

UNIVERSITE DE LIMOGES



FACULTE DE MEDECINE

SCD UNIV.LIMOGES



D 035 152239 6

ANNEE 2007

THESE N° *164*

*3106 / 1*

**TUMEURS STROMALES DIGESTIVES (GIST)  
PRISE EN CHARGE EN 2007**

**THESE**

POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

---

Présentée et soutenue publiquement le 21 Février 2007

Par

**Charles VIALLE**

Né le 11 Juillet 1978 à PERIGUEUX (Dordogne)

**EXAMINATEURS DE LA THESE**

M. le Professeur Denis VALLEIX.....Président  
M. le Professeur Jacques MONTEIL.....Juge  
M. le Professeur Denis SAUTEREAU.....Juge  
M. le Professeur Jean-Gabriel BUISSON.....Juge  
M. le Docteur Jacques VENOT.....Membre invité

# UNIVERSITE DE LIMOGES

\*\*\*\*\*

## FACULTE DE LIMOGES

\*\*\*\*\*

**DOYEN DE LA FACULTE:** Monsieur le Professeur Jean-Claude VANDROUX

**ASSESEURS:**

Monsieur le Professeur Marc LASKAR

Monsieur le Professeur Denis VALLEIX

Monsieur le Professeur Pierre Marie PREUX

**PROFESSEURS DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS:**

\* C.S = Chef de Service

ACHARD Jean-Michel

PHYSIOLOGIE

ADENIS Jean-Paul (C.S.)

OPHTALMOLOGIE

ALDIGIER Jean-Claude (C.S.)

NEPHROLOGIE

ARCHAMBEAUD Françoise (C.S.)

MEDECINE INTERNE

ARNAUD Jean-Paul (C.S.)

CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE  
ET TRAUMATOLOGIQUE

AUBARD Yves (C.S.)

GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE

BEDANE Christophe (C.S.)

DERMATOLOGIE – VENEROLOGIE

BERTIN Philippe (C.S.)

THERAPEUTIQUE

BESSEDE Jean-Pierre

O.R.L.

BONNAUD François (C.S.)

PNEUMOLOGIE

BONNETBLANC Jean-Marie	DERMATOLOGIE – VENEROLOGIE
BORDESSOULE Dominique (C.S.)	HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION
CHAPOT René	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE
CHARISSOUX Jean-Louis	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
CLAVERE Pierre (C.S.)	RADIOTHERAPIE
CLEMENT Jean-Pierre (C.S.)	PSYCHIATRIE D'ADULTES
COGNE Michel (C.S.)	IMMUNOLOGIE
COLOMBEAU Pierre	UROLOGIE
CORNU Elisabeth	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-VASCULAIRE
COURATIER Philippe	NEUROLOGIE
DANTOINE Thierry	GERIATRIE ET BIOLOGIE DU VIEILLISSEMENT
DARDE Marie-Laure (C.S.)	PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE
DE LUMLEY WOODYEAR Lionel (C.S.)	PEDIATRIE
DENIS François (C.S.)	BACTERIOLOGIE - VIROLOGIE
DESCOTTES Bernard (C.S.)	CHIRURGIE DIGESTIVE (C.S. par intérim de MEDECINE LEGALE et DROIT de la SANTE)

DUDOGNON Pierre (SUR 31.8.2009)	MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION
DUMAS Jean-Philippe (C.S.)	UROLOGIE
DUMONT Daniel (C.S.)	MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL
FEISS Pierre (C.S.)	ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE
FEUILLARD Jean (C.S.)	HEMATOLOGIE
GAINANT Alain (C.S.)	CHIRURGIE DIGESTIVE
GAROUX Roger (C.S.)	PEDOPSYCHIATRIE
GASTINNE Hervé (C.S.)	REANIMATION MEDICALE
JAUBERTEAU-MARCHAN M. Odile	IMMUNOLOGIE
LABROUSSE François (C.S.)	ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES
LACROIX Philippe	MEDECINE VASCULAIRE
LASKAR Marc (C.S.)	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-VASCULAIRE
LE MEUR Yannick	NEPHROLOGIE
LIENHARDT-ROUSSIE Anne	PEDIATRIE
MABIT Christian	ANATOMIE
MARQUET Pierre	PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE

MAUBON Antoine	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE
MELLONI Boris	PNEUMOLOGIE
MERLE Louis (C.S.)	PHARMACOLOGIE MEDICALE
MONTEIL Jacques	BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE
MOREAU Jean-Jacques (C.S.)	NEUROCHIRURGIE
MOULIES Dominique (C.S.)	CHIRURGIE INFANTILE
NATHAN-DENIZOT Nathalie	ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE
PARAF François	ANATOMIE et CYTOLOGIES PATHOLOGIQUES
PILLEGAND Bernard (SUR 31.8.08)	GASTROENTEROLOGIE; HEPATOLOGIE
PIVA Claude (SUR 31.8.08)	MEDECINE LEGALE et DROIT DE LA SANTE (C.S. par intérim: M. le Professeur DESCOTTES)
PLOY Marie-Cécile	BACTERIOLOGIE - VIROLOGIE
PREUX Pierre-Marie	EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE DE LA SANTE ET PREVENTION
RIGAUD Michel (C.S.)	BICOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
SALLE Jean-Yves (C.S.)	MEDECINE PHYSIQUE ET READAPTATION
SAUTEREAU Denis (C.S.)	GASTROENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE

SAUVAGE Jean-Pierre (C.S.)	O.R.L.
STURTZ Franck	BICOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
TREVES Richard	RHUMATOLOGIE
TEISSIER-CLEMENT Marie-Pierre	ENDOCRINOLOGIE; DIABETE ET MALADIES METABOLIQUES
TUBIANA-MATHIEU Nicole (C.S.)	CANCEROLOGIE
VALLAT Jean-Michel (C.S.)	NEUROLOGIE
VALLEIX Denis	ANATOMIE CHIRURGICALE GENERALE
VANDROUX Jean-Claude (C.S.)	BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE
VERGNENEGRE Alain (C.S.)	EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE DE LA SANTE ET PREVENTION
VIDAL Elisabeth (C.S.)	MEDECINE INTERNE
VIGNON Philippe	REANIMATION MEDICALE
VIROT Patrice (C.S.)	CARDIOLOGIE
WEINBRECK Pierre (C.S.)	MALADIES INFECTIEUSES
YARDIN Catherine (C.S.)	CYTOLOGIE ET HISTOLOGIE

## MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

### PRATICIENS HOSPITALIERS

ALAIN Sophie	BACTERIOLOGIE ; VIROLOGIE
AJZENBERG Daniel	PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE
ANTONINI Marie-Thérèse (C.S.)	PHYSIOLOGIE
BOUTEILLE Bernard	PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE
CHABLE Hélène	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
DRUET-CABANAC Michel	MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL
DURAND-FONTANIER Sylvaine	ANATOMIE CHIRURGIE DIGESTIVE
ESCLAIRE Françoise	BIOLOGIE CELLULAIRE
JULIA Annie	HEMATOLOGIE
LAPLAUD Paul	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
MOUNIER Marcelle	BACTERIOLOGIE; VIROLOGIE; HYGIENE HOSPITALIERE
PETIT Barbara	ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES
PICARD Nicolas	PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE
QUELVEN-BERTIN Isabelle	BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE
RONDELAUD Daniel	CYTOLOGIE ET HISTOLOGIE

TERRO Faraj

BIOLOGIE CELLULAIRE

VERGNE-SALLE Pascale

THERAPEUTIQUE

VINCENT François

PHYSIOLOGIE

**P.R.A.G.**

GAUTIER Sylvie

ANGLAIS

**PROFESSEURS ASSOCIES A MI-TEMPS**

BUCHON Daniel

MEDECINE GENERALE

BUISSON Jean-Gabriel

MEDECINE GENERALE

**MAITRE DE CONFERENCE ASSOCIE A MI-TEMPS**

PREVOST Martine

MEDECINE GENERALE



A notre Président de Thèse,

**Monsieur le Professeur VALLEIX**

Professeur des Universités d'Anatomie et Chirurgie Générale

Chirurgien des Hôpitaux

*Vous m'avez fait un très grand honneur  
en acceptant la présidence de ce jury.  
Pour la valeur de l'enseignement que vous nous  
avez dispensé tout au long de nos études,  
veuillez trouver ici le témoignage de ma  
reconnaissance et de mon plus profond respect.*

A nos Juges,

**Monsieur le Professeur MONTEIL**

Professeur des Universités de Biophysique et Médecine Nucléaire

Praticien Hospitalier

**Monsieur le Professeur SAUTEREAU**

Professeur des Universités d'Hépatogastro-entérologie

Praticien Hospitalier

**Monsieur le Professeur BUISSON**

Professeur des Universités de Médecine Générale

Professeur Associé à mi-temps

*Vous nous avez fait l'honneur de vous intéresser  
à ce travail.*

*Veillez trouver ici l'expression de mes sincères  
remerciements.*

A notre Directeur de Thèse,

**Monsieur le Docteur VENOT**

Praticien Hospitalier d'Hépatogastro-entérologie

*Pour avoir accepté de diriger ce travail, pour vos qualités humaines et professionnelles, je vous suis extrêmement reconnaissant.*

*Votre écoute et votre enthousiasme ont permis la réalisation de ce travail, veuillez trouver ici l'expression de ma très grande gratitude.*

## PLAN

<b>INTRODUCTION</b>	<b>14</b>
<b>1. CAS CLINIQUE</b>	<b>16</b>
<b>1.1. Antécédents</b>	<b>17</b>
<b>1.2. Traitement actuel</b>	<b>17</b>
<b>1.3. Examens</b>	<b>18</b>
<b>1.4. Intervention</b>	<b>18</b>
<b>1.5. Suites opératoires</b>	<b>19</b>
<b>1.6. Résultats anatomopathologiques</b>	<b>20</b>
<b>1.7. Proposition thérapeutique</b>	<b>22</b>
<b>1.8. Suivi à 6 mois</b>	<b>22</b>
<b>2. TUMEURS STROMALES GASTRO-INTESTINALES</b>	<b>24</b>
<b>2.1. Définition</b>	<b>25</b>
<b>2.2. Epidémiologie</b>	<b>30</b>
<b>2.3. Présentation clinique</b>	<b>32</b>
<b>2.4. Aspect macroscopique</b>	<b>35</b>
<b>2.5. Examen histologique standard</b>	<b>37</b>
<b>2.6. Etude immunohistochimique</b>	<b>39</b>

<b>2.7. Aspect moléculaire</b>	<b>44</b>
<b>2.8. Imagerie</b>	<b>47</b>
<b>2.9. Associations et formes particulières</b>	<b>56</b>
<b>2.10. Pronostic</b>	<b>58</b>
<b>2.11. Diagnostics différentiels</b>	<b>60</b>
<b>3. PRISE EN CHARGE ACTUELLE : Revue de la littérature</b>	<b>66</b>
<b>3.1. Bilan initial</b>	<b>67</b>
<b>3.2. Décisions thérapeutiques initiales</b>	<b>68</b>
<b>3.3. Surveillance</b>	<b>79</b>
<b>3.4. Evolution</b>	<b>81</b>
<b>CONCLUSION</b>	<b>88</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE</b>	<b>92</b>
<b>TABLE DES FIGURES</b>	<b>100</b>
<b>TABLE DES MATIERES</b>	<b>102</b>

## **INTRODUCTION**

## INTRODUCTION

Les tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST) sont les tumeurs mésoenchymateuses les plus fréquentes du tube digestif.

Ces tumeurs ont fait l'objet de nombreuses controverses en termes d'histogénèse et de classification. La découverte récente de l'expression de la protéine KIT par les cellules tumorales et des mutations du gène c-kit ont permis de mieux les caractériser.

L'intérêt actuel porté aux GIST vient des progrès remarquables réalisés dans la compréhension de leurs mécanismes de survenue et surtout des implications thérapeutiques découlant de ces découvertes. En effet, la mise en évidence du rôle du récepteur membranaire tyrosine kinase KIT dans la pathogénie des GIST est à l'origine de l'introduction d'une «thérapeutique ciblée» : l'Imatinib mesylate.

La prise en charge des GIST avancées a été révolutionnée par cette anti-tyrosine kinase. Par ailleurs, les indications et les techniques chirurgicales ont logiquement évolué.

Cette nouvelle approche thérapeutique rend nécessaire de savoir correctement identifier et diagnostiquer les GIST [1].

Les objectifs de cette mise au point sont, à partir d'un cas clinique :

- dans un premier temps de définir les GIST, selon leurs caractéristiques épidémiologiques, cliniques, histologiques, immuno-histochimiques et génétiques, et de décrire leurs aspects en imagerie ainsi que leur pronostic,
- puis dans un deuxième temps de décrire la prise en charge thérapeutique actuelle des GIST à partir d'une lecture critique des dernières publications, consensuelles ou non.

Environ 90 articles ont été retenus selon leur pertinence sur plus de 250 articles publiés dans les dix premiers mois de l'année 2006. Nous avons volontairement restreint notre recherche bibliographique à l'année 2006, afin d'étudier les articles les plus récents, pouvant intéresser au mieux les lecteurs.

## **1. CAS CLINIQUE**



## **1. CAS CLINIQUE**

Madame B. 56 ans, est hospitalisée dans un service de chirurgie le 08 mars 2006, afin de bénéficier d'une fundoplicature de Nissen sous cœlioscopie.

La patiente présente en effet un reflux gastro-oesophagien surmontant une hernie hiatale par glissement.

Devant la persistance de la symptomatologie, malgré le traitement médical (ésoméprazole 40 mg), une indication chirurgicale est posée.

### **1.1. Antécédents**

#### **1.1.1. Antécédents médicaux**

- Ulcère gastrique
- Rhinite vasomotrice
- Allergie au Paracétamol (éruptions cutanées)
- Algodystrophie
- Ostéopenie
- Ménopause à l'âge de 47 ans
- Suivi gynécologique (frottis et mammographie) sans anomalie
- Pas de tabagisme

#### **1.1.2. Antécédents chirurgicaux**

- Néphrectomie droite sur syndrome de jonction (1984)

#### **1.1.3. Antécédents familiaux**

- Néoplasie mammaire (mère à 60 ans et sœur à 50 ans)

### **1.2. Traitement actuel**

La patiente bénéficie d'un traitement par :

- ésoméprazole 40 mg
- buflomédil

- raloxifène
- cromoglycate (collyre)
- budésonide (pulvérisation nasale)

### **1.3. Examens**

#### **1.3.1. Examen clinique**

Le jour de l'intervention, la patiente pèse 62 kg et mesure 1m70, soit un indice de masse corporel de 21.

En dehors des signes typiques de reflux gastro-oesophagien, Madame B. est asymptomatique.

Il n'y a pas d'altération de l'état général. Elle ne présente ni pâleur cutanéomuqueuse ni ictère. La patiente ne se plaint pas de douleur abdominale. Elle ne décrit ni trouble du transit, ni saignement extériorisé (digestif ou gynécologique). A la palpation, l'abdomen est souple et indolore. Il n'existe pas d'hépatomégalie.

Le reste de l'examen clinique est sans particularité.

#### **1.3.2. Examens complémentaires**

Le bilan sanguin standard ne met en évidence ni syndrome inflammatoire, ni anémie, ni perturbation du bilan hépatique. A noter, la patiente appartient au groupe A+.

La dernière fibroscopie gastrique réalisée retrouve une hernie hiatale avec une muqueuse œsophagienne érosive.

Etant par ailleurs asymptomatique, la patiente n'a donc pas bénéficié d'autres investigations digestives (radiographie de l'abdomen sans préparation, échographie, scanner abdomino-pelvien, coloscopie).

### **1.4. Intervention**

#### **1.4.1. Coelioscopie**

La coelioscopie débute par l'insufflation dans l'hypochondre gauche.

A l'exploration, le chirurgien remarque l'existence d'une formation suspecte, sur le bord gauche du lobe hépatique gauche. Il s'agit d'une formation multi-polypoïde et multi-kystique avec ombilication en regard.

Il s'ajoute une autre formation qui semble en profondeur dans le lobe gauche ainsi qu'une formation identique sur le dôme hépatique.

Il est alors décidé de pratiquer la fundoplicature de Nissen, puis de réaliser une exploration complète de la cavité abdominale.

Cette dernière permet de mettre en évidence une formation tumorale de siège pelvien gauche pouvant laisser supposer qu'il s'agit d'une tumeur de l'ovaire gauche. L'ovaire droit est normal ainsi que l'utérus. Il n'y a ni carcinose péritonéale, ni ascite.

Après avis auprès des équipes de gynécologie et oncologie du CHU, il est décidé de faire une laparotomie médiane, d'enlever cette tumeur et de faire une résection de la lésion hépatique gauche accessible.

#### 1.4.2. Laparotomie

Le chirurgien réalise une voie d'abord médiane sous ombilicale. Il commence par enlever la lésion hépatique du foie gauche grâce à l'ultracision. Puis, il se dirige vers le pelvis. Il s'avère que la tumeur est en fait d'origine digestive : c'est une tumeur appendue au bord antimésentérique du grêle par un large pédicule hypervascularisé. Cette tumeur adhère de façon très lâche au péritoine du sigmoïde dont elle est facilement libérée.

L'ovaire gauche est normal.

Le chirurgien réalise une courte résection segmentaire de l'intestin grêle de part et d'autre de la base d'implantation de la tumeur.

Il réalise un rétablissement de continuité par anastomose termino-terminale.

A l'exploration du reste de la cavité abdominale, on remarque que cette tumeur était développée au niveau du grêle proximal, à 50 cm de l'angle duodéno-jéjunal. Le reste du grêle est sain ainsi que le colon.

#### 1.5. Suites opératoires

La patiente est informée du fait qu'une tumeur peu typique de l'intestin grêle, avec de probables métastases hépatiques, a été découverte.

Suite à cette découverte, Madame B. bénéficie d'entretiens avec le psychologue du Centre Hospitalier.

Par ailleurs, il n'y a pas de complication postopératoire. La cicatrice est propre. On observe une reprise efficace du transit.

L'existence d'antécédents familiaux de néoplasie mammaire motive la réalisation d'une mammographie bilatérale et d'une échographie mammaire.

Ce bilan met en évidence une opacité circonscrite inféro-externe de 1,5 à 2 cm de diamètre correspondant en échographie à un kyste cloisonné. Il n'existe pas de lésion suspecte apparente. Il n'y a pas de modification significative par rapport au cliché de 2005.

Les résultats sont rassurants puisqu'il s'agit donc d'un sein droit de classe ACR2, et d'un sein gauche de classe ACR2 (classification BI-RADS).

La patiente quitte le service de chirurgie au bout de 7 jours, avec la découverte d'une tumeur de l'intestin grêle, qui ne semble pas être un adénocarcinome digestif banal et pour laquelle les résultats anatomopathologiques sont en attente.

## **1.6. Résultats anatomopathologiques**

Ils parviennent dans le service 5 jours après la sortie de la patiente et concernent l'intestin grêle et le foie.

### **1.6.1. Résection de l'intestin grêle**

#### **1.6.1.1. Examen macroscopique**

Après ouverture, on découvre une formation nodulaire, charnue de 6 x 5 x 4 cm accolée à la paroi iléale.

La muqueuse en regard est un peu modifiée. Cette lésion est située à 2,5 cm de l'une des tranches de section chirurgicale.

La dissection de la pièce isole 2 ganglions lymphatiques.

### 1.6.1.2. Examen microscopique

#### 1.6.1.2.1. Formation nodulaire

Les coupes montrent une prolifération de cellules oxyphiles tantôt fusiformes, tantôt globuleuses. Le noyau est souvent nucléolé.

Ces éléments construisent des faisceaux courts avec parfois un aspect en palissade. La stroma-réaction est fibro-inflammatoire. Les vaisseaux sont nombreux mais à paroi propre.

On remarque des mitoses, plus de 2 mitoses pour 50 champs.

Les réactions immunohistochimiques sont positives pour KIT, CD34 et vimentine, négatives pour desmine et PS100.

On observe de nombreuses atypies nucléaires. Il n'existe pas de foyer de nécrose.

La prolifération tumorale infiltre la sous muqueuse, la musculuse et la sous-sereuse. La séreuse paraît respectée.

Au total, un tel aspect fait évoquer une tumeur stromale de 6 x 5 x 4 cm avec un index mitotique d'environ 2 mitoses pour 50 champs au 400.

Aucune nécrose n'est observée.

#### 1.6.1.2.2. Tranches de sections chirurgicales hautes et basses

Il n'existe pas de structure suspecte de malignité.

#### 1.6.1.2.3. Ganglions lymphatiques

Aucun des ganglions n'est colonisé par le carcinome. Ils paraissent seulement hyperplasiés.

### 1.6.2. Résection hépatique

#### 1.6.2.1. Examen macroscopique

La résection hépatique mesure 3,1 x 2,6 x 2,4 cm.

### 1.6.2.2. Examen microscopique

L'examen microscopique des différents prélèvements met en évidence des travées hépatocytaires désorientées par de larges faisceaux fibrohyalins contenant des parois vasculaires hyalinisées et quelques kystes biliaires munis d'un épithélium unistratifié atrophique. Il existe un discret infiltrat inflammatoire.

Un tel aspect fait évoquer un hamartome hépatique associé à des kystes biliaires. Il n'existe pas de structure suspecte de malignité.

### 1.7. Proposition thérapeutique

Le diagnostic de tumeur stromale de l'intestin grêle est posé. La lésion hépatique gauche n'est pas métastatique.

Au vu des résultats anatomopathologiques, un comité multidisciplinaire du Centre Hospitalier Universitaire propose la réalisation d'un PET SCAN de départ.

La tomoscintigraphie au 18 F-FDG met en évidence une fixation modérée en regard de la paroi abdominale correspondant à des phénomènes cicatriciels post-chirurgicaux. On note la visualisation d'un seul rein du côté gauche.

Au total, il n'existe pas d'argument scintigraphique en faveur de lésion évolutive. En conséquence, Madame B. ne bénéficie pas de traitement adjuvant.

La patiente devra avoir une surveillance clinique, échographique ainsi qu'un dosage des marqueurs tumoraux (ACE) tous les six mois. Elle bénéficiera d'un scanner abdomino-pelvien un an après l'intervention.

### 1.8. Suivi à six mois

La patiente est asymptomatique sur le plan du reflux gastro-œsophagien. Cependant, s'il n'y a pas d'asthénie, on note un amaigrissement de 5 kg.

Il n'y a pas de trouble du transit, pas de douleur abdominale. La cicatrice est propre. L'abdomen est souple et indolore.

L'échographie abdominale et le dosage des marqueurs tumoraux sont normaux.

A noter que la patiente a bénéficié d'une radiographie du thorax devant une symptomatologie de toux chronique, cet examen s'est avéré sans particularité.

## **2. TUMEURS STROMALES GASTRO-INTESTINALES**



## **2. TUMEURS STROMALES GASTRO-INTESTINALES**

### **2.1. Définition**

Les GIST sont les tumeurs mésenchymateuses les plus fréquentes du tube digestif.

Elles peuvent intéresser l'ensemble du système digestif et exceptionnellement atteindre des organes extra-digestifs.

Elles présentent des caractéristiques histologiques évocatrices (prolifération de cellules le plus souvent fusiformes, parfois épithélioïdes, rarement pléiomorphes) et exprimant habituellement, mais non constamment, la protéine KIT, à un niveau suffisant pour permettre sa détection par une technique immunohistochimique.

La très grande majorité des GIST s'associent à des anomalies moléculaires dans deux gènes cibles : le gène c-kit qui code pour la protéine KIT et le gène codant la chaîne Alpha du récepteur du PDGF [2].

#### **2.1.1. Historique**

Jusque dans les années 1980, les tumeurs mésenchymateuses du tube digestif étaient classées dans deux grands groupes : les tumeurs musculaires lisses et les schwannomes.

La distinction entre les deux se faisait sur des arguments morphologiques, peu sensibles et peu spécifiques. Cependant, les premières étaient considérées comme potentiellement malignes alors que les secondes étaient habituellement bénignes.

Au début des années 1980, les techniques immuno-histochimiques ont objectivé les tumeurs par leur profil d'expression de marqueurs de différenciation cellulaire.

En 1983, Mazur et Clark proposent dans l'*American journal of surgical pathology*, le terme de tumeur stromale pour désigner des tumeurs gastriques morphologiquement classées comme léiomyomiques, mais sans marqueurs immunohistochimiques et sans signes ultra structuraux témoignant d'une différenciation musculaire lisse ou schwannienne.

En 1998, l'identification d'un nouveau marqueur: la protéine KIT encore appelée CD117 selon la terminologie standardisée des antigènes leucocytaires, a contribué à la reconnaissance du concept de tumeur stromale gastro-intestinale. Par ailleurs, Hirota décrit dans le *Journal of pathology*, des mutations «gain de fonction» au niveau du proto-oncogène c-kit présentes dans la plupart des GIST.

L'intérêt de cette découverte a été double : marqueur diagnostique mais aussi piste thérapeutique permettant l'introduction en 2000 d'une thérapeutique ciblée : l'Imatinib mesylate qui révolutionnera la prise en charge des GIST.

### 2.1.2. Pathogénèse

#### Expression physiologique de KIT dans les cellules normales

La protéine KIT est un récepteur transmembranaire à activité tyrosine kinase, dont la partie extra cellulaire a pour ligand spécifique un facteur de croissance, le «stem cell factor » (SCF).

Ce récepteur est normalement présent sur les mastocytes, les cellules souches hématopoïétiques, les cellules germinales gonadiques, les mélanocytes et certaines cellules épithéliales (notamment les cellules annexielles cutanées et les cellules ductulaires du sein).

Dans la paroi digestive normale, l'expression de la protéine KIT est spécifiquement restreinte à une sous-population de cellules d'origine musculaire, les cellules interstitielles de Cajal (ICC).

Ces cellules sont les cellules «pace maker» de la paroi gastro-intestinale : elles sont responsables de l'induction et de la régulation de l'activité péristaltique de la musculature lisse digestive. Elles sont innervées par les neurones moteurs entériques et sont localisées autour du plexus myentérique ou plexus d'Auerbach entre les couches musculaires circulaires et longitudinales (*figure 1 ci-après*).

## Composition du système nerveux entérique

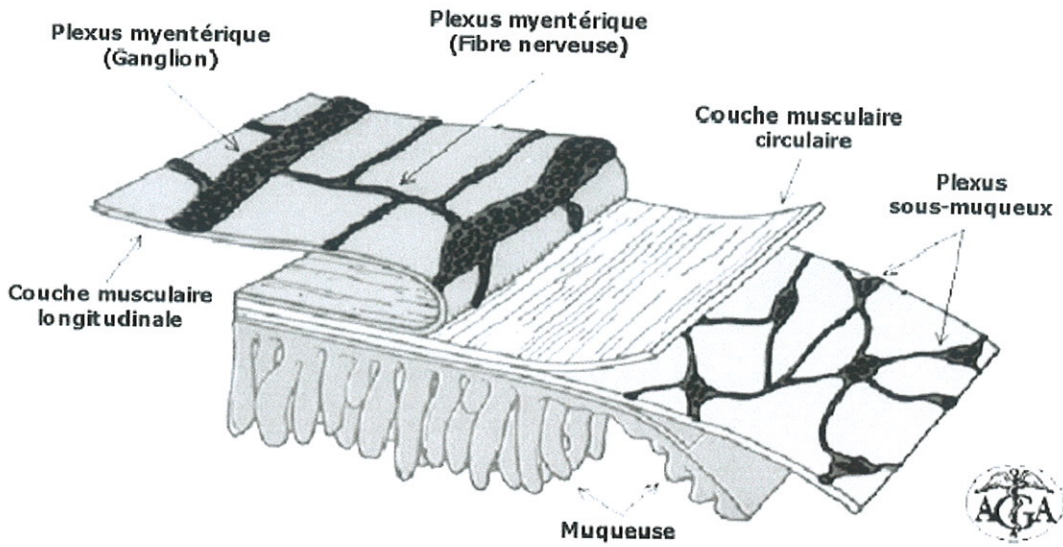


Figure 1

Dans ces cellules, où le récepteur KIT est normalement exprimé, son activation par la fixation de son ligand, le « Stem Cell Factor », aboutit à la prolifération cellulaire, selon le mécanisme décrit ci-dessous.

La fixation du ligand sur le domaine extracellulaire entraîne la dimérisation du récepteur, celle-ci déclenche l'activation de l'activité kinase sur la tyrosine (Figure 2).

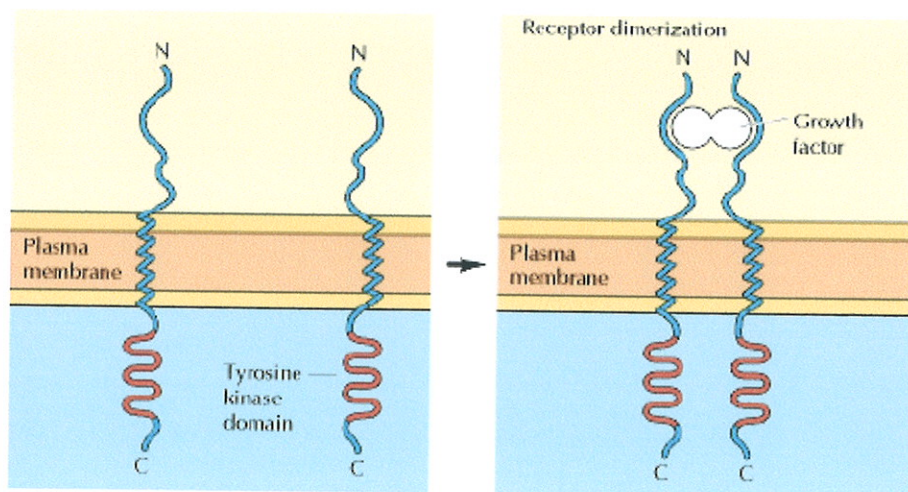


Figure 2

Le récepteur phosphoryle (en catalysant le transfert du phosphate de l'ATP) des résidus tyrosine du domaine cytosolique même du récepteur. Cette autophosphorylation du récepteur entraîne une cascade d'activation de protéines cytoplasmiques effectrices qui assurent la transmission du signal (Figure 3). Cette dernière aboutit à l'activation de facteurs de transcription et à l'expression de certains gènes.

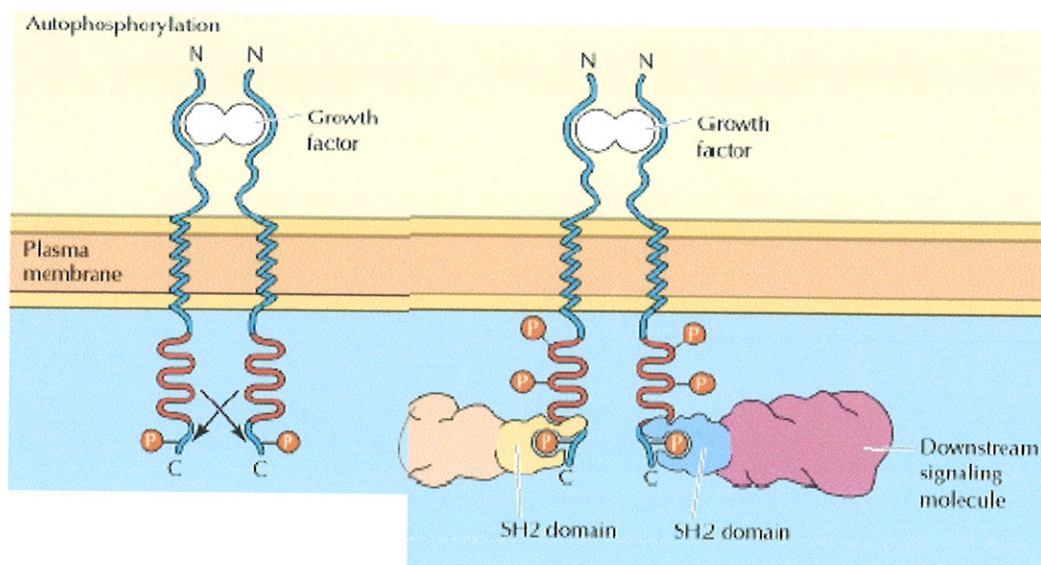


Figure 3

### Expression pathologique de KIT dans les GIST

Les GIST proviendraient des cellules interstitielles de Cajal (ICC) ou d'un précurseur commun. En effet, deux éléments permettent de les relier :

- l'expression de marqueurs membranaires communs (KIT, CD34)
- la présence d'une variation de concentration de calcium intracellulaire dans les deux types cellulaires, celle-ci étant occasionnelle et non synchronisée dans les GIST contrairement à ce qui est observé dans les ICC [3].

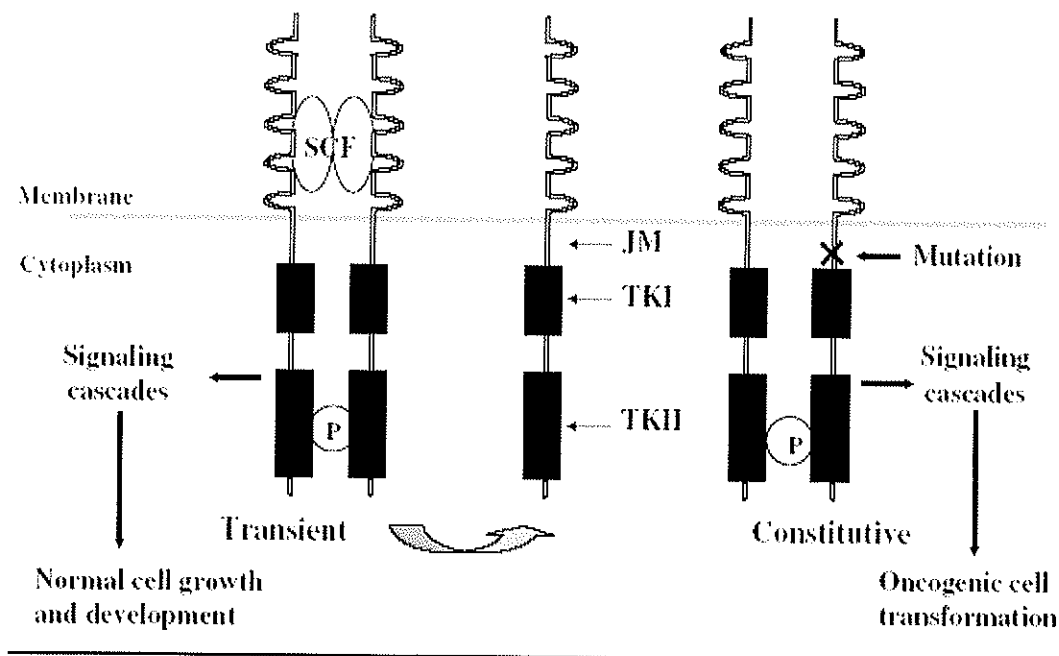
Deux gènes codant pour les récepteurs tyrosine kinases sont les cibles d'anomalies moléculaires : le gène c-kit et le gène codant PDGFRA.

Ces mutations sont dites «gain de fonction» dans 85 % des cas, car elles entraînent l'activation ou l'hyper expression du récepteur. L'activation du récepteur est alors constitutive, c'est-à-dire indépendante de la liaison à son ligand spécifique.

L'activation constitutive du récepteur KIT est un élément déterminant dans la pathogénèse des GIST.

Elle provoque la même cascade de réaction décrite précédemment (autophosphorylation et activation de protéines effectrices ...) mais de façon non régulée et entraîne ainsi une prolifération cellulaire tumorale.

*Figure 4 : à gauche, activation de KIT par le ligand SCF dans les cellules normales ; à droite, activation constitutive dans les cellules tumorales*



Ces anomalies moléculaires précoces constituent probablement l'événement oncogénétique initial de la maladie mais d'autres altérations moléculaires interviennent dans leur développement.

En effet, la fréquence élevée des formes microscopiques contraste avec le petit nombre de GIST cliniques [4].

## 2.2. Epidémiologie

L'épidémiologie des GIST n'est connue que partiellement. Elle est basée sur des études rétrospectives s'appuyant sur la reclassification des tumeurs mésoenchymateuses digestives par immunodétection de la protéine KIT.

### 2.2.1. Incidence

Les GIST représentent 0,1 à 3 % des néoplasies digestives, 1 à 3 % des tumeurs gastriques, 20 % des tumeurs de l'intestin grêle et 0,2 à 1 % des tumeurs colorectales [5].

Une étude menée en Suède par Nilsson a montré qu'après reclassification des tumeurs mésoenchymateuses digestives entre 1983 et 2000, l'incidence annuelle des GIST est de 14,5 par million d'habitants [6].

La prévalence est de près de 129 par million d'habitants avec un nombre de tumeurs de risque très faible de malignité 22, de risque faible de 52, de risque intermédiaire de 24, de risque élevé ou métastatiques de 31 par million.

Il faut souligner que Nilsson n'a pas retenu les GIST atypiques : les formes extradiigestives, celles ne présentant pas d'aspect fusiforme ou épithélioïde, et celles qui n'expriment pas KIT.

En Islande, l'incidence a été évaluée à 11 par million d'habitants.

Aux Pays-Bas, une étude décrit une incidence de 12,7 par million d'habitants.

Dans ces séries, la proportion des GIST de haut risque de malignité est de 20 à 35 %.

Dans une petite série, il a été retrouvé 65 % de tumeurs à risque élevé dans les GIST colorectales [7].

En Espagne, une étude rétrospective des cas de tumeurs mésoenchymateuses entre 1994 et 2001 retrouve une incidence de 10,9 par million d'habitants.

En France, une étude sur l'année 2000 évalue l'incidence à 7,8 par million avec un nombre de tumeurs malignes à 3,9 par million. Ces chiffres plus faibles correspondraient à des GIST sous-diagnostiqués.

Une étude épidémiologique menée aux Etats-Unis de 1992 à 2000 par le National Cancer Institute, appelée «Surveillance, Epidemiology and End Results» (SEER) aboutit à une incidence de 6,8 par million d'habitants. Le sous diagnostic est en parti expliqué par le nombre important de petites tumeurs asymptomatiques.

Par ailleurs, les résultats épidémiologiques varient en fonction des critères diagnostiques, hors ces derniers n'ont été définis que très récemment [8,9].

Entre 4500 et 6000 nouveaux cas sont diagnostiqués chaque année aux USA [10].

En France, entre 800 et 1000 nouveaux cas par an sont diagnostiqués.

### 2.2.2. Age

L'âge moyen de diagnostic est de 55 à 65 ans, dans toutes les différentes études. L'âge moyen par catégorie de risque d'évolution maligne est le même quelque soit le risque [11].

Le pic de fréquence est entre 40 et 50 ans [12]. Les GIST sont très rares avant l'âge de 40 ans (moins de 5 %) [13]. Seulement 3 % des GIST sont diagnostiqués avant l'âge de 21 ans. Les GIST de l'enfant sont exceptionnelles.

Les formes agressives sont plus fréquentes chez les patients jeunes [14].

### 2.2.3. Sexe

Il n'y a pas de prédominance nette de sexe.

### 2.2.4. Etiologie

Les facteurs étiologiques sont inconnus.

## 2.3. Présentation clinique

### 2.3.1. Localisations

L'atteinte est essentiellement uni focale et ceci à 94,6 % selon l'étude de Bellil [12].

La localisation la plus fréquente est l'estomac où siègent 60 à 70 % des cas dont la moitié se développe dans le fundus, 25 % dans l'antra, 20 % dans la région pylorique.

Puis par ordre de fréquence décroissante, les GIST intéressent l'intestin grêle (20-30 %), le colon et le rectum (5 %), l'œsophage (moins de 5 %) [15]. L'étude américaine SEER aboutit à des résultats comparables aux différentes études asiatiques.

Dans 10 % des cas, l'atteinte est localisée en dehors du tube digestif [10]. Ainsi, différentes localisations plus rares ont été décrites : intra-hépatique, intra-pancréatique, rétro péritonéale, mésentérique et omentale [16]. Des cas exceptionnels ont été rapportés ces dernières années : vésicule biliaire, sac d'hernie inguinale, appendice, diverticule de Meckel, prostate, scrotum, ovaires et pharynx [17].

*Figure 5 : GIST omentale multifocale multi nodulaire*



Un cas de GIST intéressant une trompe de Fallope a été mis en évidence.

Le diagnostic de léiomyosarcome avait été retenu dans un premier temps. Devant l'inefficacité de la chimiothérapie et des récurrences locales, une étude immunohistochimique a été réalisée et a permis de faire le diagnostic de GIST [18].



Entre 10 et 25 % des patients présentent une atteinte métastatique au diagnostic : péritonéale, omentale, mésentérique et hépatique. Les métastases extra abdominales sont rares ainsi que l'atteinte ganglionnaire [8].

Près de la moitié des patients présentent des tumeurs localement évoluées ou sont d'emblée métastatiques.

Une fréquence élevée d'adénocarcinomes gastro-intestinaux est associée aux GIST : 15 % dans l'étude de Bearzi [14]. La coexistence d'une GIST et d'un hépatocarcinome a été décrite dans un cas unique [19]. Mais, même si l'hypothèse d'une origine génétique ou d'un oncogène commun ne peut être écartée, il s'agirait plutôt d'associations fortuites [20,21].

Un cas de GIST gastrique, compliqué d'une lésion vasculaire de Dieulafoy, a également été rapporté [22].

### 2.3.2. Modes de découverte

Les circonstances de découverte sont multiples.

Approximativement 70 % des patients sont symptomatiques (taille moyenne de 8,9 cm) contre 20 % de formes asymptomatiques (2,7 cm) et, 10 % des GIST sont détectées par autopsie (3,4 cm) [6].

Dans une petite série, toutes les GIST coliques étaient asymptomatiques, alors que seule la moitié des GIST rectales étaient symptomatiques [7].

Les petites tumeurs sont en général asymptomatiques, donc souvent de découverte fortuite, au cours d'une intervention chirurgicale ou au cours d'une endoscopie réalisée pour une autre cause.

Un article de Vuillemin rapporte la découverte d'une GIST mésentérique en raison de symptômes liés à un hématome de cette tumeur à distance d'une coloscopie de dépistage (hématome secondaire au massage abdominal et au passage de l'endoscope) [23].

Les tumeurs plus volumineuses, peuvent être responsables de symptômes ou de complications conduisant à leur diagnostic. Ces circonstances de découverte amènent fréquemment à opérer le patient en urgence.

Les hémorragies digestives, qu'elles soient aiguës ou chroniques, sont le mode de révélation le plus fréquent.

Un saignement dans la lumière digestive s'extériorise en méléna ou hématomèse [17,24]. Une hémorragie dans la cavité abdominale entraîne douleurs abdominales et anémie sévère.

Une obstruction ou une perforation peuvent révéler une tumeur intestinale ou colique.

Une dysphagie peut révéler une tumeur œsophagienne. Une symptomatologie plus vague a été décrite: pesanteur, satiété précoce ou ballonnement.

Un ictère peut traduire une atteinte des voies biliaires, par exemple une tumeur proche de l'ampoule de Vater [25].

Un épisode de rétention aiguë d'urine a permis la découverte de GIST intéressant la prostate. La persistance des signes fonctionnels urinaires malgré la résection transurétrale de prostate a motivé la réalisation d'exams complémentaires.

TDM et IRM ont montré une prostate hétérogène et un mur rectal intact. La coloscopie n'a retrouvé qu'une surélévation de la muqueuse en regard de la prostate. Le patient bénéficie alors d'une prostatectomie par laparoscopie. La tumeur diagnostiquée dans un premier temps comme sarcome, s'avère exprimer KIT et CD34 [26].

Un épisode de flush chez un patient aux antécédents de léiomyosarcome du rectum, diagnostiqué en 1996, a permis le diagnostic de GIST. La relecture immunohistochimique des pièces opératoires montre alors une positivité de KIT et CD34. Les flushs ont disparu après instauration du traitement par Imatinib [27].

La présentation clinique des GIST de l'intestin grêle semble comparable en Asie et aux USA [28].

Alors que les GIST gastriques asymptomatiques (plus petites) seraient plus fréquentes dans les pays asiatiques qu'en Europe ou aux USA [29].

#### 2.4. Aspect macroscopique

Les GIST varient de quelques millimètres à plus de 40 cm. La taille moyenne est de 5 cm [10]. Dans l'étude espagnole, la répartition des GIST selon leur taille est la suivante [11] :

- moins de 2 cm : 3 %
- entre 2 et 5 cm : 28 %
- entre 5 et 10 cm : 46 %
- plus de 10 cm : 23 %

Les tumeurs typiques constituent des lésions nodulaires développées dans l'épaisseur de la paroi digestive, à partir de la musculuse. Elles peuvent donc avoir une croissance, soit endophytique vers la lumière digestive, soit exophytique vers la cavité abdominale, soit mixte réalisant un aspect en «sablier».

*Figure 6 : Croissance endophytique, aspect endoscopique d'une GIST gastrique soulevant la muqueuse*



*Figure 7 : Croissance exophytique, vue peropératoire d'une GIST de l'intestin grêle*

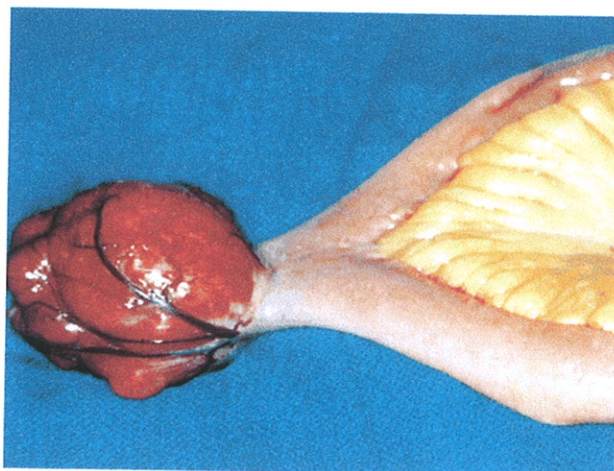


Figure 8 : croissance mixte, coupe avec aspect en sablier



A la coupe, les tumeurs sont bien limitées, de consistance très ferme, de couleur blanchâtre et non encapsulées. Cependant, pour Joensuu, les GIST sont entourées par une pseudo capsule (*figure 9*).



Les lésions de petite taille sont habituellement homogènes. Les lésions les plus volumineuses présentent souvent des remaniements nécrotiques ou hémorragiques, voire pseudo-cavitaires (*figure 10*).



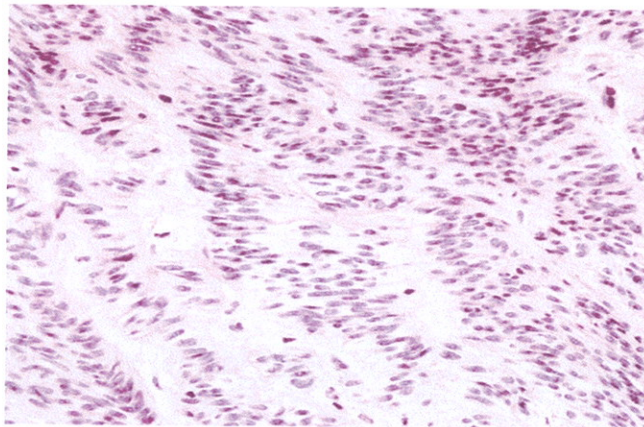
## 2.5. Examen histologique standard

L'aspect histologique peut varier avec le siège de la tumeur. Les tumeurs de siège œsophagien, colique et rectal sont habituellement d'aspect fusiforme. Les tumeurs de siège gastrique ont un aspect histologique plus variable.

Un même aspect peut être retrouvé dans d'autres tumeurs, comme des léiomyomes pour l'aspect fusiforme, et donc ne suffit pas à faire le diagnostic de GIST [30].

### 2.5.1. Aspect fusiforme

Les tumeurs stromales digestives sont constituées, dans environ 70 % des cas, de cellules fusiformes avec prolifération dense formant des faisceaux enchevêtrés, pouvant parfois adopter une disposition pseudo-palissadique (*figure 11*).



*Figure 11*

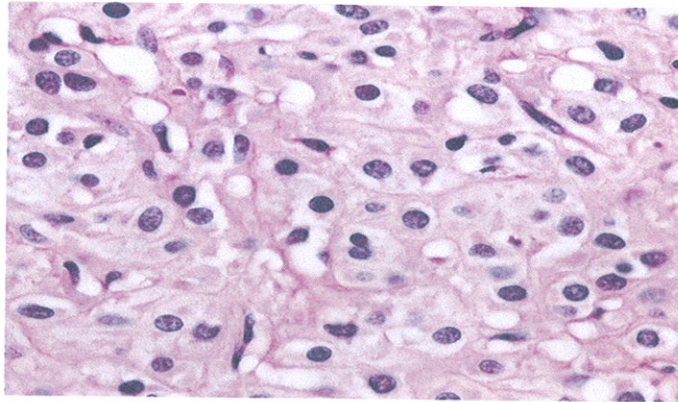
Les cellules tumorales sont caractérisées par un cytoplasme peu abondant, non éosinophile, et par un noyau régulier, à chromatine relativement dense. Le stroma est peu abondant, typiquement collagénique ; les vaisseaux intra-tumoraux sont nombreux.

### 2.5.2. Aspect épithélioïde

Il est observé dans 20 % des GIST. Les cellules rondes sont organisées en massifs relativement volumineux.

Elles sont de taille moyenne et sont caractérisées par un cytoplasme abondant, souvent clair, un noyau en position centrale à chromatine dense (*Figure 12*).

*Figure 12*



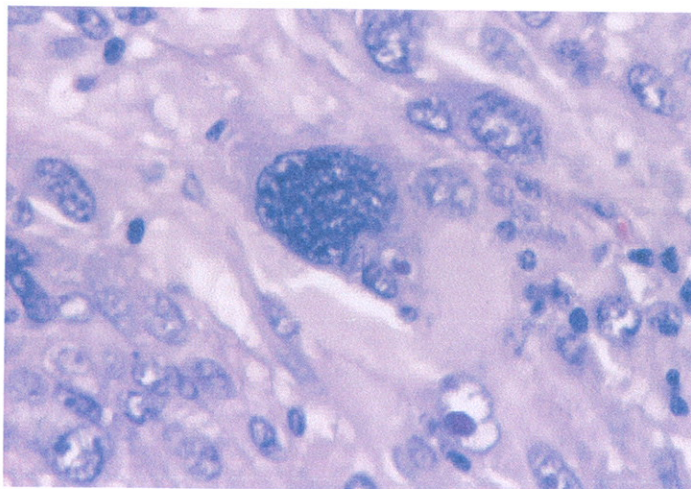
### 2.5.3. Aspect mixte

Dans 5 % des cas l'aspect épithélioïde est associé à des zones d'aspect fusiforme.

### 2.5.4. Autres aspects

#### 2.5.4.1. Aspect pléiomorphe

Cette forme est caractérisée par la présence de cellules de grande taille, à noyau très volumineux, de forme irrégulière (*figure 13*).



#### 2.5.4.2. Aspect à stroma myxoïde

Les cellules fusiformes sont dispersées dans un stroma extrêmement abondant d'aspect myxoïde.

#### 2.5.4.3. Aspect de type carcinoïde

Cette forme est caractérisée par une prolifération de cellules épithélioïdes, en massifs ou en lobules d'aspect endocrinoïde, séparées par un stroma collagénique abondant.

### 2.6. Etude immunohistochimique

Dans le passé, les néoplasies à cellules fusiformes de l'œsophage, de l'estomac, de l'intestin grêle du colon et du rectum avaient une terminologie fondée sur leur éventuelle ressemblance morphologique avec le tissu musculaire lisse ou avec le tissu nerveux de type schwannien.

Le diagnostic de GIST, suspecté sur la morphologie de la lésion en histologie standard, doit être confirmé par une étude immunohistochimique. Celle-ci permet en effet d'affirmer le diagnostic et d'éliminer les autres tumeurs mésoenchymateuses du tractus digestif.

#### 2.6.1. La protéine KIT

La protéine KIT est actuellement le marqueur diagnostique fondamental des GIST. Ne sont considérées comme GIST que les tumeurs KIT-positives, sauf cas exceptionnels.

La protéine KIT est un récepteur transmembranaire à activité tyrosine kinase de type III dont le ligand spécifique est «Stem Cell Factor» (SCF) [31]. Elle présente d'importantes homologues structurales avec les récepteurs du «Macrophage Colony Stimulating Factor 1» (M-CSF1).

KIT est une protéine de 145 kDa composée d'une région extra cellulaire qui contient 5 parties «immunoglobulines like» et une région cytoplasmique qui contient un domaine juxta-membranaire (JM) et deux domaines tyrosine kinase (TKI et TKII).

L'interaction de KIT avec son ligand spécifique entraîne la dimérisation de la protéine, ce qui, à son tour entraîne la phosphorylation et l'activation de la fonction tyrosine kinase de son domaine intracellulaire. L'activation de cette fonction permet à la protéine KIT de phosphoryler à son tour des protéines intracellulaires effectrices qui assurent la transmission du signal.

La principale conséquence de l'activation de la protéine KIT est l'induction de la prolifération cellulaire.

#### 2.6.1.1. Aspects techniques de l'immunodétection

Les anticorps dirigés contre la protéine KIT les plus fréquents sont l'anticorps polyclonal A4502 et l'anticorps monoclonal SC168 ou C-19.

Le consensus de l'ESMO a recommandé de ne pas utiliser de technique de restauration antigénique.

Le consensus francophone pour la prise en charge des GIST a adopté une position plus précise : il propose d'utiliser l'anticorps A4502 (Dako), soit :

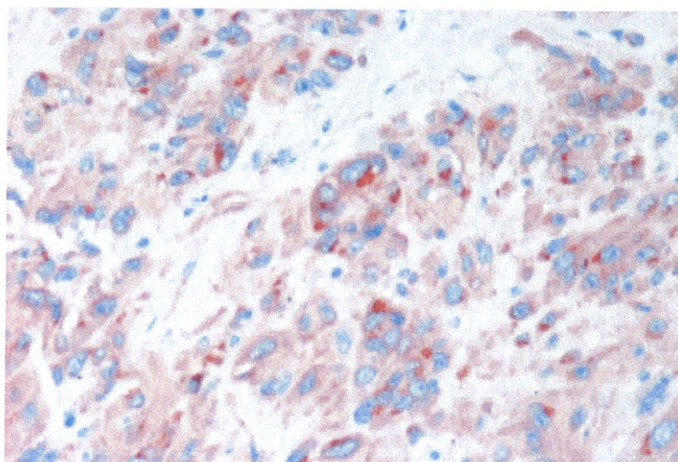
- à la dilution de 1/300 après restauration antigénique (en tampon citrate Ph6)
- à la dilution de 1/50 sans restauration antigénique [2].

#### 2.6.1.2. Interprétation des résultats

##### 2.6.1.2.1. KIT positive

La localisation cellulaire typique du marquage pour la protéine KIT dans les GIST est cytoplasmique, avec un renforcement membranaire habituellement bien marqué.

Un second type de marquage est possible: marquage cytoplasmique en grains péri-nucléaire de type golgien (aspect en dots; *figure 14 ci-dessous*), ce marquage en grains peut être isolé ou associé avec un marquage cytoplasmique diffus.



*Figure 14*



Les deux types de marquage peuvent s'associer dans la même tumeur.

Le plus souvent le marquage pour KIT est intense et homogène. Dans certains cas, seule une minorité de cellules tumorales (10 à 20 %) sont KIT positives.

La protéine KIT n'est pas spécifique des GIST. Elle est susceptible d'être exprimée dans d'autres néoplasies [32]:

- séminomes et néoplasies intra tubulaires germinales
- mélanomes
- carcinomes folliculaires de la thyroïde
- carcinomes à grandes cellules et carcinomes neuroendocrines à petites cellules du poumon et d'autres localisations
- oncocytomes et carcinomes chromophobes du rein
- carcinomes thymiques
- leucémies myéloïdes chroniques et pathologies mastocytaires
- tumeurs épithéliales ovariennes, carcinomes endométriaux, carcinomes mammaires
- tumeurs des glandes salivaires
- carcinosarcomes
- angiosarcomes
- chondrosarcomes myxoïdes extra squelettique
- tumeurs de type PNET/EWING

#### 2.6.1.2.2. KIT négative

Les GIST KIT négatives représentent au maximum 5 % des GIST.

Il existe des faux négatifs :

- dus à des problèmes de techniques de laboratoire
- par perte d'expression de KIT, après traitement par Imatinib
- dans des formes congénitales

Les tumeurs «authentiques GIST» KIT négatives nécessitent une étude moléculaire à la recherche de mutation du gène c-kit et du gène codant PDGFRA.

### 2.6.2. Protéine CD34

Seulement 60 à 70 % des GIST expriment la protéine CD34. L'expression de CD34 est particulièrement fréquente dans les GIST de localisation rectale et œsophagienne (90 % des cas).

La fonction de la protéine CD34 n'est pas complètement connue ; dans certains types cellulaires, elle fonctionne comme une protéine d'adhésion et sert de récepteur pour la L-sélectine. Elle est exprimée à l'état normal par les cellules souches hématopoïétiques, les cellules endothéliales et certaines sous populations de cellules fibroblastiques, et ainsi que par de très nombreuses tumeurs, notamment mésenchymateuses [32].

### 2.6.3. Nouveaux marqueurs potentiels

#### 2.6.3.1. Protéine kinase C Thêta (PKC thêta)

PKC est une molécule signal intervenant dans l'activation des cellules T, dans la transduction du signal au niveau des muscles squelettiques et dans la différenciation neuronale.

Cette protéine de signalisation intracellulaire est impliquée dans la transmission des signaux induits par l'activation de la protéine KIT ou PDGFRA.

PKC est surexprimée dans les GIST [10]. Cette expression intense complète avec sensibilité et spécificité le diagnostic immuno-histochimiques des GIST [33].

#### 2.6.3.2. Protéine DOG1

La séquence d'ADN codant pour la protéine DOG1 (dont la fonction est inconnue), est retrouvée de façon ubiquitaire dans les GIST quelque soit les mutations. L'antisérum des peptides DOG1 est retrouvé de façon spécifique et très sensible dans les GIST. L'antisérum DOG1 est également réactif dans les GIST KIT négatives [10].

Ce marqueur a donc un intérêt particulier pour le diagnostic de GIST associées à une mutation du gène codant PDGFRA (KIT négatives dans 60 % des cas), mais il n'est pas encore commercialisé.

## 2.6.4. Autres marqueurs immuno-histochimiques

### 2.6.4.1. Actine Musculaire Lisse (SMA)

30 à 40 % des GIST sont positives pour l'iso forme Alpha de SMA. La positivité serait plus fréquente pour les GIST de l'intestin grêle. Les tumeurs CD34 positives sont souvent SMA négatives et inversement. SMA est un marqueur de cellules musculaires lisses normales et néoplasiques et de certains myofibroblastes.

### 2.6.4.2. Protéine S100

5 à 10 % des GIST l'expriment. Cette expression est souvent focale. Dans la cas d'une expression plus étendue, il faut évoquer un schwannome ou une métastase de mélanome.

### 2.6.4.3. Desmine

Moins de 5 % des GIST l'expriment. Cette expression est toujours focale. Ailleurs, Desmine est exprimée par les cellules musculaires lisses, les cellules musculaires striées et les cellules myocardiques.

### 2.6.4.4. H-Caldesmone

Cette protéine est détectable dans plus de 90 % des GIST. Elle est également exprimée par les cellules musculaires lisses normales et néoplasiques.

### 2.6.4.5. Vimentine

Elle peut être exprimée dans certaines GIST, ce qui permet de différencier les cellules musculaires lisses digestives normales qui elles, ne l'expriment pas.

### 2.6.4.6. Cytokératines

Une expression paradoxale peut être observée dans certains cas dans les formes épithélioïdes malignes de GIST.

## **2.7. Aspect moléculaire**

Près de 60 % des caryotypes des GIST montrent une perte partielle ou totale du chromosome 14. La perte de 22q est observée dans la moitié des GIST, avec une fréquence plus élevée dans les tumeurs avancées. Les GIST de risque élevé ou intermédiaire présentent une perte des chromosomes 1p, 9p, 9q, 11p et des gains de 8q et 17 q [13].

Deux gènes sont les cibles d'anomalies moléculaires : gène c-kit et gène codant PDGFRA. Ces anomalies moléculaires sont de survenue précoce et constituent même possiblement l'événement oncogénétique initial de la maladie.

Ces mutations sont dites «gain de fonction» dans 85 % des cas en entraînant l'activation ou l'hyper expression d'un des deux récepteurs, ce qui explique l'activité oncogénique de ce dernier.

L'activation du récepteur est alors constitutive, c'est-à-dire indépendante de la liaison à son ligand spécifique.

Les indications de routine de recherche de mutation moléculaires sont les GIST négatives pour le récepteur KIT en immunohistochimie ou dont l'histologie est atypique, les résultats permettant alors d'établir le diagnostic de GIST [34].

Bien que quelques familles présentent des mutations constitutionnelles des gènes c-kit et PDGFRA, la fréquence de ces mutations transmissibles est inférieure à 1 %. Il n'y a donc pas d'indication à rechercher des mutations germinales.

La topographie de la mutation influence la réponse à l'Imatinib et le pronostic de survie.

La recherche, au sein de laboratoires spécialisés, est pratiquée de manière optimale à partir de l'ADN extrait des tissus congelés, mais elle est également possible à partir de tissus fixés et inclus en paraffine. La chromatographie en phase liquide à haute performance dénaturante complétée par le séquençage direct est la stratégie la plus adaptée au diagnostic de routine [2].

Environ 5 à 10 % des GIST n'ont ni mutation du gène c-kit, ni mutation du gène codant PDGFRA [10].

### 2.7.1. Mutations du gène c-kit

Le gène c-kit est situé sur le bras long du chromosome 4.

Les mutations moléculaires sont rapportées dans 20 à 92 % des GIST suivant les séries. Pour Rubin, elles sont présentes dans 85 à 90 % des cas [10]. Les mutations du gène c-kit sont présentes dès le début du développement de nombreuses GIST : 85 % des mutations existent dans les GIST de petite taille, de 4 à 10 millimètres [8].

Par ailleurs, le nombre de GIST protéine KIT négatives qui présente des mutations du gène c-kit est estimé à 20 % [10].

Les mutations de c-kit sont classées en deux catégories :

- les mutations dans les zones régulatrices portant sur les portions extracellulaires de la molécule ou sur les zones transmembranaires et juxtamembranaires impliquées dans la dimérisation ;
- les mutations dans le domaine kinase, souvent peu sensibles à l'Imatinib. Ces mutations impliquent possiblement des voies de signalisations intracellulaires différentes.

Le gène c-kit contient 21 exons mais seuls 4 sont touchés par des mutations.

#### Exon 11

Des mutations y sont retrouvées dans 60 à 70 % des GIST.

L'exon 11 code pour le domaine juxta membranaire cytoplasmique du récepteur KIT. La mutation la plus fréquente est la délétion, de siège variable, mais plus fréquemment sur l'extrémité distale de l'exon, dans l'étude génomique réalisée dans le cadre de l'essai de phase III de l'EORTC [35]. D'autres mutations sont retrouvées : des mutations ponctuelles, des duplications.

#### Exon 9

Des mutations sont retrouvées dans 10 % des cas. L'exon 9 code pour le domaine transmembranaire extracellulaire du récepteur KIT. Les mutations sont habituellement des duplications. Ces mutations intéressent des GIST de l'intestin grêle et/ou se rencontrent dans des formes agressives [13].

Les mutations des exons 11 et 9 sont presque pathognomoniques des GIST.

### Exon 13

Des mutations sont retrouvées dans 1 % des cas. L'exon 13 code pour la première partie du domaine «split kinase». Les mutations sont des inversions et sont associées à une résistance des GIST au traitement par Imatinib [13].

### Exon 17

Des mutations sont retrouvées dans moins de 1 % des cas. L'exon 17 code pour la boucle d'activation kinase. Il s'agit d'inversions.

### 2.7.2. Mutations du gène codant PDGFRA

Près de 5 % des GIST présentent des mutations du gène codant la protéine PDGFRA. Elles sont de siège gastrique et d'aspect épithélioïde [10].

La protéine PDGFRA est classée comme récepteur tyrosine kinase de type III et présente des similitudes importantes avec le récepteur KIT.

Son ligand est «Platelet Derived Growth Factor» (PDGF).

### Exon 18

Des mutations y sont retrouvées dans 6 % des GIST. L'exon 18 code pour la boucle d'activation de la protéine PDGFRA. Les mutations sont alors associées à une résistance des GIST au traitement par Imatinib.

### Exons 12 et 14

Ces mutations sont plus rares. Ces exons codent respectivement pour le domaine juxta membranaire et pour le domaine kinase I de la protéine PDGFRA. La mutation la plus fréquente est l'inversion.

## 2.8. Imagerie

L'imagerie joue un rôle important non seulement dans la détection et la localisation des GIST mais aussi dans leur bilan d'extension et leur survie, ainsi que dans le suivi thérapeutique.

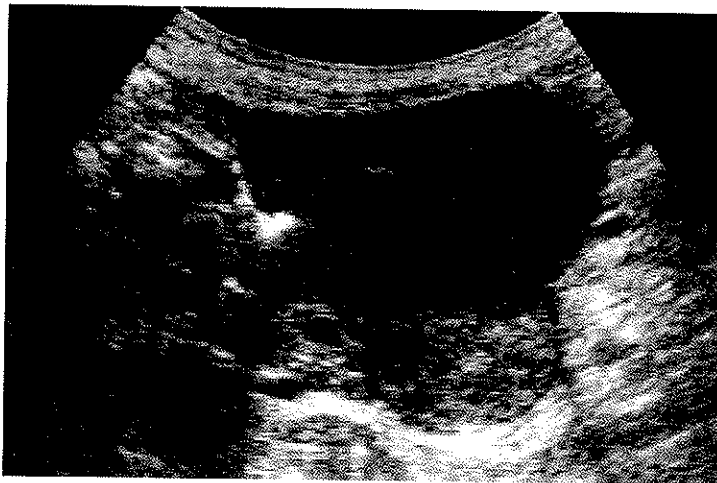
### 2.8.1. Echographie

Cet examen est l'un des plus importants modes d'investigation diagnostic dans le bilan de douleurs abdominales.

L'échographie est non invasive, le patient ne subit pas d'irradiation, il s'agit donc d'un examen de première intention.

Les GIST ont un aspect bien limité ou polylobé avec parfois calcification, nécrose ou pseudo cavité [36].

*Figure 15 : Masse solide avec ulcération dans le jéjunum*



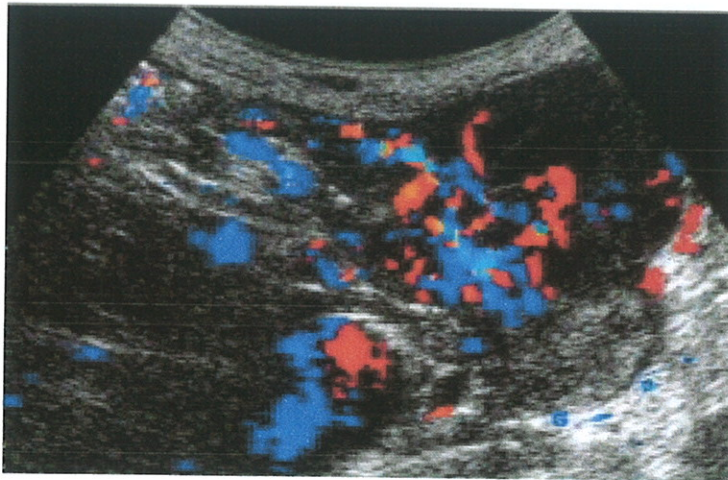
### Echographie par voie endorectale

Cet examen devra être réalisé en cas de tumeurs pelviennes.

## Echodoppler

Il permet d'évaluer la vascularisation de la tumeur, laquelle pourrait être un facteur de malignité [37].

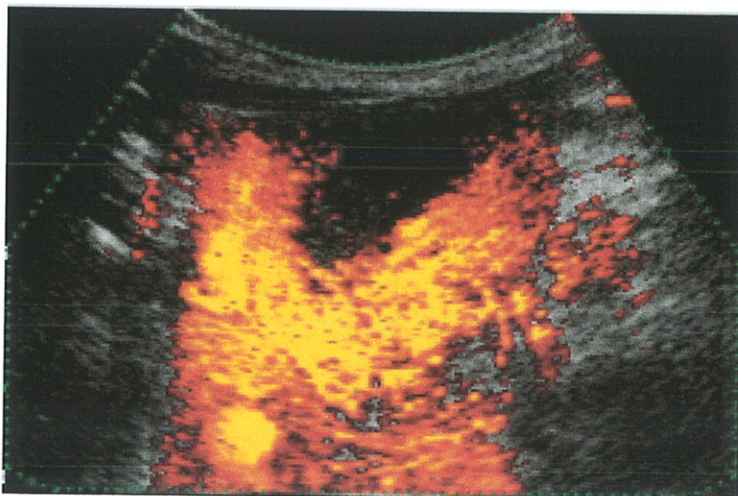
*Figure 16 : masse hypervasularisée*



## Echographie injectée

L'utilisation de produits de contraste peut mettre en évidence la tumeur avec une perfusion intense.

*Figure 17 : perfusion tumorale intense à l'exception d'une zone localisée sans signal*

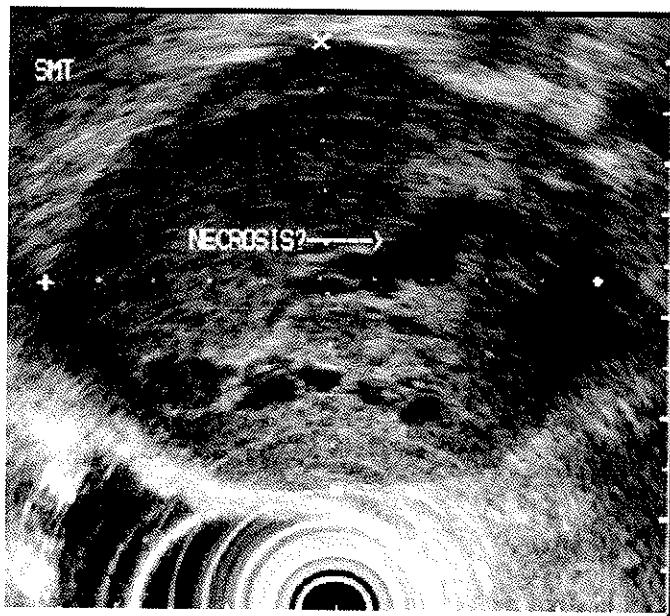




## Echoendoscopie

Elle est utile en cas de muqueuse saine. Les GIST sont hypo-échogènes. Certains aspects échographiques témoigneraient d'une gravité : bords irréguliers, taille supérieure à 4 cm, croissance exophytique, aspect pseudo cavitaire, foyer échogène [30].

*Figure 18 : nécrose tumorale*



Il faut noter que les GIST peuvent avoir le même aspect à l'échoendoscopie que les léiomyomes ou d'autres tumeurs mésoenchymateuses.

### 2.8.2. Radiographies avec produit de contraste

Le transit du grêle est un examen accessible et peu invasif mais de rentabilité faible. Il peut être utilisé dans le bilan de saignement lorsque fibroscopie œsogastrique et coloscopie sont normales.

En cas de GIST intra-luminales, l'examen peut montrer un défaut arrondi ou ovale. En cas de développement extrinsèque des tumeurs, un défaut des anses digestives voisines peut être mis en évidence par compression de la tumeur [36].

### 2.8.3. Endoscopie

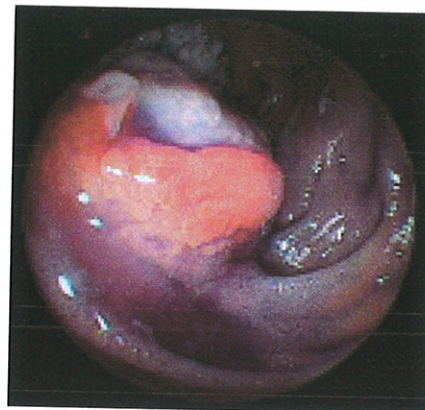
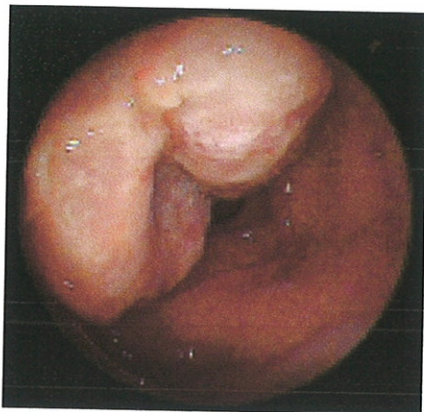
#### Fibroscopie œsogastrique et coloscopie

Elles peuvent montrer une muqueuse saine, parfois ulcérée faisant protrusion dans la lumière digestive.

#### Entéroscopie double ballon

Elle permet l'exploration des lésions de l'intestin grêle [37]. Cet examen nécessite une anesthésie générale et ne diagnostique pas les lésions exoluminales. Cet examen peut être utile en cas de saignement digestif chez un patient atteint de neurofibromatose de type I [38].

*Figures 19 a-b : tumeur sous-muqueuse du jéjunum avec ulcération centrale avant et après coloration au carmin-indigo*



#### Vidéo capsule

Son intérêt réside dans le diagnostic des hémorragies digestives inexplicées et a été montré dans des études prospectives [39]. La capsule permet de retrouver la lésion dans 55 à 76 % des cas. Il s'agit d'une tumeur du grêle dans 5 % des cas.

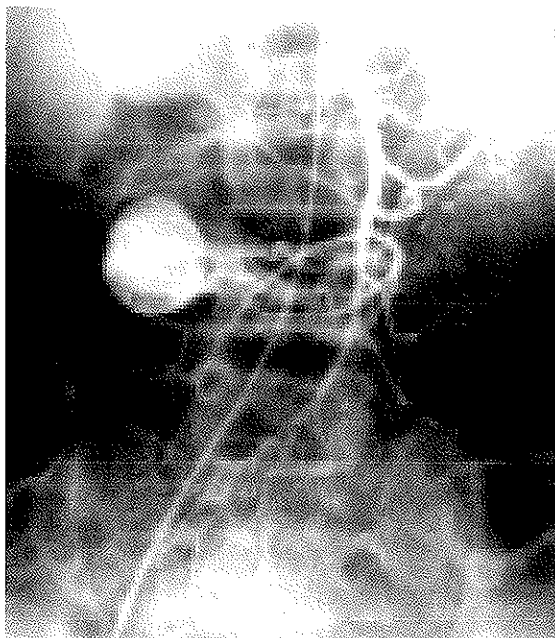
Elle permet le diagnostic de GIST ulcérée, cependant leur localisation spatiale est complexe [38].

La vidéocapsule peut être utilisée chez un patient atteint d'une neurofibromatose de type I présentant un saignement digestif [40].

#### 2.8.4. Angiographie

Elle n'est normalement pas utilisée pour évaluer les GIST, mais elle peut être utilisée dans le bilan d'hémorragies. L'angiographie met en évidence toutes les artères de la tumeur.

Les GIST forment une masse hypervasularisée (*figure 20*) [36].



*Figure 20*

#### 2.8.5. Tomodensitométrie (TDM)

Le TDM est efficace pour évaluer la taille de la tumeur, sa localisation et la présence de métastases [5].

En effet, avant la chirurgie d'une tumeur primitive, un TDM doit être réalisé pour exclure des métastases hépatiques et un envahissement péritonéal.

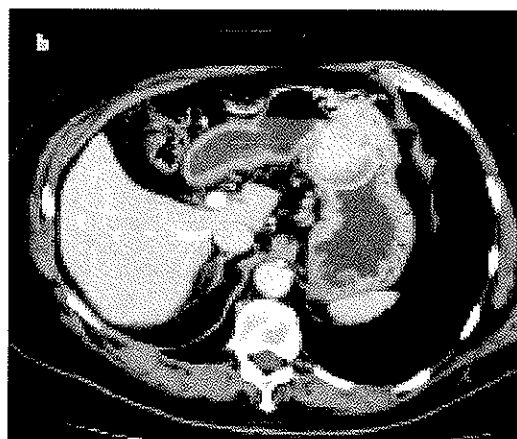
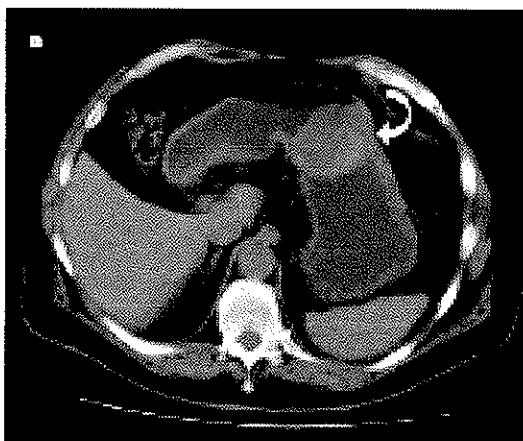
Les formes endoluminales sont représentées par des tumeurs de petites tailles et donnent un épaissement de la paroi alors que les formes à croissance exophytique peuvent être de grandes ou de petites tailles et donnent une masse extérieure à l'organe atteint.

Les métastases hépatiques sont formées d'un centre hypodense et de contours hyperdenses. Les atteintes ganglionnaires sont exceptionnelles contrairement aux adénocarcinomes [41].

Les GIST les moins agressives ont un aspect bien limité, rond ou ovale et mesurent moins de 5 cm. Le rehaussement après injection de produit de contraste est homogène.

Les GIST les plus agressives ont des bords irréguliers, une taille de plus de 10 cm, une nécrose centrale, une ulcération ou une pseudocavité, et un rehaussement hétérogène après injection de produit de contraste [36].

*Figures 21 a-b : GIST de la grande courbure de l'estomac, intra-luminale, de contours réguliers (a), avec une prise de contraste intense et hétérogène (b)*



Les calcifications sont rares. Elles doivent cependant faire évoquer une GIST, comme le montre l'exemple d'une tumeur du sigmoïde dont l'aspect calcifié au TDM évoquait un résidu baryté [42].

#### Entéroscanner avec entéroclyse

Il permet l'examen de l'intestin grêle. Il s'agit d'un TDM abdominal hélicoïdal avec réplétion hydrique intestinale obtenue par un entéroclyseur par injection d'eau à la pompe à raison de 2 litres à 200 ml/min, associé à une injection de produit de contraste [38]. Cet examen a donc une tolérance clinique médiocre mais permet le dépistage des lésions digestives centimétriques, leur dénombrement et leur localisation.

Il peut exister des discordances entre entéroscanner et vidéocapsule, par exemple, en cas d'existence d'adhérences inter-anses [39].

#### 2.8.6. PET Scan

Cet examen associe la tomographie par émission de positons et le TDM. Le premier permet d'obtenir des images fonctionnelles sur le métabolisme de la tumeur, le deuxième permet de les situer sur le plan anatomique.

In vitro, des expériences ont montré que l'Imatinib qui bloque l'activité tyrosine kinase, entraîne l'apoptose des cellules tumorales. La réduction du nombre de cellules tumorales n'entraîne pas de baisse immédiate du volume tumoral. En effet, les cellules tumorales sont remplacées par du tissu nécrotique ou fibreux.

L'imagerie morphologique ne peut faire la différence entre cellules tumorales et tissu nécrotico-fibreux. Le délai pour obtenir l'image d'une réduction du volume tumoral est plus long. Or, pour obtenir une survie optimale et ne pas exposer le patient inefficacement à un produit coûteux, l'efficacité de l'Imatinib doit être connue le plus tôt possible après l'instauration du traitement.

Le PET et le TDM sont équivalents dans le bilan des GIST avant instauration du traitement par Imatinib. Leur sensibilité est comparable, de l'ordre de 90 %. La combinaison des deux examens améliore encore ce chiffre.

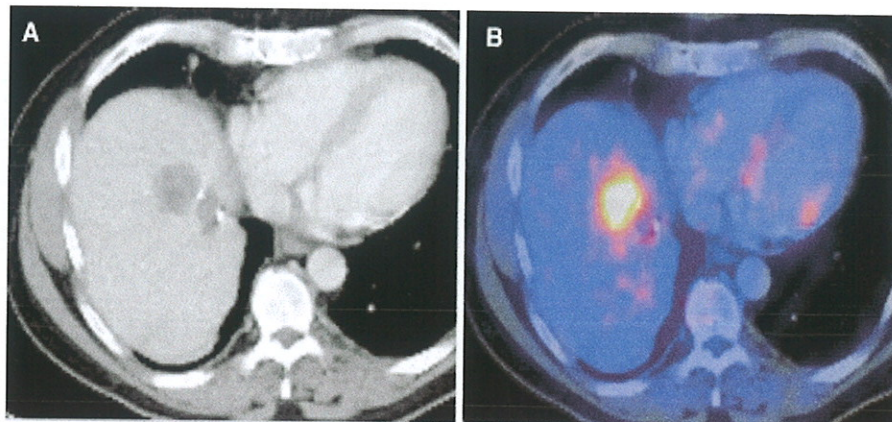
Le PET permet d'évaluer la réponse à l'Imatinib après huit jours de traitement alors qu'il faut attendre sept semaines pour avoir des résultats sur le TDM. Or, plus la réponse est précoce, plus la survie est allongée.

L'imagerie fonctionnelle obtient des résultats plus précis que le scanner dans l'évaluation de la réponse à l'Imatinib. La PET SCAN permet de détecter plus de lésions et d'établir une évaluation plus précise de l'efficacité du traitement à un mois.

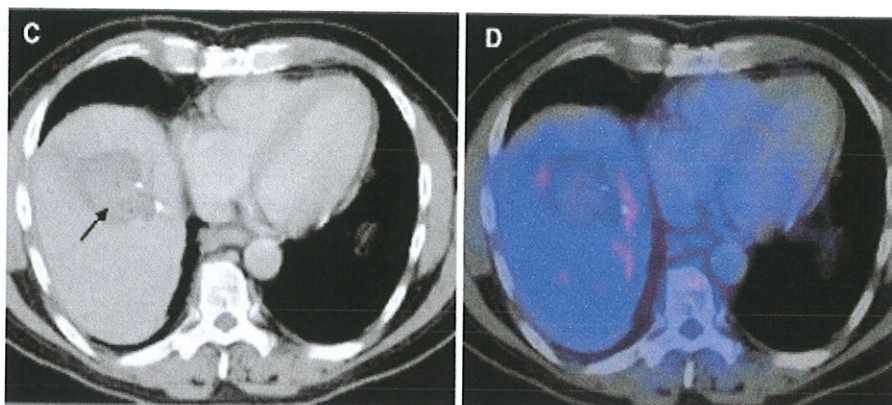
En utilisant le PET seul, l'évaluation a été précise dans 85 % des cas, avec le TDM, seulement 44% et la combinaison des deux 95 %. L'évaluation de la réponse au traitement, après trois mois, est aussi précise avec le PET Scan qu'avec le PET seul [45].

Figure 22 : comparaison TDM et PETscan

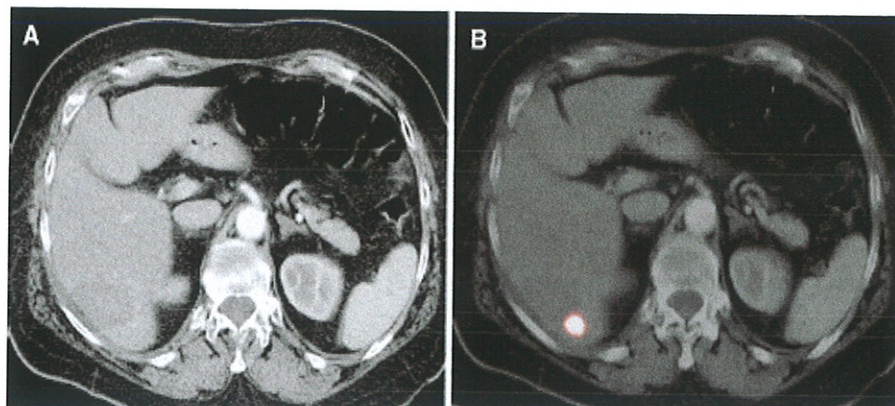
TDM (A) et PETscan (B) mettent en évidence 2 métastases hépatiques



Pas d'activité tumorale après ablation par radiofréquence



Après 3 mois, les images sont différentes : contrairement au TDM, le PETscan met en évidence une récurrence



### 2.8.7. IRM

L'IRM n'est pas utilisée de façon systématique dans l'évaluation des GIST en routine sauf dans les cas de tumeurs pelviennes.

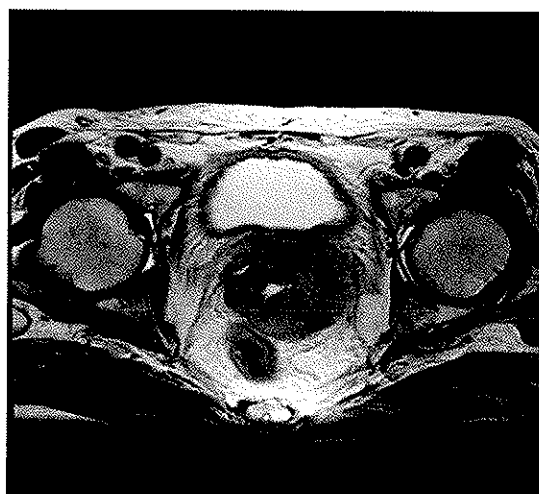
Elle peut être intéressante pour déterminer l'origine d'une tumeur de volume important et déterminer ses rapports avec les organes de voisinage. Park en rapporte son expérience dans un cas de tumeur multiple de l'estomac chez une enfant de 11 ans [43].

L'IRM peut être également utilisée pour l'étude de métastases hépatiques [36].

Cet examen présente plusieurs avantages par rapport au TDM : une dose plus faible de produit de contraste, une absence d'irradiation, et surtout une meilleure résolution dans le contraste qui permet une meilleure caractérisation tissulaire.

Les GIST apparaissent comme des masses bien limitées, hypodenses en T1 et hyperdenses en T2, avec un rehaussement hétérogène après injection de Gadolinium. L'IRM permet de mettre en évidence la nécrose, l'aspect hémorragique ou pseudocavitaire [44].

*Figure 23 : GIST prostatique avec prostate augmentée de volume, et compression du rectum et de la vessie mais sans envahissement des organes de voisinage*



## 2.9. Associations et formes particulières

### 2.9.1 Formes familiales

Elles sont rares. Les tumeurs atteignent plusieurs membres d'une même famille et apparaissent chez des patients plus jeunes. Les GIST sont alors multifocales et multiples.

Les GIST s'accompagnent de symptômes cutanés témoignant de l'importance de KIT dans le développement de la lignée des mélanocytes. Il s'agit d'urticaire «pigmenté» (mastocytose), naevi, et de mélanomes [31]. On peut observer une achalasie. Il existe aussi une hyperplasie des cellules interstitielles de Cajal au niveau du plexus myentérique [10,13].

Il existe des mutations qui se transmettent par un mode autosomique dominant : pour le gène c-kit sur les exons 11, 13 et 17 et pour le gène codant PDGFRA sur l'exon 18.

### 2.9.2. Triade de Carney

Elle associe des tumeurs stromales gastriques malignes multiples d'aspect épithélioïde, un chondrome pulmonaire et un paragangliome extrasurrénalien. Il existe une prédominance féminine (85 % des cas). Ces tumeurs apparaissent avant l'âge de 30 ans.

Il n'a pas été identifié de mutation pour le gène c-kit ou le gène PDGFRA [10,13].

### 2.9.3. Neurofibromatose de type 1 (NF1)

Près de 7 % des patients porteurs de NF1 présenteraient une GIST.

La NF1 ou maladie de Von Recklinghausen est une maladie héréditaire autosomique dominante, évaluée à un cas pour 3000 naissances.

Il s'agit d'une affection neurocutanée dont la présentation habituelle (*figure 24 ci-dessous*) associe classiquement des tâches café-au-lait, réparties sur le corps, et des neurofibromes, pouvant se développer sur la peau, dans les gaines nerveuses des nerfs périphériques, le système nerveux central et les viscères [38].





*Figure 24*

Jusqu'à une époque récente, les tumeurs conjonctives digestives associées à la maladie de Von Recklinghausen étaient souvent interprétées comme des neurofibromes.

En fait, la plupart de ces derniers sont des GIST, dont les caractéristiques sont d'être multiples et préférentiellement localisées au niveau de l'intestin grêle. Leur aspect histologique est comparable avec celui des GIST non associées au NF1, mais on retrouve en plus des fibres skénoides dans 85 % des cas.

Les tumeurs renferment des amas extra cellulaires éosinophiles colorés par l'acide périodique Schiff (PAS). L'étude en microscopie électronique montre que ces amas correspondent à l'accumulation de filaments enchevêtrés, denses, sièges d'une striation périodique dont la nature est inconnue.

Il n'existe pas d'hyperplasie diffuse de cellules interstitielles de Cajal [38].

Dans 60 % des cas, ces GIST expriment la protéine S100.

Les mutations sont moins nombreuses que pour les formes sporadiques: seulement 9 % ont des mutations pour le gène c-kit et 6 % pour le gène codant PDGFRA [10].

La découverte de GIST multiples doit faire rechercher de principe une neurofibromatose.

## 2.10. Pronostic

### 2.10.1. Facteurs pronostics

Il n'existe pas de GIST bénigne. Toute GIST a en effet un risque d'évolution maligne.

Ainsi, en 2002, le National Institute of Health (NIH) a classé les GIST en quatre catégories de risque selon deux critères : la taille (en cm) et l'index mitotique (pour 50 champs à objectif 400) (*Figure 25*) [46].

	<b>Taille</b>	<b>Index mitotique</b>
Très faible risque	< 2	< 5
Faible risque	2 - 5	< 5
Risque intermédiaire	< 5 5 - 10	6 - 10 < 5
Risque élevé	> 5 > 10 Toute taille	> 5 Tout index mitotique > 10

La localisation gastrique de la tumeur est de meilleur pronostic que celle de l'intestin grêle.

Ainsi, la valeur seuil à partir de laquelle l'index mitotique devient prédictif d'une évolution défavorable est de 5/50 pour les tumeurs gastriques contre 2/50 pour les tumeurs du grêle [12].

La dissémination intra abdominale et la présence de métastases sont des facteurs de mauvais pronostic.

L'âge n'est pas un facteur pronostic [14].

La nécrose intratumorale, particulièrement visible à l'IRM serait en rapport avec l'activité mitotique.

L'intensité et l'hétérogénéité du rehaussement de la tumeur, après injection de produit de contraste au TDM et IRM, seraient de mauvais pronostic [44].

D'autres facteurs anatomopathologiques seraient de mauvais pronostic : le pleïomorphisme, l'aneuploïdie et l'activité télomérase [8].

Des marqueurs immuno histochimiques ont été étudiés comme facteur pronostic [32] :

- p16, PTEN ou CD44 : des études sur leur perte d'expression comme marqueur de malignité sont en cours [47].
- Ki67 n'est pas validé comme marqueur pronostic notamment en raison de son évaluation plus aléatoire dans les tumeurs de risque très faible et faible [47].
- Protéine p53, bcl2 ou cycline D1 n'ont pas montré leur utilité [48].

La présence de mutations du gène c-kit serait un facteur de mauvais pronostic ainsi que l'existence de nombreuses altérations moléculaires [10].

Le type de mutations influe sur le pronostic : les tumeurs présentant une délétion sont plus agressives que les tumeurs présentant une insertion ou une mutation ponctuelle [13].

Andersson a montré que la délétion de l'exon 11 du gène c-kit est retrouvée dans une proportion plus élevée dans les GIST de haut risque [49]. Mais il existe des biais de sélection lors de cette étude (exclusion des cas les plus anciens de GIST) [50].

Les études plus récentes ont mis en évidence une forte corrélation entre la présence de mutations et la réponse au traitement par Imatinib. Les tumeurs avec une mutation de l'exon 11 du gène c-kit ont une meilleure réponse à l'Imatinib que les tumeurs ayant une mutation de l'exon 9 [10]. Moins de 20 % des GIST présentant une mutation de l'exon 11 de c-kit avaient une progression tumorale sous Imatinib, alors que cette proportion était de 80 % en l'absence de cette mutation.

Mais il existe des GIST sans mutation qui répondent au traitement donc il n'y a pas d'intérêt à réaliser une recherche de mutation moléculaire à visée pronostic [32].

### 2.10.2. Survie

- Dans l'étude de Nilsson en Suède, les patients à risque élevé ont une survie moyenne de 3,4 ans [6].

- L'étude SEER a abouti à une survie relative à 5 ans pour les GIST diagnostiquées aux USA de 1992 à 2000 de 45 %. Le taux augmente de 50 à 65 % en cas de résection complète d'une GIST localisée. 40 à 90 % des GIST opérées ont présenté une récurrence ou un envahissement métastatique. La survie médiane en cas de récurrence ou de métastases est de 10 à 20 mois après l'instauration du traitement par Imatinib [8].

- En Espagne, une étude portant sur 46 cas entre 1994 et 2001 retrouve une survie médiane à quatre ans et demie variant de trois mois à dix ans et demie. Les GIST de haut risque ont une survie médiane de trois ans. La survie à cinq ans est supérieure au chiffre de l'étude SEER avec un résultat de 63,3 %. Il n'y a pas de différence significative de survie entre les deux sexes [11].

- Une étude italienne retrouve une survie à 5 ans des patients à haut risque de 0 à 30 %. Ces résultats correspondent à la période précédant l'ère de l'Imatinib. Les survies à long terme des patients ayant bénéficié de ce traitement ne sont pas entièrement connues. Des études récentes retrouvent un taux de survie à un an de 90 % (contre 50 % précédemment) [14].

## **2.11. Diagnostics différentiels**

Avant la mise en place de la détection de KIT par immunohistochimie, les GIST ont été sous diagnostiqués car un certain nombre d'entre elles étaient classées comme léiomyome, léiomyosarcome ou léiomyoblastome. Actuellement, avec la généralisation de la détection immunohistochimique de KIT et la pression des cliniciens, le risque est plutôt au sur diagnostic de GIST [10,32].

### **2.11.1. Tumeurs conjonctives bénignes**

Il est important de ne pas confondre une GIST avec une tumeur conjonctive bénigne, étant donné la curabilité habituelle de ces dernières par leur simple exérèse.

#### **2.11.1.1. Léiomyomes**

Ils siègent surtout au niveau de l'œsophage ou du rectum et sont très rares au niveau de l'estomac et du grêle.

Les léiomyomes de l'œsophage sont les plus fréquents. Ils surviennent surtout chez l'adulte jeune, au niveau du tiers inférieur de l'œsophage, sont révélés par une dysphagie ou découverts lors d'un examen systématique. Ces tumeurs sont souvent intra murales, mesurent habituellement de 1 à 3 cm mais peuvent dépasser 10 cm.

Sur le plan histologique, il s'agit de tumeurs pauci cellulaires, constituées de cellules fusiformes, à cytoplasme abondant, très éosinophile; il n'existe pas de mitose; des atypies nucléaires focales et des calcifications sont possibles.

L'immunohistochimie montre une forte et diffuse positivité pour les anticorps anti-desmine, actine musculaire lisse alpha et h-Caldesmon, alors que les anticorps anti-KIT sont négatifs. Une léiomyomatose œsophagienne peut être observée dans le cadre d'un syndrome d'Alport.

Les léiomyomes du colo-rectum s'observent chez l'adulte plus âgé, sont de petite taille (en règle inférieur à 1 cm), sont découverts à l'examen endoscopique et siègent au niveau de la musculaire muqueuse.

Les léiomyomes génitaux extra-utérins siègent dans le pelvis et sont parfois rattachés à la face externe du sigmoïde ou du rectum. Ils ont un aspect identique aux léiomyomes de l'utérus mais sont assez fréquemment en involution hydropique.

Il convient d'y penser systématiquement chez la femme et de faire une détection immunohistochimique des récepteurs hormonaux, en particulier des récepteurs progestatifs, qui sont fortement et diffusément positifs dans ce type de tumeurs.

#### 2.11.1.2. Schwannomes

Très rares, ils sont facilement confondus avec une GIST. Ils siègent surtout au niveau de l'estomac, sont plus rares au niveau de l'intestin grêle et ne sont pas associés à une neurofibromatose. Ils siègent principalement dans la sous muqueuse et la musculature, sont bien limités et mesurent de 0,5 à 7 cm, avec une taille médiane de 3 cm.

Sur le plan histologique, ils ont un aspect typique de schwannome, mais peuvent être morphologiquement très proches d'une GIST avec la particularité de présenter un infiltrat lymphoïde périphérique souvent important (ce petit signe diagnostique est parfois très utile au diagnostic différentiel).

L'immunohistochimie permet d'établir le diagnostic de manière formelle en montrant une forte et diffuse positivité pour l'anti-protéine S100 alors que l'anti-KIT est négatif.

Figure 26 : Classification des tumeurs selon les marqueurs immuno-histochimiques

	<b>Kit</b>	<b>CD34</b>	<b>Actine</b>	<b>Desmine</b>	<b>PS100</b>
<b>GIST</b>	+ (95%)	+ (60 à 70%)	+ (30 à 40%)	rare	+ (5%)
<b>Léiomyomes</b>	-	rare	+	+	rare
<b>Schwannomes</b>	-	+/-	-	-	+

#### 2.11.1.3. Tumeurs desmoïdes du mésentère

Elles peuvent être isolées ou s'observer dans le cadre d'un syndrome de Gardner. Il s'agit d'une tumeur mesurant souvent plus de 5 cm de diamètre, au moins partiellement mal limitée et infiltrant la paroi de l'intestin ou de l'estomac.

Sur le plan histologique, l'aspect est très différent d'une GIST, avec un fond richement collagène comportant souvent des foyers chéloïdien ou myxoïde et des cellules correspondant à des myofibroblastes typiques.

L'immunohistochimie n'est pas nécessaire et peut être trompeuse, car le récepteur KIT peut être positif si les contraintes techniques ne sont pas parfaitement respectées.

#### 2.11.1.4. Polypes fibroïdes inflammatoires

Ils siègent principalement au niveau de l'estomac ou de l'intestin grêle. Il s'agit d'une lésion polyploïde, le plus souvent de petite taille.

Histologiquement, la lésion a souvent un aspect granulomateux ou est constituée de cellules fusiformes se disposant autour de nombreux faisceaux, dont la paroi présente typiquement un aspect de bulbe d'oignon.

Il existe un infiltrat formé de lymphocytes et éosinophiles.

L'immunomarquage montre une positivité des cellules fusiformes pour CD34 alors que le récepteur KIT est négatif.

#### 2.11.1.5. Tumeurs myofibroblastiques inflammatoires

Ces tumeurs s'observent le plus souvent chez l'enfant ou l'adulte jeune. La taille et la localisation sont variables. Histologiquement, la lésion est constituée de cellules fusiformes de type myofibroblastique. Les cellules présentent un noyau souvent fortement nucléolé et sont intriquées à des lymphocytes et des plasmocytes.

L'immunomarquage montre une positivité pour l'actine musculaire lisse alpha et surtout pour l'ALK-1, avec parfois une positivité trompeuse pour l'anti-pancytokératine et l'anti-desmine. Les anti-CD34 et KIT sont négatifs.

#### 2.11.1.6. Tumeurs fibreuses solitaires

Ces tumeurs peuvent s'observer dans le péritoine. Elles sont de taille variable, souvent bien limitées, non encapsulées. Sur le plan histologique, la cellularité est variable, avec des zones densément cellulaires ayant une architecture de type hémangiopéricytaire, des zones fibreuses et des zones myxoïdes. Les cellules présentent un noyau ovalaire, souvent foncé, mais sans véritable atypie ni activité mitotique importante.

L'immunohistochimie montre en règle une forte et diffuse positivité pour l'anti CD-34, alors que les marqueurs musculaires, la protéine S100 et le KIT sont négatifs.

#### 2.11.1.7. Tumeurs glomiques de l'estomac

Elles peuvent être facilement confondues avec une GIST de type épithélioïde, ce d'autant que l'immunomarquage montre une positivité pour l'anti h-Caldesme et actine musculaire lisse alpha. Le CD34 est en règle négatif, mais la protéine KIT a été rapportée comme positive dans quelques cas.

#### 2.11.2. Tumeurs malignes non conjonctives

Devant une tumeur manifestement maligne, à cellules fusiformes ou épithélioïdes, peu différenciée, siégeant au niveau du tube digestif ou du péritoine, il convient d'éliminer par

principe d'autres tumeurs malignes que les GIST : mélanome, carcinome, lymphome ou autres.

Les meilleurs arguments pour arriver au diagnostic sont représentés par la connaissance d'un éventuel antécédent de tumeur maligne et par l'immunohistochimie.

Une mention particulière doit être faite pour les tumeurs malignes non GIST qui peuvent exprimer la protéine KIT. Il s'agit principalement du mélanome : il convient de se souvenir que les métastases péritonéales ou au niveau de l'intestin grêle d'un mélanome ne sont pas exceptionnelles, que l'aspect histologique peut être proche d'une GIST épithélioïde ou à cellules fusiformes, et que la protéine KIT est exprimée dans environ 1/3 des cas des mélanomes.

Dans ce cas, c'est la forte et diffuse positivité pour l'anti-protéine S100 qui doit alerter et faire demander les marqueurs mélanocytaires comme l'HMB45 et le MelanA.

Certains carcinomes, comme certains adénocarcinomes du sein, de l'utérus, du poumon, peuvent mimer une GIST et exprimer la protéine KIT.

Les séminomes sont des tumeurs rares mais de pronostic et de traitements différents, qui peuvent se voir dans le rétro péritoine, de manière primitive ou métastatique, en particulier chez l'homme. Ces tumeurs sont presque constamment positives pour l'anti-KIT, qui est d'ailleurs un marqueur utile pour son diagnostic.

### 2.11.3. Sarcomes

#### 2.11.3.1. Léiomyosarcomes

Des léiomyosarcomes primitifs du rétro péritoine, génitaux extra utérins et du tube digestif peuvent s'observer. Il s'agit le plus souvent de tumeurs bien différenciées, fortement et diffusément positives pour la h-Caldesmone, l'actine musculaire lisse et souvent la desmine, alors que KIT et CD34 sont négatifs.

#### 2.11.3.2. Liposarcomes dédifférenciés

Il s'agit en règle de tumeurs du rétropéritoine, mais qui peuvent envahir les structures intestinales.



Il s'agit le plus souvent de tumeurs histologiquement pléïomorphes, mais qui peuvent être fusocellulaires, relativement monomorphes et simuler une GIST. Il convient de rechercher systématiquement des zones de liposarcome bien différencié de type sclérosant.

L'immunohistochimie montre une positivité pour les anti-MDM2 et CD34 alors que l'anti-KIT est négatif. Le CD34 peut être positif, ainsi que les marqueurs musculaires lisses ou striés en cas de composant hétérologue de type musculaire.

#### 2.11.3.3. Sarcomes du stroma endométrial

Des récidives péritonéales multiples de cette tumeur peuvent s'observer de nombreuses années après une hystérectomie d'exérèse de la tumeur initiale. Sur le plan macroscopique, il existe souvent des multiples nodules sur le péritoine avec parfois envahissement de la paroi intestinale. Histologiquement, ces nodules sont faits de cellules fusiformes, courtes, monomorphes, à noyau basophile avec une riche vascularisation souvent de type hémangiopéricytaire.

L'immunohistochimie montre une négativité pour l'anti-KIT et le CD34, mais une positivité pour les anti-récepteurs hormonaux et surtout les récepteurs progestatifs et le CD10.

#### 2.11.3.4. Autres sarcomes

D'autres sarcomes, plus rares mais éventuellement KIT positifs, doivent être éliminés, comme les angiosarcomes dans leur forme épithélioïde, une tumeur maligne des gaines des nerfs périphériques, une tumeur neuroectodermique périphérique de type sarcome d'Ewing ou un synovialosarcome. Dans ces cas, c'est le profil immunohistochimique et éventuellement les résultats des études moléculaires qui trancheront.

### **3. PRISE EN CHARGE ACTUELLE : Revue de la littérature**

### **3. PRISE EN CHARGE ACTUELLE : revue de la littérature**

Des recommandations françaises pour la prise en charge des tumeurs stromales gastro-intestinales ont été établies en 2005 à partir du consensus international de l'European Society of Medical Oncology (ESMO) de mars 2004, en les complétant du point de vue du gastroentérologue [51,52].

Toutes les décisions thérapeutiques concernant les GIST devraient être discutées en réunion multidisciplinaire [53].

Il faut souligner que, compte tenu des possibilités thérapeutiques offertes par l'Imatinib, il est essentiel de faire relire les lames des anciens léiomyosarcomes ou schwannomes malins abdominaux qui sont en situation de récurrence. Il faut demander s'ils sont KIT positifs, ce qui permet dans un certain nombre de cas de réajuster le diagnostic anatomopathologique et de proposer à ces patients un traitement efficace.

#### **3.1. Bilan initial**

La stratégie dépend des circonstances de découverte et de la localisation de la tumeur.

Par ailleurs, il n'existe pas de consensus sur la nécessité d'établir systématiquement un diagnostic préopératoire par microbiopsie.

Il faut distinguer le cas de découverte fortuite et le cas de lésions symptomatiques.

##### **En cas de découverte fortuite**

- endoscopique : l'échoendoscopie est indispensable pour permettre un diagnostic présomptif de GIST.

La ponction n'est pas recommandée si l'indication opératoire a déjà été retenue (petite tumeur facilement réséquable). Si une biopsie préopératoire est programmée, la procédure doit être de préférence effectuée par une équipe multidisciplinaire expérimentée car les GIST sont très fragiles avec un risque d'essaimage péritonéal théorique élevé et saignent facilement par ailleurs.

A noter que si la biopsie-aspiration à l'aiguille fine est une méthode valable pour le diagnostic de GIST, elle ne permet pas une mesure pertinente de l'index mitotique et donc d'évaluer le risque de malignité de la tumeur [30,54].

- peropératoire : exérèse de la tumeur puis bilan d'extension radiologique postopératoire.

### En cas de lésion symptomatique

TDM avec injection +/- échoendoscopie. Ponction par voie endoscopique ou percutanée en cas de tumeur évoluée pour obtenir un diagnostic histologique afin de décider du plan de traitement.

Le bilan d'extension systématique doit comprendre une TDM abdominopelvienne avec un passage thoracique, une échographie abdominopelvienne si possible avec injection et une IRM en cas de tumeur pelvienne.

Il n'est pas recommandé d'effectuer une tomographie par émission de positons (TEP) systématique chez les patients ayant une GIST localisée avant et après résection complète.

Pour Joensuu, l'utilisation du PETscan n'est pas nécessaire pour instaurer un traitement par Imatinib [8].

L'importance de la vascularisation tumorale évaluée par l'échodoppler injecté est prédictive de la bonne réponse tumorale à l'Imatinib, ce qui pourrait renforcer la place de cet examen dans la surveillance [55].

### **3.2. Décisions thérapeutiques initiales**

Elles découlent du bilan lésionnel effectué selon le protocole précisé ci-dessus et nécessitent de différencier les GIST localisées non métastatiques et réséquables des autres formes.

### 3.2.1. GIST localisées, non métastatiques et réséquables

Le traitement standard des GIST localisées réséquables est la chirurgie. Toutes les GIST doivent être réséquées car il n'existe pas de forme bénigne.

La survie à 5 ans est de 50 % et une médiane de survie de 60 mois [56].

Avant l'ère de l'Imatinib:

- la survie à 5 ans chute à 10 % en cas de résection incomplète,
- la survie en cas d'effraction tumorale équivaut à celle observée après résection incomplète.

#### 3.2.1.1. Chirurgie

##### Etendue de l'exérèse

L'objectif de la chirurgie est la résection macroscopiquement complète de la tumeur, sans effraction tumorale avec des marges de tissu sain. La résection est complète (R0) dans 85 % des GIST primaires localisées.

La résection atypique de l'estomac avec marges de sécurité («wedge resection») ou la résection segmentaire d'organe constituent le traitement approprié, à l'exception des tumeurs œsophagiennes, duodénales et rectales, pour lesquelles la résection anatomique constitue le traitement de choix.

Les organes adjacents envahis doivent être réséqués en bloc, de façon à éviter la rupture de la capsule tumorale et l'essaimage intra-abdominal.

Dans certaines localisations difficiles une résection localisée peut être considérée à condition d'avoir informé le patient des avantages et des inconvénients potentiels et d'assurer un suivi régulier.

Les énucléations des petites tumeurs sont déconseillées.

Une lymphadénectomie n'est réalisée que dans les cas d'atteinte ganglionnaire évidente. En effet, les GIST ne métastasent que rarement vers les ganglions lymphatiques locorégionaux et les récurrences ganglionnaires sont exceptionnelles.

## Technique d'abord chirurgical

La chirurgie sous laparoscopie doit, selon les recommandations, être évitée en raison du risque plus élevé de rupture tumorale et de dissémination péritonéale consécutive.

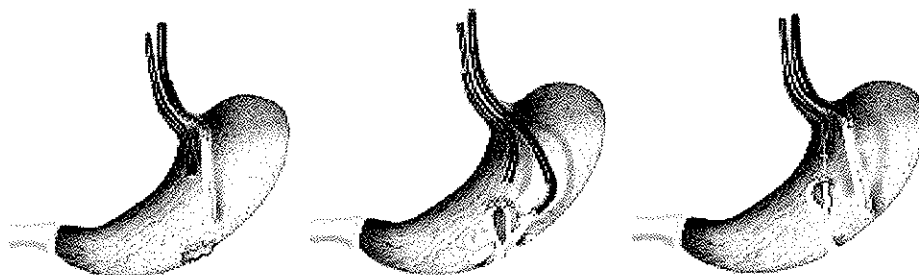
Dans les cas de petites tumeurs intratumorales dont la séreuse est indemne (des tumeurs de moins de 2 cm et intra murales selon l'European Society of Medical Oncology) une résection sous laparoscopie pourra être réalisée, à condition d'avoir des marges saines, sans effraction tumorale et avec une extraction protégée [29].

Les résultats obtenus par Otani suggèrent que la résection segmentaire ou «wedge resection» par laparoscopie, est une technique applicable aux GIST intra murales (à muqueuse saine) de taille comprise entre 2 et 5 cm [57]. Les résultats obtenus par Lai pour la même technique montrent qu'il faut en exclure les tumeurs à pédicule large et celles qui intéressent la région pylorique ou cardiale. Il confirme que la taille maximale est de 5 cm [58].

Les études récentes sur la résection de GIST gastriques par laparoscopie sont nombreuses mais n'intéressent souvent qu'un nombre restreint de cas. Cette technique peut être réalisée avec le minimum de morbidité postopératoire (moins de dysphagie et pas d'événement par exemple) et de bons résultats de survie à court terme. Il existe une controverse sur l'augmentation du risque d'essaimage tumoral lors du pneumopéritoine lors de l'insufflation de la laparoscopie. Par ailleurs, il est nécessaire d'avoir la possibilité permanente d'une conversion en laparotomie [59-62].

Les résultats, de cette technique dans les indications définies précédemment, sont positifs à courts termes mais inconnus à long terme et méritent donc d'autres études plus larges.

Par ailleurs, dans un domaine plus expérimental, Kaehler rapporte la résection par voie endoscopique de GIST gastriques avec atteinte de la muqueuse (*figure 27*) [63].



## Marges

Les marges doivent être négatives au niveau des tranches de section du viscère dont provient la tumeur. Il n'y a pas de consensus sur la distance de sécurité nécessaire entre le bord de la tumeur et la tranche de section chirurgicale. Une marge de 1 à 2 cm serait suffisante selon Landi [53].

Des marges pathologiques aggravent sensiblement le pronostic des tumeurs de faible risque de malignité, ce qui est moins vrai pour les tumeurs de risque élevé [64,65].

En cas de tranches de sections viscérales positives, et à condition que la séreuse ne soit pas envahie, une reprise d'exérèse doit être discutée en réunion multidisciplinaire

### 3.2.1.2. Traitement néoadjuvant

L'Imatinib peut être utilisé par des équipes expérimentées, dans ce cadre-là, après concertation multidisciplinaire, pour rendre le geste chirurgical moins mutilant et plus fonctionnel, notamment dans les tumeurs œsophagiennes ou rectales évitant par exemple pour ces dernières, une amputation abdominopelvienne.

L'évaluation de la captation de FDG par TEP est recommandée pour permettre la détection précoce de la réponse tumorale à l'Imatinib. En effet, une éventuelle résistance primaire doit être détectée le plus tôt possible.

L'intervention chirurgicale doit être réalisée quand la réponse tumorale est maximale, en général entre 4 et 12 mois, et même en cas (rares) de réponses complètes, en raison du risque de résistance secondaire.

Cette approche est actuellement en train d'être étudiée par un essai (0132) de phase II prospectif non randomisé, mené par le RTOG (Radiation Therapy Oncology Group) avec une dose de 600 mg/j dix semaines avant l'intervention chirurgicale puis pendant deux ans [8].

### 3.2.1.3. Traitement adjuvant

Il est considéré comme expérimental.

Selon Bucher, les GIST de risque élevé de malignité représentent les formes de moins bon pronostic après exérèse complète et seraient donc les meilleures candidates au traitement adjuvant [66]. Une étude rétrospective portant sur 18 GIST colorectales aboutit à la même conclusion pour ces dernières [7].

De même, en cas d'exérèse par résection segmentaire d'organe, la prise en charge pourrait être suivie d'un traitement adjuvant [67].

Les études prospectives sont en cours:

- En France, l'étude Intergroupe EORTC (European Organization For Research and Treatment of Cancer) avec la FNCLCC et la FFCD62024 intéressent les GIST présentant un risque intermédiaire ou élevé de malignité à 400 mg/j pendant 24 mois versus observation.

- Le Scandinavian Sarcoma Group étudie les GIST de risque élevé avec ou sans métastases bénéficiant du traitement pendant 12 ou 36 mois.

- L' American College Of Surgeons Oncology Group (ACOSOG) mène 2 études.

L'étude Z9000 intéresse les GIST de risque élevé (taille supérieure à 10 cm, rupture intra-abdominale, lésion multifocale) traitées pendant 12 mois à 400 mg/j.

L'étude Z9001 compare de GIST localisées de taille supérieure ou égale à 3 cm, après résection complète recevant 12 mois de traitement par Imatinib à 400 mg/j versus placebo.

### 3.2.2 Autres formes de GIST

L'Imatinib est le traitement standard actuel des GIST avancées.



### 3.2.2.1. Indications

Les GIST avancées sont:

- les GIST non réséquables d'emblée ou inopérables d'emblée par contre-indication médicale
- tout résidu macroscopique non réséquable par un nouveau geste chirurgical
- les formes métastatiques : d'emblée ou secondairement, réséquées ou non, après rechute et quelque soit le site.

Pour les formes non réséquables d'emblée ou inopérables d'emblée par contre-indication médicale, on peut obtenir une réduction tumorale suffisante pour permettre secondairement l'exérèse de la tumeur [68].

*Figure 28 : GIST rectale avant et après 8 mois de traitement par Imatinib*



On obtient une réduction du volume tumoral dans 50 % des cas. La réduction maximale est obtenue après un délai compris entre 4 et 12 mois ce qui peut être évalué de façon précoce par le TEP.

La réséquabilité complète R0 des tumeurs initialement non réséquables, après traitement par Imatinib, est de 12 % [69].

En cas de résection complète, l'Imatinib est alors considéré comme traitement néoadjuvant et nécessite une équipe multidisciplinaire spécialisée. Sa poursuite relève du cadre expérimental avec inclusion dans des études.

Le traitement par Imatinib doit être instauré immédiatement sauf pour les formes métastatiques, pour lesquelles l'indication de l'exérèse de la tumeur primitive doit être discutée avant le traitement en cas de risque perforatif lié à la nécrose tumorale. Dans les formes avancées de GIST, les risques de rupture de grosses masses nécrotiques, de compression ou de saignement doivent selon le stade de la maladie en faire discuter l'exérèse.

### 3.2.2.2. Imatinib Mesylate: STI571 GLIVEC Novartis

#### Définition

Il s'agit d'une thérapeutique ciblée car il inhibe spécifiquement une voie de signalisation impliquée dans la prolifération cellulaire. Il bloque la tyrosine kinase mutée en interagissant avec cette protéine au niveau du site de fixation de l'ATP.

En effet, c'est un inhibiteur spécifique des tyrosines kinases incluant les récepteurs transmembranaires KIT et PDGFRA, mais aussi la protéine kinase intracellulaire ABL et l'oncoprotéine BCR-ABL. Ce traitement a été utilisé en premier chez les patients atteints de leucémie myéloïde chronique, cette dernière étant caractérisée par une translocation entre les chromosomes 9 et 22.

C'est en 2000, que le premier patient atteint d'une GIST métastatique a bénéficié du traitement par Imatinib.

#### Survie

Les patients qui présentent une réponse partielle et ceux qui ont une stabilisation tumorale ont une espérance de vie très proche. Alors que les patients qui présentent une résistance primaire à l'Imatinib ont généralement une très faible espérance de vie [8]. La survie moyenne est de 58 mois et la survie à 2 ans des formes métastatiques est de 72 % avec ce traitement dans une étude randomisée de phase II menée par Blanke [70].

#### Dose

L'Imatinib est administré oralement, sous forme de comprimés. La dose de 400 mg/j est actuellement recommandée dans le traitement de première intention.

Sur les deux grandes études randomisées prospectives qui ont comparé les posologies de 400 mg à 800 mg / j, une seule a retrouvé une amélioration de la survie globale. Il s'agit de l'essai randomisé de phase III mené par Verweij et rapporté dans *Lancet* en 2004.

Dans l'essai EORTC phase III comparant les survies avec une dose quotidienne de 400 et 800mg, les résultats suggèrent que les patients présentant une GIST avec mutation de l'exon 9 de c-kit devraient être traités avec une dose de 800mg d'emblé [35].

Selon Benjamin, une dose quotidienne de 800 mg d'emblée pourrait être également réservée aux formes métastatiques étendues [71].

Il n'est pas légitime de réduire la dose en dessous de 400 mg / j, sauf en cas de toxicités sévères empêchant la poursuite du produit à cette dose.

### Durée

L'arrêt de l'Imatinib est associé à un risque élevé de rechutes [52]. L'étude française de phase III randomisé BFR14 montre qu'en cas de prise discontinuée la progression a été de 66 %, contre 15 % en prise continue [56].

Même en cas d'exérèse complète de métastases hépatiques, l'Imatinib doit être poursuivi. L'Imatinib doit être donné jusqu'à la progression, l'intolérance ou le refus du patient.

### Effets secondaires

Les effets secondaires ont lieu, en majorité, dans les premiers mois de traitement mais nécessitent rarement l'arrêt de ce dernier. Tous les effets secondaires sont dose-dépendants à l'exception de la neutropénie [72].

A 400 mg, 40 % des patients ont présenté des interruptions du traitement et 16 % une diminution des doses, contre respectivement 64 % et 60 % pour un dosage à 800 mg [68].

#### - *Cédèmes* :

Ils sont présents dans 90 % des cas. C'est l'effet secondaire non hématologique le plus fréquent. Ils apparaissent en général dans les huit premières semaines de traitement.

Ils sont de siège périorbitaire, rarement périphériques.

L'utilisation de diurétiques n'a pas été étudiée. Aucun cas n'a nécessité l'arrêt du traitement.

- *Eruptions cutanées :*

Elles sont présentes dans 30 à 40 % des cas et seraient plus fréquentes en cas de GIST de petites tailles [72]. Il s'agit de lésions érythémateuses maculopapuleuses, fréquemment prurigineuses au niveau du thorax et des épaules, moins fréquemment sur le visage et les jambes. C'est la cause la plus fréquente d'arrêt du traitement dans l'étude de [68]. Le traitement est repris, après diminution des symptômes, à doses plus faibles.

- *Nausées, vomissements :*

Ils sont présents dans 50 % des cas. Il est conseillé de prendre de l'Imitanib pendant les repas. Les antiémétiques comme le métoclopramide sont efficaces.

- *Diarrhées :*

Elles sont également présentes dans 50 % des cas. Les anti-diarrhéiques type Lopéramide sont efficaces, au coup par coup.

- *Fatigue :*

Elle est présente dans 75 % des cas. Elle est multifactorielle : effet secondaire de l'Imitanib, mais aussi liée à l'anémie et/ou à la néoplasie. Elle apparaît le plus souvent dans les premières semaines de traitement et diminue avec le temps. Il est à noter que la diminution de la fatigue est aussi un signe de l'efficacité du traitement.

- *Myalgies et arthralgies :*

Elles sont présentes dans 40 % des cas. Paracétamol et AINS sont efficaces.

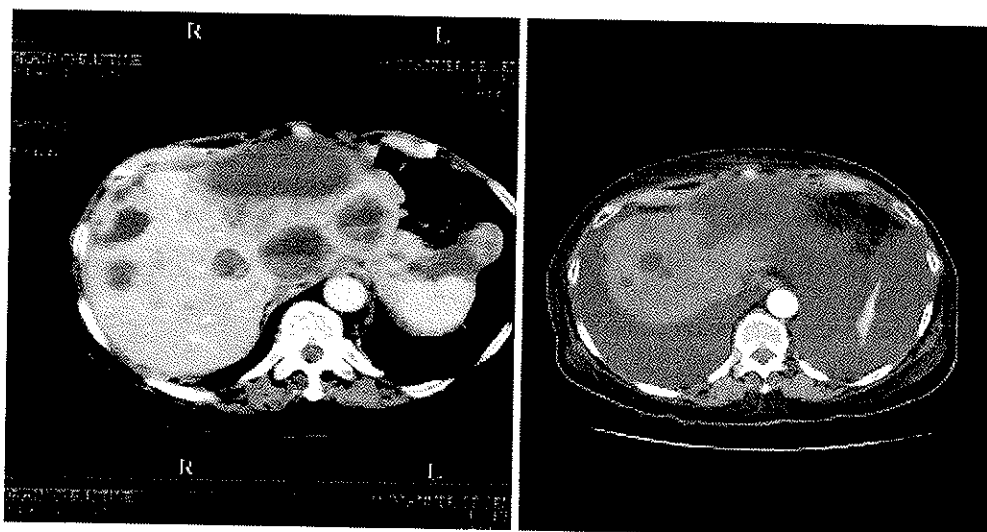
- *Pleurésie douloureuse :*

Elle est présente dans 53 % des cas.

- *Hémorragies :*

Elles représentent moins de 5 % des cas. Le risque hémorragique est plus important lors de l'instauration du traitement surtout en cas de GIST volumineuse. La réintroduction du traitement se fera en milieu hospitalier.

Figures 29 : a) Nécrose tumorale de métastases hépatiques sous Imatinib  
b) rupture hémorragique de la masse nécrotique



- *Toxicité hématologique :*

Une anémie est présente dans 93 % des cas, une neutropénie dans 42 %, une thrombocytopénie dans moins de 5 % des cas. L'interruption du traitement est rarement nécessaire. L'utilisation d'EPO peut être efficace.

- *Anomalies hépatiques :*

Elles sont présentes dans 5 % des cas. En plus du traitement par Imatinib, d'autres causes peuvent en être responsables : obstruction des voies biliaires et métastases hépatiques par exemple.

Il est donc nécessaire de réaliser un bilan biologique de la fonction hépatique avant l'instauration du traitement, puis de façon mensuelle et enfin trimestrielle.

### 3.2.2.3. Facteurs pronostics de la réponse tumorale

La résistance à l'Imatinib qu'elle soit initiale ou secondaire, peut être prévue par différents facteurs cliniques et biologiques mais aussi par l'analyse du profil génomique et moléculaire des GIST [73].

La résistance initiale peut être déterminée par quatre facteurs pronostics indépendants : un faible taux d'hémoglobine, un taux élevé de leucocytes, la présence de métastases pulmonaires et l'absence de métastases hépatiques.

À noter que si la taille de la tumeur intervient dans la résistance secondaire elle n'entraîne pas de résistance initiale.

Le taux d'hémoglobine a été également rapporté comme facteur pronostique dans le traitement de la leucémie myéloïde chronique par Imatinib. L'hémoglobine intervient dans le transport et la distribution de l'Imatinib, une diminution de son taux entraîne une diminution de la concentration intratumorale de l'Imatinib. Une autre hypothèse serait qu'un faible taux d'hémoglobine reflète une tumeur plus agressive, avec une muqueuse ulcérée et/ou des saignements tumoraux, qui serait moins sensible à l'Imatinib [73].

De même, un taux élevé de leucocytes serait le reflet d'une réaction inflammatoire induite par une tumeur plus agressive

Une classification moléculaire des patients de faible taux d'hémoglobine et de taux élevé de leucocytes devrait aider à la compréhension de ces données.

À ce jour, les configurations moléculaires des mutations restent l'élément essentiel dans la réponse tumorale à l'Imatinib [74]. Le taux de réponse est de 70 à 90 % pour des GIST ayant des mutations de l'exon 11, contre 40 à 50 % si les mutations concernent l'exon 9 de c-kit. Seulement 39% de réponse sont obtenus si aucune anomalie moléculaire n'est retrouvée [8,64].

Dans l'essai EORTC phase III, la survie des patients présentant une GIST avec mutation de l'exon 11 de c-kit n'est pas dose dépendante d'Imatinib. En revanche, en cas de mutation de l'exon 9 de c-kit, la survie est meilleure lorsque la dose quotidienne d'Imatinib est augmentée de 400 mg à 800 mg [35].

L'intensité de l'expression de la protéine KIT et la présence (ou absence) des autres marqueurs immuno-histochimiques (CD43, desmine, SMA et PS100) n'influencent pas la réponse tumorale [75].

De même, l'âge n'a pas de valeur pronostique de la réponse à l'Imatinib [73].

### 3.3 Surveillance

#### 3.3.1 Après résection complète

Aux USA, la National Comprehensive Cancer Network (NCCN), recommande un TDM abdomino-pelvien avec injection de produit de contraste tous les 3 à 6 mois pendant 3 à 5 ans [64]. En effet, les récurrences interviennent majoritairement dans les cinq premières années et notamment les récurrences de GIST de risque élevé de malignité ont été diagnostiquées, dans près de 80 % des cas, dans les 3 ans après la chirurgie dans l'étude de Bummig [76].

En France, la recommandation pour le suivi est également basée sur le TDM abdomino-pelvien, mais diffère suivant le risque de malignité de la tumeur :

#### Risque élevé ou intermédiaire

- à 3 mois,
- tous les 4 mois (risque élevé) ou 6 mois (risque intermédiaire) pendant 2 ans,
- puis tous les 6 mois pendant 5 ans,
- puis tous les ans

#### Risque faible

- à 6 mois,
- puis tous les ans

L'échographie abdomino-pelvienne peut être intégrée en option à la surveillance.

Le TEP systématique n'est pas recommandé.

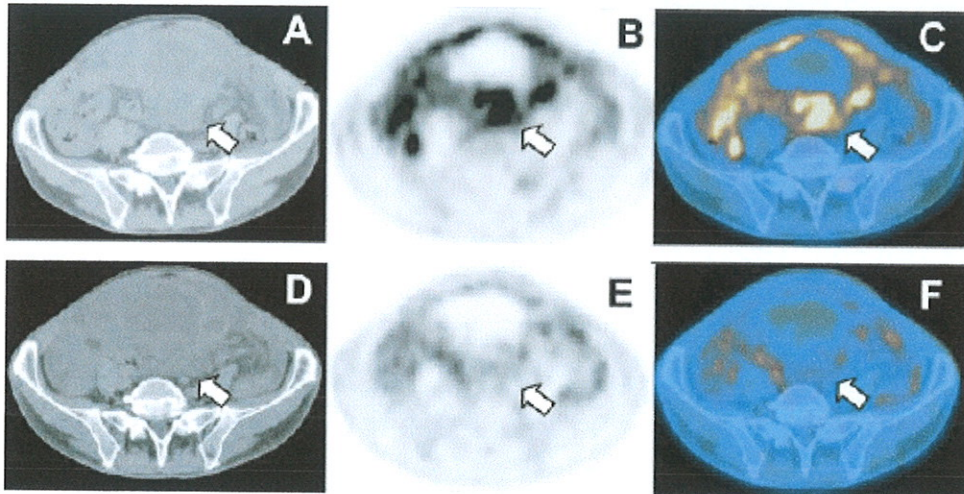
#### 3.3.2. Patients traités par Imatinib

La transformation du tissu tumoral en tissu nécrotique ne s'accompagne que tardivement (après 4 mois) d'une diminution du volume tumoral.

Les critères RECIST (Response Evaluation Criteria In Solid Tumor), basés sur la modification du volume tumoral ne permettent donc pas l'évaluation précoce de la réponse tumorale.

Cette dernière doit donc être évaluée par imagerie associant aspect morphologique et fonctionnel. La détection précoce d'une résistance au traitement permet de discuter en réunion multidisciplinaire plus rapidement d'une alternative.

*Figure 30 : TDM, TEP et PET scan avant (A, B et C) et après (D, E et F) 5 jours de traitement par Imatinib montrent une diminution de la fixation au TEP alors que le TDM est inchangé*



L'examen de référence devra être le même que l'examen de suivi.

### TDM

C'est l'examen d'imagerie le plus utilisé dans l'évaluation morphologique de la réponse à l'Imatinib.

L'utilisation de la mesure de la densité tumorale en unités Hounsfield, dans l'évaluation quantitative de la réponse tumorale précoce a été suggérée. L'évolution de la densité tumorale pourrait prédire la survie à long terme aussi précisément que le TEP.

### TEP

La TEP au FDG a montré une sensibilité élevée dans la détection de la réponse tumorale précoce supérieure au TDM [77].

Il faut souligner qu'une réponse métabolique complète au TEP n'est que rarement synonyme d'une réponse tumorale complète (17 % selon l'article de Goh [69]).



## Echodoppler avec injection de produit de contraste

La diminution rapide de la prise de contraste est un témoin d'efficacité du traitement [55]. Il permet ainsi une évaluation précoce de la réponse à un faible coût, une répétitivité avec effets secondaires minimes et sans opérateur-dépendance.

En cas d'augmentation du volume tumoral au TDM ou de discordances entre TDM et le tableau clinique, il convient de pratiquer TEP et/ou Echodoppler injecté, la variation de captation de glucose et des signaux de prise de contraste permet de préciser l'efficacité du traitement.

*Figure 31 : Modalités de surveillance lors de la première année de traitement par Imatinib*

	TDM avec mesures de densité <sup>a</sup> (standard)	TEP (option)	Écho-Doppler contraste
J7	Non	Non	Non
J28	Option	Option	Option
Tous les 3 mois	Oui	Option selon TDM	Option selon TDM

## IGFBP-3

L'Insuline-like Growth Factor Binding Protein-3 est une protéine impliquée dans la fixation de l'IGF sur son récepteur. Elle entraîne une inhibition de la prolifération cellulaire et induit une apoptose. L'Imatinib suractive le gène codant pour IGFBP-3.

L'expression élevée de IGFBP-3 témoigne de la bonne réponse tumorale et ce de façon très précoce (dès 24 heures), et évolue à l'inverse du résidu FDG au TEP [78].

## **3.4. Evolution**

### 3.4.1. Après résection complète

On peut observer soit une rémission, soit l'apparition d'une nouvelle lésion, sur le site de la résection ou non, et/ ou d'une métastase.

#### 3.4.1.1. Rémission

Dans le cas d'une rémission, on poursuit une surveillance comme décrit précédemment. Les résultats des études prospectives sur l'indication de l'Imatinib en traitement adjuvant modifieront peut être la prise en charge dans cette situation.

#### 3.4.1.2. Nouvelle lésion

Bien que les marges soient microscopiquement négatives dans 70 à 95 % des résections [79], les tumeurs, notamment à développement exophytique, peuvent atteindre la cavité abdominale. L'envahissement de la séreuse est alors associé à un mauvais pronostic [80].

Entre 40 et 50 % des patients ayant bénéficié d'une exérèse complète présentent une récurrence ou des métastases [56]. Cette évolution défavorable intervient en moyenne dans les 18 ou 24 mois après la chirurgie, et en général de façon intra-abdominale (péritonéale et/ou hépatique) [64]. Les métastases tardives sont donc moins fréquentes et peuvent occasionnellement intéresser des organes extradiigestifs: poumon et os dans respectivement moins de 10 % et 5 % [70].

Les récurrences purement locales ne concernent qu'un tiers des patients. Dans l'étude de Mudén, les récurrences locales étaient associées dans la moitié des cas à des métastases.

La survenue de métastases ou de récurrences est influencée par le degré de risque de malignité. Ainsi dans l'étude de Bummig, moins de 1 % des GIST de très faible, faible et risque intermédiaire qui avaient bénéficié d'une résection R0 ont présenté des récurrences ou métastases, alors que ce taux est de 62 % pour les GIST de risque élevé [76].

L'intervalle entre la résection et la récurrence est un facteur pronostic de survie.

Le patient bénéficie alors du traitement par Imatinib.

L'indication d'un geste chirurgical secondaire doit se discuter en réunion multidisciplinaire. L'ablation des métastases peut être réalisée par résection chirurgicale ou destruction (radiofréquence, cryochirurgie...).

Il faut souligner qu'avant l'ère de l'Imatinib, 90 % des récurrences de GIST ayant bénéficié d'une nouvelle chirurgie ont récidivé une deuxième fois. La survie moyenne est de

15 mois en cas de chirurgie de récurrence selon Mudan. De plus, la résection d'une récurrence de GIST de risque élevé n'influence que très peu la survie [76].

### 3.4.2. Patients traités par Imatinib

On peut observer soit une réponse complète avec disparition de toutes lésions (5 %), soit une réponse partielle au traitement (65-70 %), soit une stabilisation de la tumeur (15-20 %), soit une résistance primaire au traitement avec progression multifocale.

L'apparition d'une résistance secondaire (10-30 %), rapportée après plus de six mois de traitement se traduit par une reprise évolutive localisée ou multifocale [74].

La réponse est obtenue après 12 à 15 semaines de traitement, mais beaucoup de patients obtiennent des bénéfices subjectifs dès les premiers jours. La durée de la réponse est en moyenne d'environ 2 ans, mais peut atteindre 5 ans selon Joensuu [8].

#### 3.4.2.1. Rémission

Les patients doivent être opérés en raison du risque de résistance secondaire [56]. En effet, certaines études confortent cette attitude en rapportant de rares cas de réponse complète en imagerie, alors que des résidus tumoraux sont trouvés après laparotomie [81].

Par ailleurs, il est recommandé de poursuivre le traitement par Imatinib à la même dose jusqu'à intolérance, avec une surveillance maintenue.

#### 3.4.2.2. Réponse partielle et stabilisation tumorale

La chirurgie doit être discutée, par une équipe multidisciplinaire expérimentée, pour les patients qui ont une bonne réponse tumorale initiale. Elle doit être réalisée avant l'apparition d'une résistance secondaire, à savoir lorsqu'il n'y a plus de régression entre deux TDM (le plus souvent entre 6 et 12 mois) [82]. Dans l'étude menée par Rutkowski, 17 % des (141 cas) GIST avancées sont devenues résectables après traitement par Imatinib [81].

L'aspect nécrotique de la tumeur est un argument en faveur de son exérèse et compte tenu de la morbidité et de la mortalité opératoire de ces interventions effectuées en urgence, il

est préférable d'opérer de manière programmée les patients qui développent ces grosses masses nécrotiques [56].

La possibilité de résection est meilleure dans les formes de récurrences locales que dans les formes métastatiques.

Selon Rutkowski, la chirurgie secondaire devrait inclure une omentéctomie systématique [81].

Il n'est pas établi d'intérêt à la chirurgie secondaire des métastases hépatiques, à l'exception des cas pour lesquels les risques de rupture de grosses masses nécrotiques, de compression ou de saignement en motivent l'exérèse [82]. Les meilleures indications de chirurgie des métastases secondaires semblent être lorsqu'une résection complète paraît possible sur l'imagerie (moins de 10 % des cas), car la majorité des réponses histologiques est limitée à des réponses partielles [56].

Même en cas d'exérèse complète, il faut poursuivre le traitement par Imatinib.

#### 3.4.2.3. Résistance initiale

Il est recommandé de faire une relecture des lames anatomopathologiques, et de vérifier l'observance du patient.

Les mécanismes moléculaires, à l'origine des résistances initiales ne sont pas encore identifiés. Mais Heinrich montre que l'étude génomique des patients sous Imatinib, peut en expliquer une partie [83].

La résistance initiale est fréquemment associée à des mutations de l'exon 9 de c-kit ou D842V de PDGFRA [13].

En effet, les GIST ayant des mutations de l'exon 9 du gène c-kit répondent moins à l'Imatinib que celle ayant des mutations de l'exon 11. Elles ont un mécanisme d'activation de la protéine KIT différent qui ne nécessite pas l'activité enzymatique du récepteur.

Ces mécanismes indépendants de la phosphorylation de la protéine KIT peuvent aboutir à une forme résistante à l'action de l'Imatinib.

Ainsi les GIST ayant des mutations de l'exon 9 de c-kit sont capables d'utiliser d'autres voies d'activation de la prolifération cellulaire par l'intermédiaire d'hétéro-dimérisation et d'activation d'autres kinases, rendant l'action de l'Imatinib plus difficile.

Alors que les GIST ayant des mutations de l'exon 11 utilisent des voies de signalisation plus restrictives donc plus faciles à inhiber [35,83].

La résistance initiale est rarement associée à des mutations secondaires

#### 3.4.2.4. Résistance secondaire

Selon Rubin, le mécanisme de résistance des GIST à l'Imatinib est semblable à celui rencontré lors du traitement des leucémies myéloïdes chroniques [10].

La cause de cette résistance serait des mutations secondaires du gène c-kit (V654A, T670I, D716N, D816G, D820E, D820Y, N822K) et du gène codant PGFRA (D842V) [64]. A noter que les trois dernières existent dans des GIST non exposées à l'Imatinib [31]. Ces mutations sont localisées sur le même allèle que les mutations initiales gains de fonction [83].

Les mutations secondaires empêcheraient la fixation de l'Imatinib sur le récepteur KIT et provoqueraient l'activation d'autres kinases [84]. Cette cascade de réaction aboutirait à une diminution de l'efficacité de l'Imatinib [8].

Le risque de développer une résistance secondaire est proportionnel à la masse tumorale [81].

#### Résistance localisée

Elle correspond à une progression localisée qui se traduit souvent sur le plan radiologique par une image de «nodule dans une masse» en TDM et/ou une augmentation de la captation du FDG à la TEP, alors que les autres sites sont encore contrôlés par le traitement à l'Imatinib.

Une approche multidisciplinaire est recommandée.

La stratégie consiste à traiter sélectivement les nodules échappant à l'Imatinib par des techniques de traitements locorégionaux pouvant inclure des résections de métastases hépatiques et / ou péritonéales, la destruction locale des métastases par radiofréquence [81] ou cryochirurgie, voire chimioembolisation [85].

Il est recommandé de poursuivre l'Imatinib à la même dose (ou augmentée) si les foyers évolutifs ont été détruits, et à 800 mg/j dans le cas contraire.

### Résistance multifocale

Elle nécessite une augmentation de la dose d'Imatinib à 800 mg/j. Environ 5 % des patients qui bénéficient du passage de 400 à 800 mg/j auront une réponse partielle, et 30 % une stabilisation [8]. En cas de progression tumorale, il est recommandé de poursuivre le traitement à la même dose pour éviter un effet rebond. Ces patients peuvent être aussi inclus dans des programmes de développement clinique de nouvelles molécules.

D'autres inhibiteurs de la tyrosine kinase, voire des associations, peuvent être essayés [86]. Le Sunitinib (SU11248) a été approuvé aux USA par la Food and Drug Administration dans cette indication. Un essai randomisé multicentrique mené par Demetri montre que la progression tumorale est 6,3 mois avec Sunitinib contre 1,5 mois versus placebo [87]. Mais on peut regretter que l'essai n'ait pas comparé l'introduction de Sunitinib à la poursuite de l'Imatinib [88]. Les effets secondaires sont diarrhée, décolorations cutanées et capillaires, HTA et saignement.

Les autres molécules sont: Vatalanib, PKC412 (proteïn kinase C inhibitor), AMG706, Sorafenib, AMN107, SDX102, RAD001...

La chirurgie n'a pas fait preuve de son utilité en cas de progression systémique, même si certaines équipes rapportent des cas de rémission après de multiples récives et de multiples réinterventions avec un traitement adjuvant par Imatinib. Par exemple, Kobayashi décrit un cas de rémission d'une GIST de l'intestin grêle présentant une mutation de l'exon 11 de c-kit [89].

Cette même équipe note que le ligand SCF a été retrouvé dans le tissu tumoral ce qui pourrait suggérer que son expression interviendrait dans la progression tumorale.

La radiothérapie est peu efficace, notamment en raison du caractère disséminé des localisations péritonéales secondaires et potentiellement toxique sur les structures digestives de voisinage.

Mais elle peut être discutée dans certaines situations de métastases symptomatiques.

La réponse à la chimiothérapie classique est rare (moins de 5 %), et de courte durée [8,70]. Cette chimiorésistance est liée à l'expression plus fréquente de protéines de résistances multiples aux agents anticancéreux.

## **CONCLUSION**



## CONCLUSION

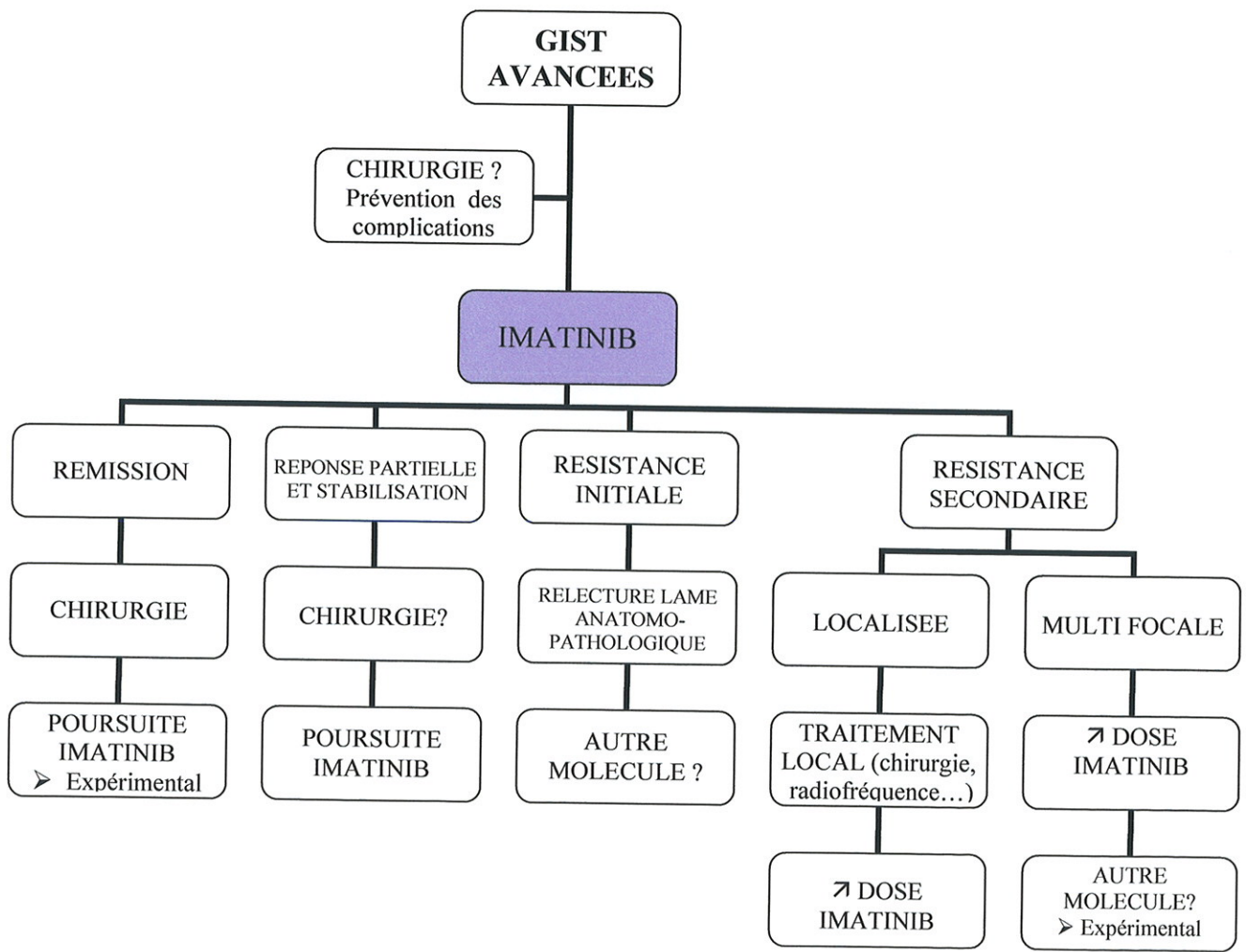
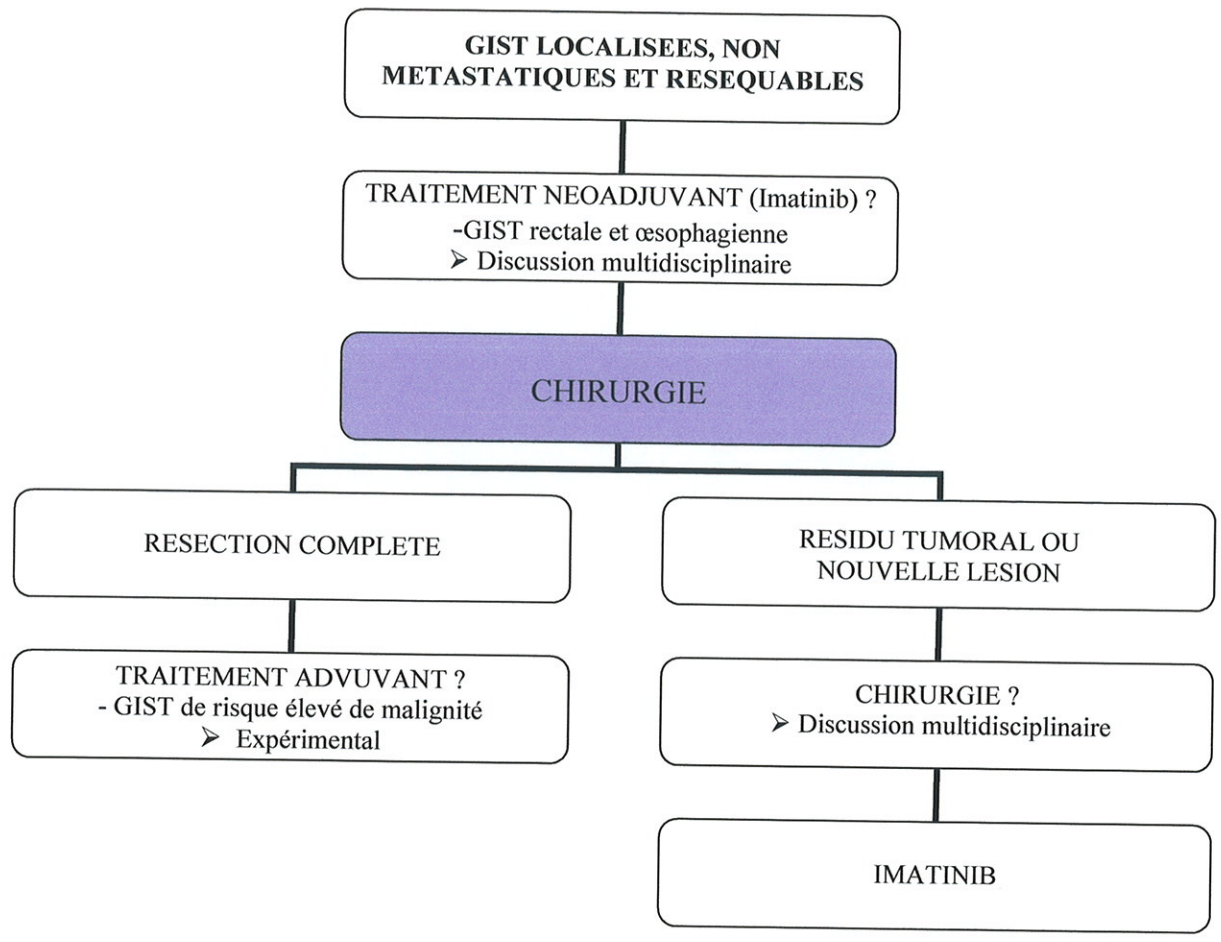
Si la définition des tumeurs stromales gastro-intestinales a permis de les classer dans un cadre unique, pour en faire le diagnostic et entreprendre une prise en charge spécifique, les GIST ne constituent pas un groupe homogène de tumeurs en termes d'évolution.

Cette évolution dépend à la fois de critères cliniques et anatomopathologiques classiques (notamment taille, index mitotique, localisation, métastases et essaimage péritonéal) mais aussi de la configuration des modifications moléculaires.

A l'ère des thérapeutiques ciblées, les dernières données impliquent de passer du niveau microscopique au niveau moléculaire. De plus, les derniers travaux de biologie moléculaire ont permis une meilleure compréhension des mécanismes de résistance aux agents anticancéreux, ce qui devrait entraîner une meilleure utilisation de ceux-ci, avec un accroissement de leur efficacité.

Toutes les décisions thérapeutiques concernant les GIST, chirurgie d'une part et Imatinib d'autre part, doivent être discutées en concertation multidisciplinaire, incluant tous les points de vue. Cette même démarche doit permettre aussi de préciser les modalités de surveillance des patients avec la place respective du TDM et du PETscan.

*Figure 32 ci-après : Arbres décisionnels de la prise en charge des GIST*



## *Epilogue*

*Madame B. 56 ans, a bénéficié d'une découverte fortuite d'une tumeur stromale de l'intestin grêle, lors d'une intervention chirurgicale pour hernie hiatale. L'exérèse complète de la tumeur a été réalisée dans le même temps opératoire. Cette tumeur s'avère non métastatique et de risque intermédiaire de malignité.*

*Aux vues des dernières recommandations étudiées précédemment dans cette thèse, il conviendrait d'effectuer une modification dans la modalité de surveillance de la patiente. Elle aurait peut-être dû bénéficier d'un TDM abdomino-pelvien 3 mois après l'intervention, puis tous les 6 mois pendant 2 ans.*

*Enfin, il faut souligner que si la tumeur peut être déjà considérée, comme de risque intermédiaire de malignité, selon la classification pronostic tenant compte de la taille et de l'index mitotique tumoral, sa localisation - au niveau de l'intestin grêle - aggrave ce risque. Certains travaux, déjà publiés, feraient apparaître la patiente comme une candidate idéale au traitement adjuvant par Imatinib ; cette attitude thérapeutique devrait être validée par les essais prospectifs en cours.*

## BIBLIOGRAPHIE

- 1. Bonvalot S, Le Cesne A.** Les tumeurs stromales gastro-intestinales.  
*Rev Prat.* 2006 Feb 28 ; 56(4) : 359-67.
- 2. Le Cesne A, Landi B, Bonvalot S et al.** Recommandations pour la prise en charge des tumeurs stromales gastro-intestinales.  
*Ann Pathol.* 2006 Jun ; 26(3) : 231-4.
- 3. Furuzono S, Ohya S, Inoue S et al.** Inherent pacemaker function of duodenal GIST.  
*Eur J Cancer.* 2006 Jan ; 42(2) : 243-8.
- 4. Kawanowa K, Sakuma Y, Sakurai S et al.** High incidence of microscopic gastro-intestinal stromal tumors in the stomach.  
*Hum Pathol.* 2006 Dec ; 37(12) : 1527-35.
- 5. Bartolotta TV, Taibbi A, Galia M et al.** Gastrointestinal stromal tumour : 40-row multislice computed tomography findings.  
*Radiol Med (Torino).* 2006 Aug ; 111(5) : 651-60.
- 6. Nilsson B, Bumming P, Meis-Kindblom JM 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.* 2005 Feb 15 ; 103(4) : 821-9.
- 7. Hassan I, You YN, Dozois EJ et al.** Clinical, pathologic, and immunohistochemical characteristics of gastrointestinal stromal tumors of the colon and rectum : implications for surgical management and adjuvant therapies.  
*Dis Colon Rectum.* 2006 May ; 49(5) : 609-15.
- 8. Joensuu H.** Gastrointestinal stromal tumor (GIST).  
*Ann Oncol.* 2006 Sep ; 17 Suppl 10 : x280-x286.
- 9. Blanke C, Eisenberg BL, Heinrich M.** Epidemiology of GIST.  
*Am J Gastroenterol.* 2005 Oct ; 100(10) : 2366
- 10. Rubin BP.** Gastrointestinal stromal tumours : an update.  
*Histopathology.* 2006 Jan ; 48(1) : 83-96.
- 11. Rubio J, Marcos-Gragera R, Ortiz MR et al.** Population-based incidence and survival of gastrointestinal stromal tumours (GIST) in Girona, Spain.  
*Eur J Cancer.* 2006 Oct 17.
- 12. Bellil K, Haouet S, Bellil-Ben Haha S, Jouini S et al.** Tumeurs stromales du tube digestif: étude épidémiologique et évolutive à propos de 40 cas.  
*Tunis Med.* 2006 Jan ; 84(1):26-9.

- 13. Tornillo L, Terracciano LM.** An update on molecular genetics of gastrointestinal stromal tumours.  
*J Clin Pathol.* 2006 Jun ; 59(6) : 557-63.
- 14. Bearzi I, Mandolesi A, Arduini F et al.** Gastrointestinal stromal tumor. A study of 158 cases : clinicopathological features and prognostic factors.  
*Anal Quant Cytol Histol.* 2006 Jun ; 28(3) : 137-47.
- 15. Miettinen M, Makhlof H, Sobin LH et al.** Gastrointestinal stromal tumors of the jejunum and ileum : a clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular genetic study of 906 cases before imatinib with long-term follow-up.  
*Am J Surg Pathol.* 2006 Apr ; 30(4) : 477-89.
- 16. Takizawa I, Morishita H, Matsuki S et al.** Primary gastrointestinal stromal tumor in the retroperitoneum.  
*Int J Urol.* 2006 Sep ; 13(9) : 1245-8.
- 17. Bardell T, Jalink DW, Hurlbut DJ et al.** Gastrointestinal stromal tumour : varied presentation of a rare disease.  
*Can J Surg.* 2006 Aug ; 49(4) : 286-9.
- 18. Foster R, Solano S, Mahoney J et al.** Reclassification of a tubal leiomyosarcoma as an GIST by molecular evaluation of c-KIT.  
*Gynecol Oncol.* 2006 May ; 101(2) : 363-6.
- 19. Jaworski R, Jastrzebski T, Swierblewski M et al.** Coexistence of hepatocellular carcinoma and gastrointestinal stromal tumor: a case report.  
*World J Gastroenterol.* 2006 Jan 28 ; 12(4) : 665-7.
- 20. M'sakni I, Rammeh S, Chelbi E et al.** Adénocarcinome et tumeur stromale digestifs : association fortuite ou mécanisme oncogène commun? A propos de deux observations.  
*Ann Chir.* 2006 Oct ; 131(8) : 464-7.
- 21. Wronski M, Ziarkiewicz-Wroblewska B, Gornicka B et al.** Synchronous occurrence of gastrointestinal stromal tumors and other primary gastrointestinal neoplasms.  
*World J Gastroenterol.* 2006 Sep 7 ; 12(33) : 5360-2.
- 22. Vats HS, Wengert TJ, Torbey CF.** Gastrointestinal stromal tumor with Dieulafoy lesion: a novel association.  
*Clin Med Res.* 2006 Sep ; 4(3) : 228-9.
- 23. Vuillemin E, Croquet V, Diaz De Cerio J et al.** Révélation d'une tumeur stromale mésentérique par une complication de la coloscopie.  
*Gastroenterol Clin Biol.* 2006 Jan ; 30(1) : 152-3.
- 24. de Francisco R, Diaz G, Cadahia V et al.** Lower GI bleeding secondary to a stromal rectal tumor (rectal GIST).  
*Rev Esp Enferm Dig.* 2006 May ; 98(5) : 387-9.
- 25. Filippou DK, Pashalidis N, Skandalakis P et al.** Malignant gastrointestinal stromal tumor of the ampulla of Vater presenting with obstructive jaundice.  
*J Postgrad Med.* 2006 Jul-Sep ; 52(3) : 204-6.

- 26. Lee CH, Lin YH, Lin HY et al.** Gastrointestinal stromal tumor of the prostate : a case report and literature review.  
*Hum Pathol.* 2006 Oct ; 37(10) : 1361-5.
- 27. Bouche O, Lagarde S, Guillou PJ et al.** Flush révélateur de la récurrence d'une tumeur stromale rectale. Efficacité de l'Imatinib.  
*Gastroenterol Clin Biol.* 2006 Apr ; 30(4) : 636-7.
- 28. Yeh CN, Chen TW, Wu TJ et al.** Treatment of patients with advanced gastrointestinal stromal tumor of small bowel : implications of imatinib mesylate.  
*World J Gastroenterol.* 2006 Jun 21 ; 12(23) : 3760-5.
- 29. Otani Y, Kitajima M.** Laparoscopic surgery for GIST : too soon to decide.  
*Gastric Cancer.* 2005 ; 8(3) : 135-6.
- 30. Logrono R, Bhanot P, Chaya C et al.** Imaging, morphologic, and immunohistochemical correlation in gastrointestinal stromal tumors.  
*Cancer.* 2006 Aug 25 ; 108(4) : 257-66.
- 31. Shinomura Y, Kinoshita K, Tsutsui S et al.** Pathophysiology, diagnosis, and treatment of gastrointestinal stromal tumors.  
*J Gastroenterol.* 2005 Aug ; 40(8) : 775-80.
- 32. Coindre JM, Emile JF, Monges G et al.** Tumeurs stromales gastro-intestinales : définition, caractéristiques histologiques, immunohistochimiques et génétique, stratégie diagnostique.  
*Ann Pathol.* 2005 Oct ; 25(5) : 358-85.
- 33. Kim KM, Kang DW, Moon WS et al.** PKC $\theta$  expression in gastrointestinal stromal tumor.  
*Mod Pathol.* 2006 Nov ; 19(11) : 1480-6.
- 34. Hirota S, Isozaki K.** Pathology of gastrointestinal stromal tumors.  
*Pathol Int.* 2006 Jan ; 56(1) : 1-9.
- 35. Debiec-Rychter M, Sciot R, Le Cesne A et al.** EORTC Soft Tissue and Bone Sarcoma Group ; The Italian Sarcoma Group; Australasian GastroIntestinal Trials Group. KIT mutations and dose selection for imatinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumours.  
*Eur J Cancer.* 2006 May ; 42(8) : 1093-103.
- 36. Darnell A, Dalmau E, Pericay C et al.** Gastrointestinal stromal tumors.  
*Abdom Imaging.* 2006 Feb 7.
- 37. Kunihiro K, Manabe N, Hata J et al.** Gastrointestinal stromal tumor in jejunum : diagnosis using contrast-enhanced ultrasonography and double-balloon enteroscopy.  
*Dig Dis Sci.* 2006 Jul ; 51(7) : 1236-40.
- 38. Guillaud O, Dumortier J, Bringuier PP et al.** Tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST) multiples chez un malade atteint d'une maladie de Recklinghausen : diagnostic radiologique pré-opératoire devant un tableau de fuite sanguine digestive.  
*Gastroenterol Clin Biol.* 2006 Feb ; 30(2) : 320-4.

- 39. Lapalus MG, Hervieu V, Crombe-Ternamian A et al.** Tumeur stromale de l'intestin grêle : une approche diagnostique multitechnique par vidéo-capsule et entéroscanner. *Gastroenterol Clin Biol.* 2005 Nov ; 29(11) : 1183-5.
- 40. Jung SW, Kim CD, Chun HR et al.** GI stromal tumor diagnosed by capsule endoscopy in a patient with neurofibromatosis type 1. *Gastrointest Endosc.* 2006 Jul ; 64(1) : 127-8.
- 41. Da Ronch T, Modesto A, Bazzocchi M.** Gastrointestinal stromal tumour : spiral computed tomography features and pathologic correlation. *Radiol Med (Torino).* 2006 Aug ; 111(5) : 661-73.
- 42. Rana R, Nikolaidis P, Miller F.** Calcified gastrointestinal stromal tumor of the sigmoid colon mimicking inspissated barium on CT. *AJR Am J Roentgenol.* 2006 Sep ; 187(3) : W322-3.
- 43. Park J, Rubinas TC, Fordham LA et al.** Multifocal gastrointestinal stromal tumor (GIST) of the stomach in an 11-year-old girl. *Pediatr Radiol.* 2006 Nov ; 36(11) : 1212-4.
- 44. Amano M, Okuda T, Amano Y et al.** Magnetic resonance imaging of gastrointestinal stromal tumor in the abdomen and pelvis. *Clin Imaging.* 2006 Mar-Apr ; 30(2) : 127-31.
- 45. Rosenbaum SJ, Stergar H, Antoch G et al.** Staging and follow-up of gastrointestinal tumors with PET/CT. *Abdom Imaging.* 2006 Jan-Feb ; 31(1) : 25-35.
- 46. Fletcher CD, Berman JJ, Corless C et al.** Diagnosis of gastrointestinal stromal tumors : A consensus approach. *Hum Pathol.* 2002 May ; 33(5) : 459-65.
- 47. Huang HY, Huang WW, Lin CN et al.** Immunohistochemical Expression of p16(INK4A), Ki-67, and Mcm2 Proteins in Gastrointestinal Stromal Tumors : Prognostic Implications and Correlations with Risk Stratification of NIH Consensus Criteria. *Ann Surg Oncol.* 2006 Sep 30.
- 48. Liu FY, Qi JP, Xu F et al.** Clinicopathological and immunohistochemical analysis of gastrointestinal stromal tumor. *World J Gastroenterol.* 2006 Jul 14;12(26):4161-5.
- 49. Andersson J, Bumming P, Meis-Kindblom JM et al.** Gastrointestinal stromal tumors with KIT exon 11 deletions are associated with poor prognosis. *Gastroenterology.* 2006 May ; 130(6) : 1573-81.
- 50. Emile JF, Tabone-Eglinger S, Theou-Anton N et al.** Prognostic value of KIT exon 11 deletions in GISTs. *Gastroenterology.* 2006 Sep ; 131(3) : 976-7

- 51. Blay JY, Bonvalot S, Casali P 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.* 2005 Apr ; 16(4) : 566-78.
- 52. Blay JY, Landi B, Bonvalot S et al.** Recommandations pour la prise en charge des tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST).  
*Bull Cancer.* 2005 Oct 1 ; 92(10) : 907-18.
- 53. Landi B, Bouche O, Blay JY.** Gastrointestinal stromal tumors (GIST).  
*Gastroenterol Clin Biol.* 2006 Sep ; 30 Spec No 2 : 2S98-2S101.
- 54. Elliott DD, Fanning CV, Caraway NP.** The utility of fine-needle aspiration in the diagnosis of gastrointestinal stromal tumors : a cytomorphologic and immunohistochemical analysis with emphasis on malignant tumors.  
*Cancer.* 2006 Feb 25 ; 108(1) : 49-55.
- 55. Lassau N, Lamuraglia M, Chami L et al.** Gastrointestinal stromal tumors treated with imatinib : monitoring response with contrast-enhanced sonography.  
*AJR Am J Roentgenol.* 2006 Nov ; 187(5) : 1267-73.
- 56. Bonvalot S.** Traitement chirurgical des GIST à l'heure du Glivec.  
*Ann Chir.* 2005 Mar ; 130(3) : 144-51.
- 57. Otani Y, Furukawa T, Yoshida M et al.** Operative indications for relatively small (2-5 cm) gastrointestinal stromal tumor of the stomach based on analysis of 60 operated cases.  
*Surgery.* 2006 Apr ; 139(4) : 484-92.
- 58. Lai IR, Lee WJ, Yu SC.** Minimally invasive surgery for gastric stromal cell tumors : intermediate follow-up results.  
*J Gastrointest Surg.* 2006 Apr ; 10(4) : 563-6.
- 59. Bedard EL, Mamazza J, Schlachta CM et al.** Laparoscopic resection of gastrointestinal stromal tumors : not all tumors are created equal.  
*Surg Endosc.* 2006 Mar ; 20(3) : 500-3.
- 60. Nguyen SQ, Divino CM, Wang JL et al.** Laparoscopic management of gastrointestinal stromal tumors.  
*Surg Endosc.* 2006 May ; 20(5) : 713-6.
- 61. Mochizuki Y, Kodera Y, Fujiwara M et al.** Laparoscopic wedge resection for gastrointestinal stromal tumors of the stomach : initial experience.  
*Surg Today.* 2006 ; 36(4) : 341-7.
- 62. Granger SR, Rollins MD, Mulvihill SJ et al.** Lessons learned from laparoscopic treatment of gastric and gastroesophageal junction stromal cell tumors.  
*Surg Endosc.* 2006 Aug ; 20(8) : 1299-304.
- 63. Kaehler GF, Langner C, Suchan KL et al.** Endoscopic full-thickness resection of the stomach : an experimental approach.  
*Surg Endosc.* 2006 Mar ; 20(3) : 519-21.



- 64. van der Zwan SM, DeMatteo RP.** Gastrointestinal stromal tumor : 5 years later.  
*Cancer.* 2005 Nov 1 ; 104(9) : 1781-8.
- 65. El-Zohairy M, Khalil el-SA, Fakhr I et al.** Gastrointestinal Stromal Tumor (GIST)'s Surgical Treatment, NCI Experience.  
*J Egypt Natl Canc Inst.* 2005 Jun ; 17(2) : 56-66.
- 66. Bucher P, Egger JF, Gervaz P et al.** An audit of surgical management of gastrointestinal stromal tumours (GIST).  
*Eur J Surg Oncol.* 2006 Apr ; 32(3) : 310-4.
- 67. Hinz S, Pauser U, Egberts JH et al.** Audit of a series of 40 gastrointestinal stromal tumour cases.  
*Eur J Surg Oncol.* 2006 Jul 18.
- 68. Harrison ML, Goldstein D.** Management of metastatic gastrointestinal stromal tumour in the Glivec era : a practical case-based approach.  
*Intern Med J.* 2006 Jun ; 36(6) : 367-77.
- 69. Goh BK, Chow PK, Chuah KL et al.** Pathologic, radiologic and PET scan response of gastrointestinal stromal tumors after neoadjuvant treatment with imatinib mesylate.  
*Eur J Surg Oncol.* 2006 Jul 11.
- 70. Gold JS, van der Zwan SM, Gonen M et al.** Outcome of Metastatic GIST in the Era before Tyrosine Kinase Inhibitors.  
*Ann Surg Oncol.* 2007 Jan ; 14(1) : 134-42.
- 71. Benjamin RS, Blanke CD, Blay JY et al.** Management of gastrointestinal stromal tumors in the imatinib era : selected case studies.  
*Oncologist.* 2006 Jan ; 11(1) : 9-20.
- 72. Van Glabbeke M, Verweij J, Casali PG et al.** Predicting toxicities for patients with advanced gastrointestinal stromal tumours treated with Imatinib : a study of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer, the Italian Sarcoma Group, and the Australasian Gastro-Intestinal Trials Group (EORTC-ISG-AGITG).  
*Eur J Cancer.* 2006 Sep ; 42(14) : 2277-85.
- 73. Van Glabbeke M, Verweij J, Casali PG et al.** Initial and late resistance to imatinib in advanced gastrointestinal stromal tumors are predicted by different prognostic factors : a European Organisation for Research and Treatment of Cancer-Italian Sarcoma Group-Australasian Gastrointestinal Trials Group study.  
*J Clin Oncol.* 2005 Aug 20 ; 23(24) : 5795-804.
- 74. Blay JY.** Les thérapeutiques ciblées du cancer.  
*Bull Cancer.* 2006 Aug 1 ; 93(8) : 799-804.
- 75. Chirieac LR, Trent JC, Steinert DM et al.** Correlation of immunophenotype with progression-free survival in patients with gastrointestinal stromal tumors treated with imatinib mesylate.  
*Cancer.* 2006 Sep 22.

- 76. Bunning P, Ahlman H, Andersson J et al.** Population-based study of the diagnosis and treatment of gastrointestinal stromal tumours.  
*Br J Surg.* 2006 Jul ; 93(7) : 836-43.
- 77. Aliberti S, Grignani G, Aglietta M.** Positron-emission tomography in cancer therapy.  
*N Engl J Med.* 2006 May 4 ; 354(18) : 1958-60;
- 78. Trent JC, Ramdas L, Dupart J et al.** Early effects of imatinib mesylate on the expression of insulin-like growth factor binding protein-3 and positron emission tomography in patients with gastrointestinal stromal tumor.  
*Cancer.* 2006 Oct 15 ; 107(8) : 1898-908.
- 79. Gold JS, Dematteo RP.** Combined surgical and molecular therapy : the gastrointestinal stromal tumor model.  
*Ann Surg.* 2006 Aug ; 244(2) : 176-84.
- 80. Gupta M, Sheppard BC, Corless CL et al.** Outcome following surgical therapy for gastrointestinal stromal tumors.  
*J Gastrointest Surg.* 2006 Sep-Oct ; 10(8) : 1099-105.
- 81. Rutkowski P, Nowecki Z, Nyckowski P et al.** Surgical treatment of patients with initially inoperable and/or metastatic gastrointestinal stromal tumors(GIST) during therapy with imatinib mesylate.  
*J Surg Oncol.* 2006 Mar 15 ; 93(4) : 304-11.
- 82. Bonvalot S, Eldweny H, Pechoux CL et al.** Impact of Surgery on Advanced Gastrointestinal Stromal Tumors (GIST) in the Imatinib Era.  
*Ann Surg Oncol.* 2006 Sep 7.
- 83. Heinrich MC, Corless CL, Blanke CD et al.** Molecular correlates of imatinib resistance in gastrointestinal stromal tumors.  
*J Clin Oncol.* 2006 Oct 10 ; 24(29) : 4764-74.
- 84. Heinrich et al.** Molecular correlates of imatinib resistance in gastrointestinal stromal tumors.  
*J Clin Oncol* 2006 ; published online Sept5.D
- 85. Kobayashi K, Gupta S, Trent JC et al.** Hepatic artery chemoembolization for 110 gastrointestinal stromal tumors : response, survival, and prognostic factors.  
*Cancer.* 2006 Dec 15 ; 107(12) : 2833-41.
- 86. Kubota T.** Gastrointestinal stromal tumor (GIST) and imatinib.  
*Int J Clin Oncol.* 2006 Jun ; 11(3) : 184-9.
- 87. Demetri GD, van Oosterom AT, Garrett CR et al.** Efficacy and safety of sunitinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumour after failure of imatinib : a randomised controlled trial.  
*Lancet.* 2006 Oct 14 ; 368(9544) : 1329-38.
- 88. Joensuu H.** Sunitinib for imatinib-resistant GIST.  
*Lancet.* 2006 Oct 14 ; 368(9544) : 1303-4.

**89. Kobayashi M, Okamoto K, Nakatani H et al.** Complete remission of recurrent gastrointestinal stromal tumors after treatment with imatinib : report of a case.  
*Surg Today.* 2006 ; 36(8) : 727-32.

## TABLE DES FIGURES

<b>1. Coupe du tube digestif : plexus myentérique</b>	<b>27</b>
<b>2. Représentation de la protéine KIT : fixation du ligand et dimérisation</b>	<b>27</b>
<b>3. Représentation de la protéine KIT : autophosphorylation et cascades d'activation</b>	<b>28</b>
<b>4. Représentation de la protéine KIT : activation normale et constitutive</b>	<b>29</b>
<b>5. Pièce anatomique : GIST omentale multifocale multinodulaire</b>	<b>32</b>
<b>6. Endoscopique : GIST gastrique à croissance endophytique</b>	<b>35</b>
<b>7. Vue peropératoire : GIST du grêle à croissance exophytique</b>	<b>35</b>
<b>8. Coupe macroscopique : aspect en sablier d'une GIST à croissance mixte</b>	<b>36</b>
<b>9. Coupe macroscopique : nécrose et pseudo-capsule tumorale</b>	<b>36</b>
<b>10. Coupe macroscopique : remaniements nécrotico-hémorragiques et pseudocavité</b>	<b>36</b>
<b>11. Histologie : aspect fusiforme avec disposition pseudo-palissadique</b>	<b>37</b>
<b>12. Histologie : aspect épithélioïde</b>	<b>38</b>
<b>13. Histologie : aspect pléiomorphe</b>	<b>38</b>
<b>14. Immunohistochimie : marquage KIT de type golgien, aspect en dots</b>	<b>40</b>
<b>15. Echographie : masse solide avec ulcération d'une GIST du jéjunum</b>	<b>47</b>
<b>16. Echodoppler : masse hypervascularisée</b>	<b>48</b>

<b>17. Echographie injectée : perfusion tumorale intense, zone sans signal</b>	<b>48</b>
<b>18. Echoendoscopie : nécrose tumorale</b>	<b>49</b>
<b>19. Entérocopie double ballon : tumeur du jéjunum avec coloration carmin indigo</b>	<b>50</b>
<b>20. Angiographie : masse hypervascularisée</b>	<b>51</b>
<b>21. TDM : GIST de la grande courbure de l'estomac sans et avec injection</b>	<b>52</b>
<b>22. TDM et PETscan : clichés comparatifs d'une récurrence de GIST</b>	<b>54</b>
<b>23. IRM : GIST de la prostate</b>	<b>55</b>
<b>24. Présentation clinique : atteintes cutanées dans la neurofibromatose de type I</b>	<b>57</b>
<b>25. Tableau des facteurs pronostics : selon la taille et l'index mitotique</b>	<b>58</b>
<b>26. Tableau des marqueurs immunohistochimiques : léiomyome et schwannome</b>	<b>62</b>
<b>27. Schéma d'une résection de GIST : voie endoscopique</b>	<b>70</b>
<b>28. TDM : GIST rectale avant et après 8 mois de traitement par Imatinib</b>	<b>73</b>
<b>29. TDM : effets secondaires de l'Imatinib : nécrose et rupture hémorragique tumorale</b>	<b>73</b>
<b>30. TDM, PET et PETscan : évaluation précoce de la réponse tumorale</b>	<b>80</b>
<b>31. Modalités de surveillance : lors de la première année de traitement par Imatinib</b>	<b>81</b>
<b>32. Arbres décisionnels : prise en charge des GIST</b>	<b>90</b>

## TABLE DES MATIERES

<b>INTRODUCTION</b>	<b>14</b>
<b>1. CAS CLINIQUE</b>	<b>16</b>
<b>1.1. Antécédents</b>	<b>17</b>
1.1.1. Antécédents médicaux	17
1.1.2. Antécédents chirurgicaux	17
1.1.3. Antécédents familiaux	17
<b>1.2. Traitement actuel</b>	<b>17</b>
<b>1.3. Examens</b>	<b>18</b>
1.3.1. Examen clinique	18
1.3.2. Examens complémentaires	18
<b>1.4. Intervention</b>	<b>18</b>
1.4.1. Cœlioscopie	18
1.4.2. Laparotomie	19
<b>1.5. Suites opératoires</b>	<b>19</b>
<b>1.6. Résultats anatomopathologiques</b>	<b>20</b>
1.6.1. Résection de grêle	20
1.6.1.1. Examen macroscopique	20
1.6.1.2. Examen microscopique	21
1.6.1.2.1. Formation nodulaire	21
1.6.1.2.2. Tranches de section chirurgicale haute et basse	21
1.6.1.2.3. Ganglions lymphatiques	21
1.6.2. Résection hépatique	21
1.6.2.1. Examen macroscopique	21
1.6.2.2. Examen microscopique	22

<b>1.7. Proposition thérapeutique</b>	<b>22</b>
<b>1.8. Suivi à six mois</b>	<b>22</b>
<b>2. TUMEURS STROMALES GASTRO-INTESTINALES</b>	<b>24</b>
<b>2.1. Définition</b>	<b>25</b>
2.1.1. Historique	25
2.1.2. Pathogénèse	26
<b>2.2. Epidémiologie</b>	<b>30</b>
2.2.1. Incidence	30
2.2.2. Age	31
2.2.3. Sexe	31
2.2.4. Etiologie	31
<b>2.3. Présentation clinique</b>	<b>32</b>
2.3.1. Localisations	32
2.3.2. Modes de découverte	33
<b>2.4. Aspect macroscopique</b>	<b>35</b>
<b>2.5. Examen histologique standard</b>	<b>37</b>
2.5.1. Aspect fusiforme	37
2.5.2. Aspect épithélioïde	37
2.5.3. Aspect mixte	38
2.5.4. Autres aspects	38
2.5.4.1. Aspect pléiomorphe	38
2.5.4.2. Aspect à stroma myxoïde	38
2.5.4.3. Aspect de type carcinoïde	39
<b>2.6. Etude immunohistochimique</b>	<b>39</b>
2.6.1. Protéine KIT	39
2.6.1.1. Aspects techniques de l'immunodétection	40
2.6.1.2. Interprétation des résultats	40

2.6.1.2.1. KIT positive	40
2.6.1.2.2. KIT négative	41
2.6.2. Protéine CD34	42
2.6.3. Nouveaux marqueurs potentiels	42
2.6.3.1. Protéine kinase C thêta (PKC)	42
2.6.3.2. Protéine DOGI	42
2.6.4. Autres marqueurs immuno-histochimiques	42
2.6.4.1. Actine Musculaire Lisse (SMA)	43
2.6.4.2. Protéine S100	43
2.6.4.3. Desmine	43
2.6.4.4. H-Caldesmone	43
2.6.4.5. Vimentine	43
2.6.4.6. Cytokératines	43
<b>2.7. Aspect moléculaire</b>	<b>44</b>
2.7.1. Mutations du gène c-kit	45
2.7.2. Mutations du gène codant PDGFRA	46
<b>2.8. Imagerie</b>	<b>47</b>
2.8.1. Echographie	47
2.8.2. Radiographie avec produit de contraste	49
2.8.3. Endoscopie	50
2.8.4. Angiographie	51
2.8.5. Tomodensitométrie	51
2.8.6. PETscan	53
2.8.7. IRM	55
<b>2.9. Associations et formes particulières</b>	<b>56</b>
2.9.1. Formes familiales	56
2.9.2. Triade de Carney	56
2.9.3. Neurofibromatose de type 1 (NF1)	56
<b>2.10. Pronostic</b>	<b>58</b>
2.10.1. Facteurs pronostics	58
2.10.2. Survie	59



<b>2.11. Diagnostics différentiels</b>	<b>60</b>
2.11.1. Tumeurs conjonctives bénignes	60
2.11.1.1. Léiomyomes	60
2.11.1.2. Schwannomes	61
2.11.1.3. Tumeurs désmoïdes du mésentère	62
2.11.1.4. Polypes fibroïdes inflammatoires	62
2.11.1.5. Tumeurs myofibroblastiques inflammatoires	63
2.11.1.6. Tumeurs fibreuses solitaires	63
2.11.1.7. Tumeurs glomiques de l'estomac	63
2.11.2. Tumeurs malignes non conjonctives	63
2.11.3. Sarcomes	64
2.11.3.1. Léiomyosarcomes	64
2.11.3.2. Liposarcomes dédifférenciés	64
2.11.3.3. Sarcomes du stroma endométrial	65
2.11.3.4. Autres sarcomes	65
<b>3. PRISE EN CHARGE ACTUELLE : Revue de la littérature</b>	<b>66</b>
<b>3.1. Bilan initial</b>	<b>67</b>
<b>3.2. Décisions thérapeutiques initiales</b>	<b>68</b>
3.2.1. GIST localisées, non métastatiques et réséquables	69
3.2.1.1. Chirurgie	69
3.2.1.2. Traitement néoadjuvant	71
3.2.1.3. Traitement adjuvant	72
3.2.2. Autres formes de GIST	72
3.2.2.1. Indications	73
3.2.2.2. Imatinib Mesylate	74
3.2.2.3. Facteurs pronostics de la réponse tumorale	77
<b>3.3. Surveillance</b>	<b>79</b>
3.3.1. Après résection complète	79
3.3.2. Patients traités par Imatinib	79

<b>3.4. Evolution</b>	<b>81</b>
3.4.1. Après résection complète	81
3.4.1.1. Rémission	82
3.4.1.2. Nouvelle lésion	82
3.4.2. Patients traités par Imatinib	83
3.4.2.1. Rémission	83
3.4.2.2. Réponse partielle et stabilisation tumorale	83
3.4.2.3. Résistance initiale	84
3.4.2.4. Résistance secondaire	85
<b>CONCLUSION</b>	<b>88</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE</b>	<b>92</b>
<b>TABLE DES FIGURES</b>	<b>100</b>
<b>TABLE DES MATIERES</b>	<b>102</b>

## SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des maîtres de cette école, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je dispenserai mes soins sans distinction de race, de religion, d'idéologie ou de situation sociale.

Admis à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser les crimes.

Je serai reconnaissant envers mes maîtres, et solidaire moralement de mes confrères. Conscient de mes responsabilités envers les patients, je continuerai à perfectionner mon savoir.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir de l'estime des hommes et de mes condisciples, si je le viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.

BON À IMPRIMER N° 164  
LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE

Vu, le Doyen de la Faculté

VU et PERMIS D'IMPRIMER  
LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ

---

## RESUME

Les tumeurs stromales digestives (GIST) sont les tumeurs mésenchymateuses les plus fréquentes du tube digestif. A partir d'un cas clinique de découverte fortuite, une revue de la littérature a été réalisée dans l'année 2006. Celle-ci a permis d'établir une définition et de déterminer une prise en charge actuelle.

Les GIST proviendraient des cellules interstitielles de Cajal. Elles ont classiquement un aspect histologique fusiforme ou épithélioïde, et expriment habituellement la protéine KIT et souvent CD34.

KIT est un récepteur tyrosine kinase dont l'activation par son ligand, aboutit à la prolifération des cellules sur lesquelles il est normalement exprimé. Les GIST sont le siège de mutations moléculaires dans deux gènes cibles : le gène c-kit et le gène codant PDGFRA, qui entraînent une activation constitutive -sans liaison du ligand- du récepteur, aboutissant à une prolifération tumorale.

Il n'existe pas de GIST bénigne. Le pronostic de malignité est essentiellement lié à leur taille et à leur index mitotique.

La compréhension de la pathogénèse a permis la découverte d'un inhibiteur sélectif de KIT : l'Imatinib. La chirurgie est le traitement des formes localisées non métastatiques, alors que l'Imatinib est le traitement des autres formes. Les modalités de surveillance, liées aux indications, reposent entre autres sur le TDM ou le PETscan.

La prise en charge des GIST doit être basée sur une concertation multidisciplinaire.

---

## Gastrointestinal stromal tumors (GIST) Management in 2007

---

### Diplôme d'Etat de Docteur en Médecine

---

**Mots clés :** tumeurs stromales digestives - GIST - récepteur KIT - gène c-kit - Imatinib

---

**Faculté de Médecine de Limoges** - 2 rue du Dr Marcland 87025 Limoges

---