

Les Tumeurs Stromales Gastro-Intestinales du chien



ANNE GIRARD-LUC (1),
EDOUARD REYES-GOMES (1), JEAN-JACQUES FONTAINE (1),
MARIE LAGADIC (2) ET FLORENCE BERNEX (1,3)

(1) SERVICE D'EMBRYOLOGIE D'HISTOLOGIE ET D'ANATOMIE PATHOLOGIQUE
ECOLE NATIONALE VÉTÉRINAIRE D'ALFORT

(2) LABORATOIRE VÉTÉRINAIRE IDEXX ALFORT

(3) INRA UMR 955 ECOLE NATIONALE VÉTÉRINAIRE D'ALFORT



Académie Vétérinaire de France 05/03/09

GIST, *Gastro-Intestinal Stromal Tumors*



- **Tumeurs mésenchymateuses** de la paroi digestive
- Progrès majeurs en médecine humaine
 - dans la compréhension de la **pathogénie de ces tumeurs**
 - dans les **implications diagnostiques et thérapeutiques**
- Peu connues et **sous diagnostiquées en médecine vétérinaire**

Académie Vétérinaire de France 05/03/09

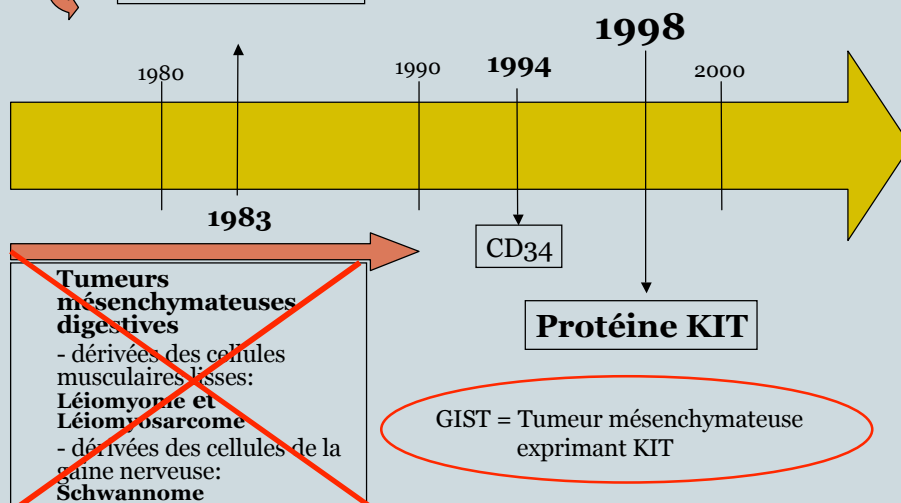
Historique et pathogénie des GIST

1. Historique
2. Pathogénie
3. Épidémiologie

IHC : Absence de certains marqueurs
(desmine, actine, pS100)

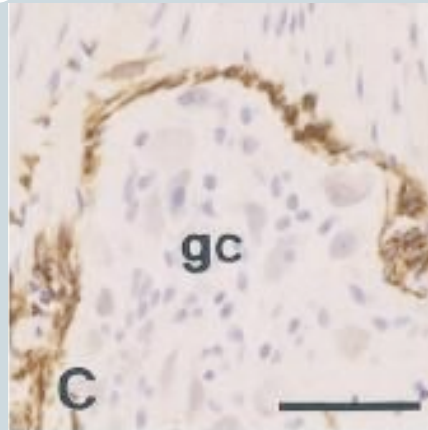


« Tumeur stromale »



Origine cellulaire des GIST: les ICC

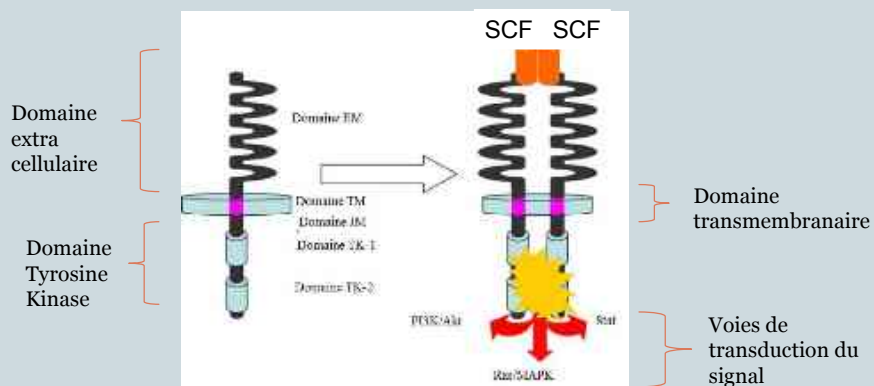
- Tumeurs dérivées des cellules interstitielles de Cajal (ICC)
 - ICC = cellules « pacemaker » du tube digestif
- Expression de KIT sur la membrane cellulaire
- Connexions en réseau entre
 - ICC et ICC
 - ICC et fibres musculaires lisses
 - ICC et neurones entériques



D'après Hirota *et al.* 1998. (gc : ganglion cell)

La protéine KIT

- Produit du gène *Kit*
 - Récepteur transmembranaire à activité tyrosine kinase
 - Ligand : *Stem Cell Factor* ou SCF



Activation de KIT



Événement majeur dans la pathogénie des GIST

- Mutations du gène *Kit* (homme, dans plus de 80 % des GIST)
 - Activation constitutive de KIT indépendante de sa liaison avec SCF
 - ✦ Stimulation des voies de signalisation en aval
 - ✦ Prolifération cellulaire incontrôlée et inhibition de l'apoptose
 - ✦ Mutations mises en évidence dans deux cas sur quatre de GIST canins (Frost *et al.*, 2003)
- Mutations du gène *Pdgfra* (homme, 5% des GIST)
 - Code pour le récepteur A du PDGF, récepteur homologue de KIT
- Absence de mutation sur *Kit* ou *Pdgfra* (homme, 10% des GIST)
 - Avec surexpression de KIT

Epidémiologie des GIST



Chez l'homme

- **Très rares**
 - <25 cas / million d'habitants
- **80%** des tumeurs mésoenchymateuses digestives
- Entre 55 et 65 ans
- Pas de prédisposition sexuelle

Chez l'animal

- ✦ Peu d'études rétrospectives
- ✦ Cas spontanés : chien, cheval, bouquetin, cochon d'inde, rat, primates non humains
- ✦ **Chien** (Frost *et al.*, 2003, Maas *et al.*, 2007)
 - **50 – 70 %** des tumeurs mésoenchymateuses digestives
 - Age moyen: 10 ans
 - Pas de prédisposition sexuelle
 - Races
 - Labrador, Golden retriever
 - Yorkshire, Jack Russell, Teckel,
 - Caniche, Berger allemand

Diagnostic des GIST du chien

1. Clinique
2. Macroscopique
3. Histologique
4. Immunohistochimique
5. Différentiel

- Etude rétrospective tumeurs mésenchymateuses digestives chez le chien
n=104
- Provenance : Laboratoire Idexx Alfort

Caractéristiques cliniques des GIST

- **Symptômes:**
 - Peu spécifiques : abattement, amaigrissement, vomissements, diarrhée, douleur abdominale, masse palpable.
- **Localisation anatomique:**
 - Tumeurs primitives

Homme	Chien (Frost <i>et al.</i> , 2003)
Estomac (60 - 70%)	Colon & Caecum (47,5%)
Intestin grêle (20 -30%)	Intestin grêle (28,5%)
Colon & rectum (5%)	Estomac (19%)
Œsophage, mésentère (<5%)	Mésentère (5%)

- Métastases
 - Voie hématogène +++,
 - **FOIE**, rate, péritoine, mésentère.

Caractéristiques macroscopiques

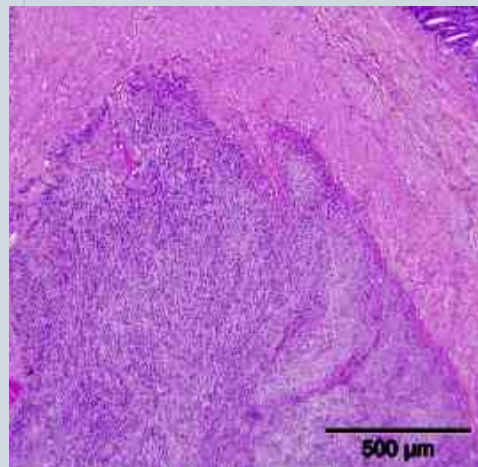
- Tumeurs isolées
- A partir de la muscleuse du tube digestif (ICC)
- Bien délimitées
- Ulcération et péritonite rares



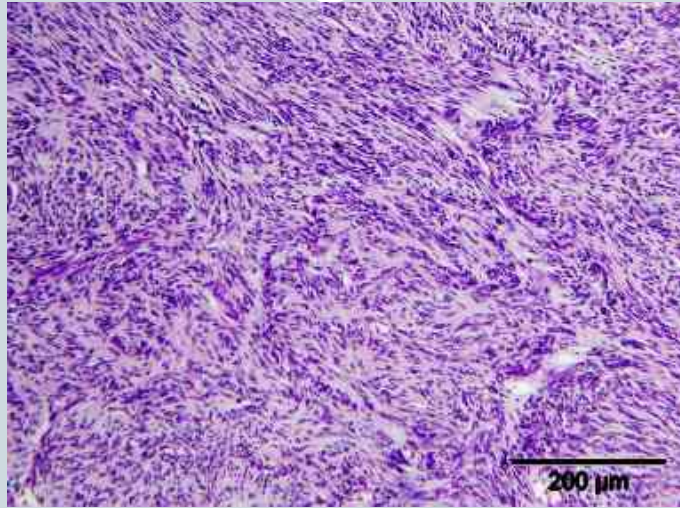
Duodénum: GIST, Chien
D'après Frost *et al.*, 2003

Caractéristiques histologiques

- Tumeurs bien délimitées, mais souvent microinfiltrantes (> 50%)
- Hypercellulaires
- Architecture
 - Fusiforme, en faisceaux
 - Rares formes
 - ✦ Épithélioïde, myxoïde, anaplasique
- Cellules acidophiles pâles à amphophiles
- Index mitotique variable
 - 0 – 20 mitoses, 10 champs à Gx400
- Nécrose, inflammation +++
- Ulcération et péritonite rares

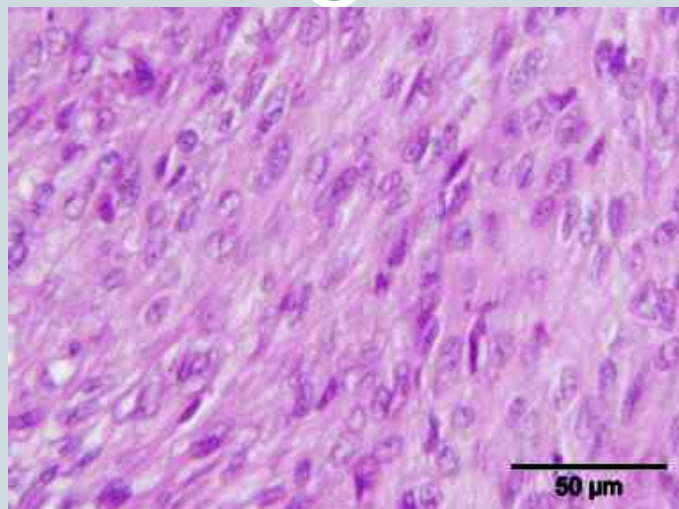


GIST, type fusiforme



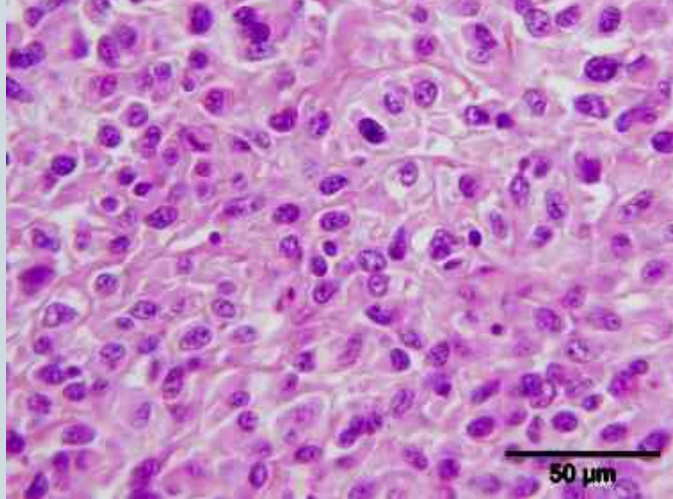
Académie Vétérinaire de France 05/03/09

GIST, type fusiforme



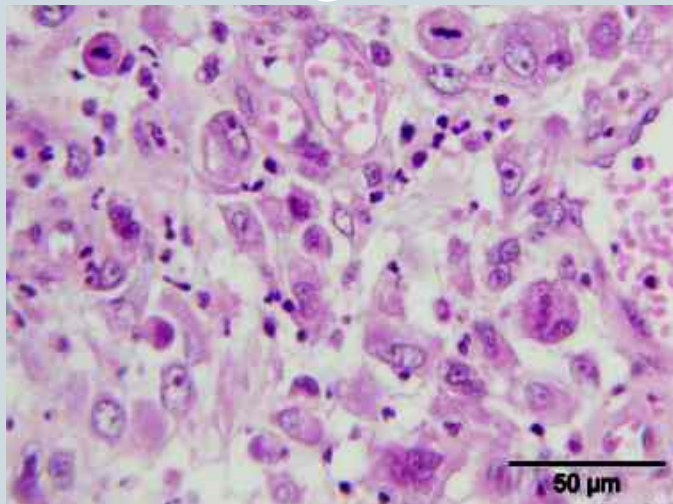
Académie Vétérinaire de France 05/03/09

GIST, type épithélioïde



Académie Vétérinaire de France 05/03/09

GIST, type anaplasique



Académie Vétérinaire de France 05/03/09

Caractéristiques immunohistochimiques

Recherche de l'expression de KIT

- Localisation membranaire et/ou cytoplasmique

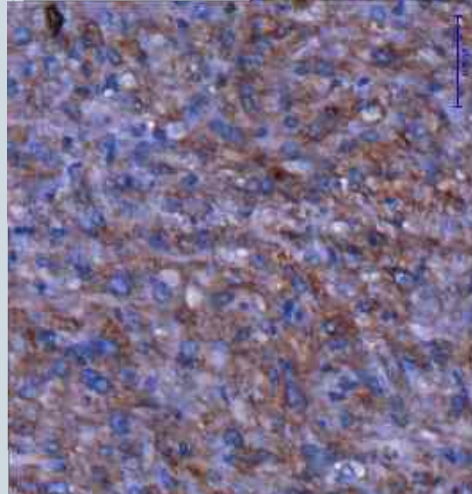
- Spécificité

Expression dans d'autres tumeurs

- **mastocytome**
- **séminome**

→ Interprétation IHC avec critères

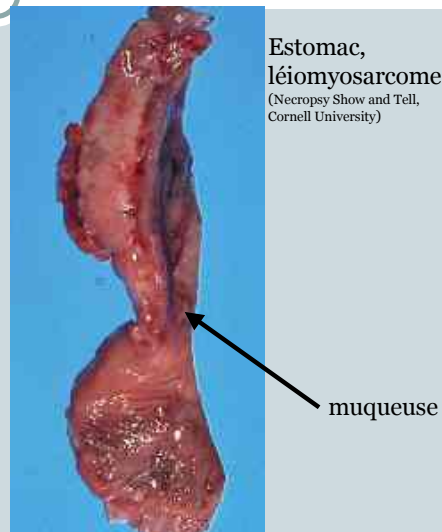
- **Cliniques**
- **Macroscopiques**
- **Histologiques**



Diagnostic différentiel: léiomyosarcomes digestifs

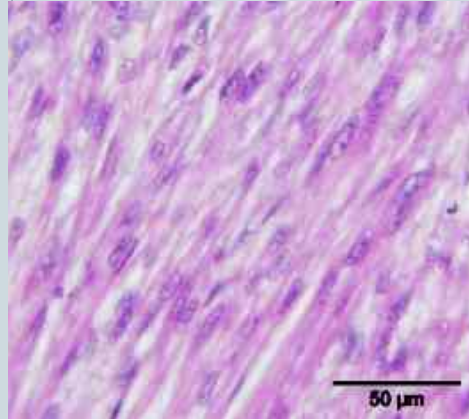
- De 10 à 30 % des tumeurs mésoenchymateuses (Frost *et al.*, 2003, Maas *et al.*, 2007)
- Age moyen : 8,5 ans
- Prédisposition sexuelle (?) mâles > femelles
- Localisation
 - ✦ (Esophage & Estomac (90% des tumeurs))

Pas de différence macroscopique avec les GIST!



Diagnostic différentiel microscopique : les léiomyosarcomes du chien

- Tumeurs paucicellulaires (Frost *et al.*, 2003)
- Fibres musculaires lisses bien différenciées
- Cellules
 - ✦ au cytoplasme acidophile
 - ✦ au noyau « en forme de cigare »
- Index mitotique faible
- IHC
 - ✦ KIT négatif
 - ✦ Actine & Desmine positifs



Actualité et perspectives thérapeutiques dans les GIST : les Inhibiteurs de Tyrosine Kinase

Med humaine: le chef de file, Imatinib (Glivec®, Novartis)

- Validation chez l'homme : traitement
 - ✦ De la Leucémie Myéloïde Chronique
 - ✦ Des GIST (tumeurs avec métastases ou non résécables)
 - 80% des cas : régression ou stabilisation tumorale

Animal: AMM européenne pour le Masitinib (Masivet®, AB sciences)

- Traitement des mastocytomes cutanés canins de grades II et III
 - Non résécables
 - Augmentation significative de la période sans progression tumorale
- Extension d'AMM pour le GIST du chien?

Conclusion

- Tumeur peu connue
- Orientation histologique
- Diagnostic IHC : tumeur KIT-positive
- Enjeu de taille: traitement ciblé

**Rôle
majeur
du
pathologiste**

Remerciements

- S. Chateau-Joubert, H. Huet, F. Rakotovao (ENVA)

Stage de 3^{ème} année du DESV d'Anatomie Pathologique,
encadrement de:

- Dr M. Lagadic, Laboratoire vétérinaire Idexx Alfort
- Dr F. Bernex, ENVA