

UNIVERSITÉ DE LILLE
FACULTÉ DE MÉDECINE HENRI WAREMBOURG

Année : 2021

THÈSE POUR LE DIPLOME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

**Impact pronostique des marges microscopiques positives (résection R1)
chez les patients atteints de GIST (tumeurs stromales gastro-intestinales) :
Résultats d'une étude multicentrique européenne.**

Présentée et soutenue publiquement le 24 juin 2021 à 18h

Au Pôle Recherche

Par Flore THIBAUT

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Guillaume PIESSEN

Assesseurs :

Madame le Professeur Clarisse EVENO

Madame le Docteur Florence RENAUD

Directeur de thèse :

Monsieur le Docteur Maxime WARLAUMONT

Avertissement

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

Liste des abréviations

ACOSOG: American College of Surgeons Oncology Group

AFC : Association Française de Chirurgie

AFIP : Armed Forces Institute of Pathology

AJCC: American Joint Committee on Cancer

BMI: Body Mass Index

ECOG : Eastern Cooperative Oncology Group

EORTC: European Organisation for Research and Treatment for Cancer

ESMO: European Society for Medical Oncology

GI: Gastro-intestinal

GIST: Gastro-intestinal stromal tumours

HPF: High Power Field

NCCN: National Comprehensive Cancer Network

NIH: National Institute of Health

OS: Overall Survival

PDGFR α : Platelet-Derived Growth Factor Receptor Alpha

PS : Physical Status

RFS: Recurrence-Free Survival

STS: Soft Tissue Sarcoma

Table des matières

Résumé	1
Introduction	2
Méthodes	6
Population	6
Definitions and exclusions	6
RFS and OS	10
Statistical analysis	10
Résultats	12
Clinical data	12
Surgical resection	16
Follow up and outcome: Recurrence Free Survival	16
Follow up and outcome : Overall Survival	18
Discussion	20
Survie sans récurrence	20
<i>POINTS FORTS DE L'ÉTUDE</i>	21
<i>Critères de sélection stricts</i>	21
<i>Définition précise de la résection R1</i>	22
<i>Utilisation des classifications pronostiques</i>	22
<i>Définition actualisée de la rupture tumorale</i>	23
<i>LIMITES DE L'ÉTUDE</i>	24
Survie globale	26
Conduite à tenir après une résection R1	27
Conclusion	29
Références	30
Annexes	33

Résumé

Contexte : Les facteurs pronostiques des GIST ont été souvent étudiés ces vingt dernières années, amenant à prouver l'influence de la taille tumorale, de l'index mitotique, de la localisation et plus récemment de la rupture tumorale sur la survie. L'impact pronostique des marges microscopiques atteintes (résection R1) reste controversé. L'objectif de cette étude est d'évaluer l'influence réelle de la résection sur le pronostic des GIST, dans une vaste étude multicentrique.

Méthodes : De 2001 à 2013, les données de 1413 patients opérés d'une GIST toutes localisations confondues, ont été collectées dans 61 centres européens. 1098 patients ont été analysés, excluant les patients métastatiques synchrones, les patients présentant des tumeurs malignes de manière concomitante, les résections R2 et les GIST en récurrence. La méthode de Kaplan Meier et le modèle de régression de Cox ont été utilisés pour analyser la survie sans récurrence à 5 ans et la survie globale.

Résultats : Sur 1098 patients, 38 (3%) ont eu des marges microscopiques atteintes. La survie à 5 ans était de 89.6%, avec un suivi médian de 32.5 mois [IQ : 12,5-60,8 mois]. En analyse univariée, la survie sans récurrence était significativement diminuée en cas de résection R1 [HR= 2,13 ; p=0,04], de tumeur classée haut risque selon les critères NIH modifiés [HR = 3,94, p=0,02], de laparotomie [HR=5,29 ; p<0,001], de traitement adjuvant [HR =2,24 ; p<0,001] et de complications per-opératoires [HR=2,82 ; p<0,001]. En analyse multivariée, seule la laparotomie était un facteur pronostique [HR=3,57 ; p=0,003]. Il n'y avait pas de différence significative de survie entre les deux groupes résection R0 et résection R1.

Conclusion : Cette étude montre que les marges microscopiques atteintes n'influencent pas la survie sans récurrence des GIST, réaffirmant que la résection R1 n'est donc pas une indication de traitement post opératoire par Imatinib ou de reprise chirurgicale.

Introduction

Les tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST) représentent les tumeurs mésenchymateuses les plus fréquentes du tractus digestif, avec une incidence annuelle de 14-20 cas pour 1 million. (1)

Les GIST surviennent typiquement chez l'adulte entre 60 et 65 ans, avec une prédominance masculine dans certaines études (1). Par ordre de fréquence, les GIST concernent principalement l'estomac (60%), l'intestin grêle (30%), puis le duodénum (4%), le rectum, (4%) le côlon et l'appendice (1-2%), et l'œsophage (1%). Plus rarement, les GIST peuvent se développer aux dépens du grand omentum, du mésentère ou du rétropéritoine, et ainsi ne pas être dérivées du tractus digestif (e-GIST ou extra-GIST) (2,3,4)

Les GIST sont des tumeurs cliniquement hétérogènes, allant de la découverte fortuite à la perforation d'organe creux, l'occlusion, l'hémorragie ou à l'apparition de métastases synchrones (principalement hépatiques ou péritonéales) mais elles sont également hétérogènes sur le plan de la biologie moléculaire : leur comportement cellulaire est difficile à prédire, oscillant de la tumeur bénigne à la tumeur maligne très invasive. (5,6)

Le terme de GIST, utilisé pour la première fois par Mazur et Clark en 1983, incluait un groupe hétérogène de tumeurs non épithéliales, composé de tumeurs mésenchymateuses à cellules fusiformes et/ou épithélioïdes du tractus digestif, présentant une immunoréactivité au récepteur KIT (7,8). Ces tumeurs dérivent des cellules interstitielles de Cajal ou de leurs cellules souches, qui sont des intermédiaires entre les cellules musculaires lisses régulant le péristaltisme digestif et le système nerveux autonome (3).

Les cellules de Cajal expriment à leur surface les récepteurs tyrosine kinase KIT et PDGFR α (Platelet-Derived Growth Factor Receptor Alpha). La survenue de mutations activatrices des gènes codant pour ces récepteurs entraîne une prolifération cellulaire et jouent donc un rôle oncogénique dans 85 à 90% des GIST (3,9) La découverte de ce processus physiopathologique a permis le développement de l'Imatinib Mesylate (Gleevec ®) comme traitement des GIST, celui-ci inhibant les récepteurs tyrosine kinase KIT. Cette molécule est le premier traitement efficace apparu contre les GIST malignes, et représente aujourd'hui le traitement de première intention des GIST métastatiques, tandis que la chirurgie reste le gold standard pour le traitement des GIST localisées résécables. (7,10)

Par ailleurs, les GIST sont fréquentes chez les jeunes femmes atteintes de neurofibromatose de type I (NF1) : A la différence des GIST sporadiques, celles-ci sont généralement multiples, ne présentent pas de mutations KIT ou PDGFR α , surviennent dans le duodénum ou l'intestin grêle, et sont associées à un meilleur pronostic en raison de leur petite taille et de leur faible index mitotique (11).

La chirurgie est le traitement de première intention des GIST non métastatiques, toutes localisations confondues. L'anatomopathologie de la pièce opératoire permet alors de classer la lésion selon diverses classifications histo-pronostiques, dont la classification NIH modifiée de Joensuu, utilisant la taille, la localisation, l'index mitotique et la présence d'une rupture tumorale.

Pour une partie des patients présentant une petite tumeur gastrique (<2cm) sans arguments de malignité (ulcération, nécrose, saignement, ou critères écho-endoscopiques de haut risque tels qu'une hétéro-échogénicité ou des contours irréguliers), une surveillance endoscopique tous les 6 à 12 mois est possible (12,13). Les GIST grêliques et rectales requièrent une exérèse dans tous les cas en raison de leur potentielle agressivité (14). Selon les Clinical Practice Guidelines in Oncology rédigées par Demetri et al., il doit être discuté chez les patients présentant une GIST résécable avec un risque de progression significatif, d'entamer un

traitement préopératoire par Imatinib jusqu'à atteindre la réponse maximale possible, définie par l'absence de régression tumorale entre deux tomodensitométries successives, ce qui peut conduire jusqu'à 12 mois de traitement pré-opératoire (12).

La chirurgie à marges microscopiques négatives (résection R0) est en grande majorité l'objectif de toute chirurgie curative carcinologique. Les premières recommandations du National Comprehensive Cancer Network (NCCN) de 2004 ont énoncé le principe de résection macroscopique des GIST. Dans la révision de ces recommandations en 2007, le NCCN a redéfini l'objectif chirurgical à une résection à marges microscopiquement négatives (15,16), comme l'European Society for Medical Oncology (ESMO) en 2012. La résection R0 a finalement été écartée des éditions suivantes, après la publication de la seule série prospective concernant l'impact du type de résection, écrite par Mac Carter et al. (ACOSOG Z9000), qui ne montrait pas de différence significative en termes de survie sans récurrence (RFS) entre les patients réséqués R0 et R1, avec ou sans traitement adjuvant. (17) Une étude post hoc récente issue de la cohorte randomisée de l'European Organisation for Research and Treatment for Cancer (EORTC) (18) évaluant l'effet du traitement adjuvant a obtenu les mêmes résultats après exclusion des patients présentant une rupture tumorale.

Dans les cas des sarcomes des tissus mous (STS) qui ont des similarités histologiques avec les GIST, les marges microscopiques atteintes sont un facteur pronostique de récurrence locale (19,20). Néanmoins, les possibilités de comparaison entre ces deux entités sont limitées du fait de l'utilisation de la radiothérapie en traitement adjuvant dans les STS, mais également car la classification de résection R des GIST s'applique uniquement à la surface de transection, alors que celle des STS s'applique à toute la surface de dissection. (21)

Actuellement, la résection R0 reste un objectif, mais quand celle-ci implique des séquelles fonctionnelles majeures, et que le traitement préopératoire est inefficace, il peut être décidé en

accord avec le patient de tolérer des marges microscopiques positives (22), en particulier pour les lésions à bas risque. Le curage ganglionnaire n'est habituellement pas nécessaire compte tenu de la faible incidence des métastases ganglionnaires (12).

L'effet d'une résection à marges microscopiques négatives reste controversé, car la littérature est généralement composée d'études rétrospectives avec un faible nombre de patients très hétérogènes. Par conséquent, l'étude a pour objectif d'évaluer la réelle valeur pronostique d'une résection R1 car elle est à notre connaissance l'une des plus grandes séries de GIST toutes localisations, et qu'elle prend en compte les classifications histo-pronostiques ainsi que la rupture tumorale selon sa définition récente par l'Oslo Sarcoma Group (OSG) dans l'analyse de la survie.

Méthodes

Population

Over a 12-year period between 2001 to 2013, 1413 patients who underwent surgery in 61 French-speaking European centres (members of AFC, Association Française de Chirurgie) for a local or metastatic GIST were identified. Clinical and pathological data from these consecutive adult patients were collected retrospectively through a dedicated Website (<http://www.chirurgie-viscerale.org>). Follow up information was collected by review of hospital patient files.

We retrieved parameters related to demographic data, general condition, symptoms and treatment, dates and modalities of diagnosis, neoadjuvant and adjuvant therapy, localization, surgical procedure including urgent surgery in some cases, and anatomopathological characteristics as microscopic margin status, size, mitotic activity [number of mitoses per 50 high power field (HPF) x400] and risk group, postoperative morbidity and mortality rates with Dindo-Clavien score, local and metastatic recurrences, disease-free and overall survival (OS), and death. We collected the data through standardized forms, from clinical records in all patients. When missing, we obtained additional data from e-mail exchanges or phone calls with the referral centre.

Definitions and exclusions

Patients were eligible for inclusion if they received surgery with complete macroscopic resection (by laparotomy or laparoscopy) including enucleation, with or without neoadjuvant or adjuvant therapy. All location and all size of tumours were included.

Patients who presented with synchronous metastatic diseases, concurrent malignancies, R2 resection during surgery or GIST recurrence were excluded from the study, and patients who

received endoscopic resection were also excluded. Micro-GIST are small GIST with a maximal diameter of 10 mm and turned out to be common in the general population. Indeed, they occur in around 30 % of the middle-aged and elderly general population (23), especially in the proximal stomach. Micro-GIST have almost no malignancy potential and are usually found incidentally in resection specimens for gastroesophageal malignancies. We made the choice to include microscopic or minimal GIST (micro-GIST) in this study as Joensuu et al. (23) to maintain an unselected cohort. However, we excluded any patient with concurrent malignancies.

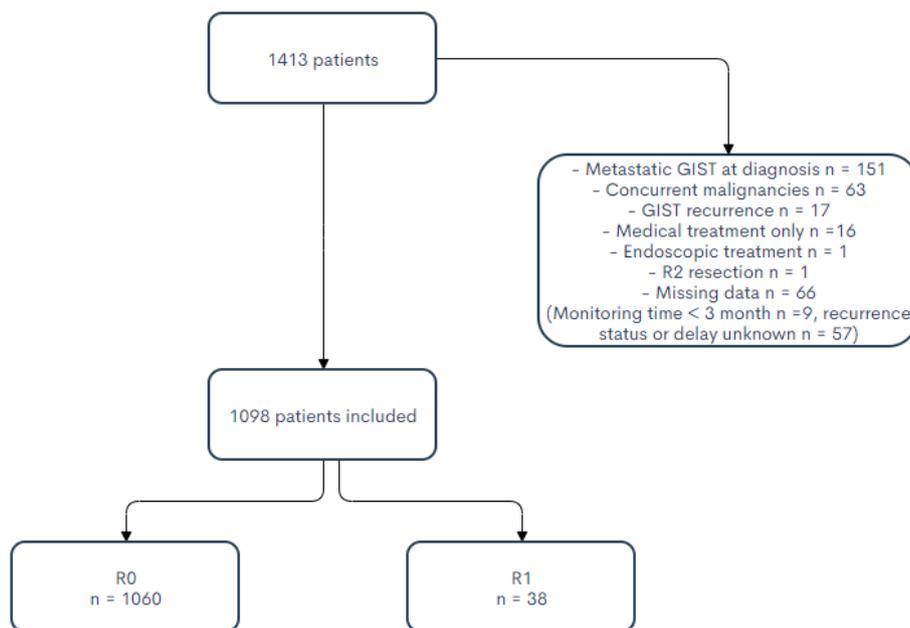


Figure 1: Flow chart of the study

According to the modified National Institute of Health (NIH) classification, patients were classified into risk categories.

This classification results from years of research on prognostic factors in GIST and include size, mitotic index, (per 50 HPF) primary tumour site, and rupture.

Risk category	Tumour size (cm)	Mitotic Index (per 50 HPF)	Primary tumour site
Very low	< 2,0	< or = 5	Any
Low	2,1 - 5,0	< or = 5	Any
Intermediate	2,1 - 5,0	>5	Gastric
	<5,0	6 - 10	Any
High	5,1 -10,0	< or = 5	Gastric
	Any	Any	Tumour rupture
	Any	>10	Any
	>10cm	Any	Any
	>5,0	> 5	Any
	2,1 - 5,0	> 5	Non-gastric
	5,1 - 10,0	< or = 5	Non-gastric

Table 1: Modified NIH classification of recurrence risk in GIST (14)

Recurrence rate is estimated respectively at 0-2% in very low risk, <10% at low risk, 10-30% at intermediate risk, and more than 30% in high-risk GIST. Patients were classified in two categories of surgery: open surgery and laparoscopic surgery. We included conversions in the open surgery group.

According to the current R classification which is a part of the TNM system (AJCC staging system) (24, 25), presence of residual tumour after treatment were coded in our study from histopathological results as follows:

- Rx: The presence of residual tumour cannot be assessed.
- R0: No detectable residual tumour /negative margins, detected by histologic examination.
- R1: Microscopic residual tumour/uncertain or positive margins
- R2: Macroscopic residual tumour, detected either clinically or by histologic examination

This classification applies to the dissection surfaces of the tumour. Tumour relation to the peritoneum and tumour rupture is without implication for R status (26) so we analysed separately R1 resection and tumour rupture and excluded R2 resection.

In 2016, the Oslo Sarcoma Group proposed a clear-cut definition to code tumour rupture, based on a small intestine GIST population, and applied it to gastric GIST in 2018 (17,27). This definition has been approved by new NCCN Guidelines in October 2020, but it has not been applied on all sites yet (24).

In the two Hølmebakk’s studies, “a major defect of tumour integrity remained an independent risk factor in multivariable analysis, together with mitotic index, tumour size and age”. A minor defect did not influence prognosis (17,28). According to this definition, we defined rupture as the existence of a major defect. Existence of a minor defect did not influence rupture status.

- Major defects, which identify patients at particularly high risk of recurrence, included: Tumour fracture, tumour spillage, blood-tinged ascites, bowel perforation at tumour site, microscopic tumour infiltration into adjacent organ even if resected in bloc, piecemeal resection, and surgical biopsy. (Figure 2) (27) It should be noted that the peritoneum is without relevance to R status, so a GIST with negative gastrointestinal margins even removed with piecemeal resection, is still an R0 resection. (17, 28, 29)

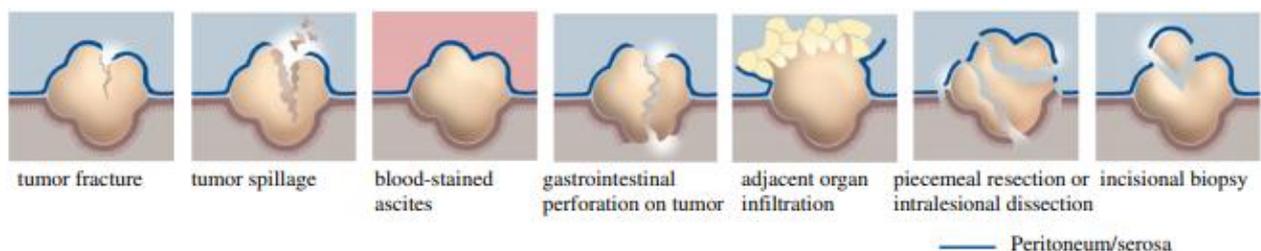


Figure 2: Major defect according to Oslo Sarcoma Group’s definition (29)

- Minor defects included: Iatrogenic peritoneal laceration, peritoneal tumour penetration, microscopic involved intestinal resection margins (R1) (28).

Core needle biopsy was not included in the first definition of tumour rupture of the Oslo Sarcoma Group but has been proposed by Boye and colleagues as a minor defect (30) and confirmed in the gastric GIST population. (Figure 3)

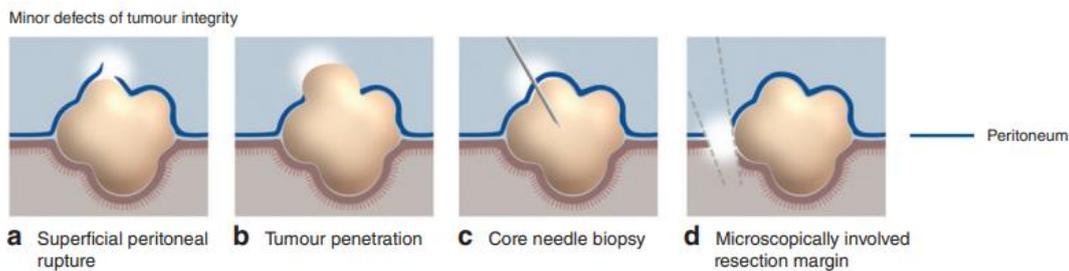


Figure 3: Minor defect according to Oslo Sarcoma Group's definition (30)

RFS and OS

Studied clinical and pathological parameters were analysed as possible prognostic factors for RFS and OS. Recurrences were categorized as local recurrence, lymph node recurrence, or distant recurrence.

RFS was calculated from the date of primary tumour surgery to the first evidence of recurrence (either local or distant) censoring patients at 5 years of follow-up.

OS was calculated from the date of primary tumour surgery until patient death related or not to the disease. Patients alive after 5 years were censored.

Statistical analysis

Qualitative variables were compared by Chi2 tests and Fischer tests when necessary.

Quantitative variables were compared by Student's t-tests. Survival data were collected at 5 years

or 1826 days. In the calculation of the recurrence rates, the number of GIST patients who relapsed within 5 years was divided by the total number of GIST patients and expressed as a percentage and then compared by proportion tests. Survival was analysed using the Kaplan-Meier method and (when valid) the log-rank test.

Cox regression models were built to assess the relationship between post-surgery recurrence and the studied variables. Variables significantly associated with univariate analyses were then included in a multivariate regression model. The validity conditions of all these models were checked.

All statistical analyses were performed with R software (version 3.5), and the threshold for statistical significance was set to 5% (31).

Résultats

Clinical data

Table 2: Demographic, clinical and pathological characteristics of patients and tumours – extended version in the appendix.

	N	%
Follow-up time (days) Med [Q1; Q3]	976	[374;1826]
Age (years) m ± sd	63,29	(13)
Sex		
Men	595	(54%)
Women	503	(46%)
Tumour site		
Esophagus	29	(3%)
Stomach	722	(66%)
Duodenum	84	(8%)
Small bowel	217	(20%)
Colon	7	(1%)
Rectum	31	(3%)
Other	8	(1%)
Tumour size (cm)		
≤2	92	(8%)
]2;5]	464	(42%)
]5;10]	360	(33%)
≥10	165	(15%)
NA	17	(2%)
Type of resection		
R0	1060	(97%)
R1	38	(3%)
Neoadjuvant therapy		
No	1043	(95%)
Yes	55	(5%)
Adjuvant therapy		
No	861	(78%)
Yes	226	(21%)
NA	11	(<1%)
NIH modified score (Joensuu)		
Very low risk	70	(6%)
Low risk	342	(31%)
Intermediate risk	213	(19%)
High risk	473	(43%)
Tumour rupture		
No	980	(89%)
Yes	118	(11%)
Laparotomy		
No	273	(25%)
Yes	810	(74%)
NA	15	(1%)
Intraoperative complications		
No	1013	(92%)
Yes	83	(8%)
NA	2	(0%)

Recurrence at 5 years	No	984	(90%)
	Yes	114	(10%)
Local recurrence	No	1038	95%
	Yes	52	5%
	NA	8	(<1%)
Lymph Node recurrence	No	1080	98
	Yes	11	1
	NA	7	1
Distant recurrence	No	1005	92
	Yes	90	8
	NA	3	<1%

NA : Non available. **NIH** : National Institute of Health

After exclusions, 1098 patients were included in this study. 595 (54%) men and 503 (46%) women were included, with a mean age of 63 years. At presentation, patients were mostly in a good general condition with 80% of patients with an ECOG performance status from 0 to 1 and 81% with an Physical Status score (PS) from 1 to 2. However, 40% of patients were underweight, with a Body Mass Index (BMI) < 18.5. By site, the tumours were located as follows: stomach (66%), small bowel (20%), duodenum (8%), oesophagus (3%), rectum (3%), colon (1%), and other localizations (1%). 55 (5%) patients received a neoadjuvant therapy (Imatinib), and 21% patients received an adjuvant therapy (Imatinib, or Sunitinib).

According to size, site, mitotic index and tumour rupture, Joensuu score (modified NIH classification) has been calculated for all patients included, in order to estimate risk of recurrence. According to this classification, 6% were classified as very low risk, 31% as low risk, 19% as intermediate risk, and 43% as high risk. Intraoperative complications occurred in 8% of the cases. Surgical complications occurred in 10% of patients, and medical complications occurred in 11% of patients. Tumour rupture was diagnosed in 118 patients (11%) and 810 (74%) patients underwent laparotomy. Recurrence at 5 years occurred in 114 patients (10%).

Only patients with surgically resected tumours were considered for analysis. Surgical resection was macroscopically complete (R0) in 1060 (97%) and incomplete (R1) in 38 tumours (3%).

The median follow-up time of patients was 32.5 months [IQ : 12.5-60.8 months].

We observed no difference between patient cohorts in age, sex, BMI, neoadjuvant or adjuvant therapy, intraoperative complications, Joensuu score and tumour rupture. We observed a significantly higher proportion of patients who underwent laparotomy or postoperative surgical complications in R1 resection group, which is consistent with tumour size which tend to be higher in R1 resection group.

Table 3: Characteristics of patients and tumours by surgical resection

		R0		R1		P-value
		1060	(97%)	38	(3%)	
Follow-up time (days) m ± et		1013,76	(673)	1003,61	(699)	0,927
Age (years) m ± et		63,19	(13)	66,29	(13)	0,144
Sex						
	Men	577	(54%)	18	(47%)	0,390
	Women	483	(46%)	20	(53%)	
BMI						
	Underweight	422	(44%)	17	(52%)	0,626
	Normal Weight	36	(4%)	2	(6%)	
	Overweight	364	(38%)	11	(33%)	
	Obesity	142	(15%)	3	(9%)	
PS score						
	1	372	(36%)	9	(24%)	-
	2	483	(46%)	19	(50%)	
	3	174	(17%)	10	(26%)	
	4	11	(1%)	0	(0%)	
PF Status						
	0	556	(55%)	11	(30%)	0,002
	1	289	(29%)	15	(41%)	
	2	116	(12%)	5	(14%)	
	3	33	(3%)	5	(14%)	
	4	11	(1%)	1	(3%)	
Tumour site						
	Esophagus	27	(3%)	2	(5%)	-
	Stomach	700	(66%)	22	(58%)	
	Duodenum	80	(8%)	4	(11%)	
	Small intestine	209	(20%)	8	(21%)	
	Colon	7	(1%)	0	(0%)	
	Rectum	30	(3%)	1	(3%)	
	Other	7	(1%)	1	(3%)	
Tumour size (cm)						
	≤2	88	(8%)	4	(11%)	0,001
]2;5]	452	(43%)	12	(32%)	
]5;10]	353	(34%)	7	(19%)	

Neoadjuvant therapy	≥10	151	(14%)	14	(38%)	
	No	1007	(95%)	36	(95%)	1,000
	Yes	53	(5%)	2	(5%)	
Adjuvant therapy	No	835	(80%)	26	(68%)	0,095
	Yes	214	(20%)	12	(32%)	
Joensuu score	Very low risk	66	(6%)	4	(11%)	
	Low risk	333	(31%)	9	(24%)	0,335
	Intermediate risk	208	(20%)	5	(13%)	
	High risk	453	(43%)	20	(53%)	
Tumour rupture	No	945	(89%)	35	(92%)	0,756
	Yes	115	(11%)	3	(8%)	
Laparotomy	No	270	(26%)	3	(8%)	0,025
	Yes	776	(74%)	34	(92%)	
Intraoperative complications	No	980	(93%)	33	(87%)	0,190
	Yes	78	(7%)	5	(13%)	
Postoperative complications	No	855	(82%)	22	(63%)	<0,001
	Yes	190	(18%)	13	(37%)	
Surgical complications	No	941	(90%)	30	(86%)	0,006
	Yes	104	(10%)	5	(14%)	
Recurrence (5 years)	No	954	(90%)	30	(79%)	0,028
	Yes	106	(10%)	8	(21%)	
Local recurrence	No	1008	(96%)	30	(79%)	<0,001
	Yes	44	(4%)	8	(21%)	
Lymph node recurrence	No	1043	(99%)	37	(97%)	0,324
	Yes	10	(1%)	1	(3%)	
Distant recurrence	No	974	(92%)	31	(82%)	0,020
	Yes	83	(8%)	7	(18%)	
Death all causes	No	996	(95%)	30	(81%)	<0,001
	Yes	53	(5%)	7	(19%)	

BMI: Body Mass Index, PS: Physical status score (ASA), PF score : Performance Status (OMS)

Surgical resection

The percentage of recurrence at 5 years was significantly higher in R1 tumours (21%) than in R0 tumours (10%). Local recurrence (21%) and distant recurrence (18%) were significantly higher in R1 resection group (21%). The percentage of death all causes was significantly higher in R1 tumours (19%) than in R0 tumours (5%).

Follow up and outcome: Recurrence Free Survival

The 5-year RFS was 89.6%, with a median follow-up time of 32.5 months [IQ : 12.5-60.8 months]. The 5-year RFS was respectively 90% for R0 resection group, and 79% for R1 resection group.

Table 4: Recurrence Free Survival from univariate analysis – Hazard Ratio estimated with 95% confidence intervals and P-value from the cox proportional Hazard models.

		HR	CI95%	p
Surgical Resection	R1 VS R0	2,13	[1,04 ;4,38]	0,04
Age		1	[0,99 ;1,02]	0,615
Sex	W VS M	0,75	[0,51 ;1,09]	0,13
Joensuu Score	Low risk VS Very low risk	0,53	[0,14 ;1,99]	0,35
	Intermediate risk VS Very low risk	1	[0,28 ;3,64]	0,9972
	High Risk VS Very low risk	3,94	[1,25 ;12,46]	0,02
Laparotomy	Yes VS No	5,29	[2,23 ;12,03]	<0,001
Intraoperative complications	Yes VS No	2,82	[1,74 ;4,57]	<0,001
Rupture	Yes VS No	1,22	[0,69 ;2,13]	0,5
Adjuvant therapy	Yes VS No	2,24	[1,54 ;3,27]	<0,001

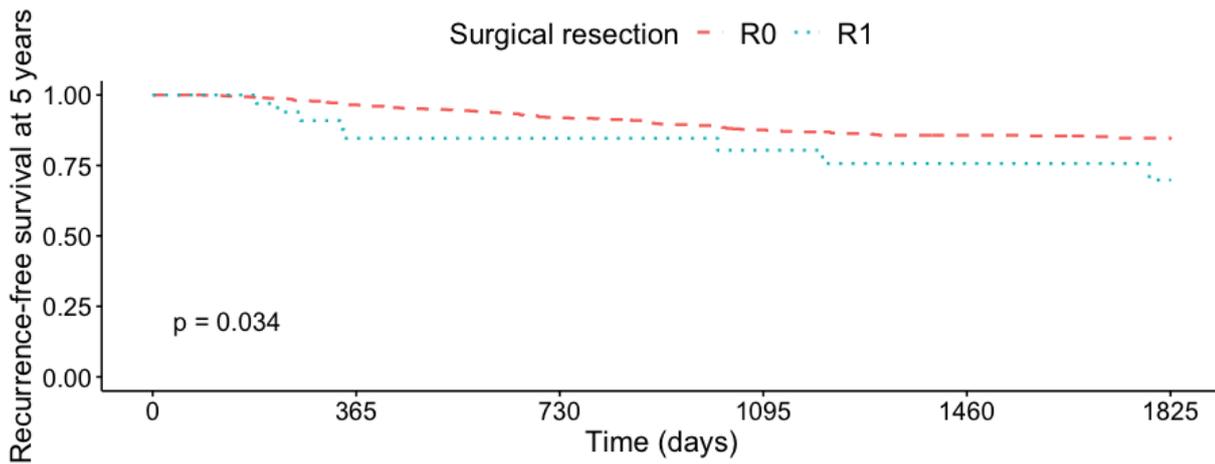


Figure 4: Recurrence-Free Survival from univariate analysis – Kaplan Meier analysis with log rank test

In our univariable analysis of prognostic variables, RFS was significantly lower in case of R1 resection [HR= 2.13; p=0.04]. RFS was also significantly lower in case of adjuvant therapy [HR=2.24; p <0.001], high risk score according to modified NIH classification [HR=3.94; p=0.02], laparotomy [HR=5.29; p<0.001] and intraoperative complications [HR=2.82; p<0.001].

Table 5: Recurrence-free Survival from multivariate analysis - Hazard Ratio estimated with 95% confidence intervals and P-value from the cox proportional Hazard models.

		HR	CI95%	p
Surgical Resection	R1 VS R0	1,61	[0,77; 3,34]	0,20
Age		1,01	[0,99 ;1,02]	0,28
Sex	W VS M	0,77	[0,52 ;1,14]	0,19
Joensuu Score	Low risk VS very low risk	0,52	[0,14 ;1,96]	0,33
	Intermediate risk VS very low risk	0,87	[0,23 ;3,21]	0,83
	High risk VS very low risk	3,02	[0,94 ;9,69]	0,06
Laparotomy	Yes VS No	3,57	[1,56 ;8,20]	0,003
Intraoperative complications	Yes VS No	1,64	[0,98 ;2,75]	0,06
Adjuvant therapy	Yes VS No	1,14	[0,75 ;1,71]	0,55

Only laparotomy [HR=3.57; p=0.003] remained significant in multivariable analysis on recurrence-free survival. R1 resection did not remain significant in multivariable analysis. It was not possible to include rupture as an adjustment variable in the multivariate analysis, because it is already included in the modified NIH score.

Follow up and outcome : Overall Survival

The 5-year overall survival was 94.4%. The 5-year overall survival was respectively 95% for R0 resection group, and 81% for R1 resection group. In our univariable analysis, age (HR=1.06, p<0.001), sex (HR=0.51, p=0.002), R1 resection (HR=3.13, p<0.001), laparotomy (HR=1.83, p=0.04) and intraoperative complications (HR=3.21; p<0.001) had an independent effect on prognosis. These variables remained significant in multivariate analysis, except laparotomy.

Although NIH modified classification and adjuvant therapy were not significant at univariate analysis, we choose to adjust our model on these potential confounding variables.

Table 6: Overall Survival from univariate analysis – Hazard Ratio estimated with 95% confidence intervals and P-value from the cox proportional Hazard models.

		HR	CI95%	p
Surgical Resection	R1 VS R0	3,13	[1,57 ;6,22]	0,001
Age		1,06	[1,04 ;1,08]	<0,001
Sex	W VS M	0,51	[0,33 ;0,79]	0,002
Joensuu Score	Low risk VS Very low risk	0,85	[0,24 ;2,99]	0,80
	Intermediate risk VS Very low risk	1,26	[0,36 ;4,43]	0,72
	High Risk VS Very low risk	2,73	[0,86 ;8,7]	0,09
Laparotomy	Yes vs No	1,83	[1,02 ;3,29]	0,04
Intraoperative complications	Yes vs No	3,21	[1,92 ;5,37]	<0,001
Adjuvant therapy	Yes VS No	0,96	[0,60 ;1,55]	0,88

Table 7: Overall Survival from multivariate analysis – Hazard Ratio estimated with 95% confidence intervals and P-value from the cox proportional Hazard models.

		HR	CI95%	p
Surgical Resection	R1 VS R0	2,07	[1,01 ;4,23]	0,046
Age		1,07	[1,05 ;1,09]	<0,001
Sex	W VS M	0,50	[0,32 ;0,78]	0,002
Joensuu score	Low risk VS Very low risk	0,62	[0,17 ;2,19]	0,45
	Intermediate risk VS Very low risk	0,97	[0,27 ;3,41]	0,96
	High Risk VS Very low risk	1,85	[0,57 ;6,00]	0,31
Laparotomy	Yes VS No	1,17	[0,64 ;2,14]	0,61
Intraoperative complications	Yes VS No	1,90	[1,09 ;3,31]	0,02
Adjuvant therapy	Yes VS No	0,73	[0,44 ;1,23]	0,23

Discussion

Survie sans récurrence

Dans notre analyse univariée concernant la survie sans récurrence, celle-ci était significativement diminuée en cas de résection R1, mais ce résultat n'est pas resté significatif en analyse multivariée.

Le taux de résection R1 était de 3% (n=38) ce qui le place dans la moyenne basse de la littérature, qui retrouve un taux de 3,5 à 33,3% selon la méta-analyse publiée par Zhi et al. (32), et un taux de 1,7% à 27% selon la méta-analyse plus récente de Kong et al. (33) avec un taux moyen de 10.9%. Ce faible taux peut s'expliquer par nos critères de sélection et notre choix de conserver les tumeurs à bas risque dans l'analyse, contrairement à d'autres auteurs (21).

Actuellement, l'exérèse chirurgicale R0 est le traitement recommandé dans les GIST résécables non métastatiques. Néanmoins, quand la résection R0 implique des séquelles fonctionnelles majeures, et que le traitement préopératoire n'est pas efficace, il peut être décidé en accord avec le patient de tolérer une résection R1 (25) en particulier pour les lésions à bas risque selon la classification NIH modifiée.

L'effet d'une résection R1 sur le pronostic reste controversé car de nombreux auteurs ont reporté un effet négatif sur la survie sans récurrence ou globale (5, 32, 34, 35, 36) tandis que d'autres n'ont retrouvé aucune modification significative (17, 37, 38, 39, 40, 41, 42).

Dans notre analyse multivariée de la survie sans récurrence, la chirurgie par laparotomie incluant les conversions était la seule variable restant significative après ajustement sur les autres facteurs pronostiques connus ou supposés (HR = 3.57, p = 0.003).

On pourrait penser que les conversions sont souvent causées par des complications peropératoires comme les hémorragies ou la fragmentation tumorale, qui pourraient avoir un impact sur la récurrence. C'est pourquoi l'analyse a été ajustée sur ce critère.

Par ailleurs, les GIST de grande taille (10 cm et plus) impliquent le plus souvent une chirurgie par laparotomie ou une exérèse coelio-assistée au minimum, et la taille est un facteur pronostique indépendant faisant partie de score de Joensuu. Par ailleurs, les recommandations (24, 43) indiquent actuellement la coelioscopie dans les GIST de moins de 5 cm.

Ensuite, toutes les localisations de GIST ont été incluses dans cette étude. En dehors de l'estomac et de l'intestin grêle, la coelioscopie est encore aujourd'hui peu répandue dans les autres localisations, ce qui restreint les indications de la coelioscopie aux tumeurs gastriques et grêliques, qui sont généralement de meilleur pronostic.

La taille et la localisation ont également été utilisées comme critères d'ajustement dans l'analyse, du fait de leur participation au score de Joensuu, et la laparotomie est restée une procédure associée à une diminution de la survie sans récurrence.

Ainsi, nous avons montré que l'exérèse chirurgicale par laparotomie avait un impact sur la survie sans récurrence, tandis que la résection R1 n'a pas montré d'impact sur le pronostic.

Points forts de l'étude

Critères de sélection stricts

Les études publiées sur le sujet sont quasi exclusivement rétrospectives et incluent généralement un faible nombre de patients, particulièrement dans les groupes "résection R1" (36), avec un risque d'hétérogénéité des tumeurs (44). Nous avons donc appliqué des critères de sélection stricts, et avons exclu les tumeurs métastatiques au diagnostic, les GIST en récurrence,

et les patients présentant des cancers synchrones, ce qui est fréquent étant donné le nombre de GIST découvertes de manière fortuite sur pièce opératoire de résection pour cancer.

Définition précise de la résection R1

Deuxièmement, malgré l'importance d'une analyse précise de la pièce opératoire pour déterminer l'impact d'une résection à marges microscopiques atteintes, il existe une grande variabilité dans la façon dont les marges sont reportées. Certaines anciennes études n'analysent que la résection macroscopiquement complète ("complete gross resection") qui ne fait pas la différence entre les résections R0 et R1 (5,37) alors que d'autres se sont concentrés plus récemment sur les marges microscopiques (21, 41, 42) en utilisant la classification de référence dérivée de la classification TNM, également utilisée dans notre analyse.

Utilisation des classifications pronostiques

Les études concernant l'impact de la résection R1 incluent logiquement un nombre significatif de tumeurs de grande taille et de haut risque, pour lesquelles même une résection microscopiquement complète ne semble pas éviter la récurrence locale. (38)

Les GIST sont toutes considérées comme des tumeurs ayant un potentiel de malignité, et ce potentiel est actuellement estimé par les classifications pronostiques, qui ne sont quasiment pas utilisées dans les études évaluant la résection R1. Dans ce cadre, nous avons donc établi une stratification du risque pour chaque tumeur, et avons utilisé les critères modifiés du NIH proposés sous forme de score par Joensuu et al., plutôt que d'autres options telles que la classification de l'Armed Forces Institute of Pathology (AFIP) ou la classification TNM. En effet, le score de Joensuu peut s'appliquer à toutes les localisations tumorales et il identifie un groupe à haut risque dans lequel les patients sont des candidats idéaux à un traitement adjuvant (10), permettant une application des résultats à la pratique clinique. La classification AFIP n'utilise qu'un seul seuil d'index mitotique tandis que le score de Joensuu en a fixé deux (5 et 10 pour 50

HPF) (10). Enfin, le stade T de la classification TNM des GIST ne prend en compte que la taille et pas l'infiltration péritonéale contrairement à celle des carcinomes du tractus digestif. Par ailleurs, le score de Joensuu a selon Hølmekjakk et al., la meilleure sensibilité pour prédire la récurrence, considérant la taille, l'index mitotique, la localisation et plus récemment la rupture tumorale (28).

Définition actualisée de la rupture tumorale

Les GIST sont des tumeurs hypervascularisées et fragiles, qui ont tendance à se rompre dans la cavité péritonéale, spontanément ou à la manipulation lors d'un geste chirurgical, particulièrement dans les procédures coelioscopiques (10,45), induisant une augmentation du risque d'implantation tumorale en intra-abdominal (46). De plus, il a été montré récemment que la rupture tumorale a un impact majeur sur la survenue d'une récurrence ; cette hypothèse a été introduite par Rutkowski et al. en 2007, ajoutée par Joensuu et al. dans les critères NIH modifiés en 2008, puis confirmée dans la mise à jour des recommandations de l'ESMO en 2012. (5,10, 25, 46).

En pratique, sans définition exacte, la rupture tumorale était une expression assez vague fondée sur le jugement de l'opérateur. Ceci a conduit à des définitions inconstantes de la rupture tumorale dans les différentes études sur le sujet, celles-ci incluant parfois des résections R1. (21,28). Par conséquent, l'incidence de la rupture tumorale dans ces séries de GIST varie largement, de 1,4 à 20,4%, avec une incidence moyenne de 10.8% (33).

Réciproquement, plusieurs études comme la série d'Ahlén et al. ont considéré les patients présentant une rupture tumorale comme systématiquement à marges microscopiques atteintes. (5, 20, 47).

Dans ce contexte, Hølmekjakk et al. ont instauré une nouvelle définition de la rupture tumorale, dans laquelle seuls les défauts majeurs de l'intégrité tumorale restent un facteur

pronostique significatif en analyse multivariée, aux côtés de l'index mitotique, de la taille tumorale et de l'âge du patient. (17,28)

Ainsi, l'impact pronostique de la résection R1 dans les GIST reste incertaine, car la rupture compense probablement l'éventuel effet des marges microscopiques atteintes dans les études pré-citées, du fait de l'utilisation de définitions imprécises ou de données manquantes sur la rupture (17, 29).

Récemment, Kong et al. ont publié une méta-analyse de 23 études concernant l'association entre la résection R1 et le pronostic oncologique. L'impossibilité de réaliser des essais randomisés contrôlés confère à cette méta-analyse le plus haut niveau de preuve pour l'établissement de recommandations (33). Leur analyse excluant les patients atteints de rupture tumorale a montré que la survie sans récurrence n'était pas significativement différente entre les groupes résection R0 et résection R1, ce qui concorde avec nos résultats. Néanmoins il est à noter que cette analyse a exclu plus de la moitié des patients, et d'autres facteurs confondants tels que la taille tumorale n'ont pas été pris en compte, contrairement à notre étude.

Limites de l'étude

Notre étude est une étude rétrospective observationnelle et certains facteurs confondants influençant l'impact de la résection R1 ont pu ne pas être pris en compte et affecter nos résultats, même s'il a été réalisé une analyse multivariée. Les paramètres pris en compte dans l'analyse ont également pu être renseignés de manière différente selon les centres.

Dans notre étude, la rupture tumorale n'est pas un facteur pronostique sur la survie sans récurrence en analyse univariée [HR =1,22, p = 0.5], ce qui est en contradiction avec la grande majorité de la littérature. La participation de la rupture tumorale au score de Joensuu nous a retiré la possibilité de l'analyser de manière isolée en analyse multivariée.

Comme énoncé précédemment, l'incertitude quant à l'impact pronostique de la rupture tumorale peut s'expliquer par un mauvais renseignement de ce critère au vu de sa définition variable avant 2018 (17). Pour appliquer la définition de l'Oslo Sarcoma Group (OSG), nous avons reclassé rétrospectivement le statut de rupture tumorale des patients, en fonction des données collectées. Initialement, 23 patients étaient considérés « rompus » en raison de l'existence d'une infiltration péritonéale, qui correspond en fait à un défaut mineur selon la définition de l'OSG. Ces patients ont donc été reclassés indemnes de rupture tumorale. Tous les autres critères étaient correctement renseignés et n'ont pas été modifiés. Nous avons répété l'analyse univariée en utilisant le statut originel des patients, réalisant une analyse de sensibilité. Cette analyse a mis en évidence une survie sans récurrence significativement plus courte en cas de rupture tumorale (HR = 2.55 [1.64.3.97] ; p <0.001) (données non présentées).

Cette différence statistique survenant après modification du statut de seulement 23 patients sur 1098 fait évoquer l'hypothèse d'un rôle sous-estimé de « la marge péritonéale ».

Celle-ci ne peut expliquer l'absence de significativité de la rupture tumorale dans notre étude mais apporte un élément de compréhension de la non-significativité d'une résection R1 ; En effet, De Matteo et Goh ont suggéré que « l'existence de marges microscopiques n'est probablement pas capitale dans les GIST, car même quand celles-ci sont saines, des cellules tumorales peuvent se disperser directement de la surface tumorale dans la cavité abdominale, occasionnant des métastases intra-péritonéales » (48). Or la classification R ne s'applique qu'à la surface de section de la tumeur et ne prend pas en compte cette « marge péritonéale ». Ainsi, une tumeur pourtant R0 peut avoir un pronostic péjoré du fait de cette dissémination non quantifiable. Ce concept pourrait se vérifier spécifiquement dans les volumineuses tumeurs exophytiques telles que les tumeurs grêliques, en contraste avec les tumeurs gastriques qui bombent plutôt dans la lumière gastrique et ont un meilleur pronostic (28).



*Figure 6: Resected specimen of a small intestine GIST
[F. THIBAUT]*

Survie globale

La survie globale en cas de résection R1 est significativement diminuée, en analyse univariée comme multivariée (HR=2.07, p=0.046). Le sexe, l'âge et les complications per opératoires sont également des facteurs de mauvais pronostique pour la survie globale. Ces résultats doivent toutefois être considérés avec précaution.

L'âge est logiquement corrélé à la survie globale, et le sexe masculin est connu comme à risque dans les GIST (37). Les décès non attribués aux GIST ont été inclus dans notre analyse de la survie globale, du fait du faible nombre d'évènements, ce qui constitue un biais potentiel de cette analyse de survie globale. Une analyse complémentaire de la survie spécifique a été réalisée en excluant les décès non liés aux GIST, celle-ci était non contributive en raison d'un manque de puissance statistique. En effet, seuls 7 patients du groupe résection R1 sont décédés.

Ce faible nombre d'évènements s'explique par les possibilités de traitement voire de guérison des GIST, qui ne constituent donc pas la cause principale de décès chez les patients atteints, et rendent complexe une analyse fiable de la survie globale.

Conduite à tenir après une résection R1

L'Imatinib Mesylate (Gleevec® Novartis Pharmaceuticals, Basel, Switzerland) qui est un inhibiteur sélectif des récepteurs tyrosine kinase KIT, PDGFR α , ABL et BCR-ABL, est le traitement de première intention des GIST non résécables ou métastatiques depuis 2000 (49), avec une réponse objective chez plus de 50% des patients (12).

Par ailleurs, l'essai randomisé contrôlé en double aveugle Z9001 de l'American College Of Surgeons Oncology Group (ACOSOG) a démontré qu'un traitement d'un an par Imatinib après résection chirurgicale complète pouvait augmenter significativement la survie sans récurrence chez les patients présentant une tumeur KIT + de plus de 3 cm (49). L'Imatinib pour une période de 3 ans est ensuite devenu le traitement de référence pour les patients opérés à haut risque de récurrence (I, A) (25), incluant les patients ayant une rupture tumorale.

Concernant les patients présentant des marges microscopiques atteintes, plusieurs études ont suggéré qu'un traitement post opératoire par Imatinib était inutile après une résection R1 chez les patients à risque intermédiaire (17) même si cette option peut être discutée selon les recommandations japonaises (43) et la méta-analyse de Zhi et al. (32)

La méta-analyse plus récente de Kong et al. (33) suggère que la résection R1 n'est pas une indication de traitement post opératoire, étant donné que la résection R1 n'a pas démontré d'impact négatif sur la survie en comparaison à une résection R0.

La résection R1 n'est également pas une indication de ré-excision selon les recommandations NCCN (24) réactualisées en 2020, mais restent une option pour les recommandations de l'ESMO, seulement si les fonctions de l'organe atteint peuvent être préservées.

Au total, les recommandations opposées concernant la stratégie thérapeutique après résection R1 sont le reflet des nombreux débats sur l'impact pronostique de celle-ci.

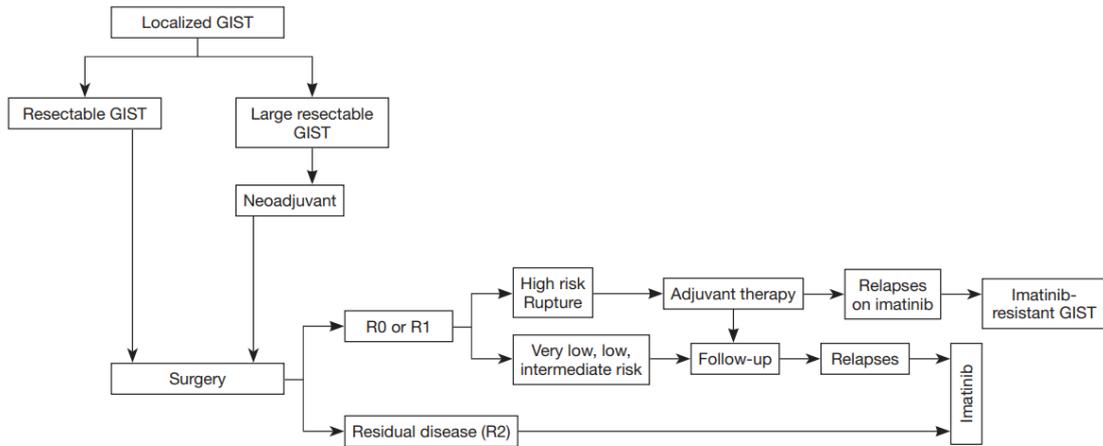


Figure 5: Treatment of localized GIST according to Japanese Guidelines (43)

Conclusion

Sur ces vingt dernières années, le comportement des GIST a pu être de mieux en mieux estimé par les classifications histo-pronostiques, notamment la classification du NIH modifiée, qui inclue la taille, la localisation, l'index mitotique et la rupture tumorale. Notre étude renforce les résultats de la littérature concernant l'absence d'influence de la résection R1 sur la survie sans récurrence, au travers d'une étude multicentrique de haut volume.

Ainsi, compte tenu de l'impossibilité de réaliser un essai randomisé sur le sujet, notre étude sous-tend que la résection R1 de manière isolée ne doit pas être un argument pour recourir à un traitement post opératoire par Imatinib ou à une ré-excision.

L'exérèse chirurgicale à marges microscopiques saines restant le Gold Standard de la prise en charge des GIST localisées, une chirurgie moins agressive tolérant des marges positives peut être considérée quand la résection R0 implique des conséquences fonctionnelles majeures malgré un traitement néoadjuvant bien conduit.

Enfin, nous soulignons l'importance de distinguer les marges microscopiques positives de la présence d'un défaut majeur selon la définition de la rupture tumorale de l'OSG, du fait de leur nette différence d'impact pronostique.

Références

1. Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal Stromal Tumors. *Gastroenterology Clinics of North America*. juin 2013;42(2):399-415.
2. Tran T, Davila JA, El-Serag HB. The Epidemiology of Malignant Gastrointestinal Stromal Tumors: An Analysis of 1,458 Cases from 1992 to 2000. *Am J Gastroenterology*. janv 2005;100(1):162-8.
3. Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal Stromal Tumors: Review on Morphology, Molecular Pathology, Prognosis, and Differential Diagnosis. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine*. 1 oct 2006;130(10):1466-78.
4. Miettinen M, Kopczynski J, Makhlof HR, Sarlomo-Rikala M, Gyorffy H, Burke A, et al. Gastrointestinal Stromal Tumors, Intramural Leiomyomas, and Leiomyosarcomas in the Duodenum: A Clinicopathologic, Immunohistochemical, and Molecular Genetic Study of 167 Cases. *The American Journal of Surgical Pathology*. mai 2003;27(5):625-41.
5. Rutkowski P, Nowecki ZI, Michej W, Dębiec-Rychter M, Woźniak A, Limon J, et al. Risk Criteria and Prognostic Factors for Predicting Recurrences After Resection of Primary Gastrointestinal Stromal Tumor. *Ann Surg Oncol*. 22 juin 2007;14(7):2018-27.
6. Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors: Pathology and prognosis at different sites. *Seminars in Diagnostic Pathology*. mai 2006;23(2):70-83.
7. Nilsson B, Bümming P, Meis-Kindblom JM, Odén A, Dortok A, Gustavsson B, et al. Gastrointestinal stromal tumors: The incidence, prevalence, clinical course, and prognostication in the preimatinib mesylate era: A population-based study in Western Sweden. *Cancer*. 15 févr 2005;103(4):821-9.
8. Mazur MT, Clark HB. Gastric stromal tumors Reappraisal of histogenesis: *The American Journal of Surgical Pathology*. sept 1983;7(6):507-20.
9. Andersson J, Bümming P, Meis-Kindblom JM, Sihto H, Nupponen N, Joensuu H, et al. Gastrointestinal Stromal Tumors With KIT Exon 11 Deletions Are Associated With Poor Prognosis. *Gastroenterology*. mai 2006;130(6):1573-81.
10. Rutkowski P, Bylina E, Wozniak A, Nowecki ZI, Osuch C, Matlok M, et al. Validation of the Joensuu risk criteria for primary resectable gastrointestinal stromal tumour – The impact of tumour rupture on patient outcomes. *European Journal of Surgical Oncology (EJSO)*. oct 2011;37(10):890-6.
11. Miettinen M, Fetsch JF, Sobin LH, Lasota J. Gastrointestinal Stromal Tumors in Patients With Neurofibromatosis 1: A Clinicopathologic and Molecular Genetic Study of 45 Cases. *The American Journal of Surgical Pathology*. janv 2006;30(1):90-6.
12. Demetri GD, von Mehren M, Antonescu CR, DeMatteo RP, Ganjoo KN, Maki RG, et al. NCCN Task Force Report: Update on the Management of Patients with Gastrointestinal Stromal Tumors. *J Natl Compr Canc Netw*. avr 2010;8(Suppl 2):S-1-S-41.
13. Koo D-H, Ryu M-H, Kim K-M, Yang H-K, Sawaki A, Hirota S, et al. Asian Consensus Guidelines for the Diagnosis and Management of Gastrointestinal Stromal Tumor. *Cancer Res Treat*. 15 oct 2016;48(4):1155-66.
14. Landi B, Blay JY, Bonvalot S, Brasseur M, Coindre JM, Emile JF, Hautefeuille V, Honore C, Lartigau E, Manton G, Pracht M, Le Cesne A, Ducreux M, Bouche O; Thésaurus National de Cancérologie Digestive (TNCD). *Dig Liver Dis*. 2019 Sep;51(9):1223-1231.doi: 10.1016/j.dld.2019.07.006.
15. Everett M, Gutman H. Surgical management of gastrointestinal stromal tumors: Analysis of outcome with respect to surgical margins and technique: *Surgical Management of GIST*. *J Surg Oncol*. 15 déc 2008;98(8):588-93.
16. Demetri et al. Soft Tissue Sarcoma, Volume 5 Number 4, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2007.
17. 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.
18. 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*. 17 juin 2020;155(6):e200397.
 19. Pisters PW, Leung DH, Woodruff J, Shi W, Brennan MF. Analysis of prognostic factors in 1,041 patients with localized soft tissue sarcomas of the extremities. *JCO*. mai 1996;14(5):1679-89.
 20. Stojadinovic A, Leung DHY, Hoos A, Jaques DP, Lewis JJ, Brennan MF. Analysis of the Prognostic Significance of Microscopic Margins in 2,084 Localized Primary Adult Soft Tissue Sarcomas: *Annals of Surgery*. mars 2002;235(3):424-34.
 21. Hølmekjakk T, Hompland I, Bjerkehagen B, Stoldt S, Bruland ØS, Hall KS, et al. Recurrence-Free Survival After Resection of Gastric Gastrointestinal Stromal Tumors Classified According to a Strict Definition of Tumor Rupture: A Population-Based Study. *Ann Surg Oncol*. mai 2018;25(5):1133-9.
 22. Casali PG, Abecassis N, Bauer S, Biagini R, Bielack S, Bonvalot S, et al. Gastrointestinal stromal tumours: ESMO–EURACAN Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. oct 2018;29:iv68-78.
 23. Joensuu H, Vehtari A, Riihimäki J, Nishida T, Steigen SE, Brabec P, et al. Risk of recurrence of gastrointestinal stromal tumour after surgery: an analysis of pooled population-based cohorts. *The Lancet Oncology*. mars 2012;13(3):265-74.
 24. von Mehren M, Randall RL, Benjamin RS, Boles S, Bui MM, Ganjoo KN, et al. Soft Tissue Sarcoma, Version 2.2018, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. mai 2018;16(5):536-63.
 25. Sobin LH, Gospodarowicz MK, Wittekind C. *TNM Classification of Malignant Tumours*. [Internet]. Somerset: Wiley; 2011. Disponible sur: <http://public.ebookcentral.proquest.com/choice/publicfullrecord.aspx?p=4043906>
 26. Wittekind C, Compton CC, Greene FL, Sobin LH. TNM residual tumor classification revisited. *Cancer*. 1 mai 2002;94(9):2511-6.
 27. Hølmekjakk 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. *British Journal of Surgery*. 13 avr 2016;103(6):684-91.
 28. Nishida T, Hølmekjakk T, Raut CP, Rutkowski P. Defining Tumor Rupture in Gastrointestinal Stromal Tumor. *Ann Surg Oncol*. juin 2019;26(6):1669-75.
 29. Hølmekjakk T, Bjerkehagen B, Hompland I, Stoldt S, Boye K. Relationship between R1 resection, tumour rupture and recurrence in resected gastrointestinal stromal tumour. *British Journal of Surgery*. 27 févr 2019;106(4):419-26.
 30. Boye K, Berner J-M, Hompland I, Bruland ØS, Stoldt S, Sundby Hall K, et al. Genotype and risk of tumour rupture in gastrointestinal stromal tumour. *British Journal of Surgery*. 17 janv 2018;105(2):e169-75.
 31. R Core Team (2019). *R: The R Project for Statistical Computing*. Disponible sur: <https://www.r-project.org/>
 32. Zhi X, Jiang B, Yu J, Røe OD, Qin J, Ni Q, et al. Prognostic role of microscopically positive margins for primary gastrointestinal stromal tumors: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep*. août 2016;6(1):21541.
 33. Kong M, Liu G, Zhuo H, Xin Y, Chen H, Sheng H, et al. Association between R1 resection and oncological outcome in resectable gastrointestinal stromal tumors without tumor rupture: A systematic review and meta-analysis. *European Journal of Surgical Oncology*. févr 2021;S0748798321000627.
 34. Jakob J, Mussi C, Ronellenfisch U, Wardelmann E, Negri T, Gronchi A, et al. Gastrointestinal Stromal Tumor of the Rectum: Results of Surgical and Multimodality

- Therapy in the Era of Imatinib. *Ann Surg Oncol*. févr 2013;20(2):586-92.
35. Pierie J-PEN. The Effect of Surgery and Grade on Outcome of Gastrointestinal Stromal Tumors. *Archives of Surgery*. 1 avr 2001;136(4):383-9.
 36. Langer C, Gunawan B, Schüller P, Huber W, Füzesi L, Becker H. Prognostic factors influencing surgical management and outcome of gastrointestinal stromal tumours. *British Journal of Surgery*. 19 févr 2003;90(3):332-9.
 37. 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.
 38. Gouveia AM, Pimenta AP, Capelinha AF, de la Cruz D, Silva P, Lopes JM. Surgical Margin Status and Prognosis of Gastrointestinal Stromal Tumor. *World J Surg*. nov 2008;32(11):2375-82.
 39. Demetri GD, von Mehren M, Antonescu CR, DeMatteo RP, Ganjoo KN, Maki RG, et al. NCCN Task Force Report: Update on the Management of Patients with Gastrointestinal Stromal Tumors. *J Natl Compr Canc Netw*. avr 2010;8(Suppl 2):S-1-S-41.
 40. Bischof DA, Kim Y, Dodson R, Jimenez MC, Behman R, Cocieru A, et al. Conditional Disease-Free Survival After Surgical Resection of Gastrointestinal Stromal Tumors: A Multi-institutional Analysis of 502 Patients. *JAMA Surg*. 1 avr 2015;150(4):299.
 41. Pantuso G, Macaione I, Taverna A, Guercio G, Incorvaia L, Di Piazza M, et al. Surgical treatment of primary gastrointestinal stromal tumors (GISTs): Management and prognostic role of R1 resections. *The American Journal of Surgery*. août 2020;220(2):359-64.
 42. Shannon AB, Song Y, Fraker DL, Roses RE, DeMatteo RP, Miura JT, et al. Do microscopic surgical margins matter for primary gastric gastrointestinal stromal tumor? *Surgery*. févr 2021;169(2):419-25.
 43. Nishida T. Asian consensus guidelines for gastrointestinal stromal tumor: what is the same and what is different from global guidelines. *Transl Gastroenterol Hepatol*. 8 févr 2018;3:11-11.
 44. Unalp HR, Derici H, Kamer E, Bozdogan AD, Tarcan E, Onal MA. Gastrointestinal stromal tumours: outcomes of surgical management and analysis of prognostic variables. *Can J Surg*. févr 2009;52(1):31-8.
 45. Hohenberger P, Ronellenfitsch U, Oladeji O, Pink D, Ströbel P, Wardelmann E, et al. Pattern of recurrence in patients with ruptured primary gastrointestinal stromal tumour. *British Journal of Surgery*. 4 nov 2010;97(12):1854-9.
 46. Joensuu H. Risk stratification of patients diagnosed with gastrointestinal stromal tumor. *Human Pathology*. oct 2008;39(10):1411-9.
 47. Åhlén J, Karlsson F, Wejde J, Nilsson I-L, Larsson C, Bränström R. Wide Surgical Margin Improves the Outcome for Patients with Gastrointestinal Stromal Tumors (GISTs). *World J Surg*. août 2018;42(8):2512-21.
 48. Goh BKP, Chow PKH, Yap W-M, Kesavan SM, Song I-C, Paul PG, et al. Which Is the Optimal Risk Stratification System for Surgically Treated Localized Primary GIST? Comparison of Three Contemporary Prognostic Criteria in 171 Tumors and a Proposal for a Modified Armed Forces Institute of Pathology Risk Criteria. *Ann Surg Oncol*. août 2008;15(8):2153-63.
 49. 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. 2009;373:8.

Annexes

Annexe 1 : Tableau 2 version complète, issu de l'article

Table 2: Demographic, clinical and pathological characteristics of patients and tumours

		N	%
Follow-up time (days) Med [Q1; Q3]		976	[374;1826]
Age (years) m ± sd		63,29	(13)
Sex			
	Men	595	(54%)
	Women	503	(46%)
BMI			
	Underweight (<18.5)	439	(40%)
	Normal Weight (18,5-25)	38	(3%)
	Overweight (25-30)	375	(34%)
	Obesity (>30)	145	(13%)
	NA	101	(9%)
PS score			
	1	381	(35%)
	2	502	(46%)
	3	184	(17%)
	4	11	(1%)
	NA	20	(2%)
PF status			
	0	567	(52%)
	1	304	(28%)
	2	121	(11%)
	3	38	(3%)
	4	12	(1%)
	NA	56	(5%)
Tumour site			
	Esophagus	29	(3%)
	Stomach	722	(66%)
	Duodenum	84	(8%)
	Small bowel	217	(20%)
	Colon	7	(1%)
	Rectum	31	(3%)
	Other	8	(1%)
Tumour size (cm)			
	≤2	92	(8%)
]2;5]	464	(42%)
]5;10]	360	(33%)
	≥10	165	(15%)
	NA	17	(2%)
Type of resection			
	R0	1060	(97%)

	R1	38	(3%)
Neoadjuvant therapy	No	1043	(95%)
	Yes	55	(5%)
Adjuvant therapy	No	861	(78%)
	Yes	226	(21%)
	NA	11	(<1%)
Joensuu score	Very low risk	70	(6%)
	Low risk	342	(31%)
	Intermediate risk	213	(19%)
	High risk	473	(43%)
Tumour rupture	No	980	(89%)
	Yes	118	(11%)
Laparotomy	No	273	(25%)
	Yes	810	(74%)
	NA	15	(1%)
Intraoperative complications	No	1013	(92%)
	Yes	83	(8%)
	NA	2	(0%)
Postoperative complications	No	877	(80%)
	Yes	203	(18%)
	NA	18	(2%)
Surgical complications	No	971	(88%)
	Yes	109	(10%)
	NA	18	(2%)
Type of surgical complications	No surgery complication	971	(88%)
	Fistula	23	(2%)
	Deep abscess	5	(0%)
	Bleeding	26	(2%)
	Other	45	(4%)
	Association	9	(1%)
	NA	19	(2%)
Medical complications	No	957	(87%)
	Yes	123	(11%)
	NA	18	(2%)
Recurrence at 5 years	No	984	(90%)
	Yes	114	(10%)
Local recurrence	No	1038	95%
	Yes	52	5%
	NA	8	(<1%)
Lymph Node recurrence			

	No	1080	98
	Yes	11	1
	NA	7	1
Distant recurrence	No	1005	92
	Yes	90	8
	NA	3	<1%

Annexe 2 : Liste des centres ayant participé au recueil de 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, William 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 Hardwigsen PD, 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 Tourreau 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 Baptise Bachet MD, PhD, Laurent Hannoun MD
- Paris, CHU, Hôpital de la Pitié-Salpêtrière, France: Renato Lupinacci MD, Francois 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 Balladur 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 Thébault MD,
- Trieste, CHU, Italie : Nicolo De Manzini, MD
- Valence, CH, France: Christophe Henry MD
- Villejuif, CLCC, Institut Gustave-Roussy, France : Sylvie Bonvalot MD

Annexe 3 : Grilles de recueil de données du rapport de l'AFC 2014

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"/>	
Amaigrissement	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Si oui préciser % de perte de poids 6 derniers mois :				
Fortuit endoscopie	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Fortuit radiologie	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Fortuit péroopératoire (cours autre intervention)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Dysphagie	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Douleur	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Troubles du transit	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Si oui : préciser
Anémie	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Hémorragie digestive extériorisée	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Si oui : préciser
Masse abdominale	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Autre mode de révélation (en clair):				

4) BILAN PRE OPERATOIRE

• Endoscopie	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"/>	
- musculuse	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
- adventice ou séreuse	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
-				
Plus grand diamètre tumoral : mm				
Critères de malignité				
- contours irréguliers	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
- zone kystique intra-tumoral	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
- lésion hétérogène	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
adénopathie (s) visible(s)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Si oui préciser nombre :				
• TDM	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"/>		
- Antre/pylore	<input type="checkbox"/>		
	1 non	2 oui	3 NP
Duodénium	<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 limitée	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Réalisation systématique	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Autre raison (en clair) :

Mode(s) de réalisation de la biopsie?

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

Si non quel en a été le résultat (en clair)

Combien de séries de biopsies ont été réalisées? :

5) TRAITEMENT

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

Lésion métastatique	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
---------------------	--------------------------	--------------------------	--------------------------

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

REPONSE GLOBALE AU TRAITEMENT NEOADJUVANT:

Réponse complète

Réponse partielle

Stabilité

Progression

Commentaire en clair :

	1 non	2 oui	3 NP
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"/>
Envahissement organe de voisinage	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Si oui préciser l'organe :			
Adénopathie macroscopiquement suspectes	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Métastases	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Si oui préciser localisation :			
péritoine	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
foie	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Autres (en clair) :			
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

Si oui préciser lequel :

Si oui préciser la raison :

- à visée systématique
- adénopathie suspectes

Exérèse d'organes adjacents

Si oui, exérèse monobloc?

si oui lesquels :

Résection métastases

Autre geste réalisé

si oui type de résection :

si oui préciser :

Résection jugée complète et curative en peropératoire

Saignements peropératoires (en cc)

Complication peropératoire

Effraction tumorale per-opératoire

Transfusion peropératoire

Autre complication (en clair)

Si oui nombre de culots :

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 dose: ... Sutent durée: ... Autre (en clair)

	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 dose: ... Sutent durée: ... Autre (en clair)

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 :

AUTEUR : Nom : THIBAUT

Prénom : Flore

Date de soutenance : **24 juin 2021**

Titre de la thèse : **Impact pronostique des marges microscopiques positives (résection R1) chez les patients atteints de GIST (tumeurs stromales gastro-intestinales) :**

Résultats d'une étude multicentrique européenne.

Thèse - Médecine - Lille 2021

Cadre de classement : **Chirurgie Viscérale - Cancérologie**

DES + spécialité : **DES Chirurgie Générale, DESC de Chirurgie Viscérale et Digestive**

Mots-clés: GIST, survie sans récurrence, marges microscopiques, résection R1, rupture tumorale

Contexte : Les facteurs pronostiques des GIST ont été souvent étudiés ces vingt dernières années, amenant à prouver l'influence de la taille tumorale, de l'index mitotique, de la localisation et plus récemment de la rupture tumorale sur la survie. L'impact pronostique des marges microscopiques atteintes (résection R1) reste controversé. L'objectif de cette étude est d'évaluer l'influence réelle de la résection sur le pronostic des GIST, dans une vaste étude multicentrique.

Méthodes : De 2001 à 2013, les données de 1413 patients opérés d'une GIST toutes localisations confondues, ont été collectées dans 61 centres européens. 1098 patients ont été analysés, excluant les patients métastatiques synchrones, les patients présentant des tumeurs malignes de manière concomitante, les résections R2 et les GIST en récurrence. La méthode de Kaplan Meier et le modèle de régression de Cox ont été utilisés pour analyser la survie sans récurrence à 5 ans et la survie globale.

Résultats : Sur 1098 patients, 38 (3%) ont eu des marges microscopiques atteintes. La survie à 5 ans était de 89.6%, avec un suivi médian de 32.5 mois [IQ : 12,5-60,8 mois]. En analyse univariée, la survie sans récurrence était significativement diminuée en cas de résection R1 [HR= 2,13 ; p=0,04], de tumeur classée haut risque selon les critères NIH modifiés [HR = 3,94, p=0,02], de laparotomie [HR=5,29 ; p<0,001], de traitement adjuvant [HR =2,24 ; p<0,001] et de complications per-opératoires [HR=2,82 ; p<0,001]. En analyse multivariée, seule la laparotomie était un facteur pronostique [HR=3,57 ; p=0,003]. Il n'y avait pas de différence significative de survie entre les deux groupes résection R0 et résection R1.

Conclusion : Cette étude montre que les marges microscopiques atteintes n'influencent pas la survie sans récurrence des GIST, réaffirmant que la résection R1 n'est donc pas une indication de traitement post opératoire par Imatinib ou de reprise chirurgicale.

Composition du Jury :

Président : Pr. G. PIESSEN

Assesseurs : Pr. C. EVENO, Dr F. RENAUD

Directeur de thèse : Dr M. WARLAUMONT