

## Caractéristiques épidémiologiques, cliniques, thérapeutiques et évolutives des tumeurs stromales digestives : à propos de 25 cas.

Olfa Hellara\*, Omar Toumi\*\*, Rim Hadhri\*\*\*, Wafa Ben Mansour\*, Akkari Imen, Adnène Moussa\*\*\*, Nabil Ben Chaabène\*, Hichem Loghmari\*, Wissem Melki\*, Fethia Bdioui\*, Leila Safer\*, Faouzi Noomène\*\*, Abdelaziz Hamdi\*\*, Abdelfattah Zakhama\*\*\*, Hammouda Saffar\*.

\* : service de gastro-entérologie de Monastir

\*\* : service de chirurgie générale de Monastir.

\*\*\* : service d'anatomo-pathologie de Monastir

*O. Hellara, O. Toumi, R. Hadhri, W. Ben Mansour, I. Akkari, A. Moussa, N. Ben Chaabène, H. Loghmari, W. Melki, F. Bdioui, L. Safer, F. Noomène, A. Hamdi, A. Zakhama, H. Saffar.*

*O. Hellara, O. Toumi, R. Hadhri, W. Ben Mansour, I. Akkari, A. Moussa, N. Ben Chaabène, H. Loghmari, W. Melki, F. Bdioui, L. Safer, F. Noomène, A. Hamdi, A. Zakhama, H. Saffar.*

Caractéristiques épidémiologiques, cliniques thérapeutiques et évolutives des tumeurs stromales digestives : à propos de 25 cas.

Epidemiological, clinical features therapeutic results and evolution of gastrointestinal stromal tumour: about 25 cases.

LA TUNISIE MEDICALE - 2014 ; Vol 92 (n°06) : 391-398

LA TUNISIE MEDICALE - 2014 ; Vol 92 (n°06) : 391-398

### R É S U M É

**Pré-requis :** Les tumeurs stromales digestives (GIST) sont des tumeurs mésenchymateuses se développant dans la majorité des cas aux dépens de l'estomac et du grêle, plus rarement du rectum du colon, de l'œsophage ou du mésentère. Elles dérivent des cellules de Cajal ou d'un de leur précurseur, et sont typiquement de phénotype CD117/KIT+ (95%) CD34+ (70%).

**But :** est de d'étudier les données épidémiologiques, cliniques , thérapeutiques et évolutives des tumeurs stromales digestives.

**Méthodes :** Etude rétrospective colligeant tous les malades chez qui le diagnostic de tumeur stromale était retenu et pris en charge dans le service de gastro-entérologie et ou de chirurgie générale de l'hôpital de Monastir.

**Résultats :** Ont été inclus, 12 hommes et 13 femmes d'âge moyen de 60.5 ans. La symptomatologie digestive révélatrice était dominée par l'hémorragie digestive (n=12) et les douleurs abdominales (n=12). La tumeur était de découverte fortuite per-opératoire chez deux patients. L'intestin grêle était le site le plus fréquent de la tumeur (n=10), suivi par l'estomac chez 9 malades, le rectum chez deux patients, le colon (n=1), l'ampoule de water (n=1), le duodénum (n=1) et le foie chez un malade. La taille de la tumeur variait de 0.8 à 24 cm. Le GIST était localisé chez 16 patients, chez qui une chirurgie large et optimale a été pratiquée. Il était métastatique chez 9 malades, chez qui la prise en charge faisait appel à l'imatinib en première intention chez 4 parmi eux avec une bonne réponse chez 3 malades et possibilité de chirurgie R0 chez un patient, une stabilisation initiale puis un échappement secondaire chez un malade. La chirurgie première était nécessaire chez 5 patients, en situation compliquée ou en cas de doute diagnostique.

**Conclusion:** La chirurgie est le traitement de référence dans les formes localisées. L'imatinib est le traitement standard en première ligne des GISTs métastatiques ainsi qu'en adjuvant après la chirurgie.

### S U M M A R Y

**Background:** Gastrointestinal stromal tumors (GIST) are mesenchymal tumors occurring in the majority of cases in the stomach and small intestine, rarely in rectum, colon, esophagus or mesentery. They are derived from cells of cajal or their precursor, and are typically CD117/KIT + (95%), CD34 + (70%).

**Aims:** is to study the epidemiological, clinical, therapeutic and evolution of gastrointestinal stromal tumors.

**Methods:** retrospective study including all patients with the diagnosis of GIST supported in the department of gastroenterology and surgery in universal hospital of Monastir.

**Results:** 25 patients were included, 12 men and 13 women with an average age of 60.5 years. Digestive symptomatology was dominated by gastrointestinal bleeding (n = 12) and abdominal pain (n = 12). The tumor was discovered incidentally in two patients. The small intestine was the most common site of the tumor (n = 10), followed by the stomach in 9 patients, rectum in two patients, the colon (n = 1), the bulb of water (n = 1), duodenum (n = 1) and liver in a patient. The tumor size ranged from 0.8 to 24 cm. GIST was localized in 16 patients, in whom therapeutic care based mainly on surgery and optimal broad. It was metastatic in 9 patients, in whom treatment using imatinib as first-line in 4 of them with a good response in 3 patients and the possibility of R0 surgery in one patient, initial stabilization and then a secondary exhaust in a patient. The first surgery was necessary in 5 patients in complicated situation or if diagnostic doubt.

**Conclusion:** The best characterization of GIST thanks to advances in cancer research has led to improved treatment of these tumors. Surgery is the standard treatment in localized forms. Imatinib is the standard treatment in metastatic GIST first line as well as adjuvant after surgery.

### M o t s - c l é s

Tumeurs stromales digestives, GIST, traitement, imatinib.

### Key - w o r d s

Gastrointestinal stromal tumors, GIST, treatment, im

Les tumeurs stromales digestives (GIST des auteurs anglo-saxons) sont des tumeurs mésoenchymateuses se développant primitivement à partir du tube digestif ou du péritoine. Des localisations extra-intestinales hépatique rétropéritonéale, quoique exceptionnelle, ont été rapportées (1,2). Bien que rares (moins de 1% des tumeurs digestives), Il s'agit de tumeurs mésoenchymateuses les plus fréquentes du tube digestif (3). Le terme de tumeur stromale digestive a beaucoup évolué avec le temps, et ces tumeurs ont longtemps fait l'objet de controverses en termes d'histogénèse, de classification et de pronostic. Grâce aux progrès de l'immuno-histochimie et de la biologie moléculaire, elles sont bien caractérisées car elles expriment un marqueur commun, la protéine c-Kit, récepteur trans membranaire ayant une activité tyrosine kinase (3). Elles sont particulièrement d'actualité depuis la découverte d'un traitement ciblé par un inhibiteur de la tyrosine kinase (mesilate d'imatinib).

En Tunisie et dans le registre national des cancers, les GISTs représentent 1% des tumeurs digestives entre 1999 et 2003 (4). De surplus, une étude multicentrique non publiée (H Elloumi. La prise en charge des tumeurs stromales digestives. A propos d'une série multicentrique Tunisienne. XVème Congrès National de Gastro-entérologie/ XIII Journées Afrique Francophone. 28/5/210) a rapporté 70 cas répertoriés à travers les hôpitaux universitaires de la Tunisie. La rareté de cette tumeur et le manque de données Tunisienne publiées sur ce sujet nous ont incité à mener cette étude.

Le but de notre travail est d'étudier les données épidémiologiques, cliniques, thérapeutiques et évolutives des tumeurs stromales digestives à travers notre expérience personnelle.

## MATERIEL ET METHODES

### Critères d'inclusion

Nous avons mené une étude rétrospective colligeant entre juin 1993 et juin 2012 tous les patients ayant développé une tumeur stromale, pris en charge dans le service de gastro-entérologie et ou de chirurgie générale de l'hôpital de Monastir. Le diagnostic de GIST était basé sur l'examen anatomo-pathologique couplé à l'étude immuno-histochimique. Les Kits utilisés appartiennent à la firme NovocastraR. Un GIST était définie comme une tumeur mésoenchymateuse positive au CD117 (clone T595) et/ou au CD 34 (Clone QB End /10). L'expression de l'AML (Clone  $\alpha$ sm-1), de la desmine (clone DE-R-11), PS100 (Clone S1/61/69), EMA (Clone GP1.4), HMB 45 (Clone HMB 45) et P63 (Clone 7 JUL) a été également étudiée. Chez deux malades les deux marqueurs cKit et anti CD34 étaient négatifs et le diagnostic de GIST était retenu devant la double positivité de la PS100 et de l'AML dans un cas et devant l'aspect histologique uniquement dans le deuxième cas (le complément d'exploration par biologie moléculaire ainsi que l'immunohistochimie avec le DOG 1 n'étaient pas réalisables). La recherche de la mutation de l'exon 9 et 11 n'a été réalisée chez aucun malade.

### Recueil et analyse des données

Nous avons recueilli pour chaque patient les données épidémiologiques, cliniques, morphologiques, histologiques ainsi que thérapeutiques et évolutives. L'évaluation du risque évolutif était établie selon la classification histo-pronostique de Fletcher et la classification de Miettinen.

## RESULTATS

### 1-Données épidémiologiques

Nous avons colligé 25 malades, répartis en 12 hommes et 13 femmes. L'âge moyen était de 60,5 ans (DS : 14,65). La tumeur était localisée chez 16 malades d'âge moyen de 60,25 ans (DS : 15) et métastatique chez 9 patients (DS : 15,16).

### 2- Présentations cliniques

La circonstance de découverte la plus fréquente était l'hémorragie digestive extériorisée (n= 12, 48%) et les douleurs abdominales notés chez 12 malades (48%).

Dix malades étaient opérés en urgence dans un tableau d'hémorragie digestive de grande abondance 12% (n=3), de péritonite par perforation grélique 4%(n=1) ou d'occlusion intestinale aiguë 16% (n=4) et d'abdomen chirurgical 8% (n=2). La tumeur était de découverte fortuite chez 2 patientes opérées en urgence : la première opérée pour suspicion d'appendicite avec découverte fortuite lors de l'exploration du grêle d'un nodule de 0,8 cm à développement exoluminale et la deuxième patiente était opérée dans un tableau d'éventration médiane étranglée et l'exploration per-opératoire mettait en évidence un nodule du grêle à développement exoluminale de 3 cm de diamètre. Le tableau n° 1 résume les circonstances de découverte des tumeurs stromales dans notre série.

**Tableau 1 :** Circonstances de découverte des tumeurs stromales

Signes cliniques	Nombre de cas
Douleurs abdominales	12
Hémorragie digestive	12
Altération de l'état général	7
Masse abdominale	6
Troubles du transit	4
Occlusion	4
Fortuite	2
Ictère retentionnel	2
Syndrome rectal + rectorragie	2
Péritonite	1

L'intestin grêle était le site le plus fréquent de la tumeur 40% (n=10), suivi par l'estomac chez 9 malades (36%), le rectum chez deux patients (8%), le colon (n=1, 4%), l'ampoule de water (n=1, 4%), le duodénum (n=1, 4%) et le foie chez un malade (4%).

### 3- Aspects immuno-histochimiques

Dans notre série, le cKit était positif chez 80% des malades. Le tableau n°2 résume les caractéristiques immuno-histochimiques des tumeurs en fonction de leurs sièges dans notre série.

### 4- Caractéristiques de la tumeur

La taille de la tumeur variait entre 0,8 et 24 cm. Sept malades soit 27% avaient une tumeur dont la taille était comprise entre 2 et 5 cm et 42,3% des patients avaient un index mitotique compris entre >1 et < ou = à 5. L'index mitotique n'a pas été précisé chez 4 malades. L'évaluation du risque évolutif selon la classification histo-pronostique établie lors d'un consensus en 2002 par Fletcher et coll a permis de classer les tumeurs en des tumeurs à faibles risques de récurrence chez 8 malades (32%), à risque intermédiaire chez 6 patients (24%) et à haut risque de récurrence chez 11 patients (44%).

Toutefois et chez un malade avec une tumeur classée à faible risque de récurrence la tumeur était perforée reclassant ainsi la tumeur en une tumeur à haut risque de récurrence. Le tableau n° 3 résume les caractéristiques de la tumeur en fonction de son siège, de sa taille, de son index mitotique et du risque évolutif.

L'évaluation pronostique par la classification de Miettinen a permis de classer la tumeur en tumeur de très bas risque évolutif chez 3 malades (12%), bas risque évolutif chez 8 malades (32%), risque modéré chez 3 patients (12%), haut risque évolutif chez 8 malades (32%).

Chez 3 malades et par manque de données, le risque évolutif n'a pu être calculé. Le tableau n°4 récapitule la classification des GISTs dans notre série selon les deux classifications de Fletcher et de Miettinen.

### 5- Modalités thérapeutiques

#### 5-1- Prise en charge des tumeurs métastatiques :

Neuf patients avaient une tumeur stromale métastatique.

Le premier malade avec une tumeur stromale de localisation hépatique était opéré initialement avec le diagnostic d'un angiome géant du foie symptomatique n'ayant pas diminué de taille après embolisation hépatique avec au contraire une augmentation de la taille et un risque imminent de rupture. En per-opératoire

La tumeur était très fragile avec survenue de sa rupture à l'origine d'une hémorragie cataclysmique et la survenue du décès sur la table opératoire.

Le deuxième patient avait une localisation rectale avec un envahissement loco-régional, le malade était jugé inopérable et a bénéficié de 3 séances de plasma argon ayant permis de gérer le saignement tumoral. La tumeur était cKit – et ainsi le malade n'a pas bénéficié d'un traitement par l'imatinib.

**Tableau 2 :** Caractéristiques immuno-histochimiques en fonction du siège

Siège	c-Kit	CD34	AML	Desmine	PS100	EMA	HMB45	P63
<b>Grêle</b>								
N°1	+	+	-	-	-			
N°2	+	+	-	-	-			
N°3	+	+	+	-	-			
N°4	+	+	-	-	-			
N°5	-	-	+	-	-			
N°6	+	+	-	-	-			
N°7	+	+	-	-	-			
N°8	+	+	-	-	-			
N°9	+	+	-	-	-			
N°10	+	+	+	-	-			
<b>Estomac</b>								
N°1	-	+	-	-	-			
N°2	+	+	-	-	-			
N°3	+	-	+	-	-			
N°4	+	+	-	-	-			
N°5	-	+	-	-	-			
N°6	+	-	-	-	-			
N°7	+	+	-	-	-			
N°8	+	+	-	-	-			
N°9	+	+	-	-	-	-	-	-
<b>Rectum</b>								
N°1	+	+	-	-	-			
N°2	-	+	-	-	-			
<b>Colon</b>	+	-	-	-	-			
<b>Ampoule de water</b>	-	-	+	-	+	-	-	
<b>Duodénum</b>	+	+	-	-	-			
<b>Foie</b>	+	+	-	-	-			

**Tableau 3** : Caractéristiques de la tumeur en fonction du siège la taille index mitotique et du risque évolutif selon la classification histo-pronostique de Fletcher et coll.

Siège	INDEX MITOTIQUE	TAILLE (cm)	RUPTURE TUMORALE	RISQUE EVOLUTIF
<b>Foie</b>	15/50 CFG	24	+	Haut
<b>Ampoule de water</b>	<2/50 CFG	10	-	Haut
<b>Rectum</b>	Non précisé	10	-	Haut
<b>Rectum</b>	Non précisé	5	-	intermédiaire
<b>Colon</b>	<2/50 CFG	6	-	intermédiaire
<b>Duodénum</b>	>5/50 CFG	17	-	Haut
<b>Estomac :</b>				
N°1	<2/50 CFG	5	-	Faible
N°2	Non précisé	10	+	Haut
N°3	0	3.5	-	Faible
N°4	10/50 CFG	14	-	Haut
N°5	<2/50 CFG	19	-	Haut
N°6	Non précisé	9	-	Intermédiaire à haut
N°7	>5/50 CFG	7	-	Haut
N°8	>5/50 CFG	10	+	Haut
N°9	2> < 5/50 CFG	6	-	Intermédiaire
<b>Grêle :</b>				
N°1	<5/50 CFG	5.5	-	Intermédiaire
N°2	<5/50 CFG	7	-	Intermédiaire
N°3	<5/50CFG	4.5	+	HAUT
N°4	11/50CFG	10	-	Haut
N°5	8/50 CFG	17	-	Haut
N°6	2/50 CFG	2	-	Faible
N°7	<2/50 CFG	3.5	-	Faible
N°8	<2/50 CFG	0.8	-	Faible
N°9	<2/50 CFG	1	-	Faible
N°10	<2/50 CFG	3	-	Faible

**Tableau 4** : Tableau récapitulatif de l'évaluation du risque évolutif en fonction des deux classifications de Fletcher et de Miettinen

Siège	Risque évolutif selon la classification de Fletcher	Risque évolutif selon la classification de Miettinen
<b>Foie</b>	Haut	Haut
<b>Ampoule de water</b>	Haut	Haut
<b>Rectum</b>	Haut	Haut
<b>Rectum</b>	Intermédiaire	Données manquantes
<b>Colon</b>	Intermédiaire	Modéré
<b>duodénum</b>	Haut	Haut
<b>Estomac</b>	Faible	Très bas
	Haut	Données manquantes
	Faible	Très bas
	Haut	Haut
	Haut (rupture tumorale)	Bas
	Intermédiaire à haut	Données manquantes
	Haut	modéré
	Haut	Haut
<b>Intestin grêle</b>	Intermédiaire	Très bas
	Intermédiaire	Bas
	Intermédiaire	Modéré
	Haut	Bas
	Haut	Haut
	Haut	Haut
	Faible	Bas

Le troisième malade avait également une localisation rectale avec un envahissement loco-régional. Il a bénéficié d'un traitement par l'imatinib à la dose quotidienne de 400mg/jour avec l'IRM de contrôle à 3 mois une baisse de 60% de la taille tumorale. Ce traitement est poursuivi.

Le quatrième malade avait une localisation gastrique compliquée d'une perforation tumorale bouchée et de multiples métastases hépatiques. Il a bénéficié d'un traitement par l'imatinib avec au contrôle scannographique à 3 mois, une diminution significative de la taille tumorale et une nécrose de liquéfaction des métastases hépatiques. Le traitement par l'imatinib est poursuivi.

Le cinquième patient avait également une localisation gastrique métastatiques avec des nodules péritonéaux et des métastases hépatiques. Le patient était traité par imatinib à la dose quotidienne de 400mg/jour avec au contrôle à 18 mois, une diminution de 50% de la taille tumorale, disparition des nodules péritonéaux et persistance d'une seule métastase hépatique. Le malade était opéré avec une gastrectomie en gouttière et hépatectomie du segment II. Les suites opératoires étaient simples. Le traitement par imatinib était poursuivi en post opératoire.

Le sixième avait également une tumeur de localisation gastrique, avec une tumeur très volumineuse occupant toute la loge coelio-mésentérique. La tumeur était jugée inextirpable et le malade est décédé 7 mois après. Un traitement par imatinib n'était pas prescrit, traitement non encore validé à l'époque.

Le septième malade avait aussi une tumeur gastrique adhérente au pancréas distal. Le malade avait bénéficié d'une gastrectomie polaire supérieure, associée à une spléno-pancréatectomie distale. Le décès est survenue 6 jours après l'intervention.

Le huitième cas avait une localisation duodénale. L'exploration per-opératoire avait mis en évidence une tumeur de DII-DIII avec extension loco-régionale sans envahissement vasculaire. L'acte opératoire consistait en une tumorectomie avec résection duodénale, une hémicolectomie droite et une cholécystectomie. Le décès est survenue à j41 post opératoire.

Le neuvième malade avait une localisation tumorale grêlique. Il était opéré en urgence dans un tableau d'occlusion avec découverte en per opératoire d'une énorme tumeur d'emblée métastatique avec de multiples métastases hépatiques. Il avait bénéficié d'une résection grêlique et mis sous imatinib à la dose de 400 mg/ jour et était suivi en carcinologie. Quatre ans après le malade avait une récurrence péritonéale et musculaire pariétale et depuis perdu de vue.

#### 5-2- Prise en charge des tumeurs localisées :

La prise en charge thérapeutique a reposé sur une chirurgie large et optimale . La nature du geste chirurgical dépendait bien entendu de la localisation initiale de la tumeur.

Sept patients étaient perdu de vue en post opératoire. Deux malades sont décédés en post opératoire. Le décès était en rapport avec un état de choc septique chez le premier et secondaire à la décompensation d'une cardiopathie chez le deuxième malade.

Chez un patient, dont la tumeur était de localisation distale « grêlique », classé à haut risque de récurrence tumorale, n'ayant

pas bénéficié d'un traitement par imatinib en post opératoire immédiat (avant l'AMM de l'imatinib en adjuvant), l'évolution était marquée par la survenue d'une récurrence péritonéale et hépatique indiquant ainsi un traitement par imatinib, à la dose quotidienne de 400g . Depuis, la malade était perdu de vue.

La surveillance était possible chez six patients avec absence de récurrence avec un recul de 1 an chez deux malades ayant une tumeur gastrique puis perdus de vue ; de 3 ans sans récurrence chez 3 patients avec une localisation grêlique et de 19 ans pour une localisation waterienne.

Le tableau n°5 résume les gestes chirurgicaux réalisés ainsi que l'évolution en fonction du siège de la tumeur en cas de tumeur localisée.

## DISCUSSION

Nous rapportons une série de 25 malades chez qui le diagnostic de tumeur stromale digestive était retenu. Notre série est considérable en la comparant aux résultats de l'étude multicentrique Tunisienne (H Elloumi. La prise en charge des tumeurs stromales digestives. A propos d'une série multicentrique Tunisienne. XVème Congrès National de Gastro-entérologie/ XIII Journées Afrique Francophone. 28/5/210) qui a rapporté 70 cas. Dans notre série, le sex ratio était proche de 1 et l'âge moyen était de 60,5 ans, ce qui est en accord avec les données de la littérature. En effet, les tumeurs stromales digestives surviennent chez les adultes de tout âge, avec un pic de fréquence entre 40 et 60 ans et un âge moyen de survenue de 58 ans (5,6). Elles peuvent néanmoins se rencontrer chez les jeunes mais exceptionnellement chez l'enfant (7,8).

**Tableau 5 :** Prise en charge chirurgicale des tumeurs stromales localisées et évolution

Siège de la tumeur	Acte chirurgicale	Evolution
Ampoule de Water	Duodeno-pancréatectomie céphalique	Insuffisance pancréatique exocrine traitée par opo-thérapie . Pas de récurrence recul de 19 ans
Colon	Hémicolectomie droite	PV
Estomac	Wedge resection	PV
Estomac	Antrectomie	PV
Estomac	Gastrectomie gouttière	Pas de récurrence recul de 1 an puis PV
Estomac	Gastrectomie subtotale	PV
Estomac	Gastrectomie 2/3	Pas de récurrence recul de 1 an
Grêle	Exérèse de la tumeur	Pas de récurrence recul de 3 ans
Grêle	Exérèse de la tumeur	Pas de récurrence recul de 3 ans
Grêle	Exérèse de la tumeur	Pas de récurrence recul de 3 ans
Grêle	Résection de la tumeur	PV
Grêle	Résection de la tumeur	PV
Grêle	Résection de la tumeur	PV
Grêle	Résection de la tumeur	Récurrence loco-régionale , hépatique et péritonéale après 9 mois mis sous traitement par imatinib et PV
Grêle	Résection de la tumeur	Décédé décompensation de sa cardiopathie
Grêle	Résection de la tumeur	Décédé par un état de choc

Ces tumeurs se développant, par incidence décroissante, à partir de l'estomac (60 à 70%), l'intestin grêle (20 à 30%), gros intestin (10%), région rectale et périanale (<5%), œsophage, mésentère, appendice (<1%) (9). Dans notre série, le grêle représentait la localisation la plus fréquente 40% des cas. Nous rapportons également une localisation hépatique qui a été exceptionnellement rapportée et qui pose de nombreux problèmes diagnostiques (1,10).

Les GISTs sont longtemps asymptomatiques, jusqu'à ce qu'elles deviennent volumineuses ou entraînent une complication. Leur découverte est fortuite, en particulier lors d'une endoscopie digestive, dans environ 20% des cas (11). On note une grande diversité clinique, les symptômes diffèrent en fonction des localisations, elles peuvent se manifester par une hémorragie digestive (12), une douleur abdominale, une masse abdominale, un syndrome obstructif ou plus rarement un hémopéritoine (13,14). Dans notre série, l'hémorragie digestive et les douleurs abdominales étaient les 2 symptômes révélateurs les plus fréquents (48%). La tumeur était découverte de manière fortuite chez deux patients opérés pour une autre raison lors de l'exploration per-opératoire.

Le diagnostic des tumeurs stromales digestives varie en fonction de la localisation. Au niveau gastrique, il peut être évoqué lors d'une endoscopie devant une tumeur d'allure sous muqueuse éventuellement ulcérée. Au niveau du grêle, il est souvent fait à un stade plus tardif. L'échoendoscopie est le meilleur examen pour caractériser les tumeurs sous-muqueuses oeso-gastro-duodénales ou rectales (14). L'aspect echo-endoscopique des tumeurs stromales digestives est souvent très évocateur : lésion hypoéchogène, souvent homogène, se développant à partir de la quatrième couche hypo-échogène, à limites régulières, d'aspect parfois fasciculé. Certains critères écho-endoscopiques prédictifs de malignité des tumeurs stromales ont été établis par plusieurs études rétrospectives : la taille de la lésion (> 3 cm), l'existence d'une nécrose centrale, des contours mal limités, l'envahissement d'un organe de voisinage et la présence de zones kystiques intra tumorales (15). En revanche, les adénopathies sont rares. Dans la plupart des séries comparatives, la précision diagnostique atteint 100% si 3 critères au moins sont présents mais avec une faible sensibilité de 28% et en général, une mauvaise concordance inter-observateur (in 15).

La tomодensitométrie abdomino-pelvienne avec un passage thoracique est considérée comme la méthode d'imagerie de référence pour le bilan d'extension et le suivi thérapeutique des GISTs. Toutefois, la réalisation d'une TEP au FDG lors du bilan pré thérapeutique peut être indiquée s'il est prévu d'évaluer précocement l'efficacité d'un traitement par imatinib, car elle permet d'observer une réponse dès le 8ème jour de traitement (7). L'entérocopie, l'enteroscanner et la vidéo-capsule sont les examens les plus sensibles pour visualiser une tumeur du grêle. Dans notre série, aucun malade n'a bénéficié d'une écho endoscopie et le bilan d'extension se limitait à une étude scannographique et une imagerie par résonance magnétique en cas de localisation rectale.

Le diagnostic de GIST peut être évoqué par la clinique ou la radiologie mais seule l'histologie peut le confirmer. Les

biopsies endoscopiques sont généralement négatives. La ponction sous écho endoscopie, quand elle est possible, peut être privilégiée par rapport à la voie transpariétale du fait du risque moins important d'essaimage péritonéal. Une preuve histologique pré opératoire est recommandée en cas de tumeur franchement inextirpable, en cas de doute avec une autre tumeur nécessitant une chimiothérapie première notamment un lymphome, un sarcome, une tumeur neuroectodermique périphérique, un séminome ou quand une approche thérapeutique non chirurgicale est envisagée (16).

Le diagnostic de GIST repose sur une analyse histologique standard effectuée par un anatomo-pathologiste expérimenté dans le domaine des tumeurs mésenchymateuses couplé à l'immunohistochimie.

A l'examen histologique, il existe une grande diversité morphologique. Les cellules sont fusiformes dans 70% des cas avec une architecture fasciculée, épithéloïdes dans 20% des cas et se localisent préférentiellement au niveau de l'estomac, et enfin on peut avoir des variantes mixtes (17,18).

A l'immunohistochimie, les GISTs expriment le CD 117 ou le c-Kit dans 90 à 95% des cas, (9). Malgré la valeur spécifique du CD 117, Il faut noter que 2 à 5% environ des Gists sont de véritables tumeurs stromales malgré la négativité de l'expression de la protéine kit et que d'autres tumeurs abdominales exprimant le CD117 ne sont pas forcément des GISTs (angiosarcome, mastocytome, séminome), mais leurs caractères morphologiques les distinguent aisément des GISTs. D'autres marqueurs sont recommandés en cas de négativité du CD 117 (CD34, NSE, H caldesmone, anti actine, protéine S100, DOG 1, PKC thêta) (9,19,20). Dans notre série le c Kit était négatif chez 20% des malades. Parmi eux 60% étaient positifs pour le CD 34 permettant de retenir le diagnostic de tumeur stromale. Chez 2 malades les deux marqueurs c Kit et CD 34 étaient négatifs. Le premier cas concernait une tumeur de l'ampoule de water diagnostiqué en 1993 avant la découverte du cKit. L'aspect histologique ainsi que la double positivité de la PS100 et de l'AML ont permis de retenir le diagnostic d'une tumeur stromale. Le deuxième cas était celui d'une patiente opérée pour une tumeur du grêle, l'aspect morphologique était très évocateur d'une tumeur stromale malgré la négativité des deux marqueurs CD 34 et cKit. L'anatomopathologiste avait recommandé de compléter par la biologie moléculaire mais celle-ci n'est pas faisable. Nous avons à l'occasion de cette revue adressé le bloc pour une étude immuno-histochimique avec DOG-1 mais les blocs n'étaient pas exploitables pour une nouvelle étude immunohistochimique..

Dans de telles situations de tumeur stromale cKit négatif, la recherche de mutations des gènes KIT et PDGFRA par la biologie moléculaire est recommandée. Différentes mutations ont été déterminées. De part leur intérêt diagnostique dans certaines situations particulières, le génotypage des GISTs a un intérêt pronostique et thérapeutique.(9,21)

L'évolution de ces tumeurs est caractérisée par la fréquence des récurrences mêmes après une résection complète. Plusieurs classifications pronostiques existent mais les plus importantes sont celles de Fletcher basé sur la taille tumorale et l'index mitotique (22) et Miettinen fondée sur la taille tumorale, l'index

mitotique et le siège de la tumeur (23). Il semblerait que la localisation gastrique soit associée à un meilleur pronostic. La prise en charge thérapeutique a été bouleversée depuis le traitement du premier malade par imatinib dans une GIST métastatique. Toutefois, la pierre angulaire du traitement des GISTs est jusqu'à ce jour une chirurgie large et optimale. La nature du geste dépend bien évidemment de la localisation initiale de la GIST, de son degré d'extension, et de la présence ou non de métastases synchrones.

La résection chirurgicale complète en monobloc de la tumeur 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 (16).

L'imatinib a eu l'AMM en situation adjuvante en janvier 2009 à la dose de 400 mg/jour chez les patients avec une GIST c Kit +, à risque intermédiaire ou élevé. Les discordances entre les deux classifications pronostiques de Fletcher et de Miettinen posent un problème d'indication thérapeutique notamment pour les Gists gastriques de 5 à 10 cm avec moins de 5 mitoses. L'utilisation de la classification proposée par AFIP (Armed Forces Institute of Pathology) semble plus judicieuse (in 16).

La question qui se pose est celle de la durée optimale de ce traitement adjuvant 1 an ou 3 ans. Le standard actuellement est de 3 ans (9).

Dans notre série et concernant les tumeurs localisées, la prise en charge était essentiellement chirurgicale avec un geste optimal considéré R0. Un patient, classé à haut risque mais n'ayant pas bénéficié d'un traitement par imatinib, a récidivé après 4 ans, appuyant l'intérêt de l'imatinib en adjuvant chez les patients à haut et à risque intermédiaire. Les patients chez qui la surveillance était possible, classés à faible risque n'ont pas récidivé leur maladie.

Par ailleurs, et compte tenu de l'efficacité remarquable de l'imatinib en situation tumorale métastatique, son utilisation dans les GISTs localement avancées était logique pour permettre de rendre moins délabrant l'exérèse de la tumeur primitive en espérant un down staging chirurgical permettant une résection moins mutilante (24). Le traitement par imatinib en néo-adjuvant est aussi préconisé particulièrement dans les GISTs localisées de l'œsophage et du rectum dès lors que la fonction sphinctérienne est menacée (16, 24).

Dans notre série, un des patients porteur d'une GIST du rectum localement avancée a bénéficié de cette stratégie thérapeutique, le contrôle IRM, réalisé 3 mois après a montré une réduction de 60% de la taille tumorale. Une chirurgie sera discutée 6 à 12 mois après ce traitement.

Concernant les GISTs métastatiques, l'imatinib est le traitement de référence de première ligne (16). L'exérèse de la tumeur primitive est indiquée en cas de signes cliniques de gravité (occlusion, hémorragie), et à discuter de manière multidisciplinaire avant le traitement par imatinib afin d'éviter la survenue de complications locales. La place de la chirurgie d'exérèse ou de la radiofréquence de métastases, chez des patients répondeurs ou stables après traitement par imatinib et

potentiellement accessibles à une résection R0 reste à préciser. Une telle stratégie doit être discutée en comité multidisciplinaire (16). Dans notre série, l'imatinib était prescrit dans les GISTs métastatiques chez 5 malades parmi 9 (deux décès post opératoire, un malade avant la validation du traitement par l'imatinib et un cas de tumeur cKit négatif). Ce traitement a permis chez un malade de réaliser après 18 mois une résection R0 et de stabiliser la tumeur voire de réduire la masse tumorale chez les autres patients.

Le traitement par imatinib impose un suivi régulier, afin de détecter une résistance primaire (avant les 6 mois) ou secondaire (après 6 mois). Dans ces conditions, il est recommandé d'augmenter la dose d'imatinib à 800 mg/jour en première intention et de switcher à un autre inhibiteur de la tyrosine kinase en deuxième intention.

---

## CONCLUSION

---

Dans notre travail, les tumeurs stromales sont dans la majorité des cas de siège grélique. Nous rapportons aussi une localisation exceptionnelle hépatique. Le diagnostic est basé sur l'histologie couplé à l'immuno-histochimie et en particulier le cKit. Ce dernier était négatif chez 20% des malades. D'autres marqueurs ainsi que la biologie moléculaire trouvent tout leur intérêt en cas de négativité du cKit. Notre étude ne présente que les résultats d'une série monocentrique. L'exploitation des données de l'étude multicentrique permettrait une évaluation plus approfondie et une meilleure connaissance des particularités épidémiologiques et immuno-histochimiques des GISTs en Tunisie. Leur potentiel de malignité demeure souvent difficile à évaluer. Leur prise en charge requiert une approche multidisciplinaire faisant appel à la chirurgie et aux inhibiteurs de KIT, avec en chef de file l'imatinib. Ce dernier est le premier médicament intelligent en oncologie médicale ayant révolutionné le traitement des GISTs malignes ou à potentiel malin. Le développement de nouvelles molécules inhibant non seulement c-Kit et PDGFR $\alpha$  mais aussi d'autres cibles, permettra dans un proche avenir éventuellement un traitement à la carte ainsi qu'une guérison définitive.

## References

1. Xuejiao Hu, Jameson Forster, Ivan Damjanov, PhD Primary. Malignant Gastrointestinal stromal tumor of the liver. *Arch Pathol Lab Med* 2003;127:1606-8.
2. Casella C, Villanacci V, D'Adda F, Codazzi M, Salerni B. Primary extra- gastrointestinal stromal tumor of retroperitoneum. *Clin Med Insights Oncol* 2012;6:189-97.
3. Meittinen M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors : definition, clinical, histological, immunohistochemical and molecular features and differential diagnosis. *Virchows Arch* 2001;438:1-12.
4. Registre des cancers Noerd-Tunisie 1993-2003. Institut National de la santé publique. Ministère de la santé publique.
5. Strickland L, Letson GD, Muro-Cacho CA. Gastrointestinal stromal tumors. *Cancer Control* 2001;8:252-61.
6. Miettinen M, Makhlof H, Sobin LH, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors of the jejunum and ileum: a clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular genetic study of 906 cases before imatinib with long-term follow-up. *Am J surg Pathol* 2006;30:477-89.
7. Alberini JL, Al Nakib M, Gontier E, cvitkovic F, Rixe O, Rougier P et al. Place de l'imagerie par Tomographie par émissions de positrons pour les tumeurs stromales gastrointestinales. *Gastroentérologie Clinique et Biologique* 2007;31:585-93.
8. Monges G, Bisot-Locard S, Blay JY, Bouvier AM, Urbietta M, Coindre JM et al. The estimated incidence of gastrointestinal stromal tumors in France. Results of PROGIST study conducted among pathologists. *Bulletin de Cancer* 2010;97:10016-22.
9. Sekkate S, Kairouani M, Abahssain H, Serji B, Boutayeb S, Mrabti Hind et al. Tumeurs stromales gastro-intestinales. *La presse médicale* 2012 ;41:917-26.
10. Alecu L, Tulin A, Ursut B, Oproiu A, Obrocea F, Lonescu M. Gastrointestinal stromal tumor with primary hepatic unique location-clinical case. *Chirurgia* 2011;106:677-81.
11. Landi B. Place de l'endoscopie dans les GIST. *J Chir* 2008 :145.
12. S S E N Rabesalama, A randrianirina, M J Rakotonaivo, A H Rakotoarijoana, H N Rakoto Ratsimba. Hémorragie digestive basse : possibilité d'une tumeur stromale rectale. *Rev anesth réanim med urgence* 2011;3:18-20.
13. Landi B, Lecomte T, Cellier C. Tumeurs stromales digestives. *Hépatogastro* 2003;10:187-96.
14. Rosch T, Lorenz R, dancygier H, Von Wichert A, Classen M. Endosonographic diagnosis of submucosal upper gastrointestinal tract tumors. *Scand J Gastroenterol* 1992;27:1-8.
15. Boustière Ch. Tumeurs stromales du tube digestif: place de l'échoendoscopie et intérêt de la ponction écho-guidée. *Acta Endoscopica* 2006;36:81-6.
16. Tumeurs stromales gasro-intestinales (GIST). Thésaurus national de cancérologie digestives 2011. <http://www.snfge.com>.
17. JF Emilea, JB Bacheta, S Tabone-Eglinger, S Brahimia. Histologie et pathologie des tumeurs stromales gastrointestinales. *Rev Fr Lab* 2008 N°398.
18. Coindre JM, Emile JF, Monges G, Ranchère-Vince D, Scoazec JY. Tumeurs gastrointestinales : définition, caractéristiques histologiques, immunohistochimiques et génétiques, stratégie diagnostique. *Annal pathol* 2005;25:358-85.
19. S Duensing, A Duensing. Targeted therapies of gastrointestinal stromal tumors (GIST) The next frontiers. *Biochem Pharmacol* 2010;80:575-83.
20. AP Dei Tos, L Laurino, I Bearzi, L Messerini, F Farinati. Gastrointestinal stromal tumors: the histology report. *Dig Liver Dis* 2011;S304-9.
21. CD Fletcher, JJ Berman, C Corless et al. Diagnosis of gastrointestinal stromal tumors: a consensus approach. *Hum Pathol* 2002;33:459-65.
22. M Miettinen, J Lasota. Gastrointestinal stromal tumors: pathology and prognosis at different sites. *Semin Diagn Pathol* 2006;23:70-83.
23. J Martin-Broto, A Gutierrez, X Garcia-del-Muro et al. Prognostic time dependence of deletions affecting codons 557 and/or 558 of KIT gene for relapse-free survival (RFS) in localized GIST: a Spanish Group for Sarcoma Research (GEIS) Study. *Ann Oncol* 2010;21:1552-7.
24. Tardieu M, Dômont J, Cioffi A, Bonvalot S, Le Cesne A. Mise au point sur la prise en charge des GIST. *Bulletin du cancer* 2010;97:723-31.