



*ABREVIATIONS*

*GIST : Gastro-intestinal stromal tumors*

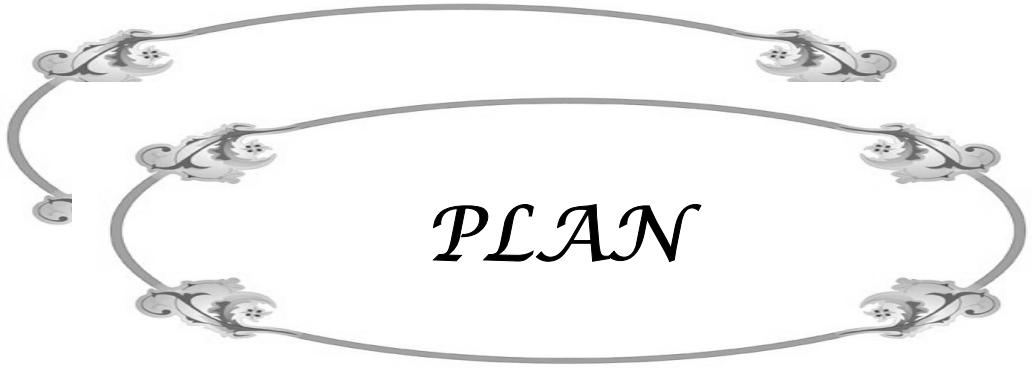
*FOGD: Fibroscopie oeso-gastro-intestinale*

*TDM : Tomodensitométrie*

*IRM: Imagerie par résonance magnétique*

*EE : Echo-endoscopie*

*ATCD : Antécédents*



**PLAN**

<b>Introduction.....</b>	<b>1</b>
<b>Historique.....</b>	<b>3</b>
<b>Etiopathogénie.....</b>	<b>6</b>
<b>Anatomie pathologique.....</b>	<b>12</b>
I-Macroscopie.....	13
II-Microscopie optique.....	14
III-Microscopie électronique.....	15
IV-Immuno-histochimie.....	16
V -Biologie moléculaire.....	19
VII-Nouvelles entités.....	21
<b>Malades et méthodes .....</b>	<b>23</b>
<b>Résultats .....</b>	<b>38</b>
<b>Discussion :</b>	<b>42</b>
I-Etude épidémiologique .....	43
1-Incidence.....	43
2-Siège .....	44
3-Age/Sexe/Race.....	44
II-Diagnostic clinique :.....	45
1-Circonstances de découverte.....	45
2-Examen clinique.....	46
III-Diagnostic para-clinique .....	46
1- Endoscopie.....	46
2-L'écho-endoscopie.....	47
3-L'échographie.....	48
4-La tomodensitométrie .....	48
5- L'imagerie par résonance magnétique.....	51
6-Tomographie par émission de positron.....	51
7-Autres examens.....	51

IV-Formes cliniques.....	53
V-Diagnostic différentiel.....	55
VI-Facteurs pronostiques.....	62
VII-Traitement .....	62
A-Moyens .....	62
B-Indications thérapeutiques.....	68
VIII-Surveillance après traitement.....	72
<b>Conclusion :</b> .....	<b>73</b>
<b>Résumé.....</b>	<b>75</b>
<b>Bibliographie.....</b>	<b>79</b>



*INTRODUCTION*

Les tumeurs stromales digestives (gastro-intestinal stromal tumor ou GIST) sont des tumeurs mésenchymateuses rares, pouvant se développer le long du tube digestif ou parfois à partir de l'épiploon et du mésentère. Ces tumeurs ont fait l'objet de multiples controverses, elles ont longtemps été confondues avec les autres tumeurs conjonctives, à savoir principalement les schwanomes et les léiomysarcomes. Mais grâce aux progrès de l'immunohistochimie, elles constituent une entité nosologique récente et précise, regroupant toutes les tumeurs conjonctives digestives qui expriment la protéine C-Kit, et dont le potentiel de malignité est souvent difficile à évaluer.

Les tumeurs stromales sont particulièrement d'actualité, depuis la découverte d'un traitement médical des formes malignes par une molécule inhibitrice de tyrosine kinase (ST1571 ou GLIVEC). Nous allons essayer à travers l'étude de 08 observations de tumeurs stromales digestives colligées au service de Médecine B du CHU Ibn Sina de Rabat, sur une période de 6ans (2005/2010) concernant 5cas de tumeurs stromales gastriques et un seul cas de tumeur stromale grêlique,duodénale et rectale ,et la revue générale de la littérature, de préciser les caractéristiques cliniques et para-cliniques, de déterminer l'importance de l'apport des nouvelles techniques d'anatomopathologie, pour établir le diagnostic précis et pour évaluer la prise en charge thérapeutique des tumeurs avancées et/ou inopérables, et également d'étudier la place de l'acte chirurgical comme base thérapeutique de ces tumeurs à l'ère du traitement médical qu'est le GLIVEC.



*HISTORIQUE*

Le terme de tumeur stromale a évolué avec le temps ,et ces tumeurs ont longtemps fait l'objet de controverses en terme d'histogénèse, de classification et de pronostic. En effet, jusqu'à la fin des années 60,les tumeurs stromales ont fait suite à la description donnée à l'origine par Stout et d'autres auteurs qui les considéraient comme des néoplasmes du muscle lisse, utilisant les termes de léiomyomes, léiomyosacomes et léiomyoblastomes. Au début des années 70, l'utilisation de la microscopie électronique a permis Henry Appelman (tableau1) de découvrir que seul un petit nombre de ces tumeurs présentait une différentiation musculaire lisse ; et le nom de « tumeur stromale » est alors cité pour la première fois.

Au début des années 80, l'introduction de l'immunohistochimie a mis en évidence le manque de caractéristiques immunophénotypiques de la différentiation musculaire lisse. Ceci a conduit à une classification plus générique. Ainsi,en 1983, Mazur et Clark (1,2,3) utilisèrent le concept de « tumeurs stromales » pour désigner les « tumeurs conjonctives indifférenciées » qui ne sont ni des léiomyomes typiques ni des schwannomes typiques,ayant pour origine une cellule mésenchymateuse immature ,mais n'exprimant aucun marqueur de lignée musculaire lisse ou nerveuse, c'est-à-dire n'exprimant que le CD34. L'expression « tumeur stromale »s'étendit peu à peu jusqu'à désigner toute tumeur conjonctive du tube digestif exprimant le CD34. En 1984, Herrera et al (4) décrivent sous l'appellation de pléxomes ou pléxsarcomes, une variété de tumeurs stromales d'évolution bénigne ou maligne, présumée issue des nerfs du système nerveux autonome du tube digestif.

Walker et Drovak (5,6,7,8) remplacent en 1986 le terme de pléxome et plexosarcome 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 (9) rapportent une nouvelle entité ultrastructurale, les tumeurs avec fibres skénoïdes ou en écheveaux. En 1998,la découverte d'un nouveau marqueur ,la protéine C-KIT (CD117),exprimée par la majorité des tumeurs stromales ,a enfin contribué à la reconnaissance de l'entité « tumeur stromale gastro-intestinale » ;elle a pris une place prépondérante dans la définition de celle-ci, et s'est révélée être une piste essentielle dans la

compréhension de l'histopathologie de ces tumeurs. Parallèlement, en 1998, Hirota et al établissent la relation entre le développement des GIST et la mutation du gène KIT.

De nombreuses publications ont depuis confirmé ces premiers travaux, permettent une avancée fondamentale dans la compréhension et la prise en charge de ces tumeurs.

**Tableau I : Evolution de la dénomination des tumeurs stromales**

Auteurs et année	Dénomination	Acronyme anglo-saxon
Martin et al. 1960	Tumeurs myoïdes	
Stout et al. 1962	Léiomyomes 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



## **I. EMBRYOLOGIE: LES CELLULES DE CAJAL :**

L'origine embryologique des cellules de Cajal a été discutée depuis leur découverte il y a une centaine d'années. Elles étaient considérées comme des cellules neuronales ou gliales. Par ailleurs, une origine à partir de la crête neurale a été soulevée (11,12). Cependant, avec l'avènement de l'immunohistochimie, les filaments intermédiaires de ces cellules étaient marqués par la vimentine, et non par les marqueurs de la crête neurale, ce qui était compatible avec une origine ou une différenciation mésodermique (13,14). Les cellules interstitielles de Cajal sont situées au niveau de la paroi musculaire du tractus gastro-intestinal. Il s'agit, en effet, de fines cellules fusiformes disposées en réseau complexe détecté au niveau du plexus myentérique et, à certains degrés, au niveau des couches musculaires de l'estomac et de l'intestin grêle (13,15,16). Une étude morphologique détaillée de ces cellules et une autre électrophysiologique ont montré qu'elles intervenaient dans la régulation de la motricité digestive, comme cela a été démontré dans la maladie de Hirshprung où une diminution du nombre des cellules de Cajal est présente. Récemment, plusieurs études (17,18, 19) ont fait apparaître des similitudes immunohistochimiques et ultrastructurales entre les cellules qui composaient les GIST et les cellules de Cajal.

## **II. BIOLOGIE MOLECULAIRE DES GIST :**

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

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

## **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 (22) (Figure 1, tableau 2). Lorsque le récepteur kit est activé par la fixation de son ligand ou induit par une mutation, des signaux intracellulaires sont transmis par de multiples voies métaboliques de signalisation, dont la voie Ras/MAPK et la voie PI3K/AKT (23). Cette cascade de réactions moléculaires intracellulaires permet la transduction du signal de la membrane plasmique au noyau, entraînant ainsi la prolifération, la différenciation, la croissance et la survie de la cellule (24,25).

Le récepteur c- kit, exprimé à la surface des cellules souches hématopoïétiques, des mélanocytes, des cellules de la lignée germinale et de la lignée neurectodermique, joue un rôle important dans l'hématopoïèse, la mélanogenèse, la spermatogenèse et la genèse des cellules de Cajal (26). Kit est le siège de multiples mutations dans des modèles de sarcomes félin 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 (22). 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, impliquant probablement des voies de signalisation intracellulaires différentes qui mériteraient d'être explorées dans un avenir proche (27).

Dans les tumeurs stromales, les mutations de ce gène, observées dans 85% à 90% des cas (figure1), sont responsables d'une activation spontanée de c- kit indépendamment de sa liaison

avec son ligand spécifique. Dans les GIST dépourvues de mutations détectables du gène kit, une activation constitutionnelle de la kinase est observée.

Les mutations de kit, et d'une manière plus générale son activation, pourraient jouer un rôle oncogénique initial dans le développement de cette maladie (28). Ces mutations sont réparties sur plusieurs exons (Exons 9,11,13,17).les mutations de l'exon 11 sont de loin les plus fréquentes et sont présentes dans environs 2/3 des GIST (22, 24). Elles se trouvent de part et d'autre de la région transmembranaire du récepteur impliquée dans la dimérisation de la kinase après fixation de son ligand. La nature des mutations semble influencer le devenir des tumeurs stromales (29,30).

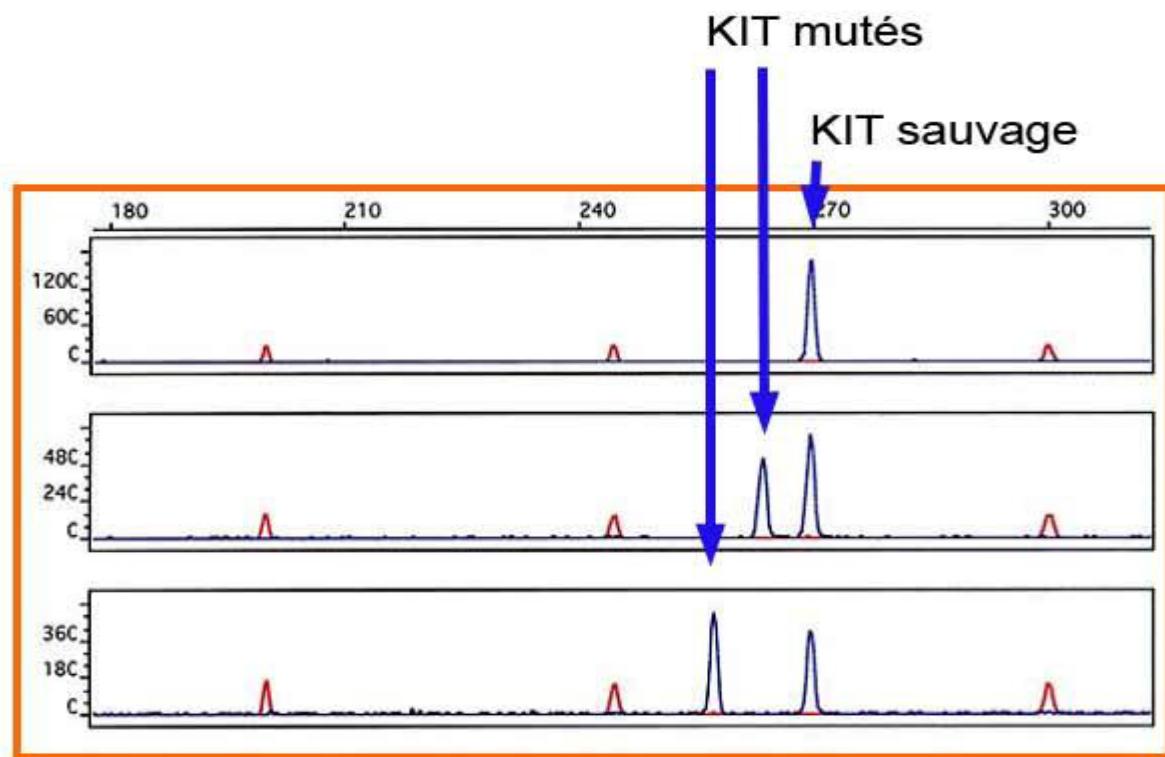


Figure1 : Détection de mutation de kit dans l'ADN tumoral de GIST, avec la technique d'analyse de taille des produits de PCR (LAPP).

## **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 (28). Les mutations concernent le PDGFR Alpha se voient dans environ 7% des cas de GIST. Ces mutations siègent principalement au sein de l'exon 18 (6%) (figure 2), plus rarement au niveau de l'exon 12 (moins de 1%) (27). La surexpression de ces deux récepteurs tyrosine kinase kit et PDGFR A, semble exclusive, puisque les tumeurs surexprimant kit expriment peu ou pas PDGFR A et vis versa. En effet, les mutations de KIT et de PDGFR sont des phénomènes précoce de la tumorogénèse des GIST puisqu'on les retrouve dans la majorité des micro-GIST(GIST de moins de 1 cm de découverte fortuite)(31). De plus, leurs propriétés transformantes ont été démontré : la présence de ces mutations entraîne une activation constitutionnelle du récepteur tyrosine kinase indépendante de la présence du ligand, une anomalie de la localisation subcellulaire de la kinase, qui reste dans les compartiments intracellulaires golgiens à l'état homozygote, expliquant ainsi l'immunohistochimie Dot like retrouvée dans certains GIST(32).

**Tableau2: Caractéristiques génotypiques des GIST**

Caractéristiques génotypiques des GIST	
<b>KIT</b>	<b>Environ 80% des mutations</b>
Exon 11	Mutations la plus fréquente(2/3) et la plus sensible à l'imatinib
Exon 9	2 <sup>ème</sup> mutation la plus fréquente (10 à 15%), moins sensible à l'imatinib
Exons 13 et 17	Mutations rares<2%
<b>PDGFR A</b>	<b>5 à 7% des mutations</b>
Exon 18	La plus fréquente(5%)
Exon 12 et 14	Rares <2%
« wild-type »	<b>Pas de mutation KIT/PDGFR</b>
<b>Familial GIST</b>	<b>Mutation du KIT(exons 8,11,13,17) ou PDGFR(exon12)</b>

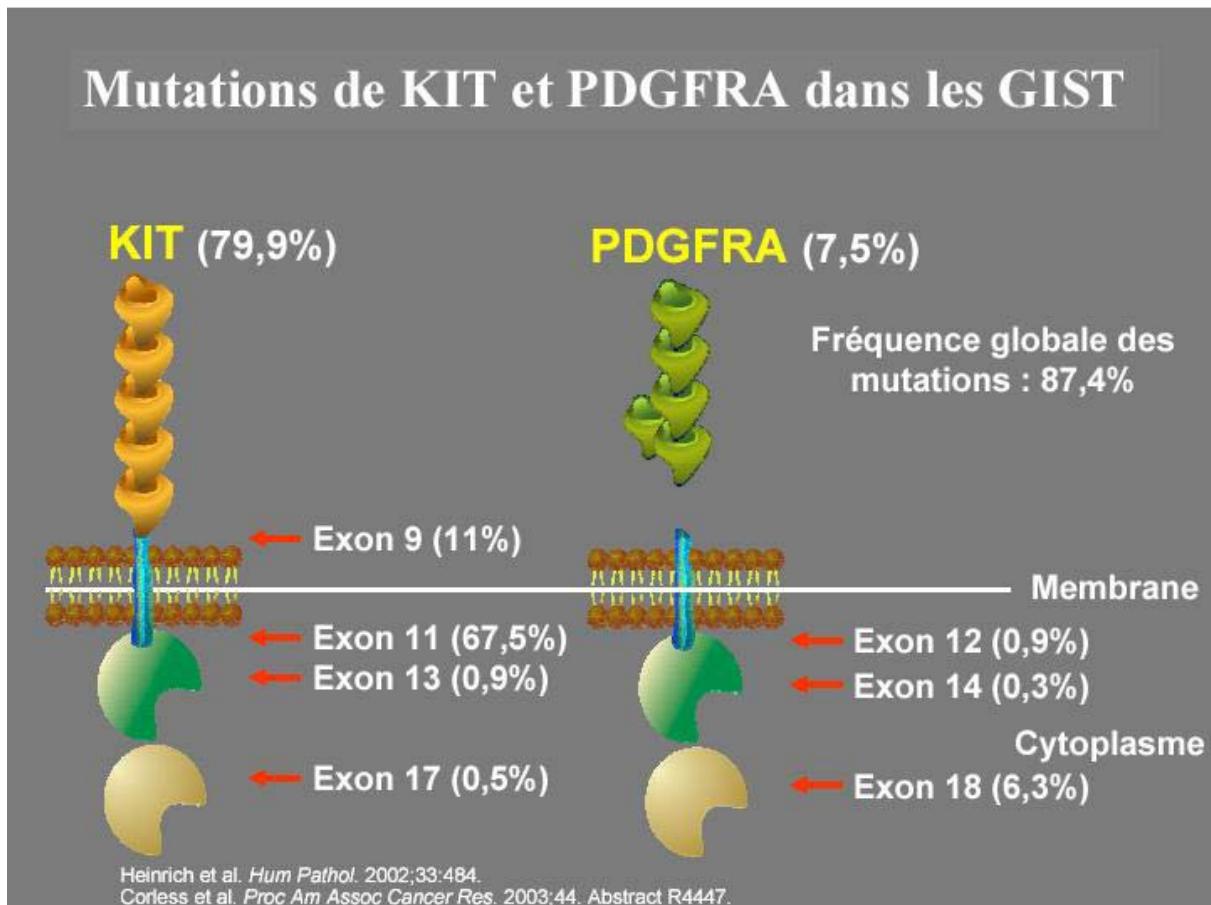


Figure 2 : Mutations du KIT et PDGFRA au cours des GIST

### 3-Autres anomalies :

D'autres anomalies génétiques apparaissent secondairement, notamment des altérations et des pertes de segments du chromosome 14, 22 et 1 (33,34). 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.



## **I. MACROSCOPIE:**

### **1-Siège :**

Les GIST peuvent se localiser sur tout le tractus digestif avec une prédominance gastrique. La plupart des GIST se développent dans l'épaisseur de la paroi digestive, à partir de la musculeuse (35, 36). Elles peuvent avoir une croissance, soit endophytique (*fig 3*) vers la lumière digestive ulcérant la muqueuse en surface, soit exophytique vers la cavité abdominale, soit mixte réalisant alors un aspect en « sablier ».

**Tableau II :les localisations primitives des GIST**

Estomac	60% – 70%
Grêle	20% – 30%
Rectum	5%
œsophage	<5%

### **2-Forme :**

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

### **3-Taille :**

Leur taille varie de quelques millimètres à plus de 40 cm. À la tranche de section, elles sont formées d'un tissu d'aspect encéphaloïde pouvant comporter, en cas de tumeur volumineuse, des remaniements hémorragiques, myxoïdes, nécrotiques ou une dégénérescence pseudocavitaire (35, 36)



Figure 3 : Coupe macroscopique d'une tumeur stromale gastrique soulevant la muqueuse en surface



Figure 4 : Coupe macroscopique d'une tumeur stromale de l'intestin grêle à croissance mixte, exo- et endophytique.

## II. MICROSCOPIE OPTIQUE :

Les aspects histologiques des tumeurs stromales digestives sont hétérogènes. En majorité, les GIST sont constituées de cellules fusiformes (Figure 5) d'allure conjonctive et de cellules rondes ou polygonales dites épithélioïdes (figure 6), 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 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 (37,38).

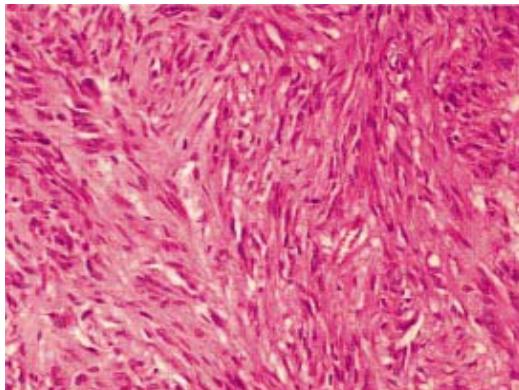


Figure 5 : Aspect histologique d'une tumeur stromale constituée de cellules fusiformes.

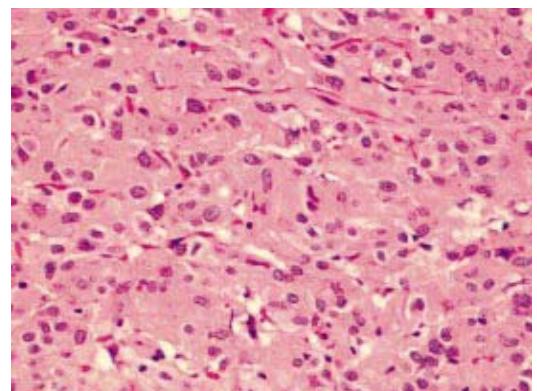


Figure 6 : Aspect histologique d'une tumeur stromale constituée de cellules épithélioïdes.

### **III. MICROSCOPIE ELECTRONIQUE :**

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 (39,40). 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 tel que dans le léiomyome. Il n'existe pas de lame bordante tumorale ni de réelle capsule organisée (41).

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.

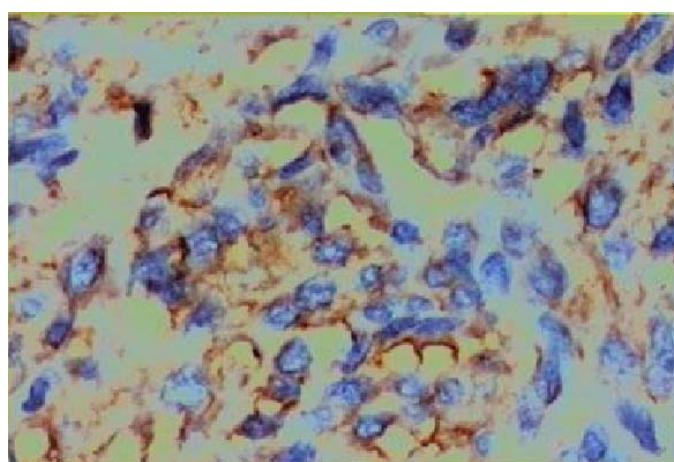
Dans 10 à 40% des cas, des caractères ultrastructuraux rappelant la structure des neurones du système nerveux autonome sont au premier plan (42).

#### **IV. IMMUNOHISTOCHIMIE:**

La synthèse des données immunohistochimiques de la littérature est difficile en raison de la variété des anti-corps employés (monoclonaux ou polyclonaux de sources diverses), de la sensibilité différente des protocoles de détection utilisés, de l'absence de standardisation des critères d'appréciation des marquages et du caractère inhomogène des séries étudiées (41,42,43).

##### **1- Le CD 117 ou c- kit : (Figure 7)**

La recherche de l'expression de c-kit sur les cellules tumorales est nécessaire au diagnostic, elle est positive dans 85% des cas. Il est actuellement recommandé de faire ce marquage avec l'anticorps polyclonal A4502 au 1/50 sans restauration antigénique ou au 1/300 après restauration antigénique (tampon citrate pH 6). Le marquage positif peut être soit cytoplasmique soit membranaire soit juxta-nucléaire. Sa répartition peut être hétérogène et son intensité variable, sans incidence sur le pronostic (43).



**Figure7 : immunomarquage positif au CD117**

## 2- Le CD 34 :

C'est une glycoprotéine de surface de 115KD (kilodalton) exprimée par les cellules souches hématopoïétiques et détectée dans les cellules endothéliales vasculaires, les cellules précurseurs du mésenchyme et les fibroblastes dermiques et dont la fonction est inconnue (43). Elle est exprimée dans 60 à 70% des cas de tumeurs stromales aussi bien dans les tumeurs bénignes que malignes, et au niveau de tous les sites du tractus gastrointestinal.

On note en revanche une importante variation selon le segment digestif atteint, avec un gradient décroissant entre les tumeurs gastriques et jéjunales. La plupart des tumeurs stromales qui n'ont ni les propriétés phénotypiques des cellules musculaires lisses, ni celles des cellules nerveuses, sont positives au CD34. Cette forte réactivité au CD34 permet de distinguer les tumeurs stromales des léiomyomes ou des schwannomes gastro-intestinaux typiques qui sont constamment négatifs au CD34. Cette particularité n'est pas en faveur d'une origine musculaire lisse ou nerveuse des tumeurs stromales mais suggère plutôt leur nature primitive ou mésenchymateuse (44).

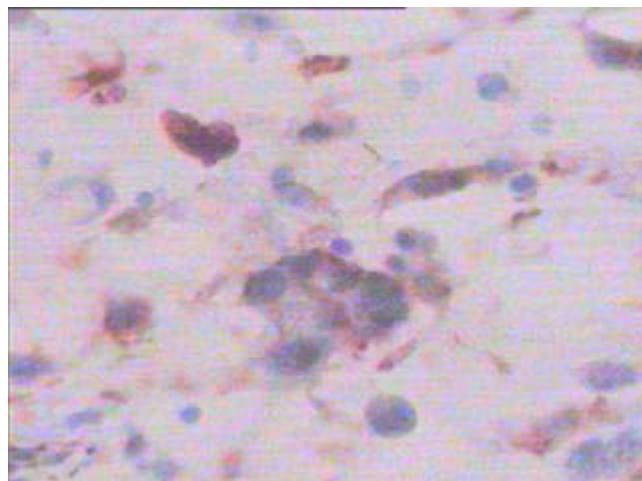


Figure8 : La coloration brune des cellules fusiformes indique l'expression du récepteur CD 34.

### 3- La protéine h -caldesmone :

Elle est positive dans 80% des cas. Elle est également fortement exprimée dans les proliférations d'origine musculaire lisse (41,42).

### 4- L'actine musculaire lisse :

30 à 40% des GIST présentent une positivité pour cette protéine, le plus souvent focale. Il faut distinguer la positivité réelle des cellules tumorales et celle des cellules musculaires résiduelles piégées au sein de la tumeur (44).

### 5- La Desmine :

C'est un filament intermédiaire du muscle lisse, myocardique et du muscle strié où il est présent sous forme de filaments homopolymériques composés d'unités de 55KD. Il joue le rôle de support pour la contraction des myofilaments. Cependant au cours des tumeurs stromales, le marquage par la Desmine est rare (moins de 5%) (45).

### 6- La protéine S100 :

Dérivée du tissu cérébral, la protéine S100 est une protéine de structure de 21KD. C'est un marqueur non spécifique exprimé par les cellules d'origine neurectodermique dont la cellule de Schwann. Elle n'est exprimée par les tumeurs stromales que dans 5 à 10% des cas. Une positivité intense et diffuse doit remettre en doute le diagnostic (43).

### 7-La NSE :

Le neurone spécifique enolase (NSE) est un isomère d'une enzyme glycolytique la 2-phospho-D-glycérate-hydrolase. Sa positivité dans les tumeurs stromales varie dans les séries

de 10 à 30% (44,45). Ce sont les cellules aux caractéristiques neuroïdes en microscopie électronique tel les GANT, qui expriment ce marqueur de façon plus fréquente.

Le diagnostic définitif est donc posé par l'anatomopathologiste avec la recherche des marqueurs spécifiques :

- C-KIT : Positif dans 90% des cas.
- CD34 : Positif dans 60% à 70% des cas.
- SMA : Positif dans 30% à 40% des cas.
- La desmine et protéine S100

## **V. LA BIOLOGIE MOLECULAIRE :**

Les tumeurs stromales digestives sont caractérisées par l'existence d'anomalies moléculaires

dans deux gènes cibles, KIT et PDGFRA (46) ; leur activité oncogénique est associée à l'activation du récepteur indépendamment de la liaison au ligand, par le biais d'anomalies moléculaires (46). Ces anomalies correspondent, dans 85% des cas, à des mutations activatrices dites « gain de fonction ». Les mutations de KIT et du PDGFRA sont constantes mais de nature variable. L'analyse moléculaire peut être réalisée à partir du tissu tumorale congelé idéalement ou fixé au formol.

### **1-Mutations primaires :**

Elles concernent le gène KIT dans environ 85% des cas (47). Les plus fréquents siègent au sein de l'exon 11 (61%) codant pour le domaine juxta-membranaire du récepteur. Certains intéressent l'exon 9 (13%). Ces anomalies de l'exon 9 sont fortement corrélées à une localisation intestinale grêle. Les mutations de KIT concernent beaucoup plus rarement les exons 13 (1 à 2%) et 17 (moins de 1%). Les mutations concernent PDGFRA dans environ 7,6% des cas des

GIST(48).elles sont présentes dans les localisations gastriques notamment de type épithéloïde. Elles siègent principalement au sein de l'exon18 (6%).plus rarement au niveau de l'exon 12(1%). Environ 5%des tumeurs (KIT Wild type) ne comportent aucune anomalie moléculaire de KIT ou de PDGFRA(48).ces formes représentent la presque totalité des GIST associées à une neurofibromatose de type1.

La valeur pronostique des différentes mutations des gènes cibles est largement débattue.

## **2-Mutations secondaires :**

Les mutations secondaires présentent un profil particulier ; elles correspondent presque systématiquement à des mutations ponctuelles, siégeant dans la partie du gène codant pour les domaines tyrosine kinase (exon 13,14 et 17). Les causes de ces nouvelles mutations sont vraisemblablement multiples et imparfaitement connues. Elles surviendraient sur un allèle instable préalablement activé par la première mutation ou pourraient correspondre à un clone cellulaire présent initialement mais dont le niveau d'expression ne peut être mis en évidence par les techniques de biologie moléculaires actuelles.

## **3-Autres altérations génétiques :**

Des études cytogénétiques et moléculaires ont rapporté, dans les GIST, des anomalies réccurentes en 14q et 22 q, suggérant l'inactivation de gènes suppresseurs de tumeur dans les premières étapes de la tumorogénèse (50). Des pertes (1P,9q,11p) et des gains de matériels chromosomiques(5P,8q,17q,20q)semblent impliquées dans la progression tumorale de formes malignes et surtout métastatiques(51).

## VI. Nouvelles entités :

Au cours de la dernière décennie, quelques entités nouvelles ont été isolées ou reclassées sur la base de critères morphologiques optiques et ultrastructuraux (52,53,54):

❖ Les tumeurs stromales à fibres skénoïdes :

Ce sont des tumeurs stromales, duodénales et jéjunales principalement, qui ont la particularité de renfermer des amas extracellulaires éosinophiles colorés par l'acide périodique Schiff. Ces tumeurs se développent souvent vers la séreuse et ont été rapportées, dans quelques cas, associées à une maladie de Von Recklinghausen. L'étude en microscopie électronique montre que ces amas correspondent à l'accumulation de filaments enchevêtrés denses, siège d'une striation dont la nature est inconnue.

❖ Les tumeurs du système nerveux autonome :

Appelées antérieurement plexosarcomes ou GANT (pour gastro-intestinal autonomus nerve tumors, des auteurs anglo-saxons), elles correspondent à un type de GIST dont les cellules présentent, à l'étude ultra-structurale, des aspects rappelant ceux des plexus nerveux myentériques. Ces tumeurs, se développant dans l'estomac, l'intestin grêle ou le rétropéritoine, sont souvent de grande taille (plus de 10cm), et ont une évolution maligne dans plus de 50% des cas.

❖ Les tumeurs desmoplasmiques à cellules rondes :

Ce sont des tumeurs développées dans le péritoine et composées en majorité par des cellules rondes. Cette entité dont les premiers cas ont été rapportés en 1991, doit être mentionnée car de très rares cas se sont manifestés sous forme d'une tumeur atteignant la paroi digestive et comportant des cellules fusiformes. Ces tumeurs de l'enfant et de l'adulte jeune se caractérisent par la présence d'une intense réaction desmoplasmique péritumorale et la co-

---

expression, par les cellules tumorales, de marqueurs épithéliaux, conjonctifs, musculaires et neuroendocrines. Elles sont d'évolution agressive.



Notre travail est une étude rétrospective, étalé sur une période de 5 ans, allant de l'année 2005 jusqu'en 2010, concernant 08 cas de tumeurs stromales digestives diagnostiquées, traitées et suivies au service de Médecine B du CHU Ibn Sina de Rabat. Ce travail c'est basé sur la revue de dossiers cliniques, l'interprétation de bilan radiologique, l'analyse de la méthode thérapeutique ainsi que l'évolution. Pour exploiter ces données, nous avons établit des observations médicales comprenant : les données cliniques, paracliniques, anatomo-pathologiques, thérapeutiques, ainsi que l'évolution qui en a résulté.

## **-Fiche de saisie :**

– Numéro de dossier : .....

#### - Identité du malade :

Nom et prénom : .....

Sexe : masculin Féminin

Age : ..... ans

Antécédents : GIST familiale Neurofibromatose

## Autres

de découverte :

Fortuite

## Symptômes

#### - Date de début des signes fonctionnels :

## - Symptomatologie clinique :

### Signes fonctionnels :

## Signes fonctionnels :

## Hemorrhagic digestive Vomisements

## Vorlesungen

## Tableau du transit

## Amalgamation

Bouleau

## Alteration de l'état général

### -Signes physiques .

## Massé

## syndrome anémique

## Autres

### -Para clinique :

Si oui, description de l'aspect : .....

Si oui, résultat de l'étude anatomo-pathologique : .....

Tomodensitométrie abdominale : Oui      non

Si oui, description de l'aspect .....

Echographie :      Oui      non

Si oui, description de l'aspect.....

Autres examens :.....

– Siège de la tumeur :

– Extension de la tumeur :

Localement avancée :      oui      non

Métastases ganglionnaires :      oui      non

Métastases viscérales :      oui      non

Si oui, siège des métastases viscérales :.....

– Traitement :

Chirurgical : oui non

Type d'intervention .....

Médical :      oui      non

Date de début :

Dose journalière d'imatinib : .....mg/jour

Durée du traitement : .....

– Etude anatopathologique de la pièce opératoire :

Aspect macroscopique : .....

Taille de la tumeur : .....

Type cellulaire : .....

Index mitotique : .....

Marquage immunohistochimique :

CD 117

CD 34

AML

PS 100

– Surveillance :

Durée du suivi : .....

Evolution au cours de cette période :

Stabilisation

Rechute

Après combien de temps .....

Décès

Date du décès : .....jour .....mois.....année.

Cause du décès : .....

## **OBSERVATION N°1 :**

Mr E.Z âgé de 60 ans, ayant comme antécédent une intervention pour cataracte de l'œil droit en 2006, qui a présenté 3 mois avant son admission une pesanteur épigastrique , avec apparition de douleurs de l'hypochondre droit et gauche à type de torsion avec des vomissements à distance des repas. Il n'y avait pas de troubles de transit ni hémorragies digestives extériorisées. L'état général était altéré. L'examen clinique trouvait une masse épigastrique dure, fixe par rapport au plan profond de 15 cm de grand axe et d'une hépatomégalie dure à surface irrégulière douloureuse à la palpation. Une échographie abdominale objectivait une masse épigastrique d'échostructure tissulaire hétérogène de 20cm/10cm et une hépatomégalie tumorale refoulant tous les organes. La fibroscopie oeso-gastro-duodénale trouvait une tumeur sous muqueuse au niveau de la grosse tubérosité. L'étude anatomopathologique a porté sur des fragments d'une muqueuse gastrique dont un est infiltré par une prolifération tumorale de densité moyenne, faite de nappes de cellules fusiformes, aux noyaux irréguliers présentant des figures de mitoses au sein du stroma. L'étude immunohistochimique avec immunomarquage par le CD117 était en faveur d'une tumeur stromale gastrique. Sur le plan biologique, le bilan hépatique a objectivé une cytolysé modérée. Une chimiothérapie a été proposé mais non instaurée. Le patient fut décédé 4 mois plus tard.

## **OBSERVATION N°2 :**

Mr E.K âgé de 80 ans, opéré pour une hernie inguinale droite en 2000, le début de la symptomatologie remontait à un an par l'installation de douleurs épigastriques à type de crampes associée à des mélénas de moyenne abondance, le tout évoluant dans un contexte d'altération de l'état général. L'examen général trouvait une pâleur cutanéo-muqueuse et une tachycardie à 100 battements par minute. L'examen abdominal objectivait une masse épigastrique arrivant jusqu'au rebord costal gauche, de 10 cm du grand l'axe, mobile par rapport aux deux plans, sans hépatomégalie ni splénomégalie, le toucher rectal a trouvé des moélénas. Le reste de l'examen somatique était sans particularité. La fibroscopie œsogastroduodenale notait la présence de gros plis fundiques dont les biopsies étaient non concluantes. Le transit œsogastroduodénal montrait un gros processus lésionnel extrinsèque par rapport à l'estomac de siège postéro-antérieur siégeant au niveau de la grosse tubérosité (Figure9). La tomodensitométrie abdominale objectivait la présence d'une masse tissulaire à centre nécrotique de 12 cm de diamètre à point de départ gastrique (Figure10). Le bilan biologique trouvait une anémie hypochrome microcytaire à 6g/dl. Une gastrectomie fût réalisée (Figure11) et L'examen histologique a montré une prolifération tumorale diffuse fuso-cellulaire. Cette dernière est faite de faisceaux courts parfois stariforme. Les cellules sont fusiformes à noyaux allongés comportant une chromatine granulaire et souvent munis d'un nucléole, sans atypie cyto-nucléaire. Le cytoplasme est abondant éosinophile. Il a été noté une anisocaryose et de rares mitoses (moins de 5/10 champs au fort grossissement). La prolifération tumorale est ulcérée en surface. Il n'a pas été vu de nécrose tumorale. Cet aspect était en faveur d'une prolifération tumorale fuso-cellulaire mésenchymateuse. L'étude immunohistochimique montrait une prolifération tumorale qui exprimait de façon homogène le CD117 (C-Kit), la PS100 et l'actine musculaire lisse. L'aspect était en faveur d'une tumeur stromale à potentiel malin élevé. Les suites post-opératoires étaient marquées par le décès du patient.

---

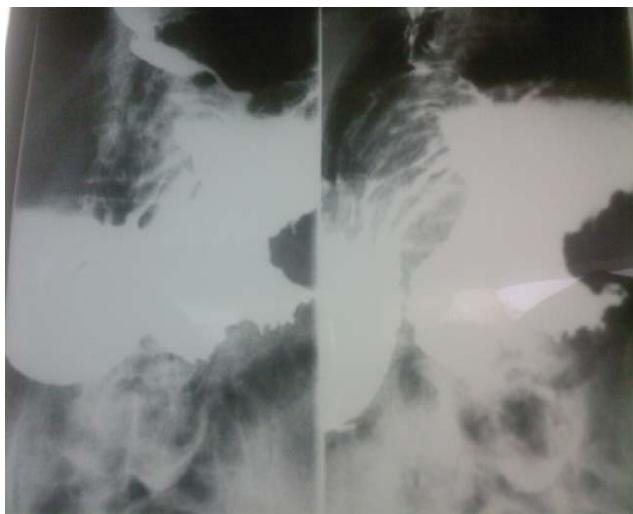


Figure 9 : Le transit œsogastroduodénal : un gros processus lésionnel extrinsèque par rapport à l'estomac de siège postéro-antérieur siégeant au niveau de la grosse tubérosité



Figure 10: vue scannographique de la tumeur stromale gastrique.



Figure 11 : Aspect macroscopique de la tumeur stromale gastrique.

## **OBSERVATION N°3 :**

Mr A.L âgé de 43ans, sans ATCD pathologiques notables, le début de la symptomatologie remontait à deux mois par l'installation d'un syndrome anémique associé à des mélénas de moyenne abondance évoluant dans un contexte d'amaigrissement important non chiffré. L'examen physique trouvait un patient en assez bon état général avec un abdomen souple sans masse palpable et des moelenas au toucher rectal. Une FOGD objectivait des gros plis duodénaux avec présence d'une ulcération saignant au contact. L'étude anatomo-pathologique était en faveur d'une duodénite interstitielle non spécifique. L'échographie abdominale montrait un épaississement duodénal irrégulier avec stase en amont avec un kyste hydatique du segment II du foie. Une TDM abdomino-pelvienne trouvait un processus lésionnel tissulaire hétérogène, s'interposant entre l'uncus et le D2, à limites irrégulières, se rehaussant de façon hétérogène déterminant des zones de nécrose et un kyste hydatique au niveau du segment II du foie. Le bilan biologique objectivait une anémie hypochrome microcytaire à 7,5 g/dl. L'indication opératoire a été posé à visée diagnostique et thérapeutique ainsi une duodénopancréatectomie céphalique (DPC) a été réalisé avec résection segmentaire du transverse (les 2/3 droits et l'angle colique droit) et résection 4 cm distaux de l'estomac avec une jejunostomie et un rétablissement de la continuité(anastomose pancréato-gastrique, anastomose hépatico-jéjunale, anastomose gastro-jéjunale, anastomose colo-colique), une résection du kyste hydatique du segment II du foie était également réalisée. L'étude anatomo-pathologique affirmait la présence d'une tumeur mesurant 12x10x8 cm, d'aspect friable et hémorragique, au contact du pancréas de la muqueuse colique et duodénale avec à l'étude microscopique une tumeur à cellules fusiformes évoquant une tumeur stromale de siège duodénal adhérente au pancréas et à la paroi colique. Les cellules tumorales à l'étude immuno-histochimique exprimaient les AC Anti CD 117++, les AC Anti CD 34++ et les AC Anti PS100. L'aspect morphologique et le profil immuno-histochimique était compatible avec une tumeur stromale de siège duodénal. Dix mois

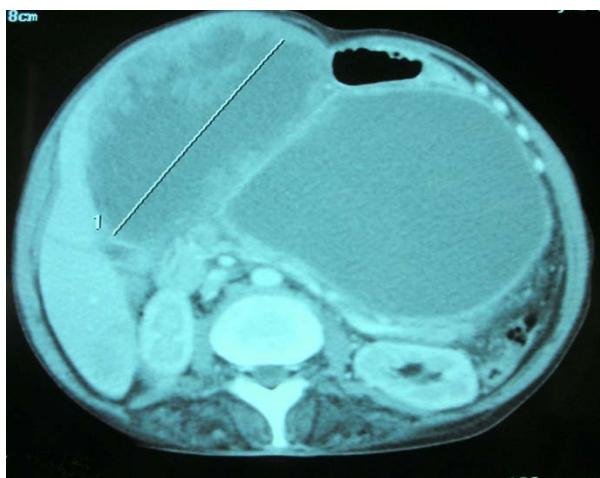
plus tard Le patient était ré- hospitalisé dans un tableau d'altération de l'état général avec des douleurs de l'hypochondre droit. Une échographie objectivait un foie secondaire avec un gros nodule:7,5/7,3 cm du segment VII avec une double composante liquidienne et tissulaire (œil bœuf) et le reste du foie est pris par plusieurs nodules de taille variable réalisant le même aspect échographique. Une chimiothérapie a été proposé mais non instauré par manque de moyens ; le patient fut décédé quatre mois plus tard dans un tableau de cachexie terminale.

## **OBSERVATION N°4 :**

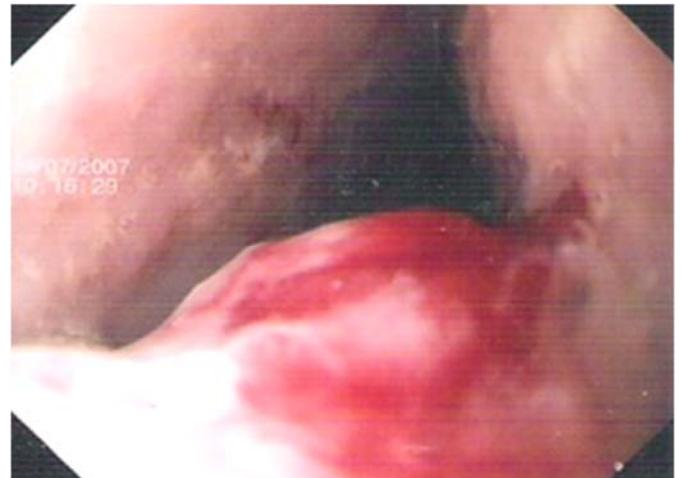
Mr B.M âgé de 52ans, sans ATCD pathologiques notables, présentait depuis trois mois des épigastralgies à type de pesanteur sans rapport avec les repas évoluant dans un contexte d'amaigrissement important non chiffré. L'examen physique trouvait un patient en assez bon état général avec un abdomen souple sans masse palpable. La FOGD trouvait un aspect de compression extrinsèque au niveau de la grande courbure avec à l'étude anatomo-pathologique une fundite chronique non atrophique. L'échographie abdominale montrait un épaississement gastrique et une image nodulaire du segment VII du foie. La TDM abdominale objectivait une volumineuse masse tumorale gastrique nécrosée contenant des images de clartés aériques et un nodule hépatique du segment VII correspondant à une métastase. Une biopsie scannoguidée de la masse tumorale gastrique a été réalisé ; les fragments examinés ont intéressés un processus tumoral de nature mésenchymateuse, constitué de cellules ovoïdes leur noyaux sont nucléolés et leur cytoplasme est abondant. L'activité mitotique était élevée (5mitoses par 10champs au fort grossissement). A l'étude immuno-histochimique les cellules exprimaient fortement le CD117 et le CD34 posant le diagnostic d'une tumeur stromale gastrique. Le patient fut adressé en oncologie pour une chimiothérapie ; il a été perdu de vue.

## **OBSERVATION N°5 :**

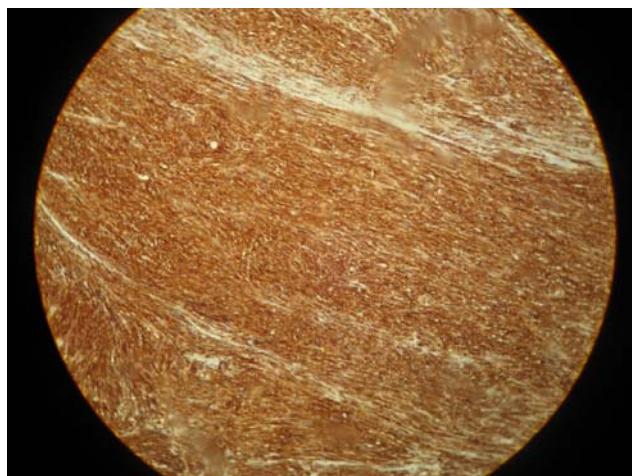
Mme R.M âgée de 60 ans, sans antécédent pathologique particulier, est admise pour des douleurs abdominales. L'histoire de la maladie remonte à 2 mois par l'augmentation du volume abdominal et l'installation de douleurs abdominales diffuses avec notion d'épigastralgies. L'examen clinique trouvait une hépatomégalie. L'échographie abdominale mettait en évidence des formations kystiques au niveau du segment IV et VIII du foie et au niveau du péritoine ainsi qu'une formation tissulaire arrondie mesurant 10 cm de grand axe au niveau de la région épigastrique ayant un contact intime avec la face inférieure du foie. La tomodensitométrie abdominale montrait des formations kystiques hépatiques et péritonéales avec présence d'un léger épaississement tissulaire de la paroi des kystes faisant évoquer des métastases kystiques hépatiques et péritonéales d'origine digestive (Figure 12). L'endoscopie digestive haute objectivait un processus ulcéro-bourgeonnant au niveau de la région sous cardiale, étendu sur environ 5 cm (Figure 13). L'examen anatomo-pathologique concluait à une prolifération de cellules fusiformes faisant suspecter une tumeur stromale gastrique. L'étude immuno-histochimique confirmait le diagnostic devant la positivité des anticorps anti-CD117 et anti-CD34 (Figures 14 et 15). Biologiquement, il existait une anémie hypochrome microcytaire à 4g/dl, une hyperleucocytose à 28000/mm<sup>3</sup> et une thrombocytose à 829000/mm<sup>3</sup>. Le bilan hépatique était normal. Un traitement médical par imatinib mesylate (Glivec®) a été proposé mais non instauré par la patiente par manque de moyens.



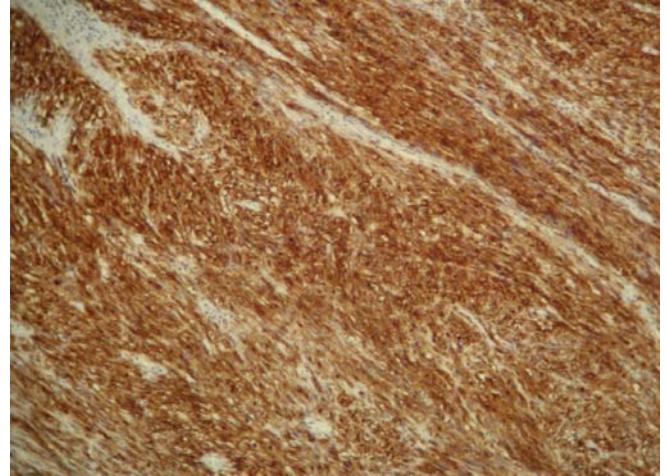
**Figure 12 :** Examen tomodensitométrique montrant des métastases kystiques et péritonéales.



**Figure 13 :** Endoscopie digestive haute montrant le processus ulcéro-bourgeonnant au niveau de la région sous cardiale



**Figure 14 :** Etude immuno-histochimique confirmant le diagnostic devant la positivité des anticorps anti-CD34



**Figure 15 :** Etude immuno-histochimique confirmant le diagnostic devant la positivité des anticorps anti-CD117

## **OBSERVATION N°6 :**

Mr Z.A âgé de 42 ans, qui a présenté 3 mois avant son admission des douleurs abdominales atypiques compliquées d'une hémorragie digestive haute à type de méléna. L'examen clinique a trouvé une pâleur cutanéomuqueuse, avec au toucher rectal : présence de méléna. La FOGD et l'iléocoloscopie totale étaient normales. L'échographie a mis en évidence un épaississement digestif au niveau de la FID. Une tomodensitométrie abdominale a objectivé un processus tumoral iléal faisant 5,5/3,5/3 cm à développement exoluminal. L'indication opératoire à visée diagnostique et thérapeutique a été posé. L'exploration chirurgicale a mis en évidence une tumeur à 40 cm de la jonction iléo-caecale, à développement exoluminal. Une résection tumorale a été faite avec rétablissement de la continuité par anastomose termino-terminale.

L'étude anatomopathologique de la pièce opératoire a mis en évidence une prolifération cellulaire fusiforme. L'étude immunohistochimique avec immunomarquage avec les AC anti CD117 et CD34 était en faveur d'une tumeur stromale grêlique. Les suites opératoires ont été simples, le patient a été revu en consultation avec un recul de 19 mois en bon état général, sans signes de récidive clinique ou radiologique.

## **OBSERVATION N°7**

Mme B.H âgée de 70 ans, sans ATCD pathologiques notables, hospitalisée pour des épigastralgies atypiques associées à une dysphagie basse d'installation progressive, le tout évoluant dans un contexte d'altération de l'état général et d'amaigrissement.

L'examen clinique objectivait une volumineuse masse épigastrique adhérente au plan profond, faisant 10 cm de grand axe. La fibroscopie oeso-gastro-duodénale a mis en évidence une prolifération ulcéro-bourgeonnante volumineuse siègeant en sous-cardial dont l'étude anatomo-pathologique et immunohistochimique confirmait le diagnostic de tumeur stromale gastrique avec une positivité des anticorps anti-CD117 et anti-CD34. Un complément échographique et tomodensitométrique objectivait une masse tissulaire d'origine gastrique à double composante endo et exoluminale de 13cm de diamètre, sans envahissement, ganglionnaire. L'exploration chirurgicale a montré une énorme tumeur gastrique étendue du cardia à l'antre faisant 15cm de grand axe. Le geste consistait en une gastrectomie totale avec anastomose oeso-jéjunale. L'étude anatomo-pathologique et immunohistochimique de la pièce opératoire confirmait le diagnostic initial de tumeur stromale. La patiente est décédée 4 mois plus tard dans un tableau de cachexie généralisée.

## **OBSERVATION N°8 :**

Mr A.M âgé de 70 ans, ayant comme ATCD : une hypertension artérielle sous traitement diurétique et un accident vasculaire cérébral ischémique, présentait depuis 5 mois des proctalgies associés à une constipation, le tout évoluant dans un contexte d'altération de l'état général. L'examen proctologique (Figure 16) trouvait une masse ferme à surface lisse à 7H de la marge anale qui se prolonge au niveau du canal anal de 6 cm de longueur sans rapport avec la prostate .l'examen neurologique montrait une hémiplégie gauche, le reste de l'examen clinique était sans particularité notamment les aires ganglionnaires qui étaient libres.

La coloscopie totale montrait une formation arrondie de 6 cm de longueur d'allure sous muqueuse qui bombe dans le rectum et se prolonge dans le canal anal, au delà la muqueuse était normale. L'étude histologique et immunohistochimique était en faveur d'une tumeur stromale anorectale. L'échographie abdominale a mis en évidence un épaississement rectal.L'échoendoscopie ano-rectale mettait en évidence une masse hypoéchogène étendue sur 6-7 cm de la marge anale occupant la partie antérieure et latérale gauche envahissant les vésicules séminales, les sphincters internes et externes à point de départ la musculeuse de la paroi rectale.

Une tomodensitométrie thoraco-abdomino-pelvienne objectivait un processus tissulaire refoulant le canal anal sans extension ganglionnaire, ni de lésion secondaire hépatique ou pulmonaire. Une amputation abdomino-périnéale était réalisée à visée curative. Les suites opératoires étaient simples. L'évolution était bonne avec un recul de 09 mois.



Figure 16 : Aspect macroscopique de la GIST rectale



Figure 17 : Aspect échoendoscopique de la GIST rectale



Figure 18 : Aspect scannographique de la GIST rectale



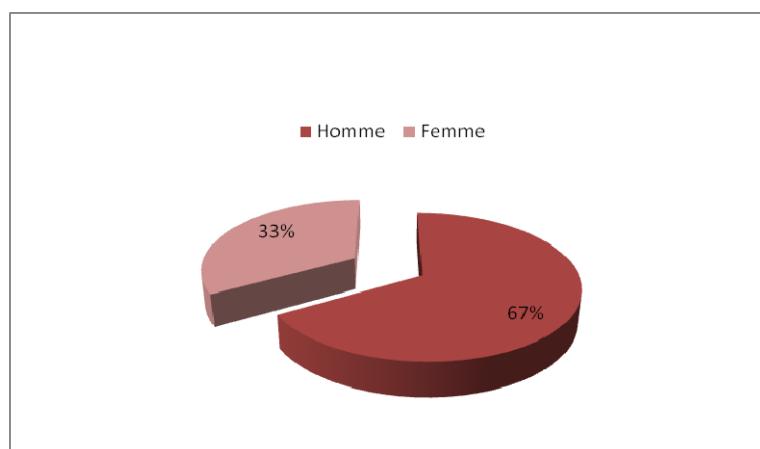
*RESULTATS*

### 1-Age :

L'âge de nos patients variait entre 42 et 80ans avec une moyenne de 60ans.

### 2-Sexe :

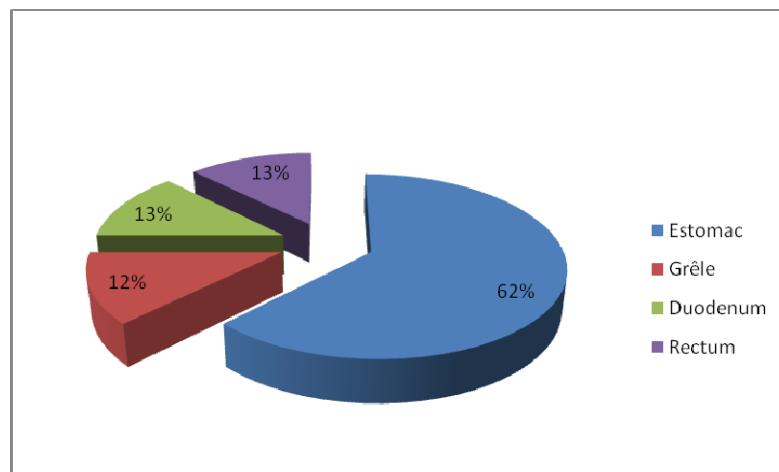
Au cours de notre étude, la prédominance masculine était évidente avec 6 hommes et 2 femmes, soit un sexe ratio de 3.



**Figure 19: Répartition des patients selon le sexe au cours de notre étude**

### 3-Localisation digestive :

Parmi les cas que nous avons rapporté, la localisation gastrique représentait 5 cas soit 62,5% des cas, 1 cas avait une localisation duodénale soit 12,5%, un cas avait une localisation iléale soit 12,5% et un patient avait une tumeur stromale de localisation ano-rectale soit 12,5%.



**Figure 20 : Répartition des GIST selon le siège au cours de notre étude**

#### **4-Critères anatopathologiques et immunohistochimiques :**

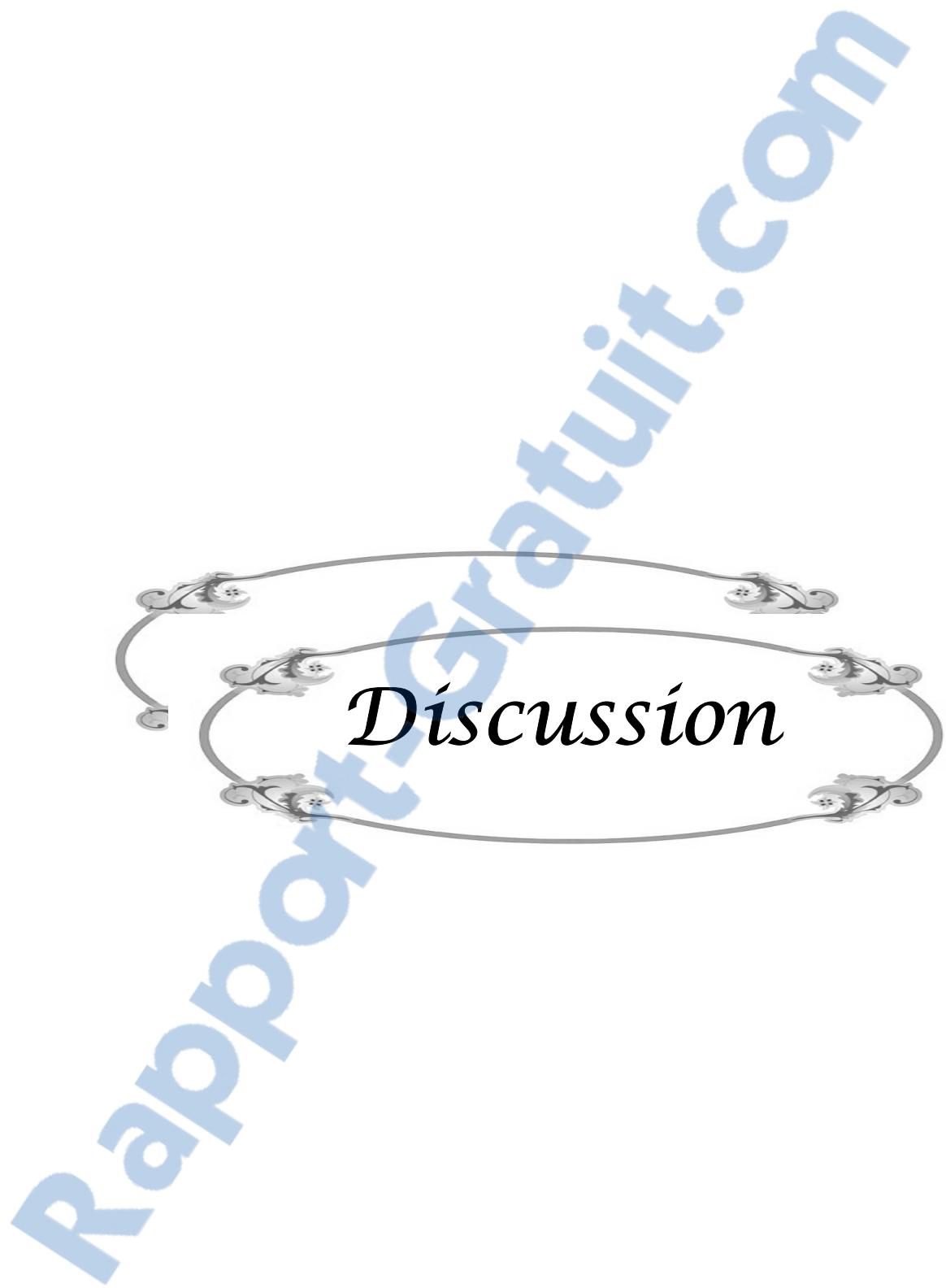
Dans notre série l'aspect commun retrouvé à l'examen histopathologique des pièces opératoires et des biopsies per-endoscopiques examinées était celui d'une prolifération fusocellulaire, la nature stromale des tumeurs a été confirmée à l'étude immunohistochimique à base d'expression de protéine C-Kit. La taille tumorale variait entre 6cm et 20cm.

L'étude histo-pronostique a aboutit à 8 tumeurs stromales malignes (Tableau 3).

**Tableau V : Critères histo-pronostiques des 8 observations.**

**CFG : Champs à fort grossissement.**

Observation	1	2	3	4	5	6	7	8
Taille (cm)	20	12	12/10	20	10	5,5/3, 5	15	6
Index mitotique (CFG)	>1/1 0	>1/1 0	>1/1 0	>1/1 0	>1/1 0	>1/1 0	>1/1 0	>1/1 0
Envahissement loco-régional	OUI	NON	OUI	OUI	OUI	NON	NON	OUI
Métastase d'emblée	OUI	NON	NON	OUI	OUI	NON	NON	NON
Récidive	-	NON	OUI	-	-	NON	NON	NON
Nécrose tumorale	-	NON	OUI	OUI	-	NON	-	-
Limites d'exérèse : infiltration des berges	-	NON	NON	-	-	NON	NON	NON



## I-ETUDE EPIDEMIOLOGIQUE :

### 1. Incidence :

Les tumeurs stromales digestives sont considérées comme rares (moins de 1% des tumeurs digestives), bien qu'il s'agisse des tumeurs mésenchymateuses les plus fréquentes du tube digestif (76,77), tout en sachant que les tumeurs mésenchymateuses représentent 2,2% des tumeurs malignes gastriques(78,79), 14% des tumeurs malignes intestinales (79,80) et 0,1% des tumeurs malignes colorectales(79,80). En effet, l'incidence exacte des GIST est difficile à préciser ; elle a été initialement sous-évaluée, d'une part car ces tumeurs n'étaient pas clairement identifiées comme une entité nosologique, d'autre part car les formes asymptomatiques sont fréquentes. Plusieurs séries récentes ont estimés l'incidence des GIST. Elle était, par an et par million d'habitants, de 14,5 cas en Suède, de 11 cas en Islande, de 12,7 cas aux Pays-Bas (4,6) et de 650 à 900 cas par an en France. Récemment, l'étude ERMIT (Etude rétrospective multicentrique d'identification et de reclassification des tumeurs stromales digestives) a permis de re-classifier, dans des centres d'anatomie pathologique hospitaliers, l'ensemble des tumeurs conjonctives digestives initialement diagnostiquées entre janvier 1995 et décembre 2001 et d'identifier parmi ces tumeurs la proportion réelle de GIST. Il s'agissait de tumeurs mésenchymateuses présentant des caractéristiques histologiques évocatrices exprimant la protéine KIT, à un niveau suffisant pour permettre sa détection par une technique immunohistochimique validée. Le diagnostic initial de GIST représentait 425/712 cas (soit 52% au total) et le diagnostic final de GIST a été de 582 cas (71,3% du total, soit une augmentation relative de 37%) (81,82).

## 2. le siège:

La localisation gastrique est la plus fréquente (70%), suivie de l'intestin grêle (20-30%) et à un degré moindre (10%) viennent le colon, le rectum et encore plus rarement l'oesophage et le mésentère (83,84). Parmi les cas que nous avons rapporté, la localisation gastrique représentait 5 cas soit 62,5% des cas, 1 cas avaient une localisation duodénale soit 12,5%, un cas avaient une localisation iléale soit 12,5% et un patient avait une tumeur stromale de localisation ano-rectale soit 12,5%.

**Tableau VI :Fréquence des GIST selon leurs localisations**

Estomac	60 % – 70 %
Intestin grêle	20% – 30 %
Colon et rectum	Environs 5 %
œsophage	<5 %
Formes extra-digestives (mesentère)	< 5 %
Hépatique ou pancréatique	Exceptionnel

## 3. Age, sexe, race (84,85):

L'incidence de ces tumeurs selon l'âge est unimodale, avec un pic de fréquence entre 50 et 70 ans et un âge moyen de survenue de 58 ans. L'âge de nos patients variait entre 42 et 80 ans avec une moyenne de 60 ans.

Les GIST seraient plus fréquentes chez l'homme avec un sexe ratio de 1,5 à 2 comme c'est le cas dans notre série avec 6 hommes et 2 femmes, soit un sexe ratio H/F de 3. Aucune prédominance raciale n'est notée dans la littérature.

## II. DIAGNOSTIC CLINIQUE :

### 1- Circonstances de découverte (87):

#### 1-1-Fortuite :

Les GIST sont souvent découvertes de façon fortuite à l'occasion d'une imagerie, d'une endoscopie ou d'une chirurgie réalisée pour une autre pathologie. Elles peuvent rester longtemps asymptomatiques dans 30 à 50% des cas.

#### 1-2--Signes fonctionnels :

Les douleurs abdominales atypiques et peu spécifiques sont retrouvées dans 50% des cas. Dans notre série elles ont été rapportées chez 4 patients soit 50% des cas ; un seul cas, soit 12,5%, la maladie était révélée par des proctalgies.

une masse épigastrique au palper abdominal, retrouvée chez 10 à 20% des malades. Trois de nos patients ont une masse abdominale soit 37,5%.

D'autres signes peuvent survenir à savoir :

- ✓ une altération de l'état général.
- ✓ un syndrome anémique.
- ✓ des nausées et vomissements.
- ✓ des troubles de transit (diarrhée, constipation).
- ✓ une dysphagie surtout pour les tumeurs cardiales ou oesophagiennes.

#### 1-3- Les complications :

La plus fréquente est l'hémorragie digestive haute ou basse, permettant de poser le diagnostic dans plus de 50% des cas. Elle a fait l'objet de consultation chez 3 de nos patients soit 37,5% des cas. Il s'agit d'hématémèses, de méléna et plus rarement de rectorragies traduisant l'ulcération muqueuse par la tumeur.

---

L'occlusion intestinale est peu fréquente, elle est notée dans 10 à 30% des cas.

La perforation intestinale est rencontrée dans 10% des cas.

## **2. Examen clinique :**

L'examen général peut retrouver une paleur cutanéo-muqueuse (3 patients) en rapport avec une anémie de gravité variable ou encore des signes en faveur d'une maladie de Von Recklinghausen. L'examen abdominal peut retrouver une masse à la palpation (c'est le cas pour 3 patients dans notre série), ou du sang au toucher rectal (3 patients). L'examen physique peut être, dans certaines situations, tout à fait normal(88,89).

## **III. DIAGNOSTIC PARACLINIQUE :**

Les techniques d'imagerie permettant d'évaluer les GIST incluent la tomodensitométrie (TDM), l'échographie, l'endoscopie et l'echoendoscopie (EE), l'imagerie par résonance magnétique (IRM) et la tomographie par émission de positons utilisant le fluoroxyglucose comme traceur (TEP- FDG).

### **1- L'endoscopie (96,97):**

La fibroscopie oeso-gastro-duodénale permet le diagnostic des tumeurs digestives hautes, oesophagiennes, gastriques et duodénales, alors que la rectoscopie et la coloscopie explorent les localisations rectales et coliques. En cas de GIST endophytique, elle permet la visualisation directe de la tumeur sous forme d'une masse bombant à muqueuse normale ou ulcérée. Lorsque la tumeur se développe dans l'épaisseur de la paroi ou vers l'extérieur, la paroi peut être normale ou apparaître simplement rigidifiée ou encore présenter une voussure, posant le problème du diagnostic différentiel avec une compression extrinsèque. Elle peut permettre

également le diagnostic histologique de certitude en préopératoire par la réalisation de biopsies multiples et étagées, le diagnostic n'est établi par cette méthode que dans 15 à 30% des cas.

Dans notre série tous nos malades ont bénéficié d'une endoscopie digestive ; La fibroscopie oesogastroduodenale a été réalisé chez 7 patients, mais il n'a été contributif au diagnostic positif que dans 3 cas soit 37,5% des cas. La coloscopie a été réalisée chez deux de nos patients.

## **2-L'écho- endoscopie:**

L'echo-endoscopie permet de différencier une GIST d'une compression extrinsèque, c'est le meilleur examen pour caractériser les tumeurs sous-muqueuses oeso-gastro-duodénales ou rectales.

Elle peut préciser un certain nombre de caractéristiques : le diamètre maximal de la tumeur, la couche de développement, l'échogénicité, l'échostructure, le développement exophytique, les limites périphériques et enfin l'existence de ganglions satellites d'allure suspecte d'un de vue écho-endoscopique (sphérique, hypoéchogène, à limites nettes, de plus d'un centimètre de diamètre). Certains critères écho-endoscopiques prédictifs de malignité ont été établis par plusieurs études(Tableau 4) :

**Tableau VII :Critères écho-endoscopiques de malignité des GIST**

Chak (100)	Yamada (101)	Palazzo (102)	Okai (103)
-Taille>3cm -Pourtons irréguliers -Zones hyperéchogènes -Cavités kystiques>4mm	-Taille>3cm -Surface nodulaire -Aspect hétérogène -Cavités kystiques	-Surface irrégulière -Envahissement des organes de voisinage -Cavités kystiques	-Aspect nodulaire -Temps de doublement tumoral court

Par ailleurs, l'echo-endoscopie a également un intérêt dans la surveillance des patients non opérés, et d'autre part, lorsqu'une tumeur est retrouvée de façon fortuite l'endoscopie, l'extension locale de la tumeur doit également être évaluée par l'echoendoscopie.

Dans notre série, pour le patient N° 8, devant les signes cliniques et les résultats de la coloscopie, une echo-endoscopie a été réalisé, elle a montré une masse hypo-échogène étendue sur 6-7cm de la marge anale occupant la partie antérieure et latérale gauche envahissant les vésicules séminales ,les sphincters internes et externes à point de départ la musculeuse de la paroi rectale.

### **3-L'échographie (94,95) :**

Cet examen morphologique présente trois avantages :

- Il permet de guider des biopsies à l'aiguille fine.
- Il peut être utilisé pendant une intervention chirurgicale.
- Il est très sensible pour la détection des métastases hépatiques.

Habituellement, quand la tumeur est volumineuse, l'échographie montre une masse échogène avec souvent des cavitations développées aux dépens de la paroi digestive. Mais, cet examen ne permet pas toujours d'affirmer l'origine pariétale de la lésion.

Certains caractères aident au diagnostic de malignité : taille tumorale, forte échogénicité, bords irréguliers, images kystiques intra-tumorales.

Il a été réalisé chez 6 patients soit 75% des cas, il a objectivé une masse d'échostructure tissulaire occupant la région épigastrique dans un cas, un épaississement gastrique irrégulier dans deux cas, des nodules hépatiques dans deux cas.

### **4-La tomodensitométrie:**

Elle occupe une place prépondérante permettant de rattacher la tumeur à son origine et pour évaluer l'extension tumorale. Généralement, on a recours à cet examen pour avoir plus de

précision sur les caractéristiques morphologiques de la tumeur(98), en déterminant sa taille, son homogénéité, la présence ou non de zones de nécrose ou de zones de kystisation.

L'injection rapide du produit de contraste permet d'apprécier l'hypervasculisation de la tumeur en rapport avec la masse tumorale. Pour les tumeurs stromales malignes du grêle, elles se présentent comme une tumeur volumineuse à développement exoluminal préférentiel, de contours polylobés, de densité hétérogène avec des zones de nécrose. L'injection de produit de contraste par voie intra-veineuse permet de rehausser de façon nette les portions charnues hypervasculaires en laissant un centre hypodense. Cet aspect est considéré comme caractéristique si la tumeur se raccorde en pente douce avec l'anse digestive correspondante. Une ulcération profonde de la muqueuse digestive en regard de la tumeur est fréquemment rencontrée. La contamination par la gastrograffine signe sa communication avec la lumière digestive.

Les critères présomptifs de malignité des tumeurs stromales en TDM sont (96):

- Une taille supérieure à 5 cm.
- Des contours polylobés.
- Un rehaussement hétérogène.
- Une infiltration mésentérique.
- La présence d'ulcération.
- Le caractère exophytique du développement.
- La présence de zones nécrotiques et hémorragiques.

Dans notre série, les tumeurs ont été mises en évidence par cet examen dans 7 cas soit 87,5% des cas. Les aspects observés étaient :

Une masse tissulaire à centre nécrotique de 12 cm de diamètre à point de départ gastrique dans deux cas (obs.2 et 7).

Un processus lésionnel tissulaire hétérogène, s'interposant entre l'uncus et le D2, à limites irrégulières, se rehaussant de façon hétérogène déterminant des zones de nécrose et un kyste hydatique au niveau du segment II du foie dans un cas (obs.3).

Une volumineuse masse tumorale gastrique nécrosée contenant des images de clartés aériques et un nodule hépatique du segment VII correspondant à une métastase avec un angiomome du segment V dans un cas (obs.4).

Des formations kystiques hépatiques et péritonéales avec présence d'un léger épaississement tissulaire de la paroi des kystes faisant évoquer des métastases kystiques hépatiques et péritonéales d'origine digestive dans un cas (obs.5).

Un processus tumoral iléal faisant 5,5/3,5/3 cm à développement exoluminal dans un cas (obs.6).

Un processus tissulaire refoulant le canal anal dans un cas (obs.8).



**Figure 12 : Vue scannographique d'une tumeur stromale gastrique**

## **5-L'imagerie par résonance magnétique (96,99):**

Elle est plus performante que le scanner et évite l'irradiation. Les lésions tumorales apparaissent comme des proliférations assez bien délimitées mais hétérogènes avec des zones nécrotiques et/ou kystiques. En T1, on retrouve une masse iso-intense par rapport au muscle, alors qu'en T2, la masse est hyper-intense par rapport à la graisse. Parfois, la masse est hypo-intense en T2. Après injection, une prise de contraste péri-tumorale peut être constatée. Cet examen permet une détection spécifique des petites lésions. Dans notre série, il n'a été demandé chez aucun patient.

## **6-La tomographie par émission de positons (44,68):**

L'évaluation par la TEP-FDG est recommandée lorsqu'une détection précoce de la réponse tumorale à l'Imatinib est nécessaire, par exemple en cas de chirurgie secondaire après une tentative de traitement néoadjuvant d'une tumeur rectale. La TEP peut également être utile en cas d'images équivoques évoquant des métastases. En dehors de ces cas, il n'est pas recommandé d'effectuer une TEP systématique chez les patients ayant une GIST localisée avant et après résection complète.

## **7-Autres examens (105,106,107):**

### **7-1-Le transit oeso-gastroduodénal:**

Il montre typiquement l'image d'une niche en cocarde centrée par l'ulcération tumorale, mais en cas de développement sous muqueux l'image radiologique peut évoquer une compression extrinsèque. Dans d'autres cas, l'image est atypique n'ayant d'intérêt que de faire réaliser une endoscopie digestive haute. Dans notre série il a été effectué chez un seul patient

soit 12,5% des cas, a montré un aspect en faveur d'un gros processus lésionnel extrinsèque par rapport à l'estomac de siège postéro-antérieur siégeant au niveau de la grosse tubérosité

#### **7-2-Le transit du grêle:**

Il peut montrer une sténose régulière ou irrégulière, mais ses résultats sont inconstants avec près de 4% de faux négatifs.

#### **7-3-L'artériographie:**

Elle montre le plus souvent une hypervascularisation tumorale. Très rarement, la zone hypervasculaire est petite échappant ainsi à la radiologie. Elle ne permet pas de préciser la nature bénigne ou maligne. Cependant, elle peut parfois localiser des métastases hépatiques.

#### **7-4-La biologie:**

Elle n'est pas contributive :

- L'anémie est la conséquence directe du saignement. Une anémie chronique peut être un signe d'appel, et révéler une tumeur stromale silencieuse. Trois de nos malades (observations 2,3 et 5) : 37,5% de nos malades ont présentés une anémie en rapport avec l'hémorragie digestive.

- Un syndrome inflammatoire biologique avec une VS élevée dès la première heure.

- Une élévation du CA 125 a été décrite dans certaines séries mais sans réel lien prouvé.

- les autres anomalies sont rares : une cytolysé + ou- une cholestase hépatique en cas de lésions hépatiques secondaires, une hyperleucocytose modérée à prédominance neutrophile, signe de complication infectieuse tumorale.

## **IV-FORMES CLINIQUES :**

### **1- Selon la localisation digestive :**

#### **1-1-Œsophage :**

Les tumeurs stromales œsophagiennes sont beaucoup plus rares et ont souvent un comportement agressif (74). La dysphagie est le maître symptôme dans les localisations œsophagiennes des GIST. L'hémorragie digestive est également retrouvée.

#### **1-2-Estomac :**

C'est la localisation la plus fréquente des tumeurs stromales. La moitié se développe dans le fundus, 25% dans l'antre et 20% dans la région pylorique(74).

#### **1-3-Intestin grêle :**

Le diagnostic de tumeur stromale du grêle est souvent fait à un stade plus avancé, avec une taille médiane de 11cm environs.les métastases sont plus fréquents au moment du diagnostic(74). Les tumeurs stromales du grêle apparaissent plus fréquemment au niveau du jéjunum, suivi de l'iléon puis le duodénum. Les formes malignes prédominent au niveau de l'iléon (90,91).

Les formes symptomatiques se manifestent généralement par un saignement, par des douleurs abdominales fréquentes mais atypiques et peu spécifiques, par des troubles du transit ou alors par la palpation d'une masse abdominale, au cours d'une complication : Perforation ou occlusion intestinale.

**1-4-Colon et rectum :**

Les tumeurs stromales du rectum sont plus fréquentes que celles du colon et peuvent se manifester comme le cas de notre patient par des proctalgies et des rectorragies, ou par des complications : perforation ou occlusion(92,93).

**1-5-Epiploon,et mésentère :**

Les tumeurs stromales digestives primitives de l'epiploon,du mésentère ou du rétropéritoine se présentent typiquement comme des masses intra-abdominales solitaires, à différencier des multiples lésions retrouvées dans l'invasion métastatique péritoniale des GIST .Les symptômes majeurs sont les douleurs abdominales ou la masse abdominale.

**2- Les associations lésionnelles(84,86):**

**2-2-La maladie de Von Recklinghausen:**

Il s'agit d'une affection héréditaire autosomique dominante et à expression occasionnelle caractérisée par la présence de nombreuses tumeurs bénignes disséminées dans l'organisme, des taches cutanées pigmentées et des malformations nerveuses. Elle peut s'accompagner de manifestations digestives: lésions hyperplasiques des plexus et ganglioneuromatose, tumeurs endocrines duodénales et ampullaires, des lésions plus rares de poly-adénomatose colorectale et de lymphomes malins non hodgkiniens. La prévalence des GIST dans la maladie de Von Recklinghausen est de 25% dans des études autopsiques, elle est de 5% pour les tumeurs révélées cliniquement. Habituellement, les GIST sont découvertes chez les adultes ayant déjà des lésions cutanées. Les tumeurs stromales survenant dans le cadre d'une maladie de

Recklinghausen n'ont pas de particularités morphologiques, mais elles sont souvent multiples. Les GIST malignes sont rares et peu évolutives. En pratique, la découverte de GIST multiples doit faire rechercher une neurofibromatose chez le malade et dans sa famille.

**2-2-La triade de Carney :**

Elle intéresse des adolescentes et des femmes jeunes, l'âge moyen de survenue est de 16,5 ans. Elle associe :

- des tumeurs stromales gastriques multiples, de malignité faible.
- un chondrome pulmonaire.
- un paragangliome extra-surrénalien fonctionnel.

GIST de forme familiale :

De rares formes familiales de GIST multiples, parfois associées à une hyperpigmentation, une urticaire pigmentaire et/ou une mastocytose systémique ont été décrites.

Pour les cas rapportés dans notre série aucune de ces associations n'a été observée.

**V. DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL :**

Le diagnostic différentiel des GIST se pose avec les autres tumeurs mésenchymateuses, surtout celles à cellules fusiformes, les léiomyosarcomes, les schwannomes, et le sarcome de kaposi.

**1- Léiomyome et léiomyosarcome :**

Ils sont rares et siègent surtout au niveau de l'oesophage où ils constituent les tumeurs mésenchymateuses les plus fréquentes, ils peuvent siéger également au niveau du rectum. Ils sont formés de grandes cellules fusiformes, à limites nettes, à cytoplasme éosinophile fibrillaire avec des noyaux à bout arrondi. Sur le plan immunohistochimique, ces tumeurs expriment fortement la desmine et l'alpha actine musculaire lisse. La distinction est importante pour le traitement des tumeurs malignes car la conséquence thérapeutique est totalement différente (55,54).

## 2- Schwannome :

Le schwannome est une tumeur développée à partir des cellules de Schwann qui engagent les axones des neurones périphériques. Sa localisation dans le tube digestif est rare, essentiellement l'estomac et plus exceptionnellement le rectum. Histologiquement, le schwannome est fait de cellules fusiformes, l'agencement se fait en palissades ou en nodules de Verocay. Le stroma peut être le siège de remaniements dégénératifs donnant des plages myxoïdes et des zones nécrotico'hémorragiques. L'absence ou la présence de ces remaniements définit le type A ou d'Antoni. Le recours au marquage immunohistochimique montre une positivité typique pour la protéine S100 et à la protéine gliale fibrillaire (55,56).

## 3- Sarcome de kaposi :

Il survient généralement chez les patients immunodéprimés. Histologiquement, il peut ressembler à une tumeur stromale. Cependant, la partie profonde du chorion et la sous-muqueuse sont toujours occupées par des cellules fusiformes, par de nombreuses fentes vasculaires, par une infiltration hémorragique et par des amas de pigments ferriques. En outre, les cellules fusiformes présentent au sein de leur cytoplasme des globules hyalins positifs au PAS (péricidic acid schiff). Deux anti-corps sont d'une aide précieuse pour le différencier des tumeurs stromales (57) :

- Le CD31 (marqueur endothéial spécifique) est positif dans le sarcome de kaposi et négatif dans les tumeurs stromales.
- Le CD117 qui est presque toujours exprimé dans les tumeurs stromales, ne l'est que rarement dans le sarcome de kaposi.

#### 4- Carcinome sarcomatoïde :

Ces tumeurs malignes simulent les sarcomes, cependant elles renferment des éléments épithéliaux. Elles infiltrent très souvent la muqueuse dans les formes exophytiques, alors que l'ulcération muqueuse est exceptionnelle. L'analyse immunohistochimique montre un marquage positif pour la cytokératine, pour le CD34 et le CD117 (55).

#### 5- Tumeur fibreuse solitaire :

Tumorales expriment Son siège de prédilection est la plèvre, cependant il peut exister des localisations extra-thoraciques en particulier retropéritonéales ou péritonéales. Ces tumeurs sont faites de cellules fusiformes agencées sans ordre, en des zones hypo ou hyper cellulaires, au sein desquelles on peut observer du collagène de type chéloïdien et une vascularisation de type hémangiopéricyttaire. Ces proliférations constamment le CD34, mais sont négatives pour l'ensemble des marqueurs musculaires lisses et nerveux et aussi pour le CD117 (58).

#### 6- Mélanome :

Il peut être soit primitif soit secondaire. Les cellules mélaniques peuvent prendre parfois l'aspect de cellules fusiformes, épithélioïdes ou pléiomorphes. Ces tumeurs expriment le CD 117 dans 36% des cas. Elles présentent une positivité vive pour la PS100, le CD34 est négatif. Les marqueurs mélaniques sont positifs (59).

#### 7- Séminome :

Des séminomes peuvent se développer dans le rétropéritoine ou donner des métastases au niveau intestinal. Les cellules séminomateuses expriment le c-kit. Le CD34 et la h-caldesmone sont négatifs (60,61).

## **VI-FACTEURS PRONOSTIQUES :**

En dehors d'une invasion des organes adjacents ou de l'existence de métastases hépatiques ou péritonéales au moment du diagnostic, il n'existe aucun critère formel de malignité de ces tumeurs dont l'évolution est difficile à prévoir. De nombreux facteurs prédictifs de survie ont été analysés : cliniques, morphologiques et anatomo-pathologiques.

### **1-Critères cliniques :**

#### **1.1-L'âge :**

Dans certaines études, le jeune âge semble un critère de bon pronostic, alors que le sujet âgé a plus de risque de décéder soit des complications de la tumeur soit d'une cause indépendante (62,63).

#### **1.2-Le sexe :**

Dans des études récentes, en analyse multi-variée, la survie à 5 ans a été meilleure pour les malades de sexe féminin que pour ceux de sexe masculin (64,65).

#### **1.3-Le caractère asymptomatique et la découverte fortuite :**

Ces éléments sont en faveur de la bénignité, mais la présence d'hémorragie digestive traduisant une ulcération muqueuse et un envahissement locorégional semblent de mauvais pronostic (66).

#### **1.4-La localisation tumorale :**

L'étude de la localisation tumorale sur le tractus digestif a montré que le site grêlique est de très mauvais pronostic par rapport au site gastrique. Quant aux tumeurs oesophagiennes,

coliques, rectales, anales et péritonéales elles semblent avoir un comportement agressif. Cependant, pour certains auteurs le site de la tumeur ne peut pas prédire son évolution (62,67).

## **2-Critères morphologiques :**

Les critères morphologiques présomptifs de la malignité sont (66,68,69) :

- La taille > 3cm.
- Les limites irrégulières.
- La forte échogénicité.
- La présence de ganglions anormaux.
- Le caractère inhomogène de la tumeur (foyer de nécrose).
- L'envahissement de voisinage et de la graisse.
- La présence de métastases.

## **3-Critères anatomopathologiques :**

### **3.1-La macroscopie :**

–la taille de la tumeur :

Une tumeur de plus de 5cm de diamètre est considérée actuellement comme maligne, cependant des tumeurs plus petites ont pu se révéler métastatiques. Pour certains auteurs, le seuil semble varier en fonction du site tumoral (63,70).

– La nécrose tumorale :

La nécrose tumorale est un argument classique de malignité en cancérologie (71).

### **3.2-Les facteurs histopronostiques (69,72):**

– Le type cellulaire et la différenciation :

Le type cellulaire épithélioïde est surprésenté dans les tumeurs malignes dans certaines études notamment au niveau du grêle, mais dans d'autres études, ce critère reste sans valeur

prédictive. Ailleurs, selon certains auteurs, les tumeurs stromales à différenciation mixte (myogénique et neurogénique) ou indifférenciées sont des tumeurs malignes ou potentiellement malignes.

–La cellularité :

L'étude de la cellularité permet de confronter la richesse cellulaire au potentiel malin des tumeurs stromales. Une forte densité cellulaire est constamment retenue comme facteur d'agressivité.

– Le pléomorphisme cellulaire et les atypies cytonucléaires :

Dans la plupart des études, le pléomorphisme n'est pas corrélé à une évolution tumorale agressive. Par contre, les atypies cytonucléaires sont citées comme un facteur de mauvais pronostic bien qu'elles existent dans des tumeurs bénignes. Sont également défavorables, l'irrégularité des contours cellulaires, l'augmentation du rapport nucléocytoplasmique et les nucléoles proéminents.

– Le compte mitotique (Tableau 6 et 7) :

Il constitue le critère clef pris en compte par la totalité des auteurs. Il est établi par compte du nombre de mitose dans un nombre précis de champs d'observation microscopique au grossissement 40 dont la référence a évolué de 10 à 50 champs pour plus d'homogénéité. La difficulté réside dans le choix de la valeur seuil séparant les tumeurs bénignes et malignes. Ce chiffre semble être établi entre deux valeurs :

5 mitoses /50 champs.

10 mitoses/50 champs.

### **3.3-Les facteurs immunohistochimiques (73):**

–L'antigène PCNA ( proliferating cell nuclear antigen ) :

Cette protéine peut être identifiée immunohistochimiquement sur des coupes issues de matériel fixé et inclus en paraffine. Une corrélation entre le niveau d'expression du PCNA et d'autres indicateurs de la prolifération cellulaire a pu être observée et son rôle pronostique a pu

être établi pour un certain nombre de néoplasme comme l'hémangiopéricytome, le lymphome digestif et les tumeurs stromales.

-L'index MIB-1 :

Une étude d'anatomopathologistes et chirurgiens français confirme l'intérêt de l'anticorps MIB-1 ou Kit 67, marqueur de prolifération, dans l'identification de sous populations de tumeurs stromales du tractus gastro-intestinal d'évolution péjorative.

**Tableau VII :Critères histopronostiques des GIST selon Fletcher (44)**

Risque de malignité	Taille	Index mitotique
Très bas risque	<2cm	<5mitoses/50CFG
Bas risque	2à5cm	<5mitoses/50CFG
Risque intermédiaire	<5cm 50 à 10cm	6à10 mitoses/50CFG <5mitoses/50CFG
Haut risque	>5cm >10cm Indifférent	>5mitoses/50CFG Indifférent >10mitoses/50CFG

CFG: Champs fort grossissement\*400

**Tableau VIII :Classification histopronostique des GIST selon « Miettinen »**

Groupes de patients	Paramètres de la tumeur		Caractérisation du risque de métastase en fonction de la localisation des GIST (% de patients avec progression tumorale durant le suivi)				
	Taille	Index Mitotique	Estomac	Jéjunum Iléum	Duodénum	Réctum	
1	≤ 2 cm	≤ 5/50 CFG	Aucun (0%)	Aucun (0%)	Aucun (0%)	Aucun (0%)	
2	> 2 ≤ 5 cm	≤ 5/50 CFG	Très bas (1.9%)	Bas (4.3%)	Bas (8.3%)	Bas (8.5%)	
3a	> 5 ≤ 10 cm	≤ 5/50 CFG	Bas (3.6%)	Modéré (24%)			
3b	> 10 cm	≤ 5/50 CFG	Modéré (12%)	Elevé (52%)	Elevé (34%)	Elevé (57%)*	
4	≤ 2 cm	> 5/50 CFG	(0%)	(50%)*			Elevé (54%)*
5	> 2 ≤ 5 cm	> 5/50 CFG	Modéré (16%)	Elevé (73%)	Elevé (50%)	Elevé (52%)	
6a	> 5 ≤ 10 cm	> 5/50 CFG	Elevé (55%)	Elevé (85%)			
6b	> 10 cm	> 5/50 CFG	Elevé (86%)	Elevé (90%)	Elevé (86%)	Elevé (71%)	

Miettinen M., Lasota J. Gastro-Intestinal Stromal Tumors. Pathology and prognosis at different sites.

Données basées sur des études de suivi à long terme répartis comme suit :1055 GIST gastriques, 629 GIST intestinales, 114 duodénales, 111 rectales

\* Catégories de tumeurs à très petits effectifs

Enfin, de multiples méthodes modernes (ADN ploidie, cytométrie en flux ....) n'apportent pas d'élément supplémentaire discriminant, par rapport aux critères morphologiques classiques, pour évaluer l'agressivité de ces tumeurs. La biologie moléculaire permettra d'individualiser des profils de mutation du gène C-KIT qui auront une valeur pronostique (74).

Certains auteurs ont montré que la présence d'une mutation du gène KIT (exon11), ainsi qu'une perte d'hétérozygotie au locus 1P36 constituent des facteurs de mauvais pronostic pour GIST (75).

#### **IV. TRAITEMENT (108) :**

##### **A-MOYENS :**

###### **1-La chirurgie:**

###### **a-Principes de la chirurgie :**

La résection chirurgicale complète en mono-bloc de la tumeur (résection R0) est le seul traitement potentiellement curatif des tumeurs stromales digestives. Il est essentiel d'éviter une perforation per-opératoire qui entraîne une dissémination péritonéale et une survie similaire à celle des patients ayant eu une exérèse incomplète dans certaines études. Ces lésions souvent nécrotiques, sont fragiles et doivent donc être manipulées avec la plus grande précaution. Il n'existe pas de consensus sur les marges optimales de résection. Les énucléations "simples" sont grevées d'un risque de récidive significativement plus élevé que les résections segmentaires. Une marge de 1 à 2 cm est généralement considérée comme suffisante mais ce point sera peut être remis en question dans le futur.

En cas d'exérèse incomplète (R2) ou d'exérèse de nodules métastatiques péritonéaux associés, le pronostic spontané est mauvais. Le cas des résections R1 reste l'objet de discussions, car il n'a pas été formellement démontré qu'une résection R1 était associée à un

moins bon pronostic. Le curage ganglionnaire n'est pas systématique, car les métastases ganglionnaires sont rares et le risque de récidive ganglionnaire limité.

**b-Indications :**

**1-1-Tumeurs non métastatiques**

**a-Tumeurs localisées**

Le geste chirurgical dépend du siège de la tumeur.

Pour une tumeur gastrique, de siège antral ou fundique, une gastrectomie atypique (wedge resection) ou segmentaire est indiquée avec une marge de sécurité. La résection sous coelioscopie est une option possible si on ne prend pas le risque d'une effraction tumorale. Elle doit être réservée aux petites tumeurs (classiquement moins de 5 cm) dont la séreuse n'est pas envahie. Plus que la taille elle même, l'important est d'éviter une rupture de la tumeur en per-opératoire. Les tumeurs de siège péricardial ou prépylorique peuvent nécessiter une gastrectomie réglée. En cas de volumineuse tumeur, une gastrectomie totale peut être imposée par des contraintes anatomiques

Pour les tumeurs du grêle, une résection segmentaire de grêle est indiquée

Pour les tumeurs du rectum et du côlon, une chirurgie réglée est nécessaire

Pour les tumeurs oesophagiennes, contrairement aux léiomyomes, l'exérèse des GIST par énucléation sous thoracoscopie n'est pas le standard. Une oesophagectomie doit être discutée. En cas de biopsie endoscopique de la tumeur, l'énucléation n'est de toute façon pas recommandée en raison du risque de fistule par l'orifice de ponction

En cas de petites tumeurs intramurales (< 2 cm), les interventions d'énucléations sont dans l'ensemble déconseillées car les marges seront positives. Cependant, dans certaines localisations délicates (oesophage et duodénum), une résection localisée peut être discutée à condition d'avoir informé le patient des avantages et des inconvénients potentiels, et d'assurer un suivi régulier. Ce type d'intervention est néanmoins déconseillé pour les GIST du rectum du fait du risque évolutif

Lorsque la lésion est résécable, un traitement néo-adjuvant par imatinib n'est pas indiqué. En revanche, l'imatinib peut être indiqué après concertation pluridisciplinaire quand on estime qu'il peut modifier le geste opératoire en simplifiant la chirurgie ou en permettant une résection moins mutilante (préservation sphinctérienne pour le rectum par exemple). Ceci nécessite un suivi attentif afin de dépister précocement les 10 % de GIST d'emblée résistants à l'imatinib. Par ailleurs, cette option s'adresse à des patients qui ne présentent pas un risque de complication chirurgicale de la tumeur (hémorragie en particulier).

#### **b-Tumeurs localement avancées**

Les tumeurs localement évoluées correspondent souvent à des tumeurs de plus de 10 cm de diamètre, et qui sont étendues à d'autres organes de voisinage dans plus de la moitié des cas.

Une exérèse large parfois mutilante n'est licite que si l'exérèse est complète. Cette attitude agressive est à moduler en fonction des organes concernés et du terrain. L'alternative d'un traitement néo-adjuvant est raisonnable quand la résection semble incertaine en pré-opératoire. Il pourrait permettre de limiter le geste chirurgical initial et d'augmenter secondairement les chances de résection complète. La chirurgie est alors envisagée quand la réponse maximale est observée (après 6 à 12 mois de traitement). Dans ces cas, l'évaluation précoce de la réponse au traitement est nécessaire (par exemple par TEP-scan après 2 à 4 semaines de traitement), et si possible déterminer le génotype de la tumeur afin d'estimer sa sensibilité au traitement par imatinib. Il faut aussi tenir compte du risque de complications sévères liées à la tumeur primitive (hémorragie, perforation, rupture tumorale) sous imatinib, même s'il semble limité. Cette approche doit être réservée à des centres ayant une expertise multidisciplinaire dans la prise en charge de ces patients.

#### **1-2-Tumeurs métastatiques**

Les métastases sont principalement intra-abdominales, péritonéales et hépatiques.

Les études portant sur la résection de métastases hépatiques de GIST avant l'ère de l'imatinib sont d'effectifs souvent restreints. L'imatinib est le traitement de référence de première ligne. L'exérèse de la tumeur primitive est indiquée en cas de signes cliniques de gravité (occlusion, hémorragie), et est à discuter de manière multidisciplinaire avant le traitement par imatinib afin d'éviter la survenue de complications locales.

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.

Une exérèse ou une destruction par radiofréquence de métastases peuvent être envisagées en cas de progression focale de la maladie sous imatinib. Ce type de traitement n'a pas d'intérêt en cas de progression diffuse sous traitement médical.

La découverte per-opératoire d'une maladie métastatique limitée (par exemple une carcinose péritonéale localisée) lors de la résection de la tumeur primitive pose un problème thérapeutique délicat. L'intérêt d'un traitement post-opératoire par imatinib après résection initiale macroscopiquement complète d'une maladie métastatique sans traitement médical préalable est possible mais n'est pas démontré en l'absence d'étude spécifique. En revanche, la poursuite du traitement par imatinib après chirurgie d'exérèse de métastases chez un patient déjà traité est nécessaire.

### **c-Contre-indications :**

La chirurgie est le traitement de base des tumeurs stromales du tube digestif, cependant celle-ci n'est pas possible dans certaines situations (105, 107) :

Les contre-indications absolues :

- Des métastases diffuses.
- Une cachexie néoplasique.
- Des tares viscérales majeures.

Les contre-indications relatives :

Un âge avancé de plus de 80 ans, en dehors d'une complication qui nécessite un traitement chirurgical en urgence, l'abstention ou d'autres moyens thérapeutiques sont recommandables

## **2-Traitement médical :**

### **2-1-Inhibiteurs de la tyrosine kinase :**

#### **– Imatinib (Glivec ®)**

L'efficacité de l'imatinib (molécule inhibitrice de tyrosine-kinases dont KIT et PDGFRA) dans les tumeurs stromales localement avancées ou métastatiques est maintenant bien établie. En revanche, son bénéfice en traitement adjuvant ou néo-adjuvant à la chirurgie n'est pas encore parfaitement connu.

#### **Imatinib en situation métastatique**

Les modalités optimales d'administration ne sont pas définitivement établies, et les pratiques sont susceptibles d'évoluer rapidement (dose optimale, durée du traitement, etc.). La dose recommandée, dans les cas où le génotype de la tumeur n'est pas connu, est de un comprimé à 400 mg/j en une prise au milieu d'un repas. Le génotypage des tumeurs est désormais recommandé (111,112). 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. En fait, l'interruption du traitement n'est pas recommandée lors de la progression, du fait d'une accélération évolutive possible, mais une augmentation de dose doit être discutée. Il n'est pas non plus recommandé de diminuer la dose en l'absence de toxicité majeure, car le risque de progression de la maladie est supérieur.

Des effets secondaires surviennent chez la majorité des patients, mais le plus souvent d'intensité modérée et régressant au cours du traitement. La tolérance de l'imatinib est dose-dépendante. Les trois effets secondaires les plus fréquents sont les oedèmes, l'asthénie, et les troubles digestifs.

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.

#### Imatinib en situation adjuvante

L'AMM a été attribuée à l'imatinib en situation adjuvante en 2009 avec l'intitulé suivant (qui ne fait pas mention de durée de traitement) : « traitement adjuvant des patients adultes présentant un risque significatif de rechute après résection d'une tumeur stromale gastro-intestinale GIST KIT (CD117) positive ; Les patients qui présentent un faible ou très faible risque ne doivent pas être traités ».

L'intérêt du traitement adjuvant à plus long terme n'est pas encore déterminé, notamment son impact sur la survie globale et le risque de développement de résistance secondaire. Au vue des résultats actuellement disponibles, une durée de 1 an peut être recommandée en situation adjuvante.

#### – Sunitinib (Sutent®)

Le sunitinib est un inhibiteur oral de tyrosine-kinase agissant sur plusieurs récepteurs tyrosine kinase transmembranaires (KIT, VEGF, PDGF). La posologie classique (AMM) est de 50 mg/j 4 semaines sur 6.

### **2-2- Autres molécules**

D'autres molécules ont fait l'objet d'études notamment après échappement à l'imatinib et/ou au sunitinib dans les GIST métastatiques. Le masatinib (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 (versus imatinib) et deuxième ligne (versus sunitinib). Le nilotinib (Tassigna®) est un inhibiteur oral de tyrosine-kinases qui dispose d'une AMM dans la leucémie myéloïde chronique et qui a montré des résultats préliminaires intéressants seul ou en

association avec l'imatinib chez les patients en échappement thérapeutique. Le sorafénib (Nexavar) est un inhibiteur multikinase à action antiangiogénique qui a aussi montré une efficacité dans cette indication dans une étude de phase II. L'évérolimus (Affinitor\*) est inhibiteur m-Tor qui a fait l'objet d'une étude de phase II dont les résultats sont en attente.

### **3-Radiothérapie :**

La radiothérapie n'a été utilisée en adjuvant que dans de petites séries de patients qui avaient des facteurs de mauvais pronostic (envahissement local, marges envahies, rupture tumorale), sans que son intérêt puisse être démontré.

## **B- Indications thérapeutiques**

### **1. GIST résécable non métastatique, résection R0**

Références Chirurgie d'exérèse Imatinib en adjuvant post-opératoire pendant 1 an si GIST à haut risque de récidive Options Imatinib en adjuvant post-opératoire pendant 1 an si GIST à risque intermédiaire de récidive

Cas particulier des petites GIST:

Si GIST de l'estomac < 2 cm de diamètre : surveillance possible ou résection chirurgicale. Surveillance échoendoscopique (ou à défaut par endoscopie) à 6 mois, 18 mois puis tous les 2 ans, à adapter en fonction du terrain et de la croissance éventuelle de la lésion

Si GIST de l'estomac > 2 cm de diamètre: résection chirurgicale

Si GIST du grêle, du rectum ou du duodénum : résection chirurgicale quelle que soit la taille.

Pour les GIST rectales une résection segmentaire est recommandée.

### **2.GIST résécable non métastatique, résection R1 ou R2**

Discuter une reprise chirurgicale. Lorsque la séreuse est envahie (GIST de grande taille) ou qu'il y a eu une effraction tumorale, le pronostic est surtout lié à l'essaimage péritonéal et

non plus à la tranche de section viscérale et une reprise d'exérèse n'est donc pas utile. En revanche, la reprise se discute lorsque les tranches de section sont positives et que le patient est potentiellement curable par la chirurgie (séreuse non envahie, pas d'effraction tumorale et lésion de risque faible ou intermédiaire de malignité, car dans le cas contraire le risque est surtout métastatique).

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

Imatinib en adjuvant post-opératoire pendant 1 an si GIST risque élevé ou intermédiaire de récidive en cas de résection R1

Imatinib en post-opératoire sans limitation de durée si résection R2 et pas de reprise chirurgicale possible.

### 3. GIST de résécabilité douteuse ou chirurgie mutilante (oesophage ou rectum en particulier)

Discuter un traitement néo-adjuvant par imatinib 400 mg/j en vérifiant qu'il n'y a pas de résistance primaire à l'imatinib

Résection chirurgicale secondaire dans un centre spécialisé à discuter au maximum de la réponse objective après 6 à 12 mois d'imatinib

Imatinib en adjuvant post-opératoire pendant 1 an si GIST risque élevé ou intermédiaire de récidive

### 4. GIST non résécable, non métastatique

Traitements par imatinib 400 mg/j

Résection chirurgicale secondaire dans un centre spécialisé à discuter au maximum de la réponse objective après 6 à 12 mois d'imatinib.

Options

Traitements par imatinib 800 mg/j d'emblée si mutation de l'exon 9 connue

### **5. GIST métastatique**

Traitements par imatinib 400 mg/j

Exérèse de la tumeur primitive à discuter si risque de complication

Options

Traitements par imatinib 800 mg/j d'emblée si mutation de l'exon 9 connue

Si réponse ou stabilité et résection R0 potentiellement possible : résection ou radiofréquence des métastases après traitement par imatinib (procédure expérimentale), et poursuite de l'imatinib en post-opératoire

Exérèse de métastases nécrotiques sous imatinib à discuter si risque de complication, en particulier de rupture de masses liquéfiées

**Cas particulier** : Résection initiale (avant tout traitement par imatinib) complète (R0) d'une maladie métastatique limitée dans le même temps que la tumeur primitive : traitement complémentaire par imatinib à discuter au cas par cas en comité multidisciplinaire.

### **6. Progression sous imatinib 400 mg/j**

Pas d'arrêt immédiat de l'imatinib avant la prise de décision thérapeutique

Vérifier l'observance du traitement

Augmentation de l'imatinib à 800 mg/j en première intention

Traitements par sunitinib en deuxième intention (50 mg/j 4 semaines sur 6) si échec ou impossibilité d'augmentation de dose d'imatinib.

### **7. Progression sous imatinib 800 mg/j et sunitinib**

Avis auprès d'une réunion de concertation pluridisciplinaire de recours pour traitement dans un essai thérapeutique.

**Dans notre série:** l'opérabilité de nos patients était de 50%.

La voie d'abord était une laparotomie médiane dans tous les cas, aucun abord coelioscopique n'a été partiqué. La résécabilité était de 100%. Tous les patients ont bénéficié d'une résection tumorale, macroscopiquement complète adaptée à la localisation tumorale

La localisation gastrique (obs.2 et 7) : était localisée au niveau de la face postérieure du corps gastrique ; ne contractant aucune adhérence avec les organes de voisinage, une gastrectomie médiogastrique emportant la tumeur, avec une marge de 2 cm de part et d'autre, a été réalisée (obs.2) et une énorme tumeur gastrique étendue du cardia à l'antre faisant 15cm de grand axe (obs.7), le geste consistait en une gastrectomie totale avec anastomose oeso-jéjunale.

La localisation duodénale au niveau du 2ème duodénum, contractait des adhérences avec le mésocolon transverse, le geste réalisé était une duodénopancréatectomie céphalique (DPC) avec résection segmentaire du transverse et résection 4 cm distaux de l'estomac avec une jéjunostomie et un rétablissement de la continuité(anastomose pancréato-gastrique, anastomose hépatico-jéjunale, anastomose gastro-jéjunale, anastomose colo-colique)(obs.3).

La localisation anorectale a bénéficié d'une amputation abdomino-périnéale emportant la tumeur.

La taille des tumeurs était entre 5,5 et 15 cm.

Le rétablissement de la continuité digestive était une anastomose termino-terminale : gastro-gastrique et oeso-jéjunale pour les tumeurs gastriques, colo-anale pour la tumeur anorectale, et des anastomoses : pancréato-gastrique, hépatico-jéjunale, gastro-jéjunale et colo-colique pour la localisation duodénale.

Le traitement médical par imatinib mesylate (Glivec®) non instauré par manque de moyens.

## V- LA SURVEILLANCE :

Toute tumeur stromale a un risque de récurrence locale et générale du fait d'une évolution particulière, même 10 à 20 ans après un traitement supposé curateur. En l'absence de recul suffisant, le suivie après traitement doit être prolongé.

Il est fondé sur :

Un examen clinique complet et minutieux, à la recherche de récurrence loco-régionale et/ ou de maladie métastatique.

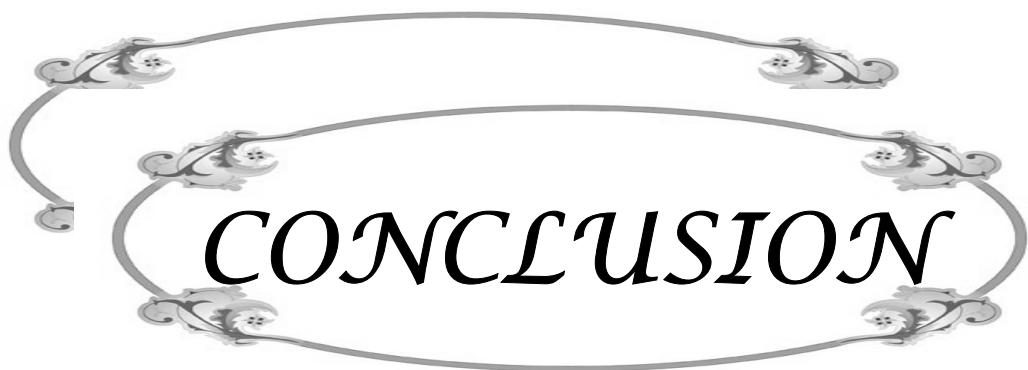
La biologie est peu spécifique par l'absence de marqueurs tumoraux, une anémie, un syndrome inflammatoire et/ou une perturbation du bilan hépatique, peuvent attirer l'attention.

Les examens radiologiques basés essentiellement sur la tomodensitométrie répétée qui permet de détecter des récidives locales et des métastases à distance.

L'endoscopie indiquée surtout en cas d'hémorragie digestive, elle peut aider les explorations radiologiques en réalisant des biopsies d'une masse découverte radiologiquement.

La tomographie par émission de positrons semble un examen d'avenir, elle détecterait plus précocement la maladie métastatique, permettant d'anticiper sa prise en charge.

Dans notre série l'évolution a été précisée chez six patients (75%). Dans 2 cas, soit 25%, l'évolution était bonne. quatre patients sont décédés. Le recul est de 04 à 19 mois.



**CONCLUSION**

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

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

Leur diagnostic positif est relativement amélioré grâce aux moyens immunohistochimiques actuels; en effet, la caractérisation des tumeurs stromales digestives a été possible grâce à la mise en évidence de l'expression de la protéine C-kit à la surface des cellules tumorales est à la base de leur diagnostic actuel. La recherche des autres marqueurs CD34, PS100, actine musculaire lisse et desmine est fortement recommandée. Le recours à l'identification de la mutation des gènes KIT ou PDGFRA reste une option pour le rare cas de GIST négatives au C-kit.

La résection chirurgicale reste le seul traitement curatif des tumeurs stromales localisées. La survie est corrélée au caractère complet de la résection.

L'utilisation de l'imatinib pour le traitement des tumeurs stromales non résécables ou métastatiques a conduit à des réponses cliniques et radiologiques spectaculaires, avec une bonne tolérance, offrant des perspectives thérapeutiques dans une maladie connue chimiorésistante.

Cette révolution thérapeutique a transformé le devenir des patients métastatiques ; mais le taux de réponses complètes reste relativement faible. Ces constations soulignent l'importance d'une chirurgie initiale qui doit rester bien codifiée et soulèvent la question des indications de la chirurgie secondaire après imatinib.

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



*RESUMES*

## Résumé

Les tumeurs stromales du tractus gastro-intestinal sont des tumeurs mésenchymateuses se développent dans la majorité des cas aux dépens de l'estomac et du grêle ,plus rarement du rectum, du colon, de l'œsophage ou du mésentère. Dérivant des cellules de Cajal ou d'un de leur précurseur, et de phénotype typiquement CD117/KIT + (98%) CD34+ (70%), elles sont caractérisées par la fréquente expression des protéines KIT (80%), ou PDGFRA (5%) mutées activées de manière mutuellement exclusive. Nous avons rapporté huit observations de tumeurs stromales gastro-intestinales diagnostiquées au service de médecine « B » de l'hôpital IBN SINA de Rabat entre 2005 et 2010. L'étude a concerné 8 patients (6 hommes et 2 femmes) d'une moyenne d'âge de 60 ans. Les circonstances de découverte étaient dominées par les douleurs abdominales (4 cas), l'hémorragie digestive (3 cas) et la masse abdominale (3cas). Les localisations tumorales étaient principalement l'estomac (n= 5), l'intestin grêle (n=1), Le duodénum (n=1), et le rectum (n=1). L'échographie, l'endoscopie et la TDM ont constitué les principaux examens complémentaires pour déceler le syndrome tumoral. La taille tumorale variait entre 6cm et 20cm. Le diagnostic de certitude a été obtenu par une étude immunohistochimique des biopsies per-endoscopiques et des pièces opératoires. 50% patients ont bénéficié d'un traitement chirurgical adapté à la localisation tumorale. La résection chirurgicale reste le seul traitement curatif des tumeurs stromales localisées. La survie est corrélée au caractère complet de la résection. En cas de maladie localement avancée ou métastatique, ou en cas de récidive, le traitement de première intention est l'imatinib. Cette révolution thérapeutique a transformé le devenir des patients métastatiques, mais les taux de réponse complète sont faibles, ce qui soulève la question des indications de la chirurgie secondaire après imatinib. Le pronostic de ces tumeurs dépend essentiellement de leur taille, leur index mitotique , leur localisation et la présence ou non de métastases.

**Abstract**

Gastro-intestinal tumors are mesenchymateous tumors that develop mainly in the stromal and in the small bowel rarely in the rectum, colon and the esophagus or the mesentere. They derive from "cajal" cells or from their precursor, their phenotype is CD117/KIT (98%), CD34 (70%), they are caraterised by the frequent expression of the protein KIT (80%) or PDGFRA (5%). We report 8 cases of gastro-intestinal stromal tumors diagnosed in the medical clinic B of ibn Sina hospital of Rabat between 2005 and 2010. The study concerned 8 patients (6 men and 2women) with an average age of 60 years. The circumstances of diagnosis were abdominal pain (4cases),digestif bleeding (3cases),abdominal mass (3cases). Tumors were located in the stomach (5cases), in the small bowel in 1case, in the duodenum in 1case and in the rectum in 1case. Ultrasound, endoscopy and CT are the main examination to diagnose the tumor. The size of the tumor varied from 6cm to 20cm. Diagnosis was made by immunohistochemical study of the biopsies and specimen of the tumors. 50% of the patients underwent surgery. Surgical resection remains the only treatment to localized stromal tumors. Survival depends on complete resection. In case of locally advanced or metastatic stromal tumors, the treatment of first intention is IMATINIB. This therapeutic revolution has transformed the future of patients with metastases, but the rates of complete response are low, wich discusses the indication of surgery after IMATINIB. Prognosis of these tumors depends on their size, their mitotic index, their localization and the existence of metastasis.

## ملخص

أورام السدى المعدى المعوي هي أورام لحمية تتشكل في أغليبية الحالات انطلاقا من المعدة والمعوي الرقيق ونادرًا من الشرج، المعوي الغليظ المرئ أو المساريقة. هذه الأورام تتحدر من خلايا "كجال" أو من أحد سابقيها، وهي ذات طابع وراثي (98%) KIT / CD117 و(70%) CD34 وهي تتميز أيضًا بتعبيرها المتكرر للبروتينات (80%) KIT أو PDGFRA (5%) الطافرة بطريقة تبادلية حصرية. لقد درسنا 8 ملاحظات لمرضى مصابين بأورام السدى المعدى المعوي، مشخصة بمصلحة "الطب B" بمستشفى ابن سينا بالرباط في الفترة ما بين 2005 و2010. الدراسة خصت 8 مرضى (6 رجال و2 نساء). معدل السن كان هو 60 سنة، الأعراض التي أدت إلى تشخيص المرض كانت في الغالب الأوجاع البطنية (4 حالات)، النزيف الهضمي (3 حالات)، والأورام البطنية (3 حالات). التموضعات المرضية كانت أساساً: المعدة (ع = 5) المعوي الدقيق (ع = 1) الشرج (ع = 1) مع الانتلاع (ع = 1). التنظير الداخلي، السكانير والمواجات فوق الصوتية شكلوا أهم الفحوص التكميلية لكشف الورم. الحجم المتوسط للأورام كان 10 سم (أطراف بين 6 سم و20 سم). حصلنا على التشخيص النهائي اعتماداً على الدراسات المناعية الكيميائية التشريحية للخزعات و القطعات الجراحية. الفاصلية للجراحة لدى المرض كانت بنسبة 50%， ولقد استفادوا من القطع الجراحي للأورام. القطع الجراحي للأورام يبقى العلاج الوحيد الشافي بالنسبة لأورام السدى الموضعية، الحياة مرتبطة بالميزة الكاملة للقطع الجراحي. في حالات الانكماش؛ العلاج الأولي هو "الإيماتينيب". هذه الثورة العلاجية بدت مصير المصابين النقيليين إلا أن معدل الاستجابات الكاملة ضعيف، هذا ما يطرح السؤال عن تعليمات الجراحة الثانوية. نطور هذه الأورام هو رهين بحجمها؛ مؤشر الانقسامية بموضعها وبوجود أو عدم وجود النقال.



*BIBLIOGRAPHIE*

**1- APPELMAN HD, HELWING EB.**

Cellular leiomyomas of the stomach in 49 patients.

Arch pathol med 1977;101:373-7.

**2- 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.

**3- MAZUR MT, CLARCK HB. Gastric stromal tumors: reappraisal of histogenesis.**

Am J Surg pathol 1983;7:507-19.

**4- 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.

**5- BEDOSSA P.**

Les tumeurs stromales du tube digestif.

Ann pathol 1997; 17:76-8.

**6- BEDOSSA P, MARTIN E.**

Quoi de nouveau sur les tumeurs conjonctives du tube digestif.

Ann pathol 1994 ; 14 :350-6.

**7-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.

**8-MIN KW.**

Gastro intestinal autonomic nerve tumors and skenoïd fibers, to the editor.

Am J Surg pathol 1994;18:958-9.

**9-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, № 6 :397-401.

**10-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.

**11-STOUT AP.**

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

**12-KINDBLOM LG, REMOTTI HE , ALDENBORG F et al .**

Gastrointestinal pacemaker cell tumors: gastrointestinal stromal tumors show phenotypic characteristics of the interstitial cells of Cajal. Ann J pathol 1998 ; 152: 1259-69.

**13-SIRCAR K, HEWLETT BR , HUIZINGA JD et al.**

Interstitial cells of Cajal as precursors of gastrointestinal stromal tumors . Am j surg pathol 1999; 23: 377-89.

**14-GUETZ G, MESTIER PH.**

Enfin un traitement efficace dans les sarcomes digestifs indifférenciés. J chir 2002 ; 139 : 268-73.

**15-HIROTA S, ISOZAKI K, MORIYAMA Y et al .**

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

**16-SVRCEK M, SABOURIN JC .**

Confrontation immunohistochimique et analyse génotypique des tumeurs. Ann pathol 2002 ;22 :102-20.

**17-PETIT JEAN B, BEAULIEU S, LOUBOUTIN -SANCHEZ et al .**

Tumeurs stromales digestives.

Elsevier France : gastro -entero ; 3 -2003 : 9-027-A-15.

**18- Appelman HD, Helwig EB.**

Sarcomas of the stomach.

Am J Clin Pathol 1977 ; 67:2 :10.

**19- SCOAZEC JY.**

C-kit et tumeurs stromales gastrointestinales : plus qu'un nouveau marqueur.

Ann pathol 2000 ; 20 :91-2.

**20- Sanders KM.**

A case for interstitial cells as pacemakers and mediators in neurotransmission in the gastrointestinal tract.

Gastroenterology 1996 ; 111 : 492-515.

**21-Daimaru Y, Kido H,**

Hashimoto H, Enjoji M. Benign schwannoma of the gastrointestinal tract : a clinicopathologic and immunohistochemical study.

Hum Pathol 1988 19 : 257-64.

**22-Yantiss RK, Spiro JI, Compton CC, Rosenberg AE.**

Gastrointestinal stromal tumor versus intra-abdominal fibromatosis of the bowel wall.

Am J Surg Pathol 2000 ; 24 : 947-57.

**23-Nishida T, Hirota S, Taniguchi M, Hashimoto K, Isozaki K, Nakamura H, et al.**

Familial gastrointestinal stromal tumors with germline mutation of the KIT gene.

Nature Genet 1998 ; 19 : 323-4.

**24-Hirota S, Isozaki K, Moriyama Y, Hashimoto K, Nishida T, Ishiguro S, Kawano K, et al.**

Gain-of-function mutations of c-KIT in human gastrointestinal stromal tumors.

Science 1998 ; 279 : 577-80.

**25-Lasota J, Jasinski M, Sarlomo-Rikala M, Miettinen M.**

Mutations in exon 11 of c-KIT occur preferentially in malignant versus benign gastrointestinal stromal tumors and do not occur in leiomyomas and leiomyosarcomas.

Am J Pathol 1999 ; 154 : 53-60.

**26-Ma Y, Zeng S, Metcalfe DD, Akin C, Dimitrijevic S, Butterfield JH, et al.**

The c-KIT mutation causing human mastocytosis is resistant to STI-571 and other KIT kinase inhibitor : kinases with enzymatic sites mutations show different inhibitory profiles than wild-type kinases and those with regulatory-type mutations.

Blood 2002 ; 99 : 1741-4.

**27-Heinrich MC, Rubin BP, Longley BJ, Fletcher JA.**

Biology and genetic aspects of gastrointestinal stromal tumors : KIT activation and cytogenetic alterations.

Hum Pathol 2002 33 : 484-95.

**28-El Rifai W, Sarlomo-Rikala M, Anderson LC, Knuutila S, Miettinen M.**

DNA sequence copy number changes in gastrointestinal stromal tumors : tumor progression and prognostic significance Cancer Res 2000 ; 60 : 3899-903.

- 29–Van Oosterom AT, Judson I, Verweij J, Stroobants S, Donato di Paola E, Dimitrijevic S.**  
Safety and efficacy of imatinib (ST1571) in metastatic gastrointestinal stromal tumors : a phase I study.  
Lancet 2001 ; 358 : 1421–3.
- 30– Lux M, Rubin BP, Biase TL, Chen CJ, Maclure T, Demetri G, et al.**  
KIT extracellular and kinase domain mutations in gastrointestinal stromal tumors.  
Am J Pathol 2000 ; 156 : 791–6.
- 31–Corless C, Schoerder A, Griffith D, et al ;**  
PDGFRA mutations in gastrointestinal stromal tumors ;  
frequency spectrum and in vitro sensitivity to imatinib 2005; 23 5357–64.
- 32–Coreless C, Fletcher J, Heinrich M et al,**  
biologie of gastrointestinal stromal tumors,  
CLIN ONCOL 2004;22;3813–25.
- 33–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.
- 34–HANDRA LUCA A, NAHON P , FLEJOU JF et al.**  
Hétérogénéité immunohistochimique et ultrastructurale des tumeurs stromales digestives.  
Gastroenterol clin biol 2001 ; 25 :664–8.
- 35–Balaton J, Coindre JM, Cvitkovic F.**  
Tumeurs stromales digestives.  
Gastroentérol Clin Biol 2001 ; 25 : 473–482
- 36– Suster S.**  
Gastrointestinal stromal tumors.  
Semin Diagn Pathol 1996 ; 13 : 297–313
- 37–Taniguchi M, Nishida T, Hirota S, Isozaki K, Ito T, Nomura T et al.**  
Effect of c-kit mutation on prognosis of gastrointestinal stromal tumors.  
Cancer Res 1999 ; 59 : 4297–4300
- 38–Trupiano JK, Stewart RE, Misick C, Appelman HD, Goldblum JR.**  
Gastric stromal tumors: a clinicopathologic study of 77 cases with correlation of features with non aggressive And aggressive clinical behaviors.  
Am J Surg Pathol 2002;26: 705–714

**39-VAN ROGGEN , VAN VELTHUYSEN , HOGENDOORN.**

The histopathological differential diagnosis of gastrointestinal stromal tumors.

J Clin pathol 2001;54:96-103.

**40-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.

**41-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.

**42-Wasag B, Debiec-Rychter M, Pauwels P, Stul M, Vranckx H, Oosterom AV, et al.**

Differential expression of KIT/PDGFR $\alpha$  mutant isoforms in epithelioid and mixed variants of gastrointestinal stromal tumors depends predominantly on the tumor site.

Mod Pathol 2004 ; 17 : 889-94.

**43-Nilsson B, Bunning P, Meis-Kindblom JM, Oden A, Dortok A,**

Gustavsson B, et al. Gastrointestinal stromal tumors : the incidence, prevalence, clinical course, and prognostication in the preimatinib mesylate era.

Cancer 2005 ; 103 : 821-9.

**44-Fletcher CDM, Berman JJ, Corless CL, et al.**

Diagnosis of gastrointestinal stromal tumors : a consensus approach.

Hum Pathol 2002 ; 33 : 459-65

**45-Ray-Coquard I, Le Cesne A, Michallet V, Boukovinas I, Ranchere D, Thiesse P, et al.**

Gastro-intestinal stromal tumors : news and comments.

Bull Cancer 2003 ; 90 : 69-76.

**46-Duensing A, Heinrich MC, Fletcher CD, Fletcher JA,**

biology of gastrointestinal stromal tumors : kit mutations and beyond.

Cancer investi 2004,22,106,16

**47-Corless CL, Fletcher JA, Heinrich MC**

biology of gastrointestinal tumors

j clin oncol 22,18,3813,3828

**48-Medeiros F, Coreless CL, Fletcher JA, Heinrich MC**

Kit negative gastrointestinal stromal tumors : proof of concept and therapeutic implications  
2004:889,894

**49-Heinrich MC, Coreless CL,**

Kinase mutations and imatinib response in patients with metastatic gastrointestinal stromal tumors  
j Clin oncol 2003 4342,4349

**50-Fusawa T, chong JM,**

allelic loss of 14q and 22q, NF2 mutation and genetic instability occur independently of C-KIT mutation in gastrointestinal stromal tumor.

**51-Chen Y, Tzeng CC**

biological significance of chromosomal imbalance aberrations in gastrointestinal stromal tumors  
2004 11,64,71

**52-Blay JY, Berthaud P, Perol D, Ray-Coquard I, Bui BN, Duffaud F, et al.**

Continuous versus intermittent imatinib treatment in advanced GIST after one year : a prospective randomized phase III trial of the French Sarcoma Group.

Proc Am Soc Clin Oncol 2004 ; (abstr. 9006).

**53-Blay JY, Bonvalot S, Casali P, Choi H, Emile JF, Gronchi A, et al.**

Consensus meeting for the management of gastro intestinal stromal tumors.

Ann Oncol 2005 ; 16 : 566-8.

**54-CARRERE C, DUVAL JP, CIRIBILLI JM et al.**

Tumeurs à fibres skénoïdes jéjuno-iléales :intérêt de l'étude ultra-structurale.

Presse Med 2000 ; 30 :1658.

**55-KATZ RL, QUEZADO M, SENDERWICZ AM et al.**

An intraabdominal small round cell neoplasm with features of primitive neuroectodermal and desmoplastic round cell tumor and a EWS/FLI-1 fusion transcript .

Hum Pathol 1997 ;28 : 502-9.

**54-ORDI J, DE ALAVA E, TORNE A et al.**

Intra abdominal desmoplastic round cell tumor with EWS/ERG fusion transcript.

Am J Surg Pathol 1998 ; 22: 1026-32.

**55-VIGNOT S.**

Les tumeurs stromales gastro-intestinales.

John Libbey eurotext, Paris 2002 :97-2.

**56-MOSNIER JF.**

Les tumeurs stromales gastro-intestinales : du gène au traitement.

Hépato-gastro 2002 ; 9 : 403-6.

**57- CLERE F, CAROLA E , HALIMI C et al.**

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

Rev Med Int 2002 ; 23 : 499-507.

**58-GIULY J , MONGES B , PICAUD R et al.**

Maladie de recklinghausen et tumeurs stromales digestives.

Ann Chir 2002 ; 127, № 6 : 477-9.

**59-MIETTEN M, SARLOMO- RIKALA M ,LASOTA J.**

Gastrointestinal stromal tumors : recent advences in understanding of their biology.

Hum Pathol 1999 ; 30 : 1213-20.

**60-ISHIZAKI Y , TADA Y, ISHIDA T et al.**

Leiomyosarcoma of the small intestin associated with Von Recklinghausen's disease : report of a case . Surgery 1992 ; 111 : 706- 10.

**61-CARNEY JA.**

The triad of gastric epithelioid leiomyosarcoma ,functioning extra-adrenal paraganglioma and pulmonary chondrome.

Cancer 1979 ; 43 : 374 - 82.

**62-Nilsson B, Bumming P, Meis-Kindblom JM, Oden A, Dortok A, Gustavsson B, et al.**

Gastrointestinal stromal tumors : the incidence, prevalence, clinical course, and prognostication in the preimatinib mesylate era.

Cancer 2005 ; 103 : 821-9.

**63-BASSON MD , MODLIN IM, FLYNN SD.**

Current clinical and pathologic perspectives on gastric stromal tumors.

Surg Gynecol Obstet 1992 ; 175 : 477-89.

**64-Ray-Coquard I, Le Cesne A, Michallet V, Boukovinas I, Ranchere D, Thiesse P, et al.**

Gastro-intestinal stromal tumors : news and comments.

Bull Cancer 2003 ; 90 : 69-76.

**65-HANDRA LUCA A, FLEJOU JF, MOLAS J.**

Familial multiple gastrointestinal stromal tumors with associated abnormalities of the myenteric plexus layer and skenoïd fibres.

Histopathology 2001 ; 39 (4) : 359-63.

**66-PAUPARD T, DELHOUSTAL L, VAN AGT E et al.**

Tumeurs stromales gastrointestinales GIST malignes : une nouvelle forme de néoplasie familiale au 1er degré.

Aspects diagnostiques et thérapeutiques 2001.

**67-Ray-Coquard I, Le Cesne A, Michallet V, Boukovinas I, Ranchere D, Thiesse P, et al.**

Gastro-intestinal stromal tumors : news and comments.

Bull Cancer 2003 ; 90 : 69-76.

**68-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.

**69-MIETTEN M, SARLOMO – RIKALA M, SOBIN LH et al.**

Gastrointestinal stromal tumors and leiomyosarcomas in the colon : Clinicopathologis , immunohistochemical and molecular genetic study of 44 cases .

Am J Surg Pathol 2000 . 24 (10) : 1339-52.

**70-O'BRIEN , KAPUSTA L, DARDICK L et al.**

Multiple familial gastrointestinal autonomic nerve tumors and smallintestinal neuronal dysplasia  
Am J Surg Pathol 1999 ; 23 (2) : 198-204.

**71-BAGNOLO F, BONASSI U, SCELSI et al.**

Gastric stromal tumor : a rare neoplasm presenting with gastrointestinal bleeding.

Eur J gastroentrol hepatol 1998 ; 10: 791 -4.

**72-TWOREK JA, GOLDBLUM JR, WEISS SW et al.**

Stromal tumors of the abdominal colon :a clinicopathologic study of 20 cases.

Am J surg pathol 1999 ; 23 (8) : 937-45.

**73-BOUDET MJ , MESTIER PH**

LES TUMEURS STROMALES DU TUBE DIGESTIF.

J CHIR 2001 ; 138 : 104-108.

**74-MIETTINEN M,MAJIDI M,LASOTA J.**

Pathology and diagnostic criteria of gastrointestinal stromal tumors .

EUR J cancer 2002,38-39-51

**75-SINGER S,RUBIN BP,LUX MI et al,**

Prognostic value of kit mutation type ,mitotic activity and histologic stromal tumors ,J clin oncol 2002,15-20-3898-3905

**76-MIETTINEN M,LASOTA J,**

Gastrointestinal stromal tumors:definition ,clinical,histological,immunohistochemical and molecular genetic feayures, and differential diagnosis virchows arch 2001,438:1-12

**77-NIRSHIDA T,HIROTA S,**

Biological and clinical review of stromal tumors in the gastro-intestinal tract histooathol 2000;15-1293-1301

**78-THOMAS RM,SOBIN LH,**

Gastroinrestinal cancer ,

cancer 1995,75-154-170

**79-LANDI B,LECONTE T,CELLER C,**

Tumeurs stromales digestives ,hépato-gastr ,

mai 2003,10-3-187-196

**80-MADEIROS F,CORLESS CL et al,**

kit negative gastrointestinal stromal tumors :proof of concept and therapeutic implcations.

AM L sur pathol 2004 jul :28-7-889-894

**81-RAY-COQUARD et al,**

tumeurs stromales du tractus digestif :actualité 2003 ,bull cancer 2003,90-1-69-76

(82) DUFFAUD F et al, gastrointestinal stromal tumors :biology and treatment oncology 2003:65-187-195

**83-POEY C , FAJADET P, MAQUIN P , RAILHAC JJ.**

Léiomyosarcomes multiples du grêle .A propos d'un cas.

Ann radiol 1989 ; 32 (4) : 298-301.

**84-DIERKES GLOBISCH A , GOELLERT T , MOHR HM .**

Gastric stromal tumor : a rare case of an upper gastrointestinal bleeding.

Gastroenterol 2001 ; 39 (6) : 467 -70.

**85-ETIENNE JC , EUGENE C BERGUE A et al.**

Résection par voie coelioscopique d'un léiomyoblastome gastrique.

Ann chir 1998 ; 52 (5) : 473-6.

**86-FU K, ELOUBEIDI MA, JHALA NC et al.**

Diagnosis of gastrointestinal stromal tumor by endoscopic ultra sound guided fine needle aspiration biopsy a potentiel pit fall.

Ann diagn pathol 2002; 6(5à : 294- 301.

**87-EDWARD BS, MOSNIER -DAMET M, MICHEAL W et al.**

Endoscopic ultrasound guided fine needle aspiration findings of gastrointestinal leimyomas and gastrointestinal stromal tumor.

Am j clin pathol 2003; 119: 703-8.

**88-DIERKES GLOBISCH A , GOELLERT T , MOHR HM .**

Gastric stromal tumor : a rare case of an upper gastrointestinal bleeding.

Gastroenterol 2001 ; 39 (6) : 467 -70.

**89-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.

**90-BLANCHARD DK,BUDDEJ M,HATCH GF,et al,**

Tumors of small intestine,world j surg,

2000,24-421-429

**91-GROSBY JA,CATTON CN et al,**

Malignant gastrointestinal stromal of the small intestine:a review of 50 cases from a prospective database ,

Anne surg oncol 2001;8-50-59

**92-MIETTINEM M,FURLONG M at al,**

Gastrointestinal stromal tumors a clinicopathologic,immunhistochemical and molecular genetic study of 144 cases,

am j surg pathol 2001,25-1121-1133

**93-MIETTINEM M,SARLOMO RIKALA et al,**

Gastrointestinal stromal tumors and leiomyosarcomas in the colon a clinicopathologic ,immunohistochemical and molecular genetic study of 44 cases,  
am j surg pathol 2000,24-10-1339-1352

**94-Jérôme Fayette, Pierre méeus, Isabelle Ray-coquard ,Dominique Ranchère, et al.**

Traitemet médical des tumeurs stromales gastro-intestinales localisées et avancées :standards thérapeutiques en 2006 .  
Bull cancer 2006 ;93 :S173-80.

**95-J.M.Vanderwinden, D.Wang, N.Paternotte, S.Mignon, K.Isozaki, C.Erneux.**

Differences in signaling pathways and expression level of the phosphoinositide phosphatase SHIP 1 between two oncogenic mutants of the receptor tyrosine kinase kit.  
Cellular signalling 18(2006) 661-669

**96-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.

**97-Mietten M, Fetsch JF, Sabin LH, Lasota.**

Gastrointestinal stromal tumors in patients with neurofibromatosis 1: a clinicopathologic and molecular genetic study of 45cases.  
Am J Surg Pathol 2006;30:90-6.

**98-EL KHAL, AFIFI R,et al,**

Tumeurs stromales gastrointestinales grêliques et à différenciation schwannienne.medecine et chirurgie digestives 1999.9-5-283-286

**99-Chen Y, Trenz CC, Lion CP, Chang MY , Li CF, Lin CN.**

Biological significance of chromosomal imbalance aberrations in gastrointestinal stromal tumors.  
J biomed sci 2004; 11:65-71.

**100-CHAK A,CANTO M,et al,**

Endonosographic differentiation of benign and malignant stromal cell tumors ,gastrointestinal endocs,1997,45-468-473

**101-YAMADA Y,KIDA M et al,**

A study on myogenic tumors of the gastrointestinal tract by endoscopic ultarasongraphic ,digestive endosc 1992-4-396-408

**102-PALAZZO L, LANDI B et al,**

Endosonographic features predictive of benign and malignant gastrointestinal stromal cell tumors,

GUT 2000-46-88-92

**103-OKAI T, MINAMOTO T et al,**

Endosonographic evaluation of c-kit positive gastrointestinal stromal tumors ,

Abdomen imaging 2003-28-301-307

**104-Evans TR, Morgan JA, Van Den Abele AD, MC Pherson IR, George S, Crawford D et al.**

Phase 1 dose escalation of the SRC and multikinase inhibitors BMS 354825 in patients with GIST and other solid tumors.

Proc am soc clin oncol 2005;23, abstract 3034.

**105-Van Oosterom A, Reichardt P , Blay JY, Dumez H, Fletcher J, Debeic RYCHTER M et al.**

A phase 1/ 2 trial of the oral m Tor inhibitor everolimus and imatinib mesylate in patients with GIST refractory to IM. Study update.

Proc am soc clin oncol 2005;23 abstract 9033.

**106- Reichardt P, D Pink D , T.Linder T, MC Heinrich , PS Cohen , Y Wang et al.** A phase 1/2 trial of the oral PKC inhibitor 412 in combination with IM in patients with GIST refractory to IM.proc am soc clin oncol 2005 23 abstract 3016.

**107-Bauers Yul, L Demetrit G , Fletcher JA.**

Targeting HPS90 in IM resistant GIST kit degradation as a broadly revelant salvage therapy in the annual CTOS meeting 2005 abstract 457.

**108-Landi B.**

Tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST).

Thésaurus National de Cancérologie Digestive 2010

**109-Agaimy A, Wünsch PH, Hofstaedter F, et al.**

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

Am J Surg Pathol 2007;31:113-20

**110-Changchien CR, Wu MC, Tasi WS, et al.**

Evaluation of prognosis for malignant rectal gastrointestinal stromal tumor by clinical parameters and immunohistochemical staining.

Dis Colon Rectum 2004 ;49:1922-29

111-Casali PG, Jost L, Reichardt P, Schlemmer M,

Blay JYESMO Guidelines Working Group. Gastrointestinal stromal tumors: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up.

Ann Oncol 2009;20 Suppl 4:iv35-8

112-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

## فسم الطبيب



## أورام السدى المعدى المعوي في مصلحة الطب "ب" بالمركز الاستشفائي ابن سيناء الرباط

### الأطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم .../.../2011

### من طرف

الأنسة أمنية الفرسي

المزدادة في 17 سبتمبر 1984 بأسفي

طبية داخلية بالمستشفى الجامعي محمد السادس بمراكش  
وبالمركز الاستشفائي ابن سيناء الرباط

### لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

#### الكلمات الأساسية:

أورام السدى المعدى المعوي - إحصائيات وبائية - تشريح مرضي  
تنظير داخلي - علاج - تكهن.

### اللجنة

الرئيس

السيدة خ. كراتي

أستاذة مبرز في أمراض الجهاز الهضمي

المشرف

السيدة ل. الشاحد الوزاني

أستاذة في أمراض الجهاز الهضمي

الحكم



السيد ر. بن الخياط بن عمر

أستاذ مبرز في الجراحة العامة

السيد ع. اللوزي

أستاذ مبرز في الجراحة العامة



