

## REVISION DE 32 TUMEURS MESENCHYMATEUSES GASTRO-INTESTINALES AVEC LE CD117.

Ahlem Lahmar-Boufaroua, Sana Ben Slama, Saadia Bouraoui, Lassaad Gharbi \*, Carole Goutallier, Saber Manai \*, Walid Gharbi, Sabah Mzabi-Regaya.

Service d'Anatomie Pathologique, \*Service de Chirurgie Générale, Hôpital Mongi Slim, La Marsa - Tunisie

A. Lahmar-Boufaroua, S. Ben Slama, S. Bouraoui, L.Gharbi, C. Goutallier, S. Manai, W. Gharbi, S. Mzabi-Regaya.

REVISION DE 32 TUMEURS MESENCHYMATEUSES  
GASTRO-INTESTINALES AVEC LE CD117.

LA TUNISIE MEDICALE - 2009 ; Vol 87 (n°02) : 133 - 136

A. Lahmar-Boufaroua, S. Ben Slama, S. Bouraoui, L.Gharbi, C. Goutallier, S. Manai, W. Gharbi, S. Mzabi-Regaya.

REVIEW OF 32 GASTRO-INTESTINAL STROMAL TUMOURS  
WITH CD117

LA TUNISIE MEDICALE - 2009 ; Vol 87 (n°02) : 133 - 136

### R É S U M É

**But :** Le but de cette étude est de procéder à une révision de toutes les tumeurs mésoenchymateuses du tube digestif et d'en étudier les aspects cliniques, histologiques immunohistochimiques et pronostiques.

**Méthodes :** Etude rétrospective de 32 cas de tumeurs mésoenchymateuses du tube digestif colligées durant une période de 13 ans de 1991 à 2004 dans le service d'anatomie pathologique de l'hôpital Mongi Slim de Tunis.

**Résultats :** L'âge moyen des patients était de 54,4 ans, sans prédominance de sexe. Les tumeurs étaient essentiellement gastriques (50%) et de l'intestin grêle (37,5%). Tous les patients avaient bénéficié d'un traitement chirurgical. Les tumeurs stromales gastro-intestinales ou GIST représentent les tumeurs mésoenchymateuses les plus fréquentes avec 56,2% des cas.

**Conclusion :** Après étude immunohistochimique, utilisant notamment le CD117, cette révision permet une meilleure prise en charge des patients. Les cas reclassés en GIST pourront bénéficier d'une alternative autre que la chirurgie en cas de récurrence, celle d'un traitement par le Glivec®.

### S U M M A R Y

**Aim :** The Aim of this study is to review clinical data, histological and immunohistochemical findings and prognosis of stromal gastrointestinal tumors.

**Methods:** A retrospective Study of 32 cases of stromal gastrointestinal tumors diagnosed in the Department of Pathology of Mongi Slim Hospital of Tunis from 1991 to 2004.

**Results:** The average age of the patients was of 54,4 years, equal for sex. Tumors were essentially gastric (50%) and of the small intestine (37,5%). All the patients had surgical treatment. Gastro-intestinal Stromal Tumors or GIST represent the most frequent stromal tumor with 56,2 % of cases.

**Conclusion:** After immunohistochemistry study, using CD117, this revision allows better management of GIST. Glivec® is the standard treatment of advanced GIST.

### M O T S - C L É S

Tumeurs gastro-intestinales, Anatomie pathologique, Immunohistochimie.

### KEY - WORDS

Gastro-intestinal stromal Tumor – Pathology – Immunohistochemistry.

### مراجعة 32 ورم لحمي متوسطي في المعدة والأمعاء بواسطة CD 117

الباحثون : بوفروة ل - بن سلامة س - بوراوي س - غربي ل - قوتليار ك - مناعي ص - غربي و - مزابي رقيبا س.

تناولت هذه الدراسة 32 حالة ورم لحمي متوسطي في الجهاز الهضمي جمعت خلال 13 سنة بمستشفى منجي سليم بالمرسى . الهدف من هذه الدراسة هو مراجعة كل هذه الحالات

ودراسة مظاهرها السريرية والنسجية والمناعية الكيميائية والاندائية. خضع كل المري للعلاج الجراحي وتمثل الأورام السدادية في المعدة والأمعاء (GIST) أكثر الأورام

تواجدا (56.2%). نلاحظ أنه بعد الدراسة الناعية والنسجية الكيميائية التي تستعمل خاصة CD117 تمكن هذه المراجعة من إحاطة أفضل بالمرضى وبعض الحالات التي

وقعت إعادة تصنيفها كحالات GIST يمكن في حالة التنكس أن تتمتع بعلاج آخر (GILVEC) عوضا عن الجراحية.

الكلمات الأساسية : أورام في المعدة والأمعاء - تشريح مرضي - دراسة مناعية ونسجية كيميائية.

Les tumeurs mésoenchymateuses primitives sont plus rares et hétérogènes que les tumeurs épithéliales, représentant moins de 2% de l'ensemble des tumeurs du tractus digestif. Classiquement, ces tumeurs prennent origine au niveau de la sous-muqueuse à partir des cellules musculaires lisses, nerveuses ou adipeuses. Dans les années 80, le développement de l'immunohistochimie et de la microscopie électronique avait permis d'individualiser une nouvelle entité : les tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST). Ces dernières représentent actuellement le principal groupe des tumeurs mésoenchymateuses gastro-intestinales. Les GIST ressemblent histologiquement aux tumeurs musculaires lisses et nerveuses comme les léiomyomes, les léiomyosarcomes ou les schwannomes. Sur le plan immunohistochimique, elles expriment toujours le CD117 (protéine proto-oncogène c-KIT) et le CD34 dans 60-70% (marqueur des cellules fibroblastiques dendritiques). Elles expriment variablement la protéine S100 et l'actine muscle lisse et sont toujours négatives à la desmine. Ce profil immunohistochimique, les aspects cliniques, ultra-structuraux et de la biologie moléculaire, individualisent les GIST parmi les autres tumeurs mésoenchymateuses du tube digestif. L'inhibiteur de la tyrosine-kinase, imatinib (Glivec®) est très efficace dans le traitement des GIST non résecables et de leur métastases. L'individualisation de ces tumeurs est de ce fait importante, et le CD117 permet de les identifier parmi les autres tumeurs mésoenchymateuses de tube digestif.

## MATERIELS ET METHODES

Notre étude rétrospective portait sur 32 tumeurs mésoenchymateuses développées à partir de la paroi de tous les segments digestifs : œsophage, estomac, grêle, colon et rectum. Toutes les observations étaient colligées dans le service d'anatomie pathologique de l'hôpital Mongi Slim de Tunis, sur une période de 13 ans allant de 1991 à 2004. Tous les dossiers médicaux ont été revus, les blocs en paraffine et les lames retirés des archives. Tous les cas ont été analysés pour sélectionner les meilleurs champs à étudier. Une GIST était définie comme une tumeur mésoenchymateuse positive au CD117 (polyclonal, Dako®). L'expression de CD34 (monoclonal, Dako®), actine muscle lisse (AML) (monoclonal, Dako®) et la PS100 (polyclonal, Dako®) a été également étudiée.

## RESULTATS

32 patients étaient opérés pour une tumeur mésoenchymateuse gastro-intestinale. Le sex-ratio était de 1. L'âge moyen des patients était de 54,5 ans avec des extrêmes allant de 25 à 80 ans. Notre série était essentiellement composée de tumeurs gastriques (50%) et de tumeurs du grêle (37%) (Tableau n°1). La symptomatologie clinique de ces tumeurs était variable, elle dépendait essentiellement de la localisation tumorale dans le tractus digestif (Tableau n°2). Tous nos patients avaient bénéficié d'un traitement chirurgical, dont 3 en urgence pour un syndrome péritonéal. Un scanner abdominal était réalisé dans 17 cas, il avait montré des masses hypervascularisées prenant le contraste de manière hétérogène avec parfois une composante nécrotique. Le point de départ digestif n'avait pu être affirmé que dans 8 cas. A l'examen anatomopathologique, la taille moyenne des tumeurs était de 7,75 cm avec des extrêmes allant de 0,5 à 22 cm. L'index mitotique moyen était

de 15 mitoses/ 50 CFG. Le recul moyen était de 22 mois. Trois patients étaient décédés soit suite à une récurrence soit de cause intercurrente. Toutes les lames relatives aux différentes tumeurs étaient relues par deux pathologistes. Le diagnostic initial était généralement basé sur le type histologique, la forme cellulaire et nucléaire et le nombre de mitoses. Un autre élément morphologique était également noté : la présence ou non de nécrose. L'étude immunohistochimique n'avait pu être réalisée que dans 27 cas. Elle avait permis de rectifier le diagnostic dans 12 cas soit un taux de correction total de 44,4%. La reclassification de nos cas avait révélé une prédominance des tumeurs stromales, toutes localisations confondues. L'analyse immunohistochimique n'a pu être réalisée dans 5 cas faute de matériel, on avait retenu alors le diagnostic initial. Parmi les 9 léiomyomes, 4 étaient reclassés en GIST dont une de malignité élevée et trois de malignité intermédiaire. Deux cas de léiomyoblastome étaient reclassés en GIST de malignité élevée. Un seul cas des 3 schwannomes était reclassé en GIST de malignité intermédiaire. Deux cas de tumeurs gastriques étaient diagnostiquées GIST selon des critères uniquement histologiques (ancienne classification) et devant la négativité du CD117, ils étaient reclassés en léiomyomes. Au final, nous avons diagnostiqué 18 GIST, dont 9 étaient à risque élevé, 7 à risque intermédiaire et 2 à risque faible.

**Tableau 1 :** Répartition topographique des tumeurs mésoenchymateuses selon le siège

Siège	Nombre	Pourcentage (%)
Œsophage	1	3,12
Estomac	15	46,87
Grêle+Duodénum	12	37,5
Colon	1	3,12
Rectum	2	6,25
Mésentère	1	3,12
Total	32	100

**Tableau 2 :** Symptomatologie des tumeurs mésoenchymateuses selon le siège

Siège	D	HD	DA	MP	AEG	Autre
œsophage (01 cas)	1	0	0	0	0	0
Estomac (13 cas)	0	6	9	2	1	0
Grêle (08 cas)	0	4	4	2	2	0
Mésentère (01 cas)	0	0	1	0	0	0
Rectum (01 cas)	0	0	0	0	0	1
Total (24 cas)	1	10	14	4	3	1

D: Dysphagie ; HD: Hémorragie Digestive ; DA: Douleur Abdominale ; MP: Masse Palpable ; AEG: Altération de l'état général.

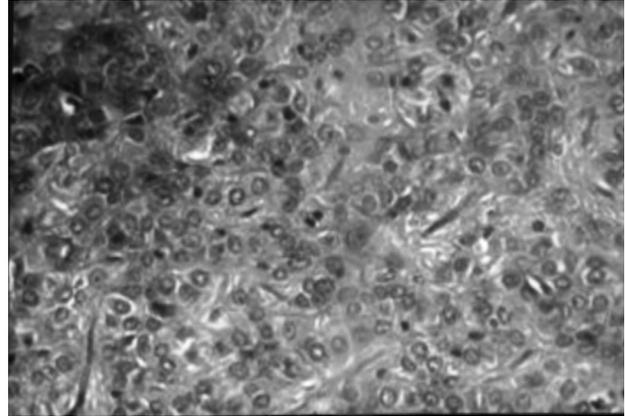
## DISCUSSION

Depuis la découverte du C-kit en 1999, les cas de GIST sont de plus en plus rapportés. Elles constituent actuellement les tumeurs mésoenchymateuses les plus fréquentes du tube digestif : 80% [1] avec 4500 à 6000 nouveaux cas par an aux Etats unis et 1000 nouveaux cas en France [2]. Les GIST cliniquement agressives métastasent dans le foie et diffusent dans l'abdomen [3]. Elles métastasent rarement dans les ganglions ou en extra-abdominal (<1%). Le traitement des GIST est particulièrement d'actualité

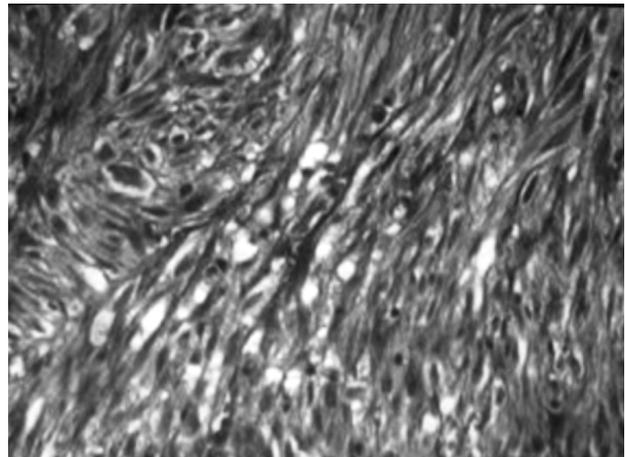
depuis la découverte du Glivec®. Ce traitement « ciblé » a transformé la prise en charge et le pronostic des formes avancées et métastatiques. Le diagnostic de GIST exige actuellement un immunomarquage positif à l'AC anti-CD117 [3]. Le CD117 ou c-kit est une protéine transmembranaire à activité tyrosine kinase, produit du proto-oncogène KIT et dont le ligand est le Stem Cell Factor (SCF). Son expression à la surface des cellules tumorales signifie que les GIST dérivent des cellules interstitielles de Cajal du tube digestif. Ainsi défini, le terme de GIST est actuellement réservé aux seules tumeurs mésoenchymateuses du tube digestif marquées par le CD117 quelque soit le profil phénotypique associé, nerveux ou musculaire [4, 5]. CD34, PS100 et AML ont donc, une valeur limitée dans la distinction entre GIST et autres tumeurs mésoenchymateuses. En effet, le CD34 n'est positif que dans 70 à 80% [4]. La positivité de la PS100 varie entre 10 et 20% et celle de l'actine muscle lisse entre 20 et 50% [6]. Dans de rares situations (<5%), les GIST sont négatifs au CD117 et ces cas sont sujets à débat quant à leur vraie nature. Toutefois le CD117 n'est pas spécifique aux GIST et peut être exprimé par d'autres types de tumeurs ou même par des cellules normales de l'organisme [4]. Cette immunoréactivité à d'autres tumeurs malignes ou bénignes risque de poser à tort le diagnostic de GIST. Une autre limite d'utilisation du CD117 au cours des GIST réside dans la démarche pronostique. En effet, l'expression du CD117 est notée aussi bien dans les GIST bénignes que malignes et reste indépendante de leur évolution [7, 8]. Dans notre série, l'expression du CD117 a été notée dans 56%. La résection chirurgicale complète sans curage ganglionnaire est la seule modalité thérapeutique permettant un gain de survie statistiquement significatif [9]. Un traitement adjuvant par une chimiothérapie systémique classique n'a pas montré d'efficacité avec des taux de réponse de 0 à 10% [10, 11]. Le Glivec® est une molécule qui inhibe de façon sélective l'activité enzymatique de certaines tyrosines kinases en particulier du c-kit, de bcr-abl et du PDGF. Il est responsable d'un blocage de leur fonction par inhibition de la phosphorylation de l'enzyme [11]. Utilisé pour la première fois dans le traitement des GIST métastatiques en mars 2000, la réponse a été rapide et majeure pour des effets secondaires mineurs (céphalées, anorexie, vertige, trouble du transit...). Le Glivec® intervient par son effet anti-c-kit, son efficacité a été confirmée par deux essais multicentriques randomisés de phase III [12, 13]. Les taux de réponse objective étaient respectivement de 50,3% et 51% pour des doses de 400mg/j et 800mg/j [12, 13]. Le taux de réponse complète n'était que de 5%. Un seul de nos patients avait bénéficié d'une chimiothérapie à base de Glivec®, il s'agissait d'une tumeur gastrique opérée suivie de métastases hépatiques et sous cutanées. Après une hépatectomie gauche et une première cure de Glivec®, il avait développé une récurrence péritonéale 8 mois plus tard. Il a alors bénéficié d'une deuxième cure ayant abouti à une réduction de la taille tumorale estimée à 30%. A ce jour, aucun critère absolu ne permet d'affirmer le potentiel malin des GIST. Plusieurs facteurs pronostiques ont été proposés. L'index mitotique semble le meilleur indicateur pronostique [14]. La présomption de malignité est d'autant plus forte que plusieurs facteurs péjoratifs sont associés. Dans notre série, la survie moyenne après récurrence était de 11,3 mois. Le taux de survie à 5 ans allait de 32 à 78% et à 10 ans de 19 à 63% [15]. De tels écarts de pourcentages des survivants peuvent s'expliquer

par l'existence de différences significatives en fonction du siège tumoral sur le tractus gastro-intestinal [14]. La survie médiane après récurrence est de 15 mois [15]. Elle est reportée à 12 mois en cas de récurrences hépatiques [16]. Certains auteurs préconisent un suivi régulier pour une période indéterminée.

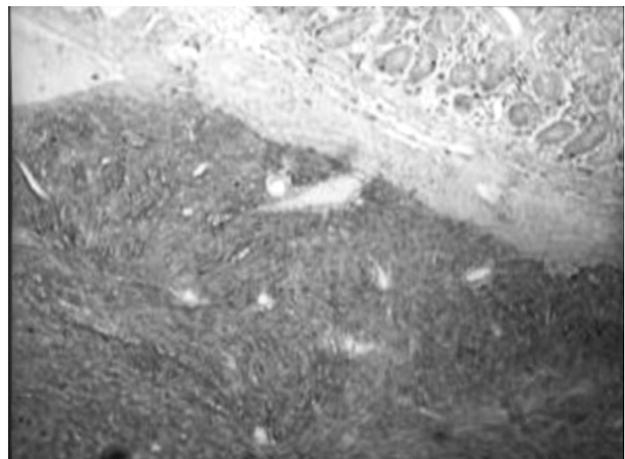
**Figure 1 :** Tumeur stromale à cellules épithéloïdes (HE x 400)



**Figure 2 :** Tumeur stromale à cellules fusiformes (HE x 400)



**Figure 3 :** Tumeur stromale : Immunomarquage positif au CD117 (IHC x 40)



En conclusion, notre étude confirme que la prévalence des GIST était sous estimée. Une révision de toutes les tumeurs mésenchymateuses du tube digestif, est de ce fait, préconisée si l'immunomarquage par le CD117 n'a pas été réalisé. L'intérêt de cette révision est de permettre une meilleure prise en charge des

patients. Les cas classés tumeur musculaire lisse, schwannome ou autre et reclassés en GIST pourront bénéficier d'une alternative autre que la chirurgie en cas de récurrence, celle d'un traitement par le Glivec® qui s'est imposé comme le traitement de choix des GIST CD117+ localement avancées, inopérables et/ou métastatiques.

## RÉFÉRENCES

1. Nishida T and Hirota S. Biological and clinical review of stromal tumors in gastrointestinal tract. *Histopathol* 2000; 15: 1293-1301.
2. Duffaud F and Blay JY. Gastrointestinal stromal tumors: biology and treatment. *Oncology* 2003; 65: 187-97.
3. Aydin A, Tekin F, Gunsar F, Guler A, Tuncyurek M and Ilter T. Value of endoscopic ultrasonography for upper gastrointestinal stromal tumors: A single center experience. *Turk J Gastroenterol* 2004; 15: 233-7.
4. Chan JK. Mesenchymal tumors of the gastrointestinal tract: a paradise for acronyms, implication of c-kit in genesis, and yet another of the many emerging roles of the intestinal cell of Cajal in the pathogenesis of gastrointestinal diseases? *Adv Anat Pathol* 1999; 6:204-5.
5. Vliagotis H, Worobec AS and Metcalfe DD. The proctocarcinoma c-kit and c-kit ligand in human disease. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 100: 435-40.
6. Tazawa K, Tsukada K, Makuuchi H and Tsutsumi Y. An immunohistochemical and clinicopathological study of gastrointestinal stromal tumors. *Pathol Int* 1999; 49: 786-98.
7. Bellil K, Bouraoui S, Chelly I et al. Apport du CD117 dans le diagnostic des tumeurs conjonctives du tube digestif. *Tun Med* 2005; 83: 669-71.
8. Lasota J, Jasinski M, Sarlomo-Rikala M and Miettinen M. Mutation in exon 11 of c-kit occur preferentially in malignant versus benign gastrointestinal stromal tumors and do not occur in leiomyoma and leiomyosarcoma. *Am J Pathol* 1999; 154: 53-60.
9. Bonvalot S, Boige V, Aparicchio B, Lasser P, Elias D and Lecesne A. Traitement chirurgical des GIST à l'heure du Glivec. *Ann Chir* 2005; 130: 141-51.
10. Dematteo RP, Heinrich MC, El-Rifai WM and Demetri G. Clinical management of gastrointestinal stromal tumors: before and after STI-571. *Hum Pathol* 2002; 33: 466-77.
11. Jones H, Fletcher C, Dimitrijevic S, Silberman S, Roberts P and Demetri G. Management of malignant gastrointestinal stromal tumors. *Lancet Oncol* 2002; 3: 655-64.
12. Benjamin RS, Rankin C, Fletcher C et al. Phase III randomized study of imitinib mesylate for GIST: Intergroup S0033, early results. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003; 22: 3271.
13. Verweij J, Casali PG, Zalcberg J et al. Early efficacy comparison of two doses of imitinib for treatment of advanced gastrointestinal stromal tumors: interim results of a randomized Phase III trial from EORTC-STBSG, ISG and ACITG. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003; 22: 3272.
14. Emory TS, Sobin LH, Lukes L, Lee DH and O'leary TJ. Prognosis of gastrointestinal smooth muscle (stromale) tumors dependence on anatomic site. *Am J Surg Pathol* 1999; 23: 82-7.
15. Dematteo RP, Lewis JJ, Leung D, Mudan S, Woodruff JM and Brennan M. Two hundred gastrointestinal stromal tumors: recurrence patterns and prognostic factor of survival. *Ann Surg* 2000; 231: 51-8.
16. Garcia-Rostan y Perez GM, Montes Diaz M and Garcia Bragado F. Jejunal stromal tumor with skeinoid fibers or myenteric plexoma : a case report. *Pathol Int* 1997; 47: 794-800.