

## Tumeurs stromales gastrointestinales : Etude rétrospective à propos de 24 cas

Hanène Boudabous, Youssef Chaker, Ramzi Nouira, Chadli Dziri

Service Chirurgie B, Hôpital Charles Nicolle  
Faculté de Médecine de Tunis, Université Tunis El Manar

H. Boudabous, Y. Chaker, R. Nouira, C. Dziri

H. Boudabous, Y. Chaker, R. Nouira, C. Dziri

Tumeurs stromales gastrointestinales : Etude rétrospective à propos de 24 cas

Stromal Gastrointestinal tumors: Retrospective study about 24 cases

LA TUNISIE MEDICALE - 2013 ; Vol 91 (n°11) : 661-667

LA TUNISIE MEDICALE - 2013 ; Vol 91 (n°11) : 661-667

### R É S U M É

**Prérequis :** les tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST) sont les sarcomes digestifs les plus fréquents. Elles se développent dans la majorité des cas aux dépens de l'estomac et du grêle, plus rarement du rectum, du côlon, de l'œsophage ou du mésentère. Ces tumeurs expriment typiquement le phénotype CD117/KIT+ et CD34+.

**But :** Décrire les caractéristiques épidémiologiques, les aspects anatomo-cliniques, thérapeutiques et évolutifs à propos d'une série rétrospective de tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST) et préciser les facteurs pronostiques de ces tumeurs.

**Méthodes :** Nous avons colligé 24 cas de GIST histologiquement confirmés (morphologie et positivité du CD117 et/ou CD34), traités de 1997 à 2010 au service de chirurgie générale B à l'hôpital Charles Nicolle. Nous avons analysé les données épidémiologiques, anamnestiques, de l'examen clinique, du bilan initial paraclinique, le traitement et les résultats thérapeutiques. Nous avons calculé la survie et évalué les facteurs pronostiques de la survie.

**Résultats :** Notre étude rétrospective a colligé sur une période de 13 ans, 24 patients, ayant un GIST avec un âge médian de 66 ans et un sex-ratio de 0,8. Le délai médian au diagnostic était de deux mois (3 jours à 24 mois). La douleur abdominale, l'hémorragie digestive et les vomissements étaient les symptômes les plus fréquents (84% des tumeurs stromales gastriques). L'aspect endoscopique était celui d'une lésion au dépens de la musculature trouvée dans la tumeur gastrique dans 13/24 cas (54%), du grêle dans quatre cas (16,5%) et duodénale ou rectale chez trois patients (12,5%). Vingt trois patients parmi les 24 ont eu une résection chirurgicale, conservatrice R0 dans 20/23 cas. Sur le plan médical, trois patients ont été traités par imatinib en néoadjuvant pendant 12 mois en moyenne, un patient en situation adjuvante et quatre en situation d'évolutivité loco-régionale et/ou métastatique. La survie globale était de 70 % à un an et 65% à deux ans avec un impact péjoratif en univarié, de la douleur abdominale, l'asthénie, l'anorexie, l'amaigrissement, les atypies cytonucléaires, la taille tumorale  $\geq 10$  cm et un index mitotique  $\geq 5$  mitoses/50 CFG. L'analyse multivariée a montré que la taille tumorale (Hazard Ratio = 6 si taille  $\geq 10$  cm avec intervalle de confiance à 95% [1,539-24,017]) et l'amaigrissement (HR=7 avec intervalle de confiance à 95% [1,664-29,100]) étaient des facteurs influents sur les survies globale et sans récurrence.

**Conclusion :** le pronostic des GIST dépend essentiellement de la taille tumorale  $\geq 10$  cm et de l'index mitotique.

### S U M M A R Y

**Background:** Gastrointestinal stromal tumors (GIST) are the most common digestive sarcomas. They develop in most cases in the stomach and small intestine, more rarely rectum, colon, esophagus or mesentery. These tumors typically express the phenotype CD117/KIT + and CD34 +.

**Aim :** To evaluate epidemiologic, clinical, pathologic, therapeutic, characteristics and evaluative pattern of gastrointestinal tumor treated in our surgical department.

**Patients and Methods :** We collected 24 cases of GIST (confirmed by the positivity of CD 117 and/or CD 33) treated between 1997 and 2010 in the department of surgery B of Charles Nicolle's Hospital. We analyzed demographic characteristics, clinic pattern, investigations treatment and therapeutic variables of our patients. We calculated the survival rate and identified prognostic predictive factors of survival.

**Results :** Our retrospective study interested, during 13 years, 24 patients presenting GIST with a median age of 66 years and a sex ratio of 0.8. The median time for diagnosis was two months (3 days to 24 months). Abdominal pain, gastrointestinal bleeding and vomiting were the most common symptoms. The endoscopic appearance was tumor arising from muscular layer found in the stomach (13/24 cases; 54%), small bowel in four cases (16.5%) and duodenal or rectum three patients (12.5 %). Twenty three within 24 patients underwent surgical resection with R0 in 20/23 cases. Three patients were treated with neoadjuvant imatinib for an average of 12 months, one patient had adjuvant treatment and four patients in locoregional evolutive tumor and / or metastatic. The overall survival was 70% at one year and 65% at two years with a pejorative impact, in univariate analysis of abdominal pain, asthenia, anorexia, weight loss, cytonuclear atypia, tumor size  $\geq 10$  cm and a mitotic index  $\geq 5/50$ . Multivariate analysis showed that tumor size (Hazard Ratio = 6 if size  $\geq 10$  cm 95% CI [1,539-24,017]) and weight loss (Hazard Ratio = 7 95% CI [1,664-29,100]) were influential factors on overall survival and recurrence-free survival.

**Conclusion :** The prognostic predictive factors identified were the size of tumor  $\geq 10$ cm and the mitotic index.

### M o t s - c l é s

Tumeurs stromales gastro-intestinales, Imatinib, Chirurgie, Facteurs pronostiques

### Key - w o r d s

Gastrointestinal tumors, Imatinib, surgery, prognosis factors.

Les tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST) sont les sarcomes digestifs les plus fréquents, représentant 20 à 30 % des sarcomes des parties molles (1). Tout le tube digestif est touché, par ordre décroissant, l'estomac, le grêle, le colon et le rectum (2). Les cellules tumorales surexpriment le récepteur tyrosine kinase c-kit ou PDGFR $\alpha$  sous une forme mutée et/ou activée et les GIST présentent des degrés variables de malignité. Les classifications pronostiques (3,4), basées sur l'index mitotique, le siège et la taille tumorale permettent de mieux évaluer le pronostic et d'orienter le traitement médical, adjuvant, néoadjuvant ou en situation métastatique. Notre travail a analysé les données épidémiologiques, anatomo-cliniques, thérapeutiques et évolutives d'une série rétrospective de GIST.

## MATERIEL ET METHODES

Cette étude est rétrospective incluant 24 patients porteurs d'une tumeur stromale gastro-intestinale suivis au service chirurgie B de l'hôpital Charles Nicolle sur une période de 13 ans, allant du 1er septembre 1997 au 31 décembre 2010.

### 1. Critères d'inclusion :

Nous avons colligé tous les patients admis et pris en charge pour une tumeur stromale.

Le diagnostic de tumeur stromale gastro-intestinale était porté dans tous les cas sur une étude histologique et immuno-histochimique utilisant les marqueurs CD117 et/ou CD34.

### 2. Critères de non inclusion :

Nous avons exclu les dossiers de patients ayant une tumeur stromale chez qui l'étude immuno-histochimique CD117 et/ou CD34 n'avait pas été réalisée.

### 3. Facteurs pronostiques :

Le degré de malignité de la tumeur stromale a été évalué selon la classification de Fletcher (3) qui tient compte de la taille tumorale en centimètre et de l'index mitotique exprimé en nombre de mitose par 50 champs à fort grossissement (x400). Cette classification a été modifiée selon Miettinen qui tient compte de la taille tumorale en centimètre, de l'index mitotique exprimé en nombre de mitose par 50 champs à fort grossissement (x400) et du site tumoral (4).

### 4. Critères de jugement et suivi :

Les critères de jugement étaient : la survie globale, la survie sans récurrence et sans métastase

Le suivi médian de nos patients était de 24 mois avec des extrêmes de 3 et de 132 mois. Tous les patients ont été contactés par téléphone. La date des dernières nouvelles était le 1/04/2011. Trois patients étaient perdus de vue en mauvais état général à trois mois post-opératoire.

### 5. Analyse statistique :

Toutes les données ont été saisies au moyen du logiciel Excel de Microsoft office et analysées au moyen du logiciel SPSS ®

(Statistical Package for the Social Science version 17.0). Nous avons effectué une étude descriptive et analytique de la série.

#### • Etude descriptive :

Les variables qualitatives ont été exprimées par leurs pourcentages, les variables quantitatives par la moyenne et la déviation standard lorsque la distribution était Gaussienne et par la médiane et les extrêmes dans le cas contraire.

Les courbes de survie ont été établies selon la méthode de Kaplan-Meier. Le degré de signification a été fixé à 0,05.

#### • Etude analytique

##### • Etude univariée :

Elle a consisté à identifier les facteurs de mauvais pronostic.

Plusieurs facteurs pronostiques ont été étudiés en fonction de la survie afin de dégager les éventuels paramètres pouvant prédire l'évolution des GIST. Les facteurs étudiés étaient :

• Facteurs pré-opératoires : L'âge, le sexe, la douleur abdominale, l'asthénie, l'amaigrissement, le siège de la tumeur, la taille tumorale.

• Facteurs per-opératoires et histologiques : la nécrose tumorale, l'infiltration de la muqueuse, les atypies cytonucléaires, l'index mitotique, le traitement par imatinib néoadjuvant, le geste chirurgical, le traitement par imatinib adjuvant.

Nous avons fait deux comparaisons, une entre groupe des survivants versus le groupe des décédés, et l'autre entre groupe favorable (sans récurrence et sans métastase) versus groupe défavorable. L'évolution clinique était considérée comme défavorable lors de la survenue d'une récurrence, de métastases ou d'un décès imputable à la tumeur.

Les comparaisons de deux moyennes ont été effectuées au moyen du test t de Student et le test U de Mann-Whitney pour les séries indépendantes. Les comparaisons de pourcentages sur séries indépendantes ont été effectuées par le test du chi-deux de Pearson et par le test exact bilatéral de Fisher lorsque l'effectif calculé était inférieur à cinq. Les courbes de survie ont été comparées au moyen des tests de Log Rank, Tarone-ware et Breslow. Les facteurs de risque ont été accompagnés par leur hazard ratio correspondant, qui représente le nombre de fois par lequel la probabilité (risque) d'un événement est multipliée en cas d'exposition à un facteur par comparaison à la non-exposition.

##### • Etude multivariée

Afin d'identifier les facteurs de risque liés de façon indépendante à l'événement, nous avons eu recours à une analyse multivariée type modèle de COX. L'analyse multivariée a permis de calculer le HR avec intervalle de confiance à 95% et les « p » ajustés, mesurant le rôle propre de chaque facteur. Le seuil de signification a été fixé à 0,05.

##### • La courbe ROC

Pour la détermination du seuil auquel il faut « couper » la variable quantitative, nous avons établi la courbe ROC (Receiver Operating Characteristics). Après avoir vérifié que l'aire sous la courbe était significativement > 0,500, nous avons choisi comme seuil la valeur de la variable qui correspondait au meilleur couple « sensibilité-spécificité ».

## 6. Le recueil des données :

Une fiche préalable a été établie comportant : l'identité, l'âge, le sexe, les antécédents, les signes fonctionnels (douleur abdominale, arrêt des matières et des gaz, diarrhée, vomissement), les circonstances de découverte de la maladie, les données de l'examen physique ( la masse abdominale, le toucher rectal, l'hémorragie digestive, la sensibilité abdominale, la fièvre, l'altération de l'état général), les moyens diagnostiques (l'échographie, le scanner, l'écho-endoscopie, le transit oeso-gastro-intestinal, le lavement baryté), la détermination topographique de la tumeur a été fournie par les données du compte rendu opératoire, la détermination de la taille tumorale a été précisée par les mensurations effectuées sur des images tomodensitométriques et sur la pièce de résection fraîche ou en per opératoire lorsque la tumeur n'était pas résécable, la tomodensitométrie thoraco-abdominopelvienne pour la recherche de métastases hépatiques, pulmonaires et l'extension locorégionale, la prise en charge thérapeutique (le traitement médical par imatinib néo-adjuvant et/ou adjuvant, le traitement chirurgical, la voie d'abord, le geste opératoire) l'étude anatomopathologique et immunohistochimique, l'évaluation des facteurs pronostiques de la survie globale et de la survie sans récurrence et sans métastase, les suites opératoires immédiates et lointaines (morbidité et mortalité), le contrôle tomodensitométrique : la récurrence, la métastase, le délai de leur apparition.

## RESULTATS

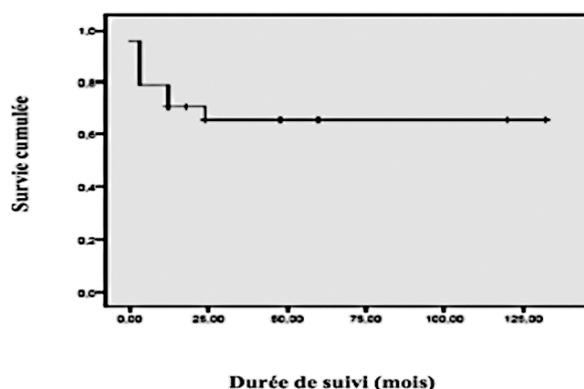
### 1. Analyse descriptive :

L'âge médian de nos patients était de 66 ans avec des extrêmes de 46 et 87 ans et des interquartiles 25-75 de [54,5-66] avec un sex ratio de 0.8. Le délai médian entre le début de la symptomatologie et le diagnostic positif était de deux mois avec des extrêmes allant de 0 mois à 24 mois et des interquartiles 25-75 de [3jours-202jours].

La douleur abdominale était le motif de consultation le plus fréquent (60%), suivie de l'hémorragie digestive (33 %) et des vomissements (16 %). L'examen clinique a révélé une sensibilité abdominale dans 15 cas et une hémorragie digestive dans 10 cas. La découverte était fortuite dans trois cas. Un complément d'exploration par fibroscopie digestive haute a été fait chez 15 patients et par colonoscopie chez 5 patients. La tomodensitométrie a été pratiquée dans 22 cas. Treize patients étaient porteurs de tumeurs de siège gastrique. Quatre patients avaient des tumeurs au niveau de l'intestin grêle. Trois patients avaient des tumeurs duodénales. Trois patients avaient des tumeurs rectales. Un patient était porteur d'une tumeur colique. Le diagnostic de tumeur stromale gastro-intestinale était posé sur une étude histologique et immunohistochimique basée sur la positivité des marqueurs CD 117 et CD34. Tous nos patients ont eu un traitement chirurgical sauf un patient qui n'a pas été opéré car la tumeur était inextirpable. Notre attitude vis-à-vis des localisations du grêle, coliques et duodénales était la résection de la tumeur. Dans les tumeurs rectales, notre attitude était de réaliser une amputation abdomino-périnéale dans un cas, une

énucléation dans un cas et une biopsie chirurgicale seule dans un cas. Dans les tumeurs gastriques, les gastrectomies et les résections cunéiformes passant en tissu sain étaient la règle. La résection tumorale était complète dans 20 cas. La prescription d'un inhibiteur de la tyrosine kinase pour nos patients avait commencé depuis 2004. Trois patients ont été traités par imatinib en néoadjuvant pendant 12 mois chez chaque patient. L'indication du traitement médical en adjuvant était l'extension régionale dans deux cas et les métastases dans quatre cas. Un seul patient a reçu de l'imatinib en adjuvant car la résection était incomplète avec des marges positives à l'histologie. La survie globale de nos patients était estimée à 70% à un an, 65% à deux ans (Figure 1).

Figure 1 : Courbe de survie globale



### 2. Etude analytique :

#### \* Analyse univariée

Les facteurs corrélés à la durée de survie globale dans notre série étaient : la douleur abdominale avec sept patients présentant des douleurs abdominales dans le groupe des survivants et huit patients présentant des douleurs abdominales dans le groupe des décédés ( $p=0,013$ ), l'asthénie avec un patient présentant une asthénie dans le groupe des survivants et quatre patients présentant une asthénie dans le groupe des décédés ( $p=0,005$ ), l'anorexie avec un patient présentant une anorexie dans le groupe des survivants et quatre patients présentant une anorexie dans le groupe des décédés ( $p=0,005$ ), l'amaigrissement avec deux patients présentant un amaigrissement dans le groupe des survivants et quatre patients présentant un amaigrissement dans le groupe des décédés ( $p=0,032$ ), la taille tumorale  $\geq 10$  cm avec sept patients dans le groupe des survivants présentant une taille tumorale supérieure à 10cm et sept patients dans le groupe des décédés présentant une taille supérieure à 10 cm ( $p=0,06$ ), les atypies cytonucléaires avec cinq patients dans le groupe des survivants présentant des atypies cytonucléaires et six patients dans le groupe des décédés présentant des atypies cytonucléaires ( $p=0,03$ ), l'index mitotique  $\geq 5$  mitoses/50CFG avec quatre patients dans le groupe des survivants et huit patients dans le groupe des décédés ( $p=0,001$ ) (tableau 1).

**Tableau 1** : Facteurs pronostiques de la survie globale (analyse univariée).

Facteurs de risques	Survivants n=16	Décédés n=8	P
<b>Signes fonctionnels</b>			
asthénie	1	4	0.005
anorexie	1	4	0.005
amaigrissement	2	4	0.032
Douleur abdominale	7	8	0.013
Hémorragie digestive	8	3	0.7
<b>Signes physiques</b>			
Fièvre	2	1	0,9
Masse abdominale	6	4	0,57
<b>Localisation de la tumeur</b>			
estomac	9	4	0,75
grêle	2	2	0,29
duodénum	1	2	0,28
colon	1	0	0,5
rectum	3	0	0,23
<b>Caractéristiques histologiques</b>			
Invasion de la muqueuse	5	1	0,31
Nécrose tumorale	7	3	0,59
<b>Atypie cytonucléaire</b>	5	6	0,03
Taille ≥10 cm	7	7	0,06
Index mitotique > 5	4	8	0.001

L'évolution clinique était considérée comme défavorable lors de la survenue d'une récurrence, de métastases ou d'un décès imputable à la tumeur. Elle avait été appréciée après un recul variable allant de 3 mois à 11 ans.

Cette évolution avait permis de distinguer deux groupes :

Un groupe d'évolution défavorable constitué de 14 patients. Trois patients étaient perdus de vue en mauvais état général à 3 mois post-opératoire. Deux patients avaient une tumeur stromale colique et jéjunale compliquée de récurrence locale et de métastases hépatiques. Huit patients avaient une tumeur stromale métastatique au niveau hépatique, pulmonaire et péritonéal. Un patient avait une tumeur stromale duodénale compliquée de récurrence locale.

Un groupe d'évolution favorable c'est-à-dire survivant sans récurrence tumorale ni métastase à distance comportant 10 malades suivis régulièrement et qui étaient en bon état général lors de la dernière consultation. L'étude pronostique nous a permis de dégager les paramètres pouvant prédire la récurrence locale ou à distance des GIST.

L'analyse univariée a dégagé sept facteurs pronostiques prédictifs de récurrence locorégionale ou à distance : l'asthénie avec un HR = 0,099 et IC à 95% [0,022-0,44] et p=0,002, l'anorexie avec un HR=10,114 et IC à 95% [2,274-44,985] et p=0,002, amaigrissement avec un HR=4,159 et IC à 95% [1,217-14,212] et p=0,023, la douleur abdominale avec un HR=3,818 et IC à 95% [0,829-17,579] et p=0,085, la taille tumorale supérieure à 10 cm avec un HR=4,338 et IC à 95% [1,207-15,594] et p=0,025, l'index mitotique ≥ 5 mitoses/50CFG avec un HR=9,868 et IC à 95% [2,159-45,095]

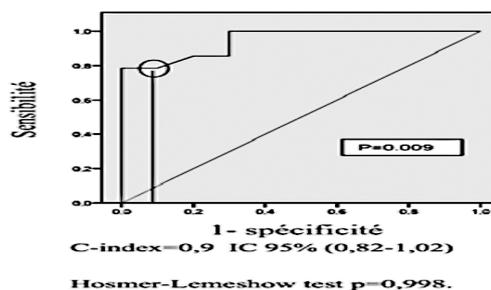
et p=0,003 et les atypies cytonucléaires avec un HR=3,666 et IC à 95% [1,137-11,819] et p=0,03 (tableau 2).

**Tableau 2** : Facteurs pronostiques de l'évolution défavorable (analyse univariée).

Variables	groupe défavorable n=14	groupe favorable n=10	p
taille≥10cm	11	1	0.025
Asthénie (absente)	9	10	0,002
Anorexie (oui)	5	0	0,002
IC à Amaigrissement (oui)	5	1	0,023
douleur abdominale (oui)	12	3	0,085
index mitotique >5	12	0	0.003
atypies cytonucléaires (oui)	10	1	0,03

Chez les patients du groupe défavorable, la taille médiane de la tumeur était de 15 cm avec des extrêmes de 7 et de 30 cm et des interquartiles 25-75 [11,5-16,25] versus une taille médiane de 4 cm pour les patients du groupe favorable, avec des extrêmes de 3 et de 11 cm et des interquartiles 25-75 [3,75-8,5].

La courbe de ROC a permis de déterminer la valeur de la taille tumorale à partir de laquelle la tumeur avait un risque élevé de récurrence locorégionale et à distance. Cette valeur est estimée à 10 cm avec une valeur prédictive positive à 92 % intervalle de confiance 95 % (76-100%), un C-index de 0,9 intervalle de confiance 95% (0,82-1,02) et au Hosmer-Lemeshow test p=0,998 (Figure 2).

**Figure 2** : Courbe ROC, sensibilité et spécificité pour une taille tumorale supérieure ou égale à 10 cm

	%	IC à 95%
sensibilité	79%	57-100
spécificité	90%	71-100
prévalence	58%	39-78
valeur prédictive positive	92%	76-100
valeur prédictive négative	75%	51-100

Le modèle de Cox a retenu deux variables : la taille tumorale et l'amaigrissement pour la survie globale et la survie sans récurrence et sans métastase (tableau 3).

**Tableau 3 :** Facteurs pronostiques indépendants de survie globale et de survie sans récurrence et sans métastases (analyse multivariée).

Variable	béta	Hasard ratio	IC à 95%	p
<b>Facteurs indépendants de survie globale</b>				
amaigrissement	1,940	6,959	1,664-29,100	0,008
Taille tumorale $\geq$ 10cm	0,805	6,080	1,539-24,017	0,010
<b>Facteurs indépendants de survie sans récurrence et sans métastases</b>				
amaigrissement	1,772	5,881	1,199-28,843	0,029
Taille tumorale $\geq$ 10cm	2,281	9,785	1,147-83,455	0,037

## DISCUSSION

Notre étude nous a permis de conclure que l'âge médian de nos patients était de 66 ans avec des extrêmes de 46 et 87 ans et des interquartiles 25-75 de [54,5-66] et avec un sex ratio de 0,8. Treize patients étaient porteurs de tumeurs gastriques. Quatre patients avaient des tumeurs localisés au niveau de l'intestin grêle. Trois patients avaient des tumeurs duodénales. Trois patients avaient des tumeurs rectales. Un patient était porteur d'une tumeur colique. Tous nos patients ont eu un traitement chirurgical sauf un qui n'a pas été opérée car la tumeur était inextirpable. Notre attitude vis-à-vis des localisations du grêle, coliques et duodénales était la résection de la tumeur. Dans les tumeurs rectales, notre attitude était une amputation abdomino-périnéale dans un cas, une énucléation dans un cas et une biopsie chirurgicale seule dans un cas. Dans les tumeurs gastriques, les gastrectomies et les résections cunéiformes en passant en tissu macroscopiquement sain sont la règle. La résection tumorale était complète dans 20 cas. La prescription d'un inhibiteur de la tyrosine kinase pour nos patients avait commencé depuis 2004. L'étude analytique a permis d'identifier les facteurs de mauvais pronostic. La survie globale a été estimée à 70% à un an et 65% à deux ans. La douleur abdominale, l'asthénie, l'anorexie, l'amaigrissement, les atypies cytonucléaires, la taille tumorale  $\geq$  10 cm et l'index mitotique  $\geq$  10 mitose/50CFG, ont été identifiés par l'analyse univariée comme étant des facteurs prédictifs de mauvais pronostic pour la survie globale et la survie sans récurrence et sans métastases. L'analyse multivariée a montré que la taille tumorale et l'amaigrissement étaient les facteurs indépendants de mauvais pronostic pour la survie globale et la survie sans

récurrence locorégionale et à distance.

En comparant nos conclusions avec les séries Tunisiennes publiées nous avons retrouvé 95 cas rapportés dans trois publications, colligées entre 1991 et 2004 (5-7). La localisation la plus fréquente était au niveau gastrique, la survie globale variait entre 2 et 8 ans. La survie à 2 ans était estimée à 74% (5-7). L'incidence exacte des GIST est encore difficile à estimer. Elle représente moins de 1% de l'ensemble des tumeurs du tube digestif et environ 20% à 30% de l'ensemble des sarcomes (1). L'âge médian de survenue des GIST varie entre 55 et 65 ans. Le sexe ratio est très variable selon les études et la localisation de la tumeur (8). Les GIST peuvent se développer à partir de n'importe quel segment digestif et dans le péritoine. Elles se localisent essentiellement au niveau de l'estomac (50 à 70% des cas) et de l'intestin grêle (20 à 30% des cas) (2). Dans notre série, elles étaient gastriques dans plus de la moitié des cas. Cliniquement les symptômes sont peu spécifiques et révèlent de volumineuses tumeurs. Dans notre série, la douleur abdominale était le motif de consultation le plus fréquent (15 patients), suivie de l'hémorragie digestive (11 patients) et des vomissements (cinq patients). Le traitement « GOLD standard » est la chirurgie. Dans notre série vingt trois patients ont eu une chirurgie, complète et carcinologique R0 dans 20 cas. Un seul cas de tumeur rectale localement avancée n'a pas eu de traitement chirurgical.

La prise en charge thérapeutique de nos patients était étalée sur 13 ans et elle a changé après l'avènement de l'imatinib. En effet, l'introduction de l'imatinib dans notre pratique clinique a été réalisée en 2004. Pour toutes ces raisons notre série ne nous a pas permis de proposer les indications thérapeutiques devant une tumeur stromale quelle que soit la taille et la localisation. Depuis la première patiente finlandaise traitée par l'imatinib en 2000 (9), 238 patients ont reçu ce traitement dans le cadre d'essais prospectifs européens (10,11) et américains (12) permettant d'obtenir un contrôle local dans 81 % des cas. Au début, il n'était pas question d'opérer ces patients atteints de tumeurs très évoluées. Mais les réponses cliniques « inespérées » obtenues avec l'imatinib sur ces récurrences ont remis d'actualité une chirurgie « complémentaire » dont l'objectif est de mettre le patient en rémission complète au moment où la réponse à l'imatinib est maximale (13). Cela d'autant que l'on sait maintenant qu'il existe environ 15 % par an de résistances secondaires (14).

L'existence de ces résistances secondaires et le fait que les réponses complètes à l'imatinib soient exceptionnelles soulignent qu'une chirurgie complète reste le « gold standard » pour toutes les GIST primitives résecables et que l'imatinib n'autorise pas une chirurgie initiale inadéquate. L'observance du traitement doit être surveillée par le médecin à chaque consultation.

La résistance au traitement peut être primaire (dans les 6 premiers mois), ou secondaire (après 6 mois). Il faut, avant de conclure à une résistance, éliminer un problème d'observance ou d'interactions médicamenteuses. Des études sont en cours pour évaluer le bénéfice d'un monitoring des taux plasmatiques d'imatinib sur l'optimisation de la prise en charge.

Les critères de Choi d'évaluation tomодensitométriques appropriés aux GIST ont été proposés pour définir le contrôle de la maladie sous imatinib (15) : la diminution de la taille (mesure unidimensionnelle) > 10 % et/ou la diminution de la densité après injection (mesurée en unités Hounsfield) d'au moins 15%.

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, contrairement aux critères RECIST (16,17).

La résection chirurgicale (18) complète en monobloc de la tumeur (résection R0) est le seul traitement potentiellement curatif des tumeurs stromales digestives. Il est essentiel d'éviter une perforation per-opératoire qui entraîne une dissémination péritonéale et une survie similaire à celle des patients ayant eu une exérèse incomplète dans certaines études. Ces lésions souvent nécrotiques, sont fragiles et doivent donc être manipulées avec la plus grande précaution. Il n'existe pas de consensus sur les marges optimales de résection. Les énucléations " simples " sont grevées d'un risque de récurrence significativement plus élevé que les résections segmentaires. Une marge de 1 à 2 cm est généralement considérée comme suffisante mais ce point sera peut être remis en question dans le futur.

En cas d'exérèse incomplète (R2) ou d'exérèse de nodules métastatiques péritonéaux associés, le pronostic spontané est mauvais. Le cas des résections R1 reste l'objet de discussions, car il n'a pas été formellement démontré qu'une résection R1 était associée à un moins bon pronostic (19). Le curage ganglionnaire n'est pas systématique, car les métastases ganglionnaires sont rares et le risque de récurrence ganglionnaire limité.

Dans la littérature, la survie des tumeurs stromales localisées est de 42 à 78% à 5 ans (20). Le dépistage de ces nouvelles lésions à un stade précoce accessible à une exérèse carcinologique reste le facteur permettant d'améliorer le pronostic.

En effet, dans certains cas, les tumeurs stromales peuvent récidiver 20 ans après la chirurgie initiale (21). Dans notre série, un patient a présenté une récurrence tumorale après 11 ans de rémission complète. Dans 80% des cas de récurrences tumorales sont intra-abdominales (21,22).

La fréquence des métastases hépatiques ou péritonéales varie de 25 à 75%. Les poumons sont la 1ère localisation métastatique extra abdominale, la seconde étant l'os (22-25). L'évaluation du pronostic après la résection complète d'une GIST primitive est cruciale. Il est important de dégager les facteurs pronostiques afin de sélectionner les patients qui auront un risque plus important de développer des métastases ou une récurrence. Ce groupe de patients à risque doit bénéficier d'une surveillance plus rapprochée et doit être mis sous traitement médical afin de prévenir ces métastases et ces récurrences. L'étude des facteurs de mauvais pronostic cliniques et histologiques par les sociétés savantes a permis de déterminer plusieurs facteurs. Les GIST s'accompagnent rarement d'une altération de l'état général mais elle constitue un facteur de mauvais pronostic. La valeur prédictive de la topographie est admise

dans la littérature. De grandes séries rétrospectives récentes ont permis de préciser ces données, mettant en évidence l'importance du siège de la tumeur sur le risque de récurrence (26). La relation entre la taille de la tumeur et la survie sans récurrence a été démontrée dans plusieurs études (4,23). Les tumeurs de petite taille (< 5 cm) ont une évolution souvent simple. Inversement et de façon significative, celles de grande taille ( $\geq 10$  cm) ont plus fréquemment un comportement franchement invasif et sont de moins bon pronostic (4,23).

Le stade de la tumeur au moment du diagnostic constitue le premier facteur pronostique. La présence d'un envahissement locorégional, de métastases hépatiques et péritonéales est un élément péjoratif et de mauvais pronostic. L'index mitotique quand il est supérieur à 10 est un facteur de mauvais pronostic dans la quasi-totalité des études et est un élément majeur dans les classifications de Fletcher et de Miettinen (3,4) Le compte mitotique est un facteur pronostic dans la quasi-totalité des études et est un élément majeur dans les classifications de Fletcher et de Miettinen. Ce compte mitotique est évalué sur 50 champs au fort grossissement ( $\times 400$ ) lorsque la taille des prélèvements le permet. Une étude a montré qu'un index mitotique élevé est pourvoyeur de récurrence et de métastase et influence la survie globale ( $p=0.004$ ) ainsi que la survie sans récurrence et sans métastase ( $p=0.03$ ) (3,4).

Dans notre série, l'index mitotique  $\geq 10$  était corrélé à la durée de survie et retrouvée comme facteur prédictif de récurrence. L'infiltration de la muqueuse représente un critère prédictif du comportement malin. L'effraction capsulaire est un facteur pronostic prédictif de récurrence loco-régionale et à distance. Les GIST ayant une rupture tumorale avant ou pendant l'acte opératoire doivent être considérés comme des patients métastatiques d'emblée (27). Il est vraisemblable que ces patients nécessitent un traitement à vie (ou jusqu'à résistance, intolérance ou refus du patient).

Les critères fournis par l'examen morphologique et immunohistochimique, de pratique courante demeurent incomplets. Ils incitent à poursuivre les investigations qui sont du domaine de la recherche scientifique.

---

## CONCLUSION

---

Le pronostic des tumeurs stromales en terme de survie, récurrence loco-régionale et à distance dépend essentiellement de la taille tumorale, l'index mitotique et des atypies cytonucléaires comme cela a été confirmé par nos résultats.

Notre étude nous a permis également de déterminer une valeur seuil de taille tumorale égale à 10 cm à partir de laquelle le risque de récurrence locorégionale et à distance était plus important avec une valeur prédictive positive à 92 % et un intervalle de confiance 95 % (76-100%).

D'autres études permettront à l'avenir de déterminer la place exacte du traitement médical adjuvant et néo-adjuvant.

## References

1. Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors : definition, clinical, histological, immunohistochemical and molecular genetic features and differential diagnosis. *Virchows Arch* 200;438:1-12.
2. Joensuu H. Gastrointestinal stromal tumor (GIST). *Ann Oncol* 2006; 17:280-6.
3. Fletcher CD, Berman JJ, Corless C et al. Diagnosis of gastrointestinal stromal tumors: a consensus approach. *Hum Pathol* 2002; 33:459-65.
4. Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors: review on morphology, molecular pathology, prognosis and differential diagnosis. *Arch Pathol Lab Med* 2006;130:1466-8.
5. Lahmar-Boufaroua A, Ben Slama S, Bouraoui S et al. Review of 32 gastro-intestinal stromal tumours with CD117 antigen. *Tunis Med.* 2009; 87:133-6.
6. Bedioui H, Jouini M, Bouzaïene H et al. Gastrointestinal stromal tumours: clinical and therapeutic features. A report of 25 cases. *Tunis Med.* 2006 ; 84 :599-602.
7. Bellil K, Haouet S, Bellil-Ben Haha S et al. Gastrointestinal stromal tumor: epidemiology and outcome study in 40 cases. *Tunis Med.* 2006 ; 84 :26-9.
8. Andre JB, Coindre JM, Cvitkovic F. Tumeurs stromales digestives. *Gastroenterol Clin Biol* 2001; 25:473-82.
9. H. Joensuu, P.J. Roberts, M. Sarlomo-Rikala et al. Brief Report: Effect of the Tyrosine Kinase Inhibitor STI571 in a Patient with a Metastatic Gastrointestinal Stromal Tumor. *N. Engl. J. Med* 2001; 344:1052-6.
10. European Organisation for Research and Treatment of Cancer Soft Tissue and Bone Sarcoma Group, A.T. Van Oosterom, I.R. Judson, J. Verweij et al. Update of phase I study of imatinib (STI 571) in advanced soft tissue sarcomas and gastrointestinal stromal tumors: a report of the EORTC Soft Tissue and Bone Sarcoma Group. *Eur. J. Cancer* 2002; 38:S83-S87.
11. J. Verweij, A. Van Oosterom, J.Y. Blay et al. Imatinib mesylate (STI-571 Glivec®, Gleevec®) is an active agent for gastrointestinal stromal tumours, but does not yield responses in other soft-tissue sarcomas that are unselected for a molecular target. Results from an EORTC Soft Tissue and Bone Sarcoma Group phase II study. *Eur. J. Cancer* 2003; 39:2006-11.
12. G.D. Demetri, M. Von Mehren, C.D. Blanke et al. Efficacy and safety of imatinib mesylate in advanced gastrointestinal stromal tumors. *N. Engl. J. Med* 2002; 347:472-80.
13. S. Silberman, H. Joensuu. Overview of issues related to imatinib therapy of advanced gastrointestinal stromal tumors: a discussion among the experts. *Eur J Cancer* 2002; 38:S66-S69.
14. J.R. Zalberg, J. Veirveij, P Casali et al. Outcome of patients with advanced gastrointestinal stromal tumors (GIST) crossing over to a daily imatinib dose of 800 mg after progression on 400mg An international intergroup study on the EORTC, ISG, and AGITG Proceedings ASCO 2004; 23: abstract 9004.
15. Choi H, Charnsangavej C, De Castro Faria S et al. CT Evaluation of the Response of Gastrointestinal Stromal Tumors After Imatinib Mesylate Treatment: A Quantitative Analysis Correlated with FDG PET Findings. *AJR Am J Roentgenol* 2004; 183: 1619-28.
16. Demetri GD, Von Mehren M, Antonescu CR et al. NCCN Task Force report: update on the management of patients with gastrointestinal stromal tumors. *J Natl Compr Canc Netw* 2010; 8:S1-41.
17. Vanel D, Albitzer M, Shapeero L et al. Role of computed tomography in the follow-up of hepatic and peritoneal metastases of GIST under imatinib mesylate treatment: a prospective study of 54 patients. *European Journal of Radiology* 2005, 54: 118-23.
18. Le Cesne A, Landi B, Bonvalot S et al. Recommandations pour la prise en charge des tumeurs stromales gastro-intestinales. *Hépatogastro-odénologie* 2005; 5:377-9.
19. Casali PG, Jost L, Reichardt P, Schlemmer M, Blay. JYESMO Guidelines Working Group. Gastrointestinal stromal tumors: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2009; 20:35-8.
20. Cao H, Zhang Y, Wang M et al. Prognostic analysis of patients with gastrointestinal stromal tumors: a single unit experience with surgical treatment of primary disease. *Chinese Medical Journal* 2010; 123:131-6.
21. Landi B, Leomte T, Cellier C. Tumeurs stromales digestives : diagnostic et pronostic. *La lettre de l'hépatogastro-entérologue* 2002;5:66-9.
22. Miettinen M, EL-Rifai W, Leslie H et al. Evaluation of malignancy and Prognosis of Gastrointestinal Stromal Tumors: A Review. *Hum Pathol* 2002; 33:478-83.
23. Boudet MJ, De Mestier P. Les tumeurs stromales du tube digestif. *J Chir* 2001 ; 138 :104-8.
24. Chang MS, Choe G, Kim WH, Kim YI. Small intestinal stromal tumors: a clinic pathologie study of 31 tumors. *Pathol Int* 1998; 48:341-7.
25. Pidhorecky I, Cheney RT, Kraybill WG et al. Gastrointestinal stromal tumors: current diagnosis, biologic behavior and management. *Ann Surg Oncol* 2000;7:705-12.
26. Pierie JP, Choudry U, Muzikansky A et al. The effect of surgery and grade on outcome of gastrointestinal stromal tumors. *Arch Surg* 2001; 136:383-9.
27. Joensuu H. Risk stratification of patients diagnosed with gastrointestinal stromal tumor. *Hum Pathol* 2008; 39:1411-19.