanismes d'activation alternatifs dans un sous ensemble de tumeurs. L'expression des oncoprotéines KIT est sans aucun doute un événement pivot dans la tumorigenèse du GIST, et l'activation du KIT pourrait être l'un des premiers événements de transformation des GIST. À noter, bien que les mutations de KIT de la lignée germinale dans les GIST familiaux soutiennent un rôle central pour l'activation de KIT, elles montrent également que des mécanismes d'activation distincts de KIT se trouvent dans différents syndromes de GIST et déterminent peut-être le phénotype de chaque syndrome.(29,58,59)

Par exemple, l'hérédité des mutations de KIT activatrices de la région juxtamembranaire est retrouvée dans l'hyperplasie ICC, les GIST, la mastocytose cutanée (urticaire pigmentaire) et / ou l'hyperpigmentation cutanée (58-61).

Par contre, l'hérédité d'une mutation activatrice du domaine KIT kinase (K642E) est retrouvée seulement dans l'hyperplasie ICC et de multiples GIST, mais pas dans une mastocytose ou une hyperpigmentation cutanée (62).

Par conséquent, les mutations KIT juxtamembranaires et kinases fournissent un stimulus prolifératif aux cellules

progénitrices du GIST, mais seules les mutations juxtamembranaires fournissent des signaux prolifératifs aux mastocytes et aux précurseurs des mélanocytes (29,58-62).

Les GIST chez ces individus syndromiques, quel que soit le type de mutation KIT sous-jacent, ne sont souvent pas apparents cliniquement jusqu'à l'âge moyen.

Cela suggère que l'activation de KIT est suffisante pour l'hyperplasie ICC, alors que des événements oncogènes supplémentaires successifs, impliquant peut-être des gènes autres que KIT, sont nécessaires pour créer des GIST localisés, discrets et vraiment néoplasiques. De nombreuses mutations récurrentes de KIT dans les GIST n'ont pas été signalées dans d'autres tumeurs malignes (c.-à-d., Tumeurs germinales, mastocytes, myélofibrose, leucémie myéloïde chronique) qui présentent des mutations KIT (22,29,63-67).

De même, seul un sous-ensemble des mutations oncogènes KIT connues semblent conférer un avantage prolifératif dans les cellules précurseurs du GIST. Par exemple, les mutations de KIT impliquant le résidu d'acide aminé critique D816 sont courantes dans la maladie des mastocytes mais n'ont pas été trouvées parmi

plus de 500 GIST(68). Ainsi, les substitutions de D816, bien qu'essentielles dans l'hyperplasie des mastocytes, peut être supposé être relativement inefficace pour accomplir la transformation de la cellule progénitrice GIST.

Nos études non publiées (J.A. Fletcher et al, communication personnelle) suggèrent que les mutations KIT sont acquises avant les aberrations cytogénétiques au cours de la tumorigenèse du GIST. Plusieurs observations appuient ce point de vue. Il n'est pas inhabituel de rencontrer des GIST dans lesquels les aberrations cytogénétiques caractéristiques (par exemple, les délétions de 14q et 22q) ne se trouvent que dans un sous-ensemble de cellules néoplasiques lorsqu'elles sont évaluées par caryotypage et hybridation in situ fluorescente interphase (FISH).

Cependant, les corrélations de séquençage suggèrent que des mutations KIT sont présentes dans presque toutes les cellules néoplasiques de la plupart des GIST. Dans le même ordre d'idées, le caryotypage et les analyses cytogénétiques moléculaires montrent que certains GIST ont des profils cytogénétiques (diploïdes) tout à fait normaux, malgré la présence démontrée de mutations activatrices de KIT. Ces études sont cohérentes avec un

rôle précoce et potentiellement initiateur de l'activation du KIT dans la tumorigenèse des GIST, alors que les aberrations cytogénétiques caractéristiques sont probablement impliquées dans la progression néoplasique(29).

Bien que l'activation de KIT soit un mécanisme oncogénique prédominant dans les GIST, il est possible que d'autres mécanismes de transformation, encore indéfinis, soient d'une importance similaire. Il est également possible que l'activation oncogène des intermédiaires de signalisation en aval de KIT puisse supplanter l'activation de KIT dans certains GIST. De tels mécanismes ont été observés dans plusieurs modèles de GIST in vitro et murins, dans lesquels l'expression de KIT est silencieuse malgré une prolifération cellulaire rapide continue et une activation de haut niveau des protéines de signalisation KIT en aval. (M. Heinrich et J. Fletcher, observations non publiées) (29).

L'élucidation des voies de signalisation oncogènes KIT, en particulier celles qui sont cruciales dans la transmission du signal oncogène, est une question d'une importance clinique substantielle. On s'attend à ce que certains GIST deviennent finalement résistants aux thérapies par inhibiteurs de KIT.

Une telle résistance pourrait se développer si l'oncoprotéine KIT acquiert de nouvelles mutations, ou si d'autres protéines dans les voies de signalisation KIT acquièrent des mutations, rendant le signal KIT en amont inutile. Ainsi, les protéines de signalisation essentielles doivent être identifiées qui peuvent servir de cibles thérapeutiques supplémentaires pour réduire plus efficacement les voies de signalisation KIT dans les GIST (29).

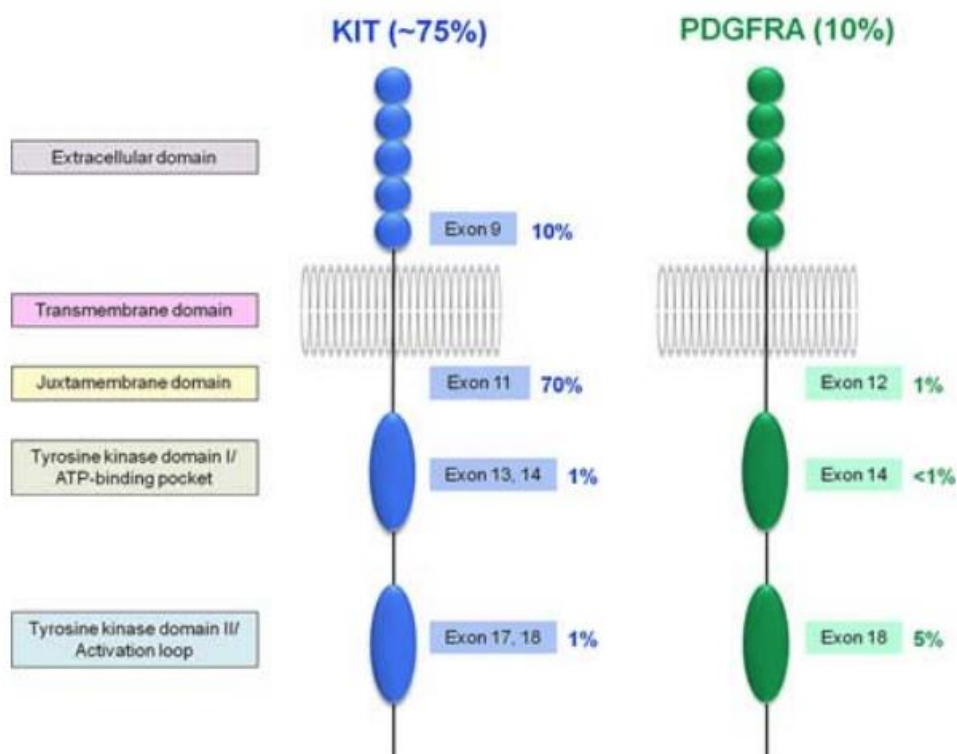


Figure 11. Distribution des mutations primaires de la tyrosine kinase KIT et PDGFRA dans la tumeur stromale gastro-intestinale (69).

2. Mutations oncogéniques du récepteur PDGFRA :

Tous les GIST ne présentent pas la mutation KIT. Une étude importante de 40 GIST négatifs au KIT a démontré des mutations activatrices de PDGFR α chez 14 patients (35%) (70). Les auteurs ont également montré que les mécanismes de progression cytogénétique et de transduction du signal étaient similaires à ceux observés dans les GIST positifs au KIT. Ces deux événements mutationnels s'excluent mutuellement. D'autres études ont confirmé des résultats similaires (71,72). Les mutations activatrices de PDGFR α n'apparaissent pas dans d'autres types de tumeurs (73,74).

Les mutations de PDGFRA sont localisées dans les exons 18 (5 %), 12 (1 %) ou 14 (<1 %) (75).

Les GIST présentant des mutations PDGFRA sont principalement originaires de l'estomac (90%–93%) (3,76,77).

Dans les mutations PDGFRA, l'exon 18 représentait une plus grande proportion, et le génotype le plus courant était le remplacement de p.D842V. Ces mutations de l'exon l'exon 18 de PDGFRA avaient une invasivité tumorale plus faible et une meilleure survie globale et une meilleure survie sans récurrence.

Les GIST mutants PDGFRA présentent de préférence une morphologie épithélioïde et apparaissent exclusivement dans l'estomac, tandis que les GIST fusiformes dominent la plupart des GIST KIT-mutants et peuvent apparaître à n'importe quel endroit du tube digestif (78).

Comme pour les mutations de KIT dans les GIST, il n'y a pas de point spécifique pour les mutations de PDGFRA dans les GIST. Les mutations de PDGFRA se produisent dans les exons 12, 14 et 18 (Fig. 12), et D842V dans l'exon 18 était la mutation la plus fréquente (62,6 %) dans une collection de 289 GIST présentant des mutations de PDGFRA (78). Toutes les mutations activatrices de PDGFRA ne sont pas biologiquement équivalentes.

Les mutations KIT ou PDGFR α surviennent tôt dans la pathogenèse du GIST, car elles se retrouvent même dans les très petites tumeurs (79).

3. Particularité des GIST de type sauvage :

Les GIST dites « sauvages » constituent un groupe hétérogène rare caractérisé par l'absence de mutations du récepteur de la tyrosine kinase oncogène KIT ou du récepteur A du facteur de croissance dérivé des plaquettes (PDGFRA) qui sont les moteurs

de la carcinogenèse de la majorité des GIST. Ils peuvent être divisés en deux groupes : le groupe déficient en succinate déshydrogénase (SDH) et le groupe non déficient en SDH. Le groupe déficient en SDH comprend la triade de Carney et le syndrome de CarneyStratakis. Le groupe non déficient en SDH comprend la neurofibromatose de type 1 (NF1) et les GIST avec mutation BRAF, KRAS, mutation et gène de fusion PIK3CA. La recherche des mutations constitutionnelles et la consultation d'oncogénétique sont primordiales chez les patients atteints de GIST sauvage.(80–82)

4. Conclusion :

En pratique courante, la recherche systématique de mutation de *KIT* et *PDGFRA* est utile pour mieux comprendre les mécanismes oncogénétiques des GIST, les formes clinico-biologiques, leur pronostic et leur sensibilité aux thérapies ciblées. Elle est indispensable pour le diagnostic des GIST KIT négative, ou les GIST d'histologie inhabituelle, et pour les patients atteints de GIST sévère nécessitant un traitement par un inhibiteur de *KIT*(54,55).

La classification génétique est résumée dans la figure 12 (83).

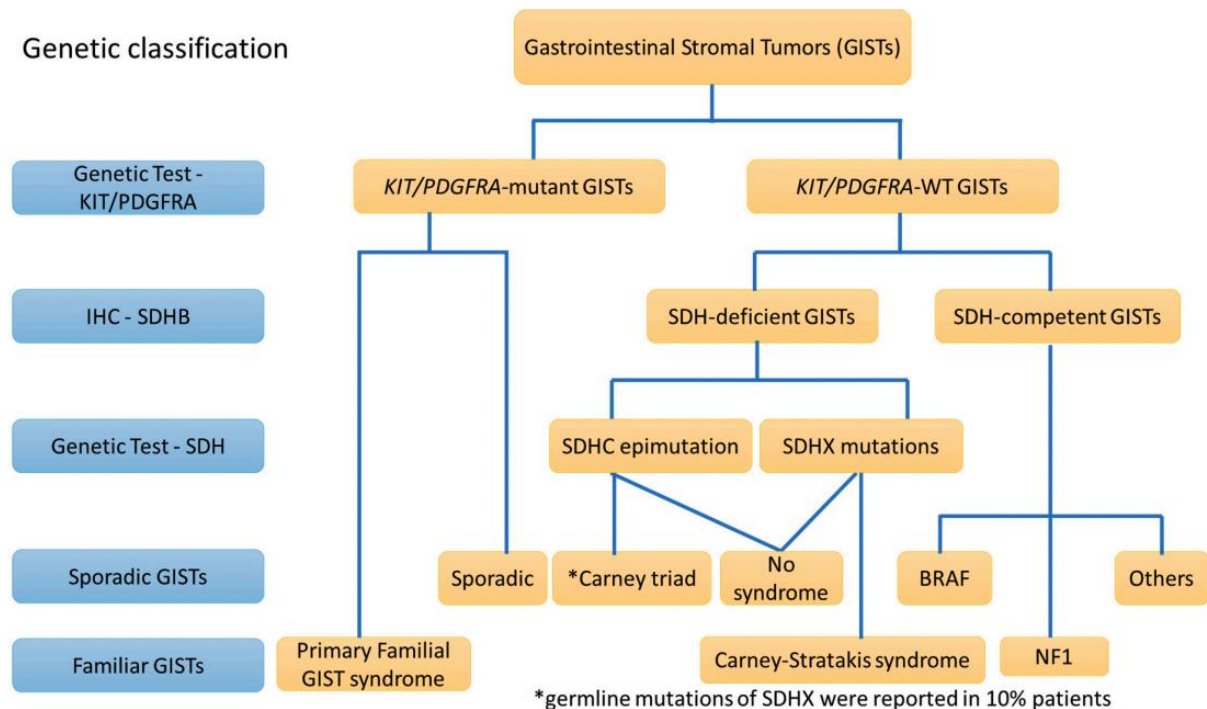


Figure 12. La classification génétique des GIST.

Les GIST sont subdivisés en GIST KIT/PDGFRA-mutants et KIT/PDGFRA-WT. Les GIST KIT/PDGFRA-WT peuvent être subdivisés en succinate déshydrogénase (SDH) déficiente et SDH compétente selon l'expression de la SDH. La plupart des mutations sont sporadiques mais certaines sont des mutations germinales qui sont liées aux GIST syndromiques ou familiaux.

PATIENTS ET MÉTHODES :

I. Cadre et intérêt de l'étude :

Il s'agit d'une analyse rétrospective , descriptive et analytique portant sur 14 cas de GIST métastatique diagnostiqués sur une période de 06 ans, allant de Janvier 2015 à Décembre 2020.

Ces derniers ont été hospitalisés au service de d'oncologie à l'hôpital militaire Moulay Ismail de Meknès.

L'object principal de cette étude est de mettre un point sur l'apport de l'imatinib dans le traitement des GIST métastatiques, pour éclaircir les particularités diagnostiques et évolutives dans l'optique de proposer une conduite thérapeutique et une surveillance optimale afin d'améliorer le pronostic chez ces patients.

II. Critères d'inclusion :

Tout patient suivi pour GIST métastatique traité par Imatinib, chez qui le diagnostic de GIST métastatique a été retenu sur les critères cliniques, endoscopiques, radiologiques et histologiques.

III. Critères d'exclusion :

- Les dossiers inexploitable et incomplets.
- Les dossiers non retrouvés aux archives.
- Les GIST non métastatiques.
- Des métastases d'un autre cancer primitif que GIST.

IV. Recueil des données :

Les données épidémiologiques, anamnestiques, cliniques, para cliniques, thérapeutiques et évolutives ont été recueillies à partir des dossiers des malades au niveau des archives du service d'oncologie de l'hôpital militaire Moulay Ismail de Meknès.

Les caractéristiques évolutives de chaque patient traité pour GIST métastatique ont été développées à partir des dossiers retrouvés au sein de l'archive du service.

Pour mener cette étude, une fiche d'exploitation a été élaborée pour répertorier l'ensemble des paramètres nécessaires à chaque patient de notre série (**Annexe1**).

Pour chaque dossier exploité nous avons relevé des données : épidémiologiques, anamnestiques, cliniques, biologiques, morphologiques, thérapeutiques et évolutives

Pour mener une étude approfondie et maîtriser l'analyse des données, nous avons procédé à une analyse descriptive basée sur des calculs de pourcentages pour les variables qualitatives et des mesures de tendance centrale (moyenne, médiane) pour les variables quantitatives.

V. Considérations éthiques :

Pour ces études les auteurs ne déclarent aucun conflit d'intérêt. Les investigateurs s'engagent à ce que ces études soient réalisées en conformité avec les lois d'éthique médicale.

Le respect de l'anonymat ainsi que la confidentialité ont été pris en considération lors de la collecte des informations.

S'agissant d'une étude rétrospective sans expérimentation, ne comportant pas de traitement automatisé de données de santé, aucune déclaration préalable à un comité consultatif sur le traitement de l'information relative au ministère de santé n'a été sollicitée.

RÉSULTATS :

I. Le profil épidémiologique :

1. Le nombre total des patients :

Durant la période d'étude, allant de Janvier 2015 à Décembre 2020 ; 14 patients atteints de GIST métastatiques ont été colligés au service d'oncologie médicale à l'hôpital militaire de Meknès.

2. Incidence des cas selon l'année :

Cette étude a inclus un échantillon de 14 patients suivis pour GIST métastatique.

Ce nombre a été reparti au fil des années selon le diagramme suivant :

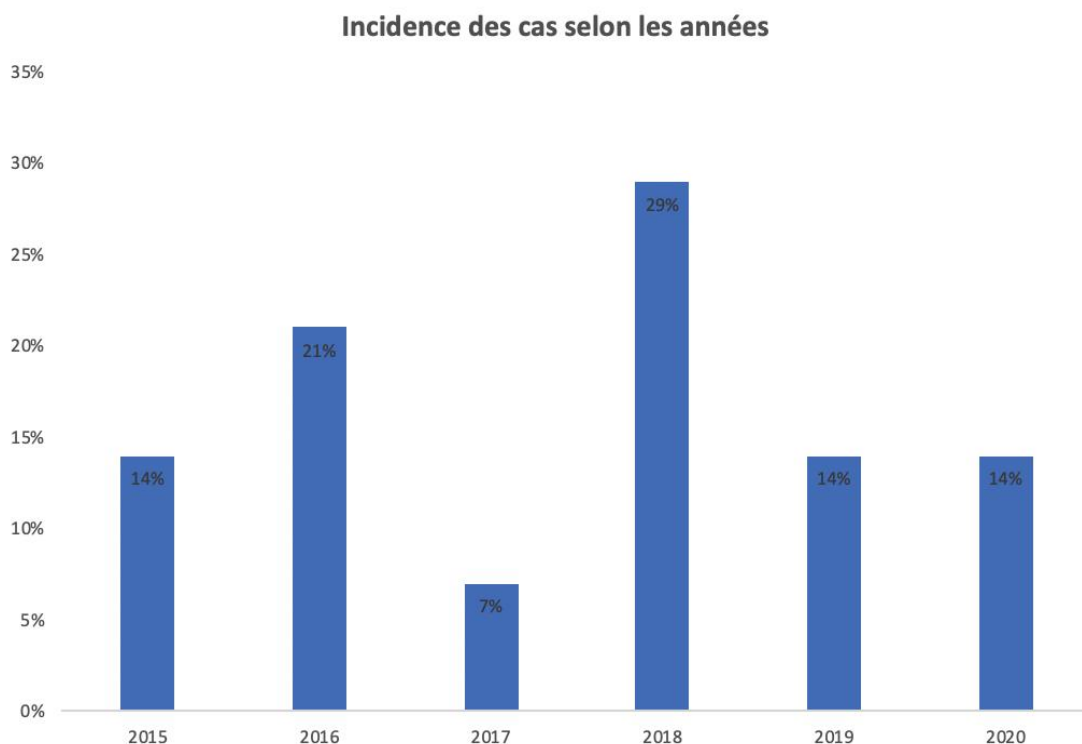


Figure 13. Incidence des cas selon les années

3. Sexe :

Notre étude a comporté 9 hommes et 5 femmes avec des pourcentages respectifs de 64% et 36%, et un sexe ratio de 1,8.

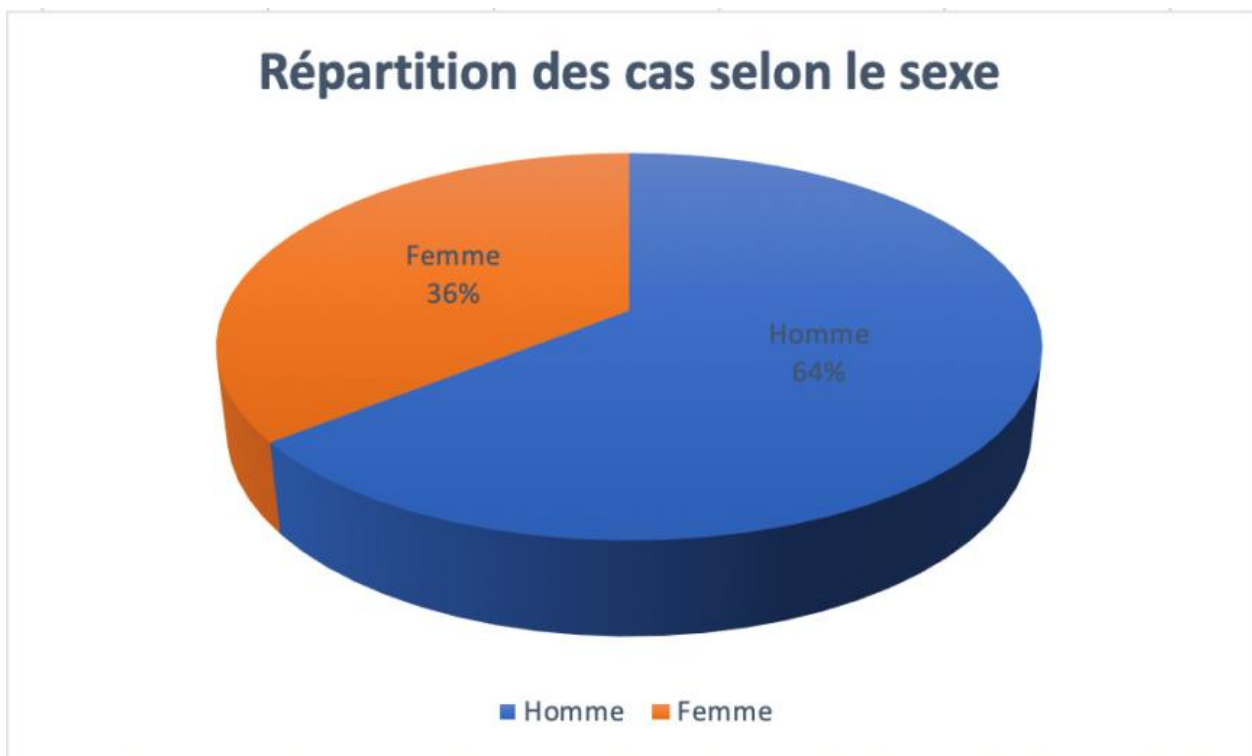


Figure 14. Répartition des cas selon le sexe

4. Âge :

L'âge moyen était de 67.5 ans avec des extrêmes allant de 56 à 76 ans. En effet, la majorité des patients avaient un âge oscillant entre 60 et 69 ans.

Répartition des cas selon l'âge

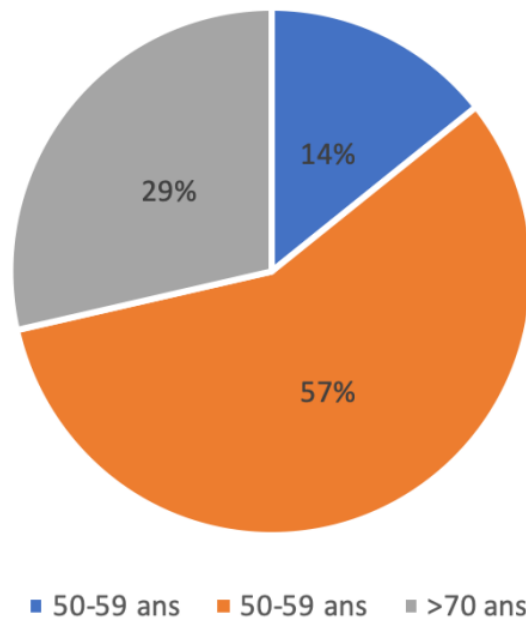


Figure 15. Répartition des cas selon l'âge

5. Couverture sanitaire :

Environ 79% des patients bénéficiaient d'une couverture sanitaire type Mutuelle des forces armées royales, alors que 21% étaient couverts par la CNOPS (Caisse nationale des organismes de prévoyances sociales).

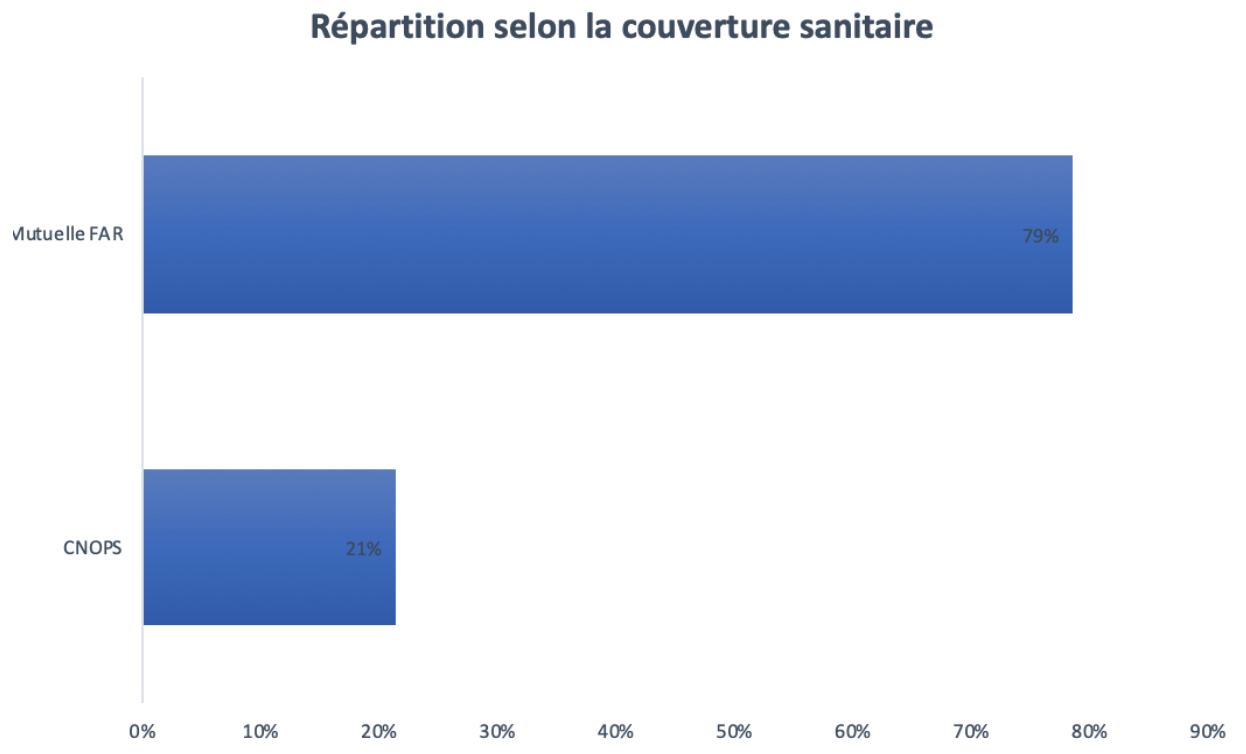


Figure 16. Répartition selon la couverture sanitaire

6. Antécédents :

- La grande majorité de ces patients ne présentaient pas d'antécédents pathologiques notables hormis :
- Antécédents médicaux : 28.57% des patients étaient diabétiques, 28.6% patients étaient suivis pour HTA et 21.4% pour anémie ferriprive ;
- L'intoxication tabagique a été retrouvée chez 35,7% des patients, tous de sexe masculin ;
- La consommation d'alcool concernait un seul patient soit 7,1% ;

- Les antécédents chirurgicaux : une patiente a été opérée pour fibrome utérin, une patiente cholécystectomisée et un patient opéré pour hernie inguinale, un patient opéré pour masse gastrique; un patient opéré pour GIST gastrique (Pc intermédiaire) ;
- 1 patient traité pour néoplasie urothéliale de faible potentiel de malignité ;
- Aucun cas de GIST n'a été signalé chez les membres de la famille de nos patients ;

II. Aspects cliniques :

1. Mode de découverte et délai de consultation :

Tous les patients avaient consulté pour des signes cliniques en rapport avec la localisation tumorale ; douleur ou gêne abdominale.

Seulement un d'entre n'avait pas présenté de signes cliniques, et la masse a été découverte de manière fortuite lors d'une échographie abdominale.

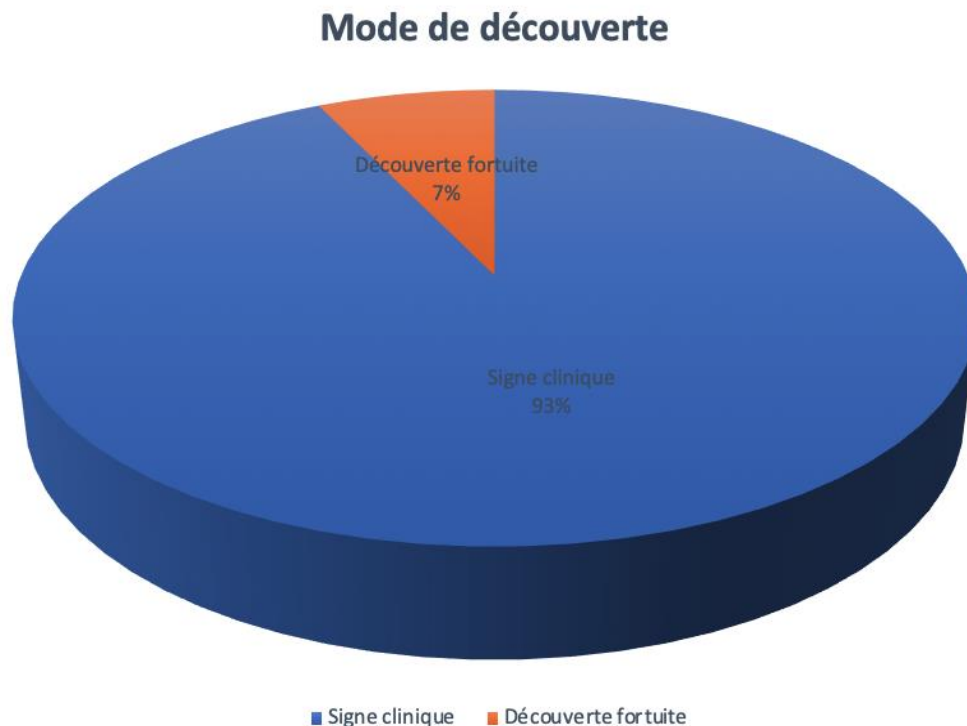


Figure 17. Répartition selon le mode de découverte

Le délai moyen de consultation était de 6,3 mois (avec un maximum de 18 mois et un minimum de 1 mois).

71.4% des patients ont consulté dans un délai inférieur ou égal à 6 mois.

Tandis que 28.6% des patients ont consulté supérieur à 6 mois.

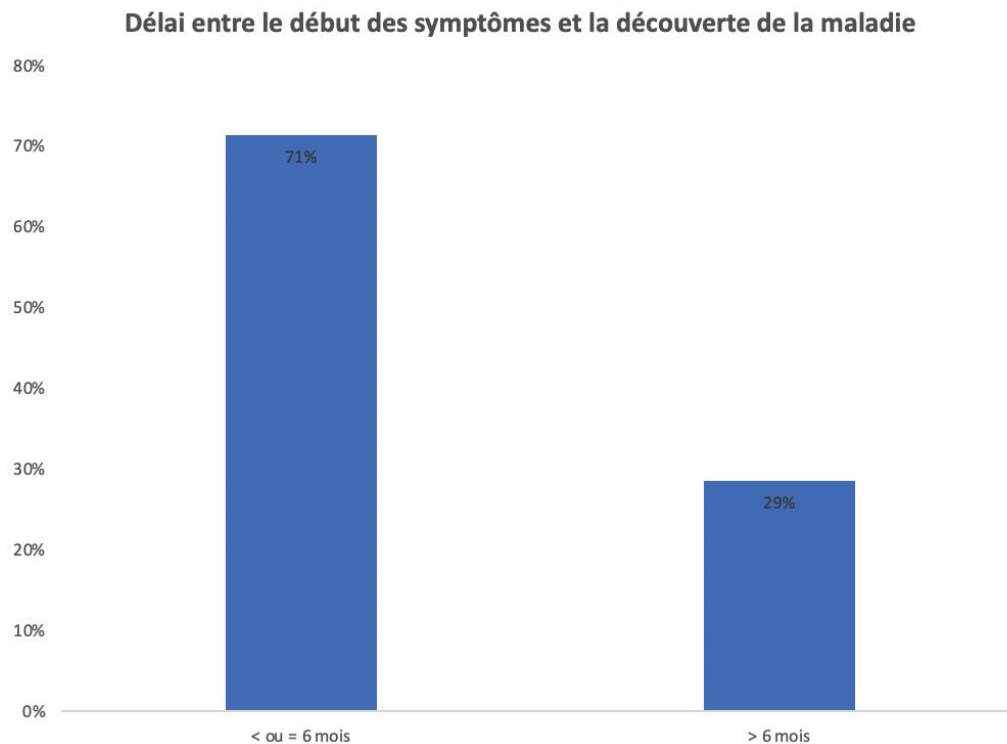


Figure 18. Délai diagnostique des patients de notre série

2. Signes fonctionnels :

La symptomatologie clinique était dominée par la syndrome anémique, retrouvé chez 93% des patients. L'amaigrissement et les douleurs abdominales (étaient le maître symptôme) chez 79% des malades.

Souvent, chaque patient présentait plusieurs signes cliniques synchrones.

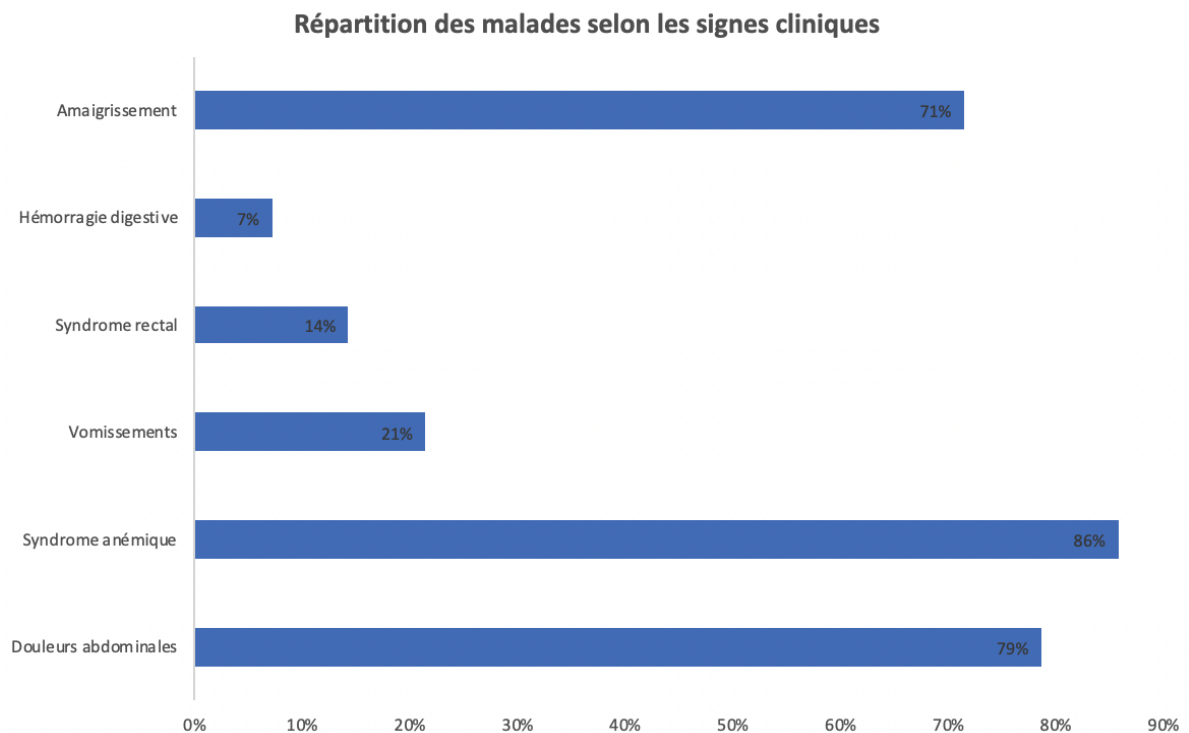


Figure19. Répartition des malades selon les signes cliniques

3. L'examen clinique :

L'appréciation globale de l'état général des malades a été réalisée par le « Performance status de l'OMS » (ANNEXE 2) avec comme résultats d'appréciation :

35.7% des patients avaient un bon état général avec un OMS de (0,1 et 2) alors que 64.3% des malades avaient un mauvais état général (un OMS $\geq$ 3).

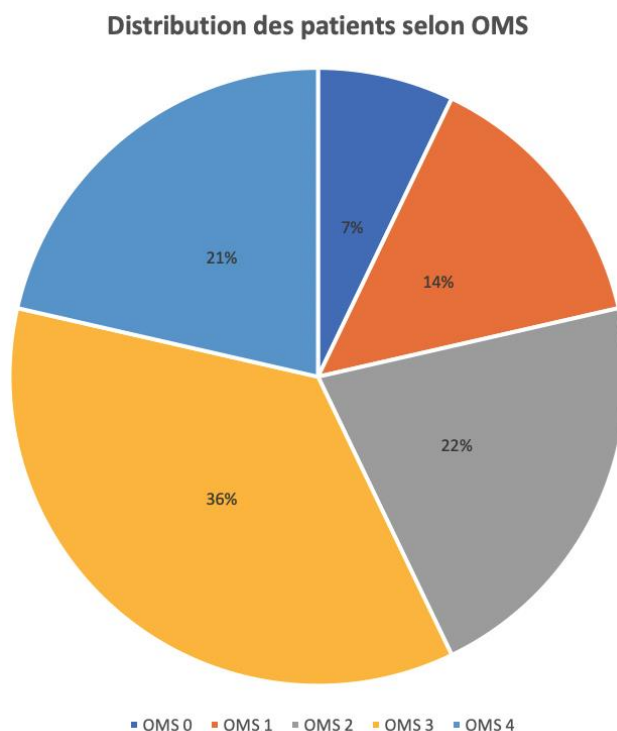


Figure 20. Distribution des patients selon OMS

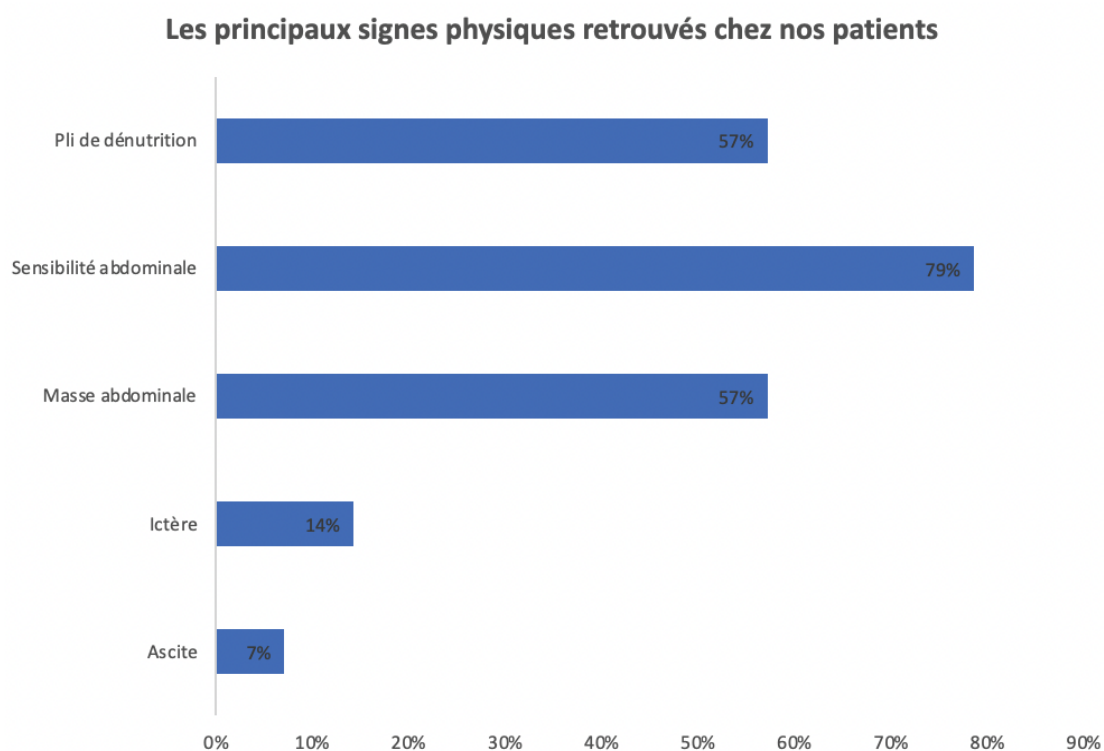


Figure 21. Les principaux signes physiques retrouvés chez nos patients

4. Siège de la tumeur primitive :

L'exploration radiologique des tumeurs primitives chez les patients de notre série a montré que la localisation gastrique était la plus fréquente, on la retrouvait chez 71 % des cas de notre série. Tandis que 29 % des tumeurs primitives siégeaient au niveau du grêle.

Répartition des malades selon le site de la tumeur primitive

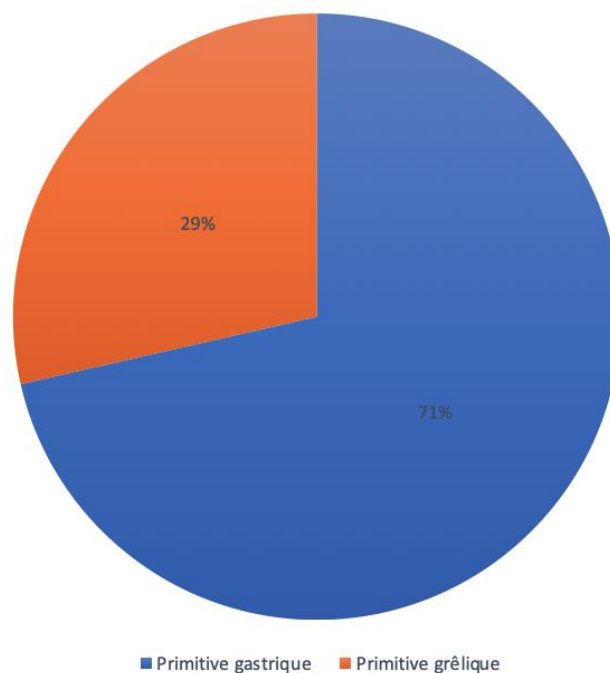


Figure 22. Répartition des malades selon le site de la tumeur primitive

III. Données paracliniques :

1. Bilan biologique :

Un bilan biologique de base a été réalisé chez tous nos patients, fait de : NFS, glycémie à jeun, bilan hépatique et bilan inflammatoire.

- La NFS a décelé :

Une anémie chez 86% des patients.

Une thrombopénie chez 21% des patients.

Une neutropénie chez 36% patients.

- Glycémie à jeun :

On a constaté que 29% des patients avaient une hyperglycémie.

- Bilan hépatique :

Le taux de transaminase était élevé chez 43% de nos patients, témoignant une cytolysse hépatique.

Les phosphatases alcalines (PAL), sont élevées chez un 7% de nos patients.

- Bilan de cholestase :

La bilirubine totale et conjuguée sont élevées chez 7% de nos patients.

- Bilan inflammatoire :

29% des patients avaient une CRP élevée.

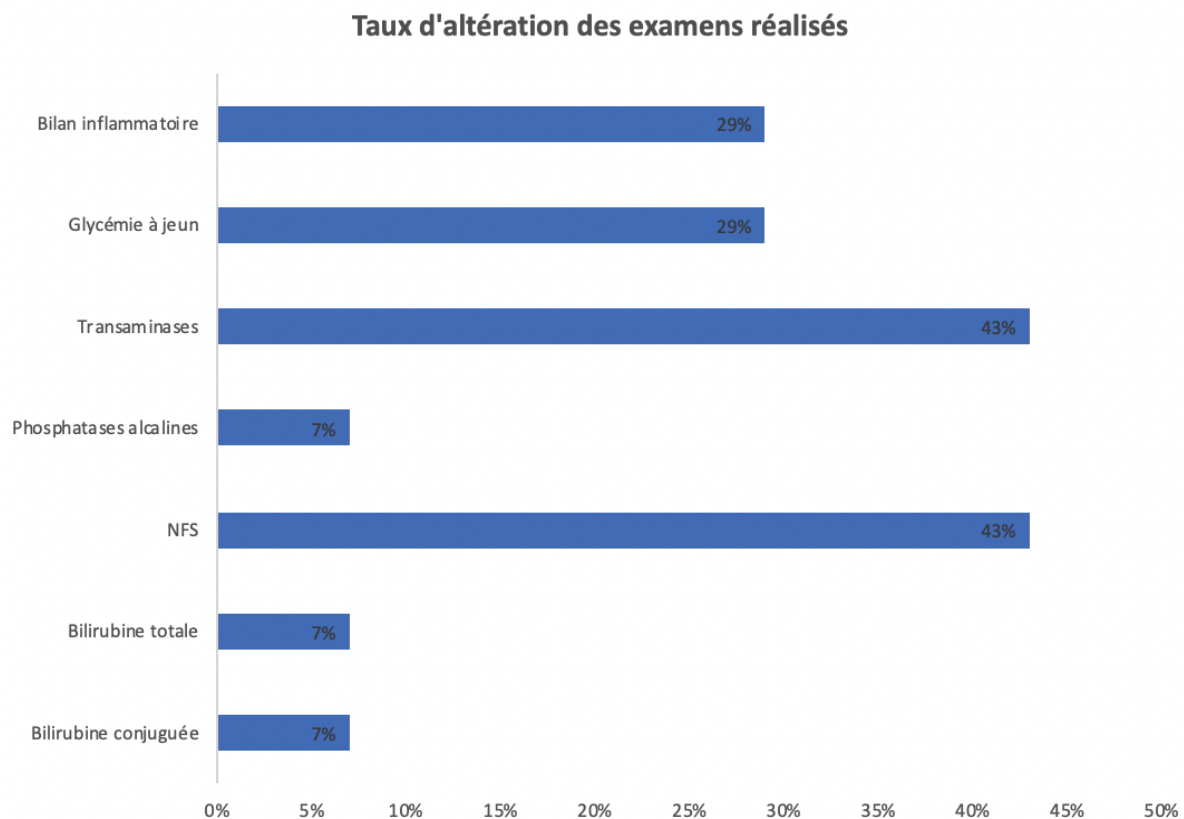


Figure 23. Le taux d'altération des différents examens réalisés

2. Bilan radiologique:

a) L'échographie abdominale :

L'échographie abdominale a été réalisée chez tous les patients de notre série. Vu son apport majeur dans le diagnostic des tumeurs digestives, elle décrit les caractéristiques de la masse ainsi que la présence de métastases hépatiques.

Elle était en faveur :

- D'une masse d'échostructure tissulaire hypoéchogène hétérogène au dépend de la paroi gastrique et intestinale, un épaissement gastrique irrégulier dans 28.6% des cas,
- Des localisations secondaires hépatiques dans 50% des cas,
- Visualisation des lésions péritonéales dans 21.4% des cas.

L'échographie a été complétée par la TDM TAP pour décrire les rapports tumoraux locorégionaux et la visualisation des métastases à distance.

b) TDM thoraco–abdomino–pelvienne :

Tous les patients de notre série ont bénéficié d'une TDM–TAP, permettant de visualiser le processus tumoral avec une sensibilité de 100%.

La masse visualisée a été sous forme d'une masse hypodense hétérogène à développement exophytique, au dépend de la paroi gastrique ou intestinale.

Des nodules péritonéaux intéressant tout le péritoine dans 21.4% des cas.

Un discret épanchement péritonéal, pouvant rentrer dans le cadre d'une carcinose péritonéale a été retrouvée chez 14.3% de nos patients.

c) L'IRM abdominale :

L'IRM n'a été pratiquée chez aucun patient de notre série.

d) La tomographie par émission de protons = TEP :

Deux patients de notre série ont bénéficié de cette nouvelle technique, permettant de détecter des métastases, qui présentait :

- Des nodules pulmonaires du lobe apical droit suspects hyper métaboliques au TEP scanner chez 7.1% de nos patient ;
- Des nodules pulmonaire bilatéraux symétriques, des métastases péritonéales et inguinales chez 7.1% de nos patients ;

3. Endoscopie :

Une fibroscopie œsogastroduodénale a été réalisée chez 71% des cas, elle a été contributive dans 60% des cas et non concluante ou d'aspect normal dans 40% des cas. Elle a permis de visualiser la tumeur sous différentes formes endoscopiques, soit sous forme d'une masse sous muqueuse ou d'un processus ulcéro-bourgeonnant.

4. Anatomo-pathologie :

Dans notre série l'aspect commun retrouvé à l'examen histopathologique des biopsies examinées était celui d'une prolifération fusocellulaire, la nature stromale des tumeurs a été confirmée à l'étude immunohistochimique à base d'expression de protéine C-Kit.

L'étude histologique a été réalisée dans tous les cas à la suite d'une biopsie. Les biopsies réalisées étaient en majorité d'origine tumorale primitive représentant 92.86% des cas (gastrique et intestinale) et des localisations secondaires hépatiques dans 7.14% des cas.

a) Type cellulaire :

L'étude histologique a mis en évidence une prédominance du type cellulaire fusiforme qui a été observée dans 79% des cas, le type épithéloïde dans 14% des cas, tandis que le type mixte n'a été retrouvé que dans 7% des cas.

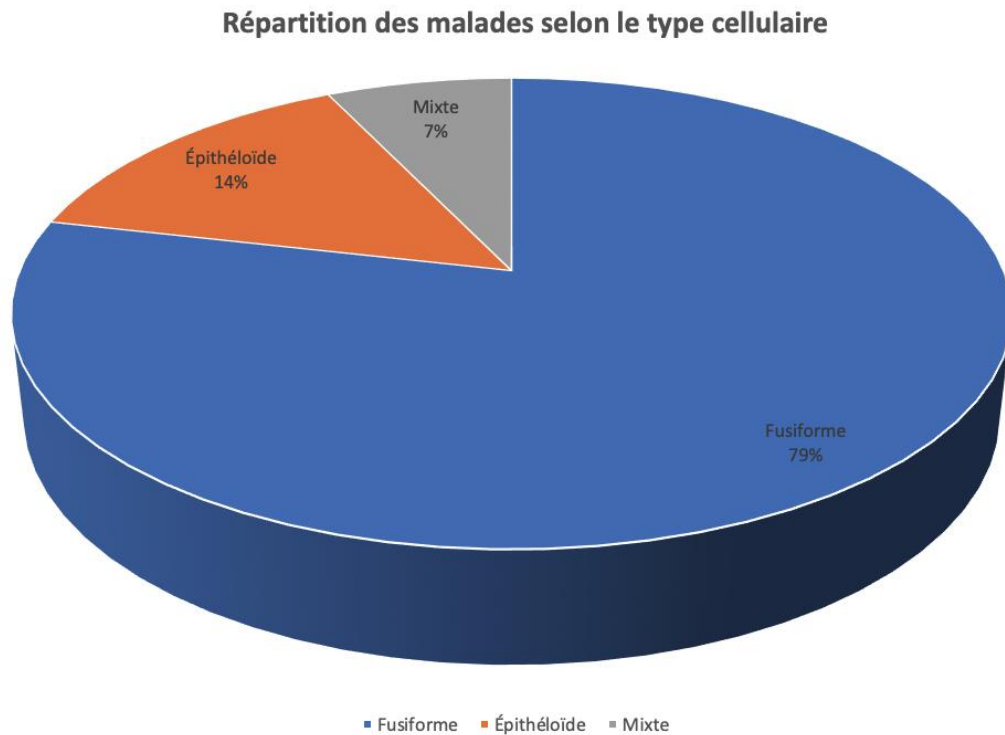


Figure 24. Répartition des malades selon le type cellulaire

b) Profil immunohistochimique :

i. Le CD117 :

Le CD 117 également connu sous le nom de la protéine KIT ou encore c-KIT, est reconnu actuellement comme marqueur de référence dans la confirmation du diagnostic des GIST.

Dans notre série l'analyse de ce marqueur a été effectuée chez tous nos patients, et a été positive dans 93% des cas.

ii. CD34 :

La protéine CD34 a été l'un des premiers marqueurs diagnostiques des GIST, mais elle reste moins sensible que le c-Kit.

Le CD34 a été fait chez 79% des malades, dont 45% étaient positifs.

iii. DOG-1 :

Le DOG-1 est un marqueur découvert récemment et occupe une place importante, au vu de sa sensibilité et spécificité pour le diagnostic des GIST.

Le DOG-1 a été effectué chez tous les malades, et 93% des patients y étaient positifs.

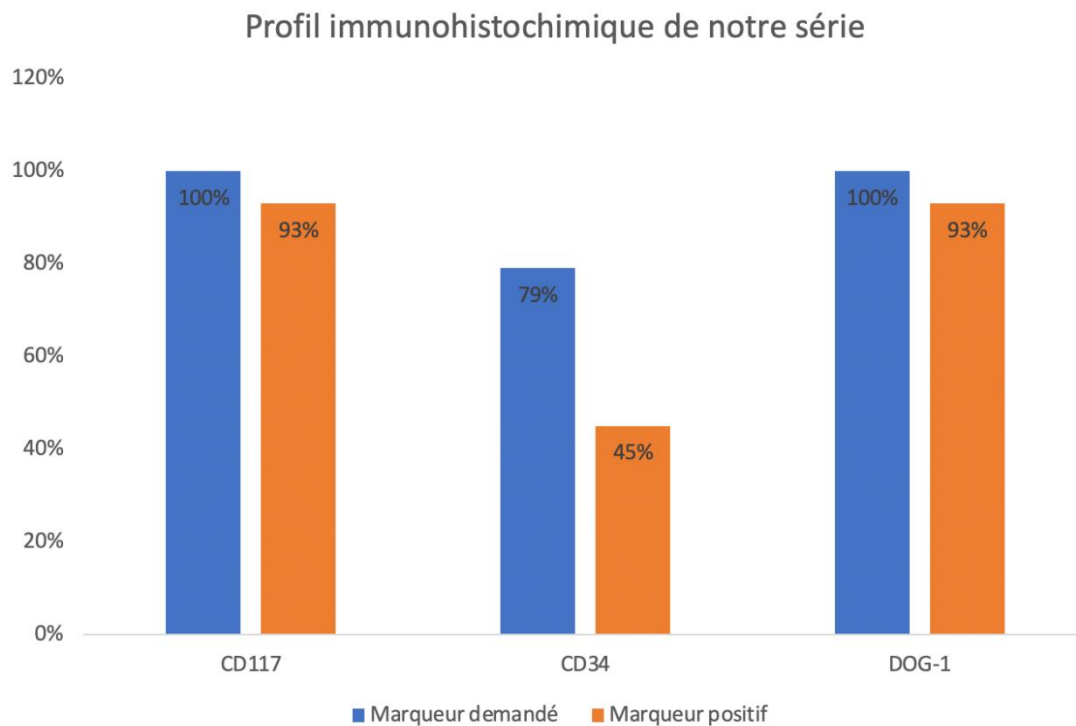


Figure 25. Caractéristiques immunohistochimiques des tumeurs dans notre série

IV. Métastases :

L'extension métastatique des GISTs chez nos malades était principalement hépatique isolée ou associée à des nodules de métastases péritonéales dans 64.3% des cas, carcinose péritonéale 28.6% et pulmonaire dans 7.1% des cas.

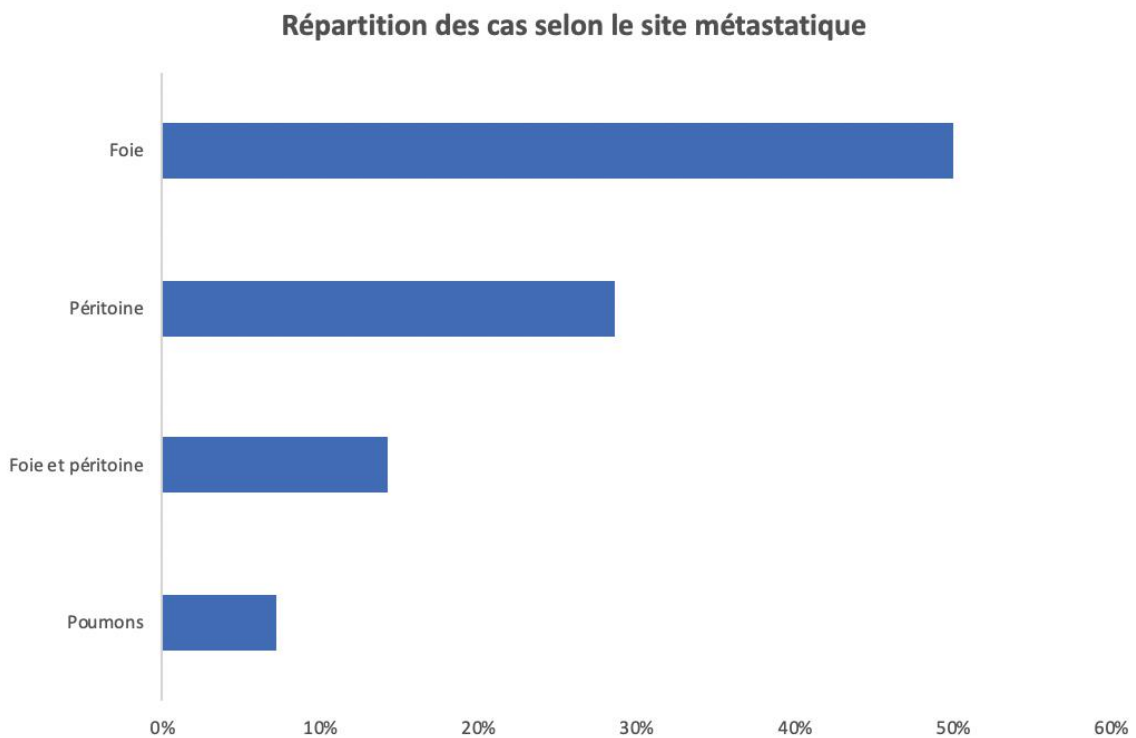


Figure 26. Répartition des cas selon le site métastatique.

V. Traitement :

1. Chirurgie :

Dans notre série, aucun patient n'a bénéficié d'un traitement chirurgical vu que tous nos patients avaient des tumeurs métastatiques.

2. Traitement médical :

a) Traitement de 1^{ère} ligne : Imatinib

Tous nos patients ont reçu un traitement par Imatinib à la dose de 400 mg/j puis de 800 mg/j chez 35.7% des malades après progression tumorale.

b) Traitement de 2^{ème} ligne : Sunitinib

Dans notre série, 35.7% des patients ont bénéficié du Sunitinib, après progression sous Imatinib à la dose de 800 mg/j, selon un schéma intermittent (50mg/j 4 semaines/6) chez 40% d'entre eux, et un schéma continu (37,5 mg/j) chez 60%.

c) Toxicité des inhibiteurs de tyrosine kinase :

Tableau 5 : Répartition des toxicités des inhibiteurs de tyrosine kinase

Toxicité	Imatinib	Sunitinib
Asthénie	2 patients	5 patients
Nausées et vomissements	5 patients	1 patient
Diarrhées	1 patient	2 patients
Hypothyroïdie	3 patients	1 patient
Réaction allergique	1 patient	–
Œdème périorbitaire	3 patients	–

d) Gestion des effets secondaires :

Dans notre série, un seul patient a bénéficié d'une chirurgie d'hémostase suite à des saignements à répétition sur un terrain d'anémie chronique.

e) Progression :

Le traitement par Imatinib était préconisé à la dose de 400mg par jour puis 800mg/j si progression, 29% des patients ont présenté une réponse complète après contrôle radiologique de la maladie à 06 mois, 12 mois et 18 mois, 36% ont présenté une réponse partielle et 21% avaient présenté une stabilité lésionnelle sous Imatinib à 400mg/j.

En revanche, l'administration d'Imatinib à 400 mg/j puis 800mg/j chez 35.7% malades n'a pas démontré d'efficacité avec progression tumorale nécessitant l'instauration de Sunitnib.

VI.Survie :

L'évaluation de ce paramètre a nécessité un suivi régulier des patients en consultation, quant aux patients décédés, un appel téléphonique a été nécessaire pour confirmer l'information.

Le taux de survie de nos patients GIST métastatique à un an était de 79%.

La survie globale moyenne était de 31.9 mois avec des extrêmes entre 7 et 45 mois.

Distribution des malades selon la survie globale

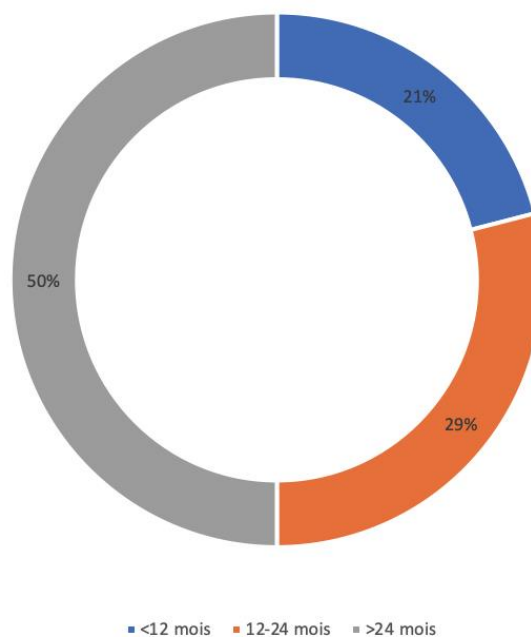


Figure 27. Distribution des malades des malades selon la survie globale

DISCUSSION :

I. Épidémiologie:

1. Incidence:

Les tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST) sont devenues une entité distincte au cours des dernières décennies à mesure que l'identification des tumeurs s'est améliorée et que les GIST sont maintenant facilement identifiées par une immunohistochimie spécifique. Cependant, elle a été longtemps sous-évaluée, d'une part, car ces tumeurs n'étaient pas clairement identifiées comme une entité nosologique, d'autre part, car les formes asymptomatiques sont fréquentes. Ce qui explique une augmentation de l'incidence de ces tumeurs durant ces dix dernières années, qui serait plus en rapport avec une meilleure identification de ces tumeurs, plutôt qu'une véritable augmentation de l'incidence. Comme indiqué dans le rapport du groupe de travail du National Comprehensive Cancer Network (NCCN).

L'incidence mondiale du GIST est estimée à environ 10 cas par million de personnes chaque année; une incidence estimée sur la base d'une incidence annuelle déclarée comprise entre 6,5 et 14,5

cas par million(84). Cela ne couvre que les GIST cliniquement évidents, car il est probable qu'un nombre beaucoup plus élevé de lésions microscopiques pathologiques puisse être détecté, si elles sont recherchées lors d'études rétrospectives (85,86).

L'incidence ne semble pas varier en fonction des origines géographiques et ethniques des patients. Toutefois, les données épidémiologiques sont encore très limitées pour ces tumeurs dont le diagnostic était encore rarement fait il y a 10 ans (54).

Des études démographiques récentes menées en Suède (dans la région de Västra Götland) (87), aux Pays-Bas (88), en Islande(89)ont trouvé des incidences d'environ 14,5 , 12,7 et 11 cas / million / an, respectivement. La prévalence de tous les groupes à risque de GIST en Suède était de 129 par million (31 par million pour le groupe à haut risque et le groupe ouvertement malin) (87).

Ces résultats se traduiraient par une incidence annuelle en Europe d'environ 8 000 à 9 000 cas, compris entre 6,6 et 14,5 cas / million / an et aux États-Unis d'environ 5 000 nouveaux cas par an. (90,91). Cependant, en Corée, l'incidence est plus élevée qu'en

Europe ou aux États-Unis, estimée de 16 à 22 cas /million/an (92).

L'incidence en France serait de l'ordre de 600 à 800 cas par an (86).

Notamment, l'incidence la plus faible était en Chine (province du Shanxi) avec 4,3 cas / million / an. Les taux d'incidence les plus élevés ont également été signalés en Chine (régions de Hong Kong et de Shanghai), et à Taïwan et en Norvège (partie nord), avec jusqu'à 19–22 par million par an.(93)

2. Sexe:

La fréquence est globalement identique entre les sexes, avec une légère prédominance masculine (54,86).

Selon les différentes études, le sexe ratio a été le suivant :

- Dans la série africaine de F.Alassani au CHU Sylvanus Olympio portant sur 10 cas, sur une période de 10 ans, le sexe ratio M/F était de 2,4. (94)
- Dans la série chinoise de Chan et al. Le sexe ratio M/F était de 1,23 (95)
- Dans la série anglaise de Ahmed et al. Le sexe ratio M/F était de 0,88 (96).

- Dans l'étude nigérienne de F B Abdulkareem et al., le sexe ratio M/F était de 1,6(97).
- Notre série comporte 9 hommes et 5 femmes avec un sexe ratio M/F=1.8, ce chiffre s'accorde avec les données des différentes études nationales et internationales notant une légère prédominance masculine.

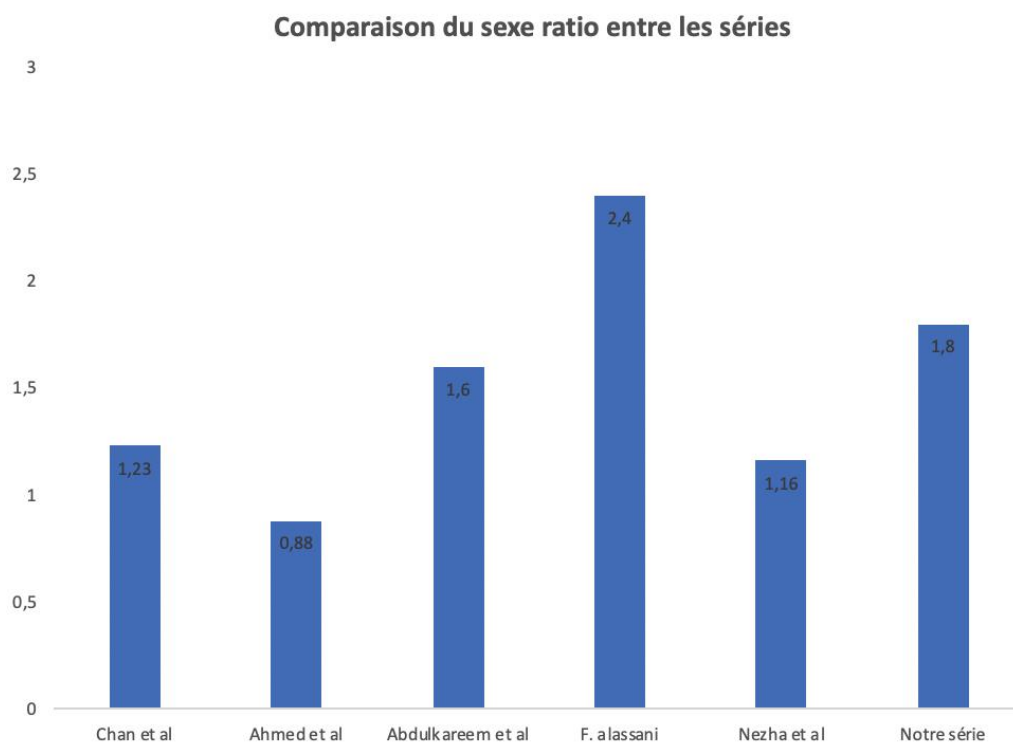


Figure 28. Comparaison du sexe ratio entre les différentes séries

3. Age :

Les GIST surviennent généralement chez les personnes âgées dont l'âge médian des patients est d'environ 60–65 ans, une moyenne d'âge rapportée dans plusieurs études (Fig. 29), mais les GIST peuvent être diagnostiqués à tous les âges. La survenue chez les enfants est très rare (85).

- L'âge médian de tous les patients de l'étude islandaise est de 65,8 ans(89).
- L'âge médian dans l'étude africaine porté sur 10 cas sur une période de 10 ans, est de 65 ans (94).
- L'âge moyen dans la série chinoise de Chan et al. Portée sur 47 cas (répertoriés entre 1995 et 2003), est de 66,6 ans.
- L'âge médian dans l'étude anglaise de Ahmed et al. portée sur 185 cas sur une période de 17 ans, est de 64,4 ans (96).
- Dans l'étude nigérienne de F B abdulkareem et al. portée sur 13 cas de GIST, l'âge médian est de 45,4ans (97).
- L'expérience du centre Mohamed 6 de la lutte contre le cancer Casablanca de Taoufiq et al retrouve sur une série de 54 cas, un âge moyen de 54 ans (98).

- L'âge moyen de survenue selon notre étude était de 67.5 ans, plus élevé par rapport à celui de l'étude du Centre Mohamed 6 de la lutte contre le cancer Casablanca de Taoufiq et al (54 ans), et s'aligne à celui mentionné dans la littérature (66–69 ans).

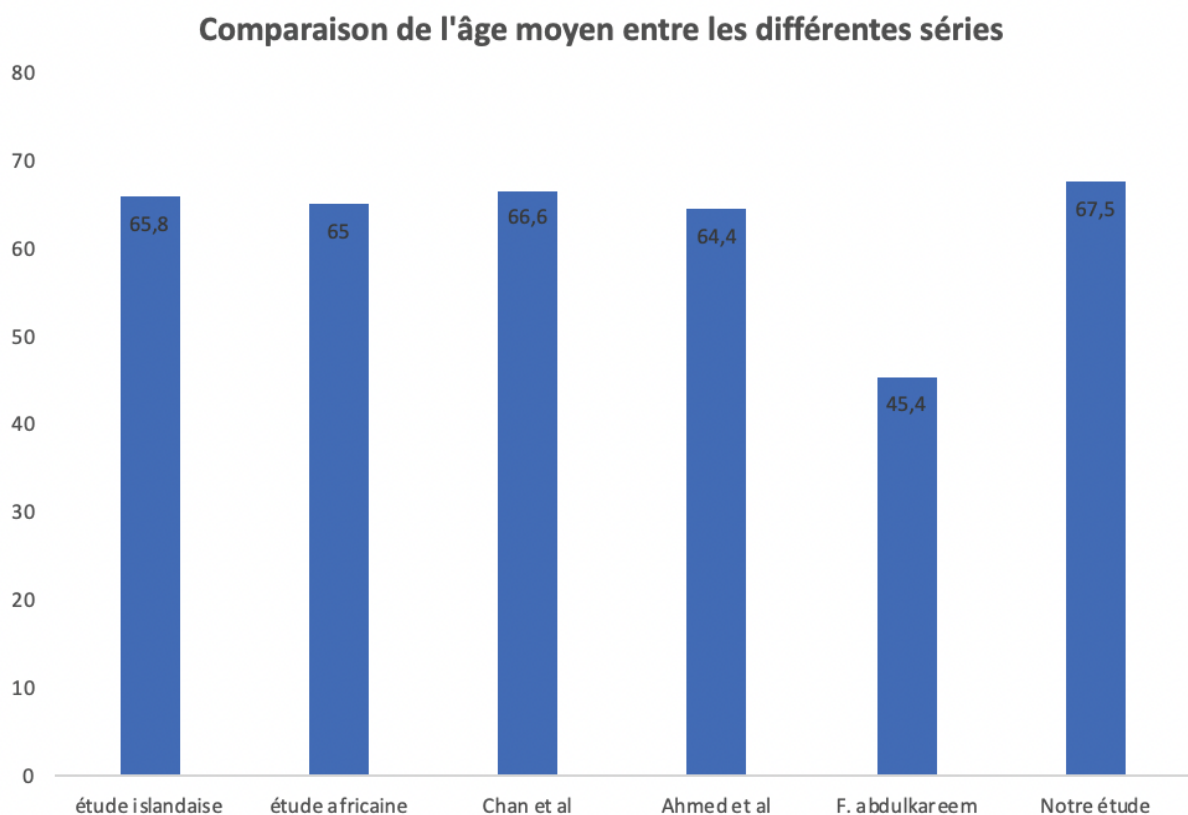


Figure 29. Comparaison de l'âge moyen entre les différentes séries

4. Facteurs favorisants:

Les GIST sont généralement sporadiques, mais peuvent parfois s'intégrer dans un cadre pathologique (triade de Carney,

neurofibromatose de type I). Des formes familiales de GIST ont été rapportées. Dans les cas non sporadiques, les tumeurs sont volontiers multiples (86,99).

5. Conclusion:

La recherche a trouvé 29 études, de 19 pays qui ont fourni suffisamment de données pour les statistiques démographiques régionales ou nationales. Les études identifiées sont présentées dans le tableau 6 (93).

Tableau 6. Épidémiologie des GIST reportée au cours des études (93)

Author (Refs.)	Study population	Population	Years incl.	GISTs (n)	Incidence per mill	Male: female ratio	Age, median (range)
Nilsson et al. [26]	Sweden; Western	1.3–1.6 mill	1983–2000	288	14.5	1.0	69 (10–92)
Tryggvason et al. [27]	Iceland; National	300,000	1990–2003	57	11.0	1.5	66 (24–89)
Goettsch et al. [28]	Netherlands; National	16 mill	1995 + 1998–2003	1169	12.7	n.r.	n.r.
Kim et al. [29]	Republic of Korea	48.5 mill	2001–2002	747	7.7	1.0	56.3 ^a (10–83)
Steigen and Eide [30]	Norway; Northern	n.r.	1974–2003	102	19.0	1.6	66 (32–93)
Chan et al. [31]	China, Hong Kong	300,000–350,000	1995–2003	47	16.8–19.6	1.2	66 ^a (n.r.)
Tran et al. [23]	USA, SEER data		1992–2000	1458	6.8		
Perez et al. [32]	USA (SEER and Florida)	n.r.	1992–2002	n.r.	6.9	n.r.	n.r.
Rubió et al. [33]	Spain; Girona	553,661	1994–2001	46	10.9	1.0	63 (26–90)
Mucciarini et al. [34]	Italy; Modena	633,993	1991–2004	124	14.2	1.0	69 (30–90)
Tzen et al. [35]	Taiwan	n.r.			13.0		
Mazzola et al. [36]	Switzerland; Southern	n.r.	1995–2002		14.7		64
Ahmed et al. [37]	UK; Mid Trent	n.r.	1987–2003	185	13.2	0.9	64 (18–93)
Yan et al. [38]	Canada, Calgary	958,610	2000–2004	22	6.8	0.7	62 ^a (n.r.)
Brabec et al. [39]	Czech Republic and Slovakia	15 mill	2000–2008	278	5.2	1.0	60
Cassier et al. [40]	France, Rhone-Alps region	5.96 mill	2005–2006	131	11.0	0.75	66 (34–91)
Monges et al. [41]	France; national	62.9 mill	2005	535	8.5–10	0.9	65 ^a (19–93)
Cho et al. [42]	Korea, nationwide		2003–2004	1227	16–22		
Hartley et al. [43]	Pretoria, South Africa	2.35 mill	2000–2009	54			
Sandvik et al. [44]	Norway, Southwestern	300,000	1980–2009	52	7.4 (5.4–9.4)	0.8	67
Giljaca et al. [45]	Croatia, western Adriatic region	250,000	1997–2007	31	12.4	0.8	Mean 61.9 ± 12.8 years, range 34–81
Mastrangelo et al. [46]	3 European regions: Veneto, Italy Rhone-Alps, France Aquitaine, France	13 mill	2007–2008 2005–2006 2007–2008	368	13.6	1.0	
Manrique et al. [47]	Lima, Perú	n.r.	2002–2010	103	n.r.	1.0	mean 64 yrs, range 30–88
Wang et al. [48]	Shanxi Province, China	35.9 mill	2011	153	4.3	1.2	59 (24–79) years
Minarik et al. [49]	Slovakia		2004–2011	278			
Rubio-Casadevall et al. [50]	Spain, northern region (Girona)		1994–2005	82	12.4	1.0	
Czech registry et al. [51]	Czech and Slovak republic, nationwide	15 mill	2006–2013	1107	9.2	1.1	62 yrs (38–79)
Chiang et al. [52]	Taiwan	23.4 mill	1998–2008	2986	11.3–19.7		
Lv et al. [53]	Shanghai, China	30.4 mill	2000–2010	1923	21.1	1.0	60.05 ± 12.98 years (range: 12–87 years)

SEER denotes "Surveillance, Epidemiology, and End Results".

n.r. denotes "not reported"; n.a. denotes "not applicable".

^a Reported as mean age.

II. Données cliniques:

1. Mode de découverte:

Les circonstances de découverte des GIST sont relativement stéréotypées. Les petites tumeurs (<2cm) sont souvent de découverte fortuite, au cours d'une intervention chirurgicale pour une autre cause (intervention sur la vésicule biliaire, intervention gynécologique, intervention colique) ou au cours d'un examen endoscopique, ou finissent par se manifester quand elles augmentent de volume, ou lors d'une complication. Les tumeurs plus volumineuses (> 5cm) peuvent être responsables de symptômes ou de complications conduisant à leur diagnostic (13).

Dans notre série, 7.1% des cas ont été découverts fortuitement, le restant des cas étaient tous symptomatique suite à l'avancement de la maladie, et des métastases, ce qui discord avec les données de la littérature.

2. Délai de consultation :

C'est le délai écoulé entre les premières manifestations cliniques et le diagnostic du cancer, il est différent d'une série à une autre. Ce délai est allongé car la maladie évolue en silence, la

plupart des patients ne présentaient aucun symptôme qu'aux stades les plus avancés.

Lors de notre étude, le délai moyen était de 6.3 mois, 71.4% des patients ont consulté dans un délai inférieur à 6 mois, pour 28.4% des patients dans un délai supérieur à 6 mois. Ce retard de consultation est justifié par l'évolution discrète de la maladie au stade précoce, ainsi que la difficulté d'accès aux structures médicales spécialisées et aux examens radiologiques et endoscopiques.

3. Signes et symptômes:

La présentation clinique des GIST est très variable dépendant de la taille, de la localisation et de l'agressivité de la tumeur. Les GIST sont des cancers à croissance relativement lente et les cas symptomatiques impliquent généralement des tumeurs de taille supérieure à 5 cm (100).

Environ 70% des GIST présentent des symptômes cliniques, tandis que 20% sont asymptomatiques et 10% sont détectés accidentellement à l'autopsie (101).

Les symptômes les plus courants des GIST sont les saignements digestifs, extériorisés ou occultes, et les douleurs abdominales, quel que soit le siège de la tumeur.

Les saignements gastro-intestinaux peuvent être aigus (y compris la méléna aiguë, l'hématémèse) ou chroniques, ou non extériorisés ; une hémorragie due à une érosion directe de la muqueuse gastro-intestinale ou abdominale entraînant une anémie.

Les patients atteints de GIST âgés de moins de 60 ans, de sexe masculin, dont les tumeurs sont situées dans l'intestin grêle et dont la taille est comprise entre 5 et 10 cm, étaient plus susceptibles de présenter des saignements gastro-intestinaux (102).

D'autres symptômes peuvent être plus spécifiques du siège de la tumeur, une dysphagie, révélant ainsi une tumeur œsophagienne, une obstruction ou une perforation, pouvant révéler une tumeur intestinale ou colique, les GIST rectales, rares, se manifestent par des rectorragies.

La plénitude abdominale justifie d'autres symptômes ; une satiété précoce, une distension et une gêne dues à l'effet de masse induit par la tumeur.

Les GIST peuvent aussi provoquer une altération des fonctions intestinales par des occlusions ou des perforations de cet organe, ou des symptômes de cholangite s'ils surviennent au niveau de l'ampoule de Vater (13,26,101,103,104).

Dans notre série, les signes cliniques sont dominés par le syndrome anémique dans 79% des cas, l'amaigrissement dans 71% des cas et les douleurs abdominales dans 79%des cas.

4. L'examen Clinique:

L'examen clinique doit être minutieux et méthodique, nous rechercherons d'abord une pâleur cutanéomuqueuse en rapport avec une anémie due aux saignements extériorisés ou occultes.

Ensuite, l'examen abdominal recherchera une masse palpable (dans 1/3 des cas), une défense ou une sensibilité abdominale. Lorsqu'une tumeur est palpée lors de l'examen clinique, elle est probablement maligne. Le reste de l'examen va donc rechercher des signes d'envahissement régional ou à distance ; des adénopathies périphériques, dans les premiers relais

ganglionnaires, notamment le ganglion de Troisier, et sus claviculaire gauche. On complètera ensuite par un examen des orifices herniaires et des touchers pelviens.

L'examen clinique peut cependant être tout à fait normal, sans pour autant éliminer le diagnostic.

Lors de notre étude, une sensibilité abdominale a été retrouvée chez 79% des malades, la palpation d'une masse abdominale dans 57%des cas, un pli de dénutrition chez 57%des cas, l'ictère est retrouvé chez 14% des cas et l'ascite chez un seul malade soit 7% des cas, les aires ganglionnaires ont été libres.

5. Localisation anatomique des GIST :

Dans la plupart des études publiées, La localisation (Fig. 30) la plus fréquente est l'estomac, retrouvée dans 60 à 70% des cas (Fig. 31a). Il existe cependant, d'autres localisations moins fréquentes, qui sont, par ordre de fréquence décroissant, les suivantes ;

Le jéuno-iléon (30%), suivi du duodénum (5%) (Fig. 31b) et du colorectum (4%) (Fig. 31c) et rarement dans l'œsophage et l'appendice(3,4,42,105).Les GIST identifiés en dehors du tractus gastro-intestinal (sans aucune relation anatomique avec la paroi

intestinale) sont définis comme des tumeurs stromales extra-gastro-intestinales (EGIST) et peuvent être retrouvés dans le mésentère, l'épiploon et le rétropéritoine (106-108), mais aussi dans de rares sites tels que la vésicule biliaire (109), le foie (110,111), le pancréas (112), ou encore le septum vaginal (113) et plèvre (114).

Dans le rapport de Søreide et al. publié en 2016 (Fig. 32 et 33), la majorité des GIST sont localisées au niveau de l'estomac, ce qui confirme les données précédentes. L'ensemble des éléments sur la localisation des GIST chez 9747 patients sont exposés dans le graphique ci-dessous : la localisation gastrique est la plus fréquente (55,6%), suivie de l'intestin grêle (31,8%), puis colorectale chez 6,0%, et l'œsophage dans seulement 0,7% des cas (93).

La localisation la plus fréquente de notre étude était l'estomac, retrouvée chez 71% des patients, suivie de la localisation grêlique, retrouvée chez 29% d'entre eux.

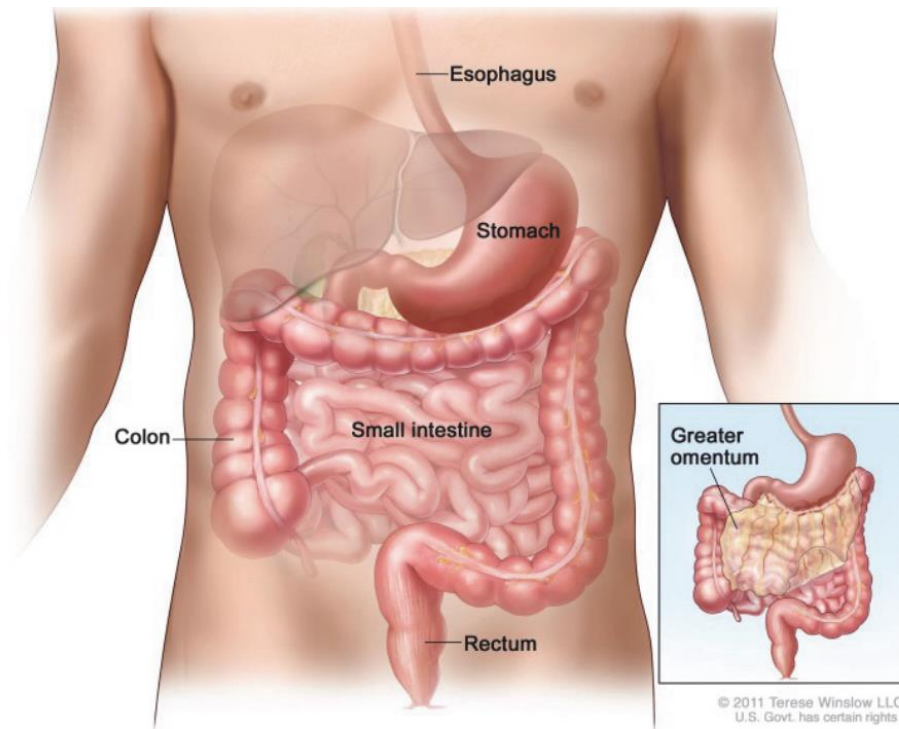


Figure30. Localisation anatomique des GIST(100)

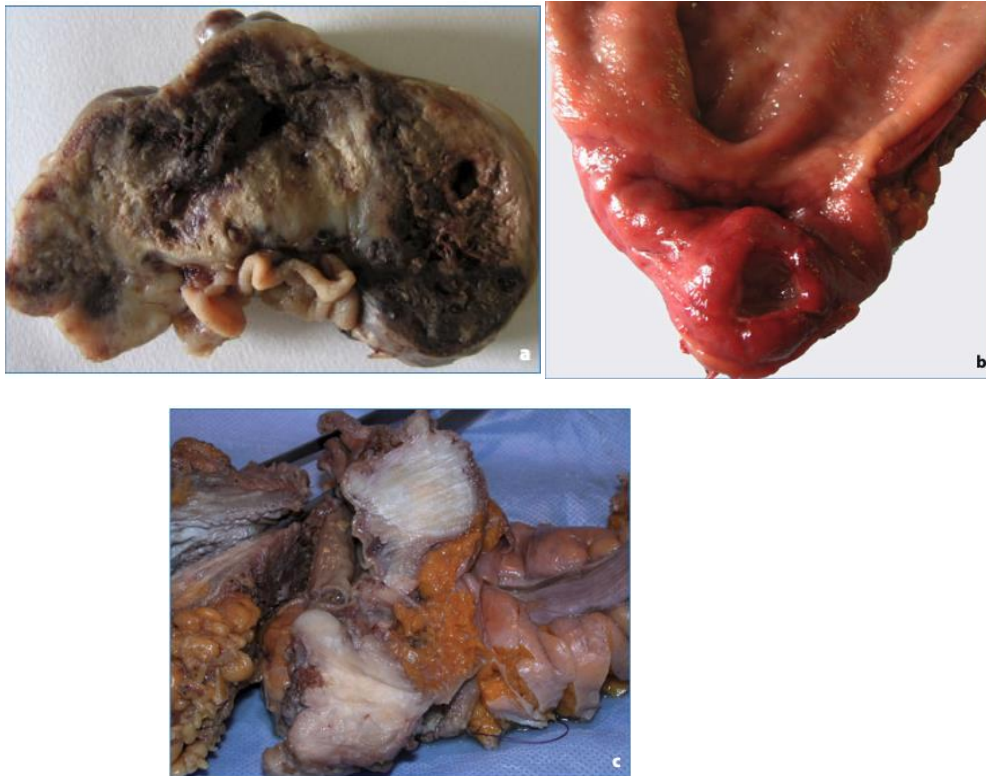


Figure 31. Échantillons chirurgicaux GIST.

- A– Estomac, principalement extraluminale (coupe coupée, après fixation au formol). La muqueuse gastrique recouvrant le néoplasme peut être vue ci-dessous.*
- B– Duodénum, principalement intraluminale. Le néoplasme apparaît avec une ulcération centrale de la muqueuse sus-jacente.*
- c– Rectum (section coupée). L'infiltration complète de la paroi rectale peut être vue immédiatement au-dessus de la ligne pectinée (115).*

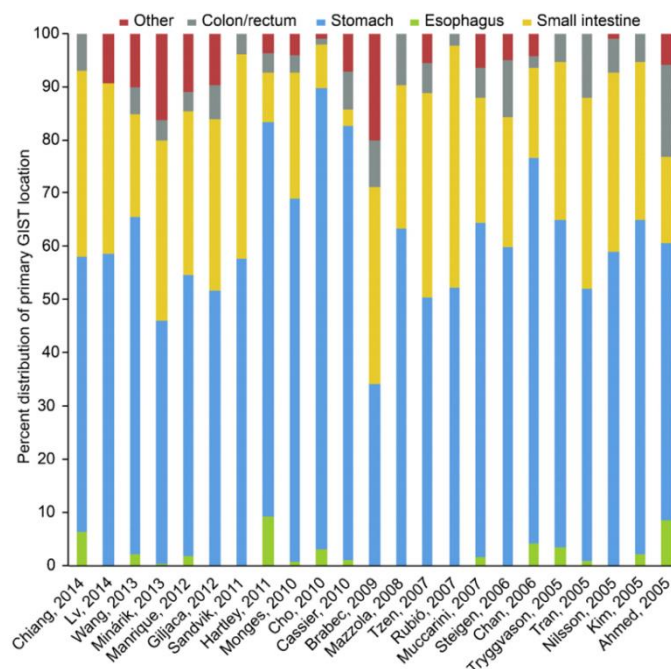


Figure 32.Répartition de la localisation anatomique des tumeurs GIST par
cohorte d'étude(93).

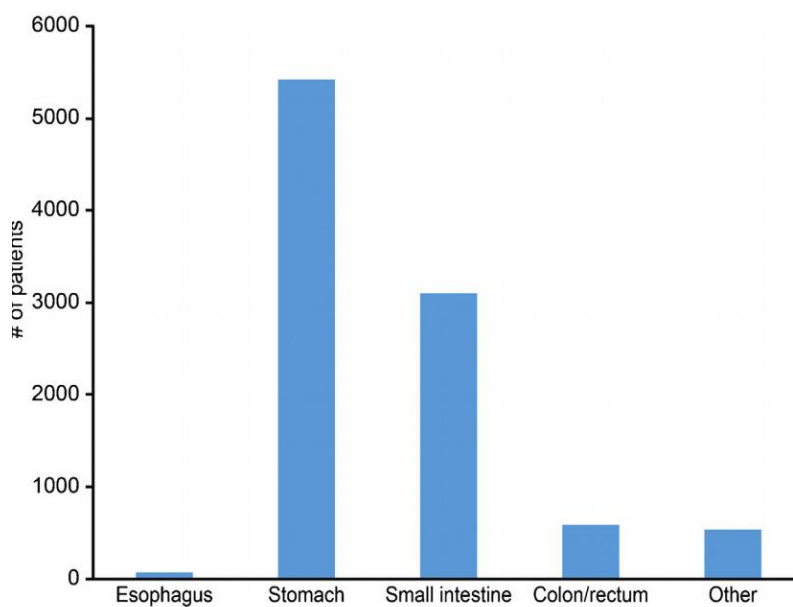


Figure 33. Nombre absolu de patients atteints de GIST par emplacement
anatomique à travers les études (93).

6. Localisation des métastases des GIST :

Les tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST) sont des néoplasmes rares du tractus gastro-intestinal associée à des taux élevés de transformation maligne (116,117).

Les métastases touchent principalement le foie et le péritoine (118). Les métastases de la peau(tissus cutanés, sous-cutanés) ou des tissus mous (119-122), les os (123) et très rarement les poumons, les ganglions lymphatiques (à l'exception des GIST pédiatriques et dans le cadre du syndrome de Carney-Stratakis) (Fig. 34), ne sont généralement observées qu'à un stade très avancé de la maladie (118).

Les métastases osseuses se sont principalement produites dans la colonne vertébrale, suivies des côtes, du fémur, de l'humérus, du bassin et d'autres os (116).

Le risque de propagation néoplasique dépend du site de la tumeur primaire. Les GIST dont la localisation primaire est les organes viscéraux tels que le foie ou la rate, auront plus de chances de développer des métastases à distance que les GIST se développant dans le tractus gastro-intestinal (69).

Les GISTS duodénaux se métastasent fréquemment dans le foie et le péritoine (124).

Il n'y pas de délai spécifique de l'apparition des métastases. Une métastase hépatique peut être présente lorsque le néoplasme d'origine est diagnostiqué, ou survenir des mois ou des années après l'ablation de la tumeur primaire(125). . Les métastases pulmonaires et osseuses apparaissent uniquement lorsque la maladie est à un stade avancé et les métastases cérébrales sont extrêmement rares (12).

La plupart des métastases des GIST surviennent dans les 5 ans suivant la résection initiale mais peuvent apparaître plus tard, jusqu'à 20 ans après l'acte chirurgical, ce qui rend le suivi à long terme nécessaire (126).

Lors de notre étude, le foie et le péritoine étaient les sites de prédilection des métastases, avec des pourcentages respectifs de 50% et 21.4%.

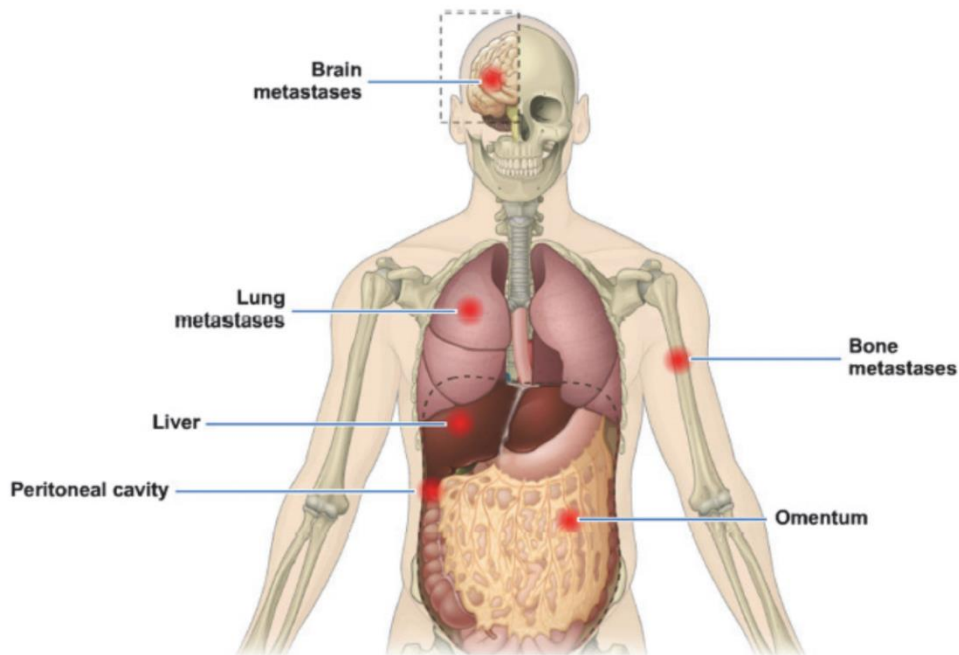


Figure 34. Localisation des métastases des GIST (118)

III. Données paracliniques:

1. Bilan biologique:

La réalisation d'un bilan biologique reste généralement peu contributive dans le diagnostic des tumeurs stromales gastro-intestinales. Une NFS afin de déterminer la gravité de l'anémie, dûe au saignement, parfois occulte, peut être un signe d'appel. Une métastase hépatique va être suspectée devant une cytolyse hépatique, ou une cholestase. Un syndrome inflammatoire peut

également être observé. Ces tumeurs n'ont pas de marqueurs tumoraux spécifiques (127).

Dans notre série, tous les patients ont bénéficié d'un bilan standard non spécifique (NFS, Ionogramme sanguin, bilan hépatique, bilan inflammatoire) qui a objectivé une anémie hypochrome microcytaire chez 86%des patients, neutropénie chez 36%, thrombopénie chez 21%, un bilan hépatique perturbé avec un taux de transaminases élevé dans 43% des cas, des phosphatases alcalines dans 7% des cas, une bilirubine totale et conjuguée élevée dans 7% des cas, un syndrome inflammatoire biologique dans 29% des cas et une hyperglycémie dans 29% des cas.

2. Bilan radiologique:

Les GIST présentent un large spectre d'aspects radiologiques en fonction de la technique d'imagerie et de la taille de la tumeur, du site d'origine et du type de croissance (128).

Les GIST peuvent être identifiés par échographie abdominale, tomodensitométrie, imagerie par résonance magnétique (IRM) et tomographie transverse par émission de positons (TEP). L'entéroscanner est cependant le meilleur examen pour identifier

l'emplacement de ces tumeurs, les perforation, l'invasion de ces tumeurs dans des structures voisines ou des métastases (128-130).

a) Radiographie standard :

i. Abdomen sans préparation :

La radiographie standard peut montrer de manière fortuite une masse de tissus mous non spécifique, rarement avec des calcifications, déplaçant la poche à air gastrique vers la localisation gastrique ou associée à une petite dilatation au niveau de l'intestin grêle (33).

ii. Lavement Baryté :

L'imagerie barytée joue un rôle limité dans la détermination du stade des tumeurs du tractus gastro-intestinal en montrant les caractéristiques des masses intraluminales ou sous-muqueuses, bien circonscrites et dont les marges forment des angles obtus ou droits avec la paroi gastrique, généralement avec des marges bien définies mais avec quelques irrégularités luminales ou ulcérations focales possibles(Fig. 35)(33,131). Ces tumeurs peuvent

également présenter un effet de masse et la formation de cavités et de fistules est possible (33).

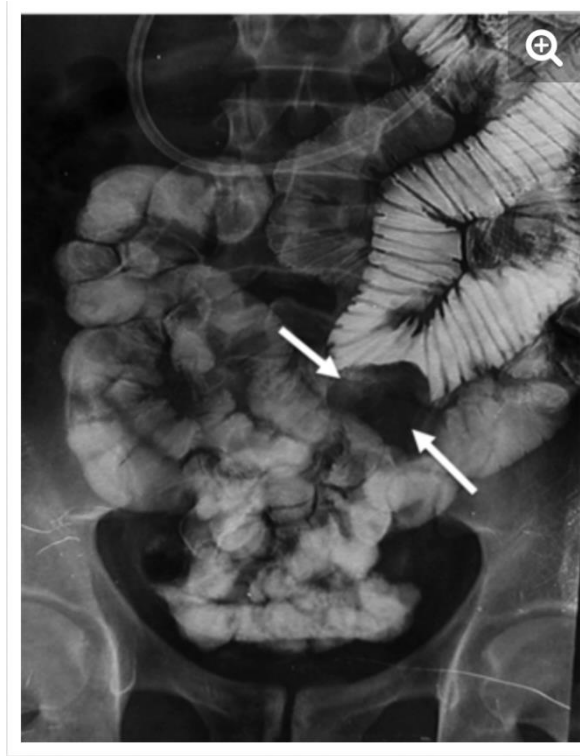


Figure 35. Imagerie barytée chez un homme de 48 ans présentant une tumeur stromale gastro-intestinale dans le jéjunum.
Une grande masse exophytique sous-muqueuse avec un défaut de remplissage lisse et bien défini est visible dans le jéjunum (flèches)(128).

b) L'échographie abdominale :

L'échographie abdominale montre fréquemment une grande masse remplissant la cavité abdominale, de réflectivité hétérogène et avec des nécroses fréquentes. L'origine tumorale est souvent indétectable à l'échographie (132). Les métastases hépatiques des

GIST sont généralement hypoéchogènes par rapport au parenchyme hépatique de fond (Fig. 36).

Bien que l'échographie abdominale ne soit pas la principale méthode utilisée pour visualiser les GIST, l'échographie est utile si la tumeur est supérieure à 5 cm. Cependant, de nombreux facteurs affectent la fiabilité de l'échographie, comme la présence de nécrose, d'ulcération, d'air dans l'intestin et l'expertise de l'opérateur (133).

L'échographie de contraste est un outil utile pour détecter la présence de tissu tumoral viable dans la tumeur primaire, et pour détecter les métastases hépatiques (Fig. 37) (134).

L'échographie endoscopique est une technique d'imagerie idéale pour diagnostiquer les GIST sous-muqueux de petite taille (<2 cm), œsogastroduodénales ou rectales, détectés de manière fortuite, en délimitant clairement les couches de la paroi intestinale et en permettant également une confirmation par biopsie (135).

Dans notre série, l'échographie abdominale a été pratiquée chez tous les patients. Elle a objectivé une masse d'échostructure tissulaire hypoéchogène hétérogène au dépend de la paroi

gastrique ou intestinale, un épaissement gastrique irrégulier dans 28.6% des cas, des localisations secondaire hépatiques dans 50% des cas, et visualisation des lésions péritonéales primaires dans 21.4% des cas.

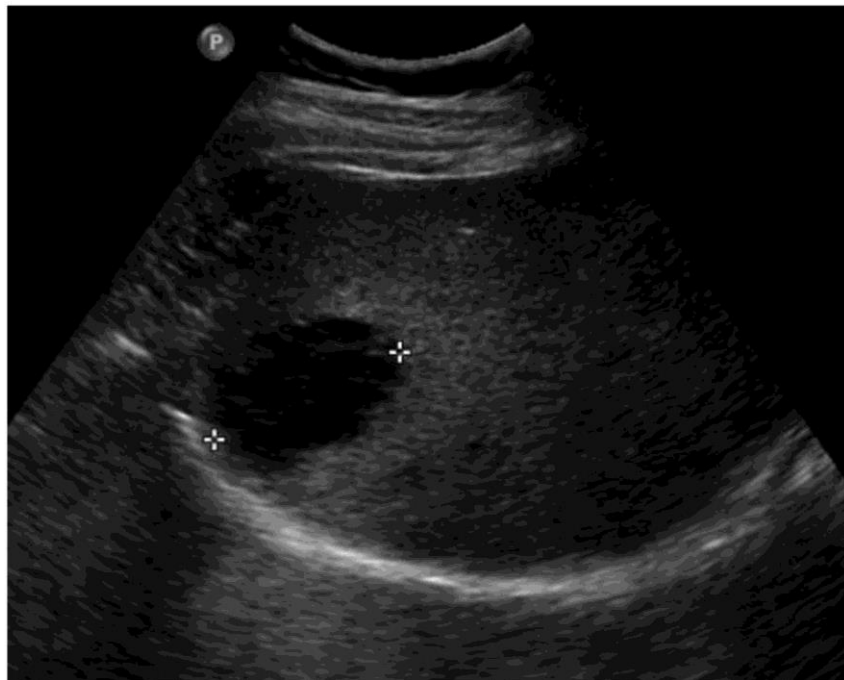


Figure 36. Échographie abdominale d'un homme de 46 ans présentant une tumeur stromale gastro-intestinale et une métastase hépatique.

L'image échographique ascendante sous-costale montre une métastase hypoéchogène de 4,7 cm dans le sixième segment hépatique dans la région sous-capsulaire (étriers)(128).



Figure 37. Échographie avec produit de contraste chez une femme de 70 ans présentant une tumeur stromale gastro-intestinale jéjunale et des métastases hépatiques. L'image échographique intercostale acquise 15 s après l'injection i.v. d'un agent de contraste à base de microbulles montre une lésion hypervasculaire de 2,8 cm (côté gauche) dans le cinquième segment hépatique dans la région sous-capsulaire (flèches)(128).

c) TDM thoraco-abdomino-pelvienne :

Sur le plan de l'imagerie, la tomodensitométrie (TDM) (Fig. 38,39,40) a été la plus efficace, considérée comme la méthode d'imagerie de référence, pour le diagnostic, le bilan d'extension et pour le suivi thérapeutique(136).

Les composants intraluminaux, muraux et extra-séreux des GIST sont mieux représentés sur les images de la tomодensitométrie(137).

Comme les GIST touchent généralement la couche musculaire externe, ils présentent habituellement une croissance exophytique. Par conséquent, l'aspect le plus courant est celui d'une masse provenant de la paroi du tractus gastro-intestinal et se projetant dans la cavité abdominale (138).

Une ulcération de la muqueuse est observée sur la surface luminale de la tumeur dans jusqu'à 50% des cas (139).

La majorité des GIST semblent être des masses bien définies, extraluminales ou intramurales, avec une atténuation variable au scanner en fonction de la taille(128).

Ghanem et ses collègues ont étudié les résultats de l'imagerie par tomодensitométrie chez des patients atteints de GIST primaires (n=20) ou récurrents (n=16) en divisant les patients en groupes en fonction de la taille de la tumeur. Les tumeurs ont été classées comme petites (<5 cm), intermédiaires (5–10 cm), ou grandes (>10 cm) et visualisées par imagerie CT.

Au scanner, les petites GIST présentaient des masses symétriques, bien délimitées par des bords nets et présentant des schémas de croissance intraluminaux. Les GIST de taille intermédiaire étaient moins symétriques, présentaient des schémas de croissance intraluminale et extraluminale, et montraient des signes d'infiltration dans d'autres organes chez neuf patients avec tumeurs primaires (45%) et deux patients avec des tumeurs récurrentes (12.5%). Enfin, les GIST de grande taille présentaient un comportement agressif avec des métastases péritonéales ou à distance (133).

Dans notre série, tous les malades ont bénéficié d'un scanner TAP, il a permis d'objectiver le site de la tumeur primitive dans tous les cas avec une sensibilité de 100% sous forme d'une image hypodense hétérogène de la paroi du tube digestif du segment atteint. En termes d'extension, les métastases étaient visibles et évidentes dans 92% des cas, objectivant des nodules péritonéaux intéressant tout le péritoine dans 21.4% des cas. Un discret épanchement péritonéal, pouvant rentrer dans le cadre d'une carcinose péritonéale a été retrouvée chez 14.3% de nos patients.

Alors que dans 14.2% cas, le recours au TEP Scanner a été nécessaire pour confirmer le caractère métastatique des nodules du parenchyme pulmonaire.

Un discret épanchement péritonéal, pouvant rentrer dans le cadre d'une carcinose péritonéale a été retrouvée chez 14.3% de nos patients.



Figure 38. TDM avec produit de contraste chez un homme de 60 ans atteint d'une tumeur stromale gastro-intestinale.

La TDM C+ en phase portale montre une petite masse sous-muqueuse intraluminale avec des marges bien définies et un rehaussement de contraste homogène dans l'estomac (flèche)(128).

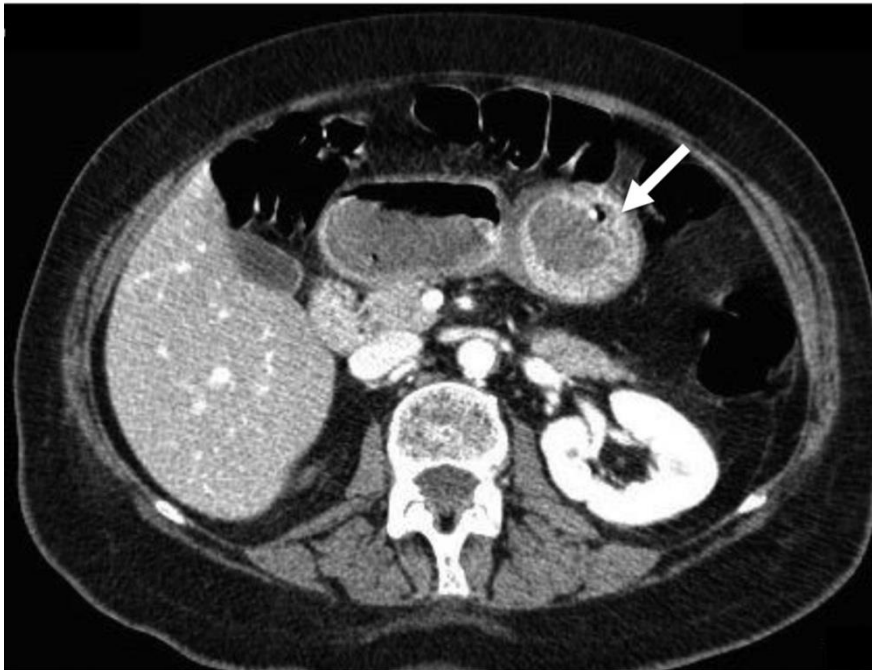


Figure 39. TDM C+ chez une femme de 72 ans présentant une tumeur stromale gastro-intestinale gastrique.

La TDM C+ en phase veineuse portale montre une masse sous-muqueuse intraluminaire avec une marge bien définie, mais un rehaussement de contraste inhomogène dans l'estomac (flèche)(140).

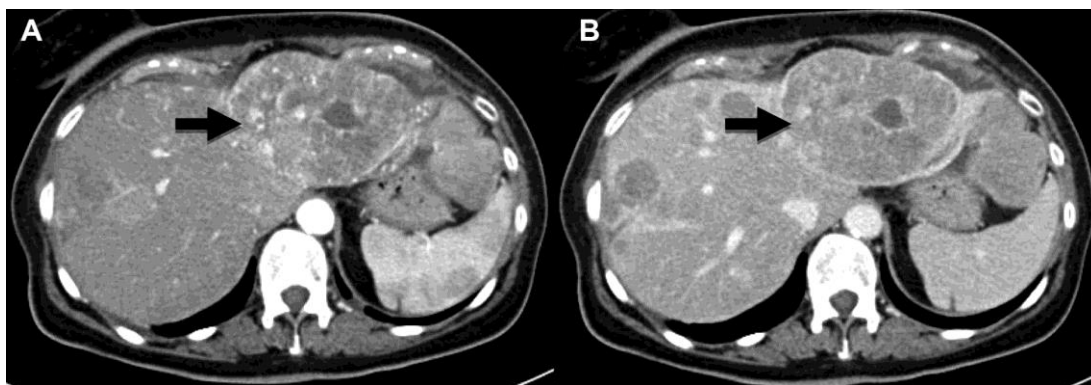


Figure 40. Tomographie assistée par ordinateur avec contraste chez une femme de 70 ans présentant des métastases hépatiques d'une tumeur stromale gastro-intestinale jéjunale. La tomographie assistée par ordinateur avec contraste en phase artérielle (A) montre une métastase importante, inhomogène et hypervasculaire dans le lobe gauche du foie (flèche). En phase portale, la lésion présente un "wash-out" (flèche) (B)(140).

d) L'imagerie par résonance magnétique :

Grâce à son contraste élevé des tissus mous, l'imagerie par résonance magnétique (IRM) permet de visualiser l'étendue de la tumeur (Fig.41) et de la nécrose centrale, y compris l'hémorragie (141).

L'IRM est un complément utile au scanner, en particulier dans l'évaluation des grosses tumeurs, et pour le bilan pré-chirurgical, mais reste peu utilisée en pratique courante (104,135).

L'IRM abdominale n'a été indiquée chez aucun patient de notre série.

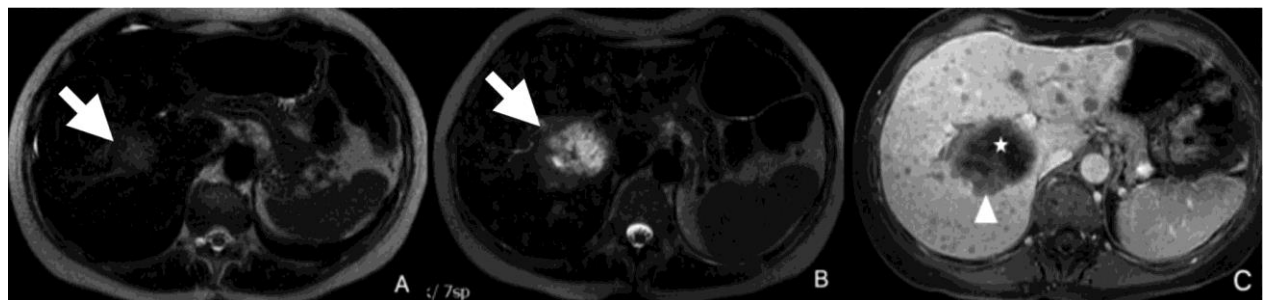


Figure 41. Imagerie par résonance magnétique à écho de spin rapide pondéré en T2 (IRM T2-w FSE) chez une femme de 57 ans présentant une tumeur stromale gastro-intestinale jéjunale et des métastases hépatiques.

A : L'IRM T2-w FSE montre une métastase modérément hyperintense dans le cinquième segment (flèche). Après 5 mois de traitement par imatinib, l'IRM T2-w FSE montre un élargissement de la lésion (flèche) avec des zones nettement hyperintenses de changement kystique (B) et l'image d'écho de gradient T1-w en phase portale après injection intraveineuse de gadolinium montre bien les zones périphériques de renforcement du contraste dues au tissu tumoral viable (pointe de flèche) et la zone centrale de changement kystique (astérisque) (C)(140).

e) La tomographie par émission de positons :

La tomographie par émission de positons (TEP) fournit des informations fonctionnelles qui peuvent aider à la stadification, surtout lorsqu'elle est combinée aux informations morphologiques fournies par la TDM.

La TEP/TDM peut être utile pour différencier une tumeur viable d'un tissu nécrosé, un tissu malin d'un tissu bénin, et une tumeur récurrente d'un tissu cicatriciel, en particulier comme examen de référence avant traitement(135).

Dans notre série, un 14.2% des patients ont bénéficié d'une tomographie par émission de positions dans le cadre de la confirmation de la nature métastatique des nodules pulmonaires suspectés sur le scanner thoracique.

f) Conclusion:

L'imagerie fournit des informations précieuses sur la détection, la caractérisation, la stadification et la prédiction de la réponse au traitement des GIST, contribuant ainsi à optimiser la prise en charge des patients à toutes les phases du traitement (128).

3. Endoscopie:

Les GIST sont fréquemment découverts lors d'une endoscopie optique ordinaire. La principale observation endoscopique des GIST est commune à tous les SEL : Un renflement lisse non spécifique recouvert de muqueuse normale. Par conséquent, l'examen endoscopique fournit des informations insuffisantes pour le diagnostic différentiel des SELs. Des bords irréguliers, une ulcération et/ou une croissance pendant le suivi endoscopique sont considérés comme des caractéristiques cliniquement malignes à l'endoscopie (142).

L'aspect endoscopique des GIST est celui d'un nodule régulier, d'allure sous-muqueuse car recouvert d'une muqueuse normale (143).

Les GIST sont généralement durs et le signe du coussin est négatif.

Lorsque les GIST augmentent en taille, une ulcération peut être observée au sommet de la tumeur(142).

Les GIST gastriques, duodénales et colorectales sont depuis longtemps accessibles aux endoscopies de routine. De plus, actuellement, les explorations endoscopiques du grêle sont

devenues très performantes. La vidéo-capsule endoscopique peut permettre de détecter des tumeurs de petite taille (144).

L'aspect est similaire à celui observé en endoscopie standard mais les images sont parfois d'interprétation délicate. Une tumeur de taille supérieure à 2 cm fait courir le risque d'occlusion, soit par incarceration, soit par invagination.

L'entéroscopie double ballon, qui permet une exploration étendue du grêle, est un examen de seconde intention ciblé sur des anomalies suspectées à la vidéo-capsule ou à l'entéroscanner (145). Le recours à une entéroscopie peropératoire est désormais exceptionnel(146).

Concernant notre série, une fibroscopie œsogastroduodénale a été réalisé chez 71% des patients, elle a été contributive dans 60% des cas et non concluante ou d'aspect normal dans 40% cas. Elle a permis de visualiser la tumeur sous différentes formes endoscopiques, soit sous forme d'une masse sous muqueuse ou d'un processus ulcéro-bourgeonnant.

4. Diagnostic histologique:

Le diagnostic clinique est principalement basé sur l'imagerie, car la biopsie fait courir le risque d'une rupture de la tumeur ou de dissémination péritonéale, ainsi qu'un risque hémorragique (147).

Lorsqu'elle est recommandée, une biopsie obtenue par endoscopie est préférable à une biopsie transcutanée en raison du moindre risque de propagation de la tumeur dans la cavité abdominale. Si des métastases hépatiques accessibles sont présentes, un échantillon de biopsie d'une métastase peut établir le diagnostic (103).

Les biopsies endoscopiques superficielles (muqueuse) sont généralement négatives, car la tumeur se développe dans la musculature du tube digestif (85).

Les biopsies ont été réalisées chez tous les patients présentant une GIST métastatique, aucun patient n'a bénéficié d'une résection tumorale et puis aucune tumeur n'a bénéficié d'une étude macroscopique avec évaluation de sa taille et de son grade histopronostique.

a) Type cellulaire :

L'aspect microscopique le plus typique des GIST est l'aspect fusiforme, observé dans environ 70 % des cas (Fig. 43a). Il est caractérisé par une prolifération relativement dense de cellules fusiformes formant des faisceaux enchevêtrés, évoquant une prolifération musculaire lisse pouvant parfois adopter une disposition pseudo-palissadique ou en bulbe d'oignon. Les cellules tumorales sont caractérisées par un cytoplasme peu abondant, éosinophile qui présente fréquemment des pseudo-vacuolisations évocatrices du diagnostic. Un noyau régulier, ovalaire court, à chromatine relativement dense. Le cytoplasme peut contenir une vacuole juxtanucléaire. Le stroma est habituellement peu abondant, typiquement collagénique; les vaisseaux intra-tumoraux sont nombreux, et peut, dans les localisations intestinales, contenir des fibres skénoïdes très spécifiques du diagnostic(13,54).

Le deuxième aspect microscopique typique des GIST est l'aspect épithélioïde (Fig 43b), observé dans environ 20 % des cas (49,148)Ce type histologique est plus fréquent dans les localisations gastriques.

Les atypies nucléaires et la multinucléation sont plus fréquentes dans les GIST épithélioïdes ; lorsqu'elles sont présentes, elles sont souvent accompagnées d'autres caractéristiques malignes (75).

L'aspect épithélioïde est parfois associé avec des zones d'aspect fusiforme : ces formes dites mixtes représentent environ 5% des cas. Les cellules tumorales sont organisées en massifs relativement volumineux. Elles sont de taille moyenne et sont caractérisées par un cytoplasme abondant, parfois vacuolisé, souvent clair, un noyau en position centrale à chromatine relativement dense (13,54).

Des variantes histologiques rares existent et sont parfois trompeuses (49,148). La forme pléiomorphe (Fig. 43c) est caractérisée par la présence de cellules tumorales de grande taille, à noyau très volumineux, de forme irrégulière, à chromatine nucléolée ; certaines cellules peuvent être multinucléées; le stroma est abondant et souvent remanié. Un aspect pléiomorphe s'observe souvent de manière focale, à proximité d'une zone remaniée. La présence d'un tel aspect de façon diffuse est

inhabituel et doit amener, avant de conclure au diagnostic de GIST pléiomorphe, à éliminer formellement un autre sarcome.

La forme à stroma myxoïde est caractérisée par un stroma extrêmement abondant, d'aspect myxoïde, où sont dispersées des faisceaux de cellules d'aspect fusiforme. Les formes dites de type paragangliome ou de type carcinoïde sont formées par une prolifération de cellules épithélioïdes organisées en massifs ou en lobules d'aspect endocrinoïde, séparés par un stroma collagénique abondant (13).

L'aspect histologique peut varier avec le siège de la tumeur (49). Les tumeurs de siège œsophagien, colique et rectal sont habituellement de type fusiforme.

Les tumeurs de siège gastrique ont un aspect histologique plus variable, souvent fusiforme, parfois pseudo-palissadique (pouvant évoquer un schwannome), et assez fréquemment épithélioïde (correspondant à l'ancien léiomyoblastome ou tumeur myoïde) (13).

Les tumeurs de l'intestin grêle contiennent parfois un matériel extracellulaire particulier, correspondant à des globules de

collagène, décrites par Min sous le nom de fibres skénoïdes (Fig. 43d) (149).

Les GIST mutants PDGFRA présentent de préférence une morphologie épithélioïde et apparaissent exclusivement dans l'estomac, tandis que les GIST fusiformes dominent la plupart des GIST KIT-mutants et peuvent apparaître à n'importe quel endroit du tube digestif (78).

Dans notre série, le type cellulaire fusiforme était prédominant, il a été observé dans 79% des cas, le type épithélioïde dans 14.3% des cas, alors que le type mixte n'a été observé que dans 7.1% des cas.

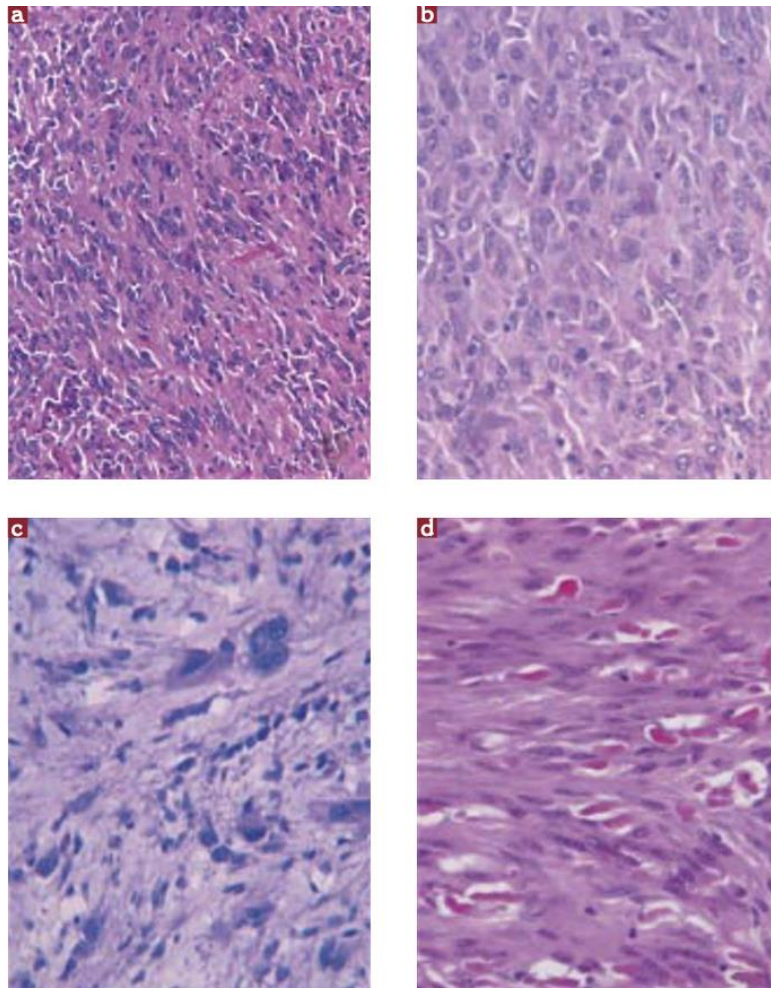


Figure43. — Aspects histologiques des GIST: *l'aspect fusiforme (a) est le plus typique et le plus fréquent (70 % des cas). L'aspect épithélioïde (b) est plus rare (20 % des cas). Les rares formes pléiomorphes (c) ne doivent pas être interprétées à tort comme des sarcomes d'autre origine. La présence de fibres skénoïdes, qui apparaissent sous forme de globules extracellulaires très éosinophiles, est typique des GIST de l'intestin grêle (d). HES, grossissements originaux : a et b, x150, c et d, x230(149).*

b) Profil immunohistochimique :

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

- La recherche du marqueur CD 117 a été faite chez tous les patients et revenue positive dans 92.9%des cas.

- Le CD34 a été fait chez 79%des patients, il était positif dans 45%des cas.

- Le DOG-1 a été fait chez tous les patients, dont 92.9% y étaient positifs.

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

IV. Prise en charge thérapeutique:

Une planification multidisciplinaire du traitement est nécessaire, impliquant des pathologistes, des radiologues, des chirurgiens et des oncologues médicaux, ainsi que des gastroentérologues, des spécialistes de la médecine nucléaire, etc.

1. L'Imatinib : traitement standard de 1° ligne

Jusqu'au début de ce siècle, les GIST étaient généralement considérés comme une maladie résistante à la chimiothérapie, avec des taux de réponse de l'ordre de 0 à 5 % et une amélioration minime, voire nulle, limitant ainsi les options thérapeutiques(150). L'introduction du mésylate d'imatinib, un TKI qui se lie de manière réversible à la poche de liaison de l'adénosine triphosphate de KIT, PDGFRA et PDGFRB, a révolutionné le traitement médical des GIST métastatiques, permettant d'obtenir une réponse objective chez plus de la moitié des patients et une stabilisation de la maladie chez plus de 80 % d'entre eux (151).

L'Imatinib est commercialisé par l'entreprise pharmaceutique Novartis (Bâle, Suisse) sous le nom de Glivec® en Europe, et Gleevec® aux États-Unis. Plusieurs études menées en Europe, en Australie et aux États-Unis (151-154) ont montré une efficacité exceptionnelle de l'Imatinib avec réduction importante de la taille et des lésions, accompagnée par des effets secondaires relativement faibles. Sur la base des résultats disponibles, l'autorisation de mise sur le marché européen de l'Imatinib a été

approuvée le 31 mai 2002 pour le traitement des GIST inopérables ou métastasées.

Chez les patients inopérables et métastatiques localement avancés, l'imatinib est le traitement standard (153,155-157). La dose standard d'imatinib est de 400 mg par jour. Cependant, des données ont montré que les patients présentant des mutations de l'exon 9 de KIT obtiennent de meilleurs résultats en termes de survie sans progression (SSP) avec une dose plus élevée, c'est-à-dire 800 mg par jour, qui est donc le traitement standard dans ce sous-groupe (158).

La dose de 400 mg deux fois par jour est considérée comme la dose maximale tolérable (DMT)(154).

Les mutations spécifique dans l'exon 18 du gène PDGFRA (D842V), présentent quant à elles une résistance à l'imatinib (157).

Le traitement doit être à vie, jusqu'à progression de la maladie ou intolérance ou refus du patient. Car l'interruption du traitement est généralement suivie d'une progression tumorale relativement rapide, avec l'apparition de nouvelles lésions. Même lorsque les lésions (primaires et métastatiques) ont été

préalablement excisées par chirurgie, même chez les patients qui présentaient une rémission tumorale complète au moment de l'arrêt de l'imatinib(159).

Un essai du Groupe français sarcome (essai BFR 14) a testé l'utilité de la poursuite ou non de l'imatinib après 1 an, 3 ans et 5 ans de traitement chez les patients stables et répondeurs : la survie sans progression était significativement allongée en cas de poursuite de l'imatinib (85).

Dans notre série, tous les patients ont été mis sous traitement médical à base d'Imatinib dont 64.3%ont reçu l'Imatinib seulement, et 35.7% à la fois l'Imatinib et Sunitinib. Le traitement par Imatinib était préconisé à la dose de 400mg par jour puis 800mg/j si progression, 29% des patients ont présenté une réponse complète après contrôle radiologique de la maladie à 06 mois, 12 mois et 18 mois, 36% ont présenté une réponse partielle et 21% avaient présenté une stabilité lésionnelle sous Imatinib à 400mg/j.

En revanche, l'administration d'Imatinib à 400 mg/j puis 800mg/j chez 35.7% malades n'a pas démontré d'efficacité avec progression tumorale nécessitant l'instauration de Sunitnib.

a) Bases moléculaires et pharmacologie :

L'Imatinib, dérivé de la phénylaminopyrimidine (Fig.44), est une petite molécule inhibant de façon sélective l'activité enzymatique de certaines protéines à activité tyrosine kinase. Elle bloque les récepteurs KIT et PDGFRA jouant un rôle essentiel dans le développement des GIST par une activation de manière constitutive (22,160-162).

L'Imatinib entre en compétition avec l'ATP sur le site de liaison de la kinase, l'empêchant ainsi de transférer le groupement phosphate de l'ATP sur les résidus tyrosine du substrat. Cette action bloque le signal en aval de la kinase, inhibant ainsi la cascade de signalisation et par conséquent la prolifération cellulaire (151,163).

Le mésylate d'Imatinib est disponible sous forme de gélules dosées à 100 mg et est très bien absorbé après administration orale. Il est principalement métabolisé dans le foie par l'iosenzyme CYP3A4 du cytochrome P450, et les métabolites obtenus sont principalement excrétés dans les selles via la bile. La demi-vie dans la circulation sanguine est d'environ 20 heures, ce qui est compatible avec une seule administration quotidienne.

Les études précliniques suggèrent que des concentrations sériques supérieures à $1\mu\text{mol/L}$ sont nécessaires pour obtenir des effets thérapeutiques optimaux, et que de telles concentrations sont obtenues pour des doses journalières de 300 mg ou plus (151,164).

La biotransformation hépatique de l'Imatinib expose à un risque d'interactions avec d'autres médicaments métabolisés par l'iosenzyme CYP3A4 du cytochrome P450. L'administration concomitante de paracétamol et de warfarine, anticoagulant coumarinique, est donc contre-indiquée (164).

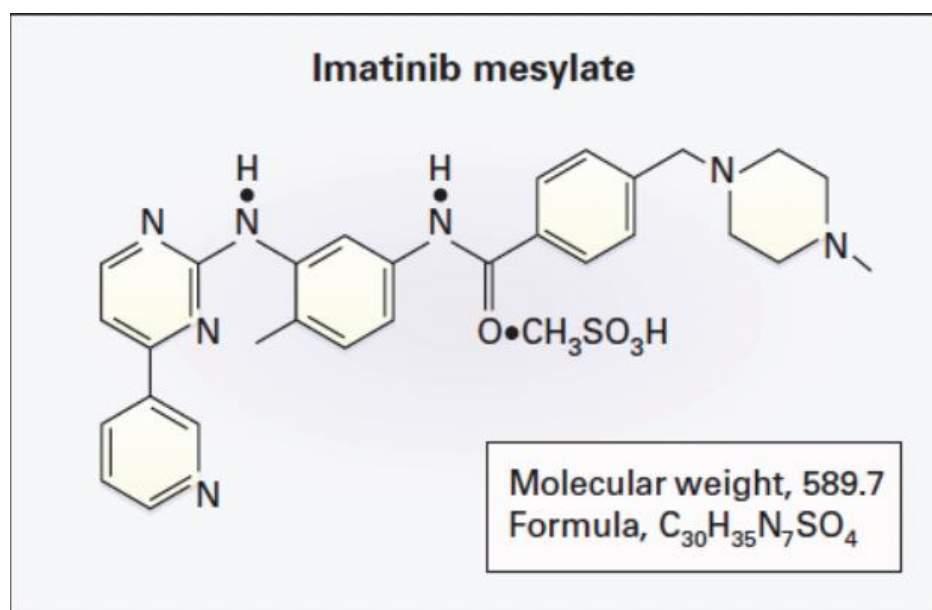


Figure 44. Structure chimique du mésylate d'Imatinib (160).

b) Mode d'action :

Les cellules cancéreuses sont généralement caractérisées par une glycolyse aérobie intense et une diminution du métabolisme énergétique mitochondrial (165).

L'imatinib vise à diminuer cette activité glycolytique et augmenter la respiration mitochondriale (166).

Le traitement par l'imatinib augmenterait l'OXPPOS (phosphorylation oxydative) dans les cellules GIST sensibles à l'imatinib, réduit de moitié environ l'absorption de glucose et l'activité glycolytique en aval .L'imatinib régule également la hausse des enzymes mitochondriales et améliore la capacité respiratoire mitochondriale, en réduisant l'expression des activateurs de la biogenèse mitochondriale (coactivateur-1 alpha (PGC1 α) du récepteur activé par les proliférateurs de peroxysomes, facteur respiratoire nucléaire 2 (NRF2) et facteur de transcription mitochondrial A (TFAM) et la masse mitochondriale dans les cellules GIST, sensibles à l'imatinib (166,167).

c) Effets secondaires de l'imatinib:

Le profil de sécurité de l'imatinib, basé sur l'évaluation des effets indésirables, est favorable. L'imatinib est généralement bien

toléré chez les patients atteints de tumeurs stromales gastro-intestinales. Les patients ayant un bon état général tolèrent encore mieux l'imatinib. La connaissance des effets secondaires est obligatoire pour poursuivre le développement d'une prise en charge thérapeutique appropriée afin de soulager les symptômes liés au médicament. Ceci est particulièrement important à des doses supérieures à 400 mg/j car il est devenu évident que des sous-groupes de patients bénéficient d'une dose initiale plus élevée d'imatinib dans le cadre d'un traitement de première intention et que les patients dont la maladie évolue pendant l'administration de la dose standard doivent être soumis à une augmentation de la dose (168).

Les radiologues doivent également être conscients des complications intestinales associées aux thérapies moléculaires ciblées, notamment la pneumatose, la perforation intestinale et la formation de fistules (83).

Les effets secondaires sont dépendants de la dose. Pour une posologie de 400mg/j, les effets secondaires restent modérés et disparaissent souvent après quelques mois de traitement, leur gestion est résumée dans le Tableau 7.

Les troubles gastro-intestinaux sont les effets secondaires les plus fréquents (70.5%), ils regroupent les nausées ,douleur et inconfort abdominale, diarrhée, vomissements, constipation, flatulences, dyspepsie, subiléus, méléna et stomatite(168).

Suivis par les troubles généraux (54%) ils sont dominés par la fatigue et l'asthénie, les œdème des membres inférieurs, céphalées, fièvre et douleur thoracique(168).

Nous retrouvons aussi les troubles musculo-squelettiques et du tissu conjonctif (36.8%) à savoir les crampes musculaires, les arthralgies, les douleurs des extrémités, les douleurs dorsales et les myalgies(168).

Les affections de la peau et du tissu sous-cutané (35.8%) tels que des œdèmes périorbitaires, exanthème, œdème du visage, hyperhidrose, alopecie, peau sèche, érythème, sueurs nocturnes et prurit(168).

L'imatinib est tératogène. Il est donc conseillé aux patientes d'arrêter le traitement avant une grossesse (169).

Le syndrome de lyse tumorale (SLT) est une complication potentiellement mortelle dans laquelle la lyse massive des cellules tumorales entraîne de graves anomalies métaboliques (170).

L'imagerie peut aider au diagnostic précoce des complications liées à l'imatinib, telles que les saignements dans le tractus gastro-intestinal ou les sites intratumoraux et la rétention liquidienne : épanchement pleural, œdème pulmonaire et ascite (171,172).

D'autres toxicités abdominales courantes liées aux thérapies moléculaires ciblées comprennent l'hépatite, la cholécystite, la pancréatite et l'infection (171).

Une hémorragie digestive (le plus souvent d'origine tumorale et liée à l'efficacité du traitement sur la réduction du volume tumoral)(173).

Si une perte de sang chronique est confirmée par la présence de sang occulte dans les selles et par un ECT (Tomodensitométrie à contraste élevé), la chirurgie doit être pratiquée immédiatement (174).

Dans notre série, les effets secondaires les plus rencontrés chez les patients sous Imatinib sont l'asthénie chez 14.29% des patients, des œdèmes de la région orbitaire dans 21.43% des cas, des nausées dans 35.7% des cas, la diarrhée dans 7.14% des cas,

une dysthyroïdie dans 21.43%, et une réaction allergique dans 7.14%.

Un seul patient a bénéficié d'une chirurgie d'hémostase suite à des saignements à répétition sur un terrain d'anémie chronique.

Tableau 7. Les effets secondaires communs des inhibiteurs à tyrosine kinase approuvé dans le traitement des GIST (133)

Adverse Event and TKI (imatinib, sunitinib, or regorafenib)	Management
Fatigue Imatinib Sunitinib and regorafenib	Assess anemia Assess anemia and thyroid function; consider assessing cardiac function
Nausea and vomiting Imatinib Sunitinib and regorafenib	Take with low-fat food; antiemetics; consider administration twice daily Antiemetics
Diarrhea: seen with all three TKIs	Antidiarrheals; consider dose reduction if not manageable with medications
Skin toxicities Rash: Imatinib Hand-foot syndrome: sunitinib and regorafenib	Benadryl for itching, topical corticosteroids; often resolves without treatment Before treatment: minimize callouses On treatment: apply moisturizing cream; if severe, apply a cream with urea; minimize friction to hands and feet; consider dose reduction if not manageable with medications
Steven-Johnson syndrome: rare, described with all three agents Edema, periorbital and extremity: common with imatinib, rare with sunitinib or regorafenib	Stop treatment Monitor weight with starting therapy; avoid excessive salt intake; diuretics; consider dose reduction if not manageable with medications
Muscle cramps: seen with all three agents; common with imatinib	Check electrolytes: potassium, magnesium, phosphate; ensure good hydration, warm clothing
Hypertension: sunitinib and regorafenib.	Monitor blood pressure; initiate or increase antihypertensive therapy for increased blood pressure; consider dose reduction if not manageable with medications
Decreased WBC count: seen with all three agents	Monitor CBC; assess potential drug interactions; consider dose reduction if there is significant neutropenia
Anemia: seen with all three agents	Macrocytic anemia secondary to TKIs; check blood vitamin B ₁₂ , folate, and iron panel for reversible causes
Decreased platelet count: seen with all three agents, uncommon with imatinib	Monitor CBC; assess for potential interactions; consider dose reduction if there is significant neutropenia
Abnormal aminotransferases: seen with all three agents	Monitor liver function tests; consider a course of corticosteroids for imatinib-induced hepatitis
Hypothyroidism: seen with all three agents, less common with imatinib unless already on thyroid replacement therapy	Monitor thyroid functions tests and institute or increase dosage of replacement therapy
Abbreviations: GIST, GI stromal tumor; TKI, tyrosine kinase inhibitor.	

d) Résistance à l'imatinib:

Malgré une réponse initiale au traitement, la plupart des patients développent une résistance secondaire à l'imatinib après

une médiane de 2 ans de traitement, essentiellement en raison de mutations secondaires dans le gène KIT ou PDGFRA qui interfèrent avec la liaison au médicament (175). Il a été démontré que l'augmentation de la dose d'imatinib à 800 mg par jour dans cette population en progression permettait d'obtenir une réponse ou une stabilisation de la maladie chez un tiers des patients dans une récente revue systématique des données publiées (176),

Il a été démontré que l'adaptation métabolique aux effets toxiques des médicaments ciblés, par certaines cellules, contribue à la résistance aux médicaments. Les sous-ensembles résistants de cellules cancéreuses s'appuient sur une fonction mitochondriale et une phosphorylation oxydative (OXPHOS) accrues.

Par ailleurs, une petite sous-population de cellules cancéreuses, intrinsèquement résistante à l'effet cytotoxique, dépendent souvent de la glycolyse pour leur croissance cellulaire. Ces résultats indiquent que le ciblage des caractéristiques métaboliques des cellules cancéreuses résistantes constitue une approche prometteuse pour surmonter la résistance aux médicaments (166).

Ceci dit, avec l'émergence de plus en plus de mutations dans les GIST, sans mutations KIT/PDGFRA (GIST de type sauvage KIT/PDGFRA) ou de gènes de résistance aux médicaments, des problèmes de résistance primaire et secondaire aux médicaments sont causés, ce qui fait que le traitement des GIST tardifs ou métastatiques est confronté à des défis.

Ces patients peuvent tirer un bénéfice clinique d'autres thérapies moléculaires ciblées, comme le sunitinib et le regorafenib (175). Les taux de bénéfice clinique du sunitinib et du regorafenib en utilisant les différents critères de réponse au traitement (RECIST ou Choi) n'ont été évalués que dans de petites cohortes de patients et devraient être validés en utilisant des cohortes d'études plus importantes (177,178).

e) Questions pratiques sur l'imatinib en première intention dans les GIST :

La comparaison entre la poursuite et l'interruption du traitement par l'imatinib après 1, 3 ou 5 ans de traitement a montré que l'interruption du traitement était associée à un risque

élevé de progression, même chez les patients ayant obtenu une réponse complète(80).

Il est intéressant de noter que, bien que la reprise de l'imatinib ait permis de contrôler la maladie chez la plupart des patients, la qualité de la réponse tumorale a rarement atteint celle d'avant l'interruption du traitement (80).

Par conséquent, chez les patients atteints de GIST métastatiques ou non résécables, l'Imatinib doit être poursuivi jusqu'à la progression de la maladie, même si les lésions métastatiques ont été préalablement excisées chirurgicalement ou jusqu'à une toxicité inacceptable (80).

Compliance : Bien que l'Imatinib soit généralement bien toléré avec seulement 2 % d'effets indésirables de grade IIIIV, la longue durée du traitement et la persistance d'effets secondaires de grade I–II peuvent avoir un impact sur l'observance du traitement et par conséquent sur l'issue de la maladie. Par conséquent, une bonne éducation des patients concernant l'importance de l'observance et les interactions potentielles avec d'autres médicaments ou aliments, ainsi qu'une prise en charge adéquate et rapide des effets secondaires sont cruciales (80).

Bien que rarement, certains patients présentent une intolérance à l'Imatinib. Dans ce cas, le traitement avec des agents de seconde ligne comme le Sunitinib doit être discuté. Chez certains patients, le Nilotinib peut également être envisagé (IIB) (80).

Taux plasmatiques d'imatinib. Bien que cela reste à démontrer dans un cadre prospectif, des données rétrospectives suggèrent que des taux plasmatiques bas à l'état d'équilibre sont associés à un plus mauvais résultat. Ainsi, le temps médian jusqu'à la progression était de 11,3 mois pour les patients dont les taux plasmatiques d'Imatinib étaient <110 ng/mL contre plus de 30 mois pour les patients dont les taux plasmatiques étaient supérieurs à ce seuil (80).

Les taux plasmatiques pourraient être particulièrement utiles en cas de suspicion de mauvaise observance comme cause de la progression tumorale, chez les patients à risque d'interactions potentiellement importantes avec d'autres médicaments concomitants ou de toxicités inattendues (34).

2. Thérapeutiques ciblées :

a) Sunitinib:

En cas de progression confirmée ou d'intolérance rare à l'imatinib, le traitement standard de deuxième ligne est un autre inhibiteur de la tyrosine kinase, le sunitinib (179) . Ce médicament s'est avéré efficace en termes de survie sans progression après un traitement de type "4 semaines on–2 semaines off". Des données ont été fournies indiquant qu'un schéma oral à dose quotidienne continue avec une dose quotidienne plus faible (37,5 mg) est efficace et bien toléré, bien qu'aucune comparaison formelle n'ait été effectuée dans le cadre d'un essai clinique randomisé. Ce schéma peut donc être considéré comme une alternative sur une base individualisée (180) .

Dans notre série, 35.7% des patients ont été mis sous sunitinib selon un schéma intermittent (50mg/j 4 semaines/6) chez 40% des patients et un schéma continu (37,5 mg/j) chez 60% d'entre eux.

b) Regorafenib :

Après une progression confirmée sous sunitinib, un essai prospectif randomisé contrôlé par placebo a prouvé que le

regorafenib, à la dose de 160 mg par jour pendant 3 semaines toutes les 4 semaines, est capable de prolonger de manière significative la SSP (181). Ce traitement, sera donc le standard pour la thérapie ciblée de troisième ligne des patients qui progressent ou ne répondent pas à l'imatinib et au sunitinib .

3. Autres molécules:

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

Le sorafénib (Nexavar®) est un inhibiteur multikinases à action antiangiogénique qui a montré une efficacité dans deux études de phase II, mais n'a pas été développé dans cette indication (32).

Le masitinib (AB10-10) est un inhibiteur oral de tyrosine-kinases, qui a montré en phase II une efficacité en première ligne et qui est testé en phase III en première (contre Imatinib) et deuxième ligne (contre Sunitinib) (32).

Le pazopanib, un autre inhibiteur de VEGFR2 est actuellement évalué dans un essai randomisé contre soins de support (avec cross over) (32).

Le nilotinib (Tassigna®) est un inhibiteur oral de tyrosine-kinases qui dispose d'une AMM dans la leucémie myéloïde chronique et qui n'a pas montré de supériorité sur l'Imatinib lors de l'analyse intermédiaire d'une phase III (32).

La FDA a récemment approuvé des traitements pour les GIST, notamment le ripretinib en quatrième ligne et l'avapritinib pour les GIST mutants de l'exon 18 du PDGFRA(182).

4. Alternatives thérapeutiques:

Comme la progression des GIST métastatiques se fait souvent de manière focale, les approches thérapeutiques locales (chirurgicales ou interventionnelles) dans les GIST métastatiques devraient apporter un bénéfice substantiel ; cependant, il s'est avéré difficile de créer des preuves solides pour soutenir leur utilisation(175).

L'ablation par radiofréquence (183,184), la chimio-embolisation transartérielle (185,186) et la radio-embolisation transartérielle à l'yttrium-90(187,188)ont toutes été utilisées chez des patients atteints de GIST métastatiques. Ces données sont rétrospectives et basées sur un nombre limité des patients.

5. Chirurgie:

La chirurgie primaire des GIST métastatiques n'est donc pas recommandée et les patients doivent être soumis à un traitement initial par TKI (189), même si la maladie est techniquement résécable. Cependant, comme la grande majorité des patients atteints de GIST métastatiques finissent par développer des mutations secondaires qui les rendent résistants à l'imatinib, il peut être justifié de pratiquer une intervention chirurgicale chez les patients résécables dont la maladie est stabilisée, l'objectif étant de diminuer la probabilité que des mutations secondaires se produisent n'importe où dans la tumeur. De plus, comme la résistance secondaire se développe souvent de manière focale, ce qui fait que certaines lésions progressent alors que la majorité est encore sous contrôle avec l'imatinib, une autre approche possible est d'enlever sélectivement les lésions en progression, ce qui permettrait idéalement de repousser la nécessité d'un traitement de seconde ligne si seules les lésions répondant encore à l'imatinib sont laissées derrière. Ces approches n'ont jusqu'à présent pas été étayées par des données suffisantes.

Dans une étude rétrospective, 80 patients traités par l'imatinib qui ont subi une chirurgie de désobstruction au moment de la meilleure réponse à l'imatinib ou une ablation sélective des lésions en progression, en cas de progression focale ont été analysés (190). Dans ce dernier groupe, la survie médiane sans progression après la chirurgie (alors que l'imatinib était poursuivi) était de 8 mois, ce qui signifie que la chirurgie a permis de repousser de cette période la nécessité d'un traitement de seconde ligne.

6. Embolisation artérielle des métastases hépatiques :

Traditionnellement, la TACE était le traitement transartériel préféré pour les métastases hépatiques non résécables des GIST . Les taux de réponse de la TACE pour le traitement des métastases hépatiques de GIST sont de 14,1 à 54,5 % selon RECIST (185).

Compte tenu des résultats favorables de la SG et de la SSP dans l'étude de H.Takaki et al. à savoir, une durée médiane de la SG, 23,8 mois et durée médiane de la SSP, 3,4 mois, l'HAE pourrait être une option thérapeutique alternative ou adjuvante pour le traitement des métastases hépatiques des GIST chez les

patients dont le foie progresse, sous imatinib en première ligne et sunitinib en deuxième ligne (185).

Bien que des études plus importantes soient nécessaires, l'HAE devrait être considéré comme une alternative ou un adjuvant au traitement systémique de troisième ligne, voire de deuxième ligne (Tableau 8)(185).

Tableau 8 . Revue de la littérature sur la survie des patients après l'échec de la première ligne d'imatinib et de la deuxième ligne de sunitinib(185).

Author	Year	Patient no	Treatment	RR (RECIST)	Median OS (month)	Median PFS (month)
Demetri et al. [20]	2013	133	Regorafenib	4.5 %		4.8
Italiano et al. [21]	2012	40	Imatinib rechallenge		7.5	2.9
Park et al. [22]	2012	31	Sorafenib	12.9 %	9.7	4.9
Italiano et al. [21]	2012	55	Sorafenib		10.7	4.9
Italiano et al. [21]	2012	67	Nilotinib		11.8	4.1
Reichardt et al. [23]	2012	165	Nilotinib	0.6 %	11.1	4.0
Current study	2012	8	HAE	25.0 %	23.8	3.4

RR response rate, *RECIST* Response Evaluation Criteria in Solid Tumor, *OS* overall survival, *PFS* progression-free survival, *HAE* hepatic artery embolization

7. L'injection d'alcool sous guidage endoscopique :

L'injection d'alcool sous guidage écho-endoscopique (EUS) peut être utilisée pour l'ablation de GIST ou de lésions métastatiques situées dans le foie, les glandes surrénales ou les ganglions lymphatiques pelviens. Günter et al. ont rapporté le cas d'un homme de 59 ans qui a été diagnostiqué avec une GIST de 40 mm par biopsie. La résection chirurgicale n'était pas possible

en raison d'une grave maladie pulmonaire obstructive chronique. Il a subi une ablation de la tumeur guidée par l'EUS avec 1,5 ml d'éthanol à 95 % (40). Sept semaines après l'injection, l'endosonographie a montré un ulcère de 1,5 cm au site d'injection mais aucun signe de tumeur. L'ulcère au site d'injection s'est résorbé avec un traitement par inhibiteur de la pompe à protons.

Le suivi thérapeutique à 2 ans a montré une rémission complète de la tumeur. L'ablation à l'alcool par EUS pour les GIST nécessite des recherches supplémentaires, mais peut être un traitement efficace lorsque la chirurgie est contre-indiquée en raison de comorbidités (117).

V. Suivi et surveillance :

1. Rythme de surveillance :

Une surveillance étroite de la réponse tumorale doit être effectuée dans les premières phases du traitement. Le suivi doit être poursuivi tout au long du traitement, car le risque de progression secondaire persiste avec le temps (85).

Le suivi doit être effectué tous les 3 mois dès le début et peut être prolongé jusqu'à tous les 6 mois si une réponse est obtenue,

surtout si la réponse persiste au-delà d'une période de 5 ans. Les critères RECIST et Choi doivent être pris en compte pour éviter toute confusion avec une pseudo progression due à une dégénérescence myxoïde ou à une hémorragie intratumorale, comme décrit précédemment (34).

2. Critères d'évaluation par imagerie et surveillance au cours d'un traitement par Imatinib :

La tomодensitométrie avec produit de contraste est la modalité la plus couramment utilisée pour évaluer la réponse au traitement des GIST. La tomодensitométrie multiphasique avec des images en phase non rehaussée, artérielle et veineuse permet de mieux définir la tumeur primaire et la maladie métastatique (128).

Selon les critères d'évaluation de la réponse dans les tumeurs solides (RECIST), la réponse tumorale aux médicaments cytotoxiques conventionnels est classée en : réponse partielle, maladie stable et maladie progressive ,sur la base de la réduction de la taille de la tumeur par une mesure unidimensionnelle (178,191).

Cependant, les thérapies ciblées déterminent également des changements dans la composition tumorale, tels que des zones

kystiques ou des calcifications. Ces changements, ainsi que la réduction de la vascularisation des lésions, des cavitations et de l'hémorragie intratumorale, sont des preuves de réponse à la maladie chez les patients après un traitement par imatinib, même sans réduction de taille (Fig. 45) (192).

Ainsi, les critères RECIST pourraient ne pas être un indicateur fiable pour la surveillance des GIST métastatiques, surtout au début du traitement par l'imatinib (193).

Étant donné que l'imatinib agit davantage comme un médicament cytostatique que cytotoxique, les lésions métastatiques traitées présentent souvent une vascularisation et une densité cellulaire minimales, avec une dégénérescence kystique ou myxoïde étendue et aucune nécrose ou inflammation (194).

Paradoxalement, au lieu d'une diminution de la taille, une augmentation transitoire de la taille peut être observée précocement dans certains cas en raison d'un changement kystique et d'une hémorragie intratumorale (195).

Par conséquent, des critères alternatifs de réponse tumorale ont été développés par Choi et al. afin d'intégrer les changements de densité en même temps que la réduction de taille (196).

Selon les critères de Choi, une diminution de 15 % de l'atténuation tumorale par tomодensitométrie ou une diminution de 10 % de la taille unidimensionnelle indique une réponse au traitement, contrairement à une diminution de 30 % de la dimension la plus longue selon RECIST (197).

De plus, la détection précoce d'un nodule au sein d'une masse est un signe important de récurrence des GIST, de même que l'apparition de nouvelles lésions solides après la dose maximale d'imatinib suggérant une progression de la maladie, et pourrait être utile pour une intervention précoce telle que la chirurgie ou l'utilisation de nouveaux inhibiteurs de tyrosine kinase (197,198).

Les critères de réponse de Choi sont reproductibles, plus sensibles et plus précis que RECIST pour évaluer la réponse des GIST à l'imatinib et sont en corrélation avec le temps jusqu'à la progression de la tumeur et la survie spécifique à la maladie (199).

La classification "Response Evaluation Criteria in Solid Tumors" (RECIST) était auparavant utilisée. Cependant, en raison des limites de l'évaluation de la réponse maligne à une immunothérapie telle que l'imatinib, RECIST a été remplacé par les critères de Choi . Les limites de RECIST étaient principalement dues au fait que la réponse au traitement peut se manifester non seulement au niveau de la taille de la tumeur mais aussi au niveau de la structure, comme la diminution de la densité tumorale et le rehaussement des nodules intratumoraux. Le critère de Choi de la tomодensitométrie avec produit de contraste est basé sur une diminution de la taille de la tumeur de 10% dans n'importe quelle dimension ou une diminution de la structure de 15%, et il s'est avéré être plus prédictif du temps jusqu'à la progression de la tumeur (TTP) que RECIST (130) .

La TEP s'est avérée très sensible pour détecter une réponse précoce et utile pour prédire la réponse à long terme à l'imatinib chez les patients atteints de GIST métastatiques (200).

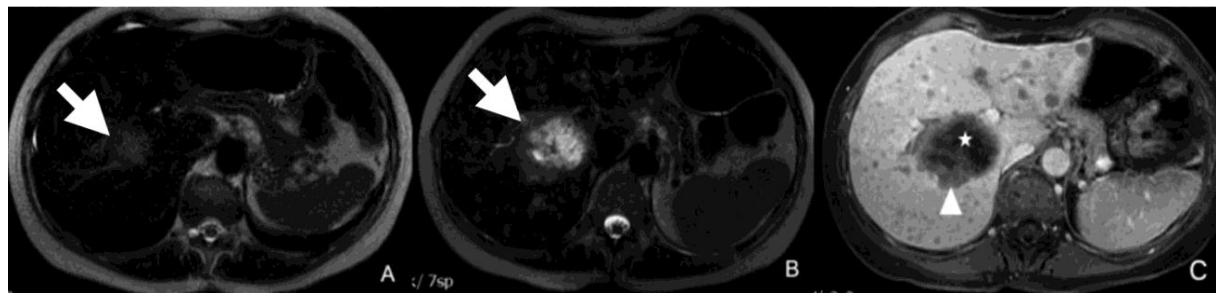


Figure 45. Imagerie par résonance magnétique à écho de spin rapide pondéré en T2 (IRM T2-w FSE) chez une femme de 57 ans présentant une tumeur stromale gastro-intestinale jéjunale et des métastases hépatiques.

A : L'IRM T2-w FSE montre une métastase modérément hyper intense dans le cinquième segment (flèche). Après 5 mois de traitement par imatinib, l'IRM T2-w FSE montre un élargissement de la lésion (flèche) avec des zones nettement hyper intenses de changement kystique (B) et l'image d'écho de gradient T1-w en phase portale après injection intraveineuse de gadolinium montre bien les zones périphériques de renforcement du contraste dues au tissu tumoral viable (pointe de flèche) et la zone centrale de changement kystique (astérisque) (C) (192).

VI. Évaluation des GIST :

1. Rémission:

La réponse de la tumeur à l'imatinib a été évaluée après un mois, trois mois et six mois, et tous les six mois par la suite ou chaque fois qu'il y avait un besoin médical.

Les évaluations étaient conformes aux critères standard du Southwest Oncology Group et reposaient uniquement sur la tomodensitométrie ou l'imagerie par résonance magnétique (IRM)(181).

Les réponses ont été classées en :

- Réponses complètes : disparition de toute maladie pouvant être mesurée et évaluée.

- Réponses partielles : diminution de 50 % de la somme des produits des diamètres perpendiculaires de toutes les lésions mesurables, absence de progression et absence de nouvelles lésions.

- Maladie stable : une réponse qui n'a pas été qualifiée de réponse complète, de réponse partielle ou de progression de la maladie.

- Progression de la maladie : augmentation de 50 % ou augmentation de 10 cm² (la plus petite des deux) de la somme des produits des diamètres perpendiculaires de toutes les lésions mesurables, aggravation d'une lésion qui pouvait être évaluée, réapparition de toute lésion ou présence d'une nouvelle lésion.

Les mutations de KIT dans différentes régions peuvent affecter la réponse à une thérapie ciblée, ce qui permet de choisir un agent approprié avec un dosage optimal. Par exemple,

l'imatinib est plus efficace dans les tumeurs présentant des mutations de l'exon 11 que dans celles présentant des mutations de l'exon 9 (201,202).

En termes de deuxième ligne, le sunitinib est plus efficace que l'imatinib à doses progressives dans les tumeurs sans mutation de l'exon 9 (203), tandis que l'imatinib à dose progressives montre une meilleure efficacité dans les tumeurs avec mutation de l'exon 9 que dans celles avec mutation de l'exon 11 (204).

En outre, les mutations secondaires de l'exon 17 de KIT représentent 30 à 40 % des mutations secondaires de KIT, ce qui explique la résistance à l'imatinib ou au sunitinib chez les patients atteints de GIST (205,206). Dans cette situation, le régorafénib présente une activité thérapeutique chez ces patients (57).

En ce qui concerne les mutations PDGFRA, la plupart des mutations dans l'exon 18, en particulier D842V (70,207), ont été caractérisées par leur relative insensibilité à l'imatinib, à l'exception de D842Y, qui est sensible à l'imatinib mais confère

une résistance au sunitinib, comme le montrent des expériences in vitro (204).

Il faut également exclure la non-observance du traitement par le patient comme cause possible de la progression de la tumeur, ainsi que les interactions médicamenteuses avec des médicaments concomitants (85).

2. Progression :

Il existe un type bien documenté de résistance secondaire à l'imatinib appelé "nodule dans la masse". Il s'agit d'un type de progression focale de la maladie, alors que la majeure partie de la charge tumorale reste sous contrôle thérapeutique.

Le maintien d'un traitement systémique associé à des traitements locaux peut empêcher le patient de progresser pendant plus d'un an dans un tiers des cas et doit être privilégié par rapport aux traitements systémiques de deuxième ligne. Les traitements locaux habituellement employés sont la chirurgie, la radioablation et l'embolisation artérielle. En l'absence d'essais contrôlés, le choix d'une modalité particulière de traitement local

doit être basé sur les caractéristiques de la maladie et l'expérience médicale(34).

En théorie, la progression des GIST pourrait être liée à l'accumulation de mutations secondaires dans KIT. Par exemple, si une tumeur portant une mutation ponctuelle de l'exon 11 acquiert ensuite une délétion de l'exon 9, elle pourrait bénéficier d'un avantage supplémentaire en termes de croissance. Ce phénomène hypothétique n'a cependant pas été observé dans les études pratiques (75).

3. Récidives locales ou métastatiques :

Dans le travail de Supsamutchai C et al. porté sur 68 cas, répertoriés entre 2006 2016. Les facteurs déterminant la présence d'une récidive ou de métastases dans les GIST gastriques étaient la présence d'un diabète sucré sous-jacent, ou une invasion tumorale et un taux d'index mitotique élevé, en particulier un indice mitotique supérieur à 6 HPF. Bien que la taille de la tumeur ne montre pas de signification statistique dans cette étude, la grande taille de la tumeur augmente le risque de récidive ou de métastase(208).

Les mutations primaires de KIT, PDGFRA ou NF1 représentent les événements oncogènes initiaux dans la plupart des GIST et sont suivies par une accumulation progressive d'aberrations chromosomiques, abritant des gènes suppresseurs de tumeurs putatifs, et des événements de dérégulation du cycle cellulaire. Les GIST métastatiques développent une résistance au traitement par l'évolution de sous-clones résistants aux inhibiteurs de tyrosine kinase avec des mutations secondaires supplémentaires de KIT ou PDGFRA(69).

La progression cytogénétique des GIST a été largement étudiée, et il semble que la plupart des GIST se développent par le biais d'une accumulation progressive d'aberrations chromosomiques. La perte de 14q est observée dans 60 à 70 % des cas comme l'aberration la plus précoce et la plus fréquente, suivie par la perte de 22q (B50 %), 1p (B50 %) et 15q (B40 %) dans les tumeurs à risque intermédiaire et élevé.

L'inactivation génomique progressive des gènes suppresseurs de tumeurs putatifs situés sur ces chromosomes spécifiques est probablement responsable de la progression génomique, après

les mutations initiales de la tyrosine kinase ou de la voie NF1
(Fig.46) (69).

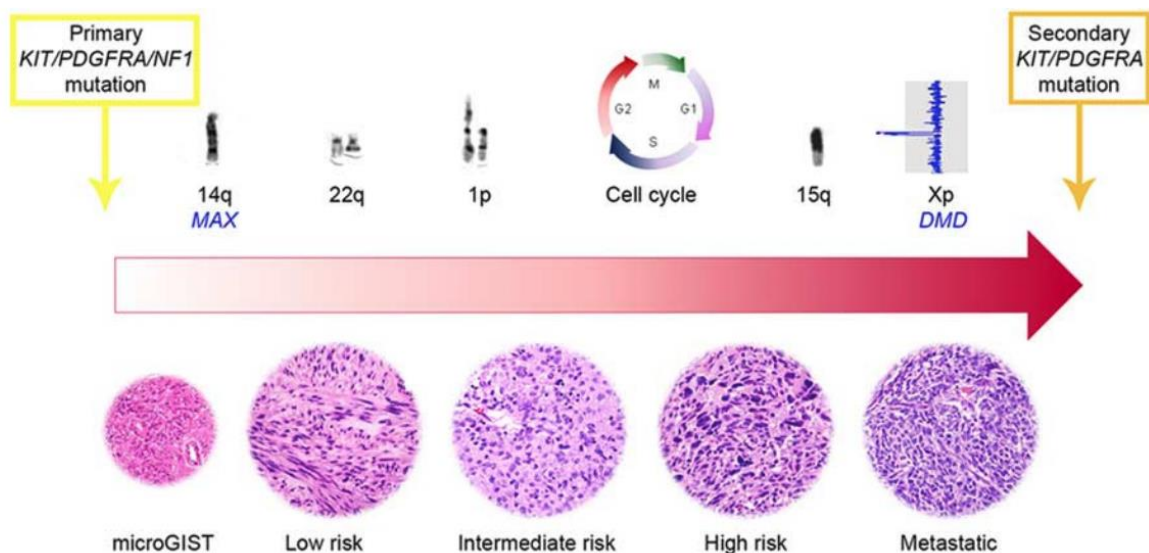


Figure 46. Modèle de progression génomique des tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST) (69).

VII. Facteurs pronostics :

1. Facteurs anatomopathologiques :

La DFS et la SG à 5 ans des GIST colorectales étaient de 33–57% et 46–63%, tandis que la SG à 5 ans des GIST œsophagiens était de 60%. En ce qui concerne les GIST extra-gastro-intestinaux, la majorité d'entre eux sont des métastases de l'appareil digestif, il est donc relativement difficile d'évaluer le pronostic.

La dégénérescence kystique stromale ainsi que l'hémorragie stromale peuvent représenter une caractéristique importante (209).

La pertinence pronostique du type de cellule semble limitée, bien que dans le bien que, dans le passé, on ait souvent suggéré que le seuil mitotique pour la malignité était plus bas dans les tumeurs épithélioïdes que dans les que dans les tumeurs à cellules fusiformes (148).

2. Facteurs génétiques :

Les données relatives aux types de mutation, au pronostic et au traitement des GIST sont présentées dans le tableau 9. Bien que les génotypes des GIST ne soient inclus dans aucune version des directives, certains génotypes seront liés à la résistance à l'imatinib et affecteront le pronostic.

Les aberrations chromosomiques les plus fréquentes observées dans les GIST malins sont les pertes de 14q32 et 22q11. La perte du bras long du chromosome 22 est particulièrement associée à la progression vers une lésion borderline ou maligne(210).

Les GIST de type sauvage et la plupart des GIST présentant une mutation PDGFRA ont généralement un potentiel de malignité plus faible.

Saponara et al ont signalé une inactivation fréquente de la PTEN, suppresseur de tumeurs, qui est impliqué dans la voie PI3K, à la suite d'une LOH ou d'une perte du nombre de copies avec réduction de l'expression dans les GIST métastatiques(211).

En plus de la LOH de PTEN, nous avons identifié des altérations génétiques dominantes des gènes de la voie PI3K dans les échantillons de GIST malins avec un groupe métastatique ou à haut risque, y compris une activation oncogène par des mutations de PIK3CA et un gain de nombre de copies avec une augmentation de l'expression d'AKT1 et de RICTOR, et une inactivation de la suppression des tumeurs par LOH ou une réduction de l'expression de TSC1/2 et de NPRL3(211).

On a signalé que la voie PI3K était activée à la suite d'une résistance secondaire à l'imatinib, y compris dans les GIST.

Dans la présente étude, nous avons observé une altération de la voie PI3K même dans les échantillons tumoraux provenant de patients qui n'ont pas été traités par imatinib en néoadjuvant, ce

qui suggère que l'activation de la voie PI3K n'est pas pertinente pour le traitement par imatinib dans les GIST métastatiques et à haut risque. De plus, aucune corrélation n'a été observée entre les délétions de l'exon 11 de KIT et l'activation de PI3K(211).

Nos observations indiquent que le cycle cellulaire est une autre voie présentant des altérations génétiques significativement observées dans les GIST métastatiques et à haut risque. La réduction de l'expression de l'ARNm du gène CDKN2A, qui supprime les tumeurs, entraîne une régulation positive d'E2F1, ce qui augmente la prolifération cellulaire et conduit à un mauvais pronostic pour les GIST.

Saponara et al ont rapporté que les pertes du nombre de copies de CDKN2A et CDKN2B étaient les plus fréquentes dans les GIST métastatiques. Nous avons également observé des pertes significatives de CDKN2A et CDKN2B dans les GIST métastatiques et à haut risque par rapport aux autres GIST à risque ($P = 6,4 \times 10^{-3}$). Cependant, en raison d'une diminution insuffisante des niveaux d'ARNm, ces gènes n'ont pas été identifiés comme des TSG altérés(211).

Des mutations inactivatrices d'autres gènes de la voie du cycle cellulaire, dont RB1 et TP53, se produisent. RB1 et TP53, se produisent dans les GIST à haut risque, montrant l'activation de la voie du cycle cellulaire. Nous avons également observé une inactivation de RB1, mais pas de TP53. CDKN1B, un autre TSG, a été régulé à la baisse dans deux échantillons de chaque métastase et de chaque GIST à haut risque. chaque groupe de GIST métastasés et à haut risque. Comme CDKN1B est supprimé par AKT, la voie du cycle cellulaire peut coopérer avec la voie PI3K.

Parmi les autres GIST métastatiques/à haut risque, 12 et neuf échantillons présentaient une régulation à la hausse de E2F1 (Z-score $\geq 1,0$) sans gain de nombre de copies pour SNAI1 et TPX2, respectivement (Fig.47A). Deux autres GIST métastatiques/à haut risque présentaient une expression réduite (Z-score $\leq -2,5$) de BANK1(211).

Sur la base de l'AKT activé (Fig.47B), l'insertion de ces résultats dans les données d'altération a permis d'identifier que 20 (87%) des 23 échantillons métastatiques/à haut risque étaient impliqués dans la voie PI3K, ce qui suggère que son activation entraîne la

progression maligne des GIST. En fait, la voie PI3K a été impliquée dans les métastases de divers types de tumeurs(211).

En résumé, en utilisant l'analyse multiomique, nous avons identifié les altérations des gènes moteurs et les voies de signalisation qui en découlent. Nos données indiquent que les voies PI3K et du cycle cellulaire jouent un rôle important dans la progression maligne des GIST, ce qui peut être significatif pour le pronostic et le traitement des GIST. En particulier, nous proposons que le développement d'inhibiteurs de la PI3K55 soit potentiellement bénéfique pour les patients présentant les caractéristiques suivantes GIST métastatiques/à haut risque (211).

Tableau 9. Les types de mutation commun des GIST, le pronostic et la thérapie adjuvante (210).

Genes mutation	Proportion	Common mutation	Prognosis	Treatment
KIT exon 11	65%	del-inc557/558 p. W557_K558del	Often a high mitotic count; a high risk of recurrence	Typical mutation type, sensitive to imatinib
KIT exon 9	10%	A502-Y503Dup	Usually intestinal location; often unfavorable prognosis	Imatinib sensitive, but a high dose required (800 mg daily)
KIT exon 13	1%	Lys642Glu	Often larger and more aggressive in gastric GISTs, whereas not differ from small intestinal GISTs	It is usually a secondary mutation resistant to imatinib but responds to sunitinib
KIT exon 17	1%	Asn822Lys	Often larger and more aggressive in gastric GISTs, whereas not differ from small intestinal GISTs	The secondary mutations were cross-resistant to imatinib and sunitinib, but may respond to regorafenib.
PDGFRA exon 18	6%	p. D842V	Usually gastric; low mitotic count; favorable prognosis	Imatinib resistance and cross resistance to most TKIs, but may respond to avapritinib
PDGFRA exon 14	1.5%	p.N659K	There seems to be a better prognosis	Typical mutation type, sensitive to imatinib
Other mutations	10-15%	SDH-deficient NF1 BRAF KRAS	Great differences in biological behavior□difficult to judge the prognosis	No benefit from imatinib; may benefit reported for sunitinib, regorafenib or other TKIs. Genetic counseling recommended

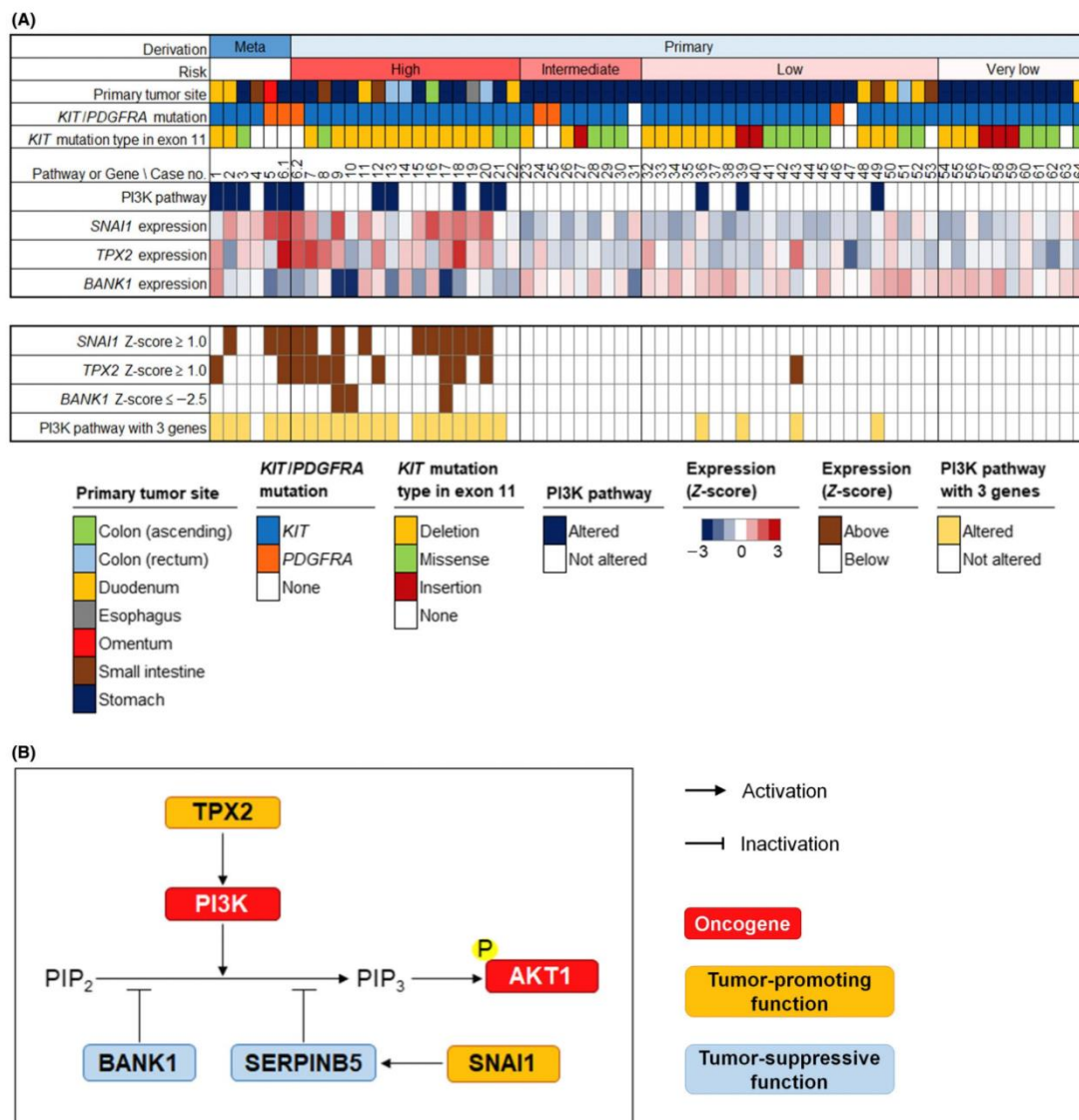


Figure 47. Altérations génétiques et modulations de l'expression des gènes liés à la voie PI3K.

A, niveaux d'expression de SNAI1, TPX2 et BANK1. Les données d'expression ont été ajoutées aux données sur la voie PI3K présentées dans la figure 4A. B, Vue d'ensemble de la voie PI3K avec l'implication de SNAI1, TPX2 et BANK1. Les interactions entre les gènes ont été déduites sur la base des articles publiés(211).

3. Facteurs radiologiques :

Les caractéristiques d'imagerie sont cruciales dans la détection des GISTs et contribuent à la stratification du risque en évaluant la localisation et la taille de la tumeur ; de plus, les caractéristiques morphologiques peuvent être corrélées avec des paramètres pathologiques comme le taux de mitose qui est l'expression de la biologie de la tumeur.

Les aspects pronostiques défavorables sont représentés par la localisation jéuno-iléale, la taille de la tumeur supérieure à 10 cm, des marges irrégulières, un rehaussement hétérogène et d'autres caractéristiques d'imagerie qui modifient l'homogénéité de la lésion à la TDM sans contraste (hémorragie, nécrose, cavitation intralésionnelle et dégénérescence kystique).

Les éléments de pronostic intermédiaire sont la localisation duodénale ou rectale et les dimensions de la lésion entre 5 et 10 cm.

Les éléments de pronostic favorable sont la localisation gastrique, la taille de la tumeur inférieure à 5 cm, des marges lisses, une lésion de densité homogène et un rehaussement homogène.

La présence de lésions uniques ou multiples et les calcifications intralésionnelles (focales ou en taches) ne semblent pas être corrélées au pronostic (212) .

La présence d'une nécrose tumorale, dans le cadre de la TDM préopératoire ou des résultats pathologiques, pourrait prédire un pronostic significativement plus mauvais chez les patients atteints de GIST, indépendamment du site de la tumeur, de la taille de la tumeur ou de l'ethnie du patient. En outre, la valeur de la nécrose tumorale dans la classification du risque (prédissant un niveau de risque élevé) dans la classification du NIH 2008 peut en faire un facteur important pour distinguer les GIST à haut risque des GIST sans risque élevé (213).

La présence d'un ulcère, d'une infiltration de la graisse mésentérique, d'une invasion directe d'organes et de métastases était plus fréquemment observée dans les GIST gastriques ayant un taux de mitose élevé, mais aucune caractéristique tomodynamométrique autre que la taille ne s'est avérée avoir une valeur prédictive(135). De plus, bien que le risque de métastases soit le plus élevé chez les patients présentant de grosses tumeurs avec un indice mitotique élevé, de petites tumeurs avec une faible

activité mitotique peuvent tout de même métastaser, ce qui rend difficile la prédiction fiable du potentiel malin (214).

4. Indice d'immuno-inflammation systémique (SII):

Une étude chinoise de Zhe-Wei Wei et al. a découvert une signature basée sur l'immuno-infiltration comme nouveau biomarqueur pronostique dans les tumeurs stromales gastro-intestinales.

Des taux élevés de CD3+ TC, CD3+ TM, CD8+ TC, CD8+ TM, CD45RO+ TM, NKp46+ TM et CD20+ TM ont été corrélés avec une meilleure survie. Les patients ayant un score II-GIST élevé ont de meilleurs résultats en termes de RFS et de OS que ceux ayant un score II-GIST faible. Des analyses multivariables ont démontré que la signature II-GIST est un facteur pronostique indépendant. La courbe ROC (caractéristique de fonctionnement du récepteur) a montré que la précision pronostique de la signature II-GIST est supérieure à celle des critères de risque NIH. Une analyse plus poussée a montré que les patients atteints de GIST à risque modéré ou élevé et présentant un score II-GIST élevé pouvaient tirer des avantages en termes de survie d'un traitement adjuvant par imatinib(215).

VIII. Survie :

La mise en œuvre des inhibiteurs de tyrosine kinase a considérablement amélioré les résultats de la survie des patients atteints de GIST métastatique, jusqu'à 4,55 ans (216).

Sur 657 patients diagnostiqués avec un GIST dans toute la Colombie-Britannique entre 1996 et 2016, 196 avaient une maladie métastatique : 23 dans l'ère pré-imatinib, 67 dans l'ère post-imatinib, et 106 dans l'ère post-sunitinib. Une augmentation significative de l'os, de 53,6 mois ($p = 0,0007$), et du pfs, de 29,1 mois ($p = 0,044$), a été observée après l'introduction de l'imatinib. L'introduction du sunitinib n'a pas eu d'effet significatif sur l'os ou la pfs (216).

La survie médiane de nos patients porteurs de GIST métastatique est de 31.9 mois avec un taux de survie à un an de 75%, ce qui s'aligne avec les données de la littérature.

CONCLUSION :

Les tumeurs stromales digestives sont des tumeurs rares, mais elles constituent les tumeurs les plus fréquentes de la paroi digestive.

Elles sont pour la plupart développées à partir de l'estomac, plus rarement à partir de l'intestin grêle et sont relativement moins fréquentes sur d'autres sites du tractus digestif.

Leur diagnostic positif est relativement amélioré grâce aux moyens immunohistochimiques actuels; en effet, la caractérisation des tumeurs stromales digestives a été possible grâce à la mise en évidence de l'expression de la protéine C-kit à la surface des cellules tumorales est à la base de leur diagnostic actuel.

La recherche des autres marqueurs CD34, PS100, actine musculaire lisse et desmine est fortement recommandée. Le recours à l'identification de la mutation des gènes KIT ou PDGFRA reste une option pour le rare cas de GIST négatives au C-kit. L'utilisation de l'imatinib pour le traitement des tumeurs stromales non résécables ou métastatiques a conduit à des

réponses cliniques et radiologiques spectaculaires, avec une bonne tolérance, offrant des perspectives thérapeutiques dans une maladie connue chimiorésistante.

Cette révolution thérapeutique a transformé le devenir des patients métastatiques ; mais le taux de réponses complètes reste relativement faible.

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

RÉSUMÉ :

INTRODUCTION :

Les tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST) sont des tumeurs conjonctives rares, le plus souvent sporadiques, localisées généralement dans l'estomac ou le grêle. Ce sont pourtant les sarcomes les plus fréquents. Elles dérivent des cellules de Cajal ou d'un de leurs précurseurs et expriment typiquement le phénotype KIT+ (95 % des cas) et DOG-1+ (95 % des cas). Une mutation oncogénique des gènes KIT ou platelet derived growth factor receptor alpha (PDGFRA), codant pour des récepteurs de type tyrosine kinase est retrouvée dans environ 85 % des GIST de l'adulte. Ces mutations constituent le facteur pathogénique essentiel, induisant une activation des protéines KIT ou PDGFRA. La découverte de l'efficacité d'inhibiteurs de récepteurs tyrosine kinase (ITK), a bouleversé le pronostic des GIST.

OBJECTIFS:

Mise au point sur l'apport de l'imatinib dans le traitement des GIST métastatiques, pour éclaircir les particularités diagnostiques et évolutives dans l'optique de proposer une conduite thérapeutique et une surveillance optimale afin d'améliorer le pronostic chez ces patients.

MATÉRIEL ET MÉTHODES:

Nous avons réalisé une étude rétrospective et descriptive concernant 14 cas de GIST métastatique. Le recueil des données a été fait à partir des archives du service d'oncologie médicale de l'hôpital militaire Moulay Ismail de Meknès sur une période de 06 ans (allant de Janvier 2015 jusqu'à Décembre 2020).

RÉSULTAT:

Sur les 14 cas étudiés, l'âge moyen de notre série est de 67.5 ans, avec une légère prédominance masculine (64%).

Le principal mode de révélation était le syndrome anémique, la symptomatologie fonctionnelle était dominée par la douleur, l'hémorragie digestive, la perception d'une masse abdominale.

L'examen clinique a objectivé une masse abdominale dans la majorité des cas.

La TDM a constitué le principal examen complémentaire pour caractériser la tumeur.

Les signes biologiques sont souvent non spécifiques.

Le moyen de confirmation diagnostique était la biopsie, devant l'aspect microscopique des cellules, fusiformes ou épithéloïdes, et la positivité de l'immunomarquage au CD117 ou C-Kit.

L'extension des tumeurs stromales chez nos patients était principalement hépatique ou associée à des nodules de métastases péritonéales dans 64.3% des cas, carcinose péritonéale dans 28.6% et pulmonaire dans 7,1% des cas.

La prise en charge thérapeutique a été basée principalement sur des thérapeutiques ciblées, 64.3% des patients ont reçu l'imatinib et 35.7% des patients ont reçu à la fois l'imatinib et sunitinib. La tolérance était globalement bonne chez nos patients. La surveillance était basée essentiellement sur l'examen clinique et la TDM avec une médiane du suivi de 3 mois. L'évolution de nos patients était marquée par une amélioration du pronostic avec

une survie médiane de 31.9 mois et un taux de survie de 79% à 1 an.

CONCLUSION:

Les tumeurs stromales gastro-intestinales métastatiques sont des tumeurs chimiorésistantes dont le pronostic était très mauvais avant l'avènement de l'imatinib. Son efficacité dans les GIST métastatiques est bien établie.

SUMMARY:

Contribution of imatinib in the treatment of metastatic gastrointestinal stromal tumors (about 14 cases)

INTRODUCTION:

Gastrointestinal stromal tumors (GIST) are rare, mostly sporadic connective tissue tumors, usually located in the stomach or small bowel. However, they are the most common sarcoma. They derive from Cajal cells or one of their precursors and typically express the KIT+ (95% of cases) and DOG-1+ (95% of cases) phenotypes. An oncogenic mutation in the KIT or platelet derived growth factor receptor alpha (PDGFRA) genes, encoding receptor tyrosine kinases, is found in approximately 85% of adult GISTs. These mutations are the essential pathogenic factor, inducing activation of KIT or PDGFRA proteins. The discovery of the efficacy of receptor tyrosine kinase inhibitors (TKIs) has changed the prognosis of GIST.

OBJECTIVES:

To review the contribution of imatinib in the treatment of metastatic GIST, to clarify the diagnostic and evolutionary particularities with a view to proposing optimal therapeutic management and monitoring to improve prognosis in these patients.

MATERIAL AND METHODS:

We performed a retrospective and descriptive study concerning 14 cases of metastatic GIST. The data collection was done from the archives of the medical oncology department of the Moulay Ismail military hospital of Meknes over a period of 06 years (from January 2015 until December 2020).

RESULT:

Of the 14 cases studied, the average age of our series was 67.5 years, with a slight male predominance (64%).

The main mode of revelation was the anemic syndrome, the functional symptomatology was dominated by pain, digestive hemorrhage, perception of an abdominal mass. The clinical examination showed an abdominal mass in the majority of cases.

CT scan was the main complementary examination to characterize the tumor.

Biological signs were often non-specific.

The means of diagnostic confirmation was biopsy, in view of the microscopic appearance of the cells, spindle-shaped or epithelioid, and the positivity of the immunostaining to CD117 or C-Kit.

The extension of stromal tumors in our patients was mainly hepatic or associated with peritoneal metastasis nodules in 64.3% of cases, peritoneal carcinosis in 28.6% and pulmonary in 7.1% of cases.

Treatment was based mainly on targeted therapies, with 64.3% of patients receiving imatininb and 35.7% of patients receiving both imatininb and sunitinib. Overall, our patients were well tolerated. Monitoring was based mainly on clinical examination and CT scan with a median follow-up of 3 months. The evolution of our patients was marked by an improved prognosis with a median survival of 31.9 months and a survival rate of 79% at 1 year.

CONCLUSION:

Metastatic GIST is a chemoresistant tumor with a very poor prognosis before the advent of imatinib. Its effectiveness in metastatic GIST is well established.

ملخص:

مساهمة الأمعاء في علاج الأورام الطبقيّة المعوية النقيليّة (حوالي 14 حالة)

مقدمة:

أورام الجهاز الهضمي الطبقي (GIST) هي أورام معوية نادرة، في أغلب الأحيان متفرقة، عادة ما تكون متموضعة في المعدة أو الأمعاء وهذه هي أكثر الساركومات شيوعاً. فهم يستمدون من خلايا كاجال أو واحدة من سلانفهم ويعبرون عادة عن مجموعة الطراز الظاهري + (95% من الحالات) DOG-11 (95% من الحالات). وهناك طفرة انوكجينية في جينات ألفا مستقبلات عامل النمو المشتقة من مجموعة الأدوات أو الصفائح الدموية (PDGFRA)، وهي عبارة عن ترميز لمستقبلات التيفروسين الكناز، وهي موجودة في حوالي 85% من إجمالي عدد البالغين (GIST). وهذه الطفرات هي العامل الرئيسي للمرض، مما يؤدي إلى تنشيط مجموعة المواد أو بروتينات PDGFRA. إن اكتشاف فعالية مثبطات مستقبلات التوروسين كيناز (ITK) قد أزعج تشخيص GIST.

الأهداف:

ضبط مساهمة ايماتنيب في GIST المتنقل لتوضيح خصوصية التشخيص والتطور من منظور اقتراح تدبير علاجي ومراقبة أفضل من أجل تحسين المرجعيات عند المريض.

المعدات والطرق:

ولقد أجرينا دراسة استعادية ووصفية لـ 14 حالة من حالات تكنولوجيا المعلومات الجغرافية. تم جمع البيانات من محفوظات خدمة طب الأورام في مستشفى مولاي إسماعيل العسكري في مكناس على مدى 6 سنوات (من يناير 2015 إلى ديسمبر 2020).

النتيجة:

ومن بين الحالات الـ 14 التي تمت دراستها، يبلغ متوسط عمر سلسلتنا 67.5 سنة، مع هيمنة طفيفة على الذكور (64%).

كان النمط الرئيسي للوحي هو متلازمة فقر الدم، وكان الأعراض الوظيفية يهيمن عليها الألم، والنزيف في الجهاز الهضمي، وتصور كتلة البطن. فحص سريري كتلة البطن الهدف في معظم الحالات. كان KIT الفحص الأول التكميلية أن يميّز الورم. إن العلامات البيولوجية كثيراً ما تكون غير محددة.

وسائل التأكيد التشخيصي كانت الخزعة ، أمام الجانب المجهري من الخلايا ، المغزلي أو الظهارة ، وإيجابية المناعية إلى CD117 أو C-Kit.

كان امتداد الأورام الطبقيّة في مرضانا كبدياً في المقام الأول أو مرتبطاً بالعقيدات الصدرية الصدرية في 64.3% من الحالات، والسرطنة في 28.6% والرئوية في 7.1% من الحالات.

كانت إدارة العلاج تعتمد بشكل أساسي على العلاجات المستهدفة، حيث تلقى 64.3% من المرضى إيماتينب و 35.7% من المرضى إيماتينب وشونيتونيب. كان التسامح جيداً بشكل عام لدى المرضى.

كانت المراقبة تستند في المقام الأول إلى الفحص السريري والتصوير المقطعي المحوسب (CT) مع المتابعة لمدة 3 أشهر. كان تطور مرضاتنا ملحوظ يحسن تكهن مع بقاء وسيطة من 31.9 شهور وبقاء معدل من 79% في 1 سنة.

الخاتمة:

الأورام الطبقيّة المعوية النقيليّة هي أورام مقاومة للكيمياء مع تشخيص ضعيف جداً قبل إيماتينب. إن فعاليته في تكنولوجيا المعلومات الجغرافية متأسوية راسخة إلى حد كبير.

ANNEXES

ANNEXES 1: Fiche d'exploitation

I. Identité :

1. N° du dossier :...../....

2. Nom:

3. Prénom

4. Adresse:

5. Numéro de téléphone:

6. Age: ans

7. Sexe: ☐ F ☐ M

II. Les antécédents :

1. Médicaux:.....

.....

.....

2. Chirurgicaux :.....

3. Toxiques : Tabagisme (nombre de paquet-année :)

Alcoolisme

4. Personnels de néoplasie : ☐ oui ☐ non (si oui : préciser
:.....)

5. Familiaux de néoplasie : ☐ oui ☐ non (si oui : préciser :.....)

III. Clinique:

1. Mode de découverte:

a) Fortuite: ☐ oui ☐ non

b) Signes fonctionnels (motif de consultation):

☐ Hémorragie digestive ☐ Douleur abdominale ☐ Occlusion intestinale

☐ Perte de poids ☐ Vomissements ☐ Dysphagie

☐ Masse abdominale ☐ Troubles de transit ☐ Ictère rétentionnel

☐ Rétention urinaire ☐ Syndrome rectal

☐ Autres:.....

2. Délai de consultation:

☐ $\leq 0-6$ mois ☐ ≥ 6 mois

3. Signes généraux:

Performance statuts de l'OMS: ☐ 0 ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4

Syndrome anémique : ☐ oui ☐ non

Fièvre : ☐ oui ☐ non

L'asthénie ☐, l'amaigrissement ☐, l'anorexie ☐

2. Signes physiques:

- ☐Pâleurcutanéomuqueuse
- ☐Sensibilité abdominale
- ☐Défense abdominale
- ☐Péritonite
- ☐Masse abdominale palpable : ☐oui ☐non(Siege:.....)
- ☐Adénopathiespériphériques, (ganglion de Troisier)
- ☐Touchers pelvien: ☐normal☐oui☐ non (.....)

IV. Paraclinique:

1.Examens non spécifiques :

NFS : Anémie : ☐ oui ☐ non

2.Bilan radiologique:

- a) Echographie: ☐ oui ☐ non
- b) TDM abdomino-pelvienne: ☐oui ☐ non

Résultats:

Siege(Site): ☐ estomac, ☐œsophage , ☐intestin grêle,
☐colon,☐rectum, ☐épiploon, ☐mésentère, ☐ampoule de water,
☐retro-péritoine,☐œsophage, ☐Autres(.....)

Taille (diamètre) en cm: ☐≤ 2 cm, ☐≥2 cm, ☐ ≤5 cm ,☐≤10
cm, ☐≥ 10 cm

Autres renseignements :.....

c) IRM: ☐oui ☐ non

d) FDG-PET: ☐ oui ☐non

3. Explorations digestives :

a) Endoscopie: ☐oui ☐non

Type:

Siège:.....

Taille:.....

Aspect macroscopique:.....

Biopsie: ☐ oui ☐non

b) Écho-endoscopie: ☐ oui ☐ non

c) Opacification digestive: ☐ oui ☐ non

4. Bilan de confirmation : (moyen de confirmation)

a) Biopsie: réalisée ☐oui ☐non

Type de biopsie: ☐chirurgicale ☐percutané

☐endoscopique ☐écho guidée ☐scanno-guidée

Biopsie réalisée sur :☐ tumeur primitive ☐ métastase

b) Chirurgie: confirmation qu'au stade de chirurgie ? ☐oui
☐non

c) Résultats anatomopathologiques: ☐ Biopsie ☐ Chirurgie

i. Index mitotique:

Cherché? ☐ oui ☐ non

Résultats :

ii. Type cellulaire: ☐ fusiforme ☐ épithéloïde ☐ mixte ☐
autres (.....)

iii. immunohistochimie: réalisée ? ☐ oui ☐ non

☐ CD117 (Ckit) : ☐ (-) ☐ (+)

☐ CD34 : ☐ (-) ☐ (+).

☐ AML (actine musculaire lisse): ☐ (-) ☐ (+)

PS 100: ☐ (-) ☐ (+)

☐ Desmine: ☐ (-) ☐ (+)

☐ Ki 67: ☐ (-) ☐ (+)

☐ DOG1: ☐ (-) ☐ (+)

☐ Autres (.....)

iv. Biologie moléculaire: réalisée ? ☐ oui ☐ non

☐ Mutation de kit : ☐ (-) ☐ (+)

☐ mutation de PDGFR alpha : ☐ (-) ☐ (+)

☐ Autres (.....)

☐ Si mutation : sur quel exon:.....

v. Bilan d'extension: réalisée ? ☐ oui ☐ non

1. Clinique: ☐oui ☐non

2. Paraclinique:

a) TDM thoraco–abdomino–pelvienne: réalisée?☐oui ☐non

– Foie: ☐ normale ☐ métastases

– Envahissement des organes de voisinages : ☐oui ☐non

– Épanchement péritonéal: ☐oui ☐non

– Carcinose péritonéale: ☐oui ☐non

– Envahissement des ganglions lymphatiques intra abdominales :

☐oui ☐ non

– Autres :.....

b) IRM: ☐ oui ☐non

c) Entéro–scanner : ☐ oui ☐non

d) TEP Scanner :☐ oui ☐ non

VI. Traitement:

1. Imatinib:

Indiquée : ☐ Oui ☐ non

Reçue ? ☐ Oui ☐ non

Dose: ☐400 mg/j ☐Plus de 400 mg/j : pourquoi ?

(.....)

Durée de traitement.....

2. Sunitinib:

Indiquée : ☐oui ☐ non – Indication ? :

3. Chirurgie :

Résécabilité de métastase: ☐oui ☐non

Résécabilité de la tumeur primitive: ☐oui☐non

VII. Surveillance du traitement:

1. Complications aiguës: ☐ oui ☐non

☐Œdèmes ☐Nausée ☐Diarrhée ☐Crampes musculaires

☐Asthénie ☐Eruptions cutanées ☐Anémie

☐Cytolyse

2. Complications tardives: ☐oui ☐non

VIII. Évolution après traitement :

Patient suivi : ☐oui ☐ non

Rythme de surveillance :

Moyen de surveillance:

Examen clinique: réalisé?☐ oui ☐non

Paraclinique:

- Bilan biologique : réalisé ? ☐oui ☐non

- TDM abdomino-pelvienne : réalisé ? ☐oui ☐ non
- Échographie abdominale: réalisé? ☐oui ☐non

VI. Evolution

☐Rémission : ☐ Complète (disparition)☐ Partielle (diminution de la taille) ☐Stabilisation ☐ Progression

☐Complications:.....

☐ Récidive : ☐ locales ☐métastatiques : Délai de récidence (...)

VII. Survie :

Date de la dernière consultation/...../.....

Etat à la dernière consultation : ☐Rémission ☐Stabilisation

☐Progression ☐Récidive

☐ Décès : ☐non spécifique ☐spécifique (complication de la GIST)

☐Perdus de vue

ANNEXES 2 : ÉCHELLE DE L'OMS

Performance status de l'OMS

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

BIBLIOGRAPHIE:

1. Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors (GISTs): definition, occurrence, pathology, differential diagnosis and molecular genetics. *Pol J Pathol Off J Pol Soc Pathol.* 2003;54(1):3-24.
2. Sekkate S, Kairouani M, Abahssain H, Serji B, Boutayeb S, Mrabti H, et al. Tumeurs stromales gastro-intestinales. *oct 2012;41(10):917-26.*
3. Miettinen M, Makhoul H, Sobin LH, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors of the jejunum and ileum: a clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular genetic study of 906 cases before imatinib with long-term follow-up. *Am J Surg Pathol.* avr 2006;30(4):477-89.
4. 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.* janv 2005;29(1):52-68.
5. Alberini J-L, Al Nakib M, Wartski M, Gontier É, Cvitkovic F, Rixe O, et al. Place de l'imagerie par Tomographie par Émission de Positons pour les tumeurs stromales gastro-intestinales. *1 juin 2007;31(6):585-93.*
6. Miettinen M, Majidi M, Lasota J. Pathology and diagnostic criteria of gastrointestinal stromal tumors (GISTs): a review. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990. sept 2002;38 Suppl 5:S39-51.
7. Paxton S, Peckham M, Knibbs A. *The Leeds Histology Guide.* 2003
8. SNFGE.org - Société savante médicale française d'hépatogastroentérologie et d'oncologie digestive .
9. Chapitre 9 : L'appareil digestif : organisation, exploration, physiologie digestive et pathologies -
10. Miettinen M, Blay JY, Sobin in Hamilton SR et al. *Tumors of the digestive system* IARC Press 2000 62-65
11. Trabelsi A, Mestiri S, Stita W, Mokni M, Sriha B, Rammeh S, et al. Les tumeurs mésenchymateuses du tube digestif, apport de l'immunohistochimie. *1 juill 2007;65(4):365-8.*
12. Quek R, George S. Gastrointestinal Stromal Tumor: A Clinical Overview. *1 févr 2009;23(1):69-78.*
13. Coindre J-M, Émile J-F, Monges G, Ranchère-Vince D, Scoazec J-Y. Tumeurs stromales gastro-intestinales : définition, caractéristiques histologiques, immunohistochimiques et génétiques, stratégie diagnostique. *Ann Pathol ;25(5):358-85.*
14. Min KW, Leabu M. Interstitial cells of Cajal (ICC) and gastrointestinal stromal tumor (GIST): facts, speculations, and myths. *J Cell Mol Med.* déc 2006;10(4):995-1013.
15. Corless CL, Barnett CM, Heinrich MC. Gastrointestinal stromal tumours: origin and molecular oncology. *déc 2011 ;11(12):865-78.*
16. Curtit E, Mansi L, Viel E, Dobi E, Chaigneau L, Nguyen T, et al. KIT et KIT : de la biologie à la clinique. *Bull Cancer (Paris) [Internet].* févr 2012 [cité 18 mars 2021];99(2):191-7.
17. Miettinen M, Lasota J. KIT (CD117): a review on expression in normal and neoplastic tissues, and mutations and their clinicopathologic correlation. *Appl Immunohistochem Mol Morphol AIMM.* sept 2005;13(3):205-20.
18. Nishida T, Hirota S. Biological and clinical review of stromal tumors in the gastrointestinal tract. *Histol Histopathol.* oct 2000;15(4):1293-301.
19. Heinrich MC, Corless CL, Blanke CD, Demetri GD, Joensuu H, Roberts PJ, et al.

- Molecular correlates of imatinib resistance in gastrointestinal stromal tumors. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 10 oct 2006;24(29):4764-74.
20. Blume-Jensen P, Hunter T. Oncogenic kinase signalling. *Nature*. 17 mai 2001;411(6835):355-65.
21. Duffaud F, Blay J-Y. Gastrointestinal stromal tumors: biology and treatment. *Oncology*. 2003;65(3):187-97.
22. 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*. 23 janv 1998;279(5350):577-80.
23. Lehmann-Che J, Poirot B, Boyer JC, Evrard A. La génétique somatique des tumeurs solides, un incontournable à l'ère de la médecine de précision. 1 avr 2017 ;72(2):217-30.
24. Seo HS, Hyeon JY, Shin O-R, Lee HH. C-Kit-Negative Gastrointestinal Stromal Tumor in the Stomach. déc 2015 ;15(4):290-4.
25. Heinrich MC, Corless CL, Duensing A, McGreevey L, Chen C-J, Joseph N, et al. PDGFRA activating mutations in gastrointestinal stromal tumors. *Science*. 31 janv 2003;299(5607):708-10.
26. Iorio N, Sawaya RA, Friedenberg FK. Review article: the biology, diagnosis and management of gastrointestinal stromal tumours. *Aliment Pharmacol Ther*. juin 2014;39(12):1376-86.
27. Piao X, Paulson R, van der Geer P, Pawson T, Bernstein A. Oncogenic mutation in the Kit receptor tyrosine kinase alters substrate specificity and induces degradation of the protein tyrosine phosphatase SHP-1. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 10 déc 1996;93(25):14665-9.
28. Chian R, Young S, Danilkovitch-Miagkova A, Rönnstrand L, Leonard E, Ferraro P, et al. Phosphatidylinositol 3 kinase contributes to the transformation of hematopoietic cells by the D816V c-Kit mutant. 1 sept 2001;98(5):1365-73.
29. Heinrich M, Rubin B, Longley B, Fletcher J. Heinrich MC, Rubin BP, Longley BJ, Fletcher JA.. Biology and genetic aspects of gastrointestinal stromal tumors: KIT activation and cytogenetic alterations. *Hum Pathol* 33: 484-495. *Hum Pathol*. 1 juin 2002;33:484-95.
30. Des Guetz G, De Mestier P, Pierga J-Y. [At last, an effective therapy for non-differentiated GI sarcomas (gastro intestinal stromal tumor)]. *J Chir (Paris)*. oct 2002;139(5):268-73.
31. Gelderblom H, Hogendoorn PC, van der Graaf WT, Verweij J. [Imatinib, a specific tyrosine-kinase inhibitor, for the treatment of patients with a gastrointestinal stroma cell tumor]. *Ned Tijdschr Geneeskd*. 18 oct 2003;147(42):2051-5.
31. Rôle du pathologiste dans la prise en charge des tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST). Bouzeroune, Hanifa. 2009, *Rev Med Suisse*, pp. 1505-8.
33. Levy AD, Remotti HE, Thompson WM, Sobin LH, Miettinen M. Gastrointestinal stromal tumors: radiologic features with pathologic correlation. *Radiogr Rev Publ Radiol Soc N Am Inc*. avr 2003;23(2):283-304, 456; quiz 532.
34. Poveda A, García Del Muro X, López-Guerrero JA, Cubedo R, Martínez V, Romero I, et al. GEIS guidelines for gastrointestinal sarcomas (GIST). *Cancer Treat Rev*. avr 2017;55:107-19.
35. Miettinen M, Sarlomo-Rikala M, Sobin LH, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors and leiomyosarcomas in the colon: a clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular genetic study of 44 cases. *Am J Surg Pathol*. oct 2000;24(10):1339-52.
36. Nishida T, Blay J-Y, Hirota S, Kitagawa Y, Kang Y-K. The standard diagnosis,

- treatment, and follow-up of gastrointestinal stromal tumors based on guidelines. *Gastric Cancer Off J Int Gastric Cancer Assoc Jpn Gastric Cancer Assoc.* janv 2016;19(1):3-14.
37. 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.* mai 1998;152(5):1259-69.
38. Tsuura Y, Hiraki H, Watanabe K, Igarashi S, Shimamura K, Fukuda T, et al. Preferential localization of c-kit product in tissue mast cells, basal cells of skin, epithelial cells of breast, small cell lung carcinoma and seminoma/dysgerminoma in human: immunohistochemical study on formalin-fixed, paraffin-embedded tissues. *Virchows Arch Int J Pathol.* 1994;424(2):135-41.
39. 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 Off J U S Can Acad Pathol Inc.* août 1998;11(8):728-34.
40. Moskaluk CA, Tian Q, Marshall CR, Rumpel CA, Franquemont DW, Jr HF. Mutations of c-kit JM domain are found in a minority of human gastrointestinal stromal tumors. *mars 1999;18(10):1897-902.*
41. Taniguchi M, Nishida T, Hirota S, Isozaki K, Ito T, Nomura T, et al. Effect of c-kit mutation on prognosis of gastrointestinal stromal tumors. *Cancer Res.* 1 sept 1999;59(17):4297-300.
42. Miettinen M, Furlong M, Sarlomo-Rikala M, Burke A, Sobin LH, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors, intramural leiomyomas, and leiomyosarcomas in the rectum and anus: a clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular genetic study of 144 cases. *Am J Surg Pathol.* sept 2001;25(9):1121-33.
43. Rubin BP, Singer S, Tsao C, Duensing A, Lux ML, Ruiz R, et al. KIT activation is a ubiquitous feature of gastrointestinal stromal tumors. *Cancer Res.* 15 nov 2001;61(22):8118-21.
44. Miettinen M, Wang Z-F, Lasota J. DOG1 antibody in the differential diagnosis of gastrointestinal stromal tumors: a study of 1840 cases. *Am J Surg Pathol.* sept 2009;33(9):1401-8.
45. Immunohistochemical Spectrum of GISTs at Different Sites and Their Differential Diagnosis with a Reference to CD117 (KIT) | *Modern Pathology* [Internet]. [cité 5 mai 2021]. Disponible sur: <https://www.nature.com/articles/3880210>
46. Went PTh, Dirnhofer S, Bundi M, Mirlacher M, Schraml P, Mangialaio S, et al. Prevalence of KIT Expression in Human Tumors. 15 nov 2004;22(22):4514-22.
47. Seidal T, Edvardsson H. Diagnosis of gastrointestinal stromal tumor by fine-needle aspiration biopsy: a cytological and immunocytochemical study. *Diagn Cytopathol.* déc 2000;23(6):397-401.
48. Rossi G, Valli R, Bertolini F, Marchioni A, Cavazza A, Mucciarini C, et al. PDGFR expression in differential diagnosis between KIT-negative gastrointestinal stromal tumours and other primary soft-tissue tumours of the gastrointestinal tract. *Histopathology.* mai 2005;46(5):522-31.
49. Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors--definition, clinical, histological, immunohistochemical, and molecular genetic features and differential diagnosis. *Virchows Arch Int J Pathol.* janv 2001;438(1):1-12.
32. Taniere p, Poncet G, Atieh R, Saurin JC, Henry L, Scoazec JY. Toutes les tumeurs digestives exprimant la protéine c-kit ne sont pas des tumeurs stromales. *Gastroenterol clin*

Biol 2002 ; 26 : 1057.

51. Sarlomo-Rikala M, Tsujimura T, Lendahl U, Miettinen M. Patterns of nestin and other intermediate filament expression distinguish between gastrointestinal stromal tumors, leiomyomas and schwannomas. *APMIS Acta Pathol Microbiol Immunol Scand*. juin 2002;110(6):499-507.
52. Novelli M, Rossi S, Rodriguez-Justo M, Taniere P, Seddon B, Toffolatti L, et al. DOG1 and CD117 are the antibodies of choice in the diagnosis of gastrointestinal stromal tumours. *Histopathology*. août 2010;57(2):259-70.
53. Pilote AP. Current management of patients with gastrointestinal stromal tumor receiving the multitargeted tyrosine kinase inhibitor sunitinib. *Curr Med Res Opin*. 2015;31(7):1363-76.
54. Masson E. Histologie et pathologie moléculaire des tumeurs stromales gastrointestinales (GIST) EM-Consulte.
55. Casali PG, Jost L, Reichardt P, Schlemmer M, Blay J-Y, ESMO Guidelines Working Group. Gastrointestinal stromal tumours: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. mai 2009;20 Suppl 4:64-7.
56. Lux ML, Rubin BP, Biase TL, Chen CJ, Maclure T, Demetri G, et al. KIT extracellular and kinase domain mutations in gastrointestinal stromal tumors. *Am J Pathol*. mars 2000;156(3):791-5.
57. Yeh C-N, Chen M-H, Chen Y-Y, Yang C-Y, Yen C-C, Tzen C-Y, et al. A phase II trial of regorafenib in patients with metastatic and/or a unresectable gastrointestinal stromal tumor harboring secondary mutations of exon 17. 21 avr 2017;8(27):44121-30.
58. Maeyama H, Hidaka E, Ota H, Minami S, Kajiyama M, Kuraishi A, et al. Familial gastrointestinal stromal tumor with hyperpigmentation: Association with a germline mutation of the c-kit gene. 1 janv 2001;120(1):210-5.
59. Nishida T, Hirota S, Taniguchi M, Hashimoto K, Isozaki K, Nakamura H, et al. Familial gastrointestinal stromal tumours with germline mutation of the KIT gene. *Nat Genet*. août 1998;19(4):323-4.
60. Cause of familial and multiple gastrointestinal autonomic nerve tumors with hyperplasia of interstitial cells of Cajal is germline mutation of the c-kit gene - Pubmed
61. Beghini A, Tibiletti MG, Roversi G, Chiaravalli AM, Serio G, Capella C, et al. Germline mutation in the juxtamembrane domain of the kit gene in a family with gastrointestinal stromal tumors and urticaria pigmentosa. *Cancer*. 1 août 2001;92(3):657-62.
62. Isozaki K, Terris B, Belghiti J, Schiffmann S, Hirota S, Vanderwinden JM. Germline-activating mutation in the kinase domain of KIT gene in familial gastrointestinal stromal tumors. *Am J Pathol*. nov 2000;157(5):1581-5.
63. Nakahara M, Isozaki K, Hirota S, Miyagawa J, Hase-Sawada N, Taniguchi M, et al. A novel gain-of-function mutation of c-kit gene in gastrointestinal stromal tumors. *Gastroenterology*. nov 1998;115(5):1090-5.
64. Furitsu T, Tsujimura T, Tono T, Ikeda H, Kitayama H, Koshimizu U, et al. Identification of mutations in the coding sequence of the proto-oncogene c-kit in a human mast cell leukemia cell line causing ligand-independent activation of c-kit product. *J Clin Invest*. oct 1993;92(4):1736-44.
65. Tsujimura T, Morimoto M, Hashimoto K, Moriyama Y, Kitayama H, Matsuzawa Y, et al. Constitutive activation of c-kit in FMA3 murine mastocytoma cells caused by deletion of seven amino acids at the juxtamembrane domain. 1 janv 1996;87(1):273-83.

66. Nakata Y, Kimura A, Katoh O, Kawaishi K, Hyodo H, Abe K, et al. c-kit point mutation of extracellular domain in patients with myeloproliferative disorders. *Br J Haematol.* nov 1995;91(3):661-3.
67. Tian Q, Frierson HF, Krystal GW, Moskaluk CA. Activating c-kit gene mutations in human germ cell tumors. *Am J Pathol.* juin 1999;154(6):1643-7.
68. Longley BJ, Metcalfe DD, Tharp M, Wang X, Tyrrell L, Lu SZ, et al. Activating and dominant inactivating c-KIT catalytic domain mutations in distinct clinical forms of human mastocytosis. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 16 févr 1999;96(4):1609-14.
69. Schaefer I-M, Mariño-Enríquez A, Fletcher JA. What is New in Gastrointestinal Stromal Tumor? *Adv Anat Pathol.* sept 2017;24(5):259-67.
70. Heinrich MC, Corless CL, Duensing A, McGreevey L, Chen C-J, Joseph N, et al. PDGFRA activating mutations in gastrointestinal stromal tumors. *Science.* 31 janv 2003;299(5607):708-10.
71. Hirota T, Kunitoku N, Sasayama T, Marumoto T, Zhang D, Nitta M, et al. Aurora-A and an interacting activator, the LIM protein Ajuba, are required for mitotic commitment in human cells. *Cell.* 5 sept 2003;114(5):585-98.
72. Wardelmann E, Hrychuk A, Merkelbach-Bruse S, Pauls K, Goldstein J, Hohenberger P, et al. Association of Platelet-Derived Growth Factor Receptor α Mutations with Gastric Primary Site and Epithelioid or Mixed Cell Morphology in Gastrointestinal Stromal Tumors. *J Mol Diagn JMD.* août 2004;6(3):197-204.
73. Burger H, den Bakker MA, Kros JM, van Tol H, de Bruin AM, Oosterhuis W, et al. Activating mutations in c-KIT and PDGFRalpha are exclusively found in gastrointestinal stromal tumors and not in other tumors overexpressing these imatinib mesylate target genes. *Cancer Biol Ther.* nov 2005;4(11):1270-4.
74. Sihto H, Sarlomo-Rikala M, Tynnenen O, Tanner M, Andersson L, Franssila K, et al. KIT and Platelet-Derived Growth Factor Receptor Alpha Tyrosine Kinase Gene Mutations and KIT Amplifications in Human Solid Tumors. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 1 févr 2005;23:49-57.
75. Biology of Gastrointestinal Stromal Tumors | Journal of Clinical Oncology [Internet]. [cité 4 mai 2021]. Disponible sur: <https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2004.05.140>
76. Wozniak A, Rutkowski P, Schöffski P, Ray-Coquard I, Hostein I, Schildhaus H-U, et al. Tumor genotype is an independent prognostic factor in primary gastrointestinal stromal tumors of gastric origin: a european multicenter analysis based on ConticaGIST. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res.* 1 déc 2014;20(23):6105-16.
77. Lasota J, Dansonka-Mieszkowska A, Sobin LH, Miettinen M. A great majority of GISTs with PDGFRA mutations represent gastric tumors of low or no malignant potential. *juill 2004;84(7):874-83.*
78. Corless CL, Schroeder A, Griffith D, Town A, McGreevey L, Harrell P, et al. PDGFRA mutations in gastrointestinal stromal tumors: frequency, spectrum and in vitro sensitivity to imatinib. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 10 août 2005;23(23):5357-64.
79. Gunawan B, Bergmann F, Höer J, Langer C, Schumpelick V, Becker H, et al. Biological and clinical significance of cytogenetic abnormalities in low-risk and high-risk gastrointestinal stromal tumors. *Hum Pathol.* mars 2002;33(3):316-21.
80. Djerouni M, Dumont SN. Les tumeurs stromales gastro-intestinales sauvages. *1 avr 2020;107(4):499-505.*
81. Pasini B, McWhinney SR, Bei T, Matyakhina L, Stergiopoulos S, Muchow M, et al.

Clinical and molecular genetics of patients with the Carney-Stratakis syndrome and germline mutations of the genes coding for the succinate dehydrogenase subunits SDHB, SDHC, and SDHD. *Eur J Hum Genet EJHG*. janv 2008;16(1):79-88.

82. Wada R, Arai H, Kure S, Peng W-X, Naito Z. "Wild type" GIST: Clinicopathological features and clinical practice.2016;66(8):431-7.

83. Wu C-E, Tzen C-Y, Wang S-Y, Yeh C-N. Clinical Diagnosis of Gastrointestinal Stromal Tumor (GIST): From the Molecular Genetic Point of View. *Cancers*. 16 mai 2019;11(5).

84. Demetri GD, von Mehren M, Antonescu CR, DeMatteo RP, Ganjoo KN, Maki RG, et al. NCCN Task Force report: update on the management of patients with gastrointestinal stromal tumors. *J Natl Compr Cancer Netw JNCCN*. avr 2010;8 Suppl 2:S1-41; quiz S42-44.

85. Gastrointestinal stromal tumours: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up †. 1 sept 2014;25:iii21-6.

86. Landi B, Bouché O, Guimbaud R, Chayvialle J-A. [Gastrointestinal stromal tumors (GIST)<5 cm in size: review of the literature and expert propositions for clinical management]. *Gastroenterol Clin Biol*. févr 2010;34(2):120-33.

87. Nilsson B, Bümming P, Meis-Kindblom JM, Odén A, Dortok A, Gustavsson B, et al. Gastrointestinal stromal tumors: The incidence, prevalence, clinical course, and prognostication in the preimatinib mesylate era. 2005;103(4):821-9.

88. Goettsch WG, Bos SD, Breekveldt-Postma N, Casparie M, Herings RMC, Hogendoorn PCW. Incidence of gastrointestinal stromal tumours is underestimated: results of a nation-wide study. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990. déc 2005;41(18):2868-72.

89. Tryggvason G, Gíslason HG, Magnússon MK, Jónasson JG. Gastrointestinal stromal tumors in Iceland, 1990-2003: the icelandic GIST study, a population-based incidence and pathologic risk stratification study. *Int J Cancer*. 1 nov 2005;117(2):289-93.

90. Zappacosta R, Zappacosta B, Capanna S, D'Angelo C, Gatta D, Rosini S. GISTs: From the History to the Tailored Therapy. *Gastrointest Stromal Tumor*. :30.

91. Monges G, Bisot-Locard S, Blay J-Y, Bouvier A-M, Urbietta M, Coindre J-M, et al. The estimated incidence of gastrointestinal stromal tumors in France. Results of PROGIST study conducted among pathologists. 1 mars 2010;97(3):E16-22.

92. Cho M-Y, Sohn JH, Kim JM, Kim K-M, Park YS, Kim WH, et al. Current Trends in the Epidemiological and Pathological Characteristics of Gastrointestinal Stromal Tumors in Korea, 2003-2004. *J Korean Med Sci*. juin 2010 ;25(6):853-62.

93. Søreide K, Sandvik OM, Søreide JA, Giljaca V, Jureckova A, Bulusu VR. Global epidemiology of gastrointestinal stromal tumours (GIST): A systematic review of population-based cohort studies. *Cancer Epidemiol*. févr 2016;40:39-46.

94. Alassani F, Tchangai B, Amavi KA, Adani-Ifè AO, Amouzou EG, Sakiye KA, et al. Profil épidémiologique, diagnostique et thérapeutique des tumeurs stromales gastro-intestinales au CHU Sylvanus Olympio. *Rev Afr Chir Spéc*. 2019;13(3):5-9.

95. Chan KH, Chan CW, Chow WH, Kwan WK, Kong CK, Mak KF, et al. Gastrointestinal stromal tumors in a cohort of Chinese patients in Hong Kong. *World J Gastroenterol WJG*. 14 avr 2006;12(14):2223-8.

96. Ahmed I, Welch NT, Parsons SL. Gastrointestinal stromal tumours (GIST) - 17 years experience from Mid Trent Region (United Kingdom). *Eur J Surg Oncol J Eur Soc Surg Oncol Br Assoc Surg Oncol*. avr 2008;34(4):445-9.

97. Abdulkareem FB, Rotimi O, Elesha SO, Banjo AA. Immunophenotyping of

- gastrointestinal mesenchymal tumours in Lagos, Nigeria. *West Afr J Med.* déc 2009;28(6):358-62.
98. Taoufiq N, Naim A, Bouchbika Z, Benchekroune N, Jouhadi H, Sahraoui S, 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.* 30 juin 2017;27(165).
99. 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.* déc 2006;37(12):1527-35.
100. Board PATE. Gastrointestinal Stromal Tumors Treatment (Adult) (PDQ®) [Internet]. PDQ Cancer Information Summaries. National Cancer Institute (US); 2011.
101. Nilsson B, Bümming P, Meis-Kindblom JM, Odén A, Dortok A, Gustavsson B, et al. Gastrointestinal stromal tumors: the incidence, prevalence, clinical course, and prognostication in the preimatinib mesylate era--a population-based study in western Sweden. *Cancer.* 15 févr 2005;103(4):821-9.
102. Wan W, Xiong Z, Zeng X, Yang W, Li C, Tang Y, et al. The prognostic value of gastrointestinal bleeding in gastrointestinal stromal tumor: A propensity score matching analysis. *Cancer Med.* août 2019;8(9):4149-58.
103. Joensuu H, Hohenberger P, Corless CL. Gastrointestinal stromal tumour. *Lancet Lond Engl.* 14 sept 2013;382(9896):973-83.
104. Jiang Z-X, Zhang S-J, Peng W-J, Yu B-H. Rectal gastrointestinal stromal tumors: Imaging features with clinical and pathological correlation. *World J Gastroenterol WJG.* 28 mai 2013;19(20):3108-16.
105. Miettinen M, Sobin LH. Gastrointestinal stromal tumors in the appendix: a clinicopathologic and immunohistochemical study of four cases. *Am J Surg Pathol.* nov 2001;25(11):1433-7.
106. Miettinen M, Monihan JM, Sarlomo-Rikala M, Kovatich AJ, Carr NJ, Emory TS, et al. Gastrointestinal stromal tumors/smooth muscle tumors (GISTs) primary in the omentum and mesentery: clinicopathologic and immunohistochemical study of 26 cases. *Am J Surg Pathol.* sept 1999;23(9):1109-18.
107. Reith JD, Goldblum JR, Lyles RH, Weiss SW. Extragastrointestinal (soft tissue) stromal tumors: an analysis of 48 cases with emphasis on histologic predictors of outcome. *Mod Pathol Off J U S Can Acad Pathol Inc.* mai 2000;13(5):577-85.
108. Miettinen M, Sobin LH, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors presenting as omental masses--a clinicopathologic analysis of 95 cases. *Am J Surg Pathol.* sept 2009;33(9):1267-75.
109. Mendoza-Marin M, Hoang MP, Albores-Saavedra J. Malignant stromal tumor of the gallbladder with interstitial cells of Cajal phenotype. *Arch Pathol Lab Med.* avr 2002;126(4):481-3.
110. Hu X, Forster J, Damjanov I. Primary malignant gastrointestinal stromal tumor of the liver. *Arch Pathol Lab Med.* déc 2003;127(12):1606-8.
111. De Chiara A, De Rosa V, Lastoria S, Franco R, Botti G, Iaffaioli VR, et al. Primary gastrointestinal stromal tumor of the liver with lung metastases successfully treated with STI-571 (imatinib mesylate). *Front Biosci J Virtual Libr.* 1 janv 2006;11:498-501.
112. Padhi S, Kongara R, Uppin SG, Uppin MS, Prayaga AK, Challa S, et al. Extragastrointestinal stromal tumor arising in the pancreas: a case report with a review of the

literature. JOP J Pancreas. 5 mai 2010;11(3):244-8.

113. Molina I, Seamon LG, Copeland LJ, Suarez A. Reclassification of leiomyosarcoma as an extra-gastrointestinal stromal tumor of the gynecologic tract. *Int J Gynecol Pathol Off J Int Soc Gynecol Pathol.* sept 2009;28(5):458-63.

114. Long KB, Butrynski JE, Blank SD, Ebrahim KS, Dressel DM, Heinrich MC, et al. Primary extragastrointestinal stromal tumor of the pleura: report of a unique case with genetic confirmation. *Am J Surg Pathol.* juin 2010;34(6):907-12.

115. GISTs-- Gastrointestinal stromal tumors / Elisabetta de Lutio di Castelguidone, Antonella Messina (editors) ; forewords by Nicholas C. Gourtsoyiannis, Antonio Rotondo, Alfredo Siani.

116. Yang J, Yan J, Zeng M, Wan W, Liu T, Xiao J-R. Bone Metastases of Gastrointestinal Stromal Tumor: A Review of Published Literature. *Cancer Manag Res.* 26 févr 2020;12:1411-7.

117. Parab TM, DeRogatis MJ, Boaz AM, Grasso SA, Issack PS, Duarte DA, et al. Gastrointestinal stromal tumors: a comprehensive review. *J Gastrointest Oncol.* févr 2019;10(1):144-54.

118. DeMatteo RP, Lewis JJ, Leung D, Mudan SS, Woodruff JM, Brennan MF. Two hundred gastrointestinal stromal tumors: recurrence patterns and prognostic factors for survival. *Ann Surg.* janv 2000;231(1):51-8.

119. Plaza JA, Perez-Montiel D, Mayerson J, Morrison C, Suster S. Metastases to soft tissue: a review of 118 cases over a 30-year period. *Cancer.* 1 janv 2008;112(1):193-203.

120. Wang W-L, Hornick JL, Mallipeddi R, Zelger BG, Rother JD, Yang D, et al. Cutaneous and subcutaneous metastases of gastrointestinal stromal tumors: a series of 5 cases with molecular analysis. *Am J Dermatopathol.* mai 2009;31(3):297-300.

121. Pasku D, Karantanas A, Giannikaki E, Tzardi M, Velivassakis E, Katonis P. Bilateral gluteal metastases from a misdiagnosed intrapelvic gastrointestinal stromal tumor. *World J Surg Oncol.* 30 déc 2008;6(1):139.

122. Kroep JR, Bovée JVMG, van der Molen AJ, Hogendoorn PCW, Gelderblom H. Extra-abdominal subcutaneous metastasis of a gastrointestinal stromal tumor: report of a case and a review of the literature. *J Cutan Pathol.* mai 2009;36(5):565-9.

123. Tariq Z, Ghose A, Rafiq E, Mohamed I. Gastrointestinal stromal tumor with primary resistance to imatinib and extensive bone metastases. *Am J Ther.* sept 2011;18(5):e188-190.

124. Cheng JM, Tirumani SH, Shinagare AB, Jagannathan JP, Hornick JL, Raut CP, et al. MDCT of primary, locally recurrent, and metastatic duodenal gastrointestinal stromal tumours (GISTs): a single institution study of 25 patients with review of literature. *Clin Radiol.* févr 2014;69(2):137-44.

125. Mastoraki A, Toliaki E, Chrisovergi E, Mastoraki S, Papanikolaou IS, Danias N, et al. Metastatic Liver Disease Associated with Gastrointestinal Stromal Tumors: Controversies in Diagnostic and Therapeutic Approach. *J Gastrointest Cancer.* sept 2015;46(3):237-42.

126. Contemporary pathology of gastrointestinal stromal tumors - PubMed .

127. Clère F, Carola E, Halimi C, de Gramont A, Bonvalot S, Panis Y, et al. Actualités sur les tumeurs stromales gastro-intestinales : à partir de sept observations de tumeurs malignes. *Rev Médecine Interne.* 1 juin 2002 ;23(6):499-507.

128. Vernuccio F, Taibbi A, Picone D, LA Grutta L, Midiri M, Lagalla R, et al. Imaging of Gastrointestinal Stromal Tumors: From Diagnosis to Evaluation of Therapeutic Response. *Anticancer Res.* juin 2016;36(6):2639-48.

129. Ghanem N, Altehoefer C, Furtwängler A, Winterer J, Schäfer O, Springer O, et al. Computed tomography in gastrointestinal stromal tumors. *Eur Radiol.* juill 2003;13(7):1669-78.
130. Lanke G, Lee JH. How best to manage gastrointestinal stromal tumor. *World J Clin Oncol.* 10 avr 2017;8(2):135-44.
131. Li Y-Z, Wu P-H. Conventional radiological strategy of common gastrointestinal neoplasms. *World J Radiol.* 28 janv 2015 [cité 2 mai 2021];7(1):7-16.
132. Michael King D. The radiology of gastrointestinal stromal tumours (GIST). *Cancer Imaging.* 15 déc 2005;5(1):150-6.
133. von Mehren M, Joensuu H. Gastrointestinal Stromal Tumors. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 10 janv 2018;36(2):136-43.
134. Bartolotta TV, Taibbi A, Midiri M, Lagalla R. Focal liver lesions: contrast-enhanced ultrasound. *Abdom Imaging.* avr 2009;34(2):193-209.
135. Kochhar R, Manoharan P, Leahy M, Taylor MB. Imaging in gastrointestinal stromal tumours: current status and future directions. *Clin Radiol.* août 2010;65(8):584-92.
136. Ionescu S, Barbu E, Ionescu C, Costache A, Bălăsoiu M. Giant gastrointestinal stromal tumor of the stomach. *Romanian J Morphol Embryol Rev Roum Morphol Embryol.* 2015;56(1):239-45.
137. Bartolotta TV, Taibbi A, Galia M, Cannella I, Lo Re G, Sparacia G, et al. Gastrointestinal stromal tumour: 40-row multislice computed tomography findings. *Radiol Med (Torino).* 1 août 2006;111(5):651-60. D
138. Chourmouzi D, Sinakos E, Papalavrentios L, Akriviadis E, Drevelegas A. Gastrointestinal stromal tumors: a pictorial review. *J Gastrointest Liver Dis JGLD.* sept 2009;18(3):379-83.
139. Suster S. Gastrointestinal stromal tumors. *Semin Diagn Pathol.* nov 1996;13(4):297-313.
140. Vernuccio F, Taibbi A, Picone D, Grutta LL, Midiri M, Lagalla R, et al. Imaging of Gastrointestinal Stromal Tumors: From Diagnosis to Evaluation of Therapeutic Response. *Anticancer Res [Internet].* 1 juin 2016 [cité 9 juin 2021];36(6):2639-48. Disponible sur: <https://ar.iiajournals.org/content/36/6/2639>
141. Amano M, Okuda T, Amano Y, Tajiri T, Kumazaki T. Magnetic resonance imaging of gastrointestinal stromal tumor in the abdomen and pelvis. *Clin Imaging.* avr 2006;30(2):127-31.
142. Akahoshi K, Oya M, Koga T, Shiratsuchi Y. Current clinical management of gastrointestinal stromal tumor. *World J Gastroenterol.* 14 juill 2018;24(26):2806-17.
143. Polkowski M, Butruk E. Submucosal lesions. *Gastrointest Endosc Clin N Am.* janv 2005;15(1):33-54, viii.
144. Cantor MJ, Davila RE, Faigel DO. Yield of tissue sampling for subepithelial lesions evaluated by EUS: a comparison between forceps biopsies and endoscopic submucosal resection. *Gastrointest Endosc.* juill 2006;64(1):29-34.
145. Kojima T, Takahashi H, Parra-Blanco A, Kohsen K, Fujita R. Diagnosis of submucosal tumor of the upper GI tract by endoscopic resection. *Gastrointest Endosc.* oct 1999;50(4):516-22.
146. Landi B, Bouché O, Guimbaud R, Chayvialle J-A. Tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST) de taille limitée (inférieure à 5cm) : revue de la littérature et propositions pour la prise en charge. *Gastroentérologie Clin Biol [Internet].* févr 2010 ;34(2):120-33.

147. Connolly EM, Gaffney E, Reynolds JV. Gastrointestinal stromal tumours. *Br J Surg.* oct 2003;90(10):1178-86.
148. Fletcher CDM, Berman JJ, Corless C, Gorstein F, Lasota J, Longley BJ, et al. Diagnosis of gastrointestinal stromal tumors: A consensus approach. *Hum Pathol.* mai 2002;33(5):459-65.
149. Min KW. Small intestinal stromal tumors with skeinoid fibers. Clinicopathological, immunohistochemical, and ultrastructural investigations. *Am J Surg Pathol.* févr 1992;16(2):145-55.
150. Edmonson JH, Marks RS, Buckner JC, Mahoney MR. Contrast of response to dacarbazine, mitomycin, doxorubicin, and cisplatin (DMAP) plus GM-CSF between patients with advanced malignant gastrointestinal stromal tumors and patients with other advanced leiomyosarcomas. *Cancer Invest.* 2002;20(5-6):605-12.
151. Demetri GD, von Mehren M, Blanke CD, Van den Abbeele AD, Eisenberg B, Roberts PJ, et al. Efficacy and safety of imatinib mesylate in advanced gastrointestinal stromal tumors. *N Engl J Med.* 15 août 2002;347(7):472-80.
152. Bauer S, Rutkowski P, Hohenberger P, Miceli R, Fumagalli E, Siedlecki JA, et al. Long-term follow-up of patients with GIST undergoing metastasectomy in the era of imatinib -- analysis of prognostic factors (EORTC-STBSG collaborative study). *Eur J Surg Oncol J Eur Soc Surg Oncol Br Assoc Surg Oncol.* avr 2014;40(4):412-9.
153. Blanke CD, Rankin C, Demetri GD, Ryan CW, von Mehren M, Benjamin RS, 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 Off J Am Soc Clin Oncol.* 1 févr 2008;26(4):626-32.
154. van Oosterom AT, Judson I, Verweij J, Stroobants S, Donato di Paola E, Dimitrijevic S, et al. Safety and efficacy of imatinib (STI571) in metastatic gastrointestinal stromal tumours: a phase I study. *Lancet Lond Engl.* 27 oct 2001;358(9291):1421-3.
155. Gronchi A, Judson I, Nishida T, Poveda A, Martin J, Reichardt P, et al. Adjuvant treatment of GIST with imatinib: solid ground or still quicksand? A comment on behalf of the EORTC Soft Tissue and Bone Sarcoma Group, the Italian Sarcoma Group, the NCRI Sarcoma Clinical Studies Group (UK), the Japanese Study Group on GIST, the French Sarcoma Group and the Spanish Sarcoma Group (GEIS). *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990. mai 2009;45(7):1103-6.
156. Verweij J, Casali PG, Zalcberg J, LeCesne A, Reichardt P, Blay J-Y, et al. Progression-free survival in gastrointestinal stromal tumours with high-dose imatinib: randomised trial. *Lancet Lond Engl.* 25 oct 2004;364(9440):1127-34.
157. Zalcberg JR, Verweij J, Casali PG, Le Cesne A, Reichardt P, Blay J-Y, et al. Outcome of patients with advanced gastro-intestinal stromal tumours crossing over to a daily imatinib dose of 800 mg after progression on 400 mg. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990. août 2005;41(12):1751-7.
158. Gastrointestinal Stromal Tumor Meta-Analysis Group (MetaGIST). Comparison of two doses of imatinib for the treatment of unresectable or metastatic gastrointestinal stromal tumors: a meta-analysis of 1,640 patients. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 1 mars 2010;28(7):1247-53.
159. Le Cesne A, Ray-Coquard I, Bui BN, Adenis A, Rios M, Bertucci F, et al. Discontinuation of imatinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumours after 3

- years of treatment: an open-label multicentre randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* oct 2010;11(10):942-9.
160. Heinrich MC, Griffith DJ, Druker BJ, Wait CL, Ott KA, Zigler AJ. Inhibition of c-kit receptor tyrosine kinase activity by STI 571, a selective tyrosine kinase inhibitor. *Blood.* 1 août 2000;96(3):925-32.
161. Druker BJ, Tamura S, Buchdunger E, Ohno S, Segal GM, Fanning S, et al. Effects of a selective inhibitor of the Abl tyrosine kinase on the growth of Bcr-Abl positive cells. *Nat Med.* mai 1996;2(5):561-6.
162. Patel S. Long-term efficacy of imatinib for treatment of metastatic GIST. *Cancer Chemother Pharmacol.* août 2013;72(2):277-86.
163. Savage DG, Antman KH. Imatinib mesylate--a new oral targeted therapy. *N Engl J Med.* 28 févr 2002;346(9):683-93.
164. Joensuu H, Fletcher C, Dimitrijevic S, Silberman S, Roberts P, Demetri G. Management of malignant gastrointestinal stromal tumours. *Lancet Oncol.* nov 2002;3(11):655-64.
165. Warburg O. On respiratory impairment in cancer cells. *Science.* 10 août 1956;124(3215):269-70.
166. Huang W-K, Gao J, Chen Z, Shi H, Yuan J, Cui HL, et al. Heterogeneity of Metabolic Vulnerability in Imatinib -Resistant Gastrointestinal Stromal Tumor. *Cells.* 26 mai 2020;9(6).
167. Vitiello GA, Medina BD, Zeng S, Bowler TG, Zhang JQ, Loo JK, et al. Mitochondrial Inhibition Augments the Efficacy of Imatinib by Resetting the Metabolic Phenotype of Gastrointestinal Stromal Tumor. *Clin Cancer Res.* 15 févr 2018;24(4):972-84.
168. Schlemmer M, Bauer S, Schütte R, Hartmann JT, Bokemeyer C, Hosius C, et al. Activity and side effects of imatinib in patients with gastrointestinal stromal tumors: data from a German multicenter trial. *Eur J Med Res.* 12 mai 2011;16(5):206-12.
169. Salem W, Li K, Krapp C, Ingles SA, Bartolomei MS, Chung K, et al. Imatinib treatments have long-term impact on placentation and embryo survival. *Sci Rep.* 22 févr 2019;9(1):2535.
170. Ondecker J, Kordic G, Jordan K. Tumour lysis syndrome: a rare side effect of imatinib therapy for GIST. *BMJ Case Rep.* 28 nov 2018;11(1).
171. Dagher R, Cohen M, Williams G, Rothmann M, Gobburu J, Robbie G, et al. Approval summary: imatinib mesylate in the treatment of metastatic and/or unresectable malignant gastrointestinal stromal tumors. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res.* oct 2002;8(10):3034-8.
172. Kim KW, Shinagare AB, Krajewski KM, Pyo J, Tirumani SH, Jagannathan JP, et al. Fluid retention associated with imatinib treatment in patients with gastrointestinal stromal tumor: quantitative radiologic assessment and implications for management. *Korean J Radiol.* avr 2015;16(2):304-13.
173. Liu Y, Zhang H-L, Zhang Y, Mei J-Z, Lin H-W, Guo Y-W, et al. Digestive tract hemorrhage due to complications with gastrointestinal stromal tumor treated with sunitinib: A case report. *Oncol Lett.* févr 2013;5(2):699-701.
174. Liu Q, Kong F, Zhou J, Dong M, Dong Q. Management of hemorrhage in gastrointestinal stromal tumors: a review. *Cancer Manag Res.* 2018;10:735-43.
175. Garlipp B, Bruns CJ. State of the Art in the Treatment of Gastrointestinal Stromal Tumors. *Gastrointest Tumors.* 2014;1(4):221-36.
176. Hislop J, Mowatt G, Sharma P, Fraser C, Elders A, Jenkinson D, et al. Systematic

review of escalated imatinib doses compared with sunitinib or best supportive care, for the treatment of people with unresectable/metastatic gastrointestinal stromal tumours whose disease has progressed on the standard imatinib dose. *J Gastrointest Cancer*. juin 2012;43(2):168-76.

177. Shinagare AB, Jagannathan JP, Kurra V, Urban T, Manola J, Choy E, et al. Comparison of Performance of Various Tumor Response Criteria in Assessment of Regorafenib Activity in Advanced Gastrointestinal Stromal Tumors after Failure of Imatinib and Sunitinib. mars 2014;50(5):981-6.

178. Schramm N, Enghart E, Schlemmer M, Hittinger M, Übleis C, Becker CR, et al. Tumor response and clinical outcome in metastatic gastrointestinal stromal tumors under sunitinib therapy: comparison of RECIST, Choi and volumetric criteria. *Eur J Radiol*. juin 2013;82(6):951-8.

179. Demetri GD, van Oosterom AT, Garrett CR, Blackstein ME, Shah MH, Verweij J, et al. Efficacy and safety of sunitinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumour after failure of imatinib: a randomised controlled trial. *Lancet Lond Engl*. 14 oct 2006;368(9544):1329-38.

180. George S, Blay JY, Casali PG, Le Cesne A, Stephenson P, Deprimo SE, et al. Clinical evaluation of continuous daily dosing of sunitinib malate in patients with advanced gastrointestinal stromal tumour after imatinib failure. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990. juill 2009;45(11):1959-68.

181. Demetri GD, Reichardt P, Kang Y-K, Blay J-Y, Rutkowski P, Gelderblom H, et al. Efficacy and safety of regorafenib for advanced gastrointestinal stromal tumours after failure of imatinib and sunitinib (GRID): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Lond Engl*. 26 janv 2013;381(9863):295-302.

182. Kelly CM, Gutierrez Sainz L, Chi P. The management of metastatic GIST: current standard and investigational therapeutics. *J Hematol Oncol* J Hematol Oncol. 5 janv 2021;14(1):2.

183. A Role for Adjuvant RFA in Managing Hepatic Metastases from Gastrointestinal Stromal Tumors (GIST) After Treatment with Targeted Systemic Therapy Using Kinase Inhibitors

184. Yamanaka T, Takaki H, Nakatsuka A, Uraki J, Fujimori M, Hasegawa T, et al. Radiofrequency ablation for liver metastasis from gastrointestinal stromal tumor. *J Vasc Interv Radiol JVIR*. mars 2013;24(3):341-6.

185. Takaki H, Litchman T, Covey A, Cornelis F, Maybody M, Getrajdman GI, et al. Hepatic artery embolization for liver metastasis of gastrointestinal stromal tumor following imatinib and sunitinib therapy. *J Gastrointest Cancer*. déc 2014;45(4):494-9.

186. Cao G, Zhu X, Li J, Shen L, Yang R, Chen H, et al. A comparative study between Embosphere(®) and conventional transcatheter arterial chemoembolization for treatment of unresectable liver metastasis from GIST. *Chin J Cancer Res Chung-Kuo Yen Cheng Yen Chiu*. févr 2014;26(1):124-31.

187. Wright CL, Werner JD, Tran JM, Gates VL, Rikabi AA, Shah MH, et al. Radiation pneumonitis following yttrium-90 radioembolization: case report and literature review. *J Vasc Interv Radiol JVIR*. mai 2012;23(5):669-74.

188. Post-radioembolization yttrium-90 PET/CT - part 2: dose-response and tumor predictive dosimetry for resin microspheres. - Abstract - Europe PMC [Internet]. [cité 3 mai 2021]. Disponible sur: <https://europepmc.org/article/pmc/pmc3733999>

189. Hj A, Mh R, By R, Bs S, Kh K, St O, et al. The effects of surgical cytoreduction prior to imatinib therapy on the prognosis of patients with advanced GIST. 20 sept 2013;20(13):4212-8.
190. Mussi C, Ronellenfitsch U, Jakob J, Tamborini E, Reichardt P, Casali PG, et al. Post-imatinib surgery in advanced/metastatic GIST: is it worthwhile in all patients? *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol.* févr 2010;21(2):403-8.
191. Nishino M, Jagannathan JP, Ramaiya NH, Van den Abbeele AD. Revised RECIST guideline version 1.1: What oncologists want to know and what radiologists need to know. *AJR Am J Roentgenol.* août 2010;195(2):281-9.
192. Warakaulle DR, Gleeson F. MDCT appearance of gastrointestinal stromal tumors after therapy with imatinib mesylate. *AJR Am J Roentgenol.* févr 2006;186(2):510-5.
193. Choi H, Charnsangavej C, de Castro Faria S, Tamm EP, Benjamin RS, Johnson MM, et al. CT evaluation of the response of gastrointestinal stromal tumors after imatinib mesylate treatment: a quantitative analysis correlated with FDG PET findings. *AJR Am J Roentgenol.* déc 2004;183(6):1619-28.
194. Abdulkader I, Cameselle-Teijeiro J, Forteza J. Pathological changes related to Imatinib treatment in a patient with a metastatic gastrointestinal stromal tumour. *Histopathology.* avr 2005;46(4):470-2.
195. Hong X, Choi H, Loyer EM, Benjamin RS, Trent JC, Charnsangavej C. Gastrointestinal Stromal Tumor: Role of CT in Diagnosis and in Response Evaluation and Surveillance after Treatment with Imatinib. 1 mars 2006;26(2):481-95.
196. Choi H, Charnsangavej C, Faria SC, Macapinlac HA, Burgess MA, Patel SR, et al. Correlation of computed tomography and positron emission tomography in patients with metastatic gastrointestinal stromal tumor treated at a single institution with imatinib mesylate: proposal of new computed tomography response criteria. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 1 mai 2007;25(13):1753-9.
197. Shankar S, vanSonnenberg E, Desai J, Dipiro PJ, Van Den Abbeele A, Demetri GD. Gastrointestinal stromal tumor: new nodule-within-a-mass pattern of recurrence after partial response to imatinib mesylate. *Radiology.* juin 2005;235(3):892-8.
198. Phongkitkarun S, Phaisanphrakkun C, Jatchavala J, Sirachainan E. Assessment of gastrointestinal stromal tumors with computed tomography following treatment with imatinib mesylate. 14 févr 2008;14(6):892-8.
199. Benjamin RS, Choi H, Macapinlac HA, Burgess MA, Patel SR, Chen LL, et al. We should desist using RECIST, at least in GIST. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 1 mai 2007;25(13):1760-4.
200. Heinicke T, Wardelmann E, Sauerbruch T, Tschampa HJ, Glasmacher A, Palmedo H. Very Early Detection of Response to Imatinib Mesylate Therapy of Gastrointestinal Stromal Tumours Using 18Fluoro-Deoxyglucose-Positron Emission Tomography. 1 nov 2005;25(6C):4591-4.
201. Yeh C-N, Chen Y-Y, Tseng J-H, Chen J-S, Chen T-W, Tsai C-Y, et al. Imatinib Mesylate for Patients with Recurrent or Metastatic Gastrointestinal Stromal Tumors Expressing KIT: A Decade Experience from Taiwan. 1 déc 2011;4(6):328-35.
202. Blanke CD, Demetri GD, von Mehren M, Heinrich MC, Eisenberg B, Fletcher JA, et al. Long-term results from a randomized phase II trial of standard- versus higher-dose imatinib mesylate for patients with unresectable or metastatic gastrointestinal stromal tumors expressing KIT. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 1 févr 2008;26(4):620-5.

203. Hsu C-C, Wu C-E, Chen J-S, Tseng J-H, Chiang K-C, Liu Y-Y, et al. Imatinib escalation or sunitinib treatment after first-line imatinib in metastatic gastrointestinal stromal tumor patients. *Anticancer Res.* sept 2014;34(9):5029-36.
204. Heinrich MC, Maki RG, Corless CL, Antonescu CR, Harlow A, Griffith D, et al. Primary and Secondary Kinase Genotypes Correlate With the Biological and Clinical Activity of Sunitinib in Imatinib-Resistant Gastrointestinal Stromal Tumor. 20 nov 2008;26(33):5352-9.
205. Yeh C-N, Chen T-W, Tseng J-H, Liu Y-Y, Wang S-Y, Tsai C-Y, et al. Surgical management in metastatic gastrointestinal stromal tumor (GIST) patients after imatinib mesylate treatment. *J Surg Oncol.* 1 nov 2010;102(6):599-603.
206. Gao J, Tian Y, Li J, Sun N, Yuan J, Shen L. Secondary mutations of c-KIT contribute to acquired resistance to imatinib and decrease efficacy of sunitinib in Chinese patients with gastrointestinal stromal tumors. *Med Oncol Northwood Lond Engl.* juin 2013;30(2):522.
207. Hirota S, Ohashi A, Nishida T, Isozaki K, Kinoshita K, Shinomura Y, et al. Gain-of-function mutations of platelet-derived growth factor receptor alpha gene in gastrointestinal stromal tumors. *Gastroenterology.* sept 2003;125(3):660-7.
208. Supsamutchai C, Wilasrusmee C, Hiranyatheeb P, Jirasiritham J, Rakchob T, Choikrua P. A cohort study of prognostic factors associated with recurrence or metastasis of gastrointestinal stromal tumor (GIST) of stomach. *Ann Med Surg* 2012. nov 2018;35:1-5.
209. Blay J-Y, Bonvalot S, Casali P, Choi H, Debiec-Richter M, Dei Tos AP, et al. Consensus meeting for the management of gastrointestinal stromal tumors. Report of the GIST Consensus Conference of 20-21 March 2004, under the auspices of ESMO. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol.* avr 2005;16(4):566-78.
210. Debiec-Rychter M, Lasota J, Sarlomo-Rikala M, Kordek R, Miettinen M. Chromosomal aberrations in malignant gastrointestinal stromal tumors: correlation with c-KIT gene mutation. *Cancer Genet Cytogenet.* 1 juill 2001;128(1):24-30.
211. Ohshima K, Fujiya K, Nagashima T, Ohnami S, Hatakeyama K, Urakami K, et al. Driver gene alterations and activated signaling pathways toward malignant progression of gastrointestinal stromal tumors. *Cancer Sci.* déc 2019;110(12):3821-33.
212. Danti G, Addeo G, Cozzi D, Maggialelli N, Lanzetta MM, Frezzetti G, et al. Relationship between diagnostic imaging features and prognostic outcomes in gastrointestinal stromal tumors (GIST). *Acta Bio-Medica Atenei Parm.* 24 avr 2019;90(5-S):9-19.
213. Yi M, Xia L, Zhou Y, Wu X, Zhuang W, Chen Y, et al. Prognostic value of tumor necrosis in gastrointestinal stromal tumor: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* avr 2019;98(17):e15338.
214. Dematteo RP, Heinrich MC, El-Rifai WM, Demetri G. Clinical management of gastrointestinal stromal tumors: before and after STI-571. *Hum Pathol.* mai 2002;33(5):466-77.
215. Wei Z-W, Wu J, Huang W-B, Li J, Lu X-F, Yuan Y-J, et al. Immune-infiltration based signature as a novel prognostic biomarker in gastrointestinal stromal tumour. *EBioMedicine.* juill 2020;57:102850.
216. Tan AD, Willemsma K, MacNeill A, DeVries K, Srikanthan A, McGahan C, et al. Tyrosine kinase inhibitors significantly improved survival outcomes in patients with metastatic gastrointestinal stromal tumour: a multi-institutional cohort study. *Curr Oncol Tor Ont.* juin 2020;27(3):e276-82.

الحمد لله الذي بنعمته تتم الصالحات

سنة 2021

أطروحة رقم 21 / 233

مساهمة الإيماتينيب في علاج الأورام السدوية المعدية المعوية النقيلية

تجربة قسم الأنكولوجيا الطبية بالمستشفى العسكري مولاي اسماعيل بمكناس

(بصدد 14 حالة)

الأطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم 2021/06/17

من طرف

الانسة الناصيري ندى

المزدادة في 1993/02/05 بمكناس

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية

ورم نقيلى - اماتينيب - التطور - GIST

اللجنة

السيد شوحو عبد الكريم..... الرئيس

أستاذ مبرز في علم الجراحة العامة

السيد الفتوحى محمد..... المشرف

أستاذ مبرز في الأنكولوجيا الطبية

السيد بازين عزيز.....
أستاذ مبرز في الأنكولوجيا الطبية

السيد حسبي سمير.....
أستاذ مبرز في علم الجراحة العامة

السيد طوريس مهدي.....

أستاذ مساعد في الأنكولوجيا الطبية

عضو مشارك