

UNIVERSITE HASSAN II
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
DE CASABLANCA

ANNEE : 2006

THESE N°330

LES TUMEURS STROMALES
DU TUBE DIGESTIF
(A propos de 7 cas)

THESE

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE..... 2007

PAR

Mr. Hicham CHENANI

Né le 30 Novembre 1981 à Casablanca

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

MOTS CLES : TUMEURS STROMALES – TUBE DIGESTIF – ANATOMO-PATHOLOGIE –
TRAITEMENT – PERSPECTIVES D'AVENIR

JURY

Mr. A. FADIL

Professeur des Urgences Viscérales

Mme. N. BENISSA REGUAYE

Maître de Conférence Agrégée des Urgences Viscérales

Mme. W. BADRE

Maître de Conférence Agrégée de Gastro-Entérologie

Mme. L. JABRI

Maître de Conférence Agrégée d'Anatomie Pathologique

Mr. H. JOUHADI

Maître de Conférence Agrégé de Radiothérapie

} PRESIDENT
}
} RAPPORTEUR
}
} JUGES
}

PLAN

PLAN

	<u>Page</u>
INTRODUCTION.....	1
MALADES ET METHODES	3
TABLEAUX RECAPITULATIFS.....	30
RESULTAS.....	34
I- PRESENTATION CLINIQUE	35
A- AGE ET SEXE	35
B- LE DELAI D'HOSPITALISATION	35
C- MODE DE REVELATION	35
II- EXAMENS COMPLEMENTAIRE.....	36
A- BIOLOGIE	36
B- ENDOSCOPIE.....	36
C- RADIOLOGIE.....	37
1- Echographie.....	37
2- Tomodensitométrie.....	37
3- Opacifications barytées	38
4- Angiographie digestive	38
III- LOCALISATIONS	39

IV- BILAN D’EXTENSION.....	39
V- LE TRAITEMENT	39
A- TRAITEMENT CHIRURGICAL	39
B- TRAITEMENT MEDICAL.....	41
VI- L’EXAMEN ANATOMOPATHOLOGIQUE	41
VII- EVOLUTION	41
DISCUSSION	42
I- DEFINITION.....	43
II- HISTORIQUE.....	43
III- CONCEPT ACTUEL.....	45
IV- CLASSIFICATION.....	46
V- ETHIOPATHOGENIE	49
VI- DESCRIPTION CLINIQUE	50
A- FREQUENCE ET INCIDENCE	50
B- AGE ET SEXE	51
C- LOCALISATIONS	52
D- CIRCONSTANCES DE DECOUVERTE	53
E- ASSOCIATION PATHOLOGIQUES.....	54
1- Triade de Carney	51
2- Maladie de Rechlinghausen	55
3- Formes familiales	55
VII- ETUDE PARACLINIQUE	56
A- BIOLOGIE	56

B- ENDOSCOPIE.....	56
C- ECHOENDOSCOPIE.....	57
D- ECHOGRAPHIE	61
E- TOMODENSITOMETRIE	61
F- IMAGERIE PAR RESONNANCE MAGNETIQUE.....	62
G- ARTERIOGRAPHIE HYPERSELECTIVE	63
H- TOGD	63
I- TRANSIT DU GRELE	64
J- L'OPACIFICATION COLIQUE	65
K- LA TOMOGRAPHIE PAR EMISSION DE POSITION	65
L- L'ENTEROSCOPIE ENTEROSCANNER ET VIDEO- CAPSULE.....	66
M- PONCTION BIOPSIE A L'AIGUILLE FINE.....	66
VIII- ETUDE ANATOMO-PATHOLOGIQUE.....	67
A- ASPECT MACROSCOPIQUE	67
B- MICROSCOPIE OPTIQUE	68
C- MICROSCOPIE ELECTRONIQUE	71
D- IMMUNOHISTOCHIMIE	71
E- CYTOGENETIQUE	76
IX- PROBLEMES DE DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL	
ANATOMAPATHOLOGIQUE.....	79
X- PRONOSTIC ET FACTEURS PREDICTIFS DE MALIGNITE	81
A- INDEX MITOTIQUE.....	82
B- TAILLE DE LA TUMEUR.....	83

C- ANTIGENE DE PROLIFERATION CELLULAIRE.....	86
D- ATYPIES CYTO-NUCLEAIRES.....	87
E- AUTRES FACTEURS PRONOSTIQUES.....	87
XI- TRAITEMENT DES TUMEURS STROMALES DIGESTIVES	88
A- MOYENS THERAPEUTIQUES	88
1- La chirurgie	88
<i>a- Bilan préthérapeutique</i>	<i>88</i>
<i>b- Vois d'abord.....</i>	<i>89</i>
<i>c- Principe.....</i>	<i>91</i>
2- L'imatinib (glivec®)	92
3- La radio-chimiothérapie	93
B- INDICATIONS THERAPEUTIQUES	93
1- Les tumeurs localisées non métastatiques.....	93
2- Tumeurs métastatiques	96
3- Les récidives.....	100
4- Les reprogressions.....	101
5- Chimiothérapie et radiothérapie.....	104
<i>a- Traitement adjuvant.....</i>	<i>104</i>
<i>b- Traitement des formes avancées ou métastatiques.....</i>	<i>105</i>
<i>c- Radiothérapie.....</i>	<i>107</i>
C- PRONOSTIC	108
1- Résultat de la chirurgie.....	108
2- Résultats du traitement par imatinib	108
<i>a- L'étude de phase I.....</i>	<i>109</i>

<i>b- L'étude de phase II</i>	109
<i>c- L'étude de phase III</i>	110
3- Tolérance de l'imatinib	112
4- Evaluation de la réponse tumorale sous imatinib.....	113
D- GIST ET IMATINIB	116
E- PERSPECTIVES D'AVENIR	121
F- RECOMMANDATIONS ET STRATEGIESTHERAPEUTIQUES POUR UNE BONNE PRISE EN CHARGE DES GIST (AVIS D'EXPERT).....	122
G- LA SURVEILLANCE.....	125
CONCLUSION	126

RESUMES

BIBLIOGRAPHIE

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 léiomyosarcome. 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 des formes malignes par une molécule inhibitrice de tyrosine kinase (STI571 ou GLIVEC).

Nous allons essayer à travers l'étude de 07 observations de tumeurs stromales digestives colligées au service des urgences chirurgicales viscérales P35 du CHU Ibn Rochd, allant de l'année 2004 jusqu'en 2006, et la revue générale de la littérature, de préciser les caractéristiques cliniques et paracliniques, 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 en détail la place de l'acte chirurgical comme base thérapeutique de ces tumeurs à l'ère du traitement médical qu'est le GLIVEC, les autres approches thérapeutiques préconisées, les facteurs prédictifs de malignité, ainsi que le suivi.

MALADES & METHODES

Notre travail est une étude rétrospective, étalé sur une période de 3 ans, allant de l'année 2004 jusqu'en 2006, concernant 07 cas de tumeurs stromales digestives diagnostiquées, traitées et suivies au service des urgences chirurgicales viscérales P35 du CHU Ibn Rochd de Casablanca.

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 établi des observations médicales comprenant : les données cliniques, paracliniques, anatomopathologiques, thérapeutiques, ainsi que l'évolution qui en a résulté.

<i>OBSERVATION N° 1</i>

Mr D.M âgé de 54 ans, opéré en 2001 pour tumeur stromale anorectale, et qui a été hospitalisé le 02/01/04 pour récurrence tumorale.

Le début de la symptomatologie remontait à 5 mois par l'apparition de douleurs rectales permanentes, suivies de rectorragies de moyenne abondance. Le tout évoluant dans un contexte d'altération de l'état général avec amaigrissement non chiffré.

A l'examen général : patient en mauvais état général, les conjonctives décolorées, apyrétique normotendu.

Le toucher rectal : bon tonus sphinctérien, perception d'une masse antérieure sessile indurée en profondeur à 3 cm de la marge anale mesurant environ 3 cm, le doigtier revient souillé de sang.

Le reste de l'examen somatique était sans particularités.

Le scanner pelvien du 20/12/03 a trouvé une masse tissulaire hétérogène aux dépens de la paroi anorectale, de 5 x 5 x 4 cm de diamètre, en faveur d'une récurrence tumorale anorectale, foie de taille normale (fig. 1).

Le patient fût opéré le 05/01/04, sous AG, reprise de l'ancienne cicatrice de laparotomie médiane. L'exploration a trouvé des adhérences pelviennes multiples avec une tumeur colo-anale d'environ 6 cm de grand axe, après libération des adhérences, nous avons réalisé une résection colo-anale emportant la tumeur avec anastomose colo-réctale termino-terminale à la pince mécanique.

Les suites post-opératoires étaient simples.

L'étude anatomopathologique a trouvé une tumeur bien limitée, mesurant 5,5 x 5,5 x 2,5 cm, tapissée partiellement d'un lambeau sans nécrose.

Histologiquement, il s'agit d'une tumeur mésenchymateuse à cellules fusiformes intramusculaire de la jonction anorectale à potentiel malin (mitose > à 5/50 champs, taille tumorale > 5 cm sans infiltration de muscle strié), d'exérèse complète.

L'étude immunohistochimique a montré une expression diffuse et intense du C-Kit confirmant la nature stromale de la tumeur sans différenciation musculaire lisse (Desmine) et actine musculaire lisse (-).

L'évolution était bonne avec un recul de 24 mois.

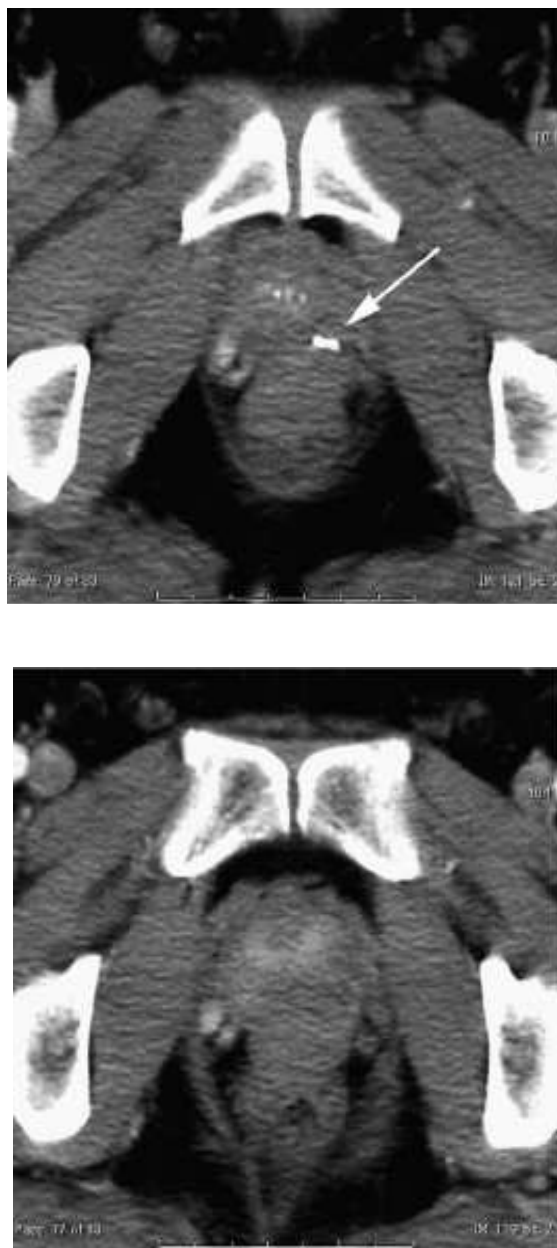


Figure 1 : Masse tissulaire hétérogène aux dépens de la paroi ano-rectale.

<i>OBSERVATION N°2</i>

Mr S.O âgé de 37 ans, sans ATCD pathologique particulier, hospitalisé au service le 21-03-05 pour masse abdominale.

Le début de la symptomatologie remonte à 4 mois par l'installation de douleurs épigastriques avec augmentation progressive du volume de l'abdomen, le tout évaluant dans un contexte d'amaigrissement chiffré à 6 Kg pendant 4 mois.

A l'examen abdominal nous avons trouvé un abdomen augmenté de volume, mat à la percussion, avec un signe de flot positif, évoquant un syndrome d'épanchement péritonéal, sans hépatomégalie ni splénomégalie, le toucher rectal était sans particularité.

Le reste de l'examen somatique était sans particularités.

La tomodensitométrie abdominale faite le 02/03/05 a montré la présence d'une énorme masse liquidienne à point de départ épigastrique accolée à la face antérieure de la portion cranio-corporéale du pancréas avec une paroi fine non rehaussée par l'injection de PDC et descendant jusqu'à la région hypogastrique, mesurant 25 cm x 15 cm x 32 cm, responsable d'un refoulement des anses intestinales en arrière et d'une dilation des cavités calicielles des deux reins. Devant cet aspect le diagnostic de faux kyste du pancréas fût retenu (fig. 2).

L'intervention chirurgicale fût réalisée le 22/03/05, sous anesthésie générale, incision médiane sus ombilicale, l'exploration a permis de découvrir une énorme masse kystique mesurant environ 20 sur 15 cm,

comblant presque toute la cavité abdominale aux dépens d'une anse grêles contractant des adhérences vésicales.

Nous avons réalisé une libération des adhérences, L'examen extemporané n'était pas concluant. Enfin nous avons réalisé une kystectomie avec résection d'environ 20 cm grêle et toilette péritonéale.

L'étude anatomopathologique, a montré que le kyste mesurait 22 x 13 x 2 cm, avec une paroi épaissie et un aspect cérébriforme par place, à l'ouverture, la lumière comportait des caillots sanguins, il n'a pas été vu de végétations.

L'examen histologique a montré que la paroi correspond à une prolifération 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 nécessitant une étude immunohistochemique qui a montré que la prolifération tumorale exprime de façon homogène le CD117 (C-Kit). Les cellules tumorales expriment la PS100 et l'actine musculaire lisse.

En conclusion : Aspect de tumeur stromale à potentiel malin élevé (taille >10 cm).

Les suites post-opératoires étaient simples.

L'évolution clinique était bonne avec un recul de 9 mois.



Figure 2 : Enorme masse liquidienne à point de départ épigastrique.

<i>OBSERVATION N° 3</i>

Mr A.B âgé de 60 ans, ayant comme antécédents des épisodes de rectorragies minimes non explorées, hospitalisé le 03/05/2005 pour moelénas et rectorragies.

Le début de la symptomatologie remonte à 1 mois par l'apparition de moeléna puis de rectorragies de faible abondance, le tout évoluant dans un contexte de conservation de l'état général.

L'examen général à l'admission a trouvé un patient conscient, avec une pâleur cutanéomuqueuse.

L'examen somatique était sans particularités.

L'évolution au cours de l'hospitalisation a été marquée par la persistance de rectorragies avec un état de choc hémorragique qui a été corrigé par une transfusion de 4 culots globulaires.

La fibroscopie oeso-gastro-duodénale n'a montré aucune anomalie.

La colonoscopie a montré un colon plein de sang, sans lésion notable.

L'artériographie faite en urgence a révélé une image de blush tumoral au niveau d'une branche de division de l'artère mésentérique supérieure probablement en rapport avec une tumeur jéjunale (fig. 3A).

Le scanner abdominale a montré une formation tissulaire à centre nécrotique au dépend du grêle de 6 cm de diamètre.

Le patient fût opéré, le 20/01/2003, sous AG, incision médiane sus ombilicale contournant l'ombilic à gauche, l'exploration a découvert une tumeur jéjunale à 1m 60 de l'angle de Treitz (fig. 3B-C). Nous avons procédé à une résection jéjunale d'environ 10 cm emportant la tumeur avec anastomose jéjuno-jéjunale termino-terminale.

Les suites post-opératoires étaient simples.

L'étude anatomopathologique et immunohistochimique concluent à une tumeur stromale à potentiel malin.

L'évolution clinique était bonne, avec un recul de 16 mois.

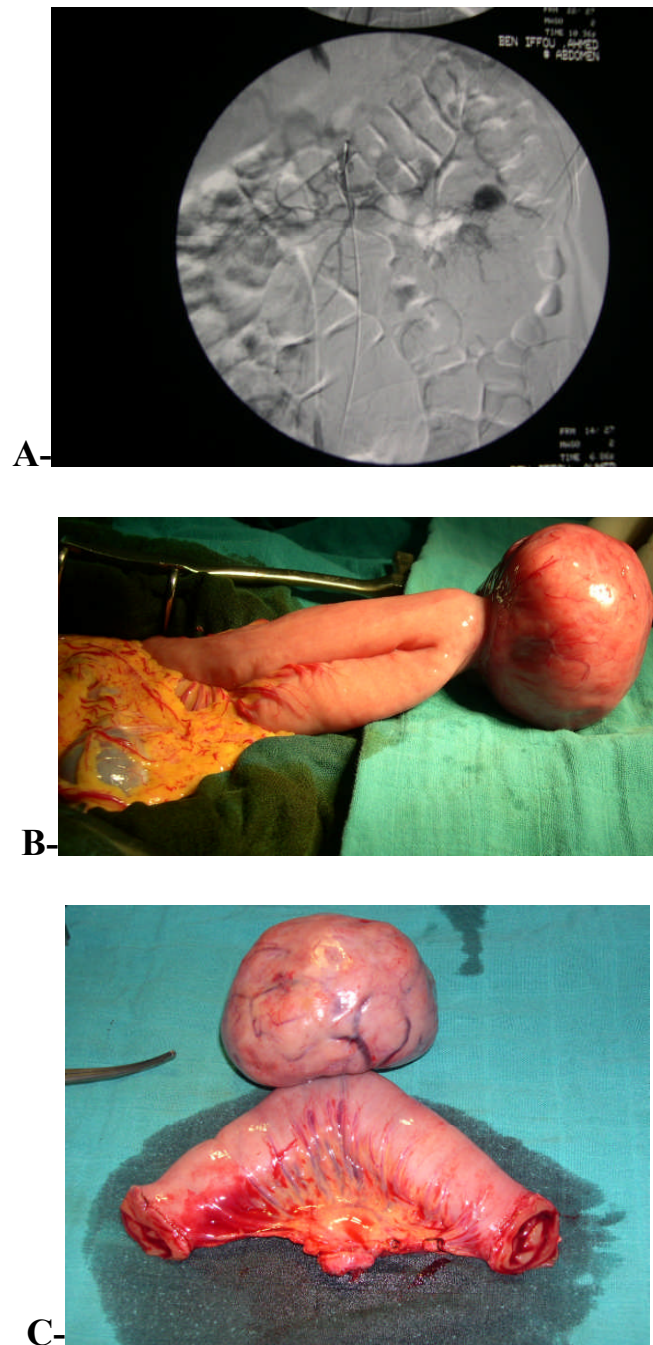


Figure 3 : A- Artériographie: Tumeur au niveau de la division de l'artère mésentérique supérieure. B- et C- Exploration chirurgicale et résection d'une tumeur jéjunale à 1m60 de l'angle de Treitz.

<i>OBSERVATION N°4</i>

Mr E.A âgé de 34 ans, suivi pour gastrite depuis 1999, qui a été hospitalisé au service le 11/07/05 pour masse abdominale.

Le début de la symptomatologie remonte à 07 mois par l'apparition de douleurs du flanc gauche type de pesanteur avec vomissements alimentaires et moéléna de moyenne abondance, le tout évoluant dans un contexte de fièvre non chiffrée avec conservation de l'état général.

A l'examen clinique, il s'agissait d'un patient conscient, conjonctives décolorées.

L'examen abdominal a retrouvé une douleur à la palpation de l'hypochondre gauche, avec perception d'une masse ferme, mobile par rapport aux deux plans.

Le reste de l'examen somatique était sans particularité.

La biologie a noté une anémie hypochrome microcytaire à 9 g/100cc, après transfusion de 2 culots globulaires dans un hôpital périphérique.

L'échographie abdominale du 28-07-05 a montré un épanchement péritonéal anécogène de faible abondance, avec foie d'échostructure normale.

Le scanner abdominal du 18-01-05 a montré une masse solide hétérogène nécrosée, située au niveau du flanc gauche, de 8 x 5 cm, raccordée à une anse grêle.

Le scanner abdominal refait le 17/06/05 a retrouvé une volumineuse formation tissulaire à centre nécrotique de 12 cm de diamètre, sous pancréatique, sans adénopathies, évoquant une tumeur stromale ou un lymphome du grêle.

Le bilan préopératoire était normal.

Le patient fut opéré le 19/07/05. Sous AG, incision médiane à cheval sur l'ombilic, l'exploration chirurgicale a découvert une masse tumorale solido-kystique, d'allure maligne contractant des adhérence épiploïques, située au niveau de la première anse jéjunale et envahissant la 4^{ème} anse jéjunale et le mésentère qui était le siège de multiples adénopathies, sans ascite ni métastase hépatique ; nous avons procédé à une résection, d'environ 5 cm de la 1^{ère} anse jéjunale avec anastomose jéjuno-jéjunale termino-terminale et de 15 cm de la 4^{ème} anse jéjunale avec anastomose jéjuno-jéjunale termino-terminale, emportant la tumeur (fig. 4).

Les suites post-opératoires étaient marquées par une infection de la cicatrice de laparotomie jugulée par des soins locaux et une antibiothérapie. Le malade fût déclaré sortant à J10 post-opératoire.

L'étude anatomopathologique des pièces d'exérèse a mis en évidence un lambeau épiploïque de 14 x 10 cm sans particularités et une masse pesant 620 g et mesurant 15 x 13 x 8 cm, communiquant avec deux segments intestinaux de 7 cm et de 12 cm. A la coupe, aspect charnu, rosâtre, massivement nécrosée au centre, encapsulée et e continuant avec la paroi intestinale où elle est ulcérée.

Histologiquement, il s'agissait d'une prolifération néoplasique organisée en faisceaux entrecroisés sur fond richement vascularisé. Ils sont fait de cellules fusiformes, éosinophiles, et à noyaux allongés, irréguliers, hyperchromes et siège de mitoses anormales et d' anisocaryoses.

La capsule était envahie par endroit avec extension tumorale au mésentère.

L'étude immunohistochimique a montré l'expression hétérogène de l'actine musculaire lisse, et l'expression du C-Kit, la PS100 est exprimée par des cellules isolées situées en dehors des faisceaux néoplasiques.

En conclusion, il s'agissait d'un aspect de tumeur stromale du jéjunum à potentiel malin (volume tumoral, nécrose, mitoses) avec effraction capsulaire et extension au mésentère.

L'évolution a été marquée par la récurrence de la tumeur stromale révélée par une masse du flanc et de l'hypochondre gauche, un an après la première intervention et pour laquelle le patient fût réhospitalisé le 22-08-06.

A l'examen abdominal présence d'une masse dure mesurant 10/9cm, à cheval sur le flanc et l'hypochondre gauche. Le scanner a montré une grosse masse de densité tissulaire (fig. 5), intra-péritonéale, inter-pancréatico-rénale, de 82 mm de grand axe, spontanément hétérogène, avec prise de contraste périphérique. Cet aspect était en faveur d'une récurrence tumorale, sans localisation secondaire hépatique, ganglionnaire, sans épanchement intra-péritonéal.

Le patient fut réopéré, il a bénéficié de l'exérèse d'une tumeur intrapéritonéale adhérente au grand épiploon, sans adhérences jéjunales ni coliques, sans autres localisations digestive ou péritonéales (fig. 6).

L'évolution clinique comme on vient de voir a été marquée par l'apparition d'une récurrence, et ce après 13 mois de la première intervention, actuellement le patient est en bonne évolution sous traitement médical par STI571 (Imatèc).

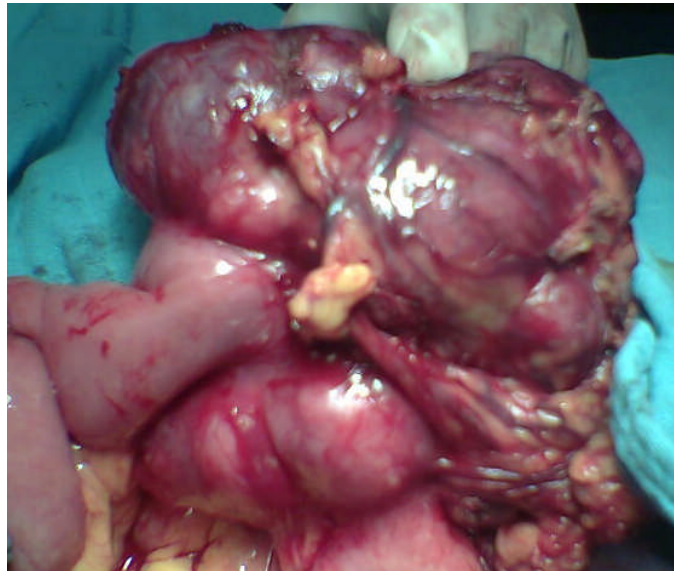


Figure 4 : Exploration chirurgicale d'une tumeur de la 1^{ère} et la 4^{ème} anse jéjunale.

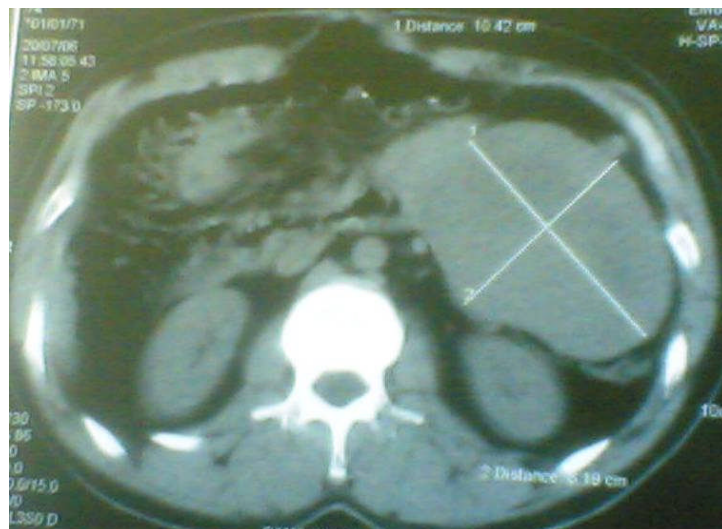


Figure 5 : Grosse masse de densité tissulaire, intra-péritonéale en faveur d'une récurrence tumorale.

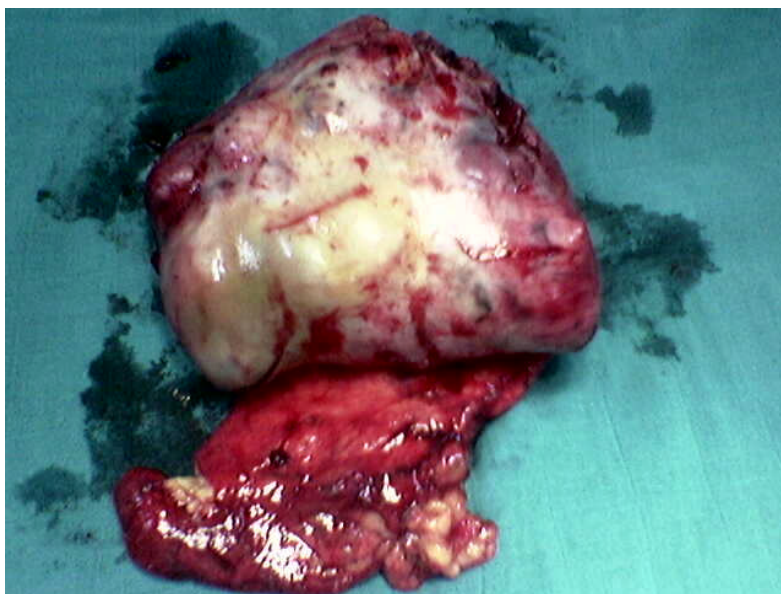


Figure 6 : La récurrence tumorale.

OBSERVATION N°5

Mr O.B. âgé de 55 ans, sans antécédents pathologiques particuliers, hospitalisé au service le 15/08/05 pour moelénas avec rectorragies.

Le début de la symptomatologie remontait à 3 mois par l'apparition d'hémorragies digestives à type de moelénas avec rectorragies de faible abondance. Le tout évoluant dans un contexte d'amaigrissement non chiffré.

A l'examen clinique, il s'agissait d'un patient conscient, avec des conjonctives décolorées, tension artérielle de 120/70 mmHg.

Le reste de l'examen somatique était sans particularités.

La fibroscopie oeso-gastro-duodénale a permis de visualiser une lésion ulcérée du 2^{ème} duodénum dont la biopsie a mis en évidence une prolifération fuso-cellulaire à index mitotique très faible compatible avec le diagnostic de schwannome sous muqueux de D2 sans signes de malignité.

L'échographie abdominale du 19/08/05 ne retrouve aucune anomalie en dehors d'un kyste rénal polaire inférieur de 3 cm.

Le scanner du 20/08/05 retrouve un processus tumoral tissulaire au dépend du D2 prenant le contraste mesurant 40 x 40 x 42 mm.

Le bilan biologique a trouvé une anémie hypochrome microcytaire à 9 g/100cc, avec une Vs accélérée.

L'intervention a été réalisée le 22/08/05 par une incision médiane sus ombilicale.

L'exploration a trouvé une tumeur d'environ 5 cm au dépend de la paroi inférieure du 3^{ème} duodénum à développement extraluminal et extrapariétal, et adhérente au mésocolon transverse au niveau du trajet de l'artère colique supérieure droite, et un nodule d'environ 1 cm au niveau du bord externe de la partie inférieure de D2 (fig. 7).

La libération de la tumeur par rapport au mésocolon transverse a imposé la ligature de l'artère supérieur dévascularisant ainsi environ 10 cm du colon transverse. Nous avons procédé à une résection de la tumeur et du nodule avec duodénoplastie puis à une résection segmentaire du colon transverse souffrant avec anastomose T-T. Drainage de la duodénoplastie par une lame de delbet.

Les suites ont été marquées par l'apparition à J3 d'une fistule duodénale dirigée vers l'extérieur qui s'est tarie spontanément au bout de 10 jours et le malade fût déclarés sortant à J16 post-opératoire.

L'étude anatomo-pathologiste des pièces opératoires a montré pour :

- La tumeur du 3^{ème} duodénum : une tumeur pesant 80 gr, mesurant 6 x 5,5 x 5 cm, d'aspect blanc beige, de consistante molle à ferme, semblant bien limitée. Surmontée par un segment muqueux digestif de 5 x 2 cm d'aspect lisse.
- Le nodule pariétal du 2^{ème} duodénum : un nodule tumoral mesurant 1 cm de grand axe.
- Un bourgeon tumoral découvert dans la lumière de D3 en regard de la tumeur de 1,5 cm de grand axe.

L'examen microscopique montre une prolifération fuso-cellulaire à index mitotique très faible, compatible avec le diagnostic d'un schwanome.

L'étude immunohistochimique montre des cellules exprimant intensément et diffusément le CD117 (C-Kit) et le CD34, et plus irrégulièrement la protéine S100.

Ce profil immunophénotypique conjuguée, à l'aspect morphologique, correspond à une tumeur stromale intestinale (GIST) variante fusiforme à potentiel malin.

L'évolution clinique était bonne avec un recul de 12 mois

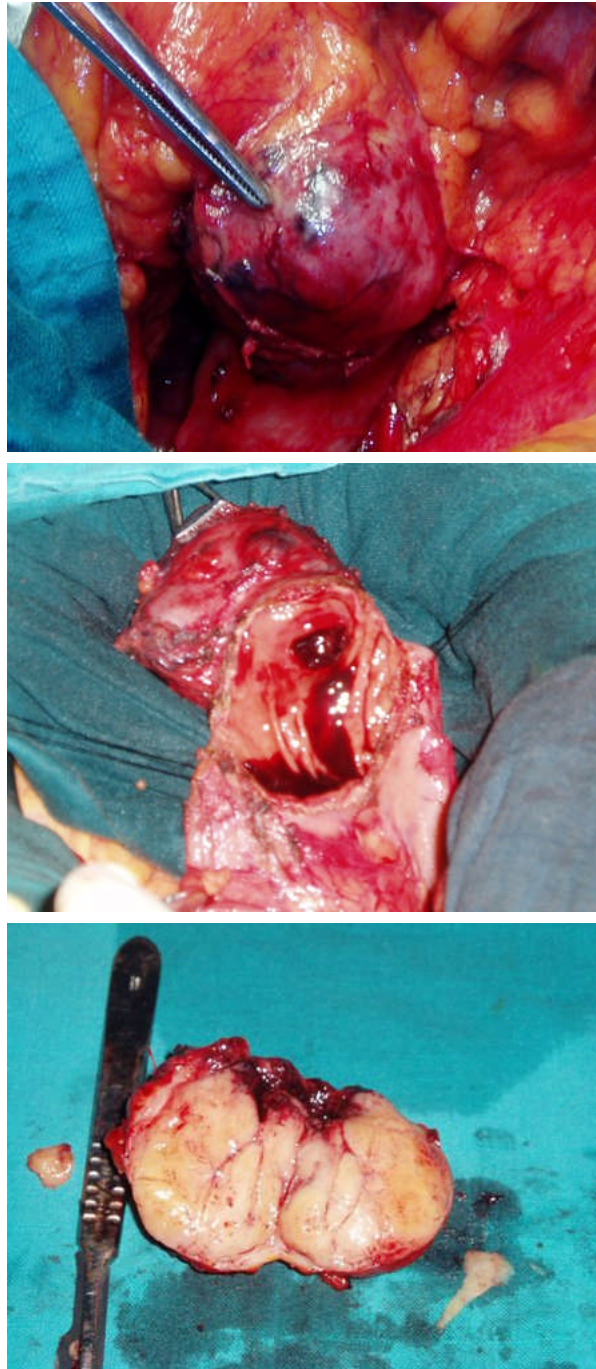


Figure 7 : Exploration chirurgicale et résection d'une tumeur dépendantes de la paroi inférieure du 3^{ème} duodénum à développement extraluminal et extrapariétal.

<i>OBSERVATION N°6</i>

Mme B.Z âgée de 55 ans, dans ses antécédents un épisode de moelénas 1 an et demi avant son hospitalisation, hospitalisée au service le 05/09/05 pour masse de l'hypochondre gauche.

Le début de la symptomatologie remontait à 5 mois par l'apparition de douleurs abdominales au niveau de l'hypochondre gauche, pulsatiles, augmentant progressivement d'intensité. Le tout évoluant dans un contexte d'amaigrissement non chiffré.

L'examen général a trouvé une patiente consciente, conjonctives nomocolorées.

L'examen somatique était sans particularités en dehors d'une sensibilité à la palpation de l'hypochondre gauche.

L'échographie abdominale a montré une masse d'échostructure tissulaire occupant l'hypochondre gauche de 10 x 8 cm de diamètre.

Le scanner abdominal du 21/07/05 a noté l'aspect d'une masse polylobée intra-péritonéale para-médiane gauche prenant le contraste de façon hétérodense à centre nécrosé mesurant 8.15 x 7.35 cm adhérente à une paroi jéjunale avec important développement exoluminal, arrivant en haut au contact de la queue du pancréas et la région postérieure de la grosse tubérosité gastrique avec aspect hépatique et pancréatique normal, aspect évoquant une tumeur pariétale type leiomyosarcrome ou schwanome du jéjunum (fig. 8).

La patiente fût opérée le 09/09/05. Sous AG, incision médiane sus ombilicale. L'exploration a retrouvé deux tumeurs au niveau de la 1^{ère} anse jéjunale mesurant environ 10 et 2 cm de grand axe, sans adénopathies, sans contact avec le pancréas à l'ouverture de l'arrière cavité des épiploons. Nous avons procédé à une résection jéjunale emportant les deux tumeurs avec anastomose jéuno-jéjunale termino-terminale.

Les suites post-opératoires étaient simples.

A l'examen anatomopathologique, il s'agissait d'une masse arrondie pesant 195 g et mesurant 9 x 8 x 7 cm, ferme encapsulée, bosselée et hémorragique en surface, la coupe charnue, blanchâtre fasciculée avec foyers hémorragiques et nécrotiques, la capsule est fragilisée par endroits. Un segment intestinal de 11 cm montrant une congestion isolée du mésentère.

A l'examen histologique, il s'agissait d'une prolifération néoplasique disposée en faisceaux enchevêtrés sur fond riche en vaisseaux larges, ces faisceaux sont constitués de cellules fusiformes, à noyau allongé, hyperchrome avec quelques mitoses (1/champ). La capsule est intacte. Le segment intestinal est sans particularités.

L'étude immunohistochimique a montré une expression forte du C-kit, et modérée de l'action musculaire lisse, la PS100 est faiblement exprimée.

A total, cet aspect morphologique et immunohistochimique évoque une tumeur stromale du jéjunum à potentiel malin de bas grade avec capsule intacte.

L'évolution clinique a été bonne avec un recul de 12 mois.

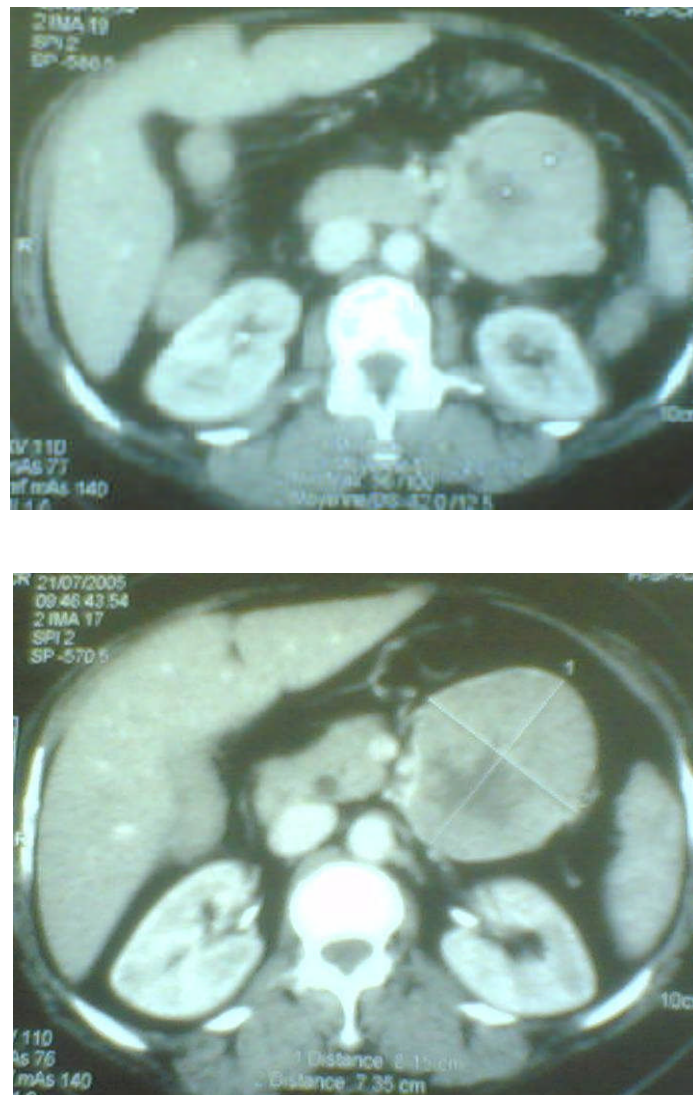


Figure 8 : Masse polylobée intra-péritonéale de la parois jéjunale
à développement exoluminal.

<i>OBSERVATION N° 7</i>

Mme H.M âgée de 48 ans, sans ATCDs pathologiques particuliers, hospitalisée pour hématemèse de moyenne abondance avec moelénas.

Le début de la symptomatologie remonte à 2 mois par l'apparition d'épigastalgies et d'épisodes d'hématemèses d'abord de faible abondance et de moelénas puis accentuées par la suite, le tout évoluant dans un contexte de conservation de l'état général.

L'examen clinique a trouvé une patiente consciente, conjonctives légèrement décolorées, normotendue.

L'examen somatique était sans particularités en dehors d'une sensibilité épigastrique à l'examen abdominal.

Le transit oesogastroduodéal n'a pas montré d'anomalie.

La fibroscopie digestive haute a visualisé un processus tumoral de la face postérieure du corps de l'estomac avec mise en évidence à la biopsie d'une tumeur stromale gastrique dont la nature bénigne ou maligne n'a pu être précisée.

Le scanner abdominal a objectivé une masse tissulaire hétérogène retrogastrique.

La patiente fût opérée le 28/01/2006, sous AG, incision médiane sus ombilicale. L'exploration a mis en évidence une tumeur de la face postérieure de l'estomac mesurant environ 8 cm de grand axe, ne contractant pas d'adhérences, nous avons procédé à une ouverture de l'arrière cavité des épiploons puis résection médio-gastrique emportant la tumeur avec anastomose gastro-gastrique termino-terminale (fig. 9-10).

Les suites post-opératoires étaient simples.

A l'étude anapath, il s'agissait d'une tumeur pesant environ 154 g, mesurant 9/5/5 cm entourée d'une capsule fine avec l'existence d'une collerette gastrique.

L'étude histologique a noté une prolifération agencée en faisceaux courts entrecroisés faits de cellules fusiformes à cytoplasme pâle et à noyau ovoïde, par places les cellules sont multinuclées avec atypies importantes et mitoses anormales.

L'examen immunohistochimique visualise une tumeur exprimant le C-KIT et le CD34.

Au total, il s'agissait d'une tumeur stromale maligne aux dépens de l'estomac.

L'évolution était bonne avec un recul de 05 mois.



Figure 9 : Exploration chirurgicale de la tumeur ulcérée de la face postérieure du corps gastrique.



Figure10 : Aspect macroscopique de la collerette de résection médio-gastrique emportant la tumeur.

*TABLEAUX
RECAPITULATIFS*

**Tableau I : Présentation clinique, paraclinique exploration chirurgicale
traitement histologie et évolution de nos malades.**

Obs. N°	Age	Sexe	ATCDS	Mode de découverte	Endoscopie	TDM	Autres explorations paracliniques	Exploration chirurgicale	Geste thérapeutique	Histologie définitive	Evolution
1	54	M	Déjà opéré en 2001 pour tumeur anorectale	Douleurs rectales + rectorragies		Masse tissulaire hétérogène en faveur d'une récurrence tumorale anorectale		Tumeur de la paroi ano-rectale sans adhérences.	Tumorectomie emportant une collerette de la paroi rectale de 7,5 x 3 cm	Tumeur stromale maligne de bas grade, capsule intacte	Bonne recul de 12 mois
2	37	M		Douleurs +distension abdominales		Masse liquidienne épigastrique compatible avec faux kyste du pancréas		Tumeur d'une anse jéjunale adhérente au grand épiploon et à la vessie.	Kystectomie, résection de l'adhérence kysto-grêlique	Tumeur stromale à potentiel malin élevé	Bonne avec un recul de 9 mois
3	60	M	Episodes de rectorragies minimes	Hématémèses + moelénas de faible abondance	FOGD + colonoscopie : ne montrent aucune anomalie.	Formation tissulaire à centre nécrotique au dépend du grêle de 6 cm de diamètre	L'artériographie : révèle une image de blush tumoral au niveau d'une branche de division de l'artère mésentérique supérieure, probablement tumeur d'une anse jéjunale	Tumeur de la première anse jéjunale.	Tumorectomie avec résection segmentaire grêlique	Tumeur stromale à potentiel malin	
4	34	M	Néant	Moelénas + rectorragies		Aspect de tumeur stromale ou lymphome du grêle		Tumeur de la 1 ^{ère} et la 4 ^{ème} anses jéjunales adhérente au mésentère	Résection tumorale avec résection de 5cm de la 1 ^{ère} anse et 15 cm de la 4 ^{ème} anse	Tumeur stromale maligne étendue au mésentère	Récidive avec un recul de 13 mois
5	55	M	Néant	Douleurs de l'hypochondre gauche	FOGD : lésion ulcérée du 2 ^{ème} duodénum	Masse au dépend du D2 prenant contraste mesurant 4x4x4,2 cm		Tumeur du 3 ^{ème} duodénum adhérente au mésocolon transverse	Résection tumorale avec résection de 10 cm du colon transverse	Tumeur stromale intestinale variante fusiforme à potentiel malin	Bonne avec recul de 12 mois

Tableaux récapitulatifs

6	55	F	Cholecystéctomisée en 2004	Moelénas + rectorragies		Aspect TDM évoquant une tumeur conjonctive pariétale, type léiomyome ou schwannome à confronter aux données anapath	Echographie abdominale : Masse d'échostructure tissulaire occupant l'hypochondre gauche de 10x8 cm, foie de taille normale	Tumeur de la première anse jéjunale.	Tumorectomie avec résection jéjunale, et anastomose T-T	Tumeur stromale maligne de bas grade, capsule intacte	Bonne recul de 12 mois
7	48	F	Suivi pour gastrite traité par IPP	Hémetémèses + moelénas.	FOGD : visualise un processus tumoral de la face postérieure de l'estomac sous muqueux ulcéré avec à la biopsie. Aspect de tumeur stromale gastrique	Processus tumoral tissulaire de la petite courbure gastrique évoquant en premier une tumeur conjonctive	TOGD : normal	Tumeur aux dépens de la face postérieure du corps gastrique.	Résection médio-gastrique et anastomose gastro-gastrique T-T.	Tumeur stromale à potentiel malin	Bonne avec un recul de 05 mois

Tableau II : Critères histo-pronostiques des 7 observations.

CFG : Champs à fort grossissement.

OBSERVATION	1	2	3	4	5	6	7
Taille anatomopathologique de la tumeur (cm)	6	22	7 x 6	15	6	9 x 8	-
Index mitotique (CFG)	> 1/10	< 1/10	> 1/10	> 1/10	< 1/10	< 1/10	> 1/10
Envahissement loco-régional	Non	Oui	Non	Oui	Oui	Non	Non
Métastase d'emblée	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non
Récidive	Oui	Non	Non	Oui	Non	Non	Non
Nécrose tumorale	Oui	Non	Oui	Oui	Non	Oui	-
Limites d'exérèse : infiltration des berges	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non

RESULTATS

I- PRESENTATION CLINIQUE :

A- AGE ET SEXE :

L'âge de nos patients variait entre 34 et 60 ans avec une moyenne de 40 ans.

En ce qui concerne le sexe, nous avons noté une nette prédominance masculine 5 hommes / 2 femmes : soit un sexe ratio de 0,4.

B- LE DELAI D'HOSPITALISATION :

Le délai entre le début de la symptomatologie et l'hospitalisation était compris entre 1 et 7 mois avec une moyenne de 04 mois.

C- MODE DE REVELATION :

Le maître symptôme de découverte était l'hémorragie digestive, qui a été notée dans 05 cas soit 71,5% des cas, et qui était sous forme de :

- Moeléna dans 4 cas.
- Rectorragies 3 cas.
- Hématémèses 01 cas.

Dans 4 cas l'hémorragie digestive était bien tolérée, alors qu'un seul cas a nécessité une transfusion sanguine de 4 culots globulaires en urgence.

Le deuxième symptôme de révélation était la douleur abdominale isolée chez 02 patients soit 29% des cas, à type de douleur de l'hypochondre gauche, ou épigastralgies, ou associé à une hémorragie digestive dans 2 cas soit 29% des cas.

Dans un seul cas, soit 14%, la maladie était révélée par une distension abdominale secondaire à une masse occupant la totalité de l'hypochondre gauche.

II- EXAMENS COMPLEMENTAIRE :

A- BIOLOGIE :

Dans 3 cas, une anémie hypochrome microcytaire a été retrouvée, avec un taux moyen d'Hb de 10,2 g/dl variant entre 9 et 10,5 g/dl, et la vitesse de sédimentation était accélérée chez un seul patient.

B- ENDOSCOPIE :

La fibroscopie oeso-gastro-duodénale a été effectuée chez 3 patients qui présentaient tous des hématémèses, soit 43% des cas, dont un malade a bénéficié également d'une colonoscopie suite à des rectorragies.

Dans 2 cas la fibroscopie oeso-gastro-duodénale a été concluante, soit 67% des cas, en montrant une tumeur ulcérée sous muqueuse du 2^{ème} duodénum (obs.5), et un processus tumoral sous muqueux ulcéré de la face postérieure du corps de l'estomac (obs.7).

Dans le 3^{ème} cas, ou le patient présentait et des hématémèses et des rectorragies, la fibroscopie oeso-gastro-duodénale et la colonoscopie n'ont pas montré d'anomalie

La biopsie per-endoscopique était réalisée 2 fois et avait confirmée le diagnostic de tumeur stromale dans les 2 cas (obs. 5 et 7).

C- RADIOLOGIE :

1- Echographie :

L'échographie abdominale était pratiquée chez 3 patients soit 43% des cas. Elle a objectivé une masse d'échostructure tissulaire occupant l'hypochondre gauche de 10 x 8 cm dans 1 seul cas.

Les 2 autres examens échographiques n'ont pas montré d'anomalie.

2- Tomodensitométrie :

C'est le seul examen complémentaire qui a été réalisé chez tous les patients (7 fois).

Chez tout les malades, elle a permis de visualiser le processus tumoral, soit une sensibilité de 100%, les aspects observés étaient :

- Une masse liquidienne épigastrique compatible avec un aspect de faux kyste du pancréas dans un cas (obs.2).
- Masse tissulaire hétérogène retrogastrique dans un cas (obs.7).

- Masse au dépend de D2 prenant contraste de 4 x 4 x 4,2 cm dans un cas (obs.5).
- Aspect évoquant une tumeur conjonctive pariétale du grêle dans trois cas (obs.3, 4, et 6).
- Masse tissulaire de 5 cm au dépend de la paroi anorectale dans un cas (obs.1).

3- Opacifications barytées :

- Le transit oeso-gastro- duodéal :
- Le transit oeso-gastro-duodéal a été effectué chez un seul patient soit 14% des cas mais n'a pas montré d'anomalie.
- Le lavement baryte et transit du grêle : non pas été effectués.

4- Angiographie digestive :

Effectuée chez 1 seul patient, elle a été indiquée devant une hématomèse de grande abondance, avec un état de choc hypovolémique, pour localiser le saignement. Elle a montré une image de blush tumoral au niveau d'une branche de division de l'artère mésentérique supérieure probablement en rapport avec une tumeur d'une anse jéjunale.

III- LOCALISATIONS :

Les différents examens complémentaires réalisés ont permis de retrouver une tumeur de l'estomac dans deux cas, une tumeur du duodénum dans un cas, une tumeur jéjunale dans 3 cas, et une tumeur du Rectum dans un cas.

IV- BILAN D'EXTENSION :

Le bilan d'extension clinique et paraclinique était négatif dans tous les cas.

V- LE TRAITEMENT :

A- TRAITEMENT CHIRURGICAL :

L'opérabilité était de 100%.

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 tumeur gastrique 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.7).

- La localisation duodénale avec double localisation au niveau du 2^{ème} et du 3^{ème} duodénums, contractait des adhérences avec le mésocolon transverse et prenait une partie de l'arcade de Riolan du côté droit, le geste réalisé était une résection des deux tumeurs duodénales avec une collerette duodénale, avec résection du Colon transverse d'environ 10 cm dont la vascularisation dépendait de la portion de l'arcade de Riolan prise dans la tumeur (obs.5).
- La localisation jéjunale retrouvée dans 4 cas, dont une tumeur avec double localisation au niveau de la 1^{ère} et la 4^{ème} anses jéjunales, et les 3 autres au niveau de la 1^{ère} anse jéjunale. Dans un cas, la tumeur contractait des adhérences avec le mésentère et la vessie, et dans un autre cas, la tumeur contractait des adhérences avec l'épiploon, les gestes réalisés étaient des résections jéjunales de 5 à 15 cm, emportant ces tumeurs.
- La localisation anorectale, ne contractant aucune adhérence avec les organes de voisinage, a bénéficié d'une résection anorectale emportant la tumeur.
- La taille des tumeurs était entre 6 et 22 cm.
- Aucune extention tumorale à distance n'a été notée.
- Le rétablissement de la continuité digestive était une anastomose termino-terminale, gastro-gastrique pour la tumeur gastrique, jéjuno-jéjunale pour les tumeurs jéjunales, colo-anale pour la tumeur anorectale, et une duodénoplastie sur le siège de la résection tumorale pour la tumeur duodénale.

- Un patient a nécessité une réintervention chirurgicale pour récurrence d'une tumeur jéjunale au niveau du grand épiploon et bénéficié d'une omentectomie partielle emportant la tumeur.

B- TRAITEMENT MEDICAL :

Le traitement médical à base de STI571 (Imatec) a été indiqué chez un seul patient, qui est toujours sous traitement, depuis un mois, à la dose de 400 mg/j.

VI- L'EXAMEN ANATOMOPATHOLOGIQUE :

L'aspect commun retrouvé à l'examen histopathologique des pièces opératoires examinées était celui d'une prolifération fuso-cellulaire, la nature stromale des tumeurs a été confirmée à l'étude immunohisto-chimique à base d'expression de protéine C-Kit.

L'étude histo-pronostique a abouti à 6 tumeurs stromales malignes soit 86%, et une tumeur stromale à potentiel malin incertain (obs.7) (Tableau II).

VII- EVOLUTION :

L'évolution a été précisée chez tous les patients. Dans 5 cas, soit 66,6%, l'évolution était bonne. Deux patients ont présenté une récurrence locale jéjunale et anorectale à respectivement 13 mois et 3 ans, et ont été réopérés pour la cure de la récurrence avec une bonne évolution. Le recul est de 05 à 24 mois.

DISCUSSION

I- DEFINITION :

Les tumeurs stromales digestives (TSD) sont définies comme des tumeurs conjonctives indifférenciées ; prenant naissance dans la paroi gastro-intestinale, le mésentère, l'épiploon et le rétropéritoine ; correspondant à une prolifération tumorale de cellules fusiformes et polygonales dont la différenciation est difficile à apprécier ; exprimant la proto-oncogène c-kit (1, 2). Cette expression de c-kit différencie les TSD des véritables léiomyomes, léiomyosarcome et autres tumeurs mésenchymateuses du tractus gastro-intestinal.

L'aspect histologique des tumeurs stromales digestives est souvent très évocateur, le diagnostic est confirmé par l'immuno-marquage CD34 et CD117 (protéine c-kit) (3).

Il faut noter que 2 à 5% environ des TSD sont de véritables tumeurs stromales malgré la négativité de l'expression de la protéine c-kit et que d'autres tumeurs abdominales exprimant le CD117 ne sont pas forcément des TSD, mais leurs caractères morphologiques les distinguent aisément des TSD (4).

II- HISTORIQUE :

Les tumeurs stromales se développant au niveau du tractus gastro-intestinal, ont fait suite à la description donnée à l'origine par Stout et d'autre auteurs qui les considéraient comme des néoplasmes du muscle

lisse, utilisant les termes de léiomyomes, léiomyosarcomes, léiomyoblastomes et léiomyomes bizarres jusqu'à la fin des années 60 (5, 6). A cette période et au début des années 70, l'utilisation de la microscopie électronique a permis de découvrir que seul un petit nombre de ces tumeurs présentant une différenciation musculaire lisse.

L'introduction de l'immunohistochimie au début des années 80 a mis en évidence le manque de caractéristiques immunophénotypiques de la différenciation musculaire lisse. Ceci a conduit à une classification plus générique : les tumeurs stromales, terme introduit en 1983 par Masur et Clark (7). Les recherches qui ont suivi, ont permis de découvrir que certaines tumeurs stromales gastro-intestinales exprimaient des antigènes de la crête neurale, tels que la protéine S-100 et le neurone spécifique énoïase. Des études complémentaires en microscopie électronique ont mis en évidence une différenciation schwannienne et des neurofilaments axonaux, dénommée plexosarcome par Herrera et al. en 1984 (8) et par la suite la terminologie de tumeur gastro-intestinale du système nerveux autonome (GANT) s'est imposée en 1986 par Walker et al. (9, 10). Quelque années après une nouvelle entité : les tumeurs avec fibres skeinoïdes ou en écheveau a été rapporté par Min et al. (11). Kindbom a évoqué l'hypothèse que les TSD prendraient naissance à partir des cellules de Cajal et a donc suggéré le terme de tumeurs de cellules interstitielles pace-maker (GIPACT) (12) (Tableau IV).

Au début des années 90, il existait une confusion concernant la ligne de différenciation de ces tumeurs stromales. Il est apparu que certaines

étaient myogéniques (muscle lisse), d'autres étaient neuronales, d'autres présentaient une différenciation bidirectionnelle et d'autres encore avaient un phénotype « nul » (43).

Une proportion significative de ces lésions à la fois de type épithélioïde et à cellule fusiforme montrait une immunopositivité pour le CD34 (13), mais dans les quelque années qui ont suivi, il a été démontré que pas plus de 60% à 70% des TSD étaient positives pour le CD34 et que les tumeurs à cellules schwanniennes ainsi qu'une partie des tumeurs musculaires lisses montraient cette même positivité pour le CD34 (6). Cette situation confuse a été résolue à la fin des années 90 par la découverte du rôle central de l'activation du c-kit dans les TSD (14, 15), découverte qui a révolutionné la compréhension et la prise en charge de ces tumeurs.

III- CONCEPT ACTUEL :

Récemment plusieurs études ont fait apparaître des similitudes immunohistochimiques et ultra structurales entre les cellules qui composent les tumeurs stromales digestives et les cellules interstitielles de Cajal faisant ainsi abandonner les hypothèses anciennes d'origine musculaires et nerveuses pures (16, 17, 18, 19).

La cellule interstitielle de Cajal est une cellule fusiforme située de manière diffuse entre et dans les couches circulaire et longitudinale de la musculature interstitielle (16, 19). Elle joue un rôle de pacemaker dans la motricité digestive associée au plexus d'Auerbach.

Sa structure en microscopie électronique est très proche de celle des cellules composant les tumeurs stromales digestives, et elle est la seule cellule du tractus digestif à coexprimer la vimentine et le CD117 (16, 19). Kindblom a ainsi pu développer l'hypothèse d'une tumeur constituée de cellules de Cajal pathologiques et l'a nommée GIPACT (Gastro-Intestinal Pacemaker Cell Tumor) ou tumeur des cellules pacemaker (43).

La 2^{ème} hypothèse est celle d'une cellule indifférenciée primitive pouvant se différencier de façon normale en cellule interstitielle de Cajal et en cellule musculaires et nerveux par une petite proportion de GIST (43, 18), ainsi que le développement de tumeur dans des zones ne comportant pas de cellules interstitielle de Cajal (épiploon et mésentère), se sont les EGIST.

Cette communauté pour le marquage par le CD117 et donc pour l'expression du gène C-KIT suggèrent que les TSD ont comme ligne de différenciation les cellules interstitielles de Cajal.

IV- CLASSIFICATION :

Les TSD ou GIST sont des tumeurs non épithéliales développées aux dépens du tissu conjonctif de la paroi des organes du tube digestif. Elles représentent les trois quarts des tumeurs conjonctives parmi les tumeurs conjonctives différenciées d'origine musculaire lisse, nerveuse, vasculaire et adipeuse. Elles rentrent dans la classification des tumeurs non épithéliales conjonctives de l'Organisation Mondiale de la Santé (20, 16, 21).

Tableau III : Classification histogénétique des tumeurs conjonctives digestives de l'OMS (20).

Tumeurs conjonctives différenciées	Bénignes	Malignes
Tissu musculaire lisse	Léiomyome	Léiomyosacrome
Tissu nerveux	Schwanome Tm. à cellules granuleuses Paragangliome Ganglioneurome	Schwanomosacrome
Tissu vasculaire	Angiome Tumeur glomique Lymphangiome Hémangiopéricytome	Angiosarcromes
Tissu adipeux	Lipome	Liposacrome
Tissu conjonctif commun	Fibronne	Fibrosacrome
Tumeurs indifférenciées ou tumeurs stromales	Cellules fusiformes Cellules rondes (épithéloïdes) Cellules mixtes	
Pseudo-tumeurs	Polype fibro-inflammatoire Granulome éosinophile Névrome	

Tableau IV : Terminologie des tumeurs stromales digestives (22).

(GIST : stromal tumor ; GANT : gastro-intestinal autonomic nerve tumor ;
GIPACT gastrointestinal : gastro-intestinal pacemaker cell tumor).

Année	Dénomination	Acronyme anglo-saxon	Auteurs
	Léiomyomes/léiomyosarcomes		
1960	Tumeurs myoïdes		Martin et al. (18)
1962	Léiomyomes à cellules bizarres/léiomyoblastomes		Stout et al. (9)
1977	Léiomyomes cellulaires		Appelman et al. (19)
1983	Tumeurs stromales du tube digestif	GIST	Masur et al. (7)
1984	Plexomes / plexosarcomes		Herrera et al. (8)
1986	Tumeurs du système nerveux autonome	GANT	Walker et al. (9)
1992	Tumeurs avec fibres en écheveaux	Skeinoid fibers	Min et al. (11)
1998	Tumeurs des cellules interstitielles pace-maker	GIPACT	Kindblom et al. (12)

V- ETHIOPATHOGENIE :

Récemment, plusieurs études ont fait apparaître de similitudes immunohistochimiques et ultrastructurales entre les cellules qui composent les TSD et les cellules interstitielles de Cajal (12, 23, 24). Les cellules de Cajal, qui constituent le système nerveux autonome du tractus digestif sont localisées à l'état normal de façon diffuse entre et dans les couches circulaires et longitudinales de la musculature digestive. Ces cellules jouent un rôle important dans la motricité du tube digestif (activité dite « de pacemaker »), comme cela a été démontré dans la maladie de Hirschprung (43), où une diminution du nombre des cellules de Cajal est présente dans les secteurs pathologiques (25). Elles auraient un précurseur commun avec les myocytes. Les caractéristiques ultrastructurales des cellules interstitielles de Cajal et des TSD regroupent des éléments de différenciation musculaire lisse incomplète et des traits neurogéniques (12, 26).

Les études immunohistochimiques comparant le phénotype des cellules interstitielles de Cajal et celui des TSD ont démontré une forte similitude d'une variété d'antigènes cellulaires (1) ; les cellules tumorales des TSD sont caractérisées par l'expression du marqueur CD34, commun aux cellules de Cajal, et par l'expression du récepteur tyrosine kinase c-kit (CD117) sous une forme mutée et/ou activée. Ces mutations sont de survenue précoce et constituent même peut-être l'événement oncogénétique initial de la maladie (27).

La protéine c-kit est un récepteur transmembranaire à activité tyrosine kinase dont le ligand naturel est le Stem cell factor (SCF). Cette protéine est exprimée par les cellules de Cajal. La liaison protéine c-kit-ligand est responsable d'une activation d'effecteurs intracellulaires impliqués dans des fonctions variées telles que la survie, la prolifération, la différenciation et l'adhésion cellulaire (28). La mutation de la protéine c-kit entraîne une activation spontanée indépendante du SCF et une stimulation permanente des voies de signalisation intracellulaire.

Ces analogies phénotypiques suggèrent que les TSD pourraient dériver des cellules interstitielles de Cajal : pour souligner ce nouveau concept, un nom nouveau a été proposé, celui de GIPACT (pour gastro-intestinal interstitiel pacemaker cell tumors) (29). Cependant, la localisation occasionnelle mais non controversée des TSD hors de la paroi du tractus gastro-intestinal (épiploon, péritoine, et rétropéritoine) soulève des interrogations quant à cette origine et par conséquent l'histogenèse de ces TSD reste sujette à débat (30).

VI- DESCRIPTION CLINIQUE :

A- FREQUENCE ET INCIDENCE :

Les tumeurs stromales représentent l'entité la plus importante au sein des tumeurs mésenchymateuses du tube digestif (31, 32).

La reconnaissance récente de cette entité, rend difficile l'évaluation exacte de sa réelle incidence. On l'estime à moins de 5000 cas/an aux Etats-Unis et à 1000 cas/an en France (33, 34).

Elles représentent environ 10% des sarcomes, moins de 1% des tumeurs malignes du tube digestif et 20% des tumeurs malignes de l'intestin grêle, si l'on exclut les lymphomes (33, 35).

B- AGE ET SEXE :

Les tumeurs stromales digestives surviennent chez les adultes à tout âge, le plus souvent après 50 ans avec un pic de fréquence à 55 ans pour les différentes localisations. Ceci est souligné par la plupart des auteurs (36, 37, 38, 18, 32, 39). Cependant de très rares cas ont été décrits chez des enfants.

Dans notre série, l'âge moyen de survenue se situait aux environs de 40 ans, âge inférieur à ce qui est décrit dans la littérature.

En ce qui concerne le sexe, même si certaines études montrent une légère prédominance masculine, on retiendra que le sexe ratio est voisin de 1 (38, 39).

Dans notre série, nous avons noté une nette prédominance masculine de 5 hommes pour 2 femmes.

C- LOCALISATIONS :

Les tumeurs stromales peuvent se développer sur tout le tube digestif avec une fréquence décroissante de l'estomac vers le rectum. Leur siège se répartit ainsi : l'estomac (60% - 70%), l'intestin grêle (20% - 30%), le colon et le rectum (5% - 10%), la localisation œsophagienne est de 1% (37, 38, 36, 18, 39).

En effet, d'autres localisations primitives extradigestives peuvent se voir mais de façon très rare : grand épiploon, mésentère, rétropéritoine.

Dans notre série, les localisations tumorales étaient gastrique dans un cas, duodénale dans un cas, jéjunale dans 4 cas et rectale dans un cas, et 3 patients d'entre 7 ont été opérés en urgence.

D'autre part, il existe des particularités selon la localisation anatomique (38, 39) :

- Les tumeurs stromales sont rares dans l'œsophage, où la plupart des tumeurs à cellules fusiformes sont des léiomyomes n'exprimant pas le c-kit. Les léiomyomes sont souvent asymptomatiques et surviennent chez des patients plus jeunes (âge moyen : 35 ans). Des léiomyosarcomes de haut grade, exprimant les marqueurs musculaires mais pas le CD117 sont possibles.
- Les tumeurs stromales sont les plus fréquentes des tumeurs mésenchymateuses dans l'estomac. Environ la moitié des tumeurs se développent dans le fundus, 25% dans l'antrum et 20% dans la région pylorique.

- Dans l'intestin grêle, le diagnostic est souvent plus tardif, avec des métastases plus fréquentes au moment du diagnostic. Les tumeurs stromales de l'intestin grêle prédominent au niveau de l'iléon. Dans notre série, les tumeurs stromales du grêle sont tous situées au niveau du jéjunum.
- Les tumeurs stromales du colon et du rectum sont rares.

D- CIRCONSTANCES DE DECOUVERTE :

Les TSD sont souvent asymptomatique, avant que le volume tumoral en lui-même soit responsable de symptômes cliniques et de complication (37, 38, 18, 40).

Elles peuvent être découvertes fortuitement lors d'investigations effectuées pour une autre affection.

Les symptômes les plus fréquents des TSD oesophagiennes sont la dysphagie et la perte de poids. Les TSD gastriques peuvent se révéler par un saignement gastro-intestinal (20 à 50%) ou une masse palpable (25 à 40%) (39). Les tumeurs stromales du grêle apparaissent le plus fréquemment au niveau du jéjunum, puis l'iléon et le duodénum, et elles se manifestent par un saignement, une douleur abdominale, une masse palpable, une occlusion ou une perforation (39). Quant aux TSD rectales, elles se manifestent le plus souvent par des rectorragies ou des douleurs rectales.

Dans notre série, les symptômes les plus fréquents sont :

Une hémorragie digestive, révélatrice dans 71,5% des cas, suivie en règle, d'explorations spécifiques (endoscopie) aboutissant souvent au diagnostic. Sa présence est d'ailleurs un facteur défavorable puisqu'elle est la traduction clinique d'une effraction muqueuse histologique.

Des douleurs abdominales, présentes dans 56% des cas. Elles sont peu spécifiques.

D'autres symptômes peuvent être révélateurs : une altération de l'état général, une dysphagie, un syndrome occlusif, une perforation...

Du fait de leur caractère non spécifique, les symptômes évoluent souvent sur plusieurs mois avant le diagnostic.

E- ASSOCIATION PATHOLOGIQUES :

1- Triade de Carney :

La triade de Carney est une entité rare (une soixantaine de cas depuis sa description en 1977) qui associe des tumeurs stromales gastriques multiples, un chondrome pulmonaire et un paragangliome extra-surrénalien. Elle intéresse les adolescentes et les femmes jeunes, l'âge moyen est de 16,5 ans.

Dans une série de 79 patientes, identifiées par Carney, la majorité présentait une association de deux de ces tumeurs (pouvant survenir de manière métachrone), et une évolution lente (80% des patients étaient vivants avec un recul médian de 20 ans (41, 43, 36).

2- Maladie de Recklinghausen :

La prévalence des GIST dans la maladie de Recklinghausen ou la neurofibromatose type I, est de 25% dans les études autopsiques. Elle est de 5% pour les tumeurs révélées cliniquement. Habituellement, les TSD sont découvertes chez des adultes ayant déjà des lésions cutanées (42, 43).

Les TSD survenant dans le cadre d'une maladie de Recklinghausen n'ont pas de particularités morphologiques mais elles sont souvent multiples et de faible malignité. En pratique la découverte de TSD multiples doit faire rechercher une neurofibromatose chez le malade et sa famille.

3- Formes familiales :

De rares cas familiaux de TSD multiples, ont été décrits. Ils sont le plus souvent liés à une mutation du gène KIT50. Ils se caractérisent par la présence de tumeurs multiples associées à une hyperpigmentation cutanée et muqueuse, un urticaire pigmentaire, une mastocytose systémique et une hyperplasie diffuse des plexus mésentériques du tractus digestif (41, 44, 45, 37).

VII- ETUDE PARACLINIQUE :

A- BIOLOGIE :

Elle n'est pas contributive.

L'anémie chronique en rapport avec un saignement occulte peut être un signe d'appel et révéler une tumeur stromale silencieuse. Un syndrome inflammatoire biologique, une cytolyse et où une choléstase hépatique en cas de lésions hépatiques secondaires, une hyperleucocytose modérée en cas de complication infectieuse tumorale peuvent être observées (43).

B- ENDOSCOPIE :

Elle est souvent réalisée devant l'existence des symptômes que présente le malade, comme l'hémorragie digestive haute, la douleur l'anémie.

En endoscopie, oeso-gastro-duodénale ou colorectale, les TSD apparaissent habituellement sous forme de tumeurs sous-muqueuses, arrondie ; faisant saillie dans la lumière. La lésion est couverte de muqueuse normale, avec parfois une ombilication ou une ulcération. Cependant, l'endoscopie seule ne permet pas de différencier ces lésions d'autres lésions sous-muqueuses (1).

Lorsque la TSD est développée dans l'épaisseur de la paroi ou vers l'extérieur, la paroi peut être normale ou paraître simplement rigidifiée ou encore présenter une voussure, posant le problème de diagnostic différentiel avec une compression extrinsèque (26).

L'endoscopie permet de pratiquer des biopsies lésionnelles et en périphérie, mais la sensibilité des biopsies pour le diagnostic de malignité de ces TSD est peu fiable, car les biopsies sont souvent trop superficielles (46).

Dans notre série la FOGD a aidé au diagnostic dans 2 cas sur 3 soit dans 66,66% des cas, en montrant des tumeurs sous muqueuses ulcérées. Des biopsies endoscopiques ont été réalisées 2 fois, et avaient confirmé le diagnostic de tumeur stromale gastrique et duodénale.

C- ECHOENDOSCOPIE :

Actuellement, l'échoendoscopie joue un rôle décisif dans l'évaluation, le diagnostic et éventuellement la prise en charge des TSD. L'échoendoscopie permet de porter le diagnostic de tumeurs sous-muqueuse en montrant l'existence d'une quatrième couche hypoéchogène (57) correspondant à la musculature et dans une minorité des cas, à partir de la seconde couche hypoéchogène correspondant à la musculature muqueuse (43).

L'échoendoscopie permet de différencier une TSD d'une compression extrinsèque (fig. 11-12) (47). Les constatations échoendoscopiques peuvent être très utiles dans la détection des TSD malignes (1). Chark et al. (43) dans une étude portant sur 35 TSD bénignes et malignes, ont découvert qu'une taille supérieure à 4 cm, des bordures extra-luminales irrégulières, des foyers échogènes et kystiques étaient autant de facteurs indépendants associés à la malignité. Palazzo et al. (49) dans une étude rétrospective portant sur 56 TSD, ont montré que la présence d'espace kystiques et de marges extraluminales irrégulières, étaient des facteurs indépendants prédictifs de malignité. Une taille de 3 cm ou moins, une structure échographique homogène et des marges régulières sont associées à des tumeurs bénignes et la présence simultanée de trois critères a une spécificité de 100% pour les tumeurs bénignes. Malgré ces résultats prometteurs de l'échoendoscopie, l'analyse tissulaire des TSD reste essentielle pour établir le diagnostic et les critères pronostiques de malignité.

L'échoendoscopie permet de guider le geste thérapeutique, et c'est une technique de choix dans la surveillance des malades opérés à la recherche d'une récurrence locale (50).

La sensibilité de la ponction sous échoendoscope pour le diagnostic de malignité des lésions sous-muqueuses est décevante (51).

L'une des nouvelles méthodes peréchoendoscopique de diagnostic cytohistologique des TSD, est la ponction aspiration à l'aiguille fine (Endoscopie ultrasound guided fine needle aspiration ou EUS-FNA). Dans

les échantillons obtenus par cette méthode, l'expression c-kit peut être déterminée. Cependant, l'activité mitotique, importante pour la différenciation entre TDS malignes et bénignes est difficile à évaluer sur ces petits échantillons (52). Ce problème peut être résolu en déterminant le nombre de cellules en cycles à l'aide du Ki-67 permettant une appréciation de l'activité mitotique et de la prolifération cellulaire (53). L'analyse du type des mutations génétiques de c-kit peut également donner des indications quant au pronostic des lésions (64). La biopsie sous EUS utilisant de grosses aiguilles de type true-cut fournit des échantillons plus volumineux permettant de déterminer l'activité mitotique.

Dans notre série, aucun patient n'a bénéficié de cet examen, vu sa non disponibilité à l'hôpital et le niveau socioéconomique bas des patients ne se permettant un tel examen très onéreux.

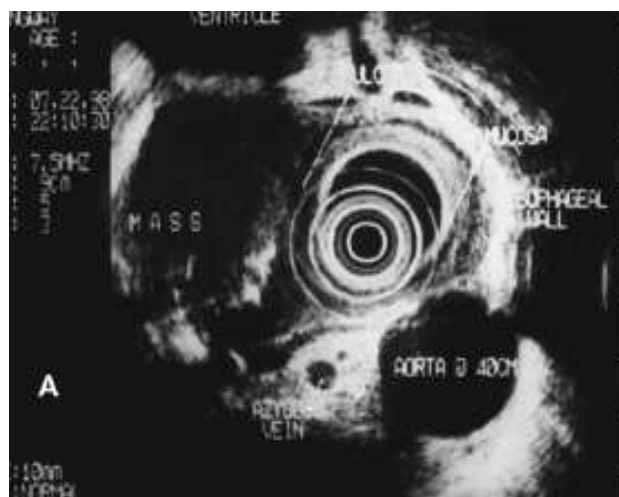


Figure 11 : Image échoendoscopique d'une lésion hypoéchogène développée aux dépens de la paroi oesophagienne.

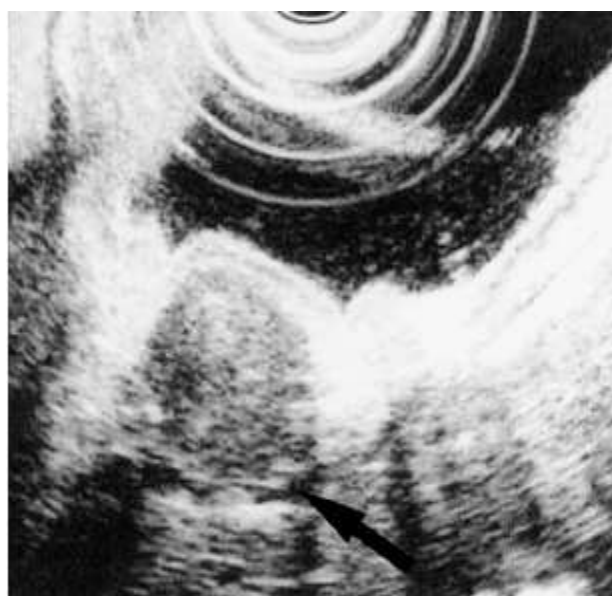


Figure 12 : Image échoendoscopique d'une lésion hypoéchogène développée aux dépens de la 4^{ème} couche hypoéchogène gastrique (47).

D- ECHOGRAPHIE :

Les TSD se présentent le plus souvent comme une masse arrondie de la paroi digestive. Si elle est de grande taille, son volume contraste avec l'absence de ganglion. Plus rarement la masse est mal limitée, multiple, endophytique ou polyploïde (26). L'aspect échographique de la masse est variable selon l'existence ou non d'une communication avec la lumière digestive. Ainsi, le centre de la masse peut être liquidien en cas de nécrose tumorale et hyperéchogène excentré en cas de communication avec le tube digestif (54).

L'échographie permet de faire le bilan d'extension local et régional à la recherche de métastases. Elle permet également de guider les ponctions biopsies pour confirmer le diagnostic (55).

Dans notre série, l'échographie abdominale était concluante dans 1 cas sur 3, soit dans 33,33% des cas, en montrant une masse d'échostructure tissulaire occupant l'hypochondre gauche.

E- TOMODENSITOMETRIE :

L'étude scannographique abdominale, par l'amélioration technique des appareillages et une opacification digestive correcte, vient compléter l'arsenal des examens d'investigation du tube digestif.

Elle permet une étude globale du tube digestif, de sa paroi et de l'atmosphère graisseuse péri-digestive (54, 43, 56, 44).

L'aspect typique d'une tumeur stromale est une masse de taille variable (de quelques centimètres à plusieurs dizaines), de densité tissulaire bien limitée avec un réhaussement en périphérie, un développement endo ou exoluminal et une hétérogénéité de densité reflétant les plages de nécrose et les cavités kystiques.

Dans les formes malignes d'évolution avancée, le scanner permet de mettre en évidence une carcinose péritonéale, un éventuel envahissement d'organes de voisinage, des métastases hépatiques et de l'ascite.

En revanche, la TDM ne peut pas détecter les tumeurs centimétriques et infracentimétriques du fait d'un potentiel réduit de caractérisation des tissus.

Les critères de malignité scannographiques des GIST sont : le volume tumoral, le réhaussement hétérogène, les foyers nécrotiques, et la présence de métastases (60).

Ainsi la tomодensitométrie occupe une place importante, car en plus de son grand intérêt diagnostique, elle nous permet une surveillance post-thérapeutique de nos malades.

F- IMAGERIE PAR RESONNANCE MAGNETIQUE :

Les lésions tumorales apparaissent comme des proliférations assez bien délimitées mais hétérogènes avec des zones nécrotique 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 (43).

G- ARTERIOGRAPHIE HYPERSELECTIVE :

Rarement réalisée, trouve une lésion avec une hyper vascularisation centrale (57).

Dans notre série elle a été effectuée une seule fois, et a montré l'image d'une hypervascularisation tumorale, au niveau d'une branche de division de l'artère mésentérique supérieure.

H- TOGD :

Dans le cas typique, il montre une image lacunaire arrondie et régulière, mais en cas de développement sous muqueux l'image radiologique peut évoquer une compression extrinsèque.

La sensibilité de cet examen est de 70% (61).

Dans notre série il a été effectué 1 seul fois, sans aucune utilité diagnostique.

I- TRANSIT DU GRELE :

Le transit du grêle est l'examen fondamental dans le diagnostic des tumeurs conjonctives du grêle. Cependant, des faux négatifs ont été rapportés dans la littérature en raison du développement sous-séreux de la tumeur (62, 43). La sensibilité de l'examen est améliorée par le double contraste. L'aspect radiologique varie en fonction de l'implantation tumorale dans la paroi et du degré d'invasion des tuniques adjacentes à partir de la couche d'origine (43). Lorsque la tumeur a un développement intraluminal, ce qui est rare, elle se traduit par une image lacunaire arrondie bien limitée, recouverte par les plis de la muqueuse. Ces plis sont étirés et parfois légèrement effacés lorsque la tumeur est volumineuse (43, 55, 63, 64). Une tumeur à développement exoluminal, réalise une empreinte extrinsèque sur l'anse digestive (64). Les tumeurs à développement sous-muqueux ont tendance à effacer les plis normaux et à éroder la muqueuse, responsables ainsi d'une ulcération centrale avec un profond cratère faisant communiquer la tumeur avec la lumière digestive (65, 66, 67). Les tumeurs à développement extraluminal sous-séreux, au stade de nécrose tumorale, peuvent communiquer avec le tube digestif, déterminant une flaque remplie de baryte, suspendue, communiquant avec la lumière digestive par un fin pertuis (68).

J- L'OPACIFICATION COLIQUE :

Le lavement baryté peut être fait par la méthode dite « standard » (situation d'urgence ou patient âgé) ou en double contraste. Ce dernier permet une exploration efficace de l'ensemble du cadre colique, sous réserve d'une préparation satisfaisante du patient et d'une technique correcte.

A l'heure actuelle, l'opacification colique n'est indiquée en première intention que dans les situations suivantes :

- Contre-indication à la coloscopie.
- Suspicion de perforation ou de fistule, on utilise alors un produit hydrosoluble comme la Gastrografine®.
- Suspicion d'obstruction.

K- LA TOMOGRAPHIE PAR EMISSION DE POSITION :

La tomographie par émission de positons ou PET-scan était une méthode sensible et plus précoce pour prédire la réponse au traitement par imatinib (3). Chez les patients répondeurs, des réductions significatives de l'intensité de la fixation du 18-fluoro-2-désoxy-D-glucose étaient observées par cette examen parfois dès la 24^{ème} heure (61). Le PET-Scan reste un outil « scientifique » et non pas un examen de routine. Cette imagerie sophistiquée pourrait être « détrônée » par des techniques radiologiques moins coûteuses, plus faciles et tout aussi informatives comme l'écho-

doppler avec injection de produit de contraste (Sonovue) couplé à un logiciel de perfusion et permettant de prédire rapidement les patients sensible ou résistant à l'imatinib (4). Actuellement, il est surtout utilisé dans les cas difficiles où il existe un doute entre lésion active et cicatricielle (3).

L- L'ENTEROSCOPIE ENTEROSCANNER ET VIDEO-CAPSULE :

L'entéroscopie, l'entéroscanner et la vidéo capsule sont les examens les plus sensibles pour visualiser une tumeur du grêle (33).

M- PONCTION BIOPSIE A L'AIGUILLE FINE :

Les biopsies endoscopiques sont souvent trop superficielles, donc non contributives, car la tumeur se développe dans la sous séreuse et épargne le plus souvent la muqueuse. Dans une étude de Colon et al, seulement 49% des biopsies étaient positives, avant le diagnostic histologique de certitude de la pièce de résection chirurgicale (67).

Vu ces résultats décevants, la ponction-biopsie à l'aiguille fine, ou « fine needle aspiration », guidée par l'échographie, le scanner ou au cours d'une endoscopie, a été proposée en préopératoire.

Pour certains, il n'y aurait pas d'avantage à une telle procédure, car l'exploration abdominale est inévitable et le diagnostic final doit être porté

sur la pièce d'exérèse complète. De plus, la sensibilité de la ponction pour le diagnostic de malignité des lésions sous muqueuses est décevante. Cependant, Ando et al ont montré dans leur étude de 23 cas, qui a comparé les résultats anatomopathologiques de la cytoponction à l'aiguille fine et ceux de la pièce opératoire, que cette technique avec l'étude immuno-histochimique a une place de plus en plus importante pour un apport diagnostique avant l'acte chirurgical (68, 69, 70).

Par contre, pour d'autres auteurs, la biopsie percutanée préopératoire est rarement discutée, en raison de son risque théorique de dissémination néoplasique le long du trajet de l'aiguille.

VIII- ETUDE ANATOMO-PATHOLOGIQUE :

A- ASPECT MACROSCOPIQUE :

La présentation macroscopique des TSD est très variable et dépend essentiellement de la taille qui peut aller de quelques millimètres à plus de 40 centimètres de diamètre.

La plupart des TSD qui sont situées dans l'épaisseur de la paroi digestive, préférentiellement dans la musculuse, ont une tendance à se développer vers la cavité abdominale (32, 37, 38). Elles forment plus rarement une masse polyploïde dans la lumière ; ces aspects exophytiques et endophytiques peuvent être associées, réalisant un aspect en sablier. Parfois, la tumeur siège dans le péritoine dont un fin tractus peut alors la rattacher à la paroi d'un viscère adjacent. C'est le cas de notre observation

N°2 où la tumeur kystique était adhérente à une anse grêlique, ainsi qu'à la vessie, et dont la libération a entraîné une brèche grêlique qui a été suturée en surget.

Les TSD sont généralement bien limitées sans être encapsulées, leur surface est lisse plus ou moins bosselées. A la coupe, elles apparaissent composées d'un tissu fasciculé, encephaloïde, de couleur blanchâtre, elles sont souvent parcourues d'un lacis vasculaire distinct. Une ulcération muqueuse millimétrique peut siéger en regard de la tumeur, de même que des remaniements hémorragiques, nécrotiques ou kystiques surtout si la tumeur est de grande taille.

B- MICROSCOPIE OPTIQUE :

Il existe trois catégories principales de TSD, le type à cellules fusiformes (70%-80%), le type épithélioïde (20%-30%) et le type mixte (moins de 10%). Environ 5% des lésions montrent un stroma myxoïde et quelques cas, en particulier au niveau du grêle, ont des aspects tumoraux faisant évoquer des paragangliomes ou des carcinomes (6). Les tumeurs à cellule fusiformes sont constituées de cellules éosinophiles uniformes avec cytoplasme éosinophile pâle et noyau ovoïde, arrangé en faisceaux courts ou tourbillonnant, aspect histologique trouvé dans toutes nos observations (fig. 13A). Le type épithélioïde est constitué de cellules rondes avec un cytoplasme d'aspect éosinophile ou clair et un noyau ovoïde ou rond (fig. 13B).

Les types mixtes contiennent des zones séparées de cellules fusiformes et de types épithélioïde (fig. 13C). Des remaniements hémorragiques, pseudokystiques ou nécrotiques peuvent être observé surtout quand la tumeur est volumineuse (24). Il y a peu ou pas de corrélation entre l'aspect histologique conventionnel et les résultats de la microscopie électronique et de l'immunohistochimie.

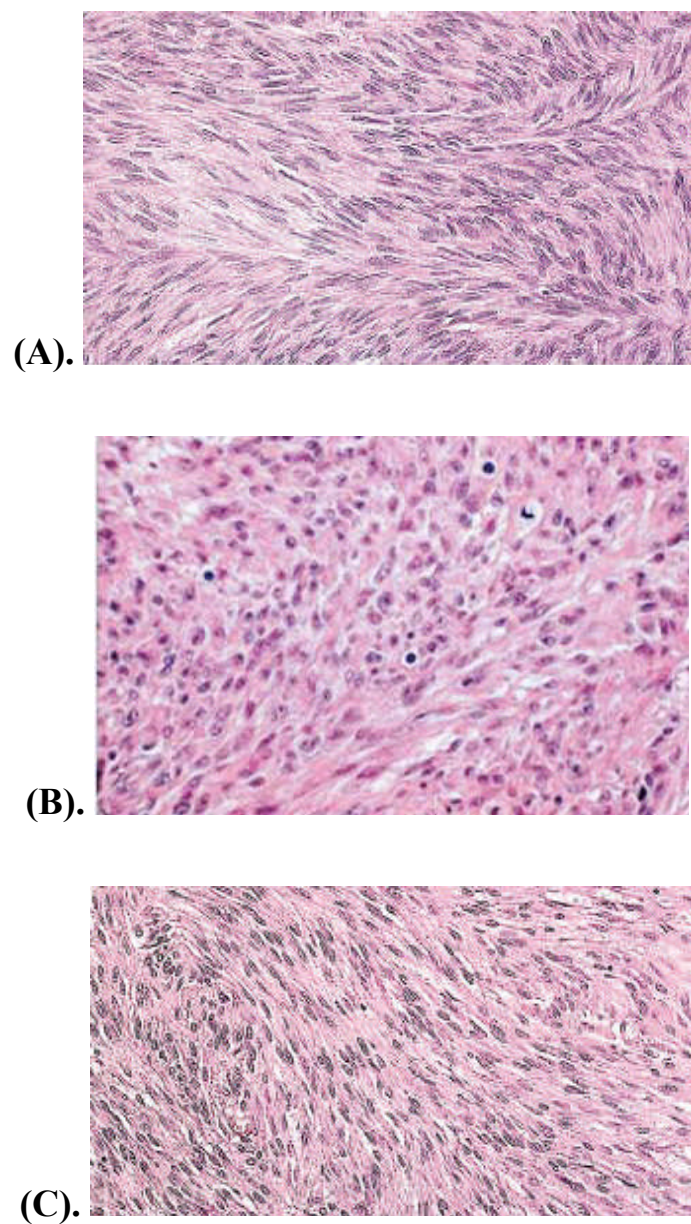


Figure 13 : Aspect microscopique d'une tumeur stromale digestive :
(A) composée de cellules fusiformes. (B) composée de cellules épithéloïde.
(C) composée de zones séparées de cellules fusiformes et de cellules
épithéloïde (9).

C- MICROSCOPIE ELECTRONIQUE :

En règle générale, la majorité des cellules tumorales présentent des caractères de différenciation musculaire lisse incomplète ou ne présentent pas de différenciation particulière (71, 72). 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 (12). Dans 10 à 40% des cas, des caractères ultrastructuraux rappelant la structure des neurones du système nerveux autonome sont au premier plan (11, 12). Des fibres intercellulaires en écheveaux (skeinoid fibers), correspondant aux dépôts intercellulaires éosinophiles notés en microscopie optique, sont parfois présentes (9, 11).

D- IMMUNOHISTOCHIMIE :

L'étude immunohistochimique est indispensable pour établir le diagnostic pour établir le diagnostic exact des TSD. Elle peut employer un large panel des marqueurs incluant obligatoirement le CD34 et le CD117.

La protéine c-kit, également connue sous le CD117, est maintenant reconnue comme marqueur spécifique hautement sensible, des TSD permettant de les différencier des autres tumeurs mésenchymateuses. Elle est positive dans 95% des cas (73, 74) (voir étiopathogénie).

Bien que le CD117 soit utile sur le plan diagnostique, il est important de garder à l'esprit que l'expression de cet antigène se retrouve dans une grande variété de tissus normaux au niveau du tractus gastro-intestinal (cellules interstitielles de Cajal, mastocytes) et en dehors du tractus gastro-intestinal (certaines cellules souches hématopoïétiques positives pour le CD34, mélanocytes, cellules basales de l'épiderme, cellules de Langerhans immatures, glandes mammaires, salivaires, sudoripares, cellules des tubes rénaux, cellules de l'appareil reproducteur, certaines cellules gliales, la cellule précurseur de l'ostéoclaste). Le CD117 peut se trouver également dans une grande variété de tumeurs ce qui a son importance dans le contexte de la pathologie métastatique, surtout lorsque la présentation de ces tumeurs est atypique, pouvant constituer ainsi des pièges diagnostiques : c'est le cas notamment des mélanomes malins dont la localisation digestive peut être révélatrice (30, 75).

A noter que l'utilisation de ce marqueur doit être prudente ; il faut éviter la récupération antigénique en faisant chauffer les échantillons aux micro-ondes car ceci peut donner des résultats faussement positifs et la fixation au Bouin doit être évitée quand une étude cytogénétique par une technique de biologie moléculaire est envisagée (74).

Environ 60% à 70% des TSD sont des CD34 positives (14), une glycoprotéine transmembranaire et un antigène des cellules hématopoïétiques progénitrices retrouvé dans les cellules mésenchymateuses et l'endothélium vasculaire. Plus de 90% des TSD gastriques, oesophagiennes et rectales sont CD34 positives versus 50%

seulement pour les TSD du grêle (89). Les TSD sont négatives pour la desmine (filament intermédiaire spécifique du muscle, lisse ou strié, il joue le rôle de support pour la contraction des myofilaments) et seul un petit groupe de TSD peut exprimer l'actine musculaire lisse (SMA) (exprimée par la cellule musculaire lisse, la cellule myoépithéliale et le myofibroblaste) (14). Les léiomyomes typiquement trouvés au niveau de l'œsophage ont un phénotype desmine et SMA positif, CD117 et CD34 négatif. Les schwannomes se développent habituellement au niveau de l'estomac et sont marqués par la protéine S-100 (PS100 est un marqueur non spécifique exprimé par les cellules d'origine neuroectodermique dont les cellules de Schwann) (1) (tableau VI).

L'immunohistochimie a cependant permis de distinguer récemment certaines entités :

- 1) les tumeurs stromales à fibres skénoïdes sont des tumeurs de petite taille (0,5 à 3 cm), de localisation duodénale ou jéjunale, fortement colorées par le PAS et d'évolution en général bénigne (11) ;
- 2) les tumeurs du système nerveux autonome gastro-intestinal sont des tumeurs de grande taille (7 à 30 cm), de localisation gastrique, duodénale ou jéjunale, d'ultra-structure nerveuse myentérique et d'évolution en général maligne avec récurrence locale ou métastatique (10). La triade de Carney serait

l'association de ce type de tumeur de localisation gastrique, d'un paragangliome extra-surrénalien et d'un chondrome pulmonaire (76, 77) ;

- 3) les tumeurs desmoplasiques à cellules rondes sont des tumeurs de l'enfant ou de l'adulte jeune, de localisation surtout péritonéale, se caractérisant par une intense réaction desmoplasique péritumorale et la co-expression de marqueurs épithéliaux, conjonctivaux, musculaires et neuro-endocrines (78, 79).

A noter qu'il existe une hétérogénéité immunophénotypique des TSD, tant au sein d'une même tumeur qu'entre les tumeurs selon leur siège dans le tube digestif, avec une expression fréquente et focale pour l'actine musculaire lisse (30).

Il faut souligner, une fois de plus, que l'immunohistochimie n'est qu'une technique complémentaire qui doit s'intégrer dans une stratégie diagnostique et dont les résultats doivent être interprétés en fonction du contexte clinique et des données histologiques (78).

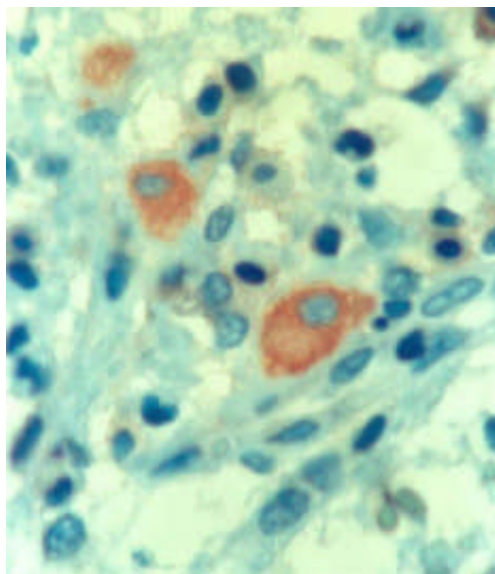


Figure 14 : Marquage immunohistochimique d'une tumeur stromale digestive pour la protéine CD117.

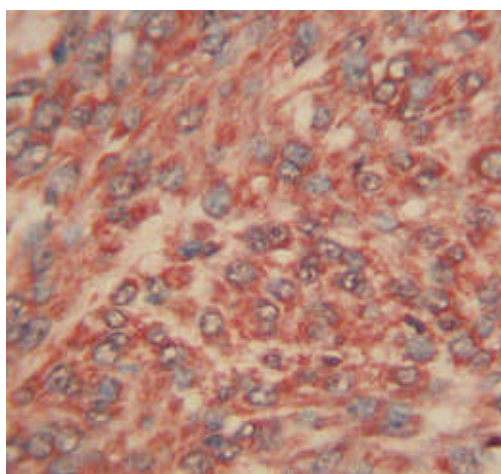


Figure 15 : Marquage immunohistochimique d'une tumeur stromale digestive pour la protéine C-Kit (12).

E- CYTOGENETIQUE :

Le c-kit est un proto-oncogène (un gène pouvant être à l'origine d'une transformation cellulaire cancéreuse, c'est-à-dire un oncogène, mais non activé à l'état basal) (80).

Les mutations oncogènes permettant à la protéine c-kit, dont le gène est situé sur le bras long du chromosome quatre (4q11-q12), de phosphoryler différentes protéines substrats produisant l'activation d'une cascade de transduction de signaux qui contrôlent la prolifération cellulaire, l'apoptose, la chimiotaxie et l'adhésion (80). Les mutations sont les plus souvent situées dans l'exon 11 (domaine cytoplasmique juxta-membranaire), plus rarement dans l'exon 9 (domaine extra cellulaire) et exceptionnellement dans les exons 13 (première partie du domaine de la tyrosine-kinase séparée) et 17 (site phosphotransférase) (81).

De plus, une étude récente a permis de découvrir une activation des mutations de l'oncoprotéine codant du facteur de croissance dérivé des plaquettes dans des TSD sans mutations c-kit, indiquant un mécanisme oncogène alternatif (98), ces mutations sont observées au niveau des exons 12, 14 et 18 (82). Mais dans 5 à 10% des cas il n'y a ni mutation au niveau de la protéine c-kit ni au niveau du PDGFR α (99). D'autres anomalies chromosomiques sur 22q et 24q peuvent favoriser le développement de TSD (83, 84).

Il faut noter que les mutations activatrices sont variées et peuvent correspondre à des insertions, des délétions et/ou des mutations ponctuelles. Elles ont été détectées aussi bien dans les formes sporadiques que familiales de tumeurs stromales (43, 85). Dans un premier temps, les mutations du gène c-kit avaient été rapportées comme étant un facteur prédictif du potentiel de malignité des tumeurs stromales. Les données les plus récentes ont bien montré qu'il s'agissait en fait d'un événement fréquent, et observé très précocement dans les tumeurs de moins de 1 cm de diamètre de découverte fortuite considérées comme « bénignes » (86, 87).

A noter aussi que le type de mutation est un facteur important de prédiction de la réponse tumorale au traitement.

Et enfin pour affirmer formellement un diagnostic de TSD kit négative, il est recommandé de rechercher une mutation des gènes kit et PDGFRa dans des laboratoires experts. En dehors des TSD Kit négative, la recherche de mutations Kit et PDGFRa par une technique de biologie moléculaire reste actuellement une procédure de recherche dans le cadre de projets ou de protocoles thérapeutiques (76).

Tableau V : Corrélation clinico-pathologique des TSD (81).

Type de mutation	Fréquence approximative	Type histologique	Site anatomique
Mutation de la protéine kit	80 - 85%	Prédominance du type fusiforme	
Exon 9	10%		Intestin grêle
Exon 11	60 -70%		
Exon 13	1%		
Exon 17	1%		
Mutation du PDGFR α	5 -10%	Type épithéloïde et type mixte	Estomac
Exon 12	1%		
Exon 14	< 1%		
Exon 18	6%		
Absence de mutation (kit et PDGFR α)	10%	Prédominance du type fusiforme	

IX- PROBLEMES DE DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL **ANATOMAPATHOLOGIQUE :**

C'est l'immunohistochimie des tumeurs stromales gastro-intestinales qui permet actuellement le diagnostic différentiel avec les autres tumeurs du mésenchyme : si le léiomyome, le léiomyosarcome et le schwanome peuvent être difficiles à distinguer des tumeurs stromales en microscopie, l'étude des marqueurs immunologiques de ces différentes tumeurs permet de les classer aisément, puisque les tumeurs stromales sont les seules à exprimer la protéine kit.

Exceptionnellement, lorsque la TSD n'exprime ni le CD117 ni le CD34, l'hybridation génomique comparative peut être utilisée pour étayer le diagnostic de TSD et écarter la possibilité d'un léiomyosarcome.

Un petit nombre d'autres tumeurs peuvent inconstamment exprimer le CD117 comme les mélanomes métastatiques, les sarcomes à cellules claires, les angiosarcomes, les séminomes et les cancers du poumon à petites cellules, mais ils n'entrent pas dans le cadre du diagnostic différentiel des TSD (42,88, 36).

Tableau VI : Diagnostic différentiel en immunohistochimie des TSD (42).

Tumeurs				
	stromales	Léiomyome	Léiomyosarcome	Schwannome
	digestives			
Actine	+/-	+	+	-
Desmine	-	+	+/-	-
NSE	+/-	-	-	+
PS100	-	-	-	+
Vimentine	+	-	+/-	-
CD34	+	-	-	-
CD117	+	-	-	-
	+	-	-	-

X- PRONOSTIC ET FACTEURS PREDICTIFS DE MALIGNITE :

La recherche de facteurs permettant de prédire le comportement de ces tumeurs pose un problème important qui a fait l'objet de nombreuses études anatomo-cliniques (89, 90, 91, 45).

Les critères de malignité reconnus sont tout d'abord cliniques et correspondent au stade de la tumeur au moment du diagnostic :

- Envahissement d'organes de voisinage.
- Récidives locorégionales.
- Apparition de métastases, les métastases ganglionnaire des TSD étant rares (110).

Le diagnostic de malignité ne peut être porté initialement sur ces critères cliniques que dans moins de la moitié des cas. Les récurrences locales, en dehors des extensions mésentériques et péritonéales, surviennent principalement en cas de tumeurs pour lesquelles les marges de récurrences sont macroscopiquement envahies (92).

L'extension tumorale dans notre série, a été notée dans 3 cas, soit dans 43% des cas, cette extension était au niveau :

- Du grand épiploon et la vessie à partir d'une tumeur jéjunale (obs. 2).
- Du mésentère (obs. 4),
- Et le mésocolon transverse, à partir d'une tumeur du 3^{ème} duodénum (obs. 5)

Environ les 2/3 des tumeurs malignes récidivent ou métastasent dans les 2 ans après l'exérèse. Des récidives peuvent néanmoins survenir plus de 10 ans après l'exérèse initiale. Les métastases sont principalement hépatiques et péritonéales (89, 45).

Dans notre série, nous avons noté des récidives locales dans deux cas soit dans 28%, sans métastases, et ce après 1 an à 3 ans après l'exérèse, avec une moyenne de 2 ans.

En dehors de ces circonstances, il est souvent difficile d'établir formellement la bénignité ou la malignité d'une TSD.

De multiples critères ont été utilisés pour évaluer le pronostic d'une TSD. Les critères modernes (index de prolifération, la cytométrie) n'ont pas supplanté les critères histologiques (index mitotique, taille...) qui restent les paramètres les plus discriminants (88, 93, 94).

A- INDEX MITOTIQUE :

Il constitue le critère prédictif le plus important dans la plupart des séries de la littérature (88, 93). Il est généralement mesuré en comptant le nombre de mitoses pour 50 champs à fort grossissement (x 400).

Appelman et Helwing (43) ont proposé de classer les tumeurs stromales du tube digestif en groupes, en fonction du seul index mitotique. Les tumeurs sont considérées comme bénignes lorsque le compte mitotique est inférieur ou égal à 5 mitoses par 50 champs à fort grossissement. Elles sont considérées comme malignes lorsque l'index mitotique est supérieur

ou égal à 20 mitoses par 50 champs. Le pronostic reste indéterminé pour les tumeurs dont l'index mitotique est compris entre ces deux valeurs.

Cependant, son utilisation comme marqueur de la prolifération cellulaire est sujette à des critiques du fait de son manque de reproductibilité d'un observateur à l'autre, de la variation de la taille des champs d'un microscope à l'autre pour un même agrandissement et de sa variabilité en fonction des conditions de fixation, de l'échantillonnage et de la densité cellulaire. De plus, le nombre de champs à analyser (entre 10 et 50 selon les auteurs) et la valeur seuil choisie varient d'un auteur à l'autre (43).

Le compte mitotique varie en plus, en fonction de la localisation tumorale. Les tumeurs stromales du grêle ont une évolution maligne plus fréquente, à taille et index mitotique équivalents à une tumeur de l'estomac.

B- TAILLE DE LA TUMEUR :

Elle constitue aussi un critère important de malignité. Ainsi les tumeurs de moins de 5 cm ne donnent presque jamais de métastases (93, 88, 94). Le terme « faible risque de malignité » semble préférable au terme de tumeur bénigne, les tumeurs de moins de 2 cm du plus grand diamètre, sans mitose visible, ont en effet un très faible risque de développer des métastases, alors que les tumeurs de plus de 5 cm, avec un index mitotique élevé (> 5 mitoses pour 50 champs) métastasent fréquemment.

Dans notre série, la taille de la tumeur varie entre 6 et 22 cm avec une moyenne de 10,42 cm.

L'application conjointe de la taille tumorale et du compte mitotique permet d'évaluer l'agressivité des tumeurs stromales avec une bonne performance (40).

Ces deux critères constituent la base de l'évaluation pronostique.

Tableau VII : La classification histo-pronostique des TSD (95).

(NB : hpf : high power field).

Risque	Taille de la tumeur	Index mitotique
Très faible	< 2 cm	< 5/50 hpf
Faible	2 – 5 cm	< 5/50 hpf
Intermédiaire	< 5 cm	6-10/50 hpf
	5 – 10 cm	< 5/50 hpf
Elevé	> 5 cm	> 10/50 hpf
	> 10 cm	> 5/50 hpf

C- ANTIGENE DE PROLIFERATION CELLULAIRE :

L'antigène de prolifération cellulaire ou « Proliferating Cell Nuclear Antigen » PCNA correspond à une protéine nucléaire de 36 KD, auxiliaire de l'ADN polymérase delta, directement impliquée dans la synthèse de l'ADN (96).

Son expression est maximale durant la fin de la phase G1 et la phase S du cycle cellulaire. Cette protéine peut être identifiée immunohistochimiquement sur des coupes issues de matériel fixé et inclus en paraffine (91, 43).

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 néoplasmes (91).

L'antigène PCNA a été étudié dans plusieurs travaux récents consacrés aux tumeurs stromales du tube digestif.

Dans l'étude de Ghassia et al, l'indice de PCNA intervient significativement sur le pronostic lors de l'étude univariée et sa valeur seuil se situe aux alentours de 0,20 (91). Cependant, lors de l'étude multivariée, cet indice perd toutefois toute signification.

Dans certaines études, l'indice de PCNA constituait un facteur pronostique indépendant dans un modèle multivarié (98).

En effet, malgré des divergences méthodologiques et bien que les paramètres étudiés soient différents dans chacune de ces études multivariées, il semble clair que l'indice de PCNA ne constitue pas un critère pronostique déterminant pour les TSD (91).

D- ATYPIES CYTO-NUCLEAIRES :

Les auteurs ont distingués les formes épithélioïdes ou léiomyoblastomes, des formes à cellules fusiformes.

Selon Appelman et Helwing (43), les formes épithélioïdes auraient un meilleur pronostic que les formes fuso-cellulaires. En fait, il n'est pas exceptionnel de retrouver au sein de la même tumeur les deux types cellulaires associées en proportion variable. Mais un classement dichotomique en deux groupes est apparu difficile à réaliser.

Selon des travaux récents (97, 98, 91), la présence d'un clone aneuploïde évalué par cytométrie en flux ou par analyse d'image pourrait constituer un facteur pronostique important. Cunningham et al (34), ont ainsi montré sur une série de 122 patients que l'aneuploïdie du pic G2M du cycle cellulaire constituait un facteur pronostique indépendant du compte mitotique.

E- AUTRES FACTEURS PRONOSTIQUES :

De nombreux autres critères sont de pronostic défavorable : la nécrose intra-tumorale, la cellularité élevée, la résection incomplète, l'effraction de la muqueuse, les mutations du gène c-kit, l'activité télomérase...(98).

Aucun critère n'étant suffisant à lui seul pour évaluer le pronostic d'une tumeur stromale, l'intégration de plusieurs critères à une classification pronostique est souhaitable.

En fait, la distinction dichotomique entre tumeurs malignes et tumeurs bénignes n'est sans doute pas justifiée en ce qui concerne ces tumeurs (86).

En effet, on peut supposer que l'absence de frontière morphologique nette entre tumeur d'évolution bénigne et tumeur d'évolution maligne traduit un continuum biologique.

Dès lors, toutes ces tumeurs devraient être considérées comme potentiellement malignes.

Cette évolution progressive vers la malignité pourrait correspondre à des événements génétiques itératifs responsables d'une dérégulation de la prolifération cellulaire et d'une apparition de colonnes aneuploïdes.

XI- TRAITEMENT DES TUMEURS STROMALES

DIGESTIVES : (108)

A- MOYENS THERAPEUTIQUES :

1- La chirurgie :

a- Bilan préthérapeutique :

Comprend le Bilan d'extension et le bilan d'opérabilité.

a-1- Le bilan d'extension :

Il comporte :

- Un scanner spiralé abdomino-pelvien en trois temps avec un passage thoracique. C'est l'examen essentiel.
- Une échographie abdominale.
- Une échoendoscopie : qui est généralement réalisée à l'étape

diagnostique dans les TSD de taille limitée du tractus digestif haut ou du rectum.

- Une IRM : notamment en cas de TSD du rectum.
- Un PET-Scan en cas de doute sur une lésion métastatique à la TDM et/ou à l'IRM (53).

a-2- Le bilan d'opérabilité :

Orienté par les antécédents, l'examen clinique et la consultation d'anesthésie.

b- Vois d'abord :

Jusqu'à récemment le traitement de référence des TSD reposait sur l'exérèse chirurgicale par laparotomie. Depuis quelques années se sont développées les exérèses endoscopiques ou par coelio-chirurgie. Le choix de la technique repose essentiellement sur la taille et la localisation de la lésion.

Les tumeurs de petite taille et de localisation accessible notamment celles situées sur la face antérieure de l'estomac peuvent être enlevées par coelioscopie, éventuellement couplée à une endoscopie peropératoire. En cas de localisation sur la face postérieure gastrique, l'abord coelioscopique est possible, mais plus difficile, et reste controversé. La laparotomie par voie médiane garde son poids dans les tumeurs de grande taille ou d'abord coelioscopique difficile.

Dans notre série, tous les patients étaient opérés par laparotomie médiane.

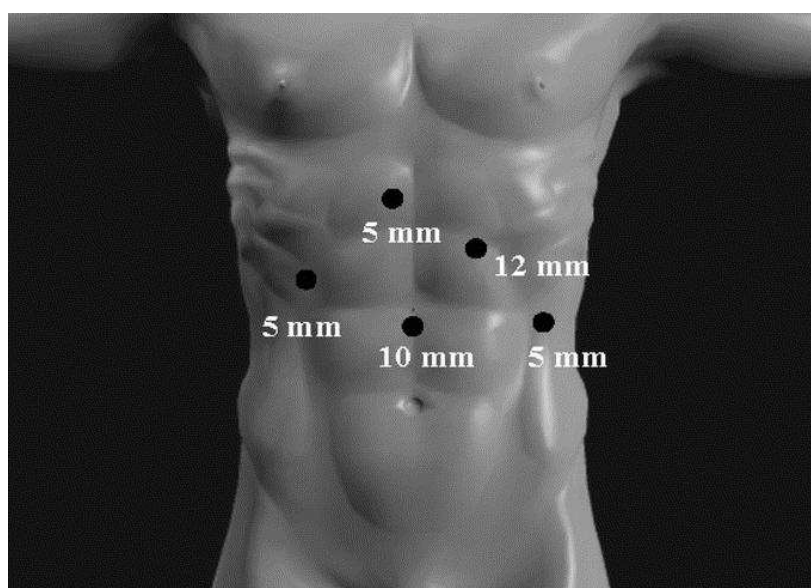


Figure 16 : Orifices de trocart d'une laparoscopie gastrique.

c- Principe :

La résection chirurgicale complète est le seul traitement potentiellement curatif des tumeurs stromales digestives. Même les petites lésions intramurales de moins de deux centimètres doivent être réséquées. Pour prévenir toute dissémination péritonéale, il est essentiel d'éviter une rupture tumorale. Il n'existe pas de consensus sur les marges optimales de résection. Une marge de 1 à 2 cm est considérée comme raisonnable. Il n'est pas démontré que des marges plus importantes apportent un bénéfice supplémentaire (109, 110, 111, 85).

Le curage ganglionnaire n'est pas systématique, car les métastases ganglionnaires sont rares (moins de 10%) et le risque de récurrence ganglionnaire est limité (moins de 5%) (111). Lors d'une laparotomie effectuée en urgence, l'existence d'une tumeur digestive volumineuse sans adénopathie doit faire penser préférentiellement au diagnostic de tumeur stromale. A noter que dans certaines situations l'examen extemporané est indiqué, mais il ne permet pas une évaluation fiable des critères microscopiques tel l'index mitotique, et l'anatomopathologiste ne pourra pas formuler l'histopronostic (43).

2- L'imatinib (glivec®) :

L'imatinib (sous forme de mesilate, anciennement STI 571) est un inhibiteur sélectif de protéines tyrosine kinases, en particulier de c-kit, de c-abl, de bcr-al et du récepteur du PDGF, au niveau de leur site de fixation de l'ATP (124). Ceci a conduit à l'utiliser tout d'abord dans le traitement de la leucémie myéloïde chronique avec des taux de réponses élevés (125).

La justification de l'utilisation de l'imatinib dans les tumeurs stromales digestives est liée à son action inhibitrice de la protéine c-kit activée indépendamment de son ligand (126).

L'imatinib est administré par voie orale (biodisponibilité de 96%) en une prise quotidienne du fait d'une demi-vie longue (18 heures). Les gélules sont dosées à 100 mg. Son métabolisme est hépatique et son élimination essentiellement biliaire. La biotransformation hépatique expose à un risque d'interactions avec les autres médicaments métabolisés par l'isoenzyme CYP3A4 du cytochrome P450 (127). En particulier, l'administration concomitante de paracétamol ou de warfarine est déconseillée.

Depuis août 2000, l'utilisation de L'imatinib révolutionne la prise en charge des tumeurs stromales jusque-là, particulièrement chimiorésistantes et dont le seul traitement potentiellement efficace était la chirurgie.

Les faibles taux de résécabilité des récives dont les médianes de survie, même en résection complète, sont inférieures à 18 mois, et le fait

que les récurrences purement locales ne concernent que le tiers des patients, orientent vers un traitement par Glivec® en première intention dans ces situations.

3- La radio-chimiothérapie :

La radio-chimiothérapie est en général recommandée dans les situations palliatives, mais n'a pas fait la preuve de son efficacité.

B- INDICATIONS THERAPEUTIQUES :

1- Les tumeurs localisées non métastatiques :

Le traitement de choix c'est la résection chirurgicale (1).

Le geste chirurgical dépend du siège de la tumeur. Ainsi, pour une tumeur gastrique, de siège antral, ou fundique, une gastrectomie sans interruption de la continuité digestive est indiquée avec une marge de sécurité. La résection sous coelioscopie peut être envisagée pour réséquer des tumeurs de petite taille et de localisation accessible. Elle nécessite une manipulation prudente du fait du risque d'essaimage (115-116). L'énucléation est à proscrire car elle ne permet d'avoir ni une exérèse transmurale ni une marge de sécurité. Même en cas de volumineuse tumeur, une gastrectomie partielle (fig. 17) est préférable si elle est techniquement possible. En effet, la gastrectomie totale n'apporte pas de bénéfice carcinologique supplémentaire (128).

Pour les tumeurs du grêle, une résection plus ou moins étendue de grêle avec un rétablissement immédiat de la continuité est réalisée. Une duodéno-pancréatectomie céphalique est indiquée en cas de localisation duodénale. Pour la localisation colique et du haut rectum une résection intestinale segmentaire amputant la tumeur est pratiquée. L'amputation abdomino-périnéale est l'intervention de référence des tumeurs du bas rectum, mais pour les petites lésions de bas grade histopronostique une résection transanale peut être discutée (129). Les tumeurs stromales de l'œsophage sont rares (1 à 3%), souvent volumineuses et à potentiel de malignité élevé (32). Contrairement aux léiomyomes, l'exérèse ne peut être réalisée par énucléation sous thoracoscopie. Une oesophagectomie doit être discutée.

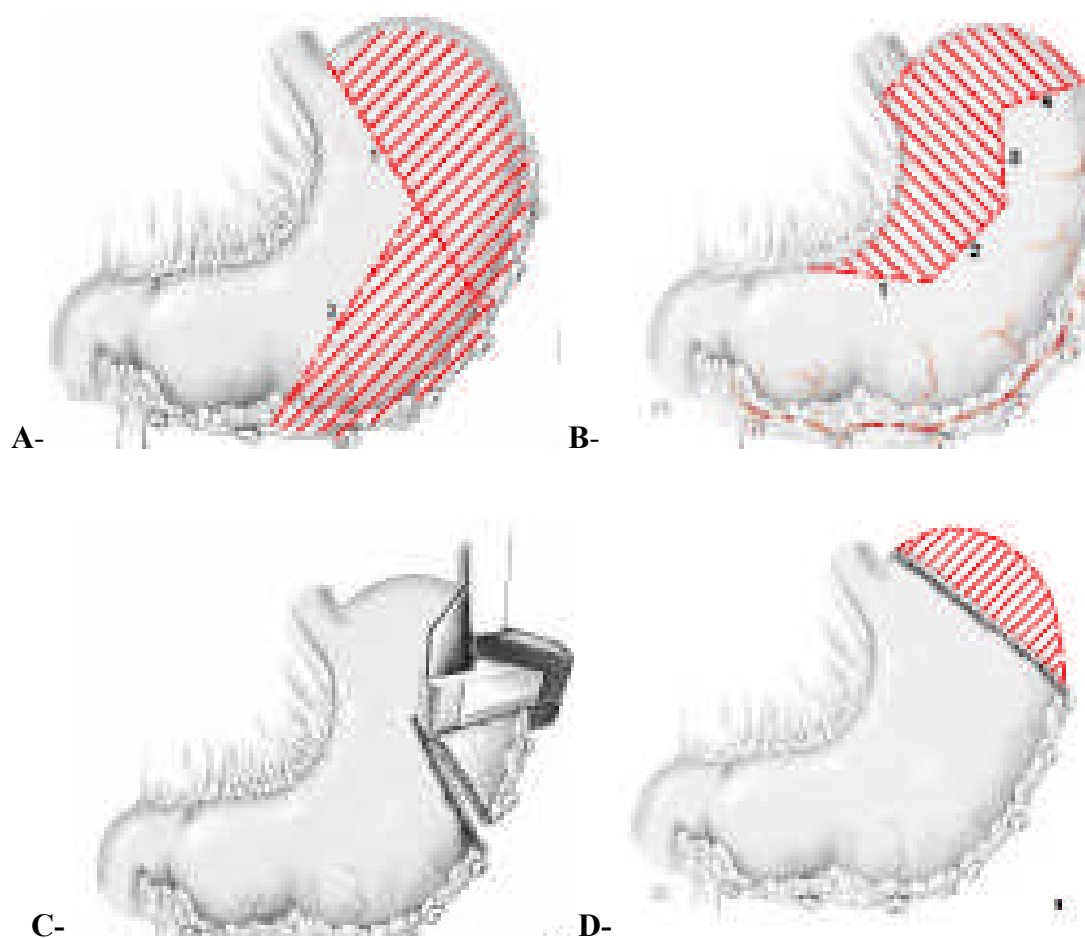


Figure 17 : Gastrectomies atypiques.

A-B : Section de l'estomac par application de quatre coups de pince à section-anastomose linéaire, du cardia à la grosse tubérosité.

C-D : Résection partielle d'une partie du corps gastrique ou du sommet de la grosse tubérosité.

2- Tumeurs métastatiques :

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 (130). Le caractère complet de la chirurgie n'est possible que si on réalise l'exérèse d'un ou plusieurs viscères adjacents envahis. Ces exérèses larges parfois mutilantes ne sont licites que si l'exérèse est complète (108). Cette attitude agressive est à moduler en fonction des organes concernés et du terrain. Cette approche « classique » est actuellement remise en question depuis l'introduction de l'imatinib.

Pour les GIST localement évoluées sans métastases péritonéales ou hépatiques, les critères de résecabilité doivent reposer sur des critères objectifs.

Chez les patients présentant une tumeur localement évoluée non résecable d'emblée, il faut instituer un traitement par Glivec® et discuter un geste chirurgical secondaire dès que la réponse maximale est obtenue. La diminution du volume tumoral peut rendre opérables certains patients inopérables d'emblée et éventuellement permettre un geste d'exérèse qui peut être plus fonctionnelle (131). Les patients doivent être opérés même en cas de réponses complètes (rares) en raison du risque de résistance secondaire (fig. 18).

Pour les tumeurs à extension péritonéales et/ou hépatique, et compte tenu du risque de résistances secondaire et de la rareté des réponses complètes à l'imatinib, on discute secondairement, au moment de la réponse maximale, l'exérèse des reliquats tumoraux péritonéaux et hépatiques (129). Dix à 20% des patients deviennent potentiellement accessibles à une chirurgie d'exérèse secondaire selon les séries (131). Il n'y a actuellement pas de consensus sur l'attitude thérapeutique à adopter sur ces lésions résiduelles (hépatiques et péritonéales) et le bénéfice du geste chirurgical reste à évaluer (fig. 19).

L'équipe du MD Anderson (132) a rapporté une série de 126 patients présentant des GIST non résécables ou métastatiques traités par Glivec[®], dont 17 ont été opérés après un temps moyen de traitement de dix mois. Seize de ces patients ont été mis en rémission complète grâce à une chirurgie macroscopiquement complète. Deux patients (12%) avaient une réponse complète au traitement, 11 (65%) avaient une réponse partielle, trois (18%) n'avaient pas de réponse évidente au traitement et un était en maladie progressive. Dans une étude allemande (129) comportant 51 patients sous Glivec[®] pour des GIST métastatiques, 11 ont pu être opérés. Six métastases hépatiques ont été réséquées et cinq nodules péritonéaux. La majorité des patients présentaient des masses résiduelles encore actives (11/12). Seuls deux patients ont rechuté, mais tous sont en vie après un suivi médian de 50 semaines

En général les meilleures indications de la chirurgie semblent être lorsqu'une exérèse complète paraît possible sur l'imagerie (< 10%) car la majorité des réponses histologiques est limitée à des réponses partielles.

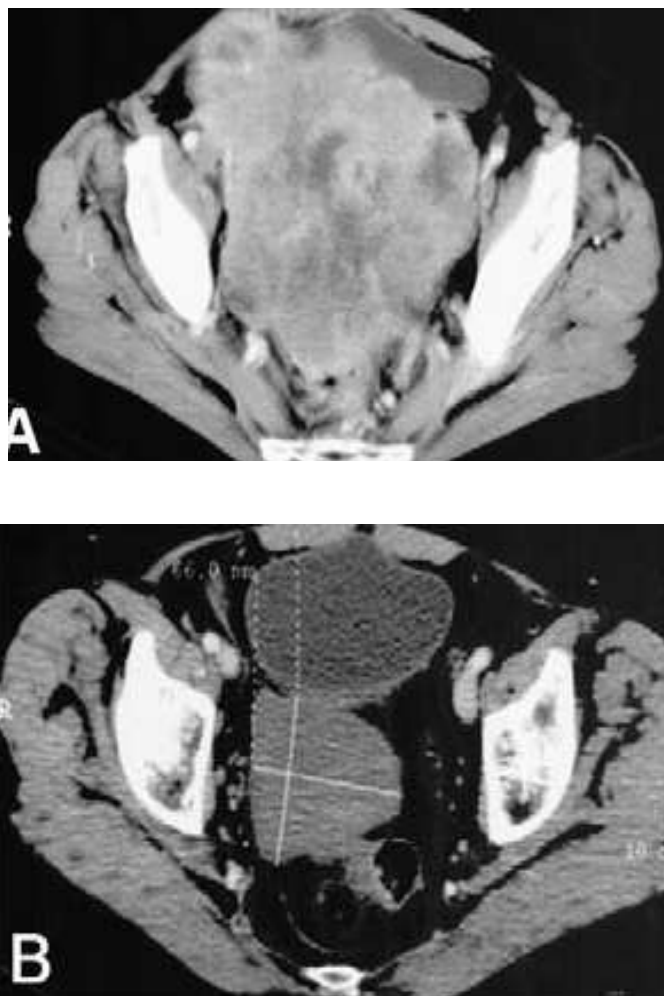


Figure 18 : GIST rectal non résécable d'emblée (A). Réponse objective après huit mois de traitement par Glivec® (B). Le geste était une résection antérieure du rectum avec colectomie postérieure et anastomose coloanale.

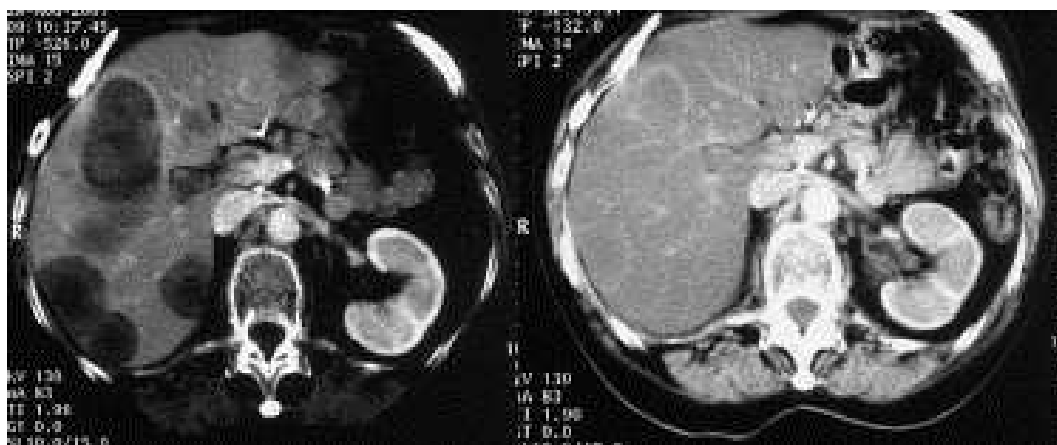


Figure 19 : Métastases hépatiques d'un GIST.

Scanner après 11 mois de traitement par Glivec[®] (129).

3- Les récurrences :

Les récurrences apparaissent chez 40% des patients malgré une exérèse macroscopiquement complète avec une médiane de survenue de l'ordre de deux ans (116). Les taux de résectabilité chutent à moins de 50% dès qu'il s'agit d'une récurrence locale ou de métastases avec des médianes de survie de 12 à 18 mois.

La plupart des récurrences sont intra-abdominales (métastases hépatiques, sarcomatose). Contrairement aux authentiques léiomyosarcomes, les récurrences extra-abdominales sont rares (moins de 15% des patients) et de mauvais pronostic (117).

Les récurrences purement locales ne concernent qu'un tiers des patients. Dans l'étude de Mudén (118), les récurrences locales étaient associées dans la moitié des cas à des métastases et les résections complètes de ces récurrences n'ont été possibles que dans un tiers des cas avec une médiane de survie après chirurgie de 15 mois. Dans cette étude, le seul paramètre déterminant pour la survie était l'intervalle entre la chirurgie initiale et la récurrence. Les plus longues survies étant observées chez les patients porteurs de métastases hépatiques isolées. Il n'y a pas de consensus sur l'attitude à adopter sur les métastases hépatiques. Dans l'étude de Jacques (119), les métastases hépatiques sont le plus souvent multiples et bilobaires (89 et 74% respectivement) et leur résectabilité est de l'ordre de 20%. De Matteo (120) retrouve une amélioration de la survie globale chez les patients dont l'exérèse de métastases hépatiques a été

complète. Bien entendu, ces résultats doivent être interprétés prudemment car il s'agit d'études rétrospectives et les patients opérés sont ceux qui avaient les meilleurs facteurs pronostiques.

Dans notre série, deux patients ont présenté des récidives locales après 13 et 36 mois de la 1^{ère} intervention, et ont bénéficié tous les deux d'une reprise chirurgicale avec résection tumorale. Un patient d'entre eux a été mis sous STI 571 après la résection.

4- Les reprogressions :

Demetri à l'Ecco 2003 (118) différencie les reprogressions de toutes les cibles abdominales « progressions systémiques » et celles qui ne concernent qu'une seule cible « progressions localisées ».

Les progressions « localisées » correspondraient à une résistance partielle au Glivec[®] et représenteraient 50% environ des progressions tumorales par acquisition de nouvelles mutations monoclonales résistantes au Glivec[®] (121). Lorsqu'une seule cible reprogresse (progression « localisée »), des patients ont été opérés de cette cible dans différents centres américains et européens en continuant le Glivec[®] avec des reculs qui dépassent maintenant une année.

Une autre approche intéressante chez les patients développant une résistance secondaire « localisée » consiste à traiter sélectivement les nodules tumoraux échappant au Glivec[®] par des techniques de traitements locorégionaux comme la radiofréquence, notamment au niveau hépatique,

tout en poursuivant le Glivec®. Dileo rapporte neuf patients traités par cette technique (taille des lésions de 27 à 85 mm) qui n'ont pas reprogressé au niveau de la lésion traitée après un suivi médian de 15 mois (121).

Néanmoins, six patients ont développé des progressions tumorales sur d'autres sites non traités. Une meilleure sélection des patients, notamment ceux qui développent un bourgeon charnu au sein d'une lésion nécrotique connue, permettra certainement de mieux définir la place de cette approche thérapeutique intéressante.

Quand la progression est « systémique », la chirurgie est inutile et il est conseillé une augmentation de la dose du Glivec® (600 mg) ou le choix de nouvelles molécules (fig. 20).

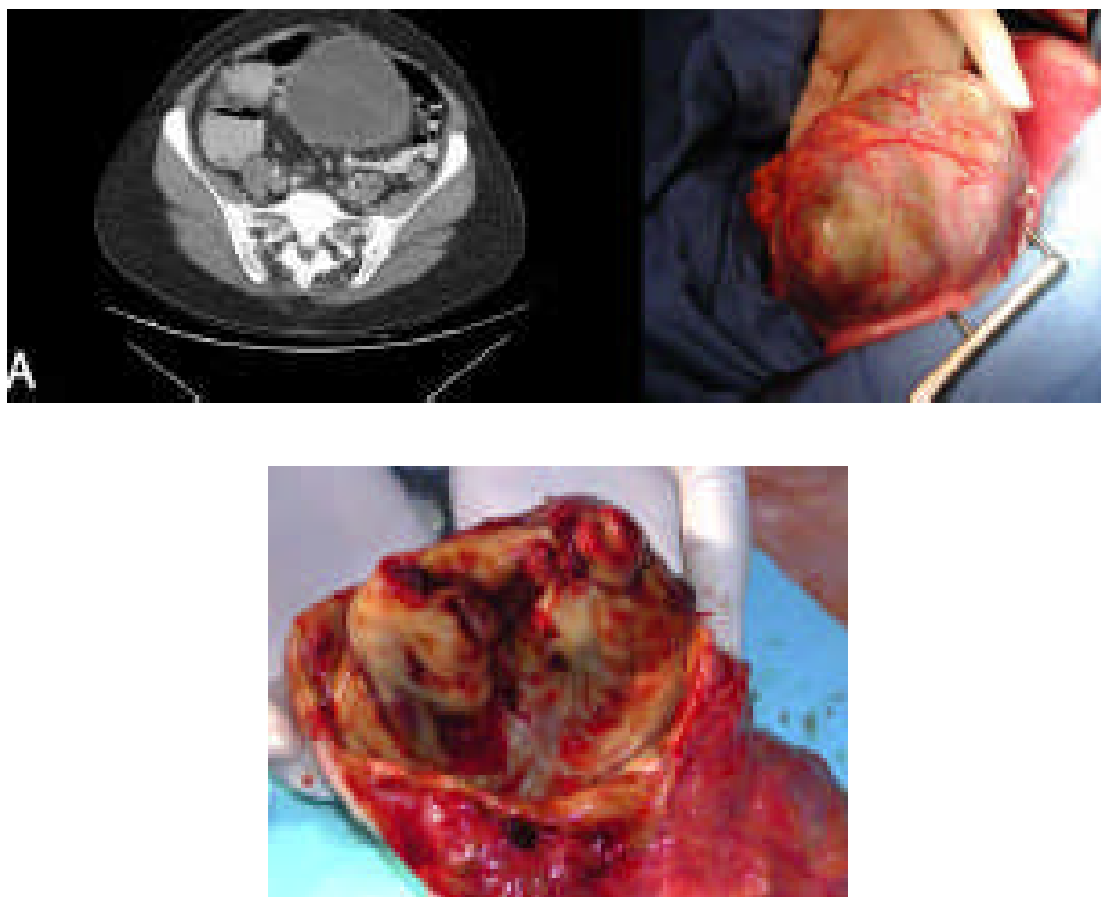


Figure 20 : Masse nécrotique développée sous Glivec®.

La masse est réséquée : on voit le liquide hémorragique
et les vaisseaux sur la paroi.

5- Chimiothérapie et radiothérapie :

a- Traitement adjuvant :

La radiothérapie a été peu évaluée dans les tumeurs stromales, du fait d'un volume tumoral souvent important et de la localisation au contact d'organes qui ne tolèrent que de faibles doses d'irradiation.

Elle a été utilisée en adjuvant dans de petites séries de malades qui avaient des facteurs de mauvais pronostic (envahissement local, marges envahies, rupture tumorale), sans que son intérêt puisse être démontré (124).

Du fait de la faible efficacité de la chimiothérapie en situation palliative, il n'existe pas d'argument justifiant son utilisation en adjuvant après résection d'une tumeur stromale digestive (124).

L'imatinib est désormais testé en situation adjuvante après exérèse d'une tumeur stromale localisée (112). Les modalités des essais ont fait l'objet de discussions, en particulier sur les tumeurs à inclure selon le risque de récurrence (143, 36) et sur la durée du traitement.

Une étude américaine est activée, comparant imatinib versus placebo pendant 2 ans dans le bras témoin, chez des malades ayant une tumeur à haut risque de récurrence. Une étude européenne de l'EORTC doit débuter prochainement permettant probablement aussi l'inclusion de malades ayant un risque intermédiaire de rechute.

b- Traitement des formes avancées ou métastatiques :

b-1- Chimiothérapie systémique :

L'efficacité de la chimiothérapie dans les tumeurs stromales est faible, avec des taux de réponse de 0 à 10% (124). Les données de la littérature sont assez limitées. La plupart des études sont rétrospectives, non comparatives ou comportent de faibles effectifs. De plus la distinction entre tumeurs stromales et sarcomes intra-abdominaux n'a souvent pas été prise en compte. Les taux de réponses sont donc surtout des estimations en considérant que la majorité des léiomyosarcomes étaient en fait des tumeurs stromales.

Les protocoles de chimiothérapies systémiques évalués ont été ceux utilisés dans les sarcomes des tissus mous. Les 3 agents les plus utilisés seuls ou en association dans les sarcomes digestifs sont la doxorubicine, l'ifosfamide et la dacarbazine (43, 125, 126).

Les taux de réponse rapportés dans les études rétrospectives avec les anthracyclines seules ou en association sont inférieurs à 10%. Ce résultat est comparable au taux de 7% de réponse objective dans une étude prospective associant doxorubicine et dacarbazine chez des malades traités pour un sarcome digestif. L'ifosfamide seul ou associé à l'étoposide ou à la doxorubicine n'a aucune efficacité dans les sarcomes digestifs.

Quelques études plus récentes ont distingué tumeurs stromales digestives et léiomyosarcomes (essentiellement non digestifs). Dans une étude de phase II ayant évalué l'association doxorubicine, dacarbazine,

mitomycine C et cisplatine, le taux de réponse était de 4,8% (1/21) pour les tumeurs stromales digestives contre 61% (12/18) pour les léiomyosarcomes surtout utérins (126).

Cette chimiorésistance a été retrouvée dans une série rétrospective récente de 40 malades atteints de tumeur stromale digestive maligne où le taux de réponse objective était de 10% (2 réponses avec la doxorubicine, 1 réponse avec la gemcitabine et une réponse avec une molécule en expérimentation) (127).

Aucune réponse objective n'a été observée dans une autre étude de phase II ayant évalué la gemcitabine chez 17 malades atteints d'une tumeur stromale digestive maligne (112). Il en est de même une étude récente réalisée chez 20 malades traités par ecteinascidin 743 (130).

Compte tenu de ces données, il n'existait aucun standard de chimiothérapie palliative des tumeurs stromales digestives avant l'introduction de l'imatinib.

La chimiorésistance des tumeurs stromales digestives maligne pourrait s'expliquer par une forte expression des protéines de résistance aux anti-cancéreux. Une étude a montré que l'expression de la glycoprotéine-P et de la protéine de résistance multidrogue-1 était supérieure à celle observée dans les léiomyosarcomes (113). L'activation de kit pourrait aussi y contribuer notamment via un signal anti-apoptotique accru (48).

b-2- Chimioembolisation intra-artérielle hépatique :

L'efficacité de la Chimioembolisation intra-artérielle hépatique est mal évaluée dans les métastases hépatiques de tumeurs stromales. Elle a été étudiée dans deux essais de phase II ayant inclus de faibles effectifs de malades atteints de métastases hépatiques isolées et non résécable. La première, réalisée chez 14 malades atteints de sarcome digestif, associait des particules d'éponges de polyvinyle mélangées à du cisplatine, suivies de vinblastine. Le taux de réponse objective était de 70% (après en moyenne 2 séances) et la médiane de survie de 18 mois (43). La seconde plus récente utilisant l'association cisplatine, doxorubicine et mitomycine C ne confirme pas ces résultats en terme de réponse tumorale chez 16 malades dont 11 avaient une tumeur stromale. Le taux de réponse objective était de 13%, et la médiane de survie de 20 mois (130).

c- Radiothérapie :

Elle n'a été utilisée que ponctuellement à visée symptomatique dans des cas de tumeurs fixées, responsables de douleurs ou hémorragies. Les données limitées dont on dispose suggèrent que la radiothérapie est inefficace à visée palliative (108).

C- PRONOSTIC :

1- Résultat de la chirurgie :

Environ 80% des malades sans métastase peuvent bénéficier d'une exérèse complète initiale (112, 44, 113, 115). Il faut noter que seule la chirurgie radicale assure une survie à long terme (136). La majorité des récurrences postopératoires surviennent dans les 5 ans (114). Le risque est maximal dans les 2 premières années, mais des rechutes tardives, plus de 10 ans après la résection, ont été rapportées (116).

D'après des études américaines (108), 80% de résection complète peut être obtenue en 1ère intention, les rechutes en cas de récurrence sont de 100%, la médiane de survie sans récurrence en cas de rechute locale est de 15 mois, la survie à 5 ans après le diagnostic initial est de 45%.

Dans notre série, tous les malades ont bénéficié d'une résection chirurgicale avec 2 cas de récurrences locales après 1 et 3 ans de la première intervention.

2- Résultats du traitement par imatinib :

Le premier cas rapporté d'efficacité de l'imatinib sur une tumeur stromale digestive est celui d'une femme de 50 ans atteinte d'une tumeur gastrique métastatique, multiopérée, et résistante à plusieurs lignes de chimiothérapie (130). Après deux semaines de traitement par imatinib à la dose de 400 mg/j (dose préconisée dans la leucémie myéloïde chronique), la taille des métastases hépatiques avait diminué de moitié. La malade était toujours en réponse partielle et sous traitement avec un recul de 2 ans.

a- L'étude de phase I :

Elle a été réalisée par l'EORTC, chez 36 malades atteints de tumeur stromale digestive en progression clinique et chez 4 malades ayant un autre sarcome n'exprimant pas la protéine c-kit (130). 30 malades avaient des métastases hépatiques, une chimiothérapie préalable avait été administrée chez 24 malades, et une radiothérapie chez quatre. Quatre paliers de dose d'imatinib ont été évalués (400 mg x 1/j ; 300 mg x 2/j ; 400 mg x 2/j, 500 mg x 2/j). Trente-deux malades (89%) atteints de tumeur stromale ont eu une réponse partielle ou une stabilisation, alors que 3 des 4 malades ayant un autre sarcome ont progressé sous traitement. La dose toxique limitante était de 500 mg x 2/j et la dose maximale tolérée 400 mg x 2/j.

Dans notre série, le traitement par imatinib a été indiqué chez 1 seul patients, qu'il viens juste de commencer donc non encore évalué.

b- L'étude de phase II :

Plus récemment (2002) en France. L'étude de phase II multicentrique randomisée américaine a été réalisées chez des malades atteints de tumeurs stromales non résécables ou métastatiques avec au moins une lésion mesurable (132).

Elle a évalué la tolérance et l'efficacité de l'imatinib, administré aux doses de 400 mg/j ou de 600 mg/j. En cas de progression à la dose de 400 mg/j, les malades recevaient 600 mg/j. Cent quarante-sept malades ont été

inclus. 98% des malades avaient été préalablement opérés, 51% traités par chimiothérapie et 15% par radiothérapie. Une réponse partielle a été observée chez 53,7% des malades, une stabilité chez 27,9% et une progression d'emblée chez 13,6% (4,8% des malades n'étaient pas évaluable). Le pourcentage de diminution de la masse tumorale était estimé entre 50% et 96% chez les répondeurs.

Les taux et les durées de réponse n'étaient pas significativement différents dans les 2 groupes de traitement. Le temps médian pour obtenir une réponse était de 13 semaines. Avec une médiane de suivi de 288 jours, 120 malades (81,6%) étaient encore sous traitement. Neuf malades ayant progressé à la dose de 400 mg/j, ont reçu la dose de 600 mg/j entraînant une seule réponse et 2 stabilisations. Ces résultats spectaculaires ont permis l'approbation de Glivec dans les tumeurs stromales aux Etats-Unis, et plus récemment en France.

c- L'étude de phase III :

L'efficacité de l'imatinib est confirmée par 2 essais multicentriques randomisés de phase III récents, dont le but était de comparer l'efficacité à 400 mg/j et à 800 mg/j. Ces études ont inclus plus de 1700 malades, dont 946 dans une étude européenne de l'EORTC (16, 132). Les malades progressifs à 400 mg/j pouvaient ensuite être traités à 800 mg/j. seuls les résultats préliminaires ont été communiqués au congrès américain d'oncologie de 2003.

Dans une analyse intermédiaire de l'étude de l'EORTC (European organization for reasearch and treatment of cancer), le taux de réponse objective était de 50,3% à la dose de 400 mg/j versus 51,1% à la dose de 800 mg/j. La survie sans progression des malades traités à 400 mg était significativement inférieure ($P = 0,012$). Les données ne sont cependant pas matures pour la survie globale dans chaque groupe, et pour estimer l'impact de l'augmentation de dose chez les malades progressifs à 400mg/j.

Globalement, la survie à 1 an était de 90% et la survie sans progression d'environ 70% à 1 an. Les effets secondaires étaient moindres à 400 mg/j, mais sans différence significative entre les deux groupes. L'étude américaine multicentrique a inclus 746 malades, mais les données disponibles sont plus limitées. Avec un suivi médian de 15 mois, il n'existait pas de différence entre les 2 bras pour ce qui concerne le taux de réponse (environ 45%), la survie sans progression (70%) ou globale (85%) à 1 an. La médiane de survie sans progression n'a pas encore été atteinte dans cette étude. Actuellement, la dose quotidienne de 400 mg, qui est celle de l'AMM, reste la dose standard. Globalement, environ 90% des malades tirent bénéfice du traitement par imatinib et 70% des malades sont toujours sous traitement à un an dans les différentes études (134). Le traitement est actuellement administré jusqu'à progression ou toxicité limitante. Un essai français en cours compare traitement continu versus traitement séquentiel (suspension du traitement au bout d'un an).

3- Tolérance de l'imatinib :

Des effets secondaires surviennent chez la majorité des malades, mais le plus souvent d'intensité modérée et régressant au cours du traitement (135, 136).

La tolérance de l'imatinib est dose-dépendante. Les trois effets secondaires les plus fréquents sont les oedèmes, l'asthénie, et les troubles digestifs.

Un œdème périorbitaire et/ou des membre inférieurs survient chez environ trois-quarts des malades. Un traitement diurétique peut être nécessaire.

Des nausées ont été observées chez plus de la moitié des malades, parfois associées à des vomissements, des douleurs abdominales ou un syndrome dyspeptique. Une diarrhée survient chez environ 40% des malades.

Une éruption cutanée a été observée chez environ un tiers des malades, cédant généralement sous anti-histaminiques ou dermo-corticoïdes.

Parmi les autres effets secondaires fréquents, on peut citer les crampes musculaires, les arthralgies et les céphalées. Les cytopénies sont le plus souvent modérées. Elles sont plus marquées lors de l'utilisation de l'imatinib dans la leucémie myéloïde chronique.

Des toxicités plus sévères de grade III-IV sont survenues chez 21% des malades de l'étude de phase II américaine : anémie (2%), neutropénie (4,8%), toxicité hépatique (1,4%), surcharge hydro-sodée majeure (2,1%), et surtout hémorragie digestive souvent d'origine tumorale (5,4%).

Généralement, après interruption du traitement, une reprise est possible à une dose diminuée (300 mg). L'imatinib n'a du être interrompu que chez environ 5% des malades du fait des effets secondaires. Aucun cas d'hyperurcémie ou de syndrome de lyse tumorale n'a été rapporté.

4- Evaluation de la réponse tumorale sous imatinib :

La tomодensitométrie est un examen sensible pour évaluer la réponse tumorale. Si des réponses rapides sont possibles, le délai médian pour observer une réponse objective est de 4 mois.

Des réponses tardives (après 6 mois) ne sont pas rares (135). Le taux de réponse objective est d'environ 50%, mais le taux de réponse complète n'est que de 5%. 30 à 35% des malades sont stables (136). La survie sans progression de ces malades est similaire à celle des répondeurs. Les lésions hépatiques prennent souvent un aspect pseudo-kystique sous traitement. Elles peuvent donc être mieux visibles lors d'une tomодensitométrie ou d'une IRM de contrôle.

Il a été montré que la tomographie par émission de positrons était une méthode sensible et plus précoce pour prédire la réponse au traitement par imatinib (fig. 21). Chez tous les malades répondeurs, la captation du glucose marqué était nettement diminuée dès 24 heures après une prise unique d'imatinib, contrairement aux malades progressifs (135). La tomographie par émission de positrons est souvent presque normale ou montre des anomalies minimales dans les 3 à 6 semaines après le début du

traitement chez environ 80% des malades (137). L'amélioration est corrélée à la survie sans progression (129). Actuellement, le PET scan est surtout utilisée dans les cas difficiles où il existe un doute entre lésion active et cicatricielle. Sa place en pratique mérite à l'avenir d'être précisée. L'écho-doppler pourrait être une alternative qui est en cours d'évaluation.

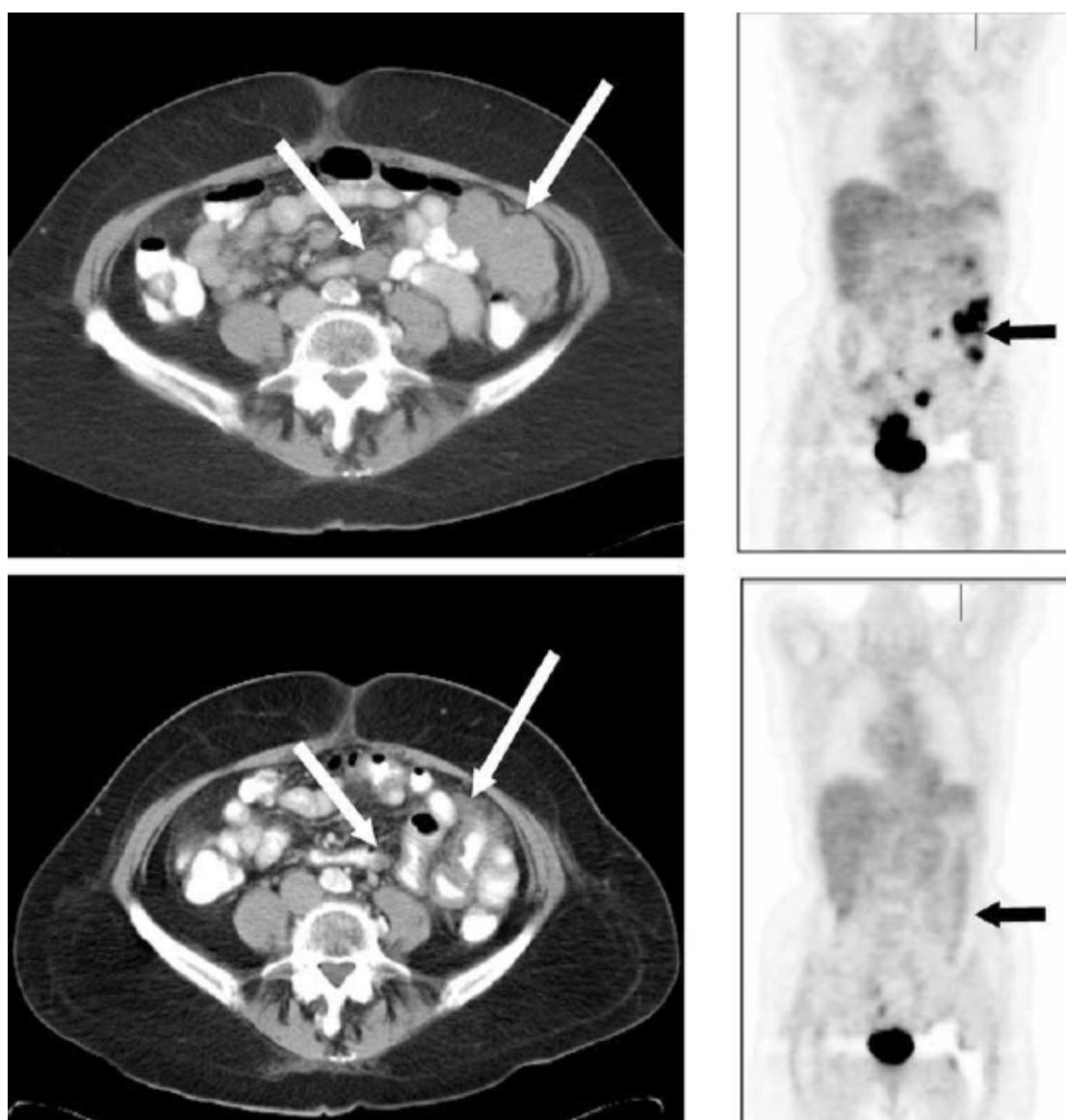


Figure 21 : Image tomographique d'une tumeur à extension péritonéale, avant et après 3 mois de traitement médical.

D- GIST ET IMATINIB :

Evaluation apres cinq ans d'essai therapeutique (resultats d'etudes controlees) (144).

Le temps médian de reprise évolutive sous imatinib est de 2 ans dans 50% des cas. A l'heure actuelle, il n'existe pas clairement de plateau dans les courbes pouvant faire penser que l'imatinib administré seul suffise à « guérir » les patients atteints de GIST avancées. On peut espérer de meilleurs résultats chez les patients ayant été inclus plus tardivement dans les études prospectives, avec des masses tumorales nettement moins évoluées que les premiers.

La survie sans progression à 2 ans est de 47% pour les patients recevant 400 mg/j d'imatinib versus 52% à 800 mg. La dose recommandée d'imatinib reste cependant 400 mg par jour en première intention et de 800 mg en cas de progression tumorale.

Les patients ayant développé une progression globale sous 400 mg (environ 60% des patients à ce jour traités à cette dose) ont reçu conformément aux deux protocoles précités la dose quotidienne de 800 mg (cross-over). Un bénéfice clinique (réponse plus stabilisation) est observé chez 33% des patients inclus dans l'étude européenne et 39% dans l'étude américaine démontrant ainsi que la cible tumorale (kit) est encore sensible à l'imatinib en cas de résistance secondaire liée vraisemblablement dans ces cas là à une amplification de la cible et non pas à l'acquisition d'une

nouvelle mutation. Les patients recevant 800 mg d'imatinib après le cross-over ont moins d'effets secondaires que les patients recevant la même dose initialement (patients randomisés d'emblée dans le bras fortes doses), ces effets secondaires nécessitent une réduction de dose dans seulement 25% des cas contre 50% lorsque les patients reçoivent 800 mg initialement. La médiane de survie sans progression est de 3 à 4 mois et 20 à 30% des patients sont toujours sous traitement un an après le cross-over.

L'arrêt de l'imatinib chez certains patients répondeurs entraîne rapidement une reprise tumorale « biologique » bien visualisée sur le PET-Scan. Un effet similaire est observé chez des patients progressant sous imatinib et chez qui un PET-Scan a été effectué dans les 30 jours qui précèdent et dans les 15 jours qui suivent son arrêt. L'arrêt de l'imatinib, même chez les patients dont la tumeur progresse, peut entraîner un « rebond biologique » tumoral défavorable (effet flare-up).

Une approche intéressante chez 20% des patients développant une résistance secondaire par an de traitement consiste à traiter sélectivement les nodules tumoraux échappant à l'imatinib (notion de résistance partielle qui représenterait 50% environ des progressions tumorales par acquisition de nouvelles mutations monoclonales) par des techniques de traitements loco-régionaux comme la radio-fréquence, notamment au niveau hépatique, tout en poursuivant l'imatinib. Une meilleure sélection des patients, notamment ceux qui développent un bourgeon charnu au sein d'une lésion nécrotique connue permettra certainement de mieux définir la place de cette approche thérapeutique intéressante.

Le statut mutationnel des gènes KIT/PDGFRa influence la réponse, les résistances primitives et secondaires à l'imatinib et donc la survie des patients. Plus de 80% de réponses objectives sont observés chez les patients présentant une mutation de l'exon 11 (70% des patients), contre 46% des patients chez qui aucune mutation du gène n'a été détectée (139). Trente pour cent des GIST ne présentant pas de mutations de c-kit présente une mutation du gène PDGFRa soit 4% des patients environ (140).

Certaines mutations du PDGFRa rendent le GIST sensible à l'imatinib, d'autres comme la mutation D842V les rendent totalement résistants. 92% des patients ayant un GIST localement avancé et/ou métastatique présentent donc une mutation de c-kit et de PDGFRa. Le statut mutationnel influence donc également la survie sans progression de ces mêmes patients, significativement plus longue chez les patients ayant une mutation de l'exon 11 du gène c-kit (médiane 687 jours) par rapport aux patients ayant une mutation de l'exon 9 (médiane 187 jours) et à ceux n'ayant aucune mutation de c-kit et de PDGFRa (médiane 82 jours).

Les mécanismes moléculaires pouvant expliquer ces résistances sont en voie d'être élucidés : des biopsies tumorales effectuées chez des patients ayant progressé sous imatinib ont révélé 4 grand types de mécanismes :

- L'acquisition en cours de traitement d'une nouvelle mutation de c-kit (souvent l'exon 17) ou de PDGFRa.
- L'amplification du gène c-kit et donc une hyper expression du récepteur.

- La perte du récepteur avec acquisition d'un autre récepteur tyrosine kinase.
- la réactivation du récepteur c-kit sans cause apparente.

Sur ce plusieurs questions se posent :

Faut-il arrêter l'imatinib chez les patients répondeurs après un an de traitement (80% des cas) ? La réponse est clairement non, au vu des résultats de l'étude BFR14 française qui se posait cette question (240 patients inclus en janvier 2005, 56 patients randomisés à un an). Deux reprises évolutives ont été observées dans le bras thérapeutique : poursuite de l'imatinib versus 19 dans le bras arrêt. L'obtention d'une réponse complète après un an d'imatinib (environ 5% des patients inclus dans toutes les études) ne garantit pas une non reprogression à l'arrêt de l'imatinib. Tous les patients randomisés dans le bras arrêt et n'ayant pas reprogressé, ont été informés des résultats sans toutefois avoir repris de l'imatinib pour la majorité d'entre eux. La réintroduction de l'imatinib en cas de reprise de la progression permet en effet de nouveau d'obtenir une nouvelle rémission.

Faut-il opérer les patients répondeurs sous imatinib malgré la présentation clinique initiale souvent défavorable (métastases hépatiques, sarcomatose ou les deux) ? La réponse est vraisemblablement oui même s'il existe encore trop peu de données exploitables. Seuls 10% des patients pourraient bénéficier de ce genre d'approche. Ce qui est certain, c'est qu'il faut opérer les patients en situation de réponse et non pas de re-progression

(88% de résection complète avec marges saines versus 20% dans le cas contraire) et après un minimum de 6 mois d'imatinib (réponse maximale entre le 6^e et le 12^e mois de traitement). La majorité des patients ont des masses résiduelles encore actives même si la « cellularité » tumorale se réduit. La reprise de l'imatinib semble donc être utile en post-opératoire mais la durée optimale reste à définir. La question de l'intérêt de la chirurgie « adjuvante » va être posée en prospectif dans le cadre d'une étude randomisée coordonnée par le Groupe Sarcome Français.

Quels traitements systémiques peut-on proposer aux patients ayant progressé sous imatinib (progression sous 400 mg puis sous 600/800 mg) ? La chimiothérapie ne semble pas plus efficace après l'utilisation de l'imatinib qu'avant et les associations chimiothérapie/imatinib ne sont encore que très peu analysées même si elles s'avèrent toxiques. Le seul agent ayant démontré une efficacité certaine est le SU11248 de Pfizer (anciennement Sugen). Le SU11248 est un inhibiteur des tyrosines kinases inhibant non seulement c-kit mais également PDGFR, VEGFR et FTL3.

Sur 97 patients, tous progressants (96%) ou intolérants à l'imatinib (4%), 66% des patients ont bénéficié du produit en terme de réponse objective (8%) et de stabilisation (58%). Le temps médian de progression tumorale est de 34 semaines. De façon intéressante, cette efficacité est observée quel que soit le mécanisme de résistance (acquisition d'une nouvelle mutation, deux mutations, PDGFR) à l'imatinib (patients ayant été biopsiés avant la mise en route du SU11248). Une étude de phase III, SU11248 versus placebo, est actuellement en cours d'exploration associée

de façon séquentielle ou concomitante à l'imatinib. Enfin, de très nombreux nouveaux antityrosine-kinases sont en cours de développement dans cette indication à des stades plus ou moins avancés.

L'imatinib va être testé en situation adjuvante dans les GIST de risque intermédiaire et de haut risque de récurrence. L'étude coordonnée par l'EORTC et relayée par le groupe sarcomes nationaux, va inclure 400 patients, la moitié recevant l'imatinib à la dose de 400 mg/j pendant 2 ans et l'autre moitié ne bénéficiant que d'une simple surveillance. Seule une étude de ce type pourra valider l'impact éventuel de l'imatinib dans les GIST localisées réséquées (exérèses de type R0 et R1). Résultats dans quelques années.

E- PERSPECTIVES D'AVENIR :

L'imatinib a transformé la prise en charge et le pronostic des tumeurs stromales à un stade avancé. Néanmoins le recul avec ce traitement est encore limité, et de nombreuses questions restent encore sans réponse. La dose optimale à administrer, la durée du traitement ont fait l'objet d'essais dont les résultats ne sont pas encore disponibles. L'efficacité et la toxicité à plus long terme sont inconnues. Sa place en situation adjuvante et néo-adjuvante est en cours d'évaluation, ainsi que la place de la chirurgie en cas de lésions résiduelles. Les modalités optimales d'évaluation de la réponse tumorale sont à définir. D'autres questions se posent comme l'intérêt pratique des résultats de biologie moléculaire. Une étude récente a ainsi

montré que certaines mutations sur l'exon 11 du gène c-kit étaient associées à des tumeurs gastriques d'évolution lente, alors que les mutations sur l'exon 9 sont associées à une évolution plus défavorable (141). Les réponses à ces questions ne seront disponibles que dans un futur que l'on espère proche.

F- RECOMMANDATIONS ET STRATEGIES
THERAPEUTIQUES POUR UNE BONNE PRISE EN
CHARGE DES GIST (AVIS D'EXPERT) :

L'avènement de l'imatinib dans les GIST permet désormais d'établir des recommandations afin d'optimiser la prise en charge des patients atteints de GIST, compte tenu des connaissances actuelles sur l'imatinib, des données disponibles ou non encore publiées, basées sur l'expérience des investigateurs dans ce domaine, et de la grande variété des présentations cliniques des GIST. Ces recommandations peuvent être les suivantes :

- 1) GIST localisée opérée : chirurgie exclusive, pas de traitement complémentaire.
- 2) GIST localisée opérée : résection de type R0/R1 : pas de traitement complémentaire.
- 3) Inclusion des patients 1) et 2) dans les essais randomisés posant la question de l'intérêt de l'imatinib administré en situation adjuvante en dehors d'essais thérapeutiques prospectifs.

- 4) GIST localement avancée nécessitant un geste fonctionnellement mutilant : imatinib jusqu'à l'obtention d'une réponse optimale (6 et 9 mois d'imatinib à 400 mg/j) et chirurgie de la lésion résiduelle. Poursuite de l'imatinib en post-opératoire pendant au moins un an.
- 5) GIST gastrique localisée avec ulcération muqueuse hémorragique : chirurgie exclusive et 3). Les complications hémorragiques parfois sévères, voire létales, observées dans les études précitées chez des patients présentant ces formes tumorales, imposent la plus grande prudence quant à l'administration de l'imatinib en situation néoadjuvante.
- 6) GIST d'emblée étendue à toute la cavité péritonéale (effraction tumorale, ascite, multiples nodules tumoraux) soit un tableau de sarcomatose ; imatinib. Inclusion éventuelle des patients dans les études posant la double question de l'intérêt d'un geste chirurgical secondaire sur la maladie résiduelle et sur la durée optimale du traitement (randomisation à trois ans chez les patients non progressifs entre arrêt versus poursuite de l'imatinib).
- 7) GIST d'emblée métastatique opérée : il s'agit d'une indication de l'AMM de l'imatinib, même si celui-ci ne peut être proposé qu'au moment de la rechute qui peut être tardive même dans ces situations tumorales défavorables ;

- 8) GIST métastatique avec résidus macroscopiques (exérèse R2) : Imatinib jusqu'à l'obtention d'une réponse maximale et discussion au cas par cas d'un éventuel traitement locorégional (chirurgie, radiofréquence sur lésions métastatiques hépatiques résiduelles). Inclusion éventuelle des patients dans l'étude citée en 6) ;
- 9) GIST de l'estomac ulcérée et d'emblée métastatique : chirurgie de la lésion primitive suivie d'imatinib ; puis voir en 6).
- 10) GIST en rechute : même cas de figure qu'en 8). Tout GIST en rechute, quelle que soit la présentation clinique, quelle que soit la taille tumorale et le nombre de sites tumoraux, rechutera quelle que soit la qualité du geste chirurgical. D'où l'attitude proposée en 8).
- 11) Léiomyosarcome abdomino-pelvien en rechute opéré initialement avant 2000 : tout léiomyosarcome ou sarcome apparenté développé initialement dans la sphère abdomino-pelvienne (y compris chez des patients présentant une masse pelvienne volumineuse attribuée à tort à un léiomyosarcome utérin) et rechutant, est une GIST jusqu'à la preuve du contraire. Il faut demander un dosage immunohistochimique du CD117 soit sur la tumeur primitive, soit sur une métastase opérée ou soit à l'occasion d'une rechute, et ce avant un quelconque geste opératoire.

G- 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 suivi après traitement doit être prolongé (32, 142).

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 récurrences 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.

CONCLUSION

Les tumeurs stromales digestives représentent les tumeurs mésenchymateuses les plus fréquentes du tractus digestif.

Leur symptomatologie est peu spécifique, dominée par l'hémorragie digestive et la douleur abdominale.

L'expression du proto-oncogène C-KIT, un récepteur membranaire à activité tyrosine-kinase est considérée comme caractéristique spécifique des TSD.

L'aspect histologique est souvent évocateur. Le recours à l'immunohistochimie est nécessaire pour obtenir un diagnostic définitif.

Leur évaluation pronostique n'est pas toujours aisée. Les paramètres prédictifs les plus discriminants de malignité sont : la taille de la tumeur et son index mitotique.

L'endoscopie et surtout l'échoendoscopie avec aspiration à l'aiguille fine jouent un rôle important dans le diagnostic et le suivi.

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

La résection chirurgicale est le traitement de choix des tumeurs localisées.

L'imatinib, en tant que nouveauté thérapeutique, est un exemple de thérapie ciblée, (inhibiteur sélectif de la tyrosine-kinase), pour les TSD non résecables et métastatiques.

*L*a survie est liée au caractère complet de la chirurgie.

La surveillance prolongée est nécessaire du fait de la récurrence d'une tumeur ayant un potentiel de malignité réduit.

Outre les modifications radicales dans la prise en charge et le pronostic de ces tumeurs, ce type de traitement ouvre de nouvelles perspectives en oncologie.

RESUMES

RESUME

Classiquement considérées comme rares, les tumeurs stromales digestives forment néanmoins la majorité des tumeurs mésoenchymateuses du tube digestif. Elles s'intègrent dans un nouveau cadre nosologique depuis la découverte de l'expression par les cellules tumorales de la protéine C-KIT.

Notre étude rétrospective porte sur 07 cas de tumeurs stromales digestives, dont un cas de siège gastrique, un cas de siège duodénal, quatre cas de siège jéjunal, et un seul cas de localisation rectale.

L'âge moyen de nos patients était de 40 ans, avec des extrêmes de 34 à 60 ans.

Les hémorragies digestives et les douleurs abdominales constituent le principal mode de révélation.

Le syndrome tumoral était mis en évidence par visualisation directe en endoscopie digestive dans 2 cas, 2 biopsies faites ont permis de confirmer le diagnostic de tumeur stromale, et par imagerie dans presque tous les cas.

La prise en charge thérapeutique consistait dans tous les cas en une résection chirurgicale adaptée à la localisation tumorale et à son extension régionale.

Le traitement médical à base de STI571 était indiqué dans un seul cas, dans le cadre d'une récurrence tumorale.

Le diagnostic a été confirmé par l'étude anatomopathologique de la pièce opératoire : les cellules tumorales prenaient un aspect fusiforme exprimant le CD34 et C-KIT.

Les tumeurs stromales digestives sont des tumeurs développées dans l'épaisseur de la paroi du tube digestif, et sont plus fréquentes au niveau de l'estomac et de l'intestin grêle.

Le diagnostic de certitude des GIST est rarement obtenu à l'étape préopératoire compte tenu du siège profond de ces tumeurs. Cependant, la confirmation du diagnostic repose essentiellement sur l'étude immunohistochimique de la pièce opératoire, en montrant une forte expression des cellules tumorales des marqueurs C-KIT et CD34.

Compte tenu de la difficulté à prédire leur évolution, le terme de GIST de pronostic incertain ou de GIST à risque faible ou élevé de malignité est de plus en plus utilisé.

Le seul traitement efficace est la résection chirurgicale complète. Le développement récent d'inhibiteurs spécifiques et efficaces des tyrosines-kinases (STI571) est un nouvel espoir dans la prise en charge des GIST malignes.

SUMMARY

Classically considered as sparse, the gastrointestinal stromal tumors (GIST) represent the majority of the mesenchymal tumors of the digestive tract. Since the discover of the c-kit protein expressed by tumoral cells, the GIST belong to a new classification of tumors.

Our retrospective study include 7 patients with GIST : the localisation of the GIST was fond at the small intestine in 4 cases, rectum in 1 case stomach in 1 case.

The age of the patients ranges from 34 to 60 years with a men age of 40 years.

Digestive haemorrhage and abdominal pain are the most common symptoms.

The tumoral syndrome is established by endoscopic examination in 2 cases with realisation of biopsies in 2 cases the diagnosis has been confirmed in 2 cases of then.

All of our patients had a medical imaging.

The surgical treatment was indicated for all of patients.

The medical therapy by STI 571 was indicated in 1 case.

The diagnosis was confirmed by anatomopathologic analysis of the resected piece. The tumoral cells are made of spindle cells that express the c-kit and CD34.

The GIST are developed in the wall of digestive tract, they can occur in different regions but they are more common in stomach and small intestine.

The diagnostic of GIST is uncommon before surgery. Nevertheless the confirmation is usually given by immunohistochemic analysis of resected piece.

Typically, the GIST did not express muscular cells or shwann cells markers.

However, the majority of GIST expresses c-kit and CD34 markers.

The evolution and the prognosis of GIST are difficult to predict, there fore we had to use expressions as GIST with uncertain prognosis or GIST with high or low risk of malignancy.

The surgery is the only effective therapy for GIST. However, the development of specific inhibitors of tyrosine-kinases (STI571) is a new hope for treatment of malignant GIST.

ملخص

رغم اعتبارها كلاسيكيا نوعا نادرا من الأورام، تعتبر الأورام السدوية بالجهاز الهضمي النوع الأكثر انتشارا من بين الأورام الملتحمية. إنها تدخل ضمن إطار مرضي مختلف منذ اكتشاف إفراز البروتين C-KIT من طرف خلايا الورم. تتعلق دراستنا بسبع حالات على مستوى المعى الدقيق، حالة على مستوى المستقيم و حالة أخرى على مستوى الإثنا عشري و حالة على مستوى المعدة. متوسط العمر لهذه الحالات هو 40 سنة لطرفين حديين من 34 إلى 60 سنة. يشكل نزيف الجهاز الهضمي و آلام البطن أهم علامات اكتشاف المرض. تم اكتشاف متلازمة ورمية بواسطة التنظير الداخلي عند حالتين، استفادتنا من أخذ عينات مكنت من تأكيد المرض عند كليهما. كل المرضى استفادوا من تقنيات التصوير المقطعي. كان العلاج بالنسبة لمرضانا جراحيا في جل الحالات و ذاك حسب تموضع الورم و امتداده. أما العلاج الطبي الذي يعتمد على المثبط الإنتقالي لتيروسين كيناز STI 571 فقد استعمل في حالة واحدة. ارتكز التشخيص بالأساس على الدراسة النسيجية للقطعة المستأصلة. خلايا الورم هي خلايا مغزلية الشكل تحمل السمتين CD4 و C-KIT. تتطور الأورام السدوية الهضمية في مستوى جدارا الجهاز الهضمي و يمكن أن تتموضع في كل مستويات هذا الجهاز لكنها تبقى أكثر ترددا في منطقة المعدة و المعى الدقيق.

التشخيص النهائي لهذه الناميات يبقى نادرا قبل الجراحة نظرا لتموضعها العميق، و لكن تأكيد التشخيص يتركز أساسا على الدراسة الكيميائية – النسيجية – المناعية للقطعة المستأصلة.

عادة، لا تحمل هذه الأورام السمات الخاصة بخلايا العضل الأملس و خلايا "شفان"، لكنها في المقابل غالبا السمتين CD4 و C-KIT.

مع الأخذ بعين الاعتبار صعوبة توقع تطور هذه الأورام، تستعمل حاليا الألفاظ : أورام سدوية ذات تطور غير معين أو متغير، و أورام سدوية ذات إمكانية تطور حميدة أو خبيثة.

و يبقى العلاج الوحيد الفعال حاليا هو الجراحة لكن التطور الجديد للمثبطات الانتقالية لتيروسين كيناز يشكل أملا جديدا لعلاج النوع الخبيث لهذه الأورام.

BIBLIOGRAPHIE

- 1- **REJCHRT S., TYCOVAVER A., BURES J.**
Tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST).
Acta Andosopica 2005 ; 35 (2) : 195 – 203.
 - 2- **RATEL-SABY S., AH-HOT P., RATOUIS A., BEUZEN F., LANDAU A., FRANCO D ET AL.**
Métastases hépatiques abcédées révélant une tumeur colique stromale.
Gastroenterol Clin Biol 2001 ; 25 (3) : 320 – 321.
 - 3- **LANDI B., LECOMTE T., BERGER A., CELLIER C.**
Traitement des tumeurs stromales digestives.
Gastroenterol Clin Biol 2004 ; 28 : 893 – 901.
 - 4- **LECESNE A.**
Tumeurs stromales-nouveautés épidémiologique et thérapeutiques.
POSTU 2005 : 105 - 110.
 - 5- **STOUT AP.**
Bizarre smooth muscle tumors of the stomach.
Cancer 1962 ; 15 : 400 – 9.
 - 6- **FLETCHER CD., BERMAN JJ., CORLESS C., GORSTEIN F., LASOTA J., ONGLEY BJ, ET AL.**
Diagnosis of gastrointestinal stromal tumors : a consensus approach.
Hum Pathol 2002 ; 33 : 459 – 65.
-

7- MAZUR MT., CLARK HB.

Gastrie stromal tumors, reappraisal of histogenesis.

Am J Surg Pathol 1983 ; 7 : 507 – 19.

8- HERRERA GA., DE MORAES H., GRIZZLE WE., HANG SG.

Malignant small-bowel neoplasm of enteric plexus derivation (plexosarcoma). Light and electron microscopic study confirming the origin of the neoplasm.

Dig Dis Sci 1984 ; 29 : 275 – 84.

9- WALKER P., DVORAK AM.

Gastrointestinal autonomic nerve (GAN) tumor. Ultrastructural evidence for a newly recognized entity.

Arch Pathol Lab Med 1986 ; 110 : 309 -16.

10- LAUWERS GY., ERLANDSON RA., CASPER ES., BRENNAN MF., WOODRUFF JM.

Gastrointestinal autonomic nerve tumors. A clinicopathological, immunohistochemical, and ultrastructural study of 12 cases.

Am J Surg Pathol 1993 ; 17 : 887 – 897.

11- MIN KW.

Small intestinal stromal tumors with skeinoid fibers. Clinicopathological, immunohistochemical and ultrastructural investigations.

Am J Surg Pathol 1992 ; 16 : 145 – 55.

12- KINDBOLOM LG., REMOTTI HE., ALDENBORG F., MEIS-KINDBOM JM.

Gastrointestinal pacemaker cell tumor (GIPACT) : gastrointestinal stromal tumors show phenotypic characteristics of the interstitial cells of Cajal.

Am J Pathol 1998 ; 152 : 1259 – 69.

13- MIETTINEN M., VIROLAINEN M., SARLOMO-RIKALA M.

Gastrointestinal stromal tumors-value of CD34 antigen in their identification and separation from true leiomyomas and schwannomas.

Am J Surg Pathol 1995 ; 19 : 207 – 16.

14- HIROTA S., ISOZAKI K., MORIYAMA Y., HASHIMOTO K., NISHIDA T., ISHIGURO S., ET AL.

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

Science 1982 ; 279 : 577-80.

15- RUBIN BP., FLETCHER JA., FLETCHER CDM.

Molecular insights into the histogenesis and pathogenesis of gastrointestinal stromal tumors.

Int J Surg Pathol 2000 ; 8 : 5-10.

16- DENUE PO.

Les tumeurs stromales gastriques.

Thèse, 2003 ; N° 03-058. Université de Franche-Compte.

17- MOSNIER JF.

Les tumeurs stromales gastrointestinales : du gène au traitement.

Hépatogastro., 2002 ; 9 : 403 – 6.

18- SARLOMO-RIKALA M., KOVATICH AJ., BARUSEVICIUS A., MIETTIEN M.

CD117 : a sensitive marker for gastrointestinal stromal tumors that is more specific than CD34.

Mod. Pathol., 1998 ; 11 (8) : 728 – 734.

19- SIRCAR K., HEWLETT BR., HUIZINGE JD., CHORNEYKO K., BEREZIN I., RIDELL RH.

Interstitial cells of cajal as precursors of gastrointestinal stromal tumors.

Am. J. Surg. Pathol., 1999 ; 23 : 377-389.

20- BEDOSA P.

Les tumeurs stromales du tube digestif.

Ann Pathol., 1997 ; 17 (suppl) : 76 – 78.

21- MIETTINEN M., BLAY JY., SOBIN LH.

Mesenchymal tumors of the stomach, pathology and genetics of tumors of the digestive system.

Lyon : larc. Press, 2000 : 62 – 65.

22- BALATON J. COINDRE J.

Cvikovie F Tumeurs stromales digestives.

Masson, Paris, 2001. Gastroenterol Clin Biol 2001 ; 25 : 473 – 482.

23- SARLOMO-RIKALA M, KOVATICH A, BARUSEVICIUS A, MIETTINEN M.

CD117 : a sensitive marker for gastrointestinal stromal tumors that is more specific than CD34.

Mod Pathol 1998 ; 11 : 728 – 34.

24- FAUSSONE-PELLEGRINI MS., PANTALONE D., CORTESINI C.

Smooth muscle cells, interstitial cells of Cajal and myenteric interrelationships in the human colon.

Acta Anat (Basel) 1990 ; 139 : 31 – 44.

25- HANDRA-LUCA A, NAHON P, FLÉJOU J, MOLAS G, DUBOIS S, SAUVANET A ET AL.

Hétérogénéité immunohistochimique et ultrastructurale des tumeurs stromales digestives.

Gastroenterol Clin Biol 2001 : 664 – 668.

26- DE SAINT AUBIN SOMERHAUSEN N, FLETCHER CDM.

Gastrointestinal stromal tumors : an update.

Sarcoma 1998 ; 2 : 133 – 41.

27- MIETTINEN M., LASOTA J.

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

Pol J Pathol 2003 ; 54 : 3 – 24.

28- LANDI B., LECOMTE T., CELLIER.

Tumeurs stromales digestives.

Hépto-Gastro. 2003 ; 10 (3) : 187 – 96.

29- SCOAZEC J-Y. C-kit et tumeurs « stromales » gastrointestinales : plus qu'un nouveau marqueur.

Ann Path 2000 ; 20 (1) : 91 - 92.

30- GRAADT VAN ROGGEN JF., VAN VELTHUYSEN ML., HOGENDOORN PC.

The istopathological differential diagnosis of gastrointestinal stromal tumours.

J Clin Pathol 2001 ; 54 : 96 – 103.

31- MEINTTINEN M, LASOTA J.

Gastrointestinal stromal tumors : definition, clinical, histological, immunohistochemical, and molecular genetic features and differential diagnosis.

Virchows Arch., 2001 ; 438 : 1 – 12.

32- NISHIDA T., HIROTA S.

Biological and clinical review of stromal tumors in the gastrointestinal tract.

Histol. Histopathol., 2000 ; 15 : 1293 – 1301.

33- LANDI B., LECOMTE T., CELLIER C.

Tumeurs stromales digestives.

Post 'u nantes, Mars 2002.

34- RAY-COQUARD I., LE CESNE A., BLAY JY.

STI571 et tumeurs stromales digestives.

Bull. Cancer, 2001 ; 88 : 661 – 662.

35- TERRIER P., BONVALOT S., EMILLE JF., VANEL D ET AL.

Gist et Glivec.

Odyssée et l'Oncologie. 2001.

36- BALATON AJ., COINDRE JM., CVITROVIC F.

Tumeurs stromales digestives.

Gastroenterologie clinique et biologique, 2001 ; 25 : 473 – 482.

**37- CLERE F., CAROLA E., HALIMI C., DE GRAMONT A.,
BONVALOT S., PANIS Y., CARNOT F.**

Actualités sur les tumeur stromales gastrointestinales : à partir de sept observations de tumeurs maligne.

Rev. Med. Interne, 2002 ; 23 : 499 – 507.

38- EMORY TS., SOBIN LH, LUKES L., LEE DH., O'LEARY TJ.

Prognosis of gastrointestinal smooth-muscle (stromal) tumors :
dependence on anatomic site.

Am. J. Surg. Pathol., 1999 ; 23 : 82 – 87.

39- VU NGUYEN., TAYLOR A.

Gastrointestinal stromale tumors – leiomyoma/leiomyosarcoma.

E medicine specialties-radiology-gastrointestinal, December 2004.

40- PIDHORECKY I., CHENEY RT., KRAYBILL WG., GIBBS JF.

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

Ann. Surg. Oncol., 2000 ; 7 : 705 – 712.

41- SRICKLAND L., LESTON GD., MURO-CACHO CA.

Gastrointestinal stromal tumors.

Cancer Control, 2000 ; 8 : 252 – 261.

**42- STROOBANTS S., GOEMINNE J., SEEGER M.,
DIMITRIJEVIC S., DUPONT P., NUYTS J, ET AL.**

18 FDG-Positron emission tomography for the early prediction of
response in advanced soft tissue sarcoma treated with imatinib
mesylate (Glivec).

Eur. J. Cancer, 2003 ; 39 : 2012 – 20.

43- M. TAMIM, F. ABI.

Thèse sur les tumeurs stromales digestives a propos de 10 cas.

Thèse en Médecine, 2005.

**44- GIULY J., MONGES B., PICAUD R., GIULY D., LEROUX C.,
CAT RN.**

Recklinghausen's disease and gastrointestinal stromal tumors.

Ann Chir., 2002 ; 127 : 477 – 479.

**45- ZOLLER MET., REMBERCK B., ODEN A., SEMUELSSON M.,
ANGEVALL L.**

Malignant and benign tumors in patients with neurofibromatosis type 1 in a defined Swedish population.

Cancer, 1997 ; 79 : 2125 – 2131.

**46- ISOZAKI K., TERRIS B., BELGHITI J., SCHIFFMANN S.,
HIROTA S., VANDERWINDEN JM.**

Germline-activating mutation in the kinase domain of kit gene in familial gastrointestinal stromal tumors.

Am. J. Clin. Pathol., 2000 ; 107 : 1581 – 5.

47- MAEGAME H., HIDUKA E., OTA H, ET AL.

Familial gastrointestinal stromal with hyperpigmentation : association with a germline mutation in the of c-kit gene.

Gastroenterology, 2001 ; 120 : 210 – 215.

48- BREE R., GREEN B.

The gray scale sonographic appearance of intra-abdominal mesenchymal sarcomas.

Radiology 1978 ; 128 : 193 – 7.

49- POEY C., FAJADET P., PAILLE P., MAQUIN P., RAILHAC JJ.

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

Ann Radiol 1989 ; 32 : 298 – 301 P.

50- COHEN K, PETIT T, TEISSIER J ET MERRAN S.

Tumeur stromale digestive.

J Radiol 2004 ; 85 : 1911 – 4.

51- JOSEPH-REINETTE C., VIGUIER J., REGIMBEAU C., DE MURET A., DE CALAN L., DORVAL E.

Tumeur stromale gastrique à cellules géantes multinucléées de type ostéoclastique au cours d'un syndrome de Lynch II.

Gastroenterol Clin Biol 2000 ; 24 : 675 – 678.

52- PALAZZO L., LANDI B.

Aspect échoendoscopique et traitement des tumeurs stromales digestives.

Med Chir Dig 1999 ; 28 : 233 – 235.

53- PALLAZZO L., LANDI B., CELLIER C ET AL.

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

Gut 2000 ; 46 : 88 – 92.

54- FLAMENBAUM M., CHAPUIS C., PEZET D., KEMENY J-L., DARCHA C., CASSAN PH.

Intérêts de l'écho-endoscopie devant une tumeur stromale rectale : à propos d'un cas.

Gastroenterol Clin Biol 2004 ; 28 (6 -7) : 614.

55- WIERSEMA MJ., VILMANN P., GIOVANNINI M., CHANK KJ., WIERSEMA LM.

Endoscopy-guided fine-needle aspiration biopsy : diagnostic accuracy and complication assessment.

Gastroenterology 1997 ; 112 : 1087 – 1095.

56- RADER AE., AVERY A., WAIT CL, MCGREEVEY LS., FAIGEL D., HEINRICH MC.

Fine-needle aspiration biopsy diagnosis of gastrointestinal stromal tumors using morphology, immunocytochemistry, and mutational analysis of c-kit.

Cancer Cytopathol 2001 ; 93 : 269 – 85.

- 57- ANDO N., GOTO H., NIWA Y., HIROOKA Y., OHMIYA N., NAGASAKA T., ET AL.**

The diagnosis of GI stromal tumors with EUS-guided fine needle aspiration with immunohistochemical analysis.

Gastrointest Endosc 2002 ; 55 : 37 – 43.

- 58- DUFENSENE AC., BROCHRIOU-SPLLE., BOUDIAF M., SOYER PH., PELAGE JP., RYMER R.**

Tumeur stromale maligne rectale (léiomyosarcome) : aspects echoendoscopique, tomodensitométrique et corrélation anatopathologique.

J. Radiol., 80 : 303 – 305.

- 59- MIGNON F., JULIE C., IZZILLO R., LUCIANI A., GUICHOUX F., MESUROLLE B., EL HAJAM M., QANADLI SD., CHAGNON S., LACOMBE P.**

Imaging Features of Gastric Stromal Tumors : Radiologic-Pathologic Correlation.

Review of Four Cases. Journal de Radiologie, 2000 ; 81 : 874 – 881.

- 60- BURKILL GJ., BADRAN M., AL MUDERIS O., MEIRION TJ., JUDSON IR., FISHER C., ET AL.**

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

Radiology, 2003 ; 226 : 527 – 532.

61- CAUNEDO A., HERRERIAS JM.

Tumeurs intestinales, quelle stratégie proposer ?

Acta endoscopia 2005 ; 35 (2) : 157 – 165.

62- BARRIER A., HUGUIER M., LEVARD H ET AL.

Tumeurs gastriqueconjonctives. Résultats d'une étude multicentrique.

Chirurgie 1997 ; 26 : 163 – 5.

63- CHERRADI N., MOHAMMADINE E., BELMAHI A.

Les schwannomes digestifs à propos de 12 cas.

Med Chir Dig 1997 ; 26 : 163 – 5.

**64- MEGIBOW A., BALTHAZAR E., HULNICK D., NAIDICH D.,
BOSNIAK M.**

CT evaluation of gastrointestinal leiomyomas and leiomyosarcomas.

AJR 1985 ; 144 : 721 – 3.

65- OLIVA L., DERCHI LE., BIGGI E., CICIO GR.

Echographie du tube digestif.

JEMU 1986 ; 7 : 137 – 44.

**66- DURIEZ R., DALY JP., HALPERI J., LARROQUE P.,
THEYENOT J., PATS B.**

Schwannosarcomes digestifs avec métastases hépatiques : localisations rares traitées par exérèses locale et hépatectomie partielle.

Ann Med Interne 1977 ; 128 : 895 – 7.

- 67- TISSOT E., BERGER F., VALETTE PJ., AYOUN CL., GERMAN J.**

Tumeurs malignes de l'intestin grêle.

Rev Prat 1985 ; 35 : 2495 – 504.

- 68- METGES PJ., DELAHAYE RP., RIGNAULT D ET AL.**

Un schwannosarcome duodénal avec métastases hépatiques.

J. Radiol 1976 ; 57 : 895 – 9.

- 69- HAMZA H., BEN ROMDHANE MH., ALLEGUE M ET AL.**

Les lésions tumorales cavitaires du grêle. Diagnostic radio-échographique. A propos de 4 observations.

J Radiol 1987 ; 68 : 537 – 43.

- 70- CORLESS CL., MC GREEVEY L., HALEY A., TOWN A., HEINRICH MC.**

Kit mutations are common in incidental gastrointestinal stromal tumors one centimeter or less in size.

Am. J. Pathol., 2002 ; 160 : 1564 – 1572.

- 71- ANDO N., GOTO H., NIWA Y., HIROOKA Y., OHMIYA N., NAGASAKA T., ET AL.**

The diagnosis of gastrointestinal stromal tumors with immunohistochemical analysis.

Gastro-Intest. Endosc., 2002 ; 55 : 37 – 43.

72- BOGGINO H., FERNANDEZ M., LOGRONO R.

Cytomorphology of gastrointestinal stromal tumor : diagnostic role of aspiration cytology, core biopsy, and immunochemistry.

Diagn. Cytopathol., 2003 ; 23 : 56 – 160.

73- SEIDAL T., EDVARDSSON H.

Diagnosis of gastrointestinal stromal tumor by fine-needle aspiration biopsy : A cytological and immunocytochemical.

Diagn. Cytopathol., 2002 ; 23 : 397 – 401.

74- LEWIN KJ., APPLEMAN HD.

Tumors of the esophagus and stomach.

Atlas of Tumor Pathology. Third Series Fascicle 18.

75- FRANQUEMONT DW., FRIERSON HF JR.

Muscle differentiation and clinicopathologic features of gastrointestinal stromal tumors.

Am J Surg Pathol 1992 ; 16 : 947 – 54.

76- MIETTINEN M., SOBIN LH., SARLOMO-RIKALA M.

Immunohistochemical spectrum of GISTs at different site and their differential diagnosis with a reference to CD117 (KIT).

Mod Pathol 2000 ; 13 : 1134 – 42.

- 77- BLAY J-Y., BONVALO S., CASALI P., CHOI H., DEBIEC-
RICHTER M., DEI TOS A.P ET AL.**

Consensus meeting for the management of gastrointestinal stromal tumors.
Report of the GIST Consensus Conference of 20-21 March 2004.

- 78- TANIÈRE PH., PONCET G., ATIEH R., SAURIN J-C., HENRY
L., SCOAZEC J-Y.**

Toutes les tumeurs digestives exprimant la protéine c-kit ne sont pas
des tumeurs stromales.

Gastroenterol Clin Biol ; 26 (11) : 1057.

- 79- CARNEY JA., SHEPS SG., GO VLW., GORDON H.**

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

N Engl J Med 1977 ; 296 : 1517 – 1518.

- 80- BRASSIER D.**

Jeune femme de 27 ans admise pour masse abdominale.

J Chir 1988 ; 135 : 133 – 136.

- 81- GERALD WL, MILLER HK, BATTIFORA H ET AL.**

Intra-abdominal desmoplastic small roundcell tumor.

Report of 19 cases of a dinstinctive type of high-grade polyphenotypic
malignancy affecting young individuals.

Am J Surg Pathol 1991; 15 : 499 – 513.

82- BOUDET M-J., DE MESTIER PH.

Les tumeurs stromales du tube digestif.

TSD J Chir 2001 ; 138 (2) : 104 – 108.

83- HRICH MC., RUBIN BP., LONGLEY BJ., ET AL.

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

Hum Pathol 2002 ; 33 : 384 – 95.

84- FLETCHER JA., FLETCHER CD., RUBIN BP., ET AL.

Ke mutation in gastrointestinal stromal tumors : more complex than previously recognized.

Am. J Path 2002 ; 161 : 737 – 8.

85- HEINRICH MC., CORLESS CL., DUENSING A., MEGREEVEY L., CHEN CJ., JOSEPH N, ET AL.

PDEFRA activating mutations in gastrointestinal stromal tumors.

Science 2003 ; 299 : 708 – 10.

86- RUBIN BP.

Gastrointestinal stromal tumours : an update.

Histopathology 2006 ; 48 : 83 – 96.

87- ANDERSSON J., SJOGREN H., MEIS-KINDBLOM JM., ET AL.

The complexite of kit gene mutations and chromosome rearrangement and their clinical correlation in gastrointestinal stromal (pacemaker stromal cell) tumors.

Am J Pathol 2002 ; 160 : 15 – 22.

88- GUNAWAN GD., BERGMANN F., HOER J., ET AL.

Biological ad clinical significance of cytogenetic abnormalities in low-risk and high-risk gastrointestinal tumors.

Hum pathol 2002 ; 33 : 316 – 21.

89- NISHIDA T., HIROTA S.

Biological and clinical review of stromal tumors in the gastrointestinal tract.

Histol Histopathol 2000 ; 438 : 1 – 2.

90- RUBIN BP., SINGER S., TSAO C., DUENSING A., LUX ML., RUIZ R., ET AL.

Kit activation is a ubiquitous feature of gastrointestinal stromal tumors.

Cancer Res 2001 ; 61 : 8118 – 21.

91- CORLESS CL., MCGREEVEY L., HALEY A., TOWN A., HEINRICH MC.

Kit mutations are common in incidental gastrointestinal stromal tumors one centimeter or less in size.

Am J Pathol 2002 ; 160 : 1567 – 72.

- 92- GRAADT VAN ROGGEN JF., VAN VELTHUYSEN ML.,
HOGENDOORN PC.**

The histopathological diagnosis of gastrointestinal stromal tumours.

J. Clin. Pathol., 2001 ; 54 : 94 – 102.

- 93- ARFAOUI D., YACCOUBI M., ELLOUMI H., FRIKHA F.,
MOKNI M., AJMI S.**

Tumours stromales gastrointestinales, Données actuelles.

La Tunisie Médicale, 2003 ; 81 : 907 – 913.

- 94- BEDOSA P.**

Les tumeurs stromales du tube digestif.

Ann Pathol., 1997 ; 17 (suppl) : 76 – 78.

- 95- MIETTINEN M., LASOTA J.**

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

Pol. J. Pathol. 2003 ; 54 : 3 – 24.

- 96- LEIYAMA T., GUO KJ., HASHIMOTO H., DAIMANU Y.,
ENJOJI M.**

A clinicopathologic and immunohistochemical study of gastrointestinal stromal tumors.

Cancer, 1992 ; 69 : 947 – 955.

- 97- CUNNINGHAM RE., FEDERSPIEL BH., MC CARTHY WF., SOBIN LH., O'LEARY TJ.**

Predicting prognosis of gastrointestinal smooth muscle tumors. Role of clinical and histological evaluation, flow cytometry and image.

Am. J. Surg Pathol., 1993 ; 17 : 588 – 594.

- 98- GHNASSIA JP., WAGNER M., VELTENM.**

Les tumeurs stromales du tube digestif : evaluation pronostic que d'une série de 36 cas.

Ann. Pathol., 1996 ; 16 : 27 – 32.

- 99- PLAAT BE., HOLLEMA H., MOLENAAR WM., TORN BROERS GH., PIJPE J., MASTIK MF., ET AL.**

Soft tissue leiomyosarcomas and malignant gastrointestinal stromal tumors : differences in clinical outcome and expression of multidrug resistance proteins.

J. Clin. Oncol., 2000 ; 18 : 3211 – 20.

- 100- SILVERBERG SG.**

Reproducibility of the mitosis count in the histologic diagnosis of smooth muscle tumors of the uterus.

Hum. Pathol., 1976 ; 7 : 451 – 454.

- 101- ABDULKADER I., CAMESELLE TJ., GUDE F ET AL.**

Predictors of malignant behaviour in gastrointestinal stromal tumors : a clinicopathological study of 34 cases.

Eur J. Surg. 2002 ; 168 : 288 – 296.

102- BRAVO R., FRANCK R., BLUNDELL PA., MAC DONALD-BRAVO H.

Cyclin/PCNA is the auxiliary protein of DNA polymerase.

Delta nature, 1987 ; 326 : 507 – 519.

103- AMIN MB., MA CK., LINDEN MD., KUBUS JJ., ZRBO RJ.

Prognostic value of proliferating cell nuclear antigen index in gastric stromal tumors : correlation with mitotic count clinical outcome.

Am. J. Clin. Pathol., 1993 ; 100 : 428 – 432.

104- SBASCHING RJ., CUNNINGHAM RE., SOBIN LH., O'LEARY TJ.

Proliferating – cell nuclear antigen immunocytochemistry in the evaluation of gastrointestinal smooth muscle tumors.

Modern Pathol., 1994 ; 7 : 780 – 783.

105- BONVALOT S., BIOGE V., APARICIO T., LASSER P., ELIAS D., LE CESNE A.

Surgical management of gastrointestinal stromal tumors (GIST) (abstract).

Eur. J. Cancer, 1999 ; 35 : 1079.

106- DEMATTEO RP., HEINRICH MC., EL RIFAI WM., DEMETRI G.

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

Hum. Pathol., 2002 ; 33 : 466 – 77.

107- LEHNERT T.

Gastrointestinal sarcoma (GIST) – a review of surgical management.

Ann. Chir. Gynaecol., 1998 ; 87 : 297 – 305.

108- LANDI B., LECOMTE T., BERGER A., CELLIER C.

Traitement des tumeurs stromales digestives.

E2MED, Masson, Paris 2004.

109- LEHNERT T.

Gastrointeestinal sarcoma (GIST) : a review of surgical management.

Ann Chir gynaccol 1998 ; 87 : 297 – 305.

110- DEMATTEO RP., HEINRICH MC., EL RIFAI WM., DEMETRI G.

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

Hum Pathol 2002 ; 33 : 466 – 77.

111- BALATON AJ.

Tumeurs stromales gastro-intestinale : a consensus approach.

Hum Pathol 2002 ; 33 : 466 – 77.

112- PIDHORESCKY I., RICHRD TC., KRAYBILL WG., GIBBS JF.

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

Ann Surg Oncol 2000 ; 7 (9) : 705 – 712.

**113- CARBONI F., CARLINI M., SCARDAMAGLIA F., SANTORD E,
CASTELLI M., MARANDINO F ET AL.**

Gastrointestinal stromale tumors of the stomach. A ten-year surgical experience.

J Exp Clin Cancer Res 2003 ; 22 (3) : 379 – 384.

**114- JEANSU H., FLETCHER C., DIMITRIJEVIC S.,
SILBERMAN S., ROBERTS P., DEMETRI G.**

Management of malignant gastrointestinal stromal tumours.

Lancet Oncol 2002 ; 3 : 655 – 64.

**115- NG EH., POLLOCK RE., MUNSELL MF., ATKINSON EN.,
ROMSDAHL MM.**

Prognostic factors influencing survival in gastrointestinal leiomyosarcomas. Implications for surgical management and staging.

Ann Surg 1992 ; 215 : 68 – resection for gastrointestinal stromal tumors (GIST) : experience on 25 patients. *World Journal of Surgical Oncology* 2005 ; 3 : 78 – 82.

116- MIETTINEN M., EL RIFAI W., SOBIN HL., LASOTA J.

Evaluation of malignancy and 77.

**117- PIERIE JP, CHOUDRY U, MUZIKANSKY A, YEAP BY,
SOUBA WW, OTT MJ.**

The effect of surgery and grade on outcome of gastrointestinal stromal tumors.

Arch Surg 2001 ; 136 : 383 – 9.

118- BONI L., BENEVENTO A., DIONIGI G., ROVERA F., DIONIGI R.

Surgical prognosis of gastrointestinal stromal tumors : a review.

Hum Pathol 2002 ; 33 : 478 – 83.

**119- DEMATTEO RP., SHAH A., FONG Y., JARNAGIN WR.,
BLUMGART LH., BRENNAN MF.**

Resultats of hepatic resection for sarcoma metastatic to liver.

Ann Surg 2001 ; 234 : 540 – 7.

**120- BAUER TW., HAHN SM., SPITZ FR., KACHUR A.,
GLATSTEIN E., FRAKER DL.**

Preliminary report of photodynamic therapy for intraperitoneal sarcomatosis.

Ann Surg Oncol 2001 ; 8 : 254 – 9.

**121- HENDREN SK., HAHN SM., SPITZ FR., BAUER TW.,
RUBIN SC., ZHU T., ET AL.**

Phase II trial of debulking surgery and photodynamic therapy for disseminated intraperitoneal tumors.

Ann Surg Oncol 2001 ; 8 : 65 – 71.

122- CORMIER JN., PATEL SR., PISTERS PW.

Gastrointestinal stromal tumors : rationale for surgical adjuvant trials with imatinib.

Curr. Oncol. Rep., 2002 ; 4 : 504 – 9.

**123- FLETCHER CD., BERMAN JJ., CORLESS C., GORSTEIN F.,
LASOTA J., LONGLEY BJ ET AL.**

Diagnostic of gastrointestinal stromal tumors : a consensus approach.

Hum. Pathol., 2002 ; 33 : 459 – 65.

124- BLAIR SC., ZALUPSKI MM., BAKER LH.

Ifosfamide and etoposide in the treatment of advanced soft tissue sarcomas.

Am. J. Clin. Oncol., 1994 ; 17 : 480 – 4.

**126- EDMONSON JH, BUCKNER JC, LONG HJ, LOPRINZI CL,
SCHAID DJ.**

Pahse II study of ifosfamide-etoposide-mesna in adults with advanced nonosseous sarcomas.

J. Natl. Cancer Inst., 1989 ; 81 : 863 – 6.

**126- YAO KA., TALAMONTI MS., LANGELLA RL., SCHINDLER
NM., RAO S., SMALL W., JR., ET AL.**

Primary gastrointestinal sarcomas : analysis of prognostic factors and results of surgical management. *Surgery*, 2000 ; 128 : 604 – 12.

127- BOUDET MJ, PH DE MESTIER.

Gastrointestinal stromal tumors.

J. Chir., 2001 ; 138 : 104 – 108.

- 128- BARRIER A., HUGUIER M., LEAVED H., MONTTARIOL T., FAGNIEZ PL., SAUVANET A., Et les associations françaises de recherche en chirurgie.**

Tumeurs gastriques conjonctives, résultat d'une étude multicentrique.

Chirurgie, 1999 ; 124 : 494 – 55.

- 129- EDMONSON JH., MARKS RS., BUCKNER JC., MAHONEY MR.**

Contrast of response to dacarbazine, mitomycin, doxorubicin, and cisplatin (DMAP) plus GM-CSF between patients with advanced malignant gastrointestinal stromal tumors and patients with other advanced leiomyosarcomas.

Cancer Invest., 2002; 20 : 605 – 12.

- 130- GOSS G., MERRIAM P., MANOLA J., SINGER S., FLETCHER C., DEMETRI G.**

Clinical and pathological characteristics of gastrointestinal stromal tumors (abstract).

Proc. ASCO. 2000 ; 19 : 2203.

- 131- PATEL SR., GANDHI V., JENKINS J., PAPADOPOLOUS N., BURGESS MA., PLAGER C., ET AL.**

Phase II clinical investigation of gemcitabine in advanced soft tissue sarcomas and window evaluation of dose rate on gemcitabine triphosphate accumulation.

J. Clin. Oncol., 2001 ; 19 : 34.

**132- RYAN DP., PUCHALSKI T., SUPKO JG., HARMON D., MAKI R.,
GARCIA-CARBONERO R., ET AL.**

A phase II and pharmacokinetic study of ecteinascidin 743 in patients with gastrointestinal stromal tumors.

Oncologist, 2002 ; 7 : 531 – 8.

**133- RAJAN DK., SOULEN MC., CLARK TW., BAUM RA.,
HASKAL ZJ., SHLANSKY-GOLDBERG RD., ET AL.**

Sarcomas metastatic to the liver : response and survival after cisplatin, doxorubicin, mitomycin-C, Ethiodol, and polyvinyl alcohol chemoembolization.

J. Vasc. Interv. Radiol., 2001 ; 12 : 187- 93.

**134- DRUKER BJ., TALPAZ M., RESTA DJ., PENG B.,
BUCHDUNGER E., FORD JM., ET AL.**

Efficacy and safety of a specific inhibitor of the BCR-ABL tyrosine kinase in chronic myeloid leukemia.

N. Engl. J. Med., 2001 ; 344 : 1013 – 7.

135- SAVAGE DG., ANTMAN KH.

Imatinib mesylate : a new oral targeted therapy.

N. Engl. J. Med., 2002 ; 346 : 683 – 93.

**136- JEONSUU H., FLETCHER C., DIMITRIJEVIC S.,
SILBERMAN S., ROBERTS P., DEMETRI G.**

Management of malignant gastrointestinal stromal tumours.

Lancet Oncol., 2002 ; 3 : 655 – 64.

- 137- JEONSUU H., ROBERS PJ., SARLOMO-RIKALA M., ANDERSSON LC., TERVAHARTIALA P., TUVESON D, ET AL.**

Effect of the tyrosine kinase inhibitor STI571 in a patient with a metastatic gastrointestinal stromal tumor.

N. Eng. J. Med. 2001 ; 344 : 1052 – 6.

- 138- VAN OOSTEROM AT., JUDSON I., VERWEIJ J., STROOBANTS S., DONATO DP., DIMITRIJEVIC S., ET AL.**

Safety and efficacy of imatinib (STI571) in metastatic gastrointestinal stromal tumours : a phase I study.

Lancet, 2001 ; 358 : 1421 – 3.

- 139- DEMTRI GD., VON MEHREN M., BLANKE CD., VAN DEN ABBEELE AD., EISENBERG B., ROBERTS PJ., ET AL.**

Efficacy and safety of imatinib mesylate in advanced gastrointestinal stromal tumors.

N. Eng. J. Med., 2003 ; 347 : 472 – 80.

- 140- VAN OOSTEROM AT., JUDSON IR., VERWEIJ J., STROOBANTS S., DUMEZ H., DONATO DP., ET AL.**

Udpate of phase I stydy of imatinib (STI571) in advanced soft tissue sarcomas and gastrointestinal stromal tumors : a report of the EORTC Soft Tissue and Bone Sarcoma Group.

Eur. J. Cancer, 2002 ; 38 (5) : S83-S87

141- VERWEIJ J., CASALI PG., ZALCBERG J., LE CESNE A., REICHARD P., BLAY JY., ET AL.

Early efficacy comparison of two doses of imatinib for the treatment of advanced gastro-intestinal stromal tumors (GIST) : interim results of a randomized phase III trial from the EORTC-STBSG, ISG and AGITG (abstract).

Proc. Am. Soc. Clin. Oncol., 2003 ; 22 : 3272.

142- BENJAMIN RS., RANKIN C., FLETCHER C., BLANKE C., VON MEHERN M., MAKI R., ET AL.

Phase III dose-randomized study of imatinib mesylate (Glivec, STI571) for GIST : Intergroup S0033 early results (abstract).

Proc. Am. Soc. Clin. Oncol., 2003 ; 22 : 3271.

143- VAN DEN ABBEELE AD., BADAWI RD., CLICHÉ JP.

18-FDG-PET predicts response to imatinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumors (abstract).

Proc. Am. Soc. Clin. Oncol., 2002 ; 21 : 403.

144- LECESNE A.

Tumeurs stromales – nouveautés épidémiologiques et thérapeutiques.
32^{ème} Journées Nationales de Formation Continue en Hépatogastro-Entérologie du 02/04/2005 au 30/04/2005. Société Nationale Française de Gastroenterologie.

- 145- FLETCHER JA., CORLESS CL., DIMITRIJEVIC S., VON MEHREN M, EISENBERG B., JOENSUU H, ET AL.**

Mechanisms of resistance to imatinib mesylate in advanced gastrointestinal stromal tumor.

Proc. Am. Soc. Clin. Oncol., 2003 ; 22 : A3275.

- 146- HEINRICH MC., CORLESS CL., BLANKE CD., DEMETRI GD., JOESUU H., VON MEHREN M., ET AL.**

PDGFRA and Kit mutations correlate with the clinical response to imatinib mesylate in patients with advanced gastrointestinal stromal tumors (abstract).

Proc. Am. Soc. Clin. Oncol., 2003 ; 22 : A3274.

- 147- HEINRICH MC., CORLESS CL., DUENSING A., MCGREEVEY L., CHEN CJ., JOSEPH N, ET AL.**

PDGFRA activating mutations in gastrointestinal stromal tumors.

Science, 2003 ; 299 : 708 -10.

- 148- ANTONESCU CR, SOMMER G, SARRAN L, TESCHERNYAVSKY SJ, RIEDEL E, WOODRUFF JM, ET AL.**

Association of kit exon 9 mutations with nongastric primary site and aggressive behavior : kit mutation analysis and clinical correlates of 120 gastrointestinal stromal tumors.

Clin. Cancer Res., 2003 ; 9 : 3329 – 37.
