

Adénocarcinomes de l'intestin grêle

Small bowel adenocarcinoma

Thomas Aparicio*

L'adénocarcinome de l'intestin grêle (AIG) est un cancer digestif rare. De récents travaux ont permis des avancées significatives dans la connaissance de cette maladie. En France, une cohorte clinico-biologique prospective a inclus 330 patients atteints d'AIG et permet actuellement plusieurs analyses descriptives. Un essai randomisé de phase III international compare plusieurs chimiothérapies adjuvantes après résection R0. La recherche est possible dans cette maladie orpheline et dont la prise en charge est très dispersée, mais d'autres efforts doivent être faits, notamment en situation métastatique. Des recommandations françaises ont été publiées récemment (1) et sont régulièrement actualisées sur le site du Thésaurus national de cancérologie digestive (www.tncd.org).

Données épidémiologiques

Incidence

Bien que l'intestin grêle représente 75 % de la longueur du tube digestif et 90 % de sa surface muqueuse, les cancers de cet organe restent rares, représentant moins de 5 % des cancers digestifs (2). Leur incidence a augmenté pendant la période 1976-2001 (3). Les AIG représentent environ 40 % des cancers de l'intestin grêle, soit autant que les tumeurs neuroendocrines. En France, selon les données du registre bourguignon des cancers, le nombre de nouveaux cas annuels est estimé à 200 (3). Le duodénum est le segment le plus fréquemment atteint (55 à 82 % des cas), suivi par le jéjunum (11-25 %) et l'iléon (7-17 %) [2]. L'augmentation de l'incidence des AIG semble principalement liée à celle des tumeurs du duodénum.

Anomalies moléculaires

La grande différence d'incidence entre les AIG et les adénocarcinomes colorectaux suggère une plus

faible exposition aux carcinogènes dans l'intestin grêle. Les anomalies moléculaires mises en évidence dans les AIG sont les mêmes que celles retrouvées dans les adénocarcinomes coliques, mais avec des fréquences différentes pour certaines, ce qui traduit une carcinogenèse distincte. La prévalence de mutations du gène APC (*Adenomatous Polyposis Coli*) dans les AIG est faible, de 10 à 18 % selon les séries (2), contrairement aux cancers colorectaux, où cette mutation est retrouvée dans près de 80 % des cas. Elle semble plus fréquente dans les tumeurs du duodénum (4). Une mutation du gène p53 a été détectée chez 24 à 52 % des tumeurs (2); moins fréquemment dans les tumeurs duodénales (4). Une mutation de KRAS est retrouvée dans 9 à 57 % des cas (2). Les autres mutations de RAS sont présentes dans moins de 5 % des tumeurs (4). La surexpression de la protéine HER2 est rare, contrairement à ce qui est observé dans les adénocarcinomes de l'estomac (5). Cependant, une altération ou une amplification du gène ERBB2 a été rapportée dans 12 % des tumeurs (4). Une série récente de 358 cas d'AIG essentiellement métastatiques a mis en évidence un grand nombre d'altérations moléculaires susceptibles de constituer des cibles thérapeutiques (6). Il a également été montré dans cette étude que la majorité des mutations de BRAF sont d'autres mutations que la mutation V600E, habituellement rencontrée dans les cancers colorectaux. Une anomalie de la réparation de l'ADN (phénotype dMMR [*deficient Mismatch Repair*]) est retrouvée avec une fréquence variable selon les études – 5 à 35 % des cas (2). La méthylation du promoteur du gène MLH1 semble moins fréquemment impliquée dans les AIG que dans les cancers colorectaux. L'origine du phénotype dMMR est probablement plus souvent un syndrome de Lynch qu'une altération sporadique dans les AIG, contrairement aux adénocarcinomes colorectaux. Par ailleurs, le phénotype dMMR est plus fréquent dans les tumeurs duodénales ou jéjunales que dans les tumeurs iléales (5).

* Service de gastroentérologie et cancérologie digestive, hôpital Saint-Louis, AP-HP, université Paris-VII, Sorbonne Paris Cité, Paris.

Mots-clés

Tumeurs rares

Adénocarcinome de l'intestin grêle

Carcinogénèse

Syndrome de Lynch

Chimiothérapie

Points forts⁺

- » La localisation la plus fréquente des adénocarcinomes de l'intestin grêle (AIG) est le duodénum.
- » Dans environ 20 % des cas, les AIG surviennent dans un contexte de maladie prédisposante.
- » Les anomalies moléculaires des AIG sont proches de celles des adénocarcinomes colorectaux.
- » Après résection R0, l'invasion ganglionnaire est le principal facteur pronostique.
- » Un essai randomisé (BALLAD) évalue l'intérêt d'une chimiothérapie adjuvante après résection d'un AIG localisé.

Highlights

» *Duodenum is the main primary location for small bowel adenocarcinoma (SBA).*

» *A predisposing disease is present in around 20% of the case of SBA.*

» *Molecular alterations of SBA are close to those from colorectal adenocarcinoma.*

» *After a R0 resection, lymph node invasion is the main prognostic factor.*

» *A randomized trial evaluating adjuvant chemotherapy after resection of a localized SBA (BALLAD trial) is ongoing.*

Keywords

Rare tumour

Small intestine adenocarcinoma

Carcinogenesis

Lynch syndrome

Chemotherapy

Maladies prédisposantes

Dans la cohorte NADEGE (cohorte nationale d'adénocarcinomes du grêle), un syndrome génétique ou une pathologie prédisposante est retrouvé dans environ 20 % des cas, ce qui est beaucoup plus élevé que dans les adénocarcinomes colorectaux (7).

◆ Syndromes génétiques

Un syndrome de Lynch était présent chez 6 % des patients de la cohorte NADEGE et peut révéler un adénocarcinome de l'intestin grêle, ce qui implique qu'un phénotypage MMR soit systématiquement réalisé en cas de diagnostic d'AIG. Cependant, le risque cumulé de développer un AIG en cas de syndrome de Lynch n'est que de l'ordre de 1 % (8). Il est recommandé de bien explorer la totalité du duodénum et de l'iléon distal à l'occasion des endoscopies de contrôle habituel, mais pas d'explorer systématiquement la totalité de l'intestin grêle par vidéocapsule endoscopique. Une polypose adénomateuse familiale était rapportée chez 2 % des patients de la cohorte NADEGE, dans le duodénum (71 % des cas) ou dans le jéjunum (29 %) [7]. Il est recommandé de faire un dépistage endoscopique systématique et régulier des adénomes duodénaux. Un syndrome de Peutz-Jeghers n'est rapporté que chez 0,6 % des patients inclus dans la cohorte NADEGE.

◆ Autres maladies prédisposantes

Une maladie de Crohn était retrouvée chez 8,5 % des patients inclus dans la cohorte NADEGE. L'AIG était iléal dans près de 80 % des cas (7). Le risque relatif standardisé de développer un AIG par rapport à la population générale est de 34 en cas de maladie de Crohn atteignant l'intestin grêle, et de 46 si la durée d'évolution est supérieure à 8 ans (9). Une maladie cœliaque était décrite chez moins de 2 % des patients inclus dans cette cohorte.

Bilan diagnostique

Les AIG sont fréquemment diagnostiqués dans un contexte d'occlusion ou d'hémorragie, notamment pour les tumeurs du jéjunum ou de l'iléon. Les nouvelles techniques – vidéocapsule endoscopique, entéroscopie double ballon, entéroscanner

ou entéro-IRM – permettent théoriquement de poser plus tôt le diagnostic en cas de saignement occulte (2). Après le diagnostic d'AIG, le bilan à réaliser comporte un scanner thoraco-abdominopelvien à la recherche de métastases, ainsi qu'une endoscopie haute et basse à la recherche d'autres tumeurs évoquant une prédisposition génétique. En cas de maladie de Crohn, une exploration de l'ensemble de l'intestin par entéroscanner ou vidéocapsule doit être réalisée afin de repérer d'éventuelles autres lésions tumorales concomitantes. Le dosage des anticorps antitransglutaminase A et des biopsies duodénales sont recommandés pour détecter une maladie cœliaque. Une instabilité des microsatellites et une perte d'expression d'une des protéines de réparation de l'ADN doivent être recherchées systématiquement, pour dépister un éventuel syndrome de Lynch. En cas de tumeur métastatique, un dosage de l'antigène carcinoembryonnaire et de l'antigène carbohydrate 19-9 doit être réalisé, en raison de leur valeur pronostique (1).

Pronostic

Les AIG ont un mauvais pronostic, avec une survie à 5 ans de 50-60 % pour les cas de stade I, 39-55 % pour les cas de stade II, 10-40 % pour les cas de stade III et 3-5 % pour les cas de stade IV (2). Dans la cohorte NADEGE, 54 % des tumeurs étaient localisées au moment du diagnostic, dont 37 % étaient de stade I ou II, et 48 %, de stade III. La fréquence des tumeurs localement avancées non résécables était de 5 %, et celle des métastases au moment du diagnostic était de 39 % (7). Une étude de registre nord-américaine a constaté que le pronostic des AIG était plus mauvais que celui des adénocarcinomes colorectaux à chaque stade de la maladie (10).

L'invasion ganglionnaire est le principal facteur pronostique pour les AIG réséqués (2). Pour les AIG de stade III, un nombre de ganglions envahis supérieur à 3 confère un plus mauvais taux de survie sans récurrence à 5 ans que l'invasion de 1 à 2 ganglions (37 vs 57 %). De plus, pour les tumeurs jéjuno-iléales, un curage comportant moins de 10 ganglions analysés est associé à une plus mauvaise survie globale pour les tumeurs de stade II (61,8 vs 32,9 % ;

$p < 0,001$). Selon les recommandations de l'Union internationale contre le cancer (UICC), l'examen d'au moins 6 ganglions régionaux est nécessaire à l'évaluation correcte du statut ganglionnaire. D'autres facteurs de mauvais pronostic sont inconstamment rapportés dans les études disponibles (2) : le stade T4 – mais il paraît moins déterminant que le statut ganglionnaire – ; la localisation duodénale plutôt que jéjunale ou iléale, notamment pour les stades précoces ; un âge avancé ; le sexe masculin ; le caractère peu différencié, notamment dans les stades localisés ; et l'envahissement des marges de résection. À l'inverse, un phénotype dMMR semble associé à une meilleure survie sans récurrence (5).

Très peu d'études ont évalué spécifiquement les facteurs pronostiques des AIG métastatiques. Dans une étude rétrospective française de l'Association des gastroentérologues oncologues (AGEO) ayant évalué 93 patients traités par chimiothérapie en première ligne, un statut de performance de l'OMS supérieur à 2 ainsi qu'un taux d'antigène carcinoembryonnaire et d'antigène carbohydre 19.9 supérieur à la normale étaient associés à une mauvaise survie globale en analyse multivariée (11). De manière surprenante, dans l'analyse biologique de cette étude clinique, la présence d'une mutation de KRAS était associée à une meilleure survie (5).

Traitement

Traitement des tumeurs localisées

La résection chirurgicale est le traitement de référence des AIG localisés. Néanmoins, après une chirurgie à visée curative, le taux de récurrences métastatiques est élevé, supérieur à 50 %. Plusieurs études rétrospectives n'ont pas réussi à mettre en évidence de bénéfice de la chimiothérapie adjuvante après résection curative d'un AIG. Cependant, ces résultats négatifs peuvent être dus au faible nombre de patients inclus, à des biais de sélection ou à une chimiothérapie inadaptée (2).

Dans une étude de registre américaine comparant la survie de 1 674 patients ayant reçu une chimiothérapie adjuvante après résection R0 d'un AIG et de 3 072 patients traités par chirurgie seule, la chimiothérapie améliorait significativement la survie globale dans les cas de stade III (42,4 vs 26,1 mois ; $p < 0,01$) après appariement sur les autres facteurs pronostiques (âge > 65 ans, faible différenciation, stade T3-T4, marges envahies, localisation duodé-

nale, faible revenu, environnement rural, structure de soin publique). Cependant, cette différence n'était significative ni pour les cas de stade I (73 patients ; survie médiane de 158,8 vs 110,7 mois ; $p = 0,226$) ni pour les cas de stade II (1 003 patients ; survie médiane de 104 vs 80 mois ; $p = 0,185$) [12].

Bien que le niveau de preuve de l'efficacité de la chimiothérapie adjuvante soit faible, le Thésaurus national de cancérologie digestive recommande en option une chimiothérapie adjuvante par association de fluoropyrimidine et d'oxaliplatine après la résection curative d'un AIG de stade III ou en cas de stade IIB (1). L'étude prospective internationale de phase III (PRODIGE 33 - BALLAD) comparant une chimiothérapie adjuvante à l'observation est en cours dans plusieurs pays, dont la France (site de la Fédération francophone de cancérologie digestive [www.ffcd.fr]). Il s'agit de la première étude prospective réalisée dans les AIG au stade localisé.

La place de la radiothérapie adjuvante après résection d'une tumeur duodénale est encore moins bien établie. Une récente analyse d'une base de données nationale américaine a comparé le pronostic des adénocarcinomes duodénaux selon qu'ils avaient été traités par chimiothérapie seule (694 cas) ou par radiochimiothérapie adjuvante (550 cas). Aucune amélioration de la survie globale n'a été mise en évidence chez les patients traités par radiochimiothérapie, y compris dans les sous-groupes à haut risque (marges envahies, stade T4, envahissement ganglionnaire ou tumeur peu différenciée) [13].

Traitement des tumeurs métastatiques

Les données concernant la chimiothérapie des AIG métastatiques reposent sur des études prospectives de phase II ou des études rétrospectives (2). Une étude rétrospective multicentrique a évalué, chez 93 patients, les résultats des chimiothérapies par LV5FU2, FOLFOX, FOLFIRI et LV5FU2 + cisplatine. Dans le sous-groupe des patients traités par sels de platine, l'analyse multivariée a montré que la chimiothérapie par FOLFOX était associée à une meilleure survie sans progression ($p < 0,0001$) et à une meilleure survie globale ($p = 0,02$) que l'association fluorouracil + cisplatine (11). À partir de la même série, l'efficacité du FOLFIRI en seconde ligne a été évaluée chez 28 patients. Le taux de réponses était de 20 %, et le taux de contrôle de la maladie, de 52 %. La médiane de survie sans progression et la survie globale étaient de 3,2 et 10,5 mois, respectivement (14).

Les biothérapies antiangiogéniques ou inhibitrices du récepteur de l'EGF (*Epidermal Growth Factor*) n'ont pas été évaluées dans le traitement de l'AIG par des études randomisées. Une étude de phase II a évalué l'association capécitabine + oxaliplatine + bévaccinumab chez 30 patients atteints d'un AIG ou d'un ampullome vaterien avancé en première ligne. Le taux de réponses est de 48 % ; la survie sans progression médiane, de 8,7 mois, et la survie globale médiane, de 12,9 mois (15). D'autres thérapies ciblées pourraient être envisagées en cas

d'altération moléculaire, notamment du gène ERBB2. Enfin, les tumeurs présentant une instabilité des microsatellites pourraient probablement bénéficier d'un traitement par immunothérapie. Au vu de la littérature existante, et selon les dernières recommandations du thésaurus (1), la chimiothérapie préconisée en première ligne métastatique est l'association FOLFOX. Cependant, cette recommandation est fondée sur un faible niveau de preuve, et des études prospectives comparatives sont nécessaires. ■

L'auteur déclare avoir des liens d'intérêts avec BMS, Halio DX, Léo Pharma, Amgen, Servier, Novartis, Roche.

Références bibliographiques

- Locher C, Batumona B, Afchain P et al. Small bowel adenocarcinoma: French intergroup clinical practice guidelines for diagnosis, treatments and follow-up (SNFGE, FFCD, GERCOR, UNICANCER, SFCD, SFED, SFRO). *Dig Liver Dis* 2018;50:15-19.
- Aparicio T, Zaanan A, Svrcek M et al. Small bowel adenocarcinoma: epidemiology, risk factors, diagnosis and treatment. *Dig Liver Dis* 2013;46:97-104.
- Lepage C, Bouvier AM, Manfredi S et al. Incidence and management of primary malignant small bowel cancers: a well-defined French population study. *Am J Gastroenterol* 2006;101:2826-32.
- Laforest A, Aparicio T, Zaanan A et al. ERBB2 gene as a potential therapeutic target in small bowel adenocarcinoma. *Eur J Cancer* 2014;50:1740-46.
- Aparicio T, Svrcek M, Zaanan A et al. Small bowel adenocarcinoma phenotyping, a clinicobiological prognostic study. *Br J Cancer* 2013;109:3057-66.
- Schrock AB, Devoe CE, McWilliams R et al. Genomic profiling of small-bowel adenocarcinoma. *JAMA Oncol* 2017;3:1546-53.
- Aparicio T, Manfredi S, Tougeron D et al. A small bowel adenocarcinomas prospective cohort: final analysis of demographic data from nadege study. *United European Gastroenterol J* 2015;3(5S):A682.
- Bonadona V, Bonaiti B, Olschwang S et al. Cancer risks associated with germline mutations in MLH1, MSH2, and MSH6 genes in Lynch syndrome. *JAMA* 2011;305:2304-10.
- Elriz K, Carrat F, Carbonnel F et al. Incidence, presentation, and prognosis of small bowel adenocarcinoma in patients with small bowel Crohn's disease: a prospective observational study. *Inflamm Bowel Dis* 2013;19:1823-26.
- Overman MJ, Hu CY, Kopetz S et al. A population-based comparison of adenocarcinoma of the large and small intestine: insights into a rare disease. *Ann Surg Oncol* 2012;19:1439-45.
- Zaanan A, Costes L, Gauthier M et al. Chemotherapy of advanced small-bowel adenocarcinoma: a multicenter AGE0 study. *Ann Oncol* 2010;21:1786-93.
- Ecker BL, McMillan MT, Datta J et al. Efficacy of adjuvant chemotherapy for small bowel adenocarcinoma: a propensity score-matched analysis. *Cancer* 2016;122:693-701.
- Ecker BL, McMillan MT, Datta J et al. Adjuvant chemotherapy versus chemoradiotherapy in the management of patients with surgically resected duodenal adenocarcinoma: a propensity score-matched analysis of a nationwide clinical oncology database. *Cancer* 2017;123:967-76.
- Zaanan A, Gauthier M, Malka D et al. Second-line chemotherapy with fluorouracil, leucovorin, and irinotecan (FOLFIRI regimen) in patients with advanced small bowel adenocarcinoma after failure of first-line platinum-based chemotherapy: a multicenter AGE0 study. *Cancer* 2011;117:1422-28.
- Gulhati P, Raghav K, Shroff RT et al. Bevacizumab combined with capecitabine and oxaliplatin in patients with advanced adenocarcinoma of the small bowel or ampulla of vater: a single-center, open-label, phase 2 study. *Cancer* 2017;123:1011-17.



Connectez-vous à www.webstaff.fr :
il y a du nouveau !

VOS FICHES EN ATTENTE

VOS ARCHIVES

PATIENTS VHC EN SUIVI

Nouvelle fiche
Webstaff RCP
HÉPATITE C

Prochains Webstaffs en direct :

9 mai 2018 - 21 h
20 juin 2018 - 21 h
4 juillet 2018 - 21 h
19 septembre 2018 - 21 h
17 octobre 2018 - 21 h
7 novembre 2018 - 21 h
12 décembre 2018 - 21 h

Nouvelle fiche
Webstaff
HÉPATOLOGIE
GÉNÉRALE

abbvie GILEAD Intercept MSD

LE WEBSTAFF MENSUEL

www.webstaff.fr

Chers Collègues,

En 2018, après plus de 3 années d'existence et d'expérience, **le Webstaff continue, et évolue !**

Pour répondre à une demande récurrente des quelque 200 participants réguliers, nous vous proposons de participer au nouveau « **WEBSTAFF HEPATO** », avec :

Maintien de l'aspect **RCP experte** pour les traitements par AVD chez les patients « complexes » (Mais toujours chez les autres aussi bien sûr)

ET

NOUVEAU !
Possibilité de soumettre, pour avis collégial, une question ou un dossier **D'HÉPATOLOGIE GÉNÉRALE** (virus B, cirrhoses, hépatopathies autoimmunes, cholestases, maladies de surcharge, tumeurs hépatiques, Nafld/Nash etc.)

Avec les mêmes identifiant et code, soumettez des dossiers d'hépatologie pour lesquels vous souhaitez un avis, sur une fiche en ligne simplifiée.



Vous pouvez bien sûr **joindre les documents** scannés nécessaires à l'analyse du dossier (bilan sanguin, compte rendu d'imagerie, d'anapath etc.), en prenant soin de masquer les noms et dates de naissance).

Profitez-en : assistez au staff si vous le souhaitez, et discutez par chat en direct avec les collègues de la Commission Hépatologie présents ! Comme d'habitude, vous recevez un avis collégial dans les 48 h !

Nous profiterons aussi de chaque cas pour faire **des rappels de recos, des micro-synthèses, faire passer des messages pratiques**, afin que ce staff soit intéressant pour tous les collègues connectés, même s'ils ne présentent pas de dossier.

Très cordialement - Bertrand Hanslik