

# SOMMAIRE

INTRODUCTION .....	7
HISTORIQUE .....	9
RAPPEL ANATOMIQUE .....	13
HISTOGENESE.....	27
OBJECTIFS .....	38
MALADES ET METHODES.....	40
OBSERVATIONS .....	42
TABLEAU RECAPITULATIF .....	53
RESULTATS .....	54
DISCUSSION .....	60
I.EPIDEMIOLOGIE.....	61
1. L'incidence et fréquences.....	61
2. L'âge- sexe- race .....	63
II.PRESENTATION CLINIQUE .....	65
1. Circonstances de découverte.....	65
2. Associations lésionnelles.....	66
a. Triade de Carney .....	66
b. La maladie de Von Recklinghausen ou neurofibromatose de type I ..	67
c. Tumeurs stromales digestives de forme familiale .....	67
III.LA PARACLINIQUE .....	68
1. Biologie .....	68
2. Endoscopie .....	68
3. Echo-endoscopie .....	69
4. Radiologie.....	72
a. Echographie .....	72
b. Tomodensitométrie abdominale .....	73
c. Transit oeso-gastro-duodéal (TOGD) .....	76
IV - ETUDE ANATOMO-PATHOLOGIQUE .....	76
1. Macroscopie.....	76
2. Microscopie .....	78
a. MICROSCOPIE OPTIQUE.....	78
b. Microscopie électronique.....	80
c. Immunohistochimie .....	80
c1- Le CD117 .....	81
c2- Marqueurs complémentaires recommandés .....	83
- CD34.....	84
- AML .....	85
- Desmine .....	85

- PS100.....	85
c3- Marqueurs complémentaires facultatifs.....	86
- La protéine h-caldesmone.....	86
- La nestine.....	86
c4- Les nouveaux marqueurs diagnostiques.....	86
- La protéine DOG1.....	86
- La protéine PKC.....	87
c5- Les marqueurs pronostiques.....	87
3- Types histologiques particuliers.....	87
a- Tumeurs stromales à fibres skénoïdes.....	87
b- Tumeurs du système nerveux autonome.....	88
V .FACTEURS PREDICTIFS DE MALIGNITE.....	90
1. La taille de la tumeur.....	90
2. L'index mitotique.....	91
3. La localisation tumorale.....	92
4. L'index de prolifération.....	92
a. L'antigène de prolifération cellulaire.....	92
b. Le KI-67.....	92
5. Le pléomorphisme cellulaire et les atypies cytonucléaires.....	93
6. Les marges de résection.....	93
7. L'Effraction muqueuse.....	93
8. La nécrose tumorale, les zones hémorragiques.....	93
9. La densité cellulaire.....	93
10. L'activité télomérase.....	94
11. Les autres critères de malignité.....	94
VI- TRAITEMENT.....	96
1. MOYENS THERAPEUTIQUES.....	96
a. La chirurgie.....	96
b.L'imatinib (glivec®).....	98
b1.Mode d'action.....	98
b2.Les données actualisées des différentes études.....	99
b3.Tolérance de l'imatinib.....	104
b4.Evaluation de la réponse à l'imatinib.....	105
b5.Résistance à l'imatinib.....	109
c.Autres traitements médicamenteux.....	110
c1. Sunitinib(Sutent).....	110
c2.Le Nilotinib(AMN 107,Novartis).....	111
c3.Le Sorafénib (NEXAVAR,Bayer).....	112

---

c4.Le Masatinib(CAB1010,ABscience).....	112
c5.Le RADOO1 (Everolimus ,Novartis) .....	112
d.Chimiothérapie systémique .....	113
e.Chimioembolisation intraartérielle hépatique .....	114
f.Radiothérapie.....	115
2. INDICATIONS THERAPEUTIQUES .....	115
a.Tumeurs localisées non métastatiques.....	115
b.Tumeurs localement avancées.....	116
c.Tumeurs métastatiques .....	117
3. RECOMMANDATIONS ET STRATEGIES THERAPEUTIQUES (AVIS DES EXPERTS)119	
a. Tumeurs stromales gastriques non métastatiques résection Ro.....	119
b.Tumeurs stromales gastriques non métastatiques résection R1 ou R2...	120
c .Tumeurs stromales gastriques non résécables non métastatiques. ....	121
d.Tumeurs stromales gastriques métastatiques. ....	121
e. Progression sous imatinib 400mg/j .....	122
VII.SURVEILLANCE .....	126
VIII.PRONOSTIC ET EVOLUTION .....	128
CONCLUSION .....	130
RESUMES.....	133
BIBLIOGRAPHIE .....	140

## ABREVIATIONS

ACOSOG.....	American College of Surgeons Oncology Group
ADN.....	Acide désoxyribonucléique.
AE.....	Accord d'experts.
AML.....	Actine musculaire lisse .
AMM.....	Autorisation de mise sur le marché.
ATP.....	Adénosine triphosphate.
BCR ABL.....	Breakpoint cluster region-abelson leukaemia.
CFG .....	Champs à fort grossissement.
DHPLC .....	Denaturing high- pressure liquide chromatography.
DOG1 .....	Discovered on GIST 1.
EORTC .....	..European organisation for research and treatment of cancer.
ESMO .....	European society for medical oncology.
F.....	Féminin.
FDG .....	Fluro2-désoxyDglucose.
GANT.....	Gastrointestinal autonomous nerve tumor.
GIPACT .....	Gastrointestinal interstitial pacemaker cell tumor.
GIST.....	Gastro-intestinal stromal tumor.
H.....	Homme.
HPF.....	High power field.
ICC .....	Interstitial cell of Cajal.
IRM.....	Imagerie par résonance magnétique.
JM.....	Juxtamembranaire.
KIT wt.....	Kit wilde type.

MAPK..... Protéine kinase activé par des mitogènes.

PAS..... Periodic acide Schiff.

PCNA ..... Proliferating cell nuclear antigen.

PDGF ..... Platelet derived growth factor.

PDGFRA ..... Platelet derived growth factor receptor alpha.

PET ..... Positon emission tomography.

PI3K..... Phosphoinositol 3 kinase.

RAS..... Protéine G monomérique ou petite protéine G.

RTK ..... Récepteur tyrosine kinase.

RTOG..... Radiation Therapy Oncology Group.

SCF ..... Stem cell factor.

SRC..... Tyrosine kinase cytoplasmique.

TDM ..... Tomodensitométrie.

TOGD ..... Transit oeso-gastroduodéal.

TSD ..... Tumeurs stromales digestives.

STAT..... Transducteur du signal et activateur de la transcription.

VEGFR..... Vascular endothelial growth factor.

# INTRODUCTION

Les tumeurs stromales digestives ou (gastro-intestinal stromal tumors : GISTs) sont les tumeurs conjonctives les plus fréquentes du tube digestif. Elles siègent au niveau de l'estomac dans 50 à 60% des cas.

Ces tumeurs sont le plus souvent asymptomatiques découvertes fortuitement lors de l'endoscopie ou de la chirurgie ou bien se révèlent par des symptômes digestifs peu spécifiques (hémorragie digestive, douleurs abdominales.....).

Elles ont fait l'objet de nombreuses controverses en terme de leur histogenèse, leur classification et leur pronostic.

Les GIST sont actuellement bien caractérisées ; avec la découverte récente de la mutation du gène C-KIT et l'expression par les cellules tumorales de la protéine C-KIT.

Leur principal problème est leur évolution et leur éventuelle malignité.

Leur traitement est en général chirurgical. Cependant, une nouvelle molécule le STI571 (GLIVEC) qui est un inhibiteur de la tyrosine kinase a montré son efficacité au cours des tumeurs agressives récidivantes avec métastase.

Le but de notre étude est de mettre le point sur les difficultés rencontrées lors du diagnostic et la prise en charge des tumeurs stromales gastriques, en nous appuyant sur une étude descriptive rétrospective de 5 cas colligés au service d'hépatogastro-entérologie du CHU HASSAN II de FES pendant une période de cinq ans (2001-2006).

# HISTORIQUE

Les tumeurs stromales digestives ont longtemps été considérées comme étant de nature musculaire ou nerveuse, développées au sein de la musculature du tube digestif.

Les différents termes utilisés pour les dénommer découlent de ce fait :

- En 1941, Golden et Stout en publiant la première grande série de tumeurs gastrointestinales musculaires lisses ont indiqué que l'aspect histologique de ces tumeurs ne concordait pas avec le pronostic habituel des tumeurs de même type situé dans le reste de l'organisme [1,2].
- En 1960, Martin et Al ont utilisé le terme de tumeur myoïde intramurale de l'estomac [3- 4 - 5-6].
- En 1962, Stout a utilisé le terme de «tumeur musculaire lisse bizarre » pour désigner une tumeur gastrique de pronostic incertain, et a suggéré le terme de léiomyoblastome, qui sera repris fréquemment dans la littérature [5, 6,7].
- En 1977, Henry Appelman a utilisé le terme de léiomyome cellulaire de l'estomac, et a évoqué une possible origine cellulaire stromale multipotente capable de se différencier en muscle lisse alors que le terme « tumeur stromale » est alors cité pour la première fois dans la littérature [8].
- En 1980, l'utilisation de l'immunohistochimie a remis en question l'origine musculaire d'une partie de ces tumeurs mésenchymateuses [1 ,9].
- En 1983, Mazur et Clark ont introduit le terme « tumeurs stromales » pour désigner l'ensemble de ces tumeurs indifférenciées [1, 9, 10,11].
- En 1984, Herrera et Al ont décrit sous l'appellation de pléxome ou pléosarcome une variété de tumeurs issues de différenciation des nerfs du système nerveux autonome du tube digestif [9, 12,13].

- En 1986, Walker et Dvorak ont remplacé le terme de pléxome par celui de tumeurs du système nerveux autonome du tube digestif (Gastro-intestinal Autonomic Nerve Tumors : GANTs) ; cette désignation est fondée sur des caractéristiques ultra-structurales [12,13].
- En 1992, Min.Kw et Al ont rapporté une nouvelle entité : les fibres en écheveau ou ( skéinoid fibers) [4.14].
- En 1998, le terme de « tumeurs stromales gastro-intestinales à cellules pacemaker de Cajal » ou « Gastro-intestinal Pacemaker Cell Tumors : GIPACTs » est proposé par de nombreux auteurs et notamment par Kindblom et Al qui ont adopté cette terminologie pour mettre en valeur l'histogenèse incertaine de ce groupe de tumeurs [15.16].
- Plus récemment la protéine C-Kit ; un récepteur de facteur de croissance, a pris une place prépondérante dans la définition des tumeurs stromales, en effet la quasi-totalité de celle-ci expriment cette protéine ce qui les différencient des autres tumeurs avec lesquelles elles étaient auparavant confondues (tels que les schwannomes, léiomyomes, léiomyosarcomes). [17]

Année	Dénomination	Acronyme Anglo-saxon	Auteurs
Léiomyomes/léiomyosarcomes			
1960	Tumeurs myoïdes		Martin et al
1962	Léiomyomes à cellules bizarres / léomyoblastomes		Stout et al
1977	Léiomyomes cellulaires		Appelman et al
1983	Tumeurs stromales du tube digestif	GIST	Masur et al
1984	Plexomes / plexosacromes		Herrera et al
1986	Tumeurs du système nerveux Autonome	GANT	Walker et al
1992	Tumeurs avec fibres en écheveaux	Skeinoid fibers	Min et al
1998	Tumeurs des cellules interstitielles pace-maker	GIPACT	Kindblom et al

Tableau I: Terminologie des tumeurs stromales digestives [4,14]

# RAPPEL ANATOMIQUE

L'estomac est le réservoir du tube digestif, qui a la forme d'un J majuscule. Il mesure environ 25 cm de haut sur 10 cm d'épaisseur. L'estomac possède quatre régions : la grosse tubérosité, le corps, le fond et l'antrum. La portion verticale est composée de la grosse tubérosité et du corps de l'estomac, La portion horizontale du fond et de l'antrum gastrique.[21]

L'estomac se projette en grande partie sous phrénique, sur l'hypochondre gauche et sur l'épigastre. En haut, l'estomac fait suite à l'oesophage au niveau du cardia. En bas, l'estomac s'ouvre dans le duodénum par le pylore, portion rétrécie munie d'un sphincter.[21]

## I.CONFIGURATION EXTERNE :(figure 1)[18,21]

La forme de l'estomac est variable selon l'âge, les sujets, la position et, bien entendu, l'état de réplétion de la poche gastrique dont les parois ont une plasticité très grande. L'estomac présente une portion verticale, supérieure, et une portion inférieure plus petite dite horizontale

### 1. Portions et jonctions :

*La portion verticale* représente les 2/3 de la totalité de l'estomac et comprend:

- La grosse tubérosité ou pôle supérieur qui est le siège de la poche à air,
- Le corps gastrique oblique en bas et en avant, dont le pôle inférieur forme la partie déclive de l'organe,
- A l'union du corps et de la grosse tubérosité, sur le bord droit de l'estomac, la jonction oeso-gastrique, le cardia.

*La portion horizontale* comprend L'antrum oblique en haut, en arrière et à droite, qui va en se rétrécissant vers la jonction gastroduodénale, le pylore.

## 2. Les faces :

*L'estomac* présent deux faces, antérieure et postérieure, plus ou moins convexes et unies par deux courbures ;

- à droite : la petite courbure est divisée en deux portions, verticale et horizontale, que sépare l'angulus ;
- à gauche : la grande courbure forme avec l'oesophage un angle aigu, l'angle de Hiss. Elle circonscrit la grosse tubérosité et le corps où elle devient verticale, puis suit un trajet oblique en haut, à droite et en arrière pour se terminer au pylore.

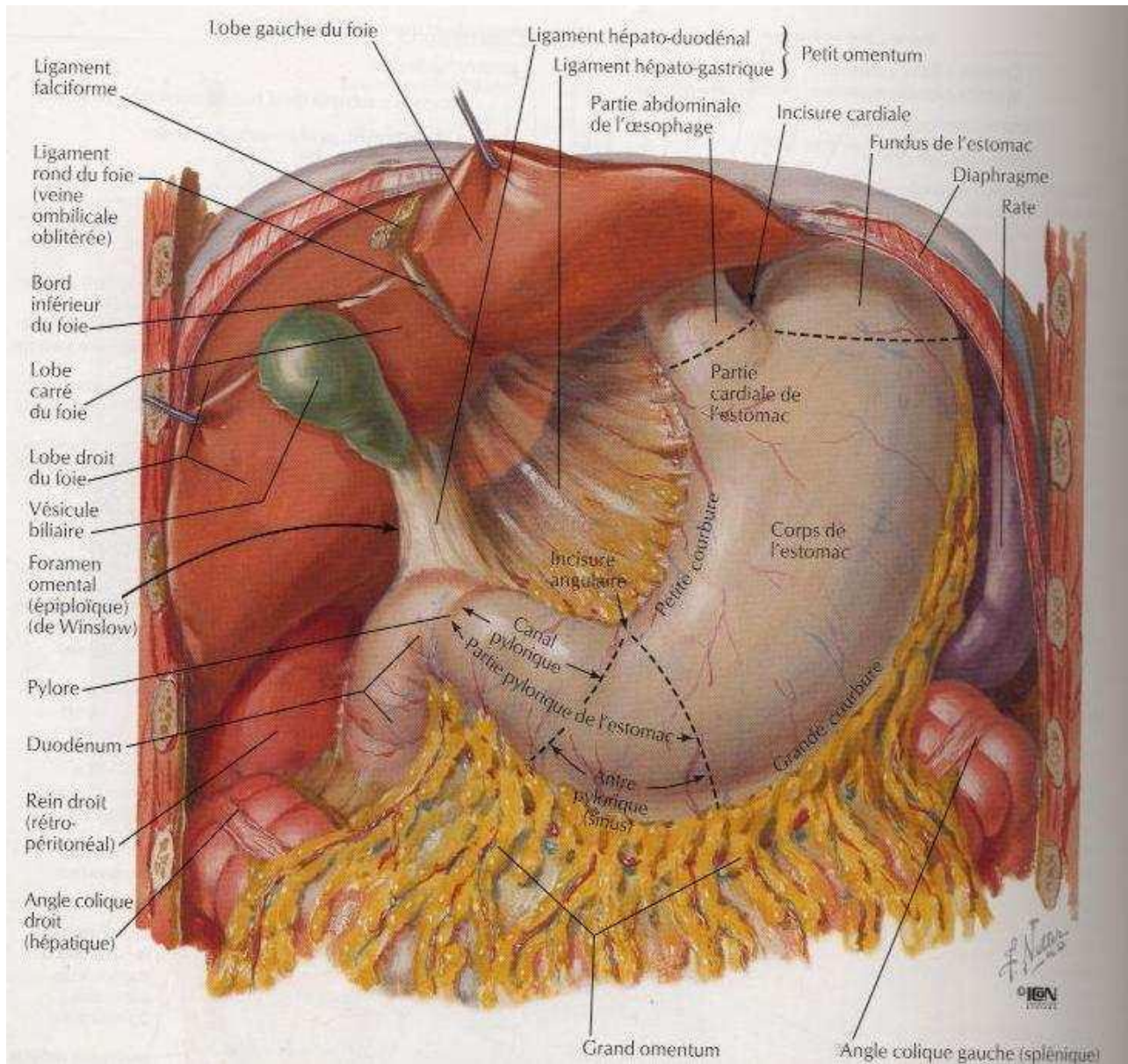


Figure 1 : Configuration externe de l'estomac [20] .

## II.CONSTITUTION ET CONFIGURATION INTERNE DE L'ESTOMAC

(figure 2, 3,4) : [18,21]

La paroi gastrique est constituée de quatre tuniques superposées ; ce sont de dehors en dedans : la séreuse, la musculieuse, la sous muqueuse et la muqueuse.

- La séreuse formée par le péritoine gastrique,
- La musculieuse: faite de muscles lisses, particulièrement développée et subdivisée en trois plans de fibres :
  - un plan superficiel longitudinal, où les fibres réalisent un puissant faisceau le long de la petite courbure,
  - un plan moyen circulaire, avec des fibres qui continuent celles de l'oesophage et s'épaississent au niveau du pylore, réalisant un sphincter,
  - un plan profond oblique, avec des fibres qui irradient en éventail de l'angle de Hiss aux deux faces gastriques.
- La sous-muqueuse : très lâche, parcourue par de nombreux vaisseaux et nerfs, constituant un plan de glissement entre la musculieuse et la muqueuse.
- La muqueuse: épaisse, rosée, sillonnée par de longs plis anastomosés visibles à la gastroscopie, qui disparaissent à mesure que l'estomac se distend. Il existe sur toute la surface inférieure de l'estomac de fins sillons qui circonscrivent de petites surfaces légèrement saillantes, polygonales, de 3 à 4 millimètres de diamètre, les « lobules » gastriques. Ces sillons ne sont pas effacés par la distension de l'estomac. La portion verticale de l'estomac (appelée fundus) est tapissée de cellules bordantes et de cellules principales constituant les glandes fundique, qui sécrètent l'acide chlorhydrique et la pepsine. La portion antrale est tapissée de glandes à mucine et à pepsine et comporte également des cellules à gastrine.

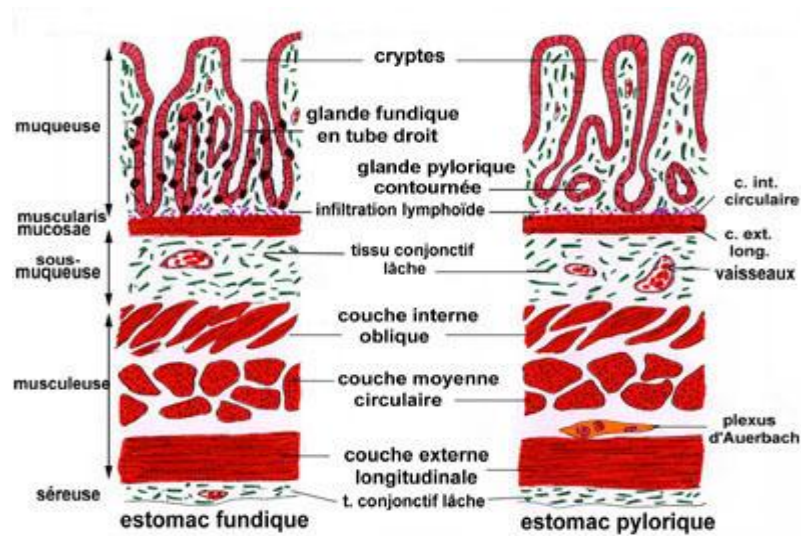


figure2 : schéma montrant la configuration interne du fundus et du pylore .

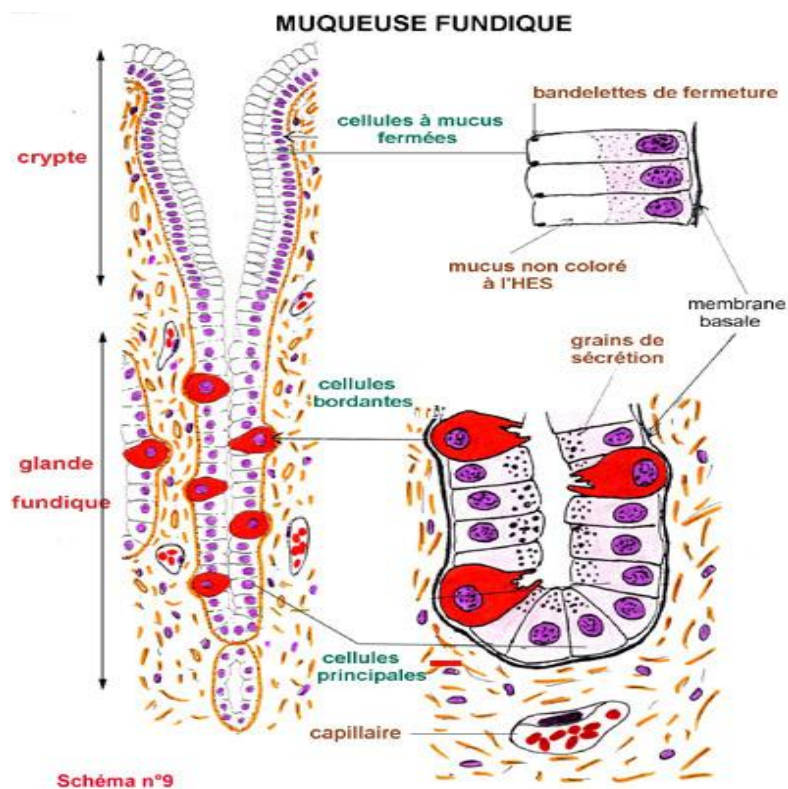


Figure 3 : Coupe histologique de la muqueuse gastrique.

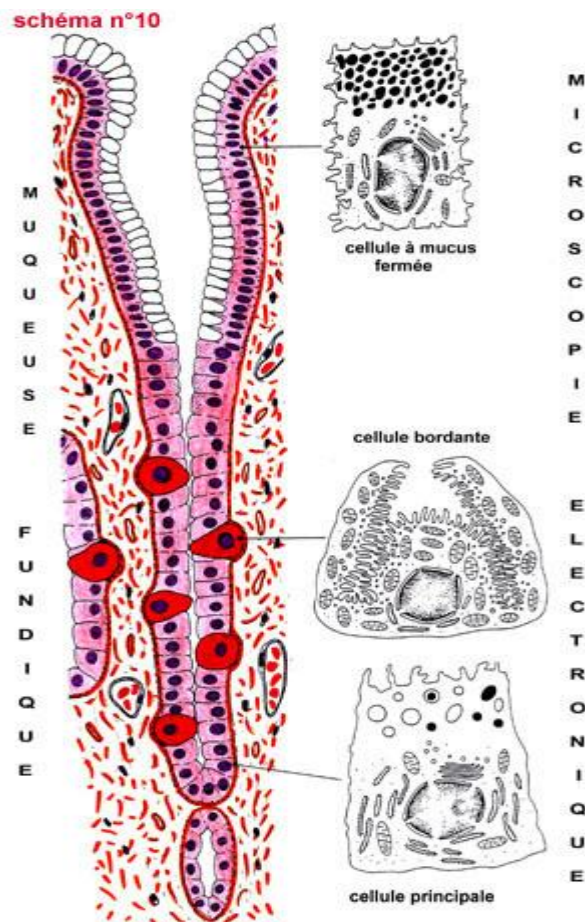


Figure 4 : Glande fundique avec l'aspect ultrasctrual de 3 types cellulaires .

### III.RAPPORTS DE L'ESTOMAC :[18,19 ,21]

#### 1. Face antérieure :

Elle présente deux parties :

- Une partie thoracique ou supérieur qui répond au lobe gauche du foie, au diaphragme et par l'intermédiaire de ce muscle :à la plèvre gauche,la base du poumon gauche et la paroi thoracique .
- Une partie abdominale qui répond :
  - En haut et à droite au lobe gauche du foie.
  - En bas et à gauche à la paroi abdominale suivant une zone triangulaire appelée triangle de Labbé.

#### 2. La face postérieure :

Elle est en rapport :

- En haut avec: le rein gauche, la capsule surrénale gauche et la rate.
- Dans sa partie moyenne avec : le pancréas et le méso colon transverse.
- En bas avec : la quatrième portion du duodénum, l'angle duodéno-jéjunal et les anses intestinales.

#### 3. la grande courbure :

- Au segment vertical du ligament gastro-phrénique.
- Au ligament ou épiploon gastro-splénique qu unit la grande courbure au hile de la rate et qui contient les branches de l artère splénique.
- Au ligament gastro-colique qui unit la grande courbure au colon transverse.

#### 4. La petite courbure :

Véritable « hile vasculo-nerveux » de l'estomac, elle donne insertion au petit épiploon et par son intermédiaire répond à la région coeliaque de Luschka qui comprend l'aorte abdominale, le tronc coeliaque, et les ganglions lymphatiques pré-aortiques.

#### 5. Extrémité supérieure ou cardia :

Les rapports du cardia s'établissent ainsi :

- *En avant :*
  - Le nerf vague gauche, les vaisseaux cardio-tubérositaires.
  - Le lobe gauche du foie est fixé au diaphragme par le ligament coronaire gauche.
- *En arrière :*
  - Le nerf vague droit, l'aorte abdominale
  - Le pilier gauche du diaphragme sépare l'oesophage de l'aorte.
- *A gauche ;* la grosse tubérosité s'élève au-dessus de l'oesophage en ménageant un angle ouvert vers le haut, l'angle de Hiss.

#### 6. L'extrémité inférieure ou pylore

Elle est située à la hauteur de L1, un peu à droite de la ligne médiane. Elle répond :

- en avant : au lobe carré du foie, le col de la vésicule biliaire et le colon transverse
- en arrière : à l'extrémité droite de l'arrière-cavité des épiploons et par son intermédiaire l'isthme pancréatique,
- en haut : à la pars flaccida du petit épiploon qui l'unit au pédicule hépatique,
- en bas : à l'extrémité droite du ligament gastro-colique qui le relie au côlon transverse.

## IV .VASCULARISATION,INNERVATION ET DRAINAGE LYMPHATIQUE

[18,19,21]

### 1. Vascularisation artérielle (figure5) :

Elles proviennent des trois branches du tronc coeliaque et réalisent au contact des courbures deux arcades artériel

- Au niveau de la petite courbure, l'arcade est formé par l'anastomose de la coronaire stomachique et de la pylorique, est compris entre les deux feuillets du petit épiploon, et chemine le long de la petite courbure au contact de l'estomac.
- l'arcade de la grande courbure, formé par l'anastomose des gastroépiploïques droite (branche de l'artère gastro-duodénalet) et gauche (branche de l'artère splénique), et comprise entre les deux feuillets du ligament gastro-colique et chemine à distance de l'estomac ;
- le système des vaisseaux courts est destiné surtout à la grosse tubérosité. Les vaisseaux naissent de l'artère splénique, au nombre de 6 à 8 et remontent dans l'épiploon gastro-splénique jusqu'à la face postérieure de l'estomac.

### 2 .La vascularisation veineuse (figure 6) :

Nées du réseau sous-épithélial de la muqueuse, elles rejoignent des troncs homologues aux artères.

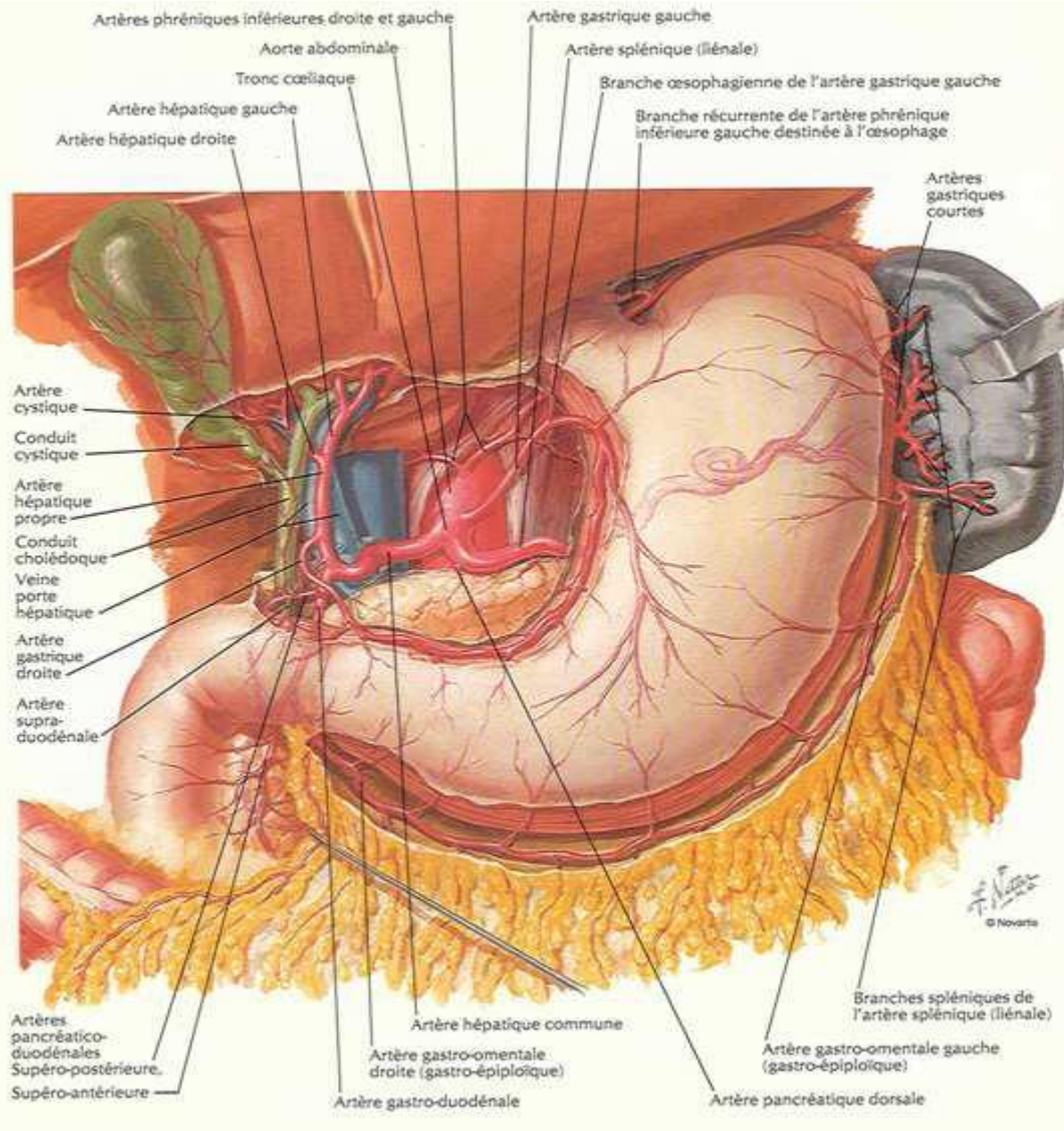


Figure5 :Vascularisation artérielle de l'estomac [20] .

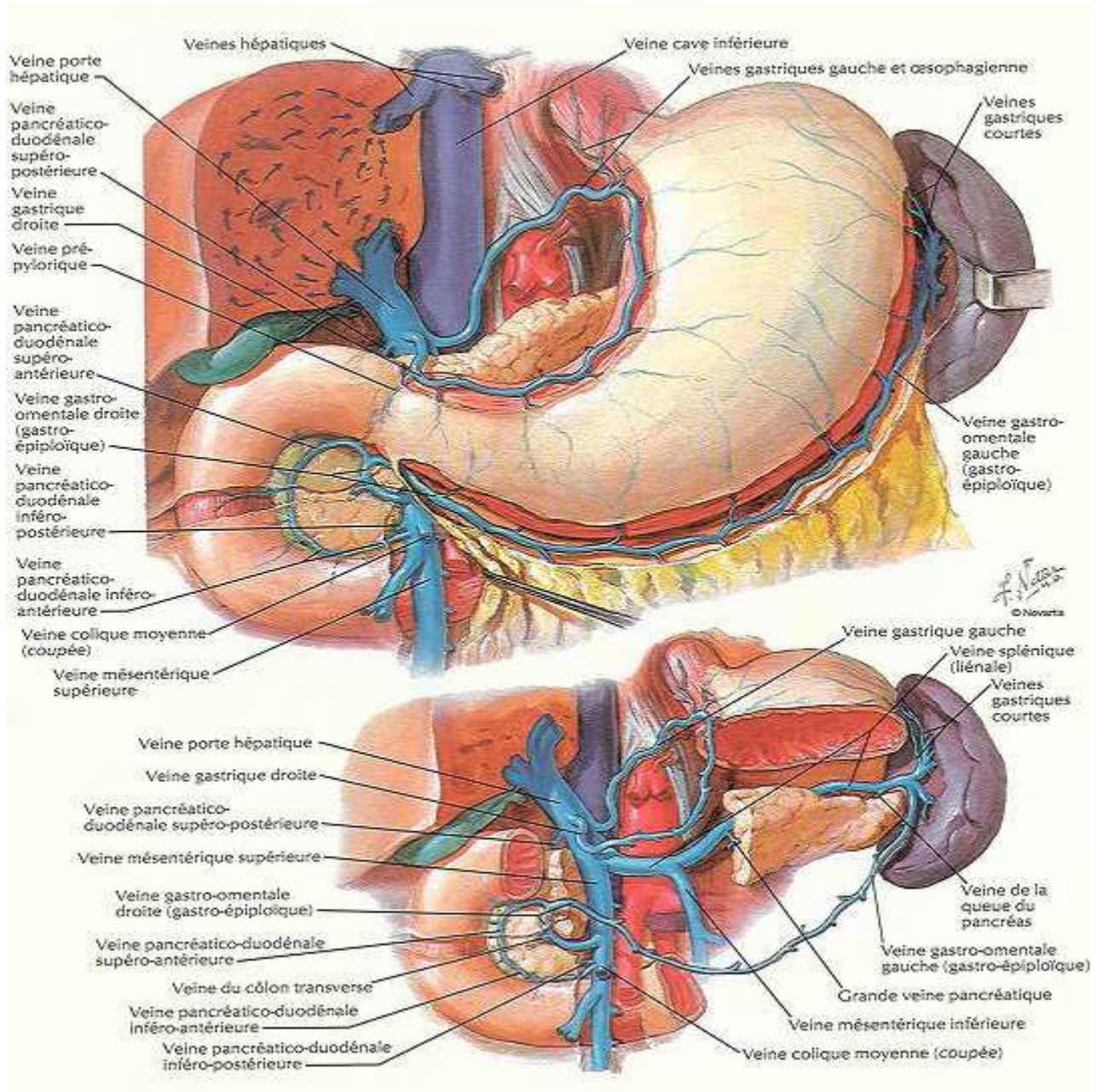


Figure6 : Vascularisation veineuse de l'estomac [20].

### 3. L'innervation de l'estomac :

Provenant des nerfs pneumogastriques et du sympathique ou plexus solaire, ils sont groupés en 3 pédicules de topographie différente de celle des artères :

- Pédicule de la petite courbure ; le plus important, il est formé par les branches de division des nerfs vagues réparties en deux plans antérieur et postérieur. Il se termine dans la portion verticale de l'estomac et n'atteint jamais le pylore ;
- Pédicule pylorique, issu du pneumogastrique gauche, rejoint perpendiculairement le canal pylorique et innerve la portion horizontale de l'estomac, et le Pédicule sous-pylorique qui est formé de fibres sympathiques qui accompagnent l'artère gastro-épiploïque droite.

### 4. Le drainage lymphatique (figure 7) :

Issus du réseau muqueux, ils se jettent dans le réseau sous-muqueux, puis se drainent dans le réseau sous séreux, dont les collecteurs rejoignent trois chaînes ganglionnaires :

- Chaîne de la coronaire stomachique, draine les lymphatiques des deux tiers médiaux de la portion verticale et le segment adjacent de la portion horizontale
- Chaîne de l'artère splénique, draine le tiers latéral de la portion verticale jusqu'à la partie moyenne de la grande courbure en bas.
- Chaîne de l'artère hépatique. draine les lymphatiques de la portion pylorique de l'estomac.

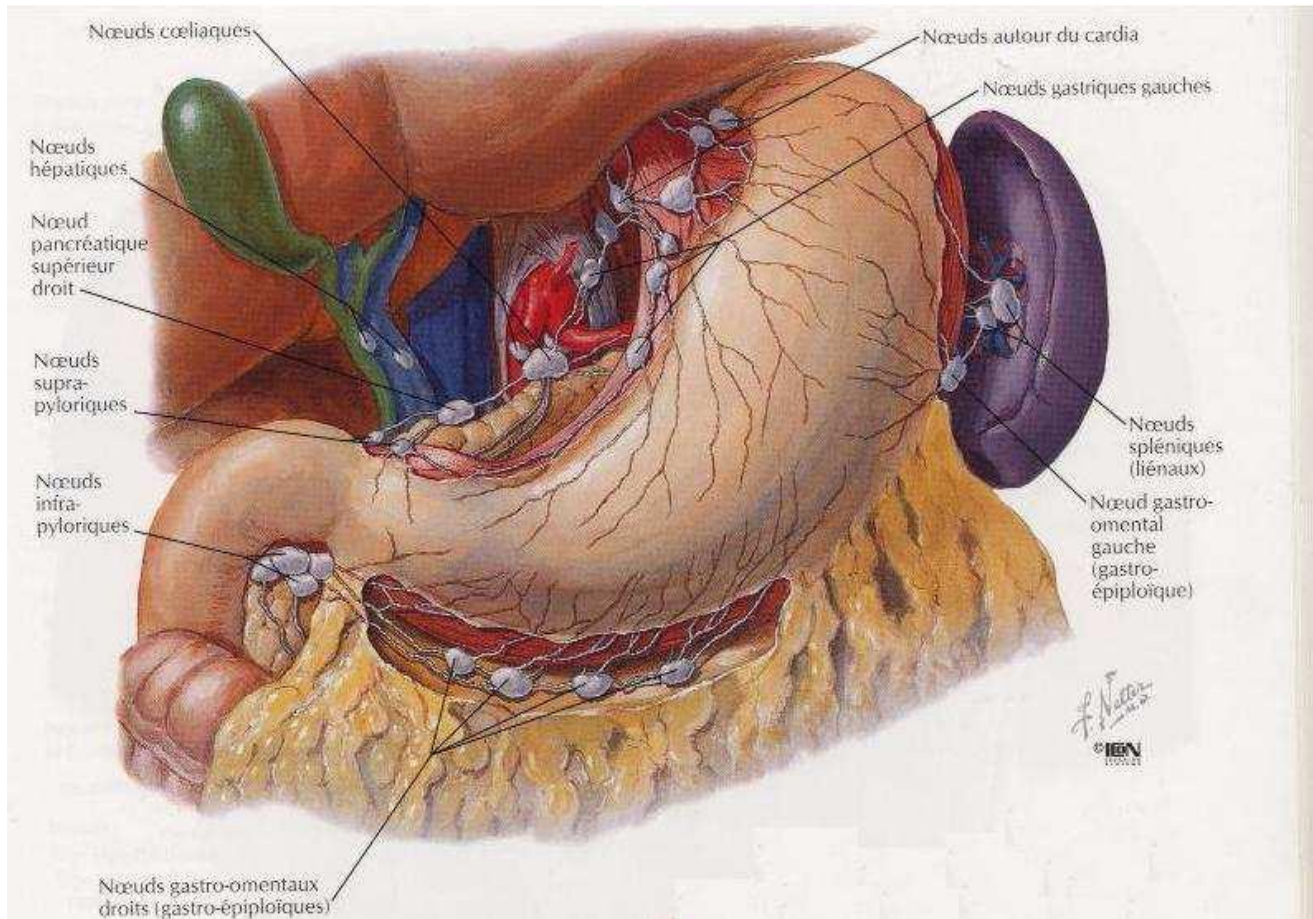


Figure 7 : Drainage lymphatique de l'estomac [20].

# HISTOGENESE

Les tumeurs stromales digestives posent un double problème, celui de leur histogenèse (musculaire ou nerveuse) et celui de leur différenciation [14,22].

Bien que l'histogenèse de ces lésions reste controversée, la découverte récente de mutation du gène C-Kit et l'expression de la protéine C-Kit par les cellules tumorales ont permis de mieux comprendre l'origine histologique de ces tumeurs, de mieux les diagnostiquer et notamment de les distinguer des autres tumeurs conjonctives pouvant survenir dans le tractus digestif (léiomyomes, schwannomes) et qui n'expriment pas l'anticorps C-Kit [1,22].

Récemment des études immunohistochimiques et ultra structurales ont proposé l'hypothèse d'une origine des tumeurs stromales gastro-intestinales à partir des cellules interstitielles de Cajal [1,4 ,23].

## I. Les CELLULES INTERSTITIELLES DE CAJAL ET TUMEURS STROMALES DIGESTIVES :

Elles font partie du tissu mésenchymateux associé au plexus d'Auerbach [24] , où elles forment un réseau de cellules fusiformes présentes a l'état normal entre les couches circulaire interne et longitudinal externe de la musculature du tube digestif [1, 9, 22,24].

Ces cellules jouent un rôle important dans la motricité du tube digestif (activité dite « pacemaker ») comme cela a été démontré dans la maladie de Hirschprung où une diminution du nombre de cellules de Cajal est présente dans les secteurs pathologiques [24].

Elles auraient un précurseur commun avec les myocytes. Les caractéristiques ultrastructurales des ces cellules et des tumeurs stromales digestives regroupent des éléments de différenciation musculaire lisse incomplète et des traits neurogènes [14].

Des études immunohistochimiques et ultrastructurales comparant les cellules de Cajal et cellules des tumeurs stromales digestives ont démontré une forte similitude d'une variété de marqueurs cellulaires ; en effet, les cellules tumorales des GISTs sont caractérisées par l'expression de CD34, commun aux cellules de Cajal et par l'expression du récepteur tyrosine kinase C-Kit (CD117) sous une forme mutée et/ou activée [1,4, 15, 23,25].

Cette nouvelle théorie sur l'histogenèse des tumeurs stromales digestives à partir des cellules de Cajal n'est cependant pas partagée par tous les auteurs. Si certains ont montré une co-expression de CD34 et CD117 par les cellules de Cajal, d'autres ont rapporté qu'il existait en microscopie confocale, étroitement mêlée aux cellules de Cajal CD117 positives, une population de cellules fibroblastiques distinctes exprimant le CD34. Cette observation est importante en raison du nombre de tumeurs stromales digestives exprimant ces 2 marqueurs [24]. Un autre point inexplicé est la fréquente positivité des tumeurs stromales mésentériques pour CD117 (88 %), alors que le mésentère normal ne contient pas de cellules de Cajal, ce qui laisse suggérer que les GISTs pourraient avoir une origine autre que les cellules de Cajal : une cellule souche multipotente pouvant se différencier soit en cellules de Cajal soit en cellules musculaires lisses [24].

## II. LES RECEPTEURS TYROSINE KINASES ET TUMEURS STROMALES

### DIGESTIVES :

Les tumeurs stromales digestives sont caractérisées par l'existence d'anomalies moléculaire dans deux gènes cibles : C-KIT et PDGFA (Platelet Derived Growth Factor Alpha) qui codent pour des protéines de forte homologie appartenant à la famille du récepteur transmembranaire tyrosine kinase de classe III (un récepteur pour les facteurs de croissance) [ 26,27,28].

#### 1. C-Kit ou CD117 :

La protéine C-Kit, produit du proto-oncogène C-Kit, est un récepteur transmembranaire, de 145KD à activité tyrosine kinase dont le ligand naturel est le facteur de croissance (Stem Cell Factor ou SCF). Il comporte un domaine extra membranaire de liaison de ligand, la partie intracytoplasmique porte deux domaines tyrosine kinase dont l'activité est régulée par le domaine juxtamembranaire (figure 8) [27, 29,30].

Le gène C-Kit, est situé sur le bras long du chromosome 4 (mise en évidence en 1998 par herota et all) [1,26].

Lorsque le récepteur Kit est activé par la fixation de son ligand ou induit par une mutation, des signaux intracellulaires sont transmis par de multiples voies métaboliques de signalisation, dont la voie ras/MAPK et la voie PI3K/Akt. Cette cascade de réactions moléculaires intracellulaires permet la transduction du signal de la membrane plasmique au noyau, entraînant ainsi la prolifération, la différenciation, la croissance et la survie de la cellule (figure 9) [26].

Le récepteur C-Kit, exprimé à la surface des cellules souches hématopoiétiques, des mélanocytes, des cellules de la lignée germinale et de la

lignée neurectodermique, joue un rôle important dans l'hématopoïèse, la mélanogénèse, la spermatogénèse et la genèse des cellules de Cajal [26,31].

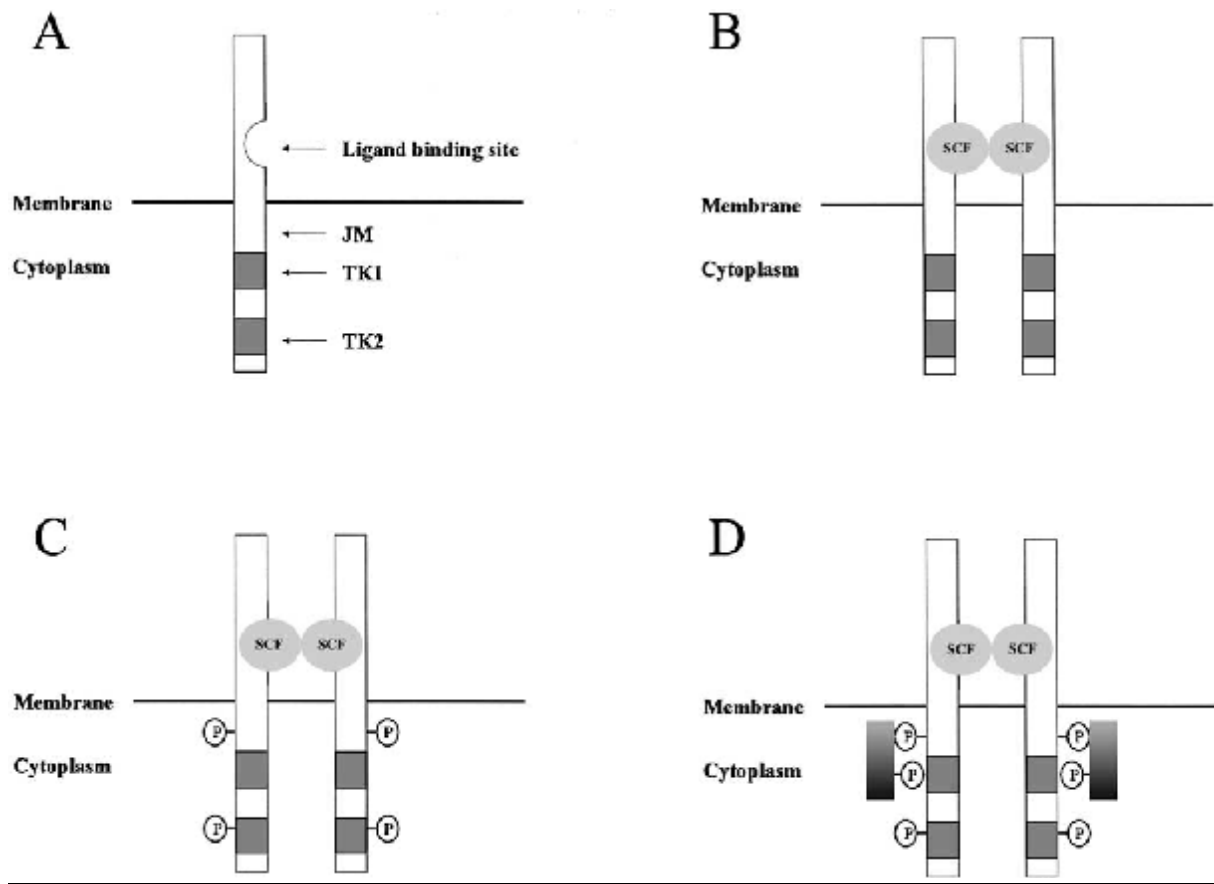


Figure 8 : Récepteur tyrosine kinase : activation par la fixation du ligand [29].

A : Protéine C-Kit ; JM : domaine juxtamembranaire

TK1 et TK2 : les 2 domaines intracellulaire ;

B : Interaction des 2 protéines C-Kit après fixation du ligand

C : Induction de l'activation des domaines intracellulaires dont l'activité tyrosine kinase (autophosphorylation) ;

D : Phénomènes de phosphorylation.

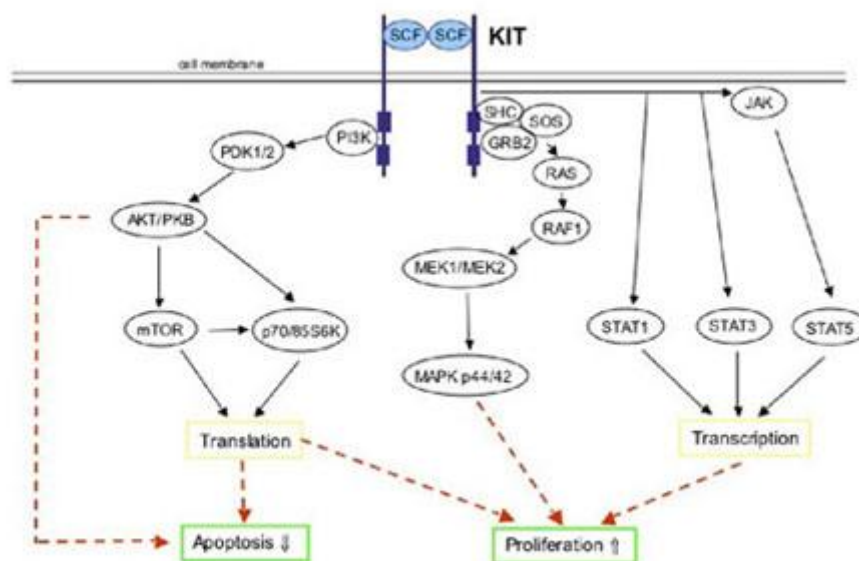


Figure 9: La transduction du signal après activation du récepteur Kit après fixation du ligand [29].

a. Mutation de C-Kit et TSD : (figure 10)

Pour les TSD, l'activité oncogénique est associée à l'activation du récepteur indépendamment de son ligand par le biais d'anomalies moléculaires. Ces anomalies correspondent dans 85% des cas à des mutations activatrices dites « gains de fonction ». Ces mutations sont rencontrées dans la lignée germinale dans les rares cas familiaux de GIST, et dans la majorité des tumeurs à un stade précoce ou avancé. Dans les GIST dépourvues de mutations détectables du gène Kit, une activation constitutionnelle de la kinase est observée. Les mutations de C-Kit, et d'une manière plus générale son activation, pourraient jouer un rôle oncogénique initial dans le développement de cette maladie [26,32].

Les mutations de Kit peuvent intéresser :

- Les zones régulatrices portant sur les portions extracellulaires, ou sur les zones transmembranaires, juxtamembranaires impliquées dans la dimérisation [26].
- Les Domaines kinase, souvent peu sensible à l'imatinib, qui impliquent les voies de signalisation intra-cellulaires différentes [26].

Ces mutations siègent plus fréquemment au sein de l'exon 11(66%) codant pour le récepteur juxtamembranaire du récepteur. Certaines intéressent l'exon 9 (13%) (mais cette mutation ne siège jamais au niveau de l'estomac, elle est retrouvée surtout dans les tumeurs stromales de l'intestin ) , beaucoup plus rarement les exons13 (1,2%) et 17 (<1%) [26,27]. La majorité de ces mutation se trouvent de part et d'autre de la région transmembranaire du récepteur [26,27].

a1:mutation du domaine juxtamembranaire : exon11 : (figure 10)

Le domaine juxtamembranaire du récepteur C-Kit a pour rôle d'inhiber la dimérisation du récepteur en l'absence du SCF [28,33]. Les études ont montré que délétion, insertion ou mutation ponctuelle de ce gène perturbent cette fonction [33].

La fréquence rapportée des mutations de l'exon 11 varie entre 20% et 92% selon les séries (exemple Hirota et Al ont trouvé la mutation de l'exon 11 sur 5 de ces 6 tumeurs (83%), alors que Rubin et Al ont découvert 34 mutations de l'exon 11 dans 48 tumeurs (71%) [33].

Les insertions et les délétions tendent à affecter la première partie de l'exon en particulier les codons 557 jusqu'au 559 [33]. Les mutations ponctuelles sont limitées à 4 codons 557,559, 560, et 576 alors que les duplications sont observées à la fin de l'exon [33].

Il existe une association entre les mutations de l'exon 11 et le potentiel malin des tumeurs stromales digestives [34 ,35].

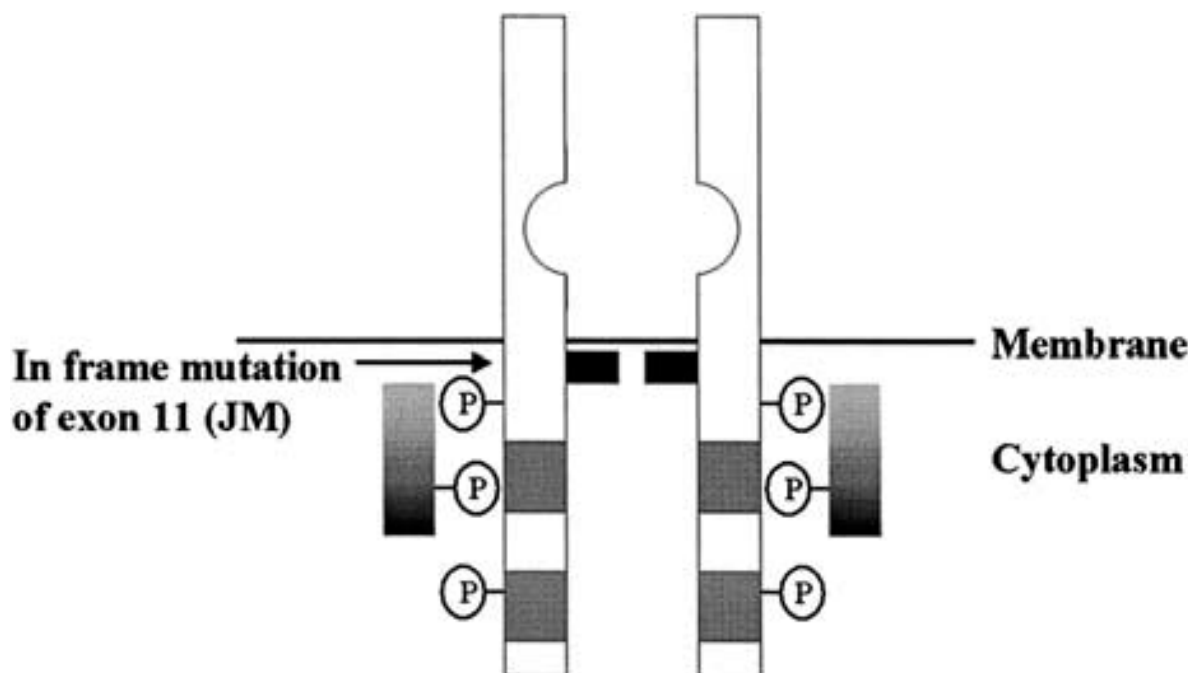


Figure 10 : Mutation du domaine juxtamembranaire du Kit, engendrant une activation du domaine intracellulaire dont l'activité est tyrosine kinase indépendamment de la fixation du ligand [29].

#### a2 : Mutation du domaine extracellulaire (exon 9) :

LUX et al ont été les premiers à avoir décrit une mutation dans le domaine extracellulaire du kit [33].

Hirota et al. l'ont confirmé et ont démontré que le produit synthétisé possède une activité kinase permanente [33].

Le mécanisme d'action de cette mutation n'a pu être déterminé [33].

La fréquence de cette mutation est à 13% [29].

Dans 95% cette mutation siège au niveau de l'intestin grêle [31,33].

### a3 : Mutation du domaine Kinase I (exon13) :

La mutation ponctuelle K642E a été identifiée pour la première fois dans les GIST par LUX et al] puis observée par plusieurs autres investigateurs [33].

La fréquence de cette mutation est toujours faible varie entre 0.8% et 4.1% [33 ,36].

### a4.Mutation de la boucle d'activation (exon 17) :

Cette mutation est rare dans les tumeurs stromales digestives. Rubin et al ont reporté chaqu'une de ces 2 mutation N822K et N822H dans un seul cas [33].

## 2. PDGFRA :(figure 11)

PDGFR Alpha est un récepteur transmembranaire, son ligand est le PDGF sécrété essentiellement par les plaquettes et également par l'endothélium et les mastocytes. En se liant au PDGFR, PDGF augmente la synthèse de certaines protéines, l'activité de la stromélysine (une collagénase) et la prolifération cellulaire. Il a un effet vasoconstricteur et angiogénique.

Un travail du groupe Fletcher s'est intéressé aux GIST, chez qui le C-Kit n'est ni muté ni surexprimé (kit Wilde type -wt-). Ces auteurs ont recherché dans ces tumeurs la surexpression d'un autre récepteur à activité tyrosine kinase, c'est ainsi qu'ils ont observé une forte surexpression du récepteur alpha au PDGF [33].

Ces mutations peuvent se voir dans environ 7,6% des cas de tumeurs stromales digestives notamment dans les localisations gastriques surtout de type épithélioïdes [33,37]. Elles siègent souvent au sein de l'exon 18 (dans 6%), plus rarement au niveau de l'exon 12 (<1%). [28, 33, 37,38]

La surexpression de ces deux récepteurs tyrosine kinase kit et PDGFA, semble exclusive l'une de l'autre, puisque les tumeurs surexprimant le Kit expriment peu ou pas PDGFA et vis versa [37,39].

Cependant, il existe environ 5 à 8% de GIST sans mutation de C-kit ni de PDGFRA dont la pathologie moléculaire est à l'heure actuelle inconnue [39,40] ; les GIST de l'enfant, ceux de la triade de Carney ou associées à une neurofibromatose ont ce profil moléculaire [39].

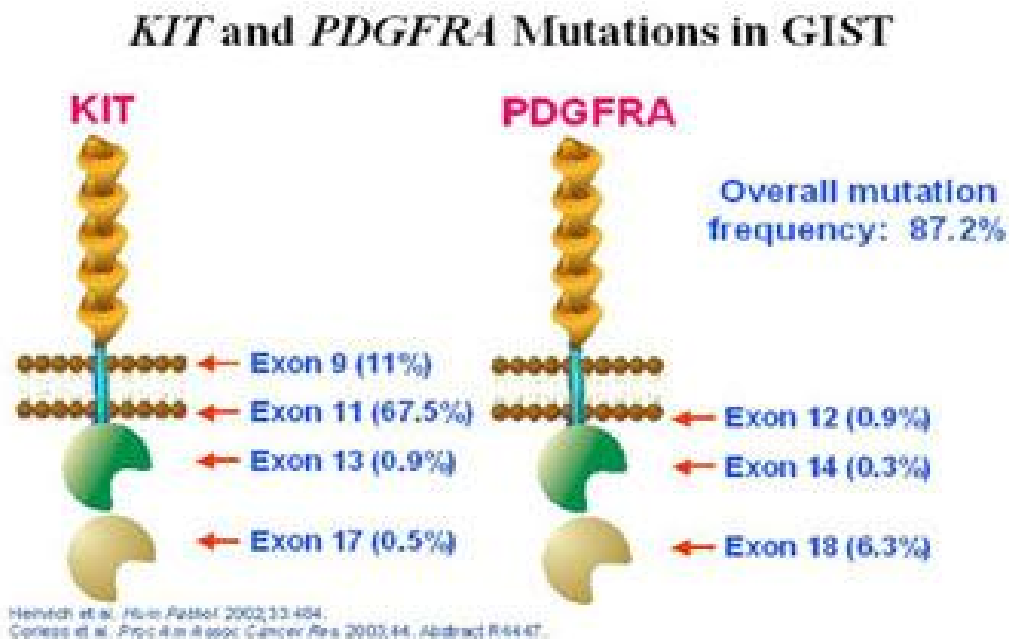


Figure 11: Mutations du C-Kit et PDGFRA dans les tumeurs stromales digestives [41]

### 3-Autres anomalies :

D'autres anomalies génétiques apparaissent secondairement, notamment des altérations et des pertes de segments du chromosome 14, 22 et 1 [33, 37,42].

Le tableau suivant (Tableau II) résume l'ensemble des mutations et leur implication topographique sur la localisation des tumeurs stromales digestives [41].

Genetic type	Relative Frequency	Anatomie Distribution	Familial Examples
<b>Kit Mutation</b>	<b>80%</b>		
Exon 8	rare	Small Bowel	1 Family
Exon 9	10%	Small, Bowel, colon	none
Exon 11	67%	All sites	Several families
Exon 13	1%	All sites	2 Families
Exon 17	1%	All sites	2 Families
<b>PDGFRA Mutation</b>	<b>5-8%</b>		
Exon 12	1%	All sites	1 Family
Exon 14	<1%	stomach	None
Exon 18 D842V	5%	Stomach Mesentery omentum	None
Exon 18 other	1%	All sites	1 Family
<b>Wild-type</b>	<b>12-15%</b> Adult >90% Pediatic GIST	All sites	None
Carney Triad-related	Rare	Stomach	Not inherited
NF1 related	Rare	Small, Bowel	Numerous

Tableau II : Classification moléculaire des GIST [41].

# OBJECTIFS

Il s'agit d'une étude descriptive rétrospective de 5 cas de tumeurs stromales gastriques colligés au service d'Hépatogastro-entérologie du CHU HASSAN II de Fès sur une période de 5 ans (avril 2001 - juin 2006).

Le but de notre étude est :

- D'approcher la définition exacte des tumeurs stromales gastriques.
- Et de mettre le point sur les difficultés rencontrées lors du diagnostic et de la prise en charge de ces tumeurs.

A travers notre étude avec une revue de la littérature, nous chercherons à :

- Ressortir les principaux aspects épidémiologiques.
- Décrire les aspects anatomo-cliniques.
- Définir les critères diagnostiques et histopronostiques tout en insistant sur l'apport de l'immunohistochimie.
- Faire la synthèse des dernières recommandations thérapeutiques.

# MALADES ET METHODES

Au cours de la période d'étude, nous avons colligés 5 cas de tumeurs stromales de l'estomac (3 hommes, 2 femmes).

Cette étude a été basée sur l'exploitation des dossiers cliniques en recueillant les données suivantes :

- Les données épidémiologiques : âge, sexe, ...
- Les données cliniques.
- Les données morphologiques : Endoscopie digestive, imagerie (tomodensitométrie abdominale, transit oeso-gastro-duodéal).
- Les données anatomo-pathologiques macroscopiques et histologiques.
- Les données thérapeutiques médicales et chirurgicales.
- Les données évolutives.

Nous allons présenter les 5 observations détaillées puis nous allons établir une étude descriptive des différentes données sus-citées et les comparer avec celles de la littérature.

# OBSERVATIONS

**OBSERVATION N 1 :**

Femme, 29 ans, a été hospitalisée pour une symptomatologie remontant à un an avant son hospitalisation faite des épigastralgies atypiques avec altération de l'état général.

L'examen clinique a retrouvé une masse épigastrique de 15 cm de diamètre.

La fibroscopie oeso-gastro-duodénale a montré une formation polypoïde sous-cardiale fundique de 7 cm ulcérée en surface (Figure 12).

L'échographie et la tomodensitométrie abdominales ont objectivé une volumineuse masse tissulaire homogène mesurant environ 15 cm de grand axe avec composante endo et exo-luminale sans envahissement ganglionnaire.

La patiente a bénéficié d'une gastrectomie totale retrouvant une tumeur sous-muqueuse (Figure 13) dont l'étude histologique avec immunohistochimie a confirmé le diagnostic d'une TSG :

- L'histologie a montré une tumeur faite de cellules fusiformes, les mitoses sont nombreuses : IM (index mitotique)=24 mitoses/50champs à fort grossissement.
- L'immunohistochimie a révélé que les cellules tumorales exprimaient le CD34. Le CD117 n'a pas été recherché vu son indisponibilité dans le laboratoire de notre CHU.

La patiente est décédée quelques semaines plus tard dans un tableau de péritonite et abcès splénique post-opératoires.



Figure 12 : Vue endoscopique d'une tumeur stromale sous-cardiale fundique.

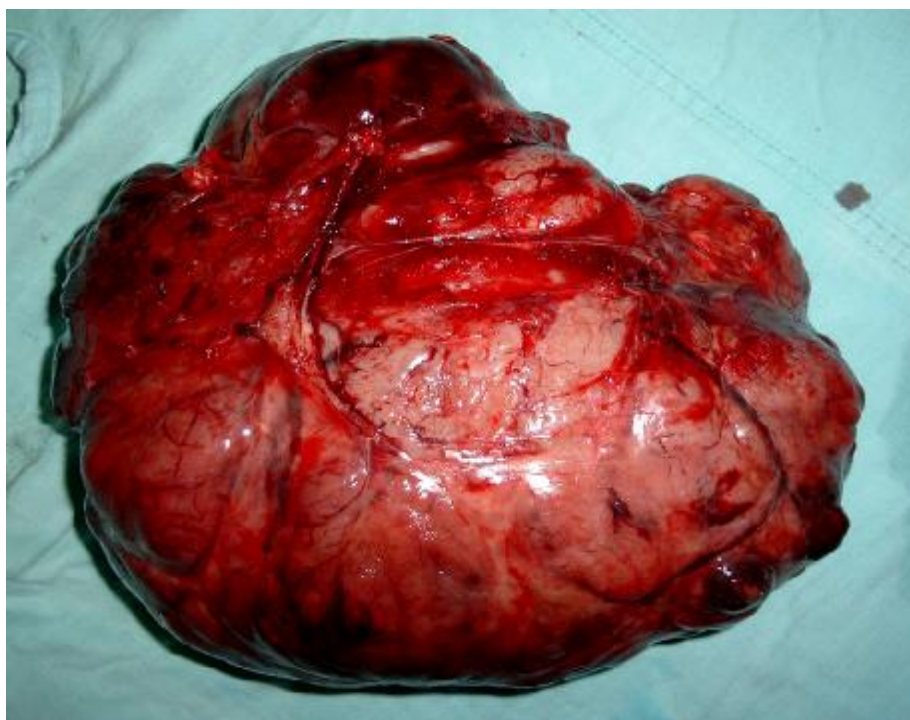


Figure 13 : Pièce opératoire d'une tumeur stromale gastrique.

**OBSERVATION N°2 :**

Femme, 60 ans, a été hospitalisée pour une symptomatologie remontant à 2 mois avant son hospitalisation faite des épigastralgies atypiques isolées.

La fibroscopie oeso-gastro-duodénale a montré une formation arrondie polypoïde d'allure sous-muqueuse mesurant 5 cm siégeant au niveau du fundus (Figure 14).

L'échographie et la tomodensitométrie abdominales ont objectivé une masse arrondie tissulaire mesurant environ 12 cm au dépend de la paroi gastrique avec un développement essentiellement exo-luminal sans envahissement ganglionnaire.

La patiente a bénéficié d'une gastrectomie atypique retrouvant une tumeur arrondie d'environ 15 cm de diamètre.

L'étude anatomopathologique de la pièce opératoire a montré un aspect histologique évocateur d'une tumeur stromale gastrique (tumeur faite de cellules épithéloïdes), les mitoses étaient nombreuses : IM=10mitoses/50champs à fort grossissement avec à l'immunohistochimie une positivité au CD34. Le CD117 n'a pas été recherché vu son indisponibilité dans le laboratoire de notre CHU.

L'évolution clinique est satisfaisante avec un recul de 34 mois.

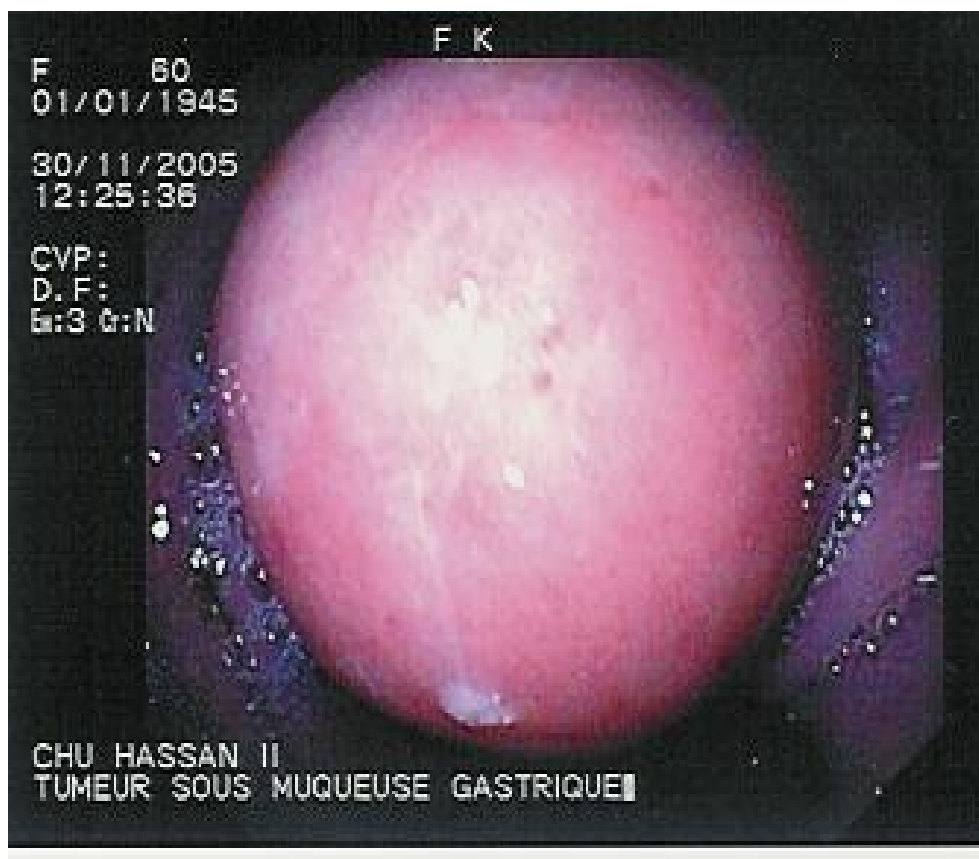


Figure 14 : Vue endoscopique d'une tumeur stromale fundique .

**OBSERVATION N ° 3 :**

Homme, 45 ans, a été hospitalisé pour des mélénas isolés d'installation brutale.

La fibroscopie oeso-gastro-duodénale a montré une tumeur arrondie de 6 cm siégeant au niveau de la petite courbure antrale ombiliquée au centre dont la biopsie a été non concluante.

Le transit oeso-gastro-duodéal a montré une volumineuse image lacunaire antrale de 6 cm à limites nettes, ulcérée par endroits (Figure 15).

L'échographie et la tomодensitométrie abdominales ont objectivé une masse arrondie tissulaire mesurant environ 7 cm au dépend de la paroi gastrique antrale avec un développement surtout endoluminal sans adénomégalies.

Le patient a bénéficié d'une tumorectomie dont l'étude histologique avec immunohistochimie a confirmé le diagnostic d'une TSG.

Les suites opératoires étaient simples.

L'évolution est marquée par l'absence de récurrence ou de métastases avec un recul de 5ans.



Figure 15 : Volumineuse image lacunaire antrale au transit oeso-Gastro-duodenal.

**OBSERVATION N° 4 :**

Homme, 70 ans, a été hospitalisé pour une symptomatologie remontant à 3 mois faite des épigastalgies atypiques avec des vomissements.

L'endoscopie digestive haute a montré une formation polypoïde mesurant 6-7 cm au niveau de la région antrale.

Le transit oeso-gastro-duodéal a montré une volumineuse image lacunaire antro-pylorique à limites régulières.

La tomodensitométrie abdominale a objectivé une masse arrondie tissulaire homogène mesurant environ 64 mm se développant au dépend de la petite courbure antrale avec un développement surtout endoluminal (Figure 16) sans adénomégalies.

Le patient a bénéficié d'une tumorectomie (Figure 17) dont l'étude histologique avec immunohistochimie a confirmé le diagnostic d'une TSG :

- L'histologie a noté un aspect de tumeur stromale gastrique faite de cellules fusiformes et épithéloïdes avec un index mitotique IM = 10/50 champs à fort grossissement.
- L'étude immunohistochimique a révélé que les cellules tumorales exprimaient le CD34. Le CD117 n'a pas été recherché vu son indisponibilité dans le laboratoire de notre CHU. Le diagnostic de tumeur stromale gastrique a été alors posé.

L'évolution est très satisfaisante avec un recul de 38 mois.

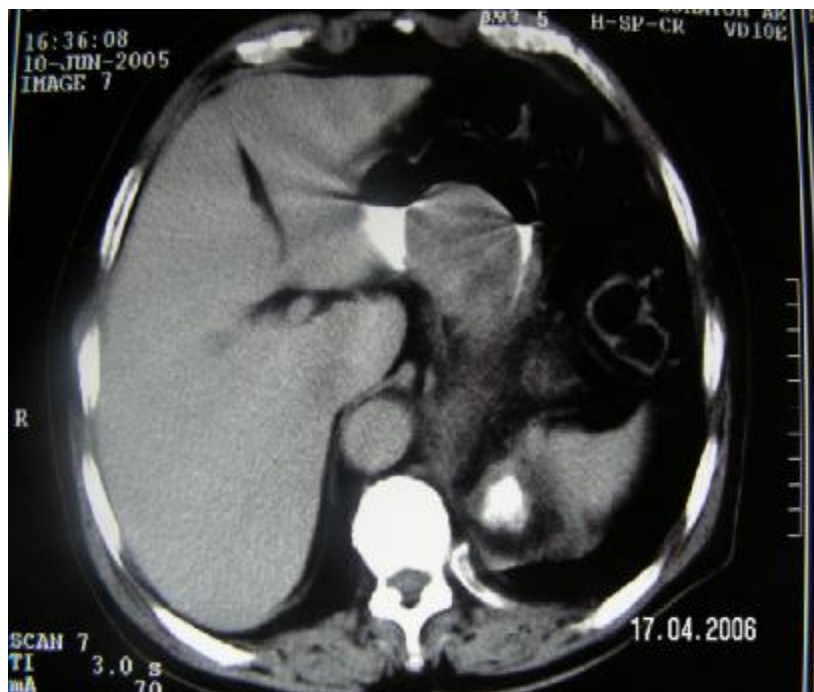


Figure 16 : Vue scannographique d'une tumeur stromale gastrique antrale à développement surtout endoluminal.

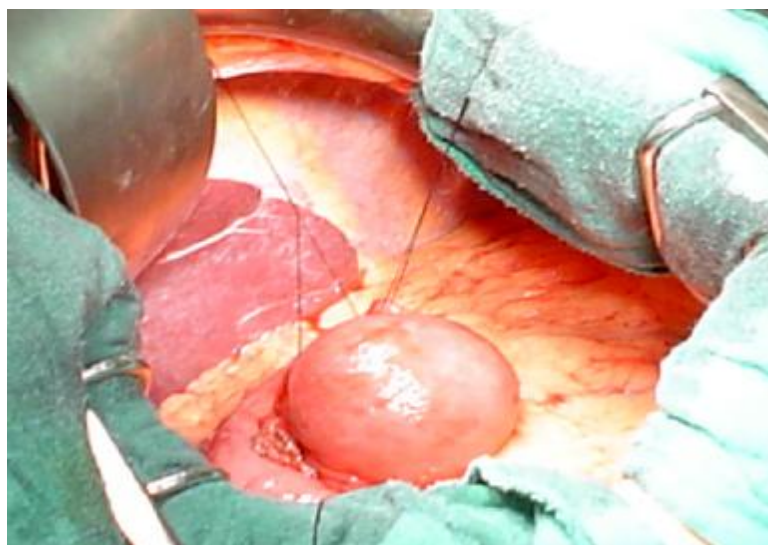


Figure 17 : Vue opératoire d'une tumeur stromale antrale.

### OBSERVATION N°5

Homme, 80 ans, a été hospitalisé pour des mélénas d'installation brutale avec amaigrissement récent.

L'endoscopie digestive haute a montré une formation polyploïde antrale de 3 cm de grand axe dont les biopsies réalisées ont été non concluantes.

Le transit oeso-gastro-duodéal a confirmé la présence d'une image lacunaire régulière au dépend de la région antrale.

La tomodensitométrie a objectivé une formation tissulaire homogène arrondie endoluminale de 4 cm de diamètre au contact de la paroi gastrique sans envahissement ganglionnaire.

Le patient a bénéficié d'une gastrostomie permettant de réaliser une tumorectomie. Les suites ont été simples.

Le diagnostic histologique initial est celui d'un léiomyoblastome (Figure 18). L'immunomarquage effectué a posteriori a retrouvé une négativité aux marqueurs musculaires et nerveuses et une positivité à l'anticorps CD 34 (Figure 19) permettant ainsi de redresser le diagnostic en une TSG sans signe de malignité.

L'évolution est favorable avec un délai de 42 mois.

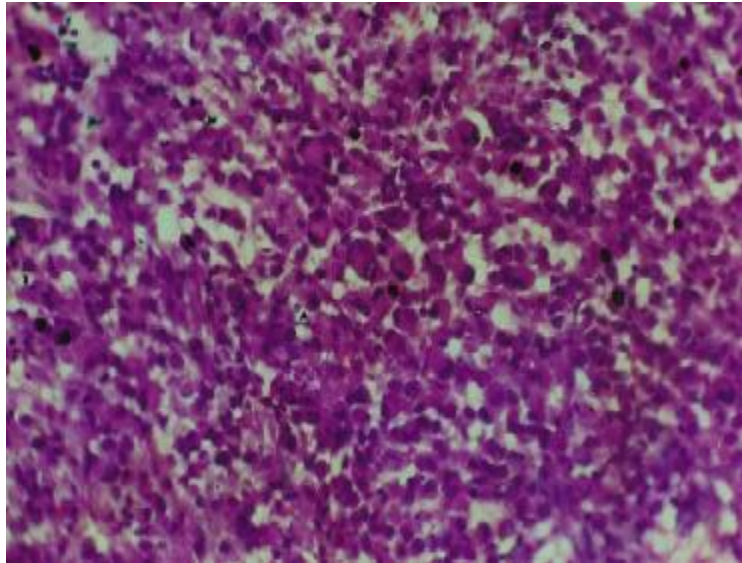


Figure 18: Prolifération tumorale faite de cellules fusiformes (HES X 400).

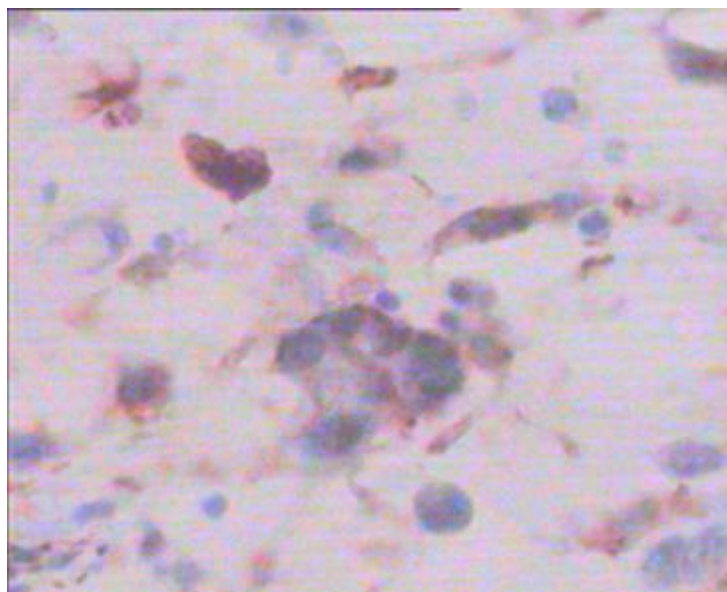


Figure 19 : La coloration brune des cellules fusiformes indique l'expression du récepteur CD 34.

**TABLEAU RECAPITULATIF**

	Cas n°1	Cas n°2	Cas n°3	Cas n°4	Cas n°5
Sexe	Femme	Femme	Homme	Homme	Homme
Age	29	65	45	70	80
Clinique	Epigastralgies Amaigrissement Masse épigastrique	Epigastralgies	Méléna	Epigastralgies Vomissements Amaigrissement	Méléna
Gastroskopie	Formation polypoïde	Formation arrondie	Formation ulcérée	Formation polypoïde	Formation polypoïde
Siège	Fundus	fundus	antre	Antre	antre
Biopsie	Non faite	Non faite	Non concluante	Non faite	Non concluante
TOGD	Non fait	Non fait	Image lacunaire à limites nettes	Image lacunaire régulière	Image lacunaire régulière
TDM	Masse tissulaire	Masse tissulaire	Masse tissulaire	Masse tissulaire	Masse tissulaire
Taille	15 cm	12 cm	7 cm	6,5 cm	4 cm
Développement	Endo et Exo-luminal	Exo-luminal	Endo-luminal	Endo-luminal	Endo-luminal
Métastases hépatiques	Absentes	Absentes	Absentes	Absentes	Absentes
Adénopathies	Absent	Absent	Absent	Absent	Absent
Traitement	Gastrectomie totale	Gastrectomie atypique	Tumorectomie	Tumorectomie	Tumorectomie
C-Kit	Non disponible	Non disponible	Non disponible	Non disponible	Non disponible
CD 34	Positif	Positif	Positif	Positif	Positif
Actine	Négatif	Négatif	Négatif	Négatif	Négatif
Desmine	Négatif	Négatif	Négatif	Négatif	Négatif
PS 100	Négatif	Négatif	Négatif	Négatif	Négatif
IM	24 Mitoses / 50 CFG	10 Mitoses / 50 CFG	-	10 Mitoses / 50 CFG	-
Conclusion	TSG maligne	TSG maligne	TSG maligne	TSG maligne	TSG bénigne
<i>Evolution</i>	Décès post-opératoire	Favorable (34mois)	Favorable (60 mois)	Favorable (38 mois)	Favorable (42 mois)

**Tableau 2 : Caractéristiques de nos 5 cas.**

# RESULTATS

## I .EPIDEMIOLOGIE :

### 1 .Age :

L'âge de nos patients était compris entre 29 et 80ans, avec une moyenne de 57,8ans.

### 2 .sexe :

La prédominance masculine est légère (3 hommes /2 femmes) soit un sexe ratio de 1,5.

## II.PRESENTATION CLINIQUE :

### 1. Le délai d'apparition des symptômes :

Dans 2 cas, la symptomatologie a été inaugurée par une hémorragie digestive, alors que dans les 3 autres cas la symptomatologie évoluait depuis une moyenne de 5,6 mois (12 mois, 3 mois, et 2 mois respectivement)

### 2. Le mode de révélation :

La symptomatologie de nos tumeurs stromales gastriques reste dominés par :

- les épigastralgies : 3patients sur 5 se présentaient sous le mode douloureux sous forme des épigastralgies atypiques soit isolées (1cas) soit associées a des vomissements (2cas).
- le syndrome hémorragique : il a été observé chez 2 patients surtout sous forme de meléna.
- l'amaigrissement a été retrouvé chez deux patients.
- Dans un seul cas, l'examen clinique a révélé la palpation d'une masse abdominale.

### III.EXAMENS PARACLINIQUES :

#### 1. La biologie :

Tous les patients ont bénéficié d'un bilan standard non spécifique (NFS, Ionogramme sanguin, bilan hépatique) qui a objectivé une anémie hypochrome microcytaire chez 2 patients dont l'un avait nécessité des transfusions.

#### 2 .Endoscopie :

La fibroscopie oeso-gastro-duodénale a été réalisée chez tous les patients :

Dans tous les cas, elle a été concluante en montrant :

- Une formation polypoïde (3cas),
- Une formation arrondie (1cas),

Dans ces 4 cas, la muqueuse en regard de la tumeur était normale confirmant ainsi l'origine sous muqueuse de ces tumeurs.

Dans un seul cas, elle a montré une formation ulcérée (1cas).

La biopsie per endoscopique a été réalisée dans 2 cas sans qu'elle soit concluante.

#### 3. Transit Oeso-Gastro-Duodéal :

Il a été effectué chez 3 patients permettant d'objectiver une image lacunaire régulière dans les 3 cas.

#### 4. Echographie et tomodensitométrie abdominales :

Elles ont été réalisées chez tous les patients permettant :

- D'objectiver une masse tissulaire homogène sans envahissement ganglionnaire ou hépatique.
- D'apprécier le mode de développement de la tumeur ainsi que sa taille.

Toutes ces données seront détaillées dans le chapitre « Macroscopie »

## IV. ANATOMIE-PATHOLOGIE :

### 1. La macroscopie :

Les données macroscopiques ont été appréciées essentiellement à l'aide de l'endoscopie et de la tomodensitométrie abdominales.

#### a. Localisation :

La localisation était unique chez tous les patients :

- Localisation antrale (3cas)
- Localisation fundique (2cas).

#### b. Mode de développement :

Le sens de croissance des tumeurs dans la paroi gastrique était soit :

- Endoluminal : 3 cas
- Exoluminal : 1 cas
- En sablier : 1 cas.

#### c. Taille tumorale:

La taille moyenne de la tumeur a été de 9cm (4-15cm)

### 2 .LA microscopie :

L'étude histologique des biopsies per-endoscopiques réalisées chez 2 patients n'a pas été concluante.

L'étude histologique de la pièce opératoire a montré :

- Tumeur faite de cellules fusiformes avec des mitoses nombreuses : index mitotique(IM)=24 mitoses/50 champs à fort grossissement.(cas n°1).
- Tumeur faite de cellules épithéloïdes avec un IM=10/50champs à fort grossissement dans le cas n°2.

- Tumeur faite de cellules épithéloïdes et fusiformes avec un IM=10/50champs à fort grossissement (cas n°4°).

Dans tous les cas, le diagnostic de certitude de tumeur stromale a été obtenu par l'étude immunohistochimique de la pièce opératoire retrouvant le CD34 chez tous nos patients, alors que le C-kit n a pas été recherché vu son indisponibilité dans le laboratoire de notre CHU.

### 3. Critères de malignité :

Afin d'apprécier le degré de malignité des 5 tumeurs stromales gastriques de notre série, nous nous sommes basés essentiellement sur la taille tumorale (chez tous les malades) retrouvant ainsi 4 tumeurs dont la taille est supérieure à 5 cm ainsi que sur l'index mitotique chez 3 malades

## V.TRAITEMENT :

### 1 .Traitement chirurgical :

Tous nos malades étaient opérables

Tous nos malades avaient bénéficié d'un traitement chirurgical exclusif.

Le type et l'étendue de l'exérèse dépendaient du siège de la nature histologique et du degré d'envahissement tumoral

- 3 cas ont bénéficié d'une tumerectomie
- 1cas a bénéficié d'une gastrectomie totale
- 1cas a bénéficié d'une gastrectomie atypique .

## VI. EVOLUTION :

L'évolution a été précisée chez tous les patients avec un recule moyen de 43 mois.

Une patiente est décédée en post opératoire en rapport avec des complications post-opératoires.

Les autres cas avaient une bonne évolution clinique avec recul respectif de (34moi, 38 mois, 42mois, 60 mois).

Nous n'avons pas pu apprécier les circonstances de surveillance de nos patients en post-opératoire à moyen et à long terme vu qu'ils étaient pris en charge dans un service de chirurgie.

# DISCUSSION

## I. ETUDE EPIDEMIOLOGIQUE :

### 1. Incidence et fréquence :

L'incidence exacte des tumeurs stromales digestives est encore difficile à évaluer du fait des modifications récentes de leur définition [1]. A l'heure actuelle, on estime que l'incidence dans les pays occidentaux est de 14,6 /1.000.000 d'habitants/an ce qui représente environ 800-900 nouveaux cas/an en France [43 ,44]. Elles représentent moins de 1% de l'ensemble des tumeurs malignes du tube digestif [17, 45,46].

La localisation gastrique est la plus fréquente (50-70%), suivie de l'intestin grêle (20-30%), le colon et le rectum (10%) et un degré moindre l'œsophage [14, 22,47, 48,49] (tableau IV,V).

Les tumeurs stromales gastriques représentent approximativement 3,6% de l'ensemble des tumeurs de l'estomac [50].

Dans notre étude, les tumeurs stromales gastriques représentent 3,44% d'un effectif de 145 tumeurs gastriques.

Siège	Fréquence/Ensemble des GIST (de tous les sièges)	Prévalence des GIST malins/Ensemble des tumeurs malignes du siège considéré (%)	Prévalence des GIST malins/Ensemble des GIST (%)
Estomac	50-70%	1-3	20-30
Intestin grêle	20-30%	5-25	40-50
Colon, Rectum	<10%	0,1-0,3	40-50
Péritoine	<5	?	Mésentère : >50 Epiploon : 20-30
Œsophage	<5%	?	40-50

Tableau IV : Principales localisations et prévalence des tumeurs stromales [14].

AUTEURS	N	Fréquence/L'ensemble des GIST de tous les sièges					
		Estomac	Intestin grêle	œsophage	Colon	Rectum	Autres
Elkihal[51]	5	40%	20%	20%	-	-	20% mésentère
Benkabour[52]	17	70,6%	17,6%	5,9%	-	5,9%	-
Touquet [53]	35	48,6%	45,7%	-	2,85%	2,85%	-
N.Ogasawara [54]	18	88,9%	5,55%	-	-	5,55%	-
Lasota [55]	18	77,78%	11,11%	-	-	-	11,11% (Anus)
Ligui boni [56]	25	40%	40%	-	8%	-	12% (péritoine)
Notre série	10	50 %	50 %	-	-	-	-

Tableau V: Fréquence des principales localisations des tumeurs stromales par rapport à l'ensemble des GIST dans différentes séries nationales et internationales.

## 2. Age – sexe – race (tableau VI)

La plus part des articles publiés sur les tumeurs stromales gastriques concernent des cas isolés ou des séries d'effectifs très réduit rendant difficile l'appréciation de l'âge et du sexe des patients atteints de ces tumeurs. Néanmoins, les tumeurs stromales digestives quelque soit leurs localisations partagent les mêmes caractéristiques épidémiologiques :

- L'âge médian du diagnostic dans les séries les plus larges est compris entre 55 -65ans ; rarement avant l'âge de 40 ans [27,57]. Elles peuvent néanmoins se rencontrer chez les patients les plus jeunes mais exceptionnellement chez l'enfant [27, 57,58].

L'âge de nos patients variait de 29 à 80 ans avec une moyenne d'âge de 57 ,8 ans

- Quant à la répartition selon le sexe, certains auteurs ont montré qu'il n'y a pas de prédominance de sexe [1, 16, 45, 46, 59, 60, 61,62]. D'autres, par contre, ont trouvé une atteinte masculine prédominante [1, 14, 16, 47, 51,63].

Dans notre série ; il y a une légère prédominance masculine avec une répartition de 3 hommes pour 2 femmes.

- Race : Une étude portant sur 200 cas a montré la prédominance des tumeurs stromales digestives plus chez les patients de race blanche (83%) que chez ceux de chez la race noire (8%) [64]. Cependant les autres séries étudiées ne rapportent aucun facteur racial [4, 16, 43, 62,63].

Auteur	N	Age	Age moyen	Sexe
Piso [65]	17	37-82ans	58ans	4 F/13H
Newman [2]	60	35-85ans	62 ans	-
Lee [66]	55	13-88ans	63ans	18 F/37 H
Kindblom [15]	78	15-87ans	57ans	39 F/39 H
Yashiya Fujimoto [67]	144	28-78ans	59,8ans	64 F/76 H
M el Zohairy [68]	33	16-71ans	52,8ans	16 F/17 H
Lasota [ 55]	18	46-86ans	66ans	12 F/ 6 H
N Ogasawara [54]	18	32-89ans	56,3ans	8 F/10 H
L. Elkihal [51]	5	24-60ans	39,8ans	2 F/3 H
Miettinen [69]	44	5-21ans	14,5ans	32 F/12H
Miettinen [70]	45	23-74ans	49ans	26 F/19 H
Min Hee Ryu [71]	21	33-70ans	55ans	6 F/15H
L.I.F Salazar [72]	17	44-87 ans	64,5ans	8 F/9 H
Ondrej Daum [73]	60	12-92 ans	63,8ans	33 F/27 H
Kwan [74]	116	19-81ans	53ans	57 F/59 H
Tabrizian [75]	76	35-92ans	66ans	37 F/39 H
Benkabour [52]	17	20-75ans	57ans	9 F/8 H
Notre série	5	29 - 80 ans	57,8 ans	2 F / 3 H

Tableau VI: Tableau comparant l'âge et le sexe des TSD selon les différentes séries.

## II. TABLEAU CLINIQUE :

### 1 .Les circonstance de découverte :

La symptomatologie clinique des tumeurs stromales gastriques est éminemment variable selon le volume, la localisation et selon le type et le mode de développement de la tumeur [1].

La plupart des tumeurs stromales de l'estomac sont de petite taille et asymptomatiques. Leur découverte est le plus souvent fortuite lors d'une intervention chirurgicale ou d'un examen radiologique ou endoscopique [27, 40, 63, 76,77].

Les symptômes cliniques révélateurs les plus fréquents ne sont pas spécifiques [4,60] :

- Les douleurs abdominales sont fréquentes (47%) et elles sont peu spécifiques [4,60].
- L'hémorragie digestive est révélatrice dans 25-55% des cas (Hématémèse, méléna, anémie ferriprive) [4, 78,79]. L'hémorragie est due à des ulcérations qui peuvent parfois se cicatriser et donner un tableau de saignement à répétition [4].
- Rarement une masse palpable habituellement de grande taille, exogastrique est parfois notée [4,77].

Les autres symptômes possibles sont une altération de l'état général, un syndrome dyspeptique dans 16% des cas, des nausées et des vomissements dans 4% des cas [4].

Ces tumeurs peuvent se présenter aussi dans un tableau d'urgence abdominale telle une péritonite par perforation de la tumeur [4, 58, 77, 79, 80,81].

Dans notre série Les symptômes les plus fréquemment retrouvés sont:

- Les douleurs abdominales révélatrices dans 60% des cas sous forme des épigastralgies atypiques.
- Le syndrome hémorragique : il a été observé chez 40% des patients surtout sous forme de meléna.
- Dans un seul cas, l'examen physique trouve une masse abdominale.
- D'autres signes ont être trouvés : l'altération de l'état général, les nausées....

Du faite du caractère non spécifique des symptômes, la maladie se révèle souvent à un stade tardif, en effet chez 3 permis nos 5 patients le délai de prise en charge variaient de 2 à 12 mois avec un délai moyen de 8.6 mois.

## 2 .Associations lésionnelles :

La plupart des tumeurs stromales digestives sont sporadiques mais il existe quelques cas de maladies familiales. Les GISTs peuvent être également observées dans le contexte d'une triade de Carney ou d'une neurofibromateuse type1 situation ou les GIST sont généralement multiples.

### a.Triade de Carney:

C'est une entité rare (79 de cas rapportés dans la littérature avec 67 femmes et 12 hommes) qui a été rapportée pour la première fois en 1977 par Carney [82, 83,84].

C'est un syndrome d'étiologies inconnues qui associe des tumeurs stromales gastriques multiples de malignité faible , un chondrome pulmonaire et un paragangliome extra-surrénalien fonctionnel qui peut se révéler malin, ou le plus souvent on trouve une association de deux de ces tumeurs [62 ,82,84,85]. Il intéresse les adolescents et les femmes jeunes : l'âge moyen est de 16,5ans [82].

Les tumeurs stromales gastriques rencontrées au cours de cette triade se développent principalement au niveau du corps de l'estomac ou au niveau de la région antrale. Elles sont généralement multifocales, et elles ont un meilleur pronostic que les tumeurs sporadiques [82,85].

#### b. La maladie de Von Recklinghausen ou neurofibromatose de type 1 :

C'est une phacomatose héréditaire à transmission autosomique dominante qui touche toutes les races avec une incidence de 1/3000 naissances [62, 70,86]. Elle est d'évolution lente et se caractérise par la présence de tumeurs cutanées, de tumeurs des nerfs périphériques et de système nerveux central (gliomes), des malformations squelettiques et des taches pigmentaires (café au lait) [70].

Elle peut s'accompagner de manifestations digestives, des lésions hyperplasiques des plexus et gangliomateuses, des tumeurs endocrines duodénales et ampullaires, des tumeurs stromales digestives [70].

Les tumeurs stromales digestives survenant dans le cadre d'une maladie de Von Recklinghausen n'ont pas de particularités morphologiques, mais elles sont souvent multiples. Leur prévalence est de 25% dans les études autopsiques et de 5% dans les tumeurs révélées cliniquement.[70,86]

Habituellement, les tumeurs stromales digestives sont découvertes chez les adultes ayant déjà des lésions cutanées [70].

En pratique la découverte de tumeurs stromales digestives multiples doit faire rechercher une neurofibromatose chez le malade et sa famille [70,86].

#### c. Tumeurs stromales digestives de forme familiale :

De rares formes familiales de tumeurs stromales digestives multiples, parfois associés à une hyperpigmentation, une urticaire pigmentaire et/ou une mastocytose systémique. Elles sont le plus souvent liées à une mutation du gène Kit [87].

### III.LA PARACLINIQUE :

Selon la présentation clinique, divers examens permettent le diagnostic d'une tumeur gastrique. Cependant, certains critères endoscopiques ou radiologiques peuvent orienter le praticien vers le diagnostic d'une tumeur stromale gastrique, sans toutefois lui offrir d'arguments de certitude.

#### 1. La biologie :

Elle n'est pas contributive [60].

L'anémie est la conséquence directe du saignement [60].

Un syndrome inflammatoire biologique peut être mis en évidence [88].

Il n'existe pas de marqueurs tumoraux spécifiques [60].

Dans notre série tous les patients ont bénéficié d'un bilan standard non spécifique (NFS, Ionogramme sanguin, bilan hépatique) qui a objectivé une anémie hypochrome microcytaire chez 2 patients dont l'un avait nécessité des transfusions.

#### 2. La Fibroscopie oeso-gastro-duodénale:

Pathologique dans 71% des cas [4], repère aisément les tumeurs stromales gastriques endoluminales en montrant une masse arrondie saillante et recouvrante d'une muqueuse normale ou ulcérée [4, 60, 63, 89,70].

En cas de tumeur à développement intraluminal ou extragastrique, la paroi paraît normale ou rigide ou montre une voussure intraluminal évoquant une compression extrinsèque [4].

Elle permet de pratiquer des biopsies lésionnelles et en périphérie, mais la sensibilité des biopsies pour le diagnostic de malignité de ces GIST est peu fiable (15à30 %) car les biopsies sont souvent superficielles [60].

Dans notre série, tous les patients ont bénéficié d'une FOGD qui a montré un aspect évoquant une tumeur stromale en montrant :

- Cas n°1 : une formation polypoïde sous cardiale fundique ulcérée de 7cm pour la première patiente ;
- Cas n°2 : une formation arrondie polypoïde d'allure sous-muqueuse mesurant 5 cm siégeant au niveau du fundus ;
- Cas n°3 : une tumeur arrondie de 6 cm siégeant au niveau de la petite courbure antrale ombiliquée au centre ;
- Cas n°4 : une formation polypoïde mesurant 6-7 cm au niveau de la région antrale ;
- Cas n°5 : une formation polypoïde antrale de 3 cm de grand axe

La biopsie per-endoscopique n'a pas permis d'établir le diagnostic dans les deux cas où elle a été réalisée.

### 3 .L'écho-endoscopie:

Elle reste le meilleur examen pour caractériser les tumeurs sous-muqueuses gastriques et les différencier d'une compression extrinsèque [4].

L'aspect écho-endoscopique des tumeurs stromales gastriques est souvent très évocateur : lésion hypoéchogène, souvent homogène arrondie ou ovalaire siégeant dans la quatrième couche hypoéchogène (muscleuse) ou la troisième couche (sous-muqueuse) (Figure 20) [4, 91,92]. Néanmoins, l'aspect n'est pas toujours aussi typique en particulier en cas de volumineuse tumeur.

La sensibilité et la spécificité de l'écho-endoscopie n'ont jamais été réellement déterminées [91]. Cependant, certaines caractéristiques écho-endoscopiques sont prédictives de la malignité d'une tumeur stromale gastrique et notamment une taille supérieure à 3-4cm, l'existence d'une nécrose centrale, des

contours mal délimités, l'envahissement d'organes de voisinage et la présence de zones kystiques intra-tumorales [4, 16, 17, 51, 91, 93,94], la présence d'adénopathies étant rare [4,17].

Selon Giovanni, l'échoendoscopie a permis une classification préopératoire tumorale et ganglionnaire correcte dans 83,3 %, et ganglionnaire dans 90% des cas [4].

L'écho-endoscopie n'a pas été évaluée dans la surveillance des patients opérés. Les récurrences sont principalement hépatiques et péritonéales, les récurrences locales étant plus rares [91].

La sensibilité de la ponction sous écho-endoscopie pour le diagnostic de tumeur stromale gastrique était jusqu'à récemment considérée comme faible. Des données récentes suggèrent que la ponction sous écho-endoscopie permet désormais de confirmer le diagnostic de tumeur stromale dans environ 80% des cas [91,94]. Cela est obtenu grâce à l'utilisation d'aiguilles à ponction de plus gros calibre (22G) et la réalisation d'un immuno-marquage CD117 (c-kit) sur les micro-biopsies [91, 93,95]. Ces résultats ont cependant été obtenus par des équipes expérimentées. La ponction sous écho-endoscopie des tumeurs stromales reste délicate, car les prélèvements sont souvent pauci-cellulaires. En revanche, cette ponction ne permet pas, du fait de l'aspect et de la taille des prélèvements, une analyse des facteurs histopronostiques. Prochainement, de véritables carottes biopsiques devraient être réalisables avec les nouvelles aiguilles trucut [91].

Les principales indications de la ponction sous-échoguidée sont :

- 1) doute diagnostique avec une autre lésion sous-muqueuse pour laquelle une simple surveillance serait licite [91,94] ;
- 2) obtenir une certitude diagnostique si l'état clinique du patient rend élevé le risque chirurgical [91] ;

3) tumeur localement avancée ou tumeur d'allure inextirpable pour laquelle un traitement néoadjuvant par Glivec<sup>®</sup> pourrait être mis en route [91].

Dans notre série, aucun patient n'a bénéficié de cet examen, vu sa non disponibilité à l'hôpital au cours de la période d'étude.



Figure 20: Aspect écho-endoscopique d'une tumeur stromale gastrique : lésion ovale située dans la quatrième couche, aux limites régulières +/-homogène, hypoéchogène.

#### 4. La radiologie :

##### a.l'échographie abdominale:

Sa sensibilité est faible, sa principale limite étant son inaptitude de préciser le point de départ gastrique, et encore sous-muqueux, d'une masse tumorale [3].

L'échographie abdominale avec remplissage à l'eau de l'estomac permet de mettre en évidence des tumeurs stromales gastriques volumineuses à développement exoluminal qui se présentent comme des masse volumineuses à contours irréguliers et polylobés échogènes, avec des zones hypoéchogènes ou anéchogènes centrales cavitaires et nécrotiques [92].

Elle fait souvent partie du bilan d'extension, en recherchant les métastases hépatiques et les adénopathies profondes. Elle permet également de guider les ponctions biopsies transcutanées mais pour certains auteurs 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, des risques hémorragiques et de dissémination ont été rapportés [50].

Dans notre série, l'échographie abdominale a été faite chez tous les patients ; elle avait objectivé la présence d'une masse abdominale d'origine digestive mais dont l'origine gastrique n'a été suspectée que chez 2 patients.

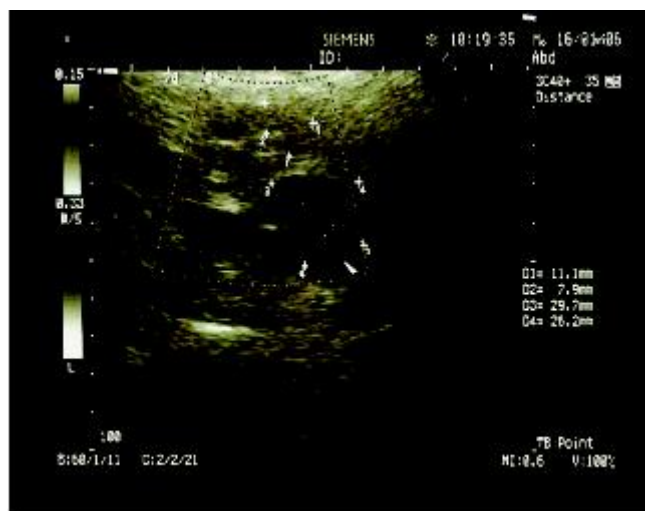


Figure 21:Image échographique d'une tumeur stromale de l'estomac montrant une image hypoéchogène [76].

#### b.TDM (Figure 22,23) :

Dans le cadre d'un bilan de TSD avant ou après traitement, une acquisition multiphasique devrait être réalisée (sans, puis après injection de produit de contraste iodé aux temps artériel et portal) afin d'objectiver, notamment, des métastases hépatiques hypervascularisées pouvant ne pas être visualisées sur un examen monophasique au temps veineux. Une opacification digestive par voie haute, à l'aide d'eau ou de produit radio-opaque, peut être utile pour l'évaluation locale et la recherche de métastases mésentériques [96].

Les tumeurs stromales gastriques peuvent se présenter sous la forme de petits nodules muraux avec un rehaussement intense et homogène après injection [50, 96, 97, 98,99]. Plus volumineuses, leur développement est le plus souvent exophytique et, parfois, l'origine gastrique est difficile à affirmer, notamment dans les formes pédiculées. Cela peut mener à une confusion avec un pseudokyste ou une tumeur mucineuse du pancréas [96]. Le rehaussement des grosses tumeurs est

principalement périphérique avec un centre souvent remanié et hypodense pouvant correspondre à de la nécrose, à de l'hémorragie, ou à des formations kystiques [50, 97, 98, 99,100]. Une ulcération de la muqueuse gastrique est possible, se manifestant par le passage du produit de contraste oral dans la tumeur ou la présence de gaz au sein de celle-ci. Rarement, un niveau liquide ou des calcifications sont visibles [95, 96, 97, 98, 99,100]. L'envahissement vasculaire est rare ; lorsqu'il est présent ; la TDM permet de l'évaluer grâce aux reconstructions multiplanaires [95,96].

Dans notre étude tous nos patients ont bénéficié d'un examen scannographique objectivant :

- Une masse tissulaire homogène arrondie mesurant respectivement : 15cm, 12cm, 7cm, 6,5cm, 4cm de grand axe ;
- Avec un développement : endoluminal (3cas), exoluminal (1cas), en sablier (1cas).

Les critères de malignité des tumeurs stromales gastrique en TDM seraient une taille supérieure à 5 cm, des contours polylobés, un rehaussement hétérogène, une infiltration mésentérique, la présence d'ulcérations, le caractère exophytique du développement, la présence de zones nécrotiques et hémorragiques, et bien évidemment l'existence de métastases hépatiques et une dissémination péritonéale [95,96].

Dans notre étude la taille est le seul critère scannographique trouvé pour prédire la malignité retrouvant ainsi 4 tumeurs dont la taille est supérieure à 5 cm.

La TDM permet aussi de réaliser un bilan d'extension local mais aussi hépatique et mésentérique qui va moduler la conduite thérapeutique [96].

Enfin, la tomодensitométrie occupe une place importante, car en plus de son grand intérêt diagnostique, elle nous permet une surveillance post- thérapeutique des malades [96].

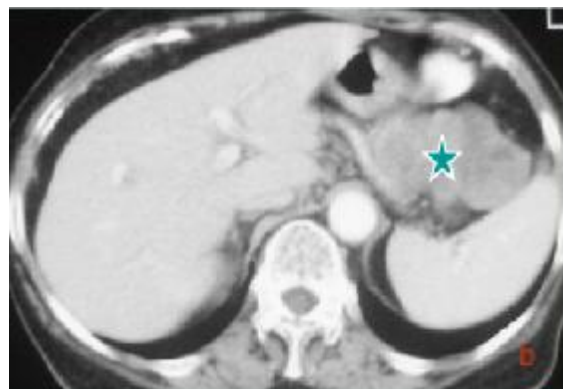
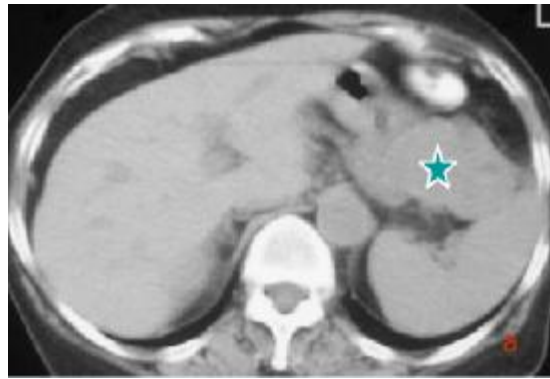


Figure ( 22 a,b ) :Coupe scannographique d' une tumeur stromale de la face postérieure de l'estomac montrant une masse tissulaire(\*) siégeant au contact de la queue du pancréas, hypodense se rehaussant de façon hétérogène après injection du produit de contraste[100].



Figure 23 : Coupe tomодensitométrique après injection intraveineuse du produit de contraste iodé d'une tumeur stromale gastrique montrant : un nodule pariétal de la petite courbure gastrique (flèche) prenant le contraste de façon homogène [96].

c .Le transit oeso-gastro-duodénale(TOGD) :

La TOGD est anormal dans 65 % des cas, il a un intérêt pour détecter les lésions endogastrique sans pouvoir différencier une composante exogastrique d'une compression extrinsèque [4,95].

Il a été effectué chez 3patients, il a permis de mettre en évidence une image lacunaire :

- Antrale de 6 cm à limites nette, ulcérée par endroit dans le troisième cas.
- Antropylorique régulière dans le cas n°4 ;
- Antrale régulière dans le cas n°5.

#### IV.ANATOMIE-PATHOLOGIE :

##### 1. Macroscopie :

Les tumeurs stromales de l'estomac représente la localisation la plus fréquente (50 à70%) des tumeurs stromales du tractus digestif [14, 22, 47,101].

Elles peuvent siéger à n'importe quelle segment de l'estomac ; mais surtout au niveau de l'antré et du corps gastrique (70-90%). La localisation sous cardiale et fundique serait grevé d'un pronostic plus réservé [17,102].

Elles peuvent avoir une croissance endogastrique (18-22%), exogastrique (30-40%), intramural (29-44%) ou parfois en sablier (16-20%) [4,102].

Leurs taille varie de quelques millimètres a > 40cm, les tumeurs exogastriques sont classiquement les plus volumineuses [14,22].

Ces tumeurs paraissent relativement bien limitées sans être encapsulées avec une surface lisse plus ou moins bosselée, de couleur blanche ou rosée a la coupe avec un aspect encéphaloïde très caractéristique parcouru d'un lacis vasculaire distinct. Des remaniements nécrotiques, kystiques, des ulcérations et des suffisions

hémorragiques peuvent parfois être observés surtout dans les tumeurs volumineuses (figure 24) [4, 10, 14, 22,60].

Dans notre étude, on a trouvé :

- Trois formations polypoides ( 2 antrales et une sous cardiale fundique), une tumeur arrondie siégeant au niveau de la petite courbure antrale ombiliquée au centre et une autre tumeur arrondie fundique.
- ne croissance surtout endogastrique (60%), exogastrique (20%) et en sablier (20%).
- Et leurs tailles variaient de 4 à 15 cm.

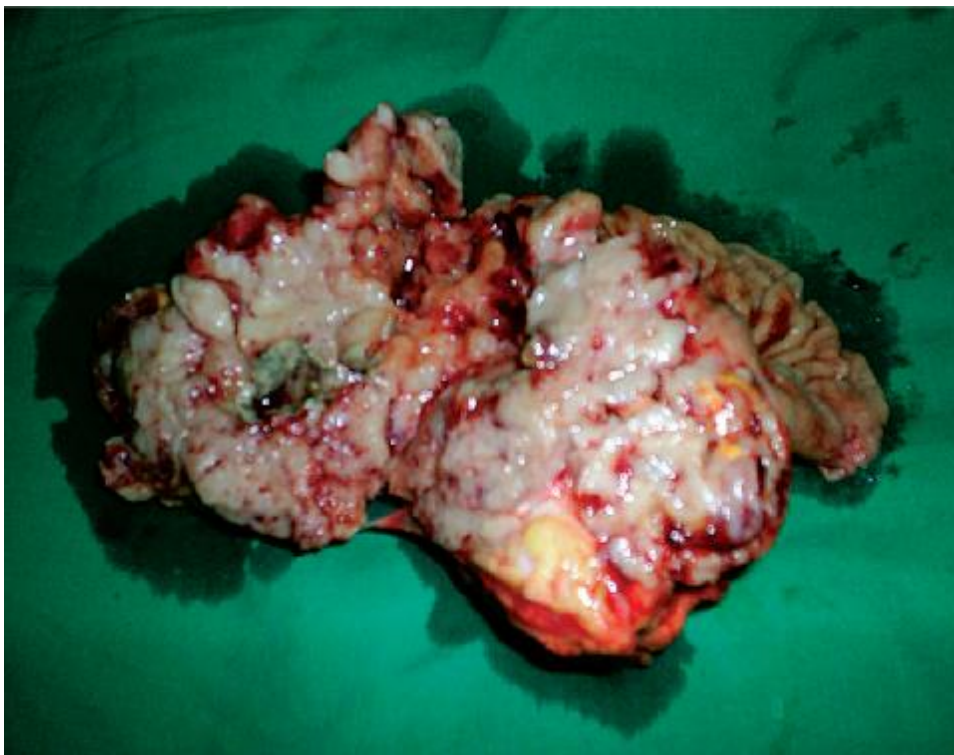


Figure24 : Image peropératoire d'une tumeurs stromal gastrique [76].

## 2. Microscopie :

### a. La microscopie optique:

Histologiquement, les tumeurs stromales digestives sont constituées dans 70% des cas de cellules fusiformes d'allure conjonctive (Figure 25), plus rarement de cellules rondes ou polygonales d'aspect épithéloïde dans 20% des cas (figure 26). Parfois certaines tumeurs sont polymorphes comportant les deux contingents cellulaires. Des cellules d'aspect intermédiaire peuvent également être présentes dans 10% des cas (cellules en bague à chaton, des cellules multinuclées, des cellules plasmocytoides, ou encore des cellules granuleuses.....) (Figure 27)[14,24].

L'architecture tumorale microscopique est variable pouvant être fasciculée, storiforme, palissadique, alvéolaire, en tourbillon, en lobule ou en îlot, endocrinoïde ou diffuse [2, 14,24].

Le stroma est d'abondance variable parcouru de nombreux vaisseaux sanguins. IL est parfois hyalin, hémorragique ou myxoïde. Des globules ou serpentins éosinophiles intercellulaires, colorés par le réactif de Schiff (PAS) peuvent y être notés [10, 14, 24,47].

Les remaniements (hémorragie, pseudo-kyste, nécrose) sont d'autant plus fréquentes que la tumeur est volumineuse [10, 14,22].

Il y a peu ou pas de corrélation entre l'aspect histologique conventionnel et les résultats de la microscopie électronique et de l'immunohistochimie [14,24].

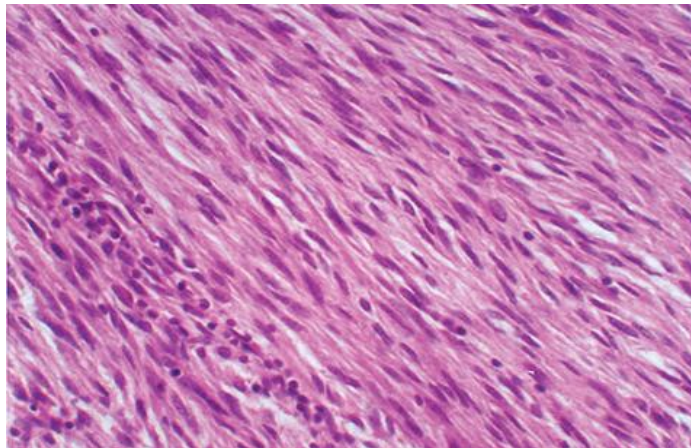


Figure25: Aspect microscopique d'une tumeur stromale constituée d'un enchevêtrement de cellules fusiformes [22].

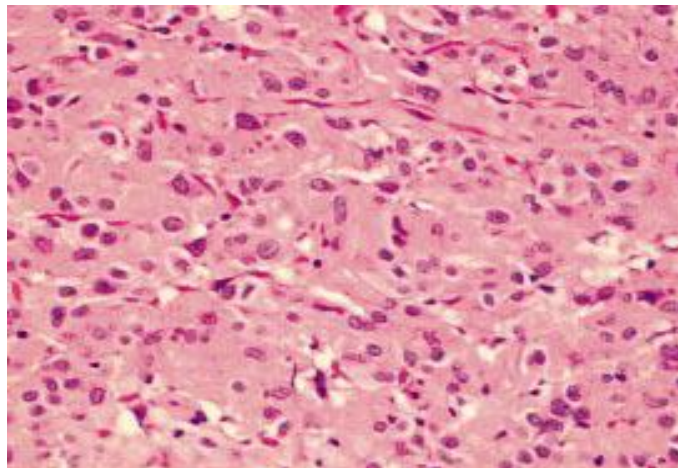


Figure 26 : Aspect histologique d'une tumeur stromale constituée de cellules épithéloïdes [22].

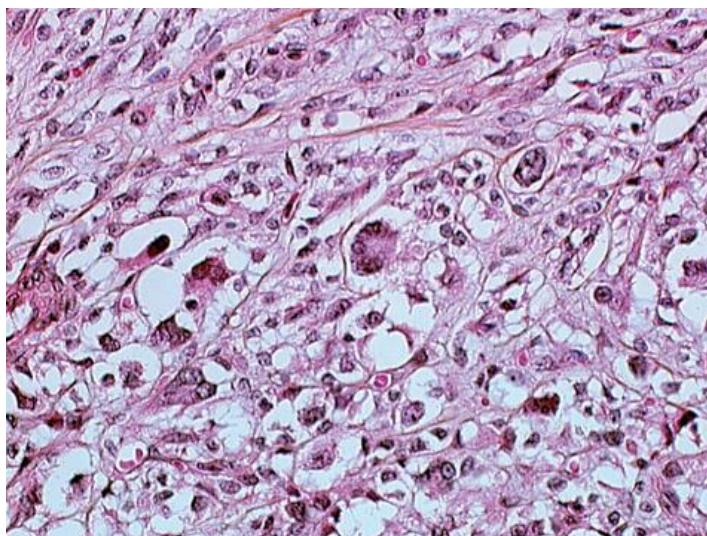


Figure 27 : Aspect microscopique d'une tumeur stromale constituée de cellules épithéloïdes atypiques pluri-nucléées [14].

b : La microscopie électronique [14].

L'étude ultrastructurale révèle une prédominance de cellules mésenchymateuses peu différenciées, avec des noyaux ronds, ovales ou allongés avec une membrane nucléaire de contours irréguliers. La chromatine est finement granuleux. Les nucléoles sont parfois visibles et volumineux. Le cytoplasme présente des prolongements grêles enchevêtrés et il renferme d'assez nombreux organites en particulier (les mitochondries, un réticulum endoplasmique granuleux.....) avec parfois des vacuoles rondes intracytoplasmiques en périnucléaire.

Plus fréquemment on trouve une différenciation musculaire lisse incomplète ou aucune différenciation particulière, cet aspect peut s'associer à d'autres traits ultrastructuraux rappelant les cellules interstitielles de Cajal. Parfois (dans 10 à 40%) un aspect rappelle la structure de neurone de système nerveux autonome est trouvé. Des fibres intercellulaires en écheveaux (skeinoid fibers), correspondant aux dépôts intercellulaires éosinophiles notés en microscopie optique, sont parfois présentes.

c. L'immunohistochimie :

Le diagnostic des tumeurs stromales digestives suspecté sur la morphologie et l'histologie de la lésion doit être confirmé par une étude immunohistochimique ; qui permet d'éliminer les autres types histologiques confondus avec les tumeurs stromales ; en se basant sur la positivité et la négativité des marqueurs tumoraux (Tableau VII) [10, 14, 22].

<i>Marqueur tumoral</i>	<i>Commentaire</i>
PS100	Cellules schwannienne
GFAP	
Desmine	Différenciation
Vimentine	musculaire
Actine musculaire lisse	Différenciation
	Musculaire lisse
Myogenine	Différenciation
	Musculaire striée
CD34	Différenciation endothéliale et
C-KIT	marqueurs des tumeurs stromale
	gastro-intestinal.

Tableau VII: Marqueurs tumoraux de groupes des tumeurs stromales gastro-intestinales [4].

c1.CD117 ou C-Kit [27].

La protéine KIT (C-Kit/CD117) reste le marqueur incontournable du diagnostic de GIST. Selon les différents consensus publiés depuis 2002, ne peuvent être formellement considérées comme GIST que les tumeurs exprimant le c-KIT en immunohistochimie.

Les recommandations du groupe francophone et celles du consensus de l'ESMO, précisent les modalités du protocole immunohistochimique. Elles préconisent l'utilisation de l'anticorps anti-KIT polyclonal A4502 de la firme Dako (Glostrup, Danemark), à la dilution de 1/300 en cas de démasquage antigénique par la chaleur (tampon citrate pH6) ou à la dilution de 1/50e en l'absence de restauration antigénique. Cette standardisation du protocole est un point important de la sensibilité et de la spécificité de l'immunodétection.

L'examen des coupes doit commencer par la recherche et l'analyse de témoins positifs internes : mastocytes, présents constamment dans le chorion muqueux ou au sein de la tumeur, cellule de Cajal.

Selon les différentes séries des tumeurs stromales digestives étudiées, le CD117(C-Kit) serait exprimé dans 90 à 100% des cas avec un intense marquage cytoplasmique ( Figure28) souvent associé à un renforcement membranaire qui peut être réduit en grain périnucléaire notamment dans les formes épithélioïdes. Une association des différents types d'immunomarquage est possible au sein d'une même tumeur. L'intensité et le pourcentage de cellules positives sont variables. La positivité est habituellement intense et diffuse. Il n'y a pas de consensus sur le nombre de cellules KIT positives pour l'établissement d'un immunomarquage positif. Néanmoins, une positivité focale inférieure à 10 % doit faire porter le diagnostic de GIST avec une grande prudence. Des faux négatifs peuvent être observés, dus à un artefact technique (importance des témoins internes) ou à un problème d'échantillonnage (limite de l'interprétation sur des biopsies). Les cellules peuvent également avoir perdu l'expression cellulaire de la protéine au cours de l'évolution métastatique de la maladie ou au décours d'un traitement par imatinib.

Les GISTs kit négatif représentent 5 % de l'ensemble des tumeurs. Avant d'affirmer formellement le diagnostic de kit -, il est actuellement recommandé de rechercher une mutation du gène kit et PDGFRA par des techniques de biologie moléculaire

Ce marqueur n'est pas spécifique, de nombreuses cellules normales et d'autres types tumoraux peuvent exprimer KIT: les carcinomes thymiques (86 %), les séminomes (84 %), certaines tumeurs du rein (oncocytome 80 %, carcinome chromophile 45 %), les carcinomes adénoïdes kystiques salivaires (77 %), les mélanomes (36 %), les carcinomes folliculaires de la thyroïde (23 %), les carcinomes

indifférenciés à grandes ou à petites cellules, les angiosarcomes (20- 50 %), les sarcomes d'Ewing/PNET (20 %), les fibromatoses intra-abdominales, certains carcinosarcomes...).

Dans notre série aucun patient n'a bénéficié de la recherche de ce marqueur vu sa non disponibilité.

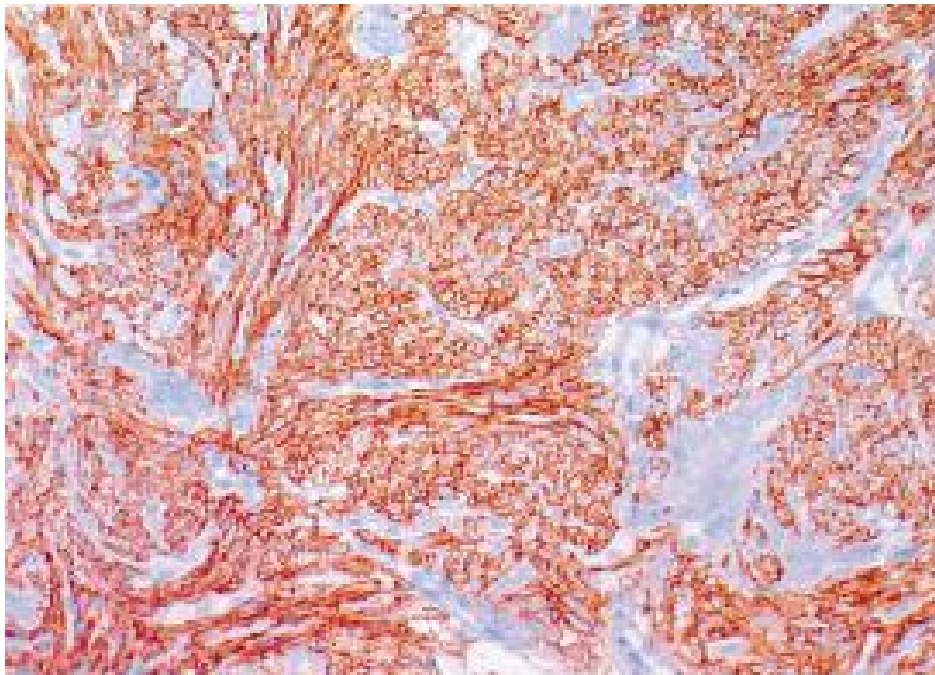


Figure 28 : Marquage immunohistochimique d'une tumeur Stromale par l'anticorps C-KIT [22].

c2: Marqueurs complémentaires recommandés :

Les recommandations des différents consensus préconisent que la recherche de l'expression de KIT doit être associée à l'analyse immunohistochimique des marqueurs CD34, actine musculaire lisse, desmine et PS100 [27].

\*CD34 (figure 29)

Le CD34 est une glycoprotéine transmembranaire normalement exprimée par les progéniteurs des cellules hématopoïétiques, par les cellules endothéliales, par une variété de cellules fibroblastiques du derme, et peut-être par certaines cellules interstitielles de Cajal [14,24]. C'est le premier marqueur diagnostique utilisé dans le diagnostic des GIST : 60 à 70 % des tumeurs stromales sont CD34+. La fréquence de cette positivité est corrélée à la localisation tumorale le long du tube digestif [14,62].

Il n'y a pas de différence de la fréquence et de l'expression de CD34 entre les tumeurs stromales digestives bénignes et malignes [14, 24,62]. L'anticorps CD34 ne constitue pas un marqueur spécifique des tumeurs stromales, mais sa positivité est interprétée par la plupart des auteurs comme un marqueur de faible différenciation ou d'indifférenciation tumorale [24].

Dans notre étude, tous les patients ont montré une positivité de CD34.

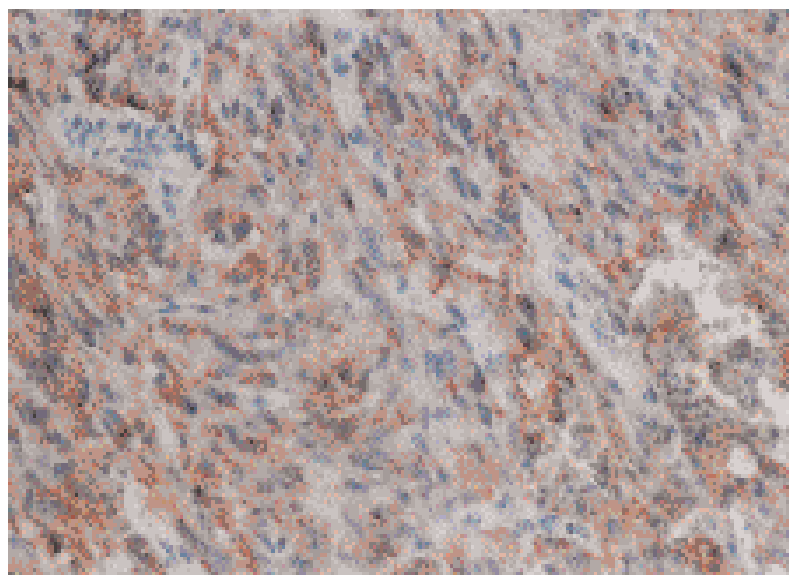


Figure 29 : Marquage immunohistochimique d'une tumeur stromale par l'anticorps CD34[10].

\*.L'actine musculaire lisse :

Elle est exprimée par les cellules musculaires lisses normales et tumorales et par des myofibroblastes [27]. 30 à 40% des GIST présentent une positivité focale pour ce marqueur, en particulier les tumeurs de localisation gastrique et de l'intestin grêle [14,62].

Il faut distinguer la positivité réelle des cellules tumorales de celle des cellules musculaires résiduelles piégées au sein de la tumeur [27].

\*.Desmine :

C'est un filament intermédiaire de 53KD présent dans les cellules musculaires lisses et striées. Il joue le rôle de support pour la contraction des myofilament [27]. 3 à 5 % des GIST présentent une positivité pour ce marqueur. Cette positivité doit rester focale [27].

\*.S100 :

5 à 10% des GIST présentent une positivité focale et de faible intensité pour cette protéine, avec un marquage cytoplasmique et nucléaire [27].

Comme pour la desmine, une positivité intense et diffuse doit remettre en doute le diagnostic [27].

Dans notre série, aucun de nos patients n'a présenté une positivité de ces trois derniers marqueurs (actine musculaire lisse, desmine, S100).

### c3. Marqueurs complémentaires facultatifs :

Certains marqueurs, bien que ne faisant pas partie du panel d'anticorps recommandés, peuvent être utiles et sont régulièrement cités dans les publications [27].

#### \*.La Protéine h-caldesmon :

C'est une protéine liée à l'actine dans le squelette et exprimé par les cellules musculaires lisses et myoépithéliales. On la retrouve dans certains tumeurs : Léiomyomes, angiomyoléiomyomes, léiomyosarcomes ainsi que dans les GIST (> 80%) [27].

#### \*.La nestine [14,62]:

C'est un filament intermédiaire de type IV exprimé normalement par les cellules du système nerveux et les cellules musculaires. Exprimée dans la majorité des GIST, il s'agit d'un marqueur non spécifique qui est également largement exprimée dans les schwannomes gastro-intestinaux, les mélanomes et les rhabdomyosarcomes notamment.

### c4. Nouveaux marqueurs diagnostiques :

Des nouveaux marqueurs diagnostiques ont fait l'objet de publications récentes mais ne sont pas à l'heure actuelle utilisés en routine [27].

#### \*.La protéine DOG1 :

Elle a été proposée comme un marqueur spécifique et hautement sensible des GIST [27].

La sensibilité de l'immunomarquage serait voisine de 100 % pour les tumeurs associées à une mutation de *KIT* comme pour celles associées à une mutation de *PDGFRA* [27].

La diffusion de cet anticorps reste confidentielle et son utilisation en routine réclame une confirmation de ces résultats à plus large échelle [27].

\*.La protéine kinase C thêta (PKCh) :

C'est une protéine de signalisation intracellulaire mise en œuvre lors de l'activation des récepteurs KIT ou PDGFRA. Plusieurs études ont confirmé sa surexpression dans les GIST, y compris celles KIT-négatives [27].

C5.Marqueurs pronostiques :

Le facteur de prolifération Ki67 (MIB1) a été proposé dans quelques publications comme marqueur pronostique [27].

Un taux de cellules positives supérieur à 10 % était associé à un risque élevé de récurrence de la maladie. Ce marqueur n'a pas été recommandé lors des différentes réunions de consensus comme devant faire partie de l'analyse systématique en routine [27].

D'autres marqueurs de prédiction de malignité sont en cours d'évaluation comme p16, PTEN ou CD44 [27].

### 3. Type histologiques particuliers :

a. Les tumeurs stromales à fibres skénoïdes [10] :

Ce sont des tumeurs conjonctives avec fibres en écheveau, qui sont habituellement multiples et siègent, par ordre décroissant, au niveau du duodénum, jéjunum, estomac. Elles sont de petite taille (0,5 à 3cm), à développement intrapariétal ou séreux. A la coupe, elles ont un aspect blanchâtre, ferme, homogène et fasciculé.

Histologiquement, elles sont faites de prolifération monomorphe de cellules fusiformes agencées en faisceaux sans mitose mais parfois avec des atypies. La caractéristique principale des tumeurs stromales à fibres skénoïdes est la présence

d'amas principalement extracellulaires de taille variable éosinophile et fortement colorées par le PAS.

A la microscopie électronique, ces dépôts correspondent à l'accumulation de filaments enchevêtrés denses, siège d'une striation périodique de nature inconnue.

L'origine neurogèniques est suggérée par leur association fréquente à une maladie de Von Recklinghausen. Leur évolution est bénigne dans la majorité des cas.

#### b. Tumeurs du système nerveux autonome gastro-intestinal (GANT) [10] :

Appelées jadis pléxome, plexosarcome ou tumeurs des plexus mésentériques, elles siègent surtout au niveau de l'intestin grêle et de l'estomac.

Macroscopiquement, ce sont des tumeurs de grande taille. A la microscopie, il n'y a aucun caractère particulier si ce n'est la présence de groupements de cellules plus globuleuses encorbeillées par quelques fibres conjonctives. La présence en microscopie électronique de grains neurosécrétoires les rattache à une origine nerveuse.

Ces tumeurs sont décrites chez des sujets atteints de neurofibromatose de type 1, de maladie de Carney et elles ont en général une évolution maligne (récidive locale ou métastases à distance).

Le tableau suivant (tableau VIII) résume les principales études immunohistochimique des tumeurs stromales digestives.

Auteurs/année	N	Vimentine	Alpha-actine Musculaire lisse	Desmine	Protéine S100	CD34	CD117
Franquement 1992	46	94%	47%	27%	15%	-	-
Ma 1993	63	97%	38%	6%	8%	-	-
Mikhael et al 1994	57	-	-	-	-	81%	-
Van de Riin et al 1994	23	-	61%	26%	-	83%	-
Miettinen et al 1995	94	-	28%	3%	1%	67%	-
Kindblom et al 1998	78	100%	15%	0%	0%	72%	100%
Hirota et al 1998	49					82%	94%
Sarlamö-Rikala et al 1998	85	-	-	-	-	56%	81%
Sircar et al 1999	34	100%	-	0%	0%	68%	88%
Seidal et al 1999	64	97%	18%	6%	0%	47%	79%
Notre série	5	0 %	0 %	0 %	0 %	100 %	-

Tableau VIII : Principales études immunohistochimiques des tumeurs stromales digestives [ 14].

## V. LES CRITERES DE MALIGNITE :

L'évaluation du caractère bénin ou malin d'une tumeur stromale gastrique est difficile et seule l'existence d'une extension tumorale en dehors de l'organe d'origine au moment du diagnostic peut affirmer l'agressivité d'une lésion [14, 26,47].

Selon certains anatomopathologistes, les GISTs bénins n'existent pas, toutes les tumeurs stromales même de très faible malignité pouvant rechuter jusqu'à 20 ans après le diagnostic initial [26].

De nombreuses études ont analysé divers facteurs potentiellement pronostiques, aucun d'entre eux ne s'avérant absolu. Le consensus actuel est de considérer toutes les GISTs comme potentiellement malignes et d'exprimer le risque d'agressivité en très faible risque, faible risque, risque intermédiaire et haut risque de malignité. Les deux critères retenus sont ceux de la taille tumorale et l'index mitotique [1] (tableau IX):

### 1. La taille tumorale :

Elle constitue un facteur important et la difficulté est d'établir un seuil de malignité [14,26]. De nombreux auteurs considèrent actuellement qu'une tumeur stromale gastrique est maligne si sa taille est supérieure à 5cm [14, 26, 103,104].

Cependant les tumeurs de petite taille ont pu se révéler métastatiques [14,26].

## 2. L'index mitotique :

Il constitue le critère prédictif le plus important dans la plupart des séries de la littérature. Il est mesuré en comptant le nombre de mitose pour 50 champs à fort grossissement pour certains, ou le nombre de mitose pour 10 champs à fort grossissement pour d'autre [1, 14, 26,27]

La tendance actuelle est à la prudence et au-delà de 5 mitoses pour 50 champs, une tumeur stromale est considéré maligne [16, 103, 104,105].

Le compte mitotique varie en plus en fonction de la localisation tumorale [26].

Risque de malignité	Taille	L'index mitotique
Très faible risque	< 2cm	<5/50HPF
Faible risque	2-5cm	<5/50HPF
Risque intermédiaire	<5cm	6-10/50HPF
	5-10cm	<5/50HPF
Haut risque	>5cm	<5/50HPF
	>10cm	Toute index mitotique
	Toute taille	>10/50HPF

Tableau IX : Classification histopronostique des tumeurs stromales selon fletcher [22]

D'autres critères ont été utilisés pour évaluer le pronostic d'une tumeur stromale digestive (marqueurs de prolifération, ADN ploïdie,.....) (Tableau X) mais ils n'ont pas supplanté l'index mitotique et la taille qui restent les paramètres les plus discriminants :

### 3. la localisation tumorale :

En général, les tumeurs stromales gastriques ont un meilleur pronostic que les autres localisations des tumeurs stromales digestives. En effet 20-30% des tumeurs stromales gastriques sont malignes [1,26].

### 4 .L index de prolifération :

a.l'antigène de prolifération cellulaire (PCNA : Proliferating Cell Nuclear Antigen) :

C'est une protéine de 36KD, facilement détectable par méthodes immunohistochimiques, elle est corrélée au pronostic d'un certain nombre de tumeurs comme les lymphomes digestifs et les tumeurs stromales.

Un index PCNA élevé, supérieur à 10% est en faveur de la malignité [14,60].

b .Le KI-67 :

C'est une protéine de 350KD présente dans les cellules qui prolifèrent, excepté celles en phase G<sub>0</sub>.Le marquage du KI-67 a été étudié dans les tumeurs stromales ainsi que dans d'autres tumeurs (tumeurs surrenaliennes, carcinomes mammaires.....)

Une valeur >10% est en faveur d'une prolifération cellulaire intense et donc d'un haut grade de malignité [53, 104, 106,107].

### 5. Le pléomorphisme cellulaire et les atypies cytonucléaires :

Les atypies cytonucléaires sont citées comme un facteur de mauvais pronostic [107].

Pour la plupart des auteurs, le pléomorphisme cellulaire n'est pas corrélé à une évolution tumorale agressive [107].

### 6. Les marges de résection :

Des marges infiltrées sont associées à un mauvais pronostic [104,105].

### 7. Effraction muqueuse :

C'est un marqueur péjoratif qui doit être distinguée de l'ulcération de la muqueuse [104,105].

### 8. La nécrose tumorale, les zones hémorragiques :

Sont de pronostic défavorable [26,104].

### 9. La densité cellulaire :

Une forte densité cellulaire est un facteur péjoratif. Elle a une valeur prédictive à la fois sur le risque métastatique et sur la mortalité [26,104].

### 10. L'activité télomérase :

La télomérase est une enzyme capable de rajouter des séquences télomériques aux extrémités des chromosomes. Son activation entraîne l'immortalisation de la cellule tumorale [104].

L'expression de cette enzyme a été étudiée par immunohistochimie, elle concerne préférentiellement les GIST à haut risque. L'intensité du signal est corrélée à l'index mitotique de ces tumeurs [104].

### 11. Les autres critères de malignité [16,104] :

D'autres critères faisant présumer de la malignité d'une tumeur stromale digestive :

- Le sexe
- l'ADN-ploidie : les tumeurs aneuploïdiques sont de haut grade de malignité ;
- La présence de la mutation du gène C-Kit.....

Paramètres	Critères retenus	Commentaire
<u>Histologie :</u> Taille Mitoses Infiltration de la muqueuse Nécrose Densité cellulaire Atypies	>5cm > 1/10 HPF ou >5/50 Présente Présente de type infractoïde Elevée Présentes(en dehors des zones de remaniements)	
<u>Index de prolifération</u> PCNA KI-67 Télomérase AgNOR	>10% >7% ou >20% Activité télomérase >4/noyau	Reproductibilité technique médiocre, moins performant que l'index mitotique en analyse multivariée. Moins performant que l'index mitotique en analyse multivariée.
<u>Cytométrie</u> ADN-ploidie	Aneuploidie	S'efface en analyse multivariée devant l'index mitotique
<u>Biologie moléculaire/cytogénétique</u> Mutation du gène C-Kit (exon11) Perte d'hétérozygotie au locus 1p36	Présente Présente	

Tableau X : Paramètres faisant présumer de la malignité d'une tumeur stromale digestives [14].

## VI. TRAITEMENT :

Le développement de thérapeutiques ciblées a complètement révolutionné la prise en charge des tumeurs stromales digestives agressives récidivantes avec métastases. Cependant, la chirurgie reste le traitement de choix des tumeurs stromales localisées. Ainsi comme toute chirurgie, les patients doivent être opérables et doivent bénéficier d'un bilan d'extension (échographie abdominale, un scanner abdomino-pelvien, un TEP-scanner au FDG-glucose en cas de doute sur une lésion métastatique en TDM et/ou IRM) afin d'avoir une cartographie lésionnelle avant la décision thérapeutique.

### 1. Les moyens thérapeutiques :

#### a. la chirurgie :

##### a1.principe de la chirurgie :

La chirurgie a pour objectif une résection macroscopiquement complète de la tumeur, sans effraction tumorale et avec des marges de sécurité circonférentielles de tissu sain. Ces lésions souvent nécrotiques, sont fragiles et doivent donc être manipulées avec la plus grande précaution. L'ouverture peropératoire de la tumeur, qu'elle soit liée aux manipulations lors de la chirurgie d'exérèse ou qu'elle soit spontanée, entraîne une diminution de la survie qui rejoint celle des patients ayant eu une exérèse incomplète dans certaines études. En cas d'adhérence avec un viscère de voisinage, la sécurité recommande d'en effectuer l'exérèse au lieu de tenter une libération hasardeuse pouvant aboutir à une effraction tumorale qui péjore définitivement le pronostic [40, 108,109] .

La chirurgie coelioscopique est donc globalement déconseillée car elle augmente les manipulations tumorales et surtout le risque d'effraction tumorale avec un risque de dissémination péritonéale majeure du fait du pneumopéritoine.

Elle peut cependant être discutée dans les cas de petites tumeurs (< 3cm de diamètre) intramurales non ulcérées loin des extrémités de l'estomac, lorsque la séreuse est indemne, et que la résection peut être effectuée avec des marges saines sans risque d'effraction par un opérateur entraîné. L'extraction de la pièce doit être protégée [75, 108, 110,111]. Il paraît cependant recommandable de proposer un abord laparoscopique premier pour le traitement des tumeurs stromales de l'estomac, quitte à convertir en cas de difficultés [110,111].

\*Marges de sécurité : Les tranches de section doivent être indemnes d'infiltration tumorale au niveau de l'organe d'ou provient la tumeur. Mais, il n'existe pas à l'heure actuelle de consensus sur la distance de sécurité nécessaire entre le bord de la tumeur et la tranche de section chirurgicale [108]. 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 [110, 112, 113,114]. Pour une lésion de l'estomac, une résection atypique (« wedge resection ») peut être effectuée (par exemple dans le cas d'une lésion sous-cardiale) ou une résection segmentaire (par exemple pour une lésion antrale) [108,115].

\*Curage lymphatique : Le curage lymphatique n'est pas réalisé de manière systématique. A l'inverse des adénocarcinomes, les tumeurs stromales gastriques sont peu lymphophiles, leur taux d'envahissement ganglionnaire est habituellement inférieur à 10 % sur les pièces d'exérèses et le risque de récurrence ganglionnaire est inférieur à 5%. En dehors de la constatation d'un envahissement macroscopique, le curage ganglionnaire n'a donc pas d'indication [58, 77, 108,112].

Dans notre série, tous les patients ont été opérés par laparotomie médiane. Ils ont bénéficié de:

- Une gastrectomie totale pour la première patiente ;
- Une gastrectomie atypique pour la deuxième patiente ;
- Une tumorectomie pour les trois autres cas.

#### b .L'imatinib :

##### b1.Mode d'action :

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-abl et du récepteur du PDGF, au niveau de leur site de fixation de l'ATP (Figure 30). Ceci a conduit à l'utiliser tout d'abord dans le traitement de la leucémie myéloïde chronique avec des taux de réponses élevés. 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 [48, 112, 116,117].

Glivec® 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. En particulier, l'administration concomitante de paracétamol ou de warfarine est déconseillée [112].

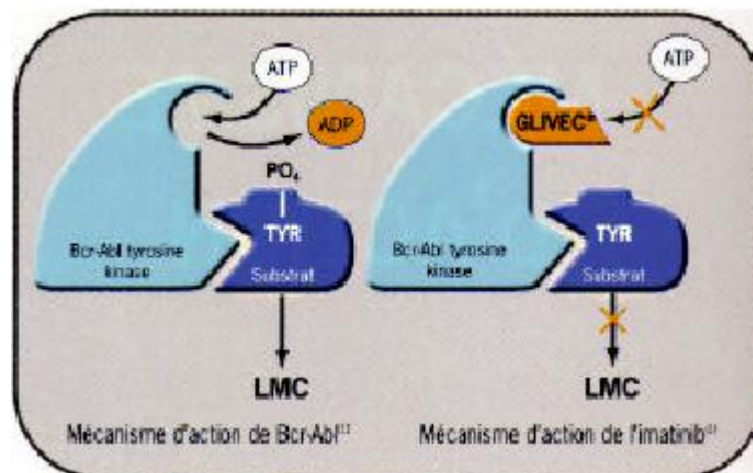


Figure 30 : Le Glivec® agit par inhibition compétitive avec le site de liaison de l'ATP empêchant la transduction du signal, puis stoppant la prolifération cellulaire.

### b2.Les données actualisées des différentes études :

Dans la littérature, l'efficacité du traitement par Glivec a été rapportée pour la première fois par Joensuu et coll qui ont décrit le cas d'une femme finlandaise âgée de 50 ans atteinte d'une tumeur gastrique métastatique, multiopérée, et résistante à plusieurs lignes de chimiothérapie, qui a accepté de participer à l'étude et a commencé à prendre des comprimés de STI571. Après deux semaines de traitement par l'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 [118,119].

Dans les suites de cette étude initiale, plusieurs études de phases I (EORTC 62001), II (EORTC 62001, B2222) et III (EORTC 62005, S0033) ont été réalisées en un temps record en incluant plus de 2000 patients en moins de 2 ans, permettant l'autorisation de mise sur le marché de Glivec aux Etats-Unis le 2 février 2002, et en Europe en juin 2002 dans le traitement des GIST localement avancées inopérables et/ou métastatiques. Nous résumons ci-dessous les résultats de ces études [26] :

-*L'étude de phase I EORTC 62001*: Cette étude a été coordonnée par l'EORTC (European organization for reasearch and treatment of cancer) et rapportée à l'Asco en 2001 et 2002, puis publiée dans le *Lancet* en 2001. cette étude a inclue 36 malades atteints de tumeurs stromales digestives en progression clinique et 4 malades ayant un autre sarcome n'exprimant pas la protéine c-kit. Trente 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 de 400 mg x 2/j [ 17, 48,112, 116,117].

- *La deuxième étude (EORTC 62001)* est européenne, coordonnée par l'EORTC : elle a été réalisée chez des malades atteints de tumeurs stromales non résécables ou métastatiques avec au moins une lésion mesurable. 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 évaluables) (tableau XI). Le pourcentage de diminution de la masse tumorale était estimé entre 50% et 96% chez les répondeurs [17 ,112].

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 [14,17].

	400mg (N=73)	600mg (N=74)	Toute dose (N=147)
<i>Réponse partielle</i>	36 (49,3 %)	43 (58,1 %)	79 (53,7 %)
<i>Stabilité</i>	23 (31,5 %)	18 (24,3 %)	41 (27,9 %)
<i>Progression</i>	12 (16,4 %)	8 (10,8 %)	20 (13,6 %)
<i>Non évaluable</i>	2 (2,7 %)	5 (6,8 %)	7 (4,8 %)

Tableau XI – Taux de réponse au GLIVEC® dans les tumeurs stromales avancées : résultats de l'essai américain de phase II.

*\*Les études de phase III (EORTC 62005 S0033) :* Les deux grandes études randomisées de phase III comparant 400 et 800 mg/j d'imatinib ont inclus 946 patients dans l'étude européenne et 746 patients dans l'étude américaine. Le suivi se poursuit et leurs résultats ont été rapportés partiellement à l'Asco 2002 uniquement en termes de tolérance. Ces études randomisées ont inclus 1700 patients en moins de 1 an, ce qui est remarquable compte tenu de la rareté de ces tumeurs.[9,16].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 [112].

Dans une analyse intermédiaire de l'étude de l'EORTC, 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. 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. Le traitement est actuellement administré jusqu'à progression, toxicité limitante, ou refus du patient. En fait, l'interruption du traitement n'est pas recommandée lors de la progression, mais une augmentation de dose doit être discutée. Il n'est pas recommandé de diminuer la dose en l'absence de toxicité majeure, car le risque de progression de la maladie est supérieur [112].

\*Un essai du Groupe Français Sarcome (BFR 14) qui a testé l'utilité ou non de la poursuite de l'imatinib après 3ans de traitement chez les patients stables ou répondeurs, a montré que la survie sans progression à 1 an était de 88% chez les patients ayant poursuivi versus 25% en cas d'arrêt ( $p < 0,001$ ) [120].

Ainsi Les principaux essais thérapeutiques de l'imatinib dans les GIST en cours d'inclusion ou d'activation, figurent dans le tableau XII :

Groupe	Type d'essai	Commentaires
CALGB	Étude génétique de prédiction de réponse à l'imatinib	
ACOSOG	Imatinib adjuvant versus placebo après résection	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tumeur de 3 cm ou plus</li> <li>• Résection R0 ou R1</li> <li>• Traitement de 1 an</li> </ul>
EORTC	Imatinib adjuvant versus chirurgie seule après résection	Traitement de 2 ans
RTOG	Imatinib néoadjuvant et adjuvant postopératoire	Phase II (693 malades prévus)
Groupe sarcomes français	Tumeurs stromales avancées : arrêt de l'imatinib après 1 an versus poursuite	Exérèse des lésions résiduelles si résection complète possible

Tableau XII : Principaux essais thérapeutiques dans les tumeurs stromales digestives avec l'imatinib en cours d'inclusion ou d'activation [51].

### b3.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. La tolérance de l'imatinib est dose-dépendante. Les trois effets secondaires les plus fréquents sont les œdèmes, l'asthénie, et les troubles digestifs [112].

Un œdème péri-orbitaire et/ou des membres inférieurs survient chez environ trois-quarts des malades. Un traitement diurétique peut être nécessaire [112].

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 [112].

Une éruption cutanée a été observée chez environ un tiers des malades, cédant généralement sous anti-histaminiques ou dermo-corticoïdes [112].

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 [116].

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 %) qui peuvent être cataclysmique [116].

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

Des interférences médicamenteuses augmentant ou diminuant l'efficacité du produit, avec deux contre indications majeures, le paracétamol et les anti-coagulants coumariniques [116].

#### b4.Évaluation de la réponse à l'imatinib (figure 31,32):

La tomodensitométrie avec injection de produit de contraste est actuellement l'imagerie la plus communément utilisée dans l'évaluation de la réponse. En cas de réponse, la masse devient hypodense et la partie prenant le contraste ainsi que la vascularisation tumorale diminuent en quelques semaines. Ces modifications ne sont pas toujours associées à une diminution de taille de la tumeur (qui peut même dans certains cas augmenter initialement). La mesure de la densité tumorale, en unités Hounsfield, est nécessaire. La diminution de la vascularisation tumorale évaluée par exemple par scanner dynamique ou Doppler avec produit de contraste, traduit aussi l'efficacité du traitement. Une augmentation de taille pouvant traduire l'efficacité du traitement, une revue de l'imagerie dans un pôle régional de cancérologie doit être envisagée avant l'arrêt de ce traitement [120].

Des critères d'évaluation tomodensitométriques appropriés aux GIST ont été proposés pour définir le contrôle de la maladie sous imatinib:

- Taille (mesure unidimensionnelle) > 10% et/ou
- Diminution de la densité après injection (mesurée en unités Hounsfield) d'au moins 15% [120 ,121].

Ces critères ont une sensibilité de 97% et une spécificité de 100% pour différencier les bons des mauvais répondeurs. De plus, ils sont corrélés avec le temps jusqu'à progression [120].

La progression tumorale en cas de maladie métastatique traitée par imatinib peut être soit localisée (par exemple porter sur 1 ou 2 métastases, apparition d'un "

nodule dans la masse " nécrotique), soit être diffuse. Les progressions focales représentent environ 50 % des progressions. Les modifications de densité intratumorales précèdent en moyenne de 6 mois les augmentations de taille des métastases [120].

La tomographie par émission de positons au FDG (TEP) a montré une sensibilité élevée dans la détection de la réponse tumorale précoce. 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. La TEP 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 (tableau XIII). La TEP est toutefois coûteuse et d'accessibilité limitée [120,121].

L'écho-Doppler avec injection de produit de contraste pourrait permettre comme la TEP une évaluation précoce de la réponse par évaluation de la perfusion intra-tumorale des métastases hépatiques. Des logiciels permettent désormais d'obtenir une évaluation quantitative. Des études multicentriques destinées à mieux évaluer cette technique, notamment dans les GIST, sont en cours. [120] L'amélioration symptomatique, les réponses à la TDM (taille et densité), à la TEP et à l'écho-Doppler, sont toutes prédictives du contrôle tumoral par l'imatinib [120].

Réponse complète	Disparition des lésions
Réponse partielle	Diminution du nombre de lésions avec ou sans diminution de l'activité métabolique ou diminution de l'activité métabolique (avec ou sans diminution du nombre de lésions) de 15 à 25 % après le 1er cycle et > 25 % après au moins 2 cycles.
Stabilité	Stabilité du nombre de lésions et diminution de l'activité métabolique < 15 % ou augmentation < 25%.
Progression	Apparition de nouvelles lésions métastatiques ou augmentation de taille des lésions ou augmentation du SUV de la lésion cible = 25 %

Tableau XII. – Critères de réponse en TEP d'après l'EORTC [121]

SUV = activité moyenne dans la région d'intérêt (kBq/mL) (.  
concentration tissulaire) / dose injectée/poids du malade (kBq/g)

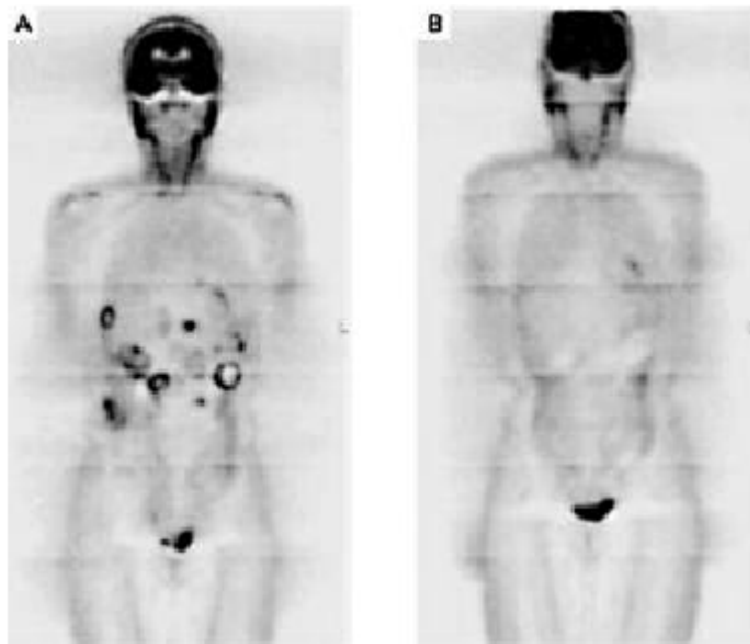


Figure 31: PET-scan de la première patiente atteinte de tumeur stromale digestive [121]:

- A. avant traitement, multiples métastases (foie et partie haute de l'abdomen),  
B. après 4 semaines de traitement, aspect normal.

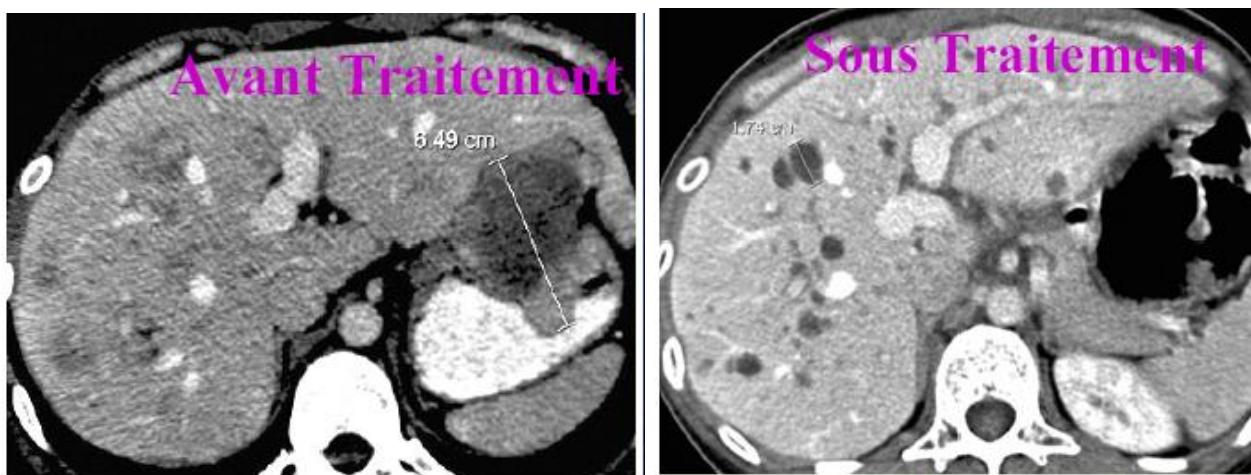


Figure 32: Image tomographique d'une tumeur stromale à extension hépatique, avant et après traitement par l'imatinib.

#### b5.Résistance de l'imatinib :

Une résistance primaire est observée chez 10 à 15% des patients. Le type de mutation du gène c-kit est l'un des mécanismes sous-tendant cette résistance, en effet 72% de réponses objectivés sont observées chez 68% des patients présentant une mutation d'un segment du gène, le segment 11, il s'agit donc d'une mutation l'exon 11; par contre, 31% de réponses sont observées chez les 18% de patients présentant une mutation de l'exon 9 et 12% chez les 14% de patients chez qui aucune mutation n'a été détectée ( $p < 0.001$ ). Il existe donc des zones de mutations préférentielles qui ne sont pas équivalentes en termes de réponse au traitement. La mutation de l'exon 11 étant associée à meilleur pronostic [116].

Une résistance secondaire, c'est à dire une reprogression après réponse initiale ; peut être partielle (évolution au niveau d'une ou d'un nombre limité des lésions métastatiques) ou multifocale (sur plusieurs lésions), qui surviennent avec une fréquence similaire [105]. Elle commence à être observée au bout d'un an de traitement. Les mécanismes moléculaires pouvant expliquer les résistances sont en voie d'être élucidés : des biopsies tumorales effectuées chez 16 patients ayant progressé sous Glivec® ont révélé quatre grands types de mécanisme [116] :

- 1) l'acquisition en cours de traitement d'une nouvelle mutation du c- kit (souvent l'exon 17),
- 2) une amplification du gène c- kit avec hyper expression du récepteur,
- 3) une perte du récepteur avec acquisition d'un autre récepteur tyrosine kinase,
- 4) une réactivation du récepteur c- kit sans cause apparente.

Il faut avant de conclure à une résistance éliminer un problème d'observance ou d'interactions médicamenteuses susceptible de diminuer l'exposition à l'imatinib [120].

Il convient de savoir que l'arrêt de l'imatinib® peut alors être associé à une poussée évolutive des clones tumoraux toujours sensibles même chez des patients en progression. En l'absence d'inclusion dans un essai thérapeutique avec une nouvelle molécule, une augmentation des doses d'imatinib® (ou une poursuite à la même dose si une augmentation n'est pas possible) est souvent proposée. Un avis auprès d'un pôle régional de cancérologie est donc recommandé [114,120].

Dans notre série aucun de nos patients n'a reçu ce traitement.

### c. Autres traitement médicamenteux :

#### c1. Sunitinib (Sutent®) :

Le sunitinib est un inhibiteur oral de tyrosine-kinase agissant sur plusieurs récepteurs tyrosine kinase transmembranaires (KIT, VEGF, PDGF) [117]. Son efficacité a été démontrée par une étude de phase III multicentrique réalisée chez 312 patients avec une GIST métastatique ou non résécable ayant une résistance ou une intolérance à l'imatinib® (la dose médiane quotidienne d'imatinib® antérieurement reçue était de 800 mg). Le sunitinib dispose de l'AMM dans les GIST à un stade avancé ou métastatique depuis juillet 2006. La posologie est de 50 mg/j 4 semaines sur 6 [120].

c2.Le nilotinib (AMN107, Novartis) [122,123] :

C'est un inhibiteur tyrosine kinase de deuxième génération actif sur KIT, PDGFR et Bcr-Abl.

Dix-huit patients, présentant une GIST résistante (à 800 mg/j) ou intolérants à l'imatinib (et la majorité d'entre eux également au sunitinib), ont reçu du nilotinib seul (800 mg/j en deux prises) et 35 patients une association d'imatinib (400 mg/j) avec le nilotinib administré à doses croissantes (de 200 à 800 mg/j). Une réponse partielle et 13 stabilisations tumorales (72 %) avaient été rapportées avec le nilotinib seul (ASCO 2007,) et une réponse partielle et 25 stabilisations tumorales (71 %) avec la combinaison des deux produits.Cette étude de phase I a été réactualisée en 2008.La durée de survie médiane est de 168 jours avec le nilotinib seul et de 203 jours avec l'association à fortes doses (dose recommandée pour les études ultérieures), et 106 jours chez des patients prétraités par imatinib et sunitinib.

La tolérance du nilotinib seul est excellente et la Toxicité limitante de l'association nilotinib-imatinib est cutanée, quelles que soient les doses administrées.Cette association ne modifie pas les paramètres pharmacocinétiques des deux antityrosines kinases. Des résultats similaires ont été observés chez 42 patients traités par nilotinib seul (800 mg) dans le cadre d'une étude compassionnelle.

Les résultats de l'étude de phase III randomisée, comparant le nilotinib seul aux meilleurs traitements de support (comprenant la poursuite de l'imatinib ou du sunitinib), ayant inclus plus de 260 patients, sont en cours.

Il est vraisemblable que le nilotinib soit comparé en première ligne avec l'imatinib, y compris chez des patients ayant rechuté après avoir déjà reçu de l'imatinib en situation adjuvante pendant un an. Son association avec l'imatinib mérite sans doute d'être poursuivie.

c3-le sorafénib (nexavar, Bayer) [123]:

C'est un pan-tyrozyne kinase inhibant KIT, PDGFRb et VEGFR, qui semble aussi efficace que le sunitinib dans les GIST avancées avec un contrôle tumoral de 76 % obtenu chez 29 patients dont 23 précédemment traités par imatinib et sunitinib. Les toxicités sont principalement vasculaires (24 % d'HTA), cutanées (24 % de syndrome main-pied et 17 % de rash cutanés) et digestives (10 % de diarrhées).

c.4. le masatinib (AB1010, ABscience) [123] :

C'est un inhibiteur tyrosine kinase de troisième génération plus actif in vitro que l'imatinib sur KIT et PDGFR. Il a été proposé en première ligne de traitement chez 29 patients dans six centres français. Les résultats avaient été rapportés (ASCO 2007) et se comparaient en tout point favorablement à l'imatinib aussi bien en termes de réponse (48 % de réponse partielle, 33 % de maladie stabilisée) comme meilleure réponse dans le temps) qu'en termes de toxicité. Ces résultats n'ont pas été réactualisés.

c5.le RAD001 (everolimus, Novartis) [123] :

A la dose de 2,5mg par jour, associé à 600 mg d'imatinib, permet d'obtenir un contrôle tumoral de 37 % à quatre mois chez des patients prétraités par l'imatinib et sunitinib. Il n'est pas certain que cette association soit poursuivie dans le cadre d'études randomisées, tant d'autres thérapeutiques ciblées ou d'autres stratégies thérapeutiques se développent chez ces patients prétraités par les deux seules antityrosines kinases qui ont obtenu une AMM dans les GIST avancées.

#### d. La chimiothérapie systémique [112]

L'efficacité de la chimiothérapie dans les tumeurs stromales est faible, avec des taux de réponse de 0 à 10 %. 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 chimiothérapie systémique 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. 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 évalué la réponse des tumeurs stromales digestives et des 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 % pour les tumeurs stromales digestives contre 61 % pour les léiomyosarcomes surtout utérins. 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). 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. Il en est de même dans une étude récente réalisée chez 20 malades traités par ecteinascidin 743. Compte tenu de ces données, il n'existait aucun standard de chimiothérapie palliative des tumeurs stromales digestives avant l'introduction de l'imatinib.

En effet 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.

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

#### e.La chimioembolisation intra-artérielle hépatique [112] :

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 résécables. La première, réalisée chez 14 malades atteints de sarcome digestif, associait des particules d'éponges de polyvinyl mélangées à du cisplatine, suivies de vinblastine. Le taux de réponse objectif était de 70 % (après en moyenne 2 séances) et la médiane de survie de 18 mois. 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.

#### f. La radiothérapie [112] :

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.

Alors qu'en palliatif, elle n'a été utilisée que ponctuellement à visée symptomatique dans des cas de tumeurs fixées, responsables de douleurs ou hémorragiques. Les données limitées dont on dispose suggèrent que la radiothérapie est inefficace à visée palliative.

## 2 .Indications thérapeutiques :

### a. Tumeurs localisées non métastatiques [112,120] :

Le geste chirurgical dépend du siège de la tumeur : Pour une tumeur gastrique, de siège antral, ou fundique, une gastrectomie atypique « à la demande » sans interruption de la continuité digestive est indiquée avec une marge de sécurité.

La résection sous coelioscopie est une option possible qui reste à valider.

Cependant, la base d'implantation de la tumeur peut être difficile à localiser lorsqu'elle est postérieure ou s'il n'existe pas de développement exo-gastrique. Dans ces cas difficiles, la réalisation d'une endoscopie peropératoire peut guider la résection chirurgicale.

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 est préférable si elle est techniquement possible. En effet, la gastrectomie totale n'apporte pas de bénéfice carcinologique supplémentaire.

Les tumeurs de siège péricardial ou pré-pylorique imposent une gastrectomie réglée. Pour les tumeurs péricardiales, après œso-gastrectomie polaire supérieure, la continuité sera rétablie par une anastomose œso-gastrique type Lewis Santy. Pour les tumeurs de siège pré-pylorique, après antrectomie, la continuité sera rétablie par une anastomose gastro-jéjunale type Finsterer.

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

#### b. Tumeurs localement avancées [112]:

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

Une exérèse large parfois mutilante n'est licite que si l'exérèse est complète. Cette attitude agressive est à moduler en fonction des organes concernés et du terrain.

L'alternative d'un traitement néo-adjuvant est en cours d'évaluation. Il pourrait permettre de limiter le geste chirurgical initial et d'augmenter secondairement les chances de résection complète. La chirurgie est alors envisagée quand la réponse maximale est observée (après 6 à 12 mois de traitement).

Cependant, le risque de complications parfois fatales au niveau de la tumeur primitive (hémorragie, perforation, rupture tumorale) sous imatinib reste à préciser.

### c. Tumeurs métastatiques [112,120].

Les métastases sont principalement intra abdominales, péritonéales et hépatiques. Les études portant sur la résection de métastases hépatiques de tumeurs stromales gastriques avant l'ère de l'imatinib® sont d'effectifs souvent restreints en dehors des séries du Memorial de New York qui rapporte 56 patients et de celle de l'AFC (Association Française de Chirurgie) qui en rapporte 158. La médiane de survie après exérèse complète est de 39 mois et la survie à 5 ans de 30%. 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. Le délai entre le traitement de la tumeur primitive et le diagnostic des métastases est un facteur essentiel retrouvé dans une analyse multivariée.

L'imatinib® est désormais le traitement de référence de ces patients.

L'exérèse de la tumeur primitive est indiquée en cas de signes cliniques de gravité (occlusion, hémorragie), et semble souhaitable (selon le terrain et l'importance du geste chirurgical) avant le traitement par imatinib® afin d'éviter la survenue de complication locale.

L'exérèse de volumineuses masses nécrotiques après traitement par imatinib®, symptomatiques, et dont le risque de rupture semble important est préférable à une

chirurgie en urgence pour complication. Une telle chirurgie ne peut être décidée que par une équipe entraînée.

La place de la chirurgie d'exérèse ou de la radiofréquence de métastases chez les patients répondeurs ou stables après traitements par imatinib® et chez qui une résection R0 est potentiellement possible reste à préciser. Son intérêt en termes de survie n'est pas établi, en l'absence d'essai randomisé. Toute chirurgie dans ce cadre doit être discutée en comité multidisciplinaire, car actuellement l'imatinib® est le traitement de référence dans cette indication.

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

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

### 3- Recommandations et stratégies thérapeutiques (avis d'expert)

[114,120]:

Toutes les décisions thérapeutiques concernant une GIST doivent faire l'objet d'une concertation multidisciplinaire. Un avis auprès d'un pôle régional de cancérologie est recommandé dans tous les cas atypiques ou de prise en charge délicate, ou pouvant faire l'objet d'une inclusion dans un essai thérapeutique. La majorité des recommandations émanent de l'avis d'experts.

#### a. Tumeurs stromales gastriques résécables non métastatiques, résection R0 :

- Chirurgie seule (*niveau de la recommandation: grade A*).
  - Si tumeur stromale de l'estomac <2 cm de diamètre : surveillance possible ou résection chirurgicale [114, 120,124].
  - Si GIST de l'estomac >2cm de diamètre : résection chirurgicale [114,120,124]
- Le traitement adjuvant post-opératoire par imatinib n'est pas encore validé, il n'a donc pas d'indication hors protocole [114,120].
- Essai adjuvant EORTC 62024 : chirurgie suivie d'imatinib 2 ans versus chirurgie seule (tumeur à haut risque ou à risque intermédiaire de récurrence, résection R0 ou R1) [114,120].

b. Tumeurs stromales gastriques résécables non métastatiques, Résection R1 ou R2 [114,120]

- Discuter une reprise chirurgicale (avis d'experts). Lorsque la séreuse est envahie (GIST de grande taille) ou qu'il y a eu une effraction tumorale, le pronostic est surtout lié à l'essaimage péritonéal et non plus à la tranche de section viscérale et une reprise d'exérèse n'est donc pas utile. En revanche, la reprise se discute lorsque les tranches de section sont positives et que le patient est potentiellement curable par la chirurgie (séreuse non envahie, pas d'effraction tumorale et lésion de risque faible ou intermédiaire de malignité, car dans le cas contraire le risque est surtout métastatique)
- Si une reprise n'est pas possible, que la résection est R2 (macroscopiquement incomplète) il faut discuter un traitement par imatinib et une reprise chirurgicale dans un deuxième temps (avis d'experts).
- Essai adjuvant EORTC 62024 : chirurgie suivie d'imatinib 2 ans versus chirurgie seule (R1 à haut risque ou à risque intermédiaire)
- Essai BFR14 (pour les R2) : si réponse ou stabilité après 5 ans d'imatinib arrêt versus poursuite de l'imatinib

c. Tumeurs stromales gastriques non résecables, non métastatiques

[114,120]

- Traitement par imatinib 400 mg/j (accord d'experts)
- Résection chirurgicale secondaire dans un centre spécialisé à discuter au maximum de la réponse objective après 6 à 12 mois d'imatinib (accord d'experts)
- Ou bien traitement par imatinib 800 mg/j d'emblée si mutation de l'exon 9 connue (avis d'experts)
- Essai BFR14 (pour les R2) : si réponse ou stabilité après 5 ans d'imatinib arrêt versus poursuite de l'imatinib

d. Tumeurs stromales gastriques métastatiques [114,120]

- Traitement par imatinib 400 mg/j (niveau de la recommandation : grade A)
- Exérèse de la tumeur primitive à discuter si risque de complication (accord d'experts).
- Exérèse de métastases nécrotiques sous imatinib à discuter si risque de complication (accord d'experts).

-Alternative(s) :

- Traitement par imatinib 800 mg/j d'emblée si mutation de l'exon 9 connue (avis d'experts)
- Si réponse ou stabilité et résection R0 potentiellement possible : résection ou radiofréquence des métastases après traitement par imatinib (procédure expérimentale), et poursuite de l'imatinib en post-opératoire (avis d'experts).

- Exérèse de métastases nécrotiques sous imatinib à discuter si risque de complication, en particulier de rupture de masses liquéfiées (accord d'experts) .
- *Cas particulier* : Résection initiale (avant tout traitement par imatinib) complète (R0) d'une maladie métastatique limitée dans le même temps que la tumeur primitive : Traitement complémentaire par imatinib à discuter au cas par cas en comité multidisciplinaire.

-Essai(s) clinique(s)

- Essai BFR14 : si réponse ou stabilité après 5 ans d'imatinib arrêt versus poursuite de l'imatinib.
- Essai randomisé de phase III masitinib (AB1010) versus imatinib en première ligne.
- Projet d'essai EORTC : résection versus pas de résection des métastases (ouverture en septembre 2008).

e. Progression sous imatinib 400mg/j [114,120]

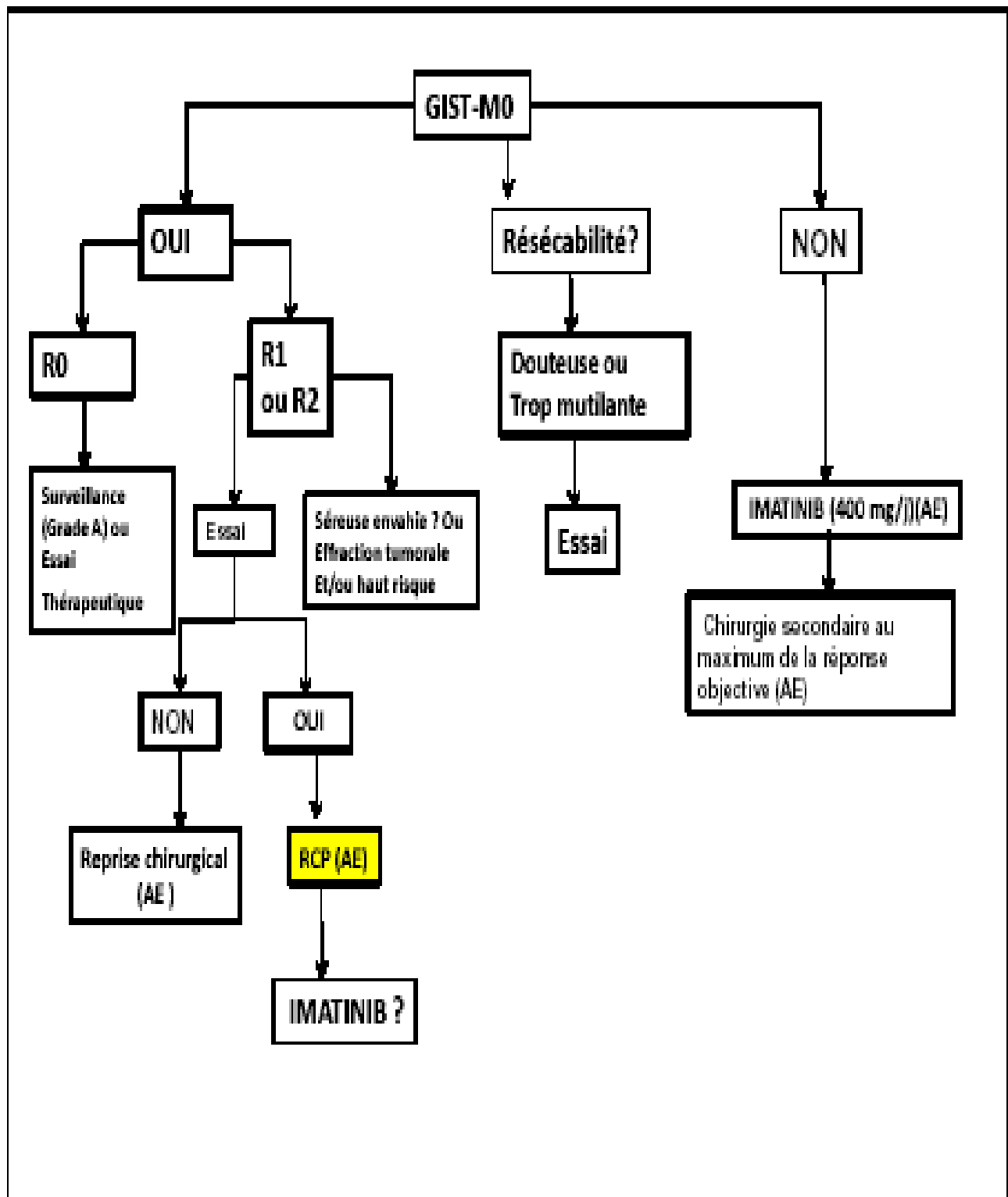
- Avis auprès d'un pôle régional de cancérologie
- Augmentation de l'imatinib à 800 mg/j en première intention (accord d'experts).
- Traitement par sunitinib en deuxième intention (50 mg/j 4 semaines sur 6) si échec ou impossibilité d'augmentation de dose d'imatinib (*niveau de la recommandation: grade A*)

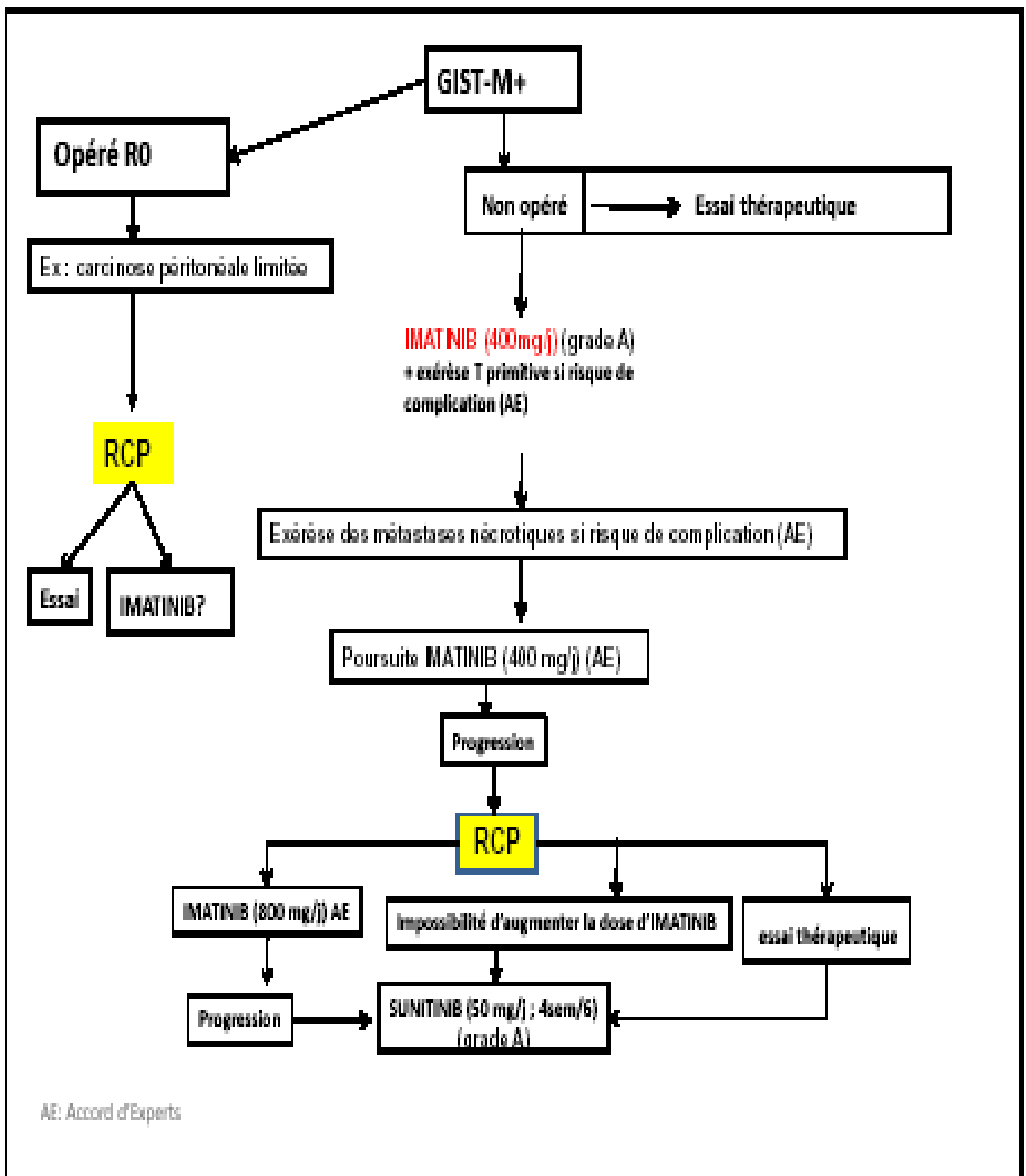
-Alternative(s) :

- Résection ou radiofréquence voire embolisation des métastases si progression focale sous imatinib et augmentation de l'imatinib à 800 mg/j si possible (avis d'experts)
- Traitement par sunitinib en continu à la dose de 37,5 mg/j plutôt qu'en traitement séquentiel à la dose de 50 mg/j 4 semaines sur 6.

- Essai(s) clinique(s) :

- Essai de troisième ou quatrième ligne de nouvelles molécules en monothérapie ou en association à l'imatinib (Avis auprès d'un pôle régional de cancérologie)
- Traitement par sunitinib en continu à la dose de 37,5 mg/j plutôt qu'en traitement séquentiel à la dose de 50 mg/j 4 semaines sur 6.





## VII. La surveillance :

### 1. Apres chirurgie a visée curative :

En ce qui concerne le suivi des patients ayant présenté une tumeur stromale, il n'existe pas de directive formelle, ceci principalement en raison des difficultés à définir le potentiel de malignité des GIST. Actuellement les propositions se font sur les critères de malignité (taille, index mitotique, etc.) même si ceux-ci ne sont pas encore clairement identifiés dans la littérature et sur la localisation anatomique de la tumeur [59].

Si la majorité des récurrences surviennent dans les 5 ans (en particulier les deux premières années), des récurrences très tardives sont possibles. Les protocoles de surveillance ainsi proposés correspondent à des avis d'experts, les modalités optimales de suivi restant à définir [120].

Elle est fondée généralement sur :

- Un examen physique tous les 3-4 mois pour les 2 ans, puis tous les 6 mois pendant 2 ans puis chaque année [89].
- Un scanner spiralé abdomino-pelvien tous les 3-6 mois pour les 3-5 ans, puis chaque année [89].
- Un examen endoscopique à 6 mois puis à 1 an et ensuite chaque année pendant 2 ans. Cet examen est réalisé surtout en cas d'hémorragie digestive elle peut aider les explorations radiologiques en réalisant des biopsies d'une masse découverte radiologiquement [89].

La société européenne d'oncologie médicale a défini une surveillance de ces tumeurs en fonction du risque de la malignité [89,120] :

- Tumeurs à *risque élevé* : Examen clinique et Scanner spiralé abdomino-pelvien tous les 3-4 mois pendant 3 ans, puis tous les 6 mois jusqu'à 5 ans, puis annuels.
- Tumeurs à *risque intermédiaire* : Examen clinique et Scanner spiralé abdomino-pelvien à 3 mois puis tous les 6 mois jusqu'à 5 ans, puis annuels.
- Tumeurs à *faible risque* : Examen clinique et Scanner spiralé abdomino-pelvien à 6 mois puis annuels jusqu'à 5 ans.
- Tumeurs à *très faible risque* : Pas de surveillance systématique .

## 2.La surveillance après traitement par l'imatinib [120]

- Examen clinique, hémogramme et biologie hépatique tous les mois.
- Scanner spiralé abdomino-pelvien avec mesure de densité des lésions tous les 3 mois (accord d'experts).
- Echo-Doppler avec injection de produit de contraste (pré-thérapeutique puis réalisable dès J7 ou J 28, puis tous les 3 mois) (en cours d'évaluation, accord d'experts).
- TEP au FDG (pré-thérapeutique puis réalisable dès J7 ou J 28, puis tous les 3 mois) (accord d'experts).

## VIII. Pronostic et évolution :

Environ 20 à 30% des tumeurs stromales gastriques sont malignes.

Entre 40 et 80 % (selon les études) des tumeurs stromales malignes récidivent dans les 2 ans même après résection complète de la tumeur primitive. Elles surviennent majoritairement dans la cavité abdominale, avec pour sites préférentiels le foie (63 %), la localisation tumorale primitive (52 %) et le péritoine. Ces récurrences sont d'autant plus fréquentes que la taille tumorale est importante, et qu'il y a eu une rupture de la lésion lors de l'intervention. La récurrence de la maladie est dans tous les cas de pronostic sombre [1]. Des récurrences peuvent néanmoins survenir plus de 10 ans après l'exérèse initiale [17].

Plus récemment, il a été montré que les récurrences et le décès étaient plus fréquents chez des patients ayant une tumeur stromale avec une mutation sur l'exon 11 du gène c-kit que sans mutation de c-kit [17].

Le pourcentage de survie de l'ensemble des patients atteints d'une GIST est de 35 % à cinq ans avant l'utilisation de l'imatinib [1].

Les facteurs influençant de manière significative le pronostic sont le stade de la maladie au moment de la présentation, la taille de la tumeur et le caractère complet de la résection chirurgicale [1].

En effet, la survie médiane des patients présentant au moment du diagnostic une tumeur localisée est de 60 mois, contre seulement 19 mois en cas de métastases et 12 mois lors d'une récurrence locale. En outre, 95 % des patients dont le diamètre de la tumeur n'excédait pas 5 cm (tumeur de faible risque de malignité) sont en vie après cinq ans, et seulement 0-30% de ceux présentant une tumeur de plus de 10 cm (tumeur à haut risque de malignité) [89].

L'utilisation du STI571 dans les tumeurs stromales gastrointestinales localement avancées et/ou métastatiques a permis de révolutionner leur pronostic. Alors qu'avant l'ère du Glivec® seulement 50% de ces patients étaient encore en vie à un an, ce chiffre a actuellement atteint les 90 %. Et la survie à 2 ans est d'environ 70% [89].

L'analyse du pronostic dans une étude de 103 cas par l'ASCO-2007 a révélé que la survie à 1, 3, 5 ans est de 86, 3%, 51,7%, 42, 8% respectivement [89].

Dans notre série, l'évolution des 4 patients a été appréciée essentiellement à l'aide d'un contact téléphonique, le suivi direct des patients étant difficile vu qu'ils ont été gérés directement par le service de chirurgie où ils ont été opérés. Ainsi, nous avons pu apprécier la survie qui a été respectivement de 60 mois, 42 mois, 38 mois, et 34 mois.

# CONCLUSION

Les tumeurs stromales gastriques sont des tumeurs conjonctives rares. Elles se développent principalement à partir de la couche musculuse de la paroi gastrique.

Elles surviennent chez l'adulte mais peuvent également se rencontrer chez l'adolescent et l'enfant. Elles touchent l'homme et la femme avec une légère prédominance masculine.

Hémorragies digestives hautes, douleurs abdominales résument le tableau clinique qui reste tributaire du volume de la tumeur de sa localisation et de son mode de développement.

La TDM, l'endoscopie et l'écho-endoscopie avec aspiration à l'aiguille fine jouent actuellement un rôle important dans le diagnostic et le suivie. Cependant, l'examen histologique de la pièce opératoire avec étude immunohistochimique est nécessaire pour obtenir un diagnostic définitif.

Le potentiel Evolutif de ces tumeurs reste difficile à évaluer, faute de critères histopronostiques fiables. Les paramètres les plus prédictifs de malignité sont la taille de la tumeur et son index mitotique.

La chirurgie reste le traitement de choix des tumeurs localisées.

Grâce à l'imatinib qui est un inhibiteur sélectif de tyrosine kinase, le pronostic et la prise en charge des tumeurs stromales digestives inextirpable et métastatiques a complètement changé. C'est la première fois qu'une molécule inhibant spécifiquement une voie de signalisation cellulaire impliquée dans les processus de prolifération cellulaire a démontré son intérêt dans les tumeurs digestives. Ce concept reste une voie à suivre pour la recherche à venir, reposant d'abord sur la connaissance des anomalies moléculaires causales avant d'identifier de nouvelles thérapies ciblées.

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

A travers notre étude, nous avons remarqué que les tumeurs stromales digestives en général et gastriques en particulier posaient plusieurs problèmes de prise en charge :

- Indisponibilité de l'écho-endoscopie
- Indisponibilité du C-Kit
- Problème de coordination entre les différentes spécialités impliquées dans la prise en charge des tumeurs stromales : Décision thérapeutique, suivi et surveillance des patients .

Ainsi, dans le cadre du nouveau CHU Hassan II nous proposons de bénéficier des atouts qu'offre le plateau technique actuel pour mener des études prospectives visant à:

- Etudier la place des différents marqueurs immuno-histochimiques.
- Etudier les caractères génétiques des TSD au Maroc.
- Apprécier la place de l'écho-endoscopie dans le diagnostic des TSD.
- Apprécier la place des différents moyens d'imagerie dans le diagnostic et la surveillance des TSD.
- Etudier les indications et les résultats du traitement médical
- Apprécier le potentiel évolutif des TSD

Bien entendu, toutes ces études ainsi qu'une meilleure prise en charge de ces tumeurs ne pourra se faire que dans le cadre de réunion de concertation pluridisciplinaire impliquant hépato-gastroentérologues, chirurgiens, oncologues, anatomopathologistes, radiologues et généticiens.

# RESUMES

## RESUME

Les tumeurs stromales de l'estomac sont des tumeurs mésoenchymateuses rares qui constituent un sujet de controverse. Actuellement, elles sont bien caractérisées avec la découverte récente de la mutation du gène C-KIT et l'expression par les cellules tumorales de la protéine C-KIT.

A travers une étude descriptive et rétrospective de 5 cas de tumeurs stromales gastriques colligés au service d'Hépatogastro-entérologie du CHU HASSAN II de Fès sur une période de 5 ans (avril 2001-juin 2006). Nous proposons une appréciation des différents aspects pathogéniques, diagnostiques, thérapeutiques et évolutifs des tumeurs stromales gastriques.

L'âge moyen de nos patients était de 57,8 ans, avec des extrêmes de 29-80 ans, et une légère prédominance masculine (3H/2F).

La symptomatologie n'étant pas spécifique, la présentation clinique a été dominée par les douleurs abdominales, les hémorragies digestives et la découverte d'une masse abdominale.

La tumeur a été mise en évidence par la FOGD et la TDM dans tous les cas. Les 2 biopsies per-endoscopiques faites chez 2 malades n'ont pas confirmé le diagnostic du fait du développement sous muqueux de la tumeur.

Le développement de la tumeur était aux dépens du fundus (2 cas) ou de l'antrum (3 cas) avec un développement essentiellement endo-luminal (3 cas), avec une taille moyenne de 9 cm (4-15 cm).

La prise en charge thérapeutique a consisté dans tous les cas en une résection chirurgicale adaptée à la taille et à la localisation tumorale au niveau de la paroi gastrique ainsi une gastrectomie totale (1 cas), une gastrectomie atypique (1 cas) et une tumorectomie (3 cas) ont été réalisées.

Aucun patient n a reçu le traitement médical (imatinib).

Le diagnostic a été confirmé par l'étude immunohistochimique de la pièce opératoire : retrouvant ainsi le CD34 chez tous nos patients, alors que le C-kit n a pas été recherché vu son indisponibilité dans le laboratoire de notre CHU.

L'évolution est favorable avec un délai moyen de 43 mois chez 4 patients. Une seule patiente est décédée à la suite d'une complication post opératoire.

En comparant les données de notre série qui reste insuffisante par rapport aux autres séries publiées nous avons essayé de révéler les principales caractéristiques épidémiologiques, anatomo-cliniques et immunohistochimiques des tumeurs stromales gastriques :

- Les tumeurs stromales gastriques se développent préférentiellement au niveau de l'antrum et du corps gastrique. La localisation sous cardiale et fundique serait grevée d'un pronostic plus réservé.
- Le diagnostic de certitude de ces tumeurs est rarement possible en préopératoire, nécessitant ainsi une étude immunohistochimique de la pièce opératoire en montrant une expression de CD117 et CD34 par les cellules tumorales.
- Le pronostic de ces tumeurs semble dépendre de divers facteurs, aucun d'entre eux ne s'avérant absolu. Le consensus actuel est de considérer toutes les GISTs comme potentiellement malignes et d'exprimer le risque d'agressivité en très faible risque, faible risque, risque intermédiaire et haut risque de malignité, d'où la nécessité d'une surveillance prolongée des patients même dans le cas d'une tumeur ayant un potentiel de malignité réduit.
- 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 tumeurs stromales gastriques malignes.

## SUMMARY

Gastric stromal tumor arise a rare mesenchymal tumors wich are a subject of controversy. Currently, they are well characterized by the recent discovery of the C-KIT gene mutation and the expression by the tumor cells of the protein c-kit.

Through a retrospective and descriptive study of 5 cases of gastric stromal tumors collected during 5 years ( April 2001- June 2006) in Hepatogastroenterology unit of hospital university of Fez, we propose to describe the various aspects of these tumors ( pathogenic, diagnostic ,therapeutic and evolutive features)

The age of the patients ranged from 29 to 80 years with a mean age was of 57,8 years with slightly male predominance.

The symptoms are not specific. The clinical presentation was dominated by abdominal pain, digestive haemorrhage and abdominal mass.

The tumors were diagnosed by endoscopic examination and computed tomography in all cases. Biopsies during endoscopy were performed in 2 cases without reaching a diagnosis.

They originate from gastric antrum (3 cases) and body (2 cases). Tumor size ranged from 4-15cm.

All the patients had a surgical treatment while realizing a total gastrectomy (1case), an atypical gastrectomy (1case) or a tumorectomie (3cases).

No patient received medical therapy (Imatinib).

The diagnosis of certainty was obtained by the immunohistochemic study of resected piece finding the CD34 among all our patients. C-KIT is not been sought in view of its unavailability in the laboratory of our hospital.

The evolution is favourable after a mean follow-up of 43months (4patients).

One patient died as a result of postoperative complications.

Through our series which is inadequate compared to other published series we tried to reveal the epidemiological, anatomoclinical and immunohistochemical features of the gastric stromal tumor:

- Gastric stromal tumor can occur in different regions of the stomach but they are more common in the antrum and gastric body.
- The diagnosis of these tumors is uncommon surgery. Nevertheless the confirmation is usually given by immunohistochemical analysis of resected piece. The majority of gastric stromal tumors expresses C-KIT and CD34 markers.
- The prognosis of these tumors is difficult to predict, therefore we had to use expression as gastric stromal tumors with very low risk, low risk, intermediate and high risk of malignancy.
- The surgery is the only effective therapy for gastric stromal tumor. However, the development of specific inhibitors of tyrosine-kinases (STI571) is a new hope for treatment of malignant gastric stromal tumor.

## ملخص

تعتبر الأورام السدىية المعدية نوعا من الأورام الأقل ترددا و التي تشكل موضوع الساعة الذي يطرح عدة تناقضات.

أصبحت هذه الأورام حاليا أكثر تعريفا و ذلك مع اكتشاف طفرة في الجين C-TIK و إفراز البروتين C-TIK من طرف خلايا الورم.

من خلال دراسة تحليلية رجعية لخمس حالات شخصت في مصلحة الكبد-المعدة والجهاز الهضمي بالمركز الاستشفائي الحسن الثاني بفاس قمنا بتحليل العوامل التشخيصية و العلاجية و تطور هذه الأورام.

متوسط العمر لهذه الحالات هو 57,8 سنة مع وجود طرفين حدين هما 29 و 80 سنة. الجنس الذكري هو الأكثر إصابة.

الأعراض السريرية تختلف ما بين آلام البطن، النزيف الدموي و الكتلة البطنية الذين يشكلون أهم علامات اكتشاف الورم.

تم اكتشاف متلازمة ورمية بواسطة التنظير الداخلي و التشخيص المقطعي في جميع الحالات. حالتين فقط استقا دتا من أخذ عينات خلال التنظير الداخلي لكن لم تمكن من تأكيد المرض عند كليهما و ذلك ناتج لتموضع الورم في المخاطية.

تتطور أورام السدى المعدي في التجويف المعدي (3 حالات)، في قاع المعدة (2 حالات) مع متوسط حجم الورم 9 سم (4-15 سم).

كان العلاج بالنسبة لمرضانا جراحيا في جل الحالات و ذلك حسب تموضع الورم وامتداده حيث استفادت حالة واحدة من استئصال جراحي كلي للمعدة، حالة أخرى من استئصال جراحي غير نمطي للمعدة و 3 حالات من استئصال الورم. أما العلاج الطبي فلم يستعمل في أية حالة.

ارتكز التشخيص بالأساس على الدراسة النسيجية للقطعة المستأصلة التي عبرت في جميع الحالات عن CD34. بينما لم نقم بالبحث عن C-KIT نظرا لعدم توفرها بمختبر المستشفى.

تطور المرض كان ايجابيا مع متوسط معدل التراكم 43 شهرا عند 4 حالات بينما حالة واحدة توفيت اثر تعقيدات وراء العملية.

بمقارنتنا لهاته الحالات مع المعطيات الأدبية حاولنا كشف الخصائص الأساسية الوبائية،التشريحية السريرية والمناعية النسيجية الكيميائية:

- تتطور الأورام السدوية المعدية خصوصا على مستوى التجويف المعدي و على مستوى جسم المعدة.
- التشخيص النهائي لهذه الأورام يبقى نادرا قبل الجراحة؛ لكن تأكيد التشخيص يرتكز أساسا على الدراسة الكيميائية - النسيجية المناعية للقطعة المستأصلة حيث تعبر الخلايا السرطانية عن CD117، CD34.
- تطور هذه الأورام يعتمد على عوامل عدة، لكن لا يوجد أي عامل مطلق. نظرا لصعوبة توقع أورام السدى المعدي نستعمل حاليا الألفاظ: أورام سدوية ذات مخاطر جد منخفضة، ذات مخاطر منخفضة، ذات مخاطر متوسطة و أورام خبيثة. لهذا وجب متابعة المرض لمدة أطول حتى في حالة الأورام الحميدة.
- ويبقى العلاج الوحيد الفعال حاليا هو الاستئصال الجراحي لكن التطور الجديد للمثبطات الانتقالية لتيروسين كيناز يشكل أملا جديدا لعلاج النوع الخبيث لهذه الأورام.

# BIBLIOGRAPHIES

[1] J. Morelle, F. Maassarani, P. Francois, R. Dekeuleneer :

Avancés récentes dans la compréhension et la prise en charge des tumeurs stromales gastrointestinales. Louvain médical 2004, vol. 123, n°2, pp. s66-s74.

[2] P. L. Newman, C. Wadden, c. D. M. Fletcher:

Gastrointestinal stromal tumors correlation of immunophenotype with clinicopathological features. Journal of pathology, VOL. 164: 107- 117 (1991).

[3] A. Barrier, M. Huguier, H. Levard, T. Montario, P.L. Fagniez, A. Sauvanet, et les Associations françaises de recherche en chirurgie.

Tumeurs gastriques conjonctives. Résultats d'une étude multicentrique. Chirurgie 1999 ; 124 : 494-502.

[4] Kreiker J, Daou R, Aftimos G.

Tumeurs stromales gastriques Présentation de deux cas avec étude immunohistochimique. Revue de la littérature. J Méd Lib 2002 ; 50 (5-6) : 226-236.

[5] Akthijr Pukdy Stout.

Bizarre smooth muscle tumors of the stomach. Cancer 1962;15:400-409.

[6] B. Bose et J. Candy.

Gastric léiomyoblastome. Gut 1970;11;875-880.

[7] Kreiker J, Nader N, Biagini J, Aftimos G.

Leiomyoblastome gastrique à propos de deux observations avec revue sélective de la littérature. *J Med Lib* 1992; 40:103-105.

[8] H.D. Appelman, Helwig EB.

Cellular leiomyomas of the stomach, in 49 patients. *Arch pathol lab Med* 101 (1977): 373-377.

[9] Fletcher CD, Berman JJ, Corless C, Gorstein F, Lasota J, Longley BJ et al.

Diagnosis of gastrointestinal stromal tumors: A consensus approach. *Hum Pathol.* 2002 May; 33(5):459-65

[10] M. Elabsi, M. Amraoui, J. Mederhri, M. Elouanani, M. Echarrab, Elami, A. Errougani et al.

Les tumeurs stromales digestives réflexion à propos d'un cas a développement exogastrique. *Rev Med Liege* 2002; 57 : 12 : 789-792 .

[11] Feng-Yu Liu, Ji-Ping Qi, Feng-Lin Xu, Ai-Ping Wu.

Clinicopathological and immunohistochemical analysis of gastrointestinal stromal tumor. *World J Gastroenterol* 2006 July 14; 12(26): 4161-4165.

[12] Jody Z. Kerr, M. John Hicks, Jed G. Nuchtern, Victor Saldivar, Josefina Heim-Hall, Shafqat Shah et al.

Gastrointestinale autonomic nerve in the pediatric population; A Report of Four Cases and a Review of the Literature. *CANCER* January 1, 1999 / Volume 85 / Number 1.

[13] Bartholomew J. Tortella, Donald A. Antonioli, Ann Dvorak, Jeffrey B. Mattheews, William.

Gastric Autonomic Nerve (GAN) Tumor and Extra-adrenal Paraganglioma in Carney's Triad. Ann. Surg. March 1987. Vol. 205 No. 3.

[14] André J. Balaton, Jean-Michel Coindre, Frédérique Cvitkovic.

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

[15] Lars-Gunnar Kindblom, Helen E. Remotti, Frank Aldenborg, et Jeanne M. Meis-Kindblom.

Gastrointestinal Pacemaker Cell Tumor (GIPACT) Gastrointestinal Stromal Tumors Show Phenotypic Characteristics of the Interstitial Cells of Cajal American Journal of Pathology, Vol. 152, No. 5, May 1998.

[16] Sandeep Mukherjee, Michael AJ Sawyer, Robert A Decker, .

Gastrointestinal stromal tumor; E medecine medscape Mar 4, 2008.

[17] CELLIER Christophe, LANDI Bruno, LECOMTE Thierry .

Tumeurs stromales digestives : Classification, nouveaux marqueurs et chimiothérapie. POST'U 2002 - Nantes.

[18] Rouvière, H. Delmas A .

Anatomie humaine descriptive, topographie et fonctionnelles, 14<sup>ème</sup> édition , Paris. Masson, 1997.

[19] Lahlaidi :

Anatomie topographique de l'estomac, P 125-135.

[20] Atlas d'anatomie humaine.vol(2), 2001.

[21] P .Bret

Exploration de l'estomac : technique et anatomie radiologique EMC :Radiodiagnostic IV. Appareil digestif [33-105-A-10] ,1986.

[22] Petitjean B, Beaulieu S, Louboutin-Sanchez A et Bergue A.

Tumeurs stromales digestives. Anatomopathologie, diagnostic et traitement. Encyclopédie Médico-Chirurgicale Gastro-entérologie 2003,9-027-A-15, 6 p.

[23] Lina Wang; Hernan Vargas; Samuel W. French,

Cellular Origin of Gastrointestinal Stromal Tumors.Arch Pathol Lab Med, October 2000—Vol 124.

[24] Adriana HANDRA-LUCA, Pierre NAHON, Jean-François FLÉJOU,Georges MOLAS, Sylvie DUBOIS, Alain SAUVANET et al.

Hétérogénéité immunohistochimique et ultrastructurale des tumeurs stromales digestives. Gastroenterol Clin Biol 2001;25:664-668.

[25] Joong goo kwon,Sung Jin Hwang,Grant W,Hennig.Yulia Bayguinov,Conor Mccan,Hui Chen et al.

Changes in the Structure and Function of ICC Networks in ICC Hyperplasia and Gastrointestinal Stromal Tumors. GASTROENTEROLOGY 2009;136:630-639.

[26] Isabelle Ray-Coquard, Axel Le Cesne, Véronique Michallet, Ioannis Boukovinas, Dominique Ranchere, P. Thiesse et al.

Tumeurs stromales du tractus digestif :actualités 2003.bulletin du cancer,vol90,n 1 ,69-76.

[27] Laurent Doucet.

Définition, données récentes en anatomopathologie et biologie moléculaire des tumeurs stromales gastro-intestinales. Bull Cancer 2006 ; 93 (numéro spécial) : S157-65.

[28] Pimenta and J M Lopes L Gomes, Gouveia, Capelinha, D de la Cruz, P Silva, R M Reis, A .

GISTs: evaluation of a Portuguese series in PDGFRA and KIT Molecular alterations of a Portuguese series. J. Clin. Pathol 2008;61;203-208.

[29] Michael C. Heinrich, Brian P. Rubin,B. Jack Longley,and Jonathan A. Fletcher.

Biology and Genetic Aspects of Gastrointestinal Stromal Tumors: KIT Activation and Cytogenetic Alterations.HUMAN PATHOLOGY(May 2002) Volume 33, No. 5 (May 2002).

[30] MV Chandu de Silva, Robin Reidi.

Gastrointestinal Stromal Tumors (GIST): C-kit Mutations, CD117 Expression, Differential Diagnosis and Targeted Cancer Therapy with Imatinib.Pathology oncology research Vol 9, No 1, 2003.

[31] Cristina R. Antonescu, Gunhild Sommer, Lisa Sarran, Sylvia J. Tschernyavsky, Elyn Riedel, James M. Woodruff 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. *Clinical Cancer Research* August 15, 2003 Vol. 9, 3329–3337.

[32] Jean-François Emile, Jean-Baptiste Bacheta, Séverine Tabone-Eglinger, Sabrina Brahimia.

Histologie et pathologie moléculaire des tumeurs stromales gastrointestinales (GIST). *Revue francophone des laboratoires*-janvier 2008 - N°398.

[33] Christopher L. Corless, Jonathan A. Fletcher, et Michael C. Heinrich.

Biology of Gastrointestinal Stromal Tumors. *Journal of clinical oncology*. September 2004: VOLUME 22 \_ NUMBER 18.

[34] R Penzel, S Aulmann, M Moock, M Schwarzbach, R J Rieker et G Mechttersheimer.

The location of KIT and PDGFRA gene mutations in gastrointestinal stromal tumours is site and phenotype associated. *J. Clin. Pathol* 2005;58;634–639.

[35] Jerzy Lasota, Marek Jasinski, Maarit Sarlomo-Rikala et Markku Miettinen.

Mutations in Exon 11 of c-Kit Occur Preferentially in Malignant versus Benign Gastrointestinal Stromal Tumors and Do Not Occur in Leiomyomas or Leiomyosarcomas. *American Journal of Pathology*. 1999;154:53–60.

[36] Jerzy Lasota, Agnieszka Wozniak, Maarit Sarlomo-Rikala, Janusz Rys, Radzislaw Kordek, Aziza Nassar et al.

Mutations in Exons 9 and 13 of KIT Gene Are Rare Events in Gastrointestinal Stromal Tumors A Study of 200 Cases. *Am J Pathol* 2000, 157:1091–1095).

[37] Christopher L. Corless, Arin Schroeder, Diana Grif.th, Ajia Town, Laura McGreevey, Patina Harrell et al.

PDGFRA Mutations in Gastrointestinal Stromal Tumors: Frequency, Spectrum and In Vitro Sensitivity to Imatinib. *J Clin Oncol* 23:5357–5364.

[38] Jerzy Lasota<sup>1</sup>, Jerzy Stachura<sup>2</sup> et Markku Miettinen.

GISTs with PDGFRA exon 14 mutations represent subset of clinically favorable gastric tumors with epithelioid morphology. *Laboratory Investigation* (2006) 86, 94–100.

[39] B.-N. Bui<sup>1</sup>, E. Sto eckle, M. Kind, J.-M. Coindre .

Tumeurs stromales du tube digestif (GIST) : Les sarcomes. *Oncologie* (2007) 9: 144–151.

[40] Michael Montemurroa, Stephan Dirnhoferb, Markus Bornerc, Roger Burkhardd, Nicolas Demartinesa, Markus Furrere et al.

Diagnostic et traitement des GIST (Gastrointestinal Stromal Tumor) Recommandations d'un groupe pluridisciplinaire d'experts. *Forum Med Suisse* 2008;8(30–31):544–549

[41] Heinrich.M

KIT and Platelet-Derived Growth Factor Receptor Alpha Tyrosine Kinase Gene Mutations in GIST: the A to z.

[www.liferaftgroup.org/news\\_sci\\_articles/KIT\\_&\\_PDGFRA\\_mutations\\_A\\_Z.html](http://www.liferaftgroup.org/news_sci_articles/KIT_&_PDGFRA_mutations_A_Z.html)

[42] Jerzy Lasota, Agnieszka Wozniak, Janusz Kopczynski, Agnieszka Dansonka-Mieszkowska, Bartek Wasag, Tomoko Mitsuhashi et al.

Loss of heterozygosity on chromosome 22q in gastrointestinal stromal tumors (GISTs): a study on 50 cases Laboratory Investigation (2005) 85, 237-247.

[43] Ray-coquard et al.

Tumeurs stromales du tractus digestif: actualité 2003. Bull Cancer 2003; 90(1): 69-76.

[44] Bengt Nilsson, Per Büttmring, Jeanne M. Meis-Kindblom, Anders Odén, Aydin Dortok et al.

Gastrointestinal Stromal Tumors: The Incidence, Prevalence, Clinical Course, and Prognostication in the Preimatinib Mesylate Era. CANCER February 15, 2005 / Volume 103 / Number 4.

[45] P Karila-Cohen, T Petit, J Teissier et S Merran.

Tumeur stromale digestive. J Radiol 2004;85:1911-4.

[46]Yoshinari Mochizuki,Yasuhiro Kodera, Seiji Ito,Yoshitaka Yamamura,Yukihide Kanemitsu, Yasuhiro Shimizu et al.

Treatment and Risk Factors for Recurrence after Curative Resection of Gastrointestinal Stromal Tumors of the Stomach.M.D.1 World J. Surg. 28, 870–875, 2004.

[47]P. Bedossa.

Tumeurs stromales gastro-intestinales. 319 Acta Endoscopica Volume 33 - N° 3 - 2000.

[48]J. Do<sup>^</sup>mont, A. Le Cesne.

Les multiples emplois de l'imatinib dans les tumeurs solides. Oncologie (2006) 8: 801–807.

[49]Wilko I Staiger, Ulrich Ronellenfitsch, Georg Kaehler,Hans Ulrich Schildhaus, Antonia Dimitrakopoulou-Strauss,Matthias HM Schwarzbach et al.

The Merendino procedure following preoperative imatinib mesylate for locally advanced gastrointestinal stromal tumor of the esophagogastric junction. World Journal of Surgical Oncology 2008, 6:37.

[50]F Mignon , C Julié , R Izzillo, A Luciani, F Guichoux, B Mesurole et al.

Imagerie des tumeurs stromales gastriques : corrélation radio-anatomopathologiques à propos de quatre cas. J Radiol 2000; 81 : 874-881.

[51]L Elkihal, FZ Ajana, H Seddik, W Essamri, I Benelbarhdadi, R Afifi et al.

Nouvelles acquisitions diagnostiques et thérapeutiques sur les tumeurs stromales digestives : à propos de cinq cas, Cahiers d'études et de recherches francophones / Santé . Octobre-Novembre-Décembre 2005, Volume 15, Numéro 4, 271-83,

[52]Benkabbou , R. Mohsine, H. O. El Malki, L. Ifrine, A. Belkouchi, R. Afifi et al.

Aspects diagnostiques et thérapeutiques des tumeurs stromales digestives. Acta endoscopia 3juin 2006vol 36 441-448.

[53]Claire Touquet,Jean Claude Le Ne'el,Louis Guillou,Karine Renaudin,Antoine Hamy,Marie-Franc et al.

Elevated (>10%) MIB-1 Proliferative Index Correlates with Poor Outcome in Gastric Stromal Tumor PatientsA Study of 35 Cases. Digestive Diseases and Sciences(October 2002), Vol. 47, No. 10, pp. 2247-2253.

[54]Naotaka Ogasawaraa, Tetsuya Tsukamotoa, Kenichi Inadaa, Tsutomu Mizoshitaa, Naoko Bana, Kenji Yamaoc et al.

Frequent c-Kit gene mutations not only in gastrointestinal stromal tumors but also in interstitial cells of Cajal in surrounding normal mucosa.Cancer Letters 2005 230,199-210.

[55]Jerzy Lasota, Agnieszka Dansonka-Mieszkowska, Tomasz Stachura, Regine Schneider-Stock, Markku Kallajoki, Sonja E. Steigen et al.Gastrointestinal Stromal Tumors with Internal Tandem Duplications in 3' End of KIT Juxtamembrane Domain Occur Predominantly in Stomach and Generally Seem to Have a Favorable Course Mod Pathol 2003; 16(12):1257-1264.

[56]Luigi Boni, Angelo Benevento, Gianlorenzo Dionigi, Francesca Rovera et Renzo Dionigi.

Surgical resection for gastrointestinal stromal tumors (GIST): experience on 25 patients. *World Journal of Surgical Oncology* 2005, 3:78.

[57]prof M.V Chandu de Silva and Dr Robin Reid.

Gastrointestinal stromale tumor. *Orphanet Encyclopédia* Février 2005.

[58]S Papaspyros and K Papagiannopoulos.

Gastrointestinal stromal tumor masquerading as a lung neoplasm. A case presentation and literature review. *Journal of Cardiothoracic Surgery* 2008, 3:31.

[59] D. Tassile P. Bucher Ph. Morel.

Tumeurs stromales une entité particulière parmi les tumeurs digestives. *Revue Médicale Suisse* *Revue Médicale Suisse* No – 649

[60]F. Clère, E. Carola, C. Halimi, A. de Gramont, S. Bonvalot, Y. Panis et al.

Actualités sur les tumeurs stromales gastro-intestinales : à partir de sept observations de tumeurs malignes. *Rev Méd Interne* 2002 ; 23 : 499-507.

[61]Ting Liu, Carlynn Willmore-Payne BS, Lester J. Layfield ,Robert. Glasgow, Joseph A. Holden.

A gastrointestinal stromal tumor of the stomach. morphologically resembling a neurofibroma: demonstration of a novel platelet-derived growth factor receptor á exon 18 mutation. *Human Pathology* (2008) 39, 1849–1853.

[62]Markku Miettinen, Jerzy Lasota.

Gastrointestinal Stromal Tumors (GISTs): Definition, Occurrence, Pathology, Differential Diagnosis and Molecular Genetics Pol J Pathol 2003, 54, 1, 3-24.

[63]Jean-François Mosnier.

Les tumeurs stromales gastro-intestinales: du gène au traitement. Hépatogastro  
novembre 2002 volume9, n6.

[64]Ronald P. DeMatteo, Jonathan J. Lewis, Denis Leung, Satvinder S. Mudan,  
James M. Woodruff, et Murray F. Brennan

Two Hundred Gastrointestinal Stromal Tumors Recurrence Patterns and Prognostic  
Factors for Survival. ANNALS OF SURGERY 2000, Vol. 231, No. 1, 51-58

[65]P. Piso, H. J. Schlitt, J. Klempnauer.

Stromal Sarcoma of the Stomach: Therapeutic Considerations. Eur J Surg 2000; 166:  
954-958.

[66]J. S. Y. Lee, Antonio G. Nascimento, Michael B. Farnell, J. Aidan Carney,  
William S. Harmsen et Duane M. Ilstrup.

Epithelioid gastric stromal tumors (leiomyoblastomas): A study of fifty-five cases.  
Surgery 1995;118:653-61.

[67]Yoshiya Fujimoto, Yukihiro Nakanishi, Kimio Yoshimura et Tadakazu Shimoda  
Clinicopathologic study of primary malignant gastrointestinal stromal tumor of the stomach, with special reference to prognostic factors:analysis of results in 140 surgically resected patients. *Gastric Cancer* (2003) 6: 39–48.

[68]MOHAMAD EL-ZOHAIRY,EL-SAYED ASHRAF KHALIL,IBRAHIM FAKHR,MAGDY EL-SHAHAWY et IMAN GOUDA.

Gastrointestinal Stromal Tumor (GIST)'s Surgical Treatment, NCI Experience.*Journal of the Egyptian Nat. Cancer Inst.*, Vol. 17, No. 2, June: 56-66, 2005.

[69]Markku Miettinen, Jerzy Lasota et Leslie H. Sobin.

Gastrointestinal Stromal Tumors of the Stomach in Children and Young Adults A Clinicopathologic, Immunohistochemical, and Molecular Genetic Study of 44 Cases With Long-Term Follow-Up and Review of the Literature.*Am J Surg Pathol* 2005(29)1373–1381).

[70]Markku Miettinen, John F. Fetsch,Leslie H. Sobin, Jerzy Lasota.

Gastrointestinal Stromal Tumors in Patients With Neurofibromatosis 1 A Clinicopathologic and Molecular Genetic Study of 45 Cases. *Am J Surg Pathol* 2006(30)90–96.

[71]Min-Hee Ryu, Jae-Lyun Lee, Heung Moon Chang, Tae Won Kim, Hye Jin Kang, Hee Jung Sohn et al.

Patterns of Progression in Gastrointestinal Stromal Tumor Treated with Imatinib Mesylate;*Jpn J Clin Oncol* 2006;36(1)17–24.

[72]L. I. Fernández Salazar, Álvarez Gago, Sanz Rubiales, Velayos Jiménez, Aller de la Fuente et J. M. González Hernández.

Gastrointestinal stromal tumors (GISTs): Clinical aspects. Rev Esp Enferm Dig 2007; 99: 19-24.

[73]Ondrej Daum, Petr Grossmann, Tomas Vanecek, Radek Sima, Petr Mukensnabl, Michal Michal.

Diagnostic morphological features of PDGFRA-mutated gastrointestinal stromal tumors: molecular genetic and histologic analysis of 60 cases of gastric gastrointestinal stromal tumors. Annals of Diagnostic Pathology 2007 (11) 27- 33.

[74]Sung Joon Kwon.

Surgery and Prognostic Factors for Gastric Stromal Tumor  
World J. Surg. 25, 290-295, 2001.

[75] Parissa Tabrizian, Scott Q Nguyen, Celia M Divino.

Laparoscopic Management and Longterm Outcomes of Gastrointestinal Stromal Tumors. The American College of Surgeons 2008.08.028.

[76]Paula Szanto, Anca Barbus, Nadim Al Hajjar, Teodor Zaharia, Dorina Manciu  
Gastric Stromal Tumor: A Rare Cause of Upper Gastrointestinal Bleeding. J  
Gastrointestin Liver Dis december 2007 Vol.16 No 4, 441-443.

[77]S. Bonvalot.

Mise au point Traitement chirurgical des GIST à l'heure du Glivec®. Annales de  
chirurgie 2005 130 :144-151.

[78]Ruy J Cruz Jr, Rodrigo Vincenzi, Bernardo M Ketzer, Andre L Cecilio<sup>1</sup> et Lourdes A Ceped .

Spontaneous intratumoral bleeding and rupture of giant gastric stromal tumor (> 30 cm) in a young patient. *World Journal of Surgical Oncology* 2008, 6:76.

[79] Colin P. White, Jerry S. McGrath.

Gastrointestinal stromal tumour as a cause of hematemesis. *Can J Surg*, Vol. 51, No. 3, june 2008.

[80]Tae Hyeon Kim, Suck Chei Choi, Chang Soo Choi, Yong-Ho Nah. Hemoperitoneum secondary to a ruptured gastric stromal tumor. *GASTROINTESTINAL ENDOSCOPY*: 2006 Volume 63, No. 7.

[81] M. F. Cegarra-Navarro, M. A. Corral de la Calle, E. Girela-Baena, J. M. Garcý ´a-Santos, F. Lloret-Estan , E. Parlorio de Andre ´s.

Ruptured gastrointestinal stromal tumors: radiologic findings in six cases. *Abdom Imaging* (2005) 30:535–542.

[82] Judith Diment, Elena Tamborini , Paolo Casali, Alessandro Gronchi J. Aidan Carney, Maurizio Colecchia.

Carney triad: case report and molecular analysis of gastric tumor. *Human Pathology* (2005) 36, 112–116.

[83] J. Aidan Carney, and Constantine A. Stratakis

Familial paraganglioma and gastric stromal sarcoma : a new syndrome distinct from the carney triad. *American journal of medical genetic* 2002 108:132–139.

[84]Paul W. Wales, Stephen A. Drab et Peter C.W. Kim Toronto, Ontario .

An Unusual Case of Complete Carney's Triad in a 14-Year-Old Boy.J Pediatr Surg  
2002 37:1228-1231.

[85]MICHAEL T. LIPCAN III,DAVID E. LOREN,JUAN P. PALAZZO,MARLUCE  
BIBBO,ANTHONY J. DIMARINO et SIDNEY COHEN.

Endosonographic Diagnosis of Recurrent Gastrointestinal Stromal Tumors  
Associated With Carney's Syndrome.GASTROENTEROLOGY 2005;128:169-174.

[86]J. Giuly, B. Monges, R. Picaud, D. Giuly, C. Leroux, R. Nguyen Cat.

Maladie de Recklinghausen et tumeurs stromales digestives. Ann Chir 2002 ; 127 :  
477-9.

[87]Frederick P. Li, Jonathan A. Fletcher, Michael C. Heinrich, Judy E. Garber, Stephen  
E. Sallan, Clara Curiel-Lewandrowski et al.

Familial Gastrointestinal Stromal Tumor Syndrome: Phenotypic and Molecular  
Features in a Kindred. J Clin Oncol 23:2735-2743.

[88]Taro Ishii, Yasushi Kuyama, Masayuki Obara, Masami Yamanaka et Tetsuo  
Imamura.

Gastrointestinal Stromal Tumor of the Stomach. Internal Medicine 36: 392-397,  
1997).

[89]Puneet Gupta, Mallika Tewari, Hari S. Shukla .

Gastrointestinal stromal tumor. Surgical Oncology (2008) 17, 129-138.

[90]Ting Liu, Carlynn Willmore-Payne , Lester J. Layfield,Robert E. Glasgow, Joseph A. Holden.

The endoscopic appearance of a gastrointestinal stromal tumor in a pediatric patient. Journal of Pediatric Surgery (2007) 42, 1302–1305

[91]B. LANDI, Ch. CELLIER.

Tumeurs stromales gastriques : qu'apporte l'écho-endoscopie à l'heure de la biologie moléculaire. Acta Endoscopica 2004 Volume 34 - N° 1.

[92]Christine LEFORT.

Les tumeurs sous-muqueuses gastriques Classification, diagnostics et examens complémentaires, traitements. Tirés à part: Christine Lefort, Clinique Sainte Anne Lumière, 85, cours Albert Thomas, 69003 Lyon.

[93]Afonso Ribeiro, Stephen Vernon, Pablo Quintela.

EUS-guided trucut biopsy with immunohistochemical analysis of a gastric stromal tumor . GASTROINTESTINAL ENDOSCOPY 2004 VOLUME 60, NO. 4.

[94]Gordon C. Hunt, Anne E. Rader, Douglas O. Faigel.

A comparison of EUS features between CD-117 positive GI stromal tumors and CD-117 negative GI spindle cell tumors.GASTROINTESTINAL ENDOSCOPY VOLUME 57, NO. 4, 2003.

[95]Maria D. Lozano, J. Rodriguez, Salvador Martí n Algarra, Angel Panizo, Jesu s J. Sola and Javier .

Fine-Needle Aspiration Cytology and Immunocytochemistry in the Diagnosis of 24 Gastrointestinal Stromal Tumors: A Quick, Reliable Diagnostic Method. *Diagnostic Cytopathology*, Vol 28, No 3 131.

[96]D. Bensimhona, P. Soyera,\*, J.-P. Broulandb, M. Boudiafa Y. Fargeaudoua, R. Rymera.

Tumeurs stromales digestives : rôle de la tomodensitométrie avant et après traitement Gastrointestinal stromal tumors: Role of computed tomography before and after treatment. *Gastroentérologie Clinique et Biologique* (2008) 32, 91—97.

[97]Karen. Horton, Krishna Juluru, Elizabeth Montgomery et Elliot K. Fishman.

Computed Tomography Imaging of Gastrointestinal Stromal Tumors With Pathology Correlation. *J Comput Assist Tomogr* 2004;28:811–817.

[98]Hyo-Cheol Kim, Jeong Min Lee, Seung Hong Choi, Kyoung Won Kim, Se Hyung Kim, Jae Young Lee et al.

Imaging of Gastrointestinal Stromal Tumors. *J Comput Assist Tomogr* 2004;28:596–604.

[99]S, Milinkevitch S, Ardilouze P, Hannequin J, Maurel C, Jouhannaud A, Momouh A, Tasu JP.

Aspect tomodensitométrique des tumeurs stromales gastro intestinale. Velasco; CHU la Milettrie 86021 Poitiers.

- [100]L.Jarbouii, E.Daoud, , Y.Ouled Hmeidi i, M. Amouri , S. Makni , F.Frikha et al.  
Imagerie en coupe des tumeurs stromales gastrointestinale. CHU Habib Bourguiba,  
Sfax,Tunisie .[www.congres.jfradio.cyim.com/data/moduleposterelectronique/PDF/2006/128aa05e-3f98-49c7-9b6a-5c7516c2ceed.pdf](http://www.congres.jfradio.cyim.com/data/moduleposterelectronique/PDF/2006/128aa05e-3f98-49c7-9b6a-5c7516c2ceed.pdf).
- [101]J.Y. An a, M.G. Choi a, J.H. Noh a, T.S. Sohn a, W.K. Kang b, C.K. Park c, S. Kim.  
Gastric GIST: A single institutional retrospective experience with surgical treatment  
for primary disease. EJSO 2007 :33 ,1030e1035.
- [102]Gülgün Yılmaz Ovalı, Serdar Tarhan, Selim Serter, Yüksel Pabuçcu.  
gastric stromal tumor. Diagn Intervent Radiol 2005; 11:102-104.
- [103] Valentina Bertolinia, Anna Maria Chiaravallia, Catherine Klersyb, Claudia Placidia, Silvia Marcheta, Luigi Bonic et al..  
Gastrointestinal stromal tumors—frequency, malignancy, and new prognostic factors: The experience of a single institution Pathology – Research and Practice 204 (2008) 219–233.
- [104] Markku MiettinenI, Wa’el-Rifal, Leslie H.Sobin,AND Jersey Lasota.  
Evaluation of Malignancy and Prognosis of Gastrointestinal Stromal Tumors: A Review. HUMAN PATHOLOGY (May 2002) Volume 33, No. 5.
- [105]Makoto Iwahashi,Katsunari Takifuji,Toshiyasu Ojima, Masaki Nakamura,Mikihito Nakamori, Yoshihiro Nakatani et al.  
Surgical Management of Small Gastrointestinal Stromal Tumors of the Stomach.World J Surg (2006) 30: 28–35.

[106]Yoshihide Nagasako, Kazuhito Misawa, Shigechika Kohashi, Kimiharu Hasegawa, Yumi Okawa,Hidekazu Sano et al.

Evaluation of malignancy using Ki-67 labeling index for gastric stromal tumor.. Gastric Cancer (2003) 6: 168–172.

[107] Xiaojuan Wang, Ichiro Mori, Weihua Tang, Hirotohi Utsunomiya, Misa Nakamura, Yasushi Nakamura et al.

Helpful Parameter for Malignant Potential of Gastrointestinal Stromal Tumors (GIST). Jpn J Clin Oncol 2002;32(9)347–351.

[108]S. Bonvalot, D. Rouquie, D. Vanel, J. Domont, A. Le Cesne.

Chirurgie des tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST) aux stades localisés et métastatiques .Oncologie (2007) 9: 102–106.

[109]Jason S. Gold, and Ronald P. DeMatteo.

Combined Surgical and Molecular Therapy.The Gastrointestinal Stromal Tumor Model. Ann Surg 2006;244: 176–184.

[110]Jean-Luc BOUILLOT, Laurent BRESLER, Pierre Louis FAGNIEZ, Guy SAMAMA, Gérard CHAMPAULT,Yves PARENT et la Société Française de Chirurgie Laparoscopique.

Exérèse laparoscopique des tumeurs sous-muqueuses bénignes de l'estomac A propos de 65 cas© Masson, Paris, 2003. Gastroenterol Clin Biol 2003;27:272–276.

[111]L. Michael Brunt.

Laparoscopic Partial Gastrectomy.Surgery, Vol 6, No 1 (March), 2004: pp 29-41.

[112] Bruno LANDI, Thierry LECOMTE, Anne BERGER, Christophe CELLIER.

Traitement des tumeurs stromales digestives. Gastroenterol Clin Biol 2004;28:893-901.

[113] Yuri W. Novitsky, Kent W. Kercher, Ronald F. Sing, B. Todd Heniford.

Long-term Outcomes of Laparoscopic Resection of Gastric Gastrointestinal Stromal Tumors. Ann Surg 2006;243: 738-747).

[114] B. Landi.

Tumeurs stromale gastrointestinale (GIST). Thésaurus National de Cancérologie .06/08/08. [www.snfge.asso.fr/01-Bibliotheque/OG-Thesaurus-cancerologie/publication5/sommaire-thesaurus.asp](http://www.snfge.asso.fr/01-Bibliotheque/OG-Thesaurus-cancerologie/publication5/sommaire-thesaurus.asp)

[115] Anne-Géraldine WEBER, Nicolas JOVENIN, Denis LUBRANO, Jérôme JOURNU, Nallah YAZIJI, Olivier BOUCHE, Marie-Danièle DIEBOLD, Jean-François DELATTRE  
Outcome after surgical treatment of gastrointestinal stromal tumors. Gastroenterol Clin Biol 2007;31:579-584.

[116] De MESTIER, des GUETZ G.

Le traitement des tumeurs stromales digestives par l'Imatinib : une avancée significative liée à la connaissance des caractéristiques moléculaires de la tumeur. e-mémoires de l'Académie Nationale de Chirurgie, 2003, 2 (4) : 48-52

[117] Isabelle Ray-Coquard, Axel Le Cesne, Jean-Yves Blay.

STI571 and gastro intestinal stromal tumors. Bulletin du cancer juillet 2001 88(7) 661-662.

[118]Joensuu.H.

Treatment of inoperable gastrointestinal stromal tumor(GIST)with imatinib (Glivec ,Gleevec).Med.Klin.2002,97 28-30.

[119]Joensuu H, Roberts PJ, Sarlomo-Rikala M, Anderson LC, Tervahartiala P, Tuveson D, et al.

Effet d'un inhibiteur de la tyrosine kinase chez un malade ayant une tumeur stromale métastatique digestive Effect of the tyrosine inhibitor STI571 in a patientwith a metastatis gastrointestinal stromal tumor.N Engl J Med 2001; 344: 1052-6.

[120] TUMEURS stromales GASTRO-INTESTINALES (GIST) Referentiel nord pas de calais .Version 6 aout 2008 .Réseau Régional de Cancérologie Onco Nord Pas de Calais. [www.onco-npdc.fr](http://www.onco-npdc.fr)

[121]Jean-Louis ALBERINI, Malik AL NAKIB, Myriam WARTSKI, Éric GONTIER, Frédérique CVITKOVIC ,Olivier RIXE et al.

TUMEURS STROMALES Place de l'imagerie par Tomographie par Émission de Positons pour les tumeurs stromales gastro-intestinales .Gastroenterol Clin Biol 2007;31:585-593 .

[122]DR Axel le Cesne.

Sarcome et tumeurs stromales digestives. ASCO 2006.

[123]A. Le Cesne.

Tumeurs stromales gastro-intestinales (TSGI).Actualités de l'ASCO 2008.Oncologie (2008) 10: 472-477.

[124]Yoshihide Otani,Toshiharu Furukawa,Masashi Yoshida, Yoshiro Saikawa, Norihito Wada,Masakazu Ueda et al.

Indications for relatively small (2-5 cm) gastrointestinal stromal tumor of the stomach based on analysis of 60 operated cases. *Surgery juillet 2005 Volume 139, N° 4* .