



UNIVERSITE LILLE 2 DROIT ET SANTE
FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG

Année : 2020

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE

Doit-on remettre en question l'impact sur la survie de la localisation tumorale chez les patients atteints d'une GIST (tumeur stromale gastro intestinale) en situation curative : résultats d'une étude multicentrique européenne.

Présentée et soutenue publiquement le 25/09/2020 à 18h00
au Pôle Formation
Par Maxime GENETY

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Guillaume PIESSEN

Assesseurs :

Monsieur le Professeur Nicolas PENEL

Madame le Professeur Clarisse EVENO

Madame le Docteur Florence RENAUD

Directeur de Thèse :

Monsieur le Docteur Mathieu MESSAGER

Avertissement

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

Liste des abréviations

GIST	Tumeurs stromales gastro-intestinales
ITK	Inhibiteur de la tyrosine kinase
IC	Intervalle de confiance
NIH	Institut de santé de New-York
AFIP	Institut de Pathologie des Forces Armées
HR	Hazard Ratio
IMC	Indice de Masse Corporelle
SEER	Surveillance Epidemiology and End Results
AFC	Association Française de Chirurgie
TNCD	Thesaurus National de Cancérologie Digestive
ASA	Société Américaine d'Anesthésie
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
PDGFRA	Dérivé de facteur de croissance plaquettaire du récepteur Alpha
SSR	Survie sans récidence
DOG1	Protéine DOG 1
KIT	Gène KIT
CD117	Protéine tyrosine kinase KIT
RO	Marges de résections chirurgicales microscopiquement saines
R1	Marges de résections chirurgicales microscopiquement atteintes

Table des matières

Résumé	1
Introduction	2
Matériels et méthodes.....	7
I. Généralités	7
A. Critères d'inclusion	7
B. Critères d'exclusion	8
II. Bilan pré-thérapeutique	10
III. Traitement chirurgical	11
IV. Examen anatomopathologique	11
V. Scores histopronostiques	11
VI. Traitement adjuvant	12
VII. Suivi oncologique	12
VIII. Objectif	12
A. Critère de jugement principal.....	12
B. Critères de jugements secondaires	13
IX. Analyses statistiques	13
A. Analyses descriptives.....	13
B. Analyse de la survie sans récurrence	13
C. Analyses univariées	14
D. Analyses multivariées.....	14
Résultats	15
I. Données démographiques.....	15
II. Résultats anatomopathologiques.....	18
III. Scores histopronostiques	20
IV. Critère de jugement principal	22
A. Analyse de la survie sans récurrence par localisation.....	22
B. Analyse univariée de la survie sans récurrence	23
C. Analyse multivariée	26
V. Critères de jugements secondaires	28
A. Analyse de la survie sans récurrence 3 ans.....	28
B. Analyse de la survie globale à 3 et 5 ans	28
Discussion	30
Conclusion.....	36
Références bibliographiques	37
Annexes	41
Annexe 1 : Score de Miettinen AFIP	41
Annexe 2 : Classification de Joensuu et coll.	42
Annexe 3 : Grille de recueil de donnée du rapport AFC.	43
Annexe 4 : Liste des centres ayant participé à la collection des données.....	51

RESUME

Doit-on remettre en question l'impact sur la survie de la localisation tumorale chez les patients atteints d'une GIST (tumeur stromale gastro-intestinale) en situation curative : résultats d'une étude multicentrique européenne.

Contexte : L'importance de la localisation des tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST) sur le risque de récurrence et donc l'indication d'un traitement adjuvant ont récemment été remis en question et reste à définir. L'objectif de l'étude est d'analyser l'impact de la localisation des GIST sur la survie sans récurrence (SSR).

Méthode : L'étude était issue d'une base multicentrique francophone et européenne incluant des patients atteints de GIST digestives opérés à visée curative entre 2001 et 2013 issus de l'enquête AFC. Nous avons analysé la survie sans récurrence à 5 ans puis la survie globale des différentes localisations par rapport à la localisation gastrique à l'aide d'un modèle de Cox univarié et multivarié.

Résultats : Au total, 1049 GIST ont été analysées dont 715 (68.2%) gastriques, 210 (20.1%) grêliques, 77 (7.3%) duodénales, 27 (2.6%) œsophagiennes et 19 (1.8%) colorectales. La SSR à 5 ans pour les GIST grêliques, duodénales et œsophagiennes était similaire à celle de l'estomac avec respectivement HR 0.97 ; 95% IC 0.62-1.50 ; $p = 0.89$, HR 1.38 ; 95% IC 0.71-2.65 ; $p = 0.33$, HR 1.43 ; 95 IC 0.55-3.67 ; $p = 0.45$ en analyse multivariée. Néanmoins, les GIST colorectales étaient significativement plus à risque que les GIST de l'estomac avec HR 4.0 ; 95% IC 1.56-10.2 ; $p = 0.003$ en analyse multivariée. D'autres facteurs de risque de récurrence ont été mis en évidence en analyse multivariée telles que la rupture tumorale et la résection R1 avec respectivement HR 2.40 ; 95% IC 1.52-3.79 ; $p = 0.0002$, HR 2.02 ; 95% IC 1.12-3.65 ; $p = 0.001$ en analyse multivariée.

Conclusion : Contrairement à ce qui est communément admis, la SSR des GIST du tractus digestif extra-gastrique, à l'exception des GIST colorectales, n'était pas statistiquement différente des GIST gastriques dans notre étude. Ces résultats doivent amener à rediscuter l'importance de la localisation dans l'arbre décisionnel.

INTRODUCTION

Les tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST) sont des tumeurs mésoenchymateuses du tractus digestif. Elles proviennent des cellules interstitielles de Cajal jouant un rôle de « pacemaker » au niveau du muscle lisse du tube digestif à l'origine du péristaltisme digestif (1). Dans la majorité des cas les GIST surviennent au niveau de l'estomac (60-65%), de l'intestin grêle (30-35%), puis plus rarement au niveau du rectum (5%) et de l'œsophage (1%)(2).

Leur incidence est d'environ 15 cas par million d'habitants et par an avec comme âge médian de survenue environ 60 ans pour un sexratio de 1/1, ce qui en fait une pathologie relativement rare.

Sur le plan immunohistochimique, les GIST sont essentiellement caractérisées par l'expression tumorale des marqueurs KIT (CD117) et/ou DOG-1 dans 98% des cas. De plus, sur le plan génétique, les GIST sont caractérisées par deux mutations relativement fréquentes, celle de l'oncogène KIT (75-80%), et plus rarement du gène du facteur de croissance plaquettaire du récepteur alpha PDGFRA (5-8%) qui appartient à la famille des récepteurs tyrosines kinases (1,3). Ces particularités génétiques ont une influence sur la prise en charge.

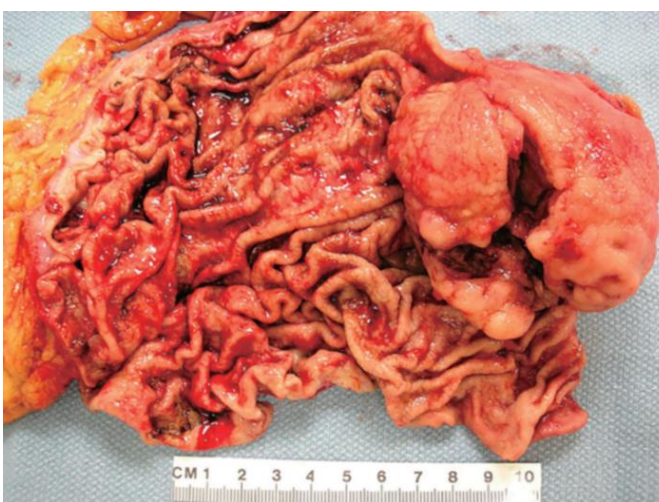


Figure 1 : Photographie macroscopique d'une pièce fraîche ouverte en anatomopathologie issue d'une gastrectomie totale pour une tumeur stromale gastro-intestinale de la petite courbure. A noter une lésion ulcérée et fragmentée d'environ 7cm. (4)



Figure 2 : Photographie macroscopique d'une pièce fraîche ouverte en anatomopathologie issue d'une résection grêlique pour une tumeur stromale gastro-intestinale de l'intestin grêle avec nécrose et hémorragie intratumorale. (4)

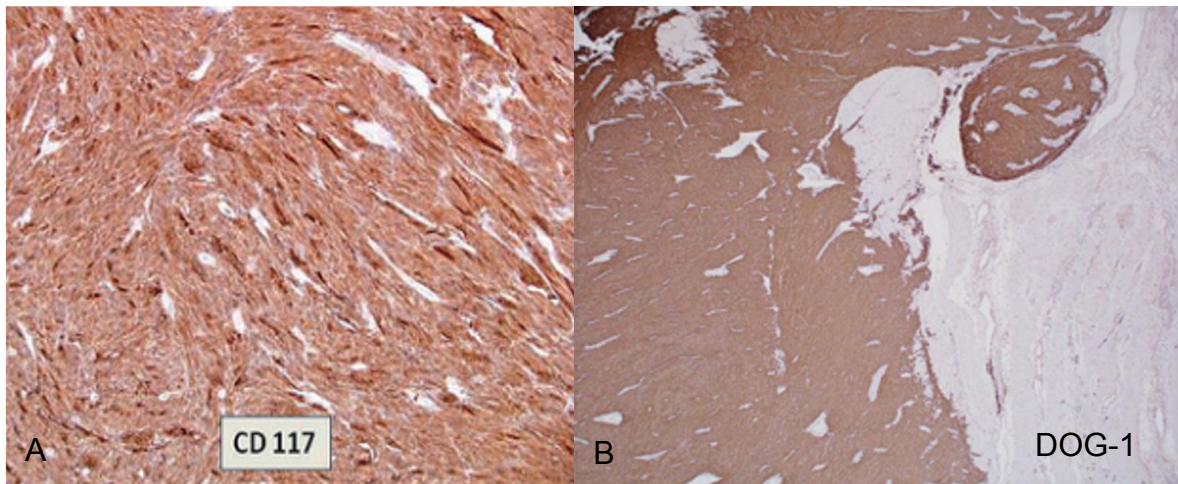


Figure 3: Photographies microscopiques en immunohistochimie. (A) Expression du marqueur CD 117 en immunohistochimie d'une tumeur stromale gastro-intestinale (GIST), grossissement x40. (B) Expression du marqueur DOG-1 en immunohistochimie d'une GIST, grossissement x40. (4)

La prise en charge des GIST à visée curative repose principalement sur le traitement chirurgical. Celui-ci correspond à une résection complète de la tumeur avec des marges chirurgicales microscopiquement saines (R0) en monobloc sans curage ganglionnaire associé (5). Une fois le traitement chirurgical réalisé, il convient d'évaluer le risque de récurrence afin de proposer ou non un traitement médical adjuvant par inhibiteurs de la tyrosine kinase (ITK). Ces derniers ont été introduits à la suite des résultats d'une étude réalisée en 2009, qui a évalué l'efficacité sur la survie sans récurrence de l'IMATINIB utilisé comme adjuvant chez les patients atteints de GIST avec une taille supérieure à 3 cm. L'étude a mis en évidence une diminution du risque de récurrence d'environ 65% chez les patients traités par IMATINIB (6).

Afin d'identifier les profils de patients pouvant bénéficier de ce traitement, il a été nécessaire de stratifier le risque de récurrence. Pour cela, plusieurs classifications histopronostiques ont vu le jour avec dans un premier temps en 2002, la classification de l'institut de santé de New-York (NIH), une classification fondée sur la taille de la tumeur et l'index mitotique (7). A la suite, Miettinen et Lasota ont publié une autre classification dite de l'Institut de Pathologie des Forces Armées (AFIP)(annexe 1) prenant en plus en compte l'importance du siège de la tumeur (2). Un nomogramme a également été développé, permettant d'estimer la survie sans récurrence en fonction d'un nombre total de points assigné pour chaque item correspondant (taille, index mitotique, localisation)(8). Enfin, une nouvelle classification ayant pour but de mieux distinguer

les GIST à risque intermédiaire et élevé a été proposée par Joensuu et Coll., prenant en plus en compte l'existence d'une perforation tumorale (9)(annexe 2).

Il est communément admis, à la suite de nombreuses publications, que les GIST à localisation gastrique semblent de meilleur pronostic que les GIST à localisation extra-gastrique.(2,3,5,8–10). Ainsi, les classifications sus-citées considèrent notamment la localisation grêlique ou rectale comme plus à risque.

Cependant, les résultats de plusieurs études plus récentes remettent en question l'importance de la localisation et émettent l'hypothèse selon laquelle les localisations grêliques et rectales auraient un pronostic similaire à celui de l'estomac(11–13). Tout l'enjeu de cette question est de déterminer quelle population de patients tire un meilleur bénéfice du traitement afin d'éviter le sur ou le sous-traitement. L'intérêt est donc double, à la fois économique et médical.

Deux publications ont principalement influencé notre étude. La première est une étude rétrospective réalisée aux États-Unis chez des patients porteurs de GIST métastatiques ou non ayant bénéficié ou non d'un traitement chirurgical. Dans cette étude, au total 5096 patients ont été inclus entre 1999 et 2011 dont 3011 GIST gastriques, 313 GIST duodénales, 1288 GIST grêliques, 139 coliques et 172 rectales. L'analyse de la survie selon la méthode de Kaplan Meier après appariement par un score de propension n'a pas mis en évidence de différence statistiquement significative entre les GIST de l'estomac et les GIST duodénales, grêliques et rectales, avec respectivement HR = 1.06 (95% IC : 0.68-1.65), p = 0.797 ; HR = 1.17 (95% IC : 0.94-1.46), p = 0.149 ; HR=1.16 (95% IC : 0.67-2.02), p=0.596 (11). Par ailleurs, les localisations coliques et extra-péritonéales semblent être de plus mauvais pronostic, avec respectivement HR = 2.69 (95% IC : 1.72-4.22, p<0.001) et HR = 2.22 (95% IC : 1.43-3.44, p<0.001).

Néanmoins, dans cette étude il existe plusieurs données manquantes, notamment l'index mitotique pour une grande majorité des patients ainsi que l'information sur la prise d'IMATINIB, traitement par inhibiteur tyrosine kinase qui a fait son apparition au cours des années 2000 pour les patients métastatiques et en 2009 en situation adjuvante. Or, il est possible que le traitement adjuvant par IMATINIB

compense un potentiel pronostic plus péjoratif des GIST duodénales, grêliques ou rectales car elles sont plus traitées dans ce sous-groupe, même si par ailleurs l'analyse en sous-groupes entre 1998-2004 et 2005-2011 retrouve des résultats similaires. Ces résultats sont en contradiction avec les données de l'étude aboutissant à la classification de l'AFIP de Miettinen, ceci pouvant s'expliquer entre autres par une différence de temporalité entre les deux études (1970-1996 versus 1998-2011). En outre, aucun patient de l'étude de Miettinen n'avait bénéficié d'un traitement par IMATINIB.

La deuxième étude est une cohorte rétrospective réalisée aux États-Unis à partir de la National Cancer Database entre 2004 et 2014 qui compare la survie entre les GIST de l'estomac et de l'intestin chez des patients ayant eu un traitement médical ou chirurgical. Au total, 18900 patients ont été inclus dont 13217 GIST de l'estomac et 5683 GIST de l'intestin grêle. L'analyse de la survie a été faite selon la méthode de Kaplan Meier ajustée sur plusieurs facteurs de confusion (taille tumorale, index mitotique, âge, statut métastatique, type de traitement). Cette analyse ne met pas en évidence de différence statistiquement significative entre la survie des GIST de l'estomac et celle du grêle avec HR =1.19 (95% IC : 0.88-1.61), p=0.26. Néanmoins, dans cette étude un nombre supérieur de GIST du grêle par rapport aux GIST de l'estomac a bénéficié d'un traitement chirurgical (91.6% versus 82%). Il en va de même pour le traitement adjuvant avec respectivement 52% versus 38.9%. Par ailleurs, les auteurs n'ont pas inclus dans leur analyse multivariée les résections R0 et R1, ce qui peut être à l'origine d'un biais de confusion (12).

Une troisième étude américaine réalisée entre 2002 et 2012 à l'aide de la base de Surveillance Epidemiology and End Results (SEER) vient conforter cette hypothèse (13).

Récemment, une nouvelle étude rétrospective, réalisée en Chine entre Janvier 2016 et Décembre 2017, semble confirmer que la localisation grêlique est de plus mauvais pronostic (14). Au total dans cette étude, 43 GIST du grêle et 97 GIST de l'estomac ont été incluses. La survie a été analysée selon la méthode de Kaplan Meier et met en évidence une survie sans récurrence et globale inférieure pour les GIST du grêle comparées aux GIST de l'estomac avec respectivement p=0.022 et p=0.027.

Néanmoins, l'effectif de l'étude est faible, on compte 24 perdus de vue et les auteurs ne font pas part de l'utilisation ou non d'un traitement adjuvant par IMATINIB.

Dans l'ensemble, ces études remettent donc en question le caractère péjoratif de la localisation grêlique, duodénale et rectale. Cependant la population étudiée est non homogène et il serait intéressant d'étudier ce facteur pronostique dans une population plus ciblée. De plus, l'information sur la prise d'un traitement adjuvant est bien souvent absente et nous semble capitale. C'est pourquoi nous avons réalisé à partir d'une base de données chirurgicales cette étude de cohorte rétrospective visant à comparer la survie sans récurrence chez des malades non métastatiques et opérés atteints d'une GIST digestive.

MATERIELS ET METHODES

I. Généralités

Les données des patients utilisées dans cette étude sont issues d'une enquête rétrospective menée auprès des membres de l'Association Française de Chirurgie (AFC) et réalisée initialement afin d'évaluer les pratiques chirurgicales et oncologiques. Au total, les données de 1413 patients pris en charge pour des GIST entre 2001 et 2013 dans 61 centres publiques et privés, francophones et européens ont été collectées par l'intermédiaire d'internet ou d'un formulaire manuscrit (fiche de recueil, voir annexe n°3).

La base initiale a été réalisée afin d'évaluer les pratiques chirurgicales et oncologiques sur les GIST en s'intéressant notamment aux traitements, à la récurrence et la survie. Elle a, par la suite, aussi été utilisée pour deux travaux de thèse. La majorité des patients ont été inclus à la suite d'une consultation de chirurgie digestive ou d'une consultation avec un oncologue médical. De nombreuses informations sur les caractéristiques des malades ont ainsi été obtenues, incluant les circonstances de diagnostic, le bilan réalisé, le geste chirurgical, les suites opératoires, l'examen anatomopathologique, l'utilisation ou non d'un traitement adjuvant et le suivi oncologique. La base de données a été mise à jour en contactant les centres par téléphone ou par courriel.

A. Critères d'inclusion

Dans cette étude ont été inclus tous les patients consécutifs opérés d'une première GIST à visée curative entre 2001 et 2013.

B. Critères d'exclusion

Nous avons choisi d'exclure plusieurs profils de patients que nous avons identifiés comme étant des facteurs de confusion potentiels sur la question posée :

- Patients ayant bénéficié d'un traitement néo-adjuvant,
- Patients métastatiques au moment du diagnostic,
- Patients avec marges de résection chirurgicales macroscopiques atteintes (R2),
- GIST de localisation extra-digestive (péritonéales, extra-péritonéales ...),
- Patients opérés d'une récurrence de GIST sans prise en charge du primitif lors de l'inclusion.

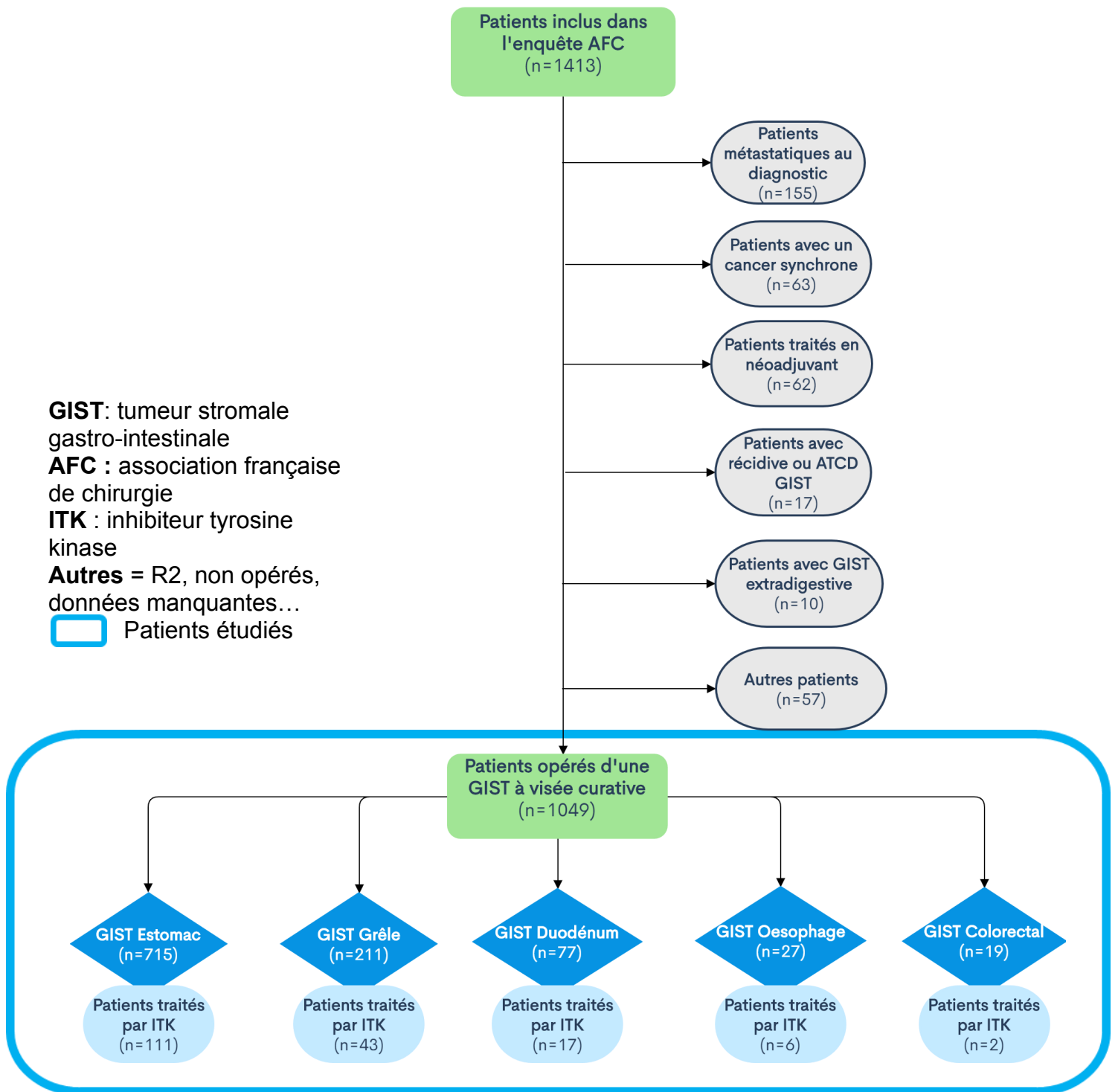


Figure 1 : Diagramme de flux de l'étude présentant les caractéristiques des patients issus de la base, des patients exclus, et la population d'étude.

II. Bilan pré-thérapeutique

L'ensemble des malades ont bénéficié d'un bilan pré-opératoire comprenant au moins une endoscopie digestive (Figure 4) ou un scanner thoraco-abdomino-pelvien injecté permettant de définir la taille tumorale initiale et de poser le diagnostic de GIST.

L'aspect endoscopique d'une GIST correspond à une lésion nodulaire régulière, d'allure sous muqueuse recouverte d'une muqueuse normale.

D'autres examens complémentaires comme une imagerie par résonance magnétique, une echoendoscopie digestive (Figure 5) ou une tomographie par émission de positons pouvaient être réalisés. Leur indication était laissée à l'appréciation de l'équipe chirurgicale et selon les recommandations en fonction de la localisation. (15).

L'obtention d'un résultat anatomopathologique confirmant le diagnostic de GIST n'était pas obligatoire en cas d'imagerie évocatrice et de lésion résécable.

Les dossiers ont ensuite été validés en réunion de concertation pluridisciplinaire afin de valider la prise en charge.



Figure 4 : Gastroscope : lésion sous muqueuse de l'antra de 20mm de diamètre, avec muqueuse intacte (16).



Figure 5 : Echoendoscopie : lésion hypoéchogène, homogène, bien limitée développée à partir de la musculature. Aspect très évocateur de tumeur stromale gastro-intestinale. (16)

III. Traitement chirurgical

L'ensemble des patients de l'étude ont bénéficié d'un traitement chirurgical à visée curative par coelioscopie ou laparotomie selon les habitudes du service, les résultats des examens pré-opératoires, la topographie lésionnelle et les recommandations du Thésaurus National de Cancérologie Digestive (15). Plusieurs patients ont été opérés en urgence, pour la majorité des cas en raison d'une hémorragie tumorale ou d'une perforation tumorale.

IV. Examen anatomopathologique

L'analyse de la pièce opératoire s'est portée sur la taille tumorale en cm, l'index mitotique (nombre de mitoses par 5 mm²) et l'existence ou non d'une rupture tumorale. Si les marges de résection étaient microscopiquement saines, la lésion a été classée R0 et si elles étaient atteintes la lésion a été classée R1, ceci permettant d'estimer le risque de récurrence avec les différentes classifications fréquemment utilisées (AFIP et Joensuu).

Le critère de rupture tumorale a été évalué selon les critères d'Oslo (17) en prenant en compte plusieurs paramètres :

- Présence d'une ascite en per-opératoire teintée de sang,
- Envahissement d'un organe de voisinage,
- Effraction tumorale,
- Tumeur rompue en intra-péritonéal,
- Hémopéritoine,
- Réalisation de biopsie chirurgicale.

V. Scores histopronostiques

Le risque de récurrence a été évalué à l'aide des données de l'examen anatomopathologique en utilisant les différentes classifications les plus utilisées (NIH, AFIP, et Joensuu).

VI. Traitement adjuvant

L'indication d'un traitement adjuvant par inhibiteur tyrosine kinase (IMATINIB ou SUMITINIB) a été discutée à l'aide des résultats anatomopathologiques en réunion de concertation pluridisciplinaire. Ce traitement a été proposé chez les patients à haut risque de récurrence ou à risque intermédiaire pour une durée de 3 ans selon les recommandations du TNCD (15,18).

VII. Suivi oncologique

La surveillance oncologique a été réalisée par chacun des centres et a consisté en un examen clinique associé à un scanner abdomino-pelvien selon une fréquence adaptée au risque de récurrence. A noter qu'en cas de GIST à très faible risque de récurrence il n'y avait pas d'indication à réaliser de surveillance systématique. La fréquence de la surveillance des examens pouvait varier entre 3 et 6 mois pour une durée de suivi de 5 ans. Le diagnostic de récurrence a été confirmé par une preuve histologique ou par un aspect évocateur en imagerie.

VIII. Objectif

L'objectif de ce travail est de comparer les résultats oncologiques en termes de survie des patients atteints de GIST du tractus digestif extra-gastriques par rapport aux GIST gastriques opérées en situation curative afin d'identifier un sous-groupe plus à risque de récurrence. Ceci pouvant permettre d'affiner les indications de traitement adjuvant afin d'augmenter la survie des malades ou d'éviter d'éventuels effets secondaires liés à un surtraitement.

A. Critère de jugement principal

Le critère de jugement principal de cette étude est la survie sans récurrence des GIST du tractus digestif extra-gastriques par rapport aux GIST gastriques opérées à 5 ans. Les événements ayant été pris en compte pour la réalisation des courbes de survie sont la récurrence de la tumeur primitive et le décès quelle qu'en soit la cause.

B. Critères de jugements secondaires

Les critères de jugements secondaires sont les suivants :

- Survie sans récurrence à 3 ans,
- Survie globale à 3 et 5 ans.

IX. Analyses statistiques

Les analyses descriptives ainsi que les analyses de survie et le modèle de Cox ont été effectués à l'aide du logiciel SAS ®(SAS Institute Inc Cary, NC 25513, version 9.4).

Les tests statistiques ont tous été effectués avec un risque de première espèce bilatéral de 5%. Les analyses statistiques ont été effectuées à l'aide du logiciel SAS ® (SAS Institute Inc Cary, NC 25513, version 9.4).

A. Analyses descriptives

Les variables qualitatives ont été décrites par les effectifs et pourcentages de chaque modalité. Les variables quantitatives ont été décrites par la moyenne et l'écart-type ou par la médiane et l'étendue interquartile en cas de distribution non-gaussienne. La normalité des distributions a été évaluée graphiquement à l'aide d'histogrammes et par le test de Shapiro-Wilk.

L'étude de la comparabilité des 5 sous-groupes sur les données descriptives de localisation a été réalisée à l'aide du test U de Mann-Whitney pour les variables quantitatives ou ordinales, ou à l'aide du test du Chi-deux (ou du test exact de Fisher en cas d'effectif théorique < 5) pour les variables qualitatives.

B. Analyse de la survie sans récurrence

L'analyse de la survie sans récurrence et la survie globale par localisation a été réalisée selon la méthode de Kaplan Meier. Pour des raisons statistiques, les localisations rectales et coliques ont été regroupées en lésion colorectales afin d'avoir un effectif suffisant. La date d'origine permettant le calcul du délai était la date opératoire (date de point). En cas d'évènements non observés, les données étaient censurées à la date des dernières nouvelles. Les dernières nouvelles étaient obtenues

par contact téléphonique auprès des patients ou de leur médecin traitant, à défaut la date de la dernière consultation était prise comme date des dernières nouvelles.

C. Analyses univariées

En analyse univariée, nous avons inclus tous les facteurs de risque connus et potentiels influençant la survie afin de limiter les biais de confusion.

Ainsi nous avons analysé en univarié :

- La rupture tumorale,
- La présence d'un traitement adjuvant,
- La taille tumorale,
- L'index mitotique,
- L'âge supérieur à 60 ans,
- Le sexe masculin versus féminin,
- Le score de la Société Américaine d'Anesthésie (ASA),
- Le score de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS),
- La chirurgie en urgence,
- La chirurgie pour hémorragie,
- La chirurgie pour perforation,
- Les marges chirurgicales (R0-R1),
- La localisation tumorale.

Les facteurs de confusion potentiels, liés au risque de survenue d'un évènement (récidive ou décès) ont été étudiés en utilisant des modèles à risques proportionnels de Cox univariés.

D. Analyses multivariées

Ces différents facteurs de confusion ont par la suite été évalués en analyse multivariée afin d'étudier indépendamment leur impact ainsi que le sens de leur effet sur la survie sans récurrence. Pour cela, des rapports de risque (HR – Hazard Ratio) ont été calculés avec leur intervalle de confiance 95% (IC95%). Tous les facteurs avec $p < 0,20$ ont été inclus dans un modèle de Cox multivarié afin de tenir compte de ces facteurs sur l'effet de la localisation sur la survie sans récurrence.

RESULTATS

I. Données démographiques

Initialement 1413 patients ont été colligés dans la base de données entre 2001 et 2013. Dans notre étude il a été inclus au total 1049 patients atteints de GIST dont 571 (54.4 %) d'hommes et 478 (45.6 %) de femmes.

L'âge médian au diagnostic était de 64 (21-98) ans. Les différents groupes n'étaient pas comparables sur l'âge avec $p < 0.0001$, avec une population plus jeune dans le groupe de localisation colorectale.

La médiane de suivi était, pour toutes les localisations confondues, de 30.7 mois.

Les GIST étaient localisées dans l'estomac chez 715 patients (68.2 %), dans l'intestin grêle chez 211 patients (20.1 %), dans le duodénum chez 77 patients (7.3 %), dans l'œsophage chez 27 patients (2.6 %) et au niveau colorectal dans 19 cas (1.8%) avec 6 lésions coliques et 13 rectales (cf. Figure 1). Les médianes de suivi pour ces localisations étaient respectivement de 33.5 mois, 29.1 mois, 34.5 mois, 18.9 mois et 28.9 mois.

Les patients avaient peu de comorbidités avec un score ASA ≤ 2 dans 79.1 % de la population étudiée.

De même pour le score OMS, avec des patients dont la maladie avait peu d'impact sur leurs activités quotidiennes avec un OMS ≤ 1 dans 78.8% des cas. Ceci pouvant s'expliquer par le caractère peu agressif cliniquement par rapport à d'autres tumeurs digestives et l'évolution plus lente avec moins de répercussion métabolique.

La proportion de malades opérés en urgence restait relativement rare, inférieure à 10 % pour la plupart des localisations, sauf pour les localisations grêliques avec 38 patients soit 18 % opérés en urgence avec $p < 0.0001$. En majorité, les patients opérés en urgence l'étaient pour des raisons hémorragiques plutôt que perforatives avec respectivement 64 (6.1%) versus 13 (1.2%) patients.

Les caractéristiques suivantes liées aux malades étaient comparables dans chacun des groupes : le sexe, l'OMS, les urgences hémorragiques et perforatives (Tableau 1).

	Localisation GIST						p*
	Total N = 1049 (%)	Estomac n = 715 (%)	Grêle n = 211 (%)	Duodénum n = 77 (%)	Œsophage n = 27 (%)	Colorectale n = 19 (%)	
Age							
≤60 ans	413 (39.4)	252 (35.2)	90 (42.6)	43 (55.8)	13 (48.2)	15 (78.9)	<0.0001
> 60 ans	636 (60.6)	463 (64.8)	121 (57.4)	34 (44.2)	14 (51.8)	4 (21.1)	
Médiane (années)	64.3	65.7	62.8	58.8	61.1	53.9	
Sexe							
H	571 (54.4)	390 (54.5)	113 (53.5)	45 (58.4)	11(40.7)	12 (63.2)	0.53
F	478 (45.6)	325 (45.5)	98 (46.4)	32 (41.6)	16 (59.3)	7 (36.8)	
IMC (kg/m²)							
Moyenne	25.8	26.0	25.6	25.4	24.6	26	<0.0001
NP†	99 (9.43)	63 (8.8)	21 (9.9)	9 (11.6)	5(18.5)	1 (5.2)	
Score ASA‡							
1	355 (33.8)	222 (31.0)	77 (36.5)	29 (37.7)	16 (59.3)	11 (57.9)	0.003
2	475 (45.3)	337 (47.1)	89 (42.2)	35 (45.5)	9 (33.3)	5 (26.3)	
3	188 (18.0)	137 (19.2)	36 (17.1)	11 (14.2)	2 (7.4)	2 (10.5)	
4	11 (1.0)	8 (1.1)	2 (0.9)	1 (1.3)	0 (0)	0 (0)	
NP	20 (1.9)	11 (1.6)	7 (3.3)	1 (1.3)	0 (0)	1 (5.3)	
Score OMS							
0	533 (50.8)	350 (49.0)	107 (50.7)	45 (58.4)	21 (77.8)	10 (52.6)	0.10
1	294 (28.0)	209 (29.2)	55 (26.1)	20 (26.0)	4 (14.8)	6 (31.6)	
2	120 (11.4)	82 (11.5)	27 (12.8)	8 (10.4)	1 (3.7)	2 (10.5)	
3	39 (3.7)	27 (3.8)	8 (3.8)	3 (3.9)	1 (3.7)	0 (0)	
4	10 (1.0)	8 (1.1)	2 (0.9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
NP	53 (5.1)	39 (5.4)	12 (5.7)	1 (1.3)	0 (0)	1 (5.3)	
Chirurgie en urgence							
Oui	95 (9.0)	51 (7.1)	38 (18)	5 (6.5)	0 (0)	1 (5.3)	<0.0001
Non	954 (91.0)	664 (92.9)	173 (82)	72 (93.5)	27 (100)	18 (94.7)	
Urgence hémorragique							
Oui	64 (6.1)	42 (5.9)	17 (8.1)	5 (6.5)	0 (0)	0 (0)	0.45
Non	982 (93.6)	673 (94.1)	192 (91.0)	72 (93.5)	27 (100)	18 (95.0)	
NP	3 (0.3)	0 (0)	2 (0.9)	0 (0)	0 (0)	1 (5.0)	
Urgence perforation							
Oui	13 (1.2)	6 (0.8)	7 (3.3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0.10
Non	1034 (98.6)	709 (99.2)	202 (95.7)	77 (100)	27 (100)	19 (100)	

NP	2 (0.2)	0 (0)	2 (1.0)	0 (0)	0 (0)
----	---------	-------	---------	-------	-------

*Test du Chi-2 ou test U de Mann Whitney

NP : non précisé,

IMC : Indice de masse corporelle,

ASA: Société Américaine d'Anesthésie

OMS : Organisation mondiale de la Santé

GIST : tumeur stromale gastro-intestinale

Tableau 1 : Données démographiques des patients de l'étude, selon la localisation.

II. Résultats anatomopathologiques

L'analyse de la pièce opératoire a permis de récolter des informations sur la taille tumorale, l'index mitotique, les marges chirurgicales et la présence ou non d'une rupture tumorale.

Concernant la taille tumorale, 817 (77.9 %) GIST ont été mesurées entre 2 et 10 cm dans l'ensemble de l'étude avec une prédominance des lésions entre 2 et 5 cm (44.9% versus 33.1 %). On observait le même phénomène dans chacun des groupes, estomac, intestin grêle, duodénum, œsophage et colorectale, avec respectivement 309 versus 245 (43.2% versus 34.3%), 99 versus 70 (46.9% versus 33.3%), 46 versus 17 (59.7% versus 22.1%), 9 versus 9 (33.3% versus 33.3%) et 8 versus 5 (42.1% versus 26.3%) de GIST d'une taille entre 2 et 5 cm versus 5 cm et inférieure ou égale à 10 cm.

Pour l'index mitotique, il était dans la majorité des cas inférieur à 5 (pour 508 (71%) des GIST gastriques, 160 (75.9%) des GIST grêliques, 64 (83.1%) des GIST duodénales). A noter que ceci était légèrement différent pour les GIST œsophagiennes et colorectales avec respectivement seulement 15 (55.6%) et 10 (52.6%) GIST d'index mitotique inférieur à 5 avec $p = 0.08$. Ceci pouvant laisser supposer un potentiel d'agressivité tumorale plus important pour ces localisations.

Concernant la qualité de l'exérèse chirurgicale, le taux de marges microscopiques positives était comparable entre chacun des groupes et était inférieur à 5%.

Dans notre étude, les GIST les plus fréquemment retrouvées en rupture tumorale étaient les GIST grêliques avec 34 ruptures tumorales soient 16.1% avec $p < 0.0001$. Dans les localisations gastriques, duodénales, œsophagiennes et colorectales le taux était respectivement de 8.2 % (59), 10.4 % (8), 11.1% (3) et 5.3 % (1) (Tableau 2).

	Localisation GIST						p*
	Total N = 1049 (%)	Estomac n = 715 (%)	Grêle n = 211 (%)	Duodénum n = 77 (%)	Œsophage n = 27 (%)	Colorectal n = 19 (%)	
Taille tumorale							
<2 cm	99 (9.4)	65 (9.1)	15 (7.1)	9 (11.7)	6 (22.3)	4 (21.0)	<0.009
>2 et ≤ 5cm	471 (44.9)	309 (43.2)	99 (46.9)	46 (59.7)	9 (33.3)	8 (42.1)	
>5 et ≤ 10cm	346 (33.1)	245 (34.3)	70 (33.3)	17 (22.1)	9 (33.3)	5 (26.3)	
>10cm	121 (11.5)	89 (12.4)	25 (11.8)	4 (5.2)	2 (7.4)	1 (5.3)	
NP	12 (1.1)	7 (1.0)	2 (0.9)	1 (1.3)	1 (3.7)	1 (5.3)	
Index mitotique²							
< 5	757 (72.2)	508 (71.0)	160 (75.9)	64 (83.1)	15 (55.6)	10 (52.6)	0.08
6-10	118 (11.2)	87 (12.2)	22 (10.4)	4 (5.2)	2 (7.4)	3 (15.8)	
> 10	129 (12.3)	90 (12.6)	23 (10.9)	7 (9.1)	7 (25.9)	2 (10.5)	
NP	45 (4.3)	30 (4.2)	6 (2.8)	2 (2.6)	3 (11.1)	4 (21.1)	
Résection							
R1	39 (3.7)	25 (3.5)	8 (3.8)	4 (5.2)	1 (3.7)	1 (5.3)	<0.75
R0	1010 (96.3)	690 (96.5)	203 (96.2)	73 (94.8)	26 (96.3)	18 (94.7)	
Rupture tumorale							
Oui	105 (10)	59 (8.2)	34 (16.1)	8(10.4)	3 (11.1)	1 (5.3)	<0.0001
Non	944 (90)	656 (91.8)	177 (83.9)	69 (89.6)	24 (88.9)	18 (94.7)	

*Test du Chi-2 ou test U de Mann Whitney

² nombre de mitoses pour 50 champs à fort grossissement

GIST : tumeur stromale gastro-intestinale

R0: recoupe microscopique saine

R1: recoupe microscopique atteinte

NP : non précisé

Tableau 2 : Données anatomopathologiques des tumeurs stromales gastro-intestinales de l'étude

III. Scores histopronostiques

Selon la classification de l'AFIP, on remarque que dans la localisation estomac, la majorité des lésions étaient à très faible risque de récurrence avec 41.8 % (299) contrairement aux autres localisations qui ne représentaient qu'entre 6.6 % et 15.8 %. Concernant les localisations grêliques et duodénales, une lésion sur deux environ était à faible risque de récurrence et une lésion sur quatre était à risque intermédiaire et élevé pour le grêle. Les GIST à haut risque de récurrence étaient plus fréquemment retrouvées dans les localisations œsophagiennes et colorectales avec respectivement 37% (10) et 31.6% (6) et $p < 0.0001$.

En utilisant la classification de Joensuu, on remarque que la majorité des GIST étaient surclassées par rapport à la classification de l'AFIP, ceci étant notamment dû au fait qu'une GIST de plus de 5 cm avec une localisation extra-gastrique était systématiquement classée comme une lésion à risque élevé de récurrence dans la classification de Joensuu.

Ainsi pour les GIST du grêle on retrouvait 112 (53.1%) lésions à risque élevé de récurrence contre 52 (24.6%) selon l'AFIP. De même, pour les GIST duodénales et œsophagiennes avec respectivement 29 (38.2%) versus 14 (18.2%), 15 (55.6%) versus 10 (37.1%). Pour la localisation colorectale, nous avons trouvé que la proportion de patients plus à risque était similaire quelle que soit la classification.

Par ailleurs, on remarque dans notre étude, que seulement 179 patients soit 17.1 % avaient bénéficié d'un traitement adjuvant, ce qui semble relativement faible en comparaison avec le nombre de patients à risque. Ceci est expliqué par le fait que les patients opérés avant 2009 n'avaient pas pu bénéficier d'un traitement adjuvant. Comme attendu l'administration d'un traitement adjuvant était le plus souvent retrouvée dans les localisations du tractus digestif extra-gastriques, à l'exception de la localisation colorectale. Néanmoins, il n'existait pas de différence statistiquement significative entre les différents groupes sur l'administration d'un traitement adjuvant ($p=0.23$) (Tableau 3).

	Localisation GIST						p*
	Total N = 1049 (%)	Estomac n = 715 (%)	Grêle n = 211 (%)	Duodénum n = 77 (%)	Œsophage n = 27 (%)	Colorectal n = 19 (%)	
AFIP							
Très faible risque	329 (31.4)	299 (41.8)	14 (6.6)	9 (11.7)	4 (14.8)	3 (15.8)	<0.0001
Faible risque	312 (29.7)	169 (23.6)	90 (42.7)	40 (51.9)	7 (25.9)	6 (31.6)	
Risque intermédiaire	160 (15.3)	96 (13.4)	50 (23.7)	12 (15.5)	2 (7.4)	0 (0)	
Risque élevé	197 (18.8)	115 (16.2)	52 (24.6)	14 (18.1)	10 (37.1)	6 (31.6)	
NP	51 (4.8)	36 (5.0)	5 (2.4)	2 (2.5)	4 (14.8)	4 (21.0)	
NIH							
Très faible risque	60 (5.7)	38 (5.3)	10 (4.7)	7 (9.1)	2 (7.4)	3 (15.8)	<0.009
Faible risque	363 (34.6)	231 (32.3)	81 (38.4)	39 (50.6)	8 (29.6)	4 (21.1)	
Risque intermédiaire	317 (30.2)	227 (31.8)	68 (32.2)	17 (22.1)	3 (11.1)	2 (10.5)	
Risque élevé	266 (25.4)	191 (26.7)	47 (22.3)	12 (15.6)	10 (37.0)	6 (31.6)	
NP	0043 (4.1)	28 (3.9)	5 (2.4)	2 (2.6)	4 (17.8)	4 (21.6)	
Joensuu							
Très faible risque	80 (7.6)	54 (7.6)	13 (6.2)	7 (9.2)	3 (11.1)	3 (15.8)	<0.01
Faible risque	376 (35.8)	240 (33.6)	84 (39.8)	39 (51.3)	7 (25.9)	6 (31.6)	
Risque intermédiaire	215 (20.5)	213 (29.8)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
Risque élevé	344 (32.8)	182 (25.5)	112 (53.1)	29 (38.2)	15 (55.6)	7 (36.8)	
NP	34 (3.2)	26 (3.6)	2 (0.9)	1 (1.3)	2 (7.4)	3 (18.8)	
Traitement adjuvant							
Oui	179 (17.1)	111 (15.5)	43 (20.4)	17 (22.1)	06 (22.2)	2 (10.5)	0.23
Non	859 (81.9)	600 (83.9)	163 (77.2)	60 (77.9)	20 (74.1)	16 (84.2)	
NP	11 (1.0)	4 (0.6)	5 (2.4)	0 (0)	1 (3.7)	1 (5.3)	

*Test du Chi-2 ou test U de Mann Whitney

AFIP: Armed Forces Institute of Pathology

NIH: New York Institute of Health

NP: non précisé

GIST: tumeur stromale gastro-intestinale

Tableau 3 : Classifications histopronostiques des différentes tumeurs stromales gastro-intestinale réséquées

IV. Critère de jugement principal

Dans notre étude nous disposions initialement de 1049 patients inclus. Nous avons ensuite analysé la survie sans récurrence des patients en fonction des différents facteurs de risque connus et potentiels listés dans le paragraphe matériel et méthodes (cf. ci-dessus). Ceci afin de pouvoir les inclure ensuite dans un modèle multivarié et limiter au maximum les biais de confusion.

Au total dans notre étude, 947 patients n'ont pas eu de récurrence et 940 étaient en vie à la fin du suivi.

En raison de quelques données manquantes (72 soit 6.8%) l'analyse multivariée n'a été réalisée que sur 977 patients.

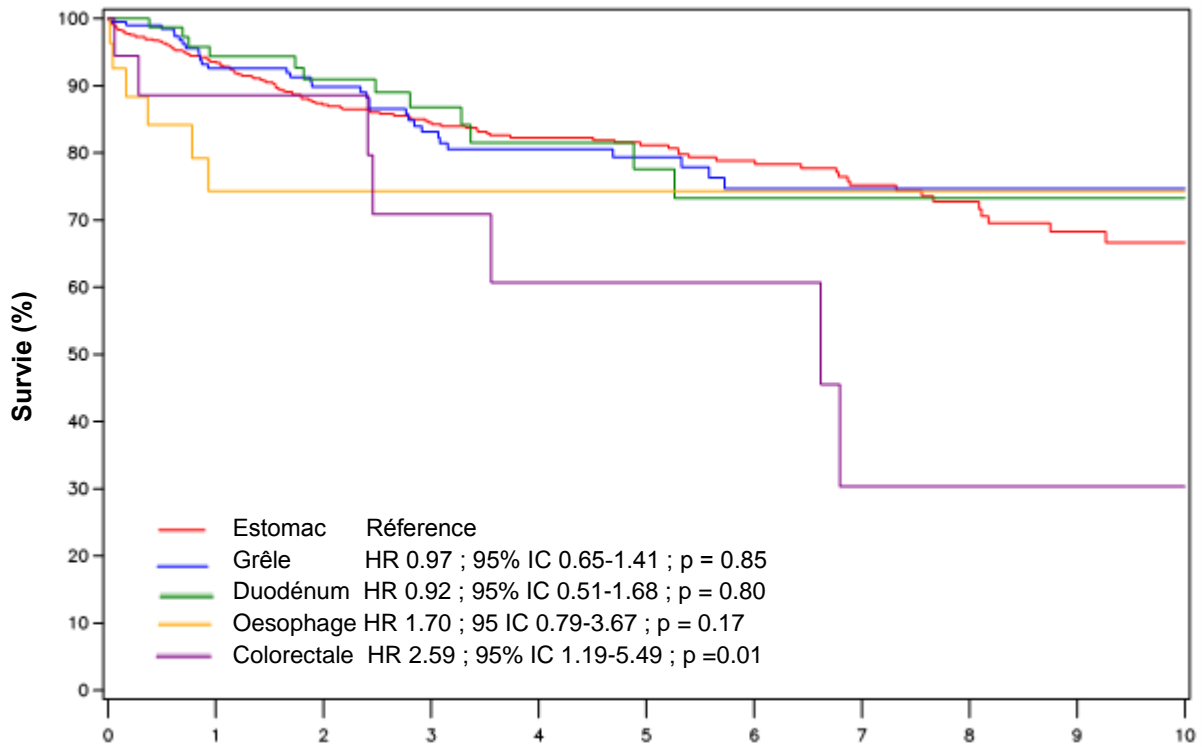
A. Analyse de la survie sans récurrence par localisation

L'analyse de la survie sans récurrence selon la localisation est jointe dans la figure 2.

On remarque que pour les localisations gastriques, grêliques, duodénales et œsophagiennes les courbes de survie étaient superposables avec une survie sans récurrence à 5 ans respectivement de 81%, 79% ($p=0.89$), 77% ($p=0.33$) et 74% ($p=0.45$).

Néanmoins, pour la localisation colorectale la survie sans récurrence à 5 ans était inférieure avec 60 % ($p=0.003$) à 5 ans.

La médiane de survie sans récurrence pour la localisation colorectale était d'environ 6.6 ans alors que cette dernière n'était pas atteinte à la fin du suivi pour les autres localisations (Figure 6).



Estomac	715	513	391	324	251	195	147	100	73	45	25
Grêle	211	151	122	97	73	62	44	33	18	15	8
Duodénum	77	62	49	37	24	19	14	9	6	4	1
Oesophage	27	15	12	10	7	5	5	5	4	4	3
Colorectale	19	12	10	7	6	6	4	1	1	1	1

Années après diagnostic / patients à risque

Figure 6 : Courbes de survie sans récidence par localisation.

B. Analyse univariée de la survie sans récidence

En analyse univariée, la localisation colorectale était significativement associée à une moins bonne survie sans récidence à 5 ans par rapport à la localisation estomac (HR 2.55 ; 95% IC 1.19-5.48 ; p = 0.016) (Tableau 4).

Concernant les localisations grêliques, duodénales et œsophagiennes, elles ne semblaient pas avoir d'impact en univarié sur la survie sans récidence à 5 ans.

Il en allait de même pour la prise d'un traitement adjuvant (HR 1.3 ; 95% IC 0.9-1.9 ; p = 0.10).

Les autres facteurs de récurrence retrouvés statistiquement significatifs en univarié étaient :

➔ pour les critères démographiques :

- L'âge > 60 ans (HR 2.0 ; 95% IC 1.4-2.8 ; p < 0.0001),
- Le sexe masculin (HR 1.7 ; 95% IC 1.2-2.3 ; p = 0.0013),
- Le score ASA avec un risque plus élevé plus l'ASA était important (HR 5.0 ; 95% IC 1.8-14.2 ; p = 0.002),
- La chirurgie en urgence et en urgence pour perforation (HR 1.9 ; 95% IC 1.2-2.9 ; p = 0.0036 et HR 4.0 ; 95% IC 1.8-9.2 ; p = 0.0007).

➔ pour les critères histologiques et anatomopathologiques :

- La résection R1 (HR 2.9 ; 95% IC 1.8-5.0 ; p < 0.0001),
- La rupture tumorale (HR 3.6 ; 95% IC 2.5-5.1 ; p < 0.0001),
- La taille tumorale > 10 cm (HR 2.36 ; 95% IC 1.30-4.27 ; p = 0.004),
- L'index mitotique entre 6 et 10 (HR 2.4 ; 95% IC 1.5-3.7 ; p = 0.0001),
- L'index mitotique > 10 (HR 5.4 ; 95% IC 3.8-7.7 ; p < 0.0001).

	HR	IC 95 %	P*
Présence d'une rupture tumorale	3.6	2.5-5.1	<0.0001
Présence d'un traitement adjuvant	1.3	0.9-1.9	0.10
Taille tumorale			
< 2 cm	ref		
2 à 5 cm	0.5	0.27-0.93	0.027
5 à 10 cm	0.88	0.58-1.86	0.88
> 10 cm	2.36	1.30-4.27	0.004
Index mitotique²			
< 5	ref		
6-10	2.4	1.5-3.7	0.0001
> 10	5.4	3.8-7.7	<0.0001
Age > 60	2.0	1.4-2.8	<0.0001
Sexe	1.7	1.2-2.3	0.0013
ASA 1	ref		
ASA 2	1.6	1.07-2.3	0.019
ASA 3	2.2	1.5-3.5	0.0002
ASA 4	5.0	1.8-14.2	0.002
Chirurgie urgence	1.9	1.2-2.9	0.0036
Chirurgie saignement	1.2	0.7-2.2	0.5133
Chirurgie perforation	4.0	1.8-9.2	0.0007
Résection			
R0	ref		
R1	2.9	1.8-5.0	<0.0001
Localisation			
Estomac	ref		
Grêle	0.96	.65-1.41	0.85
Duodénum	0.92	.51-1.67	0.79
Oesophage	1.7	.79-3.67	0.17
Colorectal	2.55	1.19-5.48	0.016

*Modèle de Cox univarié

HR : hazard ratio,

IC : intervalle de confiance

Ref : valeur de référence

ASA Société Américaine d'Anesthésie

R0 : recoupe microscopique saine

R1 : recoupe microscopique atteinte

² nombre de mitoses pour 50 champs à fort grossissement

Tableau 4 : Analyse univarié des facteurs influençant la survie sans récurrence

C. Analyse multivariée

Nous avons réalisé cette analyse sur 977 patients en raison de données manquantes. Dans notre étude, il y avait 72 données manquantes soient 6.8%.

En analyse multivariée, la localisation colorectale représentait un facteur de risque indépendant sur la survie sans récurrence à 5 ans par rapport à l'estomac (HR 4.0 ; 95% IC 1.56-10.2 ; p = 0.003).

Concernant les autres localisations aucune ne semblait avoir d'impact sur la survie sans récurrence à 5 ans avec :

- Localisation grêlique HR 0.97 ; 95% IC 0.62-1.50 ; p = 0.89,
- Localisation duodénale HR 1.38 ; 95% IC 0.71-2.65 ; p = 0.33,
- Localisation œsophagienne HR 1.43 ; 95 IC 0.55-3.67 ; p = 0.45.

Les autres facteurs de récurrence indépendants statistiquement significatifs retrouvés en multivarié étaient :

→ pour les critères démographiques :

- L'âge > 60 ans (HR 2.13 ; 95% IC 1.44-3.15 ; p = 0.0002),
- Le sexe masculin (HR 1.52 ; 95% IC 1.07-2.14 ; p=0.01),
- Le score ASA de 4 (HR 3.88 ; 95% IC 1.34-11.2 ; p= 0.01).

→ pour les critères histologiques et anatomopathologiques:

- La taille tumorale entre 2 à 5 cm (HR 0.46 ; 95% IC 0.24-0.90 ; p = 0.002),
- L'index mitotique entre 6 et 10 (HR 2.87 ; 95% IC 1.79-4.62 ; p < 0.0001),
- L'index mitotique supérieur à 10 (HR 2.13 ; 95 % IC 3.49-8.00 ; p < 0.0001),
- La résection R1 (HR 2.02 ; 95% IC 1.12-3.65 ; p=0.001),
- La rupture tumorale (HR 2.40 ; 95% IC 1.52-3.79 ; p = 0.0002).

Par ailleurs, la prise d'un traitement adjuvant était un facteur protecteur en analyse multivariée avec HR 0.49 ; IC 0.32-0.75 ; p = 0.0012.

La taille tumorale entre 2 et 5 cm apparaissait comme un facteur protecteur de récurrence. Ceci s'explique probablement par un nombre important de GIST entre 2 et 5 cm contrairement au nombre de GIST inférieures à 2 cm dans l'étude. De même pour les tailles tumorales entre 5 et 10 cm et supérieures à 10 cm, elles ne semblaient pas

avoir d'impact. Ces résultats pouvant s'expliquer par un manque de puissance sur ce critère de taille.

En effet, dans de nombreuses études et classifications la taille est un facteur de risque indépendant de récurrence (Tableau 5).

	HR*	IC 95 %†	p*
Présence d'une rupture tumorale	2.40	1.52-3.79	0.0002
Présence d'un traitement adjuvant	0.49	0.32-0.75	0.0012
Taille tumorale			
< 2 cm	ref		
2 à 5 cm	0.46	0.24-0.90	0.002
5 à 10 cm	0.75	0.39-1.45	0.40
> 10 cm	0.89	0.42-1.88	0.76
Index mitotique²			
< 5	ref		
6-10	2.87	1.79-4.62	<0.0001
> 10	5.28	3.49-8.00	<0.0001
Age > 60	2.13	1.44-3.15	0.0002
Sexe	1.52	1.07-2.14	0.01
ASA 1	ref		
ASA 2	1.34	0.89-2.00	0.15
ASA 3	1.59	0.98-2.56	0.05
ASA 4	3.88	1.34-11.2	0.01
Chirurgie urgence	1.27	0.73-2.21	0.39
Résection			
R0	ref		
R1	2.02	1.12-3.65	0.001
Localisation			
Estomac	.ref		
Grêle	0.97	0.62-1.50	0.89
Duodénum	1.38	0.71-2.65	0.33
Oesophage	1.43	0.55-3.67	0.45
Colorectal	4.0	1.56-10.2	0.003

*Modèle de Cox multivarié

HR : hazard ratio,

IC: intervalle de confiance

Ref : valeur de référence

ASA Société Américaine d'Anesthésie

R0: recoupe microscopique saine

R1: recoupe microscopique atteinte

² nombre de mitoses pour 50 champs à fort grossissement

Tableau 5 : Analyse multivariée des facteurs influençant la survie sans récurrence

V. Critères de jugements secondaires

A. Analyse de la survie sans récurrence 3 ans.

La survie sans récurrence à 3 ans pour les localisations gastriques, grêliques, duodénales, œsophagienne et colorectales étaient respectivement de 85%, 83% ($p=0.89$), 87% ($p=0.33$), 74% ($p=0.45$) et 71% ($p=0.003$) (Figure 6).

B. Analyse de la survie globale à 3 et 5 ans

Concernant la survie globale à 3 et 5 ans pour les différentes localisations, on constate que l'ensemble des courbes, quelle que soit la localisation sont superposables.

La survie globale à 3 ans pour les localisations gastriques, grêliques, duodénales, œsophagiennes et colorectales étaient respectivement de 93%, 96%, 97%, 93% et de 86% (Figure 7).

De même, la survie globale à 5 ans était respectivement de 89%, 90%, 92%, 93% et 86%.

En analyse univariée les HR associés par localisation étaient les suivants :

- Grêle : HR 0.75; 95% IC 0.45-1.26 ; $p = 0.28$,
- Duodénum : HR 0.62 ; 95% IC 0.25-1.54 ; $p = 0.62$,
- Oesophage: HR 1.47; 95 IC 0.59-3.63; $p = 0.41$,
- Colorectale: HR; 95% IC 0.23- 2.75; $p = 0.72$.

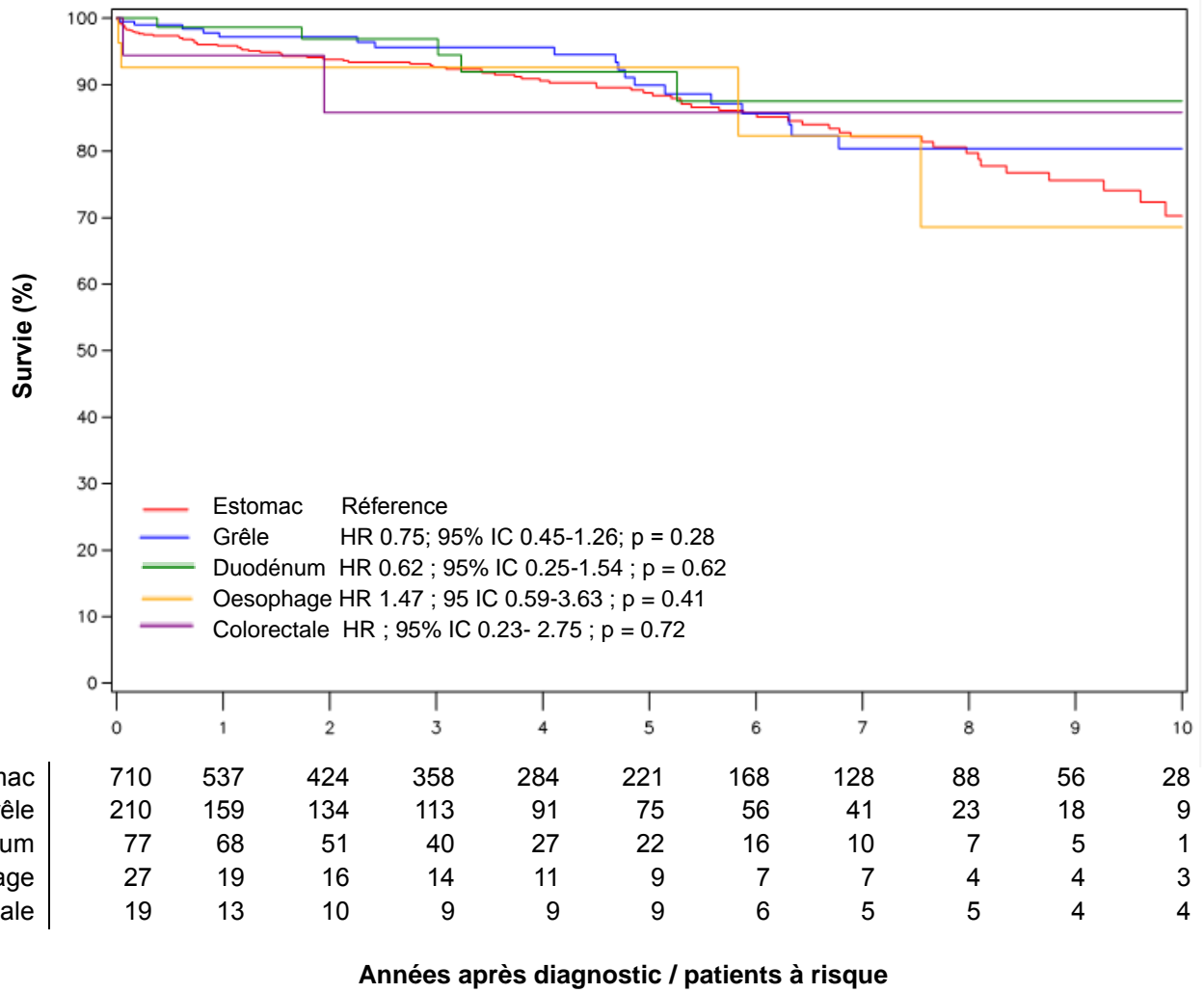


Figure 7 : Courbes de survie globale par localisation.

DISCUSSION

La prise en charge curative des GIST repose essentiellement sur une chirurgie radicale en première intention. Depuis la découverte de l'efficacité des ITK en situation métastatique puis en situation adjuvante, la survie des patients atteints de GIST ne cesse de s'améliorer. Néanmoins ce traitement adjuvant est réservé à une population jugée plus à risque de récurrence.

De nombreuses études ont retenu la localisation comme un facteur indépendant de récurrence (2,7,19,20). En effet, le caractère péjoratif et de mauvais pronostic de la localisation extra-gastrique est maintenant retenu dans plusieurs classifications.

Cependant, plusieurs études récentes (11–13) tendent à remettre en question cette affirmation.

Notre étude multicentrique est, à notre sens, la seule étude européenne avec une large base de patients. Nous avons pu analyser les données de 1049 patients. La survie sans récurrence à 5 ans était de 81 % pour les GIST de l'estomac, 79 % pour les GIST du grêle, 77% pour les GIST duodénales, 60% pour les GIST colorectales et de 74% pour les GIST de l'œsophage. Il n'existait pas, dans ce travail, de différence statistiquement significative entre les différentes localisations, à l'exception de la localisation colorectale sur la survie à 5 ans par rapport à la localisation estomac en analyse multivariée.

Ces résultats sont en accord avec la littérature récente qui tend à remettre en question le pronostic plus sombre des localisations extra-gastriques. Par exemple, l'article de Guller et al. publié en 2017 retrouve des survies sans récurrence similaires aux nôtres dans les différentes localisations.

Il en va de même pour l'étude de Giuliano et al. publiée en 2018, qui comparait la survie globale des GIST du grêle versus estomac.

Par ailleurs plusieurs études tendent à confirmer le pronostic plus péjoratif des lésions coliques, comme nous l'entrevoions dans notre étude (11,20), ce qui semble confirmer la nécessité d'une prise en charge plus agressive pour cette localisation.

Concernant les différents facteurs de risque de récurrence démographiques et anatomopathologiques, nous avons pu en identifier 3 : la présence d'une rupture tumorale, l'âge supérieur à 60 ans et le sexe masculin. Ces derniers sont ceux qui sont classiquement retrouvés dans la littérature (11–13).

Points forts :

Cette étude était une large étude de cohorte rétrospective multicentrique avec 61 centres, et composée de patients opérés à visée curative uniquement. De plus, le nombre de perdus de vue dans notre étude était faible, 72 soient 6.8 % et nos données étaient exhaustives. Ceci permet d'avoir un véritable reflet de la pratique courante et limite aussi l'hétérogénéité des patients, assurant ainsi des résultats robustes.

Par ailleurs, nous avons exclu de notre étude les patients qui ont été traités par de l'IMATINIB en néo-adjuvant et choisi comme date d'origine la chirurgie afin d'avoir une mesure de la survie sans récurrence la plus fine et la plus représentative possible.

En outre, nous avons choisi d'analyser la survie sans récurrence plutôt que la survie globale. Le traitement par ITK permettant de contrôler la récurrence, dès lors l'analyse de la survie globale nous semblaient moins pertinente car l'événement décès plus rare.

Nous avons également à notre disposition de nombreuses données notamment cliniques et anatomopathologiques comme l'ASA, l'OMS, l'index mitotique et la taille tumorale, les marges chirurgicales limitant ainsi les biais de confusion.

Dans notre étude, nous disposions de l'information sur le critère de rupture tumorale selon les critères d'Oslo. Or, celle-ci apparaissait dans notre étude comme un facteur de risque indépendant de récurrence. Des résultats similaires ont été retrouvés dans différentes études. (21,22).

De surcroît, la résection R1 apparaissait dans notre étude comme un facteur de risque de récurrence à contrario de ce qui avait été montré dans plusieurs autres études (21–24). Malgré cela, il faut concevoir le taux de résection R1 avec ce que cela englobe sur le plan chirurgical : une tumeur difficilement résécable, de grande taille, potentiellement fragmentée. Autrement dit, souvent une lésion avec d'autres facteurs de récurrence et/ou une rupture tumorale associée. Le critère de résection R1 ne peut probablement pas à lui seul être considéré comme un facteur de risque suffisant à la décision d'introduction d'un traitement adjuvant. Néanmoins, du fait de son association fréquente avec la rupture tumorale, il ne peut être négligé.

Il nous semble dès lors indispensable de rechercher ces deux informations afin de les intégrer dans l'arbre décisionnel aboutissant à l'introduction du traitement adjuvant.

Ce critère de rupture tumorale n'est d'ailleurs pas pris en compte dans la classification de l'AFIP contrairement à celle de Joensuu.

Il est, de plus, important d'adopter une définition claire de la rupture tumorale telle qu'elle est définie dans l'article de Hølmekjær (17) afin de systématiser la prise en charge post-opératoire.

D'autre part, dans notre étude les taux de résection R1 n'étaient que de 3.86 % ce qui témoigne d'une technique chirurgicale maîtrisée et adaptée à la localisation tumorale. Ce taux de résection R1 est par ailleurs faible car il varie généralement entre 5-19% selon les études (21–24).

Le peu de données manquantes de notre étude, et notamment sur la prise d'un traitement adjuvant par IMATINIB, nous permet de nous affranchir d'un potentiel biais de confusion quant à l'effet du traitement sur la survie sans récurrence.

Enfin, notre étude comportait une importante série de GIST œsophagiennes et il semble que la survie pour cette localisation était similaire à la localisation gastrique ce que l'on peut aussi retrouver dans la littérature (20).

Points faibles :

Il existait dans notre étude un potentiel biais de temporalité dû à l'arrivée des ITK en 2009. Afin de s'en affranchir nous aurions pu discuter de l'intérêt de la réalisation d'une étude en sous-groupes sur les périodes 2001-2009 versus 2009-2013. Néanmoins, les différents groupes étaient comparables sur la prise du traitement adjuvant et le traitement adjuvant apparaissait comme un facteur de risque protecteur indépendant, ce qui minimisait ce biais de temporalité.

Plusieurs données démographiques, cliniques et anatomopathologiques n'étaient pas comparables entre les différents groupes en raison d'effectifs faibles pour certaines localisations. Nous aurions pu discuter de l'intérêt de réaliser un appariement avec un score de propension afin d'obtenir des groupes plus semblables notamment pour les localisations avec les plus gros effectifs.

De plus, il aurait pu être intéressant de séparer la localisation colique des localisations rectales car plusieurs études ne retrouvent pas la localisation rectale comme un facteur de risque de récurrence (11,20). Néanmoins dans notre étude nous n'avons que 6 lésions coliques et 13 lésions rectales et malgré cela, ce groupe était plus à risque de récurrence, ce qui renforçait le caractère péjoratif et agressif de la localisation colique.

Explications des résultats et points de réflexion :

L'absence de différence sur la survie sans récurrence à 5 ans pour les localisations extra-gastriques, à l'exception de la localisation colorectale, peut s'expliquer sur plusieurs points.

Premièrement, la chirurgie digestive ainsi que les techniques mini-invasives n'ont cessé de se développer ces dernières années. Contrairement à l'étude de Miettinen, notre période d'étude est plus récente (2). Les gestes chirurgicaux réalisés sont de moins en moins lourds avec par exemple la réalisation de résections gastriques atypiques, d'énucléations œsophagiennes, de résections duodénales limitées. En effet, des gestes mini-invasifs peuvent améliorer la survie sans récurrence et diminuer le risque de complications comme cela a été montré pour les GIST gastriques (25). D'autre part, il a été aussi montré dans le cadre des GIST duodénales, que la chirurgie mini-invasive permet de diminuer les complications tout en ayant des résultats oncologiques à long terme équivalents (26,27).

La chirurgie mini-invasive peut donc expliquer pourquoi nous avons des résultats différents de ceux de l'étude de Miettinen soit par un effet direct sur la survie sans récurrence soit par la diminution des complications.

Par ailleurs, la gestion per et post-opératoire des patients aussi bien sur le plan anesthésique que chirurgical a considérablement évolué. Notamment, par exemple, dans le cadre de la réhabilitation précoce (28,29) qui permet elle aussi de diminuer la

durée d'hospitalisation en diminuant le risque de complications ce qui permet au patient d'accéder avec plus de succès au traitement adjuvant.

Deuxièmement, la survenue de complications post-opératoires notamment infectieuses peuvent être à l'origine d'une prise plus tardive du traitement adjuvant ce qui peut être à l'origine d'une efficacité diminuée comme cela a par exemple été montré pour la chimiothérapie adjuvante dans le cancer colique de stade III sur la survie globale (30).

De plus, les GIST gastriques étaient historiquement diagnostiquées de manière plus précoce, car rapidement symptomatiques et parfois découvertes de manière fortuite lors d'une fibroscopie haute. A contrario, les GIST du grêle étaient diagnostiquées souvent plus tardivement. Grâce à l'amélioration des connaissances de cette pathologie et la généralisation d'exams d'imagerie telle que la tomodensitométrie de nombreuses GIST grêliques sont maintenant diagnostiquées et prises en charge avant la survenue de symptômes.

Concernant le profil mutationnel des GIST, il a été montré que la mutation de l'exon 11 de KIT est en faveur d'une meilleure réponse au traitement adjuvant en situation métastatique contrairement à l'absence de mutation ou à une mutation de l'exon 9 (31).

Par ailleurs, la mutation de l'exon 9 est bien plus fréquente dans la localisation grêlique que dans la localisation gastrique.(32,33). Or, celle-ci est associée à une réponse moins importante de l'IMATINIB. Malgré cela la survie sans récurrence des GIST grêliques n'était pas différente des GIST de l'estomac dans notre étude. Ceci est assez paradoxal. L'impact de la mutation n'est probablement pas suffisant pour être à l'origine d'un effet sur la survie sans récurrence à 5 ans, mais mérite d'être exploré.

Perspectives futures :

Il reste à notre sens plusieurs facteurs de risque potentiels non explorés dans cette étude pouvant influencer le risque de récurrence. Il nous semblerait intéressant d'explorer d'autres facteurs de risque de récurrence notamment chirurgicaux comme la voie d'abord, la réalisation d'une chirurgie majeure, l'impact d'évènements peropératoires comme la transfusion. De plus, il pourrait être intéressant d'évaluer l'impact de mutations telles que la mutation de l'exon 9 de KIT et la mutation de l'exon 11 de KIT sur la survie sans récurrence.

Concernant la place du traitement adjuvant dans la prise en charge des GIST, elle reste primordiale et indiscutable. Cette thérapeutique a permis de diminuer considérablement le risque de récurrence des patients atteints de GIST (6). Néanmoins les traitements anti ITK ne sont pas dénués de risque et d'effets indésirables. De plus le coût de ce traitement pour la société est non négligeable.

Plusieurs études ont mis en évidence des réponses différentes à l'IMATINIB en fonction de mutations comme la mutation de l'exon 11 ou encore la substitution de D842V de l'exon 18 de PDGFRA (34). Ces différentes études tendent à suggérer que plusieurs GIST d'une même localisation peuvent répondre différemment au traitement adjuvant et donc éventuellement avoir un pronostic différent. Probablement faudra-t-il à l'avenir considérer aussi le profil mutationnel de la GIST plutôt que d'opposer deux localisations (gastrique versus extra gastrique) pour la décision de traitement. En effet, si le bénéfice attendu est important pour un patient atteint d'une mutation le rendant très sensible à l'IMATINIB, il devrait peut-être pouvoir en bénéficier et ce, quelle que soit sa localisation.

CONCLUSION

Pour conclure, les résultats de notre travail ne mettent pas en évidence de différence statistiquement significative sur la survie sans récurrence à 5 ans pour les GIST opérées entre les localisations gastriques, grêliques, œsophagiennes et duodénales. Néanmoins, nous avons mis en évidence une moins bonne survie sans récurrence à 5 ans pour les localisations colorectales. Ces résultats peuvent amener à repenser l'évaluation du risque de récurrence à l'aide des différentes classifications et la probable nécessité de prendre en compte les profils génétiques des différentes GIST pour l'administration d'un traitement adjuvant.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Corless CL, Barnett CM, Heinrich MC. Gastrointestinal stromal tumours: origin and molecular oncology. *Nature Reviews Cancer*. déc 2011;11(12):865-78.
2. Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors: Pathology and prognosis at different sites. *Seminars in Diagnostic Pathology*. mai 2006;23(2):70-83.
3. Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal Stromal Tumors. *Gastrointestinal Stromal Tumors*. 2006;130:13.
4. Parab TM, DeRogatis MJ, Boaz AM, Grasso SA, Issack PS, Duarte DA, et al. Gastrointestinal stromal tumors: a comprehensive review. *Journal of Gastrointestinal Oncology*. févr 2018;10(1):144-54.
5. The ESMO / European Sarcoma Network Working Group. Gastrointestinal stromal tumors: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. 1 oct 2012;23(suppl 7):vii49-55.
6. DeMatteo RP, Ballman KV, Antonescu CR, Maki RG, Pisters PW, Demetri GD, et al. Adjuvant imatinib mesylate after resection of localised, primary gastrointestinal stromal tumour: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet*. mars 2009;373(9669):1097-104.
7. Fletcher CDM, Berman JJ, Corless C, Gorstein F, Lasota J, Longley BJ, et al. Diagnosis of gastrointestinal stromal tumors: A consensus approach. *Human Pathology*. mai 2002;33(5):459-65.
8. Gold JS, Gönen M, Gutiérrez A, Broto JM, García-del-Muro X, Smyrk TC, et al. Development and validation of a prognostic nomogram for recurrence-free survival after complete surgical resection of localised primary gastrointestinal stromal tumour: a retrospective analysis. *The Lancet Oncology*. nov 2009;10(11):1045-52.
9. Joensuu H. Risk stratification of patients diagnosed with gastrointestinal stromal tumor. *Human Pathology*. oct 2008;39(10):1411-9.
10. Nishida T, Blay J-Y, Hirota S, Kitagawa Y, Kang Y-K. The standard diagnosis, treatment, and follow-up of gastrointestinal stromal tumors based on guidelines. *Gastric Cancer*. janv 2016;19(1):3-14.

11. Guller U, Tarantino I, Cerny T, Ulrich A, Schmied BM, Warschkow R. Revisiting a dogma: similar survival of patients with small bowel and gastric GIST. A population-based propensity score SEER analysis. *Gastric Cancer*. janv 2017;20(1):49-60.
12. Giuliano K, Ejaz A, Reames BN, Choi W, Sham J, Gage M, et al. Comparing the long-term outcomes among patients with stomach and small intestine gastrointestinal stromal tumors: An analysis of the National Cancer Database: GIULIANO ET AL. *Journal of Surgical Oncology* [Internet]. 21 août 2018 [cité 6 déc 2019]; Disponible sur: <http://doi.wiley.com/10.1002/jso.25172>
13. Giuliano K, Nagarajan N, Canner J, Najafian A, Wolfgang C, Schneider E, et al. Gastric and small intestine gastrointestinal stromal tumors: Do outcomes differ?: Gastrointestinal Stromal Tumor Outcomes. *Journal of Surgical Oncology*. mars 2017;115(3):351-7.
14. Yang Z, Wang F, Liu S, Guan W. Comparative clinical features and short-term outcomes of gastric and small intestinal gastrointestinal stromal tumours: a retrospective study. *Scientific Reports* [Internet]. déc 2019 [cité 6 déc 2019];9(1). Disponible sur: <http://www.nature.com/articles/s41598-019-46520-1>
15. Landi B, Blay J-Y, Bonvalot S, Brasseur M, Coindre JM, Emile JF, et al. Gastrointestinal stromal tumours (GISTs): French Intergroup Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatments and follow-up (SNFGE, FFCD, GERCOR, UNICANCER, SFCD, SFED, SFRO). *Digestive and Liver Disease*. sept 2019;51(9):1223-31.
16. Piessen G, Brigand C, Warlaumont M. Tumeurs stromales gastro-intestinales; Rapport présenté au 116ème congrès français de chirurgie. Arnette. Paris: Editions John Libbey Eurotext; 2014. (Monographie de l'Association Française de Chirurgie).
17. Hølmek T, Bjerkehagen B, Boye K, Bruland Ø., Stoldt S, Sundby Hall K. Definition and clinical significance of tumour rupture in gastrointestinal stromal tumours of the small intestine: Rupture of gastrointestinal stromal tumours of the small intestine. *British Journal of Surgery*. mai 2016;103(6):684-91.
18. Joensuu H, Eriksson M, Sundby Hall K, Hartmann JT, Pink D, Schütte J, et al. One vs Three Years of Adjuvant Imatinib for Operable Gastrointestinal Stromal Tumor: A Randomized Trial. *JAMA*. 28 mars 2012;307(12):1265.

19. DeMatteo RP, Gold JS, Saran L, Gönen M, Liau KH, Maki RG, et al. Tumor mitotic rate, size, and location independently predict recurrence after resection of primary gastrointestinal stromal tumor (GIST). *Cancer*. 1 févr 2008;112(3):608-15.
20. Kukar M, Kapil A, Papenfuss W, Groman A, Grobmyer SR, Hochwald SN. Gastrointestinal stromal tumors (GISTs) at uncommon locations: A large population based analysis: GIST's at Uncommon Locations. *J Surg Oncol*. mai 2015;111(6):696-701.
21. Gronchi A, Bonvalot S, Poveda Velasco A, Kotasek D, Rutkowski P, Hohenberger P, et al. Quality of Surgery and Outcome in Localized Gastrointestinal Stromal Tumors Treated Within an International Intergroup Randomized Clinical Trial of Adjuvant Imatinib. *JAMA Surg*. 1 avr 2020;e200397.
22. Hølmekjær T, Bjerkehagen B, Hompland I, Stoldt S, Boye K. Relationship between R1 resection, tumour rupture and recurrence in resected gastrointestinal stromal tumour: R1 resection, tumour rupture and recurrence in resected gastrointestinal stromal tumour. *Br J Surg*. mars 2019;106(4):419-26.
23. McCarter MD, Antonescu CR, Ballman KV, Maki RG, Pisters PWT, Demetri GD, et al. Microscopically Positive Margins for Primary Gastrointestinal Stromal Tumors: Analysis of Risk Factors and Tumor Recurrence. *Journal of the American College of Surgeons*. juill 2012;215(1):53-9.
24. DeMatteo RP, Lewis JJ, Leung D, Mudan SS, Woodruff JM, Brennan MF. Two Hundred Gastrointestinal Stromal Tumors: Recurrence Patterns and Prognostic Factors for Survival. *Annals of Surgery*. janv 2000;231(1):51.
25. Piessen G, Lefèvre JH, Cabau M, Duhamel A, Behal H, Perniceni T, et al. Laparoscopic Versus Open Surgery for Gastric Gastrointestinal Stromal Tumors: What Is the Impact on Postoperative Outcome and Oncologic Results? *Annals of Surgery*. nov 2015;262(5):831-40.
26. Shen Z, Chen P, Du N, Khadaroo PA, Mao D, Gu L. Pancreaticoduodenectomy versus limited resection for duodenal gastrointestinal stromal tumors: a systematic review and meta-analysis. *BMC Surg*. déc 2019;19(1):121.
27. Dubois C, Nuytens F. Limited Resection versus Pancreaticoduodenectomy for Duodenal Gastro Intestinal Stromal Tumors? Enucleation interferes in the debate. in press.

28. Nicholson A, Lowe MC, Parker J, Lewis SR, Alderson P, Smith AF. Systematic review and meta-analysis of enhanced recovery programmes in surgical patients: Enhanced recovery programmes in surgical patients. *Br J Surg.* févr 2014;101(3):172-88.
29. Greco M, Capretti G, Beretta L, Gemma M, Pecorelli N, Braga M. Enhanced Recovery Program in Colorectal Surgery: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *World J Surg.* juin 2014;38(6):1531-41.
30. Des Guetz G, Nicolas P, Perret G-Y, Morere J-F, Uzzan B. Does delaying adjuvant chemotherapy after curative surgery for colorectal cancer impair survival? A meta-analysis. *European Journal of Cancer.* avr 2010;46(6):1049-55.
31. Heinrich MC, Corless CL, Demetri GD, Blanke CD, von Mehren M, Joensuu H, et al. Kinase Mutations and Imatinib Response in Patients With Metastatic Gastrointestinal Stromal Tumor. *Journal of Clinical Oncology.* 1 déc 2003;21(23):4342-9.
32. Antonescu CR. Gene Expression in Gastrointestinal Stromal Tumors Is Distinguished by KIT Genotype and Anatomic Site. *Clinical Cancer Research.* 15 mai 2004;10(10):3282-90.
33. Subramanian S, West RB, Corless CL, Ou W, Rubin BP, Chu K-M, et al. Gastrointestinal stromal tumors (GISTs) with KIT and PDGFRA mutations have distinct gene expression profiles. *Oncogene.* oct 2004;23(47):7780-90.
34. Cassier PA, Fumagalli E, Rutkowski P, Schoffski P, Van Glabbeke M, Debiec-Rychter M, et al. Outcome of Patients with Platelet-Derived Growth Factor Receptor Alpha-Mutated Gastrointestinal Stromal Tumors in the Tyrosine Kinase Inhibitor Era. *Clinical Cancer Research.* 15 août 2012;18(16):4458-64.

ANNEXES

Annexe 1 : Score de Miettinen AFIP

Estimation du risque de récurrence 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 (AFIP : Armed Forces Institute of Pathology). (d'après Miettinen [9]). 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 Il convient d'y ajouter la perforation qui est associée à un risque élevé de récurrence.

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 % (très faible)	4,3 % (faible)	8,3 % (faible)	8,5 % (faible)
>5 -10	≤5	3,6 % (faible)	24 % (intermédiaire)	-*	-*
>10	≤5	12 % (intermédiaire)	52 % (élevé)	34 % (élevé)	57 % (élevé)
≤2	>5	0	50 % (élevé)	-*	54 % (élevé)
>2 -5	>5	16 % (intermédiaire)	73 % (élevé)	50 % (élevé)	52 % (élevé)
>5 -10	>5	55 % (élevé)	85 % (élevé)	-*	-*
>10	>5	86 % (élevé)	90 % (élevé)	86% (élevé)	71 % (élevé)

* 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 2 : Classification de Joensuu et coll.

Estimation du risque de récurrence dans les GIST localisées résectionnées 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 [10]

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 3 : Grille de recueil de donnée du rapport AFC.

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	<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"/>		
Maigrissement	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
Si oui préciser % de perte de poids 6 derniers mois :					
Foruit endoscopie	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
Foruit radiologie	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
Foruit péroopérateur (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				1 non	2 oui	3 NP	
Réalisée	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>				
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				1 non	2 oui	3 NP	
Réalisée	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>				
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"/>				
- musculéuse	<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				1 non	2 oui	3 NP	
Réalisée	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>				
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				1 non	2 oui	3 NP	
Réalisée	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>				
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				1 non	2 oui	3 NP	
Réalisée	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>				
Fixation tumeur primitive	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>				si oui préciser la SUV max :
Autre(s) fixation(s)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>				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"/>		
- Autre/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
Biopsie (s) au cours du bilan	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Si oui, pourquoi?

Résécabilité limite	<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
Inclusion dans un essai thérapeutique	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

si oui préciser :

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

si oui préciser :

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

si oui préciser : protocole de surveillance : durée :

	1 non	2 oui	3 NP
Traitement médical initial	<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 dowstaging	<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 : ... Sunitinib durée : ... Autre (en clair)

REPONSE GLOBALE AU TRAITEMENT NEOADJUVANT:

Réponse complète
 Réponse partielle
 Stabilité
 Progression
 Commentaire en clair :

	1 non	2 oui	3 NP
Chirurgie réalisée	<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"/>
Occlusion	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Autre (en clair) :

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

	1 non	2 oui	3 NP
Voie d'abord	<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 peropératoire	1 non	2 oui	3 NP	
Tumeur rompue dans le péritoine	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Euvahissement 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	
Enucléation	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Résection atypique n'interrompant la continuité	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Préciser le geste réalisé :				
Moyens utilisé pour la résection :				
1 Agrapage mécanique		2 Suture manuelle		
Résection segmentaire	<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) :				
Résection adénopathies macroscopiquement suspectes (sans curage systématisé)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Curage ganglionnaire systématisé 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"/>	
Exérèse d'organes adjacents	<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"/>	
Résection métastases	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	si oui type de résection :
Autre geste réalisé	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	si oui préciser :
Résection jugée complète et curative en peropératoire	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Saignements peropératoires (en cc)			
Complication peropératoire				
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)				

7) ANATOMO-PATHOLOGIE

Taille lésionnelle : plus grand diamètre en cms :

- 1 ≤ 2
- 2 $>2 \leq 5$
- 3 $>5 \leq 10$
- 4 >10

Index Mitotique (Miettinen) Nombre de mitose sur 5 mm² (50 champs fort grossissement, 20-25 champs fort grossissement sur microscopes plus récents) :

- 1 ≤ 5
- 2 6-10
- 3 >10
- 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	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Effraction muqueuse	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Hémorragie intra-tumorale	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Contingent cellulaire

- 1 cellules fusiformes
- 2 cellules épithélioïdes
- 3 contingent mixte
- 4 autre :

Ploidie cellulaire

- 1 diploidie
- 2 aneuploidie
- 3 non précisé

Immuno-histo-chimie

	1 négatif	2 positif	3 NP
CD 34	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
CD 117	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Dog 1	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
S 100	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Bcl2	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Actine lisse	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Desmine	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Autre :			

Analyse moléculaire

	1 non	2 oui	3 NP
Mutation identifiée	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Gène muté :			

KIT

Si oui préciser l'exon : 9 11 12 13 14 17 18 Autre (en clair) :

Type de mutation (en clair) :

PDGFRA

Type de mutation (en clair) :

BRAF

Type de mutation (en clair) :

8) EVOLUTION A DISTANCE

	1 non	2 oui	3 NP
Reprise chirurgicale programmée	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Reréssection du fait d'une exérèse incomplète	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Second look systématique haut risque de récurrence	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Si oui préciser

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

Geste réalisé (en clair):

Résultat anatomopathologique (en clair) :

	1 non	2 oui	3 NP
Traitement adjuvant	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

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

dose: ... durée : ...

	1 non	2 oui	3 NP
Récurrence	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

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

	1 non	2 oui	3 NP
Mode de diagnostic de la récurrence			
Examen morphologique de surveillance systématique	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Signe d'appel clinique	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Type de récurrence

	1 non	2 oui	3 NP	
Récurrence locale	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Si oui préciser site :
Récurrence régionale ganglionnaire	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Si oui préciser site :
Métastase	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Si oui préciser site :

	1 non	2 oui	3 NP
Traitement de récurrence	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Si oui préciser :

Traitement médical si oui préciser : Glivec Suteut 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 : Liste des centres ayant participé à la collection des données.

- Amiens, CHU, France : Francois Browet MD, Charles Sabbagh, MD PhD, Jean-Marc Regimbeau MD
- Angers, CHU, France : Emilie Lermite MD PhD, Antoine Hamy MD PhD
- Blois, CH, France: Kevin Kraft, MD
- Bobigny, CHU, Hôpital Avicennes, France : Richard Douard MD PhD, Philippe Wind MD :
- Bordeaux, CHU, Hôpital Haut Levêque, France : Hélène Gersen-Cherdieu MD, Denis Collet MD, Magalie Cabau MD
- Bordeaux, CHU, Hôpital Saint André, France : Christophe Laurent MD PhD, Eric Rullier MD
- Brescia, CHU - Italie : Arianna Coniglio MD
- Brest, CHU, Hôpital de la Cavale Blanche France : Charles-Henry Gancel, MD, Bogdan Badic, MD
- Briey, CH, France: Gilbert Ouedraogo MD
- Bucarest, Hôpital Coltea, Roumanie: Mircea Beuran, MD
- Carpentras, polyclinique Synergia, France : Aude Brams MD, PhD, Marc Kanor MD, Christophe Louis MD, Yves Russier MD
- Clichy, CHU, Hôpital Beaujon, France : Yves Panis, MD, PhD, Léon Maggiori MD PhD
- Colombes, CHU, Hôpital Louis Mourier, France : Camille Caille MD, Géraud Tuyeras MD, Simon Msika MD
- Dijon, CHU, France : Luigi De Magistris MD, T Perrin MD, Patrick Rat MD, Pablo Ortega Deballon MD, PhD
- Douai, CH, France : Philippe Meignie, MD
- Epinal, Clinique de la Ligne Bleue, France : Jean François Bronner MD, Jacques Moline,MD
- Feurs, CH du Forez, France : Claude Mondersert, MD
- Furiani, Polyclinique, France : André Caamano, MD
- Grenoble, CHU, France : Catherine Arvieux MD PhD, Jean-Luc Faucheron MD, PhD, Christian Letoublon MD, Antoine Guillaud, MD
- Haguenau, Clinique Saint Odile, France : Ségolène Lardenois MD, Jean-Michel Nuss MD
- Le Creusot, Hôpital Fondation Hôtel-Dieu, France : Patrick Chevillotte, MD
- Lille, CHU service de chirurgie générale et digestive, France : Maxime Warlaumont MD, Edouard Vinatier MD, Williams Tessier MD, Guillaume Piessen MD PhD, Christophe Mariette MD PhD

- Lille, CHU, service de chirurgie générale et endocrinienne, France : Robert Caiazza MD, PhD, François Pattou MD, PhD,
- Lille, CLCC, Centre Oscar Lambret Center, Lille, France : Nicolas Lamande MD, Mehrdad Jafari MD, Gauthier Decanter MD
- Limoges, CHU, France : François Paraf, MD,
- Lyon, CHU Lyon-Sud, France : Mohamed Alyami, Delphine Vaudoyer MD, Guillaume Passot MD, PhD, Olivier Glehen, MD, PhD
- Lyon, CHU, Hôpital de la Croix Rousse, France : Hassan Demian MD, Christian Ducerf MD, Jean-Yves Mabrut MD, PhD
- Lyon, CLCC, Centre Léon-Bérard, France : Marc Rivoire MD, PhD
- Lyon, Infirmerie Protestante, France : Vincent Garbit MD, Thierry Leclercq, Jean Loire MD, Olivier Raspado MD
- Marseille, CHU, Hôpital de la Timone, France : Rémy Le Huu Nho MD, Mehdi Ouaiissi MD, PhD, Igor Sieleznez MD, PhD, Bernard Sastre MD
- Marseille, CH Saint Joseph, France : Bernard Pol MD, Manuela Campanile MD
- Marseille, CHU, Hôpital de la Conception, France : Sami Hamed MD, Jean Hardwighsen MD, PhD, Yves-Patrice Le Treut MD
- Mende, CH, France : Gérard Carbonnel MD
- Metz, Legouest Hôpital, France : Charlotte de Saint Roman MD, M Tréot MD, Philippe Sockeel MD
- Montluçon, Clinique Saint François, France : Ghislain Turreau MD, Vasileios Baltzopoulos MD
- Montpellier, CLCC, Val D'Aurelle, France : Anne Mourregot MD, Philippe Rouanet MD
- Nancy, CHU, France : L Bresler MD, PHD
- Nantes, CHU, France : P Senellart MD, Guillaume Meurette MD, PhD, Paul Antoine Lehur MD, Nicolas Regenet, MD
- Nice, CHU, France : Vincent Casanova MD, Anne Sophie Schneck MD, Antonio Ianelli MD, PhD, Jean Gugenheim MD
- Paris, CHU, Hôpital de la Pitié-Salpêtrière, Paris, France : Mehdi Karoui MD, PhD, Jean Christophe Vaillant MD, Jean Baptiste Bachet MD, PhD, Laurent Hannoun MD
- Paris, CHU, Hôpital de la Pitié-Salpêtrière, France: Renato Lupinacci MD, François Menegaux MD, PhD Menegaux, Christophe Tresallet MD, PhD
- Paris, CHU, Hôpital Kremlin-Bicêtre, France : Antoine Brouquet MD, PhD, Stéphane Benoist MD, PhD, Christophe Penna MD, PhD
- Paris, CHU, Hôpital Saint-Antoine, France : Pierre Ballardur MD PhD, Yann Parc MD PhD, François Paye MD PhD, Najim Chafai MD, Emmanuel Tiret MD
- Paris, CHU, Hôpital Saint Louis, France : Pierre Cattan MD, PhD, Emile Sarfati MD, Leonor Benhaim MD
- Paris, CHU, Hôpital Tenon, France: F Sista MD, Sidney Houry MD
- Paris, CLCC, Institut Curie, France : Pascale Mariani MD

- Paris, Institut Mutualiste Montsouris, France : Béatrice Ullua Severino MD, Brice Gayet MD, Thierry Perniceni MD
- Poitiers, CHU, France : Jean-Pierre Richer MD, Jean Pierre Faure MD, Jean Louis Kraimps MD
- Reims, CHU, France : Sophie Deguelte-Lardiere MD, Olivier Bouche MD PhD, Reza Kianmanesch MD, PhD
- Rennes, CHU, France : Charles Le Clec'h MD, Laurent Sulpice MD, Bernard Meunier MD, Karim Boudjema MD
- Rouen, CHU, France : Emmanuel Huet MD, Michel Scotte MD PhD, Francis Michot MD
- Saint-Etienne, CHU, France : Thomas Sole MD, Clément Costanza MD, Charlotte Vermesch MD, Santina Bruno MD, Jack Porcheron, MD,
- Strasbourg, Nouvel Hôpital Civil, France : M Raharimanantsoa, Patrick Pessaux MD PhD, Silvana Perretta MD, PhD, Didier Mutter, MD
- Strasbourg, CHU, Hôpital de Hautepierre : H Mercoli MD, A Klipfel MD, EH Triki MD, B Romain MD, S Dragomir MD, N Chilintseva MD, JC Olliern MD, Serge Rohr MD
- Suresnes, Hôpital Foch, Suresnes, France : Alexandre Rault MD
- Toulouse, Hôpital Purpan, France : Charles Henri Julio MD, Mael Chalret du Rieu MD, Nicolas Carrere MD PhD, Bernard Pradère MD
- Tours, CHU, France : Perrine Senellart MD, Baudoin Thébaud MD,
- Trieste, CHU, Italie : Nicolo De Manzini, MD
- Valence, CH, France: Christophe Henry MD
- Villejuif, CLCC, Institut Gustave-Roussy, France : Sylvie Bonvalot MD

AUTEUR : GENETY Maxime

Date de soutenance : 25/09/2020

Titre de la thèse : Doit-on remettre en question l'impact sur la survie de la localisation tumorale chez les patients atteints d'une GIST (tumeur stromale gastro intestinale) en situation curative : résultats d'une étude multicentrique européenne.

Thèse - Médecine - Lille 2020

DES Chirurgie générale, DESC de chirurgie viscérale et digestive

Mots-clés : tumeurs stromales gastro-intestinales ; survie sans rechute ; pronostic ; chirurgie générale

Résumé

Contexte : L'importance de la localisation des tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST) sur le risque de récurrence et donc l'indication d'un traitement adjuvant ont récemment été remis en question et reste à définir. L'objectif de l'étude est d'analyser l'impact de la localisation des GIST sur la survie sans récurrence (SSR).

Méthode : L'étude était issue d'une base multicentrique francophone et européenne incluant des patients atteints de GIST digestives opérés à visée curative entre 2001 et 2013 issus de l'enquête AFC. Nous avons analysé la survie sans récurrence à 5 ans puis la survie globale des différentes localisations par rapport à la localisation gastrique à l'aide d'un modèle de Cox univarié et multivarié.

Résultats : Au total, 1049 GIST ont été analysées dont 715 (68.2%) gastriques, 210 (20.1%) grêliques, 77 (7.3%) duodénales, 27 (2.6%) œsophagiennes et 19 (1.8%) colorectales. La SSR à 5 ans pour les GIST grêliques, duodénales et œsophagiennes était similaire à celle de l'estomac avec respectivement HR 0.97 ; 95% IC 0.62-1.50 ; p = 0.89, HR 1.38 ; 95% IC 0.71-2.65 ; p = 0.33, HR 1.43 ; 95 IC 0.55-3.67 ; p = 0.45 en analyse multivariée. Néanmoins, les GIST colorectales étaient significativement plus à risque que les GIST de l'estomac avec HR 4.0 ; 95% IC 1.56-10.2 ; p = 0.003 en analyse multivariée. D'autres facteurs de risque importants ont été mis en évidence en analyse multivariée telles que la rupture tumorale et la résection R1 avec respectivement HR 2.40 ; 95% IC 1.52-3.79 ; p = 0.0002, HR 2.02 ; 95% IC 1.12-3.65 ; p=0.001 en analyse multivariée.

Conclusion : Contrairement à ce qui est communément admis, la SSR des GIST du tractus digestif extra-gastriques, à l'exception des GIST colorectales n'était pas statistiquement différente des GIST gastriques. Ces résultats doivent amener à rediscuter l'importance de la localisation dans l'arbre décisionnel.

Composition du Jury :

Président : Professeur Guillaume PIESSEN

**Assesseurs : Professeur Nicolas PENEL,
Professeur Clarisse EVENO
Docteur Florence RENAUD,**

Directeur de thèse : Docteur Mathieu MESSAGER