



UNIVERSITÉ DU DROIT ET DE LA SANTÉ - LILLE 2
FACULTÉ DE MÉDECINE HENRI WAREMBOURG
Année : 2017

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

**Les tumeurs stromales gastro-intestinales et leurs complications :
Revue de la littérature à propos d'une observation.**

Présentée et soutenue publiquement le 15 septembre 2017 à 18h00
au Pôle Formation
Par Sébastien CHIVORET

JURY

Président :

Monsieur le Professeur M. HEBBAR

Assesseurs :

Madame le Professeur E. LETEURTRE

Madame le Professeur S. TRUANT

Monsieur le Docteur E. JANICKI

Directeur de Thèse :

Monsieur le Docteur E. JANICKI

UNIVERSITÉ DU DROIT ET DE LA SANTÉ - LILLE 2
FACULTÉ DE MÉDECINE HENRI WAREMBOURG
Année : 2017

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

**Les tumeurs stromales gastro-intestinales et leurs complications :
Revue de la littérature à propos d'une observation.**

Présentée et soutenue publiquement le 15 septembre 2017 à 18h00
au Pôle Formation
Par Sébastien CHIVORET

JURY

Président :

Monsieur le Professeur M. HEBBAR

Assesseurs :

Madame le Professeur E. LETEURTRE

Madame le Professeur S. TRUANT

Monsieur le Docteur E. JANICKI

Directeur de Thèse :

Monsieur le Docteur E. JANICKI

Avertissement

La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs.

SOMMAIRE :

INTRODUCTION	1
HISTORIQUE	3
OBSERVATION : Monsieur G., 73 ans	6
DISCUSSION : Revue de la littérature	25
I - ÉPIDEMIOLOGIE	25
II – DIAGNOSTIC CLINIQUE	27
A - Circonstances de découverte	27
1 - Découverte fortuite	27
2 - Signes cliniques	27
3 - Particularités selon la localisation	29
B - Associations pathologiques	31
1 - Triade de Carney	31
2 - Neurofibromatose de type 1	32
3 - GIST de forme familiale	32
C – Évolution métastatique	33
III - COMPLICATIONS	34
A - Principales complications	34
1 - Hémorragie digestive	35
2 - Occlusion intestinale	37
3 - Hémorragie intrapéritonéale	39
4 - Perforation tumorale et péritonite	42
B - Localisations à risque	43
C - Pronostic	43

IV – DIAGNOSTIC PARACLINIQUE	44
A - Biologie	44
B - Examens d'imagerie	45
1 - L'échographie abdominale	45
2 - La Tomodensitométrie (TDM)	46
3 - L'Imagerie par résonance magnétique (IRM)	47
4 - La Tomographie par émission de positons (TEP)	49
C - Explorations digestives	50
1 - L'endoscopie	50
2 - L'écho-endoscopie	51
V - ÉTUDE ANATOMOPATHOLOGIQUE	54
A - Macroscopie	54
B - Microscopie optique	57
C - Immuno-histochimie	60
1 - Le CD117	61
2 - Le CD34	64
3 - Le DOG-1	65
4 - Autres marqueurs	66
D - Biologie Moléculaire	68
VI - FACTEURS PRONOSTIQUES	70
A - Facteurs cliniques	71
1 - Le sexe	71
2 - L'âge	71
3 - La localisation de la tumeur	72
B - Facteurs anatomo-pathologiques	73
1 - La taille tumorale	73
2 - Les critères morphologiques	74
3 - L'index mitotique	75
4 - Autres facteurs histologiques	75
5 - Les critères immunohistochimiques	76

C - Facteurs génétiques	78
D - Classification pronostique	81
1 - Classification selon Fletcher (ou NIH)	82
2 - Classification selon Miettinen (ou AFIP)	83
3 - Classification selon Joensuu	84
4 - Classification TNM	85
VII - TRAITEMENT CHIRURGICAL	88
A - Principes de la chirurgie	88
B - Indications	90
1 - Tumeurs localisées	90
2 - Tumeurs métastatiques	92
VIII - TRAITEMENT MÉDICAL	93
A - L'Imatinib (GLIVEC®)	93
1 - Indications thérapeutiques	94
2 - Posologie recommandée	96
3 - Effets secondaires, contre-indications et précautions	99
4 - Résistance à l'imatinib	101
B - Alternatives thérapeutiques	103
1 - Le Sunitinib (SUTENT®)	103
2 - Le Regorafenib (STIVARGA®)	104
3 - Autres molécules	104
C - Autres traitements	105
1 - La chimiothérapie systémique	105
2 - La radiothérapie	105
IX - SURVEILLANCE	106
A - Après traitement chirurgical	106
B - Après traitement par imatinib	107
CONCLUSION	110
BIBLIOGRAPHIE	

INTRODUCTION

Les tumeurs stromales gastro-intestinales appelées couramment par leur acronyme GIST (Gastro-Intestinal Stromal Tumors) sont des tumeurs rares du tube digestif.

Elles font partie des tumeurs mésenchymateuses et ont longtemps été confondues avec les léiomyomes et les schwannomes en raison de leurs caractéristiques morphologiques.

Ce n'est que depuis les progrès de l'immunohistochimie et la découverte en 1998 de l'expression de la protéine KIT par les cellules tumorales, que l'on a pu mieux individualiser leur cadre nosologique et faciliter leur diagnostic.

Elles peuvent rester longtemps asymptomatiques, donner des symptômes peu spécifiques, ou encore se traduire par des complications mettant parfois en péril le pronostic vital du patient.

Leur caractère bénin ou malin est difficile à définir et s'évalue en terme de risque sur des critères cliniques et anatomo-pathologiques.

Le seul traitement potentiellement curatif est l'exérèse chirurgicale complète de la lésion, mais l'apparition d'un traitement médicamenteux, l'imatinib, a permis ces dernières années, de révolutionner le pronostic de ces tumeurs. Actuellement, les techniques de biologie moléculaire et l'étude des mutations des gènes responsables des tumeurs stromales, offrent également de nouvelles perspectives de prise en charge thérapeutique.

A l'aide de l'observation d'un patient présentant une tumeur stromale compliquée d'une hémorragie intra-péritonéale et d'une revue générale de la littérature, nous préciserons les différents aspects cliniques, paracliniques, anatomo-pathologiques, pronostiques et thérapeutiques actuels propres à ces tumeurs.

Nous analyserons également les principales complications et l'impact qu'elles peuvent avoir sur l'évolution de la maladie et la prise en charge du patient.

HISTORIQUE :

Jusque dans les années 1980, les tumeurs mésenchymateuses du tube digestif étaient classées selon des critères morphologiques en deux groupes : Les tumeurs des cellules musculaires lisses (comprenant les léiomyomes et les léiomyosarcomes) et les tumeurs nerveuses (schwannomes) [1].

L'arrivée de la microscopie électronique dans les années 1970 a permis de constater qu'au final très peu de ces tumeurs dérivait de cellules musculaires lisses ou nerveuses, et le développement des techniques immunohistochimiques ne permettait pas encore d'identifier avec précision ces nouvelles tumeurs.

C'est dans ce contexte que Mazur et Clark introduisirent en 1983 le terme de « tumeur stromale » pour désigner ces tumeurs conjonctives indifférenciées, morphologiquement proches des léiomyomes ou des schwannomes [2], mais n'exprimant aucun marqueur de lignée musculaire lisse ou nerveuse.

Les études complémentaires ont conduit à leur attribuer successivement différentes dénominations (tableau 1) tels que plexomes, tumeurs des cellules nerveuses autonomes (GANT : Gastro-intestinal Autonomic Nerve Tumor) ou tumeurs des cellules interstitielles pacemaker (GIPACT : Gastro-intestinal pacemaker cell tumor) évoquant l'hypothèse d'une origine commune avec les cellules interstitielles de Cajal [3].

Dans les années 1990, deux nouveaux marqueurs immunohistochimiques révolutionnant la démarche diagnostique et participant à la reconnaissance du terme de « tumeur stromale gastro-intestinale » sont identifiés : le CD34 découvert en 1994 [4] et la protéine KIT ou CD117 découvert en 1998 [5].

L'expression du CD34 est présente dans seulement 60 à 70 % des GIST et peut être retrouvée dans d'autres tumeurs mésenchymateuses tel que les léiomyosarcomes [6]. Ce qui en fait un marqueur peu sensible et peu spécifique.

La protéine KIT ou CD117 se révèle quant à elle être un meilleur marqueur diagnostique étant retrouvée dans la majorité (95 %) des GIST [7]. Il s'agit d'un récepteur transmembranaire à activité tyrosine kinase exprimé par les tumeurs stromales et dont l'interaction avec son ligand entraîne une activation des facteurs de transcription impliqués dans la prolifération cellulaire. Il est également présent au niveau des cellules interstitielles de Cajal du tube digestif.

Ce marqueur a ainsi ouvert une voie essentielle dans la compréhension de l'histopathologie des ces tumeurs ainsi que dans leur prise en charge thérapeutique.

Année	Auteurs	Dénomination	Acronyme anglo-saxon
1960	Martin et al.	Tumeurs myoïdes	
1962	Stout et al.	Léiomyomes / léiomyoblastomes	
1977	Appelman et al.	Léiomyomes cellulaires	
1983	Mazur et al.	Tumeurs stromales du tube digestif	GIST
1984	Herrera et al.	Plexomes/plexosarcomes	
1986	Walker et al.	Tumeurs du système nerveux autonome	GANT
1992	Min et al.	Tumeurs avec fibres en écheveaux	
1998	Kindblom et al.	Tumeurs des cellules Interstitielles pacemaker	GIPACT

Tableau 1 : Dénomination des tumeurs stromales [8]

OBSERVATION : Monsieur G., 73 ans.

L'histoire de ce patient débute en octobre 2007. Monsieur G est amené à consulter aux urgences du centre hospitalier d'Arras à deux reprises au cours du mois, pour des épigastralgies brutales et intenses, ayant cédé rapidement dans le service sous traitement par inhibiteur de la pompe à protons (IPP).

Ses antécédents sont principalement :

- Une hypercholestérolémie,
- Une cure de hernies inguinales bilatérales en 1975 et 1990,
- Une hypertrophie bénigne de prostate,
- Une maladie de Hodgkin traitée par irradiation sus-diaphragmatique (traitement arrêté depuis 1996),
- Une septicémie post biopsie prostatique en octobre 2000,
- Des lombo-cruralgies gauches ayant fait l'objet d'un bilan négatif en 2005 (comprenant Radiographies, TDM, IRM et EMG),
- Des plaques pleurales diaphragmatiques bilatérales d'origine professionnelle.
- Une paraphlébite récente traitée par plavix.

Un scanner abdominal réalisé en externe retrouvait une masse hypodense, hypovasculaire du fundus gastrique avec composante nécrotique hétérogène, en contact direct avec la partie supéro-interne de la rate ainsi que la coupole diaphragmatique gauche (figure 1). Un épanchement intrapéritonéal pelvien et péri-splénique de faible abondance était également retrouvé.

La nature hétérogène de la tumeur pouvait faire suspecter une hémorragie intra-tumorale expliquant les deux épisodes douloureux brutaux.

La fibroscopie digestive haute confirmait la présence d'une importante tumeur gastrique, parfaitement ronde, lisse, sous-muqueuse, mesurant plus de 5 cm de diamètre et dont la base d'implantation se situait au niveau du cardia (figure 2). La muqueuse avoisinante était inflammatoire et pétéchiale. L'aspect endoscopique était en faveur d'une probable tumeur stromale gastrique.

Des biopsies ont été réalisées mais ne retrouvaient pas d'atypie significative de la muqueuse gastrique. Les plans sous-jacents n'ont pas pu être analysés.

Une intervention chirurgicale d'exérèse de la tumeur avec examen extemporané a donc été programmée.

Le 30 octobre 2007, cinq jours après la découverte de la tumeur, en attente de l'intervention, le patient est de nouveau admis aux urgences pour douleurs abdominales intenses dans un tableau d'état de choc et hémopéritoine massif.

Une chirurgie d'hémostase et gastrectomie partielle est réalisée en urgence par le Pr Desrousseaux.

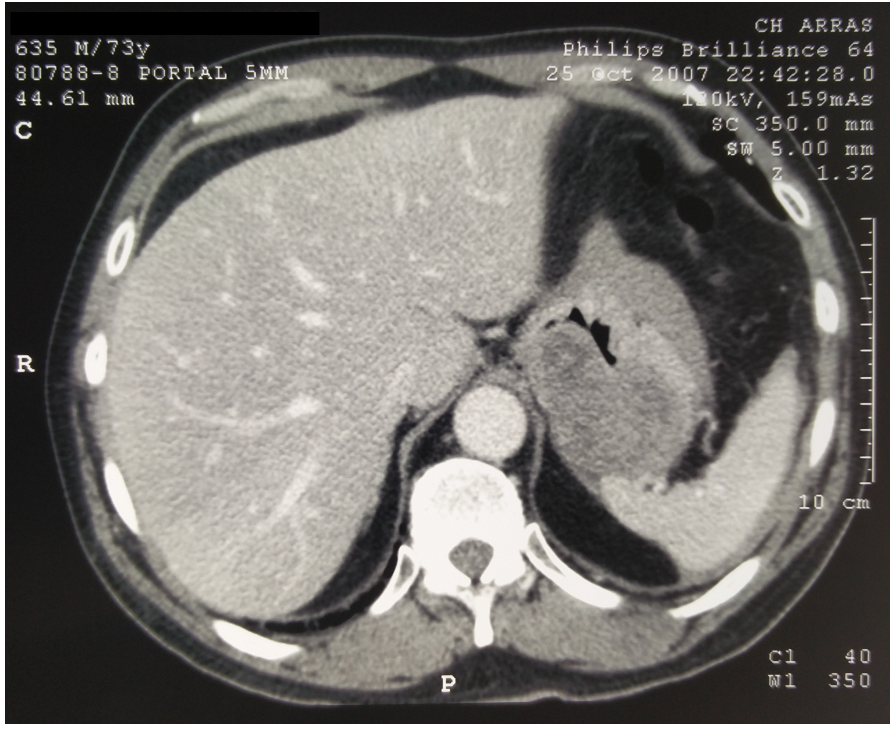
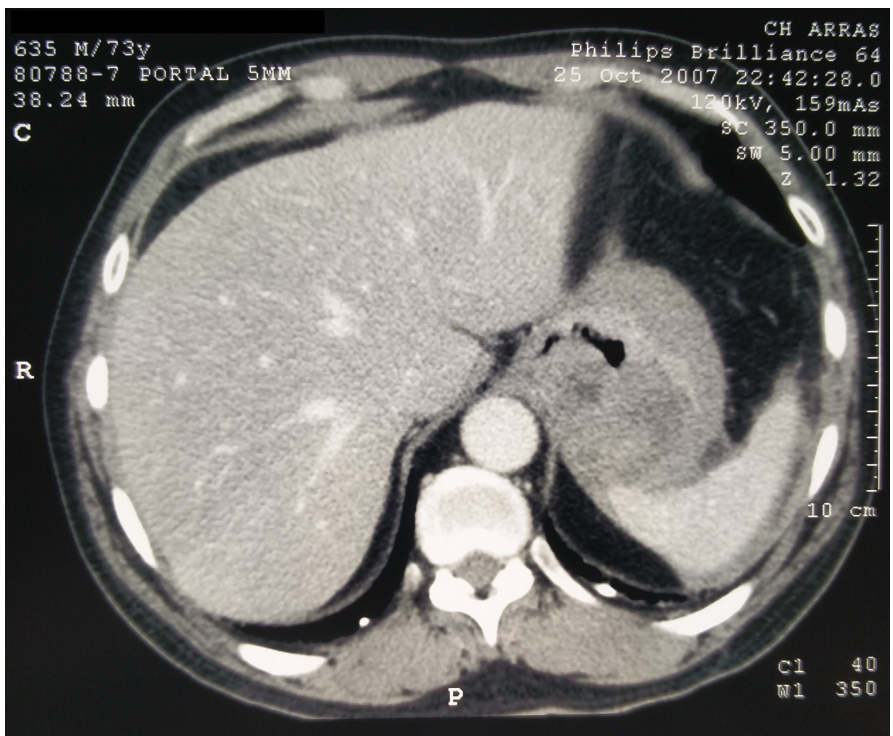


Figure 1 : Scanner du 25 octobre 2007.

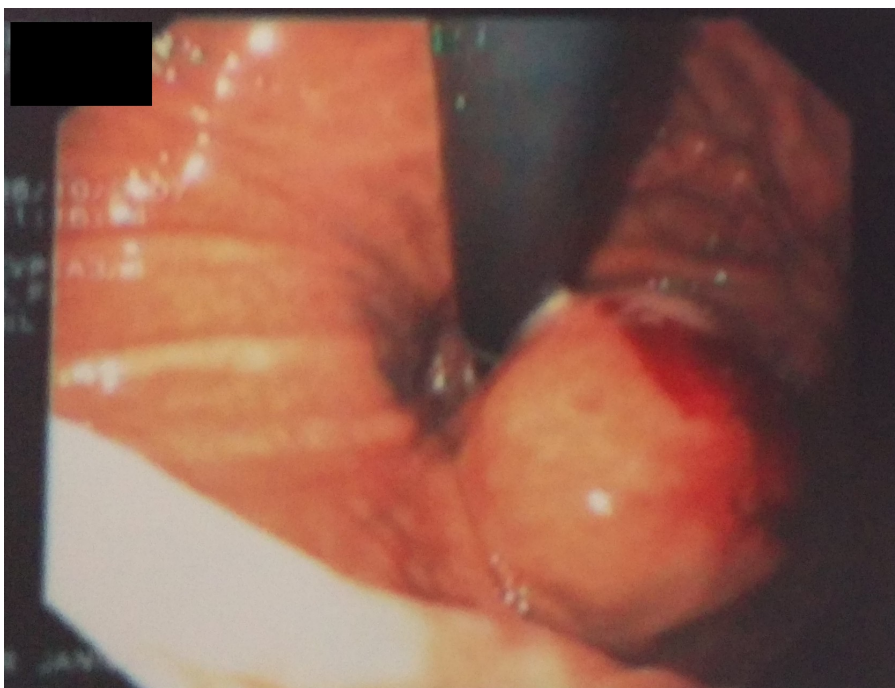


Figure 2 : Fibroscopie digestive haute du 26 octobre 2007.

Éléments du compte-rendu opératoire du 30 octobre 2007 (Pr Desrousseaux, CH Arras) :

L'intervention est réalisée par laparotomie médiane sus-ombilicale. L'ouverture confirme la présence d'un hémopéritoine massif.

L'évacuation de celui-ci et l'exploration de l'abdomen retrouve son origine dans l'hypochondre gauche au niveau de la partie supérieure de la grosse tubérosité.

Il existe une rupture tumorale avec présence de fragments tumoraux importants et volumineux au sein du caillot qui sont extraits et confiés à l'analyse anatomopathologique.

Il s'agit donc d'une rupture intra-péritonéale de tumeur gastrique. Cette rupture siégeant au ras de la rate, il est nécessaire de pratiquer une splénectomie d'hémostase afin de poursuivre l'exploration.

La rupture gastrique mesure environ 2 cm et est située sur la face antérieure de la grosse tubérosité, juste au ras des vaisseaux courts.

Une gastrectomie partielle avec recoupe au niveau des bords de cette rupture est réalisée, de manière à être en zone saine. Une fois la tumeur enlevée complètement, l'ouverture gastrique fait environ 6 à 7 cm. Elle est refermée par deux surjets.

Une toilette péritonéale très large est effectuée, de manière à enlever l'hémopéritoine et à laver complètement l'abdomen. L'étanchéité de l'estomac ainsi que les hémostases sont bonnes.

L'analyse anatomo-pathologique montrait :

7 fragments (70 g, 2,5 à 5 cm) mettant en évidence une prolifération tumorale d'architecture fusocellulaire comportant des zones de remaniement oedémateux ainsi que des plages de nécrose. Les cellules montrent des noyaux oblongs à chromatine légèrement irrégulière et l'on dénombre sur une zone limitée 18 mitoses pour 50 champs au fort grossissement. Un réseau vasculaire interstitiel est observé. Il n'est pas retrouvé de limitation périphérique nette de cette lésion.

L'étude complémentaire immunohistochimique montre un marquage net diffus de la population tumorale vis-à-vis du CD 117 et du CD 34, le marquage de l'actine muscle lisse étant inconstant et de faible intensité, le marquage de la PS100 négatif.

L'aspect morphologique et immunohistochimique correspond donc à une tumeur stromale gastrique (GIST) à potentiel malin (indice mitotique supérieur à 10).

Après réunion de concertation pluridisciplinaire, il a été proposé au patient d'intégrer une étude européenne (Etude EORTC 62024) posant la question de l'intérêt d'un traitement adjuvant par imatinib pendant deux ans par rapport à la surveillance standard. Le patient a donc été inclus dans « le bras surveillance » de cette étude avec bilan endoscopique et TDM thoraco-abdomino-pelvien réguliers.

Jusqu'en février 2009, la surveillance endoscopique s'est avérée normale avec une zone cicatricielle de l'estomac non suspecte et des biopsies systématiques négatives. Les contrôles scanographiques étaient sans particularité, sans argument en faveur d'une récurrence locale ou de localisations secondaires.

En février 2009, la fibroscopie haute retrouvait une modification suspecte de la zone cicatricielle de la partie haute de l'estomac évoquant une possible récurrence locale de la tumeur. Les biopsies sont revenues négatives et le scanner superposable au précédent.

Examens complémentaires (Juin 2009) :

- Un nouvel examen fibroscopique le 04 juin 2009 confirmait la récurrence locale mettant en évidence une récurrence sous muqueuse de la tumeur, bien arrondie avec un aspect « en raquette », sous-cardiale de la grosse tubérosité.
Les biopsies retrouvaient une muqueuse fundique normale mais la sous-muqueuse n'a pas été intéressée par les prélèvements.
- Le scanner abdomino-pelvien réalisé le 04 juin 2009 retrouvait un processus tissulaire de la partie haute et postérieure de la grosse tubérosité avec épaississement de paroi mesurant 5 cm de largeur sur 2,6 cm de diamètre antéro-postérieur et 2,2 cm de hauteur (figure 3). L'aspect évoquait une masse proliférative avec une muqueuse effacée sur une petite zone de 2,3 cm. Présence d'une hyperplasie des deux surrénales. Aucune lésion hépatique secondaire, ni d'autre aspect pathologique n'était constaté.

- Une écho-endoscopie complémentaire a été réalisée le 26 juin 2009 retrouvant une lésion arrondie de 3 cm de diamètre, incluse dans la paroi gastrique au niveau de la partie haute de la grande courbure, avec quelques zones intra-tumorales hypo-échogènes évocatrices de GIST.
- Un TEP-scanner a également été réalisé et montrait seulement un hypermétabolisme localisé au niveau de la tumeur, sans argument pour une diffusion péritonéale.

Cliniquement, M. G restait asymptomatique et en bon état général.

Il a été décidé dans le contexte, de réaliser une nouvelle résection totale et large de la tumeur avec gastrectomie partielle et marges d'exérèse de 1 cm.

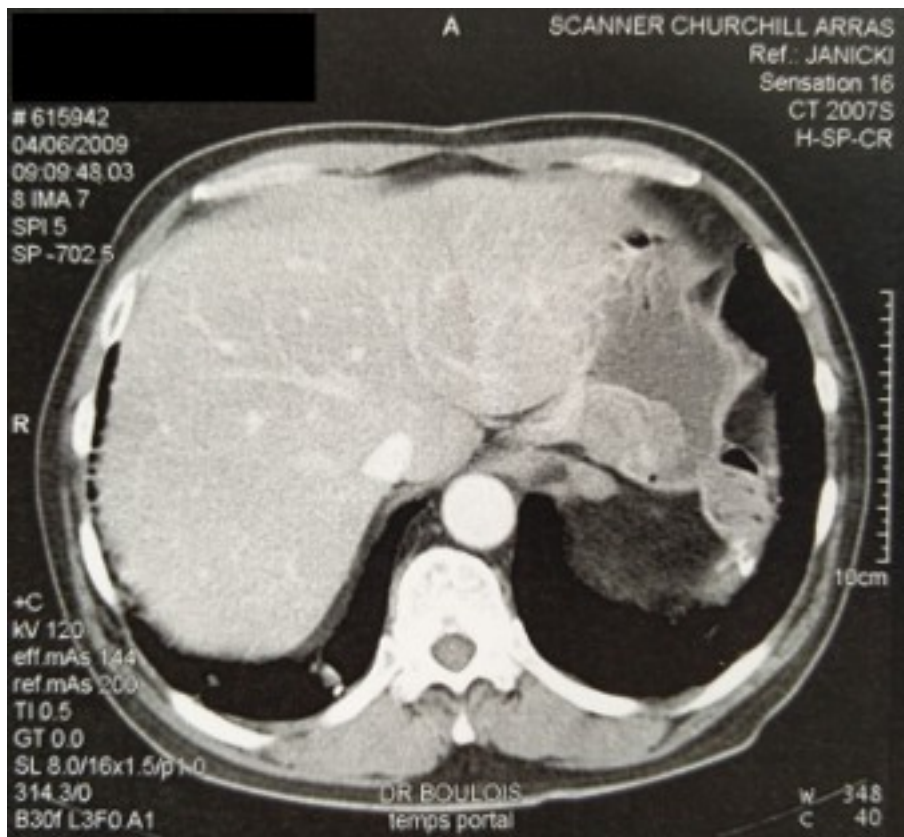


Figure 3 : Scanner du 4 juin 2009.

Éléments du compte-rendu opératoire du 17 août 2009 (Pr Desrousseaux, CH Arras) :

L'intervention est réalisée par reprise de la laparotomie médiane sus-ombilicale, élargie en sous-ombilicale. Les adhérences sont relativement lâches et le foie est libéré de la petite courbure gastrique. La tumeur est bien palpée au niveau de la zone de la grosse tubérosité.

L'angle de His est complètement décollé. L'ouverture de la cavité des épiploons permet de bien vérifier que la tumeur est accessible à une exérèse limitée sans risque de sténose œsophagienne.

L'estomac est incisé à la face antérieure à 1 cm environ de la tumeur et une exérèse totale et large de la lésion est pratiquée.

Une recoupe sur un repli muqueux à la partie supérieure est effectuée et est envoyée pour examen anatomo-pathologique.

L'estomac est fermé par 2 surjets. Une large toilette péritonéale ainsi qu'une vérification de l'étanchéité sont réalisées.

Analyse anatomo-pathologique :

L'exérèse de la tumeur (5 x 3,5 cm) présente une zone nodulaire (1 cm). Cette lésion apparaît bien délimitée, développée au sein de la musculature, les limites d'exérèse passant en zone saine. Elle correspond à une prolifération d'éléments fusiformes ou parfois un peu plus épithélioïdes organisés en courts faisceaux enchevêtrés. Les noyaux montrent une discrète anisocaryose et l'on dénombre plus de 100 mitoses par 50 champs au fort grossissement.

L'étude complémentaire immunohistochimique montre un net marquage de cette lésion fusocellulaire vis-à-vis du CD 117 et du CD 34, le marquage de l'actine muscle lisse apparaissant d'intensité faible à modérée.

Il s'agit d'une tumeur stromale gastrique à potentiel malin pouvant correspondre à une récurrence de la tumeur stromale antérieurement décrite (2007). L'exérèse est complète.

Un traitement médical complémentaire par imatinib (GLIVEC®) a été débuté le 15 octobre 2009 à la posologie de 400mg/j.

Le 26 octobre 2009, un scanner abdomino-pelvien de contrôle est réalisé mettant en évidence une masse tissulaire de la paroi postérieure, sous-cardiale de la grosse tubérosité, mesurant environ 46 x 53 x 31 mm (figure 4). Pas d'anomalie hépatique, ni d'adénopathies intra ou rétro-péritonéale.



Figure 4 : Scanner du 26 octobre 2009.

La fibroscopie digestive haute le 10 novembre 2009 confirme une récurrence précoce de la tumeur sous forme d'un polype au long pédicule, en forme de « battant de cloche », situé exactement au niveau de la zone opérée.

Après une nouvelle réunion de concertation pluridisciplinaire le 17 novembre 2009, il a été décidé de maintenir le traitement par imatinib (GLIVEC®) débuté le 15 octobre 2009 sans nouvelle intervention chirurgicale, avec surveillance endoscopique et TDM étroite.

Début 2012 : Une intervention chirurgicale consistant en une nouvelle gastrectomie partielle est finalement proposée au patient en raison de la stabilité scanographique et endoscopique de la lésion gastrique.

M. G était toujours sous traitement par imatinib à 400 mg/jour, bien toléré, avec uniquement quelques crampes et un petit œdème péri-orbitaire.

Éléments du compte-rendu opératoire du 15 mars 2012 (Dr Edriss, CH Arras) :

L'intervention est réalisée par reprise de la laparotomie. Présence d'adhérences diffuses extrêmement denses qui sont libérées progressivement.

Individualisation du corps de l'estomac qui est ouvert de façon longitudinale, permettant de confirmer la présence d'une récurrence au niveau de la face postérieure du cardia.

Exérèse partielle de la paroi gastrique.

La gastrotomie est fermée par un surjet.

Une toilette péritonéale est réalisée et l'exploration de la cavité abdominale est sans particularité.

Analyse anatomo-pathologique :

Deux fragments ont été soumis à l'analyse anatomopathologique.

Le premier, mesurant 6 x 4 x 0,5 cm, correspond à une muqueuse gastrique fundique normale. On ne retrouve pas d'embolo lymphatique, ni de zone cicatricielle, ni de formation tumorale.

Le second fragment, mesurant 6 x 3 x 1 cm, présente une zone fibreuse remaniant la musculature avec présence de quelques dépôts hémossidériniques. Le reste est normal et correspond à une muqueuse gastrique fundique.

Aucune prolifération tumorale résiduelle n'est donc mise en évidence.

Devant le constat de la disparition de tout tissu tumoral, il a été décidé d'interrompre le traitement par imatinib le 16 avril 2012 et de poursuivre la surveillance.

Un scanner de contrôle réalisé en septembre 2014 était en faveur d'une récurrence locale avec présence d'un syndrome de masse à type de nodule de la jonction œsogastrique de 2,5 cm au niveau de la face postérieure de l'estomac. Ce nodule était d'aspect tissulaire, de développement extra-luminal, en contact étroit avec le pancréas.

Examens complémentaires (septembre 2014) :

- La fibroscopie réalisée en septembre 2014 ne mettait en évidence aucune lésion de la muqueuse gastrique.

- Le TEP scanner montrait deux lésions et hyperfixations suspectes, dont l'une correspondant à la lésion de la jonction œsogastrique visualisée sur le scanner et une autre à la jonction gastro-duodénale avec SUV à 5.

- L'écho-endoscopie confirmait également la présence de la lésion œsogastrique extra-luminale, sur laquelle a été réalisée des biopsies. La deuxième lésion gastro-duodénale identifiée au TEP scanner n'a quant à elle pas été retrouvée.

- L'analyse anatomo-pathologique des biopsies du nodule de la jonction œsogastrique montrait une muqueuse gastrique fundique normale sans remaniement inflammatoire ni métaplasie intestinale. Les réactions avec les anticorps anti C-Kit et Dog-1 sont restées négatives.

Il a été décidé, après discussion multidisciplinaire du dossier, de réaliser une prise en charge chirurgicale le 21 janvier 2015 avec gastrectomie totale.

Éléments du compte-rendu opératoire du 21 janvier 2015 (Pr Mariette, CHRU Lille) :

Incision de laparotomie médiane. Adhésiolyse longue en raison des multiples interventions chirurgicales.

La masse est bien identifiée au niveau de la jonction œsogastrique.

Dans le cadre de la gastrectomie totale, une cholécystectomie est réalisée de façon antérograde.

Section du premier duodénum après ligature des vaisseaux gastro-épiploïques et de l'artère pylorique.

Ligature et section des artères et veines gastrique gauches.

Ouverture de la pars flacida et condensata du petit épiploon, ouverture du péritoine.

Section des deux nerfs pneumogastrique. Section des ligaments phrénico-œsophagien et phrénico-gastrique.

Section œsophagienne et envoi de la pièce pour examen anatomopathologique.

Exérèse macroscopiquement complète.

Réalisation d'une anse en Y à partir de la première anse jéjunale et anastomose oeso-jéjunale terminale-latérale.

L'analyse anatomo-pathologique de la pièce opératoire conclut à :

L'existence d'une tumeur stromale à risque élevé de rechute, sans envahissement ganglionnaire, avec 20 mitoses pour 50 champs et une exérèse complète sans rupture tumorale per-opératoire.

L'analyse moléculaire de la tumeur retrouvait une mutation de l'exon 11 du gène KIT.

Après discussion multidisciplinaire le 06 février 2015, l'indication de reprise de l'imatinib à la posologie de 400 mg/jour a été retenue.

Le traitement par GLIVEC n'a été débuté qu'en septembre 2015 en raison d'une dénutrition et d'un état général précaire dans les suites de la gastrectomie totale.

Le scanner de contrôle réalisé en septembre 2015 a mis en évidence une reprise évolutive sous forme d'un épaississement nodulaire du péritoine sous-diaphragmatique gauche en regard du pôle supérieur du rein, sans prise de contraste, mesurant 25 mm (figure 5).

Il a été décidé dans ce contexte d'évolution métastatique de poursuivre l'imatinib qui venait d'être réintroduit, en association à une surveillance clinique et scanographique tous les 3 mois.

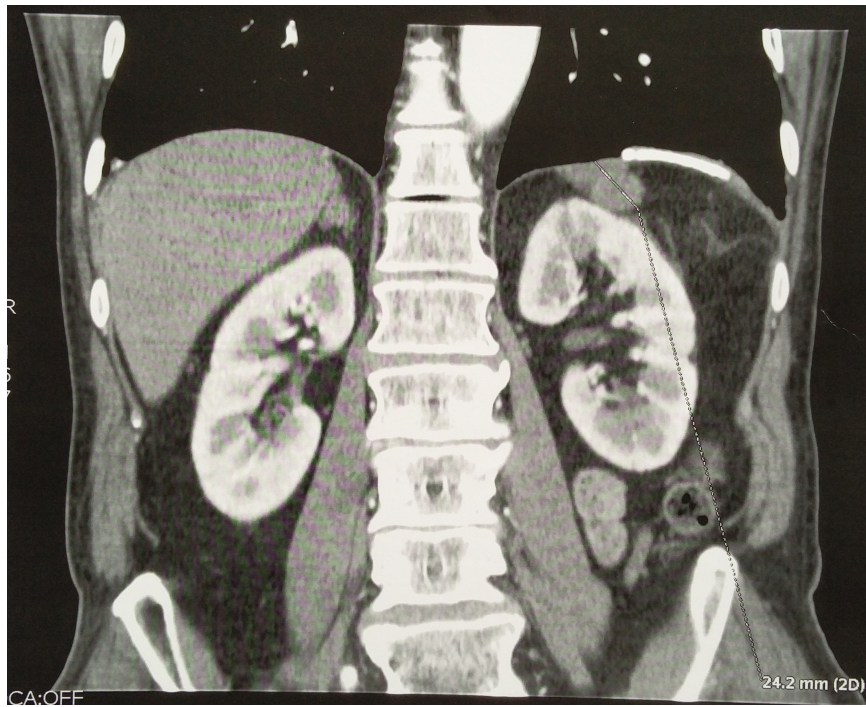
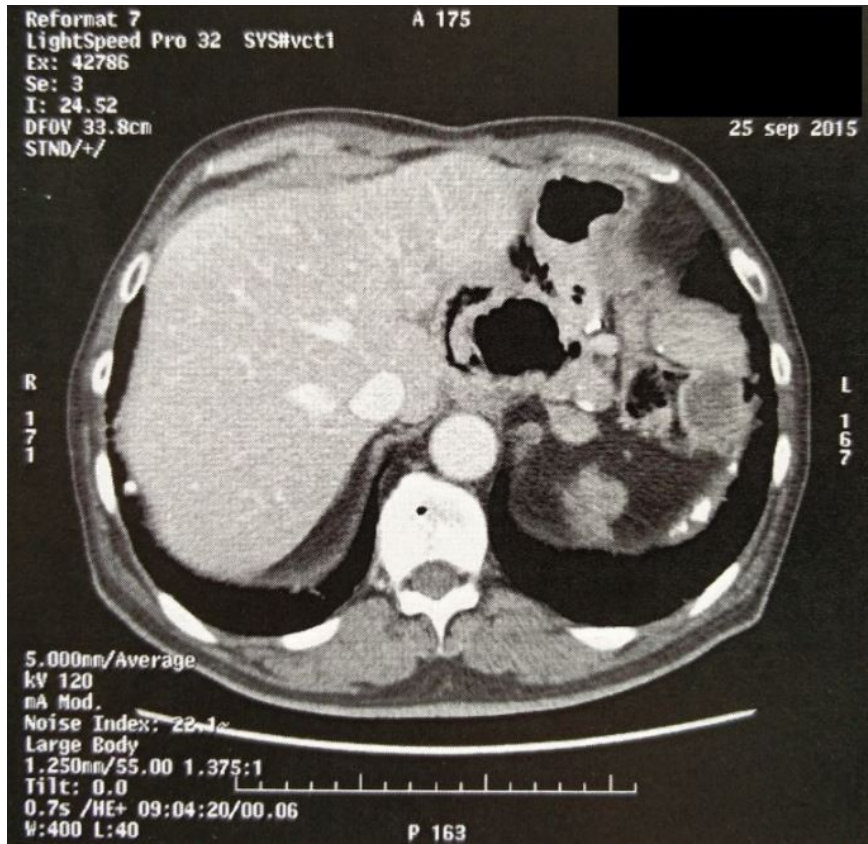


Figure 5 : Scanner du 25 septembre 2015.

M. G actuellement âgé de 82 ans, poursuit le traitement par imatinib à la dose de 400 mg/jour, qui est bien toléré. Il a été revu en consultation le 3 mars 2017, son état général est satisfaisant et les scanners réalisés au cours de l'année 2016 ainsi qu'en mars 2017 montrent une stabilité de la lésion péritonéale, sans autre élément évolutif décelé.

A noter qu'il a bénéficié en janvier 2017 de l'exérèse d'un carcinome épidermoïde cutané.

DISCUSSION : Revue de la Littérature

I - ÉPIDÉMIOLOGIE :

Les tumeurs stromales gastro-intestinales sont considérées comme rares et représentent environ 1% des tumeurs digestives. Il s'agit cependant des tumeurs de type mésoenchymateuses les plus fréquentes du tube digestif (80%) [9].

Leur incidence exacte a été pendant longtemps sous-évaluée, en raison du fait que ces tumeurs n'étaient au départ pas clairement identifiées comme une entité nosologique. De plus, les formes asymptomatiques sont fréquentes et donc non diagnostiquées, et les études sont rétrospectives [6].

L'étude prospective PROGIST réalisée en France a ainsi permis de recenser 535 nouveaux cas au cours de l'année 2005 [10].

Actuellement, on estime l'incidence en France à environ 12 à 15 cas par millions d'habitants [11,12]

Il existe une très légère prédominance masculine et le pic de fréquence se situe entre 50 et 70 ans (âge médian au moment du diagnostic d'environ 61 ans) [13,14,15]. Les GIST peuvent se rencontrer chez des patients plus jeunes, mais exceptionnellement chez l'enfant.

Aucune prédominance raciale n'est retrouvée dans la littérature [8].

La localisation gastrique est la plus fréquente (60-70%), suivie de l'intestin grêle (20-30%). Le colon, le rectum ou l'oesophage représentent moins de 10% des tumeurs stromales gastro-intestinales (tableau 2) [6,13,16].

Localisation	Fréquence
Estomac	60 à 70 %
Intestin grêle	20 à 30 %
Colon, Rectum	5 à 10 %
Oesophage	< 5 %
Formes extra-digestives (mésentère)	< 5 %
Hépatique, pancréatique	Exceptionnel

Tableau 2 : Fréquence des GIST selon la localisation

Dans le cas de notre observation, l'âge du patient au moment du diagnostic était de 73 ans, légèrement au dessus du pic de fréquence retrouvé dans la littérature, et la tumeur était de localisation gastrique.

II - DIAGNOSTIC CLINIQUE :

A - Circonstances de découverte :

1 - Découverte fortuite :

Les tumeurs stromales gastro-intestinales pouvant rester longtemps asymptomatiques, leur découverte est souvent fortuite. Les signes cliniques et complications apparaissent généralement lorsque le volume de la tumeur est important. Ce mode de révélation représente environ 20 à 30 % des diagnostics et la découverte a lieu principalement lors d'une endoscopie digestive, un scanner ou une intervention chirurgicale abdominale [14,15,17].

2 - Signes cliniques :

Les symptômes engendrés par les tumeurs stromales gastro-intestinales sont la plupart du temps non spécifiques même si certains d'entre-eux donnent parfois des indications sur leur origine. De nombreuses pathologies et autres tumeurs abdominales peuvent en effet être responsable d'une symptomatologie identique.

Les deux symptômes retrouvés les plus fréquemment révélateurs sont des douleurs abdominales mal systématisées et des saignements digestifs la plupart du temps occultes [14,15].

Dans une série rétrospective portant sur 1765 GIST gastriques (M. Miettinen et al.), les saignements digestifs étaient le symptôme révélateur le plus fréquent (54%), suivi des douleurs abdominales (17%) puis la découverte d'une masse abdominale (5%). La lésion était de découverte fortuite pour 18 % des patients [14].

Dans une autre série portant sur 906 cas de GIST du grêle, les saignements digestifs, souvent occultes, étaient également le symptôme le plus fréquent (41 %). Les complications, tel que l'occlusion ou la perforation avec hémopéritoine étaient plus représentées que pour les GIST gastriques [15].

D'autres signes cliniques peuvent être rencontrés [18] :

- une altération de l'état général
- une anémie ferriprive, liée à un saignement occulte
- des nausées et vomissements
- des troubles du transit (diarrhée ou constipation)
- une dysphagie, principalement dans le cadre de tumeurs cardiales ou œsophagiennes.
- un syndrome rectal
- un syndrome para-néoplasique (rare)

La taille de la tumeur joue un rôle important dans la survenue de symptômes : Dans le cas des tumeurs asymptomatiques, un diamètre moyen de 1,5 cm est retrouvé contre 6 cm pour les tumeurs symptomatiques [19].

3 - Particularités selon la localisation [20,21,22] :

- Œsophage :

Les tumeurs stromales œsophagiennes sont rares et souvent plus agressives. La symptomatologie principale est la dysphagie. Dans certains cas, une hémorragie digestive peut être révélatrice.

- Estomac :

Il s'agit de la localisation la plus fréquente. Les tumeurs stromales siègent préférentiellement au niveau du fundus [20]. Les deux symptômes principaux sont le saignement digestif et la douleur abdominale.

- Intestin grêle :

Les tumeurs stromales du grêle sont souvent révélées assez tardivement avec une taille moyenne plus importante et des métastases plus fréquentes au moment du diagnostic [20]. Elles apparaissent plus fréquemment au niveau du jéjunum, suivi de l'iléon puis du duodénum. Les principaux symptômes retrouvés sont : un saignement digestif, des douleurs abdominales atypiques, des troubles du transit, la palpation d'une masse abdominale ou encore une complication à type de perforation ou occlusion intestinale.

- Rectum et colon :

La localisation rectale est plus fréquente que celle du colon et peut se manifester par des proctalgies ou rectorragies.

- Mésentère ou épiploon :

Les tumeurs stromales du mésentère, de l'épiploon ou encore du rétropéritoine, même si elle restent rares, ne doivent pas être confondues avec des lésions secondaires dans le cadre d'une invasion péritonéale.

Ce sont typiquement des masses solitaires et les symptômes prédominants sont les douleurs abdominales et la palpation d'une masse abdominale.

Pour le cas de notre patient, la découverte de la tumeur s'est faite devant une symptomatologie de douleurs abdominales à type d'épigastralgies. Il n'y avait pas de saignements digestifs extériorisés et la tumeur était de localisation fundique. La taille tumorale était supérieure à 5 cm, en accord avec la taille moyenne de 6 cm des tumeurs symptomatiques.

B - Associations pathologiques :

La plupart des tumeurs stromales digestives sont sporadiques mais il existe quelques cas de maladies familiales. Les GIST peuvent être observées dans le contexte d'une triade de Carney ou d'une neurofibromatose type 1.

1 - Triade de Carney [18,23] :

Il s'agit d'une association lésionnelle rare avec environ 100 cas rapportés dans la littérature, identifiée pour la première fois par Carney en 1977.

D'étiologie incertaine, elle est caractérisée par l'association de plusieurs tumeurs :

- tumeurs stromales gastriques multiples
- chondrome pulmonaire
- paragangliome extra-surrénalien fonctionnel

La triade de Carney affecte préférentiellement les femmes et se caractérise au niveau de l'estomac par une maladie multifocale, nécessitant souvent de nombreuses interventions chirurgicales [13].

2 - Maladie de Von Recklinghausen ou neurofibromatose de type 1 :

C'est une maladie héréditaire à transmission autosomique dominante qui implique une anomalie sur le chromosome 17. Elle est assez fréquente avec une incidence de 1/3000 naissances [24]. Son évolution est lente et se caractérise par l'apparition progressive de taches pigmentaires, de tumeurs cutanées, de tumeurs des nerfs périphériques (neurofibromes) ou du système nerveux central (gliomes) et de malformations squelettiques.

Elle peut s'accompagner de manifestations digestives tel que des tumeurs stromales, des lésions du système nerveux digestif intrinsèque ou encore des tumeurs endocrines du duodénum [24]. Ces tumeurs stromales développées dans le cadre d'un neurofibromatose de type 1 ne présentent pas de mutation des gènes KIT et PDGFRA. Elles n'ont pas de particularité morphologique mais sont souvent multiples [7]. Ces tumeurs concernent 5 % des patients atteints de la maladie de Von Recklinghausen [24].

En pratique la découverte de tumeurs stromales digestives multiples doit faire rechercher une neurofibromatose chez le malade et sa famille [8].

3 - Tumeurs stromales gastro-intestinales de forme familiale :

Il existe de rares formes familiales de tumeurs stromales gastro-intestinales, le plus souvent liées à une mutation du gène KIT. Elles sont à suspecter notamment en cas de GIST multiples, chez un sujet de moins de 50 ans avec antécédent familial de tumeur stromale [7].

C - Evolution métastatique :

On considère actuellement que toutes les tumeurs stromales gastro-intestinales ont un certain potentiel de malignité et peuvent avoir une évolution métastatique [6,13]. Leur dissémination est principalement loco-régionale et donne des métastases hépatiques ou péritonéales. Les atteintes ganglionnaires et les métastases pulmonaires ou osseuses sont très rares [6].

L'évaluation de la malignité des tumeurs stromales se base sur des critères cliniques et anatomo-pathologiques (localisation, taille et index mitotique), permettant de les classer en terme de risque [7,13,25,26].

La découverte de métastases lors du diagnostic et le risque de malignité influence directement la prise en charge thérapeutique.

Dans notre observation, aucune métastase n'a été mise en évidence lors du diagnostic, mais les données cliniques et anatomo-pathologiques suggéraient un risque élevé de malignité. L'évolution de la maladie s'est traduite par plusieurs récives et une localisation secondaire péritonéale en 2015, huit ans après le diagnostic initial.

III - COMPLICATIONS :

A - Principales complications :

Les tumeurs stromales gastro-intestinales peuvent rester longtemps asymptomatiques ou présenter une symptomatologie non spécifique. Leur découverte et prise en charge se fait parfois dans un contexte d'urgence.

Une étude rétrospective portant sur 92 patients atteints de tumeurs stromales ayant été admis en urgence dans le cadre de complications entre 2005 et 2012 a permis de mettre en évidence que la complication la plus fréquente était l'hémorragie digestive (48,9 %). Les autres complications étaient l'obstruction intestinale (28,3 %), l'hémorragie intrapéritonéale (15,2 %) et la perforation tumorale associée à un tableau de péritonite (7,6 %) [27].

Il s'agissait d'une tumeur primitive pour 92,4 % des patients et la localisation grêlique apparaît être la plus à risque de complication.

1 - Hémorragie digestive :

L'hémorragie digestive est la complication la plus fréquente, principalement rencontrée dans le cas de tumeurs stromales gastriques. Cependant, la localisation gastrique étant de manière générale prédominante dans les tumeurs stromales, il apparaît que cette complication est proportionnellement plus fréquente dans les localisations duodénales [28].

Elle est le plus souvent retrouvée sous forme d'hématémèse et méléna (62,2 %), de méléna seul (28,9 %) ou de rectorragies (8,9 %) [27] et peut s'accompagner d'une anémie profonde, d'un retentissement hémodynamique ou d'un choc hémorragique dans les cas les plus graves, nécessitant parfois une prise en charge en réanimation.

Les tumeurs stromales pouvant parfois être très vascularisées, le mécanisme correspond généralement à une ulcération ou une rupture de la tumeur dans la lumière digestive [29].

En dehors de la prise en charge de l'état de choc si nécessaire, il existe deux principales options thérapeutiques [29,30,31,32,33] :

- L'hémostase par voie endoscopique permet si la tumeur est accessible, de caractériser l'origine du saignement et de réaliser un geste hémostatique qui laissera le temps de stabiliser le patient pour une intervention chirurgicale à visée curative ou lorsque celle-ci ne peut pas être envisagée. L'injection de sérum adrénaliné, les clips, la poudre hémostatique et l'électrocoagulation au plasma argon ont été utilisés dans plusieurs rapports de cas sans qu'aucune de ces techniques n'ait démontré sa supériorité en terme de résultat.
- La chirurgie exploratrice par laparotomie reste le traitement de choix dans les tumeurs stromales, permettant à la fois de réaliser une hémostase et une résection complète de la tumeur.

La réalisation d'une entéroscopie à double ballon permettant d'accéder à l'intestin grêle par voie endoscopique est également rapportée dans certains cas de tumeurs stromales grêliques [34].

L'embolisation par radiologie interventionnelle est également une alternative possible chez les patients non électifs au traitement chirurgical [27].

2 - Occlusion intestinale :

La majorité des tumeurs stromales étant observées au niveau de l'estomac, l'occlusion intestinale reste moins fréquente et dépend essentiellement de la taille de la tumeur.

Sa localisation la plus fréquente est l'intestin grêle mais elle peut également survenir au niveau colique ou pylorique.

Un cas de volumineuse tumeur stromale de l'estomac entraînant une occlusion par compression de l'angle colique gauche a d'ailleurs été rapporté dans la littérature [35].

Trois mécanismes peuvent être à l'origine de l'occlusion [27,36,37]:

- Une croissance de la lésion pouvant donner une occlusion directe de l'intestin, soit par compression de nature exophytique, soit plus rarement par obstruction endoluminale.
- Une invagination liée à la tumeur (figure 6).
- Un volvulus de l'intestin autour de la tumeur (principalement en cas de croissance extraluminale).

Un scanner abdominal est généralement recommandé, et la possibilité d'une tumeur stromale doit être envisagée lorsqu'une lésion solide de l'intestin grêle est identifiée [37].

Le traitement chirurgical repose sur la laparotomie mais la coelioscopie reste appropriée si les conditions le permettent, avec des résultats à court et à long terme semblables [38].



Figure 6 : Tumeur stromale de la partie terminale du jéjunum entraînant une invagination jéjuno-iléale [1].

3 - Hémorragie intrapéritonéale :

A l'image de l'hémorragie digestive, l'hémorragie intrapéritonéale, bien qu'elle soit plus rare, survient lors d'une rupture de la tumeur dans la cavité abdominale.

Les rapports de cas dans la littérature sont peu nombreux et concernent souvent des patients sous anticoagulants [39].

Le diagnostic de tumeur stromale est rarement évoqué lors de la survenue d'une hémorragie péritonéale et est généralement révélé par le scanner abdominal. Cependant, les résultats du scanner peuvent dans certains cas mimer d'autres pathologies et la tumeur peut parfois être petite et masquée par l'hémopéritoine [39].

Un cas de rupture de tumeur stromale gastrique avec hémopéritoine et dont le scanner suggérait initialement une rupture d'un angiome caverneux du foie a été rapporté [40].

Les principaux diagnostics différentiels des tumeurs stromales gastriques rompues concernent les saignements liés à d'autres pathologies tel que l'adénocarcinome gastrique ou l'ulcère perforé.

L'adénocarcinome gastrique a tendance à se manifester par une masse ou un épaissement de la muqueuse avec lymphadénopathie péri-gastrique, alors que dans les cas d'ulcère perforé aucune lésion muqueuse ou sous-muqueuse n'est observée. Une rupture d'anévrisme d'une artère gastrique peut également mimer une rupture de tumeur stromale gastrique, mais là encore aucune masse sous-jacente n'est identifiée [39,41].

Une analyse portant sur l'aspect échographique et scanographique de 6 cas de tumeurs stromales rompues conclut que la découverte d'une tumeur de nature hétérogène et d'aspect stratifié ou tournant sur elle même, associée à un hémopéritoine, doit faire suspecter une tumeur stromale rompue [42].

La réalisation d'une écho-endoscopie peut également aider au diagnostic.

Selon l'urgence, le traitement repose sur une chirurgie d'hémostase par laparotomie permettant à la fois une hémostase et une résection de la tumeur.

L'hémorragie intrapéritonéale, comme dans tous les cas de tumeur stromale rompue expose à un risque de récurrence ou de métastases accru [7], et une toilette péritonéale large doit être réalisée.

Une attention particulière est à accorder aux patients sous traitement par imatinib. Celui-ci expose en effet à un risque supérieur d'hémorragie digestive ou intrapéritonéale, principalement en raison de la régression rapide de la tumeur [43].

Concernant notre patient, l'hémorragie intra-péritonéale est survenue cinq jours après la découverte de la tumeur. Monsieur G. n'était pas sous anti-coagulant mais bénéficiait d'un traitement antiagrégant plaquettaire.

L'examen scannographique avait été réalisé quelques jours plus tôt et n'a pas été renouvelé au moment de la prise en charge de la complication. Celui-ci mettait en évidence une tumeur de nature hétérogène, associée à un épanchement intrapéritonéal pelvien et péri-splénique de faible abondance.

Devant la présence de signes de choc, la prise en charge a consisté en une stabilisation hémodynamique suivie de la réalisation d'une chirurgie d'hémostase en urgence par laparotomie, ayant permis à la fois d'arrêter le saignement et de pratiquer une exérèse complète de la tumeur.

L'intervention chirurgicale retrouvait bien une rupture tumorale avec présence de fragments tumoraux importants. Dans notre cas, la rupture siégeait au ras de la rate et il a été nécessaire de pratiquer une splénectomie d'hémostase. Une large toilette péritonéale a également été effectuée.

En raison de la rupture tumorale à l'origine de la complication, monsieur G. était exposé à un risque élevé de récurrence ou de métastases.

4 - Perforation tumorale et péritonite :

Une rupture ou perforation de la paroi digestive liée à la tumeur peut parfois survenir et entraîner un tableau de péritonite avec pneumopéritoine.

Cette complication peut être observée à tous les étages du tube digestif, mais semble avoir lieu plus fréquemment au niveau de l'intestin grêle et notamment du jéjunum [44].

Les étiologies de pneumopéritoine évoquées en première intention étant généralement un ulcère gastro-duodéal ou une diverticulite sigmoïdienne perforée, le scanner abdominal est un outil très utile au diagnostic, permettant de localiser la tumeur et d'orienter la stratégie chirurgicale [45].

Sur 22 cas répertoriés, 19 péritonites généralisées ont été décrites et 3 correspondaient à un abcès localisé au niveau du site de la perforation. La plupart des auteurs ont rapporté de bonnes suites opératoires et il n'y a eu qu'un seul cas de décès post-opératoire lié à un choc septique [44].

Cependant en raison de la rupture/perforation spontanée de la tumeur et à la dissémination péritonéale, le risque de récurrence ou de développement de métastases après traitement chirurgical est élevé et évalué à environ 50%, réduisant significativement la survie à 5 ans [44,46].

B - Localisations à risque :

Toutes complications confondues, le développement d'une tumeur stromale au niveau de l'intestin grêle semble présenter un risque plus élevé. Ceci peut être expliqué par le caractère moins accessible en endoscopie et souvent asymptomatique de la tumeur.

Cependant, les tumeurs stromales de localisation gastrique étant beaucoup plus fréquente, des complications y sont également retrouvées.

C - Pronostic :

Selon les données de la littérature, aucune relation entre les critères histologiques de malignité et la survenue d'une complication n'a été mise en évidence [42].

Les complications liées à une rupture tumorale tel que l'hémorragie intrapéritonéale ou la perforation avec péritonite entraînant une potentielle dissémination sont responsables d'un risque de récurrence ou de métastases beaucoup plus important. Les tumeurs stromales révélées par ce type de complications doivent être considérées comme ayant un potentiel de malignité élevé malgré les classifications histo-pronostiques (NIH ou AFIP) et justifient un traitement adjuvant par imatinib [7,27,44,47,48].

L'hémorragie intrapéritonéale, liée à la rupture tumorale présentée par notre patient, suggérerait un potentiel élevé de malignité, en dépit de l'évaluation histo-pronostique du risque.

IV - DIAGNOSTIC PARACLINIQUE :

Les examens utiles pour le diagnostic de tumeur stromale dépendent de la présentation clinique et de la localisation de la tumeur.

Les principaux examens utilisés permettant une évaluation paraclinique sont la tomodensitométrie, l'échographie, l'endoscopie digestive et l'échoendoscopie.

Ces examens permettent d'orienter le diagnostic mais également de faire un bilan local et locorégional afin d'évaluer les possibilités chirurgicales, ou encore de guider d'éventuelles biopsies [49].

Cependant le diagnostic de certitude est établi par l'étude anatomo-pathologique.

A – Biologie :

Le bilan biologique reste généralement peu contributif.

Une anémie, en rapport avec un saignement parfois occulte, peut être un signe d'appel.

Une cytolyse hépatique ou une cholestase peuvent être retrouvés en cas de lésions secondaires hépatiques.

Un syndrome inflammatoire biologique peut parfois être observé.

Il n'existe pas de marqueurs tumoraux spécifiques [50].

B – Examens d'imagerie :

1 - L'échographie abdominale :

L'échographie abdominale reste principalement un examen de débrouillage, utilisé en première intention lors de douleurs ou de la perception d'une masse abdominale [49]. Elle permet de préciser les dimensions de la tumeur, son siège, ses contours, mais la détermination de son origine n'est pas toujours possible [51].

En échographie, les tumeurs stromales apparaissent généralement comme des masses hypoéchogènes, hétérogènes, à contours bien limités. Des zones hypo ou anéchogènes correspondant à de la nécrose ou encore hyperéchogènes en cas de communication avec la lumière du tube digestif peuvent être observées. Des métastases hépatiques ou un épanchement intra-péritonéal peuvent également être détectés [49].

L'apport de l'échographie se limite donc à la confirmation du syndrome tumoral, et permet surtout de faire un bilan d'extension local et régional.

2 - La Tomodensitométrie (TDM) :

La tomodensitométrie (ou scanner) abdomino-pelvienne est considérée comme la méthode d'imagerie de référence pour le diagnostic, le bilan d'extension, l'évaluation des possibilités chirurgicales et le suivi thérapeutique des tumeurs stromales gastro-intestinales [49,52]. Elle est souvent associée à une étude de l'étage thoracique.

Elle est réalisée avant puis après injection de produit de contraste, aux temps artériel et portal. Une opacification digestive par voie haute ou basse peut être effectuée, permettant une meilleure analyse de la tumeur [53]. Il est également possible de réaliser un entéroscanner permettant de mieux explorer une lésion grêlique.

Les tumeurs stromales se présentent la plupart du temps en tomodensitométrie comme des masses à développement exoluminal, parfois en forme de « sablier », ou plus rarement à développement endoluminal (figures 7 et 8).

Elles ont des limites nettes et une densité tissulaire souvent hétérogène en raison de remaniements nécrotiques ou hémorragiques, notamment lorsque la taille de la tumeur est importante [49].

Une ulcération de la muqueuse créant une communication avec la lumière digestive est possible, et se traduit par le passage du produit de contraste oral dans la tumeur ou par la présence de bulles de gaz [53].

L'injection de produit de contraste permet habituellement d'observer un rehaussement hétérogène ou périphérique avec un centre hypodense. Un rehaussement homogène peut être observé dans le cas de tumeurs de petite taille [51,54].

La tomodensitométrie abdomino-pelvienne permet également de mettre en évidence un éventuel envahissement des organes de voisinage ou la présence de métastases.

La réalisation de biopsies transpariétales, que ce soit sous échographie ou scanner, sont à éviter en raison du risque de dissémination péritonéale. Lorsqu'elles sont nécessaires, principalement pour les tumeurs non éligibles à un traitement chirurgical, la voie endoscopique ou écho-endoscopique est à privilégier.

Dans le cas de notre patient, le scanner a permis la découverte initiale de la tumeur, qui apparaissait comme une masse hypodense, hypovasculaire, à composante hétérogène. Cet examen a également été utile à la surveillance et la détection des récurrences ou localisations secondaires.

3 - L'Imagerie par résonance magnétique (IRM) :

L'IRM abdominale avec injection de produit de contraste constitue une bonne alternative au scanner et évite l'irradiation mais reste peu utilisée en pratique courante.

Elle est principalement utilisée pour le bilan local pré-chirurgical des lésions pelviennes, permettant une analyse des rapports entre la lésion et les structures tissulaires.

Elle a également une place dans la recherche et la caractérisation des métastases hépatiques de tumeur stromale [49].

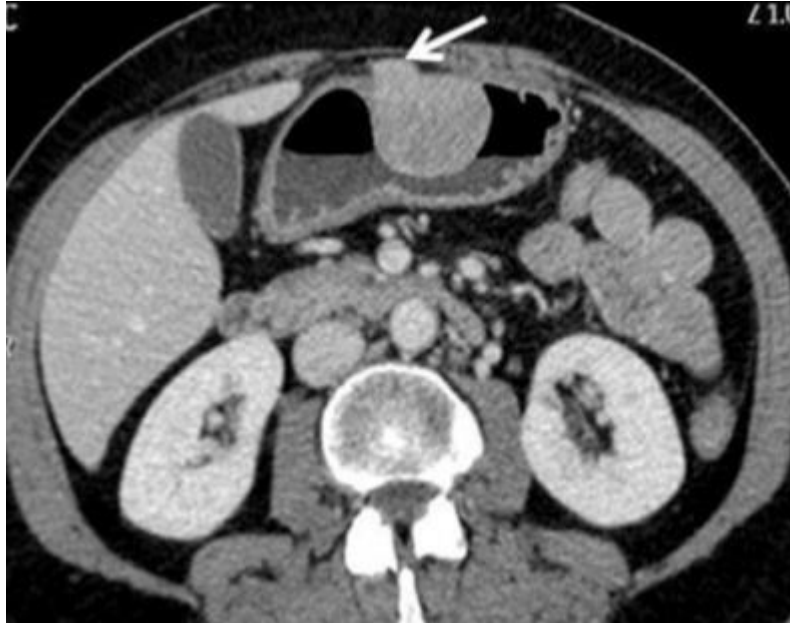


Figure 7 : TDM d'une tumeur stromale gastrique de développement intra-luminal, d'aspect plutôt homogène, avec signes évidents d'infiltration de la séreuse et du tissu péritonéal adjacent [52].

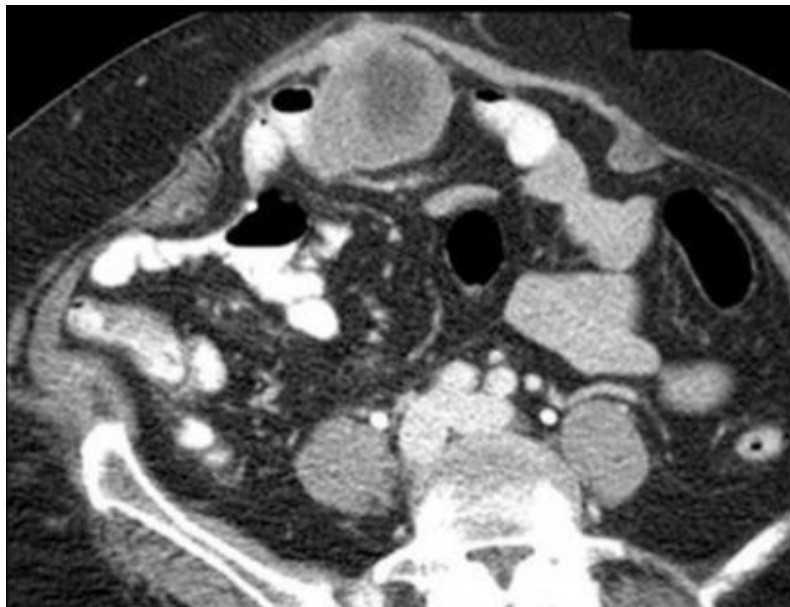


Figure 8 : TDM d'une tumeur stromale iléale à croissance exophytique, avec centre nécrotique et tissu périphérique dense, comprimant les anses intestinales adjacentes. La paroi abdominale antérieure est infiltrée [52].

4 - La Tomographie par émission de positons (TEP) :

La tomographie par émission de positons (ou TEP-scanner) est un examen principalement utile dans l'évaluation de la réponse au traitement médical par imatinib ainsi que dans l'étude et le suivi des métastases [52].

Il s'agit d'une technique d'imagerie médicale nucléaire non invasive permettant de mesurer l'activité métabolique après injection intraveineuse d'un traceur radioactif, le plus souvent le 18 FluoroDéoxyGlucose (18-FDG). La fixation tissulaire du FDG est quantifiée en SUV (standard uptake value).

Cet examen peut être indiqué lors du bilan préthérapeutique lorsqu'il est prévu d'évaluer précocement l'efficacité d'un traitement par imatinib. La TEP permet en effet d'observer une réponse dès le 8^e jour de traitement [55].

La TEP peut être aussi utile en cas de problèmes d'interprétation de la tomодensitométrie tels que des images équivoques suspectes de métastases ou lorsqu'il existe un doute entre lésion active et cicatricielle [55,56].

En dehors de ces cas, la réalisation d'une TEP systématique n'est pas recommandée chez les patients ayant une GIST localisée [56].

Dans notre cas, monsieur G. a bénéficié d'une tomographie par émission de positons dans le cadre de la confirmation d'une récurrence locale ainsi que pour la recherche de localisations secondaires.

C – Explorations digestives :

1 - L'endoscopie :

Les tumeurs stromales sont plus fréquentes au niveau gastrique (60 à 70 %) et lorsqu'elles sont symptomatiques s'expriment principalement par un saignement gastro-intestinal. De ce fait, elles sont souvent découvertes lors d'une endoscopie digestive haute. Lorsqu'elles sont asymptomatiques, leur découverte en endoscopie peut être fortuite [6]. Selon la localisation, la fibroscopie oesogastroduodénale, la rectoscopie ou la coloscopie peuvent être contributifs. En cas de tumeur grêlique, l'entéroscopie ou la vidéo-capsule peuvent être utilisés [6].

L'aspect endoscopique des tumeurs stromales est celui d'un nodule régulier, d'allure sous-muqueuse, recouvert d'une muqueuse normale. Il n'est pas spécifique et peut correspondre à d'autres tumeurs sous-muqueuses [12]. La muqueuse peut être ombiliquée ou ulcérée, notamment dans les cas se révélant par un saignement digestif (Figure 9) [52].

Les tumeurs stromales endophytiques prennent facilement la forme d'une masse bombante dans la lumière intestinale, qui peut être mobile ou d'apparence polypoïde [52]. Lorsqu'elles se développent dans l'épaisseur de la paroi ou vers l'extérieur, celle-ci peut être normale, apparaître simplement rigidifiée ou encore présenter une voussure, posant le problème d'un diagnostic différentiel avec une compression extrinsèque [57].

Des biopsies peuvent être réalisées mais sont souvent négatives en raison de la profondeur de la tumeur dans la musculature [12]. La confirmation du diagnostic se fait dans la majorité des cas sur l'analyse de la pièce opératoire.

Une fibroscopie digestive haute a été réalisée à plusieurs reprises chez notre patient, permettant une confirmation visuelle de la tumeur lors du diagnostic initial et des récurrences. Celle-ci apparaissait comme une lésion bien arrondie, lisse, sous-muqueuse, présentant un aspect « en raquette » ou « en battant de cloche ».

Cet examen a également permis, devant une modification de la zone cicatricielle de l'estomac, de suspecter précocement une récurrence. Le scanner abdominal ne montrant aucune anomalie à ce moment-là.

Aucune des biopsies réalisées lors des endoscopies digestives n'a été contributive. Celles-ci étant la plupart du temps trop superficielles, la sous-muqueuse n'a pas pu être analysée.

2 - L'écho-endoscopie :

L'écho-endoscopie est un bon examen pour caractériser les lésions sous-muqueuses œsogastroduodénales ou rectales quand elles sont de taille modérée. Elle permet d'éliminer une compression extrinsèque, pouvant mimer une tumeur sous muqueuse en endoscopie [12].

L'aspect écho-endoscopique peut également permettre un diagnostic présomptif de tumeur stromale et correspond typiquement à une lésion hypoéchogène, souvent homogène, ovalaire, bien limitée, se développant à partir de la musculuse (quatrième couche hypoéchogène) (Figure 10) [6,12].

Cependant, les tumeurs volumineuses ou à croissance exophytique sont plus volontiers hétérogènes et leur développement à partir de la musculuse est parfois difficile à préciser.

Une ponction-biopsie sous écho-endoscopie peut permettre d'apporter une confirmation diagnostique mais reste principalement indiquée dans les cas où la prise en charge chirurgicale est discutée (doute diagnostique, risque chirurgical élevé ou tumeur non résécable) [58]. De plus, elle ne permet pas l'analyse histopronostique du risque de malignité par le calcul de l'index mitotique [52].

Une écho-endoscopie a été réalisée à plusieurs reprises chez notre patient, notamment lors des récurrences, permettant de caractériser la lésion.

Lors de la première récurrence, en juin 2009, elle retrouvait une lésion arrondie, incluse dans la paroi gastrique, avec quelques zones intra-tumorales hypo-échogènes.

En septembre 2014, l'écho-endoscopie a permis d'apporter des précisions sur une nouvelle récurrence. La lésion était de développement extra-luminal et n'était pas visible de manière directe en fibroscopie digestive haute. Les biopsies réalisées sont revenues négatives.

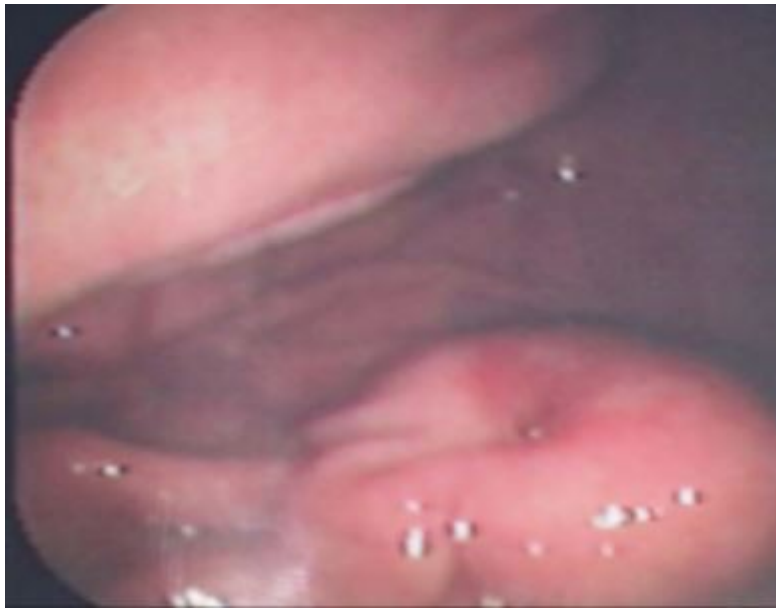


Figure 9 : Image endoscopique d'une tumeur stromale gastrique ombiliquée avec ulcération superficielle [27].



Figure 10 : Echo-endoscopie d'une lésion sous-muqueuse, hypoéchogène, se développant à partir de la musculuse, évocatrice de tumeur stromale.

V - ETUDE ANATOMOPATHOLOGIQUE :

Le diagnostic de tumeur stromale repose principalement sur une analyse histologique associée à des techniques d'immunohistochimie.

L'étude anatomopathologique de la tumeur permet également d'évaluer le potentiel évolutif et de malignité d'une tumeur stromale, ainsi que d'orienter la prise en charge thérapeutique.

A - Macroscopie :

Sur le plan anatomopathologique, les GIST se développent dans l'épaisseur de la paroi digestive à partir de la couche musculieuse. Leur croissance est fréquemment exophytique (vers la cavité abdominale) mais elle peut être endophytique (vers la lumière digestive) ou encore mixte, prenant alors un aspect en « iceberg » ou « sablier » (figure 11) [8].

Leur taille varie de quelques millimètres à parfois 40 centimètres et dépend du site digestif. Les tumeurs colo-rectales sont généralement plus petites que celles de l'intestin grêle ou de l'estomac [8].

La taille tumorale est considérée comme un facteur pronostique majeur et permet en association avec d'autres critères, une estimation du risque de malignité [22].

La plupart des GIST sont bien limitées, arrondies ou ovoïdes, à surface lisse ou parfois bosselée. Elles ne sont pas encapsulées et présentent un aspect encéphaloïde à la coupe avec une coloration blanchâtre, une consistance ferme et un réseau vasculaire distinct. Elles peuvent comporter des remaniements hémorragiques, nécrotiques ou kystiques, notamment lorsqu'elles sont volumineuses (figure 12) [8,59].

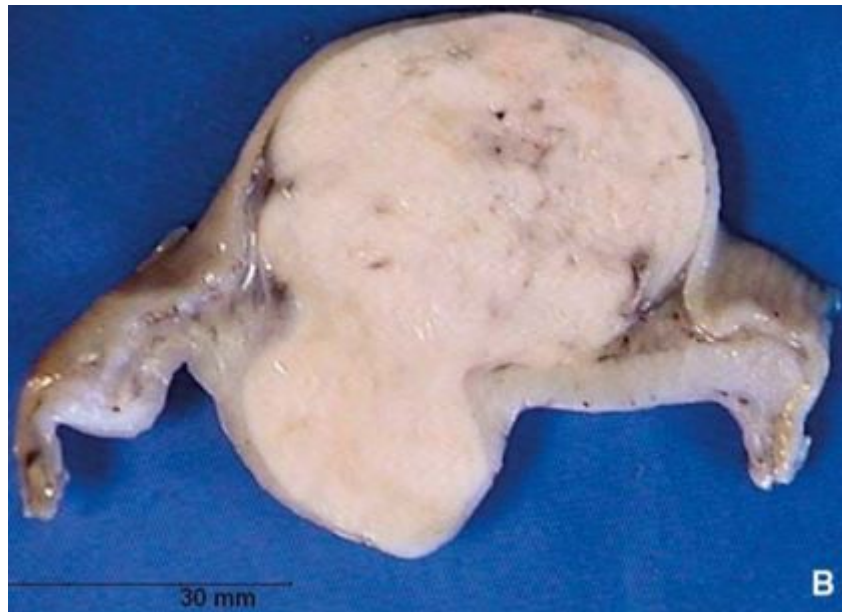


Figure 11 : Aspect macroscopique d'une tumeur stromale gastrique : Tumeur en « sablier », blanchâtre et homogène développée aux dépens de la musculature et refoulant la muqueuse [6].



Figure 12 : Section d'une tumeur stromale gastrique, principalement extra-luminale (après fixation au formol) [52].

B - Microscopie optique :

Microscopiquement, il existe 3 catégories principales de GIST [6,52,60,61] :

- le type à cellules fusiformes. Il représente 70 à 80 % des GIST.
- le type épithélioïde représente 20 à 30 %.
- le type mixte représente moins de 10 %.

Le type à cellules fusiformes est constitué de cellules fusiformes uniformes avec un cytoplasme éosinophile souvent fibrillaire et un noyau ovoïde, régulier, à chromatine souvent vésiculaire. Les cellules sont arrangées en courts faisceaux enchevêtrés ou tourbillonnants (figure 13) [6,61].

Le type épithélioïde est constitué de cellules arrondies avec un cytoplasme d'aspect éosinophile ou clair et un noyau ovoïde ou rond à chromatine vésiculaire. Les cellules tumorales ont souvent tendance à avoir un arrangement imbriqué (figure 14).

Le type mixte correspond à une association de cellules fusiformes et de type épithélioïde, soit en zones bien distinctes, soit de manière entremêlée (figure 15).

Dans 10 à 20 % des cas (type fusiforme et épithélioïde) on peut observer des structures fibrillaires très éosinophiles appelées fibres skénoïdes correspondant à des globules de collagène intracellulaire [61].

L' étude histologique permet également d'évaluer le potentiel évolutif de la tumeur en précisant le caractère sain ou infiltré des marges de résection, l'envahissement de la muqueuse, la présence ou non de nécrose, la densité cellulaire et l'activité mitotique.

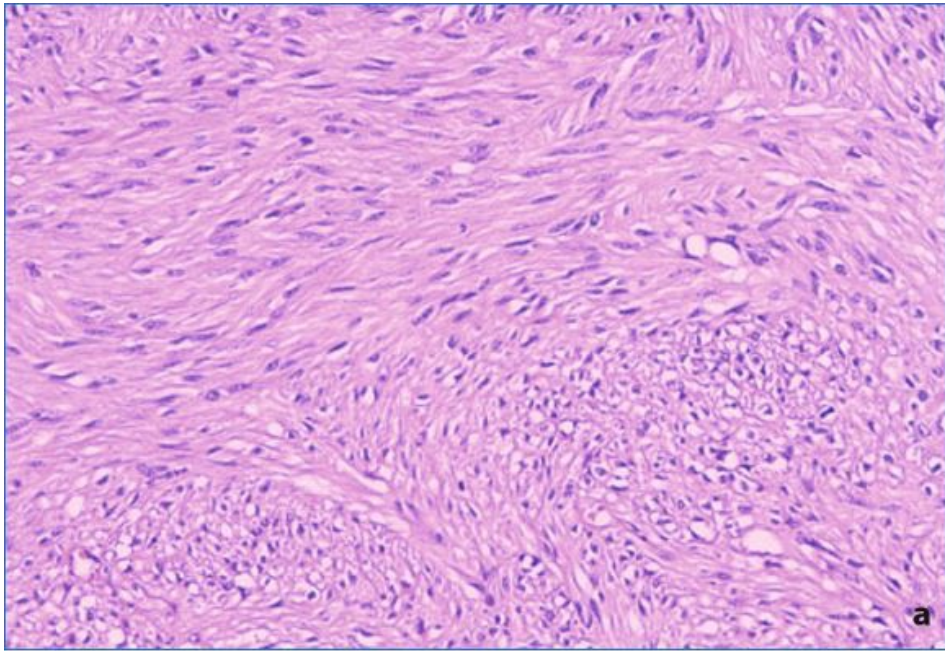


Figure 13 : type à cellules fusiformes [52].

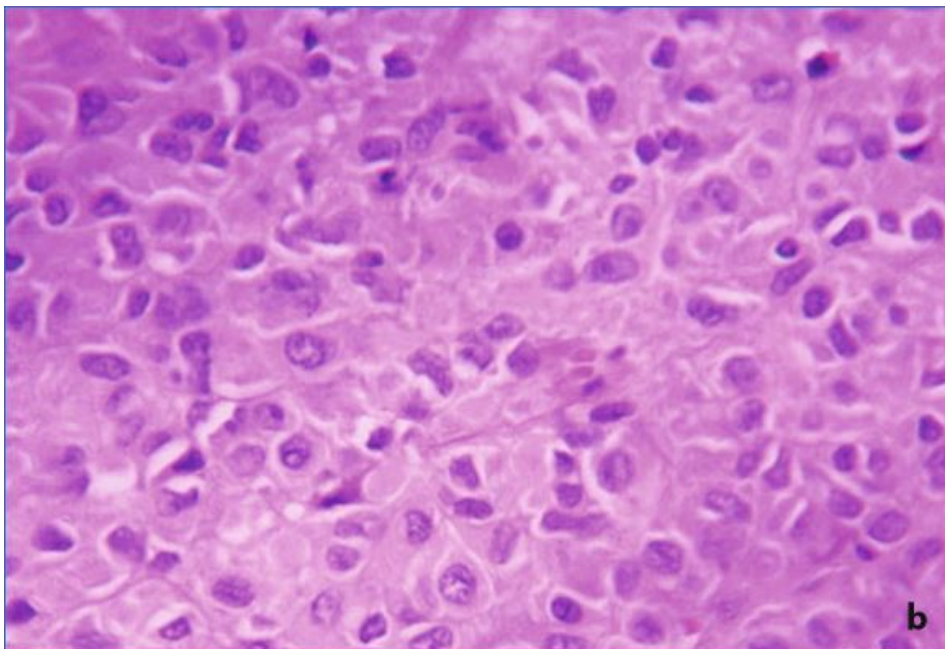


Figure 14 : type épithélioïde [52].

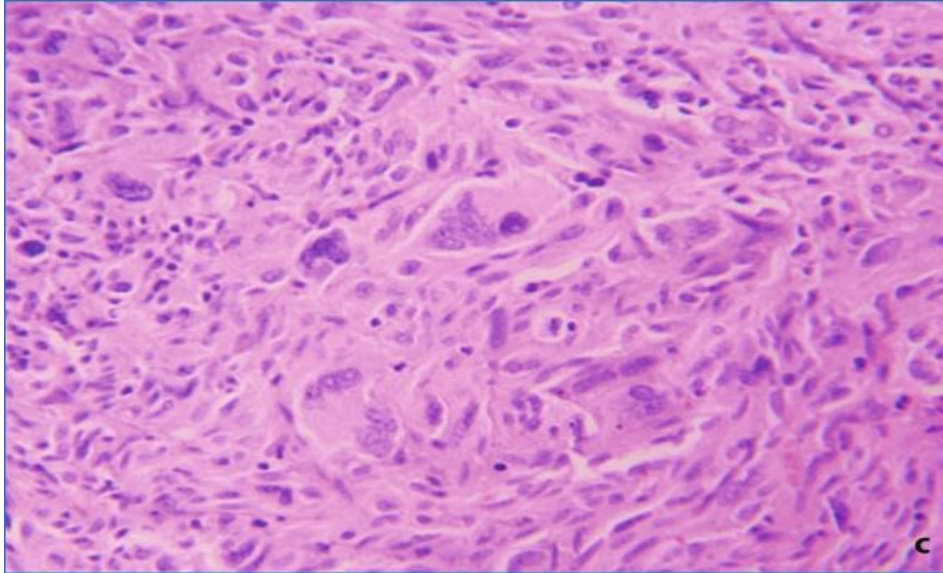


Figure 15 : Type mixte [52].

L'analyse anatomo-pathologique de la tumeur stromale de notre patient décrivait une prolifération tumorale d'architecture fusiforme, organisée en courts faisceaux enchevêtrés, avec des noyaux oblongs à chromatine légèrement irrégulière. Des zones de remaniement oedémateux ainsi que des plages de nécrose étaient également retrouvées.

C - Immuno-histochimie :

Même si le diagnostic de GIST peut être suspecté sur la morphologie de la lésion en histologie standard, l'étude immunohistochimique permet de le confirmer et d'éliminer d'autres tumeurs (tel que les léiomyomes, schwannomes,...) pouvant être confondues histologiquement avec les tumeurs stromales.

Le marqueur de référence est la protéine KIT (CD117), positive dans 95 % des GIST.

D'autres marqueurs sont également recommandés dans le but d'étayer le diagnostic, notamment en cas de négativité : DOG-1, CD34, desmine, h-caldesmone, protéine S100 [7].

1 - Le CD 117 :

Le CD117, également connu sous le nom de protéine KIT ou encore c-Kit, est maintenant reconnu comme marqueur de référence dans la confirmation du diagnostic, présent dans 95 % des GIST [7].

Le gène KIT est situé sur le bras long du chromosome 4. Il code pour un récepteur transmembranaire d'un poids moléculaire de 145 kD ayant une activité interne de type tyrosine kinase. Un facteur de croissance des cellules souches nommé SCF (Stem Cell Factor) agit comme ligand, et lorsqu'il est lié conduit à l'activation de molécules de transduction du signal qui régulent la division cellulaire, la transcription de gènes, la différenciation cellulaire et l'apoptose [62].

Dans les GIST, le gène KIT est le siège de mutations responsables d'une activation spontanée de la protéine KIT indépendamment de sa liaison avec son ligand spécifique. Ce mécanisme induit une prolifération cellulaire incontrôlée et l'inhibition de la mort programmée des cellules par apoptose [63].

Ce marqueur n'est pas spécifique des GIST et différentes cellules normales expriment la protéine KIT (mélanocytes, mastocytes, cellules germinales, érythrocytes), mais les seules cellules positives dans la paroi digestive sont les rares mastocytes et les cellules de Cajal [64]. D'autres tumeurs peuvent exprimer la protéine KIT tel que les mélanomes (et notamment ses métastases), les angiosarcomes, les sarcomes d'Ewing, les neuroblastomes, les sarcomes myéloïdes, les séminomes ou le carcinome pulmonaire à petites cellules [13]. Il est donc important d'interpréter la positivité du CD117 en tenant compte des critères cliniques, macroscopiques et histologiques de la tumeur.

Le marquage positif est habituellement cytoplasmique, intense et diffus avec un renforcement membranaire, concernant l'ensemble des cellules tumorales (figure 16). Dans certains cas, le marquage cytoplasmique peut être en grains périnucléaires (« dot-like » ou de « type golgien ») (figure 17) [6,52]. L'intensité de ce marquage et son caractère hétérogène ne semblent pas avoir de signification pronostique [65].

Les GIST négatives au CD117 sont plus fréquemment retrouvées dans le cas des mutations du gène PDGFRA [66] et le diagnostic formel pourra être établi par la recherche de mutations des gènes KIT et PDGFRA.

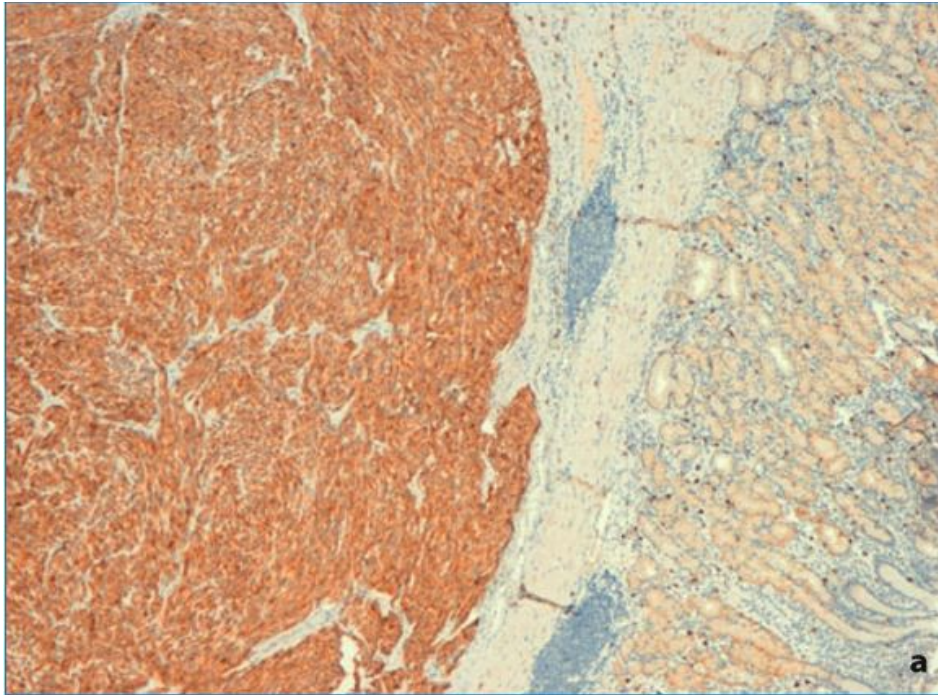


Figure 16 : Marquage cytoplasmique intense pour le CD117 sur des cellules de type fusiforme [52].

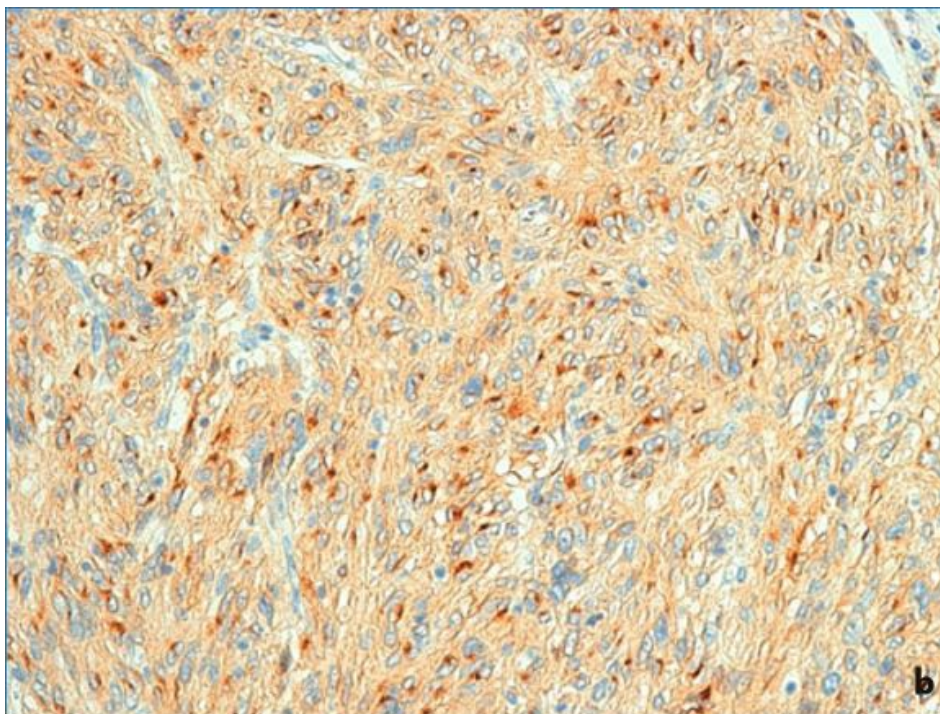


Figure 17 : Marquage de type « dot-like » pour le CD117 [52].

2 - Le CD 34 :

La protéine CD34 a été l'un des premiers marqueurs diagnostiques des GIST. Sa sensibilité est inférieure à celle du CD117 [67].

C'est une glycoprotéine transmembranaire normalement exprimée par les progéniteurs des cellules hématopoïétiques, les cellules endothéliales, certaines cellules fibroblastiques du derme ainsi que certaines cellules interstitielles de Cajal [64].

Le CD34 est positif dans environ 60 à 70% des GIST [6].

La positivité du CD34 dépend également de la localisation tumorale. En effet, elle est fréquemment retrouvé dans les GIST gastriques, oesophagiennes et rectales mais est positive dans seulement 50 % des GIST de l'intestin grêle [13].

Un marquage combiné du CD117 et du CD34 permet d'établir le diagnostic des GIST de manière plus précise.

3 - Le DOG-1 :

Le DOG-1 est un marqueur de découverte récente correspondant à une protéine de canaux chlorure [52]. Il est très sensible et spécifique pour le diagnostic des GIST et présent dans plus de 95 % des cas, indépendamment du type de mutation (KIT ou PDGFRA) [68].

Dans une étude portant sur 1168 GIST, une négativité à la fois pour le DOG-1 et le CD117 était observé dans seulement 2,6 % des cas [69]. Le DOG-1 a ainsi permis la confirmation du diagnostic dans environ 30 % des cas où le CD117 était négatif.

Il constitue donc en association avec le CD117 un excellent marqueur diagnostique des GIST et il est possible qu'il finisse par supplanter le CD117 comme marqueur de référence [7,52].

4 - Autres marqueurs :

D'autres marqueurs moins indispensables peuvent permettre d'étayer le diagnostic de GIST ou d'orienter vers un diagnostic différentiel.

L'actine musculaire lisse :

L'actine musculaire lisse est un marqueur des cellules musculaires lisses qui est exprimé dans 30 à 40 % des GIST.

La positivité est plus fréquente pour les tumeurs stromales de l'intestin grêle [6,22].

Son expression est souvent corrélée à celle du CD34 [6].

Le marquage de l'actine musculaire lisse peut permettre dans certains cas d'étayer le diagnostic de GIST.

La desmine :

La desmine est un filament intermédiaire, exprimé par les cellules musculaires lisses, les cellules musculaires striées et les cellules myocardiques. Elle est exprimée dans moins de 5 % des GIST et sa positivité est focale.

Un diagnostic différentiel des GIST est à envisager lorsque la desmine est fortement exprimée par les cellules tumorales [6,22].

La h-caldesmone :

La h-caldesmone est une protéine associée à l'actine qui est retrouvée dans 80 % des cas. Elle est fortement exprimée par les tumeurs musculaires lisses (léiomyomes et léiomyosarcomes) [6].

L'association d'une forte positivité de la h-caldesmone, de l'actine musculaire lisse et de la desmine oriente vers un diagnostic de tumeur musculaire lisse et doit faire reconsidérer le diagnostic de GIST (tableau 3).

La protéine S-100 :

Environ 5 % des GIST expriment la protéine S-100 (PS-100) de manière focale. Il s'agit d'une protéine de cellules nerveuses [59]. Son expression peut être cytoplasmique ou nucléaire mais sa positivité reste de faible intensité. Lorsque le marquage est intense et diffus, le diagnostic de GIST doit être reconsidéré et il convient notamment d'évoquer un schwannome ou une métastase de mélanome malin [6,22].

	CD117	CD34	Actine musculaire lisse	Desmine	PS-100
Tumeur stromale	+	+ (60 - 70 %)	+ (30 - 40 %)	Rare (< 5 %)	+ (5 %)
Tumeur musculaire lisse (Léiomyome)	–	+ (10 - 15 %)	+	+	Rare
Schwannome	–	+ (habituellement)	–	–	+

Tableau 3 : Profil immunohistochimique des principales tumeurs à cellules fusiformes rencontrées dans le tractus digestif [60].

D – Biologie moléculaire :

Les GIST sont caractérisées par la présence de mutations intéressant les gènes KIT et PDGFRA (Platelet-Derived Growth Factor Receptor Alpha) présents sur le chromosome 4. Ces gènes codent pour des protéines appartenant à la famille des récepteurs trans-membranaires tyrosine kinase essentiellement constituée de récepteurs pour des facteurs de croissance.

Les mutations des gènes KIT ou PDGFRA sont responsables d'une surexpression et d'une activation du récepteur indépendamment de la liaison à son ligand.

Les mutations de ces deux gènes sont exclusives l'une de l'autre [6,70].

Dans 80 à 85 % des cas il s'agit d'une mutation du gène KIT, alors que le gène PDGFRA est concerné dans environ 8 % des GIST. [70]

Au niveau du gène KIT, les mutations les plus fréquentes siègent au niveau de l'exon 11 (66,1% des GIST) qui code pour le domaine juxtamembranaire du récepteur. Des mutations de l'exon 9 sont retrouvées dans 13 % des cas et de manière plus fréquente dans les localisations intestinales. Les exons 13 et 17 du gène KIT sont plus rarement touchés (respectivement 1,2 % et 0,6 %) [70].

Les mutations du gène PDGFRA sont principalement retrouvées au niveau de l'exon 18 (6 % des GIST) et de l'exon 12 (1,5 %) [70] et environ 80 % des tumeurs stromales négatives pour le marquage au CD117 présentent une mutation de ce gène [13].

Pour environ 10 à 15 % des tumeurs stromales (« wild-type » GIST), aucune mutation des gènes KIT ou PDGFRA n'est identifiée [7]. Ces GIST sont fréquemment retrouvées dans les formes familiales et la neurofibromatose de type I, et correspondent à un groupe hétérogène où d'autres anomalies moléculaires sont souvent retrouvées. Ces GIST « wild-type », différentes sur le plan clinique, moléculaire et pronostique ne répondent pas aux mêmes traitements et sont considérées comme une entité pathologique à part [71].

Le génotypage des GIST est actuellement recommandé à l'exception des GIST à très faible risque de récurrence[7].

Il permet non seulement de confirmer le diagnostic dans les cas où l'histologie est atypique ou lorsque l'immunohistochimie n'est pas contributive, mais a également un intérêt pronostique et d'orientation thérapeutique. Le type de mutation a en effet une influence sur le pronostic du patient et l'efficacité du traitement en situation adjuvante et métastatique [7].

Concernant notre patient, l'étude immunohistochimique de la tumeur retrouvait un marquage net et diffus vis-à-vis du CD117 et du CD34. Le marquage de l'actine musculaire lisse était inconstant et de faible intensité, et celui de la protéine S-100 était négatif. Le marqueur DOG-1 n'a pas été utilisé.

Le génotypage de la tumeur retrouvait une mutation de l'exon 11 du gène KIT.

VI - FACTEURS PRONOSTIQUES :

Le caractère bénin ou malin des tumeurs stromales gastro-intestinales est difficile à évaluer. Seule l'existence de métastases ou une invasion des organes de voisinage lors du diagnostic permet d'affirmer la malignité de la lésion [8].

En effet, toutes les tumeurs stromales, même de petite taille et de très faible malignité, peuvent récidiver tardivement [20].

Le consensus actuel est de considérer toutes les GIST comme ayant un potentiel de malignité [6].

Plusieurs critères et classifications ont été établis pour permettre d'évaluer la probabilité de récurrence ou de métastases, notamment après résection chirurgicale. Elles se basent principalement sur des facteurs anatomo-pathologiques que sont la taille tumorale et l'index mitotique [13,25,60,72].

Aucun de ces critères n'offre une différenciation parfaite entre tumeurs stromales malignes et bénignes mais permet de les classer en terme de risque.

A - Facteurs cliniques :

1 - Le sexe :

Le sexe du patient ne semble pas avoir d'impact sur le pronostic dans les analyses multivariées [73]. Cependant, certaines études rétrospectives retrouvent un taux de survie plus faible chez les patients de sexe masculin [74,75,76,77].

2 - L'âge :

D'après certaines études, un âge jeune au moment du diagnostic serait un facteur de bon pronostic. La probabilité de survie à 5 ans serait moins bonne chez les patients ayant un âge avancé (figure 18) [65,78,79].

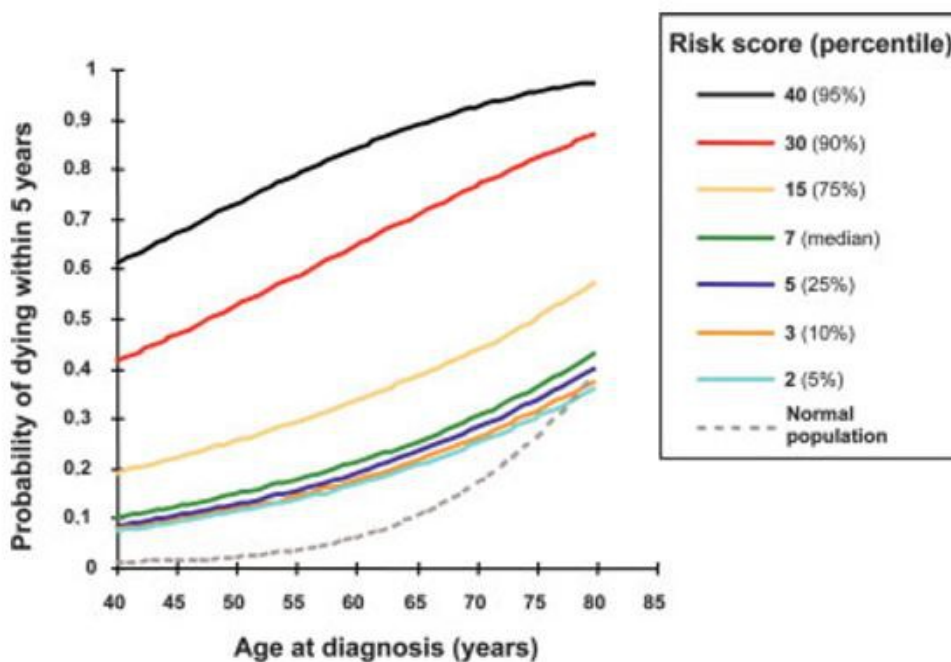


Figure 18 : Probabilité de décès dans les 5 ans en fonction de l'âge et du score de risque (taille de la tumeur et KI-67) [65].

3 - La localisation de la tumeur :

Le siège de la tumeur est un facteur pronostique non négligeable. En effet, les tumeurs stromales gastriques ont une meilleure évolution et un risque de récurrence plus faible que les autres localisations, pour une taille et un index mitotique identiques. Les localisations œsophagiennes, duodénales et rectales ont globalement un pronostic plus défavorable [13,26,65,72,73,75,77,78].

On estime qu'en moyenne 20 à 30 % des tumeurs stromales gastriques sont malignes, contre 40 à 50 % concernant les autres localisations [8].

L'âge de 73 ans lors du diagnostic et le sexe masculin de notre patient seraient des facteurs en faveur d'un moins bon pronostic. La localisation gastrique de la tumeur était par contre un critère de bon pronostic.

B - Facteurs anatomo-pathologiques :

1 - La taille tumorale :

La taille de la tumeur dans son plus grand diamètre constitue un facteur pronostique important (figure 19). Une taille de tumeur supérieure à 5 cm est en règle générale considérée comme un facteur péjoratif. Cependant, des tumeurs de plus petite taille peuvent se révéler métastatiques [13,14,26,60,72,73,78,79,80].

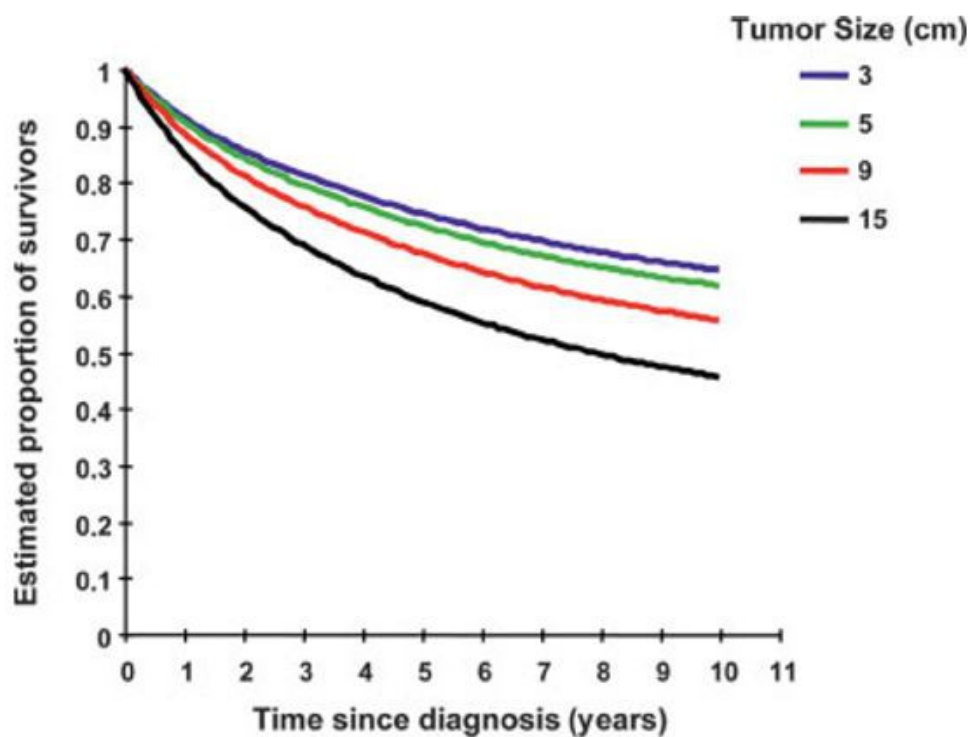


Figure 19 : Taux de survie en fonction de la taille tumorale [65].

2 - Les critères morphologiques :

Certains critères morphologiques seraient corrélés avec un comportement tumoral plus agressif :

- Les marges de résection :

Une exérèse incomplète avec des marges de résection infiltrées est un facteur de mauvais pronostic [79,81,82].

Le temps de survie médian est plus élevé chez les patients ayant subi une résection complète (66 Mois) par rapport à ceux qui ont subi une résection incomplète (22 Mois) [83].

- Les remaniements nécrotiques :

La nécrose tumorale constitue un argument de malignité qui doit être pris en compte, notamment si l'index mitotique est bas [79,14].

- L'ulcération de la muqueuse :

Elle traduit de manière générale une agressivité et est souvent liée à la taille de la tumeur [79,14].

- La rupture ou perforation tumorale :

Une rupture ou perforation tumorale pré ou per-opératoire expose le patient à un risque majeur de récurrence ou de métastases [7,47,48].

3 - L'index mitotique :

Il s'agit du critère le plus important à prendre en compte pour évaluer le potentiel évolutif et le pronostic. Il est mesuré par le compte du nombre de mitoses pour 50 champs à fort grossissement (HPF : high power field). Pour éviter les disparités liées au matériel utilisé, il est recommandé de réaliser le compte sur une surface de 5 millimètres carré. La valeur la plus souvent prise comme seuil est de 5 mitoses pour 50 champs au fort grossissement.

Une valeur supérieure à 5 mitoses pour 50 champs doit faire considérer la tumeur comme maligne [13,14,26,60,72,79,80].

4 - Autres facteurs histologiques [73,80] :

- La cellularité :

Il a été constaté que les tumeurs stromales de densité cellulaire élevée sont plus souvent à risque de récurrence et de métastases.

- Les atypies cytonucléaires :

Dans la majorité des cas, les atypies cytonucléaires sont associées à une malignité plus élevée et sont donc citées comme un facteur de mauvais pronostic.

- Le pléomorphisme cellulaire :

Le pléomorphisme cellulaire n'a pas été identifié comme étant corrélé à une évolution tumorale plus agressive.

5 - Les critères immunohistochimiques :

a - L'antigène PCNA (proliferating cell nuclear antigen) :

Il s'agit d'une protéine de 36 Kd, détectable immunohistochimiquement dont le rôle dans le pronostic a pu être identifié dans certaines tumeurs telles que les lymphomes digestifs et les tumeurs stromales.

Selon certaines études, un index PCNA élevé serait en faveur d'une malignité et d'un moins bon pronostic [84,85].

b - L'antigène KI-67 :

C'est une protéine de 350 Kd dont le marquage par anticorps KI-67 ou Mib-1 a été étudié dans différentes tumeurs et qui traduit la prolifération cellulaire.

Dans le cas des tumeurs stromales, la sur-expression du KI-67 est corrélée de manière significative à risque supérieur de récurrence ou de malignité (figure 20). Un index supérieur à 10 % est un facteur de mauvais pronostic [13,65,80,85,86,87].

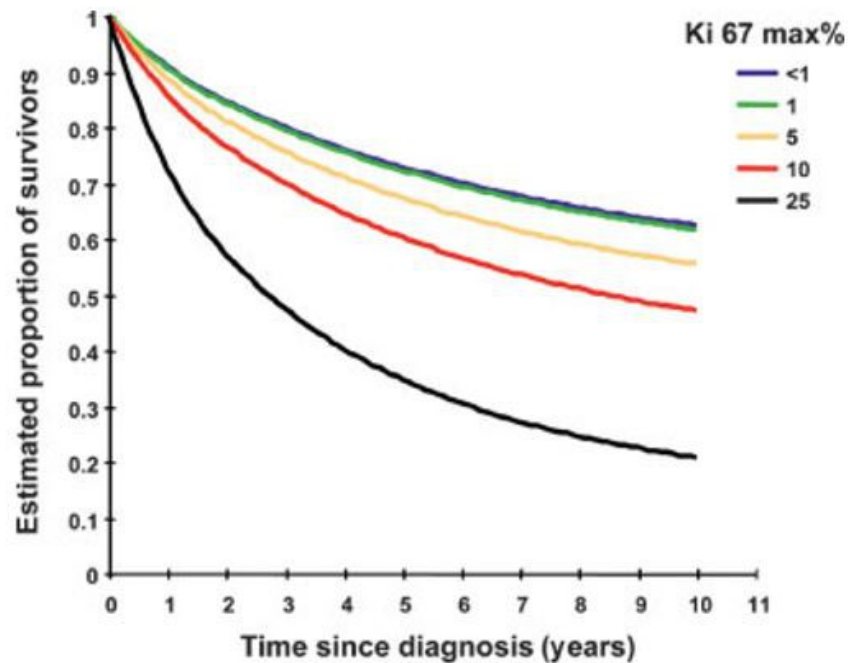


Figure 20 : Taux de survie en fonction du KI-67 [65].

c - CD34, protéine S-100, actine muscle lisse et desmine :

La plupart des études multivariées ne retrouvent pas de corrélation entre l'expression du CD34 ou de la protéine S-100 et le pronostic des patients [73]. Cependant, certaines analyses univariées ont rapporté une meilleure survie des patients atteints de GIST exprimant le CD34 et au contraire un moins bon pronostic pour les GIST exprimant la protéine S-100 [76].

L'expression de l'actine muscle lisse ou de la desmine seraient des facteurs favorables [14].

Dans notre observation, plusieurs critères étaient en faveur d'un mauvais pronostic :

- la taille tumorale supérieure à 5 cm,*
- la présence de plages de nécroses à l'examen anatomo-pathologique,*
- la rupture tumorale dans le contexte d'hémorragie intra-péritonéale,*
- l'index mitotique élevé (18 mitoses pour 50 champs à fort grossissement).*

C - Facteurs génétiques :

Le type de mutation a une influence sur le risque de récurrence. Il a été constaté que les patients ayant une mutation du gène PDGFRA ont un risque de récurrence moindre que ceux ayant une mutation du gène KIT [7,88].

Plusieurs études ont essayé d'étudier les différentes mutations des deux gènes cibles KIT et PDGFRA. Les corrélations restent délicates pour le moment en raison du nombre important de mutations possibles et nécessitent des programmes de recherche permettant d'évaluer ces facteurs sur un grand nombre de cas. De plus, de nombreuses tumeurs stromales gastro-intestinales montrent d'autres anomalies génétiques que celles de ces deux gènes [7].

On peut cependant retenir que des patients atteints de délétions dans l'exon 11 du gène kit ont un pronostic plus faible et une plus grande probabilité de récurrence ou de métastase que les patients atteints de mutations par substitution de l'exon 11 [13,14,76,89].

A noter que l'expression de la télomérase, qui est corrélée à un index mitotique élevé, est également associée à une plus grande agressivité [80,90].

Il a aussi été démontré que certains profils mutationnels jouaient un rôle prédictif de réponse au traitement par inhibiteurs de la tyrosine kinase.

Les mutations de l'exon 11 du gène kit, qui correspondent à l'exon le plus fréquemment en cause dans les tumeurs stromales (66 % des cas), sont associées à une meilleure réponse au traitement par imatinib que celles touchant les autres exons [13].

Les mutations de l'exon 9 du gène kit (qui surviennent généralement dans les tumeurs stromales de l'intestin), ont un taux de réponse plus faible au traitement par imatinib [13]. Une posologie plus élevée est recommandée chez ces patients. Il a également été constaté que ces mutations de l'exon 9 répondent assez bien au traitement par Sunitinib [13,72,91,92,93].

Concernant les mutations du gène PDGFRA (8 % des cas), environ 2/3 de celles-ci ne répondent pas à l'imatinib (notamment la mutation D842V de l'exon 18). Une étude de phase II portant sur un inhibiteur des kinases de PDGFRA, le Crenolanib, est actuellement en cours aux états-unis [13,94].

Un certain nombre de GIST (10 à 15 %) ne présentant pas de mutation des gènes KIT ou PDGFRA (« wild-type » GIST), est moins sensible au traitement par imatinib et donc de moins bon pronostic. L'expression importante de l'IGF (insulin-like growth factor) 1 et 2 chez ces patients aurait un impact défavorable sur l'évolution de la maladie et pourrait amener à de nouvelles options thérapeutiques tels que les inhibiteurs de l'IGF1R [13,95].

De nouvelles mutations peuvent aussi apparaître au cours de l'évolution de la maladie notamment lors des récives et métastases et entraîner une résistance secondaire à l'imatinib, voire même une perte de la positivité kit (nécessitant de ce fait d'être attentif lors de l'évaluation de nouvelles tumeurs chez un patient aux antécédents de tumeur stromale) [96,97].

Dans les prochaines années, de nouvelles options thérapeutiques devraient être disponibles et les tests de mutation par les pathologistes plus fréquents afin de sélectionner les meilleurs options en fonction des caractéristiques de la tumeur.

Dans notre cas, il s'agissait d'une mutation de l'exon 11 du gène KIT. Cette mutation est généralement associée à une bonne réponse au traitement par imatinib.

D - Classification pronostique :

Deux principales classifications du risque ont été établies pour évaluer la probabilité de récurrence d'une tumeur stromale gastro-intestinale après résection chirurgicale : la classification Fletcher (ou NIH) et la classification Miettinen (ou AFIP).

Ces classifications ne prennent pas en compte une éventuelle rupture tumorale pré ou per-opératoire, traduisant un risque métastatique ou de récurrence élevé [7].

La classification Joensuu, plus récente, est dérivée de celle du NIH et permet d'intégrer ce risque lié à une rupture tumorale.

Une adaptation au système de classification TNM (Tumor, Node, Metastasis) a également été instaurée depuis 2010 mais reste actuellement moins utilisée en pratique que les classifications Miettinen ou Joensuu.

1 - Classification selon Fletcher (ou NIH) :

Elle a été mise au point en 2002 lors d'un consensus organisé par le National Institute of Health (NIH) et permet de prédire le risque de récurrence ou de métastase d'une GIST primaire réséquée chirurgicalement. Elle ne s'applique pas aux GIST déjà métastatiques au moment du diagnostic (ou lorsqu'il existe une perforation tumorale). Cette classification se base sur la taille de la tumeur et l'index mitotique (tableau 4) [60].

Tableau 4 : Risque de récurrence selon Fletcher [60].

Risque	Taille de la tumeur*	Index mitotique**
Très faible	< 2 cm	< 5 / 50
Faible	2 - 5 cm	< 5 / 50
Intermédiaire	< 5 cm	6 - 10 / 50
	5 - 10 cm	< 5 / 50
Élevé	> 5 cm	> 5 / 50
	> 10 cm	Indifférent

* Taille de la tumeur dans son plus grand diamètre.

** Nombre de mitoses pour 50 champs à fort grossissement (HPF).

2 - Classification selon Miettinen (ou AFIP) :

La classification NIH a été affinée suite à des études rétrospectives réalisées en 2006 par Miettinen et al. de l'AFIP (Armed Forces Institute of Pathology) et portant sur plus de 1600 patients [9,13,14,15,26,33].

La classification AFIP s'appuie sur la précédente en prenant en compte la localisation de la tumeur dans l'évaluation du risque (tableau 5).

Tableau 5 : Risque de récurrence selon Miettinen [26] :

Paramètres de la tumeur		Risque de récurrence ou métastases			
Index* mitotique	Taille**	Estomac	Jéjunum Iléon	Duodénum	Rectum
≤ 5 / 50	≤ 2 cm	Aucun	Aucun	Aucun	Aucun
	> 2 et ≤ 5 cm	Très faible	Faible	Faible	Faible
	> 5 et ≤ 10 cm	Faible	Modéré	Élevé	Élevé
	> 10 cm	Modéré	Élevé	Élevé	Élevé
> 5 / 50	≤ 2 cm	Aucun ^[1]	Élevé ^[1]	ND ^[2]	Élevé
	> 2 et ≤ 5 cm	Modéré	Élevé	Élevé	Élevé
	> 5 et ≤ 10 cm	Élevé	Élevé	Élevé	Élevé
	> 10 cm	Élevé	Élevé	Élevé	Élevé

* Nombre de mitoses pour 50 champs à fort grossissement (HPF).

** Taille de la tumeur dans son plus grand diamètre.

1. Très faible nombre de cas.

2. ND : pas de données disponibles (aucun cas dans l'étude).

3 - Classification selon Joensuu :

Elle est dérivée de la classification NIH et permet une évaluation du risque de récurrence dans les GIST localisées résectionnées chirurgicalement (tableau 6). Elle vise à mieux scinder les GIST à risque intermédiaire et élevé, et intègre le caractère péjoratif d'une perforation ou rupture tumorale [7,47,48].

Tableau 6 : Risque de récurrence selon Joensuu :

Risque de rechute	Taille	Index mitotique*	Localisation
Très faible	≤ 2 cm	≤ 5 / 50	Indifférente
Faible	2,1 à 5 cm	≤ 5 / 50	Indifférente
Intermédiaire	≤ 5 cm	6 à 10 / 50	Gastrique
	5,1 à 10 cm	≤ 5 / 50	Gastrique
Élevé	Indifférente	Indifférent	Rupture tumorale
	> 10 cm	Indifférent	Indifférente
	Indifférente	> 10 / 50	Indifférente
	> 5 cm	> 5 / 50	Indifférente
	≤ 5 cm	> 5 / 50	Non gastrique
	5,1 à 10 cm	≤ 5 / 50	Non gastrique

* Nombre de mitoses pour 50 champs à fort grossissement (HPF).

4 - Classification TNM :

Même si la classification AFIP (selon Miettinen) reste actuellement la plus utilisée, celle-ci a été adaptée en 2010 par l'AJCC (American Joint Committee on Cancer), permettant une standardisation au système de classification TNM combiné à l'index mitotique. Elle n'intègre pas de nouvelles informations mais est applicable aux tumeurs stromales métastasées [98].

Définition T, N, M et de l'index mitotique pour les GIST [98] :

- T : Tumeur initiale
 - Tx : Non déterminé ou non évaluable
 - T0 : Pas de tumeur primitive
 - T1 : Tumeur ≤ 2 cm
 - T2 : Tumeur > 2 et ≤ 5 cm
 - T3 : Tumeur > 5 et ≤ 10 cm
 - T4 : Tumeur > 10 cm

- N : Adénopathies
 - Nx : Non déterminé
 - N0 : Pas de métastase ganglionnaire
 - N1 : Présence de métastase(s) ganglionnaire(s)

Les atteintes ganglionnaires étant exceptionnelles pour les GIST, le statut est habituellement N0.

- M : Métastases
 - M0 : Pas de métastase
 - M1 : Métastase(s) à distance

- Index Mitotique :
 - Bas : Inférieur ou égal à 5 / 50 (HPF)
 - Elevé : Supérieur à 5 / 50 (HPF)

Stade / groupe pronostique des GIST selon la localisation de la tumeur :

Tumeurs stromales de localisation gastrique :

Localisation gastrique	T	N	M	Index Mitotique
Stade				
Stade Ia	T1 ou T2	N0	M0	Bas
Stade Ib	T3	N0	M0	Bas
Stade II	T1	N0	M0	Elevé
	T2	N0	M0	Elevé
	T4	N0	M0	Bas
Stade IIIa	T3	N0	M0	Elevé
Stade IIIb	T4	N0	M0	Elevé
Stade IV	-	N1	-	-
	-	-	M1	-

Tumeurs stromales grêliques, œsophagiennes, colo-rectales, mésentériques ou péritonéales :

Autres localisations	T	N	M	Index Mitotique
Stade				
Stade I	T1 ou T2	N0	M0	Bas
Stade II	T3	N0	M0	Bas
Stade IIIa	T1	N0	M0	Elevé
	T4	N0	M0	Bas
Stade IIIb	T2	N0	M0	Elevé
	T3	N0	M0	Elevé
	T4	N0	M0	Elevé
Stade IV	-	N1	-	-
	-	-	M1	-

- Stade I : Faible risque de récurrence après traitement chirurgical.
- Stade II : Risque de récurrence intermédiaire.
- Stade III : Risque élevé de récurrence.
- Stade IV : Maladie métastatique.

Notre patient présentait une rupture tumorale et le risque de récurrence ou de métastase était donc élevé (classification de Joensuu).

Même si les classifications NIH et AFIP retiennent également un risque élevé, elles ne sont pas applicables dans le cas présent.

VII - TRAITEMENT CHIRURGICAL :

A - Principes de la chirurgie [7,25,56,72,99] :

La prise en charge chirurgicale des GIST est importante, non seulement dans un but thérapeutique car elle constitue un traitement potentiellement curatif, mais également dans un but diagnostique. En effet, de nombreux diagnostics de GIST ne sont posés qu'après une étude anatomo-pathologique de la pièce de résection.

Le traitement principal des GIST localisées est la résection chirurgicale complète en mono-bloc de la tumeur avec des marges saines (résection R0). Les berges d'exérèse doivent être indemnes d'infiltration tumorale, mais il n'existe pas de consensus sur la distance de sécurité optimale nécessaire entre le bord de la tumeur et la tranche de section chirurgicale. La plupart des auteurs considèrent qu'une marge de 1 à 2 cm est généralement suffisante.

Un deuxième point primordial est d'éviter une perforation per-opératoire qui puisse entraîner une dissémination péritonéale. Selon l'ESMO (European Society for Medical Oncology), l'effraction tumorale expose le patient à un risque équivalent à celui d'un patient métastatique. Même si la coelioscopie est envisageable pour les tumeurs stromales de petite taille, lorsqu'il n'y a pas de risque de rupture, la voie d'abord à privilégier reste la laparotomie [100].

Le curage ganglionnaire associé n'est pas systématique en raison du très faible risque d'envahissement ganglionnaire.

En cas d'exérèse incomplète (résection R2) ou d'exérèse de nodules métastatiques péritonéaux associés, le pronostic est mauvais [72,81].

Le cas des résections R1 (sans marges de tissu sain) reste l'objet de discussions, car il n'a pas été démontré qu'une résection R1 était associée à un moins bon pronostic.

Lorsqu'une chirurgie avec marges d'exérèse implique des séquelles fonctionnelles majeures, la décision d'effectuer une résection R1 peut être acceptable.

En cas d'adhérence avec un viscère de voisinage, il est recommandé d'en effectuer l'exérèse plutôt que de réaliser une libération difficile pouvant entraîner une rupture tumorale et altérer le pronostic [101,102].

B - Indications :

1 - Tumeurs localisées :

Le geste chirurgical dépend du siège de la tumeur.

Pour une tumeur gastrique, de siège antral ou fundique, une gastrectomie atypique ou segmentaire est indiquée avec une marge de sécurité.

La résection sous cœlioscopie est une option possible s'il n'existe pas de risque d'effraction tumorale et doit être réservée aux petites tumeurs (< 5 cm) [82].

En cas de volumineuse tumeur, la gastrectomie partielle reste préférable si elle est réalisable, mais une gastrectomie totale peut être nécessaire en raison des contraintes anatomiques [7].

Pour les tumeurs du grêle, une résection segmentaire est recommandée. Une résection conservant le pancréas peut être envisagée en cas d'atteinte duodénale [101].

Pour les tumeurs du rectum et du côlon, une chirurgie réglée est recommandée [7].

Pour les tumeurs œsophagiennes, il est possible dans les tumeurs stromales de moins de 65mm de diamètre, d'effectuer une exérèse par énucléation sous thoracoscopie plutôt que de réaliser une oesophagectomie [103].

Les énucléations sont déconseillées mais peuvent être discutées dans certaines localisations délicates tel que l'oesophage ou le duodénum, à condition d'avoir informé le patient des avantages et des inconvénients potentiels, et d'assurer un suivi régulier [72].

Lorsque la résection complète de la tumeur est possible, un traitement néo-adjuvant par imatinib (GLIVEC®) n'est pas indiqué [13,72].

En revanche, le traitement néo-adjuvant par imatinib peut être indiqué après concertation pluridisciplinaire lorsque la résection complète de la tumeur est incertaine en pré-opératoire ou si l'on estime qu'il peut permettre une chirurgie plus simple et moins mutilante [13,104].

La chirurgie est généralement envisagée après 6 à 12 mois de traitement (réponse maximale) [13].

En raison de GIST d'emblée résistantes à l'imatinib (5 à 10 %), il est nécessaire dans le cas d'un traitement néo-adjuvant, d'évaluer précocement la réponse tumorale (par TEP-scan après 2 à 4 semaines de traitement) et si possible de déterminer le génotype de la tumeur afin d'estimer sa sensibilité à l'imatinib.

Il est également important de tenir compte du risque de complications (principalement hémorragiques) liées à la tumeur, sous imatinib [7,72].

2 - Tumeurs métastatiques :

Les métastases sont principalement péritonéales et hépatiques. L'imatinib est le traitement de référence de première ligne.

L'exérèse de la tumeur primitive est indiquée en cas de signes cliniques de gravité ou de complications (occlusion, hémorragie), et est à discuter de manière pluridisciplinaire avant le traitement par imatinib afin d'éviter la survenue de complications locales [7,72].

L'exérèse de métastases ou éventuellement leur destruction par radiofréquence peuvent être envisagées en cas de progression focale de la maladie sous imatinib, avec un impact sur la survie globale, mais n'a pas d'intérêt en cas de progression diffuse [7,72,105].

Dans le contexte de récurrences, notre patient a bénéficié au total de quatre interventions chirurgicales par laparotomie : Trois gastrectomies partielles et une gastrectomie totale ont été réalisées. Une résection complète de la tumeur avec marges d'exérèse d'environ 1 cm a pu être obtenue pour chacune des interventions. Une large toilette péritonéale a été effectuée de manière systématique.

VIII - TRAITEMENT MEDICAL :

A - L'Imatinib (GLIVEC®) :

L'imatinib (mésilate d'imatinib) ou GLIVEC®, anciennement STU571, est un inhibiteur sélectif de protéines tyrosine kinases, principalement c-abl, bcr-abl, c-kit et PDGFR. Il agit avec la protéine par inhibition compétitive au niveau du site de fixation de l'ATP [56,106,107].

Il a au départ été utilisé avec de bons résultats dans le traitement de la leucémie myéloïde chronique par action sur la protéine tyrosine kinase issue du gène de fusion bcr-abl. Son indication a ensuite été élargie à d'autres tumeurs tel que les tumeurs stromales gastro-intestinales en raison de son activité inhibitrice de la protéine KIT (anormalement exprimée et interagissant indépendamment de son ligand) [108,109].

Le GLIVEC® se présente sous la forme de comprimés de 100 ou 400 mg.

1 - Indications thérapeutiques (HAS, avis du 9 septembre 2009) [110] :

Concernant les tumeurs stromales gastro-intestinales, l'imatinib est indiqué dans :

- le traitement des patients atteints de tumeurs stromales gastro-intestinales malignes kit (CD 117) positives non résecables et/ou métastatiques (décembre 2002).

- le traitement adjuvant des patients présentant un risque significatif* de rechute après résection d'une tumeur stromale gastro-intestinale Kit (CD117) positive (septembre 2009). Les patients qui présentent un faible ou très faible risque ne doivent pas être traités.

* Risque intermédiaire ou modéré à élevé d'après les classifications NIH ou AFIP.

L'imatinib est également indiqué dans le traitement :

- de la leucémie myéloïde chronique chromosome Philadelphie positif.
- de la leucémie aiguë lymphoïde chromosome Philadelphie positif.
- des syndromes myélodysplasiques / myéloprolifératifs.
- du syndrome hyperéosinophilique à un stade avancé et/ou de la leucémie chronique à éosinophiles.
- du dermatofibrosarcome protuberans (ou maladie de Darier-Ferrand).

L'indication de l'imatinib dans le traitement adjuvant des patients présentant un risque significatif de rechute après résection chirurgicale de la tumeur repose sur une étude comparative de phase III, randomisée contre placebo, réalisée entre 2002 et 2007 [111]. Celle-ci incluait 713 patients et évaluait l'efficacité et la tolérance de l'imatinib dans cette indication avec comme critère de jugement principal : la survie sans récurrence.

A un an, la survie sans récurrence était significativement meilleure dans le groupe imatinib (98 %) que dans le groupe placebo (83 %), (HR =0,35 ; p < 0,0001), avec une bonne tolérance du traitement (figure 21).

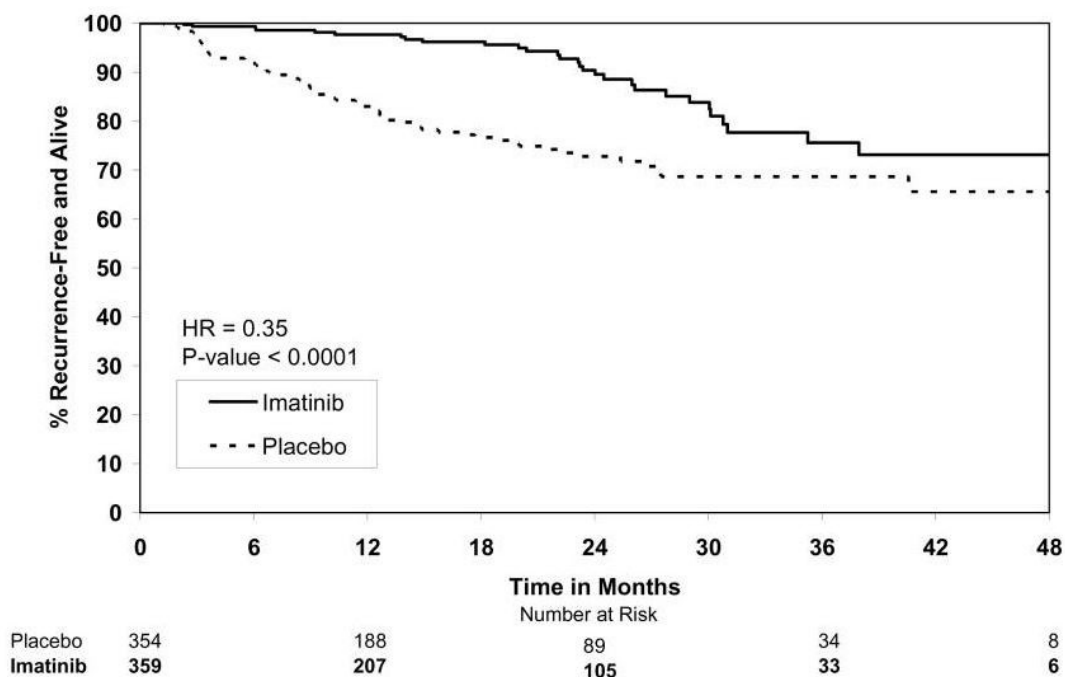


Figure 21 : Comparaison de la survie sans récurrence entre les groupes imatinib et placebo dans le traitement adjuvant des patients présentant un risque significatif de rechute [111].

2 - Posologie recommandée [13,109,111] :

La demi-vie de l'imatinib est d'environ 18 heures. Il est administré par voie orale en une prise par jour. La posologie recommandée dans le traitement adjuvant après résection chirurgicale des tumeurs à risque modéré ou élevé de rechute, ainsi que le traitement des tumeurs non résécables ou métastatiques est de 400 mg par jour.

Plusieurs études prospectives ont comparé l'efficacité et la tolérance de deux doses d'imatinib : 400 mg contre 600 mg par jour [112,113] et 400 mg contre 800 mg par jour [111,114] chez des patients présentant une GIST métastatique ou non résécable.

Aucune différence significative en terme de taux de réponse, de survie sans progression (temps écoulé entre le démarrage du traitement et les premiers signes de progression de la maladie) ou de survie globale n'a été mise en évidence dans les différents groupes.

Le génotypage de la tumeur est conseillé avant la mise en route du traitement [13,72]. En effet, une augmentation de la posologie à 800 mg par jour est recommandée en cas de mutation de l'exon 9 du gène kit [91,92].

Une méta-analyse portant sur deux études de phase III et concernant 1640 patients a en effet montré un meilleur taux de réponse pour les patients atteints d'une mutation de l'exon 9, traités par 800 mg d'imatinib (67 % contre 17 %, $p = 0,02$) (figure 22) [93].

La survie sans progression était également augmentée de manière significative chez ces patients traités par 800 mg d'imatinib ($p = 0,017$). Aucun avantage n'a par contre été mis en évidence de manière significative sur la survie globale ($p = 0,15$).

Cette méta-analyse a également confirmé qu'une posologie de 800 mg par jour contre 400 mg par jour n'avait aucun avantage chez les autres patients.

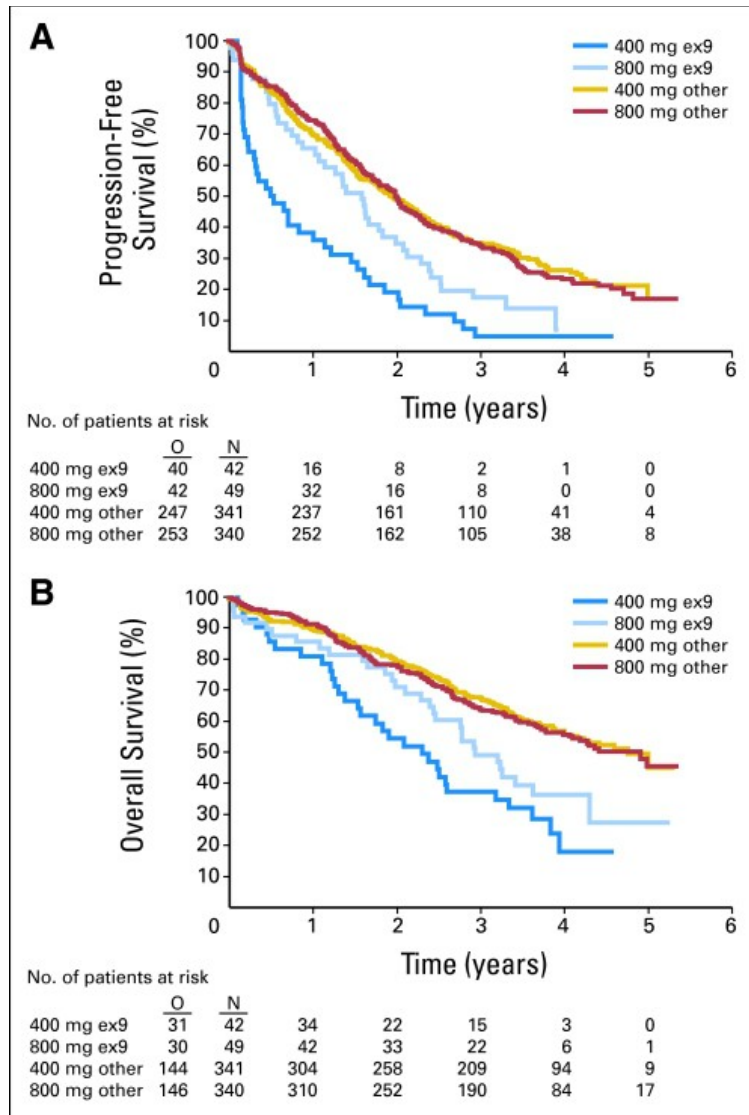


Figure 22 : Survie sans progression et survie globale en fonction de la posologie d'imatinib chez les patients porteurs d'une mutation de l'exon 9 [93].

Chez les patients ayant une mutation D842V de l'exon 18 du gène PDGFRA, le traitement adjuvant n'apporte aucun bénéfice en raison d'une résistance à l'imatinib [115].

La durée optimale de traitement n'a pas encore été établie mais il semble légitime de poursuivre le traitement au long cours pour les GIST métastatiques ou non résécables. Selon les accords d'experts, la durée recommandée du traitement par imatinib en situation adjuvante est d'au moins 3 ans [72,116].

De plus, en cas de rupture tumorale, le risque de récurrence est majeur et l'attitude à adopter serait de proposer un traitement adjuvant jusqu'à progression de la pathologie [104].

Une étude prospective entre 2004 et 2008 portant sur 400 patients randomisés en 2 groupes et présentant une GIST à risque élevé de récurrence traitée par résection chirurgicale, a évalué la survie sans récurrence pour une durée de traitement d'un an contre trois ans [116].

Les patients du groupe de trois ans avaient une amélioration significative de la survie sans récurrence par rapport au groupe d'un an (survie à cinq ans de 65,6% contre 47,9% $p < 0,001$) et survie globale plus longue (92% contre 81,7% à 5 ans $p < 0,02$).

L'étude française BFR14 a évalué la nécessité de poursuite de l'imatinib après 1 an, 3 ans et 5 ans de traitement chez des patients présentant une GIST au stade avancé (métastatique ou non résécable) [117]. Il apparaît que la survie sans progression est significativement augmentée en cas de poursuite de l'imatinib, que ce soit à 1 an, 3 ans ou 5 ans de traitement. Il est donc recommandé pour les patients présentant une GIST au stade avancée, stabilisée sous imatinib, de poursuivre le traitement jusqu'à progression de la maladie ou intolérance de l'imatinib.

3 - Effets secondaires, contre-indications et précautions :

Les effets secondaires sont dépendants de la dose. Pour une posologie de 400 mg par jour, les effets secondaires restent modérés et disparaissent souvent après quelques mois de traitement.

Les effets secondaires les plus fréquents sont [13,56,112] :

- des œdèmes péri-orbitaires et/ou des membres inférieurs (75 % des patients).
- des troubles digestifs à type de nausée (50 %), diarrhées (40%) et douleurs abdominales (25 %).
- une asthénie (35%)
- des myalgies (35 %).
- des éruptions cutanées (30 %).
- des céphalées (25 %).
- une cytopénie (neutropénie, thrombopénie ou anémie, le plus souvent modérées).
- une hémorragie digestive (le plus souvent d'origine tumorale et liée à l'efficacité du traitement sur la réduction du volume tumoral).

Il n'existe pas de données spécifiques sur l'utilisation de l'imatinib chez la femme enceinte et les études chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur les fonctions de reproduction. L'imatinib ne doit donc pas être utilisé pendant la grossesse sauf en cas d'absolue nécessité.

Il est conseillé d'utiliser une contraception efficace chez les femmes en âge de procréer.

L'allaitement est également contre-indiqué pendant le traitement.

Le métabolisme de l'imatinib est hépatique, impliquant l'isoenzyme CYP3A4 du cytochrome P450 et son élimination est essentiellement biliaire. De ce fait, il existe des interactions avec d'autres médicaments qui interagissent avec le CYP3A4 [13,109,118].

Les inhibiteurs de protéase (tel que les antirétroviraux), les antifongiques azolés, certains macrolides (érythromycine, clarithromycine et télithromycine) peuvent augmenter les concentrations plasmatiques d'imatinib.

Les inducteurs de l'activité du CYP3A4 tel que des anti-épileptiques (phénytoïne, carbamazépine, oxcarbazépine, phénobarbital, fosphénytoïne, primidone) ou la rifampicine peuvent diminuer les concentrations plasmatiques d'imatinib.

La concentration plasmatique de certains médicaments peut également être modifiée par la prise d'imatinib tel que la warfarine, la ciclosporine, les triazolo-benzodiazépines, les inhibiteurs calciques de type dihydropyridine, ou certains inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase comme les statines [13,118].

Devant le risque hémorragique lié à l'utilisation de l'imatinib, les anticoagulants oraux sont contre-indiqués et l'utilisation d'héparines non fractionnées ou de bas poids moléculaire est préconisée.

L'utilisation de paracétamol est également déconseillée.

En raison de son métabolisme hépatique, l'imatinib doit être utilisé avec précaution chez les patients présentant une insuffisance hépatique.

4 - Résistance à l'imatinib [119,120] :

Une résistance secondaire est parfois observée après un an de traitement par imatinib. Elle peut être responsable d'une nouvelle progression tumorale partielle ou multifocale.

L'acquisition de nouvelles mutations du gène kit au cours du traitement est souvent responsable de cette résistance secondaire. Les mutations des exons 13, 14 et 17 sont les plus rapportées [13].

D'autres mécanismes sont également retrouvés tel qu'un phénomène d'amplification des gènes kit et PDGFRA [96,97].

L'arrêt de l'imatinib chez les patients présentant une résistance secondaire peut être associé à une reprise évolutive des clones tumoraux toujours sensibles.

L'attitude à adopter est un choix pluridisciplinaire et peut consister à augmenter la posologie à 800 mg par jour ou débiter un traitement par sunitinib [104,25,121].

Concernant notre patient, celui-ci présentait un risque élevé de récurrence ou d'évolution métastatique. En 2007, l'imatinib n'ayant pas encore d'indication thérapeutique en situation adjuvante, monsieur G a été inclus dans l'étude 62024 organisée par l'EORTC (European Organisation for Research and Treatment of Cancer) [122].

Il s'agissait d'une étude prospective, randomisée, incluant entre 2005 et 2008, 908 patients ayant une GIST localisée, traitée par résection chirurgicale complète et présentant un risque intermédiaire ou élevé de récurrence selon la classification NIH. Les patients étaient randomisés en 2 groupes : 2 ans de traitement par imatinib à 400 mg par jour contre surveillance standard.

Le critère de jugement principal était la survie sans échappement à l'imatinib (c'est à dire en cas de rechute après réintroduction de l'imatinib dans le groupe traitement adjuvant ou d'emblée dans le groupe surveillance). Le but était d'évaluer le bénéfice en terme de résistance secondaire à l'imatinib, qui est le principal facteur altérant actuellement le pronostic des patients.

Comme l'ont montré d'autres études, la survie sans récurrence était significativement meilleure dans le groupe imatinib, mais la survie sans échappement à l'imatinib à 5 ans était similaire dans les 2 groupes. Débuter le traitement adjuvant par une surveillance initiale ou par l'imatinib ne semble donc pas avoir d'impact sur l'apparition de résistances.

Monsieur G. a bénéficié d'un traitement par imatinib d'octobre 2009 à avril 2012, puis de septembre 2015 à ce jour. La période d'interruption du traitement a été marquée par une reprise évolutive, constatée en septembre 2015.

A l'heure actuelle, la pathologie du patient semble stable sous imatinib et aucune résistance secondaire n'a pour le moment été mise en évidence.

Le traitement est bien toléré et les seuls effets secondaires rencontrés ont été des crampes et un léger œdème péri-orbitaire.

B – Alternatives thérapeutiques :

1 - Le Sunitinib (SUTENT®) [13,25,121] :

Le sunitinib est un inhibiteur de tyrosine-kinase agissant sur plusieurs récepteurs tyrosine kinase transmembranaires (KIT, VEGFR, PDGFR).

Il peut être utilisé en seconde intention dans le traitement des GIST avancées en cas d'échec ou intolérance de l'imatinib.

Des études contre placebo ont montré un bénéfice significatif en terme de contrôle de la progression de la maladie et de survie avec une tolérance acceptable [123].

Le sunitinib semble également avoir un bénéfice supérieur chez les patients présentant des mutations au niveau des exons 9, 13 et 14 comparé aux mutations des exons 17 et 18 [25].

La posologie recommandée est de 50mg par jour 4 semaines sur 6 par voie orale, cependant une posologie de 37,5 mg par jour peut être une alternative.

2 - Le Regorafenib (STIVARGA®) [25] :

Le regorafenib est un inhibiteur de plusieurs tyrosine-kinases incluant la protéine Kit. Son utilisation a récemment été approuvée chez les patients présentant une tumeur stromale non résecable ou métastatique après échec ou intolérance des traitements par imatinib et sunitinib.

La posologie recommandée est de 160 mg par jour 3 semaines sur 4 par voie orale. La tolérance au traitement apparaît moins bonne que pour l'imatinib et le sunitinib.

3 - Autres molécules :

D'autres options thérapeutiques tel que le Sorafenib (NEXAVAR®), le Pazopanib (VOTRIENT®) ou le Ponatinib (ICLUSIG®) existent mais sont en phase d'essai clinique. Les patients présentant une progression malgré un traitement de 3ème ligne par regorafenib peuvent être inclus dans ces essais cliniques [25].

C - Autres traitements [56] :

1 - La chimiothérapie systémique :

La chimiothérapie systémique, même en situation palliative n'a que peu d'intérêt en raison d'une grande chimiorésistance des tumeurs stromales.

2 - La radiothérapie :

La radiothérapie est inefficace dans le traitement des GIST métastatiques mais peut être utilisée à visée symptomatique dans certains cas de tumeurs fixées, responsables de douleurs ou hémorragiques.

SURVEILLANCE :

A - Après traitement chirurgical :

Il n'existe pas de directives précises concernant la surveillance des tumeurs stromales gastro-intestinales, ceci principalement en raison des récurrences qui peuvent être tardives même après un traitement curatif et de la difficulté à définir leur potentiel malin.

Certaines recommandations ont cependant été établies après accord d'experts (Thésaurus National de Cancérologie Digestive : TNCD) et tiennent compte du risque de récurrence évalué par la classification AFIP.

Les examens recommandés sont l'examen clinique et le scanner abdomino-pelvien (éventuellement l'échographie abdominale ou l'IRM) [7] :

- Risque très faible : pas de surveillance systématique.
- Risque faible : examen clinique et scanner abdomino-pelvien à 6 mois puis annuels jusqu'à 5 ans.
- Risque intermédiaire : examen clinique et scanner abdomino-pelvien à 3 mois puis tous les 6 mois jusqu'à 5 ans, puis annuels.
- Risque élevé : examen clinique et scanner abdomino-pelvien tous les 3 à 4 mois pendant 3 ans, puis tous les 6 mois jusqu'à 5 ans, puis annuels.

B - Après traitement par imatinib :

Le scanner abdomino-pelvien avec injection de produit de contraste est l'examen de référence pour l'évaluation de la réponse tumorale à l'imatinib.

Une réponse positive à l'imatinib se caractérise par une diminution de la densité (exprimée en Hounsfield) et de la vascularisation de la tumeur en quelques semaines, ainsi que par l'apparition d'un caractère homogène (Figure 22).

La taille tumorale n'est pas un critère fiable de surveillance et peut même augmenter initialement dans certains cas (développement d'une dégénérescence myxoïde ou d'une hémorragie intratumorale), faisant croire à une progression de la tumeur. Une réduction de la taille tumorale n'est généralement pas observée avant 6 à 12 mois de traitement [13].

Les critères RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors), correspondant à la méthode de référence dans l'évaluation des traitements pour les tumeurs solides, sont basés sur la mesure de la taille des lésion et ne sont donc pas applicables dans le cadre des tumeurs stromales.

La vascularisation tumorale peut également être évaluée de manière précoce par une échographie doppler avec injection de produit de contraste (Echographie de contraste), notamment dans le cas de métastases hépatiques [7].

Le TEP-scanner au FDG, plus coûteux et d'accessibilité parfois limitée, permet aussi une évaluation précoce de la réponse tumorale avec une bonne sensibilité [52,55].

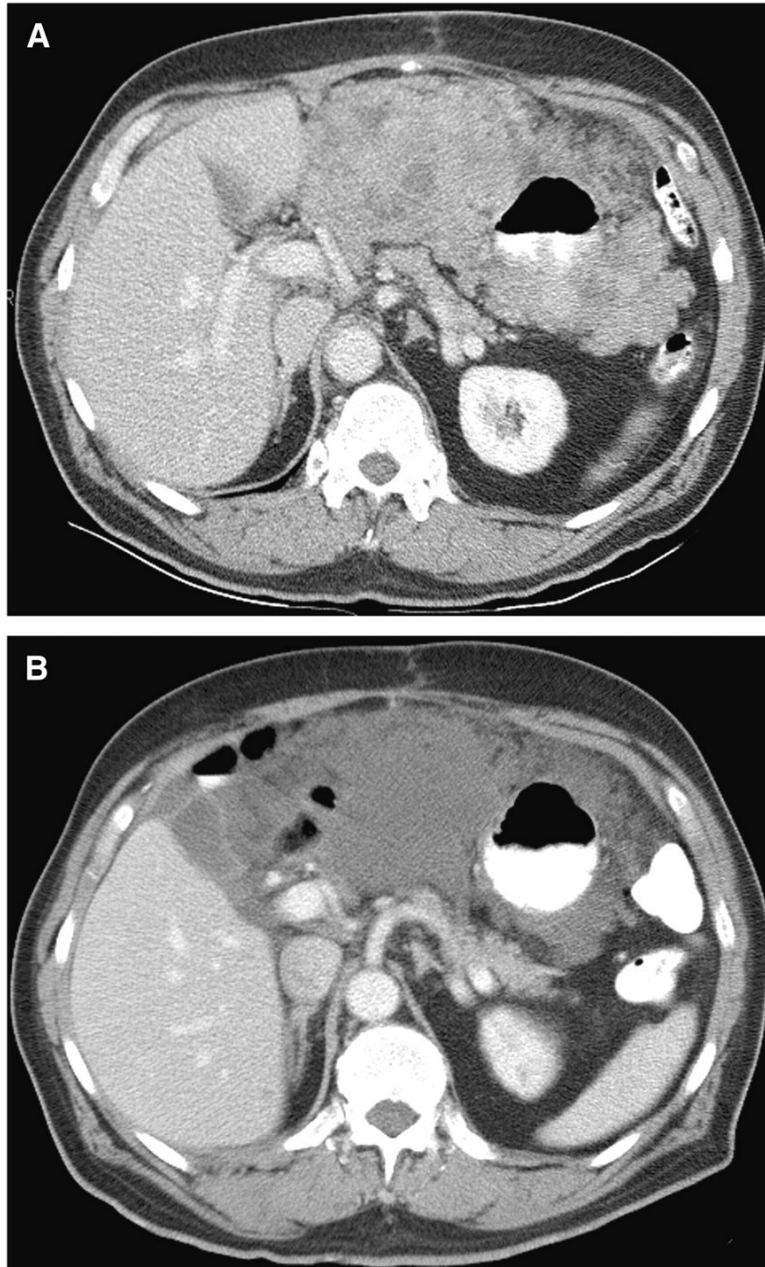


Figure 22 : Scanner d'une tumeur stromale gastrique non résécable [13].

A : Imagerie réalisée avant le début du traitement, montrant une volumineuse masse hétérogène entourant l'estomac.

B : Imagerie réalisée à 8 semaines du début de traitement par imatinib, montrant une diminution de la densité et un caractère homogène de la masse.

La surveillance de la tolérance au traitement par imatinib se fait principalement par examen clinique, hémogramme et bilan biologique hépatique.

Recommandations établies par accord d'experts (TNCD) [7] :

- Examen clinique, hémogramme et bilan biologique hépatique tous les mois en début de traitement.
- Scanner abdomino-pelvien avec mesure de la densité tumorale tous les 3 mois (ou IRM abdominale).

Une évaluation précoce de la réponse au traitement par imatinib est possible par [7] :

- Echographie doppler avec injection de produit de contraste (à réaliser en pré-thérapeutique, à J7 ou J28 puis tous les 3 mois).
- TEP-scanner au FDG (à réaliser en pré-thérapeutique, à J7 ou J28 puis tous les 3 mois).

La surveillance de notre patient a principalement reposé sur un examen clinique et un scanner abdomino-pelvien tous les 3 mois.

Des contrôles endoscopiques réguliers ont également été réalisés pour le dépistage d'une récurrence, et la tolérance au traitement par imatinib a été évaluée par l'examen clinique et une surveillance biologique.

CONCLUSION :

Les tumeurs stromales sont des tumeurs rares mais restent les tumeurs mésoenchymateuses les plus fréquentes du tube digestif.

La mise en évidence de la surexpression de la protéine KIT par des techniques immunohistochimiques a grandement contribué à l'amélioration de la démarche diagnostique, et l'analyse anatomopathologique de la tumeur permet actuellement un diagnostic de certitude.

Les tumeurs stromales gastro-intestinales étant souvent asymptomatiques ou responsables de symptômes peu spécifiques, leur découverte se fait parfois dans un contexte de complications, nécessitant une prise en charge en urgence. Même si celles-ci restent rares, certaines d'entre elles entraînent un pronostic péjoratif en raison d'une rupture tumorale.

Plusieurs autres critères, dont notamment la taille de la tumeur, la localisation et l'index mitotique permettent une évaluation du risque de récurrence ou d'évolution métastatique, et sont à prendre en compte dans la décision thérapeutique.

La prise en charge s'appuie sur une approche pluridisciplinaire et repose sur la chirurgie, qui constitue le seul traitement potentiellement curatif, ainsi que sur l'imatinib, un inhibiteur de tyrosine kinase.

Utilisé au départ dans le cadre de tumeurs stromales métastatiques ou non résecables, l'imatinib a trouvé depuis quelques années un intérêt dans le traitement adjuvant de ces tumeurs, diminuant de manière significative le nombre de récurrences et permettant une stabilisation de la maladie.

La durée optimale du traitement par imatinib en situation adjuvante reste cependant encore à préciser en raison de récurrences parfois tardives, même pour des tumeurs de faible malignité.

Un autre problème majeur altérant le pronostic des patients est celui du développement de résistances primaires ou secondaires à l'imatinib.

Les recherches portant sur d'autres possibilités thérapeutiques ainsi que la poursuite des études concernant les deux principaux gènes en cause (KIT et PDGFRA) devraient permettre dans les prochaines années de proposer un traitement adéquat en fonction du profil mutationnel de la tumeur.

BIBLIOGRAPHIE :

1. **Bose B, Candy J.**
Gastric leiomyoblastoma.
Gut. 1970;11:875-880.
2. **Mazur MT, Clark HB.**
Gastric stromal tumors. Reappraisal of histogenesis.
Am J Surg Pathol. Sept 1983;7(6):507-19.
3. **Kindblom LG, Remotti HE, Aldenborg F, Meis-Kindblom JM.**
Gastrointestinal pacemaker cell tumor (GIPACT): gastrointestinal stromal tumors show phenotypic characteristics of the interstitial cells of Cajal.
Am J Pathol. Mai 1998;152(5):1259-69.
4. **Miettinen M, Virolainen M, Sarlomo-Rikala M.**
Gastrointestinal stromal tumors - value of CD34 antigen in their identification and separation from true leiomyomas and schwannomas.
Am J Surg Pathol. Févr 1995;19(2):207-16.
5. **Sarlomo-Rikala M, Kovatich AJ, Barusevicius A, Miettinen M.**
CD117: a sensitive marker for gastrointestinal stromal tumors that is more specific than CD34.
Mod Pathol. Août 1998;11(8):728-34.
6. **Scaglia É, Jazeron J-F, Diebold M-D, Bouché O.**
Tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST).
EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Gastro-entérologie. 2010;9-027-A-15.
7. **Landi B, Blay JY, Bonvalot S, Bouché O, Coindre JM, Pr Émile JF et al.**
Tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST).
Thésaurus National de Cancérologie Digestive. 2016.
Disponible sur: <http://www.tncd.org/>
8. **Balaton AJ, Coindre JM, Cvitkovic F.**
Tumeurs stromales digestives.
Gastroenterol Clin Biol. 2001;25:473-482.
9. **Miettinen M, Lasota J.**
Gastrointestinal stromal tumors - definition, clinical, histological, immunohistochemical, and molecular genetic features and differential diagnosis.
Virchows Arch. Janv 2001;438(1):1-12.
10. **Monges G, Bisot-Locard S, Blay JY et al.**
The estimated incidence of gastrointestinal stromal tumors in France. Results of PROGIST study conducted among pathologists.
Bull Cancer. 2010;97(3):16-22.

11. **Søreide K, Sandvik OM, Søreide JA, Giljaca V, Jureckova A, Bulusu VR.**
Global epidemiology of gastrointestinal stromal tumours (GIST): A systematic review of population-based cohort studies.
Cancer Epidemiol. Févr 2016;40:39-46.
12. **Landi B, Bouché O, Guimbaud R, Chayvialle J-A.**
Gastrointestinal stromal tumors (GIST)<5 cm in size: review of the literature and expert propositions for clinical management.
Gastroenterol Clin Biol. Févr 2010;34(2):120-33.
13. **Demetri GD, Mehren M von, Antonescu CR, DeMatteo RP, Ganjoo KN, Maki RG, et al.**
NCCN Task Force Report: Update on the Management of Patients with Gastrointestinal Stromal Tumors.
J Natl Compr Canc Netw. 1 avr 2010;8(Suppl 2):S-1-S-41.
14. **Miettinen M, Sobin LH, Lasota J.**
Gastrointestinal stromal tumors of the stomach: a clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular genetic study of 1765 cases with long-term follow-up.
Am J Surg Pathol. Janv 2005;29(1):52-68.
15. **Miettinen M, Makhlouf H, Sobin LH, Lasota J.**
Gastrointestinal 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.
16. **Miettinen M, Lasota J.**
Gastrointestinal stromal tumors (GISTs): definition, occurrence, pathology, differential diagnosis and molecular genetics.
Pol J Pathol. 2003;54(1):3-24.
17. **Montemurroa M, Dirnhoferb S, Bornerc M, Burkhardd R, Demartinesa N, Furrere M et al.**
Diagnostic et traitement des GIST (Gastrointestinal Stromal Tumor) : recommandations d'un groupe pluridisciplinaire d'experts.
Forum Med Suisse. 2008;8(30-31):544-549.
18. **Pidhorecky I, Cheney RT, Kraybill WG, Gibbs JF.**
Gastrointestinal stromal tumors: current diagnosis, biologic behavior, and management.
Ann Surg Oncol. Oct 2000;7(9):705-12.
19. **Ludwig DJ, Traverso LW.**
Gut stromal tumors and their clinical behavior.
The American Journal of Surgery. 1 mai 1997;173(5):390-4.
20. **Landi B, Lecomte T, Cellier C.**
Tumeurs stromales digestives.
Hépatogastro & Oncologie Digestive. 2003;10(3):187-196.

21. **Emory TS, Sobin LH, Lukes L, Lee DH, O'Leary TJ.**
Prognosis of gastrointestinal smooth-muscle (stromal) tumors: dependence on anatomic site.
Am J Surg Pathol. Janv 1999;23(1):82-7.
22. **Miettinen M, Majidi M, Lasota J.**
Pathology and diagnostic criteria of gastrointestinal stromal tumors (GISTs): a review.
Eur J Cancer. sept 2002;38 Suppl 5:S39-51.
23. **Zhang L, Smyrk TC, Young WF, Stratakis CA, Carney JA.**
Gastric stromal tumors in Carney triad are different clinically, pathologically, and behaviorally from sporadic gastric gastrointestinal stromal tumors: findings in 104 cases.
Am J Surg Pathol. Janv 2010;34(1):53-64.
24. **Giuly J, Monges B, Picaud R, Giuly D, Leroux C, Nguyen Cat R.**
Maladie de Recklinghausen et tumeurs stromales digestives.
Annales de Chirurgie. Juin 2002;127(6):477-9.
25. **Poveda A, Muro XG del, López-Guerrero JA, Cubedo R, Martínez V, Romero I, et al.**
GEIS guidelines for gastrointestinal sarcomas (GIST).
Cancer Treatment Reviews. 1 avr 2017;55:107-19.
26. **Miettinen M, Lasota J.**
Gastrointestinal stromal tumors: pathology and prognosis at different sites.
Semin Diagn Pathol. 2006;23:70-83.
27. **Sorour MA, Kassem MI, Ghazal AE-HA, El-Riwini MT, Abu Nasr A.**
Gastrointestinal stromal tumors (GIST) related emergencies.
Int J Surg. 2014;12(4):269-80.
28. **Caterino S, Lorenzon L, Petrucciani N, Iannicelli E, Pillozzi E, Romiti A, et al.**
Gastrointestinal stromal tumors : correlation between symptoms at presentation, tumor location and prognostic factors in 47 consecutive patients.
World J Surg Oncol. 2011 feb 1;9:13.
29. **Seya T, Tanaka N, Yokoi K, Shinji S, Oaki Y, Tajiri T.**
Life-threatening bleeding from gastrointestinal stromal tumor of the stomach.
J Nippon Med Sch. 2008 oct;75(5):306-11.
30. **Majdoub Hassani KI, Zahid FZ, Ousadden A, Mazaz K, Taleb KA.**
Gastrointestinal stromal tumors and shock.
J Emerg Trauma Shock. 2009;2(3):199-202.
31. **Singhal T, Doddi S, Leake T, Parsi S, Hussain A, Chandra A, et al.**
Upper gastrointestinal bleeding due to gastric stromal tumour: a case report.
Cases J. 2010 feb 12;3:58.

32. **Barbu LA, Mărgăritescu ND, Ghiluş MC, Belivacă D, Georgescu EF, Ghelase SM, et al.**
Severe upper gastrointestinal bleeding from gastrointestinal stromal tumor of the stomach.
Rom J Morphol Embryol. 2016;57(4):1397-401.
33. **Retes FA, Martins B da C, Sorbello MP, Sato CFM, Kawaguti FS, Maluf-Filho F, et al.**
Endoscopic hemostasis of a bleeding gastric gastrointestinal stromal tumor (gist) with endoloop placement.
Arq Bras Cir Dig. 2015;28(1):89-90.
34. **Chen W-G, Shan G-D, Zhang H, Yang M, L L, Yue M, et al.**
Double-balloon enteroscopy in small bowel diseases: Eight years single-center experience in China.
Medicine (Baltimore). 2016 oct;95(42):e5104.
35. **Cappellani A, Piccolo G, Cardì F, Cavallaro A, Lo Menzo E, Cavallaro V, et al.**
Giant gastrointestinal stromal tumor (GIST) of the stomach cause of high bowel obstruction: surgical management.
World J Surg Oncol. 2013 aug 5;11:172.
36. **Fourati H, Hmaydia G, Harbi H, Mzali R, Mnif Z.**
Tumeur stromale gastro-intestinale (GIST) pédiculée révélée par une occlusion intestinale aiguë.
La Presse Médicale. 1 sept 2016;45(9):792-4.
37. **Morrison JE, Hodgdon IA.**
Laparoscopic management of obstructing small bowel GIST tumor.
JSLs. 2013;17(4):645-50.
38. **Tsui DKK, Tang CN, Ha JP, Li MK.**
Laparoscopic approach for small bowel tumors.
Surg Laparosc Endosc Percutan Tech. 2008 dec;18(6):556-60.
39. **Nung RCH, Wong SSM, Lee RKL, Chan ABW, Lee YYP.**
Two cases of gastrointestinal stromal tumour presenting uncommonly as intraperitoneal rupture in patients prescribed warfarin.
Hong Kong J Radiol. 2016;19:132-6.
40. **Fiscon V, Portale G, Isoardi R, Frigo F, Migliorini G.**
Spontaneous rupture of giant gastric GIST presenting as hemoperitoneum and mimicking cavernous liver angioma.
Tumori. 2009 apr;95(2):233-5.
41. **Freeman BB, Critchlow JF, Cohen S, Edlow JA.**
Spontaneous intraperitoneal hemorrhage as the initial presentation of a gastrointestinal stromal tumor: a case report.
Int J Emerg Med. 2010 feb 4;3(1):53-6.

42. **Cegarra-Navarro MF, de la Calle MAC, Girela-Baena E, García-Santos JM, Lloret-Estañ F, de Andrés EP.**
Ruptured gastrointestinal stromal tumors: radiologic findings in six cases.
Abdom Imaging. 2005 oct;30(5):535-42.
43. **Hecker A, Hecker B, Bassaly B, Hirschburger M, Schwandner T, Janßen H, et al.**
Dramatic regression and bleeding of a duodenal GIST during preoperative imatinib therapy: case report and review.
World J Surg Oncol. 2010 jun 2;8:47.
44. **Alessiani M, Gianola M, Rossi S, Perfetti V, Serra P, Zelaschi D, et al.**
Peritonitis secondary to spontaneous perforation of a primary gastrointestinal stromal tumour of the small intestine: A case report and a literature review.
Int J Surg Case Rep. 2014 dec 12;6:58-62.
45. **Manoharan T, Mohammadi M, Bulut O.**
A rare cause of pneumoperitoneum : perforated gastrointestinal stromal tumor (GIST).
Open Journal of Gastroenterology. 2014;4:237-241.
46. **Roy SD, Khan D, De KK, De U.**
Spontaneous perforation of jejunal gastrintestinal stromal tumour (gist). Case report and review of literature.
World Journal of Emergency Surgery. 2012;7:37.
47. **Joensuu H.**
Risk stratification of patients diagnosed with gastrointestinal stromal tumor.
Hum Pathol. Oct 2008;39(10):1411-9.
48. **Rutkowski P, Bylina E, Wozniak A, Nowecki ZI, Osuch C, Matlok M, et al.**
Validation of the Joensuu risk criteria for primary resectable gastrointestinal stromal tumour - the impact of tumour rupture on patient outcomes.
Eur J Surg Oncol. Oct 2011;37(10):890-6.
49. **Naciredine N, Sabbah F, Ahallat M, Bouklata S.**
Imagerie des tumeurs stromales gastro-intestinales.
Feuillets de Radiologie. Déc 2012;52(6):326-30.
50. **Clère F, Carola E, Halimi C, de Gramont A, Bonvalot S, Panis Y, et al.**
Actualités sur les tumeurs stromales gastro-intestinales : à partir de sept observations de tumeurs malignes.
Rev Méd Interne. 2002;23:499-507.
51. **Vernuccio F, Taibbi A, Picone D, Grutta LL, Midiri M, Lagalla R, et al.**
Imaging of Gastrointestinal Stromal Tumors: From Diagnosis to Evaluation of Therapeutic Response.
Anticancer Res. 1 juin 2016;36(6):2639-48.
52. **Castelguidone E de L di, Messina A.**
GISTs - Gastrointestinal Stromal Tumors.
Italy: Springer; 2011.

53. **Bensimhon D, Soyer P, Brouland J-P, Boudiaf M, Fargeaudou Y, Rymer R.**
Tumeurs stromales digestives : rôle de la tomодensitométrie avant et après traitement.
Gastroentérologie clinique et biologique. 2008;32(1):91-7.
54. **Levy AD, Remotti HE, Thompson WM, Sobin LH, Miettinen M.**
Gastrointestinal stromal tumors: radiologic features with pathologic correlation.
Radiographics. avr 2003;23(2):283-304.
55. **Alberini J-L, Al Nakib M, Wartski M, Gontier É, Cvitkovic F, Rixe O, et al.**
Place de l'imagerie par Tomographie par Émission de Positons pour les tumeurs stromales gastro-intestinales.
Gastroentérologie Clinique et Biologique. 1 juin 2007;31(6):585-93.
56. **Landi B, Lecomte T, Berger A, Cellier C.**
Traitement des tumeurs stromales digestives.
Gastroenterol Clin Biol. 2004;28:893-901.
57. **Landi B.**
Place de l'échoendoscopie dans la prise en charge des GIST.
J Chir. 2008;145(supplément 3):654-657.
58. **Ando N, Goto H, Niwa Y et al.**
The diagnosis of GI stromal tumors with EUS-guided fine needle aspiration with immunohistochemical analysis.
Gastrointest Endosc Clin N Am. 2002;55:37-43.
59. **Coindre J-M, Émile J-F, Monges G, Ranchère-Vince D, Scoazec J-Y.**
Tumeurs stromales gastro-intestinales : définition, caractéristiques histologiques, immunohistochimiques et génétiques, stratégie diagnostique.
Annales de Pathologie. 1 oct 2005;25(5):358-85.
60. **Fletcher CDM, Berman JJ, Corless C, Gorstein F, Lasota J, Longley BJ, et al.**
Diagnosis of gastrointestinal stromal tumors: A consensus approach.
Hum Pathol. mai 2002;33(5):459-65.
61. **Blay J-Y, Bonvalot S, Casali P, Choi H, Debiec-Richter M, Dei Tos AP, et al.**
Consensus meeting for the management of gastrointestinal stromal tumors. Report of the GIST Consensus Conference of 20-21 March 2004, under the auspices of ESMO.
Ann Oncol. avr 2005;16(4):566-78.
62. **Davila RE, Faigel DO.**
GI stromal tumors.
Gastrointest Endosc. 2003;58:80-8.
63. **Rammohan A, Sathyanesan J, Rajendran K, Pitchaimuthu A, Perumal S-K, Srinivasan U, et al.**
A gist of gastrointestinal stromal tumors: A review.
World J Gastrointest Oncol. 15 juin 2013;5(6):102-12.

64. **Handra-Luca A, Nahon P, Fléjou JF, Molas G, Dubois S, Sauvanet A, et al.**
Hétérogénéité immunohistochimique et ultrastructurale des tumeurs stromales digestives.
Gastroenterol Clin Biol. 2001;25:664-668.
65. **Nilsson B, Bümbling P, Meis-Kindblom JM, Odén A, Dortok A, Gustavsson B, et al.**
Gastrointestinal stromal tumors: the incidence, prevalence, clinical course, and prognostication in the preimatinib mesylate era - a population-based study in western Sweden.
Cancer. 15 févr 2005;103(4):821-9.
66. **Xu CW, Lin S, Wang WL, Gao WB, Lv JY, Gao JS, et al.**
Analysis of mutation of the c-Kit gene and PDGFRA in gastrointestinal stromal tumors.
Exp Ther Med. sept 2015;10(3):1045-51.
67. **Trabelsi A, Mestiri S, Stita W, Mokni M, Sriha B, Rammeh S, et al.**
Les tumeurs mésenchymateuses du tube digestif, apport de l'immunohistochimie.
Annales de Biologie Clinique. 1 juill 2007;65(4):365-8.
68. **Hwang DG, Qian X, Hornick JL.**
DOG1 antibody is a highly sensitive and specific marker for gastrointestinal stromal tumors in cytology cell blocks.
Am J Clin Pathol. mars 2011;135(3):448-53.
69. **Miettinen M, Wang Z-F, Lasota J.**
DOG1 antibody in the differential diagnosis of gastrointestinal stromal tumors: a study of 1840 cases.
Am J Surg Pathol. sept 2009;33(9):1401-8.
70. **Corless CL, Fletcher JA, Heinrich MC.**
Biology of gastrointestinal stromal tumors.
J Clin Oncol. 15 sept 2004;22(18):3813-25.
71. **Jahn SW, Liegl-Atzwanger B.**
Wild-type GIST: a comprehensive review.
Memo. 1 févr 2014;7(1):34-8.
72. **The ESMO / European Sarcoma Network Working Group.**
Gastrointestinal stromal tumours: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up.
Ann Oncol. 2014;25(suppl 3):iii21-iii26.
73. **Wang M, Xu J, Zhang Y, Tu L, Qiu W-Q, Wang C-J, et al.**
Gastrointestinal stromal tumor: 15-years' experience in a single center.
BMC Surg. 18 nov 2014;14:93.
74. **Joensuu H, Vehtari A, Riihimäki J, Nishida T, Steigen SE, Brabec P, et al.**
Risk of recurrence of gastrointestinal stromal tumour after surgery: an analysis of pooled population-based cohorts.
Lancet Oncol. Mars 2012;13(3):265-74.

75. **Mrowiec S, Jabłońska B, Liszka L, Pająk J, Leidgens M, Szydło R, et al.**
Prognostic factors for survival post surgery for patients with gastrointestinal stromal tumors.
Eur Surg Res. 2012;48(1):3-9.
76. **Cho M-Y, Sohn JH, Kim JM, Kim K-M, Park YS, Kim WH, et al.**
Current trends in the epidemiological and pathological characteristics of gastrointestinal stromal tumors in Korea, 2003-2004.
J Korean Med Sci. juin 2010;25(6):853-62.
77. **Fujimoto Y, Nakanishi Y, Yoshimura K, Shimoda T.**
Clinicopathologic study of primary malignant gastrointestinal stromal tumor of the stomach, with special reference to prognostic factors: analysis of results in 140 surgically resected patients.
Gastric Cancer. 2003;6(1):39-48.
78. **Bertolini V, Chiaravalli AM, Klersy C, Placidi C, Marchet S, Boni L et al.**
Gastrointestinal stromal tumors-frequency, malignancy, and new prognostic factors: The experience of a single institution.
Pathology Research and Practice. 2008 Apr 14;204(4):219-233.
79. **Weber A-G, Jovenin N, Lubrano D, Journu J, Yaziji N, Bouche O, et al.**
Outcome after surgical treatment of gastrointestinal stromal tumors.
Gastroentérologie Clinique et Biologique. 1 juin 2007;31(6):579-84.
80. **Miettinen M, El-Rifai W 'el, H L Sobin L, Lasota J.**
Evaluation of malignancy and prognosis of gastrointestinal stromal tumors: a review.
Hum Pathol. mai 2002;33(5):478-83.
81. **Everett M, Gutman H.**
Surgical management of gastrointestinal stromal tumors: analysis of outcome with respect to surgical margins and technique.
J Surg Oncol. 15 déc 2008;98(8):588-93.
82. **Anania G, Dellachiesa L, Fabbri N, Scagliarini L, Ferrocci G, Pezzoli A, et al.**
Totally laparoscopic resection of a very large gastric GIST.
G Chir. 2 oct 2013;34(7-8):227-30.
83. **DeMatteo RP, Lewis JJ, Leung D, Mudan SS, Woodruff JM, Brennan MF.**
Two Hundred Gastrointestinal Stromal Tumors.
Ann Surg. janv 2000;231(1):51.
84. **Ray R, Tahan SR, Andrews C, Goldman H.**
Stromal tumors of the stomach: prognostic value of the PCNA index.
Mod Pathol. Janv 1994;7(1):26-30.
85. **Gumurdulu D, Erdogan S, Kayaselcuk F, Seydaoglu G, Parsak CK, Demircan O, et al.**
Expression of COX-2, PCNA, Ki-67 and p53 in gastrointestinal stromal tumors and its relationship with histopathological parameters.
World J Gastroenterol. 21 janv 2007;13(3):426-31.

86. **Belev B, Brčić I, Prejac J, Golubić ZA, Vrbanec D, Božikov J, et al.**
Role of Ki-67 as a prognostic factor in gastrointestinal stromal tumors.
World J Gastroenterol. 28 janv 2013;19(4):523-7.
87. **Saponara M, Battista MD, Lolli C, Derenzini E, Pantaleo MA, Santini D, et al.**
Evaluation of Ki-67 in gastrointestinal stromal tumor (GIST).
Journal of Clinical Oncology. 2009 ;27:15S,e21510-e21510.
88. **Joensuu H, Rutkowski P, Nishida T, Steigen SE, Brabec P, Plank L, et al.**
KIT and PDGFRA mutations and the risk of GI stromal tumor recurrence.
J Clin Oncol. 20 févr 2015;33(6):634-42.
89. **Andersson J, Bümming P, Meis-Kindblom JM, Sihto H, Nupponen N, Joensuu H, et al.**
Gastrointestinal stromal tumors with KIT exon 11 deletions are associated with poor prognosis.
Gastroenterology. mai 2006;130(6):1573-81.
90. **Zhang R, Zhao J, Xu J, Liu F, Xu Y, Bu X, et al.**
Genetic variations in the TERT and CLPTM1L gene region and gastrointestinal stromal tumors risk.
Oncotarget. 13 oct 2015;6(31):31360-7.
91. **Debiec-Rychter M, Sciot R, Le Cesne A, Schlemmer M, Hohenberger P, van Oosterom AT, et al.**
KIT mutations and dose selection for imatinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumours.
Eur J Cancer. mai 2006;42(8):1093-103.
92. **Heinrich MC, Owzar K, Corless CL, Hollis D, Borden EC, Fletcher CDM, et al.**
Correlation of Kinase Genotype and Clinical Outcome in the North American Intergroup Phase III Trial of Imatinib Mesylate for Treatment of Advanced Gastrointestinal Stromal Tumor: CALGB 150105 Study by Cancer and Leukemia Group B and Southwest Oncology Group.
J Clin Oncol. 20 nov 2008;26(33):5360-7.
93. **Gastrointestinal stromal tumor meta-analysis group (MetaGIST).**
Comparison of Two Doses of Imatinib for the Treatment of Unresectable or Metastatic Gastrointestinal Stromal Tumors: A Meta-Analysis of 1,640 Patients.
J Clin Oncol. 1 mars 2010;28(7):1247-53.
94. **Heinrich MC, Griffith D, McKinley A, Patterson J, Presnell A, Ramachandran A, et al.**
Crenolanib Inhibits the Drug-Resistant PDGFRA D842V Mutation Associated with Imatinib-Resistant Gastrointestinal Stromal Tumors.
Clin Cancer Res. 15 août 2012;18(16):4375-84.
95. **Braconi C, Bracci R, Bearzi I, Bianchi F, Sabato S, Mandolesi A, et al.**
Insulin-like growth factor (IGF) 1 and 2 help to predict disease outcome in GIST patients.
Ann Oncol. juill 2008;19(7):1293-8.

96. **Debiec-Rychter M, Cools J, Dumez H, Sciot R, Stul M, Mentens N, et al.**
Mechanisms of resistance to imatinib mesylate in gastrointestinal stromal tumors and activity of the PKC412 inhibitor against imatinib-resistant mutants.
Gastroenterology. févr 2005;128(2):270-9.
97. **Heinrich MC, Corless CL, Blanke CD, Demetri GD, Joensuu H, Roberts PJ, et al.**
Molecular correlates of imatinib resistance in gastrointestinal stromal tumors.
J Clin Oncol. 10 oct 2006;24(29):4764-74.
98. **Edge SB, Compton CC.**
The American Joint Committee on Cancer: the 7th edition of the AJCC cancer staging manual and the future of TNM.
Ann Surg Oncol. juin 2010;17(6):1471-4.
99. **Bonvalot S, Rouquie D, Vanel D, Domont J, Le Cesne A.**
Chirurgie des tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST) aux stades localisés et métastatiques.
Oncologie. 2007;9:102-106.
100. **Novitsky YW, Kercher KW, Sing RF, Heniford BT.**
Long-term outcomes of laparoscopic resection of gastric gastrointestinal stromal tumors.
Ann Surg. 2006 Jun;243(6):738-747.
101. **Duffaud F, Meeus P, Bachet JB, Cassier P, Huynh TK, Boucher E, et al.**
Conservative surgery vs. duodeno-pancreatectomy in primary duodenal gastrointestinal stromal tumors (GIST): a retrospective review of 114 patients from the French sarcoma group.
Eur J Surg Oncol. 2014;40:1369-75.
102. **Known SJ. Korean gastric study cancer group.**
Surgery and prognostic factors for gastric stromal tumor.
World J Surg. 2001;25:290-5.
103. **Robb WB, Bruyere E, Amielh D, Vinatier E, Mabrut JY, Perniceni T, et al.**
Esophageal gastrointestinal stromal tumor: is tumoral enucleation a viable therapeutic option?
Ann Surg. 2015 Jan;261(1):117-24.
104. **Linch M, Claus J, Benson C.**
Update on imatinib for gastrointestinal stromal tumors: duration of treatment.
Onco Targets Ther. 30 juill 2013;6:1011-23.
105. **Raut CP, Posner M, Desai J, Morgan JA, George S, Zahrieh D, et al.**
Surgical management of advanced gastrointestinal stromal tumors after treatment with targeted systemic therapy using kinase inhibitors.
J Clin Oncol. 2006 May 20;24(15):2325-31.

106. **Samelis GF, Ekmektzoglou KA, Zografos GC.**
Gastrointestinal stromal tumours: clinical overview, surgery and recent advances in imatinib mesylate therapy.
Eur J Surg Oncol. 2007 Oct;33(8):942–50.
107. **Tuveson DA, Willis NA, Jacks T, Griffin JD, Singer S, Fletcher CD, et al.**
STI571 inactivation of the gastrointestinal stromal tumor c-KIT oncoprotein: biological and clinical implications.
Oncogene. 2001 Aug 16;20(36):5054–8.
108. **Dematteo RP, Heinrich MC, El-Rifai WM, Demetri G.**
Clinical management of gastrointestinal stromal tumors: before and after STI-571.
Hum Pathol. 2002 May;33(5):466–77.
109. **Din OS, Woll PJ.**
Treatment of gastrointestinal stromal tumor: focus on imatinib mesylate.
Ther Clin Risk Manag. févr 2008;4(1):149-62.
110. **Haute Autorité de Santé**
GLIVEC (imatinib), tyrosine kinase inhibitor [Internet].
Disponible sur : http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_854637/glivec-ct-6889
111. **DeMatteo RP, Ballman KV, Antonescu CR, Maki RG, Pisters PWT, Demetri GD, et al.**
Placebo-Controlled Randomized Trial of Adjuvant Imatinib Mesylate Following the Resection of Localized, Primary Gastrointestinal Stromal Tumor (GIST).
Lancet. 28 mars 2009;373(9669):1097-104.
112. **Demetri GD, von Mehren M, Blanke CD, Van den Abbeele AD, Eisenberg B, Roberts PJ, et al.**
Efficacy and safety of imatinib mesylate in advanced gastrointestinal stromal tumors.
N Engl J Med. 15 août 2002;347(7):472-80.
113. **Blanke CD, Demetri GD, von Mehren M, Heinrich MC, Eisenberg B, Fletcher JA, et al.**
Long-term results from a randomized phase II trial of standard- versus higher-dose imatinib mesylate for patients with unresectable or metastatic gastrointestinal stromal tumors expressing KIT.
J Clin Oncol. 1 févr 2008;26(4):620-5.
114. **Verweij J, Casali PG, Zalcberg J, LeCesne A, Reichardt P, Blay J-Y, et al.**
Progression-free survival in gastrointestinal stromal tumours with high-dose imatinib: randomised trial.
Lancet. 25 oct 2004;364(9440):1127-34.
115. **Cassier PA, Fumagalli E, Rutkowski P, Schöffski P, Van Glabbeke M, Debiec-Rychter M, et al.**
Outcome of patients with platelet-derived growth factor receptor alpha-mutated gastrointestinal stromal tumors in the tyrosine kinase inhibitor era.
Clin Cancer Res. 15 août 2012;18(16):4458-64.

116. **Joensuu H, Eriksson M, Sundby Hall K, Hartmann JT, Pink D, Schütte J, et al.**
One vs three years of adjuvant imatinib for operable gastrointestinal stromal tumor: a randomized trial.
JAMA. 28 mars 2012;307(12):1265-72.
117. **Patrikidou A, Chabaud S, Ray-Coquard I, Bui BN, Adenis A, Rios M, et al.**
Influence of imatinib interruption and rechallenge on the residual disease in patients with advanced GIST: results of the BFR14 prospective French Sarcoma Group randomised, phase III trial.
Ann Oncol. avr 2013;24(4):1087-93.
118. **Filppula A, Laitila J, Neuvonen P, Backman J.**
Potent mechanism-based inhibition of CYP3A4 by imatinib explains its liability to interact with CYP3A4 substrates.
Br J Pharmacol. avr 2012;165(8):2787-98.
119. **Liegl B, Kepten I, Le C, Zhu M, Demetri G, Heinrich M, et al.**
Heterogeneity of kinase inhibitor resistance mechanisms in GIST.
J Pathol. sept 2008;216(1):64-74.
120. **Refeno et al.**
Résistance secondaire d'une tumeur stromale gastro-intestinale (GIST) à l'imatinib : à propos d'un cas.
Revue Malgache de Cancérologie. Août 2016;1(2):19-26.
121. **Prenen H, Cools J, Mentens N, Folens C, Sciot R, Schöffski P, et al.**
Efficacy of the kinase inhibitor SU11248 against gastrointestinal stromal tumor mutants refractory to imatinib mesylate.
Clin Cancer Res. 15 avr 2006;12(8):2622-7.
122. **Casali PG, Le Cesne A, Poveda Velasco A, Kotasek D, Rutkowski P, Hohenberger P, et al.**
Imatinib failure-free survival (IFS) in patients with localized gastrointestinal stromal tumors (GIST) treated with adjuvant imatinib (IM): The EORTC/AGITG/FSG/GEIS/ISG randomized controlled phase III trial.
J Clin Oncol. 20 mai 2013;31(15_suppl) :10500-10500.
123. **Demetri GD, van Oosterom AT, Garrett CR, Blackstein ME, Shah MH, Verweij J, et al.**
Efficacy and safety of sunitinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumour after failure of imatinib: a randomised controlled trial.
Lancet. 14 oct 2006;368(9544):1329-38.

AUTEUR : Nom : CHIVORET

Prénom : Sébastien

Date de Soutenance : 15 septembre 2017

Titre de la Thèse : Les tumeurs stromales gastro-intestinales et leurs complications : Revue de la littérature à propos d'une observation.

Thèse - Médecine - Lille 2017

Cadre de classement : Oncologie digestive

DES + spécialité : Médecine générale

Mots-clés : - tumeur stromale gastro-intestinale
- CD117 (protéine KIT)
- imatinib (GLIVEC®)

Résumé :

Les tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST) sont des tumeurs rares du tube digestif. Elles sont caractérisées par l'expression anormale d'un récepteur tyrosine kinase, la protéine KIT, qui peut être mise en évidence par des techniques immunohistochimiques et facilite leur diagnostic.

Souvent asymptomatiques ou donnant des symptômes peu spécifiques, elles se traduisent parfois par des complications pouvant mettre en péril le pronostic du patient.

Le caractère bénin ou malin de ces tumeurs est difficile à définir et repose sur un certain nombre de critères cliniques et anatomo-pathologiques.

Le seul traitement potentiellement curatif est l'exérèse chirurgicale complète de la lésion, mais l'utilisation de l'imatinib depuis quelques années, un traitement médicamenteux inhibant la protéine KIT, a révolutionné leur prise en charge.

A partir d'une observation, nous analyserons les différents aspects cliniques, paracliniques, anatomo-pathologiques, pronostiques et thérapeutiques actuels propres à ces tumeurs.

Composition du Jury :

Président : Monsieur le Professeur M. HEBBAR

Asseseurs : Madame le Professeur E. LETEURTRE
Madame le Professeur S. TRUANT
Monsieur le Docteur E. JANICKI