

LES TUMEURS STROMALES DU TUBE DIGESTIF. RÉFLEXIONS À PROPOS D'UN CAS À DÉVELOPPEMENT EXO-GASTRIQUE

M. ELABSI (1), M. AMRAOUI (1), J. MEDERHRI (1), M. ELOUANANI (1), M. ECHARRAB (1), E.E. ELAMI (1),
A. ERROUGANI (1), B.A. BENCHEKROUN (1), R. CHKOFF (1), F. ELKATANI (2), A. ZIZI (1)

RÉSUMÉ : Les auteurs rapportent une tumeur stromale géante à développement exo-gastrique chez un patient de 60 ans. L'intervention avait consisté en une résection entière de la tumeur avec gastrectomie partielle. La nature stromale a été affirmée au terme de l'examen immunohistochimique. La présence de nombreuses mitoses, la grande taille et la présence de la nécrose orientent vers la malignité et suggèrent une surveillance. A la lumière de cette observation et une revue de la littérature, nous étudierons les critères de diagnostic, l'étude histopronostique et la prise en charge de ces tumeurs stromales.

INTRODUCTION

La nature anatomopathologique exacte de la plupart des tumeurs conjonctives du tube digestif reste souvent très difficile à préciser car, en général, la prolifération est constituée de cellules peu différenciées. C'est ainsi que le terme de "tumeur stromale" a été proposé par Mazur et Clark en 1983 (1), pour l'ensemble de ces tumeurs indifférenciées, ne pouvant être rattachées avec précision à une origine musculaire lisse, schwannienne ou fibroblastique, même après étude immunohistochimique. Ces tumeurs sont rares (2). Le diagnostic histologique difficile, le diagnostic de bénignité ou de malignité délicat à préciser, le pronostic incertain et le problème de prise en charge font tout l'intérêt de cette question. A propos d'une observation de tumeur stromale volumineuse à développement exo-gastrique et à travers une revue de la littérature, les caractéristiques diagnostiques, thérapeutiques et évolutives sont précisées.

OBSERVATION

Y.A. fut hospitalisé pour exploration et traitement d'une masse abdominale le 26/11/2001. Bien portant jusque 6 mois avant son admission, il commença alors à se plaindre de douleurs épigastriques sans irradiation, avec amaigrissement de six kilos. L'anamnèse ne comportait aucune hématurie ou méléna. L'examen découvrait une masse volumineuse, comblant le creux épigastrique et s'étendant au flanc droit. Légèrement douloureuse, mais mobile par rapport aux deux plans, elle ne s'accompagnait ni de circulation collatérale, ni d'ascite. Les aires ganglionnaires étaient libres. Le reste de l'examen était

STROMAL TUMOR OF THE STOMACH

SUMMARY : A 60 year-old male patient presented with a giant stromal tumor of the stomach that showed predominant extra-gastric growth. Surgery consisted of total tumor resection with partial gastrectomy. The stromal origin of the tumor was established by immunohistochemistry. In spite of its large size and the presence of necrotic foci, the tumor was considered to be of low grade in view of the low mitosis index. The patient was maintained on careful surveillance. The histological features which characterize these tumors and their implications for prognosis and therapy are briefly discussed.

KEYWORDS : *Stromal tumor - GIST - Stomach - GAST*

normal. Le bilan biologique révélait une anémie (9 g/dl). L'endoscopie permit d'observer un bombement intragastrique sans anomalie de la muqueuse. Une masse, de densité liquidienne et tissulaire de 25 cm de diamètre, fut mise en évidence, par tomographie abdominale (fig. 1). Le bilan d'extension resta négatif. Une laparotomie exploratrice permit de découvrir un estomac soulevé et comprimé par une énorme masse occupant toute l'arrière-cavité des épiploons. Après section du ligament gastrocolique, on découvrit une tumeur de consistance kystique et tissulaire (fig. 2), adhérente, en partie, à la face postéro-inférieure de l'antrum gastrique. Une résection tumorale totale complétée par une gastrectomie partielle fut réalisée. Les suites opératoires furent simples. L'examen macroscopique de la pièce de résection révélait une masse de 23x14x9 cm, pesant 1.650 g. D'as-

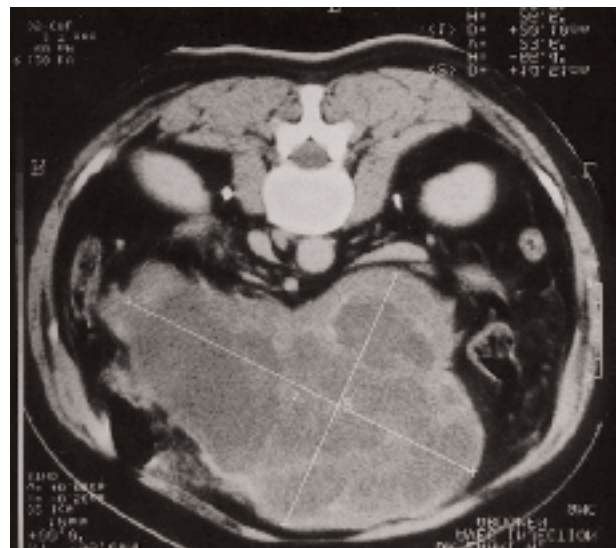


Fig. 1. Tomodensitométrie abdominale montrant une masse de densité tissulaire et liquidienne de 25 cm de grand axe occupant l'arrière-cavité des épiploons.

(1) Service des Urgences chirurgicales viscérales,
(2) Anatomopathologiste, Hôpital Avicenne, C.H.U
Rabat, Maroc.

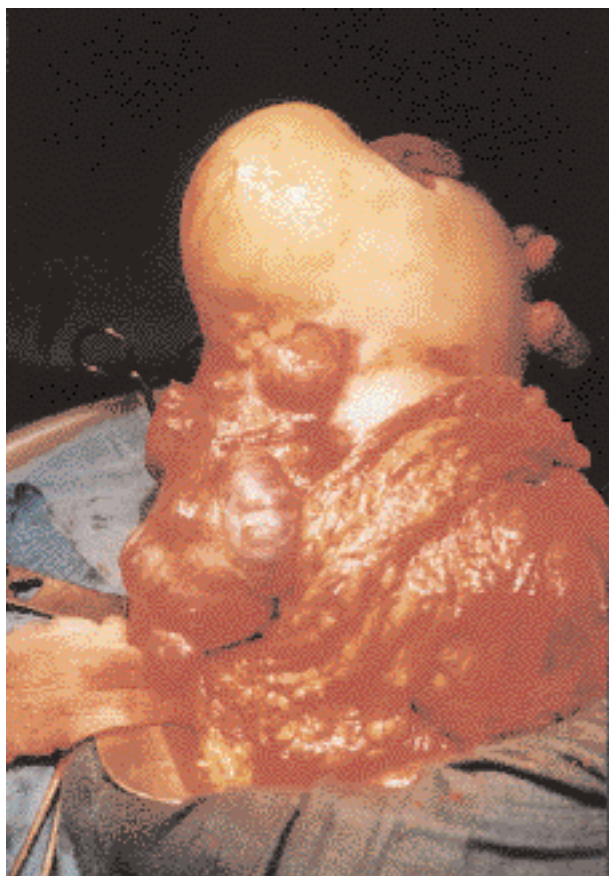


Fig. 2. Image peropératoire de la tumeur stromale.

pect hétérogène, elle montrait de larges foyers nécrotiques alternant avec des plages grisâtres, encéphaloïdes (fig. 3). A l'histologie, on notait un aspect mésenchymateux avec des cellules fusiformes et des cellules rondes (fig. 4); les mitoses étaient nombreuses. L'immuno-marquage par l'anticorps anti-CD 34 (fig. 5) et par l'anticorps anti-CD117 (C-kit) (fig. 6) plaiderait en faveur d'une tumeur d'origine stromale de



Fig. 3. Aspect macroscopique de la tumeur stromale : révélant l'aspect hétérogène avec présence de plages de nécrose.

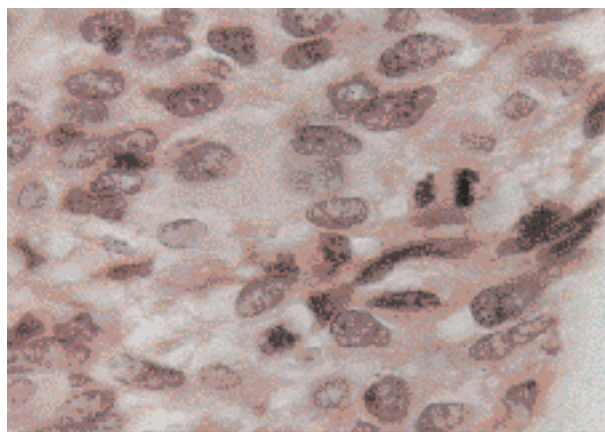


Fig. 4. Aspect microscopique (coloration à l'hématoxyline-éosine-safran, G x 400) : plages de cellules tumorales tantôt fusiformes, tantôt d'allure épithéloïde à cytoplasme abondant. Leurs noyaux sont franchement atypiques, pourvus d'une chromatine fine avec des mitoses.

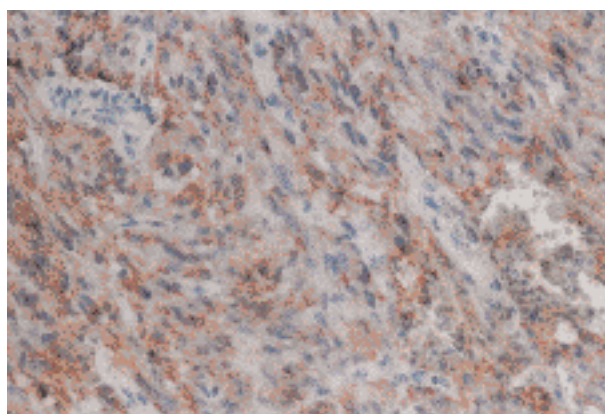


Fig. 5. Immunomarquage positif par l'anticorps anti-CD34.

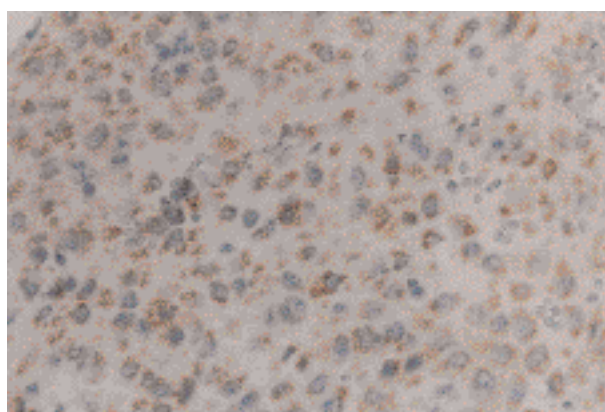


Fig. 6. Positivité franche de l'immunomarquage par l'anticorps anti-CD117.

haut grade de malignité. Après 4 mois de surveillance, aucune récurrence ou métastase ne fut observée.

DISCUSSION

Les tumeurs stromales sont des tumeurs indifférenciées. Elles représentent près de trois quart

des tumeurs conjonctives du tube digestif (2). Elles sont retrouvées dans 5 % des tumeurs gastriques (3). Leur étiopathogénie est controversée, ainsi plusieurs hypothèses sont avancées (4, 5) :

- le concept classique : chaque type de tissu conjonctif peut donner naissance à des tumeurs malignes ou bénignes plus ou moins différenciées;
- néoformation stromale à partir d'une cellule mésenchymateuse indifférenciée;
- développement partiel des cellules des parois vasculaires;
- néoformation de cellules de Kajal : la protéine C-Kit spécifiquement exprimée par ces cellules interstitielles, est constamment exprimée par la quasi-totalité des tumeurs stromales.

Septante-cinq pour cent des tumeurs conjonctives du tube digestif sont constituées de cellules soit fusiformes, soit rondes ou mixtes, et ne pouvant être rattachées avec certitude à une origine précise, musculaire lisse, fibroblastique ou schwannienne sur les seuls critères histologiques conventionnels. L'ensemble de ces constatations a conduit en 1983 Mazur et Clark (1) à introduire le terme de tumeur stromale pour définir l'ensemble de ces tumeurs indifférenciées. Ces tumeurs sont encore appelées GIST (Gastro-Intestinal Stromal Tumors) (2, 4). Les tumeurs stromales s'observent surtout après 30 ans, leur siège préférentiel est l'estomac suivi de l'intestin grêle, du rectum, du péritoine, du mésentère et de l'œsophage (6). Elles sont souvent asymptomatiques et de découverte fortuite lorsqu'elles sont de petite taille (< 1,5 cm). Les symptômes sont fonction de la taille, de la localisation et du type de développement endo- ou exoluminale. Ainsi les circonstances de découverte peuvent être une masse palpable (ce fut le cas de notre malade), une hémorragie digestive, une douleur épigastrique, une dyspepsie, une obstruction pylorique, une dysphagie, une péritonite par perforation tumorale et, exceptionnellement, un hémopéritoine par rupture intra-abdominale (7). L'échoendoscopie est le meilleur examen pour caractériser les tumeurs sous-muqueuses oeso-gastro-duodénales ou rectales. L'aspect écho-endoscopique des tumeurs stromales digestives est très évocateur quand elles se développent à partir de la quatrième couche hypoéchogène. L'échographie et surtout le scanner abdominal permettent de visualiser les grosses tumeurs et de préciser leurs rapports avec les organes de voisinage. Le diagnostic différentiel de tumeur stromale à développement exo-gastrique se pose essentiellement avec les tumeurs de l'arrière-cavité des épiploons. Le diagnostic de tumeurs stromales est anatomopathologique (2, 4, 8-10). A la macro-

scopie, elles se développent principalement à partir de la musculature du tube digestif, elles peuvent être uniques ou multiples, leur taille varie de quelques mm à plusieurs cm, bien limitées ou encapsulées de couleur grisâtre ou rosâtre à la coupe; de consistance élastique, les remaniements nécrotico-hémorragiques et kystiques sont fréquents. Elles peuvent avoir une croissance endophytique vers la lumière, ou exophytiques ou mixtes. A la microscopie, elles sont faites de cellules soit fusiformes, soit rondes, prédominantes ou mélangées, mais ne pouvant être attachées avec certitude à une origine précise musculaire lisse, fibroblastique ou schwannienne sur les seuls critères histologiques conventionnels.

Actuellement, on distingue 2 sous-groupes (3) :

1. *Tumeurs stromales à fibres skeinoïdes* (tumeur conjonctive avec fibres en écheveau), qui sont habituellement multiples et siègent, par ordre décroissant, au niveau du duodénum, jéjunum, estomac. Elles sont de petite taille (0,5 à 3 cm), à développement intrapariétal ou séreux. A la coupe, elles ont un aspect blanchâtre, ferme, homogène et fasciculé. Histologiquement, elles sont faites de prolifération monomorphe de cellules fusiformes agencées en faisceaux sans mitose mais parfois avec des atypies. La caractéristique principale des tumeurs stromales à fibres skeinoïdes est la présence d'amas principalement extracellulaires de taille variable éosinophile et fortement colorées par le PAS. A la microscopie électronique, ces dépôts correspondent à l'accumulation de filaments enchevêtrés denses, siège d'une striation périodique de nature inconnue. L'origine neurogénique est suggérée par leur association fréquente à une maladie de Von Recklinghausen. Leur évolution est bénigne dans la majorité des cas.

2. *Tumeurs du système nerveux autonome gastro-intestinal (GANT)* : appelées jadis plexome, plexosarcome ou tumeurs des plexus mésentériques (11-13). Elles siègent surtout au niveau de l'intestin grêle et de l'estomac. Ce sont des tumeurs de grande taille. A la microscopie, il n'y a aucun caractère particulier si ce n'est la présence de groupements de cellules plus globuleuses encorbées par quelques fibres conjonctives. La présence en microscopie électronique de grains neurosécrétoires les rattache à une origine nerveuse. Ces tumeurs sont décrites chez des sujets atteints de neurofibromatose de type 1, de maladie de Carney et elles ont en général une évolution maligne (récidive locale ou métastases à distance). L'immunohistochimie est une aide précieuse pour le diagnostic. Plusieurs anticorps antifilaments intermédiaires caractéristiques des différentes cellules conjonctives diffé-

renciées sont utilisés : vimentine, desmine, actine (qui sont des marqueurs de muscles lisses), protéine S100, GFAP. Ces deux derniers révèlent une différenciation schwannienne. Il y a surtout une positivité au C-Kit ou CD117 et CD34 qui expriment les cellules de Cajal (8) et qui sont responsables de l'induction et de la régulation de l'activité péristaltique de la musculature lisse digestive. Le C-Kit ou CD 117 serait le marqueur diagnostique et pronostique clé dans ce domaine. Le tableau I montre la grande variation d'intensité et l'hétérogénéité des marquages. Le risque évolutif de ces tumeurs est incertain et peut être évalué sur des critères histopronostiques dont les plus importants sont la présence de métastases et le compte des mitoses (au-delà de cinq mitoses par 50 champs). Une taille de plus de 5 cm, le siège au niveau de l'œsophage, la nécrose tumorale, l'aneuploïdie, constituent également des critères de mauvais pronostic (6, 11, 14). Les tumeurs GANT même en cas de bas grade de malignité, donnent des récurrences dans 70 % des cas. Le traitement le plus efficace est l'exérèse chirurgicale totale (12). Le curage ganglionnaire ainsi que la radiothérapie et la chimiothérapie, n'ont pas prouvé leur efficacité (12). Certains recommandent l'éradication d'*Helicobacter pylori* (15). Cependant le STI571 (Gilevéc) qui est un inhibiteur de tyrosines kinases a prouvé son efficacité sur les tumeurs stromales métastatiques. En effet, il a été rapporté qu'une prise orale unique de STI571 à la dose 400 mg/j pendant 2 semaines diminuait la taille des métastases de 50 % (16). La réponse majeure était maintenue après 8 mois de traitement sans effets indésirables majeurs. La morbidité est de 20 %, la mortalité de 4 % (3). La survie moyenne est de 18 mois chez le groupe de haut grade de malignité et de 53 mois chez le faible grade de malignité (3). La survie globale est de 50 % à 5 ans (17).

En conclusion, les tumeurs stromales indifférenciées posent un problème difficile à la fois au clinicien et au pathologiste. Leur origine histogénétique, leur degré de différenciation et leur pronostic ont suscité de multiples travaux, beaucoup de controverses et parfois des confusions. Le STI571 va permettre d'envisager des modifications radicales dans la prise en charge et le pronostic des tumeurs évoluées. Une meilleure compréhension des tumeurs stromales nécessiterait un grand nombre d'observations et de larges études multicentriques.

TABLEAU I. IMMUNOMARQUAGE DES TUMEURS STROMALES

	CD117	CD34	Vimentine	PS100	Actine
GIST	+	+	+	-	+/-
GANT	+/-	+	+	+	-

RÉFÉRENCES

- Mazur MT, Clark HB.— Gastric stromal tumors. Reappraisal of histogenesis. *Am J Surg Pathol*, 1983, **7**, 507-519.
- Bedossa P, Martin E.— Quoi de nouveau sur les tumeurs conjonctives du tube digestif. *Ann Pathol*, 1994, **14**, 350-356.
- Serio G, Montresor E, Costantini E, et al.— Stromal tumors of the stomach. Our experience with 25 patients. *Chir Ital*, 1998, **50**, 35-40.
- Toshihiko U, Ke-jian G, Hiroshi H, et al.— A clinicopathologic and immunohistochemical study of gastrointestinal stromal tumors. *Cancer*, 1992, **69**, 947-955.
- Hirota S, Isozaki K, Moriyama Y, et al.— Gain-of function mutations of c-kit in human gastrointestinal stromal tumors. *Science*, 1998, **279**, 577-588.
- Emory TS, Sobin LH, Lukes L, et al.— Prognosis gastrointestinal smooth muscle (stromal) tumors. Dependence on anatomic site. *Am J Surg Pathol*, 1999, **23**, 82-87.
- Peraa M, Saenz A, Fernandez-Cruz L.— Hemoperitoneum due to a ruptured gastric stromal tumor. *Dig Surg*, 1999, **16**, 248-249.
- Sircar K, Hewlett BR, Huizinga JD, et al.— Interstitial cells of Cajal as precursors of gastrointestinal stromal tumors. *Am J Surg Pathol*, 1999, **23**, 377-389.
- Scoazec J-Y.— C-Kit et tumeurs stromales gastrointestinales : plus qu'un nouveau marqueur. *Ann Pathol*, 2000, **20**, 91-92.
- Miettinen M, Monihan JM, Sarlomo-Rikala M, et al.— Gastrointestinal stromal tumors/smooth muscle tumors (GISTs) primary in the omentum and mesentery : clinicopathologic and immunohistochemical study of 26 cases. *Am J Surg Pathol*, 1999, **23**, 1109-1118.
- Bedossa P.— Les tumeurs stromales du tube digestif. *Ann Pathol*, 1997, **17**, 76-78.
- Rimmer DE Jr, Erickson RA.— Plexosarcoma : endoscopic ultrasound and electron-microscopic characteristics of a stromal tumor. *Am J Gastroenterol*, 2001, **96**, 906-909.
- Cuberes R, Rivera T, Picardo A, et al.— Stromal tumors of the stomach. Review of our experience and reclassification of a series of patients. *Rev Esp Enferm Dig*, 2000, **29**, 13-26.
- Pierie JP, Choudry U, Muzikansky A, et al.— The effect of surgery and grade on outcome of gastrointestinal stromal tumors. *Arch Surg*, 2001, **136**, 383-389.
- Bagnolo F, Bonassi U, Scelsi R, Testoni PA.— Gastric stromal tumour: a rare neoplasm presenting with gastrointestinal bleeding. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 1998, **10**, 791-794.
- Joensuu H, Roberts PJ, Sarlomo-Rikala M, et al.— Effect of the tyrosine kinase inhibitor STI571 in a patient with a metastatic gastrointestinal stromal tumor. *N Engl J Med*, 2001, **344**, 1052-1056.
- Boudet MJ, De Mestier P.— Gastrointestinal stromal tumors. *J Chir*, 2001, **138**, 104-108.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Pr. A. Zizi, Service des Urgences chirurgicales viscérales, Hôpital Avicenne CHU Rabat, Maroc.