

CONFRONTATION ANATOMO-CLINIQUE

Volumineuse masse pelvienne chez un homme jeune

R. ANDRIANNE (1), B. DETROZ (2), K. DELBECQUE (3), F. LEDUC (4), D. SZAPIRO (5), J. BONIVER (6),
L. DE LEVAL (7)

RÉSUMÉ : Les auteurs rapportent un cas de tumeur stromale gastro-intestinale (Gist) aux caractéristiques clinico-pathologiques inhabituelles : volumineuse tumeur kystique de localisation rectale chez un homme jeune. Le diagnostic différentiel des masses pelviennes est discuté. A la lumière de cette observation, les auteurs résument les données récentes de la littérature concernant la pathologie, le diagnostic et le traitement des tumeurs stromales gastro-intestinales (Gist).

HISTOIRE CLINIQUE

Mr P.L., âgé de 32 ans, se présente à la consultation d'urologie. Il présente depuis 5 à 6 semaines des douleurs importantes au niveau du siège, irradiées vers le bas du dos, maximales en position assise. Les antécédents personnels sont assez banals; on relève une fissure anale et une greffe de cornée pour kératocône. L'anamnèse révèle une constipation et des difficultés d'exonération; les selles sont plus minces, de coloration normale, dépourvues de sang ou de glaires; le transit reste régulier. Sur le plan urologique, le patient présente des faux besoins et une pollakiurie modérée. Le jet urinaire est conservé. Il n'y a pas d'hématurie, pas de plainte sexuelle. D'un point de vue général, le malade n'a pas présenté de fièvre; il aurait perdu un peu de poids sur les dernières semaines. Le patient vient de subir quelques examens dans une clinique extérieure. Un lavement baryté a montré un important rétrécissement filiforme de la lumière rectale (fig. 1). Le scanner pelvien a mis en évidence une masse de 12×10 cm, à paroi rehaussée par le contraste et à contenu liquidien, refoulant la vessie en avant et écrasant le rectum. Au toucher rectal, on palpe une masse rectale antérieure souple et sensible, tandis que la prostate n'est pas palpée. A la biologie sanguine, l'hémogramme est normal et il n'y a pas de syndrome inflammatoire, le dosage des marqueurs tumoraux CEA et PSA est normal.

L'IRM du pelvis (fig. 2) montre une image similaire à celle obtenue en tomodensitométrie et ne permet pas d'établir formellement l'origine de la masse; la paroi de la lésion est rehaussée par l'injection de Gadolinium et présente un contenu hémorragique ou liquidien.

LARGE PELVIC MASS IN A YOUNG MAN

SUMMARY : The authors report the case of a gastro-intestinal stromal tumor (GIST) with unusual clinico-pathological features, presenting as a large cystic rectal mass in a young man. The differential diagnosis of pelvic masses is discussed. In light of this case, the recent literature related to the pathogenesis, diagnosis and treatment of GIST is reviewed.

KEYWORDS : *Gastro-intestinal stromal tumor (GIST) - Rectum - c-kit - Treatment - Review*

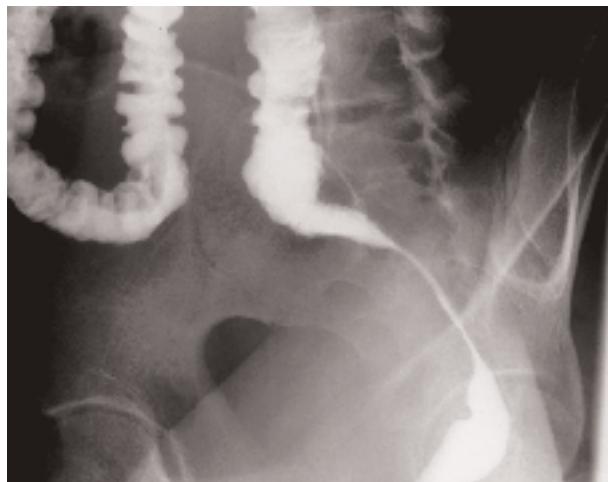


Fig. 1. Lavement baryté : rétrécissement filiforme de la lumière rectale.

Sur base de l'imagerie, le diagnostic différentiel évoque un abcès ou une tumeur à centre nécrotique. L'hypothèse d'une lésion infectieuse paraît peu plausible vu l'absence de signes généraux, de fièvre ou de syndrome inflammatoire biologique, en présence d'une lésion d'un tel volume. Si l'hypothèse d'une lésion néoplasique paraît plus probable, le point de départ est difficile à déterminer. La prostate est mal visualisée par les techniques d'imagerie, et il se pourrait qu'effectivement, la lésion soit d'origine prostatique. Il faut cependant rappeler que les tumeurs prostatiques touchent en général des adultes plus âgés et, lorsqu'elles sont symptomatiques, se manifestent le plus souvent par des signes urinaires, marginaux dans ce cas. En présence d'un taux sérique normal de PSA sérique, on peut pratiquement exclure qu'il s'agisse d'un adénocarcinome prostatique. Reste la possibilité d'une tumeur prostatique rare, comme un sarcome. Une autre possibilité pourrait être une tumeur dérivée des vésicules séminales. Les formes bénignes sont les plus fréquentes. Il n'est pas rare de rencontrer des kystes simples ou cystadénomes papillaires des vésicules séminales.

(1) Chef de Clinique, (4) Assistant, Service d'Urologie.

(2) Chef de Clinique, Service de Chirurgie Abdominale.

(3) Assistante, (6) Professeur Ordinaire, (7) Chercheur Qualifié au FNRS, Département d'Anatomie Pathologique CHU Sart Tilman.

(5) Résident spécialiste, Service d'Imagerie médicale.

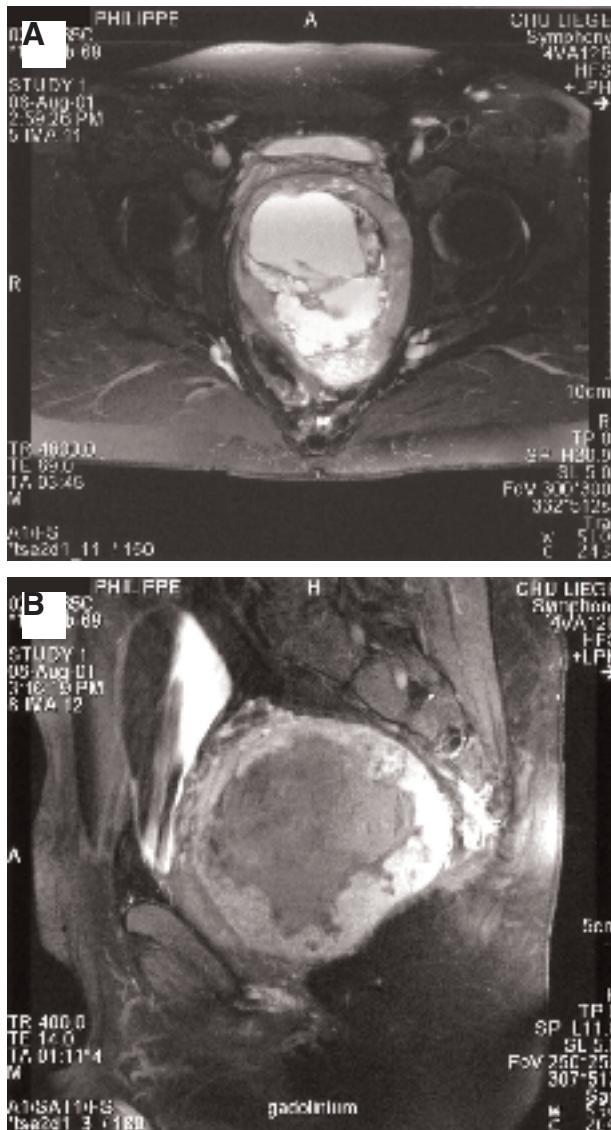


Fig. 2. IRM du pelvis, pondération T1, après injection de Gadolinium et avec saturation des graisses : vue transverse pondération T2 avec saturation des graisses (A) et sagittale (B).

chez des hommes d'âge moyen; il s'agit de lésions qui peuvent mesurer jusqu'à quelques cm, en général à paroi fine et à contenu liquidiens homogènes. Les tumeurs malignes des vésicules séminales sont en général des adénocarcinomes; ces cancers sont rares et surviennent chez des individus âgés. La troisième possibilité à considérer est une tumeur rectale. L'adénocarcinome rectal se manifeste en général au lavement baryté par un aspect irrégulier du relief muqueux, ce qui n'est pas le cas ici. L'image observée est celle d'un effilement progressif suggérant une compression extrinsèque, par exemple par une tumeur pariétale mésenchymateuse, musculaire ou nerveuse.

Une biopsie de la lésion réalisée dans un autre hôpital sous contrôle échographique par voie transrectale a montré une tumeur à cellules fusi-

formes évoquant un sarcome, suspecte de correspondre à une tumeur d'origine digestive sur base de son profil immunohistochimique. Un bilan d'extension comportant un examen du corps entier par tomographie à émission de positrons au 18FDG, échographie abdominale et radiographie thoracique ne met pas en évidence de lésion tumorale à distance.

La décision d'un abord chirurgical est prise et une discussion avec le patient est nécessaire. Il est informé qu'une dérivation urinaire ou/et digestive pourrait devoir être réalisée -temporaire ou définitive- en fonction de la situation locale. Il est informé que la localisation rétro- ou juxta-prostataque de la lésion implique une dissection large de la région et une atteinte des plexus neuro-vasculaires pelviens.

Par un abord sous-ombilical médian, nous décollons le mince espace prévésical du Retzius. La vessie est écrasée derrière le pubis par la masse. La glande prostatique ne peut être palpée, l'ouverture de la grande cavité permet de constater la liberté du cul-de-sac de Douglas. Nous décidons, par nécessité, de procéder à la cysto-prostatectomie totale pour une exérèse totale de l'énorme masse pelvienne fixée. La vessie empêche, en effet, l'accès et la dissection de la totalité de la tumeur.

Cette cysto-prostatectomie totale est entamée par l'abord premier de l'apex prostatique pour un meilleur contrôle de la dissection de l'urètre qui servira à la reconstruction d'une entéroplastie vésicale orthotopique. Ensuite, après clamping des vaisseauxiliaques internes, les uretères sont disséqués jusqu'aux vaisseauxiliaques. Les ailerons vasculaires vésicaux sont ligaturés de haut en bas, ce qui nous permet d'accéder à la masse qui est très adhérente vis-à-vis des fibres musculaires du releveur de l'anus. La masse disséquée pas à pas avec son feutre pariétal est libérée du rectum latéro-dévié, mais y adhère de façon pathologique dans sa partie basse et antérieure. Ceci oblige à emporter le tiers inférieur de celui-ci jusqu'au-dessus du sphincter anal interne. Une dissection de proche en proche permet la libération de la face latérale de la prostate et des vésicules séminales. La totalité de la masse couverte de la vessie et de la prostate est extraite. Après suture du rectum, appendicectomie et iléostomie transitoire, une entérocystoplastie orthotopique selon Stüder est réalisée.

OBSERVATIONS ANATOMOPATHOLOGIQUES

La pièce d'exérèse comporte en bloc la vessie, la prostate et les vésicules séminales et, en arrière de celles-ci, une volumineuse tumeur

mesurant $12 \times 11 \times 10$ cm. La muqueuse vésicale apparaît normale. Les contours de la tumeur sont globalement lisses. Sur sa face externe, on reconnaît un peu de muscle et une pastille de muqueuse rectale de 3,5 cm. A la palpation, la tumeur est dissociable de la vessie, de la prostate et des vésicules séminales. Les plans de section transverses confirment que les organes génito-urinaires, refoulés en avant et laminés par la tumeur, ne semblent pas en être le point d'origine. La tumeur comporte une large cavité kystique entourée d'une bande de tissu ferme blanchâtre, vaguement nodulaire focalement calcifié (fig. 3). L'examen microscopique montre que la tumeur prend son point de départ au niveau de la musculeuse rectale (fig. 4). Il s'agit d'une lésion de grande densité cellulaire, constituée de cellules fusiformes à noyaux allongés prenant une organisation variée, vaguement nodulaire ou fasciculaire, avec par endroits un arrangement palissadique. Le stroma est focalement myxoïde et calcifié. On compte entre 5 et 10 mitoses par 50 champs microscopiques au fort grossissement ($400 \times$). La portion centrale est nécrosée et hémorragique. On ne voit pas d'infiltration tumorale des structures vasculaires ni nerveuses, et l'analyse des marges chirurgicales indique que la résection est complète. Le diagnostic différentiel est celui des tumeurs mésenchymateuses à cellules fusiformes. L'étude immunohistochimique révèle que les cellules tumorales sont fortement positives pour l'anticorps c-kit (CD117), caractéristique des tumeurs stromales gastro-intestinales, ainsi que pour l'an-

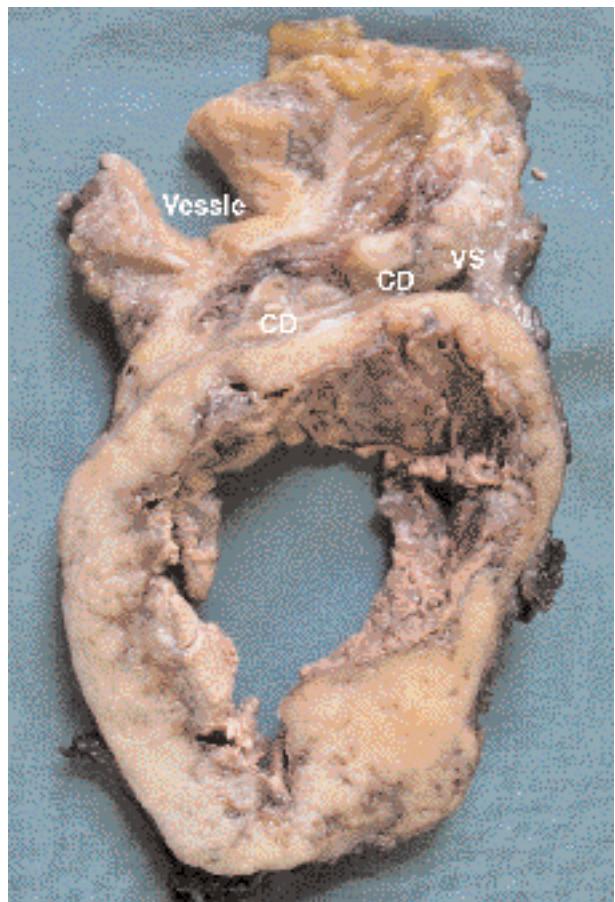


Fig. 3. Aspect macroscopique de la pièce d'exérèse abdomino-pelvienne (coupe transverse après fixation au formol).
CD : canal déférent; VS : vésicule séminale

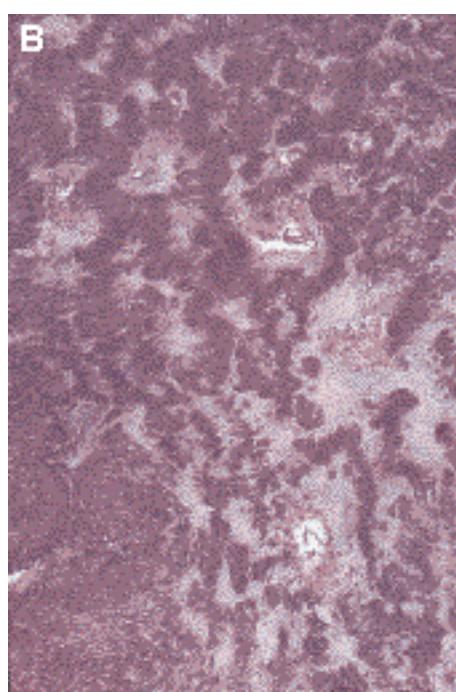
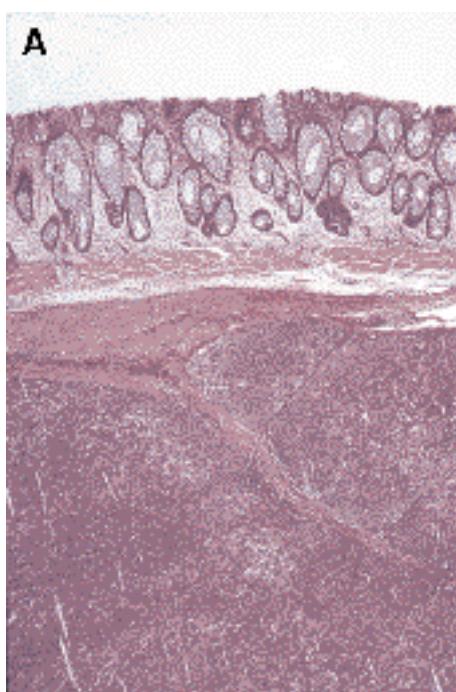


Fig. 4. Aspect microscopique de la tumeur.
(A) Rapport entre la muqueuse rectale et la tumeur (hématoxyline éosine, grossissement $\times 31.25$).
(B) tumeur constituée d'une prolifération de cellules fusiformes à disposition nodulaire et pseudo-palissadique (hématoxyline éosine, grossissement $\times 200$).

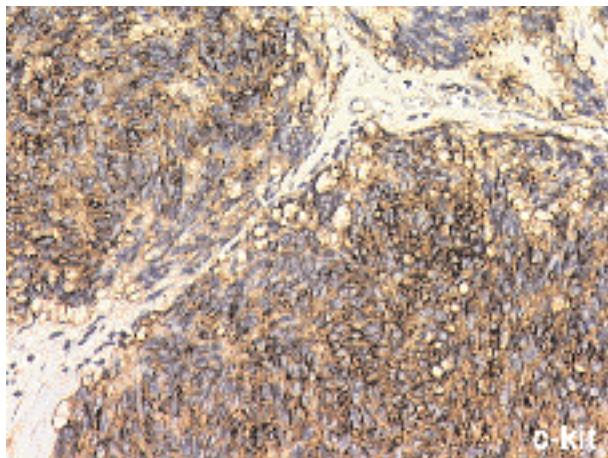


Fig. 5. Expression de c-kit (immunoperoxidase, x 400).

ticorps anti-CD34 (fig. 5). Il n'y a pas d'immunoréactivité pour l'anticorps anti-protéine S100, marqueur de différenciation nerveuse; l'expression de protéines musculaires est faible et focale. Le diagnostic est donc une tumeur stromale gastro-intestinale (GIST) rectale.

DISCUSSION

La majorité des tumeurs colo-rectales sont des adénomes et adénocarcinomes dérivés de l'épithélium intestinal. Ces tumeurs sont bien caractérisées du point de vue de leur mode de présentation clinique sur le plan anatomo-pathologique, et les facteurs en déterminant l'évolution et le pronostic sont bien connus. Les autres types de tumeurs primitives colo-rectales sont beaucoup plus rares : parmi les tumeurs épithéliales, citons les tumeurs carcinoïdes, dont une localisation classique est le rectum. Les tumeurs non épithéliales, qui regroupent principalement lymphomes et tumeurs mésenchymateuses, représentent moins de 3 % des tumeurs malignes primitives colo-rectales.

Les tumeurs mésenchymateuses sont en général catégorisées en fonction de leur type de différenciation : musculaire lisse ou striée, nerveuse, adipeuse, vasculaire, indifférenciée... Historiquement, les tumeurs mésenchymateuses du tube digestif ont généralement été considérées, pour la plupart, comme des tumeurs musculaires lisses (lémomyomes, lémomyosarcomes, lémomyoblastomes, lémomyosarcomes épithélioïdes...) (1). Or, par techniques d'immunohistochimie et en microscopie électronique, la plupart ne montrent pas de différenciation musculaire lisse, si bien que l'appellation "tumeurs stromales gastro-intestinales" (Gastro-Intestinal Stromal Tumors, Gist) est aujourd'hui utilisée pour désigner un groupe de tumeurs mésenchy-

mateuses spécifiques du tube digestif. Ne sont bien entendu pas reprises sous ce terme les tumeurs musculaires lisses "vraies" ni les tumeurs nerveuses (schwannomes, neurofibromes) occasionnellement rencontrées au niveau digestif. Les Gist montrent d'importantes variations morphologiques (cellules fusiformes ou épithélioïdes ou occasionnellement pléiomorphes); elles sont définies sur le plan immunohistochimique par l'expression de la protéine c-kit (désignée également CD117) (1, 2). Fréquemment, les Gist expriment aussi le récepteur CD34, normalement présent au niveau de celles souches hématopoïétiques. Au niveau du tube digestif, CD117 et CD34 sont normalement coexprimés par les cellules interstitielles de Cajal (3) : il s'agit de cellules situées au niveau du plexus nerveux myentérique intervenant dans la régulation de l'activité nerveuse autonome de l'intestin et auxquelles on attribue le rôle de "pacemaker" de la motilité intestinale. Cette similitude phénotypique est à la base de l'hypothèse actuelle selon laquelle les Gist dérivent des cellules de Cajal ou de précurseurs de celles-ci. Des études en microscopie électronique ont apporté un argument supplémentaire à cette hypothèse en montrant une analogie ultrastructurale entre Gist et cellules de Cajal (4).

Les Gist sont des tumeurs relativement rares - l'incidence annuelle est d'environ 10 à 20 par million - le plus souvent diagnostiquées chez des individus de plus de 50 ans. La présentation est en général sporadique, rarement familiale. Ces tumeurs peuvent se développer à n'importe quel niveau du tractus digestif, mais se rencontrent le plus fréquemment au niveau gastrique (60-70 % des cas), moins souvent au niveau du grêle (20-25 % des cas) et rarement au niveau colo-rectal (5 % des cas) ou oesophagien (< 5 % des cas) (1, 2, 10, 11). Quelques cas de Gist épiploïques ou mésentériques ont également été rapportés. Les manifestations cliniques des Gist sont variables en fonction de leur localisation et de leur taille. Il n'est pas rare que des tumeurs de petite taille soient découvertes de façon fortuite à l'occasion d'une chirurgie abdominale ou gynécologique. Les symptômes les plus fréquemment rapportés dans le cadre de tumeurs gastriques ou grêles sont l'hémorragie digestive, aiguë ou chronique, et le malaise abdominal, voire une sensation de masse (11, 12). Les tumeurs oesophagiennes se manifestent par de la dysphagie et les tumeurs colo-rectales par des saignements, des douleurs, une perforation et/ou une obstruction. Le diagnostic est suspecté par les examens para-cliniques (endoscopies, radiographies barytées, CT scanner...), mais le diagnostic est le plus sou-

vent posé lors de l'intervention chirurgicale (13). L'utilité de réaliser des biopsies pré-opératoires est contestée, notamment en raison du risque de métastases sur le trajet de l'aiguille.

Les Gist sont extrêmement hétérogènes du point de vue de leurs propriétés biologiques et leur agressivité clinique. Globalement, la majorité des Gist (70-80 %) peuvent être assimilées à des tumeurs bénignes (14). Le comportement bénin ou malin d'une lésion donnée peut être en partie prédict en fonction de paramètres clinico-pathologiques. Le site de la tumeur est un facteur important : ainsi, alors que la plupart des Gist gastriques sont bénignes, une proportion importante des Gist au niveau oesophagien ou rectal sont malignes. La taille de la lésion et l'index mitotique sont deux autres facteurs importants : les lésions de moins de 2 cm sont quasiment toujours bénignes et celles de plus de 5 cm ont le plus souvent un comportement malin; un nombre de mitoses supérieur à 5 pour 50 champs au fort grossissement est un critère de malignité histologique. Pour un grand nombre de tumeurs - c'est notamment le cas de celles de taille intermédiaire -, le pronostic ne peut être formellement établi; par ailleurs, l'expérience indique que certaines lésions *a priori* mitotiquement inactives se sont révélées malignes et source de métastases. Dans une étude publiée récemment, Miettinen et coll. ont analysé les caractéristiques clinico-pathologiques d'une série de 133 Gist de la région ano-rectale (15) : dans cette localisation anatomique particulière, doivent être considérées comme malignes les tumeurs de plus de 5 cm, quel que soit leur index mitotique, et les tumeurs dont l'index mitotique dépasse 5 mitoses par 50

champs au fort grossissement, quelle que soit leur taille : dans ce groupe, la mortalité liée à la tumeur est, en effet, de plus de 50 % et, lorsque les deux facteurs péjoratifs sont combinés, comme dans le cas discuté ici, le taux de mortalité lié à la tumeur atteint 70 %.

Le traitement des Gist est avant tout chirurgical (16, 17). La chirurgie est le passage obligé pour obtenir une guérison (18). Il faut se méfier de l'existence d'un plan de clivage péri-tumoral qui correspond à une pseudo-capsule au-delà de laquelle on retrouve des cellules tumorales pouvant être responsables de récidives. La résection chirurgicale doit être large et complète, emportant en bloc les organes au contact de la lésion. L'intervention doit être optimale d'emblée et il y a peu (pas) de place pour une chirurgie de rattrapage. Les Gist sont en général résistantes à la radiothérapie et à la chimiothérapie (taux de réponse à la polychimiothérapie : 4 à 8 % pour les Gist contre 67 % pour les léiomyosarcomes) (19). La chimiothérapie n'est pas indiquée à titre néo-adjuvant ni adjuvant, lorsque la résection a été complète. La chimiothérapie est toutefois indiquée, à titre palliatif, dans les formes métastatiques ou dans les récidives. Les schémas récents de chimiothérapie associent la gemcitabine à d'autres agents antimétopiques (20). Après chirurgie curative, la survie à 5 ans des Gist malins est de 30 à 40 % (2, 16, 18, 21). Les récidives sont principalement localisées dans le site opératoire, sur le péritoine (carcinosarcome péritonéal) et dans le foie (métastases hépatiques) (21). Ce point différencie les Gist des sarcomes qui récidivent fréquemment sous forme de métastases pulmonaires.

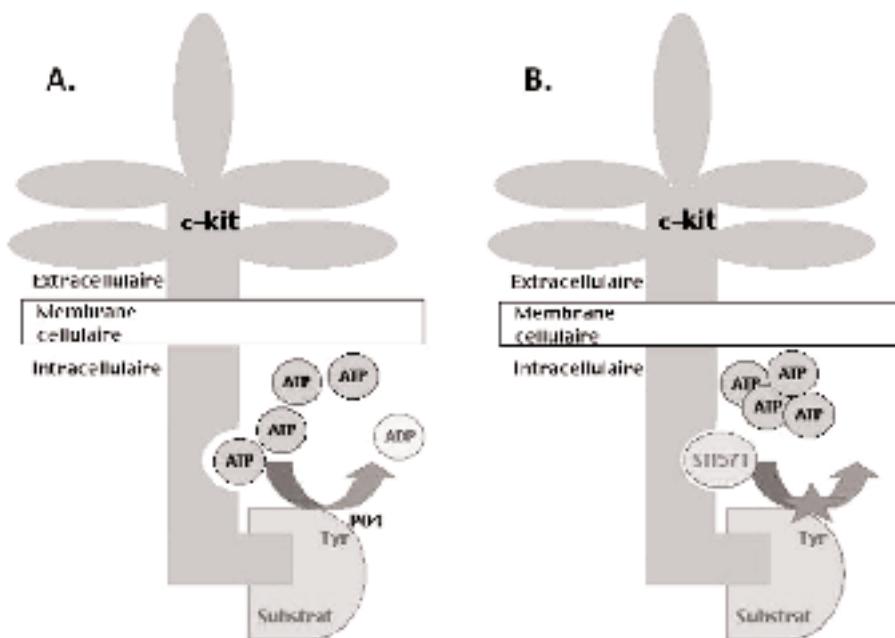


Fig. 6. Représentation schématique du mécanisme d'action du ST1571 sur la protéine c-kit (d'après refs. 29 et 30). (A) La protéine c-kit est une protéine tyrosine kinase transmembranaire qui, sous forme active, lie l'ATP et en transfère un phosphate (PO4) sur des résidus tyrosines de différents substrats. (B) Le ST1571 agit en bloquant la liaison de l'ATP sur la protéine c-kit, ce qui inhibe son activité tyrosine kinasique.

Au-delà de l'importance de la mise en évidence de c-kit au niveau des Gist à visée diagnostique, la signification biologique de l'expression de cette protéine est extrêmement importante. La protéine c-kit est un récepteur transmembranaire pour le SCF (stem cell factor), facteur de croissance de cellules souches (fig. 6). La fixation du SCF induit la phosphorylation du récepteur, ce qui active son activité tyrosine kinase et lui permet de phosphoryler d'autres protéines cytoplasmiques, induisant finalement un signal de prolifération au niveau nucléaire. Ce récepteur est normalement exprimé au niveau de différents types cellulaires, notamment les cellules souches hématopoïétiques, les mastocytes, les mélanocytes, certaines cellules épithéliales et germinales ..., au niveau desquels il joue un rôle fonctionnel. Des mutations du gène c-kit sont mises en évidence dans environ la moitié des Gist (5-8). La plupart de ces mutations touchent l'exon 11, qui encode la portion juxtamembranaire du récepteur, et entraînent la phosphorylation et l'activation constitutive du récepteur. On pense que, par ce mécanisme d'activation du récepteur indépendante de la fixation de son ligand, les mutations de c-kit constitueraient un facteur pathogénique important pour le développement et/ou la progression des Gist. En effet, par des expériences de transfection *in vitro*, on a pu démontrer le pouvoir transformant d'une protéine encodée par un gène c-kit muté (5), et certaines de ces mutations sont retrouvées d'ailleurs dans des formes familiales de Gist (9). Les mutations de c-kit s'observent surtout dans les Gist malignes et sont corrélées à une mortalité plus importante; ainsi la détection de ces mutations constituerait un facteur pronostique péjoratif (22).

La découverte récente d'un mécanisme pathogénique impliquant l'activation anormale de l'activité tyrosine kinase du récepteur c-kit a ouvert de nouvelles perspectives thérapeutiques. En effet, l'activité enzymatique de c-kit peut être inhibée par l'inhibiteur de tyrosine kinase STI571 (Signal Transduction Inhibitor number 571). Cette molécule, produite par Novartis (Gleevec®) a été à l'origine découverte et mise au point sur base de son effet inhibiteur sur la tyrosine kinase bcr-abl, surexprimée et activée dans les leucémies myéloïdes chroniques. Le STI571 interagit avec la protéine au niveau de son site de fixation de l'ATP, empêchant ainsi la phosphorylation de ses substrats (23). Il donne des taux de réponses hématologiques et cytogénétiques élevés dans les leucémies myéloïdes chroniques et les leucémies aiguës positives pour le chromosome de Philadelphie (bcr-abl+)

(24, 25). Sur base de l'inhibition potentielle de c-kit dans les Gist (fig. 6), le STI571 a été récemment testé dans des études de phase I et de phase II en Europe et aux Etats-Unis, sur des groupes de patients porteurs de lésions non réséquables ou métastatiques. Les résultats préliminaires de ces études, qui ne concernent qu'un petit nombre de patients, sont extrêmement encourageants puisqu'ils indiquent une réponse partielle au traitement dans plus de la moitié des cas, tandis qu'une progression de la maladie sous traitement n'est observée que dans un faible pourcentage des cas (26-29). L'observation exceptionnelle d'une réponse complète au STI571 après un mois de traitement chez un patient porteur d'un Gist métastatique a été rapportée dans le New England Journal of Medicine (28). Actuellement, plusieurs protocoles thérapeutiques à plus large échelle ont été initiés pour les patients porteurs de Gist métastatiques (29). Il n'y a pas encore de données quant à l'intérêt du STI571 à titre adjuvant, pour réduire le taux de récidive après une chirurgie optimale. L'intérêt du STI571 est que, en raison de caractère tout à fait sélectif et spécifique de son action anti-tumorale, il ne présente pas de toxicité sur les cellules saines.

En conclusion, les Gist sont des tumeurs digestives rares. La chirurgie reste la pierre angulaire du traitement, elle doit être optimale d'emblée et nécessite souvent des résections étendues. Le STI571 semble un agent prometteur pour le traitement de lésions non réséquables ou métastatiques, généralement résistantes à la radiothérapie et aux agents chimiothérapeutiques conventionnels. Les réponses tumorales favorables sous STI571 démontrent pour la première fois l'efficacité d'un inhibiteur spécifique d'une tyrosine kinase dans le traitement d'une tumeur solide et annoncent probablement l'émergence d'une modalité thérapeutique nouvelle en cancérologie.

RÉFÉRENCES

1. Miettinen M, Sarlomo-Rikala M, Lazota J.— Gastrointestinal stromal tumors : recent advances in understanding of their biology. *Human Pathol*, 1999, **30**, 1213-1220.
2. Miettinen M, Lasota J.— Gastrointestinal stromal tumors-definition, clinical, histological, immunohistochemical, and molecular genetic features and differential diagnosis. *Virchows Arch*, 2001, **438**, 1-12.
3. Robinson TL, Sircar K, Hewlett BR, et al.— Gastrointestinal stromal tumors may originate from a subset of CD34-positive interstitial cells of Cajal. *Am J Pathol*, 2000, **156**, 1157-1163.
4. Kindblom LG, Remotti HE, Aldenborg F, et al.— Gastrointestinal stromal tumors show phenotypic characte-

- ristics of the interstitial cells of Cajal. *Am J Pathol*, 1998, **152**, 1259-1269.
5. Hirota S, Isozaki K, Moriyama Y, et al.— Gain-of-function mutations of c-kit in human gastrointestinal stromal tumors. *Science*, 1998, **279**, 577-580.
 6. Ernst SI, Hubbs AE, Przygodzki RM, et al.— Kit mutation portends poor prognosis in gastrointestinal stromal/smooth muscle tumors. *Lab Invest*, 1998, **78**, 1633-1636.
 7. Lasota J, Jasinski M, Sarlomo-Rikala M, et al.— Mutations in exon 11 of c-kit occur preferentially in malignant versus benign gastrointestinal stromal tumors and do not occur in leiomyomas or leiomyosarcomas. *Am J Pathol*, 1999, **154**, 53-60.
 8. Torihashi S, Nishi K, Tokutomi Y, et al.— Blockade of kit signaling induces transdifferentiation of interstitial cells of Cajal to a smooth muscle phenotype. *Gastroenterology*, 1999, **117**, 140-148.
 9. Nishida T, Hirota S, Taniguchi M, et al.— Familial gastrointestinal stromal tumors with germ line mutation of the kit gene. *Nature Genet*, 1998, **19**, 323-324.
 10. Crosby JA, Catton CN, Davis A, et al.— Malignant gastrointestinal stromal tumors of the small intestine: a review of 50 cases from a prospective database. *Ann Surg Oncol*, 2001, **8**, 50-59.
 11. Wiener Y, Gold R, Zehavy S, et al.— Primary gastrointestinal stromal tumors. *Harefuah*, 2001, **140**, 377-80, 456, 455.
 12. Kim CJ, Days S, Yeh KA.— Gastrointestinal stromal tumors: analysis of clinical and pathologic factors. *Am Surg*, 2001, **67**, 135-137.
 13. Giovilli M, Stringhi E, Ranica R, et al.— Gastrointestinal stromal tumors (GIST). Our experience. *Minerva Chir*, 2000, **55**, 855-859.
 14. Nishida T, Hirota S.— Biological and clinical review of stromal tumors in the gastrointestinal tract. *Histol Histopathol*, 2000, **15**, 1293-1301.
 15. Miettinen M, Furlong M, Sarlomo-Rikala, et al.— Gastro-intestinal stromal tumors, intramural leiomyomas, and leiomyosarcomas in the rectum and anus. *Am J Surg Pathol*, 2001, **25**, 1121-1133.
 16. Dematteo RP, Lewis JJ, Leung D, et al.— Two hundred gastrointestinal stromal tumors: recurrence patterns and prognostic factors for survival. *Ann Surg*, 2000, **231**, 51-58.
 17. Verreet PR, Clausing TA, Schoepp C.— Principles of surgical management of stromal tumor. *Chirurg*, 2000, **71**, 1335-1344.
 18. Pidhorecky I, Cheney RT, Kraybill WG, et al.— Gastrointestinal stromal tumors: current diagnosis, biologic behavior, and management. *Ann Surg Oncol*, 2000, **7**, 705-712.
 19. Plaat BE, Hollema H, Molenaar WM, et al.— Soft tissue leiomyosarcomas and malignant gastrointestinal stromal tumors: differences in clinical outcome and expression of multidrug resistance proteins. *J Clin Oncol*, 2000, **18**, 3211-3220.
 20. Maki R.— Sarcoma. *Oncologist*, 2001, **6**, 333-337.
 21. Pierie JP, Choudry U, Muzikansky A, et al.— The effect of surgery and grade on outcome of gastrointestinal stromal tumors. *Arch Surg*, 2001, **136**, 383-389.
 22. Taniguchi M, Nishida T, Hirota S, et al.— Effect of c-kit mutation on prognosis of gastrointestinal stromal tumors. *Cancer Res*, 1999, **59**, 4297-4300.
 23. Drucker BJ, Tamura S, Buchdunger E, et al.— Effects of a selective inhibitor of the Abl tyrosine kinase on the growth of Bcr-Abl positive cells. *Nat Med*, 1996, **2**, 561-566.
 24. Drucker BJ, Talpaz M, Resta DJ, et al.— Efficacy and safety of a specific inhibitor of the BCR-ABL tyrosine kinase in chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med*, 2001, **344**, 1084-1086.
 25. Drucker BJ, Sawyers CL, Kantarjian H, et al.— Activity of a specific inhibitor of the BCR-ABL tyrosine kinase in the blast crisis of chronic myeloid leukemia and acute lymphoblastic leukemia with the philadelphia chromosome. *N Engl J Med*, 2001, **344**, 1038-1042.
 26. Ray-Coquard I, Le Cesne A, Blay JY.— STI571 et tumeurs stromales digestives. *Bull Cancer*, 2001, **88**, 661-662.
 27. Tuveson DA., Willis NA., Jacks T, et al.— STI571 inactivation of the gastrointestinal stromal tumor c-KIT oncogene: biological and clinical implications. *Oncogene*, 2001, **20**, 5054-5058.
 28. Joensuu H, Roberts PJ, Sarlomo-Rikala M, et al.— Effect of the tyrosine kinase inhibitor STI571 in a patient with a metastatic gastrointestinal stromal tumor. *N Engl J Med*, 2001, **344**, 1052-1056.
 29. Berman J, O'Leary TJ.— Gastrointestinal stromal tumor workshop. *Hum Pathol*, 2001, **32**, 578-582.
 30. Longley BJ, Reguera MJ, Ma Y.— Classes of c-kit activating mutations : proposed mechanisms of action and implications for disease classification and therapy. *Leuk Res*, 2001, **25**, 571-576.
 31. Mauro MJ, Drucker BJ.— STI571: targeting BCR-ABL as therapy for CML. *Oncologist*, 2001, **6**, 233-238.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Dr L. de Leval, Département d'Anatomie Pathologique, Tour de Pathologie, B23, CHU Sart Tilman, 4000 Liège.