

SOMMAIRE

SOMMAIRE	1
LISTE DES ABREVIATIONS	5
LISTE DES TABLEAUX	7
LISTE DES FIGURES	8
INTRODUCTION	10
HISTORIQUE	13
ETIOPATHOGENIE	16
I. Les cellules interstitielles de Cajal et GIST:	16
II. Les récepteurs tyrosines kinases et GIST :	18
1. C-kit ou CD 117 :	18
2. PDGFR A :.....	21
3. Autres anomalies :	22
ANATOMIE PATHOLOGIQUE	23
I. Macroscopie:	23
II. Microscopie optique :	24
III. Microscopie électronique :	25
1. Immunohistochimie	25
2. Le CD 117.....	26
3. Le CD 34	29
4. Le DOG-1	29
5. Autres marqueurs	30
IV. Biologie moléculaire	33
PATIENTS ET METHODES	38
I. Cadre et intérêt de l'étude :	39
II. Critères d'inclusion :	39
III. Critères d'exclusion :	39
IV. Recueil des données :	40

V.Saisie et analyse des données :	40
VI.Considérations éthiques :	40
RESULTATS	41
I. Le profil épidémiologique :	42
1.Nombre total des patients :	42
2.Incidence des cas selon les années :	42
3.Sexe :	43
4.Age :	44
5.Couverture sanitaire :	45
6.Antécédents :	45
II. Aspects cliniques :	46
1.Mode de Découverte et délai de consultation :	46
2.Signes fonctionnels :	48
3.L'examen clinique	49
4.Siège de la tumeur primitive :	50
III.Données paracliniques :	51
1.Bilan biologique :	51
2.Bilan radiologique :	52
3.Endoscopie :	52
4.Anatomo-pathologique :	53
5.Métastases :	56
IV.TRAITEMENTS	57
1.Chirurgie :	57
2.Traitement médical :	57
V.Survie	58
DISCUSSION	59
I. Epidémiologie	60

1. L'incidence :	60
2. Sexe :	61
3. Age :	61
II. Données Clinique :	631.
1. Délai de consultation :	63
2. Signes fonctionnels :	64
3. L'examen clinique :	64
III. Données paracliniques :	65
1. Bilan biologique :	65
2. Bilan radiologique :	66
3. Endoscopie :	72
4. Diagnostic histologique :	74
IV. Prise en charge thérapeutique :	77
1. Traitement chirurgical :	77
2. Thérapeutiques ciblées :	78
3. Alternatives thérapeutiques :	84
4. Evaluation radiologique de la réponse thérapeutique aux ITK :	86
V. Survie :	88
CONCLUSION	89
RESUME	92
ANNEXES	96
BIBLIOGRAPHIE	106

LISTE DES ABREVIATIONS :

ADN	: ACIDE DESOXYRIBONUCLEIQUE
AMM	: AUTORISATIONS DE MISE SUR LE MARCHÉ
AEG	:ALTÉRATION DE L'ÉTAT GÉNÉRAL
CD117	: MAST/STEM CELL GROWTH FACTOR RECEPTOR
CD34	:HEMATOPOIETIC PROGENITOR CELL ANTIGEN CD34
C-KIT	: RECEPTEUR DU FACTEUR DE CROISSANCE SCF (STEM CELL FACTOR)
CRP	: PROTEINE C REACTIVE
DOG-1	: DECOUVERT SUR LA GIST 1
FDG	: 18-FLUORO-2-DESOXY-D-GLUCOSE
GANT	: GASTROINTESTINAL AUTONOMUS NERVE TUMORS
GIPACT	: GASTRO INTESTINAL PACEMAKER CELL TUMOR
GIST	: TUMEUR STROMALE GASTRO-INTESTINALE (GASTRO INTESTINAL STROMAL TUMORS)
HKR3	: HUMAN KRÜPPEL-RELATED 3
HTA	: HYPER TENSION ARTERIELLE
IRM	: IMAGERIE PAR RESONANCE MAGNETIQUE
ITK	: INHIBITEUR DE TYROSINE KINASE
MAPK	: MITOGEN-ACTIVATED PROTEIN KINASES
NFS	: NUMERATION DE FORMULE SANGUINE
OMS	: ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTÉ
PAS	: PERIODIC ACID SCHIFF
PDGFR A	:PLATELET-DERIVED GROWTH FACTOR RECEPTOR ALPHA
PET	: TOMOGRAPHIE PAR ÉMISSION DE POSITONS

PS100 : PROTEINE S 100
RECIST : RESPONSE EVALUATION CRITERIA IN SOLID TUMOURS
TDM :TOMODENSITOMETRIE
TAP :THORACO ABDOMINO PELVIEN
VEGF :VASCULAR ENDOTHELIAL GROWTH FACTOR

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1: Terminologie des tumeurs stromales gastro-intestinales	15
Tableau 2: Profil immunohistochimique des principales tumeurs à cellules fusiformes rencontrées dans le tractus digestif	32
Tableau 3: Les mutations KIT et PDGFR les plus fréquentes.....	34
Tableau 4: Diagnostic différentiel en immunohistochimie	37
Tableau 5: Répartition des toxicités des inhibiteurs de tyrosine kinase	57

LISTE DES FIGURES

Figure 1: Les cellules de Cajal, structure et fonctions.....	17
Figure 2: Détection de mutation de kit dans l'ADN tumoral de GIST, avec la technique d'analyse de taille des produits de PCR (LAPP).....	19
Figure 3: Identification d'une mutation (délétion de 6 paires de bases au sein de l'exon 11 de kit), avec la technique de séquençage de produit d'amplification ...	20
Figure 4: Mutations de KIT et PDGFR A dans les GIST	21
Figure 5: Aspect macroscopique d'une tumeur stromale gastrique avec une coupe transversale montrant un tissu d'aspect encéphaloïde	23
Figure 6: Prolifération tumorale faite de cellules fusiformes.....	24
Figure 7: Prolifération tumorale faite de cellules épithélioïdes.....	24
Figure 8: Marquage cytoplasmique intense pour le CD 117 sur des cellules de type fusiforme.....	28
Figure 9: Marquage de type "dot-like" pour le CD117.....	28
Figure 10: Marqueurs des tumeurs stromales	31
Figure 11: Marque tumoral par le CD117.....	35
Figure 12: Incidence des cas selon les années	42
Figure 13: Répartition des cas selon le sexe	43
Figure 14: Répartition des cas selon l'âge.....	44
Figure 15: Répartition selon la couverture sanitaire	45
Figure 16: Répartition selon le mode de découverte.....	46
Figure 17: Délais diagnostiques des patients de notre série	47
Figure 18: Répartition des malades selon les signes cliniques	48
Figure 19 : Distribution des patients selon OMS.....	49

Figure 20 : Les principaux signes physiques retrouvés chez nos patients.	49
Figure 21 :Répartition des malades selon le site de la tumeur primitive.....	50
Figure 22 :Le taux d'altération des différents examens réalisés.	51
Figure 23 :Répartition des malades selon le type cellulaire.....	53
Figure 24 :Caractéristiques immunohistochimiques des tumeurs dans notre série....	55
Figure 25 :Répartition des cas selon le site métastatique.	56
Figure 26 :Distribution des malades selon la survie globale	58
Figure 27 :Comparaison du sexe ratio selon les différentes séries.....	61
Figure 28 :Comparaison de la symptomatologie des GISTs entre les séries.....	64
Figure 29 :TDM d'une tumeur stromale gastrique de développement intra-luminal [70].....	68
Figure 30 :TDM d'une tumeur stromale iléale à croissance exophytique [70].....	68
Figure 31 :Tomodensitométrie (TDM) abdominale en coupe axiale mettant en évidence a métastase hépatique d'une tumeur stromale gastro-intestinale (GIST) se rehaussant de façon intense en temps artériel de l'injection ; b : métastase hépatique nécrotique en partie.	69
Figure 32 :Tomodensitométrie (TDM) abdominale en coupe axialemettant en évidence des nodules de carcinose péritonéale	70
Figure 33 :Aspect endoscopique d'une GIST du fundus avec envahissement de la sous muqueuse et la muqueuse (A), GIST ulcéro-bourgeonnante(B).	73
Figure 34 :Type à cellules fusiformes	75
Figure 35 :Type à cellules épithéloïdes	75
Figure 36 :Type à cellularité mixte.....	76
Figure 37 :Algorithme thérapeutique devant une GIST métastatique.....	84

INTRODUCTION

Les tumeurs stromales gastro-intestinales, plus connues sous l'acronyme GIST, sont les plus fréquentes des tumeurs conjonctives du tube digestif. Elles se développent à partir des cellules interstitielles de Cajal (cellules impliquées principalement dans la régulation de l'activité autorythmique du tractus digestif) ou d'un précurseur commun de ces cellules et des cellules musculaires lisses. [1-3]

Actuellement, les GISTs sont définies comme des tumeurs mésenchymateuses du tube digestif, aussi que du mésentère et du péritoine. Elles se caractérisent par des aspects histologiques évocateurs, et expriment habituellement mais non constamment la protéine KIT, à un niveau suffisant qui permet sa détection par une technique d'immunohistochimie. [4,5]

L'incidence des GISTs est estimée à 12 cas pour un million d'habitants par an, avec une médiane d'âge de survenue qui se situe entre 50 et 70 ans ; elles sont rarement observées chez la population pédiatrique avec seulement 140 cas rapportés dans la littérature, sans prédominance de sexe [6,7].

Les localisations les plus fréquentes sont : l'estomac (60 %), l'intestin grêle et le côlon (30 %), elles sont rarement observées au niveau de l'œsophage et au niveau de l'anus [8]. En revanche, Les métastases concomitantes se voient dans 25 à 30 % des cas, Localisées le plus souvent au niveau du foie et de mésentère le foie et le mésentère, elles sont aussi associées à un mauvais pronostic [9].

Les GISTs se présentent avec une grande diversité clinique, les symptômes diffèrent en fonction des localisations. Généralement, pouvant être asymptomatiques ou de découvertes fortuites. Elles peuvent également se manifester par des hémorragies digestives, des douleurs abdominales et plus rarement des syndromes occlusifs, des perforations digestives ou bien par la découverte de métastases majoritairement hépatiques [10-12].

Le diagnostic peut être évoqué en tomодensitométrie (TDM), les biopsies endoscopiques sont généralement négatives, l'indication d'une ponction biopsie (par voie échoendoscopique, percutanée ou opératoire) doit être posée au cas par cas.

Les GIST se caractérisent histologiquement par une prolifération des cellules le plus souvent fusiformes ou épithélioïdes avec des marqueurs immunohistochimiques spécifiques orientant le diagnostic de certitude.

L'extension métastatique initiale des GISTs se fait souvent au niveau hépatique, la dissémination péritonéale est moins fréquente, alors que l'envahissement ganglionnaire ou extra-abdominal reste quasi exceptionnel [13].

La résection chirurgicale complète en mono-bloc R0 est le seul traitement potentiellement curatif des GISTs localisées [14,15], tandis qu'au stade métastatique la chirurgie n'est pas recommandée initialement, mais peut être discutée en seconde intention sous traitement médical.

L'utilisation des thérapies ciblées avec des inhibiteurs de tyrosine kinase tel que l'imatinib, constitue l'arme thérapeutique de première ligne dans les formes métastatiques.

L'objectif de ce travail est de rapporter et analyser le profil épidémiologique des tumeurs stromales gastro-intestinales métastatiques chez les patients de notre série et mettre le point sur les aspects cliniques, paracliniques, thérapeutiques et évolutifs à travers une étude rétrospective menée au sein du service d'oncologie médicale de l'hôpital militaire Moulay Ismail de Meknès sur une période allant du janvier 2015 au décembre 2019.

HISTORIQUE

Les tumeurs stromales gastro-intestinales étaient traditionnellement considérées comme étant de nature musculaire lisse, sur la base de leur localisation murale et leur ressemblance avec les léiomyomes et les léiomyosarcomes d'autres sites [17,18].

Depuis 1960, les multiples travaux immunohistochimiques effectués sur ces tumeurs apparaissent discordants en montrant parfois des différenciations nerveuses ou schwanniennes, ce qui a conduit, en 1977, Henry Appelman à utiliser le terme de léiomyome cellulaire de l'estomac, et à évoquer une possible origine cellulaire multipotente pouvant avoir une différenciation musculaire lisse.

Le nom de « tumeur stromale » est alors cité pour la première fois. En 1983, Mazur et Clark [19-21] utilisent ce terme pour les tumeurs qui ne sont ni des léiomyomes typiques ni des schwannomes typiques, ce sont des tumeurs indifférenciées ayant pour origine une cellule mésenchymateuse immature.

En 1984, Herrera et al [22] décrivent sous l'appellation de pléxomes ou pléxosarcomes, une variété de tumeurs stromales d'évolution bénigne ou maligne, présumée issue des nerfs du système nerveux autonome du tube digestif.

Walker et Drovak [17,18,23,24] remplacent en 1986 le terme de pléxome et pléxosarcome par celui de tumeurs du système nerveux autonome du tube digestif GANT (gastrointestinal autonomus nerve tumors) dont le diagnostic repose sur des critères ultra structuraux.

En 1992, Min et al [17,9] rapportent une nouvelle entité ultrastructurale, les tumeurs avec fibres skénoïdes ou en écheveaux.

Tableau 1: Terminologie des tumeurs stromales gastro-intestinales

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

La découverte de la protéine c- kit, qui est un récepteur d'un facteur de croissance et qui est exprimée par la majorité des tumeurs stromales, a pris une place prépondérante dans la définition de celles-ci, alors que les autres tumeurs avec lesquelles elles étaient auparavant confondues et qui sont en fait beaucoup plus rares dans le tube digestif ne l'expriment pas : les léiomyomes (exprimant la desmine, la caldesmone ou la colponine), les léiomyosarcomes et les schwannomes (exprimant la protéine S100) [26,27].

Une analogie immunophénotypique et ultra-structurale existant entre les tumeurs stromales et les cellules interstitielles de Cajal a poussé Kindblom et al à suggérer, récemment, que ces tumeurs étaient des tumeurs provenant des cellules de Cajal et qu'elles devaient être appelées GIPACT (gastro intestinal pacemaker cell tumor) [28-30] .

ETIOPATHOGENIE

I. Les cellules interstitielles de Cajal et GIST:

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 [31,32].

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 [33–35].

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 [34,36, 37].

Une étude morphologique détaillée de ces cellules et une autre électrophysiologique ont montré qu'elles interviennent 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 [28,34,38] ont fait apparaître des similitudes immunohistochimiques et ultra structurales entre les cellules qui composent les GIST et les cellules de Cajal.

Les cellules de Cajal: Cellules à l'origine de l'automatisme des fibres lisses gastro-intestinales

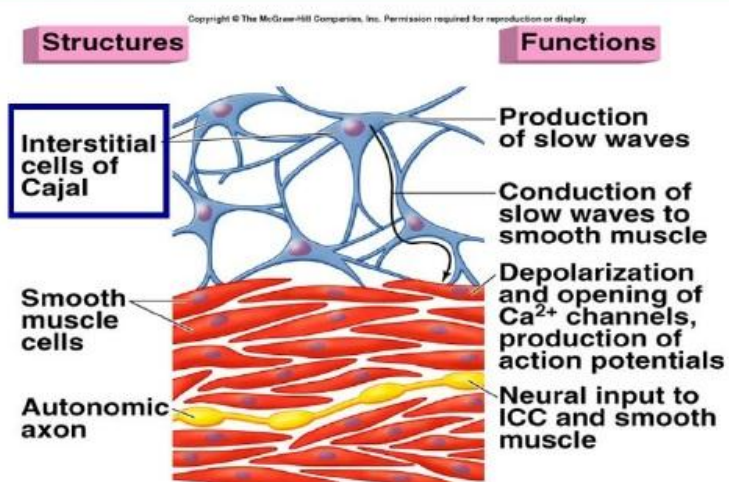


Figure 1: Les cellules de Cajal, structure et fonctions

II. Les récepteurs tyrosines kinases et GIST :

Les tumeurs stromales gastro-intestinales 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 [39,40].

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

1.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 [41]. 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 [42]. 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 [43,44].

Le récepteur c-kit, exprimé à la surface des cellules souches hématopoïétiques, des mélanocytes, des cellules de la lignée germinale et de la lignée neuroectodermique, joue un rôle important dans l'hématopoïèse, la mélanogenèse, la spermatogenèse et la genèse des cellules de Cajal [45], Kit est le siège de multiples mutations dans des modèles de sarcomes félines et, en pathologie humaine, dans les leucémies aigues myéloïdes, dans certains syndromes myélodysplasiques, dans les mastocytoses systémiques, certains lymphomes, certaines tumeurs germinales et les GIST [41]. De

ce fait, les différentes mutations activatrices de kit décrites à ce jour sont toutes activatrices, de type "gain de fonction".

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** : souvent peu sensibles à l'imatinib, impliquant possiblement des voies de signalisation intracellulaires différentes qui mériteront d'être explorées dans un avenir proche [46].

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.

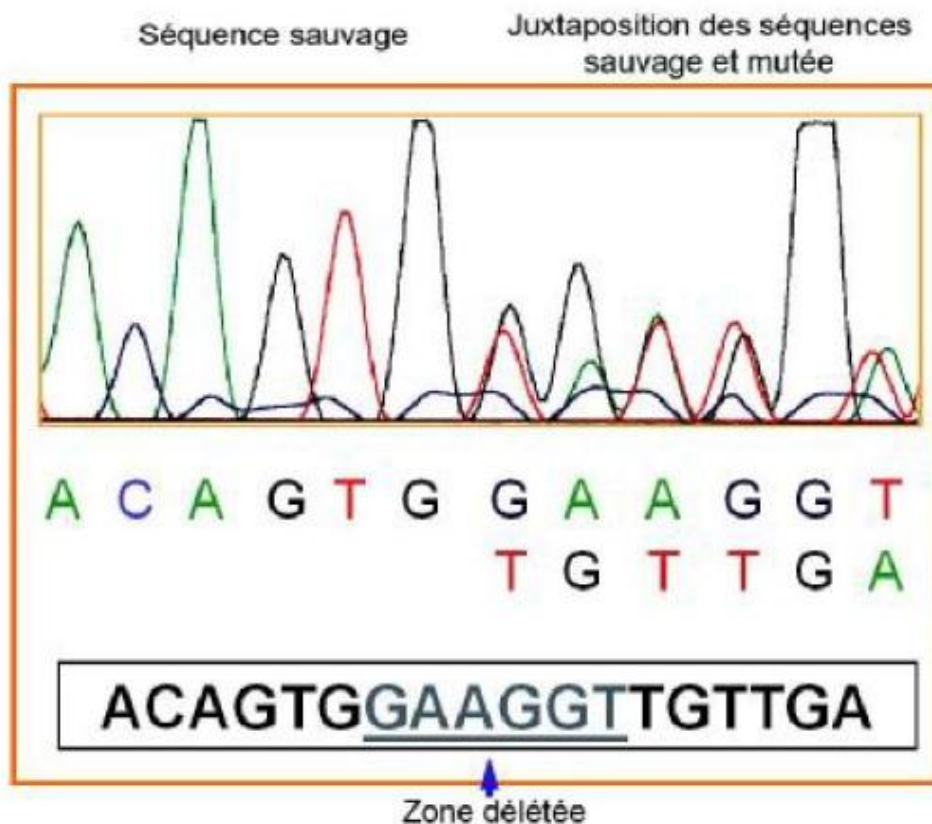


Figure 2: Détection de mutation de kit dans l'ADN tumoral de GIST, avec la technique d'analyse de taille des produits de PCR (LAPP)

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 [47].

Ces mutations sont le plus souvent situées dans l'exon 11, plus rarement dans l'exon 9 et exceptionnellement dans les exons 13 et 17 [41, 43]. 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, y compris avant l'ère de l'imatinib [48,49].

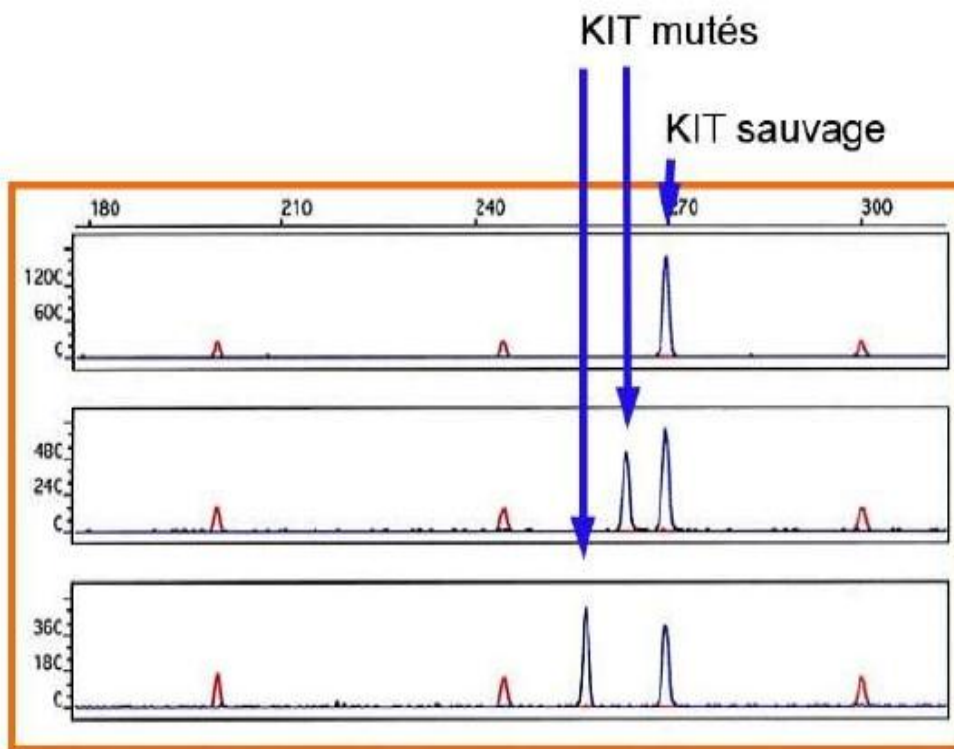


Figure 3: Identification d'une mutation (délétion de 6 paires de bases au sein de l'exon 11 de kit), avec la technique de séquençage de produit d'amplification

2. 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 [47].

Un travail du groupe Fletcher s'est intéressé aux GIST, chez qui kit n'est ni muté ni surexprimé. Ces auteurs ont recherché dans ces tumeurs la surexpression d'un autre récepteur à activité tyrosine kinase. C'est ainsi qu'ils ont observé une forte surexpression du récepteur alpha au PDGF [48,49].

Les mutations concernent le PDGFR Alpha dans environ 7% des cas de GIST ,Ces mutations siègent principalement au sein de l'exon 18 (6%), plus rarement au niveau de l'exon 12 (moins de 1%) [50].

La surexpression de ces deux récepteurs tyrosine kinase kit et PDGFR A, semble exclusive l'une de l'autre, puisque les tumeurs surexprimant kit expriment peu ou pas PDGFR A et vis versa [53,55] .

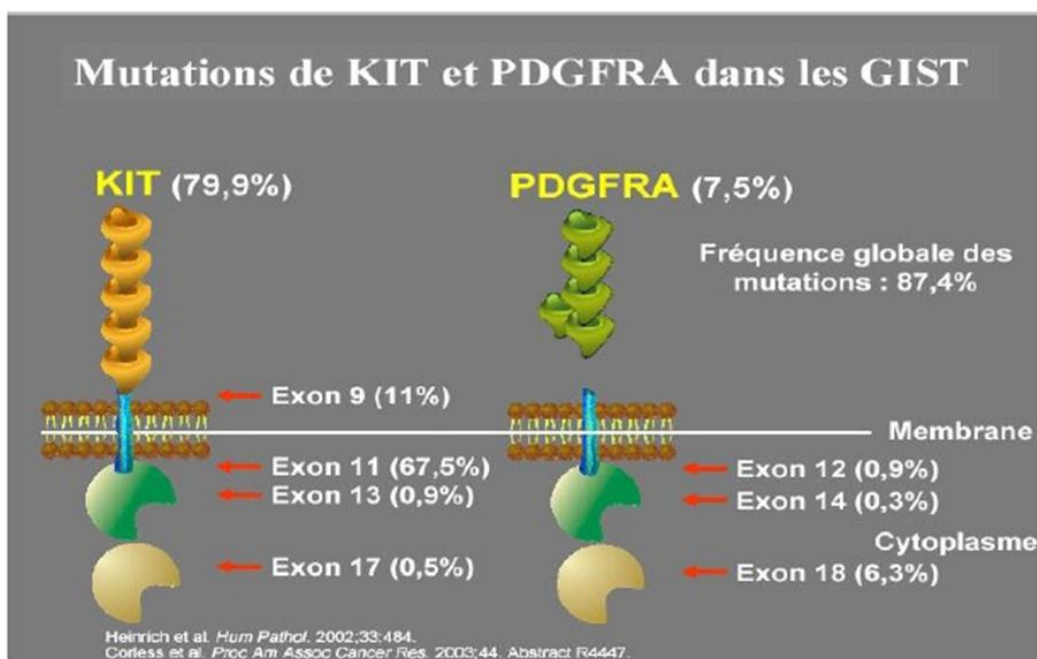


Figure 4:Mutations de KIT et PDGFR A dans les GIST

3. Autres anomalies :

D'autres anomalies génétiques apparaissent secondairement, notamment des altérations et des pertes de segments du chromosome 14, 22 et 1 [50,51].

Une analyse récemment effectuée par Microarray d'expression identifie d'autres gènes surexprimés et potentiellement activés in vivo dans les GIST. Leur rôle dans la progression tumorale reste à établir.

ANATOMIE PATHOLOGIQUE

I. Macroscopie:

La plupart des GIST se développent dans l'épaisseur de la paroi digestive, à partir de la musculuse. Elles peuvent avoir une croissance, soit endophytique vers la lumière digestive ulcérant la muqueuse en surface, soit exophytique vers la cavité abdominale, soit mixte réalisant un aspect en "sablier".

Elles sont bien limitées, arrondies ou ovoïdes, à surface lisse ou bosselée, parfois entourées d'une pseudocapsule [52].

Leur taille varie de quelques millimètres à plus de 40cm, elle est en moyenne inférieure à 5 cm. A la coupe, la tranche de section est formée d'un tissu d'aspect encéphaloïde pouvant comporter, en cas de tumeur volumineuse, des remaniements hémorragiques, myxoïdes, nécrotiques ou une dégénérescence pseudocavitaire [53].

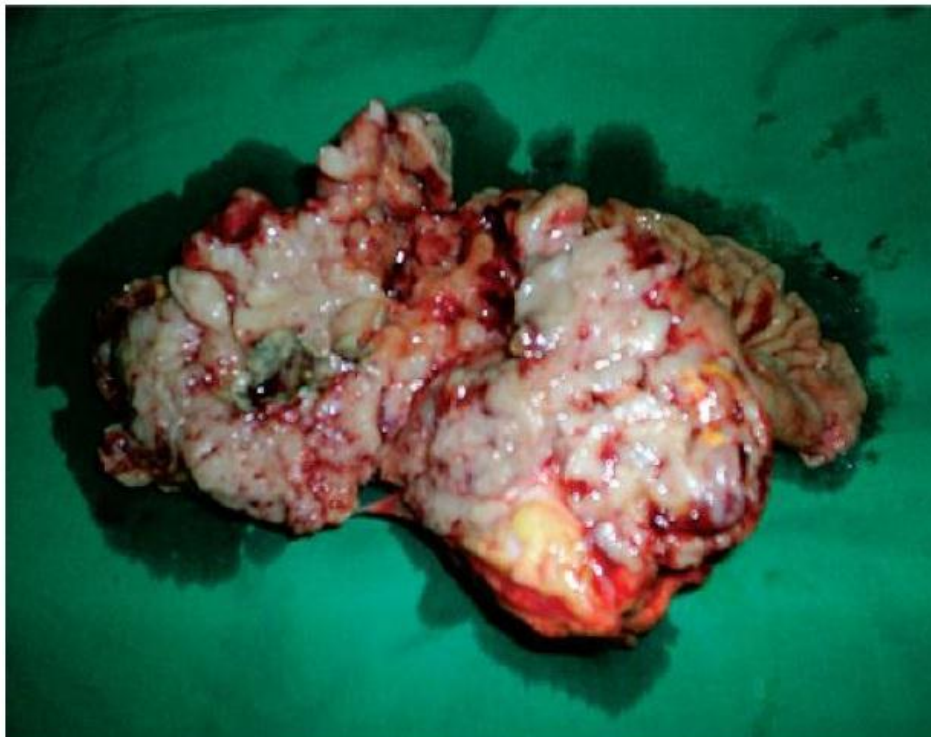


Figure 5:Aspect macroscopique d'une tumeur stromale gastrique avec une coupe transversale montrant un tissu d'aspect encéphaloïde

II. Microscopie optique :

Les aspects histologiques des tumeurs stromales digestives sont hétérogènes.

En majorité, les GIST sont constituées de cellules fusiformes d'allure conjonctive et de cellules rondes ou polygonales dites épithélioïdes, des cellules ayant un aspect intermédiaire sont aussi présentes. On peut rencontrer des cellules en bague à chaton, des cellules plasmocytoïdes, des cellules granuleuses, ou encore des cellules multinucléées. Le stroma est d'abondance variable, parcouru de nombreux vaisseaux sanguins. Il est parfois hyalin, hémorragique, abondant et myxoïde.

Des globules ou serpentins éosinophiles intercellulaires, colorés par le réactif de Schiff (PAS) peuvent y être notés. L'architecture tumorale microscopique est storiforme, palissadique rappelant l'aspect des tumeurs nerveuses, alvéolaire rappelant l'aspect des paragangliomes, ou solide lorsque les cellules tumorales sont épithélioïdes. Les remaniements sont d'autant plus fréquents que la tumeur est volumineuse : ils sont Hémorragiques, pseudo-kystiques ou nécrotiques [53,54].

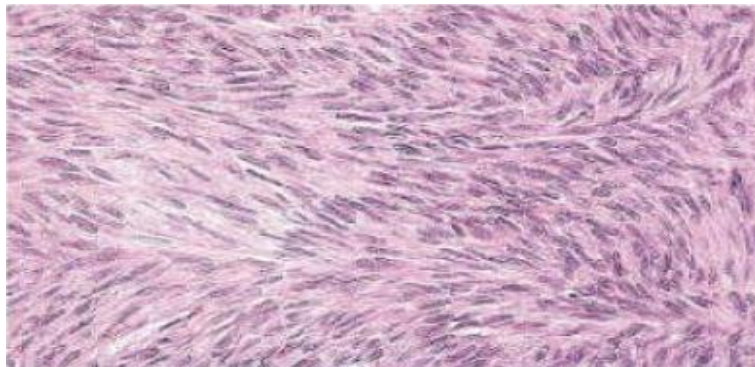


Figure 6:Prolifération tumorale faite de cellules fusiformes.

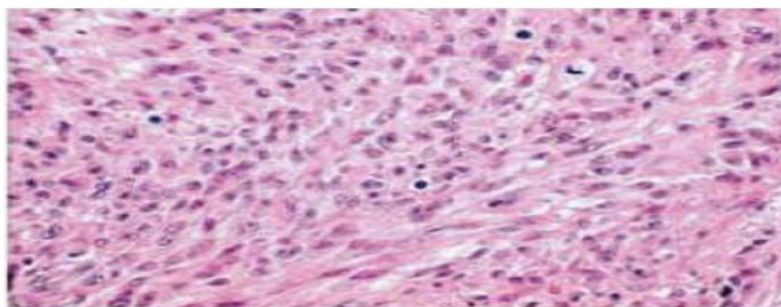


Figure 7:Prolifération tumorale faite de cellules épithélioïdes

III. Microscopie électronique :

Les tumeurs stromales sont très hétérogènes quant à leurs caractères ultrastructuraux. On retrouve assez constamment la présence de projections cytoplasmiques proéminentes ressemblant à des filopodes entremêlés en un réseau complexe et parfois profondément invaginé dans les cellules voisines sans réel contact [53,54]. Les noyaux sont ovales ou allongés, soulignés par une membrane nucléaire aux contours souvent irréguliers. La chromatine est soit régulièrement distribuée, soit répartie en mottes condensées contre la membrane.

Les nucléoles sont parfois visibles et volumineux. La matrice intercellulaire inclut des amas épais de collagène et parfois un matériel fibrillaire fin et granuleux ressemblant à l'élastine. Par contre, on note l'absence de filaments d'actine des formations musculaires lisses typiques telles que dans le léiomyome. Il n'existe pas de lame bordante tumorale ni de réelle capsule organisée [56].

En règle générale, la majorité des cellules tumorales présentent des caractères de différenciation musculaire lisse incomplète ou ne présentent pas de différenciation particulière. Ces éléments de différenciation myoïde partielle s'associent de façon variable à d'autres traits ultrastructuraux, l'ensemble récapitulant les caractéristiques des cellules interstitielles de Cajal. Dans 10 à 40% des cas, des caractères ultrastructuraux rappelant la structure des neurones du système nerveux autonome sont au premier plan [57].

1. Immunohistochimie:

Même si le diagnostic de GIST peut être suspecté sur la morphologie de la lésion en histologie standard, l'étude immunohistochimique permet de le confirmer et d'éliminer d'autres tumeurs (tel que les léiomyomes, schwannomes,...) pouvant être confondues histologiquement avec les tumeurs stromales.

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 [58] .

2. 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 [58].

Le gène KIT est situé sur le bras long du chromosome 4. Il code pour un récepteur transmembranaire d'un poids moléculaire de 145 kD ayant une activité interne de type tyrosine kinase. Un facteur de croissance des cellules souches nommé SCF (Stem Cell Factor) agit comme ligand, et lorsqu'il est lié conduit à l'activation de molécules de transduction du signal qui régulent la division cellulaire, la transcription de gènes, la différenciation cellulaire et l'apoptose [58].

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 [58].

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 [59]. 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 [60]. 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 .

Dans certains cas, le marquage cytoplasmique peut être en grains périnucléaires (« dot- like » ou de « type golgien ») (figure8) [61 ,62]. L'intensité de ce marquage et son caractère hétérogène ne semblent pas avoir de signification pronostique [63].

Les GIST négatives au CD117 sont plus fréquemment retrouvées dans le cas des mutations du gène PDGFRA [61] et le diagnostic formel pourra être établi par la recherche de mutations des gènes KIT et PDGFRA.

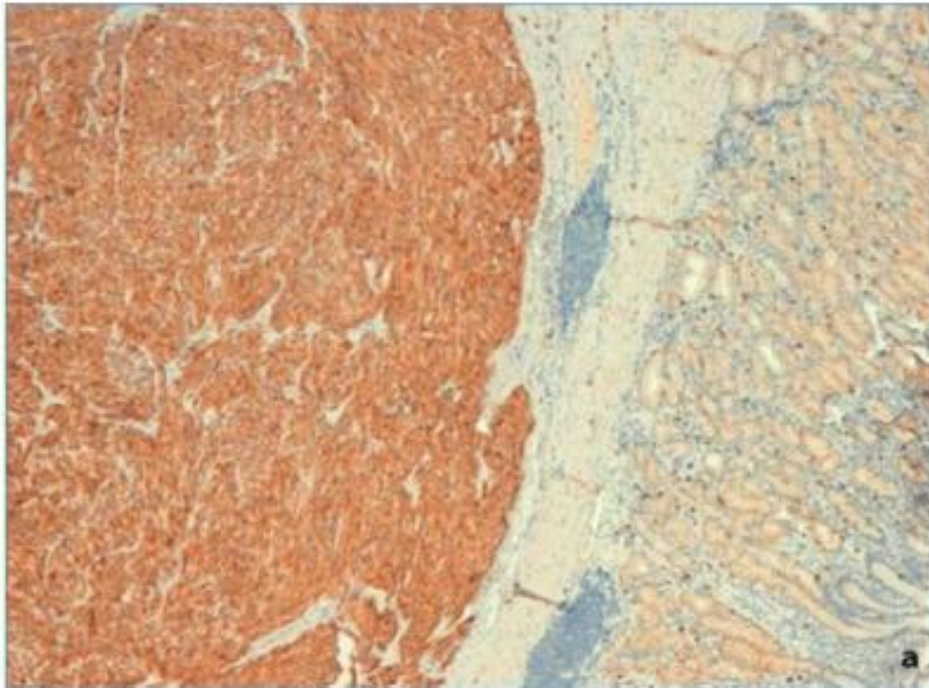


Figure 8:Marquage cytoplasmique intense pour le CD 117 sur des cellules de type fusiforme.

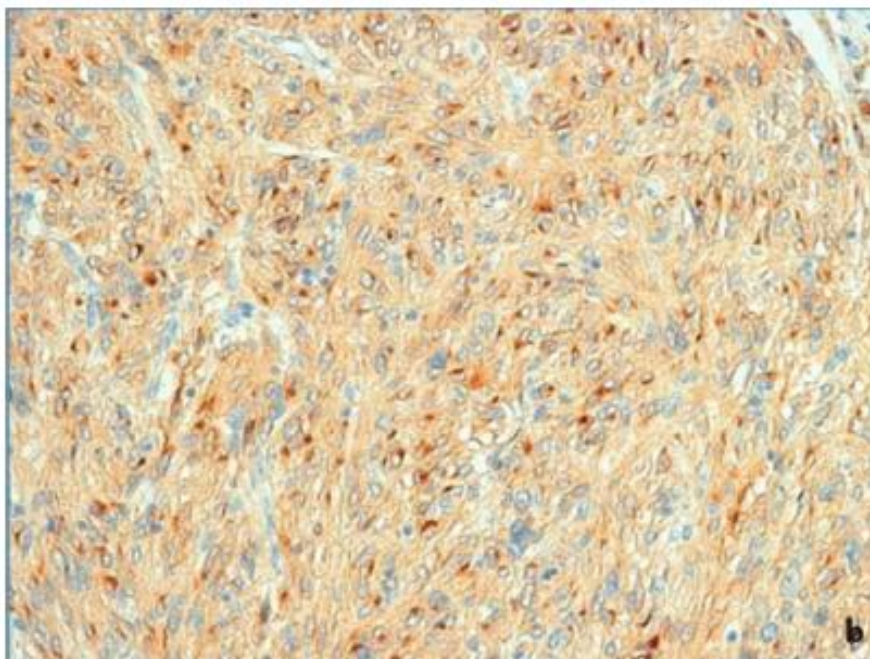


Figure 9:Marquage de type "dot-like" pour le CD117.

3. Le CD 34

La protéine CD34 a été l'un des premiers marqueurs diagnostiques des GIST. Sa sensibilité est inférieure à celle du CD117 [58].

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 [58].

Le CD34 est positif dans environ 60 à 70% des GIST [58].

La positivité du CD34 dépend également de la localisation tumorale. En effet, elle est fréquemment retrouvée dans les GIST gastriques, œsophagiennes et rectales mais est positive dans seulement 50 % des GIST de l'intestin grêle [64].

Un marquage combiné du CD117 et du CD34 permet d'établir le diagnostic des GIST de manière plus précise.

4. Le DOG-1

Dernièrement, il y a eu le développement de deux marqueurs ; le DOG-1 exprimé par toutes les GIST et le PKC θ exprimé dans 90 à 100 % des cas. Ces deux marqueurs sont positifs même dans les GIST à Kit et PDGFR négatives [64].

Le DOG-1 est un marqueur de découverte récente correspondant à une protéine de canaux chlorure. 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).

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 [65]. 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 [58].

5. Autres marqueurs

D'autres marqueurs moins indispensables peuvent permettre d'étayer le diagnostic de GIST ou d'orienter vers un diagnostic différentiel.

a. L'actine musculaire lisse : L'actine musculaire lisse est un marqueur des cellules musculaires lisses, la cellule myo-épithéliale et le myofibroblaste qui est exprimé dans 30 à 40 % des GIST.

La positivité est plus fréquente pour les tumeurs stromales de l'intestin grêle [58]. Son expression est souvent corrélée à celle du CD34 [61].

Le marquage de l'actine musculaire lisse peut permettre dans certains cas d'étayer le diagnostic de GIST.

b. La desmine : La desmine est un filament intermédiaire, exprimé par les cellules musculaires lisses, les cellules musculaires striées et les cellules myocardiques. qui joue le rôle de support pour la contraction des myofilaments .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 [58].

c. L'h-caldesmone : L'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) [58].

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 de GIST (tableau 2).

d. La protéine S-100 : un marqueur non spécifique exprimé par les cellules d'origine neuro-ectodermique dont la cellule de Schwann

Environ 5 % des GIST expriment la protéine S-100 (PS-100) de manière focale. 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 [58].

e. La NSE (neurone specific enolase) : est un marqueur neuro-endocrinien.

f. La vimentine est un filament intermédiaire composé d'une protéine de 57 kDa exprimé par les cellules d'origine mésenchymateuse, présent dès le stade embryonnaire [66].

Les GIST expriment le CD 117 ou le c-Kit dans 90 à 95 % des cas, le CD34 dans 60 à 80% des cas, la NSE (neurone specific endolase) dans 85 à 90% des cas, la H Caldesmone dans 50 à 80 % des cas, l'actine dans 40 % des cas, la protéine S100 dans 5 à 15 % des cas. (Figure 10 : marqueurs des tumeurs stromales)

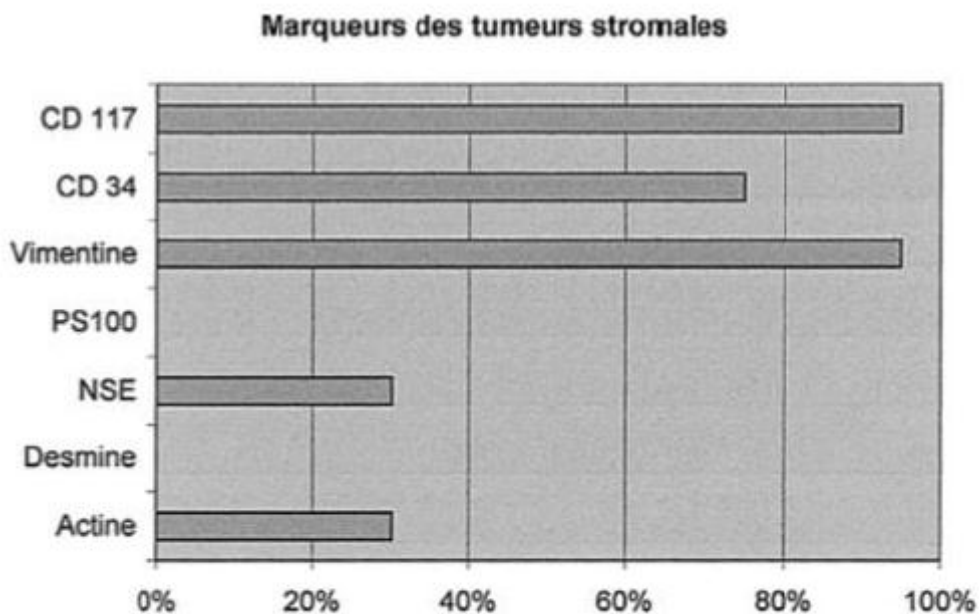


Figure 10: Marqueurs des tumeurs stromales

Tableau 2: Profil immunohistochimique des principales tumeurs à cellules fusiformes rencontrées dans le tractus digestif

	CD117	CD34	Actine musculaine lisse	Desmine	PS-100
Tumeur stromale	+	+ (60 - 70 %)	+ (30-40)	Rare (<5%)	+(5%)
Tumeur musculaire lisse (Léimyome)	-	+ (10 - 15 %)	+	+	Rare
Schwanome	-	+ (habituellement)	-	-	+

IV. 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 [67]. 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. [58]

La recherche de mutations a un double intérêt, pronostique et thérapeutique. Elle est recommandée en cas de forte suspicion de GIST malgré une immuno-histochimie négative (tableau 3).

Au niveau du gène KIT, les mutations les plus fréquentes siègent au niveau de l'exon 11 (67% des GIST) qui code pour le domaine juxta membranaire du récepteur. Des mutations de l'exon 9 sont retrouvées dans 10% 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 %) [58].

Les mutations du gène PDGFRA sont principalement retrouvées au niveau de l'exon 18 (5% des GIST) et de l'exon 12 (1,5 %) [4] et environ 80 % des tumeurs stromales négatives pour le marquage au CD117 présentent une mutation de ce gène [58].

Tableau 3: Les mutations KIT et PDGFR les plus fréquentes

Mutation KIT	Fréquence (%)	Mutation PDGFR	Fréquence (%)
Exon 11	67	Exon 12 et 14	2
Exon 9	10	Exon 18	5
Exon 13 et 17	3		

Pour environ 10 à 15 % des tumeurs stromales (« wild-type » GIST), aucune mutation des gènes KIT ou PDGFRA n'est identifiée [58]. 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 [58].

Enfin une équipe chinoise a étudié les mutations de c-Kit et l'expression des marqueurs immuno-histo-chimiques chez 145 patients avec un GIST. Ils ont trouvé une corrélation entre l'expression de certains marqueurs immuno-histo-chimiques et la présence de mutation de c-Kit. Ainsi pour les patients exprimant le CD 117 (S100+ et/ou CD34+), la mutation de c-Kit est présente dans 80 % des cas, et pour les patients n'exprimant pas le CD117, la probabilité de mutation KIT dans le GIST CD117- avec CD34+SMA+S100-, CD34-SMA-S100+ et CD34+SMA-S100+ était de 100 %, 100 %, et 67 %, respectivement [64].

Les hypothèses anciennes d'origines musculaires ou nerveuses pures ont été abandonnées ; en effet l'expression de marqueurs tels que l'actine musculaire ou la NSE est très inconstante, 10 à 30 % des cas. C'est la découverte de la co-expression de la vimentine et du CD117 (*figure 11 : Marquage tumoral par le CD117*) par les cellules tumorales dans plus de 90 % des cas qui a suggéré les deux hypothèses principales actuelles .

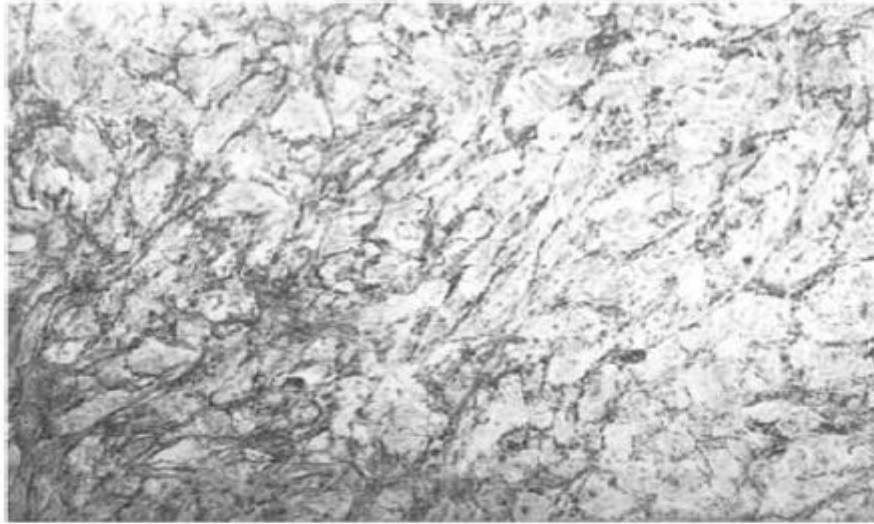


Figure 11: Marque tumoral par le CD117

La première théorie découle de la ressemblance des cellules tumorales avec la cellule interstitielle de Cajal. Il s'agit d'une cellule fusiforme décrite en 1883 comme pacemaker électrique des mouvements péristaltiques de l'intestin, située dans la musculature intestinale. Sa structure en microscopie électronique est très proche et c'est la seule cellule du tractus digestif à co-exprimer la vimentine et le CD117 [68].

L'hypothèse d'une tumeur constituée de cellules interstitielles de Cajal pathologiques est donc discutée ; Kinblom et al. ont récemment proposé le terme de GIPACT ou tumeur des cellules pacemaker gastro-intestinales pour remplacer celui de tumeurs stromales gastro-intestinales. La seconde théorie est celle d'une cellule mésenchymateuse indifférenciée primitive, capable de se différencier de façon normale en cellule interstitielle de Cajal et en cellules musculaires lisses, et de façon pathologique en cellules tumorales [66]. Cette hypothèse est actuellement la plus attractive ; elle permettrait d'expliquer l'expression de marqueurs musculo-neuroendocriniens et le développement de tumeurs dans des zones ne comportant pas de cellules interstitielles de Cajal (omentum, mésentère). Les facteurs de développement de la cellule tumorale semblent nombreux. L'étude de l'ADN cellulaire

tumoral montre une aneuploïdie fréquente et les anomalies chromosomiques décrites sont nombreuses. La plus fréquente est la perte du bras long du chromosome 14 en 14q22, observée dans 75 % des tumeurs étudiées, aussi bien bénignes que malignes. Il pourrait donc s'agir d'un nouveau marqueur spécifique, en faveur d'une entité génétique distincte. L'hypothèse d'un gène suppresseur situé dans cette région est encore à prouver.

D'autres anomalies sont fréquemment rencontrées (plus de 25 % des cas), que ce soit en perte (en 1p, 15, 22) ou en gain d'ADN (3q, 5p, 8q, Xp) et suggèrent la combinaison de plusieurs oncogènes dans la genèse tumorale. Par exemple, la perte d'hétérozygotie en 1p36.1–1p36.33, présente dans 30 % des tumeurs étudiées par O'Leary et al. [66], rend suspect l'oncogène HKR3 impliqué dans les neuroblastomes. L'infection par le virus d'Epstein–Barr dans le sida semble favorisante puisque le virus a été retrouvé dans les cellules de certaines tumeurs stromales [66]. La prolifération infra-centimétrique décrite par Mikami et al. [14] et dénommée microléiomyome hyper-cellulaire est sans doute un précurseur tumoral. C'est l'immuno-histochimie des tumeurs stromales gastro-intestinales qui permet actuellement le diagnostic différentiel des autres tumeurs du mésenchyme [66] : si le léiomyome, le léiomyosarcome et le schwannome peuvent être difficiles à distinguer des tumeurs stromales gastro-intestinales en microscopie, l'étude des marqueurs immunologiques de ces différentes tumeurs permet de les classer aisément (*tableau 4 :diagnostic différentiel en immunohistochimie*), puisque les tumeurs stromales gastro-intestinales sont les seules à exprimer la protéine kit. Le liposarcome, les tumeurs vasculaires, les tumeurs desmoïdes fibromateuses, les carcinomes à cellules fusiformes et les métastases de ces carcinomes ou de mélanomes représentent les autres principaux diagnostics différentiels à considérer.

Tableau 4:Diagnostic différentiel en immunohistochimie

	<i>Tumeurs stromales gastro-intestinales</i>	<i>Léiomyome</i>	<i>Léiomyosarcome</i>	<i>Schwannome</i>
Actine	+/-	+	+	-
Desmine	-	+	+/-	-
NSE	+/-	-	-	+
PS100	-	-	-	+
Vimentine	+	-	+/-	-
CD 34	+	-	-	-
CD117	+	-	-	-

Le génotypage des GIST est actuellement recommandé à l'exception des GIST à très faible risque de récurrence [67]. 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 [58].

Concernant notre patiente, l'étude immunohistochimique de la tumeur retrouvait un marquage net et diffus vis-à-vis du CD117 et de DOG1. Le marquage de l'actine musculaire lisse et celui de la protéine S-100 était négatif.

PATIENTS ET METHODES

I. Cadre et intérêt de l'étude :

Il s'agit d'une étude épidémiologique rétrospective descriptive, portant sur tous les patients admis pour prise en charge d'une GIST métastatique diagnostiquée sur une période de 05 ans, allant de janvier 2015 à décembre 2019, au sein du service d'oncologie médicale à l'Hôpital Militaire Moulay Ismail de Meknès.

L'objectif principal de cette étude est de décrire le profil épidémiologique des patients présentant des GISTs métastatiques. Ce travail permettra également d'étudier les caractéristiques cliniques et d'apprécier le degré de conformité des protocoles diagnostiques, thérapeutiques et de suivi établis au sein de l'Hôpital Militaire Moulay Ismail de Meknès, avec les conduites adoptées en pratique quotidienne réelle.

II. Critères d'inclusion :

Nous avons inclus dans cette étude, tout patient suivi au service d'oncologie médicale de l'hôpital Moulay Ismail de Meknès chez qui le diagnostic de GIST métastatique a été retenu sur les critères cliniques, endoscopiques, radiologiques et histologiques.

III. Critères d'exclusion :

On a exclu de l'étude les patients présentant :

- Un dossier inexploitable ou contenant des données incomplètes.
- Une GIST non métastatique.
- Des métastases d'un autre cancer primitif autre que GIST.

IV. Recueil des données :

Les différentes informations ont été essentiellement recueillies à partir des dossiers cliniques des patients.

Ainsi qu'une fiche de renseignement (**ANNEXE I**) a été éditée afin de recueillir l'ensemble des informations nécessaires à exploiter afin de répondre aux objectifs fixés par notre étude.

En outre, Cette dernière nous a permis de faire une analyse descriptive de chaque variable.

V. Saisie et analyse des données :

La saisie des données, ainsi que l'analyse ont été réalisées à l'aide du logiciel Microsoft office 2016.

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

VI. Considérations éthiques :

L'étude était conforme aux recommandations éthiques de la déclaration d'Helsinki. Les données ont été recueillies de façon anonyme.

RESULTATS

I. Le profil épidémiologique :

1. Nombre total des patients :

Durant la période concernée par notre étude, du janvier 2015 au décembre 2019, nous avons colligé 12 patients présentant une GIST métastatique, au sein du service d'oncologie de l'hôpital militaire Moulay Ismail de Meknès.

2. Incidence des cas selon les années :

Cette étude a inclus un échantillon de 12 patients suivis pour une GIST métastatique

La répartition annuelle des cas est illustrée dans la figure ci-dessous :

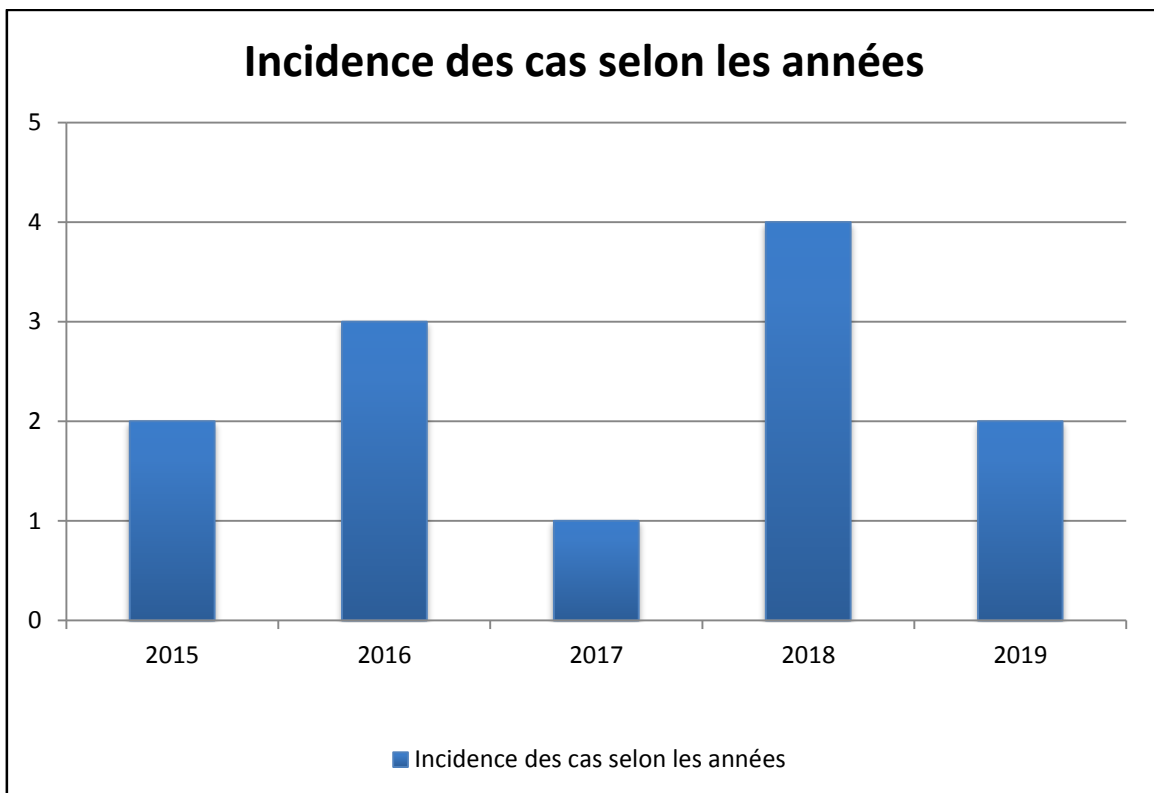


Figure 12: Incidence des cas selon les années

3. Sexe :

Notre étude a inclus 7 hommes et 5 femmes avec des pourcentages respectifs de 58% et 42% , et un sexe ratio de 1.4 .

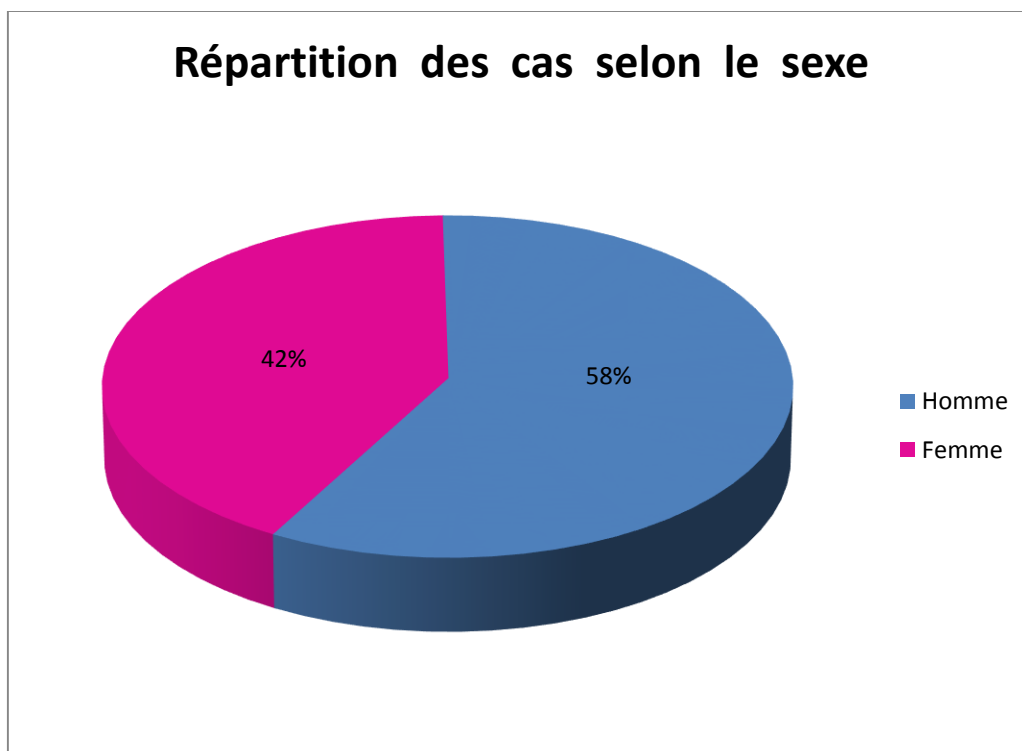


Figure 13: Répartition des cas selon le sexe

4. Age :

A première vue nous avons remarqué que l'âge moyen des cas étudiés était de 64.9 ans avec de extrêmes allant de 56 à 73 ans. En effet, la majorité des patients avaient un âge oscillant entre 60 et 69 ans.

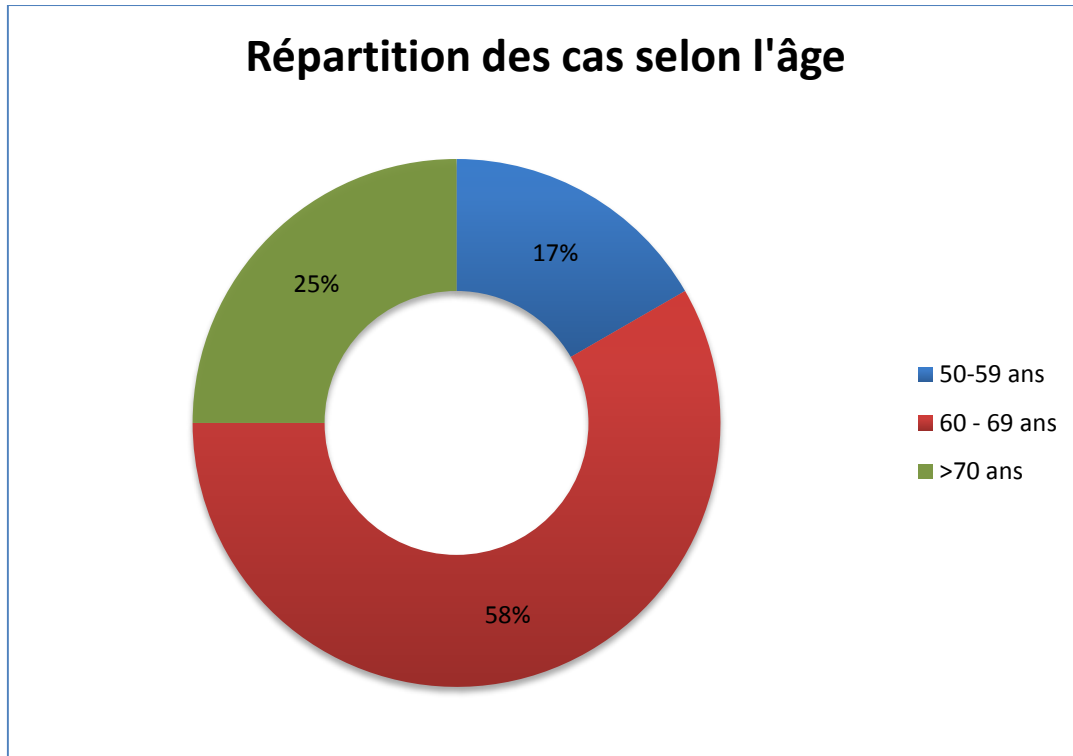


Figure 14: Répartition des cas selon l'âge

5. Couverture sanitaire :

Environ 75% des patients bénéficiaient d'une couverture sanitaire type Mutuelle des Forces armées royales, alors que 25 % étaient couverts par la CNOPS (Caisse nationale des organismes de prévoyances sociales) .

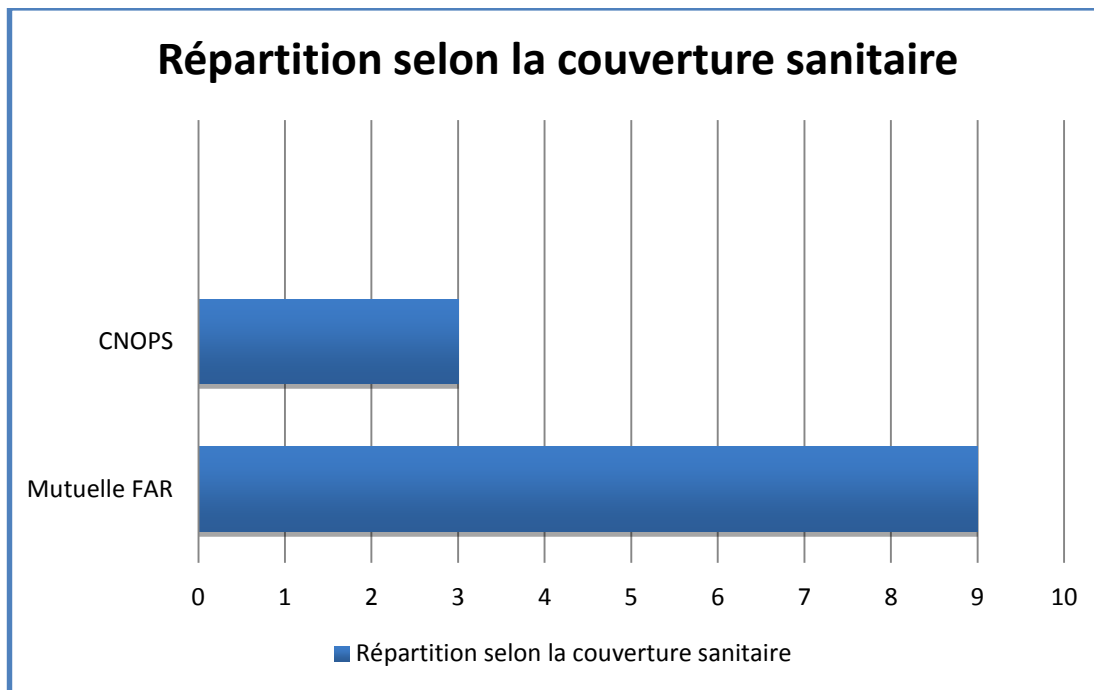


Figure 15: Répartition selon la couverture sanitaire

6. Antécédents :

Les antécédents personnels de nos patients étaient comme suit:

- Les antécédents médicaux : 4 patients étaient diabétiques, 3 patients étaient suivis pour HTA et deux patients pour une anémie ferriprive ;
- L'intoxication tabagique a été trouvée chez 3 patients soit 25% des malades, tous de sexe masculin. ;
- La consommation d'alcool a concerné un seul malade soit 8,33 % ;
- Les antécédents chirurgicaux : une malade a été opérée pour fibrome utérin, une patiente cholécystectomisée et un patient opéré pour hernie inguinale ;

- Deux de nos patients avaient des antécédents familiaux de néoplasie (Prostate et Colon) ;
- Aucun patient n’avait un antécédent personnel de néoplasie ;
- Aucun cas de GIST n’a été signalé chez les membres de familles de nos patients.

II. Aspects cliniques :

1. Mode de Découverte et délai de consultation :

Chez les patients de notre étude, la découverte a été dans la majorité des cas suite à des signes cliniques en rapport avec la localisation tumorale, sauf dans un seul cas où la découverte était fortuite lors d’une échographie abdominale .

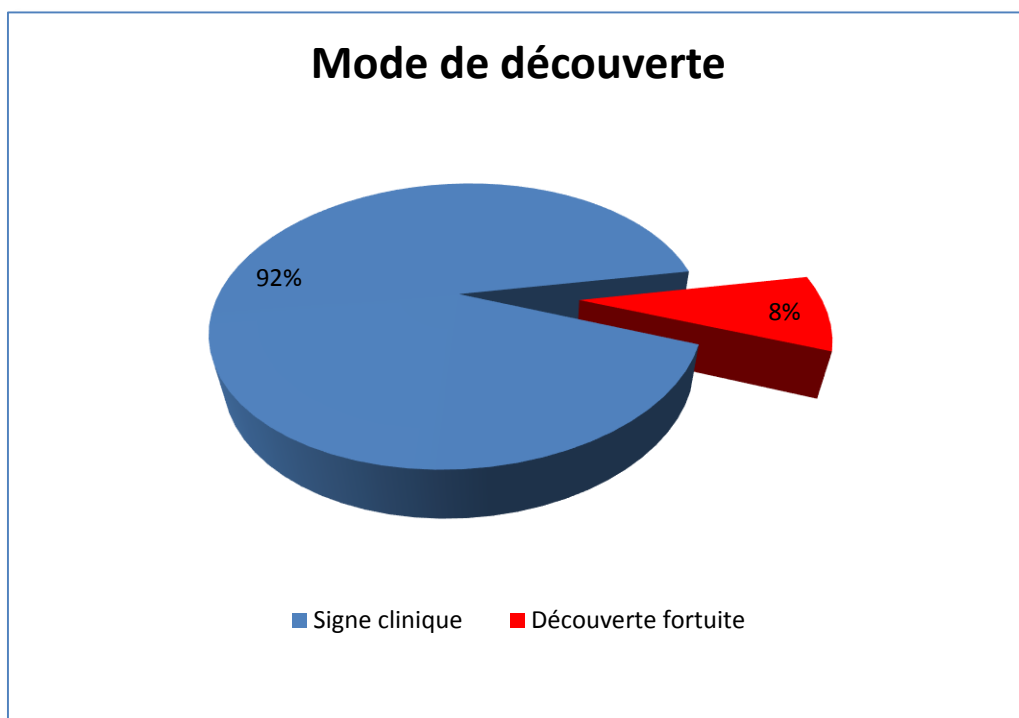


Figure 16 : Répartition selon le mode de découverte

Le délai entre le début des symptômes et la découverte d’une GIST métastatique est variable. Dans notre série, nous avons constaté que seulement 4 malades ont

consulté dans un délai supérieur à 6 mois, alors que La majorité de nos patients avaient un délai diagnostique inférieur ou égal à 6 mois.

Le délai moyen était de 6.3 mois (avec un maximum de 18 mois et un minimum de 1 mois).

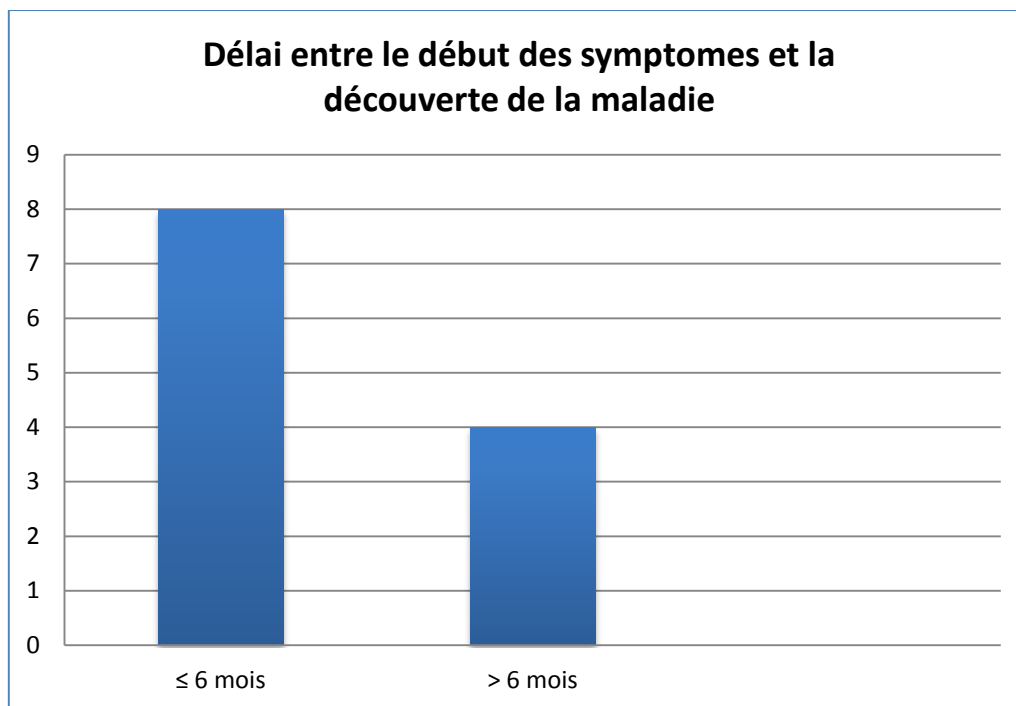


Figure 17: Délais diagnostiques des patients de notre série

2. Signes fonctionnels :

La symptomatologie clinique était riche et dominée par le syndrome anémique chez 11 malade (91.6%), L'amaigrissement chez 10 (83.3%), les douleurs abdominales chez 9 (75%) , Souvent chaque patient présentait plusieurs signes cliniques synchrones .

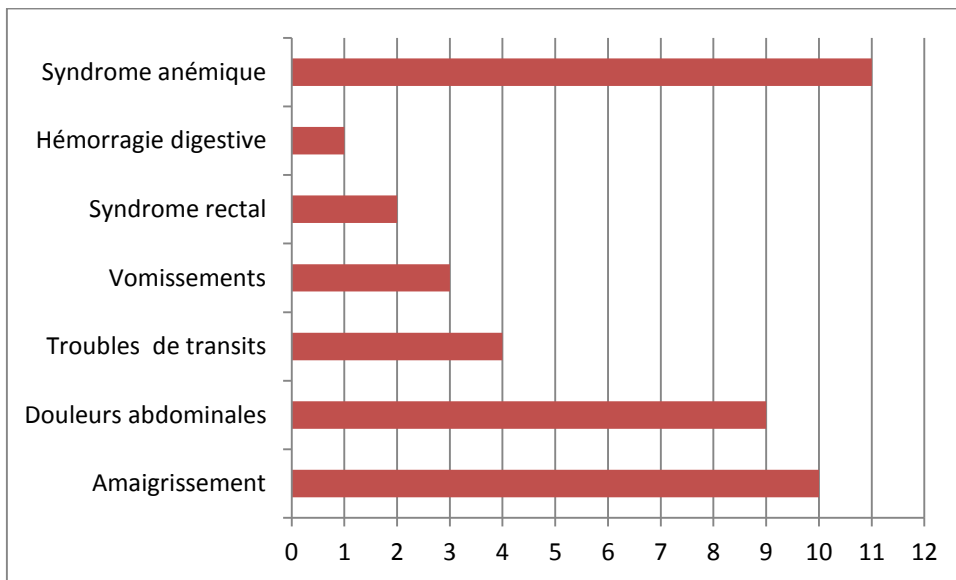


Figure 18: Répartition des malades selon les signes cliniques

3. L'examen clinique

L'appréciation globale de l'état général des malades a été réalisée par le « Performans Status de l'OMS » (ANNEXEII) avec comme résultat d'appréciation :

- ✚ 5 malades (41.6%) avaient un bon état général avec un OMS de (0,1 et 2) alors que 7 malades (58.3%) avaient un mauvais état général (un OMS \geq 3)

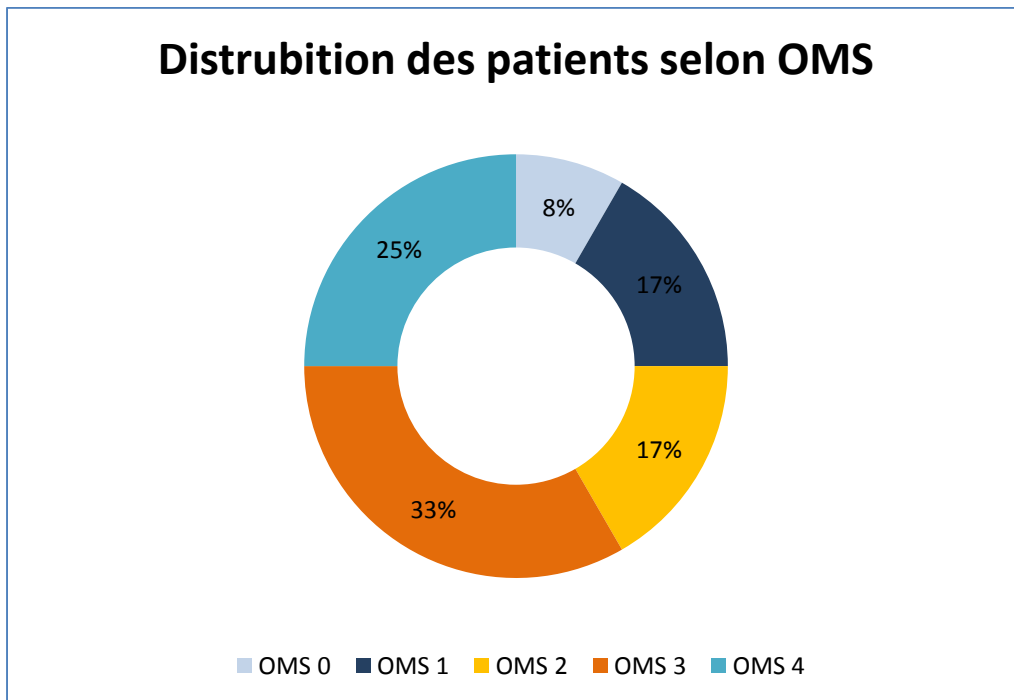


Figure 19 : Distribution des patients selon OMS

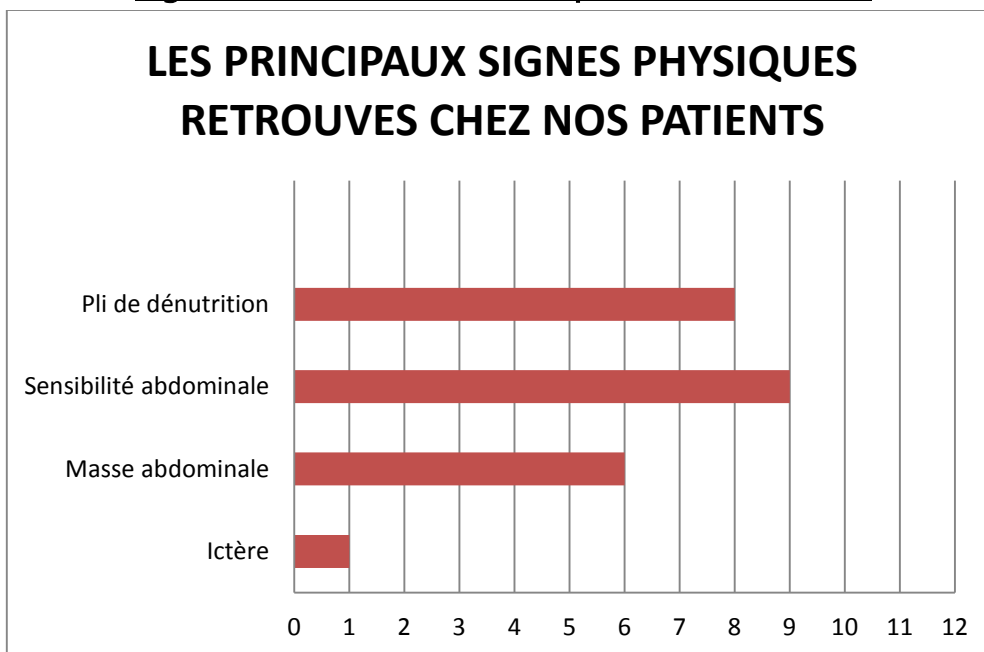


Figure 20 : Les principaux signes physiques retrouvés chez nos patients.

4. Sièges de la tumeur primitive :

L'exploration radiologique des tumeurs primitives chez les patients de notre série a montré que la localisation gastrique représentait 67% des cas (n=8), tandis que 33% des tumeurs (n=4) siégeaient au niveau du grêle.

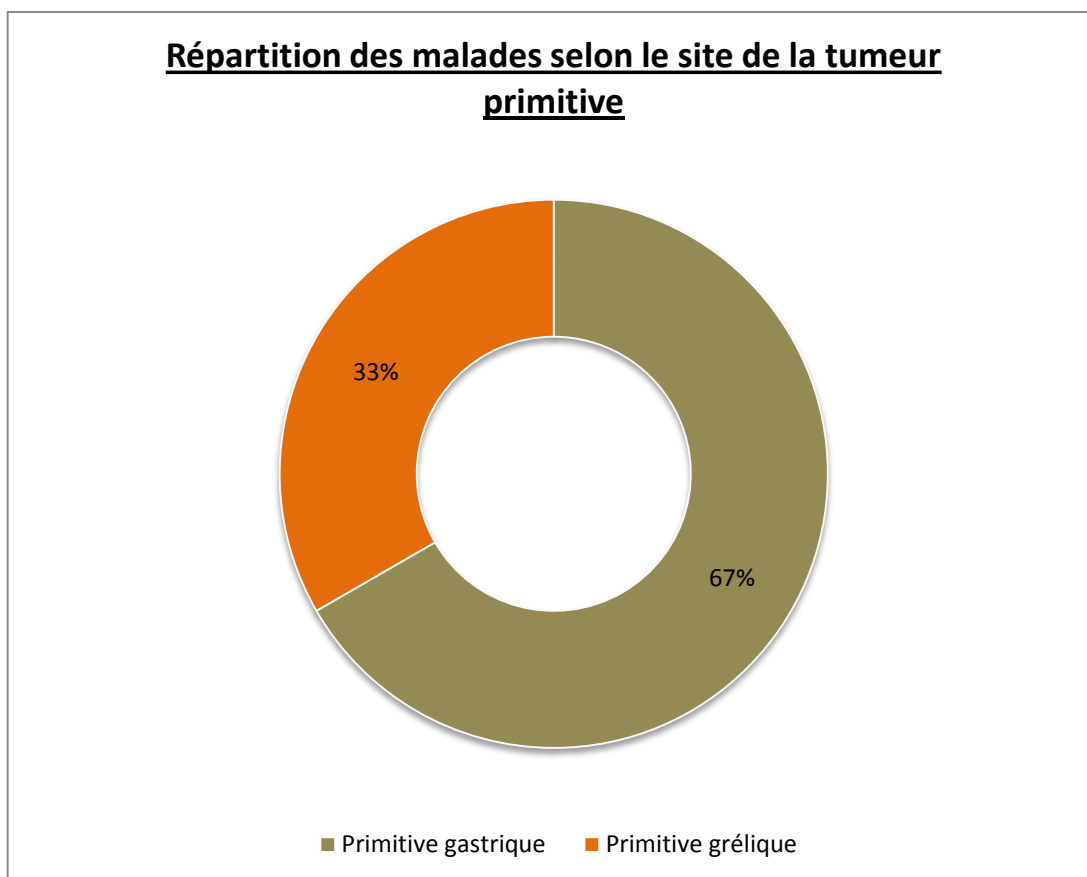


Figure 21: Répartition des malades selon le site de la tumeur primitive

III. Données paracliniques :

1. Bilan biologique :

Dans notre série, tous les patients ont bénéficié d'un bilan biologique de base fait de : NFS , glycémie à jeun , bilan hépatique , bilan inflammatoire)

La numération formule sanguine (NFS) :

La NFS a décelé :

- Une anémie chez 11 patients (91.66%).
- Une thrombopénie chez 3 patients (25%).
- Une neutropénie chez 4 patients (33.33%).

Glycémie à jeun :

On a constaté que 4 patients (33.33%) avaient une hyperglycémie.

Bilan hépatique :

On a 5 patients soit un pourcentage de 41.66 % avaient des transaminases élevées témoignant d'une cytolyse hépatique.

Bilan inflammatoire :

On a 4 patients soit un pourcentage de 33.33% avaient une CRP élevée.

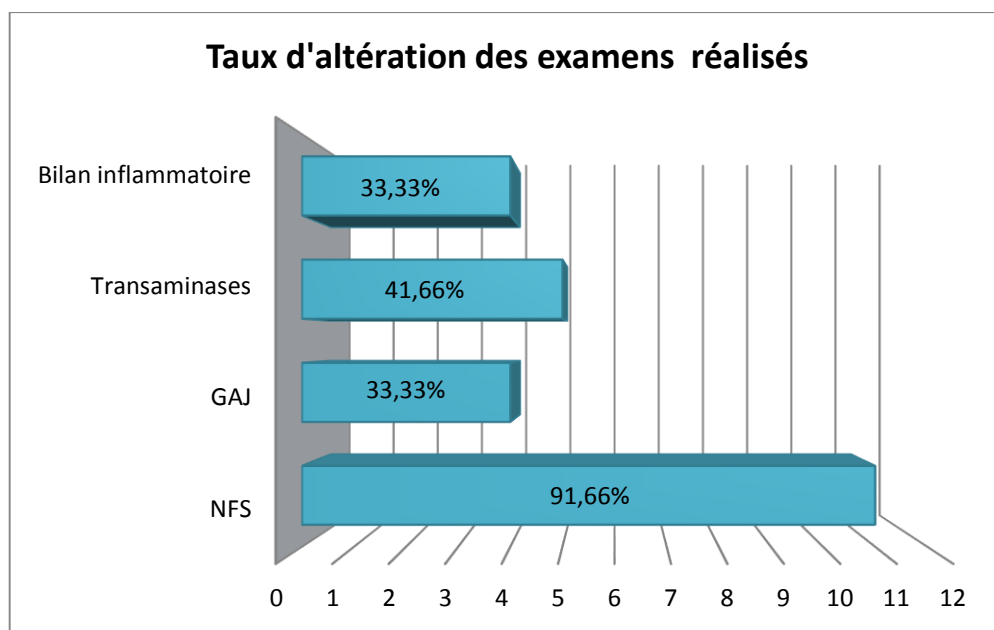


Figure 22:Le taux d'altération des différents examens réalisés.

2. Bilan radiologique :

A. Echographie abdominale :

Vu son apport majeur dans les tumeurs digestives (décrit les caractéristiques de la lésion et recherche la présence de métastases hépatiques), L'échographie abdominale a été pratiquée chez tous les patients. Elle a objectivé une masse d'échostructure tissulaire hypoéchogène hétérogène au dépend de la paroi gastrique ou intestinale, un épaissement gastrique irrégulier dans 3 cas (25%) , des localisations secondaires hépatiques dans 7 cas (58.3%) , et visualisation des lésions péritonéales dans deux cas (16.6%) .

L'échographie a été supplantée par la TDM TAP pour la description des rapports tumoraux locorégionaux et la description des métastases à distance.

B. TDM thoraco-abdomino-pelviennne :

Tous nos patients ont bénéficié d'un scanner TAP, permettant de bien visualiser le processus avec une sensibilité de 100%. La masse visualisée a été sous forme d'une image hypodense, hétérogène au dépend de la paroi gastrique ou intestinale.

C. L'IRM :

L'IRM n'a été demandée pour aucun patient de notre série .

D. La tomographie par émission de positons = TEP :

Dans notre étude, un seul patient a bénéficié de cette nouvelle technique qui présentait des nodules pulmonaires du lobe apical droit suspects hypermétaboliques au tep scanner.

3. Endoscopie :

Une fibroscopie œsogastroduodénale a été réalisée chez 9 patients soit 75 % des cas, elle a été contributive dans 5 cas et non concluante ou d'aspect normal dans 4 cas. Elle a permis de visualiser la tumeur sous différentes formes endoscopiques, soit sous forme d'une masse sous muqueuse ou d'un processus ulcéro bourgeonnant.

4. Anatomo-pathologique :

L'étude histologique a été réalisée dans tous les cas à la suite d'une biopsie, Les biopsies réalisées étaient en majeure partie d'origine tumorale primitive représentant 83.33 % (gastrique et intestinale) et des localisations secondaire hépatiques dans 16.66 % des cas.

Toutes les biopsies réalisées ont bénéficié d'une étude anatomopathologique et également immunohistochimique.

A. Type cellulaire :

L'étude histologique a montré une prédominance du type cellulaire fusiforme qui a été observé dans 9 cas (75%), le type épithélioïde a été présent dans deux cas (17%), tandis que le type mixte n'a été observé que dans un seul cas (8%) .

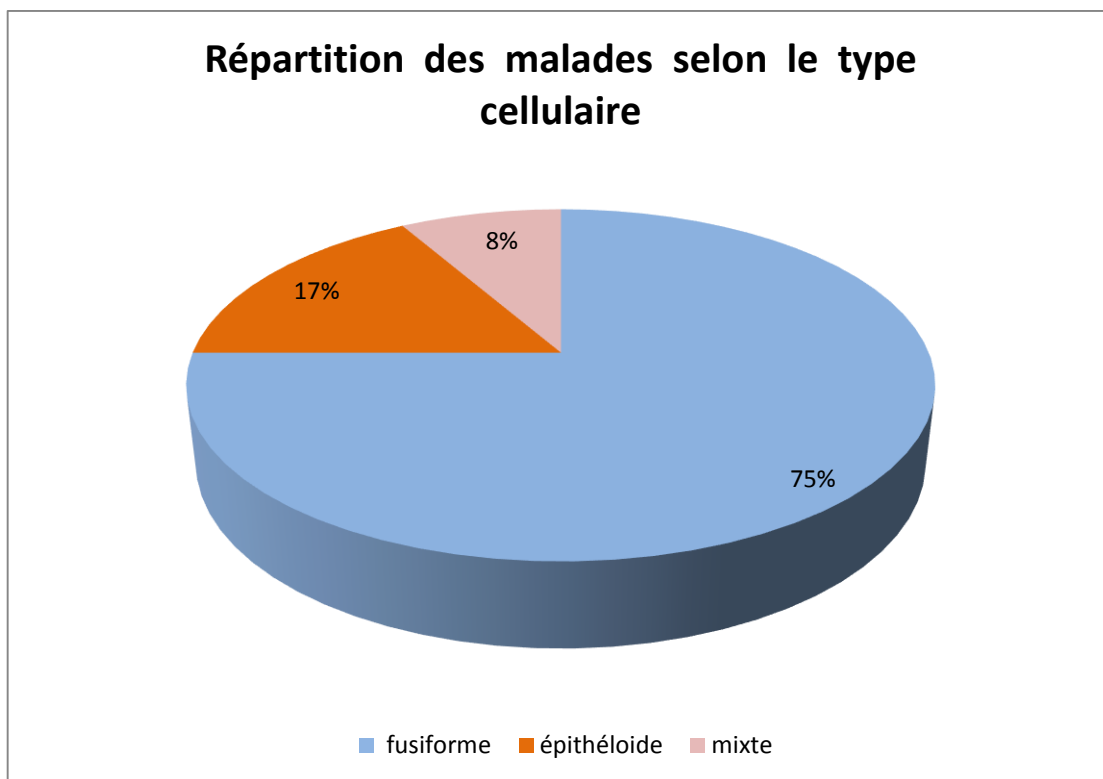


Figure 23 : Répartition des malades selon le type cellulaire

B. Profil immunohistochimique :

i.CD117 :

Le CD117 également connu sous le nom de protéine KIT ou encore c-Kit, est reconnu actuellement comme marqueur de référence dans la confirmation du diagnostic des GIST.

Dans notre série l'analyse de ce marqueur a été faite chez tous les malades, cette dernière est revenue positive dans 91.6% des cas .

ii.CD34 :

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

Le CD34 a été fait chez 10 malades, et 4 d'entre eux étaient positifs soit 40% des cas .

iii.DOG-1 :

Le DOG-1 est un marqueur de découverte récente, Il est très sensible et spécifique pour le diagnostic des GIST.

Le DOG-1 a été demandé chez tous les malades, et 11 d'entre eux étaient positifs soit (91,6%).

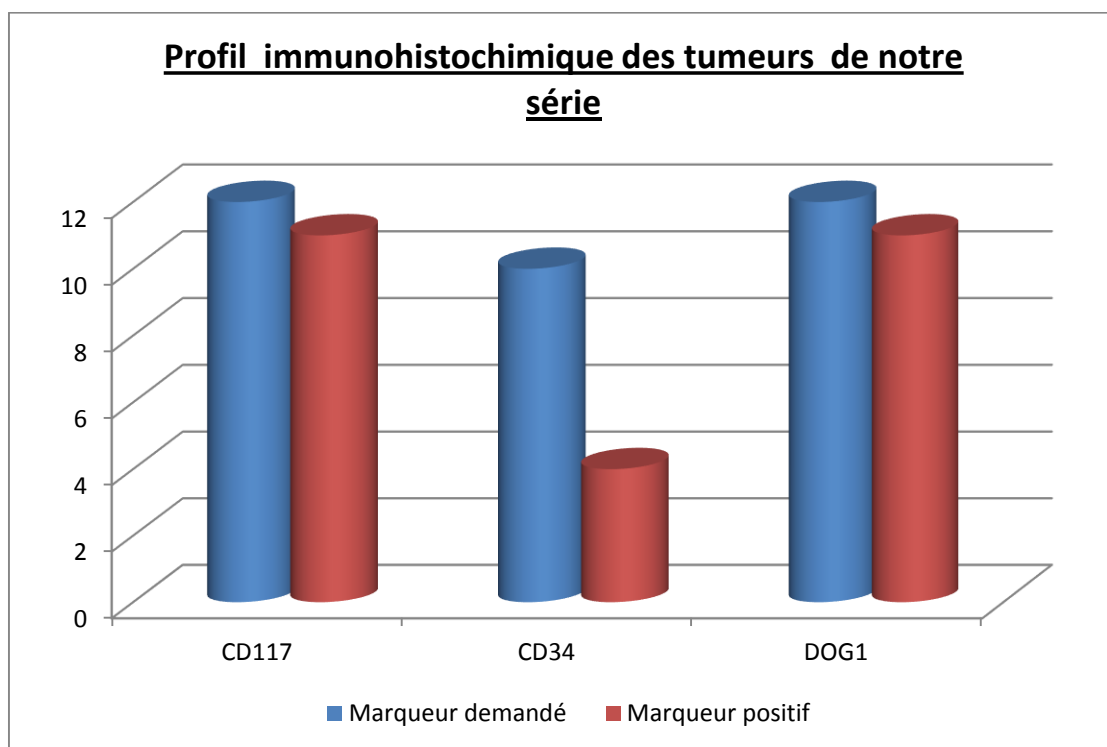


Figure 24 : Caractéristiques immunohistochimiques des tumeurs dans notre série

5. Métastases :

L'extension métastatique des GISTs chez nos malades était principalement hépatique isolée ou associée à des nodules de métastases péritonéales dans 75% des cas, carcinose péritonéale 16.66% et pulmonaire dans 8,33% des cas.

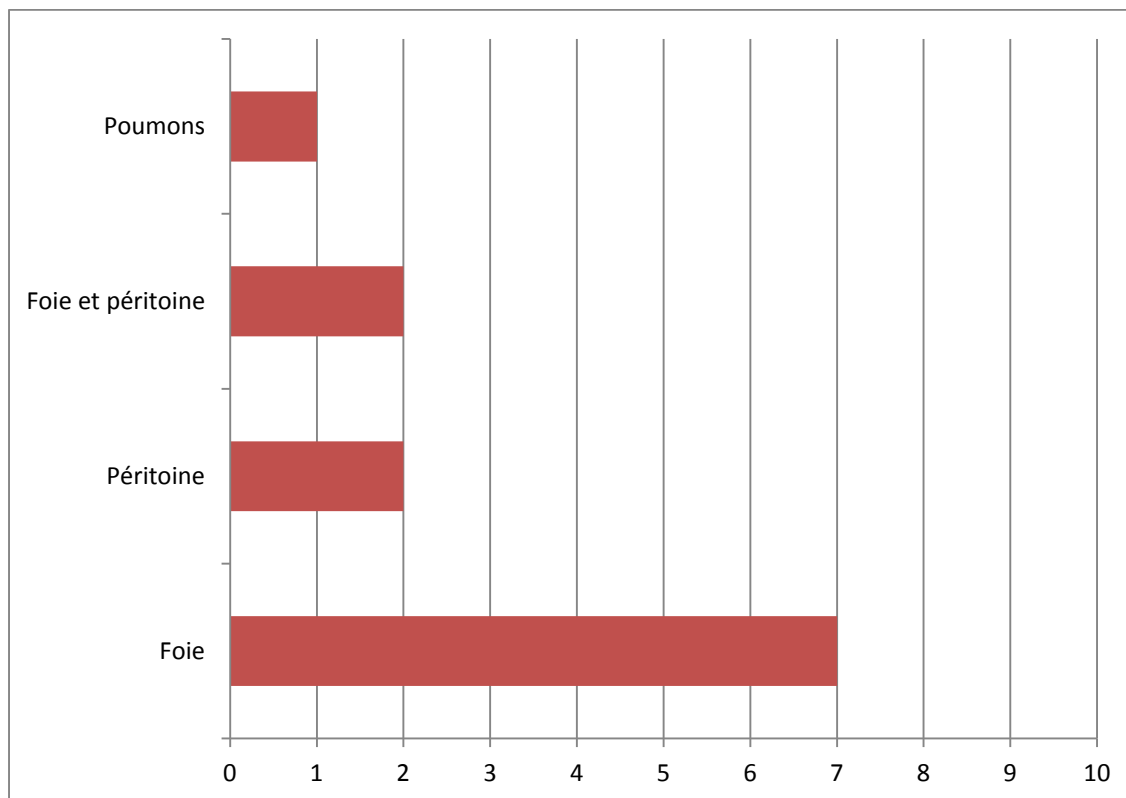


Figure 25 : Répartition des cas selon le site métastatique.

IV. TRAITEMENTS :

1. Chirurgie :

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

2. Traitement médical :

A. Traitement de première ligne: Imatinib

Tous nos patients ont bénéficié d'un traitement par Imatinib à la dose de 400 mg/j puis de 800 mg/j chez 5 malades après progression tumorale.

B. Traitement de deuxième ligne : Sunitinib

Dans notre série , 5 patients ont bénéficié du sunitinib, après progression sous imatinib à la dose de 800 mg/j, selon un schéma intermittent (50 mg/j 4 semaines sur 6) chez 2 patients et un schéma continu (37,5 mg chaque jour) chez 3 patients.

C. Toxicité des inhibiteurs de tyrosine kinase :

Tableau 5: Répartition des toxicités des inhibiteurs de tyrosine kinase

Toxicité	Imatinib	Sunitinib
Asthénie	-	5 patients
Nausées et vomissements	3 patients	1 patient
Diarrhées	1 patient	2 patients
Hypothyroïdie	2 patients	1 patient
Syndrome mains et pieds	-	2 patients
Œdème péri-orbitaire	2 patients	-

V. Survie :

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

Le taux de survie de nos patients porteurs de GIST métastatique à un an était de 75%.

La survie globale moyenne était de 18.75 mois avec des extrêmes entre 7 mois et 32 mois.

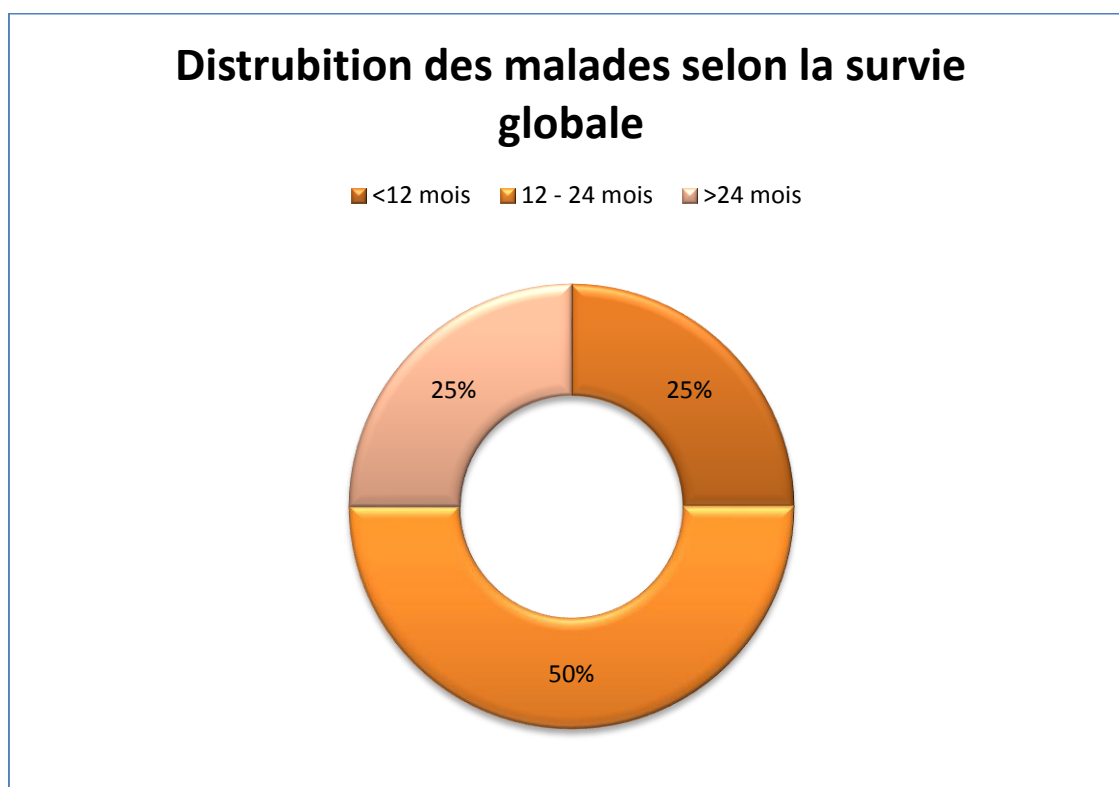


Figure 26:Distribution des malades selon la survie globale

DISCUSSION

I. Epidémiologie :

1.L'incidence :

Les tumeurs stromales gastro-intestinales sont considérées comme rares et représentent environ 1% des tumeurs digestives. Il s'agit cependant des tumeurs de type mésenchymateuses les plus fréquentes du tube digestif (80%) [1].

Leur incidence exacte a été pendant longtemps sous-évaluée, en raison 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 [71].

En outre, l'incidence des GIST d'après les données du SEER du National Cancer Institute pour la période 1992 à 2000 était estimée à 6,8 par million d'habitants par an [72]. L'incidence a été estimée dans plusieurs études de population à 14,5 cas par an par million d'habitants en Suède, 11 cas par an par million d'habitants en Islande et 12,7 cas par an par million d'habitants aux Pays-Bas [72]. Ces études incluaient les GIST découvertes fortuitement et lors d'autopsies.

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

De même, une étude rétrospective a été réalisée au CHU HASSAN II de Fès sur une période s'étalant sur 10 ans (depuis janvier 2007 jusqu'à décembre 2017) portant sur 94 cas a montré un nombre moyen de cas diagnostiqués par an de 9.4 [73] .

D'ailleurs notre série comporte 12 patients atteints d'une tumeur stromale gastro-intestinale avec une moyenne de 2.4 malades par an et des extrêmes de 1 et 4 malades par an.

2. Sexe :

Les GISTs n'ont généralement pas de prédominance de sexe. Cependant, Elles seraient un peu plus fréquentes chez l'homme selon les différentes études nationales [81] et internationales [75] [77] [79] [78] [82] .

Notre série comporte 7 hommes et 5 femmes avec un sexe ratio M/F=1.4 , ce chiffre est cohérent avec les données des différentes études nationales et internationales appréciant une légère prédominance masculine .

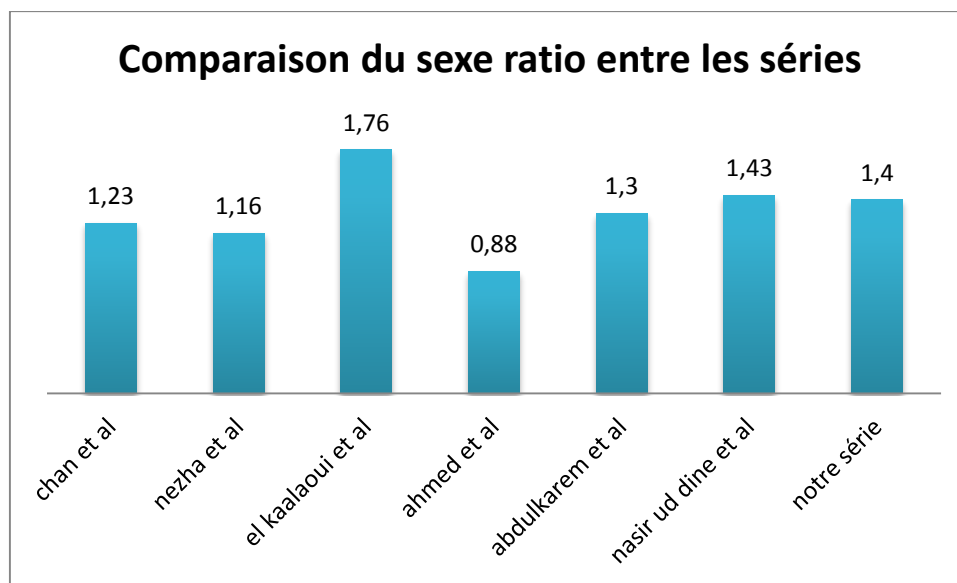


Figure 27: Comparaison du sexe ratio selon les différentes séries

3. Age :

Les GISTs surviennent principalement chez les personnes d'âge moyen ou âgées et sont rares chez les jeunes adultes et la population pédiatrique avec seulement 140 cas rapportés dans la littérature. [73–74]

Dans les séries internationales :

- La série chinoise de chan et al. [75], (réalisée sur 47 cas répertoriés entre 1995 et 2003) retrouve un âge moyen de 66,6 ans.

- La série taiwanaise de Tzen et al, (réalisée sur 134 cas de GIST répertoriés entre 1994 et 2004) retrouve un âge moyen de 60 ans[76].
- L'expérience anglaise de Ahmed et al, (réalisée sur 185 cas répertoriés sur une période de 17 ans) retrouve un âge moyen de 64,4 ans [77].
- La série pakistanaise de Nasir Ud Dine et al (à propos de 255 cas de GIST répertoriés entre 2003 et 2014) retrouve un âge moyen de 51 ans [78].

Dans le monde arabe :

- La série égyptienne d'Al Kalaaoui et al du national cancer institute du Caire (127 cas répertoriés sur 10 ans) retrouve un âge médian de 54 ans. [79]
- La série tunisienne de Hellara et al à propos de 25 cas réalisée dans le département de gastroentérologie et de chirurgie de l'hôpital universitaire de Monastir retrouve un âge moyen de 60.5 ans. [80]

Au niveau national :

- L'expérience du Centre Mohamed VI de la Lutte contre le Cancer Casablanca de Taoufiq et al retrouve sur une série de 54 cas un âge moyen de 54 ans. [81]

Dans le cadre de notre étude, l'âge moyen de survenue était de 64.9 ans, plus élevé par rapport à celui de l'étude du Centre Mohamed VI de la Lutte contre le cancer Casablanca de Taoufiq et al (54ans), et similaire à celui mentionné dans la littérature (66–69 ans).

II. Données Clinique :

1. Mode de Découverte :

Les tumeurs stromales gastro-intestinales 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'une endoscopie digestive, un scanner ou une intervention chirurgicale abdominale [83–85] .

Concernant notre série, 8.33% des cas ont été de découverte fortuite ,les autres cas étaient tous symptomatiques en conséquence de la situation avancée et métastatique des GISTs inclus dans notre étude , ce qui discordes avec les données de la littérature .

2. Délai de consultation :

C'est le délai écoulé entre les premières manifestations cliniques et le diagnostic du cancer, il est différent d'une série à une autre. Ce délai est allongé car la maladie évolue en silence, la plupart des patients ne présentant aucun symptôme qu'aux stades les plus avancés.

Lors de notre étude, le délai moyen était de 6.3 mois, ce retard de consultation peut être expliqué par l'évolution discrète de la maladie au stade précoce, la difficulté d'accès aux structures médicales spécialisées et aux examens radiologiques et endoscopiques.

3. Signes fonctionnels :

Dans notre série, les circonstances de découverte sont dominées par le syndrome anémique 91.66%, L'amaigrissement 83.33% et les douleurs abdominales 75% .

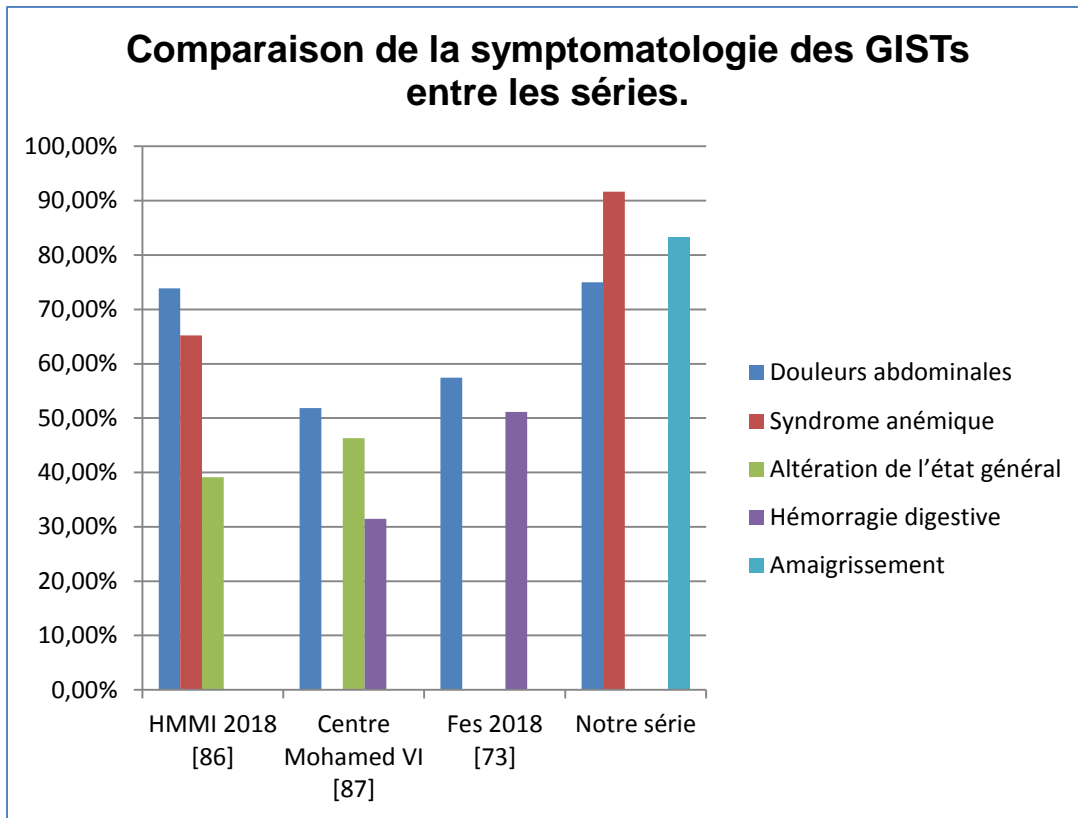


Figure 28: Comparaison de la symptomatologie des GISTs entre les séries

4. L'examen clinique :

L'examen clinique doit être minutieux et méthodique, Il peut retrouver une pâleur cutanéomuqueuse en rapport avec une anémie de gravité variable (hémorragies extériorisées ou occultes).

L'examen abdominal peut retrouver : une sensibilité, une défense abdominale ou une masse abdominale (dans 1/3 des cas). Une tumeur palpée lors d'un examen clinique est souvent maligne [88]. Le reste de l'examen clinique doit rechercher des

adénopathies périphériques ; en particulier un ganglion de Troisier en sus claviculaire gauche. Il se complétera par un examen des orifices herniaires ainsi que les touchers pelviens.

Dans certains cas, l'examen physique peut être normal tout à fait normal [89–90].

Lors de notre étude, une sensibilité abdominale a été retrouvée chez 75 % des malades , la palpation d'une masse abdominale dans 50 % des cas , un pli de dénutrition chez 66.66% , ictère est retrouvé chez un seul malade soit 8.33 % des cas , les aires ganglionnaires ont été libres .

III. Données paracliniques :

Les examens utiles pour le diagnostic de tumeur stromale dépendent de la présentation clinique et de la localisation de la tumeur.

Les principaux examens utilisés permettant une évaluation paraclinique sont la tomographie, l'échographie, et l'endoscopie digestive.

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 les éventuelles biopsies [91].

Cependant le diagnostic de certitude est établi par l'étude anatomopathologique.

1. Bilan biologique :

Les bilans biologiques restent généralement peu contributifs dans l'orientation diagnostique des tumeurs stromales. Une anémie ; en rapport avec un saignement parfois occulte peut être un signe d'appel, Lorsqu'une métastase hépatique se produit, une cytolyse hépatique ou une cholestase peut être détectée et, parfois, un syndrome

bio-inflammatoire peut être observé. Notez que ces tumeurs n'ont pas de marqueurs tumoraux spécifiques [92].

Dans notre série, tous les patients ont bénéficié d'un bilan standard non spécifique (NFS, Ionogramme sanguin, bilan hépatique, bilan inflammatoire) qui a objectivé une anémie hypochrome microcytaire chez 91.66% des patients, neutropénie 33.33%, thrombopénie 25 %, un bilan hépatique perturbé dans 41.66 % des cas, un syndrome inflammatoire biologique dans 33.33 % et une hyperglycémie chez des patients connus diabétiques dans 33.33 % des cas.

2. Bilan radiologique :

A. Echographie abdominale :

L'échographie constitue le premier examen non invasif important dans l'exploration d'une masse abdominale en précisant ses dimensions, son siège, ses contours mais la détermination du point de départ n'est pas toujours facile.

Les tumeurs stromales, se présentent habituellement comme des masses volumineuses, à contours irréguliers et polylobés, échogènes, avec des zones hypoéchogènes ou anéchogènes centrales nécrotiques [33].

L'échographie permet également de guider des biopsies à l'aiguille fine mais elle est rarement indiquée car elle comporte un risque théorique d'essaimage péritonéal, elle n'est discutée qu'en cas de tumeur franchement inextirpable et de suspicion de lymphome quand une approche thérapeutique non chirurgicale est envisagée [34][35].

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

gastrique irrégulier dans 3 cas (25%) , des localisations secondaires hépatiques dans 7 cas (58.3%) , et visualisation des lésions péritonéales dans deux cas (16.6%) .

B. TDM thoraco-abdomino-pelvienne :

La TDM est considérée comme la méthode d'imagerie de référence pour le diagnostic, le bilan d'extension et pour le suivi thérapeutique des GISTs [94–96].

Elle occupe une place prépondérante permettant de rattacher la tumeur à son origine afin d'évaluer l'extension tumorale.

Les tumeurs stromales se présentent généralement à la tomodensitométrie sous forme de masses exoluminales, parfois en forme de «sablier», ou plus rarement avec un développement intraluminal.

Elles ont des limites nettes et une densité tissulaire souvent hétérogène en raison de remaniements nécrotiques ou hémorragiques, notamment lorsque la taille de la tumeur est importante [49].

Généralement, on a recours à cet examen pour avoir plus de précision sur les caractéristiques morphologiques de la tumeur [69], en déterminant : sa taille, son siège , ses rapports aux organes de voisinage ainsi que ses extensions métastatiques .Dans notre série, tous les malades ont bénéficié d'un scanner TAP, il a permis d'objectiver le site de la tumeur primitive dans tous les cas avec une sensibilité de 100% sous forme d'une image hypodense hétérogène de la paroi du tube digestif du segment atteint. En termes d'extension, les métastases étaient visibles et évidentes dans 91.66% des cas, alors que dans un seul cas le recours à un TEP scanner a été nécessaire pour confirmer le caractère métastatique des nodules du parenchyme pulmonaire.

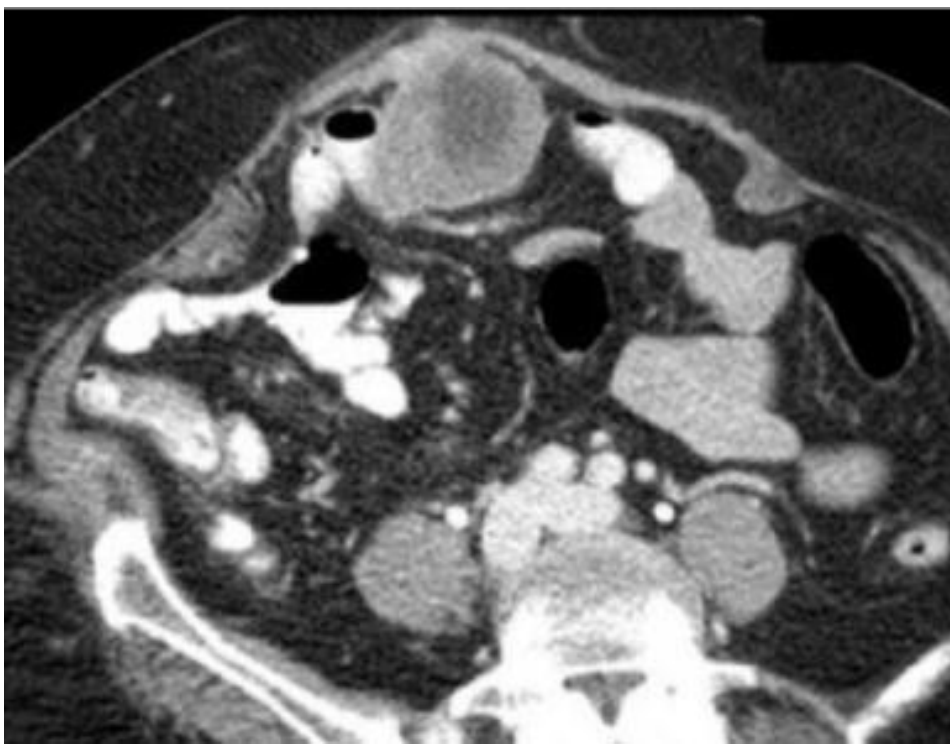


Figure 29:TDM d'une tumeur stromale gastrique de développement intra-luminal [70].

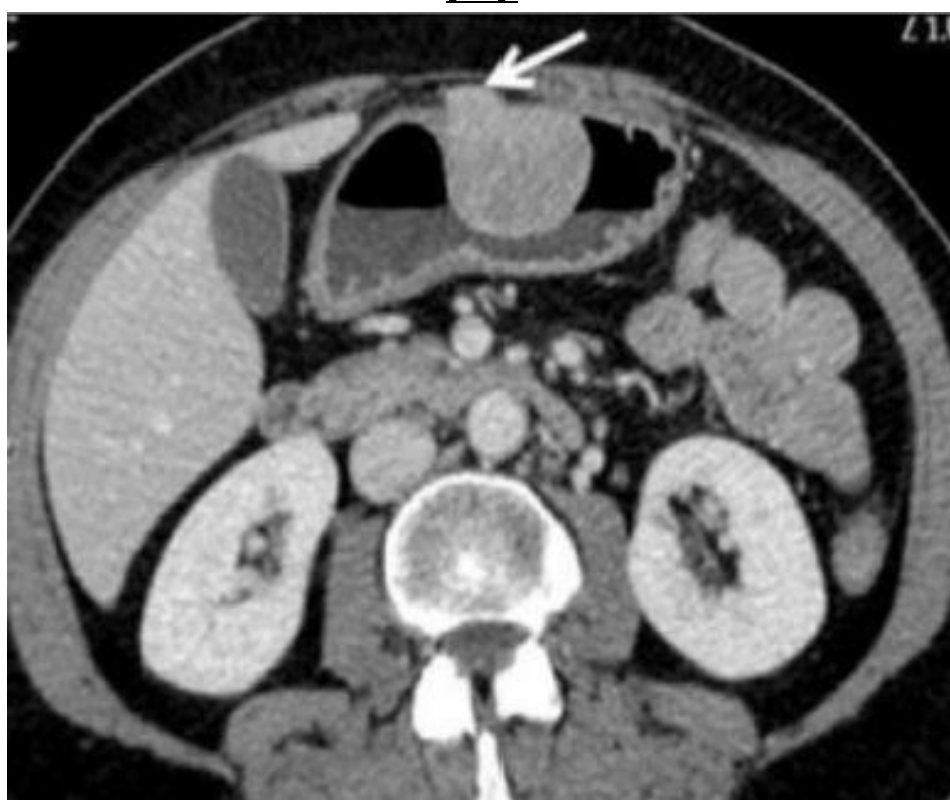


Figure 30:TDM d'une tumeur stromale iléale à croissance exophytique [70].



Figure 31 : Tomodensitométrie (TDM) abdominale en coupe axiale mettant en évidence : a : métastase hépatique d'une tumeur stromale gastro-intestinale (GIST) se rehaussant de façon intense en temps artériel de l'injection ; b : métastase hépatique nécrotique en partie.

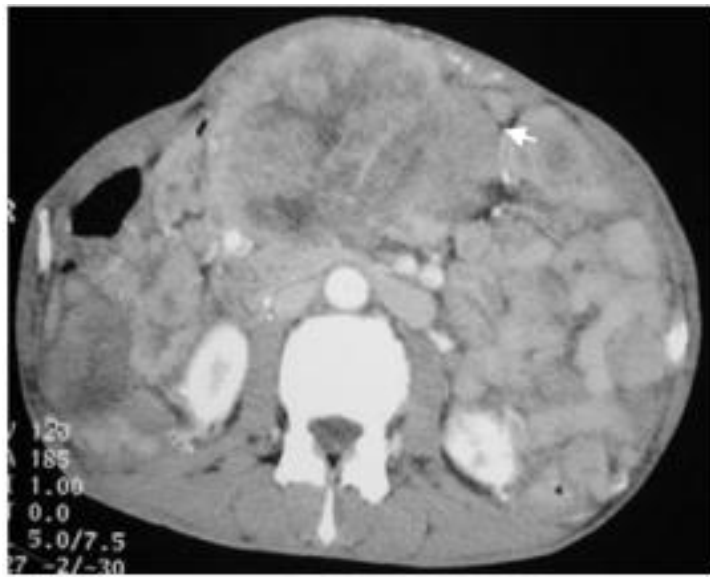


Figure 32: Tomodensitométrie (TDM) abdominale en coupe axiale mettant en évidence des nodules de carcinose péritonéale

C. 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 des GISTs [97].

L'IRM abdominale n'était pas indiquée chez les patients de notre série.

D. La Tomographie par émission de positons (TEP) :

La tomographie par émission de positons (ou TEP-scanner) est un examen principalement utile dans l'évaluation de la réponse au traitement médical par imatinib ainsi que dans l'étude et le suivi des métastases [98].

Il s'agit d'une technique d'imagerie médicale nucléaire non invasive permettant de mesurer l'activité métabolique après injection intraveineuse d'un traceur radioactif, le plus souvent le 18 FluoroDeoxyGlucose (18-FDG). La fixation tissulaire du FDG est quantifiée en SUV (standard uptake value).

Cet examen peut être indiqué lors du bilan prethérapeutique lorsqu'il est prévu d'évaluer précocement l'efficacité d'un traitement par imatinib. La TEP permet en effet d'observer une réponse dès le 8e jour de traitement [99].

La TEP peut être aussi utile en cas de problèmes d'interprétation de la tomодensitométrie tels que des images équivoques suspectes de métastases ou lorsqu'il existe un doute entre lésion active et cicatricielle [99,100].

En dehors de ces cas, la réalisation d'une TEP systématique n'est pas recommandée chez les patients ayant une GIST localisée [100].

Dans notre cas, un seul patient a bénéficié d'une tomographie par émission de positons dans le cadre de la confirmation de la nature métastatique des nodules pulmonaires du lobe apical droit suspectés sur le scanner thoracique.

3. Endoscopie :

Les tumeurs stromales sont plus fréquentes au niveau gastrique (60 à 70 %) et lorsqu'elles sont symptomatiques ; elles s'expriment principalement par un saignement gastro-intestinal.

De ce fait, elles sont souvent découvertes lors d'une endoscopie digestive haute.

Lorsqu'elles sont asymptomatiques, leur découverte en endoscopie peut être fortuite [6]. Selon la localisation, la fibroscopie œsogastroduodénale, la rectoscopie ou la coloscopie peuvent être contributifs.

En cas de tumeur grélique ; l'entérocapsule ou la vidéo-capsule peuvent être utilisés [101].

L'aspect endoscopique des tumeurs stromales est celui d'un nodule régulier, d'allure sous-muqueuse, recouvert d'une muqueuse normale. Il n'est pas spécifique et peut être lié à d'autres tumeurs sous-muqueuses [102].

La muqueuse peut être ombiliquée ou ulcérée, notamment dans les cas se révélant par un saignement digestif [103].

Les tumeurs stromales endophytiques prennent facilement la forme d'une masse bombante dans la lumière intestinale, qui peut être mobile ou d'apparence polyploïde [103].

Lorsqu'elles se développent dans l'épaisseur de la paroi ou vers l'extérieur, celle-ci peut être normale, et semblant rigidifiée ou encore présenter une voussure, posant

Le problème d'un diagnostic différentiel avec une compression extrinsèque [104].

Des biopsies peuvent être réalisées mais elles sont souvent négatives en raison de la profondeur de la tumeur dans la musculuse [102]. La confirmation du diagnostic se fait dans la majorité des cas sur l'analyse de la pièce opératoire.

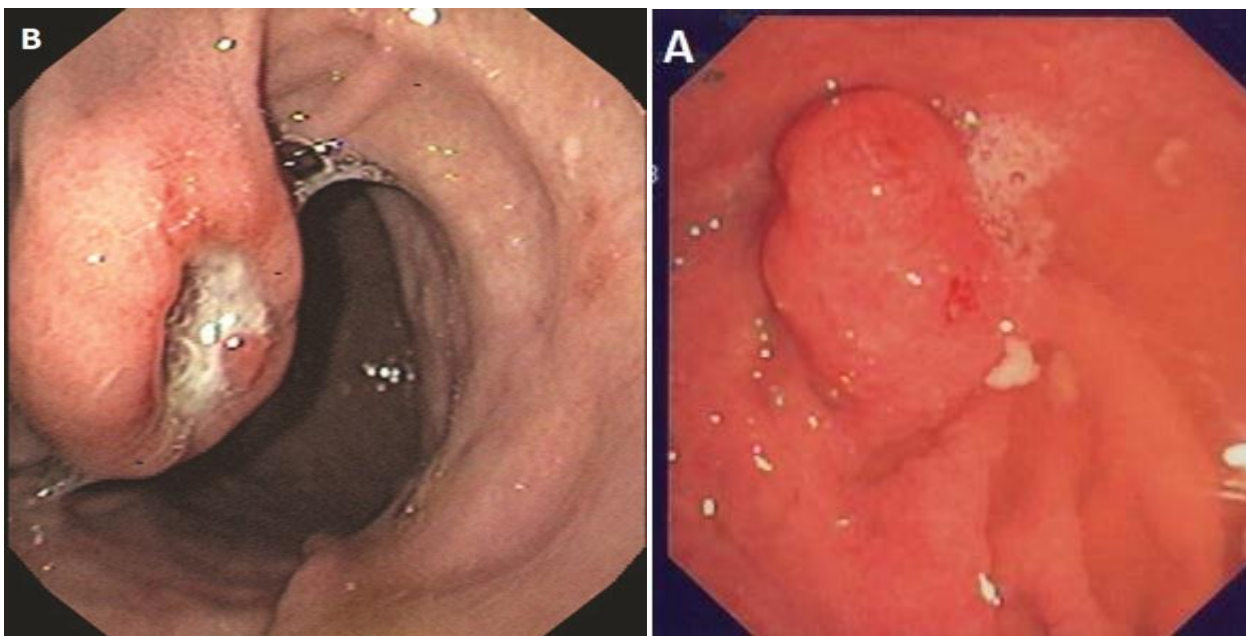


Figure 33:Aspect endoscopique d'une GIST du fundus avec envahissement de la sous muqueuse et la muqueuse (A), GIST ulcéro-bourgeonnant(B).

Concernant notre série, une fibroscopie œsogastroduodénale a été réalisée chez 9 patients soit 75 % des cas, elle a été contributive dans 5 cas et non concluante ou d'aspect normal dans 4 cas. Elle a permis de visualiser la tumeur sous différentes formes endoscopiques, soit sous soit sous forme d'une masse sous muqueuse ou d'un processus ulcéro-bourgeonnant.

4. Diagnostic histologique :

Le diagnostic des GISTs repose principalement sur une analyse histologique associée à des techniques d'immunohistochimie.

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.

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

A. Type cellulaire :

L'aspect microscopique le plus typique des GIST est l'aspect fusiforme, observé chez environ 70 % des cas [1, 105]. Il est caractérisé par une prolifération relativement dense de cellules fusiformes formant des faisceaux enchevêtrés, pouvant parfois adopter une disposition pseudo-palissadique. Le deuxième aspect microscopique typique des GISTs est l'aspect épithélioïde ; observé dans environ 20 % des cas [1,105]; l'aspect épithélioïde est parfois associé avec des zones d'aspect fusiforme : ces formes dites mixtes représentent environ 5 % des cas.

Dans notre série, le type cellulaire fusiforme était prédominant, il a été observé dans 75% des cas (n=9), le type épithélioïde était présent dans 17% des cas (n=2) , alors que le type mixte a été observé dans un seul cas (8%) .

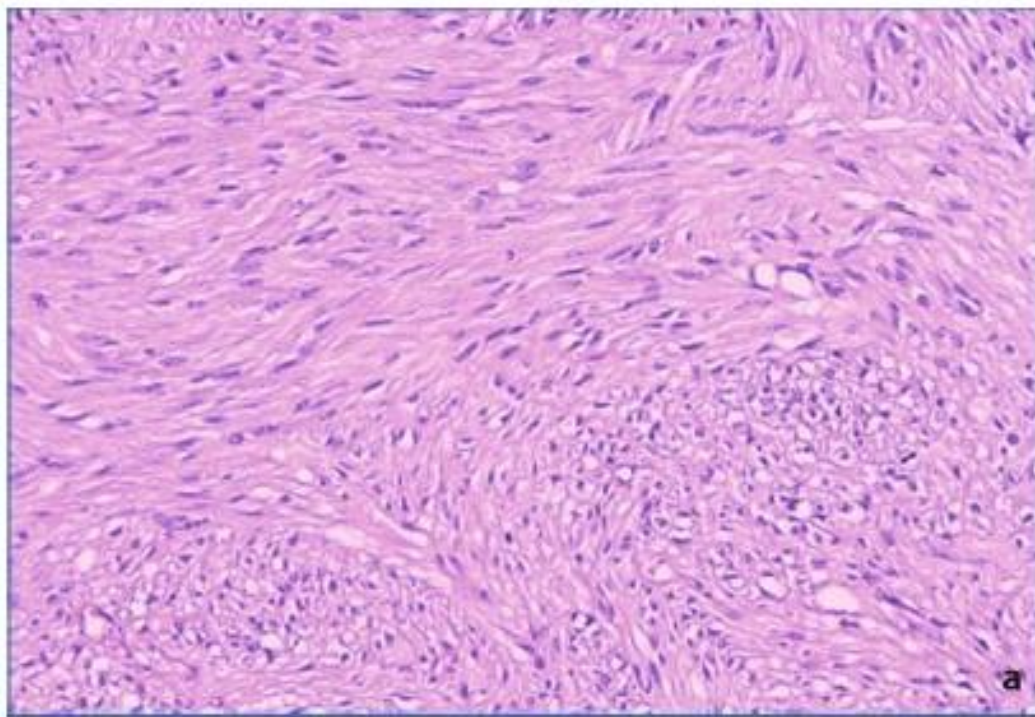


Figure 34:Type à cellules fusiformes

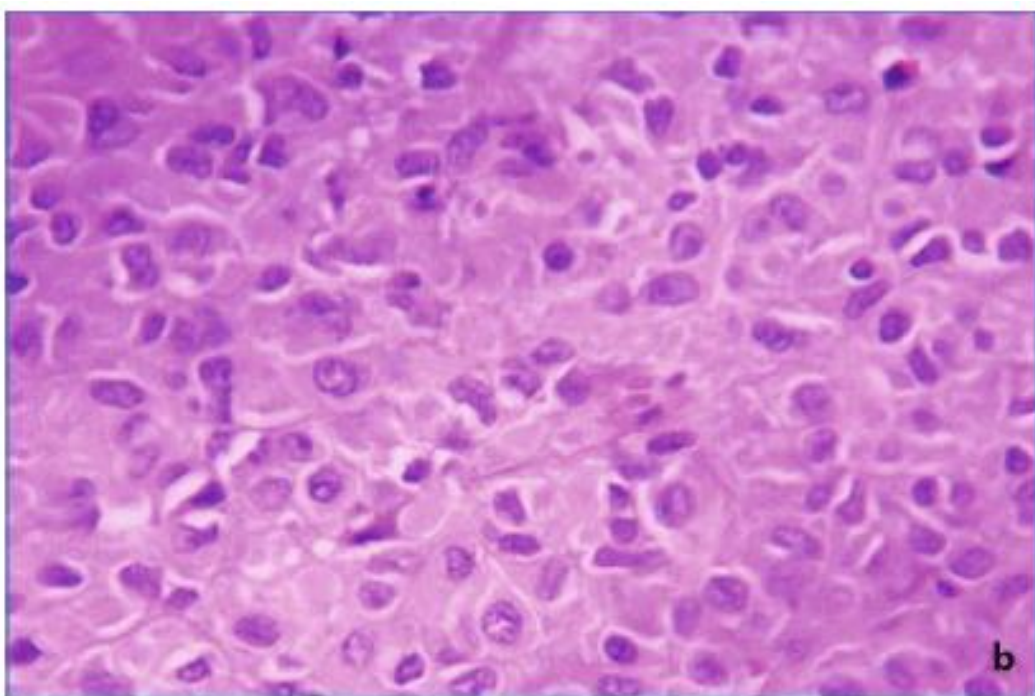


Figure 35:Type à cellules épithéloïdes

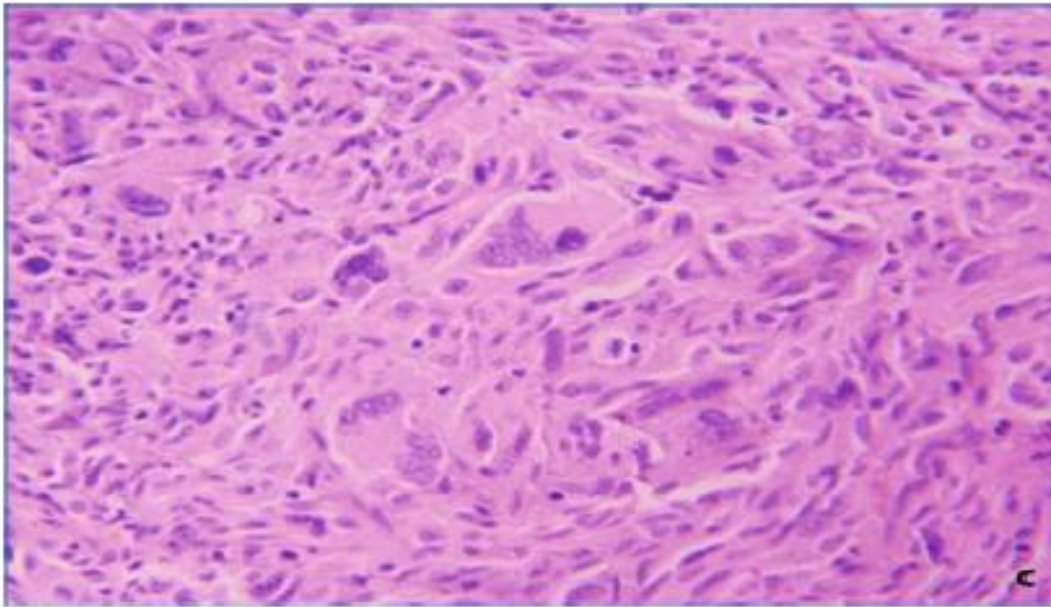


Figure 36:Type à cellularité mixte

B. Profil immunohistochimique :

Même si le diagnostic de GIST peut être suspecte sur la morphologie de la lésion en histologie standard, l'étude immunohistochimique permet de le confirmer et d'éliminer d'autres tumeurs (tels que les léiomyomes, schwannomes,...) pouvant être confondues histologiquement avec les tumeurs stromales.

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 [106].

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

- La recherche du marqueur CD117 a été faite chez tous les malades et revenu positive dans 91.6% des cas.
- Le CD34 a été fait chez 10 malades, il était positif dans 4 cas soit 40% .
- Le DOG-1 a été fait chez 12 patients, il était positif dans 11 cas soit 91.6 %.

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

5. Métastases :

On considère actuellement que toutes les tumeurs stromales gastro-intestinales ont un certain potentiel de malignité et peuvent avoir une évolution métastatique [101,107], les principaux sites métastatiques des GIST sont le foie et le péritoine (on parle alors de sarcomatose péritonéale), la voie hématogène étant la principale voie de diffusion tumorale . Les autres sites métastatiques sont rares (poumon, plèvre...), principalement en cas de GIST rectales et/ou de GIST multi-traitées [134].

Dans notre série, l'extension métastatique était principalement hépatique isolée ou associée à des nodules de métastases péritonéales dans 75% des cas , carcinose péritonéale 16.66% et pulmonaire dans 8,33% des cas .

IV. Prise en charge thérapeutique :

1. Traitement chirurgical :

L'indication du traitement chirurgical de la tumeur primitive dans la maladie métastatique est réservée aux situations d'urgences avec signes cliniques de gravité (occlusion, hémorragie), il est à discuter de manière multidisciplinaire tenant compte du terrain et de l'importance du geste chirurgical.

L'exérèse de volumineuses masses nécrotiques après traitement par imatinib, symptomatiques, et dont le risque de rupture semble important est préférable à une chirurgie en urgence pour complication (accord d'experts) [108]. Une telle chirurgie ne peut être décidée que par une équipe entraînée.

Chez les patients répondeurs ou stables sous imatinib et potentiellement accessibles à une résection R0, la place de la chirurgie d'exérèse ou de la

radiofréquence de métastases reste à préciser [108–109]. Sa faisabilité a été montrée, mais son intérêt en termes de survie n'est pas établi.

Toute chirurgie dans ce cadre doit être discutée en réunion pluridisciplinaire (RCP), car actuellement l'imatinib est la référence en première intention [110].

Une exérèse ou une destruction par radiofréquence de métastases peuvent être envisagées en cas de progression focale de la maladie sous imatinib. Ce traitement n'a pas d'intérêt en cas de progression diffusé sous traitement médical (accord d'experts) [111–112].

La découverte peropératoire d'une maladie métastatique limitée lors de la résection de la tumeur primitive pose un problème délicat. Il n'a pas été montré de bénéfice d'une réduction tumorale initiale des métastases et la résection du primitif seul associée à un traitement par TKI semble préférable. Après résection initiale macroscopiquement complète d'une maladie métastatique sans traitement médical préalable (par exemple une sarcomatose localisée).

Dans notre étude, aucun malade n'a bénéficié d'un traitement chirurgical.

2. Thérapeutiques ciblées :

A. Imatinib (Cemivil®) :

C'est un inhibiteur sélectif de protéine tyrosine kinase (en particulier c-Kit, de cabl, de bcr-abl et du récepteur du PDGF). L'imatinib a été utilisé initialement pour le traitement des leucémies myéloïdes chroniques [113–114]. L'imatinib entraîne une inhibition compétitive de la fixation d'ATP au niveau du Kit, ainsi une inhibition de la phosphorylation et par conséquent une interruption des voies de signalisation (MAP-K et AKT) [115]. L'étude pilote a été réalisée en mars 2000 chez une patiente avec une GIST métastatique ayant eu de l'imatinib à la dose de 400 mg/j. Les résultats ont été spectaculaires avec réduction importante de la taille des lésions [116].

L'efficacité de l'imatinib dans les tumeurs stromales métastatiques est maintenant bien établie [103][108–110].

Lorsque le génotype de la tumeur n'est pas connu, la dose d'imatinib est de 400 mg/j en une prise au milieu d'un repas.

Selon l'accord d'experts Le génotypage des tumeurs est recommandé [108–109].

La posologie de 800 mg/j d'emblée est recommandée en cas de GIST avec une mutation de l'exon 9 (avis d'expert).

Une méta-analyse de 2 essais de phase III a montré que les patients ayant une mutation de KIT sur l'exon 9 (10 % environ) avaient une survie sans progression augmentée en cas de traitement par 800 mg/j d'emblée (19 mois vs 6 mois ; $p = 0,017$) [108]. La survie globale était supérieure, mais de manière non significative, en cas de traitement par 800 mg/j d'emblée (35 mois vs 28 mois ; $p = 0,15$) [117]. Cependant, l'échantillon était limité ($n = 91$), et le cross over autorisé lors d'une progression à 400 mg/j, ce qui influence les résultats de survie globale.

Par ailleurs, des données rétrospectives suggèrent que l'imatinib est peu ou pas actif chez les patients ayant une mutation de l'exon 18 de PDGFRA de type D842V [118].

Il est recommandé dans le cadre de l'AMM de poursuivre le traitement à la dose de 400 mg/j jusqu'à progression, intolérance, ou refus du patient. Une augmentation de dose d'imatinib ou un changement d'inhibiteur de tyrosine-kinases doivent être discutés. Il n'est pas recommandé de diminuer la dose en l'absence de toxicité majeure, du fait d'un risque de progression accru. Un essai du Groupe français sarcome (essai BFR 14) a testé l'utilité ou non de la poursuite de l'imatinib après 1 an, 3 ans ou 5 ans de traitement chez les patients stables ou répondeurs : la survie sans progression était significativement allongée en cas de poursuite de l'imatinib [108].

Dans notre série, tous les patients ont été mis sous traitement médical à base d'Imatinib dont 7 ont reçu seulement Imatinib et 5 autres à la fois Imatinib et Sunitinib , Le traitement par imatinib était préconisé à la dose de 400mg/j puis à 800 mg/j si progression , 3 patient ont présenté une réponse complète à l'imatinib après contrôle radiologique de la maladie à 06 mois , 12 mois et 18 mois , 2 ont présenté une réponse partielle et 2 avaient présenté une stabilité lésionnelle sous imatinib à 400mg/j .

En revanche, l'administration d'Imatinib à 400mg/j puis à 800mg/jchez 5 malades n'a pas démontré d'efficacité avec progression tumorale nécessitant l'instauration de sunitinib.

a) Effets secondaires de l'imatinib :

Les effets secondaires sont dépendants de la dose. Pour une posologie de 400 mg par jour, les effets secondaires restent modérés et disparaissent souvent après quelques mois de traitement.

Les effets secondaires les plus fréquents sont [107,119–120] :

- Des œdèmes périorbitaires et/ou des membres inférieurs (75 % des patients).
- des troubles digestifs a type de nausée (50 %), diarrhées (40%) et douleurs abdominales (25 %).
- une asthénie (35%)
- des myalgies (35 %).
- des éruptions cutanées (30 %).
- des céphalées (25 %).
- une cytopénie (neutropénie, thrombopénie ou anémie, le plus souvent modérées).

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

Dans notre série, Les effets secondaires les plus rencontrés chez les patients prenant l'imatinib sont les œdèmes de la région orbitaire 2 cas, Un syndrome main-pied a été observé dans 3 cas, les nausées 2 cas, les diarrhées 1 cas, ces effets régressent souvent d'eux-mêmes au fil du traitement.

b) Résistance à l'imatinib :

La résistance au traitement peut être primaire (dans les 6 premiers mois) (< 10 %), ou secondaire (après 6 mois). Il faut, avant de conclure à une résistance, éliminer un problème d'observance ou d'interactions médicamenteuses susceptible de diminuer l'exposition à l'imatinib. Il existe une grande variation interindividuelle des taux plasmatiques d'imatinib. Une étude a montré que des taux bas d'imatinib plasmatique étaient associés à un temps jusqu'à progression et un bénéfice clinique moindres [121]. Des études sont en cours pour évaluer le bénéfice d'un monitoring des taux plasmatiques d'imatinib sur l'optimisation de la prise en charge.

Dans le cas de résistance secondaire, on distingue les résistances partielles (évolution au niveau d'une ou d'un nombre limité de métastases) et les résistances multifocales (sur plusieurs lésions), qui surviennent avec une fréquence similaire. L'arrêt de l'imatinib sans mise en route d'un autre traitement par inhibiteur de tyrosine-kinase peut être associé à une poussée évolutive des clones tumoraux toujours sensibles même chez des patients en progression, avec un risque de progression plus rapide et intense. L'inclusion dans un essai thérapeutique avec une nouvelle molécule, une augmentation des doses d'imatinib à 800 mg (qui permet une stabilisation transitoire chez 30 à 40 % des patients) ou un changement d'inhibiteur de tyrosine-kinase sont alors proposés [108].

B. Sunitinib « Sutent® » :

Le sunitinib est un inhibiteur oral de tyrosine-kinase agissant sur plusieurs récepteurs tyrosine kinase transmembranaires (KIT, VEGF, PDGF) [122–123].

Son efficacité a été démontrée par une étude de phase III multicentrique réalisée chez 312 patients avec une GIST métastatique ou non résécable ayant une résistance ou une intolérance à l'imatinib (la dose médiane quotidienne d'imatinib antérieurement reçue était de 800 mg). La survie sans progression était de 6,4 mois versus 1,5 mois pour le groupe placebo [124]. Cette étude, bien que démontrant l'intérêt du sunitinib ;a été critiquée par certains experts qui considèrent que le sunitinib n'aurait pas dû être comparé à un placebo mais plutôt à la poursuite de l'imatinib [125].

La posologie classique (AMM) est de 50 mg/j, quatre semaines sur six. Un traitement continu à la dose de 37,5 mg /j aurait une efficacité similaire dans les GIST avec un profil de tolérance comparable dans une étude de phase II non randomisée [126].

Dans notre série, 5 patients ont été mis sous sunitinib selon un schéma intermittent (50 mg/j 4 semaines sur 6) chez 2 patients et un schéma continu (37,5 mg chaque jour) chez 3 patients.

C. Autres molécules :

Regorafenib « Stivarga® » : est un inhibiteur oral de tyrosine-kinase proche du sorafenib, agissant sur plusieurs récepteurs tyrosine kinase transmembranaires (KIT, VEGF, PDGF). Son efficacité a été démontrée par une étude de phase III multicentrique contre placebo, chez des patients avec une GIST métastatique ou non résécable, résistants ou intolérants à l'imatinib et au sunitinib [124]. La dose préconisée est de 160 mg/j 3 semaines sur 4. La médiane de survie sans progression était de 4,8 mois

dans le groupe regorafenib contre 0,9 mois dans le groupe ayant reçu le placebo ($p < 0,0001$). Il s'agit donc du traitement standard de troisième ligne en cas d'échec de l'imatinib et du sunitinib.

Il dispose d'une AMM européenne depuis juillet 2014 [127].

Le sorafénib (Nexavar®) est un inhibiteur multikinases à action anti-angiogénique qui a montré une efficacité dans deux études de phase II, mais n'a pas été développé dans cette indication [127].

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

Le pazopanib, un autre inhibiteur de VEGFR2 est actuellement évalué dans un essai randomisé contre soins de support (avec cross over) [127].

Le nilotinib (Tassigna®) est un inhibiteur oral de tyrosine-kinases qui dispose d'une AMM dans la leucémie myéloïde chronique et qui n'a pas montré de supériorité sur l'imatinib lors de l'analyse intermédiaire d'une phase III [127].

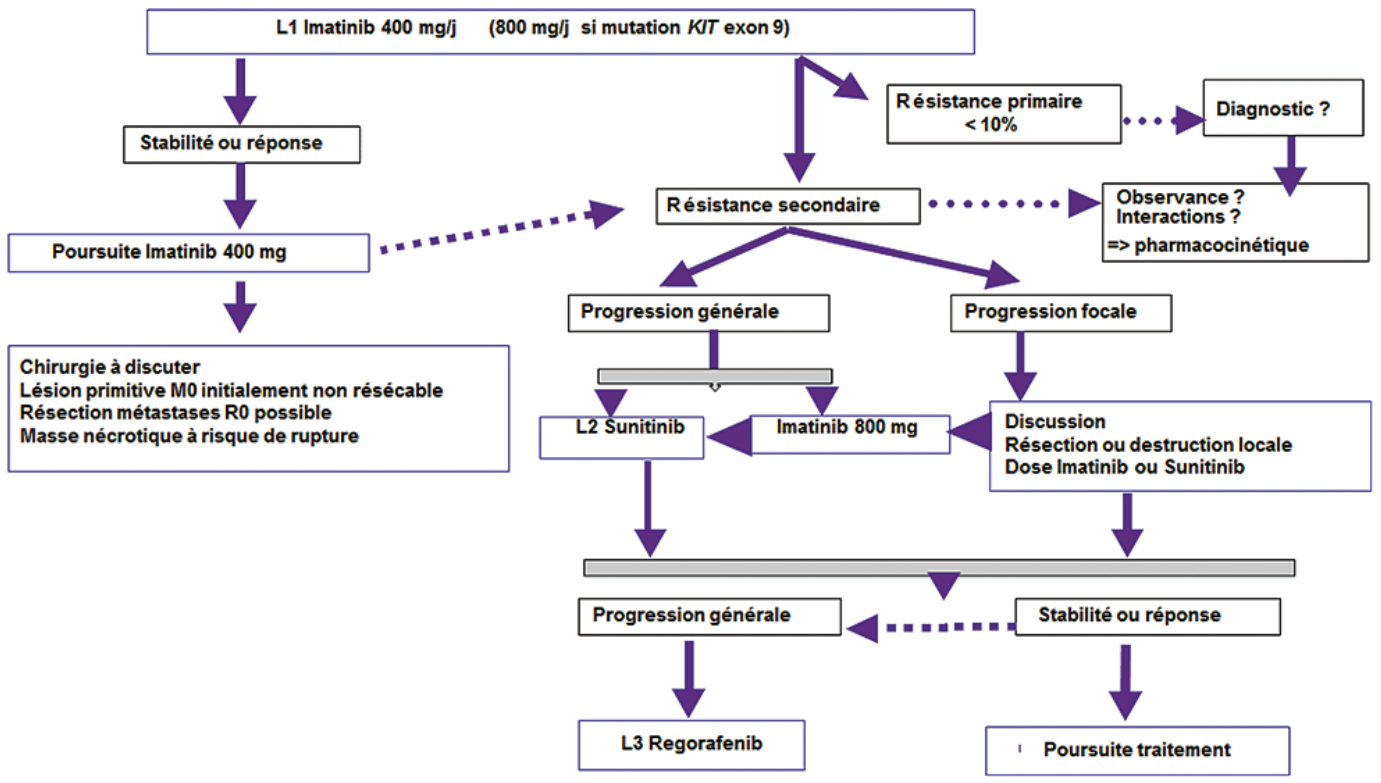


Figure 37:Algorithme thérapeutique devant une GIST métastatique

3. Alternatives thérapeutiques :

A. Embolisation artérielle des métastases hépatiques :

L'embolisation artérielle hépatique est une option palliative attrayante pour les patients souffrant de métastases hépatiques d'une GIST. L'occlusion artérielle révèle ici toute son efficacité dans la mesure où les GIST sont typiquement hyper vascularisées.

La Chimio-embolisation se fait avec l'alcool polyvinyl, et peut être répétée plusieurs fois. Elle est faite en association avec la chimiothérapie systémique [128].

Kobayashi et al. ont montré que cette technique peut donner une réponse radiologique ou une stabilisation de la maladie chez la plupart des patients présentant une tumeur stromale gastro-intestinale avec métastases hépatiques d'évolution progressive et résistante à l'imatinib, cependant elle n'as pas de bénéfice appréciable sur la survie [129].

Dans notre série, cette technique n'a pas été employée dans la prise en charge thérapeutique de nos patients.

B. Radiothérapie :

La radiothérapie n'a été utilisée que ponctuellement, à visée symptomatique, pour des tumeurs fixées, responsables de douleurs ou hémorragiques. Les données disponibles limitées suggèrent que la radiothérapie est inefficace ou peu efficace à visée palliative. Une radiothérapie à visée symptomatique peut être rarement indiquée [127].

C. Chimiothérapie intrapéritonéale (CIP) :

Une étude randomisée par Boudet a évalué l'intérêt d'une chimiothérapie intrapéritonéale (CIP) après exérèse complète de sarcomatoses. Les médianes de survie sans récurrence et globale ont été respectivement de 18 et 29 mois sans différence significative avec ou sans CIP. Dans ces situations, l'adjonction de la chimiothérapie intrapéritonéale après exérèse complète n'a donc pas transformé le pronostic des patients. Les sarcomatoses faisant suite à des GIST doivent maintenant être traitées en première intention par l'imatinib [130].

Dans notre étude, aucun malade n'a été traité par chimiothérapie intrapéritonéale

4. Evaluation radiologique de la réponse thérapeutique aux ITK :

La progression tumorale en cas de maladie métastatique traitée par imatinib peut être soit focale (c'est-à-dire porter sur 1 ou 2 métastases), comme l'apparition d'un nodule tissulaire dans une masse hypodense, soit être plus diffuse [14,131]. Ces modifications de densité intra-tumorale précèdent généralement de quelques mois l'augmentation de taille des métastases.

La tomodensitométrie avec injection de produit de contraste reste l'imagerie utilisée en pratique dans l'évaluation de la réponse au traitement, généralement réalisée tous les 3 mois en situation métastatique. Néanmoins il n'est pas toujours facile d'estimer la réponse et il peut être utile de confirmer une progression auprès d'une équipe experte.

En effet, les critères RECIST ne sont pas parfaitement adaptés à l'évaluation de la réponse tumorale dans les GIST traitées par ITK. En cas de réponse, la masse devient hypodense (dégénérescence myxoïde) et la partie prenant le contraste ainsi que la vascularisation tumorale diminuent. Ces modifications ne sont pas toujours associées à une diminution de taille de la tumeur, qui peut même dans certains cas augmenter initialement. Cela peut conduire à tort à penser à une progression du fait de la visualisation de nouvelles lésions hypodenses moins bien visibles initialement, ou d'une augmentation initiale de taille des lésions. La mesure de la densité tumorale, en unités Hounsfield, est donc indispensable lors du suivi.

Des critères d'évaluation tomodensitométriques appropriés aux GIST ont été proposés par Choi *et al* (**ANNEXE III**). Pour définir le contrôle de la maladie sous imatinib : diminution de la taille (mesure unidimensionnelle) $> 10\%$ et / ou diminution de la densité après injection (en unités Hounsfield) d'au moins 15% [14,131]. La diminution de la vascularisation tumorale évaluée par exemple par scanner dynamique traduit aussi l'efficacité du traitement.

D'autres examens sont possibles pour évaluer la réponse, mais moins utilisés en France en pratique (TEP au FDG, écho-Doppler avec injection de produit de contraste). L'IRM est une alternative au scanner [14,131].

V. Survie :

L'Imatinib a révolutionné le pronostic des GIST métastatiques : la survie des patients est de 88 % à un an et de 75 % à deux ans. Elle est trois fois supérieure à celle observée avant l'ère de l'imatinib (26 % à 2 ans avec la chimiothérapie) et nettement supérieure à celle des patients qui développent des sarcomes abdominaux autres que les GISTs (léiomyosarcome, fibrosarcome). Il s'agit de la plus grande avancée thérapeutique dans les tumeurs solides avancées inopérables depuis plus de 20 ans [132].

La survie médiane de nos patients porteurs de GIST métastatique est de 18.75 mois avec un taux de survie à un an de 75%, ce qui concorde avec les données des différentes études.

CONCLUSION

Les GISTs sont des tumeurs rares dans notre contexte mais restent les tumeurs mésoenchymateuses les plus fréquentes du tube digestif.

Ce travail sur les GISTs métastatiques nous a permis de distinguer ses différents aspects épidémiologiques, cliniques, thérapeutiques, et pronostiques.

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.

Les tumeurs stromales gastro-intestinales étant souvent asymptomatiques ou responsables de symptômes peu spécifiques, rendent la découverte au stade métastatique de la tumeur une situation de fréquence non négligeable, nécessitant une prise en charge diagnostique et thérapeutiques urgentes et adéquates.

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

L'aspect histologique est souvent évocateur. Le recours à l'immunohistochimie est nécessaire pour obtenir un diagnostic définitif. Les GIST sont en règles positifs pour KIT(CD117) dans 95%, le marqueur DOG1 semble être aussi très spécifique, bien que son utilité en routine soit discutée, il peut apporter une information supplémentaire dans les cas négatifs pour KIT.

L'intérêt de la chirurgie au stade métastatique est très restreint sauf en cas de complications (occlusion, hémorragie, ..), mais peut être discutée en seconde intention sous traitement médical.

L'imatinib, en tant que nouveauté thérapeutique, est un exemple de thérapie ciblée qui a révolutionné le pronostic et la survie des patients porteurs de GISTs métastatiques.

Etant donnée la gravité du pronostic au stade métastatique, le développement de résistances primaires ou secondaire à l'imatinib rend le pronostic des GISTs métastatiques encore plus sombre .

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.

RESUME

Les tumeurs stromales gastro-intestinales sont des tumeurs mésoenchymateuses rares qui ont connu récemment beaucoup de progrès tant sur le plan diagnostique que thérapeutique.

Notre expérience porte sur 12 cas de GIST métastatique colligés au sein du service d'oncologie médicale de l'hôpital militaire Moulay Ismail de Meknès étalée sur une période de 05 ans (depuis janvier 2015 jusqu'à décembre 2019).

Dans notre étude rétrospective, L'âge moyen des patients était de 64.9 ans, avec une légère prédominance masculine 58% des patients étaient des hommes.

Le syndrome anémique constituait le principal mode de révélation de la maladie. L'examen clinique a trouvé dans la majorité des cas une sensibilité abdominale avec la palpation d'une masse abdominale.

Les signes biologiques sont souvent non spécifiques, Le scanner était le moyen d'imagerie le plus utilisé dans notre série, Le diagnostic des GIST a été retenu après étude anatomopathologique, devant l'aspect microscopique des cellules, fusiformes ou épithélioïdes, et la positivité de l'immunomarquage au CD117 ou C-Kit.

L'extension métastatique des tumeurs stromales chez nos malades était principalement hépatique isolée ou associée à des nodules de métastases péritonéales dans 75% des cas , carcinose péritonéale 16.66% et pulmonaire dans 8,33% des cas .

La prise en charge thérapeutique a été basée principalement sur des thérapeutiques ciblées , 7 patients (58.33%) ont reçu l'imatinib et 5 patients (41.66%) ont reçu à la fois imatinib et sunitinib, l'instauration de cette thérapie a permis l'amélioration du pronostic chez les patients de notre série avec une survie médiane de 18.75 mois et un taux de survie à un an de 75 % .

ABSTRACT

Gastrointestinal stromal tumors are rare mesenchymal tumors that have recently made significant strides in both diagnostic and therapeutic terms.

Our experience relates to 12 cases of metastatic GIST collected in the medical oncology service of the Moulay Ismail military hospital in Meknes, expanding over a period of 05 years (from January 2015 until December 2019).

In our retrospective study, the mean age of the patients was 64.9 years, with a slight male predominance; 58% of the patients were male.

The anemic syndrome was the preeminent way of revealing the disease. Clinical examination in the majority of cases found abdominal tenderness with the palpation of an abdominal mass.

The biological signs are oftentimes non-specific, The CT scan was the most used imaging tool in our series, The diagnosis of GIST was established after anatomopathological study, in front of the microscopic appearance of the cells, spindles or epithelioids, and the positivity of immunostaining with CD117 or C-Kit.

The metastatic extension of stromal tumors in our patients was mainly hepatic isolated or associated with peritoneal metastatic nodes in 75% of cases, peritoneal carcinoma 16.66% and pulmonary carcinoma in 8.33% of cases.

The therapeutic management relied primarily on targeted therapies, 7 patients (58.33%) received imatinib and 5 patients (41.66%) received both imatinib and sunitinib, the initiation of this therapy allowed the improved prognosis in patients in our series with a median survival of 18.75 months and a one-year survival rate of 75% .

ملخص

تعتبر الأورام السدوية المعدية المعوية من الأورام النادرة التي شهدت مؤخراً تقدماً كبيراً على مستوى كل من التشخيص والعلاج . تتعلق تجربتنا بـ 12 حالة الأورام السدوية المعدية المعوية النقيلية تم جمعها داخل القسم طب الأورام في مستشفى مولاي إسماعيل العسكري في مكناس على مدى 5 سنوات (من يناير 2015 حتى ديسمبر 2019). في دراستنا بأثر رجعي، كان متوسط عمر المرضى 64,9 عاماً، مع هيمنة طفيفة للذكور، كان 58 ٪ من المرضى رجالاً. كانت متلازمة فقر الدم هي الطريقة الرئيسية للكشف عن المرض. وجد الفحص السريري في معظم الحالات أماً في البطن مع ملامسة كتلة في البطن . غالباً ما تكون العلامات البيولوجية غير محددة ، وكان جهاز السكاير هو أكثر وسائل التصوير استخداماً في سلسلتنا , تم الاحتفاظ بتشخيص الورم السدوي المعدي المعوي بعد دراسة تشريح دقيق , أمام المظهر المجهرى للخلايا و ايجابية التحاليل المناعية ل CD117 و C-KIT . كان الامتداد النقيلي للأورام السدوية عند مرضانا عبارة عن عزل كبدي بشكل أساسي أو مرتبط بالعقيدات النقيلية البريتونية في 75٪ من الحالات ، وسرطان الصفاق 16.66٪ وسرطان الرئة في 8.33٪ من الحالات. استندت الأشكال العلاجية بشكل أساسي إلى العلاجات المستهدفة، حيث تلقى 7 مرضى (58.33%) imatinib و 5 مرضى (41.66%) تلقوا كلاً من sunitinib و imatinib ، وقد ساهم بدء هذا العلاج الى تحسن أمد الحياة لدى المرضى في سلسلتنا بمتوسط حياة 18.75 شهراً ومعدل حياة لمدة عام واحد بنسبة 75٪.

ANNEXES

ANNEXES I : Fiche d'exploitation

Identité du malade :

- N° dossier :
 - N° téléphone :
 - Sexe : Masculin Féminin
 - Age : ans
 - Profession :
 - Origine Géographique :
 - Couverture médicale : Mutuelle FAR CNOPS CNSS Autres
-

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 :.....)
-

Clinique :

1. Mode de découverte:
 - a) Fortuite: oui non
 - b) Signes fonctionnels (motif de consultation):
 - Hémorragie digestive
 - Douleur abdominale
 - Occlusion intestinale
 - Perte de poids

Vomissements

Dysphagie

Masse abdominale

Troubles de transits

Ictère rétionnel

Rétention urinaire

Syndrome rectale

Autres

2. Délai de consultation:

< 6mois ≥ 6mois

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 (.....)

Paraclinique:

1. Examens non spécifiques :

NFS : Anémie : oui non

2. Bilan radiologique:

a) échographie: oui non

b) TDM abdomino–pelvienne: oui non

Résultats:

Siege tumeur primitive: œsophage estomac , intestine grêle , colon , rectum

▪ Siege de métastases :

.....

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 :

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:.....

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-scanneroui non
 - ❖ TEP Scanneroui non
-

Traitement:

i. Imatinib :

- Indiquée : Oui non
- Reçus ? Oui non
- Dose: 400 mg/j
- Plus de 400 mg/j : pourquoi ? (.....)
- Durée de traitement.....

Effets secondaires :

Complications aiguës: oui non

- Œdèmes
- Nausées
- Diarrhée
- Crampes musculaires
- Asthénie
- Eruptions cutanées
- Anémie
- Cytolyse

Complications tardives: ouinon

ii. Sunitinib :

- Indiquée : oui non
- Dose :

- Indication ? :

Effets secondaires :

Complications aiguës: oui non

Œdèmes

Nausées

Diarrhée

Crampes musculaires

Asthénie

Eruptions cutanées

Anémie

Cytolyse

Complications tardives: oui non

Surveillance :

- 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:.....

Survie :

Date de la dernière consultation :

Etat à la dernière consultation : Rémission Stabilisation Progression Récidive

Décès : non spécifique spécifique (complication de la GIST)

Perdus de vue

ANNEXES II : échelle de l'OMS

PERFORMANCE STATUS DE L'OMS

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

ANNEXES III : Critères de CHOI

Choi response criteria in GIST	
Response	Definition
CR	Disappearance of all lesions No new lesions
PR	Decrease in SoD* of $\geq 10\%$ or decrease in tumor density (HU) $\geq 15\%$ on CT No progression of non-target lesions No new lesions
PD	Increase in SoD* of $\geq 10\%$ and does not meet criteria of PR by tumor density (HU) on CT New intratumoral nodules or increase in size of existing intratumoral nodules New lesions
SD	Does not meet the criteria for CR, PR, or PD No symptomatic deterioration attributed to tumor progression

BIBLIOGRAPHIE

1. Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors—definition, clinical, histological, immunohistochemical and molecular genetic features and differential diagnosis. *Virchows Arch* 2001 ; 438 : 1–12.
2. Kemmer K, Corless CL, Fletcher JA, Mc Greevey L, Haley A, Griffith D, et al. Gut pace maker cells : the interstitial cells of Cajal (ICC). *Am J Pathol* 2003 ; 39 : 137–61.
3. Sirkar K, Hewlett BR, Huizinga JD, Chorneyko K, Berezin I, Ridell RH. Interstitial cells of Cajal as precursors of gastrointestinal stromal tumors. *Am J Surg Pathol* 1999 ; 23 : 377–89.
- 4 .Fletcher CD, Berman JJ, Corless C, Gorstein F, Lasota J, Longley BJ et al. Diagnosis of gastrointestinal stromal tumors : A consensus approach. *Hum pathology* 2002 ; 33 : 459–65.
5. Blay JY, Bonvalot S, Casali P, Choi H, Debiec–Richter M, Dei Tos AP et al. Consensus Conference of 20–21 March 2004, under the auspices of ESMO. *Ann oncol* 2005 ; 26 : 566–78.
6. Kindblom LG, Meis–Kindbolm J, Bummig P et al. Incidence, prevalence, phenotype and biologic spectrum of gastrointestinal stromal cell tumors (GIST) – a population–based study of 600 cases. *Ann Oncol* 2002; 13(Suppl. 5):157 [Abstr Book of the 27th ESMO Congr].
7. Benesch M, Wardelmann E, Ferrari A et al. Gastrointestinal stromal tumors (GIST) in children and adolescents: a comprehensive review of the current literature. *Pediatr Blood Cancer* 2009;53:1171–9.
8. Liegl–Atzwanger B, Fletcher JA, Fletcher CD. Gastrointestinal stromal tumors. *Virchows Arch* 2010;456(2):111–27.
9. Duensing S, Duensing A. Targeted therapies of gastrointestinal stromal tumors (GIST)The next frontiers. *Biochem Pharmacol* 2010;80:575–83.

- 10 .Suster S. Gastrointestinal stromal tumors. Semin Diagn Pathol 1996;13:297–313.
- 11 Conlon KC, Casper ES, Brennan MF. Primary gastrointestinal sarcomas: analysis of prognostic variables. Ann Surg Oncol 1995;2: 26–31.
- 12 Balaton AJ, Coindre JM, Cvitkovic F. Tumeursstromales digestives. Gastroenterol Clin Biol 2001;25:473
13. Miettinen M, Sarlomo–Rikala M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumours. Ann Chir Gynaecol 1998;87:278–81.
14. Casali PG, Abecassis N, Bauer S, et al. Gastrointestinal stromal tumors: ESMOEUROCAN clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2018Suppl 0: iv1–iv11
15. von Mehren M, Randall RL, Benjamin RS, et al. .Gastrointestinal stromal tumors, version 2.2014. J Natl Compr Canc Netw 2014;12:853–62
- 16 . Tumeurs stromales gastro–intestinales (GIST). Thésaurus national de cancérologie digestive 2010. <http://www.snfge.com>.
- 17 .BEDOSSA P. Les tumeurs stromales du tube digestif. Ann pathol 1997; 17:76–8.
- 18 . BEDOSSA P, MARTIN E. Quoi de nouveau sur les tumeurs conjonctives du tube digestif ? Ann pathol 1994 ; 14 :350–6.
- 19 . APPELMAN HD, HELWING EB. Cellular leiomyomas of the stomach in 49 patients. Arch pathol med 1977;101:373–7.
- 20 . MACK, AMIN MB, KINTANAR et al.
Immunohistologic characterization of gastrointestinal stromal tumors: a study of 82 cases compared with 11 cases of leiomyosarcomas. Mod pathol 1993;6:139–44.
- 21 . MAZUR MT, CLARCK HB. Gastric stromal tumors: reappraisal of histogenesis. Am J Surg pathol 1983;7:507–19.
22. HERRERA G, PINTO DE MERES H , GRIZZLE WE.
Malignant small bowel neoplasm of enteric plexus derivation light and electron microscopy study confirming the origine of the neoplasm. Dig Dis Sci 1984; 29: 275–84.

23 . WALKER P, DROVAK AM.

Gastro intestinal autonomic nerve (GAN): tumor ultra structural evidence of a new recognized entity. Arch pathol lab med 1986; 110:309-16.

24 .MIN KW.Gastro intestinal autonomic nerve tumors and skenoid fibers, to the editor. Am J Surg pathol 1994;18:958-9.

25. 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, N°6 :397-401.

26 .RAY-COQUARD I, LE CESNE A ,MICHALLET V et al. Tumeurs stromales du tractus digestif : actualités 2003. Bull cancer 2003 ; N°90 ,V1 :69-76.

27 . LANDI B, LECOMPTE T, CELLIER C. Tumeurs stromales digestives. Hepato - gastro 2003 ; V10 : N°3 :187-196.

28 . PETIT JEAN B, BEAULIEU S, LOUBOUTIN -SANCHEZ et al. Tumeurs stromales digestives. Elsevier France : gastro -entero ; 3 -2003 : 9-027-A-15.

29 . SCOAZEC JY.

C-kit et tumeurs stromales gastrointestinales : plus qu'un nouveaumarqueur. Ann pathol 2000 ; 20 :91-2.

30. SUSTER S.Gastrointestinal stromal tumors. Seminars in diagn pathology 1996 ; 13:297-313.

31 . MARTIN JF, BAZIN P, CABANNE F. Tumeurs myoïdes intra-murales de l'estomac. Considérations microscopiques à propos de 6 cas. Ann Ana pathol 1960 ; 13 :25-35.

32 .STOUT AP. Bizarre smooth muscle tumors of the stomach. Cancer 1962 ; 15: 400-9.

33 . KINDBLUM 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.

- 34 . 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.
35. GUETZ G, MESTIER PH. Enfin un traitement efficace dans les sarcomas digestifs indifférenciés. J chir 2002 ; 139 : 268-73.
- 36 . HIROTA S, ISOZAKI K, MORIYAMA Y et al. Gain of function of c-kit in human gastrointestinal stromal tumors. Science 1998; 279:577-80.
- 37 . SVRCEK M, SABOURIN JC .
Confrontation immunohistochimique et analyse génotypique des tumeurs. Ann pathol 2002 ;22 :102-20
38. [22] Appelman HD, Helwig EB. Sarcomas of the stomach. Am J Clin Pathol 1977 ; 67 : 2-10.
- 39 .Sanders KM. A case for interstitial cells as pacemakers and mediators in neurotransmission in the gastrointestinal tract. Gastroenterology 1996 ; 111 : 492-515.
40. 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.
41. 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.
42. 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.
43. 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.

44. 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.
45. 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 wild-type kinases and those with regulatory-type mutations. *Blood* 2002 ; 99 : 1741-4.
46. 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.
47. 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.
48. 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.
49. 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.
50. 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.
51. HANDRA LUCA A, NAHON P , FLEJOU JF et al. Hétérogénéité immunohistochimique et ultrastructurale des tumeurs stromales digestives. *Gastroenterol clin biol* 2001 ; 25 :664-8.

52. SHERY Q LI , TIMOTHY J. Fine needle aspiration of gastrointestinal tumors. *Tumors* 2001; 45:9–17.
- 53 . VAN ROGGEN , VAN VELTHUYSEN , HOGENDOORN. The histopathological differential diagnosis of gastrointestinal stromal tumors. *J Clin Pathol* 2001;54:96–103.
- 54 .Miettinen M, Sobi LH, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors of the stomach : a clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular genetic study of 1765 cases with long-term follow-up. *Am J Surg Pathol* 2005 ; 29 :52–68.323–4.
55. Went PT, Dirnhofer S, Bundi M, Mirlacher M, Schraml P, Mangialaio S, et al. Prevalence of KIT expression in human tumors. *J Clin Oncol* 2004 ; 22 : 4514–22.
- 56 . Medeiros F, Corless CL, Duensing A, Hornick JL, Oliveira AM, Heinrich MC, et al. KIT-negative gastrointestinal stromal tumors : proof of concept and therapeutic implications. *Am J Surg Pathol* 2004 ; 28 : 889–94
- 57 . Wasag B, Debiec-Rychter M, Pauwels P, Stul M, Vranckx H, Oosterom AV, et al. Differential expression of KIT/PDGFRα mutant isoforms in epithelioid and mixed variants of gastrointestinal stromal tumors depends predominantly on the tumor site. *Mod Pathol* 2004 ; 17 : 889–94. *Am Soc Clin Oncol* 2003 ; 22 : 819.
- 58 . Sebastien Chivoret Tumeurs stromales gastro-intestinales et leur complication Revue de la littérature à propos d'une observation faculté de médecine HENRI-WAREMBOURG 2017
- 59 . Handra- LucaA, NahonP, FléjouJF, MolasG, DuboisS, SauvanetA, et al. Hétérogénéité immunohistochimique et ultrastructurale des tumeurs stromales digestives. *Gastroenterol Clin Biol.* 2001;25:664– 668

- 60 . Navas-Carillo D/S Severe lower gastro-intestinal bleeding due to GIST tumor. Radiological embolization and surgery. Cir Cir 2014; 82:686-689
- 61 . Jesus Alberto B-A et Al. Upper gastro-intestinal bleeding as presentation of stromal tumor, case report. Revue Invest Med sur Mex, Avril- Juin2011, 18(2), 60-63
- 62 . CastelguidoneEdeLdi, MessinaA. GISTs - Gastrointestinal Stromal Tumors. Italy: Springer; 2011.
- 63 . NilssonB, BümmingP, Meis- KindblomJM, 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.
- 64 . Sekkate S. et Al. Gastrointestinal stromal tumors. La presse Médicale, volume 41, October 2012 (P917, 926)
- 65 . MiettinenM,Wang Z-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
- 66 . F. Clère et Al. Current Findings on gastrointestinal stromal tumors.from seven observations of malignant tumors La revue de Médecine interne volume 23, June 2002, P (499-507)
- 67 .Honey Perez et Al. Gastrointestinal stromal tumor (GIST) in jejunum.Report of a case. Revue gen 2013, 67(4), 233-235
- 68 . Rafael Pardo I. et Al. Stromal tumors of the jejunum and obscure gastro-intestinal bleeding, Use of minimally invasive techniques in three cases. Chir Esp 2007; 82(5); 301-4
- 69 . EL KIHAL, AFIFI R,et al, Tumeurs stromales gastrointestinales grêliques et à différenciation schwannienne.medecine et chirurgie digestives 1999.9-5-283-286

- 70 .M.P Algros, F.Ringenbach, G Viennet et Al. Trois observations de tumeurs stromales de l'intestin grêle à fibre en écheveau. *Annales de chirurgie* volume 128, July 2003. P 397, 401.
- 71 . Scaglia E, Jazeron J-F, Diebold M-D, Bouche O.
Tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST).
EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Gastro-enterologie. 2010:9-027-A-15.
- 72 . B.Landi et Al. Gastrointestinal tumors inferior of 5 cm in size: Review of the litterature and expert propositions for the clinical management. *Gastroentérologie clinique et biologique*, volume 34, february 2010
- 73 .ERRAZOUKI Fatima zahrae ,PRISE EN CHARGE DES TUMEURS STROMALES GASTRO-
INTESTINALES AU CHU HASSAN II DE FES (10 ans d'expérience à propos de 94 cas) 2018 N° 240/18 .
- 74 .M. Sabah, M. Leader, and E. Kay, "Gastrointestinal stromal tumours: An update," *Curr. Diagnostic Pathol.*, vol. 11, no. 6, pp. 400-410, 2005.
- 75 . L. K. L. Kam Hoi Chan, Chun Wing Chan, Wai Hung Chow, Wai Keung Kwan, Chi Kwan Kong, Ka Fung Mak, Miu Yi Leung, "Gastrointestinal stromal tumors in a cohort of Chinese patients in Hong Kong," *World J Gastroenterol*, p. 12(14): 2223-2228, 2006.
- 76 .C. Y. Tzen, M. N. Wang, and B. L. Mau, "Spectrum and prognostication of KIT and PDGFRA mutation in gastrointestinal stromal tumors," *Eur. J. Surg. Oncol.*, vol. 34, no. 5, pp. 563-568, 2008.
77. I. Ahmed, N. T. Welch, and S. L. Parsons, "Gastrointestinal stromal tumours (GIST) - 17 years experience from Mid Trent Region (UnitedKingdom)," *Eur. J. Surg. Oncol.*, vol. 34, no. 4, pp. 445-449, 2008.
- 78 . F. B. Abdulkareem, O. Rotimi, S. O. Elesha, and A. A. Banjo, "Immunophenotyping of gastrointestinal mesenchymal tumours in Lagos, Nigeria.," *West Afr. J. Med.*, vol. 28, no. 6, pp. 358-362, 2009.

- 79 . M. Al-Kalaawy, M. A. El-Zohairy, A. Mostafa, A. Al-Kalaawy, and H. El-Sebae, "Gastrointestinal stromal tumors (GISTs), 10-year experience: Patterns of failure and prognostic factors for survival of 127 patients," *J. Egypt. Natl. Canc. Inst.*, vol. 24, no. 1, pp. 31-39, 2012.
- 80 . S. H. Hellara O , Toumi O , Hadhri R , Ben Mansour W , Akkari I , Moussa A , Ben Chaabène N , Loghmari H , Melki W , Bdioui F , Safer L , Noomène F , Hamdi A , Zakhama A, "Epidemiological, clinical features, therapeutic results and evolution of gastrointestinal stromal tumour: about 25 cases," *Tunis. Med.*, p. 92(6):391-398, 2014.
- 81 . N. Taoufiq, A. Naim, Z. Bouchbika, N. Benchekeur, H. Jouhadi, S. Sahraoui, and A. Benider, "Tumeurs stromales gastro-intestinales «gist»: état des lieux et actualités à travers notre expérience portant sur 54 cas et une revue de littérature," *Pan Afr. Med. J.*, vol. 27, pp. 1-7, 2017.
- 82 . N. Ud Din, Z. Ahmad, H. Arshad, R. Idrees, and N. Kayani, "Gastrointestinal stromal tumors: A clinicopathologic and risk stratification study of 255 cases from Pakistan and review of literature," *Asian Pacific J. Cancer Prev.*, vol. 16, no. 12, pp. 4873-4880, 2015.
- 83 . Miettinen M, Sobin LH, Lasota J.
Gastrointestinal stromal tumors of the stomach: a clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular genetic study of 1765 cases with long-term follow-up. *Am J Surg Pathol.* Janv 2005;29(1):52-68.
- 83 . Miettinen M, Makhlouf H, Sobin LH, Lasota J.
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.

- 85 . Montemurroa M, Dirnhoferb S, Bornerc M, Burkhardd R, Demartinesa N, 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.
- 86 . Aziz Bazine , Mohamed Fetohi, Tariq Namad, Tarik Mahfoud, Moulay El Hassan Tahiri, Abdelkrim Choho and Mohamed Ichou Gastrointestinal stromal tumors: real-life experience of a Moroccan center Hegel Vol. 8 N° 2 - 2018 DOI : 10.4267/2042/67609
- 87 . Nezha Taoufiq et al. The Pan African Medical Journal
Gastrointestinal Stromal Tumors "GIST": status and news through our experience on 54 cases and review of literature
<http://www.panafrican-med-journal.com/content/article/27/165/full/>
- 88 . É. Scaglia, J.-F. Jazeron, M.-D. Diebold, O. Bouché Tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST) EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Gastro-entérologie, 9-027-A-15, 2010.
- 89 . DIERKES GLOBISCH A , GOELLERT T , MOHR HM . Gastric stromal tumor : a rare case of an upper gastrointestinal bleeding. Gastroenterol 2001 ; 39 (6) : 467 - 70.
- 90 . Lassau N, Lamuraglia M, Leclere J, Rouffiac V.
Functional and early evaluation of treatments in oncology: interest of ultrasonographic contrast agents. J Radiol.2004 ;85 :704-12.
- 91 . Naciredine N, Sabbah F, Ahallat M, Bouklata S. Imagerie des tumeurs stromales gastro-intestinales. Feuillet de Radiologie. Dec 2012;52(6):326-30.
- 92 . Clere F, Carola E, Halimi C, de Gramont A, Bonvalot S, Panis Y, et al.
Actualites sur les tumeurs stromales gastro-intestinales : a partir de sept observations de tumeurs malignes. Rev Med Interne. 2002;23:499-507.

- 93 . Lau S, Tam KF, Kam CK, Lui CK, Lui CY, Siu CW, et al. Imaging of Gastrointestinal stromal tumors (GIST). Clin Radiol 2004; 59(6): 487–498.
- 94 . Blay JY, Landi B, Bonvalot S, et al. Recommendations for the management of GIST patients. Bull Cancer 2005; 92: 907–918.
37. King DM.
- 95 .The radiology of gastrointestinal stromal tumours (GIST). Cancer Imaging 2005; 5: 15015–15016.
96. Welker JA, Henshaw RM, Jelinek J, Shmookler BM, Malawer MM.
The percutaneous needle biopsy is safe and recommended in the diagnosis of musculoskeletal masses. Cancer 2000; 89: 2677–2686.
- 97 . LEE JR , JOSHI V , GRIFFEN JW et al.
Gastrointestinal autonomic nerve tumor : immunohistochemical and molecular identity with gastrointestinal stromal tumors. Am J Surg Pathol 2001; 25 (8) :979 87
- 98 . Bethany Milliron, PardeepK Mittal, JuanC Camacho, Abhijit Datir, Courtney CourseyMoreno. GastrointestinalStromalTumors:ImagingFeaturesBeforeand AfterTreatment.
- 99 .Nickl N. Endoscopic approach to gastrointestinal stromal tumors. Gastrointest Endosc Clin N Am 2005; 15: 455–466.
- 100 . Polkowski M, Butruk E. Submucosal lesions.Gastrointest Endosc Clin N Am 2005; 15: 33–55.
- 101 . Scaglia É, Jazeron J–F, Diebold M–D, Bouché O.
Tumeurs stromales gastro–intestinales (GIST).
EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Gastro–entérologie. 2010:9–027–A–15.
- 102 Landi B, Bouché O, Guimbaud R, Chayvialle J–A.
Gastrointestinal stromal tumors (GIST)<5 cm in size: review of the literature and expert propositions for clinical management. Gastroenterol Clin Biol. Févr 2010;34(2):120–33

- 103 . Castелguidone E de L di, Messina A.
GISTs – Gastrointestinal Stromal Tumors. Italy: Springer; 201
- 104 . Landi B.
Place de l'échoendoscopie dans la prise en charge des GIST. J Chir.
2008;145(supplément 3):654–657.
- 105 . Fletcher CD, Berman JJ, Corless C, Gorstein F, Lasota J, Longley BJ et al. Diagnosis of gastrointestinal stromal tumors: A consensus approach. Hum Pathol 2002 ; 33 : 459–65.
- 106 . Landi B, Blay JY, Bonvalot S, Bouché O, Coindre JM, Pr Émile JF et al. Tumeurs stromales gastro–intestinales (GIST). Thésaurus National de Cancérologie Digestive. 2016. Disponible sur: <http://www.tncd.org/>
- 107 . Demetri GD, Mehren M von, Antonescu CR, DeMatteo RP, Ganjoo KN, Maki RG, et al. NCCN Task Force Report: Update on the Management of Patients with Gastrointestinal Stromal Tumors. J Natl Compr Canc Netw. 1 avr 2010;8(Suppl 2):S-1–S-41.
- 108 .The ESMO/European Sarcoma Network Working Group. Gastrointestinal stromal tumors: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up.
Ann Oncol 2014;25 Suppl 3:iii21–iii26.
- 109 . Demetri GD, von Mehren M, Antonescu CR, DeMatteo RP, Ganjoo KN, Maki RG, et al. NCCN Task Force report: update on the management of patients with gastrointestinal stromal tumors. J Natl Compr Canc Netw 2010; 8 Suppl 2:S1–41
- 110 . Bonvalot S, Honoré C. Place de la chirurgie (et autres traitements locaux) dans les tumeurs stromales gastrointestinales métastatiques. In : Tumeurs stromales gastro intestinales. C.Brigant, G. Piessen Monographie de l'association Française de chirurgie, Edition Arnette 2015 : pp 71–76.

- 111 .Known SJ. Korean gastric study cancer group.Surgery and prognostic factors for gastric stromal tumor. World J Surg 2001 ; 25 : 290–5.
- 112 . Raut CP, Posner M, Desai J, et al.
Surgical management of advanced gastrointestinal stromal tumors after treatment with targeted systemic therapy using kinase inhibitors. J Clin Oncol 2006;24:2325–31.
113. Druker BJ, Tamura S, Buchdunger E et al. Effects of a selective inhibitor of the Abl tyrosine kinase on the growth of Bcr–Abl positive cells. Nat Med 1996;2:561–6.
114. Buchdunger E, Zimmermann J, Mett H et al. Inhibition of the Abl protein– tyrosine kinase in vitro and in vivo by a 2–phenylaminopyrimidine derivative. Cancer Res 1996;56:100–4.
115. Heinrich MC, Griffith DJ, Druker BJ et al. Inhibition of c–kit receptor tyrosine kinase activity by STI 571, a selective tyrosine kinase inhibitor. Blood 2000;96:925–32.
- 116 . Joensuu H, Roberts PJ, Sarlomo–Rikala M et al. Effect of the tyrosine kinase inhibitor STI571 in a patient with a metastatic gastrointestinal stromal tumor. N Engl J Med 2001;344:1052–6.
117. Van Glabbeke MM, Owzar K, Rankin C, et al.
Comparison of two doses of imatinib for the treatment of unresectable or metastatic
gastrointestinal stromal tumors (GIST): A metaanalysis based on 1,640 patients.
J Clin Oncol 2007 25: 10004 (abstract)
- 118 . Cassier PA, Fumagalli E, Rutkowski P, Schöffski P, Van Glabbeke M, Debiec–Rychter M et al. Outcome of patients with platelet–derived growth factor receptor alpha–mutated gastrointestinal stromal tumors in the tyrosine kinase inhibitor era. Clin Cancer Res. 2012;18:4458–64

- 119 . Landi B, Lecomte T, Berger A, Cellier C. Traitement des tumeurs stromales digestives. *Gastroenterol Clin Biol.* 2004;28:893–901
- 120 . Demetri GD, von Mehren M, Blanke CD, Van den Abbeele AD, Eisenberg B, Roberts PJ, et al. Efficacy and safety of imatinib mesylate in advanced gastrointestinal stromal tumors. *N Engl J Med.* 15 août 2002;347(7):472–80
- 121 . Demetri GD, Wang Y, Wehrle E, Racine A, Nikolova Z, Blanke CD, et al. Imatinib plasma levels are correlated with clinical benefit in patients with unresectable/metastatic gastrointestinal stromal tumors. *J Clin Oncol* 2009;27:3141–7.
- 122 . Demetri GD, van Oosterom AT, Garrett CR, et al. Efficacy and safety of sunitinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumour after failure of imatinib: a randomised controlled trial. *Lancet.* 2006;368:1329–3
- 123 . Heinrich MC, Maki RG, Corless CL, Antonescu CR, Harlow A, Griffith D, et al. Primary and secondary kinase genotypes correlate with the biological and clinical activity of sunitinib in imatinib-resistant gastrointestinal stromal tumor. *J Clin Oncol* 2008;26:5352–9.
- 124 . Demetri GD, Van OosteromAT, Garrett CR, Blackstein ME, Shah MH, Verweij J, et al. Efficacy and safety of sunitinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumour after failure of imatinib: a randomised controlled trial. *Lancet.*2006; 368: 1329–1338
- 125 . Italiano A, Bui B. Aspects moléculaires et stratégies thérapeutiques des tumeurs stromales gastro-intestinales. *Bull Cancer* 2008 ; 95 (1): 107–116
- 126 . George S, Blay JY, Casali PG, Le Cesne A, Stephenson P, Deprimo SE, et al. Clinical evaluation of continuous daily dosing of sunitinib malate in patients with advanced gastrointestinal stromal tumour after imatinib failure. *Eur J Cancer* 2009; 45: 1959–1968.

- 127 . Dr Bruno LANDI, Pr J-Y Blay, Dr Sylvie Bonvalot, Pr Olivier Bouché, Pr Jean Michel Coindre, Pr Jean François Émile et al. Tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST) <http://www.tncd.org/> 25/07/2015
- 128 . Rajan DK, Soulen MC, Clar KTW, Baum RA, Haskal ZJ, Shlansky-Goldberg RD, et al. Sarcomas metastatic to the liver: response and survival after cisplatin doxorubicin, mitomycin-c, ethiodol and polyvinyl alcohol chemoembolisation. J Vasc Interv Radiol 2001; 12: 187-197.
- 129 .Hepatic arterial embolization and chemoembolization for imatinib-resistant gastrointestinal stromal tumors. Am J Clin Oncol 2009; 32(6): 574-581.
- 130 . Bonvalot S, Rouquie D, Vanel D, Domont J, Le Cesne A. Chirurgie des tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST) aux stades localisés et métastatiques. Oncologie 2007 ; 9: 102-106
131. Thésaurus National de Cancérologie Digestive. Chapitre GIST (version novembre 2018). Disponible en ligne : <https://www.snfge.org/tncd>.
- 132 . Association française de formation médicale continue en Hépatogastro-entérologie Tumeurs stromales en 2005 : états des lieux ,GIST et Imatinib : cinq ans après (résultats d'études contrôlées)
<https://www.fmcgastro.org/wp-content/uploads/file/pdf/341.pdf>
- 133 . Patrikidou A, Le Cesne A. Key messages from the BFR14 trial of the French SarcomaGroup. Future Oncol 2017;13:273-284.
134. Bruno Landi , Tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST) : diagnostic et traitements (hors traitements endoscopiques)

دراسة الملف الوبائي للأورام السدوية المعدية المعوية النقيلية
تجربة قسم الأنكولوجيا الطبية بالمستشفى العسكري مولاي اسماعيل بمكناس
(بصدد 12 حالة)

الأطروحة

قدمت و نوقشت علانية يوم 2020/12/24

من طرف

السيد أمين اتباتو

المزداد في 1995/06/18 بمكناس

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية

GIST - علم الاوبئة - ورم نقييل - العلاج الموجه

اللجنة

الرئيس	السيد محمد الفتوحى أستاذ مبرز في الأنكولوجيا الطبية
المشرف	السيد عزيز بازين أستاذ مبرز في الأنكولوجيا الطبية
الأعضاء	السيد قشنى هشام أستاذ مبرز في التخدير و الإنعاش
	السيد عمر بولهرود أستاذ مبرز علم جراحة الأعصاب
عضو مشارك	السيد مهدي طوريس أستاذ مساعد في الأنكولوجيا الطبية