



Les tumeurs stromales gastro-intestinales : profil épidémiologique, clinique et thérapeutique au CHU de Marrakech

Gastrointestinal stromal tumors: epidemiological, clinical and therapeutic profile in Marrakech University Hospital

Zouhour Samlani-Sebbane¹, Safae Gharaba¹, Azzeddine Diffaa¹, Khadija Krati¹, Mouna Khouchani², Amal El Mahfoudi², Mohamed El Omrani², Ali Tahri Jothai²

1. Service de gastroentérologie

2. Service de radiothérapie

CHU Mohamed VI, Marrakech (Maroc)

dr.gharaba@gmail.com

Résumé

Les tumeurs stromales gastro-intestinales ou GIST sont des tumeurs mésenchymateuses rares (1 à 3 % des tumeurs malignes gastro-intestinales). Elles font l'objet de multiples controverses. Nous rapportons une étude rétrospective portant sur 17 cas de tumeurs stromales gastro-intestinales confirmées histologiquement et à l'immunohistochimie, colligés au CHU Mohammed VI. L'âge moyen des patients était de 59 ans (de 29 à 80 ans). La symptomatologie révélatrice était une douleur abdominale dans la majorité des cas (49 %), une masse abdominale retrouvée chez 35 % des patients et une hépatomégalie dans 2 cas. Il s'agissait de 6 cas de tumeurs gastriques, 4 cas de tumeurs méésentériques, 4 cas de tumeurs jéjunales, et 3 cas de tumeurs rectales. Quinze patients ont été traités par exérèse chirurgicale complète. A l'histologie, l'expression du marqueur C KIT à était présente dans 100 % des cas. Dans 13 cas, il s'agissait de tumeurs localisées, deux patients présentaient d'emblée des tumeurs localement avancées et deux autres avaient des métastases hépatiques au moment du diagnostic. Un traitement médicamenteux à base d'Imatinib était entrepris dans les tumeurs classées de haut grade de malignité, dans 6 cas en adjuvant, et dans 2 cas en néoadjuvant. Sur un recul moyen de 3 ans, la survie moyenne était de 88 % à 3 ans et on notait 8 cas de rémission complète, 3 cas de rémission partielle, 2 cas de récurrence tumorale et 2 cas de décès.

Mots-clés

Tumeur stromale ; Récidive ; Imatinib ; Exérèse complète

Abstract

Stromal tumors or GIST (gastrointestinal mesenchymal tumors) are rare (1-3% of gastro-intestinal malignancies). They are a subject of controversy. We report a retrospective study of 17 cases of gastrointestinal stromal tumors confirmed histologically and immuno-histochemically, collected at the University Hospital Mohammed VI. The average age of patients was 59 years, (29-80 years). The symptoms were abdominal pain in most cases (49%), abdominal mass found in 35% of our patients and hepatomegaly in 2 cases. There were 6 cases of gastric tumors, 4 cases of mesenteric tumors, 4 cases of jejunal tumors, and 3 cases of rectal tumors. Fifteen patients were treated with complete surgical resection. A histological marker expression C KIT was present in 100% of cases. In 13 cases tumors were localized, 2 patients had locally advanced tumors immediately and 2 others had liver metastases at diagnosis. Medication with Imatinib was initiated in the tumors classified high-grade malignancy in 6 cases in adjuvant and neoadjuvant in 2 cases. On a mean of 3 years, the 3-year survival was 88% and we had 8 cases of complete remission, 3 cases of partial remission, 2 cases of tumor recurrence and 2 deaths.



Keywords

Stromal tumor; Recurrence; Imatinib; Complete resection

Introduction

Les tumeurs stromales gastro-intestinales sont des tumeurs rares ; elles peuvent se développer le long du tube digestif et parfois à partir de l'épiploon et du mésentère. L'intérêt qu'elles présentent réside dans la découverte de l'expression par les cellules tumorales de la protéine C-KIT, récepteur de facteur de croissance, qui a permis de mieux individualiser le cadre nosologique de ces tumeurs et la découverte d'un traitement médical spécifique des formes malignes qui est le mésylate d'imatinib (Glivec®). L'objectif de notre étude est de décrire les caractères cliniques et paracliniques de ces tumeurs, d'apprécier la place des nouvelles techniques anatomopathologiques dans le diagnostic, l'évaluation pronostique et le choix thérapeutique et de préciser le rôle actuel de la chirurgie à l'ère du traitement médical par Glivec®.

Patients et méthodes

Notre travail est une étude rétrospective d'une série de 17 cas de tumeurs stromales confirmées histologiquement et par immunohistochimie (l'expression de la protéine C-KIT) colligés au CHU Mohammed VI de Marrakech, sur une période de 6 ans (de janvier 2006 à Janvier 2011). Le recrutement des malades était effectué essentiellement à partir des dossiers d'hospitalisation des services de gastroentérologie, de chirurgie digestive et d'oncologie. Nous avons étudié les données suivantes : l'âge, le sexe, la présentation clinique, le siège de la tumeur, l'aspect anatomopathologique, les caractéristiques immuno-histochimiques, l'extension tumorale et l'évolution sous traitement.

Résultats

L'âge moyen des patients était de 59 ans, avec des extrêmes allant de 29 à 80 ans. Six patients avaient moins de 40 ans au moment du diagnostic. Nous avons une prédominance masculine avec une sex-ratio de 1,4 (10 hommes et 7 femmes). La symptomatologie révélatrice était une douleur abdominale dans la majorité des cas (49 %), d'autres signes révélant la tumeur de façon moins fréquente sont schématisés au niveau du tableau 1. Une masse abdominale était retrouvée chez 35 % de nos patients et une hépatomégalie dans 2 cas. Le bilan endoscopique réalisé par gastroscopie chez 6 patients objectivait une tumeur ulcéro-bourgeonnante (n=4) ou un aspect de compression extrinsèque de la grande courbure (n=2) et par rectoscopie dans 3 cas, montrait des processus sous-muqueux du rectum. Nous avons noté des localisations tumorales diverses : 6 cas de siège gastrique, 4 cas de siège mésentérique, 4 cas de siège jéjunal, et 3 cas de localisation rectale.

La prise en charge initiale a consisté chez 15 patients en une exérèse chirurgicale, adaptée à la localisation tumorale et à son extension régionale. La chirurgie était toujours avec des marges saines en histologie (la plus proche était située à 2 mm) ; chez les deux autres patients, des biopsies échoguidées ont été réalisées.

Tableau 1. Les différentes circonstances de découvertes des GIST retrouvées dans notre série

Symptomatologie révélatrice	Nombre de cas	Pourcentage %
Douleur abdominale chronique	9	49
Masse abdomino-pelvienne	6	35
Hémorragie digestive haute	6	35
Syndrome rectal	3	27
Syndrome anémique chronique	1	5,8
Découverte fortuite radiologique	1	5,8
Hypoglycémie sévère	1	5,8



A l'étude histologique, faite sur pièce opératoire dans 15 cas et sur biopsie échoguidée dans 2 cas, l'étude macroscopique a retrouvé des tumeurs de grande taille, avec une moyenne de 10 cm pour un maximum de 17 cm. Le type cellulaire fusiforme avec l'expression de C KIT à l'immunomarquage était présent dans 100 % des cas. Le compte mitotique tumoral était inférieur ou égal à 5 mitoses pour 50 champs dans 7 cas et supérieur à 10 mitoses dans 4 cas. Dans 13 cas, il s'agissait de tumeurs localisées ; deux patients présentaient d'emblée des tumeurs localement avancées et deux autres avaient des métastases hépatiques au moment du diagnostic.

Un traitement médicamenteux à base d'Imatinib était entrepris dans les tumeurs classées de haut grade de malignité, dans 6 cas en adjuvant, et dans 2 cas en néoadjuvant. Sur un recul moyen de 3 ans, l'évolution a été marquée par l'obtention de la rémission complète chez 8 patients, d'une rémission partielle chez 3 patients avec une réduction de la taille tumorale de 60 % de la tumeur et des métastases. Deux patients ont développé une récurrence tumorale intra abdominale (n=1) et une carcinose péritonéale (n=1). Deux patients décédaient dans un tableau d'altération profonde de l'état général.

Discussion

Les tumeurs stromales sont des tumeurs digestives rares dans notre contexte ; elles représentent 4,3 % des tumeurs gastriques et moins de 0,03 % des tumeurs rectales colligées dans notre formation au cours de la même période d'étude, ce qui rejoint en fait les résultats des différentes séries africaines publiées [1,2]. Leur incidence selon l'âge est unimodale avec un pic de fréquence différent selon les séries, variant de 46 ans au Nigeria à 66,6 ans en Chine [3,4]. Dans notre série, la moyenne d'âge était de 59 ans. Les tumeurs stromales se développent aux dépens de l'estomac dans 60-70 % des cas, suivi de l'intestin grêle (25 à 35 %), à un degré moindre au niveau du colon, du rectum, de l'œsophage et de l'appendice (10 %) et encore plus exceptionnellement au niveau du mésentère et du grand épiploon [5]. Dans notre série, l'estomac occupait 35,3 % des localisations, le grêle 23,5 % et le rectum 17,6 %. Par rapport aux données de la littérature, nous avons noté une exceptionnelle fréquence du siège mésentérique (23,5 % des cas). Les tumeurs stromales sont souvent révélées à un stade évolué ou de complications lors de la découverte d'une masse abdominale ou d'une hémorragie digestive en raison de leur symptomatologie pauvre [2,4,6]. Les douleurs abdominales atypiques étaient le signe d'appel pour presque la moitié de nos patients, tandis que la masse abdominale et l'hémorragie digestive étaient présentes chez 35 % des patients. Après la présomption clinique, les examens endoscopiques permettent de visualiser les tumeurs, avec leurs aspects souvent trompeurs (un renflement sous-muqueux avec une muqueuse normale ou ulcérée pour les tumeurs endophytiques et un aspect de compression extrinsèque pour les tumeurs exophytiques), et surtout de faire des biopsies pour confirmation histologique. Dans notre série, la gastroscopie faite pour les 6 cas de tumeurs gastriques a retrouvé un aspect de compression extrinsèque dans 2 cas, et la rectoscopie réalisée pour les localisations rectales a toujours objectivé un aspect de processus sous-muqueux. Dans les tumeurs stromales, les techniques d'imagerie permettent l'évaluation de l'extension et la recherche des caractères présomptifs de malignité ; il s'agit essentiellement de l'échographie abdominale, la tomодensitométrie, l'imagerie par résonance magnétique et surtout l'écho-endoscopie pour les tumeurs œso-gastro-duodénales ou rectales. L'écho-endoscopie permet de différencier une GIST d'une compression extrinsèque, et également de rechercher les critères prédictifs de malignité qui ont été établis par plusieurs études [7,8], en précisant la taille de la tumeur, ses contours, une éventuelle infiltration de la graisse ou des organes du voisinage ou d'une nécrose centrale [9,10]. Les tumeurs se caractérisent dans notre étude par une positivité constante du marqueur CD117. Cette caractéristique immuno-histochimique est similaire aux données de la littérature qui rapportent une bonne sensibilité du marqueur CD117 pour le diagnostic de tumeur stromale avec des taux de positivité entre 80 et 95 % [1,11].

Le traitement standard des GIST localisées résécables est l'exérèse chirurgicale complète (R0) avec des marges passant en zone saine classiquement d'au moins 5 cm, sans effraction tumorale [10,12]. La voie conventionnelle est préférée à la laparoscopie en raison du risque plus élevé de rupture tumorale et de dissémination péritonéale. Le curage ganglionnaire n'est pas réalisé du fait de la rareté des métastases ganglionnaires [9,10]. Plus que 88 % de nos malades étaient traités par une chirurgie R0 en raison de la fréquence des tumeurs localisées dans notre série. Cependant, les récurrences postopératoires apparaissent souvent malgré une exérèse macroscopiquement complète [13]. Elles peuvent être locales ou à distance de la tumeur primitive mais sont le plus souvent intra-abdominales et concernent le foie et le péritoine dans la plupart des cas [14]. Dans notre série, une récurrence est



apparu dans 2 cas, le premier en intra-abdominal et le deuxième en carcinose péritonéale.

Pour les tumeurs agressives localement avancées, inopérables et ou métastatiques, le pronostic a été amélioré depuis l'avènement de l'imatinib (Glivec®). Son efficacité est actuellement établie ; toutefois les modalités optimales d'administration ne sont pas définitivement déterminées. La dose quotidienne recommandée dans le cadre de l'AMM est de 400 mg par jour, donnée jusqu'à progression, intolérance ou refus du patient [15,16].

Utilisée habituellement en adjuvant, le traitement par imatinib en néoadjuvant n'est pas recommandé en dehors d'un essai clinique, même si certaines études [17,18] mentionnent son efficacité en situation néoadjuvante. Dans notre étude, six patients ont été traités par imatinib en adjuvant et 2 patients en néoadjuvant avec une survie moyenne de 88 % à 3 ans. Cependant, le faible taux de réponse complète à l'imatinib et l'existence de résistances secondaires font qu'en dehors des tumeurs non résecables, métastatiques ou récidivantes, la chirurgie initiale doit rester la règle du traitement des tumeurs stromales.

Conclusion

Les GIST sont des tumeurs rares dans notre contexte. Leur diagnostic repose en grande partie sur l'histologie et l'immunohistochimie. Le traitement est chirurgical ; l'Imatinib est indiqué pour les formes métastatiques et non résecables. L'évolution des GIST est marquée par les récurrences malgré un traitement supposé curateur imposant une surveillance prolongée.

Références

1. Bellil K, Haouet S, Bellil-Ben Haha S, Jouini M, Bouraoui S, Boubaker J, Boussen H, Kchir N, Zitouna K. Tumeurs stromales du tube digestif : étude épidémiologique et évolutive à propos de 40 cas. *Tunis Med* 2006;84:26-9.
2. Fall F, Ndiaye B, Ndiaye AR, Diagne Guèye NM, Gning SB et al. Les tumeurs stromales digestives « GIST » : étude rétrospective de dix cas au Sénégal. *J Afr Hépatol Gastroentérol* 2011;5:210-3.
3. Abdulkareem FB, Rotimi O, Elesha SO, Banjo AA. Immunophenotyping of gastrointestinal mesenchymal tumours in Lagos, Nigeria. *West Afr J Med* 2009;28:358-63.
4. Chan KH, Chan CW, Chow WH, et al. Gastrointestinal stromal tumors in a cohort of Chinese patients in Hong Kong. *World J Gastroenterol* 2006;12:2223-8.
5. Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors: definition, clinical, histological, immunohistochemical, and molecular genetic features and differential diagnosis. *Virchows Arch* 2001;438:1-12.
6. Mucciariini C, Rossi G, Bertolini F, et al. Incidence and clinicopathologic features of gastrointestinal stromal tumors. A population-based study. *BMC Cancer* 2007;7:230-6.
7. Yamada Y, Kida M, Sakaguchi T, et al. A study on myogenic tumors of the gastrointestinal tract by endoscopic ultrasonographic. *Digestive Endosc* 1992;4:396-408.
8. Palazzo L, Landi B, Cellier C, et al. Endoscopic features predictive of benign and malignant gastrointestinal stromal cell tumors. *Gut* 2000;46:88-92.
9. Elkihal L, Ajana FZ, Seddik H, Essamri W, et al. Nouvelles acquisitions diagnostiques et thérapeutiques sur les tumeurs stromales digestives : à propos de cinq cas. *Cahiers santé* 2005,15:271-83.
10. Petitjean B, Louboutin-Sanchez A, Bergue A, et al. Tumeurs stromales digestives : anatomopathologie, diagnostic et traitement. *EMC* 2003;9-027-A-15.
11. Joensuu H. Current perspectives on the epidemiology of gastrointestinal stromal tumours. *Eur J Cancer Suppl* 2006;4:4-9.
12. Le Cesne A, Landi B, Bonvalot S, Monges G, et al. Recommandations pour la prise en charge des tumeurs stromales gastro-intestinales. *Hépatogastro* 2005;12:377-89.
13. Bonvalot S. Traitement chirurgical des GIST à l'heure du Glivec®. *Ann Chir* 2005;130:144-51.
14. Mochizuki Y, Kodera Y, Ito S, et al. Treatment and risk factors for recurrence after curative resection of gastrointestinal stromal tumors of the stomach. *World J Surg* 2004;28:870-5.
15. Landi B, Boussaha T, Trouilloud I, Dubreuil O, Taïeb J. Traitement adjuvant des tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST) localisées. *Cancéro dig* 2010;2:96-100.
16. Thésaurus National de Cancérologie Digestive. Online sur le site: www.snfge.org
17. Saeid GM, Kensarah AM. Six months neoadjuvant imatinib improves resectability potential of gastric stromal tumors in Egyptian patients. *Int J Surg* 2010;8:105-8.
18. Raut CP, Posner M, Desai J, et al. Surgical management of advanced gastrointestinal stromal tumors after treatment with targeted systemic therapy using kinase inhibitors. *J Clin Oncol* 2006;24:2325-31.

Liens d'intérêt : aucun