

Les tumeurs conjonctives du tube digestif

(Et les lésions apparentées)

Docteur Françoise Collin

Centre de Lutte contre le Cancer, Dijon,
France.



3 familles de tumeurs

- Tumeurs stromales = GISTs
 - Autres tumeurs de la paroi digestive
 - Tumeurs musculaires lisses
 - Tumeurs schwanniennes
 - Autres
 - Tumeurs d'origine non digestive
- signes digestifs (douleur, hémorragie) : endoscopie et biopsies
- syndrome abdominal ou occlusion : exploration coelioscopique ou chirurgicale
- formes asymptomatiques découvertes par imagerie

Tumeurs stromales gastro-intestinales ou GIST

- Tumeurs conjonctives primitives les plus fréquentes du TD
- Tous intermédiaires entre bénin et malin
- Généralement positives pour CD117 (KIT) en immunohistochimie (IHC), comme les cellules de Cajal
- Mutations activatrices de KIT ou PDGFRA
- Traitement par TKI
- Précédemment considérées comme
 - Des tumeurs musculaires lisses : leiomyoblastome
 - Des tumeurs nerveuses : gastric autonomic nerve tumors (GANT)

Tumeurs stromales du TD

- Fréquence
 - 0,2% de toutes les tumeurs digestives mais
 - 80% des sarcomes du TD
 - Incidence annuelle 11 à 15 pour 100 000 hab (Scandinavie)
 - 5 à 6000 nouveaux cas par an aux USA
- Âge
 - Maladie du sujet d'âge mûr, médiane 60-65 ans
 - rares cas chez l'enfant, de siège gastrique

Tumeurs stromales du TD

- Localisation
 - Estomac 60%
 - Intestin grêle 25%
 - Colon-rectum 5%
 - Œsophage 2%
 - Autres (mésentère, omentum, rétropéritoine) = e-GIST
- Siège des métastases
 - Foie
 - Péritoine
 - Os (à un stade tardif)
 - Ganglions lymphatiques : cas particulier

Tumeurs stromales du TD

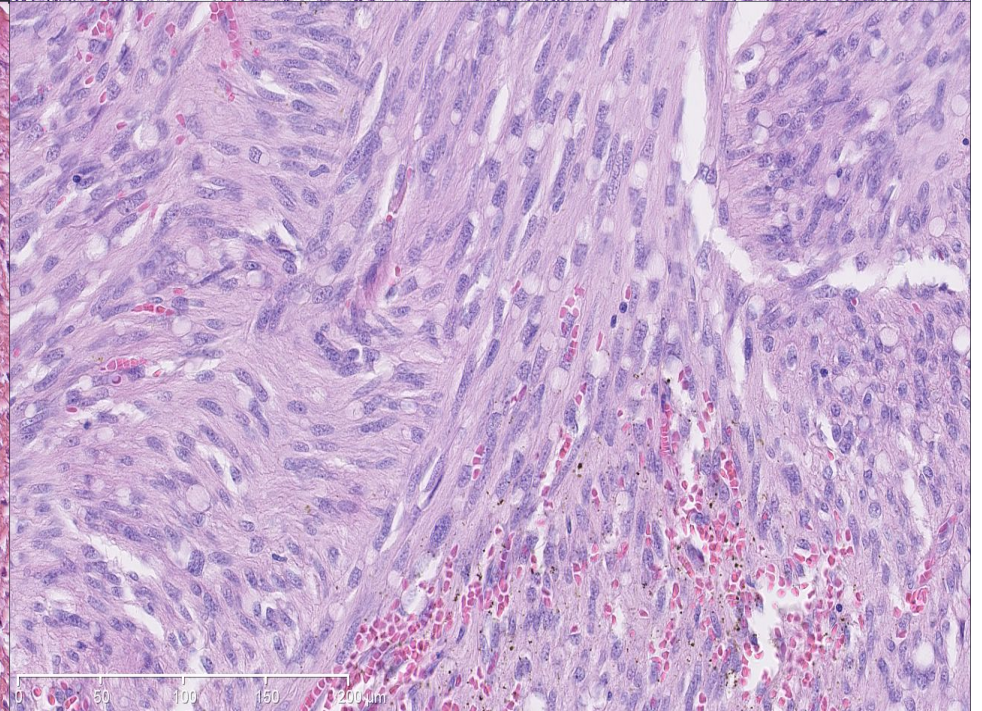
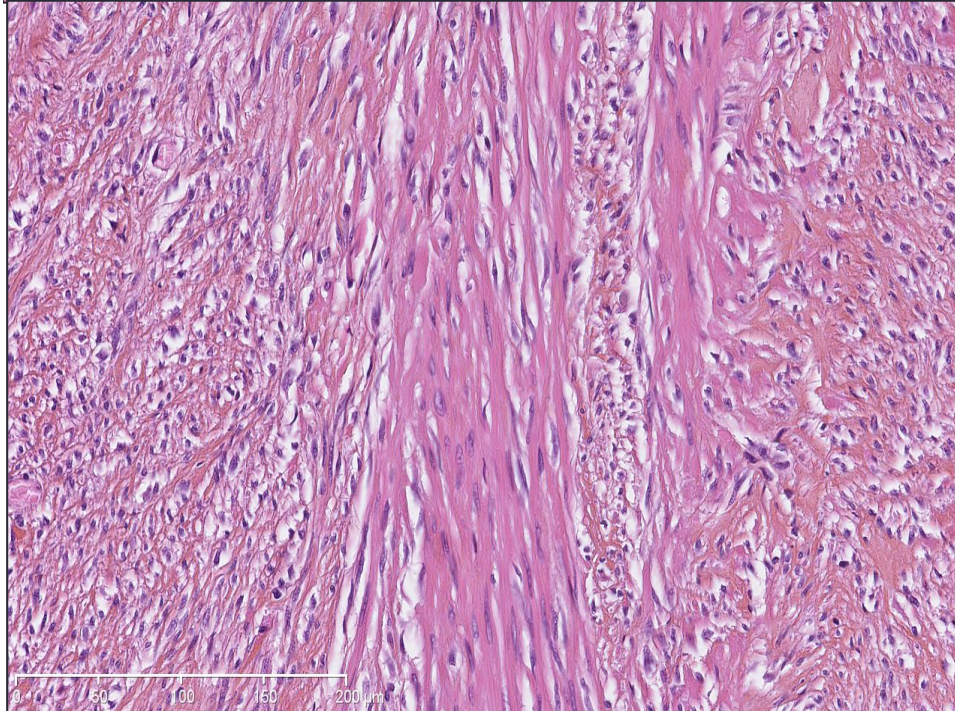
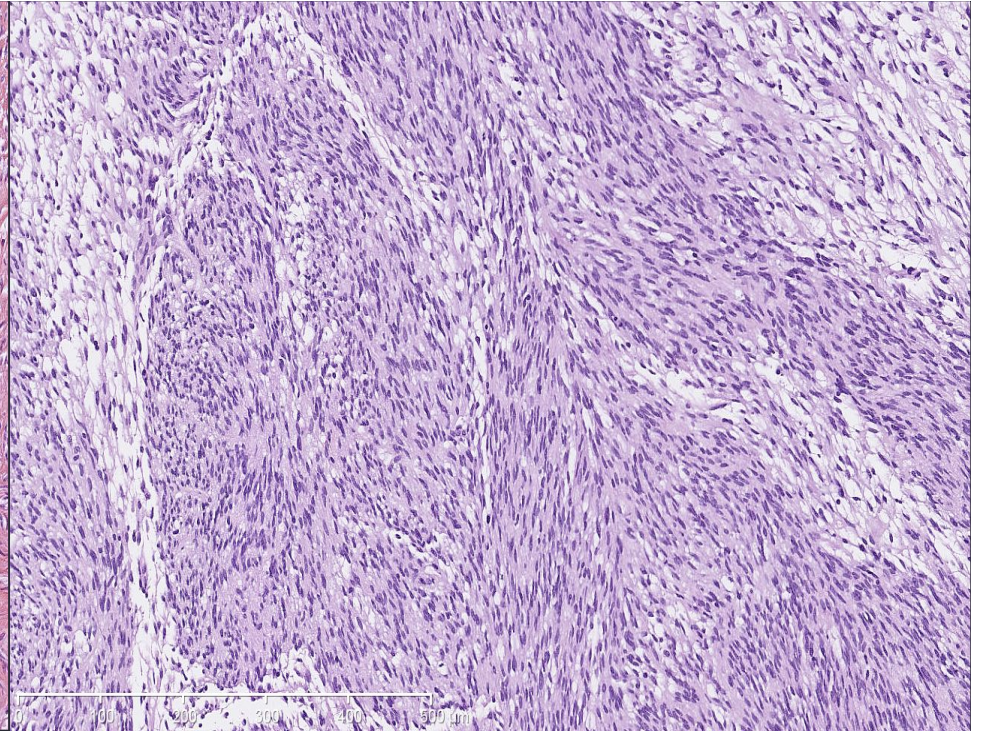
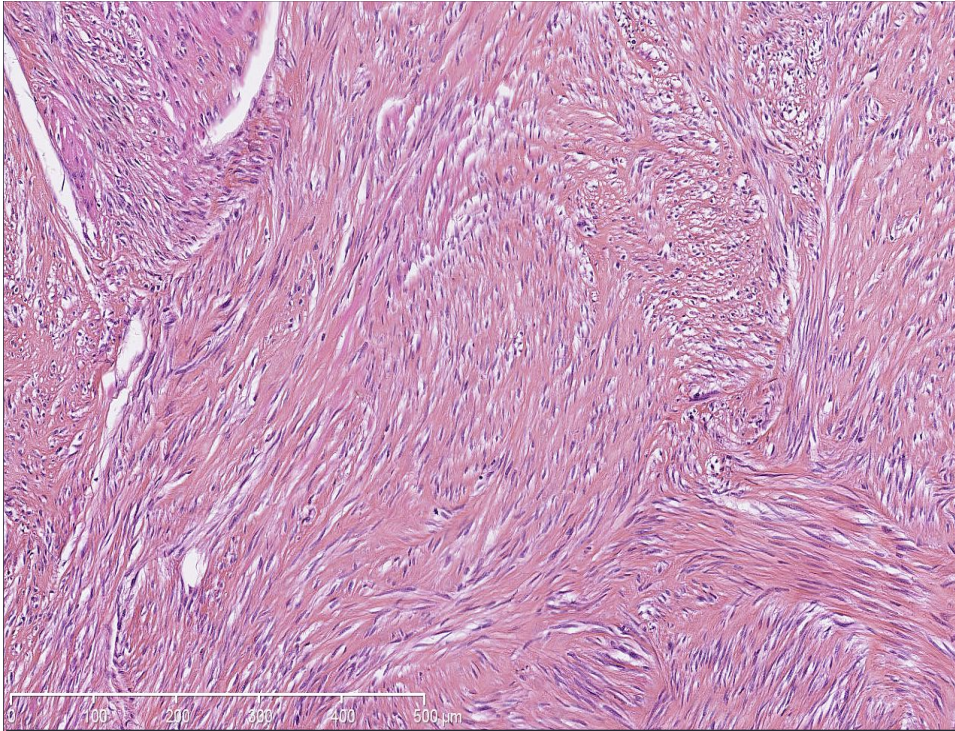
- Macroscopie

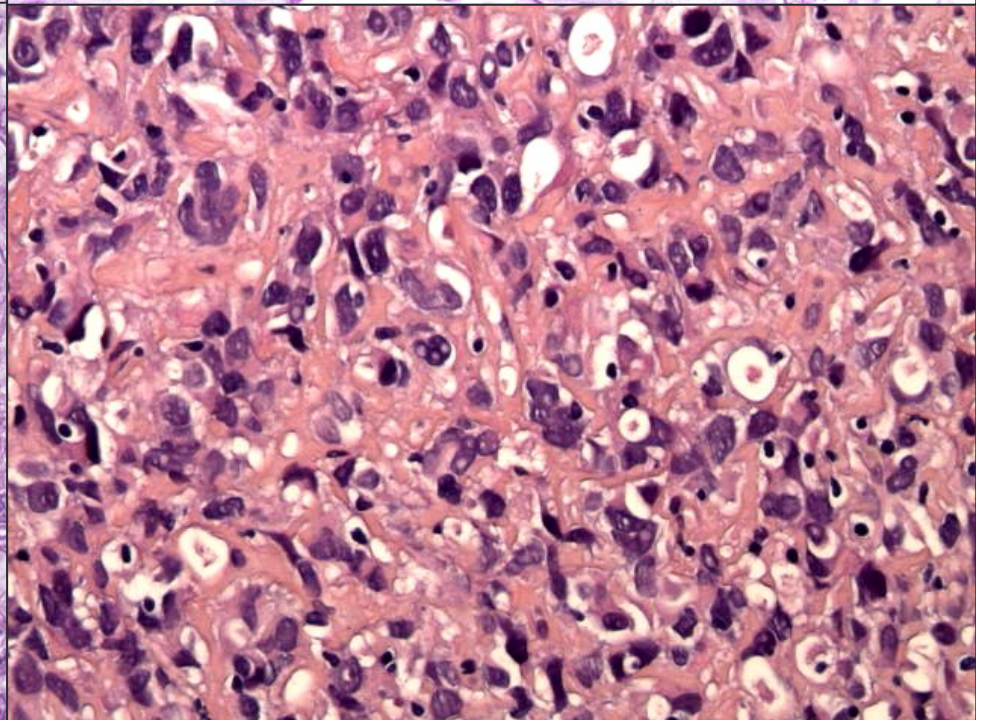
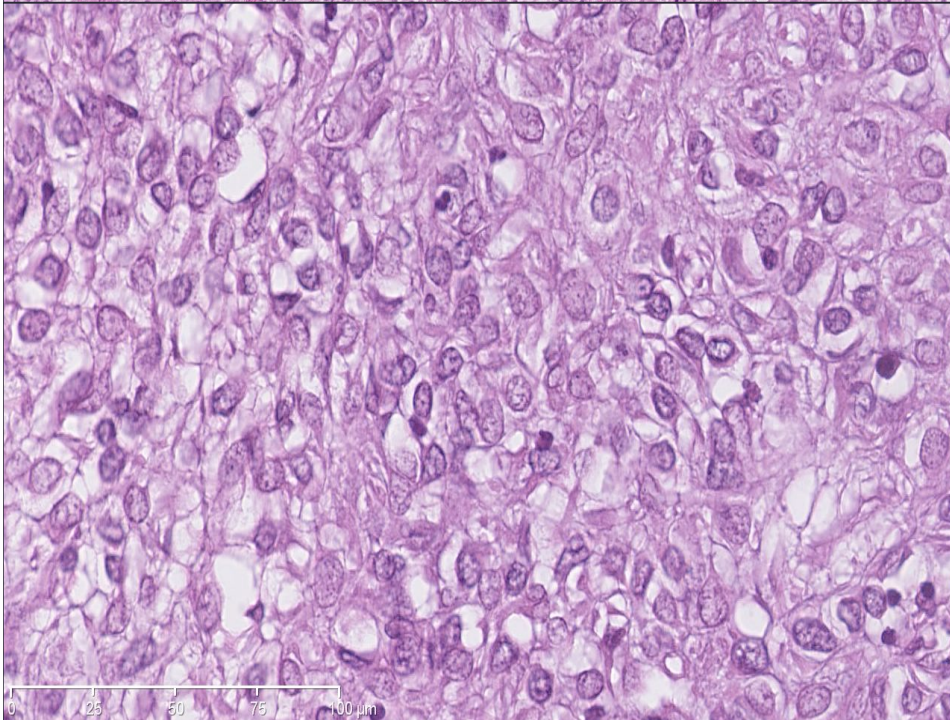
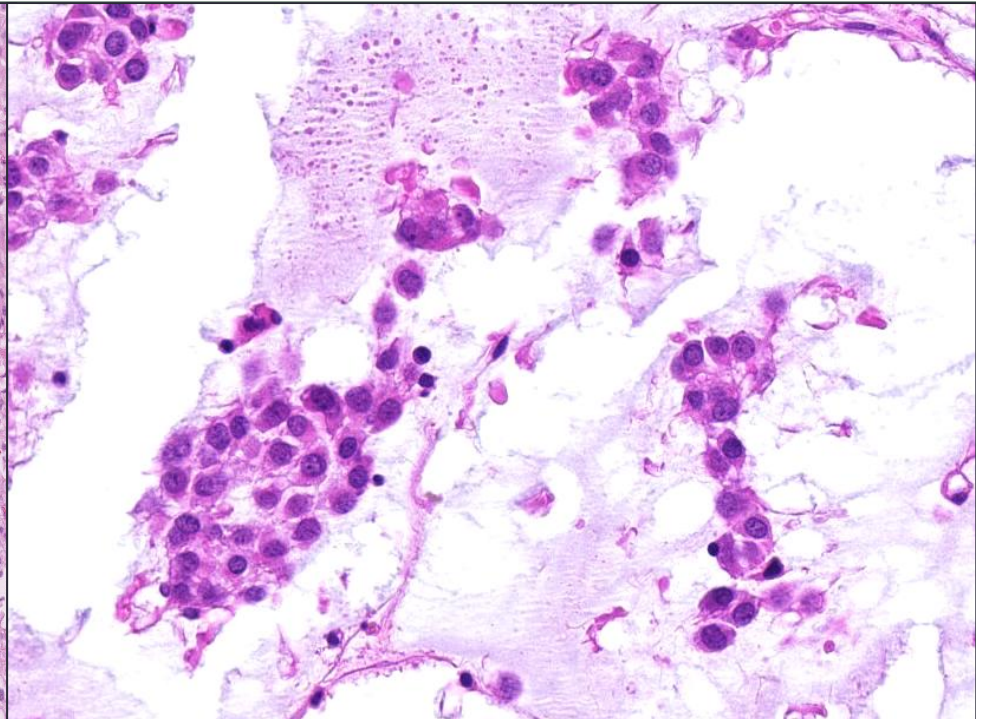
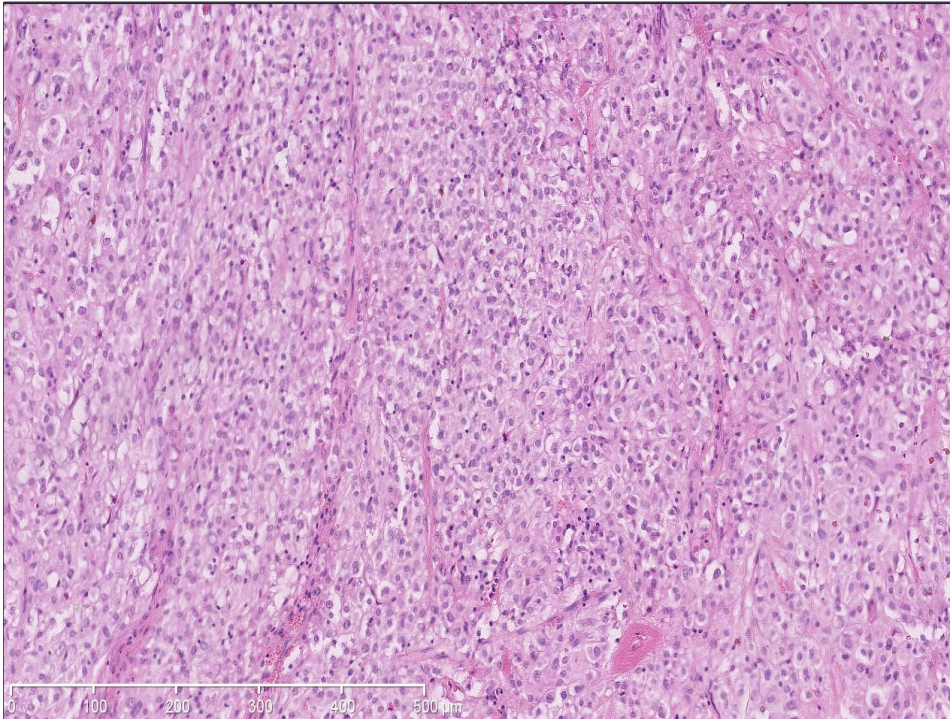
- Qq mm à 30 cm
- Estomac : croissance endoluminale
- Intestins : croissance vers le péritoine
- Tissu tumoral blanchâtre ou rosé, ulcération, remaniements hémorragiques et kystiques dans les tumeurs de grande taille
- Extensions des formes malignes : péritoine, pancréas, rate, mésentère, omentum, rétropéritoine...



Tumeurs stromales du TD

- Histologie : 2 patterns principaux
- Type fusocellulaire : le plus fréquent
- Type épithélioïde : environ 25% (estomac)
- Formes mixtes
- Pléomorphisme rare, avec atypies et mitoses : surtout dans les T. épithélioïdes

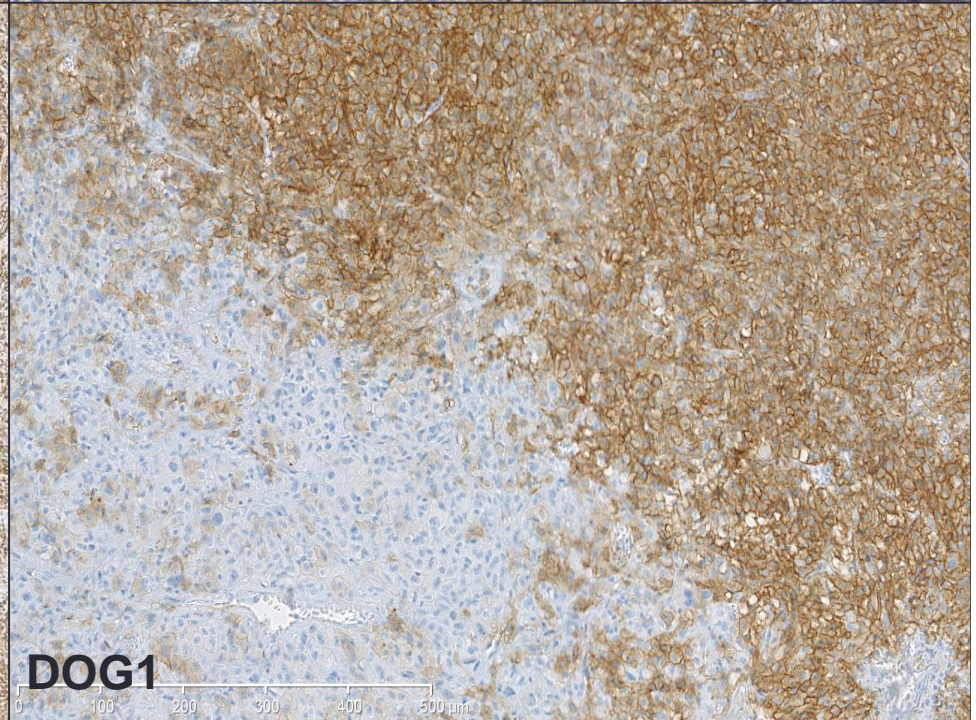
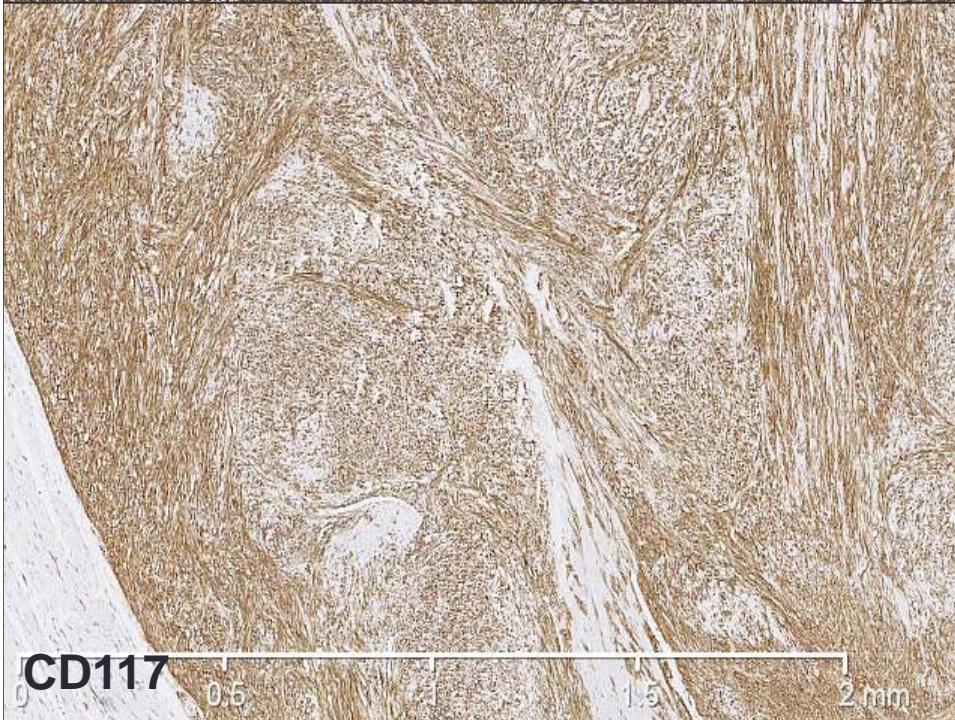
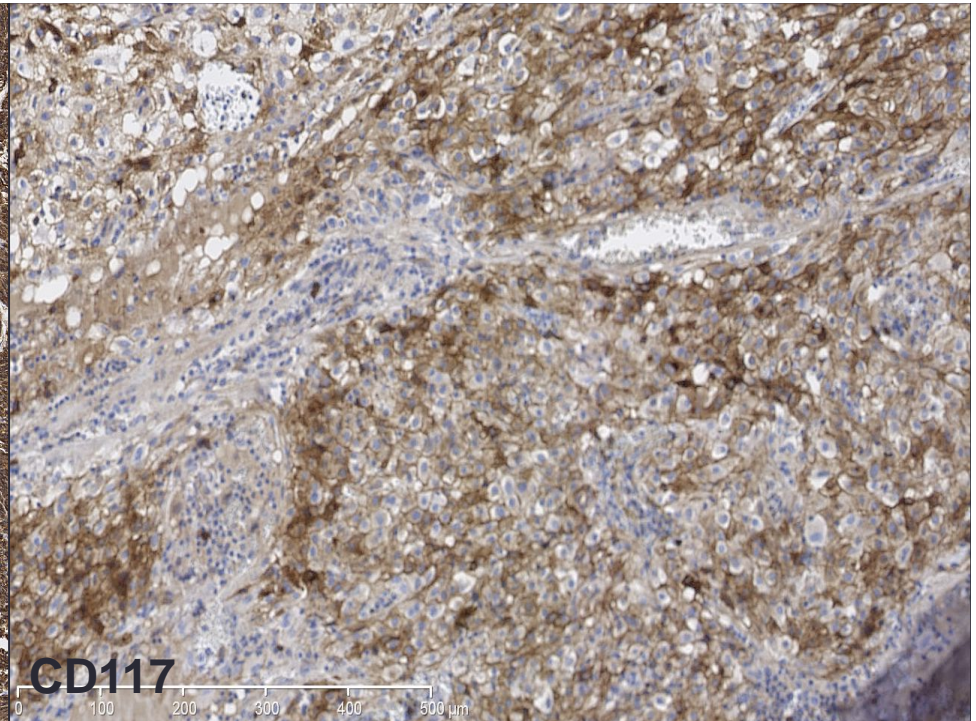
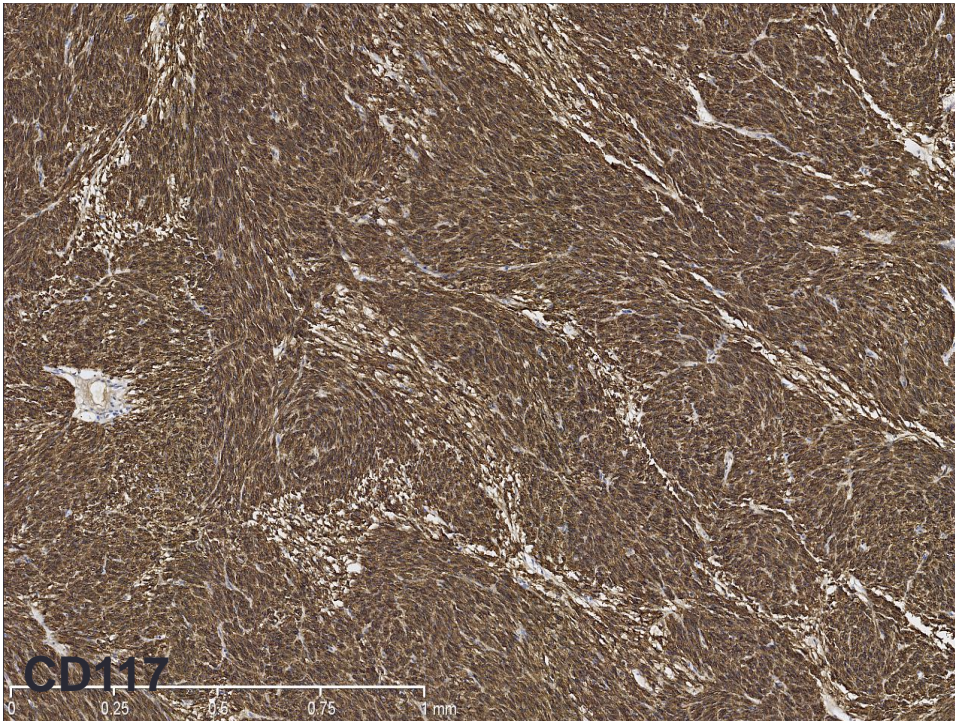




Tumeurs stromales du TD

- Immunohistochimie
 - CD117 95% (quelques mutants PDGFRA sont négatifs)
attention aux mastocytes qui sont +
 - DOG1 95%
 - CD117 + DOG1 marquent à eux deux **98% des GISTS**

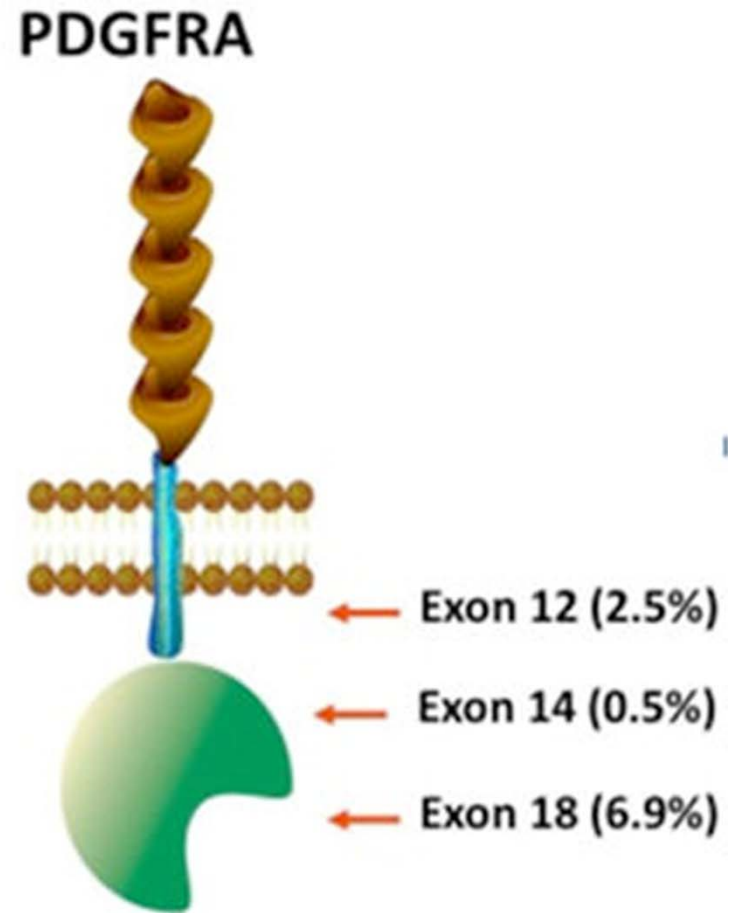
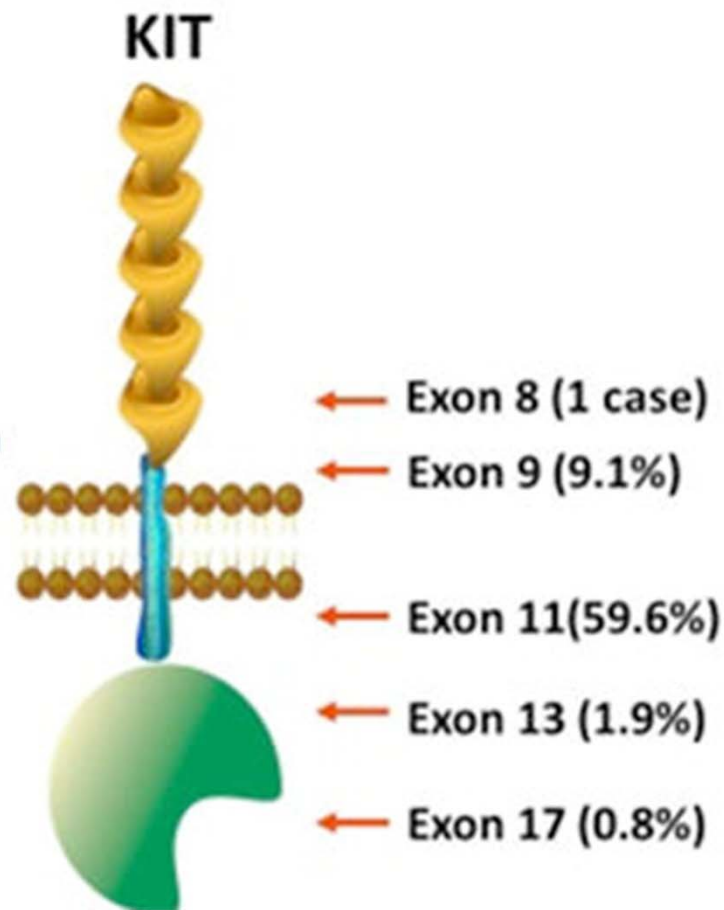
 - CD34 70%
 - H-caldesmone 40%
 - Actine musculaire lisse, desmine
 - Cytokératines, PS100 : 1%



Tumeurs stromales du TD

- Naissent des cellules de Cajal : cellules pacemaker du TD, qui sont impliquées dans les contractions péristaltiques
- Mutations de récepteurs de tyrosine-kinase 2 gènes sont impliqués de façon mutuellement exclusive : **KIT** et **PDGFRA**
- Activité kinase constitutionnelle qui devient indépendante du ligand
- Le gène muté est oncogénique

Tumeurs stromales du TD



Tumeurs stromales du TD

- Gène KIT
 - Exon 11 = 2/3 des GIST
 - Exon 9 = 7-10%. Tumeurs du grêle et du colon
 - Hétérozygotes pour une mutation, mais dans 15% des cas l'allèle WT est perdu et la tumeur a alors un comportement malin
- Gène PDGFRA
 - Homologue proche de KIT, les voies activées sont les mêmes.
 - Prédilection pour l'estomac
 - Expression variable de CD117
 - Potentiel de malignité + faible
 - Mais morphologie identique
- GIST familiales
 - liées à des mutations germinales de KIT ou PDGFRA, identiques aux mutations sporadiques. Tumeurs souvent multiples.

Tumeurs stromales du TD

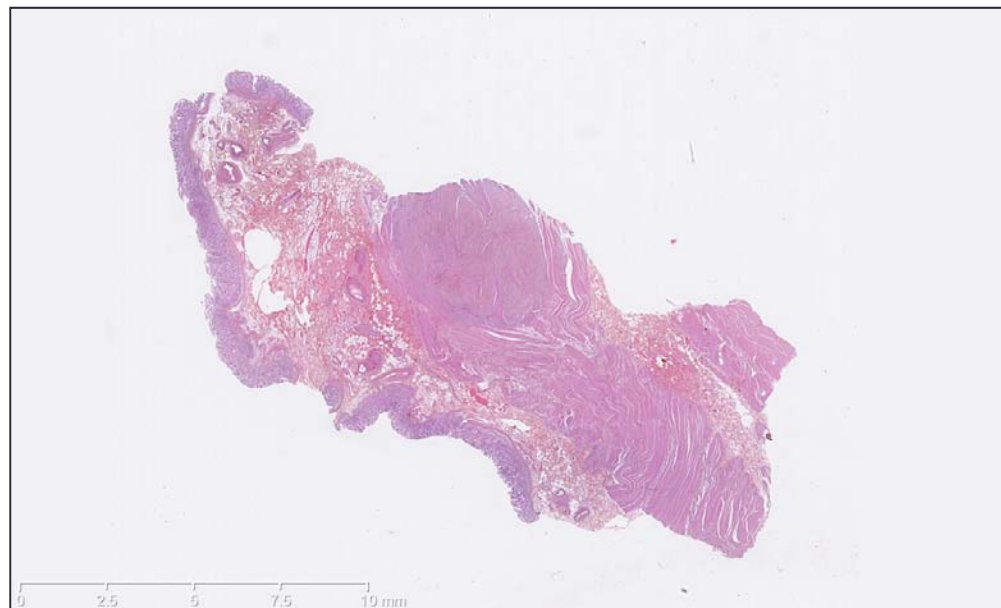
- GIST Wild Type (WT) : plusieurs groupes de faits se superposent plus ou moins
 - GIST de la NF1 : sur le grêle, souvent multiples, sans mutation, le plus souvent bénignes, pas de réponse à l'imatinib.
 - GIST gastriques multinodulaires/plexiformes, épithélioïdes ou mixtes :
 - GIST gastriques pédiatriques : prédominance féminine, 2^{ème} décennie, évolution indolente, métastases tardives. Certaines ont des mutations SDH
 - Triade de Carney : GIST gastrique + chondrome pulmonaire + paragangliome (base moléculaire inconnue)
 - Syndrome de Carney-Stratakis : GIST gastrique + paragangliome, avec mutations germinales des gènes SDH

Tumeurs stromales du TD

- GIST SDH-déficientes ou « de type 2 »
 - 7,5% des GIST gastriques, rares chez l'adulte
 - Atteintes ganglionnaires et hépatiques cliniquement inapparentes
 - Evolution prolongée
 - WT pour KIT et PDGFRA
 - Déficit en sous-unités de la succinate-déshydrogénase : A,B,C ou D
 - IHC : perte d'expression de SDHB ou SDHA que l'on peut mettre en évidence par des anticorps appropriés
 - Pas de réponse à l'imatinib (mais réponse à d'autres thérapies ciblées, les inhibiteurs de VEGFR)

Tumeurs stromales du TD

- Micro-GIST
 - Présentes dans 3 à 35% des estomacs !
 - Pas de mitose, lésions sclérosées et partiellement calcifiées, suggérant un arrêt de croissance
 - Mutations KIT ou PDGFRA présentes
 - Ne suffisent pas à assurer la progression tumorale



GIST : RISQUE EVOLUTIF (Miettinen 2006)

Diamètre maximal de la tumeur (cm)	Index mitotique **	GIST gastrique	GIST Jéjuno-iléale	GIST duodénale	GIST rectale
≤2	≤5	0	0	0	0
>2≤5	≤5	1,9 %	4,3 %	8,3 %	8,5 %
>5≤10	≤5	3,6 %	24 %	-*	-*
>10	≤5	12 %	52 %	34 %	57 %
≤2	>5	0	50 %	-*	54 %
>2≤5	>5	16 %	73 %	50 %	52 %
>5≤10	>5	55 %	85 %	-*	-*
>10	>5	86 %	90 %	86 %	71 %

* nombre de patients insuffisant pour l'estimation

** l'index mitotique est évalué par Miettinen sur une surface globale de 5 mm², estimation des 50 champs à fort grossissement classiques afin de limiter la variabilité en fonction des microscopes (cela correspond en effet à seulement 20-25 champs à fort grossissement sur des microscopes récents)

Tumeurs stromales du TD

- Autres facteurs de pronostic défavorable
 - Nécrose
 - Effraction tumorale lors de l'exérèse
 - Exérèse incomplète
 - Présence de métastases

Tumeurs stromales du TD

- Traitement
 - Chirurgie
 - TKI = Glivec, sunitinib, sorafénib...
- Efficacité des TKI en fonction du type de mutation
 - Exon 9 de KIT : dose x 2
 - Mutant D842V de PDGFRA : insensible au traitement par TKI
- Indications du traitement médical
 - Tumeurs inopérables d'emblée ou métastatiques
 - En situation adjuvante : risque modéré ou élevé
- Indications de l'analyse mutationnelle : identiques
 - Corrélation entre type de mutation et réponse au traitement
 - Intérêt économique

Tumeurs stromales du TD

- Evolution
 - Le traitement n'est pas curateur pour les formes inopérables
 - L'arrêt entraîne une reprise évolutive, donc traitement à vie
- Résistances secondaires
 - Nécessitent un traitement de 2^{ème} ligne
 - Résistances pouvant varier d'un nodule tumoral à l'autre car nouvelles mutations secondaires
 - Parfois on re-biopsie pour refaire une nouvelle analyse mutationnelle.

GIST : CONCLUSION

- Famille de tumeurs des cellules de Cajal
- Essentiellement CD117+ et DOG1+
- Traitement par imatinib (TKI)
 - La réponse dépend du génotype tumoral
 - Le risque évolutif conditionne le traitement adjuvant
- Les résistances secondaires sont habituelles (hétérogénéité intra-tumorale)
- Les GIST WT sont un groupe hétérogène en voie d'exploration.

Diagnostic différentiel des GIST

Tumeurs à cellules fusiformes

- T. desmoïde
- Leiomyome
- Leiomyosarcome
- Schwannome
- MPNST
- IMT
- Tumeur fibreuse solitaire
- Liposarcome dédifférencié
- Sarcome du stroma endométrial
- Carcinome sarcomatoïde

Tumeurs à cellules épithélioïdes

- Leiomyome épithélioïde
- Tumeurs neuroendocrines
- Mésothéliome malin
- Mélanome métastatique
- Angiosarcome

