

Conduite à tenir devant une petite GIST gastrique

➔ Bruno Landi, Anne-Laure Pointet

(✉) Services d'hépatogastroentérologie et oncologie digestive, endoscopie digestive. Hôpital Européen Georges Pompidou, 20, rue Leblanc, 75015 Paris
Mail : bruno.landi@aphp.fr

Objectifs pédagogiques

- Définir la petite GIST gastrique
- Place respective des traitements médicaux, endoscopiques, chirurgicaux
- Modalités de surveillance

Introduction

Les tumeurs stromales digestives (GIST) sont les tumeurs conjonctives les plus fréquentes du tube digestif [1, 2]. Elles sont désormais bien caractérisées sur les plans histologiques et moléculaires [3]. L'exérèse chirurgicale demeure le traitement de référence des GIST localisées. Des traitements médicamenteux sont désormais disponibles pour les formes avancées et métastatiques de la maladie, ayant permis de modifier leur pronostic. Des recommandations de prise en charge des GIST, basées essentiellement sur des avis d'experts, ont été élaborées [3, 4]. Ce n'est que depuis peu qu'elles abordent le problème spécifique des GIST de petite taille, généralement de quelques centimètres de diamètre, que rencontrent plus souvent les hépato-gastro-entérologues par le biais de l'endoscopie [5, 6].

Il est d'emblée important de préciser, comme nous le reverrons, que lors de la décision thérapeutique le diagnostic de GIST n'est souvent que présomptif, basé sur les données de l'imagerie, et ce d'autant plus qu'elle est de petite taille. Seule l'analyse histologique permet le diagnostic formel de GIST. Les GIST gastriques ont un risque évolutif moindre que les autres localisations digestives, ce qui permet dans certains cas de proposer une simple surveillance. Enfin, nous verrons les avancées dans le traitement endoscopique des GIST, sujet encore tabou il y a quelques années, et dans quelles conditions l'endoscopie est utile dans le suivi de GIST non réséquées.

Qu'est-ce qu'une GIST [3, 4] ?

Les GIST sont des tumeurs mésenchymateuses (sarcomes) se développant dans la majorité des cas dans l'estomac

(60 % des cas environ) et le grêle. Elles dérivent probablement des cellules de Cajal ou d'un de leurs précurseurs. Leur incidence est estimée à environ 15 cas/million d'habitants/an, l'âge médian au diagnostic est d'environ 60 ans, et le sex-ratio est de 1. Elles sont typiquement de phénotype CD117/KIT+ (95 %) et DOG-1+ (95 %) en immuno-histochimie. Elles présentent très fréquemment des mutations activatrices des gènes codant pour les récepteurs tyrosine-kinase KIT ou PDGFRA (85 % des cas). Initialement considérées comme une entité homogène sur le plan nosologique, les GIST constituent en réalité un ensemble hétérogène sur le plan de la biologie moléculaire, de la présentation clinique et de la réponse au traitement. Le potentiel de malignité (récidive et métastases) des GIST est d'autant plus important que leur taille et leur index mitotique sont élevés, mais d'autres facteurs interviennent. Les GIST gastriques ont en moyenne un risque évolutif inférieur aux autres localisations.

Qu'est-ce qu'une « petite GIST »

Il n'existe évidemment pas de définition précise, le terme « petit » n'étant pas scientifique et donc le concept de « petite GIST » arbitraire. **Une lésion asymptomatique de découverte fortuite et l'absence de métastases** sont classiquement associées à cette notion. Une petite lésion de découverte fortuite pourrait ne pas forcément imposer un traitement radical, dès lors que son risque évolutif serait limité.

Le terme de « petite GIST » pourrait ainsi recouvrir plusieurs concepts [6] :

- Les « micro-GIST », décrites récemment, correspondant à des tumeurs gastriques de quelques millimètres de diamètre, non détectées en

clinique (découvertes sur pièces opératoires ou autopsiques à partir de coupes sériées), qui seraient souvent non évolutives.

- Les tumeurs de diamètre < 2 cm, en règle asymptomatiques, dont le risque de récurrence après exérèse complète est quasi-nul si elles siègent dans l'estomac.
- Les tumeurs localisées jusqu'à 5 cm de diamètre, dont le risque de récurrence après exérèse est faible si elles sont de siège gastrique et d'index mitotique faible.

Pour les experts français et européens, le terme de « petite GIST » devrait être réservé aux GIST de diamètre < 2 cm (< 3 cm pour les experts américains dans les recommandations de l'AGA plus anciennes) [4, 6, 7].

Comment découvre-t-on une petite GIST gastrique ?

Les petites GIST gastriques sont généralement asymptomatiques. Une tumeur sous-muqueuse (TSM) est détectée de manière fortuite lors d'une endoscopie œso-gastro-duodénale sur 300 environ [1]. Dans l'estomac, il s'agit souvent d'une GIST. **Le diagnostic de GIST est dans un premier temps présomptif, basé sur les aspects endoscopiques et écho-endoscopiques, mais ne peut être confirmé que par l'analyse histologique.** L'endoscopie et l'écho-endoscopie (EE) tiennent donc une place primordiale dans le diagnostic initial des GIST.

Diagnostic endoscopique

Une liste des éléments essentiels à déterminer est indiquée dans le Tableau I.

Tableau I. « Check-list » des principales caractéristiques à déterminer lors de la découverte d'une lésion sous-muqueuse gastrique [8]

Évaluation initiale et endoscopique	Écho-endoscopie
Histoire clinique	Lésion intra- ou extramurale
Localisation	Localisation
Taille	Couche d'origine
Aspect endoscopique	Taille
Couleur	Contours
Consistance (Palpation à la pince à biopsie)	Échogénicité (comparée à la musculature) Hétérogénéité Caractéristiques particulières (calcifications, zones liquidiennes...) Vascularisation (doppler, injection de produit de contraste)

Aspect endoscopique

L'aspect endoscopique des GIST est celui d'un nodule régulier, d'allure sous-muqueuse recouvert d'une muqueuse normale. Il n'est pas spécifique par rapport à d'autres TSM. La taille est très variable, le diamètre médian d'une GIST gastrique de découverte fortuite était de 1,5 cm dans une série [6]. Dans les GIST gastriques plus volumineuses, la tumeur peut être ulcérée à son sommet, notamment en cas de saignement digestif. Dans les GIST à développement extra-mural, la taille de la tumeur est sous-estimée par l'endoscopie, qui peut parfois même être normale.

Biopsies endoscopiques

Les biopsies endoscopiques sont le plus souvent négatives dans les GIST, car ces tumeurs se développent à partir de la musculature du tube digestif [1, 2]. Les biopsies peuvent être positives quand elles sont réalisées au niveau d'une ulcération, mais doivent être prudentes en cas d'hémorragie récente. Les biopsies avec des pinces de grande capacité et les biopsies en puits dans un même orifice ont une faible rentabilité dans les GIST [6]. De même, la résection endoscopique (anse diathermique, mucoséctomie, dissection sous-muqueuse) pour obtenir un diagnostic histologique n'est pas indiquée en cas de suspicion de GIST en raison du risque de perforation important pour ces lésions de la musculature.

Aspects écho-endoscopiques

L'EE est le meilleur examen pour caractériser les TSM gastriques, ainsi que pour décider de la meilleure technique de prélèvement histologique [1, 8]. Elle permet d'affirmer qu'il s'agit bien d'une tumeur sous-muqueuse, et d'éliminer d'autres diagnostics tels qu'une

compression extrinsèque, des lésions kystiques ou des varices. L'aspect écho-endoscopique des GIST est souvent typique de tumeur mésoenchymateuse se développant à partir de la musculature digestive. Il s'agit d'une lésion hypo-échogène, ovale, le plus souvent homogène ou parfois finement hétérogène, à limites régulières, se développant à partir de la quatrième couche hypo-échogène [6]. Les autres lésions sous-muqueuses qui peuvent avoir ces caractéristiques sont plus rares (Tableau II). Il s'agit surtout des léiomyomes (très rares dans l'estomac et plus fréquents dans l'œsophage) et des schwannomes gastriques. Les léiomyosarcomes ou les métastases digestives ont généralement un aspect plus infiltrant.

Dans une compilation de 13 séries écho-endoscopiques, les tumeurs de la musculature du tube digestif représentaient la majorité des lésions sous-muqueuses gastriques [9]. Il s'agissait principalement de GIST dans l'estomac, de léiomyomes dans l'œsophage, et de deux types de tumeur au niveau du cardia. Dans une étude rétrospective, ces tumeurs sous-muqueuses étaient majoritairement des GIST quand elles présentaient au moins un des critères suivants : taille supérieure à 40 mm, zone kystique intra-tumorale, ou ulcération muqueuse. La spécificité de ces critères était importante (92 %), mais leur sensibilité réduite, surtout pour les GIST de petite taille [10]. Trois critères assez subtils ont été décrits comme étant spécifiques de GIST mais sont inconstants : aspect légèrement lobulé, fin liseré périphérique et échogénicité plus marquée que la musculature contrairement au léiomyome d'échogénicité similaire à la musculature [1, 6]. La présence de spots échogènes intra-tumoraux et de calcifications ont aussi été décrits comme plus évocateurs de GIST, mais là encore la sensibilité est limitée. La détection de ces nuances échographiques est néanmoins sujette à une grande variabilité inter-observateur.

Les performances de l'EE standard pour le diagnostic présomptif de GIST sont le plus souvent considérées comme élevées dans la littérature (rentabilité diagnostique aux environs de 80 %), bien qu'imparfaitement déterminées. Dans une série de 44 patients, l'EE permettait le diagnostic présomptif de GIST avec une sensibilité de 95 % et une spécificité de 72 %. Mais la précision diagnostique n'était que de 43 % dans une autre série. **Il faut surtout**

Tableau II. Principaux diagnostics différentiels basés sur les données de l'écho-endoscopie pour les lésions sous-muqueuses gastriques [1, 2]

Lésions sous muqueuse	Couche d'origine*	Échogénicité
Lésions bénignes		
Léiomyome	2 ou 4	Hypoéchogène
Schwannome	3 ou 4	Hypoéchogène
Lipome	3	Hyperéchogène
Duplication digestive	variable	Anéchogène
Pancréas aberrant	2 ou 3, voire 4	Hypoéchogène
Varices	2 ou 3	Anéchogène
Lésions malignes ou à potentiel malin		
GIST	4	Hypoéchogène
Lymphome**	2, 3 et 4	Hypoéchogène
Tumeur endocrine	2 ou 3	Hypoéchogène

* Seule la 4^e couche hypoéchogène correspond vraiment à une couche anatomique : la musculuse du tube digestif. La deuxième couche hypoéchogène correspond à une partie de la muqueuse y compris la musculaire muqueuse, et la troisième couche hyperéchogène à la sous-muqueuse mais aussi à son interface avec la musculuse.

** Il ne s'agit pas vraiment de lésion sous muqueuse, mais d'une infiltration vers la profondeur du tube digestif.

retenir qu'il ne s'agit que d'un diagnostic présomptif de GIST, et que par argument de fréquence, les tumeurs hypo-échogènes de la quatrième couche hypo-échogène de l'estomac correspondent à des GIST dans plus de 80 % des cas [6]. Le diagnostic de GIST est en revanche délicat à porter en EE dès lors que la couche d'origine de la lésion ne peut être précisée, situation plus fréquente pour des tumeurs plus volumineuses.

Plusieurs études préliminaires suggèrent que la vascularisation tumorale et l'analyse de sa cinétique seraient particulièrement intéressantes pour différencier les GIST des autres tumeurs de la musculuse [1, 11]. En écho-endoscopie de contraste, les GIST prennent rapidement et massivement le contraste en motte de l'extérieur vers l'intérieur, avec une prise de contraste assez prolongée. La prise de contraste des léiomyomes est moins importante, moins diffuse avec un *wash-out* plus rapide et plus rapidement complet. Plus récemment, l'analyse numérique des images d'EE ou l'élastographie ont montré un intérêt pour aider à distinguer les GIST des autres tumeurs de la musculuse digestive. Des études plus importantes sont nécessaires pour déterminer la rentabilité diagnostique de ces nouvelles techniques.

L'écho-endoscopie permet-elle d'évaluer le potentiel de malignité ?

Certains critères écho-endoscopiques prédictifs de malignité des GIST ont été

décrits à partir de plusieurs études rétrospectives [12] : la taille de la lésion (> 3-4 cm), la présence de zones de nécrose, de zones kystiques ou de spots échogènes intra-tumoraux, et des contours mal limités. L'extension ganglionnaire est exceptionnelle dans les GIST. Ces signes sont rares dans les GIST de petite taille. La valeur de ces critères prédictifs de malignité est relative, même si leur présence peut faire suspecter une GIST d'histologie plus péjorative. En effet, ils ont été décrits à un moment où l'on opposait de manière schématique les GIST bénignes et malignes, et leur reproductibilité inter-observateurs n'est pas bonne [6].

En résumé, l'EE standard permet d'évoquer le diagnostic de GIST, mais pas de les différencier formellement des autres types de tumeurs mésenchymateuses se développant dans la musculuse. Il s'agit le plus souvent de léiomyomes dans l'œsophage, de GIST dans l'estomac, et des deux types dans la région cardiaque. La présence de critères EE considérés classiquement comme « péjoratifs » est rare dans les GIST de taille modérée. L'EE de contraste va certainement permettre d'améliorer la spécificité du diagnostic présomptif de GIST.

Diagnostic histologique par ponction

Le diagnostic présomptif de GIST ne peut être confirmé que par les analyses histologiques et immuno-histochimiques. Comme les biopsies endoscopiques sont le plus souvent non contri-

butives, le diagnostic histologique ne peut être établi que sur pièce opératoire ou sur une ponction. Lorsque la résection d'une GIST n'est pas d'emblée réalisée, une confirmation histologique est souhaitable [4]. La ponction par voie trans-pariétale sous échographie ou scanner est techniquement impossible en cas de GIST de taille limitée, et associée à un risque théorique d'essaimage péritonéal. La ponction-aspiration sous EE est la meilleure méthode pour les GIST gastriques localisées [1]. Le risque de complication des ponctions sous EE des tumeurs sous-muqueuse est très faible, estimé entre 0 et 2 %. Aucun cas d'essaimage péritonéal n'a encore été rapporté avec cette méthode dans les GIST [6].

La rentabilité de la ponction sous EE des GIST est très variable dans la littérature (43-95 %) [6]. Elle est élevée dès lors que certaines conditions sont remplies : matériel cellulaire suffisant pour une étude histologique et non simple analyse cytologique, possibilité de réaliser une étude immuno-histochimique (pour KIT et DOG-1). Il convient pour cela d'utiliser des aiguilles à ponction de calibre 22G, idéalement même 19G quand cela est techniquement possible, permettant d'obtenir des micro-biopsies. La ponction sous EE permet alors de confirmer le diagnostic de GIST dans plus de 80 % des cas [13]. Les limites de la technique sont maintenant connues. Tout d'abord, l'obtention d'un matériel insuffisant est décrite dans un tiers des cas dans certaines séries. Les GIST sont souvent pauci-cellulaires et leur ponction délicate, l'expérience des opérateurs étant un facteur important. La ponction de GIST de diamètre < 2 cm est plus délicate. Il est en effet techniquement plus difficile de maintenir le trajet de l'aiguille au sein de la lésion durant les mouvements de va et vient, et sa rentabilité est plus faible (50 % environ, mais certaines séries récentes ont rapporté des taux plus élevés) [6]. La majorité des experts français interrogés dans une étude de pratique en 2009 ne réalisaient une ponction d'une tumeur suspecte de GIST que si celle-ci mesurait plus de 2 cm de diamètre [6]. Enfin la ponction ne permet pas toujours d'estimer l'index mitotique, facteur pronostique important dans les GIST.

Des études initiales ont suggéré que la biopsie sous EE avec des aiguilles de type trucut de 19G permettant de

réaliser de véritables carottes biopsiques pourrait être supérieure. Cela a été testé dans 2 études prospectives récentes [14, 15]. Dans l'une, sur 49 TSM de plus de 2 cm, la rentabilité diagnostique était de 63 %, dans l'autre sur 40 TSM gastriques elle était de 52 %. Ses limites sont surtout d'ordre technique, et elle n'a donc pas réellement démontré de supériorité sur la ponction-aspiration.

En résumé, il est recommandé d'évaluer l'impact diagnostique et thérapeutique de la ponction d'une tumeur suspecte de GIST au cas par cas [3]. Pour les GIST gastriques de moins de 2 cm, il est possible de se passer de ponction diagnostique en cas d'aspect écho-endoscopique typique si une simple surveillance ou un traitement chirurgical est envisagé d'emblée. Dans les autres cas, une ponction-biopsie diagnostique est recommandée. Cela peut correspondre par exemple à un doute diagnostique avec une lésion ne nécessitant pas de traitement ni de surveillance (par exemple un pancréas aberrant atypique). Elle est impérative si : le choix du traitement repose sur un diagnostic histologique certain, un traitement médical de première intention par imatinib est indiqué (GIST localement avancées ou métastatiques), ou une chirurgie mutilante est nécessaire (par exemple doute entre une GIST et un léiomyome du cardia asymptomatique).

Traitement médical

L'efficacité de l'imatinib (inhibiteur de tyrosine-kinases dont KIT et PDGFRA) dans les GIST localement avancées ou métastatiques est bien établie, ainsi qu'en situation adjuvante à la chirurgie. Ce traitement n'a pas d'indication dans le cas des petites GIST gastriques localisées.

Traitement chirurgical

La résection chirurgicale complète en monobloc de la tumeur (résection R0 est le traitement standard potentiellement curatif des GIST localisées [4]. Il n'existe pas de consensus sur la marge optimale de résection, qui peut probablement être très limitée dès lors que la résection est R0. Pour une tumeur gastrique, de siège antral ou fundique, une gastrectomie atypique

(*wedge resection*) est généralement possible. La résection sous coelioscopie est la règle si on ne prend pas le risque d'une effraction tumorale. Les tumeurs de siège péri-cardial ou pré-pylorique peuvent nécessiter une gastrectomie plus lourde, l'obtention d'une certitude histologique pré-opératoire est recommandée en cas de petite tumeur asymptomatique. Certaines équipes asiatiques proposent de combiner résection endoscopique et coelioscopie pour les petites GIST gastriques afin de suturer l'estomac par l'extérieur si besoin.

Traitement endoscopique

Jusqu'à récemment, la résection endoscopique des GIST était contre-indiquée pour beaucoup du fait des risques de perforation et de marges insuffisantes de résection. Des séries d'exérèse endoscopique de GIST gastriques de taille limitée ont été néanmoins rapportées dès les années 2000 par des équipes asiatiques [6]. La confirmation du faible potentiel évolutif de ces petites GIST (après exérèse localisée ou non) couplée aux progrès croissants de l'endoscopie digestive sont en passe de faire évoluer nos pratiques en la matière. La perforation per-endoscopie est, par exemple, une complication que tout endoscopiste interventionnel doit savoir réparer. Désormais, il existe de nombreuses publications et la résection endoscopique des petites GIST gastriques semble fréquente en Asie.

Différentes techniques endoscopiques ont été rapportées pour l'exérèse des GIST. Plusieurs séries utilisent des variantes de la technique de dissection sous-muqueuse (ESD). Elles ont inclus des tumeurs siégeant uniquement dans l'estomac. Sa faisabilité est bien établie par des équipes entraînées, permettant des résections en bloc dans plus de 90 % des cas dans certaines séries, moins dans d'autres séries (60-70 %). Dans une étude, le taux de résection était de 87 % si la tumeur mesurait moins de 20 mm de diamètre, mais seulement de 50 % si elle mesurait plus [16]. Il est certain que le critère de taille est important, et 2 à 3 cm semble une limite raisonnable. Les complications sévères sont rares et la plupart des perforations sont gérées par voie endoscopique. Quelques séries très récentes sont indiquées dans le Tableau III [17, 18]. L'un des problèmes actuelle-

ment mal évalué est la conséquence de marges de résection minimales (car la résection doit être R0), notamment au niveau du versant externe de la paroi digestive (résection R1). Un recul plus important est donc nécessaire pour s'assurer de l'absence de récurrences tardives. D'autres techniques de véritable « endo-chirurgie », permettant la résection localisée de toute l'épaisseur de la paroi digestive et donc de marges plus importantes comme l'*Endoscopic full-thickness resection* sont donc logiquement en développement pour la résection des petites GIST (Tableau III).

En résumé, la résection endoscopique des GIST gastriques de petite taille est techniquement réalisable, et désormais une réalité pour des équipes expertes en endoscopie, notamment en Asie. Elle n'est toutefois pas encore recommandée en France en pratique courante, restant pour l'heure du domaine des études cliniques et des centres experts [6]. Déterminer la meilleure technique endoscopique pour obtenir une résection R0, et un plus grand recul sur le suivi évolutif de ces patients sont nécessaires.

Surveillance endoscopique

Surveillance d'une petite GIST non réséquée

Des études récentes ont montré la fréquence élevée de GIST non détectables cliniquement, millimétriques (4 mm de diamètre en moyenne) de l'estomac proximal chez l'adulte après 50 ans. Ces « micro-GIST » gastriques ne sont pas évolutives dans la majorité des cas et pourraient même régresser [4]. La mutation de KIT est un phénomène précoce, mais d'autres anomalies seraient responsables de l'évolutivité ou non de ces micro-GIST. La vitesse de croissance des GIST gastriques centimétriques est mal connue, et probablement hétérogène. On sait que le risque d'évolution maligne des GIST gastriques non réséquées semble très faible ou nul quand elles mesurent moins de 2 cm de diamètre [6]. Ce n'est pas le cas pour les GIST extragastriques, dont le potentiel évolutif est plus important. La vitesse de croissance est à priori un reflet de l'index mitotique, et donc corrélée au risque évolutif de la tumeur. **La littérature endoscopique sur le suivi et l'évolutivité des GIST et des TSM gastriques en**

Tableau III. Sélection de séries récentes de résection endoscopique de tumeurs sous muqueuses (TSM) gastriques de la musculature incluant des GIST [17, 18]

Réf.	Technique	Nombre Type	Diamètre (mm) (médiane-extrêmes ou écarts types)	Résection en bloc R0	Complications	Suivi médian Récidives
Zhang 2013	Dissection sous-muqueuse	18 tumeurs de la musculature dont 14 GIST	26 (10-35)	17/18 (94 %)	2 perforations (11 %) : traitement endoscopique	12 mois pas de récurrence
Chun 2013	Dissection sous-muqueuse	35 tumeurs de la musculature dont 10 GIST et 21 léiomyomes	18 (0,8-40)	26/35 (74 %) (GIST 60 %)	2 perforations (6 %) : traitement chirurgical	Non précisés
Guo 2015	"Endoscopic full thickness resection"	23 tumeurs de la musculature (19 GIST et 4 léiomyomes)	12 mm (6-20)	23/23 (100 %)	Pas de complication sévère 2 péritonites localisées (9 %) traitées par antibiotiques	3 mois Pas de récurrence
Shi 2013	"Endoscopic full thickness resection"	20 tumeurs de la musculature	15 +/- 7 mm	20/20 (100 %)	Pas de complication sévère Fièvre (25 %)	3 mois Pas de récurrence
Zhou 2011	"Endoscopic full thickness resection"	26 tumeurs de la musculature (dont 16 GIST et 6 léiomyomes)	28 mm (12-45)	26/26 (100 %)	Pas de complication sévère	8 mois Pas de récurrence
Dong 2014	"Endoscopic full thickness resection"	10 GIST	1,65 +/- 6 mm	10/10 (100 %)	1 abcès péritoneal	12 mois Pas de récurrence
Joo 2015	Dissections sous muqueuse (80 %) Autres techniques (20 %)	89 GIST (série sur 9 ans)	23 mm +/- 12 mm	26 % (résections R1 72 %)	Microperforation 5 Macroperforation 4 Hémorragie 2	46 mois Récidives 2/98 (2 %)

général reste assez floue et limitée, avec des niveaux de preuve très insuffisants. La plupart des anciennes séries de suivi endoscopique de TSM non réséquées incluaient différents types de tumeurs d'histologie souvent inconnue. Les séries récentes apportent des informations parfois divergentes. Dans une série de 28 patients ayant une tumeur de la musculature gastrique (donc principalement des GIST), surveillés en moyenne 53 mois, aucun n'a eu de complication ou d'augmentation de taille de la tumeur de plus de 5 mm [19]. Dans une autre série de 18 patients avec une petite GIST gastrique (< 20 mm), les tumeurs avaient tendance à augmenter lentement de taille. Avec un suivi médian de 62 mois, la taille médiane passait de 11,5 +/- 8 mm à 22,5 +/- 4 mm [20]. **Des séries plus importantes et bien documentées sont nécessaires pour mieux évaluer l'évolution spontanée des petites GIST gastriques.**

Même en l'absence d'étude prospective, une surveillance endoscopique peut être une alternative licite à la résection chirurgicale pour les GIST de l'estomac de moins de 2 cm de diamètre pour les experts français et européens [3, 4]. Aux États-Unis, la taille limite recommandée pour une

éventuelle surveillance varie de 2 à 3 cm selon que les recommandations aient été émises par les sociétés d'oncologie ou de gastro-entérologie [5]. Cette attitude est une fois encore à discuter au cas par cas. Un algorithme schématique proposé par des experts français est indiqué sur la Figure 1. **Il faut tenir compte de l'existence éventuelle de symptômes (exceptionnels à cette taille), du terrain (âge, comorbidités...), de l'aspect écho-endoscopique suspect ou non, et de la localisation de la lésion dans l'estomac rendant simple ou non sa résection. Dans tous les cas, une information du patient et une discussion avec lui sont nécessaires.** Il faut bien garder en tête que le diagnostic de GIST est souvent dans ces cas seulement présomptif sur les seuls critères écho-endoscopiques, car la ponction sous EE est, comme nous l'avons vu, moins rentable pour des TSM gastriques de moins de 2 cm. Chez ces patients, la place du traitement endoscopique devra être mieux définie à l'avenir.

En pratique donc, le problème du choix entre résection et surveillance se pose essentiellement pour les GIST réunissant 3 critères : 1) localisation gastrique 2) lésion asymptomatique 3) de diamètre < 2 cm (3 cm pour certains

auteurs américains, taille limite qui nous semble trop élevée).

Si une surveillance endoscopique est décidée, l'EE, qui permet un examen de toute la paroi du tube digestif, est plus adaptée que l'endoscopie classique. Aucun schéma de surveillance n'est validé pour ces GIST gastriques. Mais pour un panel d'experts français, une EE par exemple à 6 mois ou 1 an, puis annuelle jusqu'à 2 ans ou 3 ans, puis tous les 2 ans semble raisonnable [3]. Ce schéma est bien sûr à adapter au contexte clinique. La compliance à un tel programme de surveillance est mal connue. Dans 2 séries américaines, non forcément transposables en France, plus de la moitié des patients étaient perdus de vue à 1 an [21].

Surveillance après exérèse

Les GIST gastriques de moins de 2 cm ont généralement un index mitotique faible (< ou = 5 mitoses/5 mm²) et un risque de récurrence probablement nul après exérèse chirurgicale R0. Elles ne justifient donc pas d'une surveillance particulière. Pour les GIST gastriques à risque de récurrence faible (2 à 5 cm, index mitotique faible), il est préconisé un examen clinique et un scanner spiralé

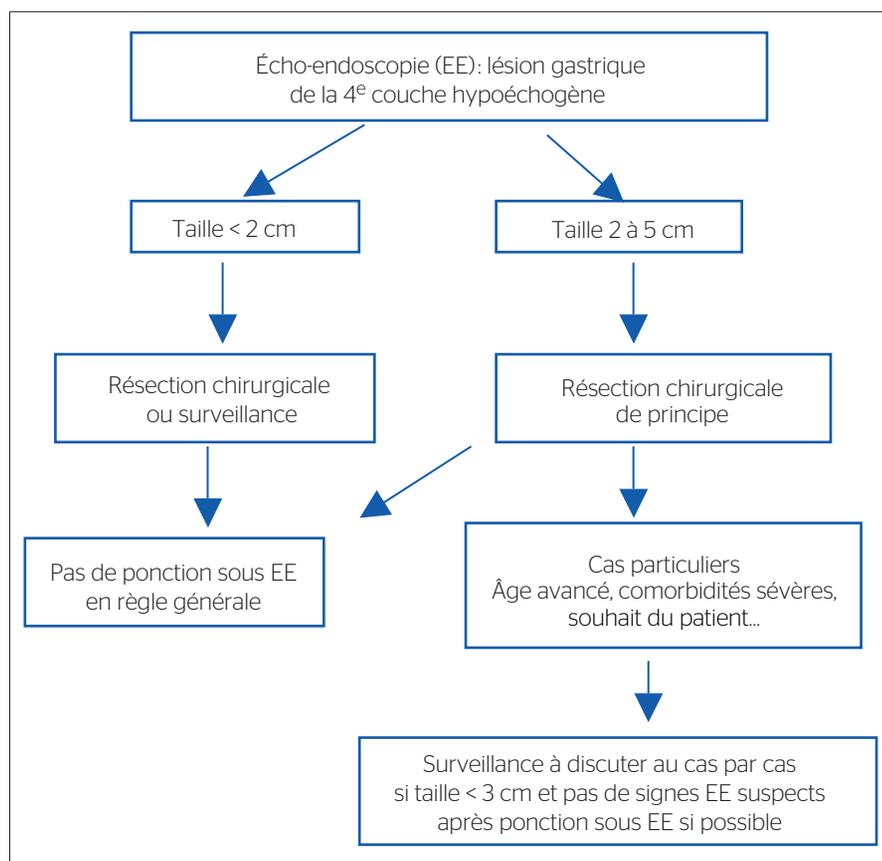


Figure 1. Prise en charge schématique proposée en cas de suspicion de GIST gastrique localisée de diamètre < à 5 cm [6]

abdomino-pelvien ou un IRM abdominale à 6 mois, puis annuels jusqu'à 5 ans (*avis d'experts*). Pour les GIST gastriques à risque intermédiaire de récurrence (2 à 5 cm, index mitotique > 5 mitoses/5mm²) le même bilan est proposé mais tous les 6 mois jusqu'à 5 ans puis annuel (*avis d'experts*) [3].

En cas de résection endoscopique, il est important de contrôler la zone de résection car la marge en profondeur peut être limitée ou nulle (résection R1 en particulier avec des techniques ne réalisant pas de résection transmurale), mais aucun protocole n'est actuellement validé.

Perspectives

On sait que la majorité des GIST gastriques de petite taille ont un risque évolutif faible après exérèse complète. Leur potentiel évolutif en l'absence de résection reste mal connu, et leur suivi endoscopique à long terme n'est pas toujours aisé. Le facteur pronostique le plus important du risque évolutif est l'activité mitotique, et ce paramètre n'est évaluable actuellement que sur une pièce de résection, pas sur la

ponction-biopsie et donc ne peut être intégré à la démarche thérapeutique initiale. La détermination d'autres facteurs pronostiques est donc souhaitable. La recherche de mutation du gène KIT à partir de matériel prélevé sur des petites GIST gastriques pourrait être une aide à la prise en charge. Par exemple, les mutations de l'exon 11 du gène *KIT* sont les plus fréquentes, de différentes natures (délétions, faux-sens, duplications) et dont le type a un impact sur le pronostic qui reste à mieux préciser. Les mutations du gène codant le récepteur alpha du *Platelet Derived Growth Factor* (*PDGFRA*) sont assez fréquentes dans les GIST gastriques (20 %), et confèrent à la tumeur une faible évolutivité. L'étude des profils d'expression génique est aussi une piste intéressante. À terme, l'identification de marqueurs d'agressivité via les biopsies devrait permettre d'orienter les indications de surveillance ou de résection des petites GIST selon leur profil.

La ponction sous EE reste la méthode recommandée quand la biopsie d'une GIST localisée a été décidée. La technique et l'expérience de l'opérateur sont importantes pour avoir suffisam-

ment de matériel analysable, ainsi que la gestion des micro-prélèvements afin d'obtenir une analyse immunohistochimique voire des analyses de biologie moléculaire. De nouvelles technologies apparaissent qui devraient permettre de mieux différencier une GIST des autres TSM, et de mieux estimer leur risque évolutif (EE de contraste, logiciels d'analyses d'images...).

La réalisation d'études prospectives est une nécessité pour mieux préciser la place de l'endoscopie dans le diagnostic et la prise en charge des petites GIST, ainsi que leur histoire naturelle. Même si on dispose désormais grâce à la coelioscopie d'un moyen simple pour l'exérèse des GIST, il est probable que les techniques de résection endoscopique, comme l'*endoscopic full-thickness resection*, prennent une place croissante dans le futur.

Références

1. Landi B, Palazzo L. Tumeurs sous muqueuses de l'estomac. In: Écho-endoscopie digestive. L. Palazzo et le club francophone d'écho-endoscopie digestive. Paris: Springer ed, 2011;125-46.
2. Landi B, Palazzo L. The role of endosonography in submucosal tumors. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2009;23:679-701.
3. Tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST). Thésaurus National de Cancérologie Digestive, 2015. Disponible sur le site: www.snfge.asso.fr.
4. Casali PG, Blay JY. Gastrointestinal stromal tumors: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2012;23(Suppl7):vii49-55.
5. Sepe PS, Brugge WR. A guide for the diagnosis and management of gastrointestinal stromal cell tumors. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2009;6:363-71.
6. Landi B, Bouché O, Guimbaud R, Chayvialle JA. Gastrointestinal stromal tumors (GIST) < 5 cm in size: review of the literature and expert propositions for clinical management. *Gastroenterol Clin Biol* 2010;34:120-33.
7. Hwang JH, Rulyak SD, Kimmey MB. American Gastroenterological Association Institute technical review on the management of gastric subepithelial masses. *Gastroenterology* 2006;130:2217-28.
8. Eckardt AJ, Jenssen C. Current endoscopic ultrasound-guided approach to incidental subepithelial lesions: optimal or optional? *Ann Gastroenterol* 2015;28:160-72.
9. Polkowski M, Butruk E. Submucosal lesions. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2005;15: 33-55.
10. Hunt GC, Rader, Faigel DO. A comparison of EUS features between CD-117 positive GI stromal tumors and CD-117 negative GI

spindle cell tumors. *Gastrointest Endosc* 2003;57:469-74.

11. Kannengiesser K, Mahlke R, Petersen F, Peters A, Ross M, Kucharzik T, *et al*. Contrast-enhanced harmonic endoscopic ultrasound is able to discriminate benign submucosal lesions from gastrointestinal stromal tumors. *Scand J Gastroenterol* 2012;47:1515-20.
12. Palazzo L, Landi B, Cellier C, Cuillerier E, Roseau G, Barbier JP. Endosonographic features predictive of benign and malignant gastrointestinal stromal cell tumours. *Gut* 2000;46:88-92.
13. Mekky MA, Yamao K, Sawaki A, Mizuno N, Hara K, Nafeh MA, *et al*. Diagnostic utility of EUS-guided FNA in patients with gastric submucosal tumors. *Gastrointest Endosc* 2010;71:913-9.
14. Polkowski M, Gerke W, Jarosz D, *et al*. Diagnostic yield and safety of endoscopic ultrasound-guided trucut biopsy in patients with gastric submucosal tumors: a prospective study. *Endoscopy* 2009;41:329-34.
15. Fernández-Esparrach G, Sendino O, Solé M, Pellisé M, Colomo L, Pardo A, *et al*. Endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration and trucut biopsy in the diagnosis of gastric stromal tumors: a randomized crossover study. *Endoscopy* 2010;42:292-9.
16. Chun SY, Kim KO, Park DS, Lee IJ, Park JW, Moon SH, *et al*. Endoscopic submucosal dissection as a treatment for gastric subepithelial tumors that originate from the muscularis propria layer: a preliminary analysis of appropriate indications. *Surg Endosc* 2013;27:3271-9.
17. Joo MK, Park JJ, Kim H, Koh JS, Lee BJ, Chun HJ, *et al*. Endoscopic versus surgical resection of GI stromal tumors in the upper GI tract. *Gastrointest Endosc* 2015;31:1-9 [Epub ahead of print].
18. Guo J, Liu Z, Sun S, Liu X, Wang S, Ge N, *et al*. Endoscopic full-thickness resection with defect closure using an over-the-scope clip for gastric subepithelial tumors originating from the muscularis propria. *Surg Endosc* 2015;29:3356-62.
19. Yegin EG, Kani T, Banzragch M, Kalayci C, Bicakci E, Duman DG. Survival in patients with hypoechoic muscularis propria lesions suggestive of gastrointestinal stromal tumors in gastric wall. *Acta Gastroenterol Belg* 2015;78:12-7.
20. Sekine M, Imaoka H, Mizuno N, Hara K, Hijioka S, Niwa Y, *et al*. Clinical course of gastrointestinal stromal tumor diagnosed by endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration. *Dig Endosc* 2015;27:44-52.
21. Kushnir VM, Keswani RN, Hollander TG, Kohlmeier C, Mullady DK, Azar RR, *et al*. Compliance with surveillance recommendations for foregut subepithelial tumors is poor: results of a prospective multicenter study. *Gastrointest Endosc* 2015;81:1378-84.

LES CINQ POINTS FORTS

Le terme de « petite GIST » devrait être réservé aux GIST de diamètre < 2 cm (avis d'experts)

Le diagnostic de petite GIST gastrique est généralement dans un premier temps présomptif, basé sur l'endoscopie et l'écho-endoscopie

La ponction sous écho-endoscopie est surtout rentable pour les GIST de taille > 2 cm

La résection chirurgicale complète (R0) reste le traitement standard potentiellement curatif des GIST localisées. La résection endoscopique de GIST gastriques de petite taille est réalisable, mais n'est pas encore un standard thérapeutique en France

Le choix entre résection et surveillance concerne les GIST réunissant ces 3 critères : 1) localisation gastrique, 2) lésion asymptomatique, 3) de diamètre < 2 cm

Questions à choix unique

Question 1

Pour les experts européens, le terme de petite GIST gastrique devrait être réservé aux tumeurs de diamètre maximal

- A. 1 cm
- B. 2 cm
- C. 3 cm
- D. 4 cm
- E. 5 cm

Question 2

Concernant les petites GIST gastriques

- A. Les petites GIST gastriques sont métastatiques d'emblée dans environ 20% des cas
- B. Les léiomyomes sont aussi fréquents que les GIST dans l'estomac
- C. L'aspect écho-endoscopique permet un diagnostic de certitude
- D. Les biopsies endoscopiques profondes permettent le diagnostic dans 50% des cas
- E. La ponction sous écho-endoscopie est surtout rentable pour les GIST de taille > 2 cm

Question 3

Concernant le traitement des petites GIST gastriques

- A. La résection chirurgicale doit être systématique
- B. La résection endoscopique est formellement contre-indiquée
- C. La dissection sous-muqueuse est la technique de choix pour le diagnostic et le traitement des GIST gastriques
- D. La surveillance est une alternative possible pour les GIST gastriques de taille < 2 cm
- E. La ponction sous-écho-endoscopie est systématique avant toute décision thérapeutique