



UNIVERSITE LILLE 2 DROIT ET SANTE

FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG

Année : 2017

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT

DE DOCTEUR EN MEDECINE

Traitement néo-adjuvant des GIST localement avancées : impact sur les suites postopératoires et oncologiques

Présentée et soutenue publiquement le 28 avril 2017 à 18h00 au pôle recherche de la faculté

Par Maxime WARLAUMONT

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Christophe Mariette (CHRU Lille)

Assesseurs :

Monsieur le Professeur Guillaume Piessen (CHRU Lille)

Monsieur le Professeur Jean-Pierre Triboulet (CHRU Lille)

Monsieur le Professeur Antoine Adenis (ICM Montpellier)

Directeur de Thèse :

Monsieur le Professeur Guillaume Piessen (CHRU Lille)

Avertissement

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

Liste des abréviations

AFC : Association Française de Chirurgie

ASA : American Society of Anesthesiologists

BMI : Index de masse corporelle (body mass index)

CD117 : Cluster de Différentiation 117

EORTC : European Organisation for Research and Treatment of Cancer

ESMO : European Society for Medical Oncology

GIST : Tumeur Stromale Gastro-Intestinale

IC : Intervalle de Confiance

LA : Localement Avancée

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

OR : Odds Ratio (risque relatif)

RCP : Réunion de Concertation pluridisciplinaire

SUV : standard uptake value

TEPDFG : Tomodensitométrie par Emission de Positons au 18-FluoroDésoxyGlucose

TKI : Tyrosine Kinase Inhibitors

RESUME en 297 mots :

Contexte : En cas de tumeur stromale gastro-intestinale (GIST) localement avancée (LA), une exérèse large parfois mutilante est nécessaire afin d'obtenir une exérèse complète. Par rapport à une chirurgie première, l'alternative d'un traitement néo-adjuvant par Inhibiteurs de Tyrosine Kinase (TKI) pourrait limiter le geste chirurgical initial et augmenter les chances de résection complète. Néanmoins le niveau preuve concernant l'intérêt d'un tel traitement est faible. Le but de notre travail était d'évaluer l'impact d'un traitement néo-adjuvant par TKI sur les résultats oncologiques et post-opératoires en cas de GIST LA.

Patients et méthodes : A partir d'une base de données Européenne multicentrique, rétrospective de patients pris en charge pour GIST entre 2001 et 2013 (n=1413), 223 patients porteurs d'une GIST LA non métastatique ayant bénéficié d'un traitement adjuvant ont été identifiés. Les patients du groupe traitement néo-adjuvant (TKI+, n=40) ont été comparés aux patients réséqués d'emblée (TKI-, n=183) avec ajustement par score de propension.

Résultats : Dans le groupe TKI+, la durée moyenne de traitement était de 9,6 (DS 7,9) mois avec une réduction moyenne significative de la taille tumorale de 20 mm (DS 48,9) (p=0,016). Après ajustement, la résécabilité était améliorée dans le groupe TKI+ avec un taux plus élevé de résections R0 (97,5% vs. 89,0%, OR=42 ; p=0,030) et une diminution du risque d'effraction tumorale (2,5% vs. 9,2%, OR=0,032 ; p=0,043). On ne retrouvait pas de différence significative entre les groupes TKI+ et TKI- en termes de médiane de survie sans récurrence (37,4 vs 43,3 mois, OR=1,71; p=0,136) et globale (50,9 vs 54,3 mois, OR=1,730; p=0,377), de taux de complications post-opératoires (25,0 vs 26,2%, OR=1,100 ; p=0,836) et d'étendue de résection.

Conclusion : En cas de GIST LA, un traitement néo-adjuvant par TKI permet d'améliorer la résécabilité, sans péjorer le pronostic oncologique et les suites opératoires à long terme.

Mots Clés : *GIST, localement avancée, inhibiteurs de tyrosine kinase, néo-adjuvant*

Table des matières

I Introduction	15
II Matériel et Méthodes	17
II.1. Population de l'étude	17
II.1.a. Généralités	17
II.2. Bilan pré-thérapeutique	19
II.3. Traitement néo-adjuvant	20
II.4. Prise en charge chirurgicale	20
II.5. Complications post-opératoires	20
II.6. Traitement adjuvant et surveillance oncologique	21
II.7. Analyse anatomopathologique	21
II.8. Principe des analyses statistiques	21
II.8.a. Analyses descriptives et analyses bi-variées	22
II.8.b. Analyse ajustée : Score de propension	23
II.8.c. Analyse de la résecabilité et de la réponse tumorale	23
II.8.d. Analyse ajustée de la survie	24
II.8.e. Analyse des autres critères secondaires	24
II.9. Analyse du sous-groupe « non colorectal » (nc)	25
II.10. Objectif de l'étude	25
II.10.a. Critère de jugement principal	25
II.10.b. Critères de jugement secondaires	25
III Résultats	26
III.1. Description de la population	26
III.2. Critère de jugement principal – Résecabilité	29
III.2.a. Réduction de taille – Evolution tumorale	29
III.2.b. Résection R0	31
III.2.c. Taux d'effraction tumorale	32
III.3. Critères de jugement secondaires	32
III.3.a. Survie sans récurrence - Récurrence	32
III.3.b. Complications post-opératoires (Tableau 2)	34
III.3.c. Survie globale (Figure 5)	34
III.3.d. Etendue d'exérèse (Tableau 2)	35
III.4 Analyse du sous-groupe « non-colorectal »	36
III.4.a. Tableau récapitulatif des résultats	36
III.4.b Analyse du critère de jugement principal	36

III.4.c Analyse des critères de jugement secondaires	37
IV Discussion	39
V Conclusion	46
VI Références bibliographiques.....	47
VII Annexes	50

I Introduction

Les tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST) sont les tumeurs mésenchymateuses les plus fréquentes du tractus digestif. Elles dérivent des cellules de Cajal ou de leurs précurseurs [1] et sont de phénotype CD117/KIT (95%) et DOG-1+ (95%). Leur incidence est rare (15 cas/million d'habitants/an). Les localisations principales des GIST sont l'estomac (60 à 70% des cas) et l'intestin grêle (20-30%). Les autres topographies sont plus rares (0,7 à 6,5% des cas) [2]. Le profil mutationnel des GIST est caractérisé par des mutations des récepteurs aux tyrosines kinases au premier rang desquels on trouve KIT (88,2% des cas) et PDGFRA (4,2% des cas) [3]. Plus de 150 mutations différentes ont à ce jour été décrites. La découverte de ces anomalies moléculaires a largement modifié la prise en charge des GIST sur le plan diagnostique et également sur le plan thérapeutique avec l'apparition des inhibiteurs de tyrosines kinases (TKI) qui ont radicalement transformé le pronostic de cette maladie notamment au stade métastatique.

Le traitement de référence actuel des GIST non métastatiques repose sur une résection chirurgicale monobloc avec des marges saines, sans effraction tumorale et sans curage ganglionnaire systématique [4 - 6]. Les scores histo-pronostiques de Miettinen et Joensuu (annexe 1 et 2) permettent d'évaluer le risque de récurrence post-opératoire et posent ou non l'indication d'un traitement adjuvant par TKI [7, 8].

En cas de GIST localement avancée (LA), l'administration d'un traitement néo-adjuvant par TKI pourrait permettre d'améliorer la résécabilité des patients (augmentation du taux de résection R0 et diminution du risque d'effraction tumorale). En outre, la diminution de taille tumorale pourrait permettre de diminuer l'étendue de la résection chirurgicale [9]. Deux essais de phase II ont évalué l'impact d'un traitement néo-adjuvant par TKI dans les

GIST LA [10, 11]. Dans l'étude publiée par Mcaulittfe et al. portant sur 24 patients il était noté un effet positif du traitement néo-adjuvant par TKI avec une diminution de l'apoptose (passant de 11% à 2%) et une réponse métabolique en Tomodensitométrie par Emission de Positons au 18-FluoroDésoxyGlucose (TEPFDG) (diminution de la Standard Uptake Value (SUV) max > 40%) [10]. Les auteurs rapportaient, par ailleurs, une survie sans récurrence à deux ans de 87%. Eisemberg BL et al. rapportaient quant à eux sur 52 patients un taux de résection R0 de 67% et une survie sans récurrence de 57% à 5 ans sans surmorbidity associée ; les auteurs concluaient à la faisabilité du traitement néo-adjuvant [11]. Deux études de cohorte rétrospectives, non comparatives ayant inclus 11 et 161 patients ont par ailleurs été rapportées [12, 13]. Les auteurs rapportaient un faible taux de progression tumorale lors du traitement néo-adjuvant par TKI (<2%), une réponse tumorale dans 91% et 98,7% des cas et une résection R0 dans 100% et 83,2% des cas. Les résultats oncologiques à long terme étaient jugés favorables avec notamment des taux de survie sans récurrence à 5 ans de 57% et 65% [12, 13]. Enfin, une analyse post hoc des patients inclus dans l'essai BFR14 (essai testant la durée de traitement par TKI chez des patients porteurs d'une GIST localement avancé ou métastatique) retrouvait 25 patients traités en néoadjuvant pour une GIST LA non métastatique. Seuls 9 avaient été réséqués (38%). Leur pronostic oncologique était similaire à celui de GIST opérées d'emblée à moyen et haut risque de récurrence connu dans la littérature avec une survie sans progression à 3 ans de 67%. En revanche les 16 patients non réséqués (62%) avaient un pronostic proche de celui des GIST métastatiques [14].

Sur la base de ces travaux, les recommandations Françaises en cas de GIST LA paraissant de résecabilité incertaine en préopératoire sont les suivantes : l'alternative d'un traitement néo-adjuvant par rapport à une chirurgie première potentiellement mutilante est raisonnable. Il pourrait limiter le geste chirurgical initial et augmenter les chances de résection complète (accord d'expert) [5].

Au total, le niveau de preuve pour proposer un traitement néo-adjuvant en cas de GIST LA reste peu élevé en raison de i) du faible nombre d'études publiées à ce jour et ii) du faible niveau de preuve de ces études avec en particulier l'absence d'étude comparant les stratégies de chirurgie première versus traitement néo-adjuvant. Le but de notre étude était donc de comparer les résultats oncologiques et post-opératoires de ces 2 stratégies dans une population de GIST LA résequées.

II Matériel et Méthodes

II.1. Population de l'étude

II.1.a. Généralités

Les patients inclus dans ce travail sont issus d'une enquête rétrospective réalisée auprès des membres de l'AFC (Association Française de Chirurgie). Les données de 1413 patients pris en charge consécutivement pour une GIST de 2001 à 2013 dans 61 centres Européens et Francophones ont été recueillies rétrospectivement sur internet ou formulaire manuscrit (<http://www.chirurgie-viscerale.org>) (Fiche de recueil en annexe 3). Les informations recueillies portaient sur : les données démographiques, les données cliniques initiales, le bilan au début de la prise en charge, les caractéristiques de la tumeur, la prise en charge thérapeutique, les données anatomopathologiques, les suites post-opératoires et le suivi oncologique. Les données manquantes et les dernières nouvelles ont été obtenues en contactant les centres par mail ou téléphone.

II.1.a.1) Critères d'inclusion :

Les critères d'inclusion dans notre étude étaient les suivants (Flow Chart : figure 1) : i) GIST résequées chirurgicalement, ii) GIST non métastatique, iii) GIST LA définie selon la localisation : GIST de taille initiale (au bilan préthérapeutique) <5cm en cas de localisation

gastrique, ou <2 cm en cas de localisation extra gastrique, iv) GIST non récidivante et v) GIST LA ayant bénéficié d'un traitement adjuvant.

La définition d'une GIST LA n'est pas consensuelle dans la littérature et va dépendre essentiellement de sa localisation. Pour les GIST de localisation gastrique, la taille de 5 cm a été décrite dans la littérature comme cut-off au delà duquel la chirurgie est plus complexe limitant l'utilisation de la voie d'abord laparoscopique [15]. Pour les GIST extra-gastrique, la taille de 2 cm a notamment été décrite dans l'œsophage comme cut-off au delà duquel la réalisation d'une exérèse localisée, notamment de type énucléation, n'était pas conseillé [5, 16]. L'ensemble des patients ayant bénéficié d'un traitement par TKI néo-adjuvant dans la base satisfaisait à ces critères.

Le traitement adjuvant ayant un impact sur les suites oncologiques à long terme, et l'inclusion de ce paramètre dans le score de propension n'étant pas réalisable, seuls les patients opérés d'une GIST LA ayant reçu un traitement adjuvant ont été inclus (soit 69% de cette population).

II.1.a.2) Critères d'exclusion :

Les critères d'exclusion dans notre étude étaient les suivants (Flow Chart : figure 1) :

i) GIST non réséquée, ii) GIST métastatique, iii) GIST non LA, iv) GIST récidivante et v) GIST LA n'ayant pas bénéficié d'un traitement adjuvant. Par ailleurs, parmi les patients ayant une GIST LA non métastatique après traitement néo-adjuvant, aucun patient n'avait bénéficié d'une résection endoscopique ou d'une énucléation. Les patients du groupe témoin ayant bénéficié d'une résection endoscopique ou d'une énucléation ont donc été exclus de l'étude.

Au total, 223 patients ont été inclus : le groupe de patients (TKI+) ayant bénéficié d'un traitement néo-adjuvant n=40 et le groupe témoin (TKI-) respectant les critères précédents n=183.

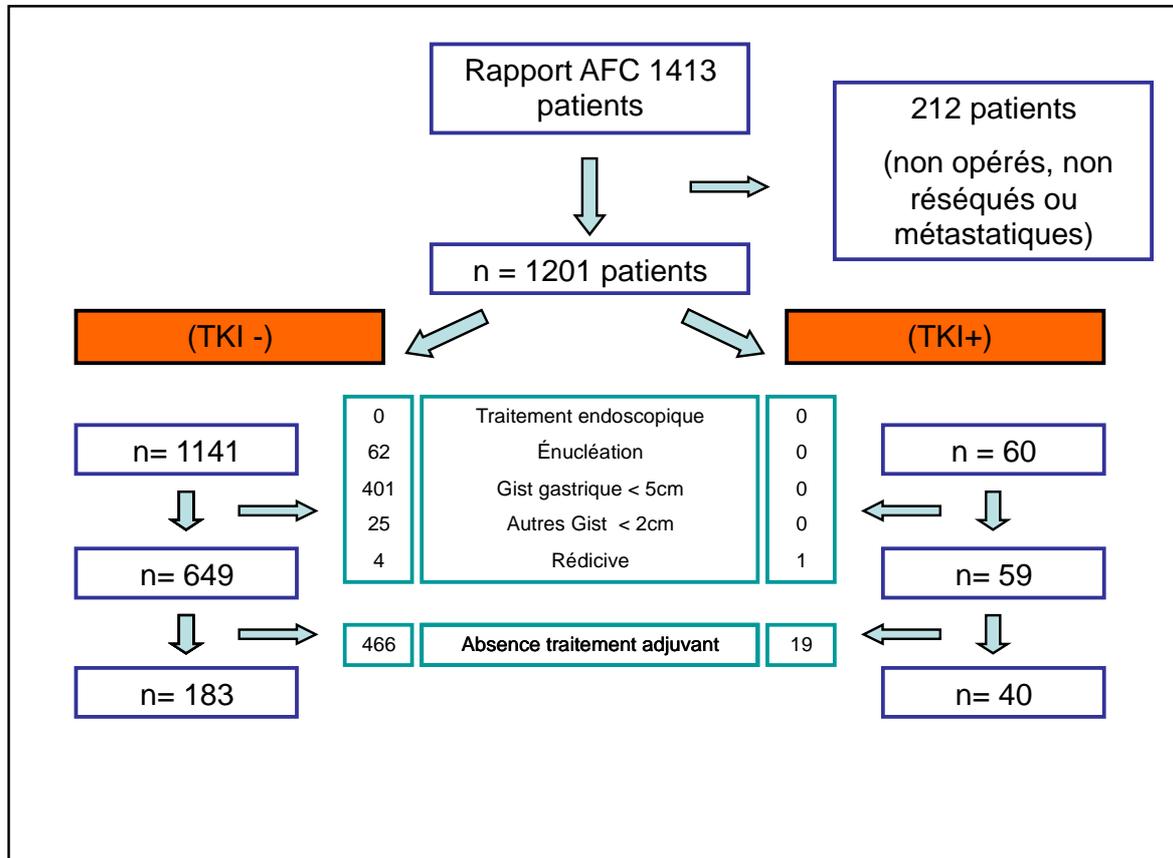


Figure 1 : Flow Chart

II.2. Bilan pré-thérapeutique

Le bilan pré-thérapeutique respectait les recommandations TNCD, et était adapté à la topographie de la lésion [5]. Tous les patients ont bénéficié d'une tomodensitométrie thoraco-abdominale avec réalisation d'une injection de produit de contraste qui permettait une mesure du plus grand diamètre de la lésion qui était utilisé comme critère d'inclusion (éventuellement associée au diamètre mesuré en imagerie par résonance magnétique si celle-ci était réalisée).

Tous les patients du groupe TKI+ ont bénéficié de biopsies dans le cadre du bilan initial avant mise en route du traitement. Les biopsies n'étaient pas systématiques pour les patients du groupe TKI-.

II.3. Traitement néo-adjuvant

Dans le groupe TKI+, le traitement néo-adjuvant administré était de l'Imatinib© ; la dose d'administration était habituellement de 400mg par jour et la durée moyenne de traitement de 9,61 mois (DS 7,905). La décision de traitement était validée en réunion de concertation pluridisciplinaire de cancérologie (RCP).

II.4. Prise en charge chirurgicale

La résection chirurgicale était réalisée par laparotomie ou laparoscopie. 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.

II.5. Complications post-opératoires

Les complications postopératoires comprenaient les complications chirurgicales (fistule anastomotique, collection intra-abdominale, hémorragie post-opératoire nécessitant ou non une transfusion, réintervention et autres) et les complications médicales (complications urinaires, pulmonaires, cardiovasculaires, thromboemboliques, et autres). La sévérité de ces complications était gradée selon la classification de Clavien et Dindo [17].

II.6. Traitement adjuvant et surveillance oncologique

La décision de traitement adjuvant était prise en réunion de concertation pluridisciplinaire de cancérologie (RCP), elle était basée sur le risque de récurrence post-opératoire conformément aux recommandations du TNCD [5].

Le suivi oncologique était basé sur l'examen clinique et la tomodensitométrie abdominale pour une durée minimale de 5 ans avec une fréquence adaptée au risque de récurrence. La récurrence tumorale était affirmée par une preuve histologique formelle ou par une imagerie fortement évocatrice. Les formes de récurrence étaient classées en i) récurrence locorégionale, ii) récurrence métastatique et iii) récurrence mixte.

II.7. Analyse anatomopathologique

L'analyse anatomopathologique comprenait la taille tumorale (en cm), l'index mitotique (nombre de mitose par 5mm²), l'effraction tumorale. Une résection macroscopiquement et microscopiquement complète était classée R0, une résection microscopiquement incomplète R1 et une résection macroscopiquement incomplète R2. Le risque de récurrence était classé selon la classification de Joensuu [18] (annexe2). Le statut mutationnel était évalué en complément.

II.8. Principe des analyses statistiques

Les analyses statistiques descriptives ainsi que la régression logistique ont été réalisées via le logiciel SPSS – 23 ; les tests du Log Rank et le modèle de Cox ont été réalisés à partir du logiciel SAS studio.

II.8.a. Analyses descriptives et analyses bi-variées

La distribution normale des variables quantitatives a été étudiée par le test de Shapiro et Wilk et par l'analyse de leur distribution sur des histogrammes.

En cas de distribution normale, la différence préopératoire entre les groupes était testée par un test de Student. Dans le cas contraire, on utilisait un test non-paramétrique de Mann-Whitney. Les variables qualitatives binaires et ordinales étaient comparées par un test du Khi2.

Par ailleurs, les variables de score de l'American Society of Anesthesiologists (ASA) (annexe 4) et du score de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) (annexe 5) ont été recodées car le nombre de patients par classe n'était pas suffisant pour comparer les groupes sur ces critères. Ainsi, en ce qui concerne le score OMS, on classait les patients selon les groupes (0 ; 1 ; ≥ 2) et pour le Score ASA selon les groupes (1 ; 2 ; ≥ 3).

La variable localisation tumorale a également du être recodée car les effectifs de patients en fonction de l'organe atteint étaient trop faibles. Nous avons choisi de classer les topographies tumorales en lésion colorectale ou non. En effet, les GIST rectales sont connues pour être des lésions à haut risque de récurrence et à risque de résection R1 plus important (de part les rapports péri-lésionnels et la nécessité de réséquer les organes adjacents ou de réaliser des résections lourdes) [19]. Des éléments de la littérature suggèrent par ailleurs que sur le plan pronostic les GIST de localisation gastrique et grêle ont un pronostic proche et que le mauvais pronostic des formes extra-gastriques est essentiellement en lien avec la localisation tumorale colique [20].

Les analyses de survie étaient réalisées à l'aide d'un test du Log Rank. La date d'origine permettant le calcul du délai était la date opératoire. Les médianes de suivi étaient

comparées par un test de Mann Whitney. Dans le cas où l'évènement n'était pas observé, les données étaient censurées à la date des dernières nouvelles (au maximum le 28 février 2017). Les dernières nouvelles étaient obtenues par appel téléphonique des patients ou de leur médecin traitant, en cas d'échec des appels, la date de dernière nouvelle était la date de la dernière consultation connue. La médiane de suivi dans le groupe TKI+ était de 53,5 mois contre 57,5 mois dans le groupe TKI-, sans différence significative entre les deux groupes ($p=0,9$).

II.8.b. Analyse ajustée : Score de propension

Le score de propension est le résultat d'une analyse à variables multiples par régression logistique portant sur un ensemble de facteurs de confusion. La variable composite ainsi créée exprime la probabilité, pour une personne, d'être exposée ou non à un traitement sur la base de ces facteurs de confusion. Dans une étude d'observation, l'appariement de deux groupes sur les scores de propension permet d'éliminer un grand nombre de facteurs de confusion sans perte importante d'observations. Les variables incluses dans le score de propension étaient le sexe, l'âge, le score ASA, l'Indice de Masse Corporelle (IMC), la localisation tumorale, le score OMS, la taille de la tumeur en préthérapeutique, l'année et le centre de prise en charge. Une fois le score de propension calculé, il a été utilisé comme facteur d'ajustement dans nos analyses.

II.8.c. Analyse de la résécabilité et de la réponse tumorale

La résection R0, et le taux d'effraction tumorale per opératoire étaient comparés dans les deux groupes à l'aide d'un test du Khi2 (analyse uni-variée) puis d'un test de régression logistique après ajustement sur le score de propension. La diminution de la taille tumorale a

été calculée à l'aide d'un test de Student (différence normale) permettant de comparer la moyenne des tailles des tumeurs avant et après traitement par TKI. En l'absence de normalité de la différence, on utilisait un test de Wilcoxon apparié. Dans le groupe TKI+, on comparait les tailles en imagerie du bilan initial (Tomodensitométrie ou Imagerie par Résonance Magnétique) avec la tumeur au cours de l'examen anatomopathologique. La diminution de la taille tumorale permettait de classer les patients en 4 groupes ; réponse complète – réponse partielle (diminution taille >10%) – stabilité tumorale – progression. Les seuils ont été définis sur la base des critères RECIST pour les GIST [5].

II.8.d. Analyse ajustée de la survie

L'analyse de survie ajustée sur le score de propension, a été réalisée par un modèle de Cox.

II.8.e. Analyse des autres critères secondaires

Une variable d'étendue de résection (mineure vs. majeure), a été définie selon les critères suivants : i) résection étendue aux organes de voisinage vs. non étendue aux organes de voisinage, ii) gastrectomie segmentaire vs. gastrectomie en barquette, iii) résection antérieure du rectum vs. amputation abdominopérinéale pour les lésions du bas rectum, iv) résection duodénale segmentaire vs duodéno-pancréatectomie céphalique.

En ce qui concerne l'étude de la récurrence, du taux de complications post opératoire, de l'épargne d'organe et de l'index mitotique (≥ 6) ; ces variables étaient comparées à l'aide d'un test du Khi2 (analyse uni-variée) puis d'un test de régression logistique binaire après ajustement sur le score de propension (analyse multivariée).

II.9. Analyse du sous-groupe « non colorectal » (nc)

Les mêmes critères de jugement principaux et secondaires ont été analysés pour les patients porteurs d'une tumeur non colorectale; 24 patients étaient inclus dans le groupe TKInc+ et 182 dans le groupe TKInc-. La méthodologie était identique à l'analyse principale.

II.10. Objectif de l'étude

L'objectif de cette étude était de comparer les résultats oncologiques et post-opératoires des patients traités chirurgicalement d'une GIST non métastatique localement avancée en fonction de l'administration (TKI+) ou non (TKI-) d'un traitement néo-adjuvant par TKI. Pour répondre à cette problématique nous avons défini les critères de jugement suivants.

II.10.a. Critère de jugement principal

Le critère de jugement principal de ce travail était la résécabilité (Statut R0 - effraction tumorale - diminution de taille tumorale).

II.10.b. Critères de jugement secondaires

Les critères de jugement secondaires étaient les suivants:

- la survie sans récurrence,
- le taux de récurrence,
- le taux de complications post opératoires,
- la survie globale (toutes causes de décès confondues),
- l'étendue de la résection (définie dans le paragraphe II.2.e.)

III Résultats

III.1. Description de la population

La population de notre étude dédiée aux GIST LA était constituée de 40 patients ayant bénéficié d'un traitement par TKI en préopératoire (TKI+) et de 183 patients témoins opérés d'emblée (TKI-). Les caractéristiques des patients sont présentées dans le tableau 1.

Dans le groupe TKI+ : 15/40 (37,5%) patients étaient inclus pour une lésion jugée initialement non ou difficilement résécable en RCP; les 25/40 (62,5%) restants présentaient une lésion jugée résécable en RCP mais pour laquelle un downstaging pourrait faciliter la réalisation d'une résection R0 ou permettre de limiter l'étendue du geste chirurgical. La durée moyenne de traitement était de 9,61 mois (DS 7.905) variant entre 1 et 42 mois. La provenance des patients différait significativement entre les 2 groupes (effet-centre) ($p < 0,001$).

Les caractéristiques liées aux patients étaient comparables entre les 2 groupes (sexe, âge, score ASA, score OMS et BMI) ($p = 0,449$).

L'année médiane de prise en charge était différente entre les deux groupes : 2008 (3) dans le groupe TKI+ vs. 2010 (4) dans le groupe TKI-. La localisation tumorale était plus fréquemment colorectale dans le groupe TKI+ (40% vs 0,5% ; $p < 0,0001$). La répartition des différentes localisations était la suivante : i) œsophage : 5 TKI- (2,7%) vs 0 TKI+ ; ii) estomac : 99 TKI- (54%) vs 15 TKI+ (37,5%) ; iii) duodénale : 23 TKI- (13%) vs 6 TKI+ (15%) ; iv) grêle 50 TKI+ (27%) vs 3 TKI- (7,5%) ; v) colon : 2 TKI- (1%) vs 1 TKI+ (2,5%) ; vi) rectum : 1 TKI- (0,5%) vs 14 TKI+ (35%) et localisations extra-digestives (E GIST) 5 TKI- (2,7%). Les tailles tumorales mesurées lors du bilan préopératoire, ne différaient pas significativement entre les deux groupes ($p = 0,351$).

A l'examen anatomopathologique, la taille tumorale était similaire entre les 2 groupes

($p=0,06$), tandis que l'index mitotique était significativement moins élevé dans le groupe TKI+ ($p=0,02$). L'effet-centre et l'ensemble des variables du tableau 1 hormis la taille tumorale anatomopathologique ont été inclus dans le score de propension.

Tableau 1. Comparaison des caractéristiques péri-opératoires

Variables			Population totale	TKI+	TKI-	p
			n= 223	n= 40	n= 183	
Sexe	Homme	N (%)	118 (52,9%)	19 (47,5%)	99 (54,1%)	0,449‡
	Femme		105 (47,1%)	21 (52,5%)	84 (45,1%)	
Age		Moyenne (DS)	60,97 (13,4)	60,33 (11)	61,11 (13,9)	0,153†
	≤ 60 ans	N (%)	99 (44,4%)	19 (45%)	80 (44,3%)	
	> 60 ans		124 (54,6%)	22 (55%)	102 (55,7%)	
ASA	1	N (%)	97 (43,5%)	20 (50%)	77 (42,1%)	0,574‡
	2		88 (39,5%)	15 (37,5%)	73 (39,9%)	
	≥ 3		38 (17%)	5 (12,5%)	33 (18%)	
OMS	0	N (%)	127 (58,3%)	19 (48,7%)	108 (60,3%)	0,058‡
	1		62 (28,4%)	17 (43,6%)	45 (25,1%)	
	≥ 2		29 (13,3%)	3 (7,7%)	26 (14,5%)	
BMI		Moyenne (DS)	24,66 (4,76)	24,64 (3,83)	24,67 (4,95)	0,181†
Année prise en charge		Médiane (IIQ)	2010 (3)	2008 (4)	2010 (3)	0,016°
Localisation	Colorectale	N (%)	17 (7,6%)	16 (40%)	1 (0,5%)	<0,0001‡
Taille tumorale (en mm)		Médiane (IIQ)	90 (90)	100 (87)	80 (90)	0,351°
Index mitotique	<6	N (%)	96 (43%)	25 (62,5%)	71 (38,8%)	0,02‡
	6 – 10		50 (22,4%)	7 (17,5%)	43 (23,5%)	
	>10		77 (34,5%)	8 (20%)	69 (37,7%)	
Taille tumorale (en mm) anatomopathologique		Médiane (IIQ)	90 (90)	80 (78)	90 (89)	0,06°
Centre prise en charge						<0,0001‡

* † Test de Student ; ‡ test du Khi 2 ; ° test non paramétrique de Mann Whitney. DS : Déviation Standard / IIQ : Intervalle Inter Quartile

III.2. Critère de jugement principal – Résécabilité

Les résultats de l'analyse univariée et de l'analyse ajustée sur le score de propension sont présentés dans le tableau 2

Tableau 2 : Tableau récapitulatif de l'analyse de l'impact du traitement néo-adjuvant par TKI (‡ test du Khi 2, † régression logistique ajustée sur le score de propension)

Variables	Analyse univariée			Analyse ajustée	
	TKI+ N (%)	TKI- N (%)	p	TKI+ vs TKI- OR (IC95%)	p
Statut R0	39/40 (97,5%)	163/183 (89%)	0,098‡	OR= 42 [1,44 ; 1242]	0,030†
Effraction tumorale	1/40 (2,5%)	17/183 (9,2%)	0,153‡	OR= 0,032 [0,001 ; 0,900]	0,043†
Etendue d'exérèse (résection mineure)	15/40 (37,5%)	95/183 (52%)	0,086‡	OR= 0,45 [0,18 ; 1,03]	0,081†
Complications post- opératoires	10/40 (25%)	48/183 (26,2%)	0,829‡	OR= 1,107 [0,422 ; 2,907]	0,836†
Récidive	18/40 (45%)	54/183 (29,5%)	0,058‡	OR= 2,08 [0, 852 ; 4,922]	0,109†

III.2.a. Réduction de taille – Evolution tumorale

Les variations de taille tumorale après traitement néo-adjuvant par TKI sont représentées dans la figure 2. Le traitement néo-adjuvant était associé à une diminution

significative de la taille tumorale de 20 mm en moyenne ($p=0,016$). La médiane de variation de taille était de -8mm [-120 ; 120].

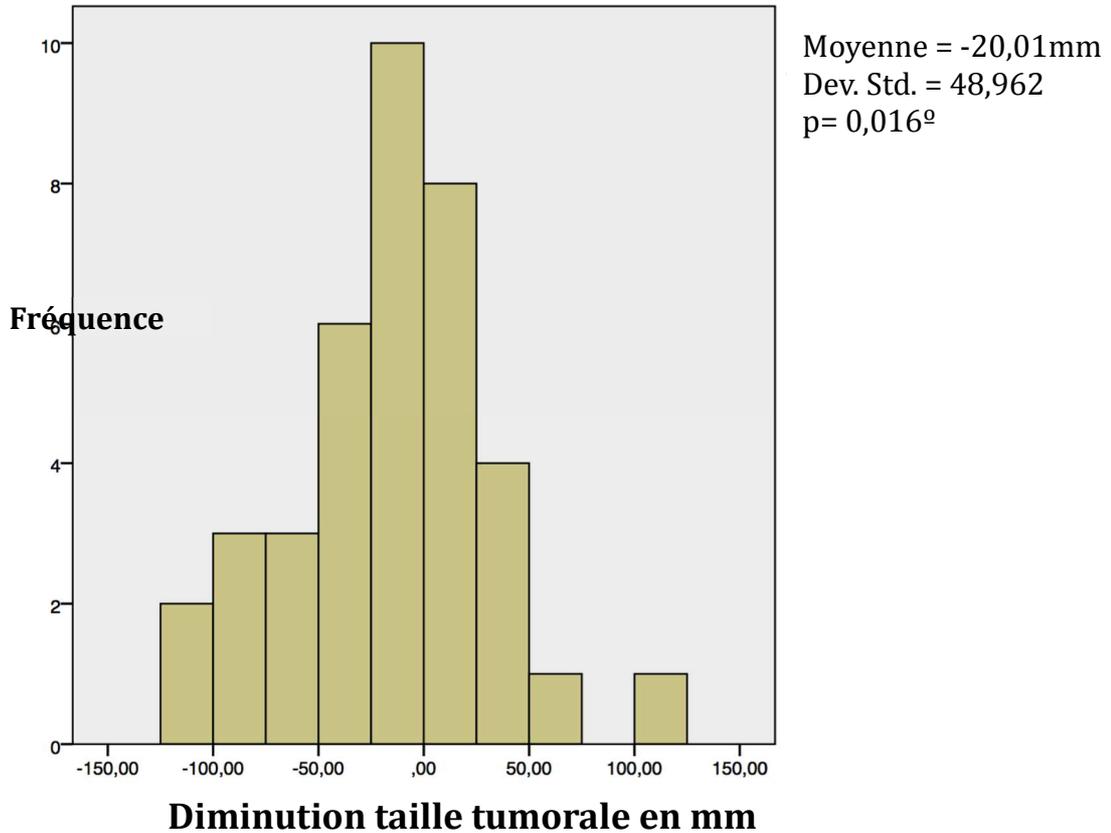


Figure 2 : Diagramme représentant la variation de taille tumorale après traitement néo-adjuvant dans le groupe TKI+.

La réponse tumorale par classe est décrite dans le figure 3 : aucun patient ne présentait une réponse complète (0/40), 50% des patients (20/40) présentaient une réponse partielle, 35% des patients (14/40) une stabilité tumorale et 15% (6/40) une progression tumorale.

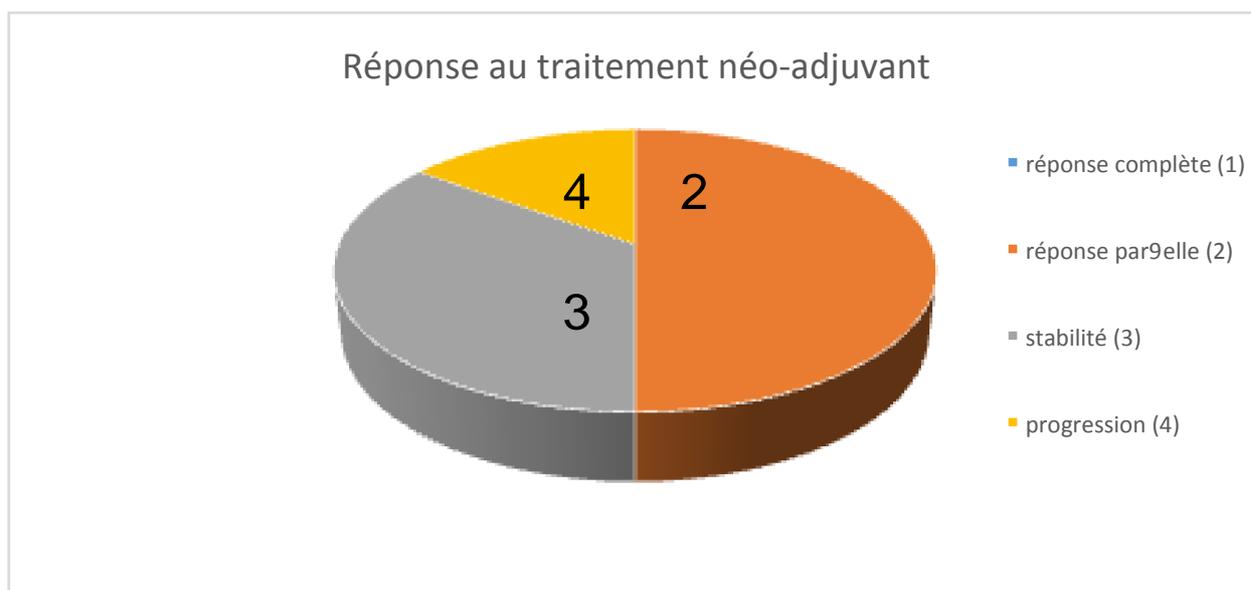


Figure 3 : Diagramme en secteur représentant la réponse au traitement néo-adjuvant, par grade de réponse

Le profil mutationnel était connu chez 18/40 patients dans le groupe TKI+ vs 84/183 TKI-. Concernant les mutations associées à une potentielle résistance aux TKI, dans le groupe TKI+, nous avons pu mettre en évidence une mutation de l'exon 9 de KIT chez un patient et aucune mutation de l'exon 18 de PDGFRA. Dans le groupe TKI-, 12 patients présentaient une mutation de l'exon 9 de KIT; et 5 patients avaient une mutation de l'exon 18 de PDGFRA.

III.2.b. Résection R0

Aucun patient n'a eu une résection R2 dans notre population. Les taux de résection R1 étaient de 2,5% dans le groupe TKI+ et 11% dans le groupe TKI-. En analyse univariée le taux de résection R0 tendait à être plus fréquent dans le groupe TKI+ (97,5% vs. 89,0 ; $p=0,098$). Après ajustement sur le score de propension, le taux de résection R0 était significativement plus fréquent dans le groupe TKI+ (OR=42 ; IC95% [1,44 ; 1242]; $p=0,030$).

III.2.c. Taux d'effraction tumorale

En analyse univariée le taux d'effraction tumorale tendait à être moins élevé dans le groupe TKI+ (2,5% vs. 9,2% ; $p=0,153$). Après ajustement sur le score de propension, le taux d'effraction tumorale était significativement moins élevé dans le groupe TKI+ (OR=0,032 ; IC95% [0,0001 ; 0,900] ; $p=0,043$).

III.3. Critères de jugement secondaires

III.3.a. Survie sans récurrence - Récurrence

Les courbes de survie sans récurrence sont présentées dans la figure 4. La médiane de survie sans récurrence tendait à être moins élevée dans le groupe TKI+ (37,4 mois [2 - 118] vs. 43,3 mois [4 - 140], $p=0,115$). Après ajustement sur le score de propension, on ne retrouvait pas de différence significative entre les deux groupes (OR=1,71 ; IC95% [0,844; 3,482]; $p=0,136$). La survie sans récurrence dans les groupes TKI+ vs. TKI- était respectivement de 81% vs. 85% à 2 ans et 47% vs. 63% à 5 ans.

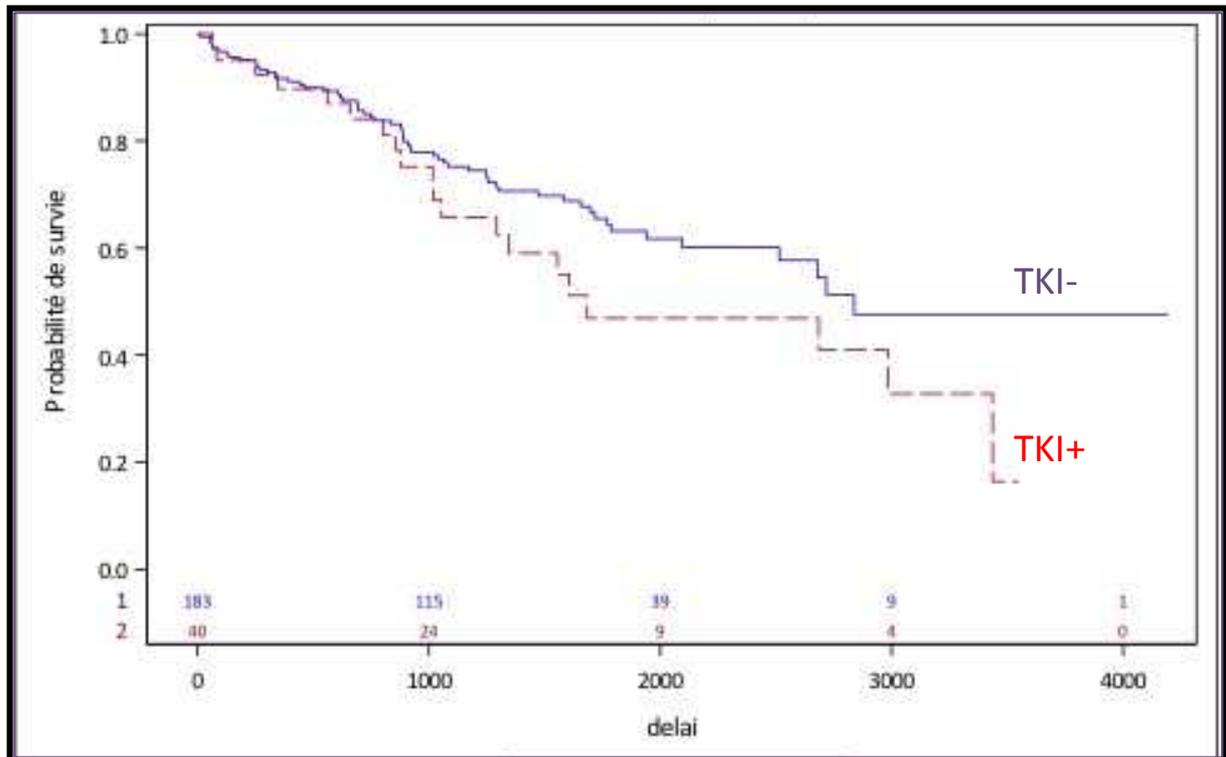


Figure 4: Courbe de Kaplan-Meier représentant la survie sans récurrence (en jours)

Les résultats concernant la récurrence sont présentés dans le tableau 2. En analyse univariée la récurrence tendait à être plus élevée dans le groupe TKI+ (45%, vs 29,5% ; $p=0,058$). Après ajustement sur le score de propension, on ne retrouvait pas de différence significative entre les deux groupes (OR= 2,08; IC95% [0,852 ; 4,922] ; $p=0,109$).

Le mode de récurrence classifié en loco-régional, métastatique et mixte tendait à être différent entre les 2 groupes ($p=0,108$). Le risque de récurrence localisée tendait à être plus faible dans le groupe TKI+ que dans le groupe TKI- (29,4% (5/17) vs. 55,8% (29/52) ; $p=0,059$). Le risque de récurrence métastatique, tendait à être plus élevé dans le groupe TKI+ que dans le groupe TKI- (82,4% (14/17) vs. 57,7% (30/52) ; $p=0,066$). Après ajustement, aucune différence significative n'était mise en évidence pour ces deux modes de récurrence (OR=0,363 IC95% [0,092 ; 1,438] ; $p=0,363$ et OR=2,931 IC95% [0,612 ; 14,035] ; $p=0,178$, respectivement. Enfin le risque de récurrence mixte et le risque de récurrence ganglionnaire était

similaire entre les groupes TKI+ et TKI- (5,5% vs. 11,1% et 0%, vs. 2,9%, $p>0,583$).

III.3.b. Complications post-opératoires (Tableau 2)

En analyse univariée et après ajustement, aucune différence significative n'était notée entre les deux groupes ($p=0,829$ et $p=0,836$, respectivement).

III.3.c. Survie globale (Figure 5)

Les courbes de survie globale sont présentées dans la figure 5. La médiane de survie globale était similaire entre les groupes TKI+ et TKI - (50,9 mois [4 - 152] vs. 54,3 mois [4 - 148] ; $p=0,617$).

Après ajustement sur le score de propension, on ne retrouvait pas de différence significative entre les deux groupes (OR=1,73; IC95% [0,512; 5,842]; $p=0,377$). La survie globale à 5 ans était de 89,5% dans le groupe TKI+ vs. 90,5% dans le groupe TKI-.

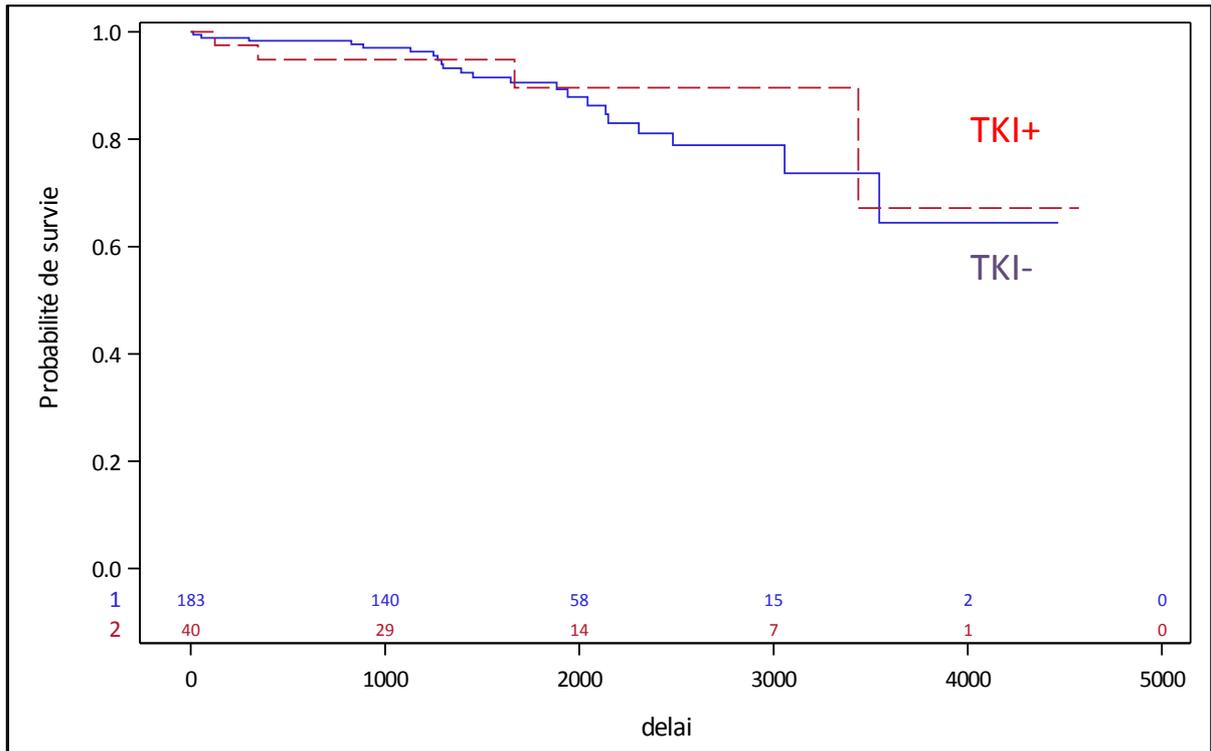


Figure 5: Courbe de Kaplan-Meier représentant la survie globale (en jours)

III.3.d. Etendue d'exérèse (Tableau 2)

En analyse univariée le taux de résection mineure tendait à être moins élevé dans le groupe TKI+ (37,5% vs. 52% ; $p=0,086$). Après ajustement sur le score de propension, cette tendance non significative se confirmait (OR=0,45 ; IC95% [0,18 ; 1,03] ; $p=0,081$).

Parmi les 15 patients TKI+ présentant une résection mineure, on retrouvait 6 lésions rectales ayant bénéficié d'une résection antérieure du rectum (dont 5 localisées au niveau du bas rectum), 4 lésions gastriques ayant bénéficié d'une exérèse en barquette, une lésion duodénale ayant bénéficié d'une résection segmentaire, et enfin 2 lésions gréliques, et deux lésions coliques sans nécessité de résection étendue aux organes de voisinage.

III.4 Analyse du sous-groupe « non-colorectal »

III.4.a. Tableau récapitulatif des résultats

Variables	Analyse univariée			Analyse ajustée	
	TKInc+ N (%)	TKInc- N (%)	p	TKInc+ vs TKInc- OR (IC95%)	p
Statut R0	24/24 (100%)	163/182 (89,5%)	0,097‡	NR	-
Effraction tumorale	0/24 (0%)	16/182 (9,2%)	0,13‡	NR	-
Etendue d'exérèse (résection mineure)	7/24 (29,1%)	95/180 (52,7%)	0,03‡	OR= 0,34 [0,13 ; 0,89]	0,028†
Complications post- opératoires	8/24 (33%)	47/179 (26,2%)	0,464‡	OR= 1,3 [0,533 ; 3,422]	0,527†
Récidive	11/24 (45,8%)	54/182 (29,7%)	0,109‡	OR= 2,09 [0, 867 ; 5,060]	0,101†

Tableau 3 : Tableau récapitulatif des résultats de l'analyse en sous-groupes nc

(‡ test du Khi 2, † régression logistique ajustée sur le score de propension, NR : non réalisé)

III.4.b Analyse du critère de jugement principal

Dans le groupe TKInc+, la taille tumorale diminuait en moyenne de 14 mm (DS : 51,6). En analyse univariée le taux de résection R0 tendait à être plus élevé dans le groupe TKInc+ (100%, vs 89,5% ; p=0,097) avec un taux d'effraction tumorale moins élevé (0% vs. 9,2% ; p=0,13).

III.4.c Analyse des critères de jugement secondaires

En analyse univariée et après ajustement, le taux de complications post-opératoires n'était pas différent entre les 2 groupes ($p=0,464$ et $p=0,527$, respectivement).

En analyse univariée et après ajustement sur le score de propension, le taux de récurrence tendait à être plus élevé dans le groupe TKInc+ ($p=0,109$ et $p=0,101$, respectivement).

En analyse univariée et après ajustement sur le score de propension, le taux de geste mineur était significativement moins élevé dans le groupe TKInc+ ($p=0,03$, $p=0,028$).

Les résultats de survie sans récurrence sont présentés figure 6. La survie sans récurrence tendait à être moins élevée dans le groupe TKInc+ ($p=0,13$). Après ajustement sur le score de propension, cette tendance non significative était toujours présente (OR=1,70 ; IC95% [0,922; 3,121]; $p=0,09$).

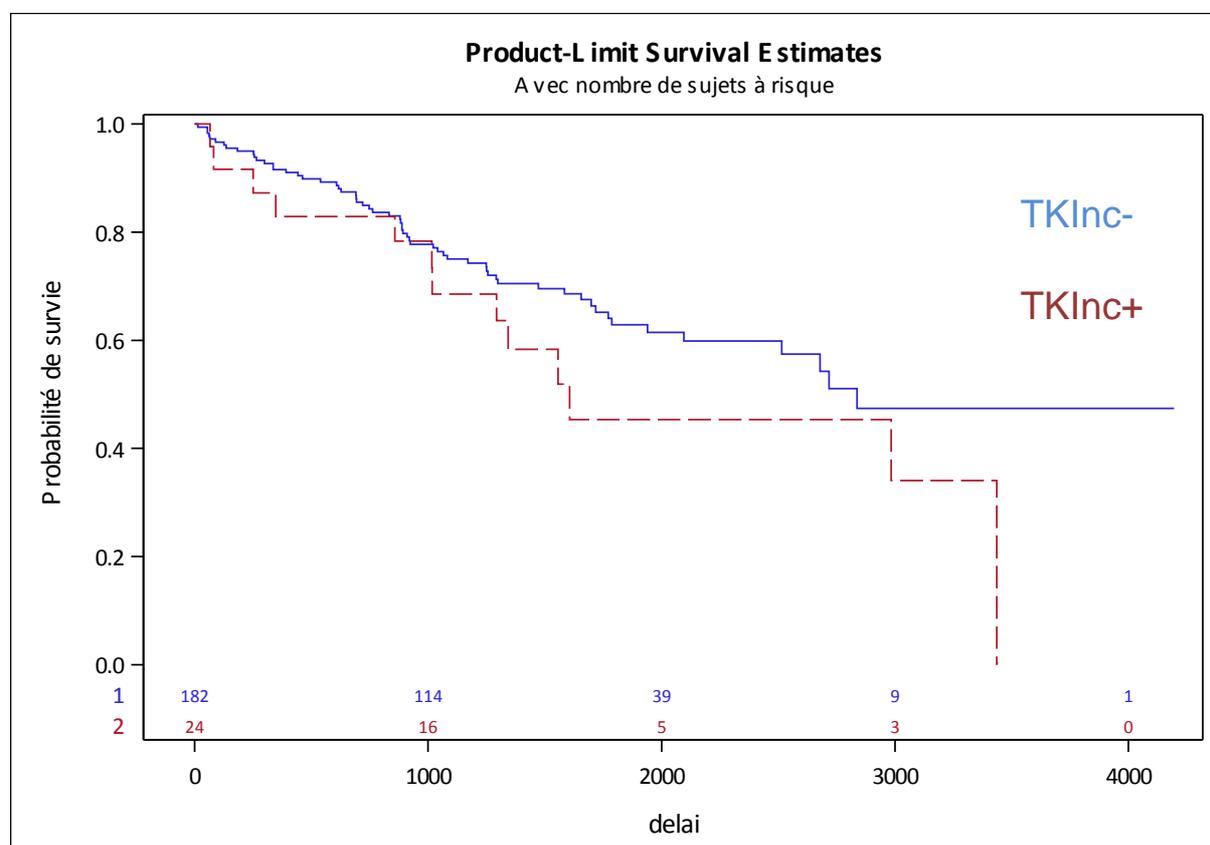


Figure 6: Courbe de Kaplan-Meier représentant la survie sans récurrence dans la population non-colorectale (en jours)

Les résultats de survie globale sont présentés figure 7. La survie globale ne présentait pas de différence entre les groupes TKInc+ et TKInc- ($p=0,48$). Après ajustement sur le score de propension, le résultat restait similaire (OR=1,46 ; IC95% [0,498 ; 4,296]; $p=0,48$).

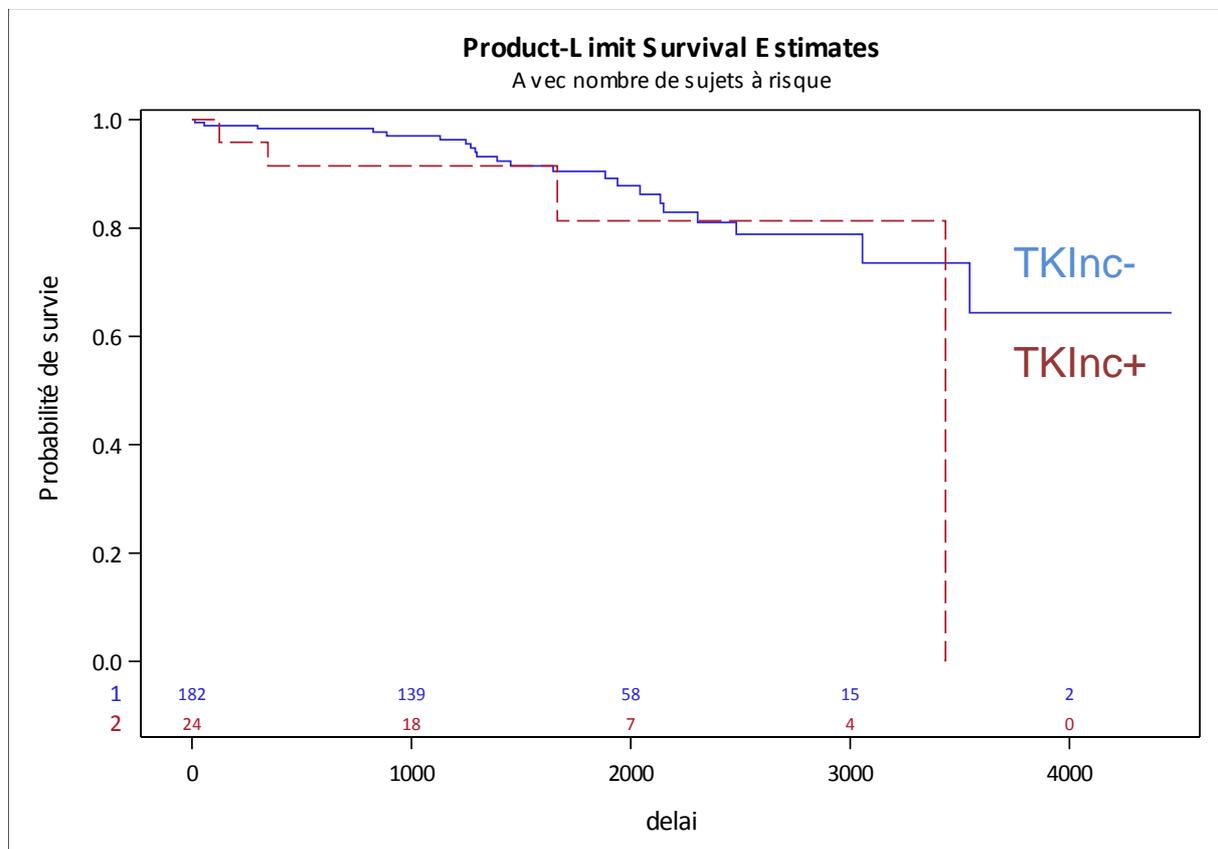


Figure 7: Courbe de Kaplan-Meier représentant la survie globale dans la population non-colorectale (en jours)

IV Discussion

L'objectif de cette étude était de comparer les résultats oncologiques et post-opératoires des patients traités chirurgicalement d'une GIST non métastatique localement avancée en fonction de l'administration (TKI+) ou non (TKI-) d'un traitement néo-adjuvant par TKI.

Résécabilité

Nous avons choisi d'évaluer la résécabilité des GISTLA après traitement néo-adjuvant par TKI à travers 3 variables : la diminution de taille tumorale, le statut R0 et l'effraction tumorale peropératoire. La diminution de taille tumorale et le statut R0 étaient les critères de jugement principaux des travaux publiés sur le sujet [11 - 13]. La taille tumorale et le risque d'effraction tumorale font partie des 4 critères du score histo-pronostique de Joensuu et constituent deux facteurs prédictifs majeurs de récurrence tumorale [18]. Le statut R0 constitue habituellement un critère de qualité en chirurgie carcinologique [4]. La valeur pronostique du statut R0 dans les GIST a été récemment remise en cause [4,21]. Dans une étude portant sur 201 patients réséqués d'une GIST, les variables associées à une modification du risque de récurrence et du pronostic de la maladie étaient en analyse multivariée liées à l'agressivité de la tumeur (localisation, index mitotique et caractère multifocal) et non au caractère R0 [21]. De façon concordante, d'autres auteurs ont suggéré l'absence de différence en termes de récurrence entre les statuts R0 et R1 pour les GIST [22]. A l'inverse, le statut R2 et l'effraction tumorale peropératoire sont des facteurs de risque majeurs de récurrence [22 - 24].

Les résultats observés ont été mis en perspective avec les études publiées sur le sujet dans le tableau 4. Avec un taux de réponse de 85% et un taux de résection R0

significativement plus élevé dans le groupe TKI+, nos données étaient proches de celle de la littérature (taux de réponse de 90% à 98,7%). Ce taux est très probablement surestimé car aucune de ces études n'était réalisée en intention de traiter. En effet les taux observés dans l'analyse post-hoc de l'essai BFR14 retrouvait un taux de patients opérés de seulement 38% parmi les GIST LA inclus [13]. Dans notre travail, nous montrons une augmentation significative du taux de résection R0 et une diminution du risque d'effraction tumorale dans le groupe TKI+ $p=0,030$ et $p=0,043$ (respectivement). Ces résultats sont cohérents avec la littérature ; avec des taux de résection R0 rapportés dans cette indication entre 77% et 100% [11 - 13].

Etude	Type étude	Période d'inclusion	Nombre de patients	R0	Efraction tumorale	Diminution taille tumorale	Récidive	SSR	Morbidité	Médiane de survie (mois)	Survie globale	Traitement adjuvant	Autre critère de jugement principal
Andtbacka et al. [12]	Descriptive	2001 – 2004	46 (11 LA)	100 % (11/11)	-	1 RC 9% 8 RP 64% 1 S 9% 1 P 9%	9% (1/11)	-	-	19,5 (7,2 – 32,5)	100% à 19,5 mois	+	-
Rutkowski et al. [13]	Descriptive	2002 – 2011	161 LA	83,2% (134/161)	-	129 RC+RP 80,1% - 30 S 18,6% 2 P 1,3%	23% (37/161)	65% à 5ans	-	104 (NC)	87%(IC95%: 78-98) à 5 ans	+	-
Eisemberg et al.[11]	Phase II	2002 - 2006	63 (30 LA)	77% (20/26)	-	2 RP 7% 25 S 83%	30% (9/30)	82,7% à 2 ans	-	36	93,3% à 2ans	+	-
McAuliffe et al. [10]	.Phase II	2003 - 2007	19	-	-	-	32% (6/19)	87% à 2 ans	21% (4/19)	32	-	+	Apoptose / SUVmax
Notre travail	Comparative	2001 - 2013	223 (40 TKI+)	97,5% (39/40) OR=42*	2,5% (1/40) OR=0,03*	17 RP50% 17 S 35% 6 P 15% →85% - -20,01mm	45% (18/40)	81,2% à 2 ans - 47% à 5 ans	25% (10/40)	52,2 (4,1 – 152,3)	89,5% à 5 ans	+	-

Tableau 4 : tableau présentant les données

principales de la littérature et les résultats de notre étude.

Traitement néo-adjuvant

Chez les patients du groupe TKI+, la durée moyenne de traitement était de 9,61 mois. Dans la littérature, les durées de traitement retrouvées sont très variables (allant de 2 mois à 8,5 mois [11, 25]). Les recommandations Européennes proposent une durée de traitement néo-adjuvant de 6 à 12 mois en adaptant la durée en fonction de la réévaluation à 6 mois [5, 26]. L'obtention d'une preuve anatomopathologique est indispensable avant de débiter un traitement par TKI. Outre le diagnostic et si cela est techniquement faisable le profil mutationnel de la lésion doit être recherché. Il existe en effet des résistances à l'Imatinib® induites par certaines mutations des récepteurs aux tyrosines kinases. La mutation de l'exon 18 de PDGFRA (mutation D842V) est associée à une résistance complète et la mutation de l'exon 9 de KIT est associée à une diminution de sensibilité, nécessitant un doublement des doses [3,27]. Dans le groupe TKI+, un seul patient était porteur d'une mutation de l'exon 9 de KIT et aucun n'était porteur d'une mutation de l'exon 18 de PDGFRA.

Récidive – Survie sans récidive

Les données de survie sans récidive observées dans notre étude dans le groupe TKI+ étaient similaires aux données retrouvées dans la littérature en termes de survie à 2 ans (81,2%) mais légèrement inférieures à 5 ans (47%) (Tableau 4) [11 - 13]. Par rapport au groupe TKI-, les chiffres de survie sans récidive et de récidive tendaient de façon significative à être moins bon dans le groupe TKI+, même après ajustement ; suggérant un possible biais de sélection des patients ou d'éventuels autre facteurs de confusion non pris en compte par le score de propension. De façon intéressante, les récidives étaient plus volontiers à distance

dans le groupe TKI+, suggérant un profil tumoral plus agressif dans ce groupe. Par ailleurs les récurrences étaient volontiers locorégionales dans le groupe TKI- allant dans le sens d'un moins bon contrôle locorégional dans ce groupe opéré d'emblée.

Étendue d'exérèse

Afin d'essayer d'évaluer l'impact du traitement par TKI sur i) l'extension de la résection à l'organe lui-même et ii) la résection d'organes adjacents, nous avons défini de façon arbitraire des variables « résection majeure » et « résection mineure ». Dans le groupe TKI+ 6 patients sur 14 ont pu bénéficier d'un geste de résection mineure (résection antérieure du rectum vs amputation abdomino-périnéale) alors que tous sauf un étaient porteurs d'une GIST LA du bas rectum et potentiellement candidats à une amputation. Ces résultats sont en accord avec la littérature qui avait pu démontrer à partir d'une revue de cas que le traitement néo-adjuvant par Imatinib® permettait chez certains patients d'éviter une résection colorectale majeure ou une amputation abdomino-périnéale [9, 28]. Concernant la localisation gastrique, Berney CR, et al. a montré qu'une modification du geste chirurgical après traitement néo-adjuvant par Imatinib® était réalisé chez deux patients [29]. Dans notre travail, 4/15 patients du groupe TKI+ ayant une GIST gastrique LA ont finalement pu bénéficier d'une résection mineure à type de gastrectomie atypique en barquette ; les autres ayant nécessité soit une résection d'organe de voisinage (colon, rate), soit une gastrectomie segmentaire. De façon non attendue, aucun des patients du groupe TKI+ n'ont bénéficié d'une énucléation suggérant soit un effet insuffisant en termes de downstaging, soit que les chirurgiens n'ont pas modifié l'indication initialement posée. Nous ne disposons pas dans la base d'un item permettant de déterminer si la stratégie chirurgicale initialement envisagée a été modifiée par le TKI. Cependant, ces éléments indirects suggèrent qu'au cas par cas le traitement néo-adjuvant pourrait permettre de diminuer l'extension du geste chirurgical dans les GIST LA.

Complications postopératoires

Outre l'évaluation oncologique de l'effet d'un traitement TKI néo-adjuvant, nous avons évalué l'impact de ce traitement sur les suites post-opératoires qui n'étaient pas modifiées entre les deux groupes ($p=0,829$). A notre connaissance, il n'existe pas d'élément dans la littérature suggérant un impact délétère sur les suites opératoires d'un traitement par TKI.

Méthodologie – Points forts et points faibles

Ce travail constituait la première étude comparative : traitement néo-adjuvant vs. chirurgie première dans la prise en charge des GIST LA.

Les points faibles de notre travail sont :

(i) les critères non consensuels utilisés pour définir une GIST LA. Ces critères ont été décidés après analyse de la littérature et vérification qu'ils correspondaient bien dans la base aux critères ayant conduit à la prescription de TKI.

(ii) le déséquilibre en termes de localisation tumorale (notamment rectale) entre les deux groupes. Les GIST rectales sont en effet des lésions à haut risque de récurrence et de résection R1 [19]. L'impact de ces patients est pondéré par l'analyse en sous-groupes des patients non-colorectaux.

(iii) la probable sélection de malades plus graves dans le groupe TKI+ avec des possibles facteurs de confusion non ou incomplètement pris en compte dans le score de propension

(iv) la non disponibilité des résultats d'analyse mutationnelle chez tous les patients.

Néanmoins sur les 18 patients analysés dans le groupe TKI+, le profil mutationnel n'avait pas d'impact sur la réponse au traitement.

(v) la non analyse en intention de traiter. De façon intéressante, une analyse post hoc des patients inclus dans l'essai BFR14 (essai testant la durée de traitement par TKI chez des patients porteurs d'une GIST localement avancée ou métastatique) retrouvait 25 patients traités en néo-adjuvant pour une GIST LA non métastatique. Seuls 9 avaient été réséqués (38%). Leur pronostic oncologique était similaire à celui de GIST opérées d'emblée à moyen et haut risque de récurrence connu dans la littérature avec une survie sans progression à 3 ans de 67%. En revanche les 16 patients non réséqués (62%) avaient un pronostic proche de celui des GIST métastatiques [14]. Une des perspectives de ce travail pourrait être de comparer les résultats du groupe TKI aux données d'autres bases cliniques non chirurgicales.

Les points forts de ce travail étaient i) son caractère multicentrique et rétrospectif qui en fait un reflet des pratiques ; et ii) l'utilisation d'un score de propension qui avait pour objectif de limiter les biais potentiels. Cette technique d'analyse est parfaitement adaptée à notre travail qui portait sur une catégorie bien spécifique de sous groupe de patients (2,8% dans notre étude) d'une tumeur rare et constitue dans ce contexte une bonne alternative à un essai randomisé non réalisable en pratique [30]

V Conclusion

En conclusion, les résultats de notre travail montrent que le traitement néo-adjuvant par TKI dans les GISTLA améliore la résecabilité de ces tumeurs (diminution de la taille tumorale et du taux d'effraction tumorale et amélioration du taux de résection R0) sans péjorer les suites opératoires ou le pronostic oncologique à long terme. Au cas par cas, ce traitement néo-adjuvant pourrait permettre de diminuer l'étendue des exérèses.

VI Références bibliographiques

1. Corless CL, Barnett CM, Heinrich MC. Gastrointestinal stromal tumours: origin and molecular oncology. *Nat Rev Cancer*. 2011; 11: 865-78.
2. Emile, J. F., Brahimi, S., Coindre, et al. (2012). Frequencies of KIT and PDGFRA mutations in the MolecGIST prospective population-based study differ from those of advanced GISTs. *Medical Oncology*, 29, 1765–1772.
3. Heinrich MC, Corless CL, Demetri GD, et al. Kinase mutations and imatinib response in patients with metastatic gastrointestinal stromal tumor. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2003; 21: 4342-9.
4. Gouveia AM, Pimenta AP, Capelinha AF, et al. Surgical margin status and prognosis of gastrointestinal stromal tumor. *World J Surg*. 2008; 32: 2375-82.
5. TNCD, www.tncd.org; chapitre : tumeur stromales gastro intestinales
6. Hohenberger P, Ronellenfitch U, Oladeji O, et al. Pattern of recurrence in patients with ruptured primary gastrointestinal stromal tumour. *Br J Surg*. 2010; 97 : 1854-9.
7. Casali PG, Le Cesne, Hohenberger P, et al. Imatinib failure-free survival (IFS) in patients with localized gastro-intestinal stromal tumors (GIST) treated with adjuvant imatinib (IM): The EORTC/AGITG/FSG/GEIS/ISG randomized controlled phase III trial. 2013 ASCO Annual Meeting, *J Clin Oncol* 2013; 31 : A10500
8. Dematteo, R. P., Ballman, K. V, Antonescu, C. R., et al. (2009). Adjuvant imatinib mesylate after resection of localised, primary gastrointestinal stromal tumour: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet (London, England)*, 373, 1097–104.
9. Sekoguchi S, Okuyama Y, Enoki Y, et al. [A case of rectal GIST treated with imatinib mesylate neoadjuvant therapy to preserve the anus]. *Nihon Shokakibyō Gakkai Zasshi Jpn J Gastro-Enterol*. 2009; 106:1751-7.
10. McAuliffe, J. C., Hunt, K. K., Lazar, A. J. F., et al. (2009). A randomized, phase II study of preoperative plus postoperative imatinib in GIST: evidence of rapid radiographic response and temporal induction of tumor cell apoptosis. *Annals of Surgical Oncology*, 16, 910–919.
11. Eisenberg, B. L., Harris, J., Blanke, C. D., et al. (2009). Phase II trial of neoadjuvant/adjuvant imatinib mesylate (IM) for advanced primary and metastatic/recurrent operable gastrointestinal stromal tumor (GIST): Early results of RTOG 0132/ACRIN 6665. *Journal of Surgical Oncology*, 99, 42–47.
12. Andtbacka RHI, Ng CS, Scaife CL, et al. Surgical resection of gastrointestinal stromal tumors after treatment with imatinib. *Ann Surg Oncol*. 2007; 14:14-24.
13. Rutkowski P, Gronchi A, Hohenberger P, et al. Neoadjuvant imatinib in locally

- advanced gastrointestinal stromal tumors (GIST): the EORTC STBSG experience. *Ann Surg Oncol*. 2013; 20: 2937-43.
14. Blesius A, Cassier PA, Bertucci F et al. Neoadjuvant imatinib in patients with locally advanced non metastatic GIST in prospective BFR 14 trial. *BMC Cancer* 2011; 11; 72
 15. Demetri GD, von Mehren M, Antonescu CR, et al. NCCN Task Force report: update on the management of patients with gastrointestinal stromal tumors. *J Natl Compr Canc Netw*. 2010;8(Suppl 2): S1 – S41; quiz S42 – S44
 16. 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.
 17. Dindo D., Demartines N., Clavien P.A.; *Ann Surg*. 2004; 244: 931-937
 18. Joensuu H. Risk stratification of patients diagnosed with gastrointestinal stromal tumor. *Hum Pathol* 2008; 39:1411-1419.
 19. Changchien, C. R., Wu, M. C., Tasi, W. S., et al. (2004). Evaluation of prognosis for malignant rectal gastrointestinal stromal tumor by clinical parameters and immunohistochemical staining. *Diseases of the Colon and Rectum*, 47, 1922–1929.
 20. Güller U, Tarantino I, Ulrich A, et al. Revisiting a dogma: Similar survival of patients with small bowel and gastric GIST. A population-based propensity score SEER analysis. *Gastric Cancer*.
 21. Klieser E, Pichelstorfer M, Weyland D, et al. Back to the start: Evaluation of prognostic markers in gastrointestinal stromal tumors. *Mol Clin Oncol*. 2016; 4:763-73.
 22. McCarter MD, Antonescu CR, Ballman KV, et al, American College of Surgeons Oncology Group (ACOSOG) Intergroup Adjuvant Gist Study Team Microscopically positive margins for primary gastrointestinal stromal tumors: analysis of risk factors and tumor recurrence. *J Am Coll Surg*. 2012; 215:53–59
 23. Joensuu H, Eriksson M, Sundby Hall K, et al. One vs three years of adjuvant imatinib for operable gastrointestinal stromal tumor: a randomized trial. *JAMA*. 2012; 307:1265–72.
 24. Rutkowski P, Bylina E, Wozniak A, et al. Validation of the Joensuu risk criteria for primary resectable gastrointestinal stromal tumour—the impact of tumour rupture on patient outcomes. *Eur J Surg Oncol* 2011; 37: 890–96.
 25. Shrikhande SV, Marda SS, Suradkar K, et al. Gastrointestinal stromal tumors: case series of 29 patients defining the role of imatinib prior to surgery. *World J Surg*. avr 2012; 36:864-71.
 26. The ESMO / European Sarcoma Network Working Group *Ann Oncol* (2014) 25 (suppl 3): iii21-iii26
 27. Corless CL, Schroeder A, Griffith D, et al. PDGFRA mutations in gastrointestinal

stromal tumors: frequency, spectrum and in vitro sensitivity to imatinib. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2005; 23:5357-64.

28. Kyo K, Azuma M, Okamoto K, et al. Neoadjuvant imatinib treatment and laparoscopic anus-preserving surgery for a large gastrointestinal stromal tumor of the rectum. *World J Surg Oncol*. 2016; 14:68.
29. Berney CR. Laparoscopic resection of locally advanced gastrointestinal stromal tumour (GIST) of the stomach following neoadjuvant imatinib chemoreduction. *Int J Surg Case Rep*. 2015; 8C:103-6.
30. Filleron T, Kwiatowski F. [Propensity score: A credible alternative to randomization?]. *Bull Cancer (Paris)*. 2016; 103:113-22.

VII Annexes

Annexe 1: Score de Miettinen

Estimation du risque de récurrence ou de décès lié à la maladie dans les GIST localisées réséquées dans deux groupes définis par la taille, l'index mitotique et le siège de la tumeur (d'après Miettinen [1]). 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 1 : score de Miettinen (d'après thésaurus national de cancérologie digestive – GIST)

Annexe 2 : Score de Joensuu

Estimation du risque de récurrence dans les GIST localisées réséquées dans la classification de Joensuu dérivée de celle du NIH. Elle vise notamment à mieux scinder les GIST à risque intermédiaire et élevé, et intègre le caractère péjoratif d'une perforation

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

Annexe 2 : Score de Joensuu (d'après thésaurus national de cancérologie digestive – GIST)

Annexe 3 : Grille de recueil de donnée du rapport AFC.

FICHE GIST DU RAPPORT DE L'AFC 2014				
1) GENERALITES				
CENTRE:				
NOM : <input style="width: 60px;" type="text"/>	PRENOM : <input style="width: 60px;" type="text"/>	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	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Si oui préciser :
Antécédent évoquant une triade de Carney (GIST + paragangliome extra surrénalien + chondrome)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Antécédent chirurgicaux par laparotomie	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Si oui préciser :
3) MODE(S) DE REVELATION				
Date du début des symptômes :	/...../.....		
Date de la première consultation spécialisée :	/...../.....		
	1 non	2 oui	3 NP	
Anorexie	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Asthénie	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Amaigrissement	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Si oui préciser % de perte de poids 6 derniers mois :				
Fortuit endoscopie	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Fortuit radiologie	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Fortuit péroopératoire (cours autre intervention)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Dysphagie	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Douleur	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Troubles du transit	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Si oui : préciser
Anémie	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Hémorragie digestive extériorisée	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Si oui : préciser
Masse abdominale	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Autre mode de révélation (en clair):				

4) BILAN PRE OPERATOIRE

• Endoscopie			
Réalisée	1 non	2 oui	3 NP
Diagnostic de GIST évoqué	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Lésion sous muqueuse	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ulcération muqueuse	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• Echoendoscopie			
Réalisée	1 non	2 oui	3 NP
Diagnostic de GIST évoqué	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Lésion hypoéchogène	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Couche envahie :			
- muqueuse	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- musculaire muqueuse	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- sous-muqueuse	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- musculuse	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- adventice ou séreuse	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
-			
Plus grand diamètre tumoral : mm			
Critères de malignité			
- contours irréguliers	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- zone kystique intra-tumoral	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- lésion hétérogène	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
adénopathie (s) visible(s)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Si oui préciser nombre :			
• TDM			
Réalisée	1 non	2 oui	3 NP
Diagnostic de GIST évoqué	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Atteinte organes voisins	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
si oui préciser :			
adénopathie (s) satellite (s)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
si oui préciser nombre :			
Métastases à distance	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Si oui préciser localisation :			
péritoine	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
foie	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Autres (en claires).....			
Autre anomalie	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
si oui préciser :			
Plus grand diamètre tumoral : mms			
• IRM			
Réalisée	1 non	2 oui	3 NP
Diagnostic de GIST évoqué	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Atteinte organes voisins	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
si oui préciser :			
adénopathie (s) satellite (s)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
si oui préciser nombre :			
Autre anomalie	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
si oui préciser :			
Plus grand diamètre tumoral : mms			
• TEP			
Réalisée	1 non	2 oui	3 NP
Fixation tumeur primitive	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Autre(s) fixation(s)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
			si oui préciser la SUV max :
			si oui préciser localisations :

Localisation tumorale

	1 non	2 oui	3 NP
Oesophage	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Si oui préciser la localisation			
- cervical	<input type="checkbox"/>		
- 1/3 supérieur	<input type="checkbox"/>		
- 1/3 moyen	<input type="checkbox"/>		
- 1/3 inférieur	<input type="checkbox"/>		
- jonction œsogastrique	<input type="checkbox"/>		
distance par rapport aux arcades dentaires : cms			

	1 non	2 oui	3 NP
Estomac	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Si oui préciser la localisation			
- Sous cardiale	<input type="checkbox"/>		
Distance / cardia : ...cm			
- Grosse tubérosité/fundus	<input type="checkbox"/>		
- Corps petite courbure	<input type="checkbox"/>		
- Corps grande courbure	<input type="checkbox"/>		
- Antre/pylore	<input type="checkbox"/>		

	1 non	2 oui	3 NP
Duodénum	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Si oui préciser la localisation			
- D1	<input type="checkbox"/>		
- D2	<input type="checkbox"/>		
- D3	<input type="checkbox"/>		
- D4	<input type="checkbox"/>		

	1 non	2 oui	3 NP
Intestin grêle	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Si oui préciser la localisation			
- Jéjunum	<input type="checkbox"/>		
- Iléon	<input type="checkbox"/>		
nombre de cm par rapport à l'angle de Treitz :			

	1 non	2 oui	3 NP
Colon	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Si oui préciser la localisation			
- Colon Droit	<input type="checkbox"/>		
- Colon transverse	<input type="checkbox"/>		
- Colon Gauche	<input type="checkbox"/>		
nombre de cm par rapport à la marge anale :			

	1 non	2 oui	3 NP
Rectum	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Si oui préciser la localisation			
- Tiers supérieur	<input type="checkbox"/>		
- Tiers moyen	<input type="checkbox"/>		
- Tiers inférieur	<input type="checkbox"/>		
nombre de cm par rapport à la marge anale :			

	1 non	2 oui	3 NP
Autre localisation	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
En clair :			
Chirurgie de métastase	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Si oui préciser l'organe			
Foie	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Péritoine	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Autre (en clair) :			

	1 non	2 oui	3 NP
<u>Biopsie (s) au cours du bilan</u>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Si oui, pourquoi?

Résécabilité limitée	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Réalisation systématique	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Autre raison (en clair) :			

Mode(s) de réalisation de la biopsie?

	1 non	2 oui	3 NP
Endoscopie	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Echoendoscopie	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sous TDM ou échographie	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Chirurgicale	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
La biopsie a-t-elle permis le diagnostic de GIST?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Si non quel en a été le résultat (en clair)
Combien de séries de biopsies ont été réalisées? :

5) TRAITEMENT

	1 non	2 oui	3 NP
<u>Inclusion dans un essai thérapeutique</u>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

si oui préciser :

<u>Traitement endoscopique exclusif</u>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
--	--------------------------	--------------------------	--------------------------

si oui préciser :

<u>Simple surveillance</u>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
-----------------------------------	--------------------------	--------------------------	--------------------------

si oui préciser : protocole de surveillance : durée :

	1 non	2 oui	3 NP
<u>Traitement médical initial</u>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Si oui, préciser la raison

Lésion non résécable	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Lésion résécable mais nécessitant un downstaging	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Lésion métastatique	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

si oui préciser le type de traitement médical : Glivec dose: ... Sutent durée : ... Autre (en clair)

REPONSE GLOBALE AU TRAITEMENT NEOADJUVANT:

- Réponse complète
- Réponse partielle
- Stabilité
- Progression

Commentaire en clair :

	1 non	2 oui	3 NP
<u>Chirurgie réalisée</u>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Elective	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
En urgence	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Si oui précisez cause :

Hémorragie	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Perforation	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Oclusion	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Autre (en clair) :

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

	1 non	2 oui	3 NP
<u>Voie d'abord</u>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Cervicotomie	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Thoracoscopie	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Cœlioscopie	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Conversion	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Thoracotomie	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Laparotomie	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Voie basse (transanale)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Si oui cause en clair :

Constatation per opératoire	1 non	2 oui	3 NP	
Tumeur rompue dans le péritoine	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Envahissement organe de voisinage	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Si oui préciser l'organe :				
Adénopathie macroscopiquement suspectes	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Métastases	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Si oui préciser localisation :				
péritoine	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
foie	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Autres (en claire) :				
Etaient-elles connues en préopératoire	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Geste opératoire réalisé	1 non	2 oui	3 NP	
<i>Enucléation</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
<i>Réséction atypique</i> n'interrompant la continuité	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Préciser le geste réalisé :				
Moyens utilisés pour la résection : 1 Agrapage mécanique 2 Suture manuelle				
<i>Réséction segmentaire</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Préciser le geste réalisé :				
Anastomose réalisée	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Si Anastomose réalisée : 1 Mécanique 2 Manuelle				
Marge macroscopique entre la tumeur et la limite de résection la plus proche en peropératoire (en cm) :				
<i>Réséction adénopathies</i> macroscopiquement suspectes (sans curage systématisé)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
<i>Curage ganglionnaire systématisé</i> réalisé	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Si oui préciser lequel :				
SI oui préciser la raison :				
- à visée systématique	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
- adénopathie suspectes	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
<i>Exérèse d'organes adjacents</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	si oui lesquels :
Si oui, exérèse monobloc?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
<i>Réséction métastases</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	si oui type de résection :
<i>Autre geste réalisé</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	si oui préciser :
Réséction jugée complète et curative en peropératoire	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Saignements peropératoires (en cc)			
Complication per opératoire				
Effraction tumorale per-opératoire	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Transfusion peropératoire	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Si oui nombre de culots :
Autre complication (en clair)				

8) EVOLUTION A DISTANCE

1 non 2 oui 3 NP

Reprise chirurgicale programmée
Reréssection du fait d'une exérèse incomplète
Second look systématique haut risque de récurrence

Si oui préciser

Date reprise chirurgicale :/...../.....

Geste réalisé (en clair):

Résultat anatomopathologique (en clair) :

Traitement adjuvant

1 non 2 oui 3 NP

si oui préciser le type de traitement médical : Glivec Sutent Autre (en clair)

:

dose: ... durée : ...

Récurrence

1 non 2 oui 3 NP

Date du premier diagnostic de récurrence :/...../.....

Mode de diagnostic de la récurrence 1 non 2 oui 3 NP
 Examen morphologique de surveillance systématique
 Signe d'appel clinique

Type de récurrence

Récurrence locale 1 non 2 oui 3 NP Si oui préciser site :

 Récurrence régionale ganglionnaire Si oui préciser site :
 Métastase Si oui préciser site :

Traitement de récurrence

1 non 2 oui 3 NP

Si oui préciser :

Traitement médical

si oui préciser Glivec Sutent Autre (en clair)

dose: ... durée : ...

Traitement chirurgical

Si oui préciser

Séquence thérapeutique : Chirurgie première Chirurgie après traitement médical

Date de réintervention :/...../.....

Geste réalisé :

Résultat anatomopathologique (en clair):

9) 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 récurrence 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 :

Annexe 4: Score ASA (American Society of Anesthesiologists)

Indice	Description
1	Patient normal
2	Patient avec anomalie systémique modérée
3	Patient avec anomalie systémique sévère
4	Patient avec anomalie systémique sévère représentant une menace vitale constante
5	Patient moribond dont la survie est improbable sans l'intervention
6	Patient déclaré en état de mort cérébrale dont on prélève les organes pour greffe

Annexe 5: Score OMS (Organisation Mondiale de la Santé)

Indice	Description
0	Asymptomatique (activité normale : aucune restriction à poursuivre les activités précédant l'affection).
1	Symptomatique (gêné pour les activités physiques soutenues mais capable de se déplacer seul et d'assurer un travail léger ou sédentaire, par exemple un travail de bureau ou le ménage).
2	Symptomatique, alité moins de 50 % de la journée (capable de se déplacer seul et de s'occuper de soi-même mais incapable de produire un travail léger).
3	Symptomatique, alité plus de 50 % de la journée, sans y être confiné (capable de prendre soin de soi-même de manière limitée, alité ou confiné au fauteuil plus de 50 % de la journée).
4	Confiné au lit (totalement dépendant, incapable de prendre soin de soi-même, confiné au lit ou au fauteuil).
5	Mort.

AUTEUR : WARLAUMONT Maxime

Date de Soutenance : 28 avril 2017

Titre de la Thèse : Traitement néo-adjuvant des GIST localement avancées : impact sur les suites postopératoires et oncologiques

Thèse - Médecine - Lille 2017

DES de chirurgie générale, DESC de chirurgie viscérale et digestive

Mots-clés : GIST, localement avancée, inhibiteurs de tyrosine kinase, néo-adjuvant

Résumé :

Contexte : En cas de tumeur stromale gastro-intestinale (GIST) localement avancée (LA), une exérèse large parfois mutilante est nécessaire afin d'obtenir une exérèse complète. Par rapport à une chirurgie première, l'alternative d'un traitement néo-adjuvant par Inhibiteurs de Tyrosine Kinase (TKI) pourrait limiter le geste chirurgical initial et augmenter les chances de résection complète. Néanmoins le niveau preuve concernant l'intérêt d'un tel traitement est faible. Le but de notre travail était d'évaluer l'impact d'un traitement néo-adjuvant par TKI sur les résultats oncologiques et post-opératoires en cas de GISTLA.

Patients et méthodes : A partir d'une base de données Européenne multicentrique, rétrospective de patients pris en charge pour GIST entre 2001 et 2013 (n=1413), 223 patients porteurs d'une GISTLA non métastatique ayant bénéficié d'un traitement adjuvant ont été identifiés. Les patients du groupe traitement néo-adjuvant (TKI+, n=40) ont été comparés aux patients réséqués d'emblée (TKI-, n=183) avec ajustement par score de propension.

Résultats : Dans le groupe TKI+, la durée moyenne de traitement était de 9,6 (DS 7,9) mois avec une réduction moyenne significative de la taille tumorale de 20 mm (DS 48,9) (p=0,016). Après ajustement, la résécabilité était améliorée dans le groupe TKI+ avec un taux plus élevé de résections R0 (97,5% vs. 89,0%, OR=42 ; p=0,030) et une diminution du risque d'effraction tumorale (2,5% vs. 9,2%, OR=0,032 ; p=0,043). On ne retrouvait pas de différence significative entre les groupes TKI+ et TKI- en termes de médiane de survie sans récurrence (37,4 vs 43,3 mois, OR=1,71; p=0,136) et globale (50,9 vs 54,3 mois, OR=1,730; p=0,377), de taux de complications post-opératoires (25,0 vs 26,2%, OR=1,100 ; p=0,836) et d'étendue de résection.

Conclusion : En cas de GIST LA, un traitement néo-adjuvant par TKI permet d'améliorer la résécabilité, sans péjorer le pronostic oncologique et les suites opératoires à long terme.

Président :

Monsieur le Professeur Christophe Mariette

Assesseurs :

Monsieur le Professeur Guillaume Piessen - Directeur de thèse

Monsieur le Professeur Jean-Pierre Triboulet

Monsieur le Professeur Antoine Adenis