



Université Lille 2
Droit et Santé

UNIVERSITE DU DROIT ET DE LA SANTE - LILLE 2
FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG

Année : 2013

**THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE**

***Enucléation des tumeurs stromales gastro-intestinales de l'œsophage,
jusqu'où peut on aller sans compromettre le résultat oncologique ?***

Présentée et soutenue publiquement le 17 septembre 2013 à 16h00

au Pôle Formation

Par Edouard Vinatier

Jury

Président : Monsieur le Professeur Triboulet

**Assesseurs : Monsieur le Professeur Mariette
Monsieur le Professeur Piessen
Monsieur le Docteur Adenis
Monsieur le Docteur Laberrenne**

Directeur de Thèse : Monsieur le Professeur Piessen

Sommaire	
Introduction	page 10
Patients et méthodes	page 12
1. Patients	page 12
2. Bilan pré-thérapeutique	page 12
3. Traitement néo-adjuvant ou adjuvant	page 13
4. Chirurgie	page 13
5. Analyse histopathologique	page 17
6. Surveillance	page 18
7. Définition des objectifs de l'étude	page 18
8. Méthode statistique	page 18
Résultats	page 20
1. Données préthérapeutiques	page 20
2. Prise en charge thérapeutique	page 21
3. Suites post-opératoires	page 23
4. Histologie	page 24
5. Suivi	page 25
6. Impact de la réalisation d'une biopsie préopératoire et de la visualisation d'une ulcération sur la prise en charge des GIST oesophagienne	page 26
Discussion	page 28
Conclusion	page 34
Bibliographie	page 35
Annexe	page 38

Introduction :

Les tumeurs stromales gastro-intestinales (GISTs) sont les tumeurs d'origine mésoenchymateuses les plus fréquentes du tube digestif. Dérivées des cellules de Cajal ou de leurs précurseurs, ces tumeurs sous-muqueuses ont récemment été individualisées grâce à l'immunohistochimie. Elles se caractérisent dans la grande majorité des cas par un intense marquage aux anticorps anti CD-117 et CD-34. **[1]** Cette caractéristique permet de les différencier des autres tumeurs sous-muqueuses que sont les léiomyomes, léiomyoblastomes et léiomyosarcomes. Les GISTs siègent préférentiellement dans l'estomac (60 à 70% des cas) et l'intestin grêle (20 à 30% des cas). Les GISTs de l'oesophage sont exceptionnelles, ne représentant que 0,7% de l'ensemble des GISTs **[2]**. Du fait de leur rareté, leur mode de présentation, leur potentiel évolutif et leur pronostic restent mal connus avec pour conséquence une stratégie diagnostique et thérapeutiques mal codifiée. Sur le plan diagnostique, la réalisation d'une biopsie préopératoire a été décrite mais son impact sur la prise en charge ultérieure et sur les résultats oncologiques n'a jamais été évalué. A l'heure actuelle, le traitement curatif recommandé pour une GIST est une résection chirurgicale emportant la tumeur monobloc avec des marges saines sans curage ganglionnaire systématique **[3]**. Pour l'estomac ou l'intestin grêle, des gestes de résection atypique n'interrompant pas la continuité ou des gestes de courte résection segmentaire sont privilégiés **[3,4,5]**. En revanche, dans l'oesophage, ces gestes limités ne sont pas techniquement faisables du fait des caractéristiques anatomiques de l'organe. Les 2 options thérapeutiques pour une GIST oesophagienne sont l'oesophagectomie, intervention grevée d'une morbi-mortalité importante **[6,7]** dont le rapport bénéfice-risque fait débat pour des petites tumeurs, et l'énucléation, qui consiste à pratiquer une exérèse limitée de la tumeur. L'inconvénient de cette dernière technique serait d'exposer à un risque plus important de résection incomplète et de rupture capsulaire peropératoire, facteurs prédictifs établis de récurrence **[8]** De plus, après réalisation d'une biopsie en endoscopie au cours du bilan ou présence d'une ulcération muqueuse, les possibilités d'énucléation sont discutées.

Le but de notre travail était d'évaluer la faisabilité de l'énucléation pour une GIST œsophagienne et ses résultats oncologiques afin d'essayer de mieux définir la place de cette technique dans la prise en charge de ces tumeurs rares.

Patients et méthodes.

1. Patients

Il s'agissait d'une étude nationale rétrospective basée sur les résultats d'une enquête réalisée en janvier 2012. Un questionnaire a été envoyé par courrier et messagerie électronique aux 29 Centres Hospitaliers Universitaires (CHU) et centres de lutte contre le cancer (CLCC) de France participant au réseau FREGAT (French EsoGastric Tumors working group), groupe de travail français sur les tumeurs oeso-gastriques. Tous les patients pris en charge entre 2001 et 2010 pour une GIST œsophagienne confirmée à l'examen anatomopathologique ont été inclus.

Le questionnaire comportait 9 catégories de questions concernant l'identité du patient, les données préopératoires, les modes de révélation de la maladie, la nature du bilan préopératoire, la nature du traitement proposé, les suites post opératoires, les résultats anatomo-pathologiques, l'évolution post-opératoire et l'état évolutif aux dernières nouvelles. Une copie des comptes rendu opératoire et anatomo-pathologiques était demandée. Grâce au compte rendu anatomo-pathologique, les tumeurs étaient classées selon leur stade tumoral selon la 7^{ème} édition de l'*American Joint Committee on Cancer (AJCC)*[9](cf. annexe). Les données ont été vérifiées par un observateur indépendant (David Amielh) et ont été incluses dans une base de données spécifique.

2. Bilan pré-thérapeutique

Le bilan préthérapeutique comportait un examen clinique complet, avec évaluation du score OMS et du score ASA et un bilan biologique standard. L'état nutritionnel du patient était par ailleurs évalué. La dénutrition était définie par une perte pondérale supérieure à 10% du poids habituel au cours des 6 derniers mois.

Le bilan préthérapeutique recommandé comportait un transit oeso-gastro-duodéal, une endoscopie haute avec biopsies, une écho-endoscopie (EE) et un scanner thoraco-abdominal avec

injection de produit de contraste. Une Tomographie à émission de positrons était réalisée en option selon les recommandations du TNCD, en cas de doute sur une lésion métastatique. [3]

3. Traitement néo-adjuvant ou adjuvant

La décision de l'administration d'un traitement néoadjuvant ou adjuvant par imatinib (Glivec®) était prise en RCP conformément aux recommandations nationales [3].

4. Chirurgie

Le geste chirurgical consistait soit en une oesophagectomie soit en une énucléation de la tumeur.

L'oesophagectomie consistait en une œso-gastrectomie polaire supérieure avec gastroplastie selon la technique de Lewis-Santý (figures 1 à 3), menée par laparotomie médiane, puis par thoracotomie postéro-latérale droite. En cas de diagnostic connu en préopératoire et en l'absence d'adénopathie macroscopique, un curage ganglionnaire systématique n'était pas recommandé. Sinon un curage 2 champs abdominal et thoracique était pratiqué selon les habitudes des services.

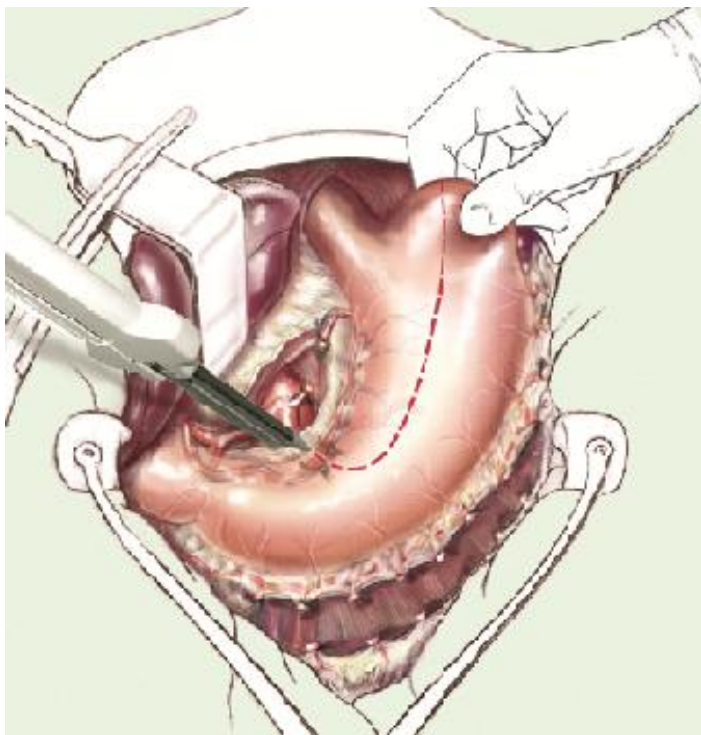


Figure 1 : Lewis-Santy : Gastrolyse et agrafage gastrique polaire supérieur (D'après Triboulet JP. Masson. 2007)

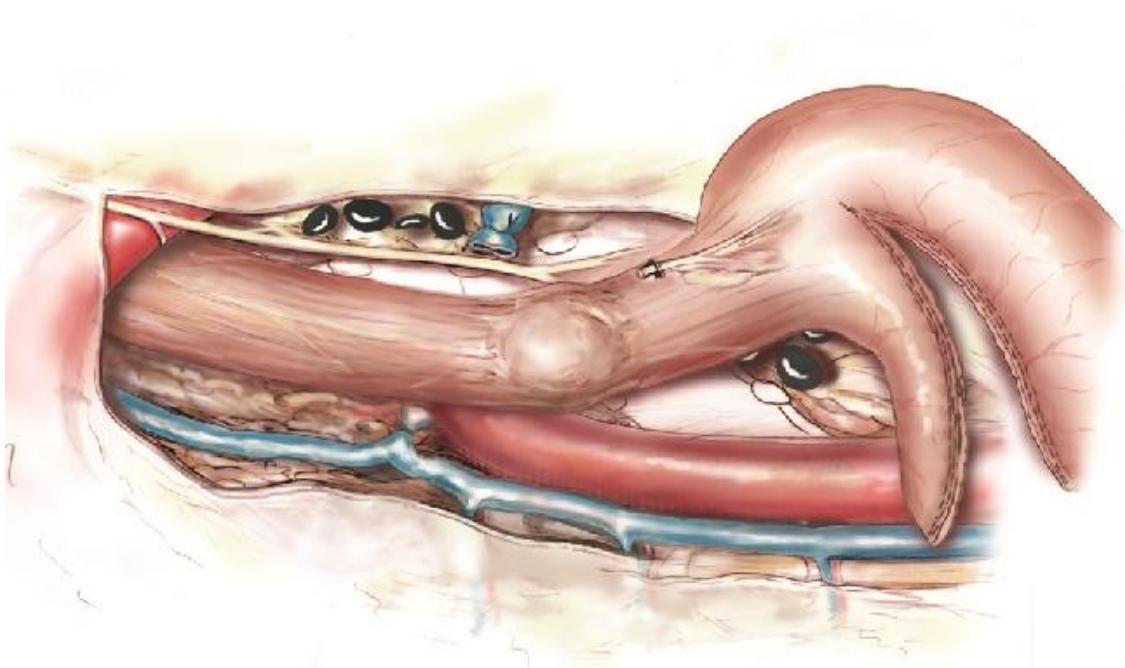


Figure 2 : Lewis-Santy : Mobilisation de l'œsophage thoracique et ascension de la plastie (D'après Triboulet JP. Masson. 2007)

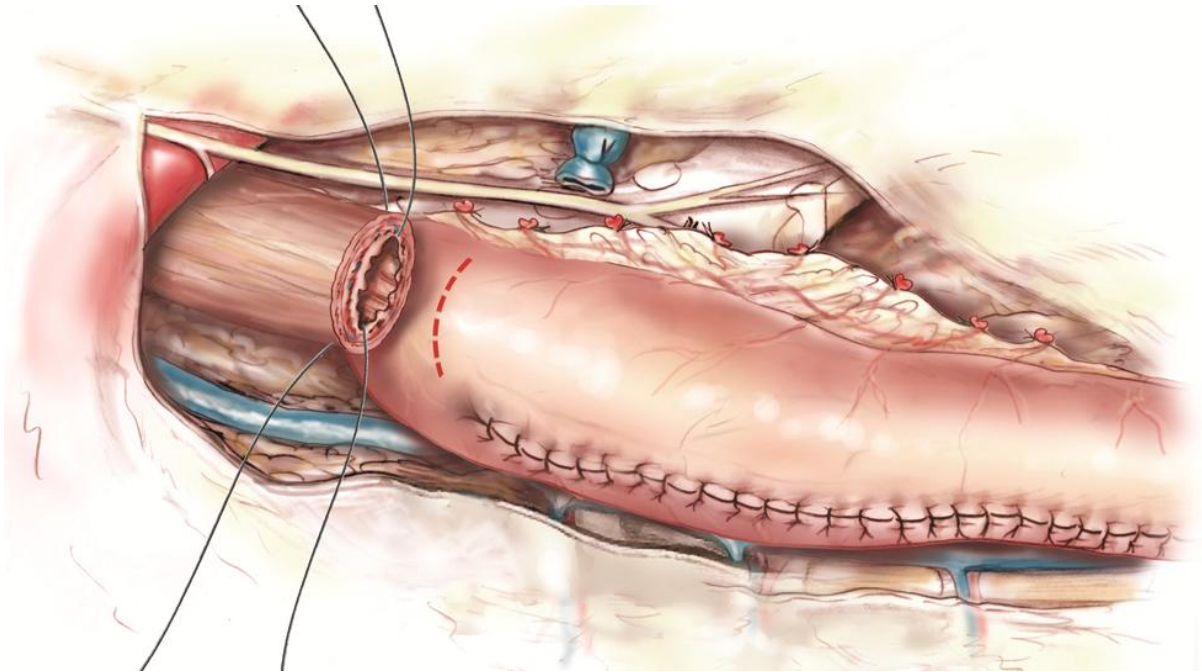


Figure 3 : Lewis-Santy : anastomose oeso-gastrique (D'après Triboulet JP. Masson. 2007)

L'énucléation (figures 4 à 7) était réalisée par abord cervical, thoracique ou abdominale par voie ouverte ou coelioscopique (thoracoscopie ou laparoscopie) en fonction de la topographie de la lésion et de l'expérience de l'opérateur. La technique habituelle consistait en une ouverture de la musculature œsophagienne, puis en une mobilisation de la tumeur dans le plan avasculaire au contact de la sous muqueuse. La musculature était ensuite suturée après une éventuelle vérification de l'étanchéité du plan muqueux-sous-muqueux.

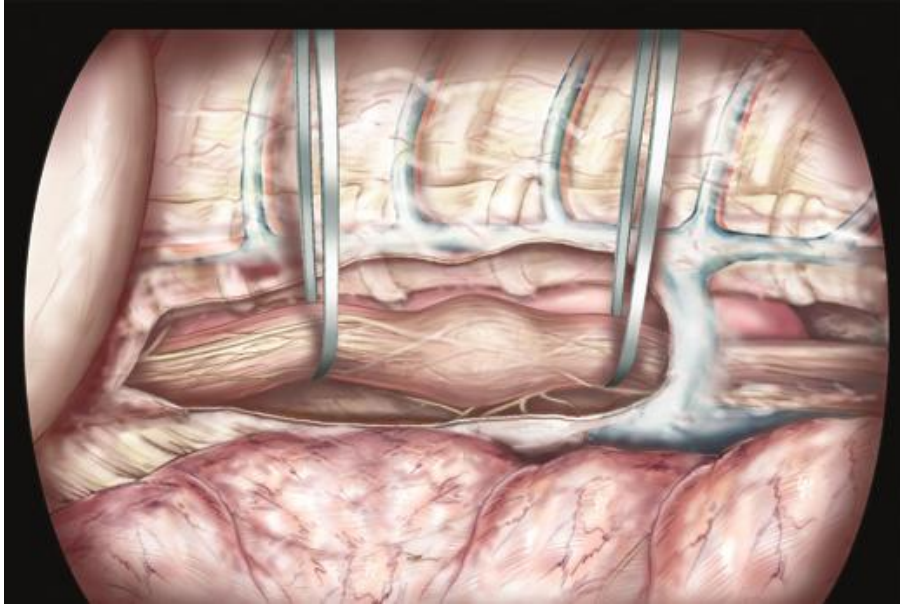


Figure 4 : Enucléation : mobilisation oesophagienne (D'après Triboulet JP. Masson. 2007)

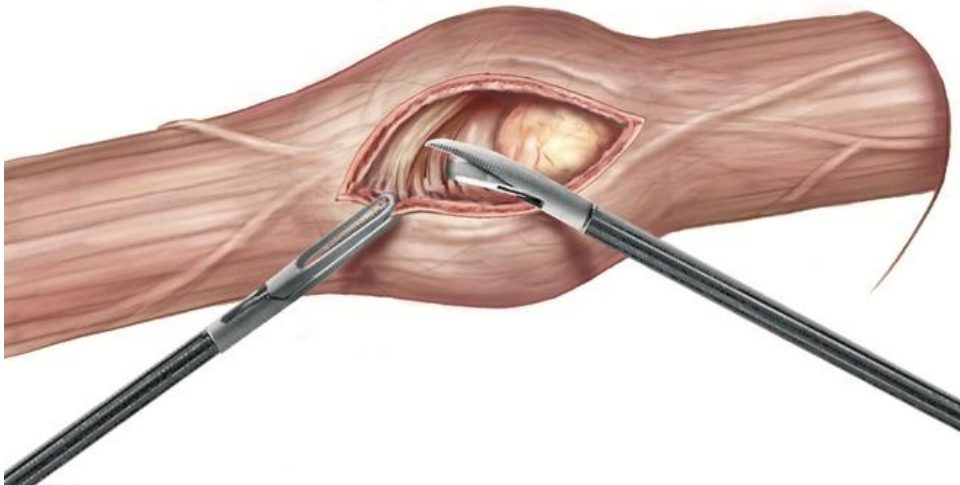


Figure 5 : Enucléation : ouverture de la musculature oesophagienne (D'après Triboulet JP. Masson. 2007)

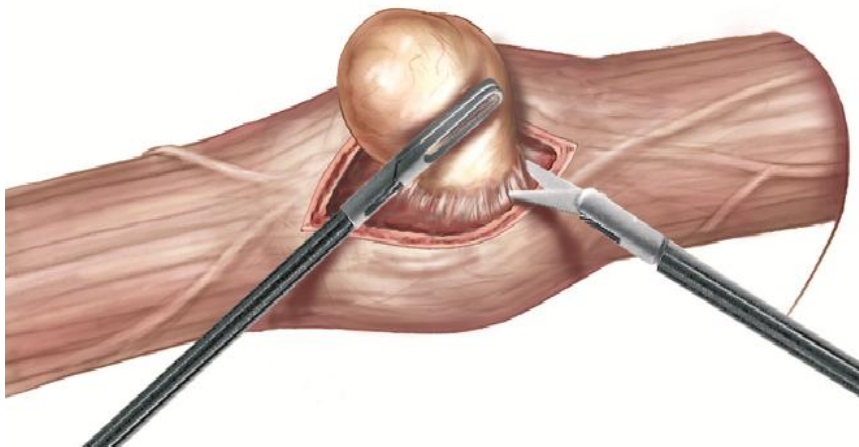


Figure 6 : libération de la tumeur au contact de la sous muqueuse (D'après Triboulet JP. Masson. 2007)

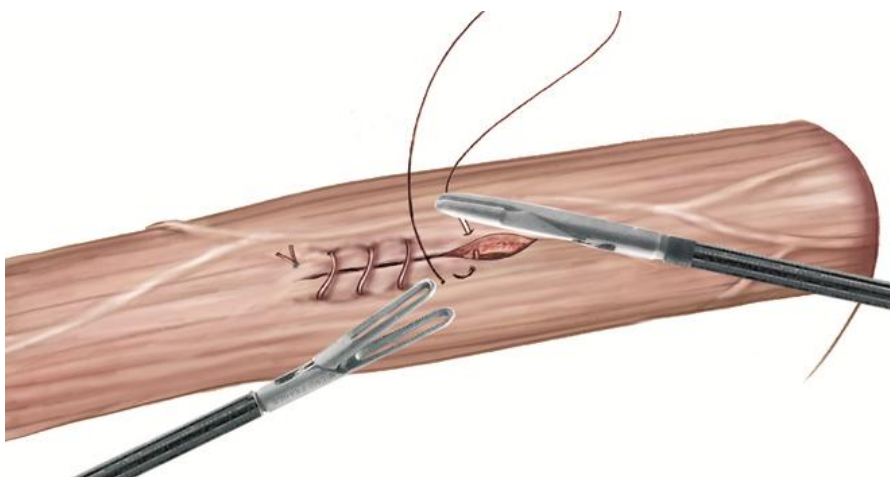


Figure 7 : suture de la myotomie (D'après Triboulet JP. Masson. 2007)

5. Analyse histopathologique

La résection était qualifiée de R0 en cas de résection macro et microscopiquement complète, R1 en cas de résection microscopiquement incomplète et R2 en cas de résection macroscopiquement incomplète. Le stade pTNM était défini selon la septième version de la classification de l'Union Internationale Contre le Cancer / Tumor Nodes Metastasis (UICC/TNM) [10]

6. Surveillance

Une surveillance clinique était instituée à l'issue du premier mois post-opératoire, puis répétée tous les trois à six mois en association avec un scanner spiralé thoraco-abdominal pendant les cinq premières années suivant la chirurgie, en fonction du risque de malignité et conformément aux recommandations [3]

Le diagnostic de récurrence tumorale était porté en cas de preuve histologique ou cytologique formelle ou en cas d'imagerie fortement évocatrice. Elles étaient classées en récurrence locale, régionale et métastatique. La récurrence locale signifiait une récurrence œsophagienne stricte, régionale signifiait une récurrence ganglionnaire régionale et métastatique signifiait une récurrence ganglionnaire ou d'organe à distance.

7. Définition des objectifs de l'étude :

Les patients étaient répartis en deux groupes selon qu'ils avaient bénéficié d'une énucléation ou d'une oesophagectomie. Les deux groupes étaient ensuite comparés selon les principaux paramètres préopératoires, opératoires, post-opératoires, anatomo-pathologiques d'évolution et de suivi.

L'objectif principal était d'évaluer la faisabilité de l'énucléation pour une GIST œsophagienne et ses résultats oncologiques comparativement à l'oesophagectomie. Les objectifs secondaires étaient d'étudier l'impact des biopsies préopératoires endoscopiques sur la réalisation d'une énucléation et de mesurer la valeur pronostique de l'ulcération muqueuse.

8. Méthodes statistiques

L'analyse statistique a été effectuée à l'aide du logiciel SPSS® version 15.0 (SPSS, Chicago, Illinois, USA). Les données sont exprimées sous forme de taux (pourcentages), de moyennes (+/- déviation standard), ou de valeurs médianes [valeurs extrêmes]. Les variables continues ont été

comparées à l'aide du test de Mann-Whitney, tandis que les variables ordinales étaient comparées à l'aide du test de Fisher. Tous les tests étaient bilatéraux et un $p < 0,05$ était retenu comme significatif. La date de point de cette étude était le 1^{er} janvier 2013. Aucun patient n'a été perdu de vue. La durée de suivi médiane était de 77 mois [23-135], comparable entre le groupe oesophagectomie (76 mois [23-135]) et énucléation (77 mois [26-123] ($p=1.0$)).

Résultats

Nous avons reçu la réponse de 11 centres ayant pris en charge 19 patients au total. Parmi ceux-ci, 3 n'ont pas bénéficié d'une résection chirurgicale du fait (i) d'une maladie d'emblée métastatique au foie (n=2) et (ii) d'un âge trop avancé (88 ans). Ces patients avaient une ulcération muqueuse dans deux cas sur trois et ont tous été traités par imatinib. Les 16 patients opérés, en provenance de 9 centres ont été analysés.

1. Données pré-thérapeutiques (tableau 1) :

Parmi les 16 patients résectionnés, il y avait 11 femmes et 5 hommes âgés de 24 à 77 ans. Les patients présentaient pour la plupart un score ASA 1 ou 2. Les tumeurs étaient découvertes fortuitement dans 7 cas sur 16 (3 fois en endoscopie et 4 fois sur une tomographie). En cas de symptômes, les signes d'appel les plus fréquents étaient la dysphagie (4 patients) et la douleur épigastrique (4 patients). La localisation la plus fréquente était le tiers inférieur de l'œsophage. Une ulcération muqueuse était présente dans un quart des cas (n=4). Neuf patients ont bénéficié de biopsies, qui ont été contributives dans 78% des cas. Au total, le diagnostic de GIST était donc connu en préopératoire chez 7 patients. Deux patients bénéficiaient d'une TEP objectivant une hyperfixation de la tumeur à chaque fois. Les deux groupes étaient comparables sur les données préthérapeutiques. Une ulcération muqueuse en endoscopie était présente chez 4 patients du groupe oesophagectomie contre aucun dans le groupe énucléation ($p=0,077$).

Tableau 1 : données préthérapeutiques

	Total (n=16)	Oesophagectomie (n=8)	Enucléation (n=8)	p=
Score ASA				0,478
1	11	6	5	
2	4	2	2	
3	1	1	0	
Localisation tumorale				0,379
Cervicale	1	0	1	
Thoracique supérieur	0	0	0	
Thoracique moyen	5	2	3	
Thoracique inférieur	9	5	4	
Jonction oeso-gastrique	1	1	0	
Données endoscopiques				
Biopsies				0,315
Oui	9	6	3	
Non	7	2	5	
Ulcération muqueuse				0,077
Oui	4	4	0	
Non	12	4	8	

2. Prise en charge thérapeutique (cf. tableau 2)

Deux patients ont bénéficié d'un traitement néoadjuvant par imatinib (Glivec®) du fait d'une tumeur localement avancée (diamètre tumoral médian de 85 mm contre 50 mm chez les patients sans traitement néoadjuvant). Dans le premier cas, il existait une extension ganglionnaire médiastinale. Après sept mois de traitement à 400mg/j, il n'était pas retrouvé de réponse morphologique selon les critères RECIST et le patient était opéré. Le second cas a bénéficié d'un traitement néoadjuvant du fait d'un volume tumoral important. Celui-ci a été arrêté à 3 mois du fait d'une mauvaise tolérance, alors que le bilan de réévaluation montrait une réponse morphologique. Tous les patients ont été opérés en chirurgie réglée.

Dans le groupe énucléation, 5 patients ont bénéficié d'un abord miniinvasif premier (une laparoscopie et 4 thoracosopies). Une thoracoscopie a du être convertie en thoracotomie du fait du caractère circonférentiel de la tumeur dont le diamètre était de 40 mm. Les autres patients ont bénéficié d'emblée d'une voie ouverte (laparotomie n=1, thoracotomie n=1, cervicotomie n=1).

Dans le groupe oesophagectomie, tous ont été opérés par voie ouverte. Cinq patients ont bénéficié d'un curage ganglionnaire. Une résection d'organe de voisinage était nécessaire dans 1 cas (spléno-pancréatectomie caudale et résection phrénique). Un cas d'effraction tumorale peropératoire est survenu. La durée médiane d'intervention était comme attendu plus longue dans le groupe oesophagectomie (p=0,025). Un traitement adjuvant par imatinib (Glivec®) était prescrit dans un quart des cas, toujours pour des tumeurs de stade IIIa ou IIIb, sans différence significative entre les groupes avec une durée de 12 mois pour les 2 patients du groupe oesophagectomie et de 4 et 12 mois pour les deux patients du groupe énucléation.

Tableau 2 : données thérapeutiques

	Total (n=16)	Oesophagectomie (n=8)	Enucléation (n=8)	p=
Traitement néoadjuvant				0,467
Oui	2	2	0	
Non	14	6	8	
Thoracotomie				0,007
Oui	10	8	2	
Non	6	0	6	
Laparotomie				0,001
Oui	9	8	1	
Non	7	0	7	
Effraction tumorale				
Oui	1	1	0	0,302
Non	15	7	8	
Durée d'intervention (mins)	152 [60-420]	400 [300-420]	110 [60-180]	0,025
Traitement adjuvant				1
Oui	4	2	2	
Non	12	6	6	

3. Suites post-opératoires (cf. tableau 3)

Deux décès précoces (<30 jours post opératoire) sont survenus dans le groupe oesophagectomie. Dans les 2 cas, les causes étaient médicales : un arrêt cardio-respiratoire compliquant une probable embolie pulmonaire à J11 et un syndrome de détresse respiratoire aigu dans les suites d'une pneumopathie à J6. Six patients ont présenté des suites post-opératoires compliquées : 1 chylothorax ayant nécessité une reprise pour lymphostase, 2 embolies pulmonaires traitées par anticoagulation, 1 fistule anastomotique ayant nécessité une reprise pour toilette et drainage et 2 pneumopathies traitées par antibiothérapie. Il n'existait pas de différence significative entre les deux groupes concernant la morbidité. La durée médiane d'hospitalisation était plus courte en cas d'énucléation ($p=0,013$).

Tableau 3 : suites post-opératoires

	Total (n=16)	Oesophagectomie (n=8)	Enucléation (n=8)	p=
Mortalité intra-hospitalière				0,467
Oui	2	2	0	
Non	14	6	8	
Morbidité post-opératoire (<30 jours)				0,608
Oui	6	4	2	
Non	10	4	6	
Type de complication				0,355
Chylothorax	1	0	1	
Embolie pulmonaire	2	2	0	
Fistule	1	1	0	
Pneumopathie	2	1	1	
Durée de séjour (jours)	9 [2-32]	11,5 [8-32]	5,5 [2-15]	0,013

4. Histologie (cf. tableau 4)

En immuno-histochimie, un intense marquage aux anticorps anti CD-34 et anti CD-117 était retrouvé chez 14 patients. La tumeur la plus grande ôtée par énucléation mesurait 65mm de diamètre contre 250mm dans le groupe oesophagectomie. La taille médiane des tumeurs dans le groupe énucléation était significativement plus petite que dans le groupe oesophagectomie (40mm vs. 85mm, $p=0,001$). Il n'existait pas de différence significative en termes de nombre de mitoses par champs. La marge circonférentielle ne différait pas significativement entre les deux groupes ($p=1.0$). On ne notait pas de différence significative de stade tumoral entre les deux groupes.

Tableau 4 : résultats histologiques

	Total (n=16)	Oesophagectomie (n=8)	Enucléation (n=8)	p=
Marquage CD-34				1
Oui	14	7	7	
Non	2	1	1	
Marquage CD-117				0,467
Oui	14	6	8	
Non	2	2	0	
Taille tumorale (mm)	60 [18-250]	85 [55-250]	40 [18-65]	0,001
Index mitotique				1,000
<5/50 champs	8	4	4	
6-10/50 champs	2	1	1	
>10/50 champs	6	3	3	
Marge circonférentielle (mm)				0,806
0	11	5	6	
1	2	1	1	
2	3	2	1	
Stade tumoral				0,675
I	4	1	3	
II	3	2	1	
III A	2	1	1	
III B	7	4	3	

5. Suivi (cf. tableau 5)

Aucun patient n'a présenté de poursuite évolutive. Après un suivi médian de 6,4 ans, sur les 14 patients non décédés en intra-hospitalier, 2 appartenant au groupe oesophagectomie ont présentés une récurrence. Dans le premier cas, il s'agissait d'une tumeur de 250mm de grand axe, classée IIIA, pour laquelle une spléno-pancréatectomie caudale et une résection diaphragmatique avait été nécessaire afin d'obtenir une résection R0. La récurrence était locale associée à des métastases hépatiques. A 3 ans de suivi, le patient était vivant. Dans le deuxième cas, il s'agissait d'une récurrence ganglionnaire régionale survenant 12 mois après la résection, traitée par une association d' imatinib® et de radiothérapie médiastinale. L'évolution a ensuite été marquée par une diffusion

multimétastatique (foie, péritoine), causant le décès du patient à 7 ans de l'opération. Il s'agissait d'une tumeur de 100mm classée stade IIIb et qui présentait une ulcération muqueuse en endoscopie. Dans le groupe énucléation, tous les patients étaient à la date de point vivants sans récurrence. En prenant en compte l'ensemble des causes de décès, le risque de décès tendait à être plus élevé dans le groupe oesophagectomie (p=0,055)-

Tableau 5 : données de suivi

	Total (n=16)	Oesophagectomie (n=8)	Enucléation (n=8)	p=
Poursuite évolutive				Constante
Oui	0	0	0	
Non	16	8	8	
Récidive				0,467
Oui	2	2	0	
Non	14	6	8	
Récidive locale				1,000
Oui	1	1	0	
Non	15	7	8	
Récidive régionale				1,000
Oui	1	1	0	
Non	15	7	8	
Récidive métastatique				0,467
Oui	2	2	0	
Non	14	6	8	
Etat aux dernières nouvelles				0,075
Vivant sans maladie	12	4	8	
Vivant avec récurrence	1	1	0	
Décès de cause tumorale	1	1	0	
Décès autre cause	2	2	0	
Perdu de vue	0	0	0	
Décès				0,055
Oui	3	3	0	
Non	13	5	8	

6. Impact de la réalisation d'une biopsie préopératoire et de la visualisation d'une ulcération muqueuse sur la prise en charge des GISTs oesophagiennes

Parmi les 16 patients, 9 ont bénéficié d'une biopsie en préopératoire (6 dans le groupe oesophagectomie et 3 dans le groupe énucléation). Le diagnostic de GIST a été fait dans 7 cas (77,5%). Dans les 2 autres cas, une biopsie était non contributive, et l'autre suggérait le diagnostic de carcinome épidermoïde. Parmi les patients du groupe énucléation, aucun de ceux qui a eu une biopsie n'a du être converti et un a présenté une brèche muqueuse. Il n'y a pas eu de surmorbidity chez ces patients ($p=1,0$) et la marge circonférentielle ne différait pas des patients n'ayant pas eu de biopsie ($p=0,315$). Parmi l'ensemble de patients ayant bénéficié d'une biopsie préopératoire, aucun n'a présenté de récurrence locale.

Une ulcération muqueuse en endoscopie était présente chez 4 patients, tous dans le groupe oesophagectomie. Ce signe est donc plus fréquent dans les tumeurs de grande taille et tend à être associé à des tumeurs à index mitotique élevé ($p=0,082$).

Discussion

Les recommandations sur la prise en charge des GISTs publiées par plusieurs sociétés savantes internationales sont essentiellement basées sur les résultats d'études ayant inclus les localisations les plus fréquentes de GISTs (estomac et duodénum) [4,11]. Peu d'études se sont à l'heure actuelle intéressées aux GISTs oesophagiennes notamment du fait de la rareté de cette localisation (moins de 1% des GISTs) [12,13]. Les GISTs oesophagiennes représentent un véritable challenge chirurgical puisque les phénomènes de rétraction survenant lors de la section de cet organe ne permettent ni les résections segmentaires courtes sans utilisation d'un organe de remplacement, ni les résections n'interrompant pas la continuité (wedge resection). Le chirurgien et l'oncologue sont donc confrontés au choix entre une oesophagectomie, intervention associée à un risque de morbidité élevé [7] et la réalisation d'une énucléation chirurgicale, option moins morbide mais associée à un risque plus élevé de récurrence locale dans d'autres localisations de GISTs [14] et donc non recommandée en première intention [3].

Les résultats de ce travail rétrospectif multicentrique suggèrent que l'énucléation des GIST oesophagiennes jusqu'à une taille de 65 mm est faisable sur le plan technique, y compris par abord mini-invasif, avec des suites opératoires moins lourdes qu'après oesophagectomie et sans compromettre le résultat oncologique.

Le terme de GIST a été pour la première fois utilisé par Mazur et Clarke [1] pour décrire ces tumeurs sous-muqueuses, bien limitées. Le diagnostic de GIST est effectué sur un examen histologique. L'immuno-histochimie est nécessaire au diagnostic. Le marqueur indispensable est KIT (CD117), avec une positivité de 95 % des GIST. L'expression de KIT n'est pas spécifique des GIST, d'autres tumeurs digestives peuvent être positives. Le marqueur DOG-1 est également recommandé et est positif dans 95 % des GIST. D'autres marqueurs sont recommandés pour étayer le diagnostic en cas de négativité (CD34, desmine, h-caldesmon, protéine S100) [15,16,17]. Dans notre étude 87,5% des tumeurs exprimaient CD117 et CD34. Pour affirmer formellement un diagnostic de GIST

négatif pour l'expression de CD117, il est recommandé de rechercher une mutation des gènes KIT et PDGFRA (accord d'experts)[3]. La recherche de mutations des gènes KIT et PDGFRA par une technique de biologie moléculaire doit progressivement s'intégrer dans la pratique dans tous les cas de GIST. et est recommandée [4] Le type de mutation a une influence sur l'efficacité du traitement, adjuvant ou métastatique, et il s'agit de plus en plus d'une aide au choix du traitement et/ou de sa posologie. Ces données n'étaient pas disponibles dans notre étude rétrospective.

Au niveau œsophagien, les GISTs sont rares et le léiomyome, tumeur bénigne, est, dans cette localisation, la tumeur sous-muqueuse la plus fréquente. Le diagnostic différentiel entre ces deux types de tumeurs en endoscopie, écho endoscopie et tomодensitométrie n'est pas toujours aisé et le diagnostic est généralement fait sur l'analyse histopathologique de la pièce opératoire. Les résultats de notre étude suggèrent que la réalisation d'une biopsie préopératoire a une sensibilité de 77.8% pour le diagnostic de GIST. L'examen de choix est la ponction-aspiration sous écho-endoscopie, la ponction sous endoscopie étant souvent non contributive. Les études les plus récentes montrent que la ponction sous écho-endoscopie réalisée par des équipes expérimentées permet de confirmer le diagnostic de GIST dans environ 80 % des cas, en accord avec nos résultats [18]. L'utilisation d'aiguilles à ponction de gros calibre permet d'obtenir des micro-biopsies supra-millimétriques, avec possibilité d'immunomarquage KIT, voire d'études moléculaires. Plus la tumeur est de petite taille, plus le geste est délicat avec par conséquent une rentabilité plus faible [18]. Les données détaillées sur les biopsies n'étaient pas connues dans notre étude et il est possible qu'avec l'ensemble des outils dont nous disposons à l'heure actuelle cette sensibilité soit améliorée. La réalisation d'une biopsie pose (i) le problème de la création d'adhérences entre la muqueuse et la tumeur sous-muqueuse pouvant potentiellement compliquer l'énucléation avec un risque plus important de plaie muqueuse et (ii) la question du risque d'ensemencement tumoral et donc de récurrence. Dans notre étude il n'existait pas de complications peropératoires rapportées ou de surrisque de récurrence chez les patients biopsiés. Ces résultats sont donc en faveur de proposer une biopsie en cas de tumeur sous-muqueuse œsophagienne même de petite taille (<2 cm) afin de ne pas méconnaître une GIST qui

pourrait en cas de choix d'une surveillance augmenter de taille et rendre plus difficile techniquement la résection, d'autant que ce geste se complique rarement [18].

La rupture capsulaire peropératoire d'une GISTs péjore de façon majeure le pronostic en augmentant le risque de récurrence locale et explique les réserves dans les recommandations concernant l'abord mini-invasif et l'énucléation [3,19]. Nos résultats suggèrent que l'énucléation des GISTs oesophagiennes sans rupture capsulaire est faisable jusqu'à un diamètre de 65 mm. Afin de confirmer et d'affiner ces critères et compte tenu du faible effectif dans notre série, nous avons réalisé une revue de la littérature sur la prise en charge chirurgicale des GIST oesophagiennes (tableau 6). A l'exception de la série de Miettinen et coll. qui ne s'intéressait pas aux modalités de prise en charge chirurgicale [20], notre série est la plus grande connue à ce jour avec 16 patients opérés. Vingt-deux énucléations et dix oesophagectomies sont décrites avec une durée de suivi variant de 3 à 84 mois. De façon concordante à nos résultats Lee et coll [21] rapportent après un suivi médian de 4,4 ans l'absence de récurrence tumorale chez des patients bénéficiant d'une énucléation pour des GISTs oesophagiennes allant jusqu'à 100 mm de diamètre, avec un faible index mitotique et sans ulcération muqueuse. A l'inverse, dans cette série, 2 patients ayant une tumeur de plus de 100 mm de diamètre avec une ulcération muqueuse et un haut index mitotique ont eu une oesophagectomie et ont récidivé. Cette limite de 100 mm correspond au diamètre définissant un risque évolutif élevé selon la classification pronostique de Fletcher, indépendamment du nombre de mitose par champ [17]. Une autre série de 8 patients concluait au caractère agressif des tumeurs de plus de 90 mm de diamètre avec nécessité dans ce cas ou en cas d'ulcération muqueuse de recourir à une oesophagectomie [22]. La plupart des autres publications rapportant des énucléations, pour des diamètres de lésions ne dépassant pas 65 mm sans notion d'ulcération muqueuse [2,21-32]. Dans la série de 4 GISTs oesophagiennes de Blum [24], 2 ont présenté une récurrence étaient tous 2 porteurs d'une lésion ulcérée. Ces deux patients avaient une lésion ulcérée en préopératoire. Au total l'analyse de nos résultats et de la littérature suggère que l'ulcération muqueuse est associée à une agressivité plus forte, rend l'énucléation non faisable et non oncologiquement satisfaisante et

nécessite une oesophagectomie. Si la limite de 65 mm émerge dans notre étude dans la littérature, la réalisation d'une énucléation pour des tumeurs non ulcérées jusqu'à 90 mm de diamètre sans ulcération muqueuse et avec un index mitotique faible pourrait se discuter par rapport à une oesophagectomie.

Auteur	Notre série	Jiang P [22]	Lee HJ[2]	Von Rahden [23]	Blum MG [24]	Lee JR [21]	Ertem M [25]	Gouveia AM [26]	Manu N [27]	Basoglu A [28]	Huang CS [29]	Chang WC [30]	Yamada H [31]	Kim JM [32]
Années de recueil	2001-2011	1978-2008	2001-2003	2005	2003-2007	2002	2004	2005	2005	2006	2006	2005	2011	2007
Nombre de cas	16	8	7	4	4	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Sexe ratio	11F/5H	5H/3F	6H/1F	N.D	2H/2F	1H	1 H	1H	1 H	1 F	1 H	1 H	1 F	1 F
Type de geste chirurgical	8 E 5 O	3 E 5 O	5 E 2 O	4 E	2 E 2 O	1E	1 E	1O	1 O	1 O	1 E	1 E	1 E	1 E
Taille maximale GIST énucléée	65mm	75mm	N.D	60mm	125mm	90mm	85mm	135mm	140mm	N.D	32mm	N.D	30mm	100 mm
Radicalité de la résection	16 R0	8 R0	7 R0	4 R 0	4 R0	1 R0	R0	R0	R0	N.D	N.D	N.D	R0	R0
Durée du suivi	23 à 135 mois	15 à 202 mois	24 à 84 mois	3 mois	17 à 49 mois	26	48 mois	44 mois	60 mois	36 mois	36 mois	36 mois	ND	60 mois
Suites oncologiques des énucléations	Tous VSR	Tous VSR	1 méta. pulmonaire bilatérale	Tous VSR	1 méta. pleurale à 36 mois	VSR	VSR	NA	NA	NA	VSR	VSR	NA	VSR
Suites oncologiques des oesophagectomies	2 récurrences	2 récurrences locales et 2 méta. hépatiques	ND	N.A	1 récurrence locale	NA	NA	VSR	VSR	VSR	NA	NA	NA	NA

Tableau 8 : Principales séries et cas cliniques de GIST oesophagiennes publiées dans la littérature avec analyse de la technique chirurgicale

Abréviations : NA : non applicable, ND : non décrit dans la publication, VSR : vivant sans récurrence aux dernières nouvelles, E : énucléation, O : oesophagectomie, Meta. : métastase

Cette étude réalisée par le biais du réseau Français d'étude des tumeurs oeso-gastriques FREGAT est la plus grande série publiée à l'heure actuelle sur les GISTs oesophagiennes avec une durée de suivi médiane longue de 6,4 ans. Le caractère rare de ce type de tumeur rend difficile la réalisation d'une étude prospective expliquant notre choix. Bien que la période d'inclusion soit longue (10 ans), plus de la moitié des patients dans le groupe énucléation ont bénéficié d'un abord miniinvasif correspondant à la pratique quotidienne. Très récemment l'abord endoscopique des GISTs oeso-gastriques a été décrite, via l'utilisation de la technique de dissection sous-muqueuse, technique encore très peu répandue en occident [33]. Seuls des centres experts ont été sollicités pour cette étude. Les résultats présentés ne sont donc peut être pas reproductibles entre toutes les mains, mais il est probable que compte tenu de la rareté des GIST oesophagiennes leur prise en charge soit confinée aux centres à haut volume. L'enquête nationale sur la prise en charge chirurgicale des GISTs de l'Association Française de Chirurgie qui est en cours dans les centres à haut volume et à faible volume permettra de confirmer cela. Nos conclusions sont bien entendu limitées par le faible nombre de patients inclus et d'évènements observés et doivent donc être interprétés avec prudence.

Conclusion :

La réalisation de cette étude était justifiée par l'absence de recommandations précises pour la prise en charge des GIST oesophagiennes, expliquée par un manque de données dans la littérature sur ces tumeurs rares.

Nos résultats suggèrent que l'énucléation est une option raisonnable dans la prise en charge des GISTs oesophagiennes de moins de 65mm et non ulcérées car permettant des critères oncologiques de qualité de résection identiques aux oesophagectomies sans compromettre le risque de récurrence.

Bibliographie

1. Mazur MT, Clark HB. Gastric stromal tumors. Reappraisal of histogenesis. *Am J Surg Pathol*. 1983;7:507-19.
2. Lee HJ, Park SI, Kim DK, et al. Surgical resection of esophageal gastrointestinal stromal tumors. *Ann Thorac Surg*. 2009;87: 1569-1571.
3. TNCD: Thesaurus national de cancérologie digestive. Disponible sur <http://www.snfge.org/data/ModuleDocument/publication/5/pdf/TNCD-chapitre-12.pdf>
4. ESMO/European Sarcoma Network Working group. Gastrointestinal stromal tumors: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2012;23 : vii :49-55.
5. Gervaz P, Huber O, Morel P. Surgical management of gastrointestinal stromal tumours. *Br J Surg*. 2009;96:567-78.
6. Mariette C, Piessen G, Briez N, Gronnier C, Triboulet JP. Oesophagogastric junction adenocarcinoma: which therapeutic approach? *Lancet Oncol*. 2011;12: 296-305.
7. Briez N, Piessen G, Torres F, Lebuffe G, Triboulet JP, Mariette C. Effects of hybrid minimally invasive oesophagectomy on major postoperative pulmonary complications. *Br J Surg*. 2012;99:1547-53.
8. Scaglia E, Jazeron JF, Diebold MD, Bouché O. Tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST). *EMC - Gastro-entérologie* 2010:1-10 [Article 9-027-A-15].
9. Gastrointestinal stromal tumor. In: Edge SB, Byrd DR, Compton CC, et al., eds.: *AJCC Cancer Staging Manual*. 7th ed. New York, NY: Springer. 2010, pp 175-80.
10. Sobin HL et al. *TNM Classification of Malignant Tumours*. 7th ed: Wiley-Blackwell. 2009.
11. von Mehren M, Benjamin RS, Bui MM et al. Soft tissue sarcoma, version 2.2012: featured updates to the NCCN guidelines. *J Natl Compr Canc Netw*. 2012;10:951-60.
12. Monges G, Bisot-Locard S, Blay JY, et al. The estimated incidence of gastrointestinal stromal tumors in France. Results of PROGIST study conducted among pathologists. *Bull Cancer* 2010; 97: E16-22.
13. Tran T, Davila JA, El-Serag HB. The epidemiology of malignant gastrointestinal stromal tumors: an analysis of 1,458 cases from 1992 to 2000. *Am J Gastroenterol*. 2005;100:162-8.
14. Aparicio T, Boige V, Sabourin JC, et al. Prognostic factors after surgery of primary resectable gastrointestinal stromal tumours. *Eur J Surg Oncol*. 2004 ;30:1098-103.
15. van de Rijn M, Hendrickson MR, Rouse RV. CD34 expression by gastrointestinal tract stromal tumors. *Hum Pathol*. 1994 ;25:766-71.
16. Sarlomo-Rikala M, Kovatich AJ, Barusevicius A, Miettinen M. CD117: a sensitive marker for gastrointestinal stromal tumors that is more specific than CD34. *Mod Pathol*. 1998;11:728-34.

17. Fletcher CD, Berman JJ, Corless C, et al. Diagnosis of gastrointestinal stromal tumors: A consensus approach. *Hum Pathol.* 2002;33: 459-465.
18. 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
19. Blay JY, Bonvalot S, Casali P et al. Consensus meeting for the management of gastrointestinal stromal tumors. Report of the GIST Consensus Conference of 20-21 March 2004, under the auspices of ESMO. *Ann Oncol.* 2005 ;16:566-78
20. Miettinen M, Sarlomo-Rikala M, Sobin LH, et al. Esophageal stromal tumors: a clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular genetic study of 17 cases and comparison with esophageal leiomyomas and leiomyosarcomas. *Am J Surg Pathol.* 2000;24: 211-222.
21. Lee JR, Anstadt MP, Khwaja S, Green LK. Gastrointestinal stromal tumor of the posterior mediastinum. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2002;22:1014-6.
22. Jiang P, Jiao Z, Han B, et al. Clinical characteristics and surgical treatment of oesophageal gastrointestinal stromal tumours. *Eur J Cardiothorac Surg* 2010;38: 223-227.
23. von Rahden BH, Stein HJ, Feussner H, et al. Enucleation of submucosal tumors of the esophagus: minimally invasive versus open approach. *Surg Endosc.* 2004;18: 924-930.
24. Blum MG, Bilimoria KY, Wayne JD, et al. Surgical considerations for the management and resection of esophageal gastrointestinal stromal tumors. *Ann Thorac Surg* 2007;84: 1717-1723.
25. Ertem M, Baca B, Doğusoy G, Ergüney S, Yavuz N. Thoracoscopic enucleation of a giant submucosal tumor of the esophagus. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech.* 2004;14:87-90.
26. Gouveia AM, Pimenta AP, Lopes JM, Capelinha AF, Ferreira SS, Valbuena C, Oliveira MC. Esophageal GIST: therapeutic implications of an uncommon presentation of a rare tumor. *Dis Esophagus.* 2005;18:70-3.
27. Manu N, Richard P, Howard S. Bleeding esophageal GIST. *Dis Esophagus.* 2005;18:281-2.
28. Basoglu A, Kaya E, Celik B, Yildiz L. Giant gastrointestinal stromal tumor of the esophagus presenting with dyspnea. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2006;131:1198-9
29. Huang CS, Hsu WH, Wu YC, Chau GY, Tsay SH, Huang MH. Enucleation of an advanced esophageal gastrointestinal stromal tumor with liver metastasis. *J Gastroenterol Hepatol.* 2006;21:482-3.
30. Chang WC, Tzao C, Shen DH, Cheng CY, Yu CP, Hsu HH. Gastrointestinal stromal tumor (GIST) of the esophagus detected by positron emission tomography/computed tomography. *Dig Dis Sci.* 2005 ;50:1315-8.
31. Yamada H, Shinohara T, Yokoyama K, et al. Thoracoscopic enucleation of esophageal gastrointestinal stromal tumor using prone positioning in a patient with severe chronic obstructive lung disease. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A* 2011;21: 635-639.

32. Kim JM, Yoon YH, Lee KH, Kim JH. Malignant gastrointestinal stromal tumour in the posterior mediastinum. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2012;14:497-9.

33. Huang ZG, Zhang XS, Huang SL, Yuan XG. Endoscopy dissection of small stromal tumors emerged from the muscularis propria in the upper gastrointestinal tract: Preliminary study. *World J Gastrointest Endosc.* 2012;4:565-70

Annexe: Classification AJCC 7ème édition

Stade	Taille de la tumeur en cm	Nombre de mitoses/50 champs
I	≤ 2	≤ 5
I	≤ 2	≤ 5
II	> 5 et < 10	≤ 5
III A	> 10	≤ 5
III A	≤ 2	> 5
III B	> 2	> 5
III B	> 5 et < 10	> 5
III B	> 10	> 5

AUTEUR : Nom : Vinatier Prénom : Edouard

Date de Soutenance : 17 septembre 2013

Titre de la Thèse : Énucléation des tumeurs stromales gastro-intestinales de l'œsophage, jusqu'où peut on aller sans compromettre le résultat oncologique ?

Thèse - Médecine - Lille 2013

Cadre de classement : *DES chirurgie générale, DESC chirurgie viscérale et digestive*

Mots-clés : GIST, œsophage, énucléation, ulcération

Résumé :

But du travail : Les tumeurs stromales gastro-intestinales œsophagiennes sont des tumeurs rares pour lesquelles l'œsophagectomie est actuellement la prise en charge chirurgicale recommandée. Le but de notre travail était d'évaluer la faisabilité de l'énucléation pour une GIST œsophagienne et ses résultats oncologiques afin d'essayer de mieux définir la place de cette technique dans la prise en charge de ces tumeurs rares.

Patients et méthodes : Par le biais d'une large enquête nationale rétrospective, 19 patients pris en charge pour une GIST œsophagienne ont été identifiés entre 2001 et 2010. Les caractéristiques tumorales, périopératoires et les résultats oncologiques des patients ayant bénéficié d'une énucléation ont été comparés à ceux ayant eu une œsophagectomie.

Résultats : Sur les 19 patients inclus dans l'étude, 16 ont pu bénéficier d'une exérèse chirurgicale : 8 énucléations et 8 œsophagectomies. Dans le groupe énucléation, le diamètre tumoral médian était de 40mm [18-65], aucune ne présentait d'ulcération muqueuse et il n'y eut aucune rupture capsulaire ou de résection incomplète. Dans le groupe œsophagectomie, le diamètre tumoral médian était de 85 mm [55-250], avec une ulcération muqueuse chez 4 patients, un cas de brèche capsulaire peropératoire et aucun cas de résection incomplète. Les index mitotiques tumoraux étaient comparables entre les deux groupes ($p=1,000$). Le taux de complications sévère était de 50% dans le groupe œsophagectomie contre 25% dans le groupe énucléation ($P=0,302$) avec deux décès précoces dans le groupe œsophagectomie. Après un suivi médian de 6,4 ans similaire entre les deux groupes, aucun cas de récurrence n'était retrouvé dans le groupe énucléation contre deux dans le groupe œsophagectomie. L'énucléation après réalisation d'une biopsie préopératoire n'était pas associée à une surmortalité ou à une augmentation du risque de récurrence locale. Une ulcération muqueuse en endoscopie traduisait le caractère agressif de la tumeur.

Conclusion : L'énucléation est faisable pour des GIST œsophagiennes de moins de 65mm.

L'œsophagectomie est à réserver aux tumeurs plus volumineuses, notamment en cas d'ulcération muqueuse.

Composition du Jury :

Président : Monsieur le Professeur Triboulet

Assesseurs : Monsieur le Professeur Mariette

Monsieur le Professeur Piessen

Monsieur le Docteur Adenis

Monsieur le Docteur Laberrenne

Directeur : Monsieur le Professeur Piessen