

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Dénomination des tumeurs stromales [8].....	17
Tableau 2 : Grade tumoral des tumeurs stromales grêliques dans notre série.....	62
Tableau 3 : L'immunomarquage des tumeurs stromales grêliques des 6 patients de notre série.....	64
Tableau 4 : Fréquence des GIST selon la localisation[6,40,43].....	70
Tableau 5 : Risque de récurrence selon Fletcher [92].....	117
Tableau 6 : Risque de récurrence selon Miettinen [26].....	118

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Anatomie de l'intestin grêle marc thiriet [10]	23
Figure 2 : Différences au sein de la vascularisation artérielle de l'intestin grêle; grays anatomie pour les étudiants, 3 ème édition.....	24
Figure 3 : Détection de mutation de kit dans l'ADN tumoral de GIST, avec la technique d'analyse de taille des produits de PCR (LAPP)	29
Figure 4 : ASP objectivant NHA type grêlique, photo du service de chirurgie viscérale de l'hôpital Militaire Moulay Ismail Meknès.	37
Figure 5 : La répartition des patients par tranche d'âge de 10 ans.	54
Figure 6 : La répartition des patients en fonction du sexe.	55
Figure 7 :Les circonstances de découverte en fonction du nombre des patients	56
Figure 8 : La symptomatologie clinique des patients de notre série en nombre	57
Figure 9 : répartition des résultats des examens biologiques dans notre série.....	58
Figure 10 : La répartition des patients de notre série par taille tumorale.....	60
Figure 11 : Répartition en pourcentage du risque de malignité des tumeurs stromales grêliques de notre série.	62
Figure 12 : Tumeur stromale du jéjunum aves des métastases hépatiques Département de Diagnostic et d'imagerie, Cancer Hospital & Institute, Beijing, China.....	78

Figure 13 : Tumeur stromale de la partie terminale du jéjunum entraînant une invagination jéjuno-iléale [54].84

Figure 14: Scanner abdominal montre une tumeur stromale du jéjunum.....92

Figure 15 : TDM d'une tumeur stromale iléale à croissance exophytique, avec centre nécrotique et tissu périphérique dense, comprimant les anses intestinales adjacentes. La paroi abdominale antérieure est infiltrée [52].93

Figure 16 : pièce de résection duodéno-jéjunale, montrant une tumeur ombiliquée de 2,4cm de diamètre. [91]100

Figure 17 : Aspect macroscopique d'une tumeur stromale duodeno-jéjunale : la tranche de section, il s'agit d'une lésion pariétale de 4x3,5 cm, de coloration grisâtre au niveau central et rougeâtre en périphérie, qui repousse la muqueuse en provoquant des phénomènes d'ombilication.[91]101

Figure 18 : type à cellules fusiformes [76].103

Figure 19 : type à cellules épithéloïdes [76].104

Figure 20 : type à cellules mixtes[76].104

Figure 21 : Marquage cytoplasmique intense pour le CD117 sur des cellules de type fusiforme [76].109

Figure 22 : Marquage de type « dot-like » pour le CD117 [76].109

SOMMAIRE :

INTRODUCTION.....	11
HISTORIQUE	14
RAPPEL ANATOMIQUE	18
ETHIOPATHOGENIE.....	25
1- LES CELLULES DE CAJAL	26
2- C-kit ou CD 117.....	27
3- PDGFR A.....	29
MATERIELS ET METHODES.....	31
OBSERVATIONS MÉDICALES.....	33
Observation N°1.....	34
Observation N°2.....	39
Observation N°3.....	42
Observation N°4.....	45
Observation N°5.....	48
Observation N°6.....	50
RESULTATS.....	53
1. Epidémiologie	54

2. Etude clinique	56
3. Etude para-clinique	58
4. Etude anatomo-pathologique	60
4.1 . Etude macroscopique.....	60
4.2 .Etude microscopique	61
5. Immuno- histochimie	63
6. Bilan préopératoire.....	64
7. Traitement	65
7.1 .Traitement chirurgical	65
7.2 Traitement médical	65
8. Suivi et surveillance	66
9. Evolution.....	66
DISCUSSION : Revue de la littérature	68
I – ÉPIDEMIOLOGIE	69
II – DIAGNOSTIC CLINIQUE	71
A – Circonstances de découverte	71
1 – Découverte fortuite	71
2 – Signes cliniques	71

B – Associations pathologiques	74
1 – Triade de Carney	74
2 – Neurofibromatose de type 1	74
3 – GIST de forme familiale	75
C – Évolution métastatique	76
III – COMPLICATIONS	80
A – Principales complications	80
1 – Hémorragie digestive	81
2 – Occlusion intestinale	83
3 – Perforation tumorale et péritonite	85
B – Pronostic	86
IV – DIAGNOSTIC PARACLINIQUE	87
A – Biologie	88
B – Examens d'imagerie	89
1 – L'échographie abdominale	89
2 – La Tomodensitométrie (TDM)	90

3 – L'Imagerie par résonance magnétique (IRM)	94
4 – La Tomographie par émission de positons (TEP)	95
C – Explorations digestives	96
1 – L'endoscopie	96
2 – L'écho-endoscopie.....	96
3 – Vidéo-capsule endoscopique	97
V – ÉTUDE ANATOMOPATHOLOGIQUE	98
A – Macroscopie	99
B – Microscopie optique	102
C – Immuno-histochimie	106
1 – Le CD117	107
2 – Le CD34	110
3 – Le DOG-1	110
4 – Autres marqueurs	111
D – Biologie Moléculaire	114
VI – CLASSIFICATIONS PRONOSTIQUES	116

1 – Classification selon Fletcher (ou NIH)	117
2 – Classification selon Miettinen (ou AFIP)	118
3 – Classification TNM	119
VII – TRAITEMENT	122
1 – TRAITEMENT CHIRURGICAL	123
2 – TRAITEMENT ADJUVANT	125
A – L'Imatinib (GLIVEC®)	125
B – Le Sunitinib (SUTENT®)	126
C – Le Regorafenib (STIVARGA®)	127
D – Autres molécules	127
3 – Autres traitements	128
1 – La chimiothérapie systémique	128
2 – La radiothérapie	128
4 – TRAITEMENT NEO-ADJUVANT	131
5 – TRAITEMENT PER ENECHEOENDOSCPIQUE ET PERCUT-ANNES RADIOGUIDEES	134

IX – SURVEILLANCE	135
A – Après traitement chirurgical	136
B – Après traitement par imatinib	137
CONCLUSION	140
BIBLIOGRAPHIE	153

INTRODUCTION

Les tumeurs stromales gastro-intestinales appelées couramment par leur acronyme GIST (Gastro-Intestinal Stromal Tumors) sont des tumeurs rares du tube digestif.

Elles font partie des tumeurs mésoenchymateuses et ont longtemps été confondues avec les léiomyomes et les schwannomes en raison de leurs caractéristiques morphologiques.

Ce n'est que depuis les progrès de l'immunohistochimie et la découverte en 1998 de l'expression de la protéine KIT par les cellules tumorales, que l'on a pu mieux individualiser leur cadre nosologique et faciliter leur diagnostic.

Ces tumeurs sont le plus souvent asymptomatiques découvertes fortuitement lors d'une endoscopie ou d'une intervention chirurgicale. Les symptômes digestifs sont peu spécifiques (douleurs abdominales, hémorragie digestive). Les tumeurs siègent le plus souvent dans l'estomac (deux tiers des cas) mais sont également rencontrées tout le long du tractus digestif depuis l'œsophage à l'anus, dans le mésentère et le rétropéritoine. ces dernières soulèvent encore de nombreux problèmes pour le clinicien, aussi bien diagnostiques que thérapeutiques.

Leur caractère bénin ou malin est difficile à définir et s'évalue en terme de risque sur des critères cliniques et anatomo-pathologiques.

Le seul traitement potentiellement curatif est l'exérèse chirurgicale complète de la lésion, mais l'apparition d'un traitement médicamenteux, l'imatinib, a permis ces dernières années, de révolutionner le pronostic de ces tumeurs. Actuellement, les techniques de biologie moléculaire et l'étude des mutations des gènes responsables

des tumeurs stromales, offrent également de nouvelles perspectives de prise en charge thérapeutique.

A l'aide de l'observation des patients présentant des tumeurs stromales de l'intestin grêle au sein du service de chirurgie viscérale de l'Hôpital Militaire Moulay Ismail Meknès, nous préciserons les différents aspects cliniques, paracliniques, anatomo-pathologiques, pronostiques et thérapeutiques actuels propres aux GIST de l'intestin grêle.

Nous analyserons également les principales complications et l'impact qu'elles peuvent avoir sur l'évolution de la maladie et la prise en charge du patient.

HISTORIQUE

Jusque dans les années 1980, les tumeurs mésoenchymateuses du tube digestif étaient classées selon des critères morphologiques en deux groupes : Les tumeurs des cellules musculaires lisses (comprenant les léiomyomes et les léiomyosarcomes) et les tumeurs nerveuses (schwannomes) [1].

L'arrivée de la microscopie électronique dans les années 1970 a permis de constater qu'au final très peu de ces tumeurs dérivait de cellules musculaires lisses ou nerveuses, et le développement des techniques immunohistochimiques ne permettait pas encore d'identifier avec précision ces nouvelles tumeurs.

C'est dans ce contexte que Mazur et Clark introduisirent en 1983 le terme de « tumeur stromale » pour désigner ces tumeurs conjonctives indifférenciées, morphologiquement proches des léiomyomes ou des schwannomes [2], mais n'exprimant aucun marqueur de lignée musculaire lisse ou nerveuse.

Les études complémentaires ont conduit à leur attribuer successivement différentes dénominations (tableau 1) tels que plexomes, tumeurs des cellules nerveuses autonomes (GANT : Gastro-intestinal Autonomic Nerve Tumor) ou tumeurs des cellules interstitielles pacemaker (GIPACT : Gastro-intestinal pacemaker cell tumor) évoquant l'hypothèse d'une origine commune avec les cellules interstitielles de Cajal [3].

Dans les années 1990, deux nouveaux marqueurs immunohistochimiques révolutionnant la démarche diagnostique et participant à la reconnaissance du terme de « tumeur stromale gastro-intestinale » sont identifiés : le CD34 découvert en 1994 [4] et la protéine KIT ou CD117 découvert en 1998 [5].

L'expression du CD34 est présente dans seulement 60 à 70 % des GIST et peut être retrouvée dans d'autres tumeurs mésoenchymateuses tel que les léiomyosarcomes [6]. Ce qui en fait un marqueur peu sensible et peu spécifique.

La protéine KIT ou CD117 se révèle quant à elle être un meilleur marqueur diagnostique étant retrouvée dans la majorité (95 %) des GIST [7]. Il s'agit d'un récepteur transmembranaire à activité tyrosine kinase exprimé par les tumeurs stromales et dont l'interaction avec son ligand entraîne une activation des facteurs de transcription impliqués dans la prolifération cellulaire. Il est également présent au niveau des cellules interstitielles de Cajal du tube digestif.

Ce marqueur a ainsi ouvert une voie essentielle dans la compréhension de l'histopathologie des ces tumeurs ainsi que dans leur prise en charge thérapeutique.

Année	Auteurs	Dénomination	Acronyme anglo-saxon
1960	Martin et al.	Tumeurs myoïdes	
1962	Stout et al.	Léiomyomes / léiomyoblastomes	
1977	Appelman et al.	Léiomyomes cellulaires	
1983	Mazur et al.	Tumeurs stromales du tube digestif	GIST
1984	Herrera et al.	Plexomes/plexosarcomes	
1986	Walker et al.	Tumeurs du système nerveux autonome	GANT
1992	Min et al.	Tumeurs avec fibres en écheveaux	
1998	Kindblom et al.	Tumeurs des cellules Interstitielles pacemaker	GIPACT

Tableau 1 : Dénomination des tumeurs stromales [8]

RAPPEL ANATOMIQUE

L'intestin grêle est la partie la plus longue du tractus gastro-intestinal. Il s'étend de l'orifice pylorique jusqu'à la jonction iléocœcale. Ce tube creux, qui est long d'environ 6 à 7 m avec un diamètre du début vers la fin, comprend le duodénum, le jéjunum et l'iléum.

- **le duodénum [9]**

La première partie de l'intestin grêle est le duodénum. Cette structure en forme de C, entourant la tête du pancréas, mesure 20–25 cm de long et est située au-dessus de l'ombilic, sa lumière est la plus large de l'intestin grêle. Le duodénum est rétropéritonéal sauf au niveau de sa partie proximale qui est reliée au foie par le ligament hépatoduodéal, élément du petit omentum.

Le duodénum présente quatre portions :

- **La partie supérieure** (première partie) s'étend de l'orifice pylorique de l'estomac au col de la vésicule biliaire, immédiatement sur la droite du corps vertébral de L1; elle passe en avant du canal cholédoque, de l'artère gastroduodénale, de la veine porte et de la veine cave inférieure. Cliniquement, la portion initiale de cette partie du duodénum est appelée ampoule duodénale, et la majorité des ulcères duodénaux se produisent dans cette partie du duodénum.
- **La partie descendante** (deuxième partie) du duodénum est située juste à droite de la ligne médiane et s'étend du col de la vésicule au bord inférieur de la vertèbre LIII. Elle est croisée en avant par le côlon transverse. En arrière, elle est en rapport avec le rein droit, et en dedans avec la tête du pancréas. Cette partie du duodénum contient la papille duodénale majeure

(grande caroncule), où s'abouchent le cholédoque et le canal pancréatique principal, et la papille duodénale mineure (petite caroncule), où s'abouche le canal pancréatique accessoire; c'est juste au-dessus de la papille duodénale majeure que se trouve la jonction entre l'intestin primitif antérieur et moyen.

- **La partie inférieure** (troisième partie) du duodénum est la plus longue portion; elle croise la veine cave inférieure, l'aorte et la colonne vertébrale elle est croisée en avant par l'artère et la veine mésentériques supérieures.

- **La partie ascendante** (quatrième partie) du duodénum remonte en avant ou à gauche de l'aorte, approximativement à la hauteur du bord supérieur de la vertèbre LII, et elle se termine au niveau de l'angle duodénojéjunal.

L'angle duodénojéjunal est entouré par un repli de péritoine contenant des fibres musculaires appelées le muscle suspenseur du duodénum (ligament de Treitz).

La vascularisation artérielle du duodénum est assurée par :

- des branches de l'artère gastroduodénale;
- l'artère supraduodénale issue de l'artère gastroduodénale;
- des branches duodénales de l'artère pancréaticoduodénale supérieure antérieure (issue de l'artère gastro- duodénale).
- des branches duodénales de l'artère pancréaticoduodénale supérieure et postérieure (issue de l'artère gastroduodénale);
- des branches duodénales de l'artère pancréaticoduodénale inférieure et antérieure (issue de l'artère mésentérique supérieure);
- des branches duodénales de l'artère pancréaticoduodénale inférieure et postérieure (issue de l'artère mésentérique supérieure);

- la première branche jéjunale de l'artère mésentérique supérieure.
- **Jéjunum [9]**

Le jéjunum et l'iléum forment les deux dernières parties de l'intestin grêle. Le jéjunum comprend les deux cinquièmes proximaux de celui-ci. Il est situé essentiellement dans le quadrant supérieur gauche de l'abdomen, et il possède un diamètre plus large et une paroi plus épaisse que l'iléum. De plus, la muqueuse interne du jéjunum est caractérisée par la présence de nombreux replis proéminants qui circonscrivent sa lumière (plicae circulares). Il présente également une caractéristique particulière quant à sa vascularisation : ses arcades artérielles sont moins importantes et ses vasa recta (vaisseaux droits) sont plus longs que ceux de l'iléum.

La vascularisation artérielle du jéjunum est assurée par des artères jéjunales issues de l'artère mésentérique supérieure.

- **Iléum [9]**

L'iléum comprend les trois cinquièmes distaux de l'intestin grêle et il est situé essentiellement dans le quadrant inférieur droit de l'abdomen. Par rapport au jéjunum, l'iléum a une paroi plus fine, des replis muqueux moins nombreux et moins proéminants (plicae circulares), des vasa recta plus courts, des arcades artérielles plus nombreuses et plus de graisse mésentérique .

L'iléum s'abouche dans le côlon à la jonction entre le cæcum et le côlon ascendant. Deux replis se projettent dans la lumière cæcale (valve iléocæcale) et entourent cet orifice . Les replis de la valve iléocæcale se rejoignent à angle aigu à leurs extrémités. La musculature de l'iléum se prolonge dans chacun des replis, constituant un sphincter. On attribue plusieurs fonctions à la valve iléocæcale : pré-

venir le reflux du cæcum vers l'iléum et réguler le passage du bol alimentaire de l'iléum vers le cæcum.

La vascularisation artérielle de l'iléum est assurée par :

- des artères iléales issues de l'artère mésentérique supérieure;
- une branche iléale de l'artère iléocolique (issue de l'artère mésentérique supérieure).

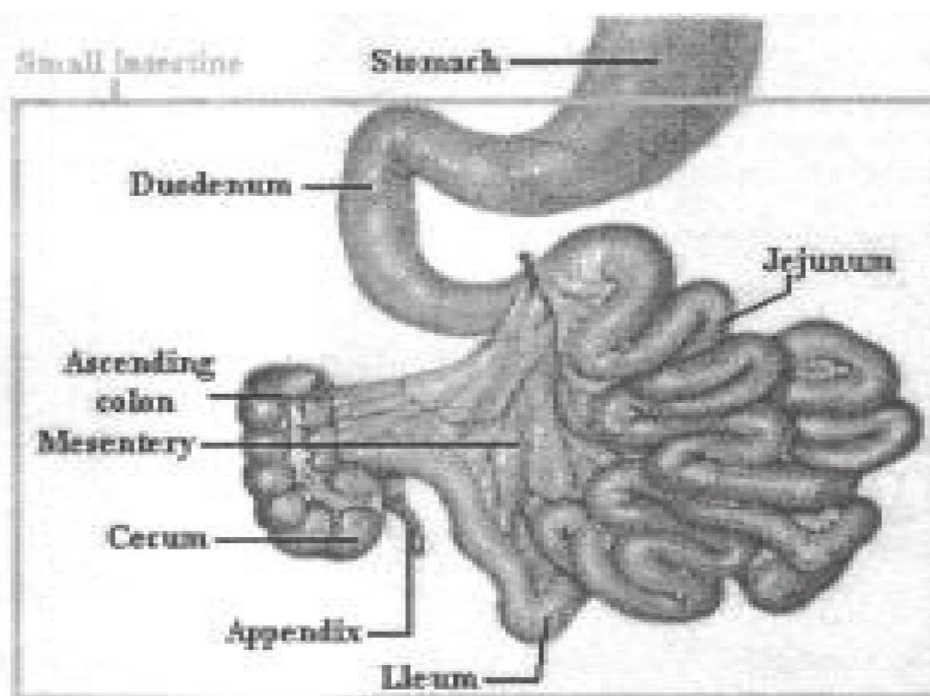


Figure 1 : anatomie de l'intestin grêle ,Marc thiriet [10]

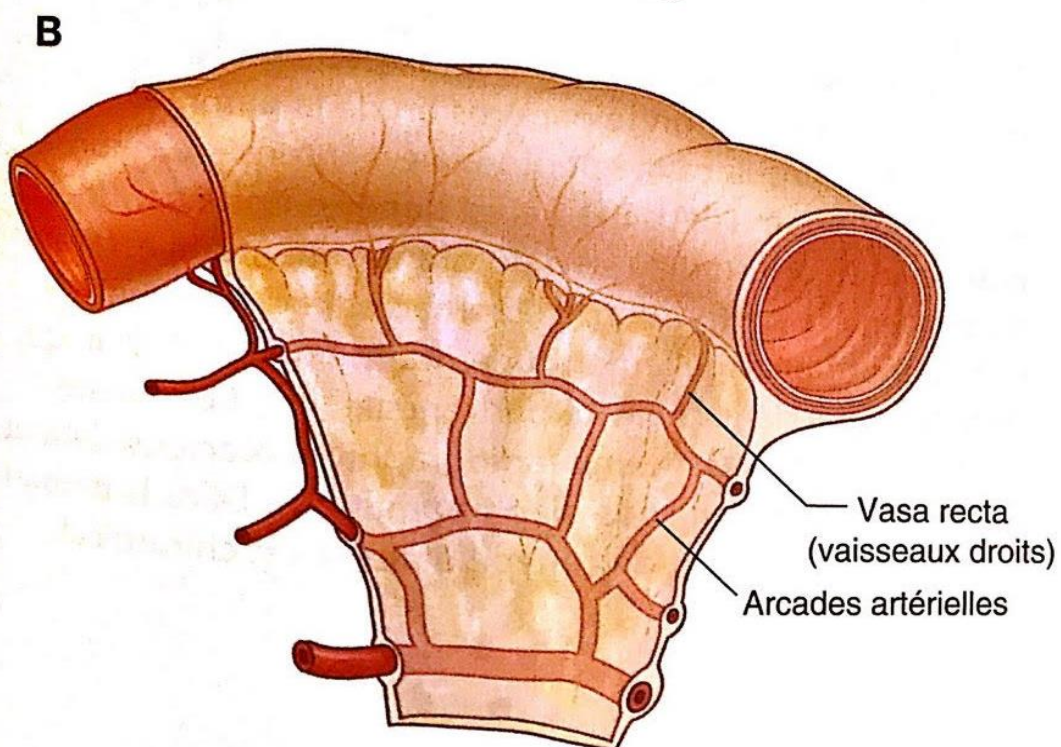
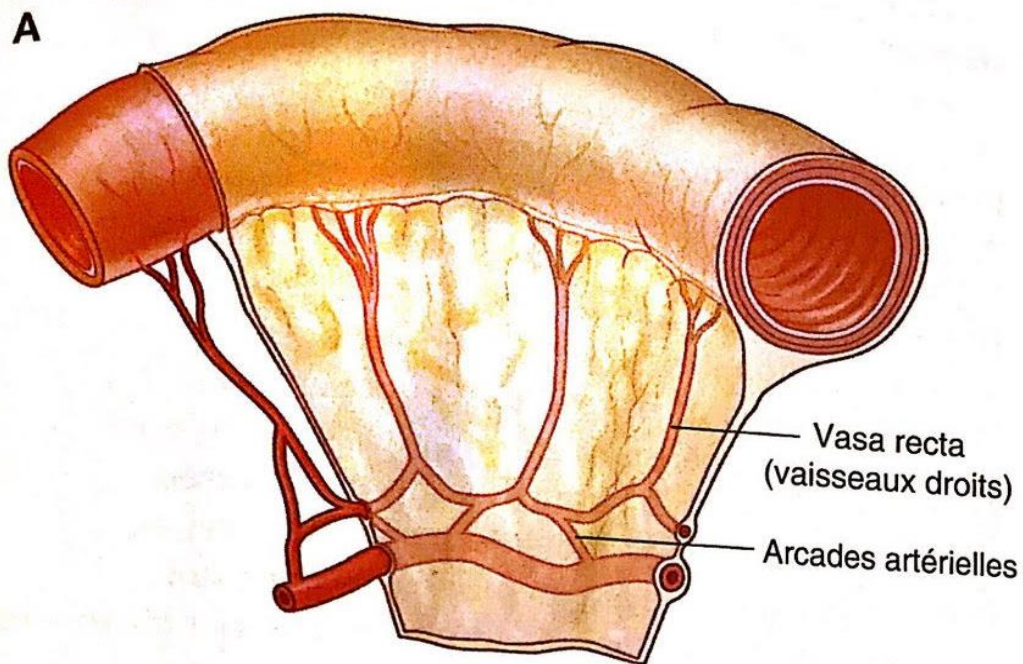


Figure 2 ; Différences au sein de la vascularisation artérielle de l'intestin grêle. [9]

A : Jéjunum. B : Iléum.

ÉTHIOPATHOGENE

1-LES CELLULES DE CAJAL :

Les cellules interstitielles de Cajal sont situées au niveau de la paroi musculaire du tractus gastro-intestinal. Il s'agit, en effet, de fines cellules fusiformes disposées en réseau complexe détecté au niveau du plexus myentérique et, à certains degrés, au niveau des couches musculaires de l'estomac et de l'intestin grêle [13, 14,15,16].

L'origine embryologique des cellules de Cajal a été discutée depuis leur découverte il y a une centaine d'années. Elles étaient considérées comme des cellules neuronales ou gliales. Par ailleurs, une origine à partir de la crête neurale a été soulevée [11,12]. Cependant, avec l'avènement de l'immunohistochimie, les filaments intermédiaires de ces cellules étaient marqués par la vimentine, et non par les marqueurs de la crête neurale, ce qui était compatible avec une origine ou une différenciation mésodermique [13,14].

Une étude morphologique détaillée de ces cellules et une autre électrophysiologique ont montré qu'elles intervenaient dans la régulation de la motricité digestive, comme cela a été démontré dans la maladie de Hirshprung où une diminution du nombre des cellules de Cajal est présente. Récemment, plusieurs études [17,18,19] ont fait apparaître des similitudes immunohistochimiques et ultrastructurales entre les cellules qui composaient les GIST et les cellules de Cajal.

Les tumeurs stromales digestives sont pour la plupart caractérisées par une mutation activatrice dans deux gènes codant pour des protéines de forte homologie appartenant à la famille des récepteurs à activité tyrosine kinase classe III, **c- kit** et **PDGFR Alpha** [20,21].

Ces mutations aboutissent à une activation permanente de la voie de transduction sous-jacente et à une activation des signaux mitogènes.

2- C-kit ou CD 117 :

La protéine c- kit, produit du proto- oncogène c- kit, est un récepteur transmembranaire à activité tyrosine kinase dont le ligand naturel est le facteur de croissance stem cell factor (SCF).

Le gène Kit est situé sur le bras long du chromosome 4 [22]. Lorsque le récepteur kit est activé par la fixation de son ligand ou induit par une mutation, des signaux intracellulaires sont transmis par de multiples voies métaboliques de signalisation, dont la voie Ras/MAPK et la voie PI3K/AKT [23].

Cette cascade de réactions moléculaires intracellulaires permet la transduction du signal de la membrane plasmique au noyau, entraînant ainsi la prolifération, la différenciation, la croissance et la survie de la cellule [24,25].

Le récepteur c- kit, exprimé à la surface des cellules souches hématopoïétiques, des mélanocytes, des cellules de la lignée germinale et de la lignée neurectodermique, joue un rôle important dans l'hématopoïèse, la mélanogenèse, la spermatogenèse et la genèse des cellules de Cajal [26].

Les mutations de kit sont classées en deux catégories :

a- Les mutations dans les zones régulatrices portant sur les portions extracellulaires de la molécule ou sur les zones transmembranaires et juxta-membranaires impliquées dans la dimérisation.

b- Les mutations dans le domaine kinase, impliquant probablement des voies de signalisation intracellulaires différentes qui mériteront d'être explorées dans un avenir proche [27].

Dans les tumeurs stromales, les mutations de ce gène, observées dans 85% à 90% des cas, sont responsables d'une activation spontanée de c- kit indépendamment de sa liaison avec son ligand spécifique. Dans les GIST dépourvues de mutations détectables du gène kit, une activation constitutionnelle de la kinase est observée.

Les mutations de kit, et d'une manière plus générale son activation, pourraient jouer un rôle oncogénique initial dans le développement de cette maladie (28).

Ces mutations sont réparties sur plusieurs exons (Exons 9, 11, 13, 17).les mutations de l'exon 11 sont de loin les plus fréquentes et sont présentes dans environs 2/3 des GIST (22, 24). Elles se trouvent de part et d'autre de la région transmembranaire du récepteur impliquée dans la dimérisation de la kinase après fixation de son ligand. La nature des mutations semble influencer le devenir des tumeurs stromales [29,30].

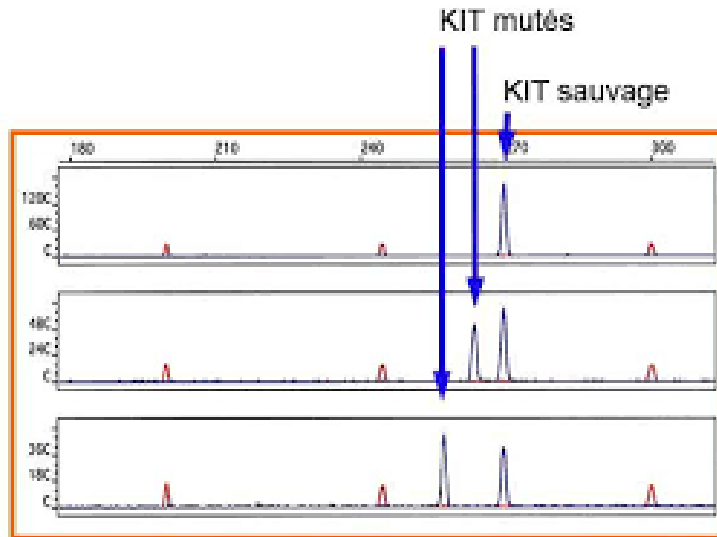


Figure 3 : Détection de mutation de kit dans l'ADN tumoral de GIST, avec la technique d'analyse de taille des produits de PCR (LAPP).

3-PDGFR A :

PDGFR Alpha est un récepteur transmembranaire, son ligand est le PDGF (platelet derived growth factor) sécrété essentiellement par les plaquettes et également par l'endothélium et les mastocytes.

En se liant au PDGFR, PDGF augmente la synthèse de certaines protéines, l'activité de la stromélysine (une collagénase) et la prolifération cellulaire. Il a un effet vasoconstricteur et angiogénique [28].

Les mutations concernent le PDGFR Alpha se voient dans environ 7% des cas de GIST. Ces mutations siègent principalement au sein de l'exon 18 (6%) (Figure 3), plus rarement au niveau de l'exon 12 (moins de 1%) [27].

La surexpression de ces deux récepteurs tyrosine kinase kit et PDGFR A, semble exclusive, puisque les tumeurs surexprimant KIT expriment peu ou pas PDGFR A et vice versa. En effet, les mutations de KIT et de PDGFR sont des phénomènes précoces de la tumorigénèse des GIST puisqu'on les retrouve dans la majorité des micro-GIST (GIST de moins de 1 cm de découverte fortuite) [31].

De plus, leurs propriétés transformantes n'ont été démontrées : la présence de ces mutations entraîne une activation constitutionnelle du récepteur tyrosine kinase indépendante de la présence du ligand, une anomalie de la localisation subcellulaire de la kinase, qui reste dans les compartiments intracellulaires golgiens à l'état homozygote, expliquant ainsi l'immunohistochimie Dot like retrouvée dans certains GIST [32].

MATERIELS ET
METHODES

Notre travail est une étude rétrospective concernant 6 cas de tumeurs stromales grêliques colligés au sein du service de chirurgie viscérale de l'hôpital Militaire Moulay Ismail Meknès, sur une durée de 6 ans (janvier 2014 ⇒ décembre 2019).

Ce travail s'est basé sur la revue de dossiers cliniques, l'interprétation de bilan radiologique, l'analyse de la méthode thérapeutique ainsi que l'évolution.

Pour exploiter ces données, nous avons établi des fiches d'exploitation comprenant : les données cliniques, paracliniques, anatomopathologiques, thérapeutiques, ainsi que l'évolution qui en a résulté.

OBSERVATIONS
MÉDICALES

OBSERVATION N 1

Il s'agit de F.D patiente âgée de 67 ans avec antécédent d'HTA sous traitement, ayant consultée le 18/2/2014 pour une masse abdominale dans un contexte d'apyrexie et de conservation de l'état général.

L'examen clinique avait montré une patiente en assez bon état général, consciente, avec pâleur cutanéomuqueuse, apyrétique et stable sur le plan hémodynamique. FC=90 batt/min, TA=13/7 mmHg. L'examen abdominal avait noté une masse de la Fosse iliaque droite mobile, ferme et peu sensible.

Le bilan biologique retrouvait :

- HB = 8,9 g/dl.
- GB = 5920.
- CRP = 3,31 mg/l.
- ASAT= 15 UI/l. ALAT= 9 UI/l.
- Créatinine = 16 mg/l.
- A.C.E = 1.32 ug/l
- Ca 125 = 11,26 UI/ml
- Ca 19-9 = 8,99 UI/ml

Une TDM thoaco-Abdomino-pelvienne a été réalisée , montrant :

À l'étage thoracique :

- l'absence de lésion pleuro-parenchymateuse d'allure évolutive visible,

- l'absence d'épanchement pleuro-péricardique,
- l'absence d'ADP médiastinale,
- l'absence de lésion costo-vertébrale suspecte visible.

À l'étage abdominal :

- Processus lésionnel grélique hétérogène, partiellement calcifié, nécrosé, non obstructif, se rehaussant de façon hétérogène, mesurant 51 x 40 x 37 mm.
- Foie , rate , pancréas et surrénales de taille et de morphologie normale.
- Pas d'ascite ni de lésion secondaire osseuse.

TDM était en faveur d'un processus lésionnel grélique type GIST.

Une laparotomie exploratrice a été décidée le 27/02/2014.

L'intervention avait objectivé une tumeur iléale à 30 cm de la jonction iléo-caecale , une résection anastomose termino-terminale du grêle emportant la tumeur a été réalisée, avec des suites post-opératoires simples.

Le compte rendu anatomopathologique montrait :

- Un aspect morphologique d'une tumeur mésenchymateuse à localisation grélique évoquant une GIST.
- Les limites d'exérèses chirurgicales sont saines.
- Stade PT3 Nx (taille : 7cm de grand axe, mitoses 8/10).
- Un complément immunohistochimique était indispensable.

L'étude immunohistochimique avait montré une positivité pour le CD117, DOG-1 et CD34, S100 négatif. La patiente a bénéficié d'un traitement adjuvant par l'imatinib avec une évolution stable de la maladie.

La patiente est admise aux urgences le 11/06/2014 pour un syndrome occlusif, avec des douleurs abdominales diffuses et des vomissements .

L'examen clinique a trouvé une patiente en bon état général , apyrétique.

L'examen abdominal trouvait un abdomen distendu respire normalement , avec un tympanisme péri-ombilical , sans défense ni sensibilité et pas d'hépatosplénomégalie.

A l'auscultation les bruits hydroaériques étaient présentes , le toucher rectale trouvait une ampoule rectale vide et absence de masse palpable.

Les orifices heniraires et les aires ganglionnaires étaient libres.

Le reste de l'examen était sans particularités.

Bilan biologique :

- **GB = 11780 .**
- **HB = 11,7.**
- **CRP = 4,61.**
- **Lipasemie 19.**
- **Bilan renal normal.**

Une radiographie de l'abdomen sans préparation a été réalisée, et a objectivé des niveaux hydro-aériques type grêliques.

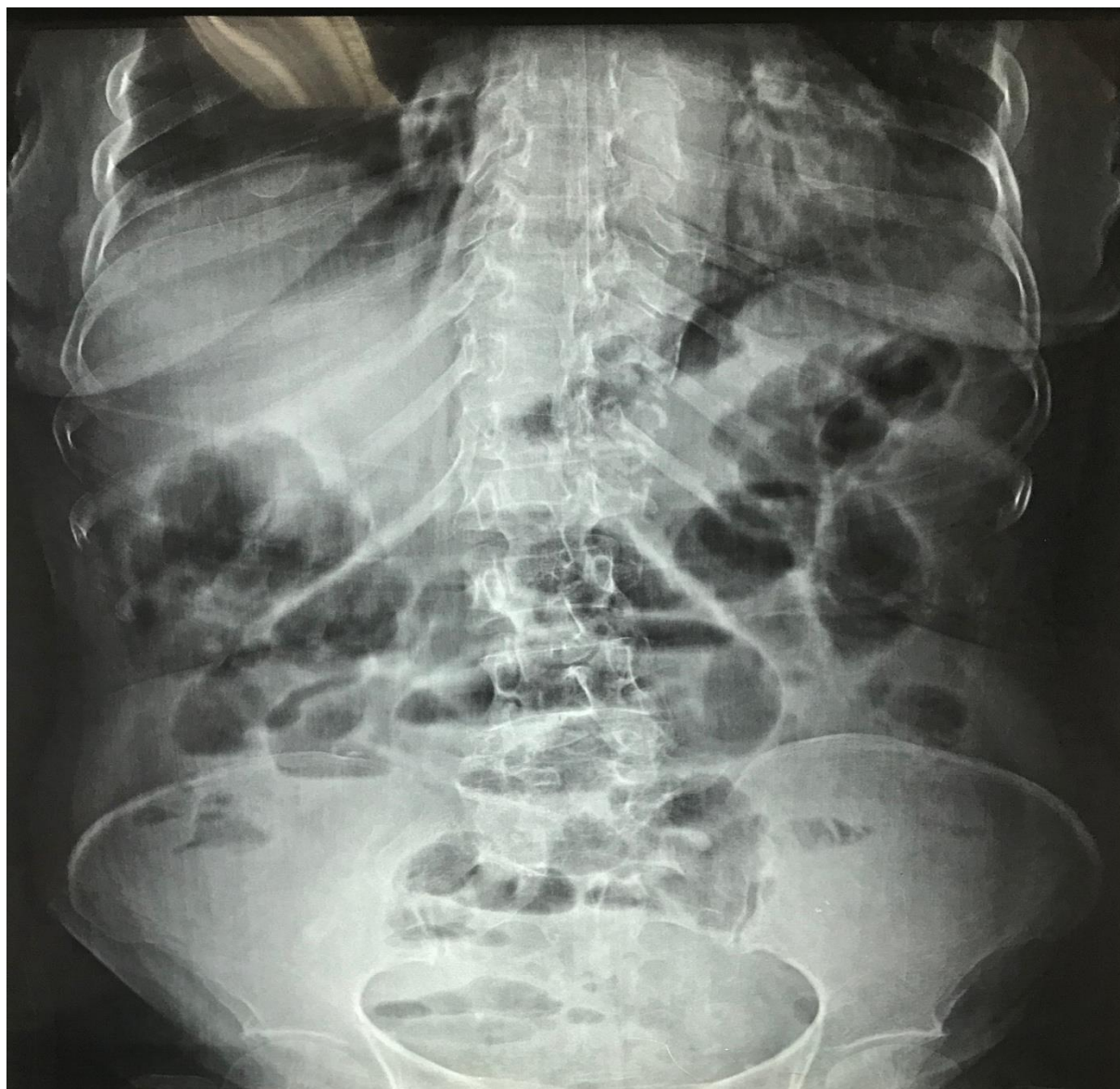


FIGURE 4 : ASP objectivant NHA type grêlique, photo du service de chirurgie viscérale de l'hôpital Militaire Moulay Ismail Meknès.

Une TDM abdominale a été réalisée , objectivant :

- Une occlusion grêlique sur bride.
- pas de signe de souffrance intestinale.
- Foie , rate , pancréas et surrénales de taille et de morphologie normale.
- Pas d'ascite.

L'évolution était favorable sous traitement médical comprenant une aspiration digestive continue, repos du tube digestif et traitement hydro-électrolytique.

Depuis, la patiente est perdue de vue.

La durée de surveillance courte ne permet pas de juger l'évolution et la possibilité ou non de récurrence tumorale.

OBSERVATION N 2

Il s'agit de M.L patient âgé de 53 ans pas d'antécédent de cancer colorectal ni de maladies inflammatoires chronique de l'intestin, ni de diabète ni d'HTA.

Le patient avait consulté le 29/03/2015 pour l'installation de douleur de la fosse iliaque gauche, avec des mélénas et une altération de l'état général (perte de 5 kg en 3 mois).

L'examen clinique avait trouvé un patient en assez bon état général, conscient, FC=93 batt/min, TA=12/7 mmHg, FR = 15 cyc/min. Absence d'ictère cutanéomuqueux, avec des conjonctives légèrement décolorées.

L'examen abdominal avait trouvé un abdomen qui respirait normalement, pas de CVC ni de cicatrice de laparotomie. La palpation et la percussion avaient objectivé une masse de la fosse iliaque gauche qui disparaît à la contraction des muscles de la paroi, bien limité, mobile, et sensible à la palpation.

Le reste de l'abdomen était souple, pas d'hépatosplénomégalie.

Le bilan biologique retrouvait :

- HB = 9.0 g/dl.
- GB = 15300.
- Albumine sérique= 21 g/l.
- ASAT= 15 UI/l. ALAT= 9 UI/l.
- A.C.E = 7,38 ug/l.
- Ca 19-9 = 42,93 UI/ml.

- Alpha foeto prot= 1,23 UI/l.
- TSHus = 3,724 mUI/l

Une TDM thoaco-Abdomino-pelvienne avait été réalisée , et qui avait montré :

À l'étage thoracique :

- l'absence de lésion pleuro-parenchymateuse d'allure évolutive visible,
- l'absence d'épanchement pleuro-péricardique,
- l'absence d'ADP médiastinale,
- l'absence de lésion costo-vertébrale suspecte visible.

À l'étage abdominal :

- Processus lésionnel grêlique hétérogène, partiellement calcifié, nécrosé, non obstructif, se rehaussant de façon hétérogène, mesurant 40 x 48 x 30 mm.
- Foie , rate , pancréas et surrénales de taille et de morphologie normale.
- Pas d'ascite ni de lésion secondaire osseuse.

TDM était en faveur d'un processus lésionnel grêlique type GIST.

Une laparotomie exploratrice a été décidée le 10/04/2015.

L'intervention avait objectivé une tumeur iléale à 70 cm de la jonction iléo-caecale , une résection anastomose termino-terminale du grêle emportant la tumeur a été réalisée, avec une évolution post-opératoire simple.

Le compte rendu anatomopathologique :

- Prolifération tumorale d'architecture fusocellulaire faisant évoquer une tumeur stromale gastro intestinale de 3 cm de diamètre.
- L'index mitotique est estimé à 3 mitoses / 50 champs à fort grossissement.

L'étude immunohistochimique avait montré une positivité pour le CD117, DOG-1 et CD34 .

Le patient n'a pas bénéficié de traitement adjuvant.

L'évolution était favorable avec absence de récurrence tumorale.

OBSERVATION N 3

Il s'agit de T.K patiente âgée de 70 ans avec antécédent d'HTA sous traitement, et diabète sous ADO ayant consulté le 25/03/2017 pour des douleurs abdominales dans un contexte d'apyrexie et de conservation de l'état général.

L'examen clinique avait montré une patiente en assez bon état général, consciente, apyrétique et stable sur le plan hémodynamique, les conjonctives légèrement décolorées, FC=70 batt/min, TA=14/8 mmHg.

L'examen abdominal avait montré un abdomen qui respirait normalement. La palpation avait objectivé une masse palpable péri-ombilicale, mobile, légèrement sensible et ferme, pas d'HSMG.

Le bilan biologique retrouvait :

- HB = 9,7 g/dl.
- GB = 7560.
- CRP = 2,79mg/l.
- ASAT= 28 UI/l. ALAT= 32 UI/l.
- Créatinine = 9 mg/l.
- Glycémie = 1,14 g/l

Une TDM thoaco-Abdomino-pelvienne avait été réalisée , et avait montré :

À l'étage thoracique :

- l'absence de lésion pleuro-parenchymateuse d'allure évolutive visible,
- l'absence d'épanchement pleuro-péricardique,
- l'absence d'ADP médiastinale,
- l'absence de lésion costo-vertébrale suspecte visible.

À l'étage abdominal :

- Processus lésionnel au niveau de la dernière anse iléale, mesurant 63 x 44 x 35 mm.
- Foie augmenté de taille.
- rate , pancréas et surrénales de taille et de morphologie normale.
- Pas d'ascite ni de lésion secondaire osseuse.

TDM était en faveur d'un processus lésionnel grêlique type GIST.

L'indication chirurgicale a été posé et la patiente a bénéficié de la résection d'une masse de l'iléon mesurant environ 8 cm située à 35 cm environ de la jonction iléocæcale avec anastomose termino terminale. La pièce a été adressée pour étude anatomopathologique

L'étude anatomopathologique portait sur une prolifération tumorale d'allure conjonctive faite d'éléments cellulaires fusiformes agencés en faisceaux irréguliers entrecroisés et pelotonnés. Les cytoplasmes étaient étirés, éosinophiles et homogènes. Les noyaux étaient ovoïdes ou fusiformes, avec une fréquente disposition

palissadique et nodulaire, aux contours irréguliers et à chromatine fine avec parfois un ou plusieurs nucléoles.

Le stroma du grêle était richement vascularisé. Les limites d'exérèse grêlique étaient saines. L'activité mitotique était estimée > 5 mitoses/50 champs au fort grossissement.

L'étude anatomopathologique avait conclu : en une tumeur mésenchymateuse à localisation grêlique évoquant une GIST , un complément immunohistochimique était indispensable.

L'étude immunohistochimique avait montré une positivité pour le CD117, DOG-1 , CD34 négative .

La patiente fut adressée au service d'oncologie médical pour traitement adjuvant. Elle a été mise sous traitement par Imatinib 400 mg/j. l'évolution était favorable durant 2 ans puis la patiente est perdue de vue.

OBSERVATION N 4

Il s'agit de R.N patient âgé de 56 ans sans antécédents pathologiques notables qui avait consulté pour un syndrome anémique avec hémorragie digestive type méléna.

L'examen clinique avait montré un patient en bon état général, conscient, avec pâleur cutanéomuqueuse, apyrétique et stable sur le plan hémodynamique et respiratoire. FC=72batt/min, TA=13/7 mmHg

L'examen abdominal avait montré un abdomen qui respirait normalement. La palpation avait montré une masse de la fosse iliaque droite, ferme, sensible et mobile. Pas défense ni sensibilité, pas d'hépto-splénomégalie.

Le toucher rectal avait objectivé des selles goudronneuses et noirâtres.

Le bilan biologique retrouvait :

- **HB = 7,2 g/dl.**
- **GB = 5667.**
- **CRP = 17,22mg/l.**
- **Creatinine = 8 mg/l.**
- **Cholesterol total = 1,62 g/l. TG= 1,56 g/l. HDL= 0,52 g/l.**

Une FOGD avait été réalisée et qui était sans anomalie.

Une TDM thoaco-Abdomino-pelvienne avait été réalisée , montrant :

À l'étage thoracique :

- l'absence de lésion pleuro-parenchymateuse d'allure évolutive visible,
- l'absence d'épanchement pleuro-péricardique,
- l'absence d'ADP médiastinale,
- l'absence de lésion costo-vertébrale suspecte visible.

À l'étage abdominal :

- Processus lésionnel grélique hétérogène, nécrosé, mesurant 43 x 42 x 25 mm.
- Foie, rate , pancréas et surrénales de taille et de morphologie normale.
- Pas d'ascite ni de lésion secondaire osseuse.

TDM était en faveur d'un processus lésionnel grélique type GIST.

L'indication chirurgicale a été posée et le patient a bénéficié de la résection d'une masse de l'iléon mesurant environ 3 cm avec anastomose grêlo-grélique. La pièce a été adressée pour étude anatomopathologique.

L'étude anatomopathologique avait montré une prolifération tumorale faite d'éléments cellulaires fusiformes agencés en faisceaux irréguliers entrecroisés et pelotonnés.

Les cytoplasmes étaient étirés, éosinophiles et homogènes. Les noyaux étaient ovoïdes et fusiformes, avec une fréquente disposition palissadique et nodulaire, aux contours irréguliers et à chromatine fine avec parfois un ou plusieurs nucléoles.

L'index mitotique était estimé à 4 mitoses/ 10 champs a fort grossissement.

Les limites d'exérèse chirurgicales étaient saines.

L'étude anatomopathologique avait conclu : en une tumeur mésenchymateuse à localisation grêlique évoquant une GIST , un complément immunohistochimique était indispensable.

L'étude immunohistochimique avait montré une positivité pour le CD117, DOG-1 et CD34 .

Le patient n'avait pas bénéficié de traitement adjuvant.

La surveillance ne trouvait pas de récurrence tumorale.

OBSERVATION N 5

Il s'agit de Z.H patiente âgée de 75 ans qui avait consulté pour des épigastralgies, elle avait comme ATCDs des lombo-cruralgies gauches ayant fait l'objet d'un bilan négatif, et une hypercholestérolémie

L'examen clinique avait montré une patiente en mauvais état général, consciente, apyrétique et stable sur le plan hémodynamique et respiratoire. FC=64batt/min, TA=15/8 mmHg

L'examen abdominal avait montré un abdomen légèrement distendu, respire normalement . la palpation avait montré une masse palpable, ferme et sensible de siège péri-ombilicale, avec une hépato-splénomégalie.

A l'auscultation on notait la présence des BHA, le toucher rectal trouvait une ampoule rectale vide. Le reste de l'examen était sans particularités.

Un scanner abdominal avait été réalisé, et avait montré :

- une masse hypodense, hypovasculaire de l'angle duodéno-jéjunal avec une composante nécrotique hétérogène, mesurant 93x75x42 mm. La nature hétérogène de la tumeur pouvait faire suspecter une hémorragie intra-tumorale expliquant les épisodes douloureux brutaux.
- Au foie des lésions nodulaires d'allure secondaires.
- Pas d'ascite ni de lésion secondaire osseuse.

TDM était en faveur d'un processus lésionnel grêlique type GIST avec métastases hépatiques.

La patiente avait bénéficié d'une biopsie percutanée radioguidée de la masse abdominale qui avait confirmé le diagnostic de GIST.

Elle a bénéficié d'un traitement par Imatinib 400 mg/j.

Elle est décédée un an plus tard après son hospitalisation pour AEG.

OBSERVATION N 6

Il s'agit d'un patient M.S âgé de 78 ans ayant comme antécédents diabète sous insuline, une hypertension artérielle sous amlodipine depuis plus de 7 ans, un rhumatisme articulaire sous anti-inflammatoire non stéroïdiens avec gastrite chronique.

Le patient a été admis le mois 4/2019 pour prise en charge d'un épaissement digestif droit mis en évidence sur échographie abdominale.

L'examen clinique trouvait un patient en assez bon état général, conscient, apyrétique et stable sur le plan hémodynamique et respiratoire. FC=81batt/min, TA=16/9 mmHg

L'examen abdominal trouvait un abdomen qui respirait normalement. La palpation trouvait une masse para-ombilicale droite, mobile, ferme et sensible, pas défense ni sensibilité, pas d'HSMG.

Le toucher rectal était normal, le reste de l'examen clinique était sans anomalies.

Le bilan biologique retrouvait :

- HB = 9,7 g/dl.
- GB = 8755.
- CRP = 3mg/l.
- Créatinine = 15 mg/l.
- Glycémie = 2,67 g/l.

Une TDM thoaco-Abdomino-pelvienne a été réalisée , montrant :

À l'étage thoracique :

- l'absence de lésion pleuro-parenchymateuse d'allure évolutive visible,
- l'absence d'épanchement pleuro-péricardique,
- l'absence d'ADP médiastinale,
- l'absence de lésion costo-vertébrale suspecte visible.

À l'étage abdominal :

- la présence d'une masse tumorale tissulaire de la dernière anse iléale à développement exo-luminal mesurant 47 x 42 x 27 mm respectant la graisse adjacente de densité hétérogène. Foie, rate , pancréas et surrénales de taille et de morphologie normale.
- Pas d'ascite ni de lésion secondaire osseuse.

TDM était en faveur d'un processus lésionnel grêlique type GIST.

L'indication chirurgicale a été posé et le patient a bénéficié de la résection d'une masse « encéphaloïde » de l'iléon mesurant environ 5 cm située à 40 cm environ de la jonction iléocœcale associée à la résection du mésentère en regard avec une marge de 7 cm de part et d'autre avec anastomose termino terminale. La pièce a été adressée pour une étude anatomopathologique. Les suites post-opératoires étaient simples.

L'étude anatomopathologique avait porté sur une paroi grêlique siège d'une prolifération tumorale d'architecture fusocellulaire d'aspect tourbillonnant. Les cellules tumorales étaient allongées munis d'un noyau ovalaire à chromatine fine à limites flous

L'index mitotique était estimé à >5 mitoses/ 50 champs a fort grossissement.

Le stroma du grêle était richement vascularisé. Les limites d'exérèse grêlique étaient saines.

Une étude immunohistochimique réalisée montrait une positivité des cellules tumorales par les anticorps DOG-1, CD117. Par contre les cellules tumorales étaient revenues négatives pour le CD34.

Le patient a été mis sous Imatinib 400 mg /j.

Le suivi pendant un an était sans récurrence, la durée courte ne permet pas de juger sur la possibilité de récurrence ou de métastase.

RÉSULTATS

A. Epidémiologie :

1. Age :

L'âge moyen de nos patients était de 66.5 ans avec des extrêmes allant de 53 et 78 ans, et un pic de fréquence entre 70 et 79 ans .

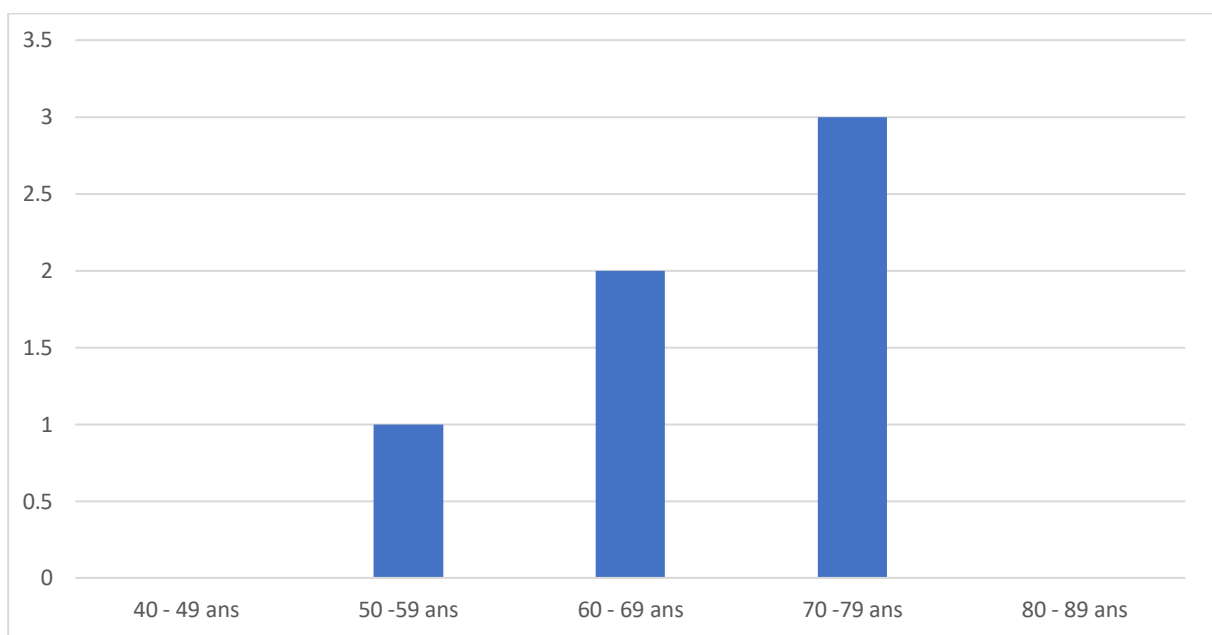


Figure 5 : La répartition des patients par tranche d'âge de 10 ans.

2. Sexe :

Dans notre série, on a noté une égalité (3 hommes/3 femmes) soit un sexe ratio H/F de 1.

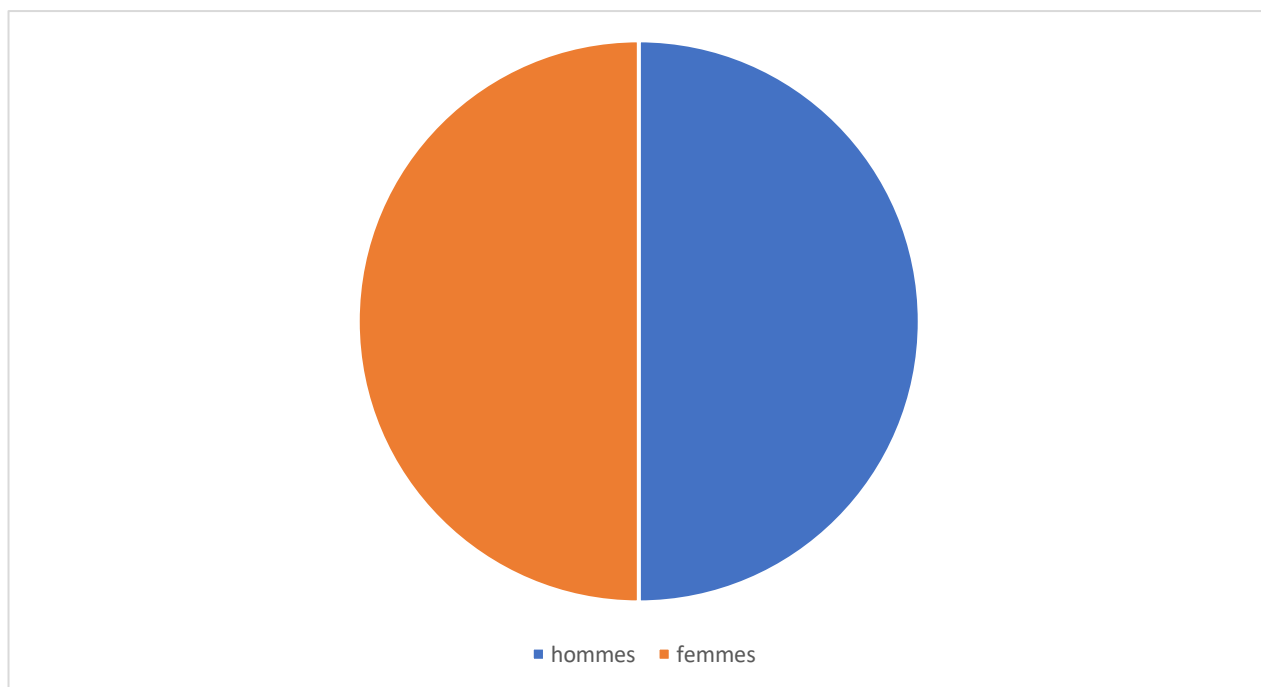


Figure 6 : La répartition des patients en fonction du sexe.

B. Etude clinique :

1. Les circonstances de découverte :

- les douleurs abdominales sont le maître symptôme lors de la découverte de ces tumeurs. Elle était présente chez 4 de nos patients.
- Le syndrome hémorragique a été observé sous forme de méléna, inaugurale chez 2 patients.
- L'altération de l'état général a été notée chez 2 patients.
- Un seul patient qui a consulté pour l'apparition d'une masse abdominale.
- Aucun patient n'a présenté un syndrome occlusif, un tableau de péritonite, ou un tableau d'invagination intestinale à la découverte.

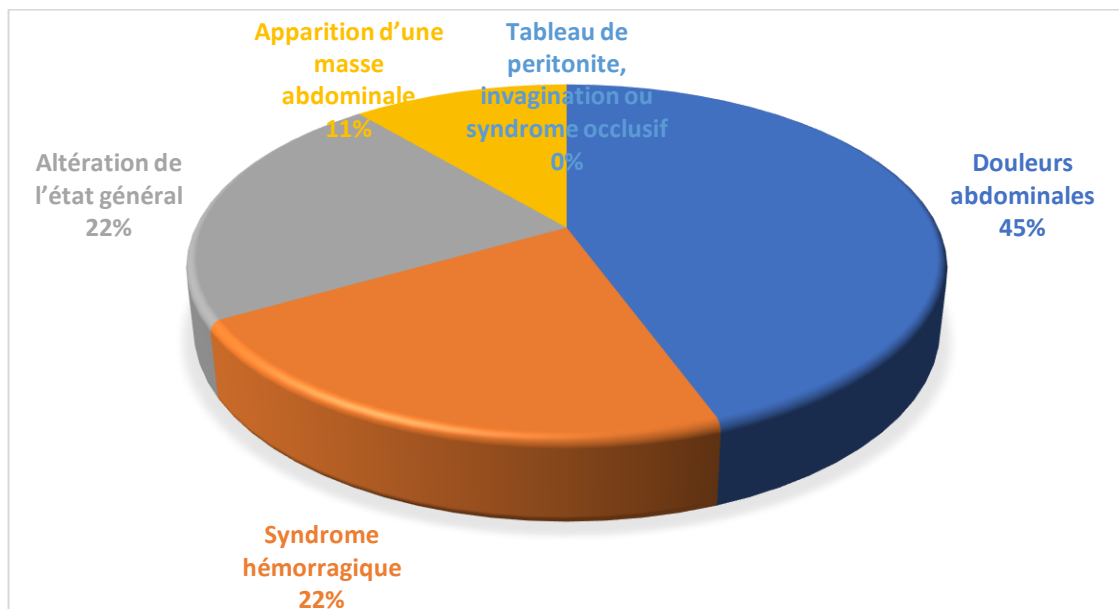


Figure 7 : Les circonstances de découverte en fonction du nombre des patients.

2. L'examen clinique :

L'examen clinique a révélé lors de la palpation abdominale :

- Une masse abdominale chez 4 patients.
- une paleur cutanéomuqueuse a été observée chez 2 patients.
- Une HSMG a été notée chez un seul patient.
- Des selles goudronneuses et noirâtres chez un seul patient au toucher rectal.
- Et chez 1 patient, l'examen clinique était sans particularité.

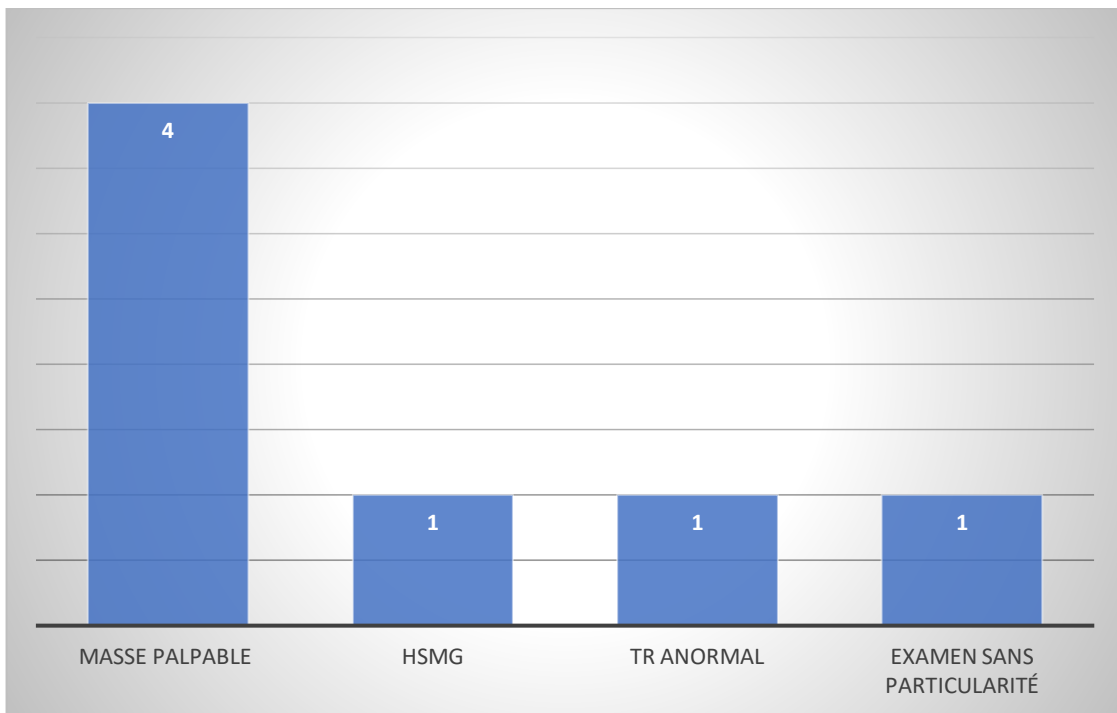


Figure 8 : La symptomatologie clinique des patients de notre série en nombre.

C. Etude para-clinique :

1. Biologie :

Tous les patients ont bénéficié d'un bilan standard non spécifique (NFS, Ionogramme sanguin, bilan hépatique) qui a objectivé :

- Une hyperleucocytose chez 1 patient,
- Une anémie chez 4 patients, 2 cas en rapport avec des mélénas.
- Par ailleurs, le bilan biologique était normal chez le reste des patients de notre série.

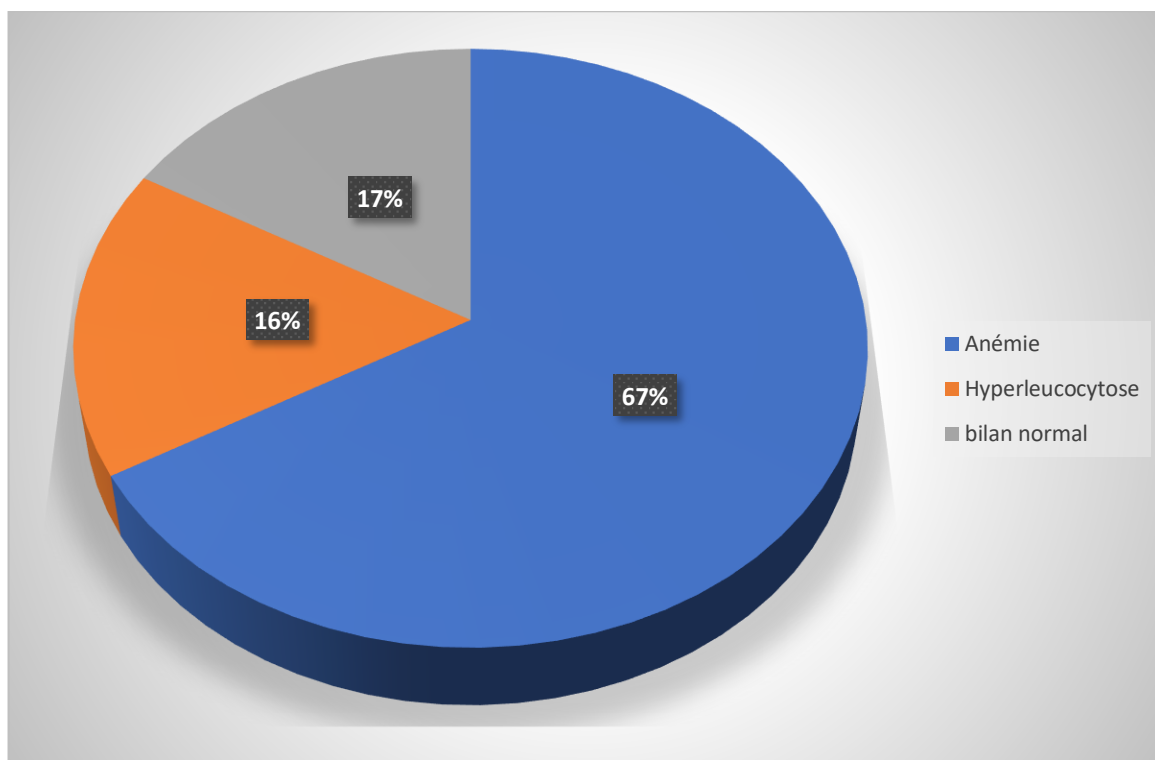


Figure 9: répartition des résultats des examens biologiques dans notre série.

2. Echographie abdominale :

- L'échographie abdominale a été réalisée chez 1 patient (cas n°6).
- elle a mis en évidence un épaissement digestif.

3. TDM abdominale :

Tous les cas de notre série ont bénéficié d'une TDM abdominale. Elle a permis de préciser :

- o La localisation des tumeurs.
- o La mensuration des masses tumorales.
- o La recherche de localisations secondaire ou d'une récurrence tumorale.
- o L'évaluation des complications.

4. La FOGD :

a été réalisée chez un seul patient.

5. Echo-endoscopie :

Elle n'a pas été réalisée chez les patients de notre série.

6. L'Abdomen sans préparation :

L'ASP n'a pas été réalisé pour but diagnostique chez aucun patient de notre série.

7. Transit du grêle :

Elle n'a pas été réalisée chez les patients de notre série.

8. IRM abdominale et PET scan :

L'IRM abdominale n'a pas été réalisée chez les patients de notre série.

Le PET scan, examen exhaustif, n'a été réalisé chez aucun cas de notre série.

D. Étude anatomo-pathologique :

1 . Étude macroscopique :

L'aspect macroscopique des lésions a été décelé grâce au scanner abdominal chez tous les patients de notre série.

La taille moyenne de la tumeur était de 6 cm avec des extrêmes allant de 3 cm à 10 cm.

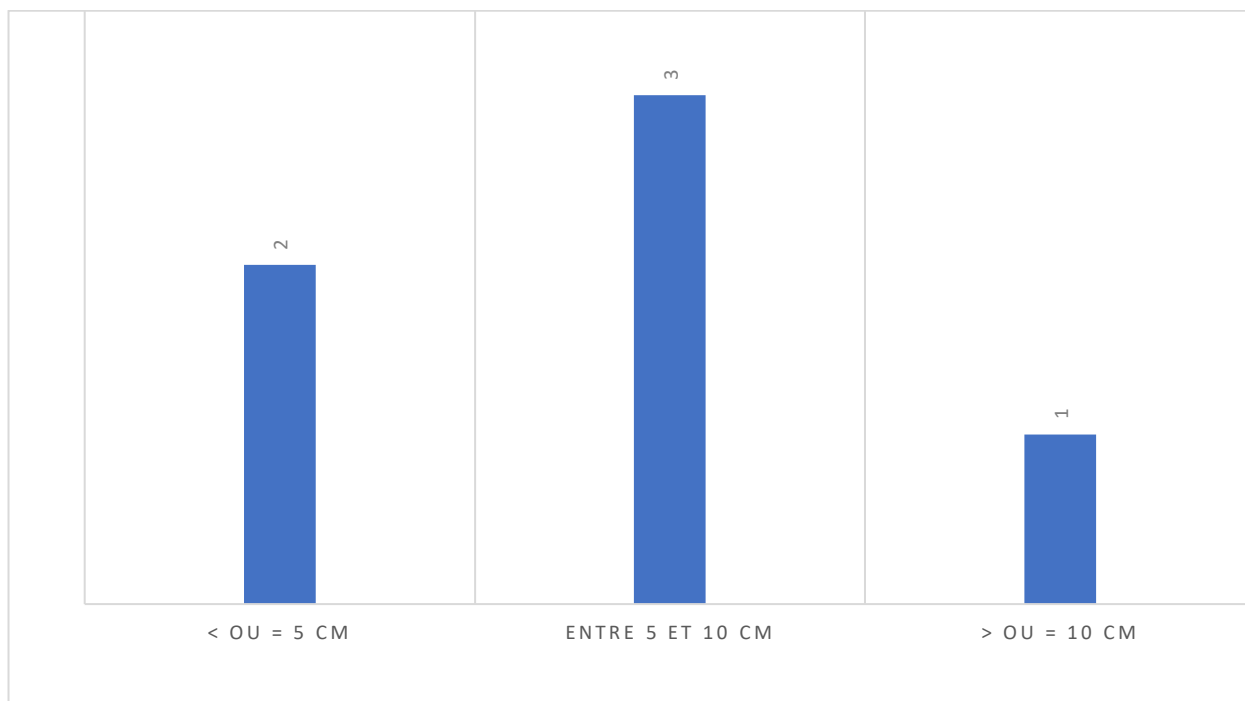


Figure 10 : La répartition des patients de notre série par taille tumorale.

2 .Etude microscopique :

L'étude microscopique a été réalisée à partir des pièces opératoires chez 5 cas de notre série, le patient 5 a bénéficié d'une biopsie percutanée radio-guidée.

a- Le type cellulaire :

- Les cellules fusiformes ont été retrouvées chez 5 patients.
- Les cellules épithélioïdes n'ont été retrouvées chez aucun patient de notre série.

b- Index mitotique :

Le nombre de Mitoses au microscope au fort grossissement est :

- 8 mitoses par 10 champs au fort grossissement chez le 1^{er} cas.
- 3 mitoses par 50 champs au fort grossissement chez le 2^{ème} cas.
- > 5 mitoses par 50 champs au fort grossissement chez le 3^{ème} cas.
- 4 mitoses / 10 champs au fort grossissement chez le 4^{ème} et le 6^{ème} cas.

c- Limites de l'exérèse :

Les limites de la résection étaient saines chez les 5 patients opérés.

d-Grade tumoral selon la classification de NIH :

Cas	Taille de la tumeur	Index Mitotique	Risque
Cas 1	7 cm	8/10 HPF	Élevé
Cas 2	3 cm	3/50 HPF	Faible
Cas 3	8 cm	>5/50 HPF	Élevé
Cas 4	3 cm	4/10 HPF	Élevé
Cas 5	10 cm	-----	Élevé
Cas 6	5 cm	4/10 HPF	Élevé

Tableau 2 : Grade tumoral des tumeurs stromales grêliques dans notre série

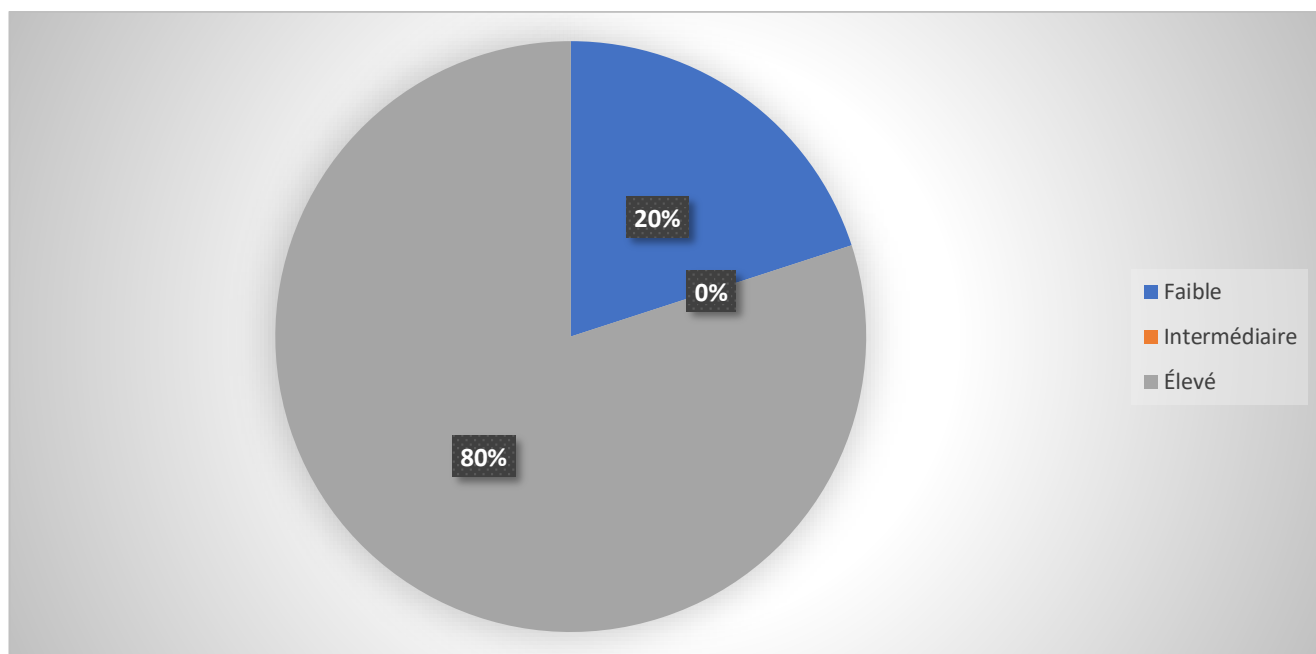


Figure 11 : Répartition en pourcentage du risque de malignité des tumeurs stromales grêliques de notre série.

e- Métastases :

Le bilan d'extension à la recherche de métastases a été réalisé chez tous nos patients, et a trouvé des métastases hépatiques chez le 5^{ème} patient.

E- Immuno- histochimie :

- 5 patients de notre série ont bénéficié d'une étude immunohistochimique :
 - Le CD 117 était positif chez les 5 patients.
 - Le CD 34 était positif chez 3 patients et négatif chez 2 patients.
 - Le DOG 1 a été effectué chez 5 patients et est revenu positif.
 - Le PS100 a été effectué chez 1 patient, est revenu négatif .
 - L'H-caldesmone n'a pas été réalisé chez les patients de notre série.
 - L'AML n'a pas été réalisé chez les patients de notre série.

CAS	CD 117	CD 34	DOG-1	PS 100	H-CALDESMONE	AML
CAS 1	+	+	+	--	NF	NF
CAS 2	+	+	+	NF	NF	NF
CAS 3	+	-	+	NF	NF	NF
CAS 4	+	+	+	NF	NF	NF
CAS 6	+	-	+	NF	NF	NF

NF : Non fait

Tableau 3 : L'immunomarquage des tumeurs stromales grêliques des 6 patients de notre série.

F. Bilan préopératoire :

Les 5 patients de notre série qui ont été opérés, avaient bénéficié d'une visite pré-anesthésie, aucun patient n'a eu une contre-indication à la chirurgie.

Le bilan préopératoire réalisé :

- Hémogramme.
- bilan rénal.
- Bilan de crase.

G. Traitement :

1 .Traitement chirurgical :

- 5 patients de notre série ont bénéficié d'un traitement chirurgical.
- tous les patients opérés ont bénéficié d'une résection R0.
- tous les patients qui ont bénéficié d'un traitement chirurgical, ont été opérés par laparotomie médiane.
- Les suites opératoires étaient simples chez les 5 malades opérés
- La morbidité en rapport avec la chirurgie était retrouvée chez un seul malade:
 - Une anémie ayant nécessité une transfusion de 2 culots globulaires chez le patient n°4,
- La mortalité est nulle.

2- Traitement médical :

a- Indications:

Le traitement médical par l'Imatinib a été prescrit chez 4 patients de notre série dont :

les 4 malades avaient reçu l'Imatinib en adjuvant après une résection chirurgicale d'une tumeur jugée de risque élevé.

b- La dose :

Les 4 cas de notre série qui ont été mis sous Imatinib avaient reçu une dose de 400mg/jour.

c- La durée :

L'Imatinib a été prescrit pendant 2 ans pour les 4 patients.

d- La tolérance :

Aucun effet indésirable lié à l'Imatinib n'a été rapporté.

H. Suivi et surveillance :

Trois patients de notre série avaient fait l'objectif d'une surveillance clinique et radiologique trimestrielle, un seul cas est décédé, les 2 patients restants ont été perdus de vue, et la durée de surveillance courte ne permet pas de juger l'évolution et la possibilité ou non de récurrence tumorale.

I. Evolution :

1. Rémission complète :

Les trois patients surveillés de notre série étaient restés en rémission complète jusqu'à la fin de notre étude.

2. Progression tumorale :

La progression tumorale n'a été décrite chez aucun cas surveillé.

3. Les récives :

La récive tumorale n'avait survenue chez aucun patient surveillé.

4. Complications :

Pas de complications post opératoire n'a été retrouve après suivi et surveillance des patients.

5. Décès :

Le patient n°5 est décédé après son hospitalisation pour une AEG.

DISCUSSION:
REVUE DE LA LITTÉRATURE

1-ÉPIDÉMIOLOGIE :

La localisation intestinale est la deuxième localisation la plus fréquente des GIST (20–30%), après l'estomac qui est la plus fréquente (60–70%), Le colon, le rectum ou l'oesophage représentent moins de 10% des tumeurs stromales gastro-intestinales (tableau 4) [33,40,43].

Les tumeurs stromales gastro-intestinales représentent moins de 1% des tumeurs digestives. Il s'agit cependant des tumeurs de type mésoenchymateuses les plus fréquentes du tube digestif (80%) [36].

Leur incidence exacte a été pendant longtemps sous-évaluée, du fait que ces tumeurs n'étaient au départ pas clairement identifiées comme une entité nosologique. De plus, les formes asymptomatiques sont fréquentes et donc non diagnostiquées, et les études sont rétrospectives [33].

Il existe une très légère prédominance masculine et le pic de fréquence se situe entre 50 et 70 ans (âge médian au moment du diagnostic d'environ 61 ans) [13,14,15], peuvent se rencontrer chez des patients plus jeunes, mais exceptionnellement chez l'enfant.

Aucune prédominance raciale n'est retrouvée dans la littérature [35].

Localisation	Fréquence
Estomac	60 à 70 %
Intestin grêle	20 à 30 %
Colon, Rectum	5 à 10 %
Œsophage	<5%
Formes extra-digestives (mésentère)	<5%
Hépatique, pancréatique	Exceptionnel

Tableau 4 : Fréquence des GIST selon la localisation

Dans une série portant sur 197 cas de GIST de l'intestin grêle {Department of Diagnostic Imaging, Cancer Hospital & Institute, Beijing, China} :

- La tranche d'âge des 197 patients atteints était de 17 à 82 ans,
- L'âge moyen n'apparaissait pas de différences significatives avec la littérature (60ans).
- Parmi tous les patients, le nombre d'hommes et de femmes est respectivement de 109 et 88, ce qui montre une légère prédominance masculine.
- 72,3% des GIST iléaux sont survenus chez des hommes, ce qui était significativement différent des GIST duodénaux et des GIST jéjunaux [44].

Dans notre série, L'âge moyen de nos patients était de 66.5 ans, un peu au-dessus de l'âge moyen décrit dans la littérature. Il n'y avait pas une différence entre les deux sexes, les hommes présentaient 50 % et les femmes 50 % avec un sexe ratio H/F de 1.

1-DIAGNOSTIC CLINIQUE :

A – Circonstances de découverte :

1 – Découverte fortuite :

Les tumeurs stromales de l'intestin grêle pouvant rester longtemps asymptomatiques, leur découverte est souvent fortuite. Les signes cliniques et les complications apparaissent généralement lorsque le volume de la tumeur est important. Ce mode de révélation représente environ 20 à 30 % des diagnostics et la découverte a lieu principalement lors d'un scanner ou une intervention chirurgicale abdominale [41,42,45].

2 – Signes cliniques :

Les symptômes engendrés par les tumeurs stromales de l'intestin grêle sont la plupart du temps non spécifiques même si certains d'entre-eux donnent parfois des indications sur leur origine. De nombreuses pathologies et autres tumeurs abdominales peuvent en effet être responsable d'une symptomatologie identique.

Les deux symptômes retrouvés les plus fréquemment révélateurs sont des douleurs abdominales mal systématisées et des saignements digestifs la plupart du temps occultes [41,42].

Dans une série portant sur 197 cas de GIST du grêle dans le Département de Diagnostic et d'imagerie, Cancer Hospital & Institute, Beijing, China . Les symptômes

cliniques au moment de la présentation variaient en fonction de la localisation de la tumeur : [44]

- **Les GIST duodénales** se présentaient le plus souvent avec des saignements gastro-intestinaux (25 %), suivis par des découvertes fortuites (22,1 %), des symptômes épigastriques (19,1 %) et une masse abdominale (7,1 %).
- **Pour les GIST jéjunales** le symptôme cardinal comprenait les symptômes épigastriques (43,9 %), les observations fortuites (28,0 %), les saignements gastro-intestinaux (26,8 %) et la masse abdominale (11,0 %).
- **Pour les patients atteints de GIST iléales**, la prévalence des symptômes était la suivante : symptômes épigastriques (38,3 %), masse abdominale (34,0 %), découverte fortuite (27,70 %) et saignement gastro-intestinal (12,8 %).

En outre, certains symptômes étaient rares et n'ont pas été analysés, comme l'occlusion intestinale, la perte de poids, la fièvre et l'anorexie.

La taille de la tumeur joue un rôle important dans la survenue de symptômes : Dans le cas des tumeurs asymptomatiques, un diamètre moyen de 1,5 cm est retrouvé contre 6 cm pour les tumeurs symptomatiques [47].

En général *les tumeurs stromales du grêle sont souvent révélées assez tardivement avec une taille moyenne plus importante et des métastases plus fréquentes au moment du diagnostic*. Elles apparaissent plus fréquemment au niveau du jéjunum, suivi de l'iléon puis du duodénum. Les principaux symptômes retrouvés

sont : un saignement digestif, des douleurs abdominales atypiques, des troubles du transit, la palpation d'une masse abdominale ou encore une complication à type de perforation ou occlusion intestinale. [48]

Pour notre série, l'apparition d'une masse abdominale était le signe de découverte le plus fréquent (présent chez 2/3 des cas), suivi des douleurs abdominaux, un saignement digestif (méléna), et une altération de l'état général.

B- Associations pathologiques :

La plupart des tumeurs stromales gastro-intestinales sont sporadiques mais il existe quelques cas de maladies familiales. Les GIST peuvent être observées dans le contexte d'une triade de Carney ou d'une neurofibromatose type 1.

1 – Triade de Carney [46–49] :

Il s'agit d'une association lésionnelle très rare avec environ 100 cas rapportés dans la littérature, identifiée pour la première fois par Carney en 1977. D'étiologie incertaine, elle est caractérisée par l'association de plusieurs tumeurs :

- GIST gastriques multiples .
- chondrome pulmonaire .
- paragangliome extra-surrénalien fonctionnel .

La triade de Carney affecte préférentiellement les femmes jeunes et se caractérise au niveau de l'estomac par une maladie multifocale, nécessitant souvent de nombreuses interventions chirurgicales [40].

Elle se caractérise par l'absence de mutation germinale.

2 – Maladie de Von Recklinghausen ou neurofibromatose de type 1 :

C'est une maladie héréditaire à transmission autosomique dominante qui implique une anomalie sur le chromosome 17. Elle est assez fréquente avec une incidence de 1/3000 naissances [50]. Son évolution est lente et se caractérise par l'apparition progressive de taches pigmentaires, de tumeurs cutanées, de tumeurs des

nerfs périphériques (neurofibromes) ou du système nerveux central (gliomes) et de malformations squelettiques.

Elle peut s'accompagner de manifestations digestives tel que des tumeurs stromales, des lésions du système nerveux digestif intrinsèque ou encore des tumeurs endocrines du duodénum [50]. Ces tumeurs stromales développées dans le cadre d'un neurofibromatose de type 1 ne présentent pas de mutation des gènes KIT et PDGFRA. Elles n'ont pas de particularité morphologique mais sont souvent multiples , prédominant dans le grêle avec mutation du gène NF1 [34]. Ces tumeurs concernent 5 % des patients atteints de la maladie de Von Recklinghausen [50].

En pratique la découverte de tumeurs stromales digestives multiples doit faire rechercher une neurofibromatose chez le malade et sa famille [35].

3 – Tumeurs stromales gastro-intestinales de forme familiale :

Il existe de rares formes familiales de tumeurs stromales gastro-intestinales, le plus souvent liées à une mutation du gène KIT. Elles sont à suspecter notamment en cas de GIST multiples, chez un sujet de moins de 50 ans avec antécédent familial de tumeur stromale [34].

Dans notre série, aucune association syndromique n'a été observée.

C – Evolution métastatique :

On considère actuellement que toutes les tumeurs stromales gastro-intestinales ont un certain potentiel de malignité et peuvent avoir une évolution métastatique [33,40].

Leur dissémination est principalement loco-régionale et donne des métastases hépatiques ou péritonéales. Les atteintes ganglionnaires et les métastases pulmonaires ou osseuses sont très rares [33].

L'évaluation de la malignité se base sur des critères cliniques et anatomopathologiques (localisation, taille et index mitotique), permettant de les classer en terme de risque [34,40,51,52].

La découverte de métastases lors du diagnostic et le risque de malignité influence directement la prise en charge thérapeutique.

Les tumeurs stromales de l'intestin grêle peuvent impliquer des tissus adjacents et ont le potentiel de former des métastases à distance et peuvent présenter une lymphadénopathie, mais les métastases ganglionnaires régionales sont rares. [44].

Dans une série portant sur 197 cas de tumeurs stromales de l'intestin grêle dans le Département de Diagnostic et d'imagerie, Cancer Hospital & Institute, Beijing, China :

- deux patients atteints de GIST duodénaux présentaient un élargissement des ganglions péritonéaux (plus de 10 mm de diamètre dans l'axe court)

et une lymphadénopathie sur les images tomodensitométriques, mais l'excision et la pathologie des ganglions lymphatiques ont confirmé qu'il s'agissait d'une stéatose.

- Au total, 28 cas ont été diagnostiqués avec des métastases à distance, *le foie était le site le plus fréquent* (Fig 5) ; les autres sites comprenaient *le péritoine* (n = 12), *l'épiploon* (n = 7) *et les poumons* (n = 1). *Trois patients présentant des métastases omentales et péritonéales ont présenté une ascite.*[44]



Figure 12 : tumeur stromale du jéjunum avec des métastases hépatiques

Département de Diagnostic et d'imagerie, Cancer Hospital & Institute, Beijing, China

Dans notre série , le bilan d'extension de recherche de métastases a été réalisé chez tous nos patients, un seul cas présentait des métastases hépatiques.

3-COMPLICATIONS :

A – Principales complications :

Les tumeurs stromales de l'intestin grêle peuvent rester longtemps asymptomatiques ou présenter une symptomatologie non spécifique. Leur découverte et prise en charge se fait parfois dans un contexte d'urgence.

Une étude rétrospective portant sur 92 patients atteints de tumeurs stromales ayant été admis en urgence dans le cadre de complications entre 2005 et 2012 a conclu que *la localisation grêlique apparaît être la plus à risque de complication*. Cette étude a permis de mettre en évidence que la complication la plus fréquente était *l'hémorragie digestive (48,9 %)*. Les autres complications étaient *l'obstruction intestinale (28,3 %)*, *l'hémorragie intrapéritonéale (15,2 %)* et *la perforation tumorale associée à un tableau de péritonite (7,6 %)* [53].

1 – Hémorragie digestive :

L'hémorragie digestive est la complication la plus fréquente, principalement rencontrée dans le cas de tumeurs stromales gastriques qu'en cas de tumeurs stromales greliques.

Elle est le plus souvent retrouvée sous forme d'hématémèse et méléna (62,2 %), de méléna seul (28,9 %) ou de rectorragies (8,9 %) [53] et peut s'accompagner d'une anémie profonde, d'un retentissement hémodynamique ou d'un choc hémorragique dans les cas les plus graves, nécessitant parfois une prise en charge en réanimation.

Les tumeurs stromales gastro-intestinales pouvant parfois être très vascularisées, le mécanisme correspond généralement à une ulcération ou une rupture de la tumeur dans la lumière digestive [58].

En dehors de la prise en charge de l'état de choc si nécessaire, il existe deux principales options thérapeutiques [58,59,60,61,62] :

- L'hémostase par voie endoscopique permet, si la tumeur est accessible, de caractériser l'origine du saignement et de réaliser un geste hémostatique qui laissera le temps de stabiliser le patient pour une intervention chirurgicale à visée curative ou lorsque celle-ci ne peut pas être envisagée. L'injection de sérum adrénaliné, les clips, la poudre hémostatique et l'électrocoagulation au plasma argon ont été utilisés dans plusieurs rapports de cas sans qu'aucune de ces techniques n'ait démontré sa supériorité en terme de résultat.

- La chirurgie exploratrice par laparotomie reste le traitement de choix dans les tumeurs stromales, permettant à la fois de réaliser une hémostase et une résection complète de la tumeur.

La réalisation d'une entéroscopie à double ballon permettant d'accéder à l'intestin grêle par voie endoscopique est également rapportée dans certains cas de tumeurs stromales grêliques [63].

L'embolisation par radiologie interventionnelle est également une alternative possible chez les patients non électifs au traitement chirurgical [53].

2 – Occlusion intestinale :

La complication *la plus fréquente des tumeurs stromales de l'intestin grêle* mais elle peut également survenir au niveau colique ou pylorique.

Trois mécanismes peuvent être à l'origine de l'occlusion [53,55,56]:

- *Une croissance de la lésion* pouvant donner une occlusion directe de l'intestin, soit par compression de nature exophytique, soit plus rarement par obstruction endo- luminale.
- *Une invagination liée à la tumeur .*
- *Un volvulus de l'intestin autour de la tumeur* (principalement en cas de croissance extraluminale).

Un scanner abdominal est généralement recommandé, et la possibilité d'une tumeur stromale doit être envisagée lorsqu'une lésion solide de l'intestin grêle est identifiée [55].

Le traitement chirurgical repose sur la laparotomie mais la cœlioscopie reste appropriée si les conditions le permettent, avec des résultats à court et à long terme semblables [56].



Figure 13 : Tumeur stromale de la partie terminale du jéjunum entraînant une invagination jéjuno-iléale [55].

3 – Perforation tumorale et péritonite :

Une rupture ou perforation de la paroi digestive liée à la tumeur peut parfois survenir et entraîner un tableau de péritonite avec pneumopéritoine. Cette complication peut être observée à tous les étages du tube digestif, mais semble avoir lieu plus fréquemment au niveau de l'intestin grêle et notamment du jéjunum [65].

Les étiologies de pneumopéritoine évoquées en première intention étant généralement un ulcère gastro-duodéal ou une diverticulite sigmoïdienne perforée, le scanner abdominal est un outil très utile au diagnostic, permettant de localiser la tumeur et d'orienter la stratégie chirurgicale [66].

Cependant en raison de la rupture/perforation spontanée de la tumeur et à *la dissémination péritonéale, le risque de récurrence ou de développement de métastases après traitement chirurgical est élevé et évalué à environ 50%, réduisant significativement la survie à 5 ans* [65,67].

Dans notre série série , deux patients présentaient une hémorragie digestive basse (méléna) , avec une anémie.

Aucun de nos patients n'a présenté un tableau d'occlusion ou de péritonite.

B – Pronostic :

Selon les données de la littérature, aucune relation entre les critères histologiques de malignité et la survenue d'une complication n'a été mise en évidence [68].

Les complications liées à une rupture tumorale tel que l'hémorragie intrapéritonéale ou la perforation avec péritonite entraînant un potentiel de dissémination sont responsables d'un risque de récurrence ou de métastases beaucoup plus important.

Les tumeurs stromales révélées par ce type de complications doivent être considérées comme ayant un potentiel de malignité élevé malgré les classifications histo-pronostiques (NIH ou AFIP) et justifient un traitement adjuvant par imatinib [7,53,69,70,71].

4- DIAGNOSTIC PARACLINIQUE :

Les examens utiles pour le diagnostic de tumeur stromale dépendent de la présentation clinique, l'imagerie joue le rôle principale dans le diagnostic radiologique de la tumeur et des métastases.

Les principaux examens utilisés permettant une évaluation paraclinique sont :

- L'échographie.
- la tomodensitométrie abdomino-pelvienne avec un passage thoracique.
- l'endoscopie digestive.
- l'échoendoscopie.

La référence ⇒ une TDM abdomino-pelvienne avec un passage thoracique.

Options :

- échographie abdominale.
- Écho-endoscopie (surtout si tumeur du tube digestif haut).
- IRM (surtout si tumeur située au rectum).
- TEP-scan (si doute sur une lésion métastatique en TDM ou IRM)

Ces examens permettent d'orienter le diagnostic mais également de faire un bilan local et locorégional afin d'évaluer les possibilités chirurgicales, ou encore de guider d'éventuelles biopsies [72].

Cependant le diagnostic de certitude est établi par l'étude anatomo-pathologique après exérèse chirurgicale.

A – Biologie :

Le bilan biologique reste généralement peu contributif.

Une anémie, en rapport avec un saignement parfois occulte, peut être un signe d'appel. Une cytolyse hépatique ou une cholestase peuvent être retrouvés en cas de métastases hépatiques.

Un syndrome inflammatoire biologique peut parfois être observé.

Il n'existe pas de marqueurs tumoraux spécifiques [73].

La biologie participe au bilan d'opérabilité (bilan préopératoire) :

- Bilan rénal.
- Bilan d'hémostase.
- Bilan nutritionnel.

Tous les patients de notre série ont bénéficié d'un bilan d'opérabilité.

B – Examens d'imagerie :

1 – L'échographie abdominale :

Les techniques d'imagerie transversale sont largement utilisées pour toute une série d'affections et de maladies, tant à des fins de diagnostic qu'à des fins d'intervention . L'échographie est un examen d'imagerie sans radiation et bien toléré, mais elle joue un rôle limité dans la pathologie gastro-intestinale [75].

En échographie, les tumeurs stromales apparaissent généralement comme des masses hypoéchogènes, hétérogènes, à contours bien limités. Des zones hypo ou anéchogènes correspondant à de la nécrose ou encore hyperéchogènes en cas de communication avec la lumière du tube digestif peuvent être observées. Des métastases hépatiques ou un épanchement intra-péritonéal peuvent également être détectés [73].

L'apport de l'échographie se limite donc à la confirmation du syndrome tumoral, et permet surtout de faire un bilan d'extension local et régional.

Un seul patient de notre a bénéficié d'une échographie abdominale, qui a mis en évidence un épaissement digestif.

2- La Tomodensitométrie (TDM) :

La tomodensitométrie (ou scanner) abdomino-pelvienne est considérée comme la méthode d'imagerie de référence pour le diagnostic, le bilan d'extension, l'évaluation des possibilités chirurgicales et le suivi thérapeutique des patients [72,76]. Elle est souvent associée à une étude de l'étage thoracique.

Elle est réalisée avant puis après injection de produit de contraste, aux temps artériel et portal. Une opacification digestive par voie haute ou basse peut être effectuée, permettant une meilleure analyse de la tumeur [77]. L'entéroscanner permettent de mieux explorer une lésion grêlique.

Les tumeurs stromales de l'intestin grêle présentent principalement *un modèle de croissance exophytique*. Combiné à l'administration orale d'un agent de contraste intraluminal, le scanner peut démontrer objectivement les caractéristiques des tumeurs, y compris le volume tumoral, la nécrose, l'invasion périphérique et les métastases à distance . Dans la plupart des cas, ces caractéristiques du scanner peuvent différencier les tumeurs stromales de l'intestin grêle des autres tumeurs intestinales [44].

Le scanner est supérieur à l'IRM pour montrer l'épaisseur de l'ensemble de l'intestin grêle et pour afficher les boucles profondes de l'iléon et du mésentère sans superposition et évaluation du mésentère environnant [82,83].

la différenciation entre les tumeurs bénignes et malignes dépend également du comportement biologique du néoplasme [78], tel que l'invasion des structures adjacentes et les métastases à distance. Les GIST sont susceptibles d'apparaître avec une nécrose liquéfiée centrale, qui apparaît comme une caractéristique hétérogène sur les images de tomodensitométrie. La nécrose tumorale peut également être en corrélation avec un comportement agressif [79].

La tomodensitométrie abdomino-pelvienne permet également de mettre en évidence un éventuel envahissement des organes de voisinage ou la présence de métastases.

Dans notre série, tous les patients avaient bénéficié d'une TDM abdominale avec passage thoracique, qui a permis de localiser la tumeur , de rechercher les métastases et les complications.

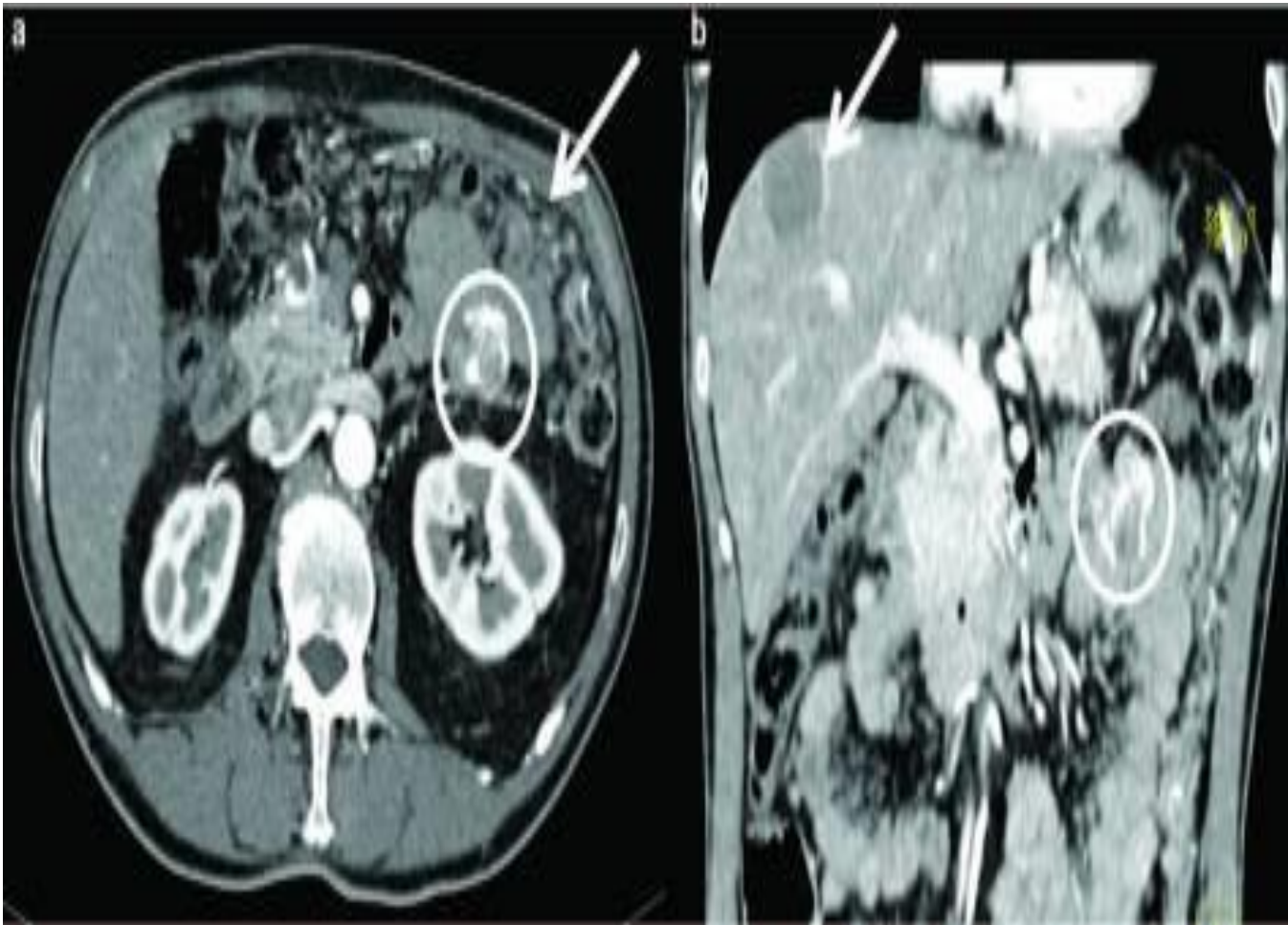


Figure 14 : Scanner abdominal montre une tumeur stromale du jéjunum.

Les images MDCT axiales (a) et coronales (b) renforcées par le contraste dans la phase artérielle montrent une masse nodulaire du jéjunum (cercles blancs). Cette GIST présente un rehaussement de contraste hétérogène, des marges irrégulières et une taille < 5 cm. Juste au-dessus, il y a un épaissement réticulaire diffus du tissu adipeux mésentérique (a, flèche blanche), ce qui suggère la présence de multiples nodules à base de sérosité. En outre, l'image MDCT coronale (b) avec contraste amélioré montre une métastase hépatique hypovasculaire (flèche blanche)

[80]

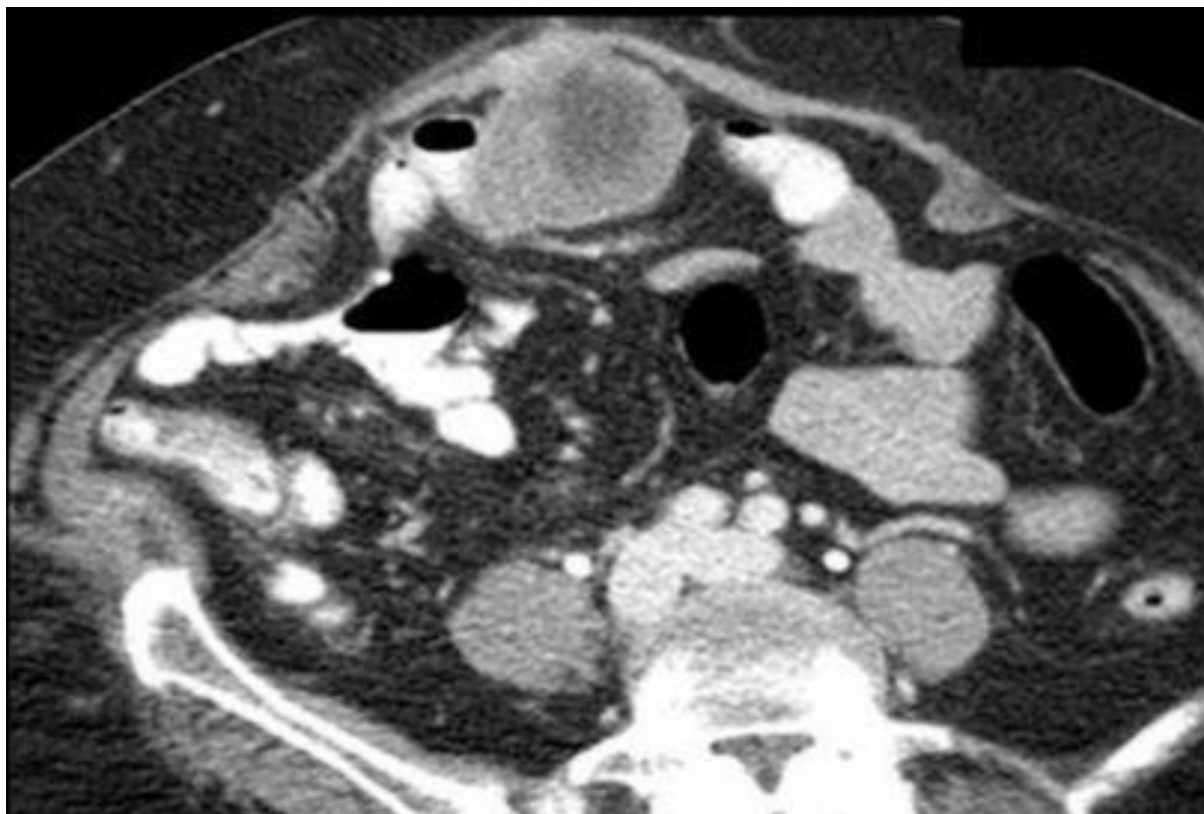


Figure 15 : TDM d'une tumeur stromale iléale à croissance exophytique, avec centre nécrotique et tissu périphérique dense, comprimant les anses intestinales adjacentes. La paroi abdominale antérieure est infiltrée [76].

3 – L'Imagerie par résonance magnétique (IRM) :

L'IRM abdominale avec injection de produit de contraste constitue une bonne alternative au scanner et évite l'irradiation mais reste peu utilisée en pratique courante.

Elle est principalement utilisée pour le bilan local pré-chirurgical des lésions pelviennes, permettant une analyse des rapports entre la lésion et les structures tissulaires.

Elle a également une place dans la recherche et la caractérisation des métastases hépatiques de tumeur stromale [72].

L'IRM est dans une certaine mesure similaire à l'imagerie par tomodensitométrie des tumeurs stromales de l'intestin grêle, tout en fournissant des informations sur la perforation, les métastases, l'infiltration de la tumeur et la relation de la tumeur avec les principaux vaisseaux sanguins.

Cependant, l'IRM est prioritaire dans la différenciation des métastases hépatiques, des hémorragies et des nécroses tumorales. Les résultats de l'IRM ont vérifié que les petites tumeurs stromales sont rondes avec une forte homogénéité de l'amélioration artérielle, tandis que les grandes tumeurs stromales sont lobulées et présentent souvent une amélioration légère, hétérogène et progressive accompagnée de variations kystiques intracellulaires[84].

4-La Tomographie par émission de positons (TEP) :

La TEP-TDM utilise le 18F-fluorodésoxyglucose (18F-FDG) pour détecter le cancer sur la base des variations métaboliques des tissus.[85]

Bien que les tumeurs stromales de l'intestin grêle soient des tumeurs avides de fludésoxyglucose, la TEP n'est généralement utilisée que pour évaluer des lésions indéterminées sur la TDM, ou pour suivre la réponse au traitement chez des individus sélectionnés.[86]

L'imagerie TEP-TDM peut être consacrée à l'identification des lésions et des zones nécrotiques ainsi que des tumeurs bénignes et malignes. De plus, l'imagerie TEP-TDM est plus susceptible de détecter les métastases hépatiques des tumeurs stromales et est plus précise que la seule imagerie TDM.

Ainsi, la TEP combinée à la TDM peut faciliter le diagnostic des lésions hépatiques. Des études ont vérifié précédemment que la sensibilité et la valeur positive prévue de la TEP au 18F-FDG atteignaient respectivement 86 % et 98 %, et qu'elle surpassait la TDM pour prédire la réponse précoce au traitement des tumeurs récurrentes ou métastasées.[87]

Dans notre série, L'IRM abdominale et le PET-scan n'avaient été réalisés chez aucun des patients .

C – Explorations digestives :

1– L'endoscopie :

Rarement utilisée pour diagnostique d'une tumeur stromale de l'intestin , elle est surtout utile pour les GIST à localisation gastrique lorsqu'elles sont symptomatiques s'expriment principalement par un saignement gastro- intestinal. De ce fait, elle sont souvent découvertes lors d'une endoscopie digestive haute.

L'endoscopie n'avait pas été réalisée chez nos patients

2–Opacifications digestives :

Les opacifications digestives ne sont plus des examens à faire dans un but diagnostique, leur indication reste très limitée aujourd'hui en présence de la TDM abdominale .

Dans notre série, un de nos patients avait bénéficié d'un FOGD qui était normale.

3-Vidéo-capsule endoscopique :

L'utilisation de la vidéo-capsule endoscopique a révolutionné la stratégie diagnostique et thérapeutique des pathologies de l'intestin grêle et en particulier des tumeurs. Jusqu'à présent, les études concernant l'intestin grêle étaient rares, les données de la littérature portant sur les tumeurs étaient encore plus rares et ces informations sous estimaient nettement leur incidence réelle.

Dans une étude à la faculté de médecine Nancy portant sur 243 patients , afin d'évaluer le rendement diagnostique de La vidéo-capsule endoscopique dans le diagnostic des tumeurs de l'intestin grêle , a montré une incidence bien plus élevée que ce que l'on pensait jusqu'alors et un rendement diagnostique de la VCE supérieur à toutes les autres explorations qu'elles soient radiologiques ou endoscopiques et en particulier pour des petites tumeurs de moins de 1 cm. [89]

la vidéo-capsule endoscopique n'avait pas été réalisée chez nos patients.

5- ETUDE ANATOMOPATHOLOGIQUE :

Le diagnostic d'une tumeur stromale de l'intestin grêle *repose principalement sur une analyse histologique associée à une étude immunohistochimique.*

L'étude anatomopathologique de la tumeur permet également d'évaluer le potentiel évolutif et de malignité d'une tumeur stromale, ainsi que d'orienter la prise en charge thérapeutique.

A – Macroscopie :

Sur le plan anatomopathologique, les GIST se développent dans l'épaisseur de la paroi digestive à partir de la couche musculuse. Leur croissance est fréquemment exophytique (vers la cavité abdominale) mais elle peut être endophytique (vers la lumière digestive) ou encore mixte, prenant alors un aspect en « iceberg » ou « sablier » [8].

La taille tumorale est considérée comme un facteur pronostique majeur et permet en association avec d'autres critères, une estimation du risque de malignité [90].

Dans l'étude de Hôpital et institut du cancer Pékin, Chine : la taille de la tumeur a également montré une tendance à augmenter de 7,41 cm dans le duodénum et 8,14 cm dans le jéjunum à 9,77 cm dans l'iléon. Comme la taille importante de la tumeur et le nombre élevé de mitoses sont des facteurs de pronostic défavorables indépendants , *cette tendance de la taille de la tumeur suggère une catégorie de risque plus élevée pour les GIST iléaux.*[44]

Dans d'autres rapports, la taille des GIST dans le duodénum avait tendance à être plus petite que celle des autres sites de l'intestin grêle. [44]

Dans notre série, la taille moyenne de la tumeur était 6,5 cm , avec des extrêmes allant de 4cm à 10 cm , 3 patients présentaient une tumeur mesurant (< ou =5 cm) , 2 cas présentaient une tumeur mesurant entre 5 et 10 cm, et un seul cas une tumeur (> ou = 10 cm).



Figure 16 : pièce de résection duodéno-jéjunale, montrant une tumeur ombiliquée de 2,4cm de diamètre. [91]



Figure 17 : Aspect macroscopique d'une tumeur stromale duodeno-jéjunale : la tranche de section, il s'agit d'une lésion pariétale de 4x3,5 cm, de coloration grisâtre au niveau central et rougeâtre en périphérie, qui repousse la muqueuse en provoquant des phénomènes d'ombilication.[91]

B – Microscopie optique :

Microscopiquement, il existe 3 catégories principales de GIST [6,76,92,93] :

- le type à cellules fusiformes. Il représente 70 à 80 % des GIST.
- le type épithélioïde représente 20 à 30 %.
- le type mixte représente moins de 10 %.

Le type à cellules fusiformes est constitué de cellules fusiformes uniformes avec un cytoplasme éosinophile souvent fibrillaire et un noyau ovoïde, régulier, à chromatine souvent vésiculaire. Les cellules sont arrangées en courts faisceaux enchevêtrés ou tourbillonnants (figure 18) [6,93].

Le type épithélioïde est constitué de cellules arrondies avec un cytoplasme d'aspect éosinophile ou clair et un noyau ovoïde ou rond à chromatine vésiculaire. Les cellules tumorales ont souvent tendance à avoir un arrangement imbriqué (figure 19).

Le type mixte correspond à une association de cellules fusiformes et de type épithélioïde, soit en zones bien distinctes, soit de manière entremêlée (figure 20).

Dans 10 à 20 % des cas (type fusiforme et épithélioïde) on peut observer des structures fibrillaires très éosinophiles appelées fibres skénoïdes correspondant à des globules de collagène intracellulaire [93].

L' étude histologique permet également d'évaluer le potentiel évolutif de la tumeur en précisant le caractère sain ou infiltré des marges de résection, l'envahissement de la muqueuse, la présence ou non de nécrose, la densité cellulaire et l'activité mitotique.

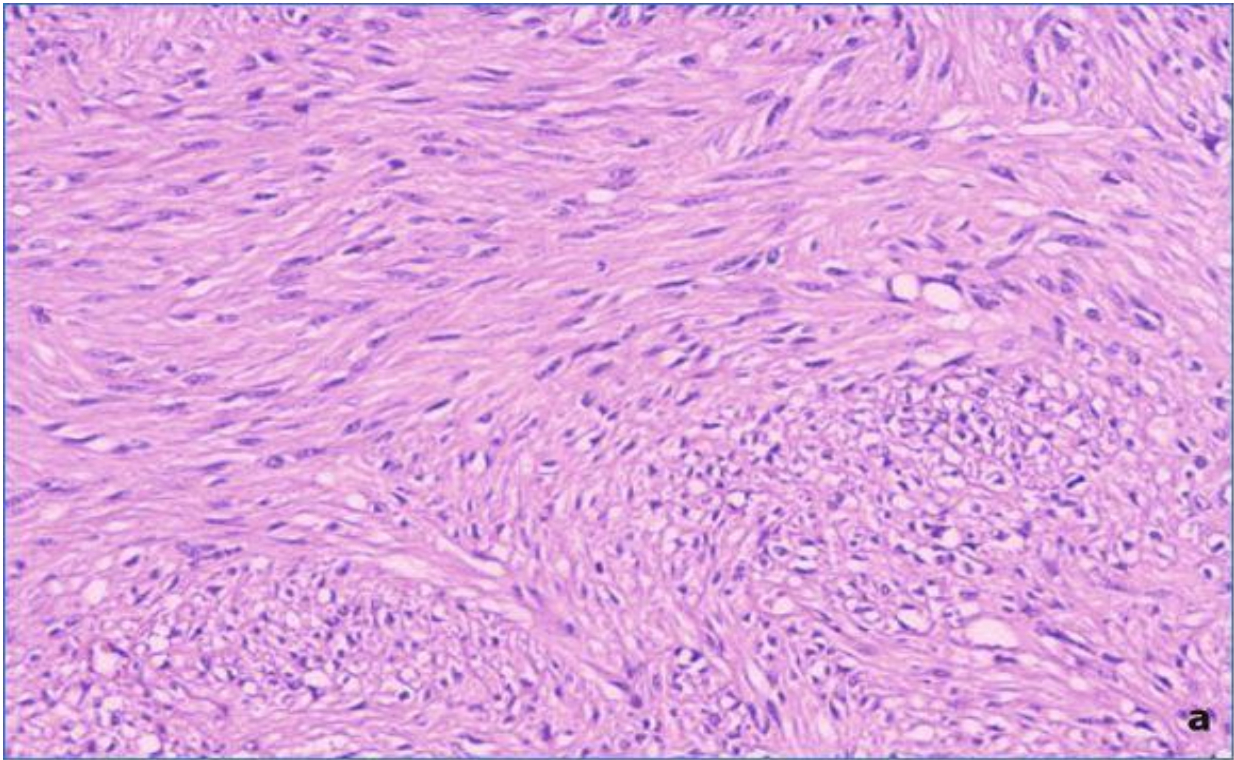


Figure 18 : type à cellules fusiformes [76].

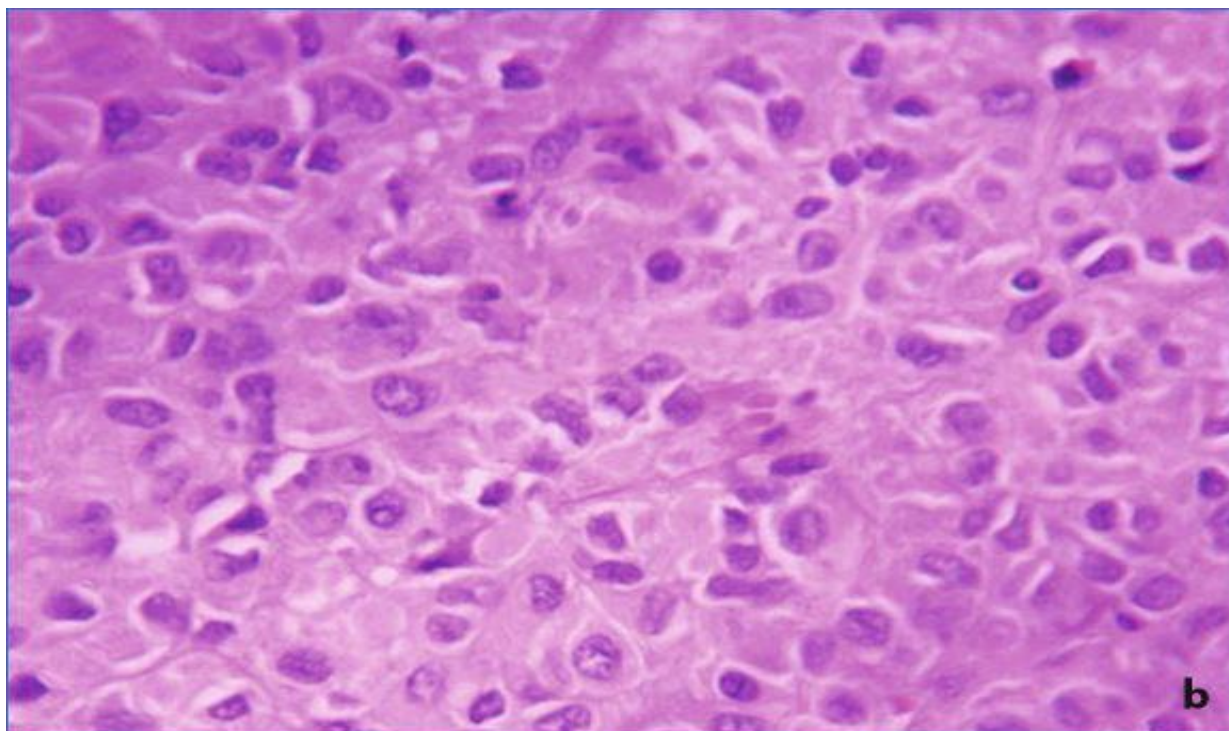


Figure 19 : type épithélioïde [76].

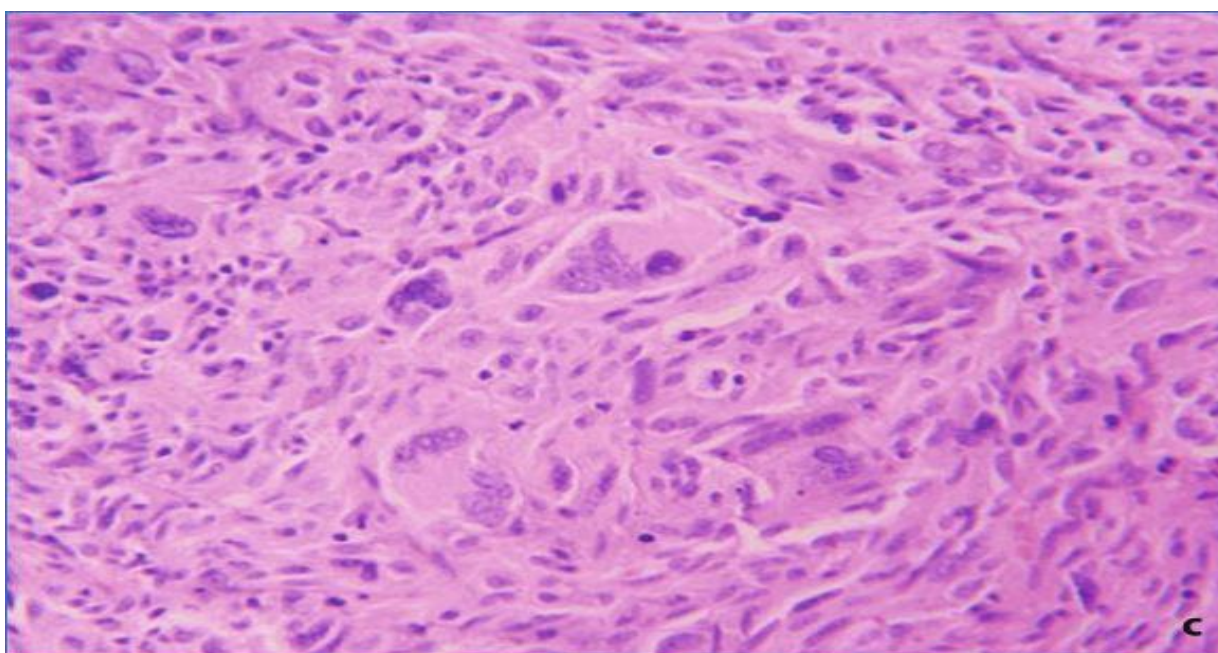


Figure 20 : Type mixte [76].

Dans une étude sur les caractéristiques des tumeurs stromales de l'intestin grêle en Chine[94], a propos de 75 cas colligés, l'étude anatomopathologique a montré que :

- *73 des 75 cas étaient de type cellules fusiformes,*
- *2 cas étaient de type cellules épithéliales fusiformes.*

Dans notre série, tous les cas étaient de type cellules fusiformes. Ce qui concorde avec la littérature.

C – Immuno-histochimie :

Même si l'étude histologique permet de suspecter le diagnostic des tumeurs stromales de l'intestin grêle, par la mise en évidence de la morphologie de la lésion, certaines tumeurs telles que les léiomyomes et schwannomes pouvant être confondues histologiquement avec les tumeurs stromales gastro-intestinales, seul l'étude immunohistochimique permet de confirmer ou d'éliminer le type de la tumeur.

Le marqueur de référence est la protéine KIT (CD117), positive dans 95 % des GIST. D'autres marqueurs sont également recommandés dans le but d'étayer le diagnostic, notamment en cas de négativité : DOG-1, CD34, desmine, h-caldesmone, protéine S100 [7].

1-Le CD 117 :

Le CD117, également connu sous le nom de protéine KIT ou encore c-Kit, est maintenant reconnu comme marqueur de référence dans la confirmation du diagnostic, présent dans 95 % des GIST [7].

Dans les GIST, le gène KIT est le siège de mutations responsables d'une activation spontanée de la protéine KIT indépendamment de sa liaison avec son ligand spécifique. Ce mécanisme induit une prolifération cellulaire incontrôlée et l'inhibition de la mort programmée des cellules par apoptose [96].

Ce marqueur n'est pas spécifique des GIST et différentes cellules normales expriment la protéine KIT (mélanocytes, mastocytes, cellules germinales, érythrocytes), mais les seules cellules positives dans la paroi digestive sont les rares mastocytes et les cellules de Cajal [97]. D'autres tumeurs peuvent exprimer la protéine KIT tel que les mélanomes (et notamment ses métastases), les angiosarcomes, les sarcomes d'Ewing, les neuroblastomes, les sarcomes myéloïdes, les séminomes ou le carcinome pulmonaire à petites cellules [40].

Il est donc important d'interpréter la positivité du CD117 en tenant compte des critères cliniques, macroscopiques et histologiques de la tumeur.

Le marquage positif est habituellement cytoplasmique, intense et diffus avec un renforcement membranaire, concernant l'ensemble des cellules tumorales (figure 21). Dans certains cas, le marquage cytoplasmique peut être en grains périnucléaires (« dot-like » ou de « type golgien ») (figure 22) [6,76]. L'intensité de ce marquage et son caractère hétérogène ne semblent pas avoir de signification pronostique [98].

Les GIST négatives au CD117 sont plus fréquemment retrouvées dans le cas des mutations du gène PDGFRA [99] et le diagnostic formel pourra être établi par la recherche de mutations des gènes KIT et PDGFRA.

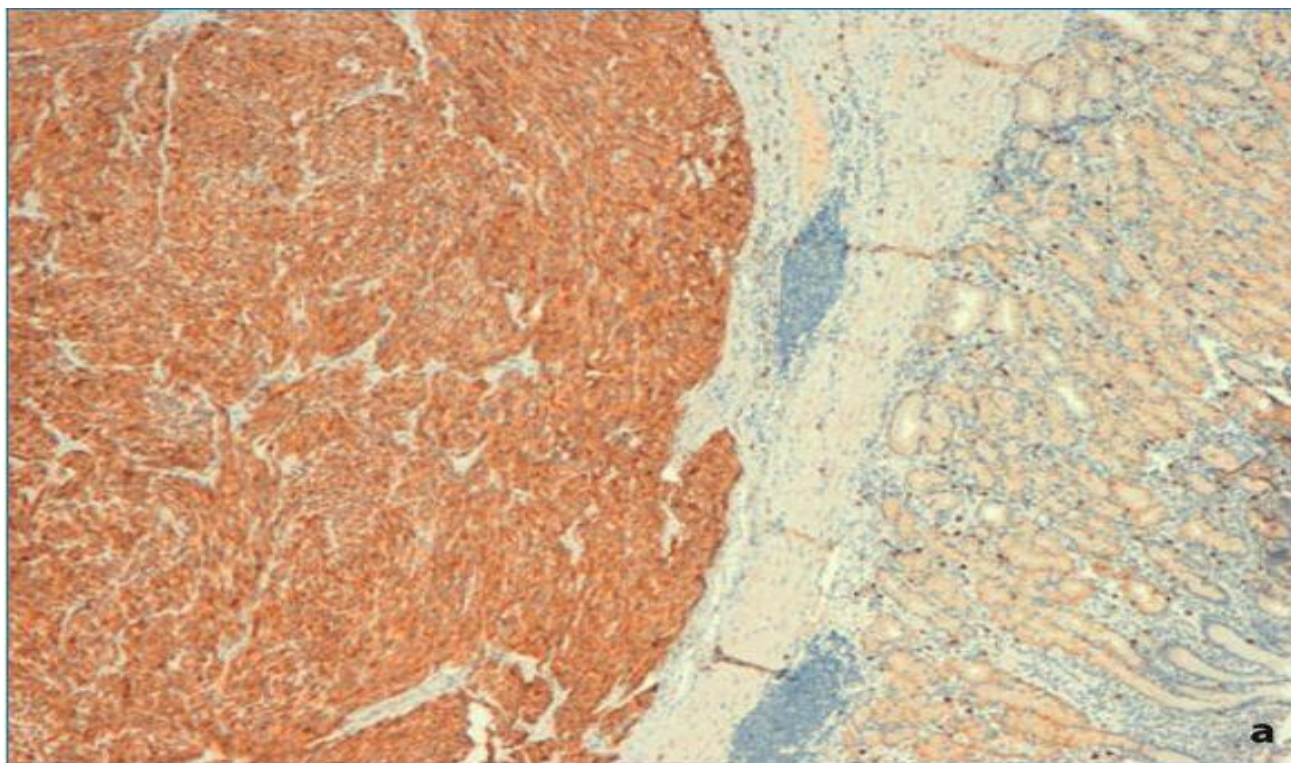


Figure 21 : Marquage cytoplasmique intense pour le CD117 sur des cellules de type fusiforme [76].

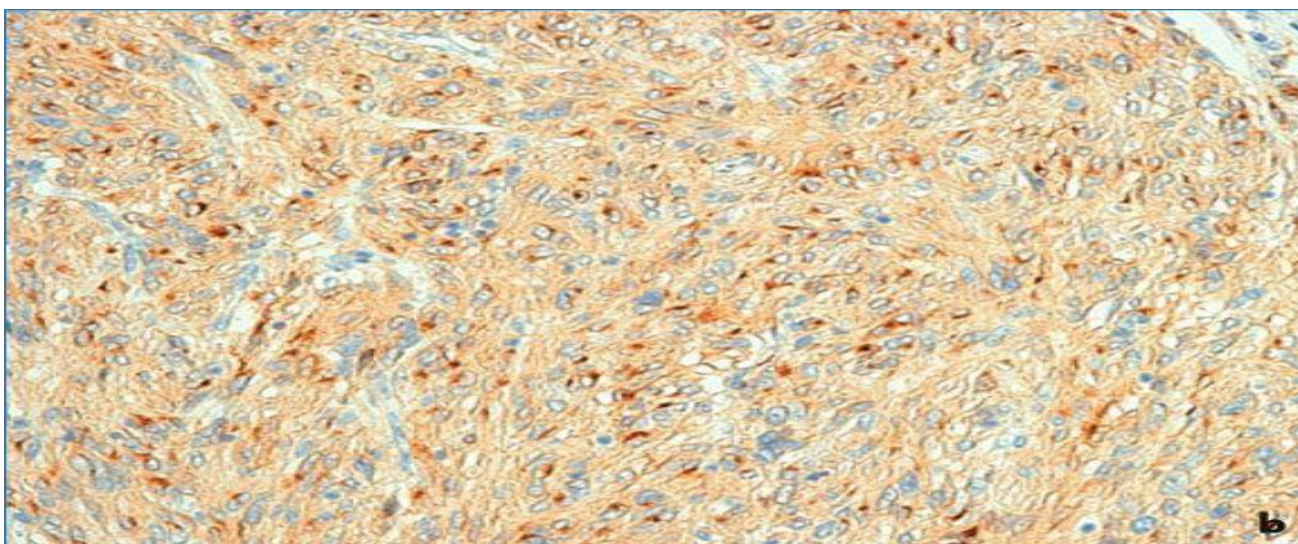


Figure 22 : Marquage de type « dot-like » pour le CD117 [76].

2-Le CD 34 :

Retrouvé positive dans seulement 50 % des tumeurs stromales de l'intestin grêle, elle est fréquemment retrouvée dans les GIST gastriques, oesophagiennes et rectales[40].

La protéine CD34 a été l'un des premiers marqueurs diagnostiques des GIST. Sa sensibilité est inférieure à celle du CD117 [100].

C'est une glycoprotéine transmembranaire normalement exprimée par les progéniteurs des cellules hématopoïétiques, les cellules endothéliales, certaines cellules fibroblastiques du derme ainsi que certaines cellules interstitielles de Cajal [97].

3-Le DOG-1 :

Le DOG-1 est un marqueur de découverte récente correspondant à une protéine de canaux chlorure [76]. Il est très sensible et spécifique pour le diagnostic des GIST et présent dans plus de 95 % des cas, indépendamment du type de mutation (KIT ou PDGFRA) [101].

Dans une étude portant sur 1168 GIST, une négativité à la fois pour le DOG-1 et le CD117 était observée dans seulement 2,6 % des cas [102]. Le DOG-1 a ainsi permis la confirmation du diagnostic dans environ 30 % des cas où le CD117 était négatif.

Il constitue donc en association avec le CD117 un excellent marqueur diagnostique des GIST et il est possible qu'il finisse par supplanter le CD117 comme marqueur de référence [7,76].

Il est suggéré d'associer CD117 et DOG1 pour la coloration immunohistochimique en vue du diagnostic des GIST, ce qui peut augmenter le taux de diagnostic des GIST.[103]

4–Autres marqueurs :

D'autres marqueurs moins indispensables peuvent permettre d'étayer le diagnostic des tumeurs stromales de l'intestin grêle ou d'orienter vers un diagnostic différentiel.

- *L'actine musculaire lisse :*

L'actine musculaire lisse est un marqueur des cellules musculaires lisses .
La positivité est plus fréquente pour les tumeurs stromales de l'intestin grêle [6,90].
Son expression est souvent corrélée à celle du CD34 [6].
Le marquage de l'actine musculaire lisse peut permettre dans certains cas d'étayer le diagnostic de la tumeur.

- *La desmine :*

La desmine est un filament intermédiaire, exprimé par les cellules musculaires lisses, les cellules musculaires striées et les cellules myocardiques. Elle est exprimée dans moins de 5 % des GIST et sa positivité est focale.
Un diagnostic différentiel des GIST est à envisager lorsque la desmine est fortement exprimée par les cellules tumorales [6,90].

- ***La h-caldesmone :***

La h-caldesmone est une protéine associée à l'actine qui est retrouvée dans 80 % des cas. Elle est fortement exprimée par les tumeurs musculaires lisses (léiomyomes et léiomyosarcomes) [6].

L'association d'une forte positivité de la h-caldesmone, de l'actine musculaire lisse et de la desmine oriente vers un diagnostic de tumeur musculaire lisse et doit faire reconsidérer le diagnostic .(tableau 5).

- ***La protéine S-100 :***

Environ 5 % des GIST expriment la protéine S-100 (PS-100) de manière focale. Il s'agit d'une protéine de cellules nerveuses [104]. Son expression peut être cytoplasmique ou nucléaire mais sa positivité reste de faible intensité. Lorsque le marquage est intense et diffus, le diagnostic de GIST doit être reconsidéré et il convient notamment d'évoquer un schwannome ou une métastase de mélanome malin [6,90].

Dans une étude sur les caractéristiques des tumeurs stromales de l'intestin grêle en Chine[94], a propos de 75 cas colligés :

- *Les 75 cas étaient tous positifs pour le récepteur de la tyrosine CD117,*
- *74 des 75 cas étaient positifs pour le DOG-1,*
- *47 des 75 cas étaient positifs pour l'antigène des cellules souches hématopoïétiques CD34.*

Selon les données de la littérature, on peut conclure que l'association CD117 et DOG1 pour la coloration immunohistochimique permet de poser le diagnostic d'une tumeur stromale de l'intestin grêle.

Dans notre série, tous les cas étaient positifs pour la tyrosine CD117 et le DOG-1, 3 cas étaient positifs pour le CD34 . Ce qui concorde avec la littérature.

Le S100 a été réalisé chez un seul patient , revenu négatif.

Le reste des marqueurs n'ont pas été réalisés.

D- Biologie moléculaire :

Les GIST sont caractérisées par la présence de mutations intéressant les gènes KIT et PDGFRA (Platelet-Derived Growth Factor Receptor Alpha) présents sur le chromosome 4. Ces gènes codent pour des protéines appartenant à la famille des récepteurs trans-membranaires tyrosine kinase essentiellement constituée de récepteurs pour des facteurs de croissance.

Les mutations des gènes KIT ou PDGFRA sont responsables d'une surexpression et d'une activation du récepteur indépendamment de la liaison à son ligand. Les mutations de ces deux gènes sont exclusives l'une de l'autre [6,105].

Dans 80 à 85 % des cas il s'agit d'une mutation du gène KIT, alors que le gène PDGFRA est concerné dans environ 8 % des GIST. [105]

Au niveau du gène KIT, les mutations les plus fréquentes siègent au niveau de l'exon 11 (66,1% des GIST) qui code pour le domaine juxtamembranaire du récepteur. Des mutations de l'exon 9 sont retrouvées dans 13 % des cas et de manière plus fréquente dans les localisations intestinales. Les exons 13 et 17 du gène KIT sont plus rarement touchés (respectivement 1,2 % et 0,6 %) [105].

Les mutations du gène PDGFRA sont principalement retrouvées au niveau de l'exon 18 (6 % des GIST) et de l'exon 12 (1,5 %) [105] et environ 80 % des tumeurs stromales négatives pour le marquage au CD117 présentent une mutation de ce gène [40].

Pour environ 10 à 15 % des tumeurs stromales (« wild-type » GIST), aucune mutation des gènes KIT ou PDGFRA n'est identifiée [7]. Ces GIST sont fréquemment retrouvées dans les formes familiales et la neurofibromatose de type I, et correspondent à un groupe hétérogène où d'autres anomalies moléculaires sont souvent retrouvées.

Ces GIST « wild-type », différentes sur le plan clinique, moléculaire et pronostique ne répondent pas aux mêmes traitements et sont considérées comme une entité pathologique à part [106].

Le génotypage des GIST est actuellement recommandé à l'exception des GIST à très faible risque de récurrence[7].

Il permet non seulement de confirmer le diagnostic dans les cas où l'histologie est atypique ou lorsque l'immunohistochimie n'est pas contributive, mais a également un intérêt pronostique et d'orientation thérapeutique. Le type de mutation a en effet une influence sur le pronostic du patient et l'efficacité du traitement en situation adjuvante et métastatique [7].

E- Classification pronostique :

Deux principales classifications du risque ont été établies pour évaluer la probabilité de récurrence d'une tumeur stromale gastro-intestinale après résection chirurgicale : la classification Fletcher (ou NIH) et la classification Miettinen (ou AFIP).

Ces classifications ne prennent pas en compte une éventuelle rupture tumorale pré ou per-opératoire, traduisant un risque métastatique ou de récurrence élevé [7].

La classification Joensuu, plus récente, est dérivée de celle du NIH et permet d'intégrer ce risque lié à une rupture tumorale.

Une adaptation au système de classification TNM (Tumor, Node, Metastasis) a également été instaurée depuis 2010 mais reste actuellement moins utilisée en pratique que les classifications Miettinen ou Joensuu.

1-Classification selon Fletcher (ou NIH) :

Elle a été mise au point en 2002 lors d'un consensus organisé par le National Institute of Health (NIH) et permet de prédire le risque de récurrence ou de métastase d'une tumeur stromale gastro-intestinale primaire réséquée chirurgicalement. Elle ne s'applique pas aux tumeurs stromales gastro-intestinales déjà métastatiques au moment du diagnostic (ou lorsqu'il existe une perforation tumorale). Cette classification se base sur la taille de la tumeur et l'index mitotique (tableau 5) [92].

Risque	Taille de la tumeur*	Index mitotique**
Très faible	< 2 cm	< 5 / 50
Faible	2 – 5 cm	< 5 / 50
Intermédiaire	< 5 cm	6 – 10 / 50
	5 – 10 cm	< 5 / 50
Élevé	> 5 cm	> 5 / 50
	> 10 cm	Indifférent

Tableau 5 : Risque de récurrence selon Fletcher [92].

* Taille de la tumeur dans son plus grand diamètre.

** Nombre de mitoses pour 50 champs à fort grossissement (HPF).

2- Classification selon Miettinen (ou AFIP) :

La classification NIH a été affinée suite à des études rétrospectives réalisées en 2006 par Miettinen et al. de l'AFIP (Armed Forces Institute of Pathology) et portant sur plus de 1600 patients [36,40,41,42,52,62]. La classification AFIP s'appuie sur la précédente en prenant en compte la localisation de la tumeur dans l'évaluation du risque (tableau 6).

Paramètres de la tumeur		Risque de récurrence ou métastases	
Index* mitotique	Taille**	Jéjunum Iléon	Duodénum
≤ 5 / 50	≤ 2 cm	Aucun	Aucun
	> 2 et ≤ 5 cm	Faible	Faible
	> 5 et ≤ 10 cm	Modéré	Élevé
	> 10 cm	Élevé	Élevé
> 5 / 50	≤ 2 cm	Élevé ^[1]	ND ^[2]
	> 2 et ≤ 5 cm	Élevé	Élevé
	> 5 et ≤ 10 cm	Élevé	Élevé
	> 10 cm	Élevé	Élevé

Tableau 6 : Risque de récurrence selon Miettinen [26].

* Nombre de mitoses pour 50 champs à fort grossissement (HPF).

** Taille de la tumeur dans son plus grand diamètre.

1. Très faible nombre de cas.

2. ND : pas de données disponibles (aucun cas dans l'étude).

3-Classification TNM :

Même si la classification AFIP (selon Miettinen) reste actuellement la plus utilisée, celle-ci a été adaptée en 2010 par l'AJCC (American Joint Committee on Cancer), permettant une standardisation au système de classification TNM combiné à l'index mitotique. Elle n'intègre pas de nouvelles informations mais est applicable aux tumeurs stromales métastasées [107].

Définition T, N, M et de l'index mitotique pour les GIST [107] :

- **T : Tumeur initiale**
 - Tx : Non déterminé ou non évaluable.
 - T0 : Pas de tumeur primitive.
 - T1 : Tumeur ≤ 2 cm.
 - T2 : Tumeur > 2 et ≤ 5 cm .
 - T3 : Tumeur > 5 et ≤ 10 cm .
 - T4 : Tumeur > 10 cm .

- **N : Adénopathies**
 - Nx : Non déterminé .
 - N0 : Pas de métastase ganglionnaire .
 - N1 : Présence de métastase(s) ganglionnaire(s).

Les atteintes ganglionnaires étant exceptionnelles pour les tumeurs stromales de l'intestin, le statut est habituellement N0.

- **M : Métastases**
 - **M0** : Pas de métastase.
 - **M1** : Métastase(s) à distance.

- **Index Mitotique**
 - **Bas** : Inférieur ou égal à 5 / 50 (HPF) .
 - **Elevé** : Supérieur à 5 / 50 (HPF) .

Tumeurs stromales grêliques :

Stade	T	N	M	Index Mitotique
Stade I	T1 ou T2	N0	M0	Bas
Stade II	T3	N0	M0	Bas
Stade IIIa	T1	N0	M0	Elevé
	T4	N0	M0	Bas
Stade IIIb	T2	N0	M0	Elevé
	T3	N0	M0	Elevé
	T4	N0	M0	Elevé
Stade IV	-	N1	-	-
	-	-	M1	-

- **Stade I : Faible risque de récurrence après traitement chirurgical.**
- **Stade II : Risque de récurrence intermédiaire.**
- **Stade III : Risque élevé de récurrence.**
- **Stade IV : Maladie métastatique.**

Dans une étude sur les caractéristiques des tumeurs stromales de l'intestin grêle en Chine[94], a propos de 75 cas colligés : Sur les 63 cas qui ont fait l'objet d'un suivi postopératoire, les patients ont été divisés en deux groupes : groupe de résultats favorables (pas de récurrence, de métastases ou de décès après l'opération) et groupe de résultats défavorables (récurrence, métastases ou décès après l'opération).

Les patients dont l'issue était défavorable avaient un diamètre de tumeur plus important que les patients dont l'issue était favorable.[94]

Pour les patients présentant une issue défavorable, *un index mitotique > 5/50 de est significativement plus élevée que pour les patients présentant une issue favorable* . Il est intéressant de noter qu'après avoir été classé en 3 types de cellules selon la morphologie cellulaire, *le type de cellules épithélioïdes du fuseau n'est apparu que chez les patients ayant eu une issue défavorable.*[94]

Un diamètre de tumeur de 5,3 cm ou plus peut prédire l'issue défavorable postopératoire des patients atteints des tumeurs stromales de l'intestin grêle.[94]

Dans notre série, on a établi un grade tumoral selon la classification NIH, les résultats étaient :

un seul cas présentait un risque faible , avec une taille de la tumeur moins de 5 cm (4cm) et un et index mitotique moins de 5/50 HPF.

Le reste des cas présentaient un risque élevé.

TRAITEMENT

À l'heure actuelle, la résection chirurgicale et les médicaments à visée moléculaire sont les principales méthodes thérapeutiques pour traiter les GIST de l'intestin grêle. Ces dernières années avec la recherche, le traitement systématique préopératoire et l'endoscopie ont été utilisés pour le traitement des tumeurs stromales grêliques, ce qui a considérablement modifié la stratégie de traitement et le pronostic.[81]

1-TRAITEMENT CHIRURGICAL :

La résection radicale est actuellement le traitement privilégié des GIST de l'intestin grêle. La suffisance de la résection radicale est évaluée en fonction du statut limite et de la résection complète sans débordement ou rupture de la tumeur.[108,109]

Les tumeurs d'un diamètre supérieur ou égal à 2 cm présentent un potentiel de malignité. D'un point de vue oncologique, la résection limitée des GIST de l'intestin grêle est une approche chirurgicale idéale.[110]

La résection complète de la tumeur sans grandes marges ni ganglions lymphatiques, de larges marges de résection négatives et la prévention de la rupture de la tumeur et de l'hémorragie sont nécessaires. Avec le développement de la chirurgie laparoscopique, l'utilisation de la chirurgie laparoscopique dans les GIST de l'intestin grêle a augmenté. Actuellement, des études ont montré qu'il n'y avait pas de différence de pronostic statistiquement significative entre la chirurgie laparoscopique et la chirurgie ouverte.[111]

La chirurgie laparoscopique est comparable à la chirurgie ouverte et présente de nombreux avantages, notamment un faible taux de fissures tumorales, une durée opératoire courte, un temps de récupération précoce de la fonction intestinale et une douleur postopératoire moindre.[112]

Comme les études précédentes [113] , les études de Liao et al [109] ont démontré avec succès que la chirurgie laparoscopique était supérieure à la chirurgie ouverte en termes de temps de récupération postopératoire.

Actuellement, les lignes directrices du NCCN (National Comprehensive Cancer Network) recommandent l'utilisation de la chirurgie laparoscopique pour les GIST ne dépassant pas 5 cm [114].Mais les études de Liao et al ont démontré que la chirurgie laparoscopique devraient être envisagées lorsque la taille de la tumeur est inférieure à 10 cm. Ihn et al ont démontré que même une masse de 10 cm de diamètre peut être retirée par une incision inférieure à 6 cm.

Pour les patients présentant une marge de résection positive postopératoire (R1) après la résection complète des tumeurs localisés primaires (résection R0), les lignes directrices du NCCN ne recommandent pas une réopération, alors que les lignes directrices de l'ESMO (société européenne d'oncologie médicales) recommandent une réopération pour obtenir une résection R0.[115]

Cependant, la chirurgie laparoscopique nécessite une anastomose du tube digestif, et Liao et al [116] ont traité ce problème en utilisant un protecteur de plaie, ce qui permet non seulement de prévenir la contamination de la tumeur, mais aussi d'élargir l'incision de l'ombilic.

En raison de sa mobilité, l'intestin peut être placé sous une incision subumbilicale et anastomosé sous vision directe ou par une incision intraumbilicale. Cette méthode est capable de raccourcir la durée de l'opération, de réduire la courbe d'apprentissage de la chirurgie et de rendre la chirurgie laparoscopique facile à apprendre pour les chirurgiens. Elle réduit également la possibilité d'adhérence et de hernie incisionnelle[117].

La pathologie de la tumeur est le facteur clé de la rechute, et non la technique chirurgicale. Ainsi, si les patients n'ont pas de contre-indications à la chirurgie laparoscopique, celle-ci peut être une option de traitement pour les tumeurs de petite et moyenne taille[118].

Dans notre série , 5 cas ont bénéficié d'un traitement chirurgical , avec des limites de résection saines .

2-TRAITEMENT ADJUVNAT :

A-L'Imatinib (GLIVEC®) :

L'imatinib (mésilate d'imatinib) ou GLIVEC®, anciennement STU571, est un inhibiteur sélectif de protéines tyrosine kinases, principalement c-abl, bcr-abl, c-kit et PDGFR. Il agit avec la protéine par inhibition compétitive au niveau du site de fixation de l'ATP [119,120,121].

Il a au départ été utilisé avec de bons résultats dans le traitement de la leucémie myéloïde chronique par action sur la protéine tyrosine kinase issue du gène de fusion bcr-abl. Son indication a ensuite été élargie à d'autres tumeurs tel

que les tumeurs stromales gastro-intestinales en raison de son activité inhibitrice de la protéine KIT (anormalement exprimée et interagissant indépendamment de son ligand) [122,123].

Le GLIVEC[®] se présente sous la forme de comprimés de 100 ou 400 mg.

Dans notre série, 4 patients avaient bénéficié d'un traitement adjuvant par Imatinib.

B – Le Sunitinib (SUTENT[®]) [40,51,124] :

Le sunitinib est un inhibiteur de tyrosine-kinase agissant sur plusieurs récepteurs tyrosine kinase transmembranaires (KIT, VEGFR, PDGFR). Il peut être utilisé en seconde intention dans le traitement des GIST avancées en cas d'échec ou intolérance de l'imatinib.

Des études contre placebo ont montré un bénéfice significatif en terme de contrôle de la progression de la maladie et de survie avec une tolérance acceptable[125].

Le sunitinib semble également avoir un bénéfice supérieur chez les patients présentant des mutations au niveau des exons 9, 13 et 14 comparé aux mutations des exons 17 et 18 [51].

La posologie recommandée est de 50mg par jour 4 semaines sur 6 par voie orale, cependant une posologie de 37,5 mg par jour peut être une alternative.

C – Le Regorafenib (STIVARGA®) [51] :

Le regorafenib est un inhibiteur de plusieurs tyrosine-kinases incluant la protéine Kit. Son utilisation a récemment été approuvée chez les patients présentant une tumeur stromale non résecable ou métastatique après échec ou intolérance des traitements par imatinib et sunitinib.

La posologie recommandée est de 160 mg par jour 3 semaines sur 4 par voie orale. La tolérance au traitement apparaît moins bonne que pour l'imatinib et le sunitinib.

D – Autres molécules :

D'autres options thérapeutiques tel que le Sorafenib (NEXAVAR®), le Pazopanib (VOTRIENT®) ou le Ponatinib (ICLUSIG®) existent mais sont en phase d'essai clinique. Les patients présentant une progression malgré un traitement de 3ème ligne par regorafenib peuvent être inclus dans ces essais cliniques [51].

Le **nivolumab** est un anticorps monoclonal qui se fixe au récepteur de la programmed cell death 1 (PD1) et le bloque. Il est utilisé contre certains cancers. A cette date, le nivolumab est utilisé pour traiter les personnes souffrant : d'un mélanome : il est utilisé seul ou avec un autre médicament anticancéreux.[126]

L'**ipilimumab** (commercialisé sous le nom de **Yervoy**) est un anticorps monoclonal utilisé dans le traitement du mélanome. C'est un anticorps inhibiteur

du point de contrôle CTLA-4 des lymphocytes T, point de contrôle qu'activent certains cancers pour diminuer l'efficacité du lymphocyte.[127]

3 – Autres traitements [119] :

1 – La chimiothérapie systémique :

La chimiothérapie systémique, même en situation palliative n'a que peu d'intérêt en raison d'une grande chimiorésistance des tumeurs stromales.

2 – La radiothérapie :

La radiothérapie est inefficace dans le traitement des GIST métastatiques mais peut être utilisée à visée symptomatique dans certains cas de tumeurs fixées, responsables de douleurs ou hémorragiques.

La thérapie adjuvante est un traitement alternatif pour les GIST inopérables. Le mésylate d'Imatinib est actuellement reconnu comme le premier choix de traitement adjuvant pour les GIST. L'imatinib est une petite molécule inhibitrice de la tyrosine kinase (TKI), qui peut inhiber spécifiquement le KIT, le PDGFRA et le BCL- α , réduisant ainsi de manière significative le taux de rechute, améliorant le taux de survie et ralentissant la progression de la maladie. La taille, le site et la fissure de la tumeur sont les indicateurs pronostiques indépendants les plus importants pour la survie sans rechute des GIST. Il a été démontré que toutes les GIST de 3 cm de taille, de localisation de l'intestin grêle se portent bien en cas de traitement adjuvant par l'imatinib[128].

Chez les patients présentant une mutation précoce de l'exon 11, de faibles doses d'imatinib sont suffisantes [129]. Même après l'achèvement du traitement adjuvant par l'imatinib, ce dernier reste efficace en cas de rechute des GIST [130].

Bien que les GIST répondent au départ de façon louable à l'imatinib, presque tous les patients atteints de GIST finissent par générer une résistance à ce traitement. L'Agence européenne des médicaments (EMA) et la FDA ont approuvé le sunitinib comme traitement de deuxième ligne pour les GIST, les patients prenant 50 mg une fois par jour pendant quatre semaines et prenant deux semaines de repos.[131]

Gronchi et ses collègues ont conclu que la thérapie adjuvante au sunitinib était le traitement préféré pour les mutations de l'exon 9 du CD117 et les GIST WT. Ramaswamy et ses collègues ont trouvé un taux de survie global de 38 mois pour les mutations de l'exon 9 de CD117 et de 66 mois pour les mutations de l'exon 11 de CD117.[131]

Le sunitinib est utilisé comme traitement adjuvant pour les patients présentant des mutations de l'exon 13 ou 14, tandis que le ponatinib est appliqué à la thérapie adjuvante avec les mutations de l'exon 17. Cependant, ses effets secondaires nécessitent des études plus approfondies.[132]

Le regorafenib est un inhibiteur oral de kinases multiples autorisé par la FDA et l'EMA pour traiter les patients atteints de GIST qui ne peuvent pas être réséqués ou qui sont métastasés après une inefficacité ou une tolérance à l'imatinib et au sunitinib.[133]

Dans une étude existante, il a été constaté que l'ipilimumab et le nivolumab pouvaient également traiter les patients atteints de GIST résistantes aux TKI ou non résécables, et que ces médicaments pouvaient réduire la taille de la tumeur de 40 %.[134]

4- TRAITEMENT NÉO-ADJUVANT :

Le traitement systémique préopératoire couvre le traitement néoadjuvant et le traitement préopératoire de réduction de la tumeur.

Le traitement de réduction des tumeurs est considéré comme un nouveau traitement pour les tumeurs malignes non résécables. La combinaison de l'imatinib et de la résection chirurgicale est devenue une approche essentielle pour traiter les tumeurs avancées. Il y a eu de rares preuves d'essais cliniques pour le traitement néoadjuvant à l'imatinib .[135]

La praticabilité du traitement néoadjuvant à l'imatinib semble être fortement soutenue par les résultats des essais cliniques. Les lignes directrices du NCCN proposent le traitement par l'imatinib néoadjuvant pour diminuer la taille des tumeurs préopératoires afin de rendre la résection chirurgicale plus sûre et de diminuer plus efficacement la marge de résection, en particulier pour les grosses tumeurs primaires ou les tumeurs situées à un niveau inférieur des patients qui nécessitent une chirurgie importante ou qui doivent sacrifier une grande quantité de tissu sain.

Fiore et al [136] ont conclu que l'utilisation préopératoire de l'imatinib pour les patients à haut risque ou les patients nécessitant une intervention chirurgicale importante permettait d'obtenir de meilleurs résultats. La survie après trois ans était de 77 % du traitement initial par l'imatinib.

Eisenberg et al [135] ont évalué la fiabilité et l'efficacité du traitement néoadjuvant à l'imatinib chez les patients présentant des GIST primaires à TK positif ou des métastases/réchutes chirurgicales de GIST. Les études existantes ont indiqué

que l'imatinib est administré en préopératoire pendant une période allant de quelques jours à plus d'un an [137].

L'imatinib est un inhibiteur cellulaire qui prend du temps pour réduire la taille de la tumeur. Par conséquent, pour être efficace, l'imatinib doit être administré pendant une période plus longue que la chimiothérapie néoadjuvante habituelle pour les cancers.

Tirumani et al [138] ont constaté que la réponse optimale du traitement néoadjuvant par l'imatinib se produisait à 28 semaines, et que le plateau de réaction se produisait à 34 semaines. Ils considèrent que deux à trois mois de traitement néoadjuvant sont trop courts pour réduire efficacement la taille de la tumeur pour le traitement par l'imatinib. Pour une efficacité adéquate, l'imatinib doit être employé au moins six mois avant l'intervention chirurgicale. De même, les études de Demetri et al [139] ont montré que la durée optimale de l'imatinib avant l'intervention chirurgicale est de six à douze mois pour obtenir les meilleurs résultats.

Cependant, il existe des risques associés à un traitement prolongé qui peut entraîner une nécrose de la tumeur, des changements kystiques, une rupture et une hémorragie.

Kang et al. [140] ont fourni l'information importante selon laquelle le traitement néoadjuvant par l'imatinib pourrait être envisagé avec des exposants de caryokinèse élevés ou des tumeurs de grande taille pour diminuer le risque de complications peropératoires, y compris la fissuration de la tumeur.

La durée avant la chirurgie pour les patients recevant de l'imatinib doit être compatible avec la réponse clinique optimale. L'intervention chirurgicale doit être exécutée avant que les patients ne développent une résistance à l'imatinib.

Dans l'essai B2222 (étude réalisée en 2002 par Demetri, elle a inclut 147 patients avec une GIST non résécable ou métastatique), la moitié des patients ont développé une évolution tumorale dans les deux ans suivant le début du traitement par l'imatinib.[141] Le traitement chirurgical doit être évité si l'imatinib a été utilisé pendant plus d'un an. L'opération est d'une grande importance pour contrôler la maladie pendant le traitement à l'imatinib.

Selon les rapports pertinents, le temps de réponse médian des patients présentant une efficacité supérieure à la réponse partielle était de 2,7 mois, et le temps de réponse médian de 75% des patients était de 5,3 mois [138].

Pour la période de traitement applicable du traitement néoadjuvant par l'imatinib pour les GIST avancées, les preuves sont insuffisantes. Raut et al [142] ont montré que les patients atteints d'une maladie stable présentaient une survie de 80 % à 12 mois, dont 33 % ne présentaient qu'une progression limitée et 0 % une progression importante.

5- Traitements locaux peréchoendoscopiques et percutanés

radioguidés :

Avec le développement des études sur les tumeurs stromales de l'intestin grêle, l'ablation par radiofréquence guidée par tomodensitométrie peut être une option pour les patients dont les tumeurs ne peuvent pas être enlevées chirurgicalement, en plus de la chirurgie et de la thérapie ciblée.

Gunter et al. [144] ont signalé qu'un patient masculin d'âge moyen chez qui on avait diagnostiqué des GIST avec des contre-indications chirurgicales avait subi une ablation de tumeur guidée par l'écho-endoscopie et avait démontré une rémission complète de la tumeur après un suivi de deux ans. L'utilisation croissante de l'écho-endoscopie pour les GIST a permis de mieux comprendre l'étiopathogénèse des GIST et de différencier avec précision les GIST des autres tumeurs sous-muqueuses. Bien que la chirurgie soit préférable, un endoscopiste expérimenté peut travailler avec le chirurgien.

SURVEILLANCE :

A – Après traitement chirurgical :

Toutes les directives de pratique clinique contiennent une politique de suivi basée sur un consensus d'experts. Toutefois, les recommandations de suivi diffèrent sur certains points entre les directives du NCCN, de l'ESMO, du Japon et d'autres pays. Une faible charge tumorale est associée à un meilleur pronostic. Les objectifs du suivi après une chirurgie complète peuvent être la détection précoce et le traitement des rechutes [145].

La tomodensitométrie abdominale et pelvienne avec produit de contraste est suffisante pour le suivi conventionnel des patients atteints de GIST de l'intestin grêle, car les métastases en dehors de l'abdomen sont très rares.

L'imagerie par résonance magnétique est une alternative à la tomodensitométrie, en particulier chez les jeunes patients. La fréquence de l'imagerie doit être ajustée en fonction du risque de récurrence et du moment et des conditions du traitement [146].

La stadification des risques des NIH, de l'Institut de pathologie des forces armées ou des NIH modifiés doit être effectuée lorsque le risque de récurrence est estimé après l'opération. *Un scanner abdominal annuel pendant 5 ans après l'opération est considéré comme suffisant pour la plupart des patients présentant un risque de récurrence inférieur à un niveau intermédiaire* [145].

Les compromis entre la détection précoce de la récurrence et l'exposition cumulative aux rayonnements provenant du TDM répétées doivent être envisagés pour les patients présentant un risque très faible.

Le risque de récurrence après l'intervention chirurgicale est le plus élevé pendant les premières années suivant l'intervention et diminue progressivement par la suite, et les patients traités par un traitement adjuvant à l'imatinib sont à faible risque lorsque l'imatinib est actif. Cependant, leur risque de récurrence augmente considérablement au cours des premières années suivant l'arrêt du traitement adjuvant par l'imatinib [147].

Ainsi, pour les patients à haut risque traités avec un traitement adjuvant, *une imagerie de suivi peut être effectuée à 6 mois d'intervalle pendant le traitement, tous les 3-4 mois pendant les 2 premières années après l'arrêt du traitement adjuvant, puis tous les 6-12 mois pendant 10 ans après l'intervention chirurgicale* [145]. Lorsque les patients ne bénéficient pas d'un traitement adjuvant, un intervalle de 3-4 mois entre les études d'imagerie peut être recommandé au cours des premières années suivant l'intervention chirurgicale.

B – Après traitement par imatinib :

L'évaluation de la réponse est parfois difficile, en particulier dans les premières et les dernières phases du traitement.

Les effets de l'imatinib peuvent se manifester par un rétrécissement de la tumeur et une diminution de la densité du scanner en présence d'une augmentation du contraste [148]. En principe, il est conseillé d'évaluer la réponse aux Inhibiteurs de la tyrosine kinase selon les critères d'évaluation de la réponse dans les tumeurs solides [149].

Dans certains cas, cependant, la taille de la tumeur peut augmenter malgré une diminution de la densité de la tumeur et une amélioration symptomatique substantielle après le traitement par l'imatinib ; cette augmentation est associée à une diminution progressive ultérieure de la taille et à une stabilisation durable de la maladie. Ainsi, des critères modifiés d'évaluation de la réponse à la tomодensitométrie pourraient être applicables au traitement par l'imatinib [148]. Cela n'est pas toujours vrai pour le sunitinib et le regorafenib [150].

La progression de la maladie peut se présenter sous la forme de nouvelles lésions, d'une augmentation significative (plus de 10 %) de la taille des tumeurs existantes ou de l'apparition de petits nodules intratumoraux avec augmentation du contraste, même si la taille globale de la tumeur ne change pas [151].

Bien que des données concluantes manquent concernant l'intervalle de surveillance optimal pendant le traitement par l'imatinib, un suivi par tomодensitométrie tous les 3 à 6 mois semble raisonnable. Lorsqu'une progression est suspectée, la fréquence d'imagerie doit être augmentée, et l'imagerie par résonance magnétique ou l'échographie avec amélioration du contraste peuvent être considérées comme une mesure d'évaluation alternative.

La tomographie par émission de positrons (TEP) au [18F]Fluoro-2-deoxy-2-D-glucose est révélée très sensibles dans l'évaluation précoce de la réponse tumorale ou dans la prédiction précoce de la réponse (par exemple, traitement préopératoire). Cependant, une petite proportion des tumeurs stromales gastro-intestinales (10-20 %) n'a pas d'absorption de fluorodésoxyglucose [18F] et cette modalité n'est pas toujours remboursée dans l'évaluation de la réponse.

Dans notre série, trois patients avaient fait l'objectif d'une surveillance clinique et radiologique trimestrielle, un seul patient est décédé, et deux patients ont été perdus de vue.

Les trois patients surveillés étaient en rémission complète , sans progression tumorale ou complication.

CONCLUSION :

Les tumeurs stromales sont des tumeurs rares mais restent les tumeurs mésoenchymateuses les plus fréquentes du tube digestif, rencontrées tout le long du tractus digestif depuis l'œsophage à l'anus.

La mise en évidence de la surexpression de la protéine KIT par des techniques immunohistochimiques a grandement contribué à l'amélioration de la démarche diagnostique, et l'analyse anatomopathologique de la tumeur permet actuellement un diagnostic de certitude.

La localisation intestinale est la deuxième localisation la plus fréquente des GIST, après l'estomac qui est la localisation la plus fréquente .

Les tumeurs stromales de l'intestin grêle étant souvent asymptomatiques ou responsables de symptômes peu spécifiques, leur découverte se fait parfois dans un contexte de complications, nécessitant une prise en charge en urgence. Même si celles-ci restent rares, certaines d'entre elles entraînent un pronostic péjoratif en raison d'une rupture tumorale.

Plusieurs autres critères, dont notamment la taille de la tumeur, l'index mitotique , permettent une évaluation du risque de récurrence ou d'évolution métastatique, et d'orienter la décision thérapeutique.

La prise en charge s'appuie sur une approche pluridisciplinaire et repose principalement sur la chirurgie (la chirurgie laparoscopique et la chirurgie ouverte),

qui constitue le seul traitement potentiellement curatif, ainsi que sur l'imatinib, un inhibiteur de la tyrosine kinase.

l'imatinib a un intérêt dans le traitement adjuvant et néoadjuvant de ces tumeurs, adjuvant en diminuant de manière significative le nombre de récurrences et permettant une stabilisation de la maladie, et néoadjuvant dans le traitement de réduction des tumeurs, ce dernier est considéré comme un nouveau traitement pour les tumeurs malignes non résectables

La durée optimale du traitement par imatinib en situation adjuvante reste cependant encore à préciser en raison de récurrences parfois tardives, même pour des tumeurs de faible malignité. En cas de traitement néoadjuvant l'intervention chirurgicale doit être exécutée avant que les patients ne développent une résistance à l'imatinib, la durée optimale du traitement est entre 6 et 12 mois.

Un autre problème majeur altérant le pronostic de ces tumeurs est celui du développement de résistances à l'imatinib.

Les recherches portant sur d'autres possibilités thérapeutiques ainsi que la poursuite des études concernant les deux principaux gènes en cause (KIT et PDGFRA) devraient permettre dans les prochaines années de proposer un traitement adéquat en fonction du profil mutationnel de la tumeur.

RÉSUMÉ

Titre : Prise en charge des tumeurs stromales de l'intestin grêle. À propos de 06 cas colligés au service de chirurgie de l'hôpital Militaire Moulay Ismail de Meknès.

Auteur : Atae EL MRINI.

Directeur de thèse : Pr. HASBI Samir.

Mots clés : tumeurs stromales, intestin grêle, jéjunum, iléon, diagnostic, traitement.

Introduction : Les tumeurs stromales grêliques représentent 20 à 30% de l'ensemble des GIST, elles sont les tumeurs mésoenchymateuses les plus fréquentes du tube digestif.

Matériels et méthodes : Ce travail est une étude rétrospective d'une série de six cas de GIST grêlique, traités et suivis au service de la chirurgie viscérale de l'hôpital Militaire Moulay Ismail de Meknès.

Résultats : La série comprend trois hommes et trois femmes avec un âge moyen de 66.5 ans, les circonstances de découvertes ont été dominées par l'apparition d'une masse abdominale, la douleur et l'hémorragie digestive. L'examen clinique trouvait une masse palpable chez 4 de nos malades. Le scanner abdominal représente l'examen initial permettant l'orientation diagnostique. Tous nos malades avaient bénéficié d'une TDM abdominale avec passage thoracique, aussi d'une étude anatomopathologique et d'une étude immuno-histochimique. cinq malades de notre série ont été opérés avec une résection de type R0, et un seul patient était inopérable et il a bénéficié d'une biopsie percutanée radioguidée. Les GIST étaient de haut risque de malignité chez cinq malades, imposant un traitement adjuvant par l'Imatinib chez quatre d'entre eux, alors que chez un seul malade elle était de faible risque. L'évolution a été marquée par la rémission complète chez les 3 patients surveillés, deux patients ont été perdu de vue et un cas de décès.

Conclusion : Les tumeurs stromales grêliques sont une entité délicate et rare vu la clinique variable, la TDM abdominale avec un passage thoracique est l'examen de référence pour l'orientation diagnostique. Le diagnostic de certitude repose surtout sur l'étude anatomopathologique et immuno-histochimique ; la résection chirurgicale R0 représente le seul traitement curatif. L'Imatinib est indiqué surtout en adjuvant dans les formes non résécables, à haut risque de malignité ou métastatiques.

ABSTRACT

Title : Management of stromal tumors of the small intestine. About 06 cases collected at the surgery department of the Moulay Ismail Military Hospital of Meknes.

Author: Atae EL MRINI.

Thesis Director: Pr. HASBI Samir.

Key words: stromal tumors, small intestine, jejunum, ileum, diagnosis, treatment.

Introduction : Small stromal tumors represent 20 to 30% of all GISTs, they are the most frequent mesenchymal tumors of the digestive tract.

Materials and methods: This work is a retrospective study of a series of six cases of small bowel GIST, treated and followed up in the visceral surgery department of the Moulay Ismail Military Hospital of Meknes.

Results: The series included three men and three women with an average age of 66.5 years. The circumstances of findings were dominated by the appearance of abdominal mass, pain and digestive hemorrhage. The clinical examination found a palpable mass in 4 of our patients. The abdominal CT scan represents the initial examination allowing the diagnostic orientation. All our patients had benefited from an abdominal CT scan with thoracic passage, also an anatomopathological study and an immuno-histochemical study. Five patients of our series were operated on with an R0 resection, and only one patient was inoperable and benefited from a radio-guided percutaneous biopsy. GIST was at high risk of malignancy in five patients, requiring adjuvant Imatinib therapy in four of them, while in only one patient it was at low risk. All three patients were in complete remission, two were lost to follow-up and one died.

Conclusion: Small bowel GISTs are a delicate and rare entity due to the variable clinic, the abdominal CT scan with a thoracic passage is the reference examination for diagnostic orientation. The diagnosis of certainty is mainly based on anatomopathological and immuno-histochemical study; surgical resection R0 represents the only curative treatment. Imatinib is mainly indicated as an adjuvant treatment in non resectable, high risk of malignancy or metastatic forms.

المخلص

العنوان: علاج الأورام السدوية في الأمعاء الدقيقة. دراسة حول 6 حالات في قسم الجراحة بمستشفى مولاي إسماعيل العسكري بمكناس .

المؤلف: عطاء المريني .

مدير الأطروحة : الأستاذ حسبي سمير .

الكلمات المفتاحية: أورام السدوية ، الأمعاء الدقيقة ، الصائم ، الدقاق ، التشخيص ، العلاج .

المقدمة: تمثل الأورام السدوية 20 إلى 30% من جميع أورام الجهاز الهضمي ، وهي أكثر أورام اللحمية المتوسطة شيوعًا في الجهاز الهضمي .

المواد والأساليب: هذا العمل عبارة عن دراسة بأثر رجعي لسلسلة من ست حالات من الأورام السدوية للأمعاء الدقيقة ، تم علاجها ومتابعتها في قسم جراحة البطن في مستشفى مولاي إسماعيل العسكري في مكناس .

النتائج: ضمت السلسلة ثلاثة رجال وثلاث نساء بمتوسط عمر 66.5 سنة. هيمن على ظروف الاكتشاف ظهور كتلة في البطن وآلام ونزيف في الجهاز الهضمي. وجد الفحص السريري وجود كتلة في البطن عند 4 مرضى. يمثل التصوير المقطعي المحوسب للبطن الفحص الأولي الذي يسمح بالتوجه التشخيصي. استفاد جميع مرضانا من التصوير المقطعي المحوسب للبطن مع مرور صدري ، وكذلك دراسة تشريحية مرضية ودراسة مناعية كيميائية نسيجية. تم إجراء عملية استئصال RO لخمسة مرضى من سلسلتنا ، وكان مريض واحد فقط غير مؤهل للجراحة واستفاد من خزعة الجلد الموجهة بالراديو. بلغت الأورام السدوية درجة عالية من الخباثة عند خمسة مرضى ، مما تطلب علاجًا مساعدًا من Imatinib عند أربعة منهم ، بينما كان لدى مريض واحد فقط درجة منخفضة. تم متابعة ثلاثة مرضى وكان تطور حالتهم إيجابيا ، حالتان لم تتم متابعتهم لأنهم فقدوا عن النظر ، سجلت حالة وفاة واحدة.

الخلاصة: تعتبر أورام المعي الدقيقة السدوية أوراما دقيقة ونادرة نظرا للأشكال السريرية المتغيرة ، التصوير المقطعي للبطن مع ممر صدري هو الفحص المرجعي للتوجيه التشخيصي. يعتمد التشخيص اليقيني أساسًا على دراسة علم التشريح والكيمياء الهيستولوجية المناعية ؛ يمثل الاستئصال الجراحي RO العلاج الشافي الوحيد. يوصى بال Imatinib بشكل أساسي كعلاج مساعد في أشكال غير قابلة للاستئصال وذات مخاطر عالية من الأورام الخبيثة أو الحالات النقلي

Les tumeurs stromales de l'intestin grêle Etude rétrospective – Fiche d'exploitation 2020

I. Identité :

1. N° du dossier :...../.....

2. Nom:

3. Prénom

4. Adresse:

5. Tel:

6. Age:

7. Sexe : F M

II. Les antécédents :

1. Médicaux

.....
.....

2. Chirurgicaux :.....

3. Toxiques : Tabagisme (nombre de pâques année :) Alcoolisme

4. Personnels de néoplasie : oui non (si oui : précisé :.....)

5. Familiaux de néoplasie : oui non (si oui : précisé :.....)

III. Clinique:

1. Mode de découverte:

a) Fortuite: oui non

b) Signes fonctionnels (motif de consultation):

Hémorragie digestive

- Douleur abdominale
- Occlusion intestinale
- Perte de poids
- Vomissements
- Masse abdominale
- Troubles de transits
- Autres:.....

2. Délai de consultation:

- 0-6 mois 7-12 mois 13-24 mois 25-36 mois 37-48 mois
- Plus de 49 mois

3. Signes généraux:

- Performance statuts de l'OMS: 0 1 2 3 4
- syndrome anémique : oui non
- fièvre : oui non
- l'asthénie, l'amaigrissement, l'anorexie

4. Signes physiques:

- pâleur cutanéomuqueuse
- sensibilité abdominale
- défense abdominale
- Péritonite
- masse abdominale palpable : oui non (Siege:.....)
- adénopathies périphériques, (ganglion de Troisier)
 - touchers pelvien: normal oui non (.....)

IV. Paraclinique:

1. Examens non spécifiques :

- NFS : Anémie : oui non

2. Bilan radiologique:

- a) échographie: oui non
- b) TDM abdomino-pelvienne: oui non

Résultats:

- Taille (diamètre) en cm: < 2 >2 ≤5 >5 ≤10 > 10
- 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: réaliser ? oui non

- a) Type de biopsie: chirurgicale percutané endoscopique écho guidée scanno-guidée

- b) Biopsie réalisé sur : tumeur primitive métastase

- B. Chirurgie: confirmation qu'au stade de chirurgie ? oui non

- C. Résultats anapath de la biopsie ou de la chirurgie :

i. index mitotique:

- chercher ? oui non

▪ résultats :

ii. type cellulaire: fusiforme épithéloïde mixte autres (.....)

iii. immunohistochimie: réaliser ? oui non

CD117 (Ckit) : (-) (+)

CD34 : (-) (+)

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

PS 100: (-) (+)

Desmine: (-) (+)

Ki 67: (-) (+)

DOG1: (-) (+)

Autres (.....)

iv. Biologie moléculaire: réaliser ? oui non

mutation de kit : (-) (+)

mutation de PDGFR alpha (-) (+)

Autres

Si mutation : sur quel exon:.....

Les tumeurs stromales gastro-intestinales

V. Bilan d'extension: réaliser ? oui non

a) Clinique: oui non

b) Paraclinique:

▪ TDM thoraco-abdomino-pelvienne: réaliser? oui non

- Foie: normale métastases

- Envahissement des organes de voisinages : oui non

- épanchement péritonéale: oui non

- carcinose péritonéale: oui non

- Envahissement des ganglions lymphatiques intra abdominales : oui

non

- Autres :.....

- IRM: oui non
- Entéro-scanner oui non
 - TEP Scanner oui non

VI. Traitement:

Traitement (GIST Localisé):

1. Bilan d'opérabilité : Patient: opérable non opérable

2. Chirurgie:

▪ réaliser? :

Non: pourquoi ? : Patient non opérable Tumeur non résécable

Oui : résultats:

- Quand faite ? initiale après traitement néo-adjuvant

- Geste:.....

- Marges d'exérèses en cm:.....

- Qualité d'exérèse: R0 R1 R2

- Résultats anatomopathologiques de la chirurgie :

.....
.....

3. Traitement anti cancéreux conventionnel :

a) Radiothérapie: Indiquée : oui non

- Dose:

- Fractionnement

- Étalement

- Nombre de séance :

b) Chimiothérapie intra péritonéale oui non

c) Thérapie ciblée :

i. Imatinib :

- Indiquée : Oui non

- Reçus ? Oui non

- Type : Adjuvant Néo adjuvant

- Dose: 400 mg/j

Plus de 400 mg/j : pourquoi ? (.....)

- Durée de traitement.....

ii. Sunitinib :

- Indiquée : oui non

- Indication ? :

Traitement (Métastase synchrone): oui non

▪ Chimiothérapie 1ere: oui non

▪ Si oui : Protocole? :

▪ évolution? : bonne réponse ? oui non

▪ Si bonne réponse : chirurgie faite oui non

▪ Si faite: résultats:.....

Traitement (Métastase métachrone) : oui non

▪ Intervalle entre primitif et métastase:.....

▪ Résécabilité de métastase: oui non

▪ Résécabilité tu primitif: oui non

▪ Traitement:.....

VII. Surveillance du traitement:

▪ Complications aiguës: oui non

OEdèmes Nausée DiarrhéeCrampes musculaires AsthénieEruptions cutanéesAnémieCytolyse

▪ Complications tardives: oui non

VIII. Evolution après traitement :

- Patient suivi : oui non
- Rythme de surveillance :
- Moyen de surveillance:
 - examen clinique: réaliser ? oui non
 - Paraclinique:

Bilan biologique : réalisé ? Oui non

TDM abdomino-pelvienne : réaliser ? Oui non

Échographie abdominale: réaliser ? Oui non

- Evolution
 - Rémission : Complète (disparition)Partielle (diminution de la taille)

 - Stabilisation Progression
 - Complications:.....
 - Récidive : locales métastatiques : Délai de récurrence(...)

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

 - Perdus de vue

- Date de la dernière consultation :

- Etat à la dernière consultation : Rémission Stabilisation Progression
Récidive

- Recul :

BIBLIOGRAPHIE

1- BoseB,CandyJ.

Gastric leiomyoblastoma. Gut. 1970;11:875–880.

2- MazurMT,ClarkHB.

Gastric stromal tumors. Reappraisal of histogenesis.
Am J Surg Pathol. Sept 1983;7(6):507–19.

3- KindblomLG,RemottiHE,AldenbergF,Meis-KindblomJM.

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.

4- MiettinenM,VirolainenM,Sarlomo-RikalaM.

Gastrointestinal stromal tumors – value of CD34 antigen in their identification and separation from true leiomyomas and schwannomas.
Am J Surg Pathol. Févr 1995;19(2):207–16.

5- Sarlomo-RikalaM,KovatchAJ,BaruseviciusA,MiettinenM.

CD117: a sensitive marker for gastrointestinal stromal tumors that is more specific than CD34.
Mod Pathol. Août 1998;11(8):728–34.

6- ScagliaÉ,JazonJ-F,DieboldM-D,BouchéO.

Tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST).
EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Gastro-entérologie. 2010:9-027-A-15.

7- LandiB,BlayJY,BonvalotS,BouchéO,CoindreJM,PrÉmileJFetal. Tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST).

Thésaurus National de Cancérologie Digestive. 2016.
Disponible sur: <http://www.tncd.org/>

8- BalatonAJ,CoindreJM,CvitkovicF.

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

9- Grays anatomie pour les etudiants

3 ème édition drake vogl mitchell

10- Thiriet M. Anatomie de l'intestin grêle,

Anatomie du tube digestif.
Goggle, Wincoskin, 2002.

11- KINDBLOM LG, REMOTTI HE , ALDENBORG F et al . Gastrointestinal pacemaker cell tumors: gastrointestinal stromal tumors show phenotypic characteristics of the interstitial cells of Cajal.

- Ann J pathol 1998 ; 152: 1259–69.
- 12– ALGORS M, RINGENBACH F, VIENNET G et al.**
Trois observations de tumeurs stromales de l'intestin grêle à fibres en écheveau.
Ann Chir 2003 ; 128, No 6 :397–401.
- 13– SIRCAR K, HEWLETT BR, HUIZINGAJD et al.**
Interstitial cells of Cajal as precursors of gastrointestinal stromal tumors.
Am j surg pathol 1999; 23: 377–89.
- 14– GUETZ G, MESTIER PH.**
Enfin un traitement efficace dans les sarcomas digestifs indifférenciés.
J chir 2002 ; 139 : 268–73.
- 15– HIROTA S, ISOZAKI K, MORIYAMA Y et al.**
Gain of function of c-kit in human gastrointestinal stromal tumors.
Science 1998; 279:577–80.
- 16– SVRCEK M, SABOURIN JC.**
Confrontation immunohistochimique et analyse génotypique des tumeurs.
Ann pathol 2002 ; 22 :102–20.
- 17– PETIT JEAN B, BEAULIEU S, LOUBOUTIN –SANCHEZ et al.** Tumeurs stromales digestives.
Elsevier France : gastro –entérologie ; 3 –2003 : 9–027–A–15.
- 18– Appelman HD, Helwig EB. Sarcomas of the stomach.**
Am J Clin Pathol 1977; 67:2:10.
- 19– SCOAZEC JY.**
C-kit et tumeurs stromales gastrointestinales : plus qu'un nouveau marqueur. Ann pathol 2000; 20 :91–2.
- 20– Sanders KM.**
A case for interstitial cells as pacemakers and mediators in neurotransmission in the gastrointestinal tract.
Gastroenterology 1996 ; 111 492–515.
- 21– Daimaru Y, Kido H,**
Hashimoto H, Enjoji M. Benign schwannoma of the gastrointestinal tract : a clinicopathologic and immunohistochemical study.
Hum Pathol 1988 19 : 257–64.
- 22– Yantiss RK, Spiro IJ, Compton CC, Rosenberg AE.**
Gastrointestinal stromal tumor versus intra-abdominal fibromatosis of the bowel wall.

Am J Surg Pathol 2000 ; 24 : 947–57.

- 23– **Nishida T, Hirota S, Taniguchi M, Hashimoto K, Isozaki K, Nakamura H, et al.** Familial gastrointestinal stromal tumors with germline mutation of the KIT gene. Nature Genet 1998 ; 19 : 323–4.
- 24– **Hirota S, Isozaki K, Moriyama Y, Hashimoto K, Nishida T, Ishiguro S, Kawano K, et al.** Gain-of-function mutations of c-KIT in human gastrointestinal stromal tumors. Science 1998 ; 279 : 577–80.
- 25– **Lasota J, Jasinski M, Sarlomo-Rikala M, Miettinen M.** Mutations in exon 11 of c-KIT occur preferentially in malignant versus benign gastrointestinal stromal tumors and do not occur in leiomyomas and leiomyosarcomas. Am J Pathol 1999 ; 154 : 53–60.
- 26– **Ma Y, Zeng S, Metcalfe DD, Akin C, Dimitrijevic S, Butterfield JH, et al.** The c-KIT mutation causing human mastocytosis is resistant to STI-571 and other KIT kinase inhibitor: kinases with enzymatic sites mutations show different inhibitory profiles than wildtype kinases and those with regulatory- type mutations. Blood 2002 ; 99 : 1741–4.
- 27– **Heinrich MC, Rubin BP, Longley BJ, Fletcher JA.** Biology and genetic aspects of gastrointestinal stromal tumors: KIT activation and cytogenetic alterations. Hum Pathol 2002 33 : 484–95.
- 28– **El Rifai W, Sarlomo-Rikala M, Anderson LC, Knuutila S, Miettinen M.** DNA sequence copy number changes in gastrointestinal stromal tumors : tumor progression and prognostic significance. Cancer Res 2000 ; 60 : 3899–903.
- 29– **Van Oosterom AT, Judson I, Verweij J, Stroobants S, Donato di Paola E, Dimitrijevic S.** Safety and efficacy of imatinib (STI571) in metastatic gastrointestinal stromal tumors : a phase I study. Lancet 2001 ; 358 : 1421–3.
- 30– **Lux M, Rubin BP, Biase TL, Chen CJ, Maclure T, Demetri G, et al.** KIT extracellular and kinase domain mutations in gastrointestinal stromal tumors.

Am J Pathol 2000 ; 156 : 791–6.

31– Corless C,Schoerder A,Griffith D,et al ;

PDGFRA mutations in gastrointestinal stromal tumors ;

Frequency spectrum and in vitro sensitivity to imatinib 2005; 23 5357–64.

32– Coreless C,Fletcher J, Heinrich M et al,

Biology of gastrointestinal stromal tumors,

CLIN ONCOL 2004,22;3813–25.

33- ScagliaÉ,JazeronJ–F,DieboldM–D,BouchéO.

Tumeurs stromales gastro–intestinales (GIST).

EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Gastro–entérologie. 2010:9–027–A–15.

34- LandiB,BlayJY,BonvalotS,BouchéO,CoindreJM,PrÉmileJFetal. Tumeurs stromales gastro–intestinales (GIST).

Thésaurus National de Cancérologie Digestive. 2016.

Disponible sur: <http://www.tncd.org/>

35- BalatonAJ,CoindreJM,CvitkovicF.

Tumeurs stromales digestives.

Gastroenterol Clin Biol. 2001;25:473–482.

36- MiettinenM,LasotaJ.

Gastrointestinal stromal tumors – definition, clinical, histological,

immunohistochemical, and molecular genetic features and differential diagnosis.

Virchows Arch. Janv 2001;438(1):1–12.

37- MongesG,Bisot–LocardS,BlayJYetal.

The estimated incidence of gastrointestinal stromal tumors in France. Results of PROGIST study conducted among pathologists.

Bull Cancer. 2010;97(3):16–22.

38- SøreideK,SandvikOM,SøreideJA,GiljacaV,JureckovaA,BulusuVR. Global

epidemiology of gastrointestinal stromal tumours (GIST): A systematic review of population–based cohort studies.

Cancer Epidemiol. Févr 2016;40:39–46.

39- LandiB,BouchéO,GuimbaudR,ChayvialleJ–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.

40- DemetriGD,MehrenMvon,AntonescuCR,DeMatteoRP,GanjooKN,Maki RG, et al.

NCCN Task Force Report: Update on the Management of Patients with Gastrointestinal Stromal Tumors.

J Natl Compr Canc Netw. 1 avr 2010;8(Suppl 2):S-1-S-41.

41- MiettinenM,SobinLH,LasotaJ.

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.

42- MiettinenM,MakhloufH,SobinLH,LasotaJ.

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

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

43- MiettinenM,LasotaJ.

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

Pol J Pathol. 2003;54(1):3-24.

44- Gu-Sheng Xing Shuang Wang Yue-Min Sun Zheng Yuan Xin-Ming Zhao Chun-Wu Zhou

Small Bowel Stromal Tumors: Different Clinicopathologic and Computed Tomography Features in Various Anatomic Sites.

45- MontemurroaM,DirnhoferbS,BornercM,BurkharddR,DemartinesaN, Furrere M et al.

Diagnostic et traitement des GIST (Gastrointestinal Stromal Tumor) : recommandations d'un groupe pluridisciplinaire d'experts.

Forum Med Suisse. 2008;8(30-31):544-549.

46- Pidhoreckyl,CheneyRT,KraybillWG,GibbsJF.

Gastrointestinal stromal tumors: current diagnosis, biologic behavior, and management.

Ann Surg Oncol. Oct 2000;7(9):705-12.

47- LudwigDJ,TraversoLW.

Gut stromal tumors and their clinical behavior.

The American Journal of Surgery. 1 mai 1997;173(5):390-4.

48- LandiB,LecomteT,CellierC.

Tumeurs stromales digestives.

Hépto-Gastro & Oncologie Digestive. 2003;10(3):187-196.

49- ZhangL,SmyrkTC,YoungWF,StratakisCA,CarneyJA.

Gastric stromal tumors in Carney triad are different clinically, pathologically, and behaviorally from sporadic gastric gastrointestinal stromal tumors: findings in 104 cases.

Am J Surg Pathol. Janv 2010;34(1):53-64.

50- GiulyJ,MongesB,PicaudR,GiulyD,LerouxC,NguyenCatR.

Maladie de Recklinghausen et tumeurs stromales digestives.

Annales de Chirurgie. Juin 2002;127(6):477-9.

51- PovedaA,MuroXGdel,LópezGuerreroJA,CubedoR,MartínezV,Romerol, et al.

GEIS guidelines for gastrointestinal sarcomas (GIST).

Cancer Treatment Reviews. 1 avr 2017;55:107-19.

52- MiettinenM,Lasotaj.

Gastrointestinal stromal tumors: pathology and prognosis at different sites. Semin

Diagn Pathol. 2006;23:70-83.

53- SorourMA,KassemMI,GhazalAE-HA,El-RiwiniMT,AbuNasrA. Gastrointestinal stromal tumors (GIST) related emergencies.

Int J Surg. 2014;12(4):269-80.

54- BoseB,CandyJ.

Gastric leiomyoblastoma.

Gut. 1970;11:875-880.

55- FouratiH,HmaydiaG,HarbiH,MzaliR,MnifZ.

Tumeur stromale gastro-intestinale (GIST) pédiculée révélée par une occlusion intestinale aiguë.

La Presse Médicale. 1 sept 2016;45(9):792-4.

56- MorrisonJE,HodgdonIA.

Laparoscopic management of obstructing small bowel GIST tumor.

JLS. 2013;17(4):645-50.

57- CaterinoS,LorenzonL,PetruccianiN,IannicelliE,PilozziE,RomitiA,etal Gastrointestinal stromal tumors : correlation between symptoms at presentation, tumor location and prognostic factors in 47 consecutive patients.

World J Surg Oncol. 2011 feb 1;9:13.

58- SeyaT,TanakaN,YokoiK,ShinjiS,OakiY,TajiriT.

Life-threatening bleeding from gastrointestinal stromal tumor of the stomach.

J Nippon Med Sch. 2008 oct;75(5):306-11.

- 59- MajdoubHassaniKI,ZahidFZ,OusaddenA,MazazK,TalebKA.** Gastrointestinal stromal tumors and shock.
J Emerg Trauma Shock. 2009;2(3):199–202.
- 60- SinghalT,DoddiS,LeakeT,ParsiS,HussainA,ChandraA,etal.**
Upper gastrointestinal bleeding due to gastric stromal tumour: a case report. Cases J. 2010 feb 12;3:58.
- 61- BarbuLA,MărgăritescuND,GhilușiMC,BelivacăD,GeorgescuEF,Ghelase SM, et al.**
Severe upper gastrointestinal bleeding from gastrointestinal stromal tumor of the stomach.
Rom J Morphol Embryol. 2016;57(4):1397–401.
- 62- RetesFA,MartinsBdaC,SorbelloMP,SatoCFM,KawagutiFS,Maluf-FilhoF, et al.**
Endoscopic hemostasis of a bleeding gastric gastrointestinal stromal tumor (gist) with endoloop placement.
Arq Bras Cir Dig. 2015;28(1):89–90.
- 63- ChenW-G,ShanG-D,ZhangH,YangM,LL,YueM,etal.**
Double-balloon enteroscopy in small bowel diseases: Eight years single-center experience in China.
Medicine (Baltimore). 2016 oct;95(42):e5104.
- 64- NungRCH,WongSSM,LeeRKL,ChanABW,LeeYYP.**
Two cases of gastrointestinal stromal tumour presenting uncommonly as intraperitoneal rupture in patients prescribed warfarin.
Hong Kong J Radiol. 2016;19:132–6.
- 65- AlessianiM,GianolaM,RossiS,PerfettiV,SerraP,ZelaschiD,etal.** Peritonitis secondary to spontaneous perforation of a primary gastrointestinal stromal tumour of the small intestine: A case report and a literature review. Int J Surg Case Rep. 2014 dec 12;6:58–62.
- 66- ManoharanT,MohammadiM,BulutO.**
A rare cause of pneumoperitoneum : perforated gastrointestinal stromal tumor (GIST).
Open Journal of Gastroenterology. 2014;4:237–241.
- 67- RoySD,KhanD,DeKK,DeU.**
Spontaneous perforation of jejunal gastrintestinal stromal tumour (gist). Case report and review of literature.
World Journal of Emergency Surgery. 2012;7:37.
- 68- Cegarra-NavarroMF,delaCalleMAC,Girela-BaenaE,García-SantosJM, Lloret-Estañ F, de Andrés EP.**

Ruptured gastrointestinal stromal tumors: radiologic findings in six cases. *Abdom Imaging*. 2005 oct;30(5):535–42.

69- AlessianiM,GianolaM,RossiS,PerfettiV,SerraP,ZelaschiD,etal. Peritonitis secondary to spontaneous perforation of a primary gastrointestinal stromal tumour of the small intestine: A case report and a literature review. *Int J Surg Case Rep*. 2014 dec 12;6:58–62.

70- JoensuuH.

Risk stratification of patients diagnosed with gastrointestinal stromal tumor. *Hum Pathol*. Oct 2008;39(10):1411–9.

71- RutkowskiP,BylinaE,WozniakA,NoweckiZI,OsuchC,MatlokM,etal. Validation of the Joensuu risk criteria for primary resectable gastrointestinal stromal tumour – the impact of tumour rupture on patient outcomes.

Eur J Surg Oncol. Oct 2011;37(10):890–6.

72- NaciredineN,SabbahF,AhallatM,BouklataS.

Imagerie des tumeurs stromales gastro-intestinales.

Feuillets de Radiologie. Déc 2012;52(6):326–30.

73- ClèreF,CarolaE,HalimiC,deGramontA,BonvalotS,PanisY,etal. Actualités sur les tumeurs stromales gastro-intestinales : à partir de sept observations de tumeurs malignes.

Rev Méd Interne. 2002;23:499–507.

74- VernuccioF,TaibbiA,PiconeD,GruttaLL,MidiriM,LagallaR,etal. Imaging of Gastrointestinal Stromal Tumors: From Diagnosis to Evaluation of Therapeutic Response.

Anticancer Res. 1 juin 2016;36(6):2639–48.

75- Danti Ginevra, Addeo Gloria,Cozzi Diletta, Maggialetti Nicola, Marina Lanzetta Monica, Frezzetti Gianluca, Masserelli Antonella, Pradella Silvia, Giovagnoni Andrea, and Miele Vittorio

Relationship between diagnostic imaging features and prognostic outcomes in gastrointestinal stromal tumors (GIST)

Acta Biomed. 2019; 90(Suppl 5): 9–19.

76- CastelguidoneEdeLdi,MessinaA.

GISTs – Gastrointestinal Stromal Tumors.

Italy: Springer; 2011.

77- Bensimhon D, Soyer P, Brouland J-P, Boudiaf M, Fargeaudou Y, Rymer R. Tumeurs stromales digestives : rôle de la tomographie avant et après traitement. Gastroentérologie clinique et biologique. 2008;32(1):91-7.

78- Horton KM, Juluru K, Montgomery E, Fishman EK.

Computed tomography imaging of gastrointestinal stromal tumors with pathology correlation.

J Comput Assist Tomogr. 2004;28(6):811-7. Epub 2004/11/13. pmid:15538156.

79- Burkill GJ, Badran M, Al-Muderis O, Meirion Thomas J, Judson IR, Fisher C, et al.

Malignant gastrointestinal stromal tumor: distribution, imaging features, and pattern of metastatic spread. *Radiology.*

2003;226(2):527-32. pmid:12563150.

80- Danti Ginevra, Addeo Gloria, Cozzi Diletta, Maggioletti Nicola, Marina Lanzetta Monica, Frezzetti Gianluca, Masserelli Antonella, Pradella Silvia, Giovagnoni Andrea, and Miele Vittorio

Relationship between diagnostic imaging features and prognostic outcomes in gastrointestinal stromal tumors (GIST)

Acta Biomed. 2019; 90(Suppl 5): 9-19.

81- Peng F, Liu Y

Gastrointestinal Stromal Tumors of the Small Intestine: Progress in Diagnosis and Treatment

May 2020 / *Cancer Management and Research* Volume 12:3877-3889/

DOI: 10.2147/CMAR.S238227

82- Tateishi U, Hasegawa T, Satake M, et al.

Gastrointestinal stromal tumor: correlation of computed tomography findings with tumor grade and mortality.

J Comput Assist Tomogr. 2003;27(5):792-798. doi:10.1097/00004728-200309000-00018

83- Paulsen SR, Huprich JE, Fletcher JG, et al.

CT enterography as a diagnostic tool in evaluating small bowel disorders: review of clinical experience with over 700.

May–Jun 2006;26(3):641–57; discussion 657–62.doi: 10.1148/rg.263055162.

84- MH, Lee JM, Baek JH, et al.

cases. *Radiographics*. 2006;26(3):641–657. doi:10.1148/rg.263055162
MRI features of gastrointestinal stromal tumors.

Am J Roentgenol. 2014;203(5):980–991. doi:10.2214/AJR.13.11667

85- Yoshikawa K, Shimada M, Kurita N, et al.

The efficacy of PET–CT for predicting the malignant potential of gastrointestinal stromal tumors. *Surg Today*.

2013;43(10):1162–1167. doi:10.1007/s00595–012–0411–6

86- Vernuccio F, Taibbi A, Picone D, et al.

Imaging of gastrointestinal stromal tumors: from diagnosis to evaluation of therapeutic response.

Anticancer Res. 2016;36(6):2639–2648.

87- Gayed I, Vu T, Iyer R, et al.

The role of 18F–FDG PET in staging and early prediction of response to therapy of recurrent gastrointestinal stromal tumors.

J Nucl Med. 2004;45(1):17–21.

88- Isabelle Klopp

La vidéo–capsule endoscopique dans le diagnostic des tumeurs de l'intestin grêle : son rendement diagnostique, sa place parmi les autres explorations morphologiques étude réalisée à partir d'un collectif de 243 patients.

Sciences du Vivant [q–bio]. 2006. hal–01734127

<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01734127> Submitted on 14 Mar 2018

89- Miettinen M, Majidi M, Lasota J.

Pathology and diagnostic criteria of gastrointestinal stromal tumors (GISTs): a

review.

Eur J Cancer. sept 2002;38 Suppl 5:S39–51.

90- Jeremy Marchal, Zaynab Ouadi, Benjamin Alexandre, Aude Schillaci, Didier Deltour

TUMEUR STROMALE (GIST) AU NIVEAU DE L'ANGLE DE TREITZ.

https://www.louvainmedical.be/sites/default/files/content/article/pdf/lmed-09-2017-6-marchal_deltour.pdf

91- FletcherCDM, BermanJJ, CorlessC, GorsteinF, LasotaJ, LongleyBJ, et al Diagnosis of gastrointestinal stromal tumors: A consensus approach.

Hum Pathol. mai 2002;33(5):459–65.

92- BlayJ-Y, BonvalotS, CasaliP, ChoiH, Debiec-RichterM, Dei TosAP, 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. avr 2005;16(4):566–78.

93- Lifang Zhao, Zhigang Zhao, Weidong Wang, Weiwei Zhao, Shengjun Tuo, Yupeng Shi, Wenlong Zhang, Ling Chen, Liu Hong, Jianjun Yang, Wei Lu, Qiong Wu, Jianhong Wang, Kaichun Wu

Current characteristics on small intestinal stromal tumor—a case control study
National Clinical Research Center for Digestive Diseases and Xijing Hospital of Digestive Diseases, Air Force Military Medical University, Xi'an 710032, China; ²Xi'an Sixth Hospital, Xi'an, 710015, China; ³Basic Medicine College, Air Force Medical University, Xi'an 710032, China

DOI link: <https://doi.org/10.21037/APM.2020.01.08> / Published: 2020-01

94- DavilaRE, FaigelDO.

GI stromal tumors.

Gastrointest Endosc. 2003;58:80–8.

95- RammohanA, SathyanesanJ, RajendranK, PitchaimuthuA, PerumalS-K, Srinivasan U, et al.

A gist of gastrointestinal stromal tumors: A review.

World J Gastrointest Oncol. 15 juin 2013;5(6):102–12.

96- Handra-LucaA, NahonP, FléjouJF, MolasG, DuboisS, SauvanetA, et al. Hétérogénéité immunohistochimique et ultrastructurale des tumeurs stromales

digestives. Gastroenterol

Clin Biol. 2001;25:664–668.

97- NilssonB, BümmingP, MeisKindblomJM, OdénA, DortokA, GustavssonB, 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.

98- XuCW, LinS, WangWL, GaoWB, LvJY, GaoJS, et al.

Analysis of mutation of the c-Kit gene and PDGFRA in gastrointestinal stromal tumors.

Exp Ther Med. sept 2015;10(3):1045–51.

99- TrabelsiA, MestiriS, StitaW, MokniM, SrihaB, RammehS, et al.

Les tumeurs mésenchymateuses du tube digestif, apport de l'immunohistochimie.

Annales de Biologie Clinique. 1 juill 2007;65(4):365–8.

100- HwangDG, QianX, HornickJL.

DOG1 antibody is a highly sensitive and specific marker for gastrointestinal stromal tumors in cytology cell blocks.

Am J Clin Pathol. mars 2011;135(3):448–53.

101- MiettinenM, WangZ-F, LasotaJ.

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.

102- Ávila SA, Peñaloza J, González F, et al. Dysphagia, melanosis, gastrointestinal stromal tumors and a germinal mutation of the KIT gene in an argentine family.

Acta Gastroenterol Latinoam. 2014;44(1):9–15.

103- CoindreJ-M, ÉmileJ-F, MongesG, Ranchère-VinceD, ScoazecJ-Y. Tumeurs stromales gastro-intestinales : définition, caractéristiques histologiques, immunohistochimiques et génétiques, stratégie diagnostique.

Annales de Pathologie. 1 oct 2005;25(5):358–85.

104- CorlessCL, FletcherJA, HeinrichMC.

Biology of gastrointestinal stromal tumors.

J Clin Oncol. 15 sept 2004;22(18):3813–25.

105- JahnSW,Liegl–AtzwangerB.

Wild-type GIST: a comprehensive review.

Memo. 1 févr 2014;7(1):34–8.

106- EdgeSB,ComptonCC.

The American Joint Committee on Cancer: the 7th edition of the AJCC cancer staging manual and the future of TNM.

Ann Surg Oncol. juin 2010;17(6):1471–4.

107- Ihn K, Hyung WJ, Kim HI, et al.

Treatment results of small intestinal gastrointestinal stromal tumors less than 10 cm in diameter: a comparison between laparoscopy and open surgery.

J Gastric Cancer. 2012;12(4):243–248. doi:10.5230/jgc.2012.12.4.243

108- Liao CH, Yeh CN, Wang SY, et al.

Surgical option for intestinal gastrointestinal stromal tumors–Perioperative and oncological outcomes of laparoscopic surgery.

Anticancer Res. 2015;35(2):1033–1040.

109- Tabrizian P, Nguyen SQ, Divino CM.

Laparoscopic management and longterm outcomes of gastrointestinal stromal tumors.

J Am Coll Surg. 2009;208(1):80–86. doi:10.1016/j.jamcollsurg.2008.08.028

110- Chen K, Zhang B, Liang YL, et al.

Laparoscopic versus open resection of small bowel gastrointestinal stromal tumors: systematic review and meta-analysis.

Chin Med J Peking. 2017;130(13):1595. doi:10.4103/0366–6999.208249

111- Tsui DK, Tang CN, Ha JP, et al.

Laparoscopic approach for small bowel tumors.

Surg Laparosc Endosc Percutan Tech. 2008;18(6):556–560.

doi:10.1097/SLE.0b013e3181889d25

112- Koh YX, Chok AY, Zheng HL, et al.

A systematic review and meta-analysis comparing laparoscopic versus open gastric resections for gist.

Ann Surg Oncol. 2013;20(11):3549–3560. doi:10.1245/s10434-013-3051-1

113- Katz SC, DeMatteo RP.

Gastrointestinal stromal tumors and leiomyosarcomas.

J Surgical Oncol. 2008;97(4):350–359. doi:10.1002/jso.20970.

114- Koo DH, Ryu MH, Kim KM, et al.

Asian consensus guidelines for the diagnosis and management of gastrointestinal stromal tumor.

Cancer Res Treat. 2016;48(4):1155. doi:10.4143/crt.2016.187

115- Liao CH, Liu YY, Chen CC, et al.

Single-incision laparoscopic-assisted surgery for small bowel obstruction.

J Laparoendosco Adv A. 2012;22(10):957–961. doi:10.1089/lap.2012.0193

116- Duepre HJ, Senagore AJ, Delaney CP, et al.

Does means of access affect the incidence of small bowel obstruction and ventral hernia after bowel resection?: laparoscopy versus laparotomy.

J Am Coll Surg. 2003;197(2):177–181. doi:10.1016/S1072-7515(03)00232-1

117- Chen YH, Liu KH, Yeh CN, et al.

Laparoscopic resection of gastrointestinal stromal tumors: safe, efficient, and comparable oncologic outcomes.

J Laparoendosco Adv A. 2012;22(8):758–763. doi:10.1089/lap.2012.0115

118- LandiB,LecomteT,BergerA,CellierC.

Traitement des tumeurs stromales digestives.

Gastroenterol Clin Biol. 2004;28:893–901.

119- SamelisGF,EkmektzoglouKA,ZografosGC.

Gastrointestinal stromal tumours: clinical overview, surgery and recent advances in imatinib mesylate therapy.

Eur J Surg Oncol. 2007 Oct;33(8):942–50.

120- TuvesonDA,WillisNA,JacksT,GriffinJD,SingerS,FletcherCD,etal. STI571 inactivation of the gastrointestinal stromal tumor c-KIT oncoprotein: biological and clinical implications.

Oncogene. 2001 Aug 16;20(36):5054–8.

121- DematteoRP,HeinrichMC,El-RifaiWM,DemetriG.

Clinical management of gastrointestinal stromal tumors: before and after STI-571.

Hum Pathol. 2002 May;33(5):466–77.

122- DinOS,WollPJ.

Treatment of gastrointestinal stromal tumor: focus on imatinib mesylate.

Ther Clin Risk Manag. févr 2008;4(1):149–62.

123- PrenenH,CoolsJ,MentensN,FolensC,SciotR,SchöffskiP,etal.

Efficacy of the kinase inhibitor SU11248 against gastrointestinal stromal tumor mutants refractory to imatinib mesylate.

Clin Cancer Res. 15 avr 2006;12(8):2622–7.

124- DemetriGD,vanOosteromAT,GarrettCR,BlacksteinME,ShahMH,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.* 14 oct 2006;368(9544):1329–38.

125- <https://fr.wikipedia.org/wiki/Nivolumab>

126- <https://fr.wikipedia.org/wiki/Ipilimumab>.

127- Corless CL, Ballman KV, Antonescu CR, et al.

Pathologic and molecular features correlate with long-term outcome after adjuvant therapy of resected primary GI stromal tumor: the ACOSOG Z9001 trial.

J Clin Oncol. 2014;32(15):1563. doi:10.1200/JCO.2013.51.2046.

128- Mulet-Margalef N, Garcia-del-Muro X.

Sunitinib in the treatment of gastrointestinal stromal tumor: patient selection and perspectives.

Onco Targets Ther. 2016;9:7573. doi:10.2147/OTT.S101385

129- Guller U, Tarantino I, Cerny T, et al.

Revisiting a dogma: similar survival of patients with small bowel and gastric GIST. A population-based propensity score SEER analysis.

Gastric Cancer. 2017;20(1):49-60. doi:10.1007/s10120-015-0571-3

130- Ramaswamy A, Bal M, Swami R, et al.

Early outcomes of exon 11 mutants in GIST treated with standard dose Imatinib.

Ann Transl Med. 2017;5(6). doi:10.21037/atm.2017.03.31

131- Heinrich MC, von Mehren M, Demetri GD, et al.

Phase 2 study of ponatinib in patients (pts) with advanced gastrointestinal stromal tumors (GIST) after failure of tyrosine kinase inhibitor (TKI) therapy: early results.

Ann Oncol. 2014;25:iv496. doi:10.1093/annonc/mdu354.6

132- DeMatteo RP, Ballman KV, Antonescu CR, et al.

Long-term results of adjuvant imatinib mesylate in localized, high-risk, primary gastrointestinal stromal tumor (GIST): ACOSOG Z9000 (Alliance) intergroup phase 2 trial.

Ann Surg. 2013;258(3):422. doi:10.1097/SLA.0b013e3182a15eb7

133- Singh AS, Chmielowski B, Hecht JR, et al.

A randomized phase 2 study of nivolumab monotherapy versus nivolumab combined with ipilimumab in patients with metastatic or unresectable gastrointestinal stromal tumor (GIST).

J Clin Oncol. 2018;55.

134- Eisenberg BL, Harris J, Blanke CD, et al.

Phase II trial of neoadjuvant/adjuvant imatinib mesylate (IM) for advanced primary and metastatic/recurrent operable gastrointestinal stromal tumor (GIST): early results of RTOG 0132/ACRIN 6665.

J Surg Oncol. 2009;99(1):42-47. doi:10.1002/jso.21160

135- Fiore M, Palassini E, Fumagalli E, et al.

Preoperative imatinib mesylate for unresectable or locally advanced primary gastrointestinal stromal tumors (GIST).

EJSO. 2009;35(7):0-745. doi:10.1016/j.ejso.2008.11.005

136- Bednarski BK, Araujo DM, Yi M, et al.

Analysis of prognostic factors impacting oncologic outcomes after neoadjuvant tyrosine kinase inhibitor therapy for gastrointestinal stromal tumors.

Ann Surg Oncol. 2014;21(8):2499-2505. doi:10.1245/s10434-014-3632-7

137- Tirumani SH, Shinagare AB, Jagannathan JP, et al.

Radiologic assessment of earliest, best, and plateau response of gastrointestinal stromal tumors to neoadjuvant imatinib prior to successful surgical resection.

Eur J Surg Oncol. 2014;40(4):420–428. doi:10.1016/j.ejso.2013.10.021

138- Demetri GD, Von Mehren M, Antonescu CR, et al.

NCCN Task Force report: update on the management of patients with gastrointestinal stromal tumors.

J Natl Compr Canc Ne. 2010;8(Suppl_2):S–1–S–41. doi:10.6004/jnccn.2010.0116

139- Kang G, Kang Y, Kim KH, et al.

Gastrointestinal stromal tumours of the oesophagus: a clinicopathological and molecular analysis of 27 cases.

Histopathology. 2017;71(5):805–812. doi:10.1111/his.13292

140- Blanke CD, Rankin C, Demetri GD, et al.

Phase III randomized, intergroup trial assessing imatinib mesylate at two dose levels in patients with unresectable or metastatic gastrointestinal stromal tumors expressing the KIT receptor tyrosine kinase: S0033.

J Clin Oncol. 2008;26(4):626–632. doi:10.1200/JCO.2007.13.4452

141- Raut CP, Posner M, Desai J, et al.

Surgical management of advanced gastrointestinal stromal tumors after treatment with targeted systemic therapy using kinase inhibitors.

J Clin Oncol. 2006;24(15):2325–2331. doi:10.1200/JCO.2005.05.3439

142- Parab TM, DeRogatis MJ, Boaz AM, et al.

Gastrointestinal stromal tumors: a comprehensive review.

J Gastrointest Oncol. 2019;10(1):144. doi:10.21037/jgo.2018.08.20

143- Günter E, Lingenfelser T, Eitelbach F, et al.

EUS-guided ethanol injection for treatment of a GI stromal tumor.

Gastrointest Endosc. 2003;57(1):113–115. doi:10.1067/mge.2003.39

144- Joensuu H, Martin-Broto J, Nishida T, Reichardt P, Schöffski P, Maki RGEur

Follow-up strategies for patients with gastrointestinal stromal tumour treated with or without adjuvant imatinib after surgery.

J Cancer. 2015 Aug; 51(12):1611–7.

145- Joensuu H, Reichardt P, Eriksson M, Sundby Hall K, Vehtari A

Gastrointestinal stromal tumor: a method for optimizing the timing of CT scans in the follow-up of cancer patients.

Radiology. 2014 Apr; 271(1):96–103.

146- Joensuu H, Eriksson M, Sundby Hall K, Hartmann JT, Pink D, Schütte J, Ramadori G, Hohenberger P, Duyster J, Al-Batran SE, Schlemmer M, Bauer S, Wardelmann E, Sarlomo-Rikala M, Nilsson B, Sihto H, Monge OR, Bono P, Kallio R, Vehtari A, Leinonen M, Alvegård T, Reichardt P

One vs three years of adjuvant imatinib for operable gastrointestinal stromal tumor: a randomized trial.

JAMA 2012 Mar 28; 307(12):1265–72.

147- Choi H, Charnsangavej C, Faria SC, Macapinlac HA, Burgess MA, Patel SR, Chen LL, Podoloff DA, Benjamin RS.

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. 2007;25:1753–1759. doi: 10.1200/JCO.2006.07.3049.

148- Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, Dancey J, Arbuck S, Gwyther S, Mooney M, Rubinstein L, Shankar L, Dodd L, Kaplan R, Lacombe D, Verweij J.

New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1)

Eur J Cancer. 2009;45:228–247. doi: 10.1016/j.ejca.2008.10.026.

149- Shinagare AB, Jagannathan JP, Kurra V, Urban T, Manola J, Choy E, Demetri GD, George S, Ramaiya NH.

Comparison of performance of various tumour response criteria in assessment of regorafenib activity in advanced gastrointestinal stromal tumours after failure of imatinib and sunitinib.

Eur J Cancer. 2014;50:981–986. doi: 10.1016/j.ejca.2013.11.037.

150- 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. 2005;235:892–898. doi: 10.1148/radiol.2353040332