



Les tumeurs stromales gastro-intestinales : expérience de vie réelle d'un centre marocain

Gastrointestinal stromal tumors: real-life experience of a Moroccan center

Aziz Bazine¹, Mohamed Fetohi¹, Tariq Namad¹, Tarik Mahfoud², Moulay El Hassan Tahiri³, Abdelkrim Choho³, Mohamed Ichou²

1. Service d'oncologie médicale, Hôpital Militaire Moulay Ismail de Meknès (Maroc)

2. Service d'oncologie médicale, Hôpital Militaire Mohammed V de Rabat (Maroc)

3. Service de chirurgie viscérale, Hôpital Militaire Moulay Ismail de Meknès (Maroc)

bazineaziz@gmail.com

Résumé

Introduction : Les tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST) sont des tumeurs mésenchymateuses rares qui ont connu récemment beaucoup de progrès tant sur le plan diagnostique que thérapeutique.

Matériel et Méthodes : Notre expérience porte sur 23 cas de GIST colligés à l'hôpital militaire Moulay Ismail de Meknès sur une période de 6 ans (depuis janvier 2011 jusqu'à décembre 2016).

Résultats : L'âge moyen de nos patients était de 54,2 ans (de 28 à 73 ans) avec une prédominance masculine plus marquée (16 hommes/7 femmes). Les épigastalgies constituaient le principal mode de révélation de la maladie (73,9 %). La localisation gastrique était la plus fréquente (69,6 %). A l'endoscopie digestive, Il s'agissait le plus souvent d'une masse sous muqueuse (21,7 %). Le type cellulaire fusiforme était prédominant (73,9 %). La tumeur était localisée dans 47,8 % des cas, localement avancée dans 8,7 % des cas et métastatique dans 43,5 % des cas. Le traitement a consisté en une résection chirurgicale carcinologique complète dans 65,2 % des cas. Le traitement médical à base d'imatinib était préconisé chez 20 cas dont 12 cas en situation adjuvante et les autres en situation métastatique. Avec un recul moyen de 3 ans, une rémission complète a été obtenue dans 52,2 % des cas.

Conclusion : Les GIST sont des tumeurs rares au Maroc. Elles sont souvent localisées dans l'estomac. La chirurgie dans les GIST localisées doit être macroscopiquement complète. L'imatinib est un traitement « à la carte ». Une étude multicentrique à l'échelle nationale permettrait une analyse plus approfondie du profil des GIST au Maroc.

Mots-clés

Tumeurs stromales gastro-intestinales ; Epidémiologie ; Maroc

Abstract

Introduction: Gastrointestinal stromal tumors (GIST) are rare mesenchymal tumors that have recently undergone much progress both diagnostically and therapeutically.

Material and methods: Our experience concerns 23 cases of GIST collected at the Moulay Ismail military hospital in Meknes over a period of 6 years (from January 2011 to December 2016).

Results: The average age of our patients was 54.2 years (28 to 73 years) with a higher male predominance (16 men / 7 women). Epigastralgia were the main mode of disclosure of the disease (73.9%). Gastric localization was the most common (69.6%). Digestive endoscopy most often showed a submucosal mass (21.7%). The fusiform cell type was predominant (73.9 %). The tumor was localized in 47.8% of cases, locally advanced in 8.7 % of cases and metastatic in 43.5% of cases. Therapeutic management consisted of complete surgical resection in 65.2% of cases. Medical treatment with imatinib was recommended in 20 cases including 12 cases in adjuvant situation and the others in metastatic situation. With a mean follow-up of 3 years, complete remission was obtained in 52.2% of cases.



Conclusion: *GIST are rare tumors in Morocco. They are often located in the stomach. Surgery in localized GIST should be macroscopically complete. Imatinib is an "at card" treatment. A multicenter nationwide would allow further analysis of GIST profile in Morocco.*

Keywords

Gastrointestinal stromal tumors; Epidemiology; Morocco

Introduction

Les tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST des auteurs anglo-saxons) sont des tumeurs mésenchymateuses qui se développent à partir des cellules interstitielles de Cajal de la paroi du tube digestif. Elles y touchent tous les segments : de l'œsophage à l'anus, et exceptionnellement le mésentère et le péritoine [1-3]. Historiquement, ces tumeurs ont été diagnostiquées à tort comme des léiomyomes, des léiomyosarcomes ou des léiomyoblastomes jusqu'à l'identification des mutations c-Kit et du récepteur du facteur de croissance dérivé des plaquettes (PDGFR) [4]. Bien que les GIST soient les sarcomes les plus fréquents du tube digestif (80 %), elles ne représentent toutefois que 0,1 à 3 % de tous les cancers digestifs avec une incidence mondiale estimée seulement entre 1 et 1,5 pour 100 000 habitants/an [2, 5, 6]. En l'absence d'un registre national actif sur le cancer au Maroc, nous rapportons le profil épidémiologique des GIST et nous présentons une analyse de leurs données anatomocliniques, thérapeutiques et évolutives à travers l'expérience de vie réelle d'un centre marocain sur 6 ans.

Matériel et méthodes

Il s'agit d'une étude descriptive à recueil rétrospectif, colligeant tous les cas de GIST dont le diagnostic positif était porté sur une étude histologique et immunohistochimique (c-KIT/CD117 +), pris en charge à l'hôpital militaire Moulay Ismail de Meknès, sur une période de 6 ans allant du 1^{er} janvier 2011 au 31 décembre 2016. Nous avons recueilli pour chaque patient les données épidémiologiques, anatomocliniques ainsi que thérapeutiques et évolutives. L'estimation du risque de récurrence dans les GIST résectionnés a été établie selon la classification de Joensuu dérivée de celle du NIH [7]. Ces données ont été ensuite codées, saisies à l'aide du logiciel Excel Microsoft Office, puis validées pour être analysées par le logiciel Epi info version 7. Les variables quantitatives ont été exprimées en médianes associées aux valeurs extrêmes. Les variables qualitatives ont été exprimées en effectifs et pourcentages.

Résultats

Durant la période d'étude, nous avons colligé 23 cas de GIST. L'âge médian au moment du diagnostic était de 54,2 ans avec des extrêmes allant de 28 ans à 73 ans. Le sexe ratio était de 2,28 (16 hommes / 7 femmes). Les épigastralgies étaient le motif de consultation le plus fréquent (73,9 %), suivies du syndrome anémique (65,2 %) et de l'altération de l'état général (39,1 %). L'examen clinique a mis en évidence une masse abdominale à la palpation dans 13 cas (56,5 %) et une sensibilité abdominale dans tous les cas (100 %). Le tableau n° 1 résume les données sociodémographiques et cliniques des GIST dans notre série.

La localisation tumorale la plus fréquente était l'estomac avec 16 cas (69,6 %), suivi par l'intestin grêle avec 7 cas (30,4 %) répartis comme suit : 4 cas (17,4 %) au niveau de l'iléon et 3 cas (13 %) au niveau du jéjunum. L'endoscopie digestive haute montrait une masse sous-muqueuse dans 5 cas (21,7 %), une compression extrinsèque dans 3 cas (13 %) et un processus ulcéro-bourgeonnant dans 2 cas (8,7 %). Elle était normale dans 6 cas (26,1 %) correspondant à des tumeurs à développement exophytique. Le diagnostic histologique était réalisé sur une biopsie de la tumeur primitive dans 12 cas (52,2 %), une analyse de la pièce opératoire dans 7 cas (30,4 %) et une biopsie des métastases hépatiques dans 4 cas (17,4 %). Le type cellulaire fusiforme était prédominant ; il était observé dans 17 cas (73,9 %), le type épithélioïde était présent dans 6 cas (26,1 %), alors que le type mixte n'a pas été retrouvé. Aucune recherche des mutations des gènes c-KIT et PDGFR par biologie moléculaire n'a été effectuée. Lors du bilan d'extension, la tumeur était localisée dans 11 cas (47,8 %), localement avancée dans 2 cas (8,7 %) et métastatique dans 10 cas (43,5 %). Il s'agissait de métastases hépatiques dans 6 cas (26,1 %), de métastases péritonéales dans 2 cas (8,7 %) et d'une association des métastases hépatiques et péritonéales dans 2 cas (8,7 %) (Tableau n° 2).



Tableau 1. Caractéristiques sociodémographiques et cliniques des GIST à l'hôpital militaire Moulay Ismail de Meknès durant la période de 2011 à 2016.

| Variables | Effectif | Pourcentage |
|------------------------------------|------------------|-------------|
| Age | 54,2 ans (28-73) | |
| Sexe | | |
| Homme | 16 | 69,6 % |
| Femme | 7 | 30,4 % |
| Symptomatologie révélatrice | | |
| Epigastralgies | 17 | 73,9 % |
| Syndrome anémique | 15 | 65,2 % |
| Altération de l'état général | 9 | 39,1 % |
| Constipation chronique | 4 | 17,4 % |
| Occlusion digestive | 4 | 17,4 % |
| Hémorragie digestive | 1 | 4,3 % |
| Signes physiques | | |
| Masse abdominale | 13 | 56,5 % |
| Sensibilité abdominale | 23 | 100 % |
| Localisation | | |
| Estomac | 16 | 69,6 % |
| Intestin grêle | 7 | 30,4 % |
| Iléon | 4 | 17,4 % |
| Jéjunum | 3 | 13,0 % |

Tableau 2. Aspects endoscopiques et histologiques des GIST et leurs stades radiologiques à l'hôpital militaire Moulay Ismail de Meknès durant la période de 2011 à 2016.

| Variables | Effectif | Pourcentage |
|-------------------------------|------------------|-------------|
| Aspects endoscopiques | 54,2 ans (28-73) | |
| Masse sous muqueuse | 5 | 21,7 % |
| Compression extrinsèque | 3 | 13,0 % |
| Processus ulcéro-bourgeonnant | 2 | 8,7 % |
| Aspect normal | 6 | 26,1 % |
| Aspects histologiques | | |
| Forme cellulaire fusiforme | 17 | 73,9 % |
| Forme cellulaire épithélioïde | 6 | 26,1 % |
| Stades radiologiques | | |
| Localisés | 11 | 47,8 % |
| Localement avancés | 2 | 8,7 % |
| Métastatiques | 10 | 43,5 % |
| Foie | 6 | 26,1 % |
| Péritoine | 2 | 8,7 % |
| Foie et péritoine | 2 | 8,7 % |

17 patients (73,91 %) ont bénéficié d'un traitement chirurgical, le geste de résection était adapté à la localisation tumorale et à son extension locorégionale. IL était complet (résection R0) dans 15 cas (65,2 %), dont 4 cas (17,4 %) ont reçu préalablement un traitement néoadjuvant par imatinib d'une



durée de 6 à 12 mois jusqu'à obtenir le maximum de la réponse objective : 2 cas localement avancés et 2 cas métastatiques avec chirurgie complète du primitif et des métastases. Une chirurgie palliative a été réalisée chez 2 patients métastatiques devant une occlusion grêlique pour un patient et une hémorragie digestive haute pour l'autre.

Parmi les 15 patients (65,2 %) qui ont bénéficié d'une résection R0, 12 patients (52,2 %) étaient classés à risque intermédiaire ou élevé de récurrence et ont reçu l'imatinib à 400 mg/j en adjuvant pour une durée de 3 ans. Chez les 8 patients (34,8 %) en situation palliative d'emblée, 6 patients (26,1 %) ont été traités en première ligne par l'imatinib à 400 mg/j, puis à 800 mg/j chez 4 patients (17,4 %) après progression sous 400 mg/j. Seulement 2 patients (8,7 %) ont reçu un traitement de deuxième ligne à base de sunitinib selon le schéma 50 mg/j 4 semaines sur 6. Le regorafenib n'a été utilisé chez aucun de nos patients.

L'évolution, avec un recul moyen de 3 ans, était marquée par: la rémission complète dans 12 cas (52,2 %), la récurrence tumorale dans 3 cas (13 %), le contrôle de la maladie d'emblée métastatique sous traitement médical dans 4 cas (17,4 %) et le décès dans 4 cas (17,4 %).

Discussion

A notre connaissance, notre travail est l'une des rares études qui se sont intéressées à l'analyse du profil épidémiologique et les aspects cliniques et thérapeutiques des GIST au Maroc [5,6,8]. On a montré que la fréquence des GIST dans notre centre hospitalier était de 3,8 cas chaque année, ce qui rejoint les données d'un autre centre à Marrakech qui rapportait une incidence de 2,8 et 3,15 cas par an, respectivement dans deux travaux publiés en 2013 [8] et 2017 [6] alors que dans un autre centre à Casablanca qui est la plus grande ville du Maroc, l'incidence était de 6,5 cas par an [5]. Les GIST surviennent à un âge médian de 60 ans et sans prédominance de sexe [2,9]. Dans notre série, la médiane d'âge était de 54,2 ans avec une nette prédominance masculine, probablement du fait de la nature de recrutement des patients de notre formation qui sont pour la majorité des jeunes militaires en activité et de sexe masculin.

Le mode de révélation le plus fréquent des GIST est un saignement digestif, soit microscopique (anémie ferriprive) soit macroscopique (hémorragie digestive). Les autres symptômes possibles sont des douleurs abdominales peu spécifiques, une masse palpable et plus rarement des syndromes occlusifs ou des perforations digestives [10, 11]. Les épigastralgies et le syndrome anémique étaient les motifs de consultation les plus fréquents (plus des deux tiers des cas) dans notre série, tandis que l'hémorragie digestive extériorisée n'était présente que chez un seul patient. Les GIST se développent, avec une fréquence décroissante, à partir de l'estomac (60 à 70 %), l'intestin grêle (20 à 30 %), le côlon (10 %), la région rectale et périanale (< 5 %), l'œsophage, le mésentère et l'appendice (< 1 %) [3, 12]. Dans notre série, en concordance avec ces données de la littérature, environ 70 % des cas étaient localisés au niveau de l'estomac et 30 % au niveau de l'intestin grêle. L'aspect endoscopique des GIST est non spécifique. Il s'agit le plus souvent d'un nodule sous muqueux régulier, recouvert d'une muqueuse normale parfois ulcérée [10, 13, 14]. Dans notre série, la fibroscopie gastrique réalisée pour les 16 cas de tumeurs gastriques a retrouvé un aspect de masse sous-muqueuse dans 5 cas. Les GIST apparaissent à la tomodensitométrie (TDM) sous forme d'une masse arrondie ou ovalaire à limites nettes, ayant un développement plutôt extraluminal avec des zones nécrotiques au centre pour les tumeurs volumineuses [1, 10, 15]. La TDM spiralé thoraco-abdomino-pelvienne est la référence dans le bilan d'extension des GIST [16]. Les métastases synchrones se voient dans 25 à 30 % des cas et touchent principalement le foie et le péritoine [3, 17, 18]. 43,5 % des GIST étaient diagnostiquées au stade métastatique chez nos patients. Ce diagnostic tardif, observé également dans d'autres études africaines [19-21], est lié surtout à la difficulté d'accès aux structures sanitaires de référence. Il existe une grande diversité histologique des GIST. Les deux formes cytologiques les plus fréquentes sont fusiformes (70 %) et épithélioïdes (20 %). D'autres aspects cytologiques sont possibles, telles les formes mixtes [22-24]. Dans notre étude, le type cellulaire fusiforme était prédominant (73,9 %) et le type épithélioïde était observé dans 26,1 % des cas.

Le traitement chirurgical des GIST localisées reste une résection macroscopiquement complète (R0). La laparotomie est préférée à la coelioscopie pour éviter le risque d'effraction tumorale et de dissémination péritonéale avec une survie similaire à celle des patients ayant eu une résection palliative. Le curage ganglionnaire n'est pas systématique, parce que le taux d'envahissement ganglionnaire est habituellement inférieur à 10 % et le risque de récurrence ganglionnaire inférieur à 5 %. Il n'existe pas de consensus sur la distance optimale entre le bord de la tumeur et la tranche de section chirurgicale, mais une marge de 1 à 2 cm est considérée comme suffisante [25, 26]. Dans les GIST métastatiques contrôlées sous imatinib, Le bénéfice de la chirurgie R0 en termes de survie n'est pas encore établi et par conséquent,



cette chirurgie ne doit être proposée qu'après discussion en réunion de concertation pluridisciplinaire ou dans le cadre d'un essai clinique [27, 28]. Environ les deux tiers de nos patients ont subi une chirurgie R0, dont 12 patients ont reçu l'imatinib à 400 mg/j en adjuvant pour une durée de 3 ans qui reste le standard chez les patients présentant un risque significatif de rechute après chirurgie. Les patients avec une mutation de PDGFRA de type D842V de l'exon 18 ne tirent aucun bénéfice du traitement adjuvant [16, 29]. Le pronostic des GIST localement avancés inopérables et/ou métastatiques a été révolutionné par l'imatinib, La survie dépend du type des mutations c-KIT : 43 mois pour les GIST wild-type, 30 mois pour les mutations de l'exon 9 et 50 mois pour les mutations de l'exon 11 (plus de 2/3 des patients) [29]. Le sunitinib et le regorafenib, deux inhibiteurs de tyrosine kinase, sont proposés respectivement en deuxième et troisième ligne après échec de l'imatinib [30].

L'évolution, avec un suivi moyen de trois ans, était marquée par l'obtention d'une rémission complète dans 52,2 % des cas. Comparativement aux données de la littérature [1, 31], ce faible taux de rémission complète est expliqué par le fait que les GIST dans notre série étaient diagnostiquées à un stade très avancé, 56,5 % étaient révélées par une masse abdominale palpable et 52,2 % étaient localement avancées ou métastatiques au moment du diagnostic.

Conclusion

Les GIST sont des tumeurs rares au Maroc. Elles sont souvent localisées dans l'estomac ou l'intestin grêle. La chirurgie dans les GIST localisées doit être macroscopiquement complète, sans effraction tumorale et avec des marges saines. L'imatinib est un traitement « à la carte » en agissant sur l'anomalie moléculaire causale. Enfin, une étude multicentrique à l'échelle nationale permettrait une analyse plus approfondie et une meilleure compréhension des particularités épidémiologiques, thérapeutiques et évolutives des GIST au Maroc.

Références

1. Lim KT, Tan KY. Current research and treatment for gastrointestinal stromal tumors. *World J Gastroenterol* 2017;23(27):4856-66. doi: 10.3748/wjg.v23.i27.4856
2. Nishida T, Blay JY, Hirota S, Kitagawa Y, Kang YK. The standard diagnosis, treatment, and follow-up of gastrointestinal stromal tumors based on guidelines. *Gastric Cancer* 2016;19(1):3-14. doi: 10.1007/s10120-015-0526-8
3. Sekkate S, Kairouani M, Abahssain H, et al. Gastrointestinal stromal tumors. *Presse Medicale* 2012;41(10):917-26. doi: 10.1016/j.lpm.2011.11.020
4. Beham, AW, Schaefer IM, Schüller P, Cameron S, Ghadimi BM. Gastrointestinal stromal tumors. *Int J Colorectal Dis* 2012;27(6):689-700. doi: 10.1007/s00384-011-1353-y
5. Taoufiq N, Naim A, Bouchbika Z, et al. Tumeurs Stromales Gastro-Intestinales «GIST»: état des lieux et actualités à travers notre expérience portant sur 54 cas et une Revue de littérature. *Pan Afr Med J* 2017;27:165. doi: 10.11604/pamj.2017.27.165.7754
6. Pratic F, Ouarrach H, Samlani-Sebbane Z, Oubaha S, Krati K. Profil épidémiologique, clinique et thérapeutique des tumeurs stromales gastro-intestinales. *J Afr Hépato-Gastroentérologie* 2017;11(3):106-112. doi: 10.1007/s12157-017-0718-4
7. Joensuu H. Risk stratification of patients diagnosed with gastrointestinal stromal tumor. *Hum Pathol* 2008;39(10):1411-1419. doi: 10.1016/j.humpath.2008.06.025
8. Samlani-Sebbane Z, Gharaba S, Diffaa A, et al. Gastrointestinal stromal tumors: epidemiological, clinical and therapeutic profile in Marrakech University Hospital. *Hegel* 2013;3(1):36-39. doi : 10.4267/2042/49207
9. Søreide K, Sandvik OM, Søreide JA, Giljaca V, Jureckova A, Bulusu VR. Global epidemiology of gastrointestinal stromal tumors (GIST): A systematic review of population-based cohort studies. *Cancer Epidemiol* 2016;40:39-46. doi: 10.4267/2042/49207. doi: 10.1016/j.canep.2015.10.031
10. Landi B. Gastrointestinal stromal tumors: clinical features and diagnosis. *Bull Acad Natl Med* 2012;196:845-853.
11. Acín-Gándara D, Pereira-Pérez F, Castaño-Pascual A, Durán-Poveda M, Antequera-Pérez A, Miliani-Molina C. Gastrointestinal stromal tumors: diagnosis and treatment. *Cir Cir* 2012;80(1):44-51.
12. Hellara O, Toumi O, Hadhri R, et al. Epidemiological, clinical features, therapeutic results and evolution of gastrointestinal stromal tumour: about 25 cases. *Tunis Med* 2014;92(6):391-398.
13. Corless CL. Gastrointestinal stromal tumors: what do we know now? *Mod Pathol* 2014; 27 Suppl 1:S1-16. doi: 10.1038/modpathol.2013.173
14. Fendrich V, Bartsch DK. Gastrointestinal stromal tumors: diagnostics and therapy. *Chir Z Alle Geb Oper Medizen* 2014;85(6):545-56. doi: 10.1007/s00104-013-2681-y
15. Choi H. Imaging modalities of gastrointestinal stromal tumors. *J Surg Oncol* 2011;104(8):907-14. doi: 10.1002/jso.21871
16. Tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST) | SNFGE.org - Société savante médicale française d'hépatogastroentérologie et d'oncologie digestive. Disponible sur: <https://www.snfge.org/content/12-tumeurs-stromales-gastro-intestinales-gist>



17. Duensing S, Duensing A. Targeted therapies of gastrointestinal stromal tumors (GIST): the next frontiers. *Biochem Pharmacol* 2010;80(5):575-583. doi: 10.1016/j.bcp.2010.04.006
18. Gheorghe M, Predescu D, Iosif C, Ardeleanu C, Băcanu F, Constantinoiu S. Clinical and therapeutic considerations of GIST. *J Med Life* 2014;7(2):139-149.
19. Saied GM, Kensarah, AM. Six months neoadjuvant imatinib improves resectability potential of gastric stromal tumors in Egyptian patients. *Int J Surg Lond Engl* 2010;8(2):105-108. doi: 10.1016/j.ijsu.2009.09.016
20. Fall F, Ndiaye B, Ndiaye AR, et al. Les tumeurs stromales digestives « GIST » : étude rétrospective de dix cas au Sénégal. *J Afr Hépatogastroentérologie* 2011;5(3):210-213. doi : 10.1007/s12157-011-0290-2
21. Boudabous H, Chaker Y, Nouira R, Dziri C. Stromal gastrointestinal tumors: retrospective study of 24 cases. *Tunis Med* 2013;91(11):661-67.
22. Emile JF. Histology and molecular biology of GIST. *Bull Acad Natl Med* 2012;196(4 5):835-44.
23. Güler B, Özyılmaz F, Tokuç B, Can N, Taştekin E. Histopathological Features of Gastrointestinal Stromal Tumors and the Contribution of DOG1 Expression to the Diagnosis. *Balk Med J* 2015;32(4):388-396. doi: 10.5152/balkanmedj.2015.15912
24. Yamamoto H, Oda Y. Gastrointestinal stromal tumor: recent advances in pathology and genetics. *Pathol Int* 2015;65(1):9-18. doi: 10.1111/pin.12230
25. Bonvalot S, Honoré C. New surgical approaches to localized and advanced gastrointestinal stromal tumors (GIST). *Bull Acad Natl Med* 2012;196(4 5):855-860.
26. Wan P, Yan C, Li C, Yan M, Zhu ZG. Choices of surgical approaches for gastrointestinal stromal tumors of the stomach: laparoscopic versus open resection. *Dig Surg* 2012;29(3):243-250. doi: 10.1159/000341497
27. Mastoraki A, Toliaki E, Chrisovergi E, et al. Metastatic Liver Disease Associated with Gastrointestinal Stromal Tumors: Controversies in Diagnostic and Therapeutic Approach. *J Gastrointest Cancer* 2015;46(3):237-242. doi: 10.1007/s12029-015-9748-6
28. Ford SJ, Gronchi A. Indications for surgery in advanced/metastatic GIST. *Eur J Cancer Oxf Engl* 2016;63:154-167. doi: 10.1016/j.ejca.2016.05.019
29. Le Cesne A, Blay JY. Medical therapy of GIST; from palliative to curative treatment. *Bull Acad Natl Med* 2012;196(4 5):861-876.
30. Ang C, Maki RG. Contemporary Management of Metastatic Gastrointestinal Stromal Tumors: Systemic and Locoregional Approaches. *Oncol Ther* 2016;4(1):1-16. doi: 10.1007/s40487-015-0014-7
31. Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors. *Gastroenterol Clin North Am* 2013;42(2):399-415. doi: 10.1016/j.gtc.2013.01.001

Lien d'intérêt : aucun