

**TUMEURS RECTALES NON GLANDULAIRES, JUSQU'À OÙ ALLER
DANS LE TRAITEMENT ?**

Laurent PALAZZO

30, rue d'Astorg – 75008 - PARIS

Tumeurs carcinoïdes du rectum

Introduction

Les tumeurs carcinoïdes rectales (TCR) sont rares, elles représentent 0,7 % à 1,3 % des tumeurs rectales (1, 2). La localisation rectale est la deuxième par ordre de fréquence (27,4 %) parmi les tumeurs carcinoïdes gastro-intestinales après l'iléon (3). Le sexe ratio est de 1 et l'âge moyen de survenue est le début de la 6^{ème} décennie (3, 4). Aux USA, elles sont 3 à 4 fois plus fréquemment observées chez les afro-américains que dans le reste de la population. Elles sont cinq fois plus fréquentes chez les asiatiques que chez les non asiatiques (3, 4). Les TCR sont dans plus de la moitié des cas asymptomatiques, découvertes fortuitement au toucher rectal, ou lors d'un examen endoscopique (3, 4). Le syndrome carcinoïde est exceptionnel. L'association à un autre cancer (3-5) n'est pas rare (retrouvée dans 15 % des cas), aux premiers rangs desquels le cancer colo rectal, le cancer de l'intestin grêle, le cancer bronchique, le cancer prostatique et le cancer de l'estomac. Contrairement à d'autres localisations gastro-intestinales et notamment le côlon ou l'iléon, les métastases sont peu fréquentes (4 % à 18 % selon les registres) (3, 4). De ce fait, le taux de survie global à 5 ans est compris entre 85 % et 90 %, 82 % en cas d'atteinte localisée, 50 % en cas d'extension loco régionale et 18 % en cas de métastases à distance (3, 4). Le traitement consiste en une exérèse locale en cas de tumeur de bon pronostic, en une exérèse carcinologique en cas de tumeur de mauvais pronostic et en un traitement oncologique et/ou chirurgical palliatif en cas de tumeur métastatique.

Observation

Madame F, 56 ans, sans antécédent personnel notable mais ayant un antécédent familial au 1^{er} degré de cancer colo-rectal, a bénéficié d'une coloscopie de dépistage au cours de laquelle a été effectuée l'ablation d'un polype avancé du colon gauche et quatre biopsies sur une formation sessile, centimétrique, jaunâtre, non ulcérée, siégeant dans le bas rectum. Cette surélévation de la muqueuse évoquait un lipome mais n'était pas molle sous la pince. L'étude histologique objectivait au niveau de deux de ces quatre biopsies, une prolifération tumorale développée dans la profondeur de la muqueuse, correspondant à une tumeur endocrine bien différenciée, sans atypie cellulaire, ni mitose ni nécrose. Le diagnostic de tumeur carcinoïde rectale était affirmé par la positivité de l'étude immunohistochimique réalisée à l'aide d'un anticorps anti-chromogranine A.

Question 1 : Parmi les examens complémentaires suivants, lequel vous paraît indispensable à la prise en charge ultérieure de cette tumeur carcinoïde rectale ?

1. Relecture des lames avec complément histopathologique

2. TDM abdomino-pelvien et/ou IRM abdomino-pelvienne
3. Scintigraphie des récepteurs de la somatostatine (SRS)
4. TEP Scanner
5. Echographie endo-rectale (EER)

Réponse : 5.

La prise en charge d'une TCR dépend de la catégorie dans laquelle elle se situe selon la classification des tumeurs endocrines digestives dérivée de la classification des tumeurs endocrines de l'OMS (6). Cette classification (tableau 1) basée sur des critères cytologiques et histologiques permet d'évaluer le risque de métastase (ganglionnaire régionale ou viscérale à distance) et donc le type d'exérèse (locale ou au contraire loco régionale) qui doit être proposé. Deux critères qui ont une traduction morphologique accessible à l'échographie endo-rectale (EER) sont particulièrement bien corrélés au risque d'extension métastatique (4). Il s'agit de la taille (≤ 1 cm, entre 1 et 2 cm, >2 cm) et de l'extension en profondeur dans la paroi rectale (limitée à la sous muqueuse, atteignant la musculuse). Dans 80 % des cas de TCR, le diamètre est ≤ 1 cm et le taux de métastase est de 2 % à 5 %. Dans 10 % des cas, le diamètre est compris entre 1 et 2 cm et le taux de métastase est compris entre 10 % et 20 %. Dans 10 % des cas, le diamètre est > 2 cm et le taux de métastase est de 70 % (3, 4, 7). En cas de diamètre ≤ 1 cm et d'une extension en profondeur limitée à la sous muqueuse, le taux de métastase est de 2 % (7, 8). En cas d'atteinte de la musculuse, le taux de métastase est de 50 %. La taille mesurée en EER et le respect ou au contraire l'envahissement de la musculuse évalué en EER sont parfaitement corrélés à la réalité histologique (9- 11). Chez cette patiente, l'EER objective une petite tuméfaction hypo échogène de 9 mm de plus grand axe, de 3,5 mm d'épaisseur, située au niveau de la face droite du bas rectum, 3 cm au dessus du plan du releveur de l'anus, enchâssée dans la sous muqueuse qui n'est pas franchie. Aucun ganglion n'est observé dans le méso rectum.

Question 2 : Quel traitement doit être proposé à cette patiente ?

1. Exérèse à l'anse diathermique (\pm injection sous muqueuse)
2. Exérèse endoscopique par aspiration section dans un capuchon transparent (\pm ligature élastique)
3. Exérèse chirurgicale trans anale classique
4. Exérèse trans anale par endo micro chirurgie
5. Résection antérieure du rectum

Réponse : 2.

Chez cette patiente, il s'agit d'une TCR qui possède l'ensemble des critères (l'absence d'angio invasion et l'index de prolifération Ki67 < 2 % seront vérifiés sur la pièce d'exérèse) d'une tumeur endocrine bien différenciée bénigne. Cette situation est retrouvée dans 80 % des cas de TCR (4, 8). Le

traitement recommandé dans cette situation est l'exérèse locale complète avec marges latérales et en profondeur saines (4, 12). Les techniques chirurgicales d'exérèse locale trans anales (qu'il s'agisse de l'exérèse classique ou par endo micro chirurgie) sont parfaitement efficaces dans cette localisation du bas rectum (13, 14) mais paraissent disproportionnées depuis l'avènement de l'exérèse endoscopique. Celle-ci ne doit plus être une exérèse à l'anse diathermique classique (qu'il y ait ou non un soulèvement par injection sous muqueuse de sérum physiologique) car le taux d'exérèse incomplète varie de 45 % à 65 % avec cette technique classique (15- 17). Il convient d'utiliser la technique d'aspiration section dans un capuchon transparent après marquage des limites périphériques et injection sous muqueuse (16) ou mieux sa variante qui utilise un ligateur de varice œsophagienne (17-19). Le taux d'exérèse complète est alors proche de 100 %. La limite de cette technique est qu'elle ne peut être proposée qu'en cas de TCR située au dessous de la ligne de réflexion du cul de sac de Douglas, c'est-à-dire au niveau des 5 derniers centimètres du rectum, en raison du risque de perforation qui n'est pas nul pour les tumeurs situées plus haut dans le rectum. Dans cette situation, l'alternative est alors l'utilisation d'un coloscope à double canal opérateur qui permet de soulever la tumeur en s'aidant d'une pince à biopsie glissée dans l'un des deux canaux opérateurs après avoir au préalable glissé l'anse diathermique autour de la tumeur par le deuxième canal opérateur (9).

Quel traitement pour les tumeurs de plus de 10 mm de diamètre ?

- En cas de tumeur de plus de 2 cm de diamètre (situation observée dans 10 % des cas), le risque de métastase est très élevé. Le bilan d'extension et le traitement doivent être celui d'un cancer avancé du rectum. Le bilan d'extension doit comporter outre la TDM abdomino pelvienne ou l'IRM abdomino pelvienne. la SRS dont la sensibilité est très élevée (> 80 à 90 %) pour le diagnostic de métastase ganglionnaire ou à distance (4, 20). En l'absence de métastase à distance une résection antérieure du rectum avec exérèse totale du méso rectum et marge de 2 cm au dessous de la tumeur est le traitement de référence (21). Ceci peut conduire à l'amputation abdomino périnéale en cas de tumeur occupant le très bas rectum (21). L'exérèse rectale est aussi le traitement à proposer (21) quelle que soit la taille de la tumeur en cas d'extension en profondeur à la musculuse (ce qui souligne l'importance de l'EER quelque soit la taille de la tumeur) ou en cas d'extension ganglionnaire (prouvée par biopsie écho endoscopiquement guidée ou par scintigraphie des récepteurs de la somatostatine).
- En cas de tumeur dont le diamètre est compris entre 1 et 2 cm (situation observée dans 10 % des cas), le risque de métastase est indiscutable mais reste modéré. Il est clairement corrélé à l'existence ou non d'une extension en profondeur à la musculuse. Si il n'y a pas d'envahissement de la musculuse à l'EER, une exérèse chirurgicale locale large par voie trans anale (ou bien par voie postérieure de Kraske en cas de localisation postérieure) peut être proposée après avoir vérifié

par EER, IRM et scintigraphie des récepteurs de la somatostatine l'absence d'extension ganglionnaire (22).

- En cas de tumeur de plus de 2 cm avec métastases hépatiques et ganglionnaires, la prise en charge est comparable à celle des cancers du rectum avec extension comparable. Une exérèse locale élargie ou une résection antérieure du rectum peuvent être proposées pour réduire ou prévenir les symptômes qui sont le plus souvent invalidant (saignement, ténésme, douleurs). Une chimiothérapie (4) et/ou des traitements ciblés modernes peuvent être utilisés.

En résumé

Les tumeurs carcinoïdes du rectum ne sont pas exceptionnelles, elles sont le plus souvent de découverte fortuite, de petite taille et localisées au bas rectum. L'échographie endo rectale pour apprécier la taille et l'extension en profondeur est l'examen clef de la prise en charge des tumeurs de moins de 2 cm qui représentent 90 % des TCR. L'exérèse locale est suffisante (si elle est complète) dans 80 à 90 % des cas. Elle peut être endoscopique dans 70 à 80 % des cas mais doit faire appel à une technique d'aspiration ou à l'utilisation d'un coloscope à double canal opérateur. Elle doit être chirurgicale dans 20 à 30 % des cas.

Tumeurs stromales du rectum

Introduction

Les tumeurs stromales du tube digestif sont des tumeurs mésoenchymateuses d'identification récente caractérisées par une mutation du gène c-kit (23-28). La protéine c-kit est un récepteur transmembranaire, ayant une activité tyrosine-kinase, dont le ligand est un facteur de croissance. Dans les cellules exprimant le gène c-kit muté, l'activation spontanée non régulée de la protéine est responsable d'une cascade d'évènements impliqués dans la prolifération cellulaire aboutissant à l'apparition d'une tumeur. L'agressivité des tumeurs stromales est caractérisée par l'existence de métastase viscérale et/ou la survenue d'une récurrence locale après exérèse chirurgicale. Elle est bien corrélée à une classification en quatre catégories (29), allant du très faible risque au risque élevé, basée sur deux facteurs pronostiques assez facilement identifiables à savoir la taille et l'index mitotique (table 2). Les tumeurs stromales du rectum (TSR) sont rares puisqu'elles ne représentent que 5 % des tumeurs stromales du tube digestif (30). Elles sont particulièrement agressives puisque la majorité d'entre elles appartient au groupe des tumeurs stromales de risque élevé rejoignant ainsi le groupe des tumeurs stromales intestinales à l'opposé des tumeurs stromales de l'estomac où la majorité appartient au groupe des tumeurs stromales de faible risque (31). C'est la raison pour laquelle a été individualisée une évaluation histologique du potentiel de malignité (31) qui classifie les tumeurs stromales du tube digestif en trois catégories de risque allant du groupe des tumeurs probablement bénignes au groupe des tumeurs malignes en passant par le groupe des tumeurs de potentiel incertain. Cette classification est également basée sur la taille et l'index mitotique, mais elle introduit en plus une distinction entre les tumeurs de siège gastrique et les tumeurs de siège intestinal qui inclut les tumeurs stromales du rectum (tableau 3). Les TSR concernent plus souvent l'homme (sex ratio H / F : 2.3) de 60 ans d'âge moyen (32). Depuis la découverte d'une molécule efficace, l'imatinib, inhibiteur de la tyrosine-kinase, le pronostic et la prise en charge des tumeurs inextirpables ou métastatiques et celui des récurrences ont été grandement améliorés.

Observation

Un homme de 32 ans consulte pour un problème apparemment hémorroïdaire, fait de saignements après chaque selle associés à une pesanteur anale évoluant depuis quelques mois. Le toucher rectal met en évidence une masse rétro rectale ferme, bien limitée, peu mobile, mesurant environ 3 cm de diamètre. L'examen proctologique avec anoscopie et rectoscopie confirme l'existence d'une voussure de la face postérieure du bas rectum sus anal, recouverte d'une muqueuse normale. La coloscopie ne montre rien de plus.

Question 1 : Quels examens proposez-vous ?

1. TDM abdomino-pelvienne
2. IRM abdomino-pelvienne
3. Echographie endo-rectale ± biopsie
4. TEP Scan
5. Biopsie chirurgicale

Réponse : 2,3.

Ce jeune patient présente une tuméfaction de la région ano rectale postérieure, recouverte d'une muqueuse normale, bombant discrètement dans la lumière rectale. Ceci peut correspondre à de nombreux diagnostics, notamment celui de tumeur mésoenchymateuse de la paroi rectale, mais également celui de tumeur rétrorectale ou de malformation d'origine embryologique. A ce stade, il convient donc :

1. de documenter la nature tissulaire ou liquidienne de cette tuméfaction,
2. de préciser son siège exact, c'est-à-dire, son origine rectale ou son origine rétro rectale comprimant la face postérieure du rectum,
3. d'évaluer sa taille, et ses rapports avec les structures de voisinage et notamment l'appareil sphinctérien, les organes pelviens et le plan osseux.

Pour répondre à ces objectifs, l'IRM (33) apparaît supérieure à la TDM. Cependant, l'IRM à elle seule, n'est pas suffisante pour affirmer la nature histologique de la tuméfaction. C'est la raison pour laquelle elle doit être couplée à l'échographie endo-rectale, examen de référence pour préciser les rapports entre la tuméfaction et la paroi rectale, très performant pour caractériser ses rapports avec l'appareil sphinctérien et qui permet, s'il en était besoin, de réaliser un prélèvement écho-endoscopiquement guidé, pour affiner, sans risque de dissémination, le diagnostic de nature de la lésion (34-36). Chez ce jeune patient, l'IRM objective une masse d'allure tumorale, solide, de 3,5 cm de hauteur et de 4 cm de diamètre transversal développée dans la paroi rectale dont les caractéristiques évoquent une tumeur mésoenchymateuse (33). L'extension locale vers le releveur de l'anus apparaît vraisemblable. Aucun ganglion n'est visualisé dans le mésorectum, il n'y a pas de métastase hépatique. L'EER confirme ces données. La tumeur est hypoéchogène, hétérogène avec plusieurs petites images liquidiennes de plus de 5 mm de diamètre. Ses limites périphériques sont irrégulières, il existe un envahissement du releveur de l'anus et de la partie haute du sphincter interne. Il n'y a pas de ganglion dans le méso rectum. L'aspect observé est hautement évocateur d'une tumeur stromale agressive (35). La biopsie écho-endoscopiquement guidée effectuée à l'aide d'une aiguille de 19 Gauge démontre l'existence d'une prolifération de cellules fusiformes, avec forte expression du CD 117 (c-kit +) et du CD 34, présence de mitoses et d'atypies cellulaires. Ce jeune patient présente donc

une tumeur stromale du très bas rectum qui appartient au minimum au groupe des TSR de potentiel incertain de malignité (31) puisqu'il s'agit d'une tumeur stromale intestinale dont le diamètre est compris entre 2 et 5 cm. Bien que l'index mitotique ne puisse pas être évalué par ce type de prélèvement à l'aiguille fine, la présence de mitoses et d'atypies cellulaires suggère un index élevé, ce d'autant que l'IRM et l'EER qualifient cette TSR de tumeur localement avancée.

Question 2 : Quelle option thérapeutique proposez vous ?

1. Enucléation
2. Exérèse locale
3. Résection antérieure du rectum
4. Amputation abdomino-périnéale
5. Traitement néo adjuvant par imatinib suivi d'une exérèse locale en cas de bonne réponse

Réponse : 5

La chirurgie est le traitement de référence des tumeurs stromales digestives (38-40). L'exérèse doit impérativement être réalisée en monobloc R0, sans perforation per-opératoire, avec une marge raisonnable d'au moins 1 cm (41). Le curage ganglionnaire n'est pas obligatoire, car les métastases ganglionnaires sont rares, moins de 10 %, et le risque de récurrence ganglionnaire très faible, moins de 5 % (40). L'enucléation doit être bannie car grevée d'un risque de récurrence rédhibitoire (40-42). L'exérèse locale avec marge de sécurité, qui est un traitement admis dans les tumeurs stromales gastriques de moins de 5 cm, doit être évitée dans les TSR de plus de 2 cm en raison du taux élevé de récurrence locale observé (42, 43). Dans le cas de cet homme jeune ayant une TSR localement avancée possiblement maligne du très bas rectum, l'exérèse chirurgicale R0 qu'il faudrait proposer devrait être une amputation abdomino-périnéale. L'alternative à ce traitement mutilant est l'utilisation de l'imatinib en néo adjuvant suivie d'une exérèse locale R0 en cas de bonne réponse. Cette stratégie thérapeutique doit faire l'objet de la décision d'une réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP), car elle est en cours d'évaluation (41, 44). Cette chirurgie doit être effectuée lorsque la réponse est maximale, c'est à dire, après 6 à 12 mois de traitement par imatinib (44). Les critères d'évaluation de la réponse à l'imatinib reposent sur la TDM avec injection de produit de contraste et mesure de densité, effectuée en pré-thérapeutique puis tous les 3 mois (38, 41, 45). La tomographie par émission de positons utilisant le FluoroDesoxyGlucose (TEP au FDG) a montré une sensibilité élevée (46, 47) dans la détection de la réponse tumorale précoce (à J8) lors du traitement par imatinib. Bien qu'il ne s'agisse pas encore d'un standard de la prise en charge de ces tumeurs, les résultats très intéressants obtenus dans cette situation bien délicate militent pour son utilisation en complément de la TDM dans cette indication particulière (47).

C'est cette proposition thérapeutique qui a été retenue par la RCP. Le patient a reçu 400 mg/j d'Imatinib après une TDM et une TEP au FDG d'évaluation préthérapeutique. La réponse lors des

TEP au FDG à J 8 et J 28 et lors des TDM à 3 et 6 mois a été considérée comme très favorable, puisque la tumeur ne mesurait plus alors que 12 mm de diamètre. L'aspect d'envahissement de l'appareil sphinctérien retrouvé initialement en IRM et en EER avait disparu, et le patient a donc été opéré. Une exérèse locale R0 a pu être réalisée retrouvant un reliquat tumoral actif de 7 mm de diamètre sur la pièce d'exérèse. A 18 mois de suivi, il n'y avait ni métastase viscérale ni récurrence locale.

En résumé

Les tumeurs stromales du rectum sont le plus souvent des tumeurs de haut risque de malignité. Elles doivent bénéficier d'une exérèse large lorsqu'elles n'ont pas de métastase. Lorsqu'elles ne sont pas extirpables sans mutilation importante, la stratégie consistant à débiter la séquence thérapeutique par un traitement néoadjuvant par imatinib est recommandée, avec des résultats très encourageants qui doivent être confirmés par un essai contrôlé.

RÉFÉRENCES

1. Godwin JD, Carcinoïd tumors : an analysis of 2837 cases. *Cancer* 1975;36:560-69.
2. Caldarola VT, Jackman RJ, Moertel CG. Carcinoïd tumors of the rectum. *Am J Surg* 1964;107:844-49.
3. Modlin IM, Lye KD, Kidd M. A 5 decade analysis of 13715 carcinoïd tumors. *Cancer* 2003;97:934-59.
4. Modlin IM, Kidd M, Latich I, Zikusoka MN, Shapiro MD. Current status of gastrointestinal carcinoïds. *Gastroenterol* 200 ;128:1718-51.
5. Tichansky DS, Cagir B, Borrazzo E, Topham A, Palazzo J, Weaver EJ et AL. Risk of second cancers in patients with colorectal carcinoïds. *Dis Colon Rectum* 2002;45:91-7.
6. Solcia E, Klöppel G, Sobin LH. Endocrine tumors of the gastrointestinal tract. Histological typing of endocrine tumors. Berlin : Springer Verlag 2000:56-68.
7. Soga J. Early-stage carcinoïds of the gastrointestinal tract : an analysis of 1914 reported cases. *Cancer* 2005;103:1587-95.
8. Mani S, Modlin IM, Ballantyne G. Carcinoïds of the rectum. *J Am Coll Surg* 1994;179:231-48.
9. Kobayashi K, Katsumata T, Yoshizawa S, Sada M, Igarashi M, Saigenjik et al. Indications of endoscopic polypectomy for rectal carcinoïd tumors and clinical usefulness of endoscopic ultrasonography. *Dis Colon Rectum* 2005;48:285-91.
10. Yoshukane H, Tsukamoto Y, Niwa Y. Carcinoïd tumors of the gastrointestinal tract : evaluation with endoscopic ultrasonography. *Gastrointest Endosc* 1993;39:375-83.
11. Fujishima H, Misawa T, Maruoka A. Rectal carcinoïd tumor : endoscopic ultrasonographic detection and endoscopic removal. *Eur J Radiol* 1993;16:198-200.
12. Moertel CG. An odyssey in the land of small tumors. *J Clin Oncol* 1987;5:1502-22.
13. Ishikawa K, Arita T, Shimoda K, Hagino Y, Shiraishi N, Kitano S. Usefulness of transanal endoscopic surgery for carcinoïd tumor in the upper and middle rectum. *Surg Endosc* 2005;19:1151-4.
14. Kinoshita T, Kanehira E, Omura K, Tomori T, Yamada H. Transanal endoscopic microsurgery in the treatment of rectal carcinoïd tumor. *Surg Endosc* 2007;21:970-4.
15. Matsui K, Iwase T, Kitagawa M. Small polypoïd appearing carcinoïd tumors of the rectum : clinicopathologic study of 16 cases and effectiveness of endoscopic treatment. *Am J Gastroenterol* 1993;88:1949-53.
16. Nagai T, Torishima R, Nakashima H, Ookawara H, Uchida A, Kai S et al. Saline-assisted endoscopic resection of rectal carcinoïds : Cap aspiration method versus simple snare resection. *Endoscopy* 2004;36:202-5.
17. Sakata H, Iwakiri R, Ootani A. A pilot randomized control study to evaluate endoscopic resection using a ligation device for rectal carcinoïd tumors. *World J Gastroenterol* 2006;12:4026-8.
18. Ono A, Fujii T, Saito Y. Endoscopic submucosal resection of rectal carcinoïd tumors with a ligation device. *Gastrointest Endosc* 2003;57:583-87.
19. Fu KI, Mashimo Y, Matsuda T, Saito Y. Is endoscopic ultrasonography necessary for depth evaluation of rectal carcinoïd tumors ? *Dis Colon Rectum* 2006;4 :1238-9.
20. Nikou GC, Lygidakis NJ, Toubanakis C, Pavlatos S, Tseleni-Balafouta S, Giannatou E, et al. Current diagnosis and treatment of gastrointestinal carcinoïds in a series of 101 patients : the significance of serum chromogranin-A, somatostatin receptor scintigraphy and somatostatin analogues. *Hepatogastroenterology* 2005;52:731-41.
21. Shirouzu K, Isomoto H, Kakegawa T, Morimatsu M. Treatment of rectal carcinoïd tumors. *Am J Surg* 1990;160:262-5.
22. Loftus JP, van Heerden JA. Surgical management of gastrointestinal carcinoïds. *Adv Surg* 1995;28:317-36.
23. Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors-definition, clinical, histological immunohistochemical, and molecular genetic features and differential diagnosis. *Virchows Arch* 2001;438:1-12.
24. Nishida T, Hirota S. Biological and clinical review of stromal tumors in the gastrointestinal tract. *Histol Histopathol* 2000;15:1292-301.

25. Berman J, O'Leary TJ. Gastrointestinal stromal tumor Workshop. *Hum Pathol* 2001;32:578-82.
26. Hirota S, Isozaki K, Moriyama Y, Hashimoto K, Nishida T, Ishiguro S, et al. Gain- of- function mutations of C-kit in human gastrointestinal stromal tumors. *Science* 1998;279:577-80.
27. Rubin BP, Singer S, Tsao C, Duensing A, Lux ML, Ruiz R, et al. Kit activation is ubiquitous feature of gastrointestinal stromal tumors. *Cancer Res* 2001;61:8118-21.
28. Corles CL, McGreevey L, Haley A, Town A, Heinrich MC. Kit mutations are common in incidental gastrointestinal stromal tumors 1cm or less in size. *Amer J Pathol* 2002;160:1567-72.
29. Fletcher CD, Berman JJ, Corles CL, Gorstein F, Lasota J, Longley BJ, et al. Diagnosis of gastrointestinal stromal tumors : Consensus approach. *Hum Pathol* 2002;33:459-65.
30. Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors : definition, occurrence, pathology, differential diagnosis and molecular genetics. *Pol J Pathol* 2003;54:3-24.
31. Miettinen M, El Rifai W, Sobin HL, Lasota J. Evaluation of malignancy and prognosis of gastrointestinal stromal tumors : a review. *Hum Pathol* 2002;7:705-12.
32. Miettinen M, Furlong M, Sarlomo-Rikala M, Burke A, Sobin LH, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors, intramural leiomyomas, and leiomyosarcomas in the rectum and anus : clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular genetic study of 144 cases. *Am J Surg Pathol* 2001;25:1121-33.
33. Levy AD, Remotti HE, Thompson WM, Sobin LH, Miettinen M. Anorectal gastrointestinal stromal tumors CT and MR imaging features with clinical and pathologic correlation. *AJR* 2003;180:1607-12.
34. Rosenfeld L, Larpent JL, Abergel A, Poincloux L, Monzy F, Crepeau T, et al. Actualisation de la prise en charge d'une tumeur stromale anorectale. *Gastroenterol Clin Biol* 2004;28:612.
35. Palazzo L, Landi B, Cellier C, Cuillierier E, Roseau G, Barbier JP. Endosonographic features predictive of benign and malignant gastrointestinal stromal tumours. *Gut* 2000;46:88-92.
36. Ando N, Goto H, Niwa Y, Hirooka Y, Ohmiya N, Nagasaka T, et al. The diagnosis of GI stromal tumors with EUS-guided fine needle aspiration with immunohistochemical analysis. *Gastrointest Endosc* 2002;55:37-43.
37. Sandrasegaran K, Rajesh A, Rushing DA, Rydberg J, Akisik FM, Henley JD. Gastrointestinal stromal tumors : CT and MRI findings. *Eur Radiol* 2005;15:1407-14.
38. Blay JY, Bonvalot S, Casali P, Choi H, Debieck-Ritcher M, Dei-Tos AP, et al. Consensus meeting for the management of gastrointestinal stromal tumors. *Ann Oncol* 2005;16:566-78.
39. Le Cesne A, Landi B, Bonvalot S, Monges G, Ray-Coquard I, Duffaud F, et al. Recommandations pour la prise en charge des tumeurs stromales gastro-intestinales. *Hepato-Gastro* 2005;5:377-9.
40. Rouquié D, Bonvalot S. Chirurgie des tumeurs stromales gastro-intestinales au stade localisé et métastatique. *Bull Cancer* 2006;93:S167-72.
41. Landi B, Lecomte T, Berger A, Cellier C. Traitement des tumeurs stromales digestives. *Gastroenterol Clin Biol* 2004;28:893-901.
42. Aparicio T, Boige V, Sabourin JC, Crenn P, Ducreux M, Le Cesne A, Bonvalot S. Prognostic factors after surgery of primary resectable gastrointestinal stromal tumours. *Eur J Surg Oncol* 2004;30:1098-1103.
43. Changchien CR, Wu MC, Tasi WS, Tang R, Schiang JM, Chen JS, et al. Evaluation of prognosis for malignant rectal gastrointestinal stromal tumor by clinical parameters and immunohistochemical staining. *Dis Colon Rectum* 2004;47:1922-9.
44. Bonvalot S, Eldweny H, Le Pechoux C, Vanel D, Terrier P, Cavalcanti A, et al. Impact of surgery on advanced gastrointestinal stromal tumors in the Imatinib era. *Ann Surg Oncol* 2006;13:1596-603.
45. Fayette J, Méeus P, Ray-Coquard I. Traitement médical des tumeurs stromales gastro-intestinales localisées et avancées : standards thérapeutiques en 2006. *Bull Cancer* 2006;93:S173-180.
46. Stroobants S, Goeminne J, Seegers M, Dimitrijevic S, Dupont P, Nuyts J, et al. 18 FDG-positron emission tomography for the early prediction of response in advanced soft tissue sarcoma treated by Imatinib mesylate . *Eur J Cancer* 2003;39:2012-20.
47. Alberini JL, Alnakaib M, Wartski M, Gontier E, Svitkovic F, Rixe O, Rougier P, et al. Place de l'imagerie par tomographie par émission de positons pour les tumeurs stromales gastro-intestinales. *Gastroenterol Clin Biol* 2007;31:585-93.

| | Tumeur endocrine bien différenciée bénigne | Tumeur endocrine bien différenciée de malignité incertaine | Carcinome endocrine bien différencié | Carcinome endocrine peu différencié |
|------------------------------|--|--|--------------------------------------|-------------------------------------|
| Différenciation histologique | bien différenciée | bien différenciée | bien différenciée | peu différenciée |
| Atypie cellulaire | aucune | rare cellules | modérée | importante |
| Nécrose | absente | possible limitée | possible, focale | habituelle |
| Angioinvasion | non | possible | possible | possible |
| Taille | rectum \leq 2cm | rectum $>$ 2cm | rectum $>$ 2cm | |

Tableau 1. Classification pronostique des tumeurs endocrines digestives d'après Solcia et al (6)

| | | | | |
|--|---------------------------|---------------------------|-------------------------------------|------------------------|
| Index mitotique (mitoses par 10 champs à fort grossissement) | ≤ 2 | ≤ 2 | habituellement > 2 entre 2 et 10 | habituellement >10 |
| Index de prolifération (Ki67) | $\leq 2\%$ | > 2% | habituellement > 2% et < 15% | habituellement >15% |
| Invasion locale | muqueuse/sous muqueuse | muqueuse/sous muqueuse | musculaire | musculaire |
| Métastases | absentes | absentes | possibles | possibles |

Tableau 2. Evaluation du risque évolutif après exérèse d'une tumeur stromale digestive (29).

| | Diamètre maximal | Index mitotique |
|----------------------|---------------------|---------------------|
| Très faible risque | < 2cm | < 5/50CFG |
| Faible risque | 2-5cm | < 5/50 CFG |
| Risque intermédiaire | < 5cm | 6-10/50 CFG |
| | 5-10cm | < 5/50 CFG |
| Risque élevé | > 5cm | > 5/50 CFG |
| | > 10cm | « Quel qu'il soit » |
| | « Quel qu'il soit » | > 10/50 CFG |

CFG : champs à fort grossissement

Tableau 3. Evaluation histologique du potentiel de malignité d'une tumeur stromale digestive (31).

| | | |
|----------------------|--------------------|---|
| Probablement bénigne | Tumeur gastrique | Diamètre maximal <5cm et Index mitotique <5/50 CFG |
| | Tumeur intestinale | Diamètre maximal <2cm et Index mitotique <5/50 CFG |
| Maligne | Tumeur gastrique | Diamètre maximal >10cm ou Index mitotique >5/50CFG |
| | Tumeur intestinale | Diamètre maximal >5cm ou Index mitotique >5/50 CFG |
| Potentiel incertain | Tumeur gastrique | Diamètre maximal 5-10cm et Index mitotique <5/50 CFG |
| | Tumeur intestinale | Diamètre maximal 2-5cm et Index mitotique <5/50 CFG |

CFG : champs à fort grossissement

