

Le Thésaurus est un travail collaboratif sous égide de la Fédération Francophone de Cancérologie Digestive (FFCD), de la Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer (FNCLCC), du Groupe Coopérateur multidisciplinaire en Oncologie (GERCOR), de la Société Française de Chirurgie Digestive (SFCD), de la Société Française de Radiothérapie Oncologique (SFRO) et de la Société Nationale Française de Gastroentérologie (SNFGE).

Chapitre : 13

Adénocarcinome de l'intestin grêle

Date de cette version :

29/05/2009

Date de dernière mise à jour à vérifier sur www.tncd.org

Mise en garde

Du fait de l'actualisation fréquente du TNCD, l'utilisation de ce document imprimé impose de **vérifier qu'une version plus récente** n'a pas été mise à disposition sur le site.

Si la date ci-dessus remonte à plus d'un an, ce document n'est certainement plus à jour et doit être remplacé par un nouveau.



13. Adénocarcinome de l'intestin grêle

13.1. Généralités

Les adénocarcinomes de l'intestin grêle sont des tumeurs malignes rares qui représentent moins de 2 % des tumeurs digestives [1]. Parmi les tumeurs malignes de l'intestin grêle il s'agit cependant de la première étiologie devant les tumeurs endocrines, les lymphomes ou les tumeurs stromales [2]. Les données épidémiologiques suggèrent que l'incidence annuelle de l'adénocarcinome du grêle est de 2,2 à 5,7/million d'habitants/an dans les pays développés [3]. Dans l'étude du registre de la Côte d'Or, l'incidence rapporté pour les adénocarcinomes de l'intestin grêle était de 0,18/100 000 chez l'homme et 0,1/100 000 chez la femme pendant la période 1996-2001 ; l'incidence augmente avec l'âge [2]. Cependant, comme celle du cancer du côlon, l'incidence de l'adénocarcinome de l'intestin grêle est en augmentation [4]. Il semble que cette augmentation d'incidence soit surtout le fait des tumeurs du duodénum [5].

Parmi les adénocarcinomes de l'intestin grêle les tumeurs du duodénum représentent 50 %, les tumeurs du jéjunum 30 % et les tumeurs de l'iléon environ 20 % [4]. Le stade au diagnostic est le plus souvent avancé, dans la série de Talamonti et al, 38 % des patients ont des métastases synchrones et 38 % présentent un envahissement ganglionnaire [6]. Dans la série du MD Anderson, la même répartition par stade était retrouvée (35 % de patients métastatiques et 39 % de patients avec envahissement ganglionnaire) [7].

L'adénocarcinome de l'intestin grêle est un cancer de mauvais pronostic avec une survie à 5 ans inférieure à 30 % et une survie médiane de 19 mois [8].

13.2. Explorations préthérapeutiques

13.2.1. Bilan d'extension

13.2.1.1. Référence

- Examen clinique
- Scanner thoraco-abdomino-pelvien : localisation et extension tumorale locale, extension à distance (*accord d'experts*)
- Dosage de l'ACE (*accord d'experts*)
- Fibroscopie gastrique et coloscopie à la recherche de lésions associées à une pathologie prédisposante (*accord d'experts*).

13.2.1.2. Alternative

- Dosage du CA 19.9 en cas de normalité de l'ACE (*accord d'experts*)

- En cas de pathologie prédisposante à des localisations multiples sur l'intestin grêle, une exploration de l'intestin grêle par entéroscopie, entéroscanner ou vidéocapsule (en l'absence de lésion sténosante) doit être discutée (*accord d'experts*)
- Pour les localisations duodénales, une échoendoscopie digestive haute pour préciser la résecabilité tumorale en l'absence de métastase ou de tumeur jugée non résecable au scanner (*accord d'experts*).

13.2.2. Recherche de pathologies prédisposantes

Les pathologies prédisposantes connues sont la polypose adénomateuse familiale, le syndrome HNPCC (Hereditary nonpolyposis colorectal cancer), le syndrome de Peutz-Jeghers, la maladie de Crohn et la maladie coeliaque [9].

13.2.2.1. Maladie coeliaque

Le risque de développer un adénocarcinome de l'intestin grêle est faible (8 cas sur 11 000 patients pour le registre suédois [10]). Des biopsies duodénales lors de l'endoscopie initiale ainsi qu'un dosage des anticorps anti-transglutaminase (IgA) ou anticorps antitransglutaminase (IgG) et anti endomysium (IgG) en cas de déficit en IgA sont recommandés.

13.2.2.2. Maladie de Crohn

Le risque relatif de développer un adénocarcinome du grêle en cas de maladie de Crohn est de l'ordre de 20 [11,12]. En cas de maladie de Crohn, la localisation préférentielle est l'iléon, l'âge de survenue est plus jeune (4ème décennie) [13].

En cas d'antécédent familial de maladie de Crohn ou de symptomatologie clinique évocatrice, un examen morphologique de l'intestin grêle et un examen proctologique sont recommandés.

13.2.2.3. HNPCC (syndrome de Lynch)

Le risque relatif de développer un adénocarcinome de l'intestin grêle en cas de syndrome HNPCC est élevé, 291 en cas de mutation HMLH1 et 103 en cas de mutation HSMH2 dans le registre néerlandais [14].

Cependant, le risque cumulatif reste faible de l'ordre de 1 % [15]. L'interrogatoire recherchera les antécédents familiaux de cancers (côlon, rectum, estomac, endomètre, ovaire, grêle, uretère ou cavités excrétrices rénales). Les indications de la recherche d'instabilité microsatellite et de la consultation d'oncogénétique sont les mêmes que pour les cancers du côlon (cf. Cancer du côlon non métastatique).

13.2.2.4. Polypose adénomateuse familiale (PAF)

Dans une série regroupant plusieurs registres 4,5 % des patients atteints de PAF développaient un adénocarcinome du tractus digestif haut. Parmi ceux-ci, il y avait 50 % d'adénocarcinome du duodénum, 18 % d'ampullome et 12 % d'adénocarcinome gastrique [16]. Comparé à la population générale le risque relatif d'avoir un adénocarcinome duodénal est de 330 et un ampullome de 123 [17]. Le diagnostic de PAF sera suspecté à la coloscopie et complété par une consultation de génétique (cf. Cancer du côlon non métastatique).

13.2.2.5. Le syndrome de Peutz-Jeghers

Il s'agit d'un syndrome rare provoquant une polypose diffuse intestinale. Une étude regroupant 6 publications a estimé le risque relatif d'avoir un adénocarcinome de l'intestin grêle à 520 comparé à la population générale [18].

13.2.2.6. Adénome de l'intestin grêle

En dehors d'une prédisposition génétique, les adénomes de l'intestin grêle, en cas de grande taille, de contingent vilieux ou de localisation péri-ampullaire, présentent également un risque de dégénérescence [19].

13.3. Classification UICC

TNM (UICC 2002)

<ul style="list-style-type: none"> • Tis : intra-épithéliale, • T1 : invasion de la lamina propria ou de la sous-muqueuse, • T2 : invasion de la musculuse, • T3 : invasion de la sous-séreuse ou extension au tissu périmusculaire extrapéritonéale < 2 cm (mésentère dans le cas du jéjunum ou de l'iléon ou rétropéritoine dans le cas du duodénum), • T4 : perforation du péritoine viscérale ou atteinte d'un organe de voisinage (autre anse intestinale, mésentère, rétropéritoine > 2 cm ou la paroi abdominale au travers de la séreuse et pour le duodénum invasion du pancréas).
<ul style="list-style-type: none"> • N0 : pas de métastase ganglionnaire, • Nx : ganglions non évalués, • N1 : ganglions métastatiques régionaux.
<ul style="list-style-type: none"> • M0 : pas de métastase, • M1 : métastases à distance (dont ganglions sus-claviculaires).

Selon les recommandations de l'UICC, l'examen d'au moins 6 ganglions régionaux est nécessaire à l'évaluation correcte du statut ganglionnaire. Cependant, en l'absence d'envahissement ganglionnaire, même si le nombre de ganglions habituellement examinés n'est pas atteint, la tumeur sera classée pN0.

Stades

Stade 0 pTis N0 M0

Stade I pT1-T2 N0 M0

Stade II pT3-T4 N0 M0

Stade III tous T N1M0

Stade IV tous T tous N M1

13.4. Traitement

Le traitement à visée curative est chirurgical.

13.4.1. Critères d'opérabilité et de résecabilité

Bilan en fonction de la consultation d'anesthésie = opérabilité

L'extension locale (T) et métastatique (M) conditionne la résecabilité :

- si M0 : résection première sauf si envahissement postérieur empêchant une résection en bloc de type R0 du cancer et des organes et structures envahies - un traitement pré-opératoire pourra dans ce cas être discuté pour rendre résecable cette lésion (*avis d'experts*).
- si M1 non résecable : pas d'indication formelle au traitement initial du cancer primitif sauf si syndrome occlusif ou perforation. Une chimiothérapie première peut être discutée (*avis d'experts*).
- si M1 résecables, résection de la tumeur primitive et des métastases en un ou deux temps en fonction des symptômes et des localisations avec ou sans chimiothérapie d'intervalle entre les deux temps selon extension (*avis d'experts*).

13.4.2. Traitement chirurgical

- Principe : Exérèse du cancer avec une marge distale et proximale d'au minimum 5 cm, une marge circonférentielle saine et une exérèse en bloc du mésentère attendant avec repérage du pédicule vasculaire (ganglions distaux), réalisant un curage ganglionnaire loco-régional adapté.

La technique « no-touch » et la ligature première des vaisseaux sont optionnelles (*accord d'experts*).

La résection coelioscopique est possible (*accord d'experts*).

En cas de doute sur la radicalité de la résection il est souhaitable d'élargir l'exérèse (*avis d'expert*).

En cas de doute sur l'existence de métastases hépatiques, une échographie per-opératoire est recommandée.

- Types de résections :
 - Duodénum : Le type de résection dépend du stade tumoral et de la localisation de la tumeur [20,21] :
 - Une duodéno pancréatectomie céphalique est indiquée en cas de tumeur de la deuxième portion du duodénum et pour les tumeurs infiltrantes proximales et distales (*Grade C*). Un curage ganglionnaire régional doit être effectué, emportant les relais péri-duodénaux et péri-pancréatiques antérieurs et postérieurs, hépatiques, du bord droit du tronc coeliaque et de l'artère mésentérique supérieure. Le curage ganglionnaire étendu n'est pas recommandé (*avis d'experts*)
 - Une résection duodénale segmentaire est possible en cas de tumeur proximale (première portion du duodénum) ou distale (troisième portion du duodénum, à gauche de l'artère mésentérique supérieure), non infiltrante, ou en cas de tumeur de l'angle duodéno-jéjunal (*avis d'experts*).
 - Jéjunum et iléon : résection segmentaire avec curage ganglionnaire et anastomose jéjuno-jéjunale ou iléo-iléale (*accord d'experts*)
 - Dernière anse iléale ou valvule iléo-caecale : Résection iléo-caecale ou hémicolectomie droite avec résection de l'anse iléale atteinte et ligature de l'artère iléo-colique à son origine, permettant le curage ganglionnaire (*avis d'expert*).

Les facteurs pronostiques identifiés sont la radicalité de la résection (R0) et le stade TNM [7,20,21,22]. Un traitement chirurgical palliatif (résection ou dérivation) peut être indiqué en cas de tumeur symptomatique (hémorragique ou occlusive).

13.4.3. Traitement adjuvant

13.4.3.1. Généralités

Le traitement chirurgical est le seul traitement potentiellement curatif mais 40 % des patients récidivent [6]. Les principaux facteurs pronostiques sont l'envahissement ganglionnaire et la localisation, les tumeurs de siège duodénale ayant un plus mauvais pronostic [7,23]. La survie à 5 ans en cas d'envahissement ganglionnaire est mauvaise (28 à 32 %) [6,7]. Il n'existe pas d'étude ayant évalué l'efficacité d'un traitement adjuvant après résection d'un adénocarcinome de l'intestin grêle.

En raison du risque élevé de récurrence, l'attitude proposée pour les cancers du côlon non métastatique a été adoptée pour le traitement adjuvant des adénocarcinomes de l'intestin grêle.

13.4.3.2. Stade I : T1-2, N0, M0

Références

Chirurgie seule.

13.4.3.3. Stade II : T3, T4, N0, M0

Références

Chirurgie seule.

Alternatives

Chimiothérapie adjuvante pour les T4 (*accord d'experts*).

13.4.3.4. Stade III : tous T, N1, M0

Références

Pas de référence.

Alternatives :

- Chirurgie suivie d'une chimiothérapie adjuvante 6 mois par FOLFOX4 simplifié (*accord d'experts*)
- Chez les patients n'acceptant pas la probabilité d'une toxicité majorée liée à l'oxaliplatine, ou non candidats à cette chimiothérapie, chimiothérapie par :
 - association 5FU-acide folinique par exemple LV5FU2 standard ou simplifié (*accord d'experts*)
 - 5FU oral : capécitabine ou UFT (*accord d'experts*).

13.4.4. Traitement des tumeurs non résécables ou métastatiques

En situation palliative, les données concernant la chimiothérapie restent parcellaires. Une étude rétrospective a suggéré que la chimiothérapie palliative améliorerait la survie (12 mois vs 2 mois, $p = 0,02$) [7]. En raison de la rareté de la pathologie, peu d'études, essentiellement rétrospectives, ont évalué différents protocoles de chimiothérapie. Une série sur 8 patients traités par monochimiothérapie de 5FU en perfusion continue a rapporté une survie globale de 13 mois [24], une autre série sur 20 patients a rapporté 14 mois de survie globale avec un traitement par une association 5FU et sels de platine (principalement cisplatine) [25]. Une étude prospective sur 38 patients a évalué une association 5FU-adriamycine-mitomycine dont les résultats ont été décevants avec une survie globale de 8 mois [26]. Une étude rétrospective sur 83 patients atteints d'adénocarcinome de l'intestin grêle ou ampulaire a suggéré que la survie était meilleure en cas d'association 5FU + sels de platine que en cas de chimiothérapie par 5FU non associée à un sel de platine (survie médiane de 17 mois vs 12,7 mois) [28]. Plus récemment, une série rétrospective multicentrique française a inclus 95 patients traités par FOLFOX, LV5FU2, LV5FU2-cisplatine

ou FOLFIRI. La survie globale dans cette étude était de 15,1 mois. Les patients traités selon l'association FOLFOX en première ligne avaient la meilleure survie (17,8 mois) [27]. Enfin, une étude prospective a rapporté des résultats encourageant de l'association oxaliplatine + capécitabine chez 30 patients avec 52 % de réponse objective [29].

Au total, les associations 5FU et sels de platine sont les plus couramment utilisées et semblent apporter les meilleurs résultats.

13.4.4.1. Références

Pas de référence.

13.4.4.2. Alternatives

Association fluoropyrimidine, comme le 5FU ou la capécitabine, + oxaliplatine ou cisplatine [25,27,28,29] (*accord d'experts*).

En cas de contre-indication au cisplatine et à l'oxaliplatine : LV5FU2 (*accord d'experts*).

13.4.5. Essais

Pas d'essai randomisé mais une cohorte prospective ouverte à tous les adénocarcinomes de l'intestin grêle diagnostiqués après le 9 Janvier 2009 quel que soit le traitement (www.cohorte-nadege.com).

13.5. Surveillance après traitement curatif

Les principaux sites de récives à distances sont le foie et le poumon [22].

13.5.1. Après traitement curatif (*accord d'experts*)

Chez les patients capables de supporter une réintervention ou une chimiothérapie :

- Examen clinique tous les 3 mois pendant 2 ans puis tous les 6 mois pendant 3 ans
- Echographie abdominale ou scanner abdomino-pelvien tous les 3 à 6 mois pendant 2 ans puis tous les 6 mois pendant 3 ans
- Radiographie pulmonaire ou scanner thoracique annuel pendant 5 ans.

13.5.1.1. Au cours d'une chimiothérapie palliative

- Examen clinique tous les 2 à 3 mois
- Les examens paracliniques ne seront demandés qu'en fonction des symptômes.

13.6. Dépistage d'autres cancers

13.6.1. HNPCC (syndrome de Lynch) : (cf Cancer colique non métastatique)

13.6.2. Polypose adénomateuse familiale : (cf Cancer colique non métastatique)

13.7. Dépistage de pathologie associée

13.7.1. Maladie coeliaque

Endoscopie digestive haute avec biopsies de grêle

Recherche d'anticorps anti-endomysium et anti-gliadine de type Ig A.

13.7.2. Maladie de Crohn

Coloscopie.

Références bibliographiques

1. Neugut AI, Marvin MR, Rella VA, Chabot JA. An overview of adenocarcinoma of the small intestine. *Oncology (Williston Park)* 1997;11:529-536
2. Lepage C, Bouvier AM, Manfredi S, Dancourt V, Faivre J. Incidence and management of primary malignant small bowel cancers: a well-defined French population study. *Am J Gastroenterol* 2006;101:2826-2832
3. Stang A, Stegmaier C, Eisinger B, Stabenow R, Metz KA, Jockel KH. Descriptive epidemiology of small intestinal malignancies: the German Cancer Registry experience. *Br J Cancer* 1999;80:1440-1444
4. Hatzaras I, Palesty JA, Abir F, Sullivan P, Kozol RA, Dudrick SJ, Longo WE. Small-bowel tumors: epidemiologic and clinical characteristics of 1260 cases from the connecticut tumor registry. *Arch Surg* 2007;142:229-235
5. Chow JS, Chen CC, Ahsan H, Neugut AI. A population-based study of the incidence of malignant small bowel tumours: SEER, 1973-1990. *Int J Epidemiol* 1996;25:722-728
6. Talamonti MS, Goetz LH, Rao S, Joehl RJ. Primary cancers of the small bowel: analysis of prognostic factors and results of surgical management. *Arch Surg* 2002;137:564-570
7. Dabaja BS, Suki D, Pro B, Bonnen M, Ajani J. Adenocarcinoma of the small bowel: presentation, prognostic factors, and outcome of 217 patients. *Cancer* 2004;101:518-526
8. Howe JR, Karnell LH, Menck HR, Scott-Conner C. The American College of Surgeons Commission on Cancer and the American Cancer Society. Adenocarcinoma of the small bowel: review of the National Cancer Data Base, 1985-1995. *Cancer* 1999;86:2693-2706
9. Green PH, Jabry B. Celiac disease and other precursors to small-bowel malignancy. *Gastroenterol Clin North Am* 2002; 31: 625-39
10. Askling J, Linet M, Gridley G, Halstensen TS, Ekstrom K, Ekblom A. Cancer incidence in a population-based cohort of individuals hospitalized with celiac disease or dermatitis herpetiformis. *Gastroenterology* 2002;123:1428-1435
11. Jess T, Loftus EV, Jr., Velayos FS, Harmsen WS, Zinsmeister AR, Smyrk TC, Schleck CD, Tremaine WJ, Melton LJ, III, Munkholm P, Sandborn WJ. Risk of intestinal cancer in inflammatory bowel disease: a population-based study from olmsted county, Minnesota. *Gastroenterology* 2006;130:1039-1046
12. Bernstein CN, Blanchard JF, Kliwer E, Wajda A. Cancer risk in patients with inflammatory bowel disease: a population-based study. *Cancer* 2001;91:854-862
13. Palascak-Juif V, Bouvier AM, Cosnes J, Flourie B, Bouche O, Cadiot G, Lemann M, Bonaz B, Denet C, Marteau P, Gambiez L, Beaugerie L, Faivre J, Carbonnel F. Small bowel adenocarcinoma in patients with Crohn's disease compared with small bowel adenocarcinoma de novo. *Inflamm Bowel Dis* 2005;11:828-832
14. Vasen HF, Wijnen JT, Menko FH, Kleibeuker JH, Taal BG, Griffioen G, Nagengast FM, Meijers-Heijboer EH, Bertario L, Varesco L, Bisgaard ML, Mohr J, Fodde R, Khan PM.

- Cancer risk in families with hereditary nonpolyposis colorectal cancer diagnosed by mutation analysis. *Gastroenterology* 1996;110:1020-1027
15. Aarnio M, Mecklin JP, Aaltonen LA, Nystrom-laht IM, Jarvinen HJ. Life-time risk of different cancers in hereditary non-polyposis colorectal cancer (HNPCC) syndrome. *Int J Cancer* 1995; 64: 430-3
 16. Jagelman DG, DeCosse JJ, Bussey HJ. Upper gastrointestinal cancer in familial adenomatous polyposis. *Lancet* 1988;1:1149-1151
 17. Offerhaus GJ, Giardiello FM, Krush AJ, Booker SV, Tersmette AC, Kelley NC, Hamilton SR. The risk of upper gastrointestinal cancer in familial adenomatous polyposis. *Gastroenterology* 1992;102:1980-1982
 18. Giardiello FM, Brensinger JD, Tersmette AC, Goodman SN, Petersen GM, Booker SV, Cruz-Correa M, Offerhaus JA. Very high risk of cancer in familial Peutz-Jeghers syndrome. *Gastroenterology* 2000;119:1447-1453.
 19. Perzin K, Bridge MF. Adenomas of the small intestine: a clinicopathologic review of 51 cases and a study of their relationship to carcinoma. *Cancer* 1981 : 48 :799-819
 20. Kaklamanos IG, Bathe OF, Franceschi D, Camarda C, Levi J, Livingstone AS. Extent of resection in the management of duodenal adenocarcinoma. *Am J Surg* 2000;179:37-41
 21. Bakaen FG, Murr MM, Sarr MG, Thompson GB, Farnell MB, Nagorney DM, Farley DR, van Heerden JA, Wiersma LM, Schleck CD, Donohue JH. What prognostic factors are important in duodenal adenocarcinoma? *Arch Surg* 2000;135:635-641
 22. Agrawal S, McCarron EC, Gibbs JF, Nava HR, Wilding GE, Rajput A. Surgical management and outcome in primary adenocarcinoma of the small bowel. *Ann Surg Oncol* 2007; 14: 2263-9
 23. Zar N, Holmberg L, Wilander E, Rastad J. Survival in small intestinal adenocarcinoma. *Eur J Cancer* 1996;32A:2114-2119
 24. Crawley C, Ross P, Norman A, Hill A, Cunningham D. The Royal Marsden experience of a small bowel adenocarcinoma treated with protracted venous infusion 5-fluorouracil. *Br J Cancer* 1998;78:508-510
 25. Locher C, Malka D, Boige V, Lebray P, Elias D, Lasser P, Ducreux M. Combination chemotherapy in advanced small bowel adenocarcinoma. *Oncology* 2005;69:290-294
 26. Gibson MK, Holcroft CA, Kvols LK, Haller D. Phase II study of 5-fluorouracil, doxorubicin, and mitomycin C for metastatic small bowel adenocarcinoma. *Oncologist* 2005;10:132-137
 27. Zaanan A, Costes L, Liegard M, Locher C, Bidault A, Mitry E, Gornet J, Tourgeron D, Mansourbakht T, Taieb J, Lecomte T, Moulin V, Maire F, Sobhani I, Afchain P, Malka D, Bonnetain F, Aparicio T. Chimiothérapie des adénocarcinomes avancés de l'intestin grêle : Résultats finaux de l'étude multicentrique AGE0. *Gastroenterol Clin Biol*, 2009, 33: A16.
 28. Overman MJ, Kopetz S, Wen S, Hoff PM, Fogelman D, Morris J, Abbruzzese JL, Ajani JA, Wolff RA. Chemotherapy with 5-fluorouracil and a platinum compound improves outcomes in metastatic small bowel adenocarcinoma. *Cancer* 2008;113:2038-2045
 29. Overman MJ, Varadhachary GR, Kopetz S, Adinin R, Lin E, Morris JS, Eng C, Abbruzzese JL, Wolff RA. Phase II Study of Capecitabine and Oxaliplatin for Advanced Adenocarcinoma of the Small Bowel and Joelle Ampulla of Vater. *J Clin Oncol* 2009