UNIVERSITE DU DROIT ET DE LA SANTE - LILLE 2

FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG

Année : 2016

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE

Résection chirurgicale des GIST duodénaux : quel geste faut-il réaliser?

Présentée et soutenue publiquement le 9 juin 2016 à 18h00

au Pôle Recherche

Par Clément Dubois

JURY
Président :
Monsieur le Professeur Mariette
Assesseurs :
Monsieur le Professeur Piessen
Madame le Professeur Leteurtre
Monsieur le Docteur Adenis
Directeur de Thèse :
Monsieur le Professeur Piessen

Avertissement

La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs.

Table des matières

Résumé……6

Introduction……8

Matériels et méthodes……..……...10

1. Population de l'étude
2. Bilan pré-thérapeutique
3. Prise en charge chirurgicale
4. Complications post-opératoires
5. Analyse anatomopathologique
6. Traitement péri-opératoire et suivi oncologique
7. Définition des objectifs de l'étude
8. Méthodes statistiques

Résultats……....19

I. Comparaison de la duodéno-pancréatectomie céphalique (DPC) versus résection limitée (RL) ……19

1. Données pré-thérapeutiques
2. Données thérapeutiques
3. Suites post-opératoires
4. Analyse anatomopathologique
5. Résultats oncologiques à long terme
6. Facteurs prédictifs de SSM

II. Comparaison de l'énucléation (EN+) versus autre geste qu'une énucléation (EN-)……...30

1. Données pré-thérapeutiques
2. Données thérapeutiques
3. Suites post-opératoires
4. Analyse anatomopathologique
5. Résultats oncologiques à long terme

Discussion……36

Conclusion……42

Références Bibliographiques……..……...43

Annexes……47

Résumé

Contexte : Les tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST) du duodénum sont des tumeurs rares dont les modalités de prise en charge chirurgicale sont mal définies. Les buts de notre travail étaient (i) de comparer les suites opératoires et les résultats oncologiques entre la duodénopancréatectomie céphalique (DPC) et les résections limitées (RL), (ii) et d'évaluer la place de l'énucléation dans cette indication.

Patients et méthodes : à partir d'une base de données Européenne, 109 patients pris en charge pour une GIST du duodénum ont été identifiés entre 2001 et 2013. Les 100 patients non métastatiques, réséqués sans autre tumeur primitive évolutive ont été inclus. Les caractéristiques tumorales, les données péri-opératoires et les données oncologiques ont été comparées entres les groupes DPC (n=19) et RL (n=81) et entre les groupes EN+ (n=13) et EN- (n=87).

Résultats : Les caractéristiques pré-thérapeutiques et la taille tumorale étaient similaires entre les groupe DPC et RL (p>0,279) à l'exception de la localisation tumorale plus fréquemment au niveau du D2 dans le groupe DPC ((68,3% vs. 28,6%, p=0,002). La morbidité post-opératoire globale était plus élevée dans le groupe DPC (68,4% vs. 23,5%, p<0,001). Le taux de résection R0 était similaire entre les groupes DPC et RL (100% vs. 96,3%, p=0,257). Il n'y avait pas de différence de survie globale entre les 2 groupes (p=0.374), en revanche la survie sans maladie (SSM) était plus courte après DPC (SSM à 3 ans 60% vs. 96%, p=0.033). En analyse multivariée, la réalisation d'une DPC était prédictive d'une SSM défavorable (HR 5,18, [1,1-23,2], p=0,034). La réalisation d'une énucléation (groupe EN+) était proposée pour des patients plus fragiles (score ASA>2 : 38,5% vs. 14,9%, p=0,055), et pour des tumeurs plus proximales (D1-D2 : 76,9% vs. 46%, p=0,037) et plus

petites (p=0,001, 85% des lésions <3,5 cm). Les deux patients R1 dans le groupe EN+ avaient une ulcération muqueuse en endoscopie. Après une suivie moyen de 31,3 mois, aucune récidive n'était notée dans le groupe EN+.

Conclusion : Dans les GIST duodénales, la réalisation d'une résection limitée est préférable à une DPC du fait d'une moindre morbidité et de résultats oncologiques à long terme au moins équivalents. L'énucléation tumorale pourrait constituer une alternative intéressante dans des cas sélectionnés (diamètre ≤ 3,5 cm sans ulcération muqueuse).

Introduction

Les tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST) sont les tumeurs mésenchymateuses les plus fréquentes du tractus digestif. Leur incidence reste rare (environ15 cas/million d'habitants/an). Elles dérivent des cellules de Cajal ou de leurs précurseurs et sont habituellement de phénotype CD117/KIT (95%) et DOG-1+ (95%). Les GIST sont principalement localisées dans l'estomac (60 à 70% des cas) et l'intestin grêle (20-30%). Les GIST de localisation duodénale ne représentent que 5% de l'ensemble des GIST **[1]**.

Le traitement de référence actuel des GIST non métastatiques repose sur une résection chirurgicale emportant la tumeur monobloc avec des marges saines sans curage ganglionnaire systématique **[2-4]**. Dans les localisations les plus fréquentes, le geste chirurgical proposé est consensuel avec réalisation d'une résection atypique n'interrompant pas la continuité en cas de GIST gastrique ou d'une résection segmentaire limitée en cas de GIST grêlique **[3-6]**. Dans le duodénum, du fait des caractéristiques anatomiques de l'organe (proximité avec le pancréas et la voie biliaire), ces gestes limités ne sont pas toujours techniquement faisables et le geste chirurgical à proposer reste débattu **[7-10]**.

La réalisation d'une duodénopancréatectomie céphalique (DPC), intervention grevée d'une morbidité et d'une mortalité post-opératoire élevée, particulièrement dans ces indications de tumeur duodénales a été proposée afin d'obtenir des marges de résection négatives **[11-13]**. Des résections limitées préservant le pancréas de type résection segmentaire duodénale ou résection latérale atypique n'interrompant pas la continuité (wedge resection) ont été décrits notamment en cas de tumeur de petite taille tumorale ou en cas de comorbidités. Dans les études récemment

publiées ayant évalué ces 2 approches, les auteurs sont en faveur d'une résection limitée quand elle est possible plutôt qu'une DPC du fait d'une moindre morbidité post-opératoire et de l'absence de caractère péjoratif sur le résultat oncologique à long terme. Néanmoins dans ces études de faibles effectifs, le suivi post-opératoire est souvent limité avec des tumeurs non comparables en termes de taille ou de localisation au sein du duodénum **[14-17]**.

Par ailleurs, la place de l'énucléation tumorale dans les GIST duodénales n'est pas définie. La sureté oncologique de cette approche a récemment été suggérée pour les GIST oesophagiennes de taille limités (<6,5 cm) sans ulcération muqueuse dans une étude multicentrique Française du groupe FREGAT **[18]**. Celle-ci reste à définir pour les GIST duodénaux et n'a à notre connaissance jamais été spécifiquement évalué.

Les objectifs de notre étude étaient (i) de comparer les résultats oncologiques et les suites opératoires des patients opérés d'une GIST duodénale non métastatique par DPC ou RL, et (ii) d'évaluer les résultats de l'énucléation tumorale dans cette indication.

Matériels et méthodes

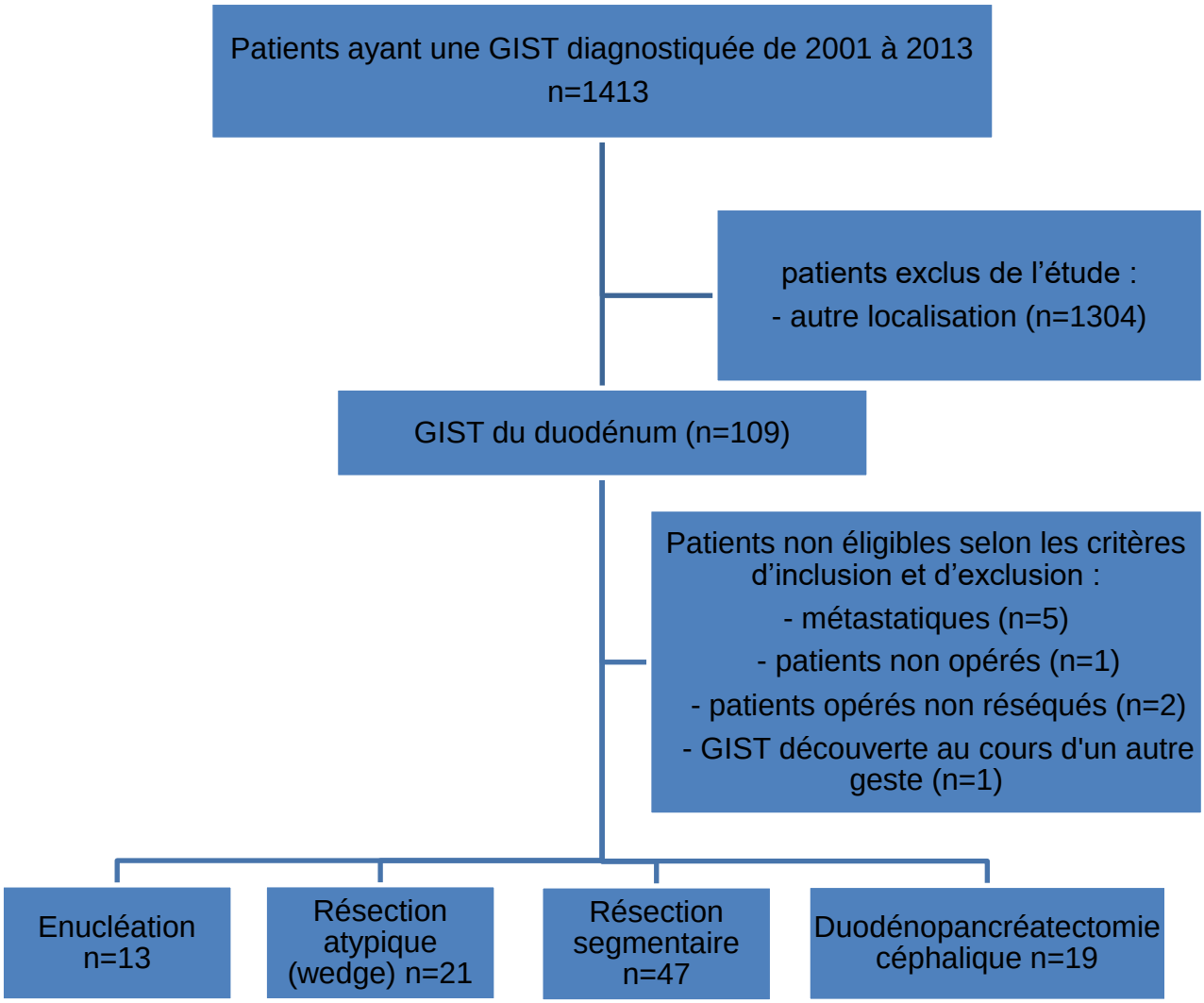
1. Population de l'étude :

Les données de 1413 patients consécutifs traités pour une GIST confirmée en anatomopathologie dans 61 centres Européens francophones entre 2001 et 2013 ont été collectées rétrospectivement sur un site internet dédié (http://www.chirurgie-viscerale.org) (***Fiche de recueil en Annexe 1***).

Les données démographiques, la présentation clinique, le bilan initial, les caractéristiques de la tumeur, la technique opératoire, les données histologiques, les suites opératoires et les résultats oncologiques ont été recueillis et analysés. En cas de données manquantes, le centre était contacté par mail ou par téléphone pour les obtenir. Les patients pour lesquels les informations sur les données chirurgicales ou anatomopathologiques manquaient étaient exclus.

Parmi les 1413 patients de la base, 109 ont été pris en charge pour une GIST de localisation duodénale. Les critères d'inclusion dans notre étude étaient les suivants (**Figure 1**) : (i) GIST de localisation duodénale, (ii) non métastatique, (iii) réséqué chirurgicalement et (iv) absence d'autre tumeur maligne évolutive au moment de la chirurgie. Les patients porteurs d'une GIST duodénale (i) non opéré non réséqué (n=1), (ii) opérés non réséqués (n=2), (iii) métastatiques (n=5), (iv) réséqués dans un contexte d'autre tumeur maligne évolutive au moment de la chirurgie (découverte fortuite d'une GIST duodénale sur une pièce de DPC pour un adénocarcinome excréto-pancréatique) (n=1) étaient exclus.

<u>Figure 1 :</u> critères d'inclusion et d'exclusion



2. Bilan pré-thérapeutique

Le bilan pré-thérapeutique était conforme à celui préconisé par les recommandations nationales Françaises **[3]**. Un scanner thoraco-abdominal avec injection de produit de contraste était systématiquement réalisé. Une endoscopie digestive haute et une échoendoscopie avec une ponction à visée diagnostique

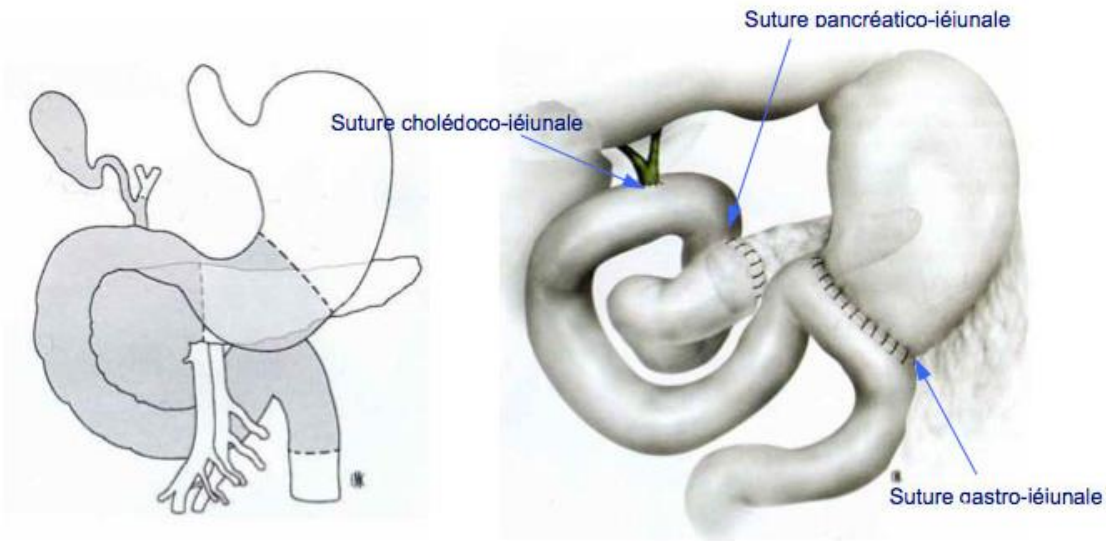
étaient proposées dans certains cas. Un examen clinique complet était réalisé avec évaluation du score de l'American Society of Anesthesiology (ASA) et un bilan biologique standard. L'état nutritionnel du patient était par ailleurs évalué. La dénutrition était définie par une perte pondérale supérieure à 10% du poids habituel au cours des 6 derniers mois.

3. Prise en charge chirurgicale

L'intervention était réalisée par laparotomie ou laparoscopie. Les différents types d'interventions chirurgicales proposées étaient une DPC ou une résection limitée.

La DPC consistait en une exérèse monobloc de la tête du pancréas, du cadre duodénal, de l'antre et de la voie biliaire principale distale sans curage ganglionnaire systématique. Le type de reconstruction pancréatique était laissé à l'appréciation du chirurgien (**Figure 2**).

<u>Figure 2 [36]:</u> Duodénopancréatectomie céphalique



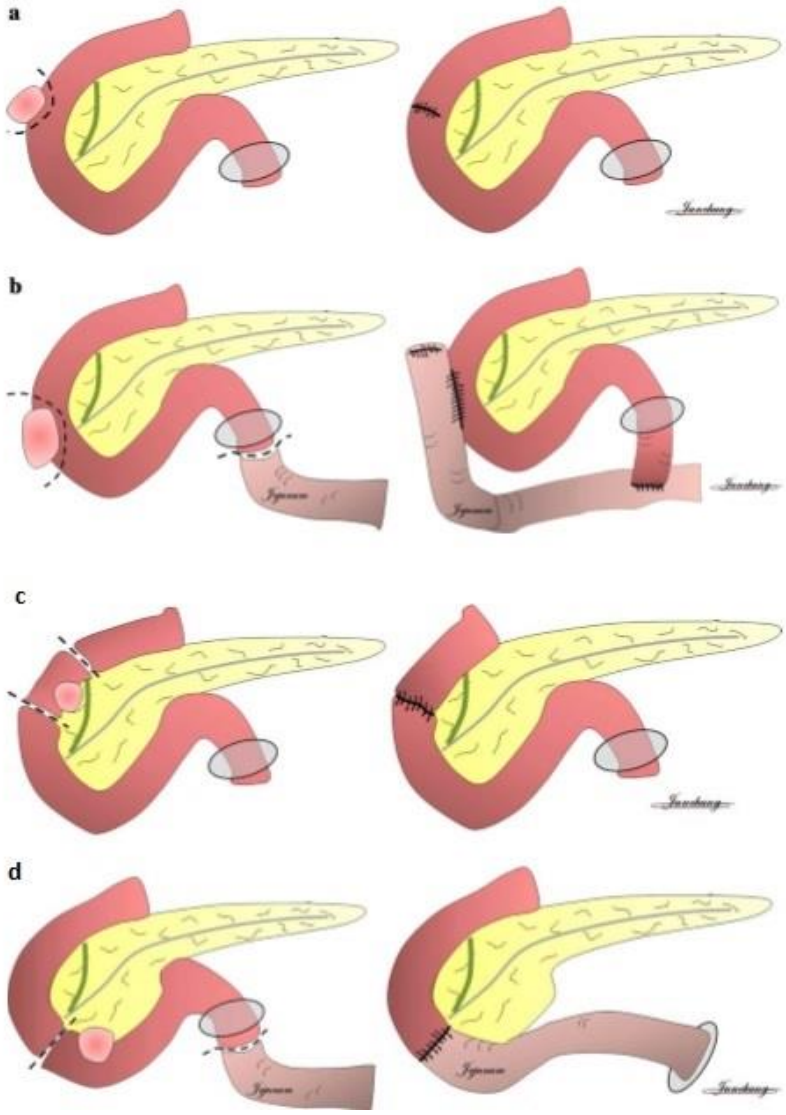
En grisé, les zones enlevées. *La reconstruction*

Parmi les résections limitées, on recensait 3 types d'interventions :

- La résection atypique sans interruption de la continuité digestive (résection en barquette) avec exérèse passant au large de la GIST et reconstruction par suture duodénale direct ou par une anastomose ou un patch sur anse en Y (**Figure 3a et 3b**).
- La résection duodénale segmentaire avec anastomose directe duodéno-duodénale ou anastomose duodéno-jéjunale sur la première anse après décroisement ou sur une anse en Y (**Figure 3c et 3d**).
- L'énucléation (EN) consistait en une exérèse au ras de la lésion. Après ouverture de la séreuse et de la musculeuse duodénale, la tumeur était mobilisée dans le plan avasculaire au contact de la sous muqueuse. La musculeuse était ensuite habituellement suturée après une éventuelle vérification de l'étanchéité du plan muqueux par un test au bleu par la sonde nasogastrique (**Figure 4**).

La mise en place d'un drainage post-opératoire et la prise en charge anesthésique et chirurgicale péri opératoire étaient réalisées selon les habitudes du service.

<u>Figure 3 [21]:</u> résections limitées : a. résection atypique (wedge) ; b. résection atypique avec patch d'une anse en Y ; c. résection segmentaire avec suture directe ; d. résection segmentaire avec anastomose duodéno-jéjunale [2]



<u>Figure 4 [37]:</u> Exemple d'énucléation de GIST dans l'œsophage

4. Complications post-opératoires

La morbidité post-opératoire comprenait les complications chirurgicales (fistule anastomotique, collection intra-abdominale, infection du site opératoire, hémorragie nécessitant une transfusion de culots globulaires, reprise chirurgical et autres) et les complications médicales (infection urinaire nécessitant une antibiothérapie, complications pulmonaires, complications cardiovasculaires, complications thromboemboliques, complications neurologiques et autres). La sévérité de ces complications était gradée selon la classification de Clavien et Dindo ***(Annexe 2)*** **[13]**.

5. Analyse anatomopathologique

Le diagnostic de GIST était fait en analyse histologique standard à l'étude immunohistochimique associé en cas de doute à la recherche de mutation des gènes KIT et PDGFRα. La taille de la tumeur (en cm) et l'index mitotique (nombre de mitoses par 5 mm^2) étaient évaluées de même que l'existence d'une rupture tumorale afin de pouvoir évaluer le risque de récidive selon les critères modifiés du National Institutes of Health (NIH) (Classification dite de Joensuu, ***Annexe 3***) **[19]**. Le risque de récidive selon la classification de l'Armed Forces Institute of Pathology (AFIP) (***Annexe 4***) **[12]** et le stade pTNM selon la septième version de la classification de l'union internationale contre le cancer (***Annexe 5***) **[20]** étaient également rapportés. La résection était qualifiée de R0 en cas de résection macro et microscopiquement complète et R1 en cas de résection microscopiquement incomplète.

6. Traitement péri-opératoire et suivi oncologique

Tous les dossiers étaient présentés en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) et la stratégie thérapeutique était décidée a priori. L'indication d'un traitement néoadjuvant était décidée en RCP en cas de résécabilité limite hors protocole. En post-opératoire, la décision de traitement adjuvant étant prise en RCP conformément aux recommandations nationales **[3]**.

La surveillance était basée sur l'examen clinique et la tomodensitométrie abdominale pour une durée d'au moins 5 ans avec une fréquence variant en fonction du risque de récidive évalué selon la classification du NIH modifié selon les recommandations du TNCD **[3]**. Le diagnostic de récidive tumorale était porté en cas de preuve histologique formelle ou en cas d'imagerie fortement évocatrice. Les récidives étaient classées en récidive locorégionale, métastatique ou mixtes.

7. Définition des objectifs de l'étude

Dans une première partie, les patients étaient répartis en deux groupes selon qu'ils avaient bénéficié d'une DPC ou d'une résection limitée. Les deux groupes étaient ensuite comparés selon les principaux paramètres préopératoires, opératoires, post-opératoires, anatomo-pathologiques, d'évolution et de suivi. L'objectif principal est d'évaluer de façon comparative la survie sans maladie (SSM) chez les patients opérés d'une GIST duodénale ayant bénéficié d'une DPC et ceux ayant bénéficié d'une résection limitée. Les objectifs secondaires étaient de comparer la morbidité/mortalité post-opératoire, le taux de résection R0, la survie globale (SG) et le mode de récidive.

Dans une seconde partie, les patients étaient répartis en deux groupes selon qu'ils avaient bénéficié d'une énucléation (groupe EN+) ou d'un autre geste qu'une énucléation (groupe EN-). Les deux groupes étaient ensuite comparés selon les principaux paramètres préopératoires, opératoires, post-opératoires, anatomo-pathologiques, d'évolution et de suivi. L'objectif principal est d'évaluer de façon comparative la SSM chez les patients opérés d'une GIST duodénale par énucléation (EN+) ou par un autre geste (groupe EN-). Les objectifs secondaires étaient de comparer la morbidité/mortalité post-opératoire, le taux de résection R0, la SG et le mode de récidive et établir une taille limite pour l'énucléation.

8. Méthodes statistiques

L'analyse statistique a été effectuée à l'aide du logiciel SPSS® version 19.0 (SPSS, Chicago, Illinois, USA). Les données ont été exprimées en pourcentage pour les variables ordinales et en médianes [extrêmes] ou en moyennes [±Ecart type (ET)] pour les variables continues. Le test du Chi2 ou le test de Fisher a été utilisé pour la comparaison des variables ordinales en fonction de l'effectif concerné. Le test non paramétrique U de Mann-Whitney a été utilisé pour la comparaison des variables continues. Le délai médian de suivi des patients survivants était de 32 mois [0,6-133]. Les fonctions de SSM et SG ont été évaluées selon la méthode de Kaplan-Meier, en prenant en compte les décès post-opératoires. Le temps de participation des patients représentait le temps écoulé entre l'exérèse tumorale et la date des dernières nouvelles, ou la date de décès, avec une date de point fixée au 15 juin 2013. La comparaison des courbes de survie a été réalisée par le test du Log-Rank. L'identification des facteurs pronostiques a été faite par analyse multivariée de Cox par procédure pas à pas. Le seuil de significativité à 0,1 a été utilisé pour l'entrée dans le modèle. Les valeurs de $\chi 2$ et du P ont été utilisées pour caractériser

l’indépendance entre les facteurs. Le hazard ratio (HR) et l’intervalle de confiance à 95 % (IC à 95 %) ont été utilisés pour quantifier l’impact de chaque variable sur la survie.

Tous les tests statistiques ont été réalisés en bilatéral, avec un seuil de significativité à 5 %.

Résultats

I. Comparaison de la duodéno-pancréatectomie céphalique (DPC) versus résection limitée

1. Données pré-thérapeutiques (Tableau 1)

Parmi les 100 patients inclus dans l'étude, 19 ont bénéficié d'une DPC (groupe DPC) et 81 d'une résection limitée (groupe RL). Dans la population globale, 55% étaient des hommes, avec un âge médian de 60 ans [28-107] et un score ASA≤2 dans 82% des cas. Les caractéristiques démographiques et le score ASA ne différait pas significativement entre les 2 groupes.

Les tumeurs étaient découvertes fortuitement dans 29% des cas, sur une tomodensitométrie abdominale (n=24) ou sur une endoscopie (n=5). En cas de symptômes, les signes d'appel les plus fréquents étaient une anémie (n=48), le plus souvent extériorisée (hémorragie digestive dans 31 cas), des douleurs abdominales (n=24), une asthénie (n=23), une perte de poids (n=12 dont 6 avec dénutrition), une anorexie (n=10) et une masse abdominale (n=9). Le mode de découverte et les symptômes présentés ne différaient pas significativement entre les 2 groupes (P>0,386).

Parmi les 70 patients ayant bénéficié d'une endoscopie dans le cadre du bilan préopératoire, une ulcération muqueuse était notée dans 48,6% des cas, sans différence significative entre les groupes DPC et RL (40,0% vs. 50,9%, P=0,685). Une biopsie diagnostique était réalisée dans 55% des cas par voie endoscopique (n=50), radiologique (n=4) ou chirurgicale (n=1). Le taux de patients ayant une biopsie préopératoire était significativement plus élevé dans le groupe DPC (84,5% vs. 48,1% p=0,04).

Dans la population globale, la majorité des GISTS étaient localisées dans le 2ème duodénum (n=37), puis dans le 3ème duodénum (n=32). La localisation tumorale était significativement différente entre les 2 groupes (p=0,016). Dans le groupe DPC, la localisation était essentiellement dans le 2ème duodénum (68,3%) tandis que dans le groupe RL, les 2 localisations les plus fréquentes étaient le 3ème duodénum (34,6%) et le 2ème duodénum (26,6%). La localisation au niveau du 2ème duodénum était plus fréquente dans le groupe DPC (68,3 vs 26,6%, p=0,002).

Tableau 1 : données pré-thérapeutiques (RL vs. DPC)

	Population totale n=100	Groupe RL n=81 (%)	Groupe DPC n=19 (%)	P
Age				
- <60	52	40 (49,3)	12 (63,2)	0,279
- >60	48	41 (50,6)	7 (36,8)	
Sexe				
- Homme	55	44 (54,3)	11 (57,9)	0,778
- Femme	45	37 (45,7)	8 (42,1)	
Score ASA				
- ≤2	82	65 (80,2)	17 (89,5)	0,512
- >2	18	16 (19,8)	2 (10,5)	
Localisation tumorale				
- D1	13	12 (14,8)	1 (5,3)	
- D2	37	24 (26,6)	13 (68,3)	0,016
- D3	32	28 (34,6)	4 (21,1)	
- D4	18	17 (21)	1 (5,3)	
Mode de découverte				
- Symptomatique	71	58 (71,6)	13 (68,4)	0,783
- Fortuite	29	23 (28,4)	6 (31,6)	
Biopsie				
- Oui	55	39 (48,1)	16 (84,2)	0,04
- Non	45	42 (51,9)	3 (15,8)	
Ulcération muqueuse en cas d'endoscopie (n=70)				
- Oui	34 (48,6)	28 (50,9)	6 (40)	0,685
- Non	26 (37,1)	19 (34,5)	7 (46,7)	
- NP	10 (14,3)	8 (14,5)	2 (13,3)	

Résection limitée : RL, Duodéno-Pancréatectomie Céphalique : DPC, NP : non précisé

2. Données thérapeutiques (Tableau 2)

Six patients ont bénéficié d'un traitement néo adjuvant par Imatinib sans différence entre les 2 groupes (p=0,319). La durée médiane de traitement néo adjuvant était de 8 mois [1-18]. Les tumeurs étaient jugées en réponse partielle dans 3 cas, en stabilité dans 2 cas et en progression dans 1 cas.

La chirurgie était réalisée de façon élective dans 92% des cas. La voie d'abord chirurgicale était de façon préférentielle une laparotomie (95%). Seuls 5 patients du groupe RL ont été opérés par cœlioscopie, dont 2 ont été convertis en laparotomie.

Dans le groupe RL (n=81), 47 ont bénéficié d'une résection segmentaire (58%), 21 d'une résection atypique (25,9%) et 13 d'une énucléation (16%). Deux patients avaient une tumeur rompue dans le péritoine à l'exploration chirurgicale. Une effraction tumorale est survenue en peropératoire dans le groupe RL au cours de la réalisation d'une duodénectomie segmentaire. La durée opératoire médiane était plus longue dans le groupe DPC (p<0,001). Les pertes sanguines tendaient à être plus importantes dans le groupe DPC (p=0,094) avec un taux de transfusion 6 fois plus élevé (p=0,046). La résection était jugée curative en peropératoire chez tous les patients.

Un traitement adjuvant par Imatinib a été prescrit dans 31% des cas, de façon plus fréquente dans le groupe DPC (52,6% vs. 25,9%, p=0,023).

<u>Tableau 2 :</u> données thérapeutiques (RL vs. DPC)

	Population totale n=100	Groupe RL n=81 (%)	Groupe DPC n=19 (%)	p
Traitement néo-adjuvant - Oui - Non	 6 94	 4 (4,9) 77 (95,1)	 2 (10,5) 17 (89,5)	0,319
Chirurgie élective - Oui - Non	 92 8	 75 (92,6) 6 (7,4)	 17 (89,5) 2 (10,5)	0,645
Laparotomie - Oui - Non	 95 5	 76 (93,8) 5 (6,2)	 19 (100) 0	0,589
Effraction tumorale ou tumeur rompue - Oui - Non	 3 97	 2 (2,5) 79 (97,5)	 1 (5,3) 18 (94,7)	0,472
Durée opératoire (en min) médiane [extrêmes]	224 [60-502]	190 [60-480]	350 [190-502]	<0,001
Saignement peropératoire (en mL) moyenne ± [ET]	153 ± 330	102 ± 220	366 ± 563	0,094
Transfusion peropératoire - Oui - Non	 5 95	 2 (2,5) 79 (97,5)	 3 (15,8) 16 (84,2)	0,046
Traitement adjuvant - Oui - Non	 31 69	 21 (25,9) 60 (74,1)	 10 (52,6) 9 (47,4)	0,023

Résection limitée : RL, Duodéno-Pancréatectomie Céphalique : DPC

3. Suites post-opératoires (Tableau 3)

Le taux de décès hospitalier, et à 30 jours était nul. Le taux de mortalité à 90 jours était de 1% (pneumopathie survenue après la sortie d'hospitalisation à J38). Le risque de morbidité globale était significativement plus élevé dans le groupe DPC (68,4% vs. 23,5%, p<0,001). Ce sur-risque de complications dans le groupe DPC portait aussi bien sur les complications chirurgicales (p<0,001) que sur les complications médicales (p=0,046). Les taux de réintervention, et de complication grave étaient également plus élevés (p=0,006 et p=0,020) dans le groupe DPC avec durée médiane d'hospitalisation plus longue de 10 jours (p=0,005).

<u>Tableau 3 :</u> Suites post-opératoires (RL vs. DPC)

	Population totale n=100	Groupe RL n=81 (%)	Groupe DPC n=19 (%)	p
Morbidité globale	32	19 (23,5)	13 (68,4)	<0,001
Complications chirurgicales	22	11 (13,6)	11 (57,9)	<0,001
- Fistule	14	6 (7,4)	8 (42,1)	0,001
- Abcès profond	3	1 (1,2)	2 (10,5)	0,092
- Saignement	4	2 (2,5)	2 (10,5)	0,162
Complications médicales	19	12 (14,8)	7 (36,8)	0,047
- Urinaire	2	0	2 (10,5)	0,035
- Pulmonaire	4	4 (4,9)	0	1
- Cardiaque	2	2 (2,5)	0	1
- Thromboembolique	2	1 (1,2)	1 (5,3)	0,345
- neurologique	2	2 (2,5)	0	1
Réintervention	8	3 (3,7)	5 (26,3)	0,006
Score Clavien-Dindo > II	10	5 (6,2)	5 (26,3)	0,020
Durée médiane d'hospitalisation (en jours)	13 (5-103)	13 (5-50)	23 (5-103)	0,005

Résection limitée : RL, Duodéno-Pancréatectomie Céphalique : DPC

4. Analyse anatomopathologique (Tableau 4)

Le taux de résection R0 était de 97% sans différence significative entre les 2 groupes (p=0,257). Seuls 3 patients étaient R1. Tous étaient dans le groupe RL, 2 avaient bénéficié d'une énucléation et un d'une résection segmentaire. Dans la population globale, le diamètre maximal médian était de 4 cm [1-28] avec un index mitotique médian de 2 [0-50]. Dans le groupe DPC, la taille tumorale était non significativement plus grande que dans le groupe RL (5 cm [1,3-13] vs. 3,5 cm [1-28], p=0,403), de même pour l'index mitotique (3,5 [0-7] vs. 2 [1-50], p=0,729). La majorité des patients présentaient un faible risque (48%) ou un risque élevé (42%) de récidive selon la classification de Joensuu. Le risque de récidive selon les classifications de Joensuu **[19]** ou AFIP modifié **[12]** et le stade pTNM **[38]** ne différaient pas significativement entre les 2 groupes (p=0,251, p=0,264 et p=0,298).

Une analyse moléculaire a été réalisée chez 40 patients : 9 présentaient une tumeur de type « wild type », 29 présentaient une mutation du gène Kit (exon 11 : 22 patients, exon 9 : 6 patients, exon 13 : 1 patient) et deux présentaient une mutation du gène PDGFRα (exon 12 : 1patient et exon 18 un patient).

Tableau 4 : Analyse anatomopathologique (RL vs. DPC)

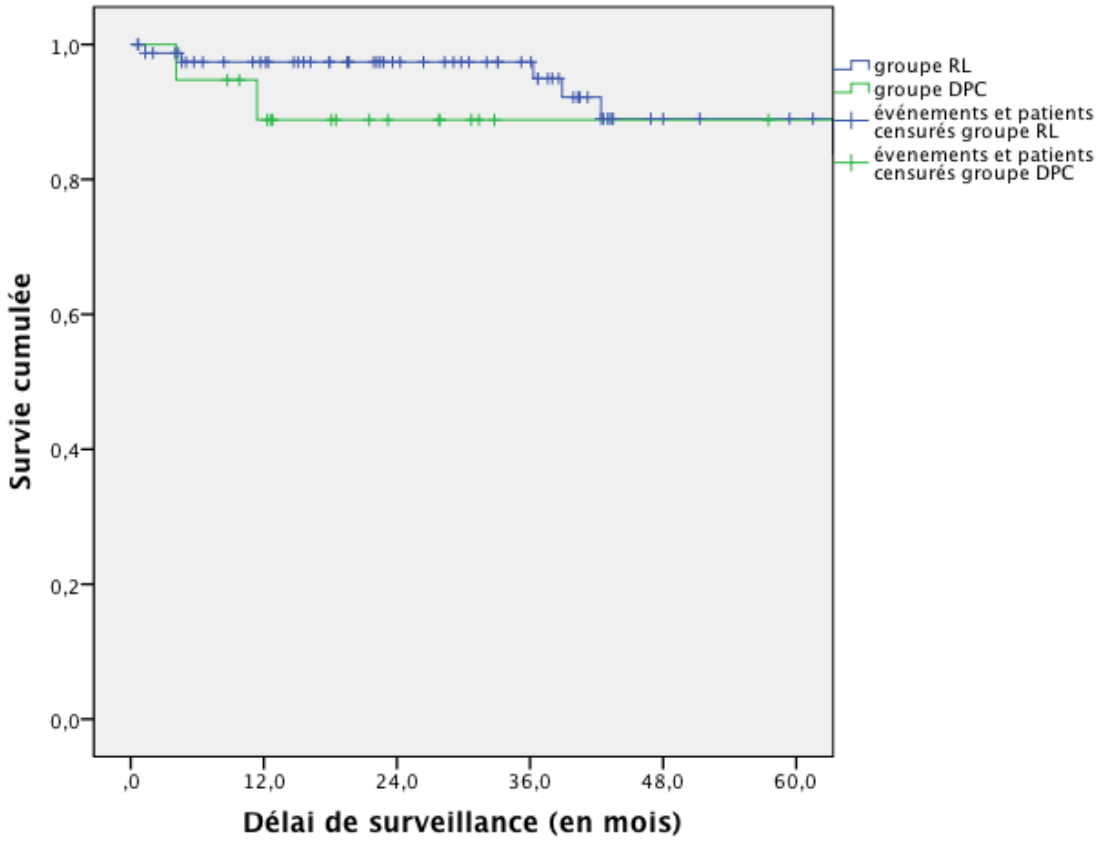
	Population totale n=100	Groupe RL n=81 (%)	Groupe DPC n=19 (%)	p
Type de résection				
- R0	97	78 (96,3)	19 (100)	0,257
- R1	3	3 (3,7)	0	
Taille de la tumeur (cm)				
- ≤2	10	8 (9,9)	2 (10,5)	
- 2-5	55	48 (59,3)	7 (36,8)	0,299
- >5 et ≤10	26	18 (22,2)	8 (42,1)	
- >10	9	7 (8,6)	2 (10,5)	
Index mitotique n(/5mm2)				
- ≤5	79	64 (79)	15 (78,9)	
- 6-10	10	7 (8,6)	3 (15,8)	0,465
- >10	11	10 (12,3)	1 (5,3)	
Risque de récidive selon Joensuu **[19]**				
- Très faible risque	10	8 (9,9)	2 (10,5)	0,251
- Faible risque	48	42 (51,9)	6 (31,6)	
- Risque intermédiaire	0	0	0	
- Risque élevé	42	31 (38,3)	11 (57,9)	
Risque de récidive selon l'AFIP modifié **[12]**				
- Très faible risque	10	8 (9,9)	2 (10,5)	0,264
- Faible risque	48	42 (51,9)	6 (31,6)	
- Risque intermédiaire	17	11 (13,6)	6 (31,6)	
- Risque élevé	25	20 (24,7)	5 (26,3)	
Stade pTNM **[38]**				
- I	58	50 (61,7)	8 (42,1)	0,298
- II	17	11 (13,6)	6 (31,6)	
- IIIA	4	3 (3,7)	1 (5,3)	
- IIIB	21	17 (21)	4 (21,1)	

Résection limitée : RL, Duodéno-Pancréatectomie Céphalique : DPC, AFIP : Armed Forces Institute of Pathology

5. Résultats oncologiques à long terme (Tableau 5)

Le délai médian de suivi après la chirurgie était de 32 mois [0,6-133]. Ce délai était de 23,2 mois dans le groupe DPC contre 36,7 mois (dans le groupe RL sans différence significative (p=0,083). La SG était similaire entre les groupes RL et DPC (p=0,374) avec un taux de SG à 3 et 5 ans de 97% vs. 89% et 89% vs. 89%, respectivement (**Figure 5**).

<u>Figure 5 :</u> Survie globale dans les groupes Duodéno-Pancréatectomie céphalique (DPC) et Résection Limitée (RL)

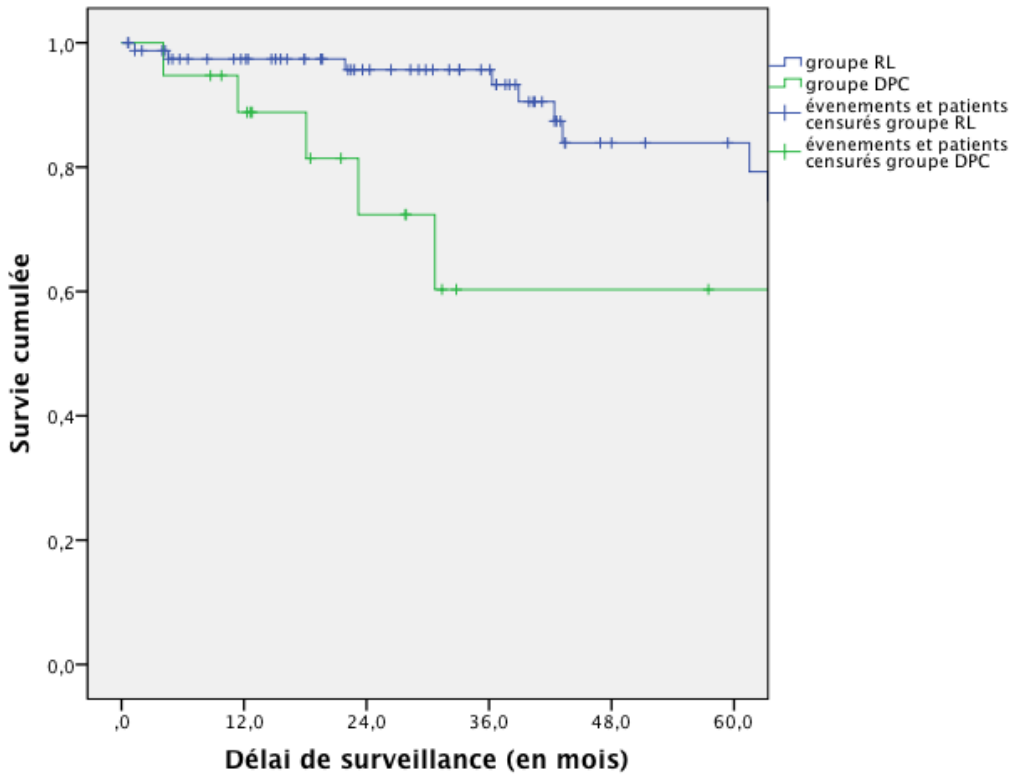


RL	81	66	51	41	20	18
DPC	19	15	8	3	3	2

Une récidive est survenue chez 13 patients (9 dans le groupe RL et 4 dans le groupe DPC). La récidive survenait essentiellement sur un mode métastatique (77% des cas). Le mode de récidive ne différait pas significativement entre les 2 groupes (p=0,268). Le délai médian de récidive était significativement plus long dans le groupe RL (32 mois [9-59] vs. 8 mois [2-11] (p=0,033).

La SSM était plus longue dans le groupe RL que dans le groupe DPC (p=0,033) avec un taux de SSM à 3 et 5 ans de 96% vs. 60% et 84% vs. 60%, respectivement (figure 6).

<u>Figure 6 :</u> Survie sans maladie dans les groupes Duodéno-Pancréatectomie Céphalique (DPC) et Résection Limitée (RL)



RL	81	66	51	41	20	18
DPC	19	15	8	3	3	2

<u>Tableau 5 :</u> résultats oncologiques à long terme (RL vs. DPC)

	Population totale n=100	Groupe RL n=81 (%)	Groupe DPC n=19 (%)	p
Suivi médian [extrêmes] (en mois)	32,0 [0,6-133]	36,7 [0,6-133]	23,2 [4-110]	0,083
Survie globale (en mois) moyenne ± ET	117,7 ± 5,5	118,7 ± 5,9	98,9 ± 7,6	0,374
Récidive	13	9 (11,1)	4 (21,1)	0,263
Mode de récidive - Loco-régionale - A distance - Mixte	 1 10 2	 1 (1,2) 6 (7,4) 2 (2,5)	 0 (0) 4 (21,1) 0 (0)	0,284
Survie sans maladie (en mois) moyenne ± ET	97 ± 7,2	100 ± 7,6	74 ± 13,1	0,033

Résection limitée : RL, Duodéno-Pancréatectomie Céphalique : DPC

6. Facteurs prédictifs de SSM (Tableau 6)

Les facteurs prédictifs de SSM ont été recherchés en analyse univariée et multivariée. En analyse univariée, les facteurs identifiés comme facteurs de mauvaise SSM étaient le score ASA élevé (p=0,031), le traitement médical initial (p=0,026), la DPC (p=0,034), la rupture tumorale (p<0,001), la survenue d'une complication post-opératoire (p=0,040), la taille tumorale élevée (p=0,003) et le score de Joensuu élevé (p=0,003).

En analyse multivariée, les facteurs indépendants de mauvaise SSM étaient un score de Joensuu avancé [p=0,012, OR=2,17 (IC 95% 1,18-3,99)] et la réalisation d'une DPC [p=0,034, OR=5,12 (IC 95% 1,13-23,20)]. Un score ASA faible [p=0,001, OR=0,12 (IC 95% 0,03-0,42)] et la réalisation d'une chirurgie programmée [p=0,025, OR=0,19 (IC 95% 0,045-0,814)] étaient des facteurs indépendants de bonne SSM.

<u>Tableau 6 :</u> Analyse univariée et multivariée de la survie sans maladie (SSM)

	Délai de survie Moyenne ± ET (en mois)	Analyse univariée (p)	Analyse multivariée p	Hazard Ratio (IC 95%)
Sexe				
- Homme	83 (63-103)	0,105	0,227	1
- Femme	100 (85-114)			0,49 (0,15-1,56)
Age				
- < 60ans	102 (82-123)	0,464		
- > 60ans	88 (71-105)			
Score ASA				
- I/II	101 (87-116)	0,031	0,001	1
- III/IV	48 (33-63)			0,12 (0,03-0,42)
Découverte fortuite				
- Non	86 (72-99)	0,13	0,453	1
- Oui	117 (96-138)			0,52 (0,97-2,83)
Traitement néo-adjuvant				
- Non	98 (84-113)	0,026	0,128	1
- Oui	30 (15-44)			3,77 (0,68-20,78)
Chirurgie programmée				
- Non	55 (27-84)	0,088	0,025	1
- Oui	99 (84-114)			0,19 (0,04-0,81)
Localisation duodénale				
- D1/D2	113 (96-129)	0,214		
- D3/D4	83 (6-100)			
Taille tumorale				
- ≤ 2cm	64 (48-81)	0,003		
- 2-5cm	110 (99-120)			
- >5cm - ≤10cm	70 (48-93)			
- > 10cm	52 (37-67)			
Index mitotique				
- ≤ 5	109 (94-124)	0,065		
- 6-10	78 (57-99)			
- >10	68 (43-93)			
DPC				
- Non	100 (85-115)	0,034	0,034	1
- Oui	74 (48-100)			5,18 (1,13-23,20)
Complications peropératoires				
- Non	97 (82-112)	0,296		
- Oui	60 (25-94)			
Complications post-opératoires				
- Non	102 (86-117)	0,040	0,794	1
- Oui	73 (51-95)			1,18 (0,34-4,08)
Complications chirurgicales				
- Non	99 (83-114)	0,286		
- Oui	75 (46-104)			
Complications médicales				
- Non	100 (85-115)	0,057		
- Oui	78 (54-101)			
Clavien-Dindo > 2				
- Non	95 (80-110)	0,565		
- Oui	97 (75-120)			
Rupture ou effraction				
- Non	98 (84-113)	<0,001		
- Oui	15 (0-37)			

Score de Joensuu - Risque très faible - Risque faible - Risque élevé	 95 (75-115) 122 (106-137) 70 (52-87)	 0,003	 0,012	 1 2,17 (1,18-3,99)
Traitement adjuvant - Non - Oui	 102 (87-117) 56 (46-66)	 0,217		

DPC : Duodéno-pancréatectomie Céphalique

II. Comparaison de l'énucléation (EN+) versus autre geste qu'une énucléation (EN-)

Ayant démontré que la réalisation d'une résection limitée était un facteur de bon pronostic indépendant et permettait d'obtenir des résultats oncologiques à long terme satisfaisants, nous nous sommes posé la question de la place de l'énucléation dans la prise en charge des GIST duodénales. Nous avons pour cela comparé les patients ayant bénéficié d'une énucléation (groupe EN+) versus les autres types de résections (groupe EN-).

1. Données pré-thérapeutiques (Tableau 7)

Parmi les 100 patients inclus dans l'étude, 13 ont bénéficié d'une énucléation (groupe EN+) et 87 d'un autre type de résection (groupe EN-). Les patients du groupe EN+ avaient tendance à avoir un score ASA plus élevé (p=0,055).

Parmi les 70 patients ayant bénéficié d'une endoscopie dans le cadre du bilan préopératoire, une ulcération muqueuse était notée dans 48,6% des cas, de façon plus fréquente dans le groupe EN+ (87,5% vs. 43,5%, p=0,035). Au total une ulcération muqueuse était rapportée chez 7 des 13 patients du groupe EN+ contrastant avec le geste chirurgical décrit.

Dans le groupe EN+, la localisation était essentiellement dans le 2ème duodénum (46,2%) et 1er duodénum (30,8%) tandis que dans le groupe EN-, les 2 localisations les plus fréquentes étaient le 2ème duodénum (35,6%) et le 3ème duodénum (34,7%).

<u>Tableau 7 :</u> données pré-thérapeutiques (EN+ vs. EN-)

	Population totale n=100	Groupe EN+ n=13 (%)	Groupe EN- n=87 (%)	p
Age - <60 - >60	 52 48	 4 (30,8) 9 (69,2)	 48 (55,2) 39 (44,8)	0,100
Sexe - Homme - Femme	 55 45	 6 (46,2) 7 (53,8)	 49 (56,3) 38 (43,7)	0,492
Score ASA - ≤2 - >2	 82 18	 8 (61,5) 5 (38,5)	 74 (85,1) 13 (14,9)	0,055
Localisation tumorale - D1 - D2 - D3 - D4	 13 37 32 18	 4 (30,8) 6 (46,2) 2 (15,4) 1 (7,7)	 9 (10,3) 31 (35,6) 30 (34,5) 17 (19,5)	0,125
Mode de découverte - Fortuite - Symptomatique	 29 71	 3 (23,1) 10 (76,9)	 26 (29,9) 61 (70,1)	0,751
Biopsie - Oui - Non	 55 45	 4 (30,8) 9 (69,2)	 41 (47,1) 46 (52,9)	0,269
Ulcération muqueuse en cas d'endoscopie (n=70) - Oui - Non - NP	 34 (48,6) 26 (37,1) 10 (14,3)	 7 (87,5) 1 (12,5) 0	 27 (43,5) 25 (40,3) 10 (16,1)	0,035

EN+ : Enucléation, EN- : Autre geste qu'une Enucléation, NP : Non précisé

2. Données thérapeutiques (Tableau 8)

Aucun patient du groupe EN+ n'avait reçu de traitement néo-adjuvant (p=1,0) ni de traitement adjuvant (p=0,008). Dans le groupe EN+, 1 patient avait une tumeur rompue dans le péritoine mais aucune rupture tumorale peropératoire n'était survenue. La durée opératoire médiane tendait à être plus courte dans le groupe EN+ (p=0,055). Les pertes sanguines tendaient à être moins importantes dans le groupe EN+ (p=0.166). Toutes les transfusions post-opératoires survenaient dans le groupe EN-. La résection était jugée curative en peropératoire chez tous les patients.

<u>Tableau 8</u> : Données thérapeutiques (EN+ vs. EN-)

	Population totale n=100	Groupe EN+ n=13 (%)	Groupe EN- n=87 (%)	p
Traitement néo-adjuvant - Oui - Non	 6 94	 0 13 (100)	 6 (6,9) 81 (93,1)	1
Chirurgie élective - Oui - Non	 92 8	 12 (92,3) 1 (7,7)	 80 (92) 7 (8)	1
Laparotomie - Oui - Non	 95 5	 11 (84,6) 2 (15,4)	 84 (96,6) 3 (3,4)	0,125
Effraction tumorale ou tumeur rompue - Oui - Non	 3 97	 1 (7,7) 12 (92,3)	 2 (2,3) 85 (97,7)	0,344
Durée opératoire (en min) médiane [extrêmes]	224 (60-502)	180 (90-240)	240 (60-502)	0,055
Saignement peropératoire (en mL) moyenne ± ET	153 ± 330	0	171 ± 410	0,166
Transfusion peropératoire - Oui - Non	 5 95	 0 13 (100)	 5 (5,7) 82 (94,3)	1
Traitement adjuvant - Oui - Non	 31 69	 0 13 (100)	 31 (35,6) 56 (64,4)	0,008

EN+ : Enucléation, EN- : Autre geste qu'une Enucléation

3. Suites post-opératoires (Tableau 9)

Le risque de morbidité globale était similaire entre les groupes EN+ et EN- (23,1% vs. 33,3%, p=0,541). Aucune différence significative n'était noté concernant les complications chirurgicales (p=0,727) ou médicales (p=0,452). Dans le groupe EN+ aucune complication grave n'est survenue. La durée médiane d'hospitalisation était plus courte de 6 jours dans le groupe EN+ (p=0,071).

<u>Tableau 9 :</u> Suites post-opératoires (EN+ vs. EN-)

	Population totale n=100	Groupe EN+ n=13 (%)	Groupe EN- n=87 (%)	p
Morbidité	32	3 (23,1)	29 (33,3)	0,541
Complications chirurgicales	22	2 (15,4)	20 (23)	0,727
Complications médicales	19	1 (7,7)	18 (20,7)	0,452
Fistule	14	1 (7,7)	13 (14,9)	0,687
Reprise chirurgicale	8	0	8 (9,2)	0,592
Score Clavien-Dindo > II	10	0	10 (11,5)	0,351
Durée d'hospitalisation (en jours)	13 (5-103)	9 (5-19)	14 (5-103)	0,071

EN+ : Enucléation, EN- : Autre geste qu'une Enucléation

4. Analyse anatomopathologique (Tableau 10)

Le risque de résection R1 était plus élevé dans le groupe EN+ (p=0,044). Dans le groupe EN+, la taille tumorale était significativement plus petite de 1,6 cm que dans le groupe EN- (3 cm [1,3-7,5] vs. 5,6 cm [1-28], p=0,001). Parmi les 13 patients du groupe EN+, seuls 2 avaient une lésion de diamètre > 5 cm. Tous les autres avaient une lésion de diamètre ≤ 3,5 cm. L'index mitotique ne différait pas significativement entre les groupes EN+ et EN- (2,5 [1-3] vs. 2 [1-50], p=0,446). Tous les patients du groupe EN+ avaient un index mitotique <5 et la différence de répartition entre les 2 groupes était significativement différente (p=0,036). Le risque de récidive selon la classification de Joensuu **[19]** tendait à être plus faible dans le groupe EN+ (p=0,057). Le risque de récidive selon la classification AFIP **[12]** et le stade tumoral pTNM **[38]** étaient significativement plus faibles dans le groupe EN+ (p=0,23 et p=0,035).

<u>Tableau 10 :</u> Caractéristiques anatomopathologiques (EN+ vs. EN-)

	Population totale n=100	Groupe EN+ n=13 (%)	Groupe EN- n=87 (%)	p
Type de résection - R0 - R1	 97 3	 11 (84,6) 2 (15,4)	 86 (98,9) 1 (1,1)	0,044
Taille de la tumeur (cm) - ≤2 - 2-5 - >5 et ≤10 - >10	 10 55 26 9	 3 (23,1) 8 (61,5) 2 (15,4) 0	 7 (8) 47 (54) 24 (27,6) 9 (10,3)	0,149
Taille tumorale (moyenne en cm)	5 (1-28)	3 (1,3-7,5)	5,6 (1-28)	0,001
Index mitotique n(/5mm2) - ≤5 - 6-10 - >10	 79 10 11	 13 (100) 0 0	 66 (75,9) 10 (11,5) 11 (12,6)	0,036
Risque de récidive selon Joensuu **[19]** - Très faible risque - Faible risque - Risque intermédiaire - Risque élevé	 10 48 0 42	 3 (23,1) 8 (61,5) 0 2 (15,4)	 7 (8) 40 (46) 0 40 (46)	0,057
Risque de récidive selon l'AFIP modifié **[12]** - Très faible risque - Faible risque - Risque intermédiaire - Risque élevé	 10 48 17 25	 3 (23,1) 8 (61,5) 2 (15,4) 0	 7 (8) 40 (46) 15 (17,2) 25 (28,7)	0,023
Stade pTNM **[38]** - I - II - IIIA - IIIB	 58 17 4 21	 11 (84,6) 2 (15,4) 0 0	 47 (54) 15 (17,2) 4 (4,6) 21 (24,1)	0,035

EN+ : Enucléation, EN- : Autre geste qu'une Enucléation

5. Résultats oncologiques à long terme (Tableau 11)

Le délai de suivi médian était de 14mois [1,3-110] dans le groupe EN+ contre 32mois [0,6-133] dans le groupe EN-. En moyenne les suivis respectifs atteignaient 31,3 ± 33 mois vs. 38,3 ± 29 mois sans différence significative (p=0,446).

La SG était moins bonne dans le groupe EN+ que dans le groupe EN- (p=0,032) avec un taux de survie globale à 3 et 5 ans de 85% vs. 97% et 85% vs. 87%, respectivement. Les 3 décès dans le groupe EN+ n'étaient pas en rapport avec la maladie (une pneumopathie, une insuffisance cardiaque, un accident vasculaire cérébral). Aucune récidive n'était notée dans le groupe EN+. Dans le groupe EN-, le délai médian de récidive était de 22 mois. La SSM ne différait pas significativement entre les groupes EN+ et EN- (p=0,36) avec un taux de SSM à 3 et 5 ans de 83 vs. 90% et 83% vs. 79% respectivement.

<u>Tableau 11 :</u> Résultats oncologiques à long terme (EN+ vs. EN-)

	Population totale n=100	Groupe EN+ n=13 (%)	Groupe EN- n=87 (%)	P
Suivi médian [extrêmes] (en mois)	31 [0,6-133]	14 [1,3-110]	32 [0,6-133]	0,446
Survie globale (en mois) moyenne ± ET	117 ± 5,5	80 ± 14,4	122 ± 5	0,032
Nombre de récidive	13	0	13	0,22
Mode de récidive - Loco-régionale - A distance - Mixte	 1 10 2	 0 0 0	 1 (1,1) 10 (11,5) 2 (2,3)	0,273
Survie sans maladie (en mois) moyenne ± ET	97 ± 7,2	80 ± 14,4	98 ± 7,6	0,36
Délai avant la récidive (en mois)	22 (2-59)	0	22 (2-59)	NA

EN+ : Enucléation, EN- : Autre geste qu'une Enucléation

Discussion

La prise en charge chirurgicale des GIST du duodénum est complexe du fait des contraintes anatomiques liées à l'organe. Plusieurs gestes chirurgicaux sont possibles : outre le geste radical de DPC, les gestes de résection limitée que sont les résections segmentaires, les résections en barquette et les énucléations ont été décrits mais leurs indications et leurs résultats respectifs restent mal connus **[10,11,15-17,21-29]**. Dans cette étude rétrospective multicentrique, nous montrons que la réalisation d'une résection limitée, quand elle est faisable, permet d'obtenir des résultats oncologiques satisfaisants (résection R0, risque de récidive et SSM) par rapport à une DPC, au prix d'une intervention chirurgicale plus rapide et moins morbide. En analyse multivariée, la réalisation d'une résection limitée était associée une meilleure SSM. Malgré un suivi limité, nos résultats suggèrent que la réalisation d'une énucléation pourrait constituer une alternative intéressante pour les GIST duodénales sans ulcération muqueuse de moins de 3,5 cm de diamètre.

Dans cette série rétrospective multicentrique portant sur 100 malades opérés d'une GIST duodénale non métastatique qui constitue une des plus importante publiées (**Tableau 12**), la localisation tumorale la plus fréquente était le 2ème duodénum (37%) puis le 3ème duodénum, (32%) conformément aux données de la littérature **[16,17,28,31]**. La majorité des tumeurs était à faible ou très faible risque de rechute selon la classification de Joensuu (58%) comme cela est habituellement rapporté suggérant que la localisation duodénale serait de meilleur pronostic que la localisation grêlique **[16]**. Une étude cas-témoins récemment publiée suggère néanmoins qu'après appariement, le pronostic entre ces 2 localisations serait

similaire **[14]**. Dix-neuf pourcent des patients ont bénéficié d'une DPC. Ce taux est parmi les plus faibles par rapport aux données habituellement retrouvées dans la littérature (10-40%) suggérant une attitude plus conservatrice des chirurgiens Européens et surtout Français ayant inclus des patients dans cette étude.

Concernant les données pré thérapeutiques, la localisation tumorale était plus fréquemment au niveau du 2ème duodénum dans le groupe DPC que dans le groupe RL. En effet la présence du carrefour bilio-pancréatique et l'intimité des rapports entre la tête du pancréas et le duodénum à ce niveau rend difficile un geste de RL sauf en cas de lésion tumorale situé sur le bord anti mésentérique. La réalisation d'une biopsie était comme attendu plus fréquente dans le groupe DPC du fait de la lourdeur du geste. Comme retrouvé dans la littérature, le risque de complications post-opératoires globales était plus élevé dans le groupe DPC (**Tableau 12**). Ce sur-risque concernait les complications médicales et chirurgicales et les complications sévères et se traduisait par une durée de séjour allongée dans le groupe DPC.

Concernant les résultats oncologiques à long terme, la SSM était meilleure dans le groupe RL malgré un taux de résection R0 (p=0,257), un risque de récidive non différent entre les 2 groupes (p=0,264) et un recours plus fréquent à un traitement adjuvant par antityrosine kinase dans le groupe DPC (p=0,023). Dans la littérature la majorité des études rapportent un résultat oncologique à long terme équivalent ou moins bon dans le groupe DPC (**tableau 12**) **[14]**.

<u>Tableau 12 :</u> Principales séries de la littérature comparant les suites après DPC ou RL pour des GIST duodénales

Etudes	Période d'inclusion	Nombre de patients	LR / PD	Morbidité (LR/PD) %	Suivi médian [extrêmes] (en mois)	Survie globale (%)	SSM (mois)	Nb de récidive
Notre série (2016)	2001 - 2013	100	81/19	23,5/68,4	31 [0,6-133]	89/89% (à 5ans)	84/60% (à 5ans)	13
Chung et al. (2016) **[21]**	2001 - 2014	21	21/0	14,3	52 [5-125]	NA	93,3% (à 3ans)	1
Duffaud et al. (2014) **[17]**	1993 - 2002	105	82/23	18/26	36 [2-250]	86,5% (à 5ans)	54,5% (à 5ans)	33
Beham et al (2013) **[22]**	NA	13	8/5	NA	NA	66 (mois)	41	5
Zhou et al. (2013) **[23]**	2006 - 2012	48	34/14	11,8/35,7	36 [0-81]	NA	88% (à 3ans)	3
Hoeppner et al. (2013) **[24]**	2002 - 2011	9	8/1	NA	45 [6–111]	NA	NA	1
Bourgouin et al. (2013) **[25]**	2000 - 2012	17	11/6	29/50	34	NA	34 [3-146]	2
Yang et al. (2013) **[26]**	1999 - 2011	22	13/9	15,4/88,9	67,5 [3-118]	80,6% (à 5ans)	86,7% (à 5ans)	4
Liang et al. (2013) **[27]**	1998 -2006	28	18/10	NA	61 [23-164]	64,5 (mois)	50% (à 5ans)	NA
Colombo et al. (2012) **[28]**	2000 - 2011	84	56/28	9/36	42 [2-135]	89% (à 5ans)	64% (à 5ans)	23
Johnston et al. (2012) **[16]**	1994 - 2011	96	58/38	29,3/57,6	22 [4-81]	82% (à 5ans)	67,3% (à 3ans)	18
Kamath et al. (2012) **[29]**	1999 - 2011	41	30/11	20	18 [0-144]	74% (à 5ans)	80% (à 5ans)	8
Tien et al. (2010) **[11]**	2001 - 2008	25	16/9	12,5/44	18 [9-92]	NA	NA	7
Goh et al. (2008) **[10]**	1992 - 2006	15	7/7	NA/43	42 [2-174]	NA	NA	3

Trois études avec des effectifs importants (84, 96 et 105 patients) retrouvent des résultats comparables à notre étude tant sur la morbidité que sur la survie globale **[16,17,28]**.

En analyse multivariée, nous montrons que outre le score de Joensuu, facteur prédictif majeur de SSM des GIST incluant la taille tumorale, l'index mitotique, la localisation tumorale et l'existence d'une perforation tumorale **[19]**, la réalisation d'une DPC était associée à une SSM défavorable (p=0,034). Peu d'études ont analysé les facteurs pronostiques en analyse multivariée dans les GIST duodénales ne retrouvaient habituellement pas que le geste chirurgical réalisé était un facteur pronostique **[16,17,23,27].** Dans la majorité d'entre elles **[16,17,23]** le geste chirurgical réalisé ne ressortait pas comme facteur pronostique amenant les auteurs à conclure que le résultat oncologique étaient plus liés aux caractéristiques biologiques tumorales qu'au geste chirurgical réalisé. Nos résultats demandent à être confirmés en utilisant une analyse par score de propension, méthode statistique permettant de mieux équilibrer 2 groupes sur les caractéristiques initiales entrant en compte dans la décision chirurgicale **[32]**. Les autres variables prédictives de SSM étaient habituelles et liées au terrain (score ASA) **[6]** ou au caractère urgent de la prise en charge survenant habituellement dans un contexte de saignement **[34,35]**.

L'analyse des patients ayant bénéficié d'une énucléation nous a permis de constater que ce geste, rarement décrit dans les séries sur les GIST duodénales **[30],** était proposé à des patients ayant tendance à être plus âgés et fragiles. La majorité des tumeurs énucléées étaient situées dans le duodénum proximal, et tout particulièrement le 2ème duodénum, et pourrait donc constituer une alternative à la DPC. Le geste d'énucléation était peu morbide sans aucune complication sévère et

sans nécessité de reprise chirurgicale. L'absence de différence significative entre les groupe EN+ et EN- concernant les complications est probablement dû à l'inclusion de beaucoup de patients ayant eu un geste de résection limitée autre dans le groupe EN- et au faible nombre de patients énucléés amenant à un défaut de puissance.

Même si 2 patients du groupe EN+ avaient une taille tumorale > 5 cm (7,5 cm pour la plus grande), la majorité des patients énucléés avaient une tumeur de diamètre ≤ 3,5cm. Seules ces 2 lésions de plus de 5 cm présentaient un risque élevé de récidive selon Joensuu. Sous réserve d'un recul insuffisant, aucune récidive n'était notée dans le groupe EN+. Dans l'œsophage il a été montré par le groupe FREGAT à partir d'une large étude rétrospective Française et d'une analyse de la littérature que l'énucléation était faisable pour des tumeurs sans ulcération muqueuse de moins de 6,5 cm de diamètre **[18]**. Dans notre étude les 2 patients R1 dans le groupe EN+ avaient en endoscopie une ulcération muqueuse. L'ulcération muqueuse a été décrite comme étant un critère de mauvais pronostic puisque probablement associée à des tumeurs à haut risque de malignité. Dans l'œsophage, Blum et al ont rapporté sur 4 énucléations, 2 récidives **[33]**. Ces deux patients avaient une lésion ulcérée en préopératoire. Dans l'œsophage l'existence d'une ulcération muqueuse est donc considérée comme une contre-indication à l'énucléation avec néanmoins un faible niveau de preuve **[18]**. Dans notre série d'énucléations duodénales on notait l'existence d'une ulcération muqueuse dans un nombre important de cas (n= 7). Nous sommes en train de récupérer les données manquantes sur les endoscopies préopératoires et les compte rendus opératoire afin de repréciser les gestes chirurgicaux réalisés.

Outre son caractère rétrospectif, les limites de l'étude sont une durée de suivi insuffisante notamment dans le groupe EN+, l'absence de détails sur certains gestes

chirurgicaux réalisés et certaines données manquantes sur l'existence d'une ulcération muqueuse en endoscopie. L'ensemble de ces données est en cours de récupération afin de confirmer et de consolider nos résultats.

Conclusion

Nos résultats suggèrent que dans les GIST duodénales, la réalisation d'un geste de résection limitée est préférable à une DPC quand celle-ci est anatomiquement réalisable sous réserve d'une résection R0 du fait d'une moindre morbidité et de résultats oncologiques à long terme au moins équivalents. Parmi les gestes de résection limitée, la réalisation d'une énucléation pour des lésions de diamètre ≤ 3,5 cm en l'absence d'ulcération muqueuse pourrait s'avérer intéressante avec des résultats à long terme qui restent néanmoins à évaluer.

Références Bibliographiques

1. Joensuu H, Hobenberger P, Corless CL. Gastrointestinal stromal tumours. Lancet, 2013; 382: 973-983.

2. Casali PG, Lost L, Reichardt, Schlemmer M, et al. Gastrointestinal stromal tumours : ESMO clinical recommandations for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2009; 35: 739-45.

3. TNCD : Thésaurus National de Cancérologie Digestive. Disponible sur http://www.snfge.org/sites/default/files/SNFGE/TNCD/tncd_chap-12-gist_2015-07-25.pdf

4. ESMO/European Sarcoma Network Working Group. Gastrointestinal stromal tumours: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2014; 25 (suppl 3): iii21-iii26.

5. Gervaz P, Huber O, Morel F. Surgical management of gastrointestinal stromal tumours.Br J Surg. 2009; 96 (6): 567-78.

6. Piessen G, Lefèvre JH, Cabau M, Duhamel A. Laparoscopic Versus Open Surgery for Gastric Gastrointestinal Stromal Tumors : What Is the Impact on Postoperative Outcome and Oncologic Results? Ann Surg 2015; 262 (5): 831-9.

7. Woodall CE, Scoggins CR. Retroperitoneal and visceral sarcomas : issues for the general surgeons. Am Surg 2007; 73 (6): 631-5.

8. De Matteo RP, Heinrich MC, El-Rifai WM, Demetri G. Clinical management of gastrointestinal stromal tumors. Hum Pathol 2002; 33 (5): 466-77.

9. Gold JS, de Matteo RP. Combined surgical and molecular therapy. Ann Surg 2006; 244: 176-84.

10. Goh BK, Chow PK, Kesavan S, Yap WM et al. Outcome after surgical treatment of suspected gastrointestinal stromal tumors involving the duodenum: is limited resection appropriate? J Surg Oncol 2008; 97 (5): 388-91.

11. Tien YW, Lee CY, Huang CC, Hu RH, et al. Surgery for gastrointestinal stromal tumors of the duodenum. Ann Surg Oncol. 2010; 17 (1): 109-14.

12. Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors: pathology and prognosis at different sites. Semin Diagn Pathol. 2006; 23: 70–83.

13. Clavien PA, Barkun J, de Oliveira ML, Vauthey JN. The Clavien-Dindo classification of surgical complications: five-year experience. Ann Surg 2009; 250 (2): 187-196.

14. Zhang Q, Shou C-H, Yu J-R, Yang W-L, et al. Prognostic characteristics of duodenal gastrointestinal stromal tumours. BJS 2015; 102 : 959-964.

15. Chok AY, Koh YX, Ow MY, Allen JC Jr, et al. A systematic review and meta-analysis comparing pancreaticoduodenectomy versus limited resection for duodenal gastrointestinal stromal tumors. Ann Surg Oncol. 2014; 21 (11): 3429-38.

16. Johnston FM, Kneuertz PJ, Cameron JL, Sanford D, et al. Presentation and management of gastrointestinal stromal tumors of the duodenum: a multi-institutional analysis. Ann Surg Oncol. 2012; 19 (11): 3351-60.

17. Duffaud F, Meeus P, Bachet JB, Cassier P et al. Conservative surgery vs. duodeneopancreatectomy in primary duodenal gastrointestinal stromal tumors (GIST): a retrospective review of 114 patients from the French sarcoma group (FSG). Eur J Surg Oncol. 2014; 40 (10): 1369-75.

18. Robb WB, Bruyere E, Amielh D, Vinatier E, et al. Esophageal gastrointestinal stromal tumor: is tumoral enucleation a viable therapeutic option? Ann Surg. 2015; 261 (1): 117-24.

19. Joensuu H, et al. Risk of recurrence of gastrointestinal stromal tumour after surgery: an analysis of pooled population-based cohorts. Lancet Oncol 2012; 13 (3):265-274.

20. International union against cancer (UICC) Sobin LH, Wittekind Ch, editors. 7th ed. New York: Wiley; 2010. TNM classification of malignant tumours

21. Chung J C, Kim H C, Hur S M. Limited resections for duodenal gastrointestinal stromal tumors and their oncologic outcomes. Surg Today 2016; 46: 110-116.

22. Beham A, Schaefer IM, Cameron S, von Hammerstein K et al. Duodenal GIST: a single center experience. Int J Colorectal Dis. 2013; 28 (4): 581-90.

23. Zhou B, Zhang M, Wu J, Yan S, Zhou J, Zheng S. Pancreaticoduodenectomy versus local resection in the treatment of gastrointestinal stromal tumors of the duodenum. World J Surg Oncol. 2013; 11: 196.

24. Hoeppner J, Kulemann B, Marjanovic G, Bronsert P, et al. Limited resection for duodenal gastrointestinal stromal tumors: Surgical management and clinical outcome. World J Gastrointest Surg. 2013; 5 (2): 16-21.

25. Bourgouin S, Hornez E, Guiramand J, Barbier L et al. Duodenal gastrointestinal stromal tumors (GISTs): arguments for conservative surgery. J Gastrointest Surg. 2013; 17 (3): 482-7.

26. Yang F, Jin C, Du Z, Subedi S, et al. Duodenal gastrointestinal stromal tumor: clinicopathological characteristics, surgical outcomes, long term survival and predictors for adverse outcomes. Am J Surg. 2013; 206 (3): 360-7.

27. Liang X, Yu H, Zhu LH, Wang XF, Cai XJ. Gastrointestinal stromal tumors of the duodenum: surgical management and survival results. World J Gastroenterol. 2013; 19 (36): 6000-10.

28. Colombo C, Ronellenfitsch U, Yuxin Z, Rutkowski P et al. Clinical, pathological and surgical characteristics of duodenal gastrointestinal stromal tumor and their influence on survival: a multi-center study. Ann Surg Oncol. 2012; 19 (11): 3361-7.

29. Kamath A. S., Sarr M. G., Nagorney D. M., Que F. G, et al. Gastrointestinal stromal tumour of the duodenum: single institution experience. HPB 2012; 14 (11): 772-6.

30. Miettinen M, Kopczynski J, Makhlouf HR, Sarlomo-Rikala M, et al. Gastrointestinal stromal tumors, intramural leiomyomas, and leiomyosarcomas in the duodenum: a clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular genetic study of 167 cases. Am J Surg Pathol. 2003; 27 (5): 625-41.

31. Rutkowski P, Nowecki ZI, Michej W, Debiec-Rychter M et al. Risk criteria and prognostic factors for predicting recurrences after resection of primary gastrointestinal stromal tumor. Ann Surg Oncol. 2007; 14 (7): 2018-27.

32. Lonjon G, Boutron I, Trinquart L, Ahmad N et al. Comparison of treatment effect estimates from prospective nonrandomized studies with propensy score analysis and randomysed controlled trials of surgical procedures. Ann Surg 2014; 259 (1): 18-25.

33. Blum MG, Bilimoria KY, Wayne JD et al. Surgical considerations for the management and resection of esophageal gastrointestinal stromal tumors. Ann Thoracic Surg 200; 85 (5): 1717-23.

34. Oliphant R, Horgan PG, Morrison DS, McMillan DC. Validation of a modified clinical risk score to predict cancer-specific survival for stage II colon cancer. Cancer Med. 2015; 4 (1): 84–89.

35. Gooiker GA1, Dekker JW, Bastiaannet E, van der Geest LG. Risk factors for excess mortality in the first year after curative surgery for colorectal cancer. Ann Surg Oncol. 2012; 19 (8): 2428-34.

36. Source :

www.hopital-dcss.org/images/contents/articles/notices/duodenopancreatectomie-cephalique.jpg

37. J-P Triboulet. Chirurgie du tube digestif haut. Ed. MASSON

38. Source : http://www.gistcancer.net/gastrointestinal-stromal-tumor-staging/

Annexe 1 : Fiche de recueil

FICHE GIST DU RAPPORT DE L'AFC 2014

1) *GENERALITES*

CENTRE:

NOM : PRENOM : SEXE : M F

DATE de NAISSANCE : ...../…../….. VILLE NAISSANCE :

Poids : .... Taille : ....

SCORE ASA 1 2 3 4

1 : Patient n'ayant ni perturbation d'une fonction vitale, ni affection autre que celle nécessitant l'acte chirurgical

2 : Patient ayant une perturbation modérée d'une fonction vitale en relation ou non avec l'acte chirurgical

3 : Patient ayant une perturbation sévère d'une fonction vitale en relation ou non avec l'acte chirurgical

4. Patient courant un risque vital imminent du fait de l'atteinte d'une fonction vitale, ou patient moribond

SCORE OMS 0 1 2 3 4

0 : activité normale, sans restriction

1 : restreint pour des activités physiques importantes mais patient ambulatoire et capable de fournir un travail léger

2 : ambulatoire et capable de se prendre en charge mais incapable de fournir un travail plus de 50% de son temps

3 : capacité de prise en charge propre beaucoup plus limitée.passe plus de 50% de son temps au lit ou en chaise

4 : complètement grabataire

2) *DONNEES PRE OPERATOIRES*

	1 non	2 oui	3 NP	
Antécédent personnel cancer préciser : .....;	☐	☐	☐	Si oui
Antécédent évoquant une triade de Carney	☐	☐	☐	
(GIST + paragangliome extra surrénalien + chondrome)				
Antécédent chirurgicaux par laparotomie préciser :	☐	☐	☐	Si oui

3) *MODE(S) DE REVELATION*

Date du début des symptômes : ...../…../…..

Date de la première consultation spécialisée : ...../…../…..

	1 non	2 oui	3 NP	
Anorexie	☐	☐	☐	
Asthénie	☐	☐	☐	
Amaigrissement	☐	☐	☐	
Si oui précisez % de perte de poids 6 derniers mois :				
Fortuit endoscopie	☐	☐	☐	
Fortuit radiologie	☐	☐	☐	
Fortuit péropératoire (cours autre intervention)	☐	☐	☐	
Dysphagie	☐	☐	☐	
Douleur	☐	☐	☐	
Troubles du transit : précisez	☐	☐	☐	Si oui
Anémie	☐	☐	☐	
Hémorragie digestive extériorisée : précisez	☐	☐	☐	Si oui
Masse abdominale	☐	☐	☐	

Autre en clair mode de révélation (en clair): ....

4) *BILAN PRE OPERATOIRE*

● Endoscopie	1 non	2 oui	3 NP
réalisée	☐	☐	☐
lésion sous muqueuse	☐	☐	☐
ulcération muqueuse	☐	☐	☐
biopsies	☐	☐	☐

si oui résultats : .....

● Echoendoscopie	1 non	2 oui	3 NP
réalisée	☐	☐	☐
Diagnostic de GIST évoqué	☐	☐	☐

Couche envahie :

- muqueuse ☐
- musculaire muqueuse ☐
- sous muqueuse ☐
- musculeuse ☐
- adventice ☐

plus grand diamètre tumoral : mm

● TDM	1 non	2 oui	3 NP
réalisée	☐	☐	☐
Diagnostic de GIST évoqué	☐	☐	☐
atteinte organes voisins	☐	☐	☐

si oui préciser : .....

adénopathie satellite	☐	☐	☐

si oui préciser nombre :

métastases à distance	☐	☐	☐

si oui préciser : .....

autre anomalie	☐	☐	☐

si oui préciser :

plus grand diamètre tumoral : mm

biopsies	☐	☐	☐

si oui résultats : .....

● IRM	1 non	2 oui	3 NP
réalisée	☐	☐	☐
Diagnostic de GIST évoqué	☐	☐	☐
atteinte organes voisins	☐	☐	☐

si oui préciser :

● TEP	1 non	2 oui	3 NP	
réalisée	☐	☐	☐	
fixation tumorale	☐	☐	☐	si oui SUV max ....

	1 non	2 oui	3 NP
Biopsie au cours du bilan	☐	☐	☐

Si oui

pourquoi?

Résécabilité limite	☐	☐	☐
Réalisation systématique	☐	☐	☐

Autre raison (en clair) : ....

Voie(s) d'abord? (en clair) : ....

La biopsie a t'elle permis le diagnostic de GIST?

☐ ☐ ☐

et si oui combien de tentatives ont-elles été nécessaires? : ...

6) *TRAITEMENT*

	1 non	2 oui	3 NP
Inclusion dans un essai thérapeutique	☐	☐	☐

si oui préciser :

Traitement endoscopique exclusif	☐	☐	☐

si oui préciser :

Simple surveillance	☐	☐	☐

si oui préciser : type : durée :

	1 non	2 oui	3 NP
Traitement médical préopératoire	☐	☐	☐
Si oui, précisez la raison			
Ttt néoadjuvant pour lésion non résécable	☐	☐	☐
Ttt néoadjuvant pour lésion résecable mais nécessitant un dowstagging	☐	☐	☐
Lésion métastatique	☐	☐	☐

Type : ... dose: ... durée : ...

REPONSE GLOBALE AU TRAITEMENT NEOADJUVANT:

☐Réponse complète

☐Réponse partielle

☐ Stabilité

☐ Progression

Commentaire en clair : ....

	1 non	2 oui	3 NP
Chirurgie réalisée	☐	☐	☐
Elective	☐	☐	☐
En urgence	☐	☐	☐

Préciser cause de l'intervention en urgence :

Date d'intervention : ...../...../..... **Durée opératoire : .....**

Voie d'abord	1 non	2 oui	3 NP
Cervicotomie	☐	☐	☐
Thoracoscopie	☐	☐	☐
Cœlioscopie	☐	☐	☐

Conversion	☐	☐	☐	Si oui cause en clair : ....
Thoracotomie	☐	☐	☐	
Laparotomie	☐	☐	☐	
Voie basse (transanale)	☐	☐	☐	

Localisation tumorale

	1 non	2 oui	3 NP
Oesophage	☐	☐	☐

Si oui précisez la localisation

- cervical ☐
- 1/3 supérieur ☐
- 1/3 moyen ☐
- 1/3 inférieur ☐
- jonction œsogastrique ☐

distance aux arcades dentaires : cms

	1 non	2 oui	3 NP
Estomac	☐	☐	☐

Si oui précisez la localisation

- Sous cardiale ☐

Distance / cardia : ....cm

- Grosse tubérosité/fundus ☐
- Corps petite courbure ☐
- Corps grande courbure ☐
- Antre/pylore ☐

	1 non	2 oui	3 NP
Duodénum	☐	☐	☐

Si oui précisez la localisation

- D1 ☐
- D2 ☐
- D3 ☐
- D4 ☐

	1 non	2 oui	3 NP

Intestin grêle ☐ ☐ ☐

Si oui précisez la localisation

- Jéjunum ☐
- Iléon ☐

N cm par rapport angle de Treitz ....

	1 non	2 oui	3 NP
Colon	☐	☐	☐

Si oui précisez la localisation

- Colon Droit ☐
- Colon transverse ☐
- Colon Gauche

N cm par rapport Marge anale....

	1 non	2 oui	3 NP
Rectum	☐	☐	☐

Si oui précisez la localisation

- Tiers supérieur ☐
- Tiers moyen ☐
- Tiers inférieur ☐

N cm par rapport Marge anale....

	1 non	2 oui	3 NP
Autre localisation	☐	☐	☐

En clair : .....

Chirurgie de métastase	☐	☐	☐

Préciser en clair l'organe et la localisation au sein de celui-ci : .....

Constatation peropératoire	1 non	2 oui	3 NP
Tumeur rompue dans le péritoine	☐	☐	☐
Si oui préciser :			
Envahissement organe de voisinage	☐	☐	☐
Si oui préciser :			
Adénopathie macroscopiquement suspectes	☐	☐	☐
Métastases	☐	☐	☐
Si oui précisez localisation : péritonéal	☐	☐	☐
foie	☐	☐	☐
Autres (en claires).....			
Si oui, étaient elles connues en préopératoire	☐	☐	☐

Geste opératoire réalisé	1 non	2 oui	3 NP
Enucléation	☐	☐	☐
Résection atypique n'interrompant la continuité	☐	☐	☐
Préciser le geste réalisé :			
Moyens utilisé pour la résection : 1 Agraphage mécanique 2 Suture manuelle			
Résection segmentaire	☐	☐	☐
Préciser le geste réalisé :			
Anastomose réalisée	☐	☐	☐
Si Anastomose réalisée :	1 Mécanique	2 Manuelle	

Marge macroscopique entre la tumeur et la limite de résection la plus proche en peropératoire (en cm) : ....

Résection adénopathies macroscopiquement suspectes (sans curage systématisé)

☐ ☐ ☐

Curage ganglionnaire systématisé réalisé ☐ ☐ ☐

Si oui préciser lequel : .....

SI oui précisez la raison :

- à visée systématique ☐ ☐ ☐
- adénopathie suspectes ☐ ☐ ☐

Exérèse d'organes adjacents ☐ ☐ ☐ si oui
lesquels : ....

Si oui, exérèse monobloc? ☐ ☐ ☐

Résection métastases ☐ ☐ ☐ si oui
type de résection : ....

Autre geste réalisé ☐ ☐ ☐ si oui
préciser : ....

Résection jugée complète et curative en peropératoire ☐ ☐ ☐

Saignements peropératoires (en cc) ....

<u>Complication peopératoire</u> ☐ ☐ ☐

Effraction tumorale per-opératoire ☐ ☐ ☐

Transfusion peropératoire ☐ ☐ ☐ Si oui
nombre de culots :

Autre complication (en clair) .....

7) *<u>SUITES POST OPERATOIRES</u>*

<u>Durée hospitalisation post chirurgie : (N jours) : ...</u>

<u>Décès pendant le séjour</u> 1 non ☐ 2 oui ☐

date du décès : ...../…../…..

préciser cause :

COMPLICATIONS POSTOP pendant le séjour hospitalier : 1 non ☐ 2 oui ☐

COMPLICATIONS POSTOP survenant au cours de l'hospitalisation (possibilité entrer plusieurs items)

COMPLICATIONS CHIRURGICALES

Fistule Abcès profond abdominal à distance Saignement Si oui : nombre de culots globulaires transfusés

Autre (en clair) .....

COMPLICATION MEDICALE

COMPLICATION URINAIRE

Infection urinaire nécessitant antibiothérapie

COMPLICATIONS PULMONAIRES

Encombrement bronchique avec atélectasie pneumopathie Défaillance respiratoire SDRA

COMPLICATIONS CARDIAQUES

angor infarctus du myocarde arythmie insuffisance cardiaque embolie pulmonaire thrombose veineuse profonde

COMPLICATIONS NEUROLOGIQUES

Désorientation temporo-spatiale AIT AVC

AUTRES COMPLICATIONS MEDICALES

Insuffisance rénale nécessitant dialyse Sepsis (infection sans cause précédemment citée) insuffisance hépatique (TP < 50%)

Autres (en clair) :

SCORE DE DINDO CLAVIEN POUR LA COMPLICATION PRINCIPALE :

STADE I : Toutes modifications par rapport aux suites postopératoires normales, sans recours à un traitement pharmacologique,

chirurgical, endoscopique ou interventionnel. Autorisation d'utilisation d'antalgique, d'antipyrétique, d'antiémétique, de

diurétiques, de solutés de remplissage et d'une kinésithérapie.

STADE II : Toutes modifications par rapport aux suites opératoires nécessitant un traitement pharmacologique en dehors de ceux du stade I . Les transfusions et l'alimentation parentérale sont incluses

STADE III : Toutes modifications par rapport aux suites opératoires nécessitant un traitement chirurgical , endoscopique ou

interventionnel

Stade IIIa : Intervention sous AL

Stade IIIb : Intervention sous AG

STADE IV : Complications vitales nécessitant la prise en charge en réanimation

Stade IVa Défaillance d'un seul organe (dialyse incluse)

Stade IVb Défaillance multi organe

STADE V : Décès du patient

REINTERVENTION :

NON OUI Cause:_____ J post-op : _____

Type (en clair) :

_____

DELAI REPRISE ALIMENTATION PER OS : _____ jours post-opératoires

COMPLICATION TARDIVE :	1 non	2 oui	3 NP
Sténose	☐	☐	☐

Si oui préciser délai et traitemnt réalisé : ....

8) *ANATOMO-PATHOLOGIE*

Taille lésionnelle : plus grand diamètre en cms : ...

1 ≤2
2 >2-≤5
3 >5-≤10
4 >10

Index Mitotique Nombre de mitose par 50 champs : .....

1 ≤5/50 champs
2 6-10/50 champs
3 >10/50 champs
4 non précisé

Clairance minimale latérale de la tumeur sur pièce fixée: mms

Type de résection 1 R0 2 R1 3 R2

	1 non	2 oui	3 NP
Nécrose tumorale	☐	☐	☐
Effraction muqueuse	☐	☐	☐
Hémorragie intra-tumorale	☐	☐	☐

Contingent cellulaire

1 cellules fusiformes

2 cellules épithélioïdes

3 contingent mixte

4 autre :

Ploïdie cellulaire

1 diploïdie
2 aneuploïdie
3 non précisé

Immuno-histo-chimie

	1 négatif	2 positif	3 NP
CD 34	☐	☐	☐
CD 117	☐	☐	
Dog 1	☐	☐	☐
S 100	☐	☐	☐
Bcl2	☐	☐	☐
Actine	☐	☐	☐
Desmine	☐	☐	☐

Autre :

	1non	2 oui	3 NP	
Analyse moléculaire	☐	☐	☐	
Mutation identifiée	☐	☐	☐	
Gène muté : KIT	☐	☐	☐	Si oui préciser l'exon :
Gène muté : PDGFRa	☐	☐	☐	Si oui préciser l'exon :

9) *EVOLUTION A DISTANCE*

	1 non	2 oui	3 NP
Reprise chirurgicale	☐	☐	☐
Rerésection programmée car exerèse incomplète	☐	☐	☐
Second look systématique car haut risque de récidive	☐	☐	☐

Si oui préciser

Délai par rapport première intervention : .....

Geste réalisé : ....

Résultat anatomopathologique : ....

	1 non	2 oui	3 NP	
Traitement adjuvant	☐	☐	☐	

si oui préciser : type : dose :
durée :

	1 non	2 oui	3 NP	
Récidive ou métastase	☐	☐	☐	Délai en semaines :
Récidive locale	☐	☐	☐	Si oui préciser site :
Récidive régionale ganglionnaire	☐	☐	☐	Si oui préciser site :
Métastase	☐	☐	☐	Si oui préciser site :

Traitement de récidive	☐	☐	☐

Si oui préciser :

Ttt médical	☐	☐	☐

si oui préciser : type : dose :
durée :

Réintervention à distance ☐ ☐ ☐

Si oui préciser

Délai par rapport première intervention : .....

Geste réalisé : ....

Résultat anatomopathologique : ....

	1 non	2 oui	3 NP
COMPLICATIONS TARDIVES :	☐	☐	☐
Sténose	☐	☐	☐

Cause :..... Traitement : .....

Autres complications (en clair avec le traitement) : .....

10) ETAT EVOLUTIF AUX DERNIERES NOUVELLES (datant de moins de six mois)

Date des dernières nouvelles : ...../…../

Etat aux dernières nouvelles : 1 Vivant sans maladie

2 Vivant avec récidive GIST

3 Décès cause GIST

4 Décès autre cause

5 Perdu de vue

Décès 1 non ☐ 2 oui ☐

Date du décès : ...../…../…..

Cause du décès en clair :

COMMENTAIRES AUTRES :

Annexe 2 : Classification de Clavien-Dindo-Strasberg

(Ann Surg 2004, Ann Surg 2009, Ann Surg 2013)

Grade I : tout écart par rapport à une évolution postopératoire normale, sans aucun besoin de traitement chirurgical**, endoscopique, radiologique ou médical***

**débridement d'abcès de paroi au lit du malade autorisé

***TT autorisés : antiémétiques, antipyrétiques, analgésiques, diurétiques, électrolytes et kinésithérapie.

Grade II : nécessité de traitements pharmacologiques autres que ceux autorisés ci-dessus. Indication de transfusion, de nutrition parentérale totale

Grade III : traitement chirurgical, endoscopique ou radiologique

IIIa sous AL

IIIb sous AG

Grade IV : complications menaçantes, y compris neurologiques centrales ; indication d'USI ou d'unité de soins intermédiaires

IVa défaillance d'un organe (y compris dialyse)

IVb défaillance multiorganes

Grade V : décès

Annexe 3 : Estimation du risque de récidive dans les GIST localisées réséquées dans la classification de Joensuu dérivée de celle du NIH :

Risque de rechute	Taille	Index mitotique	localisation
Très faible	≤ 2 cm	≤ 5	Indifférente
Faible	> 2-5 cm	≤ 5	Indifférente
Intermédiaire	≤ 5 cm > 5-10 cm	6-10 ≤ 5	Gastrique Gastrique
Elevé	Indifférente > 10 cm Indifférente > 5 cm ≤ 5 cm > 5-10 cm	Indifférent Indifférent > 10 > 5 > 5 ≤ 5	Rupture tumorale Indifférente Indifférente Indifférente Non gastrique Non gastrique

Annexe 4 : Classification de l'AFIP modifié sur le risque de récidive des GIST

Estimation du risque de récidive ou de décès lié à la maladie dans les GIST localisées réséquées dans des groupes définis par la taille, l'index mitotique et le siège de la tumeur **[12]**. Les chiffres sont basés sur le suivi à long terme d'études portant sur 1055 GIST gastriques, 629 GIST jéjuno-iléales, 144 GIST duodénales et 111 GIST rectales (AFIP : Armed Forces Institute of Pathology).

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

** nombre de patients insuffisant pour l'estimation*

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

Annexe 5 : Classification TNM pour les GIST

Tumeur primitive (T)

TX Tumeur primitive non accessible

T0 Pas de tumeur

T1 Tumeur ≤ 2 cm

T2 Tumeur > 2 cm mais ≤ 5 cm

T3 Tumeur > 5 cm mais ≤ 10 cm

T4 Tumeur > 10 cm de plus grand diamètre

Ganglions régionaux (N)

N0 Pas de métastase ganglionnaire

N1 Métastase ganglionnaire

Métastase à distance (M)

M0 Pas de métastase à distance

M1 Métastase à distance

Stade :

I : T1/T2 avec faible risque mitotique
II : T3 avec faible risque, T1 avec haut risque
III A : T4 avec faible risque, T2 avec haut risque
IIIB : T3/T4 avec haut risque
IV : N1 ou M1

AUTEUR : Nom : DUBOIS Prénom : Clément

Date de Soutenance : 09 Juin 2016

Titre de la Thèse : Résection chirurgicale des GIST duodénaux : quel geste faut-il réaliser?

Thèse - Médecine - Lille 2016

Cadre de classement : Chirurgie digestive

DES + spécialité : DES chirurgie générale, DESC chirurgie viscérale et digestive

Mots-clés : GIST, duodénum, DPC, énucléation

Résumé :

Contexte : Les tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST) du duodénum sont des tumeurs rares dont les modalités de prise en charge chirurgicale sont mal définies. Les buts de notre travail étaient (i) de comparer les suites opératoires et les résultats oncologiques entre la duodénopancréatectomie céphalique (DPC) et les résections limitées (RL), (ii) et d'évaluer la place de l'énucléation dans cette indication.

Patients et méthodes : à partir d'une base de données Européenne, 109 patients pris en charge pour une GIST du duodénum ont été identifiés entre 2001 et 2013. Les 100 patients non métastatiques, réséqués sans autre tumeur primitive évolutive ont été inclus. Les caractéristiques tumorales, les données péri-opératoires et les données oncologiques ont été comparées entres les groupes DPC (n=19) et RL (n=81) et entre les groupes EN+ (n=13) et EN- (n=87).

Résultats : Les caractéristiques pré-thérapeutiques et la taille tumorale étaient similaires entre les groupe DPC et RL (p>0,279) à l'exception de la localisation tumorale plus fréquemment au niveau du D2 dans le groupe DPC ((68,3% vs. 28,6%, p=0,002). La morbidité post-opératoire globale était plus élevée dans le groupe DPC (68,4% vs. 23,5%, p<0,001). Le taux de résection R0 était similaire entre les groupes DPC et RL (100% vs. 96,3, p=0,257). Il n'y avait pas de différence de survie globale entre les 2 groupes (p=0.374), en revanche la survie sans maladie (SSM) était plus courte après DPC (SSM à 3 ans 60% vs. 96%, p=0.033). En analyse multivariée, la réalisation d'une DPC était prédictive d'une SSM défavorable (HR 5,18, [1,1-23,2], p=0,034). La réalisation d'une énucléation (groupe EN+) était proposée pour des patients plus fragiles (score ASA>2 : 38,5% vs. 14,9%, p=0,055), et pour des tumeurs plus proximales (D1-D2 : 76,9% vs. 46%, p=0,037) et plus petites (p=0,001, 85% des lésions <3,5 cm). Les deux patients R1 dans le groupe EN+ avaient une ulcération muqueuse en endoscopie. Après une suivie moyen de 31,3 mois, aucune récidive n'était notée dans le groupe EN+.

Conclusion : Dans les GIST duodénales, la réalisation d'une résection limitée est préférable à une DPC du fait d'une moindre morbidité et de résultats oncologiques à long terme au moins équivalents. L'énucléation tumorale pourrait constituer une alternative intéressante dans des cas sélectionnés (diamètre ≤ 3,5 cm sans ulcération muqueuse).

Composition du Jury :

Président : Monsieur le Professeur Mariette

Assesseurs : Monsieur le Professeur Piessen

Madame le Professeur Leteurtre

Monsieur le Docteur Adenis

Directeur de Thèse : Monsieur le Professeur Piessen