



Caractérisation des patients ayant des métastases opérées d'adénocarcinome de l'intestin grêle

Pierre Rompteaux

► **To cite this version:**

Pierre Rompteaux. Caractérisation des patients ayant des métastases opérées d'adénocarcinome de l'intestin grêle. Médecine humaine et pathologie. 2015. <dumas-01252608>

HAL Id: dumas-01252608

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01252608>

Submitted on 7 Jan 2016

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

AVERTISSEMENT

Cette thèse d'exercice est le fruit d'un travail approuvé par le jury de soutenance et réalisé dans le but d'obtenir le diplôme d'Etat de docteur en médecine. Ce document est mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt toute poursuite pénale.

UNIVERSITÉ PARIS DESCARTES
Faculté de Médecine PARIS DESCARTES

Année 2015

N° 91

THÈSE
POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE
DOCTEUR EN MÉDECINE

Caractérisation des patients ayant des métastases
opérées d'adénocarcinome de l'intestin grêle

Présentée et soutenue publiquement
le 8 septembre 2015

Par

Pierre ROMPTEAUX

Né le 26 mai 1985 à Maisons-Laffitte (78)

Dirigée par M. Le Professeur Thomas Aparicio, PU-PH

Jury :

M. Le Professeur Romain Coriat, PU-PH..... Président

M. Le Professeur Julien Taïeb, PU-PH

M. Le Professeur Philippe Wind, PU-PH

M. Le Docteur Jean-Marc Gornet, PU-PH



Except where otherwise noted, this work is licensed under
<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/>

Remerciements

À l'ensemble de mon jury de thèse,

Au Professeur Romain Coriat, pour m'avoir fait l'honneur de présider ce jury mais également pour m'avoir fait découvrir l'onco-gastroentérologie durant mon passage comme interne à Cochin.

Au Professeur Thomas Aparicio, pour avoir accepté de diriger ce travail et pour m'avoir fait partager sa passion pour l'onco-gastroentérologie.

Aux Professeurs Julien Taieb et Philippe Wind et au Docteur Jean-Marc Gornet pour m'avoir fait l'honneur de participer au jury de soutenance.

Aux membres du GERCOR ainsi qu'aux membres de l'AGEO ayant permis ce travail.

À Amandine Monier, attachée de recherche clinique au GERCOR, pour son aide dans mon recueil de données.

À mes parents, qui ont toujours cru en moi et qui m'ont soutenu pendant toutes ces années d'études.

À mon épouse, Morgane, pour sa relecture attentive, ses conseils et son soutien si précieux.

À mes beaux-parents Chrystel et Antoine Flahault et à Morgane de leur aide précieuse pour la réalisation et la vérification de mes analyses statistiques.

À mes amis présents tout au long de mon parcours et pour longtemps encore, je l'espère.

Table des matières

ABREVIATIONS.....	4
INTRODUCTION.....	5
1 PARTIE 1 : L'ADENOCARCINOME DE L'INTESTIN GRELE	6
1.1 CHAPITRE 1 : EPIDEMIOLOGIE DE L'AIG	6
1.2 CHAPITRE 2 : FACTEURS PHYSIOPATHOGENIQUES.....	7
1.2.1 FACTEURS ENVIRONNEMENTAUX.....	7
1.2.2 CARCINOGENESE DE L'ADENOCARCINOME DU GRELE	8
1.2.3 PREDISPOSITIONS GENETIQUES ET MALADIES PREDISPOSANTES.....	9
1.3 CHAPITRE 3 : DIAGNOSTIC.....	11
1.3.1 LA PRESENTATION CLINIQUE ET PARACLINIQUE	11
1.3.2 LE BILAN PRE-THERAPEUTIQUE A REALISER APRES LE DIAGNOSTIC D'UN ADENOCARCINOME DE L'INTESTIN GRELE SELON LES RECOMMANDATIONS DU THESAURUS COMPORTE (WWW.TNCD.ORG DERNIERE MISE A JOUR 2013) :	13
1.4 CHAPITRE 4 : PRONOSTIC	14
1.5 CHAPITRE 5 : PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE	17
1.5.1 PRISE EN CHARGE DES TUMEURS LOCALISEES	18
1.5.2 PRISE EN CHARGE DES TUMEURS METASTATIQUES PAR CHIMIOTHERAPIE	19
1.5.3 EXEMPLES DE PRISE EN CHARGE A BUT CURATIF DANS PLUSIEURS SERIES DE PATIENTS.....	22
1.6 CHAPITRE 6 : LA COHORTE NADEGE.....	24
2 PARTIE 2 : MATERIELS ET METHODES.....	26
3 PARTIE 3 : CARACTERISTIQUES DE LA COHORTE : RESULTATS.....	30
3.1 CHAPITRE 1 : INCLUSION DES PATIENTS.....	30
3.2 CHAPITRE 2 : CARACTERISTIQUES CLINIQUES DES PATIENTS	31
3.3 CHAPITRE 3 : CARACTERISTIQUE HISTO-PATHOLOGIQUE	32
3.3.1 DE LA TUMEUR PRIMITIVE ET DE LA CHIRURGIE AU STADE METASTATIQUE	32
3.3.2 CARACTERISTIQUE DES METASTASES METACHRONES.....	34
3.3.3 CARACTERISTIQUES HISTOLOGIQUES UNIQUEMENT DES PATIENTS AYANT UNE OU DES METASTASES SYNCHRONES.....	35
3.4 CHAPITRE 4 : CARACTERISTIQUES DES METASTASES	36
3.4.1 CARACTERISTIQUES DES METASTASES DE L'ENSEMBLE DE LA COHORTE (N=34)	36
3.4.2 CARACTERISTIQUES DES METASTASES SYNCHRONES (N=25)	37
3.4.3 CARACTERISTIQUES DES METASTASES METACHRONES (N=9)	38
3.5 CHAPITRE 5 : THERAPEUTIQUES UTILISEES	39
3.5.1 CHIRURGIE	39
3.5.2 CHIMIOTHERAPIE	39
3.6 CHAPITRE 6 : SURVIE GLOBALE	43
3.6.1 LA SURVIE GLOBALE DE LA COHORTE (N=34)	43
3.6.2 LA SURVIE GLOBALE DES PATIENTS PRESENTANT DES METASTASES SYNCHRONES	45
3.6.3 LA SURVIE GLOBALE DES PATIENTS PRESENTANT DES METASTASES METACHRONES.....	45
3.7 CHAPITRE 7 : SURVIE SANS PROGRESSION	46
4 PARTIE 4 : FACTEURS PRONOSTIQUES.....	47
5 PARTIE 5 : DISCUSSION	54
CONCLUSION.....	65
BIBLIOGRAPHIE.....	66

Abréviations

5-FU : 5-Fluorouracil
ACE : Antigène Carcino Embryonnaire
ADN : Acide DésoxyriboNucléique
AGEO : Association des Gastro-Entérologues Oncologues
AIG : Adénocarcinome de l'Intestin Grêle
APC : anaphase promoting complex
Ca 19-9 : antigène carbohydrate
CHIP : chimiothérapie hyperthermique intrapéritonéale
Cohorte NADEGE : Cohorte Nationale d'ADÉnocarcinomes du GrêIE
CT : Chimiothérapie
DPC : Duodéno-Pancréatectomie Céphalique
EGFR : epidermal growth factor receptor
EOGD : Endoscopie Œsogastroduodénale
FOLFIRI : 5-FU + Irinotecan
FOLFOX : 5-FU + Oxaliplatine
GERCOR : Groupe d'étude et de recherche clinique en oncologie radiothérapie (Groupe Coopérateur Multidisciplinaire en Oncologie)
HER : Human Epidermal Growth Factor Receptor
HNPCC : Hereditary Non Polyposis Colorectal Cancer
IC95% : Intervalle de confiance à 95%
LV5FU2 : 5-Fluorouracil et Leucovorin
MLH : MutL Homolog 1
MMR : mismatch repair
NR : Non renseigné
ns : non significatif
NCDB : National Cancer Data Base
OMS : Organisation mondiale de la santé
PD-1 : Programmed death receptor-1
PD-L : Programmed death receptor-1 ligand
PAF : Polypose Adénomateuse Familiale
RR : Risque Relatif
SBA : Small Bowel Adenocarcinoma
Score IPC : Peritoneal Cancer Index
SEER : Surveillance Epidemiology and End Results
SMAD4 : Mothers against decapentaplegic homolog 4
STK11 : Serine/threonine kinase 11
TNCD : Thésaurus National de Cancérologie Digestive
TNM : Tumeur Nodes Metastases
UICC : Union Internationale Contre le Cancer
VEGF : Vascular endothelial growth factor
Vs : Versus
XRT : Radiothérapie

Introduction

Les adénocarcinomes de l'intestin grêle (AIG) sont des tumeurs rares et représentant moins de 5% 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 évaluent l'incidence annuelle de l'adénocarcinome du grêle de 2,2 à 5,7/million d'habitants dans les pays développés (3). Parmi les adénocarcinomes de l'intestin grêle les tumeurs du duodénum représentent 55-82% des cas, les tumeurs du jéjunum 11-25% et les tumeurs de l'iléon environ 7-17% (2,4-8).

Le stade au diagnostic est le plus souvent avancé avec la présence fréquente de métastases synchrones et d'un envahissement ganglionnaire. L'adénocarcinome de l'intestin grêle a un mauvais pronostic, avec une survie à 5 ans selon les séries de 16,4-30 % (8-10). Et la survie à 5 ans de l'AIG métastatique est de moins de 5% (9).

Sa prise en charge thérapeutique n'est à l'heure actuelle pas bien codifiée. Le traitement curatif est un traitement chirurgical si la tumeur n'est pas métastatique ou si la ou les métastase(s) sont résécables, avec une chirurgie carcinologique complète. A l'heure actuelle plusieurs études rétrospectives ont suggéré une amélioration de la survie globale, et de la survie sans progression chez les patients métastatiques traités par chimiothérapie palliative (11-13).

Aujourd'hui, il n'y pas encore de travail s'intéressant aux patients métastatiques synchrones ou métachrones réséqués de leur primitif et de leur(s) métastase(s).

1 Partie 1 : L'adénocarcinome de l'intestin grêle

1.1 Chapitre 1 : Epidémiologie de l'AIG

En dépit du fait que l'intestin grêle représente 75% de la longueur du tractus digestif et 90% de sa surface muqueuse, les cancers de l'intestin grêle sont rares. Ils ont cependant une incidence en augmentation de 11,8 cas/million d'habitants aux USA en 1973 puis de 22,7 cas en 2004 (4).

Quatre histologies sont prédominantes : l'adénocarcinome, les tumeurs neuroendocrines, les tumeurs stromales et les lymphomes (3,14).

L'Adénocarcinome de l'Intestin Grêle (AIG) représente moins de 5% des tumeurs digestives (1). Parmi les tumeurs malignes de l'intestin grêle il s'agit de la première étiologie (40%) devant les tumeurs endocrines, les lymphomes ou les tumeurs stromales (2,4,15).

Les données épidémiologiques évaluent l'incidence annuelle de l'adénocarcinome de l'intestin grêle de 2,2 à 5,7/million d'habitants dans les pays développés (3). En France l'incidence était entre 1989 et 2001 de 0,31/100000 hommes, et 0,23/100000 femmes. Et d'après les données du registre de la Côte d'Or (2), le nombre de nouveaux cas par an en France peut être estimé à 200.

Dans l'étude du registre de la Côte d'Or, l'incidence rapportée 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 augmente (14). Il semble que l'augmentation de l'incidence des adénocarcinomes de l'intestin grêle soit surtout le fait de la progression de l'incidence des tumeurs du duodénum (16).

L'âge médian au diagnostic est aux alentours de 55 à 67 ans (6,17-19).

Le duodénum est le segment le plus fréquemment touché (avec 55-82% des cas), suivi du jéjunum (11-25%) et de l'iléon (7-17%) (2,4-7).

Le stade au diagnostic est le plus souvent avancé. Dans la série de Talamonti et al 38% des patients avaient des métastases synchrones et 38% un envahissement ganglionnaire (20). Dans la série de MD Anderson, la même répartition par stade était retrouvée (35% de patients métastatiques, et 39% avec envahissement ganglionnaire) (17). Dans la cohorte NADEGE au moment du diagnostic 38% étaient métastatiques et 27% des patients présentaient un envahissement ganglionnaire (21).

Le diagnostic est donc le plus souvent fait à un stade avancé avec la présence fréquente de métastases synchrones et d'un envahissement ganglionnaire. L'adénocarcinome de l'intestin grêle a un mauvais pronostic, avec une survie à 5 ans selon les séries de 16,4-30% (8-10). La survie à 5 ans de l'AIG métastatique est de moins de 5% (9).

1.2 Chapitre 2 : Facteurs physiopathogéniques

1.2.1 Facteurs environnementaux

La rareté de la pathologie rend difficile des études épidémiologiques. Il a été suggéré que la consommation d'alcool, de tabac, de carbohydrate, de viande rouge et d'aliments fumés était associées à une augmentation du risque d'AIG alors qu'une réduction du risque était observée chez les consommateurs de café, poisson, fruit et légumes (22).

De façon assez similaire au cancer colorectal : l'alcool (23) et le tabac (24) ont été montrés comme associés à une augmentation du risque d'adénocarcinome de l'intestin grêle. D'autres études ont trouvé un rôle délétère de la consommation de sucre, de viande rouge et de viande fumée et un rôle protecteur du café, de poisson, des fruits et légumes (25,26).

La grande différence d'incidence entre les adénocarcinomes de l'intestin grêle et les adénocarcinomes colorectaux suggère une différence d'exposition aux carcinogènes. Le temps de contact entre les cellules intestinales et les xénobiotiques ou les carcinogènes est plus court dans l'intestin grêle que dans le côlon. De plus, la densité du microbiote source de métabolisme carcinogène est plus faible dans l'intestin grêle que dans le côlon. D'autre part les cellules épithéliales de l'intestin grêle ont un équipement enzymatique, notamment les benzopyrènes hydroxylases, qui peuvent protéger de certains carcinogènes (27). Cependant, il n'y a pas

d'explication claire pour la différence d'incidence entre les adénocarcinomes de l'intestin grêle du duodénum et du reste de l'intestin grêle.

1.2.2 Carcinogénèse de l'adénocarcinome du grêle

La biologie des adénocarcinomes d'intestin grêle n'a été explorée que dans de courtes séries. Les principales voies de carcinogénèse impliquées dans la carcinogénèse colorectale ont été étudiées dans les adénocarcinomes de l'intestin grêle (28).

Les principaux gènes étudiés dans différentes séries de patients ont été ceux impliqués dans la carcinogénèse du cancer colorectal :

- La Mutation d'APC : prévalence faible 0-18% selon les séries (22,29,30) :
 - o L'implication de la voie Wnt apparait différente des cancers du côlon. La prévalence de la mutation APC dans les AIG est faible de 0 à 18% selon les séries, contrairement aux cancers colorectaux où cette mutation est retrouvée dans près de 80% des cas.
- Cependant, de nombreux travaux montrent une expression nucléaire anormale de la bêta-caténine, plusieurs études ont retrouvé une accumulation nucléaire de bêta-caténine dans 20 à 50% des cas (22,31,32).
 - o Cette augmentation d'expression de la bêta-caténine est donc probablement davantage due à un gain de fonction par mutation du gène de la bêta-caténine que d'une perte de sa régulation par APC.
- Une réduction de l'expression de l'e-cadhérine est retrouvée chez 38% des patients d'une série (29).
- Une surexpression de la protéine p53 est retrouvée dans plusieurs séries de patients (24 à 52%) (22,29,31,33).
- Une perte de l'expression de SMAD 4 est retrouvée chez 18% des patients d'une série (34).
- L'expression anormale du VEGF-A et de l'EGFR a été mise en évidence dans 92% et 66% des tumeurs respectivement ce qui suggère que ce cancer pourrait être sensible à un traitement ciblant ces voies de signalisation (29).
- Une mutation de KRAS a été décrite présente chez 43 à 57% des patients dans 2 séries ^{31, 34}. Les autres mutations RAS sont présentes dans moins de 5% des cas (35).

- Une surexpression d'HER2 est peu observée 3,9% (36).
- On trouve une inactivation du système MMR selon les séries dans 5 à 35% des cas (29,37,38).
- Récemment il a été retrouvé une surexpression intracellulaire de PD-L1 dans 53% des AIG d'une série de 45 patients. Cette surexpression serait de mauvais pronostic ($p=0.0009$) (8). Cette surexpression de PD-L1, également retrouvée dans l'adénocarcinome gastrique, inhibe la réaction immunitaire cytotoxique et pourrait être la cible d'une immunothérapie anti-PD1/PD-L1. Une efficacité a déjà été rapportée dans des cancers digestifs (gastrique et colique MSI-H) (39,40).

A l'exception des mutations APC moins fréquentes dans les AIG, les anomalies retrouvées sont proches de celles présentes dans les adénocarcinomes colorectaux. Une étude analysant les altérations du nombre de copies d'ADN a montré que le profil des AIG est plus proche des adénocarcinomes colorectaux que de celui de l'estomac (41).

1.2.3 Prédispositions génétiques et maladies prédisposantes

La Polypose Adénomateuse Familiale

Ces patients présentent un Risque Relatif (RR) de 330 de développer un adénocarcinome du grêle (42). C'est la seconde localisation la plus fréquente de cancer chez ces patients atteints de polypose adénomateuse familiale (PAF).

La majorité des patients ont développé un cancer au niveau duodénal (50%) (43). Les adénocarcinomes de l'intestin grêle représentent moins de 5% des cancers des patients ayant une PAF (44).

Dans l'analyse préliminaire de la cohorte NADEGE (6), parmi les patients identifiés atteints d'une PAF, 71% avait une tumeur duodénale ou jéjunale proximale, 28% une tumeur jéjunale et 0% une tumeur iléale

Le Syndrome de Lynch

L'AIG fait partie du syndrome de Lynch. Dans le **Syndrome HNPCC** le RR varie entre 25 à 291 selon le type de mutation MLH1 ou MLH2 (45).

Cependant le risque cumulé de développer cette tumeur reste faible chez les patients atteints d'un syndrome de Lynch. Il est estimé à 1% selon l'étude française ERISCAN (46).

Il n'est jusqu'à présent pas recommandé de dépister systématiquement les adénocarcinomes de l'intestin grêle chez les patients ayant un syndrome de Lynch, bien qu'une exploration par vidéocapsule puisse permettre de diagnostiquer des tumeurs du grêle chez les patients présentant un syndrome de Lynch asymptomatique (47). Il faut bien explorer la totalité du duodénum et de l'iléon distal à l'occasion des endoscopies de contrôle habituelles (48).

Il est important de savoir qu'un adénocarcinome de l'intestin grêle peut révéler un syndrome de Lynch (49). **Pour cela il est recommandé de réaliser systématiquement un phénotypage MMR.** Un phénotype dMMR est fortement évocateur d'un syndrome de Lynch (22).

Dans la cohorte NADEGE (6) en cas de syndrome de Lynch, la localisation préférentielle était le duodénum ou jéjunum proximal dans 55% des cas, le jéjunum dans 35% des cas et l'iléon dans 5% des cas.

Le syndrome de Peutz-Jeghers

Le syndrome de Peutz-Jeghers est un syndrome autosomique dominant rare induit par la mutation du gène suppresseur de tumeur STK11.

Le risque relatif de développer un AIG comparé à la population générale est très élevé, estimé à 520 [IC95%220-1306] (50).

Cependant, ce syndrome reste une étiologie rare d'AIG, en effet dans la cohorte NADEGE (6) seuls deux cas, soit 0,5% des patients, ont été rapportés.

La maladie de Crohn

Dans la **maladie de Crohn** : RR=17 à 41 (18,51). L'adénocarcinome de l'intestin grêle survient dans un segment intestinal inflammatoire souvent iléal et chez des patients plus jeunes que les adénocarcinomes de l'intestin grêle sporadiques (18).

Les patients qui ont eu une résection des segments de l'intestin grêle atteints par la maladie de Crohn ou qui ont bénéficié d'un traitement prolongé par acides salicylés ont un risque plus faible de développer un adénocarcinome de l'intestin grêle (52).

La maladie cœliaque

Dans la **maladie Cœliaque** le RR est de 10 dans une série Suédoise (53) et la localisation est surtout jéjunale. Dans la cohorte NADEGE (6) une maladie cœliaque n'est rapportée que dans 1,7% des cas.

Globalement un syndrome génétique ou une pathologie prédisposante sont retrouvés dans près de 20% des cas ce qui est beaucoup plus élevé que dans les adénocarcinomes colorectaux.

1.3 Chapitre 3 : Diagnostic

1.3.1 La présentation clinique et paraclinique

Les manifestations cliniques sont tardives et non spécifiques. Les adénocarcinomes de l'intestin grêle sont fréquemment diagnostiqués dans un contexte d'occlusion ou d'hémorragie notamment pour les tumeurs du jéjunum ou de l'iléon.

Dans une étude américaine rétrospective basée sur le registre de MDACC (M. D. Anderson Cancer Center) à Houston au Texas de 1978 à 1998 comptant 217 patients (17):

- **Les signes cliniques retrouvés** étaient majoritairement des douleurs abdominales (144 patients soit 66%), un syndrome occlusif (87 patient soit 40%) et un saignement digestif (chez 53 patients soit 24%).
- **Le diagnostic était réalisé :**
 - o le plus souvent dans un contexte d'urgence : occlusion (40%) (jéjunum et iléon surtout), saignement (24%)
 - o par endoscopie oesogastroduodénale (EOGD) (28%),
 - o en peropératoire (26%),
 - o par transit barité (22%),
 - o par scanner (18%),
 - o par échographie abdominale (3%)
 - o à l'examen physique (3%)
- **La présentation clinique ne différait pas selon la localisation du primitif**, mise à part une tendance non significative à une fréquence augmentée des occlusions pour les localisations distales (jéjunum et iléon) par rapport au duodénum (48% vs 34% ; $p=0,06$).
- **Les stades au diagnostic étaient :**
 - o Stade I : 4%
 - o Stade II : 20%
 - o Stade III : 39%

- Stade IV (métastatique) : 35%
- **Le diagnostic était majoritairement obtenu à un stade avancé de la pathologie :**
35% de métastases synchrones, 39% d'envahissement ganglionnaire.

Dans une autre série américaine rétrospective, de Talamonti et al (20), reprenant des données de patients opérés entre 1977 à 2000 au Northwestern Memorial Hospital de Chicago, on retrouvait la même répartition par stade : 38% des patients avaient des métastases synchrones et 38 % un envahissement ganglionnaire.

Dans une étude chinoise rétrospective entre 1983 et 2003 publiée dans World Journal of Surgery (54) ayant inclus 80 patients :

- Les signes cliniques les plus fréquents étaient :
 - 52,5% de douleur abdominale
 - 51,3% de plénitude post-prandiale précoce
 - 31,3 : extériorisation de sang dans les selles
 - 25% : perte de poids
- Le temps médian entre le début des symptômes et l'admission à l'hôpital était de 1,5 mois (2 semaines-6 mois)

Enfin dans la série d'Overman et al publiée en 2012 (19) à partir du registre américain SEER (Surveillance Epidemiology and End Results) étudiant 4518 cas d'AIG entre 1988 et 2007, le diagnostic, tout comme dans la **cohorte NADEGE (21)**, était le plus souvent réalisé à un stade localisé.

- Dans le registre SEER (19) n=4518 : 10,4% de stade I, 30,1% de stade II, 27,4% de stade III et 32,1% de stade IV.
- Dans la cohorte NADEGE (21) n=343 : 1,7% de stade 0, 21% de stade I-II, 27% de stade III, 38% de stade IV et 11% indéterminé.

1.3.2 Le bilan pré-thérapeutique à réaliser après le diagnostic d'un adénocarcinome de l'intestin grêle selon les recommandations du thésaurus comporte (www.tncd.org dernière mise à jour 2013) :

Bilan de l'adénocarcinome de l'intestin grêle

Le bilan de l'AIG inclus :

- **Un examen clinique complet** (évaluer notamment l'état nutritionnel et rechercher des signes de carcinose péritonéale).
- **Un scanner thoraco-abdomino-pelvien** pour préciser l'extension locale et à distance de la maladie.
- **Une endoscopie haute et basse** à la recherche d'autres tumeurs évoquant une prédisposition génétique.
- Le dosage de l'ACE et du **CA19-9** notamment en cas de tumeur métastatique en raison de leur valeur pronostique (13).

Dans un contexte de maladie de Crohn une exploration de l'ensemble de l'intestin grêle par entéroscanner ou vidéocapsule doit être réalisée pour rechercher d'autres lésions synchrones.

Pour les adénocarcinomes duodénaux jugés résécables sur le scanner, une echoendoscopie digestive haute peut être réalisée pour préciser la résécabilité tumorale.

Recherche d'une pathologie prédisposante

En cas de suspicion d'une pathologie prédisposante associée, une endoscopie oesogastro-duodénale et une coloscopie avec ou sans exploration du grêle par entéroscopie, entéroscanner ou vidéocapsule (en l'absence de lésion sténosante) doivent être pratiquées.

Un dosage des anticorps anti-transglutaminase A, anti-gliadine et des biopsies duodénales sont recommandés pour détecter une **maladie cœliaque**.

Il faut également dépister un syndrome de Lynch. L'interrogatoire doit rechercher les antécédents familiaux de cancers du spectre HNPCC et il est réalisé systématiquement le

dépistage d'une instabilité microsatellite ou de la perte d'expression d'une des protéines de réparation de l'ADN.

1.4 Chapitre 4 : Pronostic

L'adénocarcinome de l'intestin grêle est un cancer de mauvais pronostic avec : 14-33% de survie à 5 ans tous stades confondus (5,20,36). L'un des principaux facteurs pronostiques est la classification TNM qui prend en compte l'extension tumorale locale, l'envahissement ganglionnaire et les métastases à distance (tableau 1)

La survie à 5 ans est corrélée au stade tumorale, l'invasion ganglionnaire est également un facteur pronostique majeur (55).

D'après différentes séries de patients (5,9,19,20), on retrouve une survie à 5 ans en fonction des stades au diagnostic de 50-65% pour le stade I, 39-55% pour le stade II, 10-40% pour le stade 3 et 3-5% pour le stade 4

L'envahissement ganglionnaire est le principal facteur pronostic pour les AIG réséqués :

- Pour les AIG de stade III un nombre de ganglions envahis > 3 confère un plus mauvais taux de survie sans récurrence à 5 ans que l'invasion de 1 à 2 ganglions (37% vs 57%) (56).
- 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%, $p < 0.001$) (55).

- **Ces données soulignent l'importance d'un curage ganglionnaire régional systématique.**

On retrouve également dans la cohorte de Wu et al (54), en analyses multivariées, l'envahissement ganglionnaire comme seul facteur pronostic de récurrence ou de métastase.

Certaines études suggèrent un pronostic défavorable pour les adénocarcinomes duodénaux (9,17,56), mais ce facteur de mauvais pronostic est inconstamment retrouvé dans différentes études (22,54).

Dans l'analyse rétrospective américaine réalisée à partir de deux bases de données NCDB et SEER par Bilimoria et al (4) sur les AIG tous stades confondus, les éléments suivant étaient également des facteurs de mauvais pronostic :

- Le sexe masculin
- Un âge supérieur à 55 ans
- Des marges de résection envahies en cas de chirurgie
- Une faible différenciation histologique

Dans une étude à partir du registre américain SEER (19), la répartition des stades au diagnostic était de 10% de stade I, 30% de stade II, 27% de stade III, 32% de stade IV ce qui différait des adénocarcinomes colorectaux pour les stades extrêmes (20% de stade I et 20% de stade IV pour les cancers colorectaux). Dans cette même étude il apparaissait que pour chaque stade le pronostic des adénocarcinomes de l'intestin grêle était plus mauvais que celui des adénocarcinomes colorectaux.

Dans la cohorte NADEGE (6), 54% des tumeurs sont localisées et réséquées. Parmi celles-ci il y a 37% de stade I-II et 48% de stade III. La fréquence des tumeurs localement avancées non résécables est de 5%.

Pour les tumeurs métastatiques le statut de performance de l'OMS, le taux d'ACE et de CA 19-9 élevés étaient associés à un mauvais pronostic (13).

Tableau 1 : Classification UICC 2009 : 7eme classification TNM

Tx	renseignements insuffisants pour classer la tumeur primitive
T0	pas de signe de tumeur primitive
Tis	carcinome in situ
T1	tumeur envahissant la muqueuse ou la sous-muqueuse
T1a	tumeur envahissant la muqueuse
T1b	tumeur envahissant la sous-muqueuse
T2	tumeur envahissant la musculuse
T3	tumeur envahissant la sous-séreuse ou le tissu périmusculaire extrapéritonéal (mésentère ou retropéritoine*), < 2 cm
T4	tumeur perforant le péritoine viscéral ou avec envahissement direct d'autres organes ou structures (autres anses intestinales, mésentère, retropéritoine >2cm, paroi abdominale à travers la séreuse, et dans le cas du duodénum seulement, envahissement du pancréas) *Le tissu périmusculaire extra péritonéal correspond au mésentère dans le cas du jéjunum ou de l'iléon, alors qu'il s'agit du retropéritoine dans les zones du duodénum où la séreuse est absente.
Nx	ganglions non évalués
N0	pas de métastase ganglionnaire
N1	atteinte de 1 à 3 ganglions lymphatiques régionaux
N2	atteinte de 4 ou plus ganglions lymphatiques régionaux
Mx	Métastases non évaluées
M0	pas de métastase à distance
M1	métastase(s) à distance

Stadification UICC- Cancer de l'intestin grêle

Stade UICC	TNM		
Stade 0	pTis	N0	M0
Stade I	pT1, T2	N0	M0
Stade IIA	pT3	N0	M0
Stade IIB	pT4	N0	M0
Stade IIIA	Tout T	N1	M0
Stade IIIB	Tout T	N2	M0
Stade IV	Tout T	Tout N	M1

1.5 Chapitre 5 : Prise en charge thérapeutique

Le traitement curatif est un traitement chirurgical si la tumeur n'est pas métastatique ou si la ou les métastases sont résecables, avec une chirurgie carcinologique complète (www.TNCD.org dernière mise à jour 2013).

Donc 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 résecable** : 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*).

Il est à noter que ces recommandations du TNCD reposent sur un niveau de preuve faible, surtout concernant la réalisation d'une résection au stade métastatique car aucune étude pour l'instant n'a évalué cela du fait de la faible incidence de l'AIG. Ces recommandations reposent principalement sur un mimétisme de la prise en charge du cancer du côlon (seule tumeur digestive où il a été montré un intérêt à la chirurgie métastatique)

1.5.1 Prise en charge des tumeurs localisées

Le traitement chirurgical (TCND.org dernière mise à jour 2013)

Seul traitement potentiellement curatif, son principe repose sur l'exérèse complète de la tumeur ainsi que des structures envahies.

- **Pour les tumeurs du duodénum (17,57) :**
 - En cas de tumeurs de la deuxième portion du duodénum et pour les tumeurs infiltrantes proximales et distales, une duodéno-pancréatectomie céphalique (DPC) est indiquée (appelée aussi intervention de Whipple).
 - Un curage ganglionnaire régional doit être effectué (emportant les relais péri-duodénaux et péri-pancréatiques antérieurs et postérieurs, hépatiques, du bord droit du tronc cœliaque et de l'artère mésentérique supérieure).
 - 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-jéjunale une résection duodénale segmentaire est possible.
- **Pour les tumeurs du jéjunum et de l'iléon**, il est recommandé de réaliser une résection segmentaire avec curage ganglionnaire et anastomose jéjuno-jéjunale ou iléo-iléale.
- **Pour les tumeurs de la dernière anse iléale ou de la valvule iléocœcale** il est recommandé de réaliser une résection iléocœcale ou héli colectomie droite avec résection de l'anse iléale atteinte et de ligaturer l'artère iléocolique à son origine permettant le curage ganglionnaire.

Chimiothérapie adjuvante (TNCD.org dernière mise à jour 2013)

La place du traitement adjuvant est mal définie. Par analogie avec les adénocarcinomes du colon, le thésaurus national recommande (accord d'expert), malgré le faible niveau de preuve, une chimiothérapie adjuvante par **FOLFOX 4 simplifié** pour le traitement des adénocarcinomes de stade III ou II à haut risque (T4N0) après résection complète (acide folinique 400mg/m² à J1, 5-FU bolus 400mg/m² à J1, Oxaliplatine 85mg/m² à J1, 5-FU continu 2400mg/m² sur 48 heures).

L'intérêt d'un traitement par chimiothérapie adjuvante n'est pas démontré. Aucun essai prospectif n'a été publié. Plusieurs études rétrospectives n'ont pas mis en évidence un bénéfice de la chimiothérapie adjuvante après résection curative d'un AIG. Cependant, ces résultats négatifs peuvent résulter d'un nombre de patients insuffisants, de biais de sélection ou d'une chimiothérapie inadaptée (22). Dans une étude américaine (7) monocentrique sur 54 patients ayant bénéficié d'une résection R0 entre 1990 et 2008, 30 patients (56%) ont reçu une chimiothérapie adjuvante. La chimiothérapie adjuvante était associée à une augmentation de la survie sans récurrence (HR 0,27 ; IC95% 0,07 – 0,98, p = 0,05), mais pas de la survie globale (HR 0,47 ; IC 95% 0,13 – 1,62, p = 0,23).

La radiothérapie

La place de la radiothérapie adjuvante après chirurgie d'une tumeur duodénale est encore moins bien établie. Une étude rétrospective sur 48 adénocarcinomes duodénaux n'a pas trouvé d'amélioration de la survie en cas de radiothérapie adjuvante (58).

Surveillance

La surveillance recommandée par le thésaurus après un traitement curatif (accord d'experts TNCD dernière mise à jour 2013) est fondée sur :

- Un examen clinique tous les trois mois pendant 2 ans puis tous les 6 mois pendant 3 ans
- Un scanner abdominopelvien tous les 3 à 6 mois pendant 2 ans puis tous les 6 mois, couplé à un scanner thoracique une fois par an pendant 5 ans

1.5.2 Prise en charge des tumeurs métastatiques par chimiothérapie

A l'heure actuelle, plusieurs études ont suggéré une amélioration de la survie globale et de la survie sans progression chez les patients métastatiques traités par chimiothérapie palliative avec un taux de réponse tumorale de 0 à 50%, une survie sans progression de 3,2 à 11,3 mois et une survie globale de 8 à 22,2 mois (tableau 2). Mais il n'y a jamais eu d'étude réalisée contre placebo. **Tableau 2 : Principales études de phase II et rétrospectives ayant évalué l'efficacité d'une chimiothérapie dans l'AIG localement avancé ou métastatique**

Études rétrospectives						
Références	Protocoles	Nombre de patients	Taux de Réponse objectif (%)	Médiane de SSP (mois)	Médiane de SG (mois)	Statut des patients
Khan(59) (2015)	Triplet : n=23 : EOX (n=13), ECX(4), ECF(3), E-Carbo-F(2), Mitomycine C+Carbo-F(1) Doublet : n=18 : CAPOX(6), FOLFOX(4), FOLFIRI(3), Capacitabine+MimoyctinC(3), Gemcitabine+Capecitabine(1), Gemcitabine+bevacizumab (1)	n = 59 - 41 sous CT -23 triplets -18 doublets	50,0	8,8	12,8	M (54) ou LNR (5)
Tsushima(12) (2012)	Totalité de la série	132	ND	ND	ND	M (122) ou LNR (10)
	LV5FU2	60	20,0	5,4	13,9	
	5FU + cisplatine	17	38,0	3,8	12,6	
	FOLFOX	22	42,0	8,2	22,2	
	FOLFIRI	11	25,0	5,6	9,4	
	Autres chimiothérapies	22	21,0	3,4	8,1	
Koo(60) (2011)	CT à base de 5FU (12 5FU+platine, 13 capecitabine +cisplatine, 7 5FU oral, 3 LV5FU2, 3 FOLFIRI, 2 5FU+Adriamycine+mitomycine)	40	11,0	5,7	11,8	M (38/40)
	Pas de chimiothérapie	51	NA	1,3	4,1	M (49/51)
Zhang(61) (2011)	Fluoropyrimidine + oxaliplatine	28	32,3	6,3	14,2	M ou LNR
	CAPOX	6				
Zaanan(62) (2011)	FOLFIRI (2ème ligne)	28	20,0	3,2	10,5	M ou LNR
Zaanan(13) (2010)	Totalité de la série	93	ND	6,6	15,1	M (86%) ou LNR (14%)
	FOLFOX	48	34,0	6,9	17,8	
	LV5FU2	10	0	7,7	13,5	
	FOLFIRI	19	9,0	6,0	10,6	
	LV5FU2+ Cisplatine	16	31,0	4,8	9,3	
Overman(63) (2008)	5FU + platine (19 cisplatine, 4 carboplatine, 6 oxaliplatine)	29	41,0	8,7	14,8	M (88%) ou LNR (12%)
	5FU sans platine (32 5FU, 3 FAM, 3 mitomycine C)	41	16,0	3,9	12,0	M (63%) ou LNR (37%)
	Autres chimiothérapie	10				
Czaykowski(64) (2007)	5-FU + MMC + XRT (2) Bolus 5-FU + LV (7) Infusional 5-FU or capecitabine (4)	n=37 16 sous CT et 21 sans CT	12,5	NA	15,6	M ou LNR
Locher(65) (2005)	5FU + platine (15 cisplatine, 2 carboplatine, 3 oxaliplatine)	20	21,1	8,0	14,0	M (n=16) ou LNR (n=4)

Tableau 2 : Principales études ayant évalué l'efficacité d'une chimiothérapie dans l'AIG localement avancé ou métastatique

Principales études ayant évalué l'efficacité d'une chimiothérapie dans l'AIG localement avancé ou métastatique.						
Phase II						
Références	Protocoles	Nombre de patients	Taux de réponse objectif (%)	Médiane de SSP (mois)	Médiane de SG (mois)	Statut des patients
Xiang(66) (2012)	FOLFOX	33	48,5	7,8	15,2	Métastatique (M) ou localement non résecable (LNR)
McWilliams(67) (2012)	Capecitabine +oxaliplatine+ Irinotecan	28	39,0	8,7	12,7	M
Overman(68) (2009)	CAPOX	30	50	11,3	20,4	M (25) ou LNR (5)
	uniquement patients métastatiques	25	ND	9,4	15,5	
Gibson(69) (2005) (54)	5-FU +Adriamycine +MitomycineC	38	18,4	5,0	8,0	M

Tableau 2 suite : Principales études ayant évalué l'efficacité d'une chimiothérapie dans l'AIG localement avancé ou métastatique

Abréviations :

CT : Chimiothérapie. LNR : Localement non résecable, M : Métastatique
 5-FU : 5-fluorouracil ; LV : Leucovorin ; MMC : Mitomycine C ; XRT : Radiothérapie ; FAC : 5-fluorouracil, doxorubicine et cyclophosphamide ; EP : Etoposide ;
 EOX : Epirubicine, oxaliplatine et capecitabine ; ECX : Epirubicine, Cisplatine et capecitabine ; ECF : Epirubicine, Ciplatine et 5-FU ; E-Carbo-F : Epirubicine, Carboplatine et 5-FU ; CAPOX : Capecitabine et oxaliplatine ; FOLFOX : 5-FU et Oxaliplatine ; FOLFIRI : 5-FU et Irinotecan.
 NA : Non applicable, ND : Non déterminé

Aujourd'hui, il n'y pas encore eu de travail s'intéressant aux patients métastatiques synchrones ou métachrones réséqués de leur primitif et de leur métastase(s).

La chirurgie est le seul traitement curatif mais 40% des patients récidivent (20).

Le principal facteur pronostique est l'envahissement ganglionnaire, la localisation duodénale n'est pas retrouvée dans toutes les études comme facteur de mauvais pronostic (20,54,70).

Un traitement adjuvant par chimiothérapie est indiqué si la tumeur est T4 ou stade III (accord d'experts TNCD.org dernière mise à jour 2013)

1.5.3 Exemples de prise en charge à but curatif dans plusieurs séries de patients

Dans la série rétrospective fondée sur le registre de MDACC (M. D. Anderson Cancer Center) à Houston au Texas de 1978 à 1998 comptant 217 patients (17).

La localisation de l'AIG était dans 52% des cas duodénale (n=113), 25% jéjunale (n=54) et 13% iléale (n=28 patients).

Un traitement chirurgical premier a été réalisé chez 67% des patients (n=146) :

- Procédure de Whipple (duodéno-pancréatectomie céphalique) : 36 patients (17%)
- Autres types de résection variant selon le chirurgien : 110 patients (51%)

Une chimiothérapie adjuvante a été administrée chez seulement 59 patients des 146 opérés. (Soit 27% des 217 patients)

Concernant les patients métastatiques la première localisation métastatique était hépatique dans 59% des cas (44 patients), puis péritonéale dans 25% des cas (19 patients), pelvienne dans 9% des cas (7 patients), ganglionnaire dans 4% des cas (3 patients) et pulmonaire dans 3% des cas (2 patients).

Une prise en charge chirurgicale a été réalisée pour certains patients métastatiques (26 sur 75 (34,7%)). Parmi les 75 patients stade IV : 15 n'ont pas eu de traitement, 34 une chimiothérapie, 26 une chirurgie (24 résections non détaillées dont 2 suivies d'une chimiothérapie, 2 DPC). Il n'est pas précisé si la chirurgie intéressait le primitif et les métastases et le type de chirurgie du primitif est spécifié uniquement pour 2 patients ayant eu une DPC. **Aussi ce travail n'a pas détaillé la survie globale ou sans progression des patients métastatiques opérés par rapport aux autres patients métastatiques ou non. Il n'est pas précisé si les chirurgies étaient à visée carcinologique et qu'elles étaient leur marges de résection.** Les auteurs ne donnent qu'une médiane de survie globale de 11 mois pour l'ensemble des 75 patients métastatique.

Une chimiothérapie palliative a été réalisée chez les patients localement avancés et chez les patients métastatiques non carcinologiquement opérables : 48 patients ont bénéficié d'une chimiothérapie palliative (22%). 23 patients (11%) n'ont reçu aucun traitement.

La localisation du primitif influençait de manière significative la stratégie thérapeutique proposée (chirurgie, chimiothérapie). Une chirurgie était pratiquée plus fréquemment pour les patients présentant un AIG de localisation distale (iléale ou jéjunale) par

rapport aux patients présentant un AIG duodéal (83% vs 57%). Une chirurgie était moins fréquemment réalisée chez les patients de plus de 60 ans ($p=0,02$)

Concernant les 217 patients, le taux de survie globale à 5 ans était de 26%.

- La médiane de suivi de cette cohorte était de 18 mois (0 – 163 mois).
- La médiane de survie de la cohorte globale était de 20 mois (IC95% 16-24).
- **Le taux de survie globale à 5 ans** était significativement augmenté chez les patients ayant bénéficié d'une chirurgie par rapport aux patients non opérés (29% vs 10%, $p<0,0001$).
 - La médiane de survie globale était meilleure chez les patients ayant eu une DPC comparé aux autres types de résection (82 mois vs 29 mois, $p<0,0001$)
 - Dans cette étude la chimiothérapie adjuvante n'augmentait pas la survie de manière significative

Dans la série chinoise de Wu et al (54), une résection complète a pu être réalisée chez 45 patients sur 80 (56,3%)

Aucun patient métastatique n'a été opéré à visée carcinologique. 15 patients ont bénéficié de chirurgie palliative de dérivation.

Tous les patients opérés à visée carcinologique étaient M0 et toutes ces résections étaient R0

- Résection segmentaire (30 patients)
- Procédure de Whipple (duodéno-pancréatectomie céphalique) (11 patients)
- Résection de l'iléon terminal associée à un segment du colon droit (3 patients)
- Une résection locale du deuxième duodénum

Parmi ces patients opérés, le suivi a été de 1 mois à 229,7 mois. Deux patients sont décédés en période post-opératoire immédiate, 19 ont eu développé une récurrence à distance ou une métastase à un an de suivi et 29 sont décédés de récurrence ou de métastase (12 patients de métastases hépatiques, 7 de carcinose intra-abdominales, 9 avaient des métastases hépatiques associées à une carcinose, 1 patient a eu des métastases pulmonaires).

La survie sans récurrence de ces patients opérés était à un an de 54,9% (39,8-70, IC 95%), à 3 ans de 30,5% (15,8-45,1 ; IC 95%) et à 5 ans de 27,4%.

En analyses multivariées, l'envahissement ganglionnaire était le seul facteur pronostique de récurrence ou de métastase. **L'envahissement ganglionnaire et le stade tumoral III et IV étaient des facteurs de mauvais pronostic sur la survie globale parmi les 80 patients étudiés.**

A l'heure actuelle, il n'y a donc pas encore d'étude rétrospective ou prospective s'intéressant à l'intérêt d'une prise en charge chirurgicale avec résection à visée carcinologique des patients métastatiques synchrones ou métachrones.

1.6 Chapitre 6 : La cohorte NADEGE

Actuellement une cohorte prospective descriptive s'intéresse à l'adénocarcinome du grêle :

La cohorte NADEGE (6,21) a inclus 365 patients dont 343 avec des données démographiques exploitables dans 74 centres français de janvier 2009 à décembre 2012. Le suivi n'est pas à l'heure actuelle terminé.

Le nombre médian de patient inclus par centre était de 2 [1-33]. Il y avait 59% d'homme, l'âge médian était de 63 ans [23-90].

La tumeur primitive était localisée dans le duodénum (59,1%), jéjunum (20,4%), iléon (16,1%) ou indéterminée (4,4%).

La tumeur était peu différenciée (16,9%), moyennement différenciée (31,7%), bien différenciée (31,7%) ou indéterminée (19,5%).

Une maladie prédisposante a été notée chez 65 patients (18,9%) (maladie de Crohn n=30 (8,7%), syndrome de Lynch n=20 (5,8%), polypose adénomateuse familiale n=7 (2%), maladie cœliaque n=6 (1,7%) et syndrome de Peutz-Jeghers n=2 (0,5%)).

Les tumeurs étaient localisées et réséquées chez 186 patients (54%), localement avancées et non réséquées chez 19 (5,5%), métastatiques et réséquées chez 36 (10,5%), métastatiques et non réséquées chez 78 (23%) et indéterminées chez 24 (7%). Les 186 tumeurs réséquées sans métastase étaient de stade 0 chez 5 patients (2,5%), de stade I-II chez 69 (37,1%), de stade III chez 90 (48,4%) et indéterminées chez 22 (11,8%).

Une chimiothérapie adjuvante principalement par FOLFOX (86%) a été prescrite chez 16,4% des stades I-II, 55,6% des stades III et 27,7% des stades IV.

Une chimiothérapie palliative a été administrée dans 74% des cas de tumeurs métastatiques, par FOLFOX dans 80% des cas.

Selon la localisation du primitif duodénum/jéjunum/iléon, la tumeur était T4 dans respectivement 27%, 40% et 33% des cas, métastatique dans 33%, 29% et 36% des cas et peu différenciée dans 15%, 14% et 27% des cas.

La tumeur primitive était iléale chez 77% des patients présentant une maladie de Crohn, duodénale chez 40% des patients ayant un syndrome de Lynch et 57% des patients atteints d'une polypose adénomateuse familiale.

La cohorte NADEGE est la plus importante étude prospective sur les AIG. Le suivi est poursuivi jusqu'en 2016 pour déterminer des facteurs prédictifs de récurrence et de survie.

Cette thèse de médecine consiste en l'étude des caractéristiques cliniques, paracliniques et de la survie globale chez ces patients présentant des adénocarcinomes de l'intestin grêle avec métastase(s) synchrones ou métachrones réséqués(s).

2 Partie 2 : Matériels et Méthodes

Ce travail est un travail original. A l'heure actuelle aucune étude ne s'est intéressée aux patients ayant un adénocarcinome du grêle associé à une ou des métastases réséquée(s).

Ce travail rétrospectif national multicentrique (21 centres) repose essentiellement sur la base de données de la cohorte NADEGE (cohorte nationale, multicentrique, prospective comportant 365 patients).

Nous avons également inclus des patients hors NADEGE via **différents centres faisant partis de l'AGEO**.

Les critères d'inclusion étaient : être majeur, avoir été opéré d'un adénocarcinome du grêle et avoir eu des métastases synchrones ou métachrones opérées à visée carcinologique.

En ce qui concerne les patients ne faisant pas parti de la cohorte NADEGE, il devait y avoir un suivi d'au moins un an ou le décès du patient moins d'un an après le diagnostic d'adénocarcinome de l'intestin grêle métastatique (par rapport à la date de fin de recueil de données fixée au 30/04/2015)

Ont été exclus tous patients n'ayant pas été opérés de sa ou ses métastases synchrones ou métachrones et les patients présentant un adénocarcinome de l'ampoule de Vater.

Ce travail consiste en l'étude des caractéristiques cliniques, paracliniques et de la survie globale et sans progression chez ces patients présentant des adénocarcinomes de l'intestin grêle avec métastase(s) synchrone(s) ou métachrone(s) réséqué(s).

Les informations recueillies étaient les suivantes :

- Sexe
- Date de naissance
- Age au diagnostic
- Facteur de risque d'adénocarcinome de grêle : Maladie de crohn, PAF, HNPCC, maladie cœliaque, syndrome de Peutz-Jeghers
- Antécédent de néoplasie
- Date du diagnostic du primitif
- TNM et stade au diagnostic
 - Localisation du primitif : Duodéal, Jéjunal, Iléal

- Date de la chirurgie du primitif (+/- métastase(s) synchrone(s)) et type de chirurgie
- Histopathologie du primitif et des métastases si connue
 - Différenciation (peu, moyen ou bien différenciée)
 - Marge de résection (R0, R1, R2)
 - Nombre de ganglions examinés
 - Nombres de ganglions envahis
 - Classification pTNM
- Date du diagnostic métastatique
 - Synchrones
 - Métachrones
 - Nombre de métastase(s)
 - Localisation
 - Hépatique
 - Péritonéale
 - Ganglionnaires (adénopathies inter-aortico-caves)
 - Pulmonaire
 - Autres
 - Multimétastatique
 - Résection métastase(s) en un temps ? type de résection ?
 - Chirurgie majeure
 - Radiofréquence
 - CHIP
 - Date de la chirurgie si non synchrone de la résection du primitif
- Chimiothérapie
 - Protocole utilisé
 - Date de début, et date de fin et nombre de cycle
 - Néo-adjuvante ?
 - Adjuvante ? (de la résection du primitif ? de la résection du primitif et métastase synchrone ? ou une chimiothérapie adjuvante post résection d'une métastase métachrone ?)
 - Palliative ?
- Date de première progression après chirurgie métastatique

- Date de dernière consultation / mise à jour
- Date du décès
- Patient perdu de vue
- Durée de suivie
- Durée de survie globale

Pour les centres d’Ile de France, je me suis déplacé pour réaliser le recueil de données en consultant les dossiers des patients. Puis selon les données présentes dans les dossiers des patients nous avons affiné les informations à demander aux centres hors Ile de France par questionnaire envoyé par mail.

Les informations relatives aux métastases (localisation de la métastase, type de chirurgie, synchrone, métachrone, chimiothérapie adjuvante de la résection) et aux antécédents de néoplasie n’étaient pas renseignées dans le CRF de départ de NADEGE. Un questionnaire a donc été envoyé avec anonymisation des patients (numéro de patient, initiales, date de naissance) aux différents investigateurs ayant inclus des patients métastatiques opérés dans la cohorte NADEGE.

Objectifs du travail :

Objectifs primaires :

- **Description de la cohorte de patients**
- **Calcul de la survie globale** de la population de patients ayant un adénocarcinome de l’intestin grêle avec métastase(s) opérée(s)

Objectifs secondaires

- **Comparaison survie globale avec des cohortes historiques**
 - des patients métastatiques non opérés
- Calcul de la survie sans progression
- Localisation des métastases
- Rechercher des facteurs prédictifs de survie

Perspectives : Comparer la survie des patients (comparables par rapport à leur âge, le sexe, le stade OMS, leur terrain, leur stade T et N, la localisation de la tumeur primitive, leur différenciation histologique):

- Stades 3 de la cohorte NADEGE
- Métastatiques opérés dans d’autres cohortes

Méthodes Statistiques :

Pour la réalisation des courbes et analyses de survie globale et sans progression nous avons utilisé des **courbes de Kaplan Meier**.

Pour le calcul de la survie globale le point de départ était la date de la chirurgie au stade métastatique (synchrone ou métachrone) et la date de fin était le décès du patient ou la survie. Les informations ont été recueillies jusqu'au 30/04/2015.

Pour le calcul de la survie sans progression le point de départ était là aussi la date de la chirurgie au stade métastatique et la date de fin était la mise en évidence d'une récidive (par scanner, PET-scan, ou autres imageries)

Pour les comparaisons des caractéristiques de notre cohorte par rapport à l'ensemble de la cohorte NADEGE des **tests du Chi²** ont été réalisés quand les effectifs attendus étaient au moins supérieur ou égale à 5. Dans le cas contraire un **test exact de Fisher** était effectué.

Pour comparer les facteurs pronostiques de survie nous avons utilisé des **tests log Rank**. Ces analyses ont été pratiquées uniquement en univarié du fait du faible effectif de la cohorte.

Nous avons décidé de regarder les facteurs suivants :

- Sexe ratio
- Présence d'un facteur de risque d'adénocarcinome
- Antécédent de néoplasie
- Age au diagnostic > 55 ans
- La localisation du primitif
- Différenciation histologique lors de la chirurgie au stade métastatique
- Présence d'un envahissement ganglionnaire N+ lors de la chirurgie du primitif
- Marge de résection au stade métastatique synchrone ou métachrone
- Localisation des métastases
- Caractère synchrone ou métachrone des métastases
- Réalisation d'une chimiothérapie adjuvante à la résection au stade métastatique
- Réalisation d'une chimiothérapie à base de platine au stade métastatique

Logiciels statistiques utilisés :

- Excel
- Logiciel R et R studio
- Logiciel Biostatgv

3 Partie 3 : Caractéristiques de la cohorte : Résultats

3.1 Chapitre 1 : Inclusion des patients

La cohorte NADEGE

Dans un premiers temps nous nous sommes intéressés aux patients de la cohorte NADEGE qui est la plus importante étude prospective sur les AIG. 365 patients ont été inclus dans 74 centres français de janvier 2009 à décembre 2012, 343 avec des données démographiques exploitables. Les tumeurs étaient localisées et réséquées chez 186 patients (54%). Il y avait 114 patients métastatiques (33%) et d'après une extraction informatique des données de la cohorte, 43 auraient été métastatiques avec primitifs et métastases synchrones ou métachrones opérées.

Après contrôles des dossiers patients récupérés, **25 parmi les 43** ont pu être inclus. Quatorze n'ont jamais été réséqués de leur métastase, voire même du primitif. Concernant les 4 autres patients les dossiers n'ont pas pu être récupérés pour diverses raisons (dossier perdu, investigateur ne travaillant plus dans l'hôpital d'inclusion, absence de réponse aux mails envoyés aux attachés de recherche clinique (ARC) et aux investigateurs).

Deux patients inclus dans NADEGE initialement non identifiés comme métastatiques ont après vérification été inclus parmi les patients métastatiques réséqués (les patients étaient métastatiques dès l'inclusion, il y a eu une erreur d'inclusion). Il y a donc eu 27/114 patients (23,7%) réséqués de leur(s) métastase(s) dans NADEGE.

AGEO

Pour compléter la cohorte de **27 patients extraits de NADEGE**, nous avons demandé aux onco-gastroentérologue faisant parti de l'AGEO de rechercher si certains de leurs patients répondaient aux critères d'inclusions avec un recul d'au moins un an.

Nous avons pu inclure ainsi **7 patients** avec un suivi supérieur à un an ou un décès dans la 1^{ère} année après le diagnostic initial d'AIG.

La cohorte comporte ainsi 34 patients présentant un adénocarcinome de l'intestin grêle avec métastase(s) réséquée(s).

3.2 Chapitre 2 : Caractéristiques cliniques des patients (tableau 3)

Trente-quatre patients ont été inclus dans 21 centres français. Le nombre médian de patients inclus par centre était de 1 [6-1].

Il y avait 70,6% d'hommes, l'âge médian était de 60 ans [37 - 82]. Sept patients (20,6%) présentant un antécédent d'une autre néoplasie : 1 adénocarcinome rectal, 2 adénocarcinomes coliques, 1 adénocarcinome de prostate, 1 adénocarcinome mammaire, 1 myélome multiple et 1 chondrosarcome.

Sept patients (20,6%) présentaient une maladie prédisposante connue : 5 présentaient une maladie de Crohn (14,7%), 2 un syndrome de Lynch (5,9%).

Les tumeurs primitives étaient localisées au niveau :

- Duodénal pour 14 patients (41,1%)
- Jéjunal pour 8 (23,5%)
- Iléale pour 10 (29,4%)
- Et Indéterminé pour 2 (5,9%)

Caractéristiques des patients (n=34)		Cohorte NADEGE (n=343) (6,21)	Comparabilité des groupes
Homme n (%)	24 (70,6)	202 (59)	ns
Age médian au diagnostic	60 ans (37 – 82)	63 ans (23 – 90)	ns
Antécédent de néoplasie	7 (20,6)		
Facteurs de risques n (%)	7 (20,6)	65 (18,9)	ns
- Maladie de Crohn	5 (14,7)	30 (8,7)	ns
- HNPCC	2 (5,9)	20 (5,8)	ns
- PAF	0 (0)	7 (2)	
- Maladie cœliaque	0 (0)	6 (1,7)	
- Syndrome de Peutz-Jeghers	0 (0)	2 (0,5)	
Localisation du Primitif			
- Duodénale n (%)	14 (41,2)	203 (59,1)	p=0,043
- Jéjunale	8 (23,5)	70 (20,4)	ns
- Iléale	10 (29,4)	55 (16,1)	p=0.049
- Non renseignée	2 (5,9)	15 (4,4)	ns

Tableau 3 : Caractéristique clinique des 34 patients de la cohorte (et de la cohorte NADEGE dans son ensemble). ns = non significatif

Les fréquences des localisations duodénale et iléale étaient différentes entre notre cohorte et l'ensemble de la cohorte NADEGE.

La localisation duodénale était significativement moins fréquente que dans l'ensemble de la cohorte NADEGE (p=0,043).

La localisation iléale était significativement plus fréquente que dans l'ensemble de la cohorte NADEGE (p=0,049).

3.3 Chapitre 3 : Caractéristique histopathologique (Tableau 4)

3.3.1 De la tumeur primitive et de la chirurgie au stade métastatique

Toutes les tumeurs primitives étaient des adénocarcinomes. **La différenciation histologique du primitif** était bien différenciée chez 16 patients (47,1%), moyennement différenciée chez 14 (41,2%) et peu différenciée chez 4 (11,8%).

Le curage ganglionnaire lors de la résection du primitif a été documenté chez 29 des 34 patients. Le nombre moyen de ganglions examinés était de 15 (2-53), et le nombre moyen de ganglions envahis était de 4 (0-17), soit un pourcentage moyen d'envahissement de 24% (0-100).

Lors des chirurgies au stade métastatique (synchrone ou métachrone) :

- **La différenciation histologique de la pièce opératoire** était :
 - Bien différenciée pour 14/34 patients (12/25 patients « synchrones » et 2/9 patients « métachrones »)
 - Moyennement différenciée pour 10/34 patients (9/25 patients « synchrones » et 1/9 patients « métachrones »)
 - Peu différenciée pour 5/34 patients (4/25 patients « synchrones » et 1/9 patient « métachrones »)
 - Non connue pour 5/34 patients
- **Les marges de résection au stade métastatique (synchrone ou métachrone)** étaient connues chez 31 patients. Elles étaient R0 chez 24 (70,6%), R1 chez 4 (11,8%), R2 chez

3 (8,8%) ; soit 7 patients avec une marge de résection R+ : 3 patients au stade métastatique synchrone avaient une résection R2 (2 au niveau du primitif, 1 au niveau du primitif et de ses métastases). Quatre patients étaient R1, 2 au niveau de la résection de leur métastases métachrones et 2 au niveau de le primitif au stade métastatique synchrone.

- **Pour les patients présentant des métastases métachrones** les marges de résection du primitif ont été R0 pour les 9 patients. Les marges de résection des métastases métachrones étaient connues pour 7 patients.

Caractéristique histo-pathologique de la cohorte (n=34)		Cohorte NADEGE (n=343) (6,21)	Comparabilité
Histologie du primitif	n(%)	n(%)	
Différenciation du primitif			
• Bonne	16 (47,1)	109 (31,7)	ns (p=0.071)
• Moyenne	14 (41,2)	109 (31,7)	ns
• Peu	4 (11,8)	58 (16,9)	ns
• Non renseignée (NR)	0 (0)	67 (19,5)	
Marge de résection du primitif			
• R0	28 (82,4)		
• R1	2 (5,9)		
• R2	3 (8,8)		
• NR	1 (2,9)		
Curage ganglionnaire du primitif			
• Nombre moyen de gg examinés (min-Max)	15 (2-53)		
• Nombre moyen de gg envahis (m-M)	4 (0-17)		
• Pourcentage moyen d'envahissement	24% (0-100)		
Marges de résection de la ou des métastases			
• R0	11 (32,4)		
• R1	2 (5,9)		
• R2	1 (2,9)		
• NR	20 (58,8)		

Tableau 4 : Caractéristique histo-pathologique du primitif réséqué et marges de résection des métastases.

3.3.2 Caractéristique des métastases métachrones

Concernant les 9 patients présentant des métastases métachrones nous savons pour seulement 4 d'entre eux la différenciation histologique (deux bonnes, une moyennement et une peu différenciée). Excepté pour deux patients (un présentant 9 ganglions envahis sur un nombre total de ganglions non connu et un présentant 1 ganglion envahi sur 5 examinés) nous ne connaissons pas le résultat du curage ganglionnaire et s'il y en a eu un pour les 7 autres patients.

Par contre concernant les marges de résection des métastases métachrones nous avons les données pour 7/9 patients : (**tableau 5**) 5 patients sur 9 étaient R0 (55,6%) ; 2 étaient R1 (22,2%) ; aucun n'était R2 ; 2 n'étaient pas renseignés (22,2%).

Par ailleurs les 9 patients avaient eu une résection R0 de leur primitif.

Caractéristique histo-pathologique des patients ayant des métastases métachrones (n=9)	
Différenciation de la ou des métastases métachrones	n (%)
• Bonne	2 (22,2)
• Moyenne	1 (11,1)
• Peu	1 (11,1)
• NR	5 (55,6)
Marge de résection du primitif	
• R0	9 (100)
Marges de résection de la ou des métastases métachrones	
• R0	5 (55,6)
• R1	2 (22,2)
• R2	0 (0)
• NR	2 (22,2)
Curage ganglionnaire de ou des métastases métachrones	
	NR pour 7 patients 1 patient 9N+/? N 1 patient 1N+/5
Curage ganglionnaire du primitif	
• Nombre moyen de gg examinés (min-Max)	13 (2-31)
• Nombre moyen de gg envahis (m-M)	1,3 (0-5)
• Pourcentage moyen d'envahissement	7% (0-27,3)

Tableau 5 : Caractéristique histo-pathologique des patients ayant des métastases métachrones (n=9)

3.3.3 Caractéristiques histologiques uniquement des patients ayant une ou des métastases synchrones

Nous avons également détaillé de manière séparée les **25 patients présentant une ou des métastases synchrones**. (Tableau 6)

Pour ces patients le degré de différenciation histologique n'était pas spécifiquement renseigné pour les métastases. Il était connu uniquement pour la tumeur primitive. Les marges de résections des métastases étaient renseignés pour 7 patients (six patients R0, un R2)

Caractéristique histo-pathologique des patients ayant des métastases synchrones (n = 25)	
Différenciation du primitif	n(%)
• Bonne	12 (48)
• Moyenne	9 (36)
• Peu	4 (16)
• ND	0 (0)
Marge de résection du primitif	
• R0	19 (76)
• R1	2 (8)
• R2	3 (12)
• Non renseigné	1 (4)
Marges de résection de la ou des métastases	
• R0	6 (24)
• R1	0 (0)
• R2	1 (4)
• Non renseigné	18 (72)
Curages ganglionnaires du primitif et de la ou des métastases synchrones	
• Nombre moyen de gg examinés (min-Max)	15 (0-53)
• Nombre moyen de gg envahis (m-M)	4 (0-17)
• Pourcentage moyen d'envahissement	28% (0-100)

Tableau 6 : Caractéristique histo-pathologique des patients ayant des métastases synchrones (n=25)

3.4 Chapitre 4 : Caractéristiques des métastases (tableau 7)

3.4.1 Caractéristiques des métastases de l'ensemble de la cohorte (n=34)

Les patients présentaient un nombre médian de site métastatique égal à 1 avec un nombre moyen de 1,2. Il y a au maximum dans cette cohorte 3 sites métastatiques pour 1 patient, 2 sites métastatiques pour 4 patients, et un seul site pour les 29 autres.

Les localisations métastatiques retrouvées étaient majoritairement hépatiques (26,5%) et péritonéales (29,4%) :

- **Péritonéale** chez 10 patients (29,4%)
- **Hépatique** chez 9 patients (26,5%)
- **Ganglionnaire** chez 4 patients (11,8%)
- **Pulmonaire** chez un patient (2,9%)
- **Autres** localisations chez 5 patients (14,7%)
 - Métastase urétérale droite
 - Métastase juxta caecale
 - Métastase nodulaire volumineuse à distance, extra-péritonéale
 - Métastase ovarienne droite
 - Métastase iléale
- **Multi-métastatique** chez 5 patients (14,7%)
 - Métastases péritonéale et ovarienne
 - Métastases de l'anastomose jéjuno-iléale, péritonéale, nodule pelvien
 - Métastases hépatique et pulmonaire
 - Métastases hépatique et ovarienne gauche
 - Métastases ganglionnaire et carcinose

Les métastases étaient majoritairement synchrones : 25 patients sur 34 (73,5%).

Concernant les patients ayant des métastases métachrones, le délai médian du diagnostic de la récurrence était de 25,2 mois (IC95% 8,8 – 41,6) avec un minimum de 1 mois et un maximum de 78 mois.

Métastase(s)	
Nombre médian	1
Nombre moyen	1,2
Maximum de sites métastatiques	3
Localisation n (%)	
Péritonéale	10 (29,4)
Hépatique	9 (26,5)
Multi-métastatique	5 (14,7)
Ganglionnaire (inter-aortico-cave)	4 (11,8)
Autres	5 (14,7)
Pulmonaire	1 (2,9)
Synchrones (%)	26 (73,5)

Tableau 7 : Caractéristiques des métastases de l'ensemble de la cohorte

3.4.2 Caractéristiques des métastases synchrones (n=25)

Concernant spécifiquement les métastases synchrones les localisations pour les 25 patients étaient : (tableau 8)

- **Hépatique** chez 7 patients sur 25 (28%)
- **Péritonéale** chez 10 patients sur 25 (40%)
- **Ganglionnaire** chez 4 patients sur 25 (16%)
- **Autres** chez 2 patients sur 25 (8%)
 - o Métastase juxta caecale chez 1 patient
 - o Métastase ovarienne droite chez 1 patient
- **Multi-métastatique** chez 2 patients sur 25 (8%)
 - o Métastases hépatique et ovarienne gauche
 - o Métastases ganglionnaire et carcinose

Métastase(s) synchrone(s)	25 patients
Localisation(s) n (%)	
Péritonéale	10 (40)
Hépatique	7 (28)
Ganglionnaire (inter-aortico-cave)	4 (16)
Autres	2 (8)
Multi-métastatique	2 (8)
Pulmonaire	0 (0)

Tableau 8 : Caractéristiques des métastases synchrones

3.4.3 Caractéristiques des métastases métachrones (n=9)

Concernant spécifiquement les métastases métachrones les localisations pour les 9 patients étaient : (tableau 9)

- **Hépatique** unique chez 2 patients sur 9 (22,2%)
- **Pulmonaire** unique chez 1 patient sur 9 (11,1%)
- **Autres** chez 3 patients sur 9 (33,3%)
 - o Iléale pour 1 patient
 - o Volumineux nodule extra-péritonéale à distance chez 1 patient
 - o Urétérale droite chez 1 patient
- **Multi-métastatique** chez 3 patients sur 9 (33,3%)
 - o Pulmonaire et hépatique pour 1 patient
 - o Péritonéale et ovarienne chez 1 patient
 - o Métastases de l'anastomose jéjuno-iléale, péritonéale, nodule pelvien chez 1 patient

Métastase(s) métachrone(s)	9 patients
Localisation(s)	
Multi-métastatique	3 (33,3)
Hépatique	2 (22,2)
Autres	3 (22,2)
Pulmonaire	1 (11,1)
Ganglionnaire (inter-aortico-cave)	0 (0)
Péritonéale	0 (0)

Tableau 9 : Caractéristiques des métastases métachrones

3.5 Chapitre 5 : Thérapeutiques utilisées

3.5.1 Chirurgie

Concernant la prise en charge chirurgicale : (tableau 10)

- **25 patients ont présenté au moins une métastase synchrone.** Pour les 25 patients la chirurgie du primitif et de la (ou des) métastase(s) a eu lieu en un temps. Deux patients ont bénéficié d'une radiofréquence de lésions secondaires hépatiques en per-opératoire. Deux patients ont eu une CHIP. Pour un patient elle a été réalisée de manière complémentaire après 6 mois de chimiothérapie adjuvante dans les suites de la résection du primitif et de la carcinose péritonéale (il présentait lors de la chirurgie première une carcinose péritonéale macroscopique index IPC à 10). Pour le second patient la CHIP a été réalisée en peropératoire de la résection du primitif et des métastases synchrones après 5 cures de Folfox néo-ajduvant.
- **9 patients ont eu une chirurgie première de leur primitif à un stade non métastatique** et ont présenté secondairement une ou des métastase(s) de manière métachrone.
Ces 9 patients ont alors bénéficié d'une chirurgie de leur(s) lésion(s) métachrone(s). L'un d'entre eux a eu un complément de traitement par CHIP deux ans après la résection d'une carcinose avec atteinte ovarienne métachrones (marges de résection non connues).

3.5.2 Chimiothérapie

Prise en charge de l'ensemble de la cohorte (n=34) (tableau 10)

La prise en charge par chimiothérapie consistait majoritairement en une chimiothérapie adjuvante après résection du primitif pour 27 patients sur 34 (79,4%) et adjuvante après la résection de métastases métachrones chez 6 patients sur 9 (66,7%).

Après chirurgie au stade métastatique (synchrone ou métachrone) : 23 sur 25 patients (92%) ont reçu une chimiothérapie adjuvante après résection de leur primitif et de leur(s) métastase(s)

synchrone(s), et 6 sur 9 (66,7%) une chimiothérapie après résection de leur(s) métastase(s) **métachrone(s)**.

Au total après chirurgie au stade métastatique (synchrone ou métachrone) 29 sur 34 patients (85,3%) ont bénéficié d'une chimiothérapie adjuvante.

Seuls 4 patients sur 34 ont reçu une chimiothérapie néo-adjuvante (11,8%), dont le but pour 3 patients présentant des métastases **synchrone**s était une réduction tumorale avant chirurgie :

- Un patient a reçu 7 cures de FOLFOX avant réalisation d'une DPC avec curage ganglionnaire élargie emportant des adénopathies inter aortico-cave envahies.
- Un patient a reçu 6 cures de FOLFOX permettant une réduction tumorale de 27% avant la réalisation d'une DPC associée avec une hépatectomie partielle du segment VI
- Un patient a reçu 5 cures de FOLFOX entraînant une stabilisation des lésions avant la réalisation d'une chirurgie majeure associée à une CHIP dans le même temps opératoire (DPC et exérèse complète d'une carcinose péritonéale étendue puis réalisation d'une CHIP).

Un patient présentait une métastase métachrone au niveau de l'anastomose de la résection du primitif et a bénéficié d'une chimiothérapie néo-adjuvante : 3 cures de FOLFOX.

Pour un patient, compte-tenu de son âge, une surveillance simple (2,9%) a été réalisée.

En adjuvant que cela soit post-résection de métastase synchrone ou métachrone, la majorité des patients a bénéficiée d'une chimiothérapie par FOLFOX :

- 64,7% des 34 patients,
- **75,9% des 29 patients ayant reçu une chimiothérapie post-résection de métastase synchrone ou métachrone**

Vingt-deux patients ont reçu du **FOLFOX** dont 3 avec de l'Avastin. Deux ont été traités par **FOLFIRI** en adjuvant, 2 par du **LV5FU2**, 1 par du **GEMOX** et enfin 2 ont bénéficié d'un traitement par **XELOX**. **Vingt-cinq des 29 chimiothérapies adjuvantes (86,2%) contenaient des sels de platine**. Dans cette cohorte **le seul traitement à base de sels de platine utilisé était l'oxaliplatine** (le cisplatine et le carboplatine n'ont pas été prescrits)

Thérapeutique	Cohorte (n=34)	NADEGE (n=343)(6,21)	Compa- rabilité
Traitement chirurgical	34	186 (54)	
Résection en 1 temps (primitif et métastase(s) synchrone(s))	25		
Résection de lésion métachrone	9		
CHIP complémentaire pour carcinose synchrone	2		
Radiofréquence pour métastases synchrones	2		
Chimiothérapie (1^{ère} ligne de chimiothérapie)			
Neo-adjuvante	4 (11,8)	ND	
Adjuvante après primitif (et métastase synchrone)	27 (79,4)	66 (19,2)	p<0,0001
Adjuvante après résection de métastase métachrone	6 (17,6)	ND	
Adjuvante après chirurgie au stade métastatique (synchrone ou métachrone)	29 (85,3)	ND	
Surveillance sans chimiothérapie	1 (2,9)	ND	
Chimiothérapie palliative	0 (0)	60 (17,5)	

Tableau 10 : Prise en charge thérapeutique par chirurgie et chimiothérapie

Prise en charge des patients présentant une ou des métastases synchrones (tableau 11)

Concernant les 25 patients présentant une ou des métastases synchrones, la prise en charge par chimiothérapie a été :

- Chimiothérapie néo-adjuvant pour 3 patients (12%)
 - o 1 patient n'a pas eu de chimio adjuvante par la suite
- **Vingt-trois des 25 patients (92%) ont bénéficié d'une chimiothérapie adjuvante dont 20 contenaient des sels de platine.**
 - o 19 patients ont reçu du FOLFOX (dont 3 avec avastin) (76% des 25 patients « synchrones », soit 82,6% des 23 patients « synchrones » ayant reçu une chimiothérapie adjuvant)
 - o 1 du XELOX
 - o 2 du FOLFIRI
 - o 1 du LV5FU2
- 1 patient (4%) a eu une surveillance simple (devant l'âge avancé)

Chimiothérapie	25 patients
Néo-adjuvante n (%)	3 (12)
Adjuvante après primitif (et métastase synchrone)	23 (92)
Surveillance	1 (4)

Tableau 11 : Chimiothérapie chez les patients présentant une ou des métastases synchrones

Prise en charge des patients présentant une ou des métastases métachrones (tableau 12)

Concernant les 9 patients présentant une ou des métastases métachrones, la prise en charge par chimiothérapie a été :

- Aucun patient n'a eu de chimiothérapie néo-adjuvante de la résection du primitif
- 4 patients sur 9 (44%) ont bénéficié d'une chimiothérapie adjuvante après la résection du primitif
- 1 patient sur 9 a eu une chimiothérapie néo-adjuvante avant la résection de sa métastase métachrone, puis a reçu d'une chimiothérapie adjuvante
- **6 patients sur 9 (66,7%) ont bénéficié d'une chimiothérapie adjuvante après la résection de leur(s) métastase(s) métachrone(s).** Cinq de ces 6 patients ont eu des chimiothérapies contenant des sels de platine (55,5% des patients « métachrones, soit 83,3% des 6 patients ayant reçu une chimiothérapie adjuvante) :
 - o 3 FOLFOX (33,3% des 9 patients « métachrones », soit 50% des 6 patients « métachrones » ayant reçu une chimiothérapie adjuvant)
 - o 1 XELOX
 - o 1 GEMOX
 - o 1 LV5FU2

Chimiothérapie	9 patients
Néo-adjuvante du primitif	0 (0)
Adjuvante après primitif	4 (44,4)
Néo-adjuvant de la résection de la ou des métastases métachrones	1 (11,1)
Adjuvante après résection méta métachrone	6 (66,7)
Surveillance	0 (0)

Tableau 12 : Chimiothérapie chez les patients présentant une ou des métastases métachrones

3.6 Chapitre 6 : Survie globale (tableau 13, Courbe 1)

3.6.1 La survie globale de la cohorte (n=34)

Nous avons regardé la survie à un an, deux ans et trois ans des patients.

Quatorze patients étaient décédés à 3 ans de suivi post diagnostic de primitif avec métastase(s) synchrone(s) ou post diagnostic de métastase(s) métachrone(s)

Nombre de patients décédés à 1, 2 et 3 ans de suivi :

- 3 patients < 1 an
- 9 patients entre 1 et 2 ans
- 2 patients entre 2 et 3 ans
- 14/34 patients (41%) sont décédés dans les 3 premières années

La survie globale a également été étudiée et une courbe de Kaplan Meier été réalisée. (Courbe 1)

La médiane de survie globale depuis la résection des métastases est de 25,1 mois (IC95% 19 – 31,2), et la moyenne de 30,2 mois (IC95% 24,1 – 36,3) avec un minimum à 8,3 mois et un maximum à 64 mois.

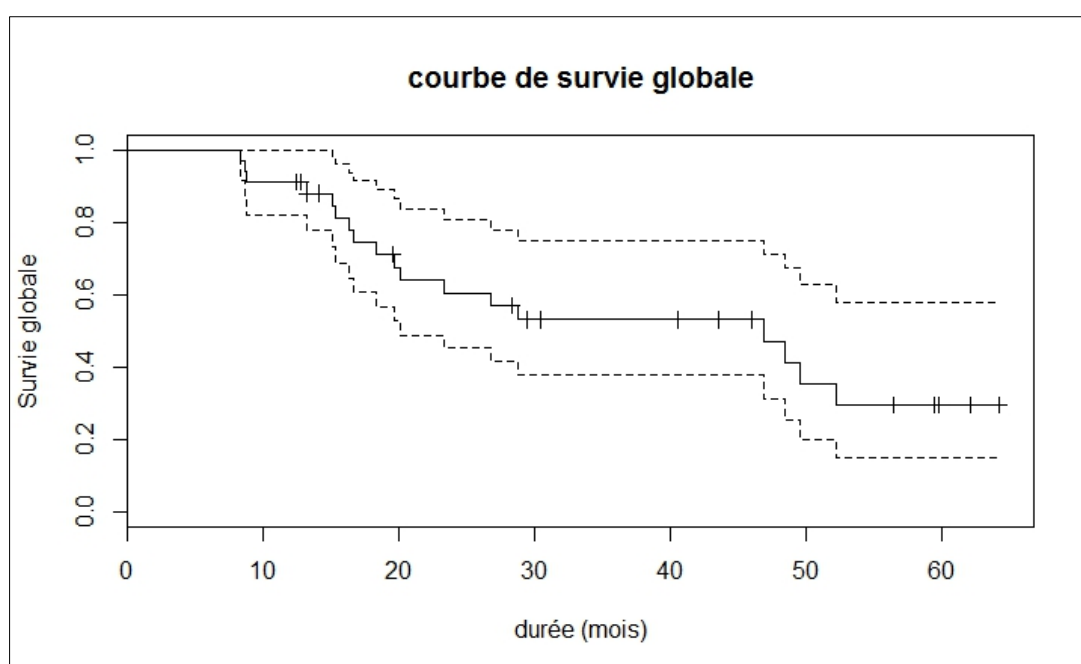
Sur la série de 34 patients il y a eu 4 perdus de vue, 14 sont décédés dans les 3 premières années de suivi, 4 au-delà de 3 ans de suivi et **12 patients sont vivants à la date du 30/04/2015.**

Parmi les 12 patients en vie à la date de clôture du recueil de données :

- 3 patients sont vivants à 1 an avec un suivi inférieur à 2 ans :
 - 2 patients sans récurrence à 13,2 et 12,7 mois.
 - 1 patient a récidivé à 10,7 mois pour un suivi de 14,1 mois.
- 3 patients sont vivants à 2 ans avec un suivi inférieur à 3 ans :
 - Les 3 patients ont récidivé : à 11,2 mois pour un suivi de 29,4 mois, à 16,4 mois pour un suivi de 30,4 mois et à 21,3 mois pour un suivi de 28,3 mois.
- 6 sont en vie avec un suivi supérieur à 3 ans :
 - 4 patients en rémission respectivement à 43,5 mois, 46 mois, 59,4 mois et 64,2 mois de suivi.
 - 2 patients ont récidivé à 53,8 mois pour un suivi de 59,8 mois et à 21,2 mois pour un suivi de 40,5 mois.

Survie globale	
Médiane	25,1 mois
Moyenne	30,2 mois
Survie minimale – Maximale	8,3 – 64 mois
Perdus de vue	n = 4
Perdu de vue à :	
- 12,4 mois sans récurrence connue	
- 19,5 mois en récurrence depuis 5 mois	
- 56,4 mois en récurrence depuis 23 mois	
- 62,1 mois en récurrence lors du dernier suivi	

Tableau 13 : Survie Globale de la cohorte n=34 patients



Courbe 1 : Survie globale de la cohorte de 34 patients

La fin du recueil de données de la cohorte NADEGE n'est pas à l'heure actuelle arrêtée. Nous avons donc réalisé une comparaison de la médiane de survie de cette cohorte par rapport à la survie médiane d'autres études concernant des patients métastatiques non opérés et traités par chimiothérapie palliative.

La médiane de survie globale de notre cohorte est de 25,1 mois (IC95% 19 – 31,2) et celle retrouvée dans la littérature est de 8 à 22.2 mois sous chimiothérapie palliative (tableau 2).

3.6.2 La Survie globale des patients présentant des métastases synchrones (tableau 14)

Survie globale des patients ayant une ou des métastases synchrones	n=25
Médiane	20,1 mois
Moyenne	31,2 mois
Survie minimale – Maximale	8,3 – 64 mois
Perdus de vue	n = 3
Perdu de vue à :	
- 19,5 mois en récurrence depuis 5 mois	
- 56,4 mois en récurrence depuis 23 mois	
- 62,1 mois en récurrence lors du dernier suivi	

Tableau 14 : Survie globale des patients présentant des métastases synchrones

3.6.3 La Survie globale des patients présentant des métastases métachrones (tableau 15)

Survie globale des patients ayant une ou des métastases métachrones	n=9
Médiane	28,8 mois
Moyenne	27,7 mois
Survie minimale – Maximale	8,8 – 50 mois
Patients perdu de vue	n = 1
Perdu de vue à :	
- 12,4 mois sans récurrence connue	

Tableau 15 : Survie Globale des patients présentant des métastases métachrones

Nous nous sommes également intéressés à calculer le délai d'apparition des métastases dans ce sous-groupe :

- Délai moyen d'apparition des métastases : 28.9 mois
- Délai minimum : 1 mois
- Délai maximum : 78 mois
- **Délai médian d'apparition des métastases : 25,2 mois (IC95% 8,8 – 41,6)**

3.7 Chapitre 7 : Survie sans progression

La survie sans progression après chirurgie des métastases synchrones ou métachrones a également été étudiée et une courbe de Kaplan Meier réalisée.

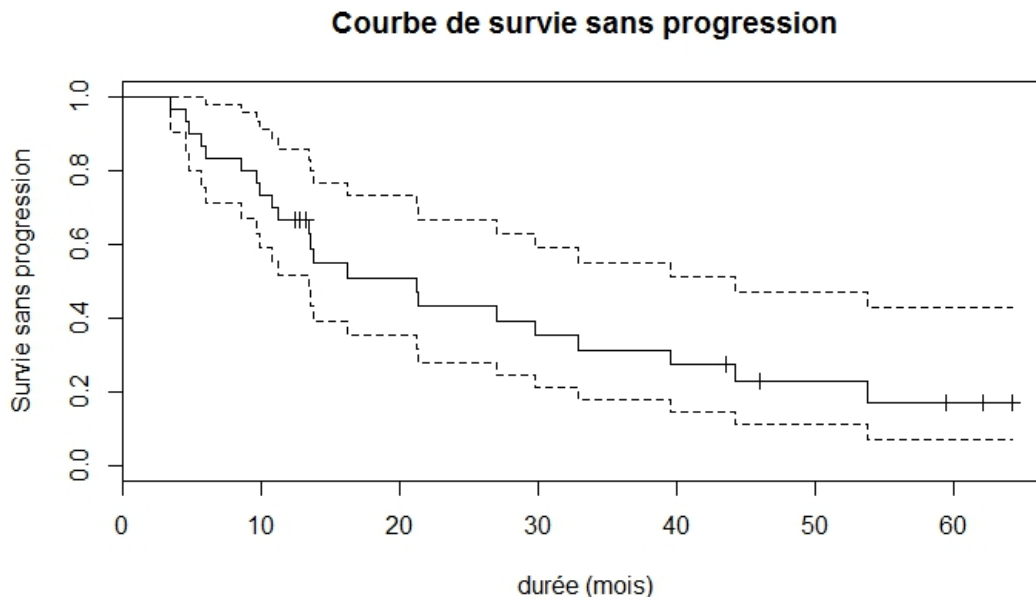
Pour 4 patients sur 34 nous n'avons pas les dates de progression post chirurgie de métastatique (les 4 patients sont décédés, 2 avaient des métastases synchrones et 2 des métastases métachrones). Deux patients ont été perdus de vue avant progression (un patient « métachrone » perdu de vue à 12,4 mois de suivi et un patient « synchrone » perdu de vue à 62,1 mois de suivi) La moyenne survie sans progression est de 23,8 mois (IC95% 17 – 30,6).

La médiane de survie sans progression est de 13,6 mois (IC95% 6,8 – 20,4).

La survie sans progression minimale est de 3,4 mois et maximale de 64,2 mois.

Il est à noter que **la médiane de survie sans progression augmente à 21,2 mois** quand nous nous intéressons aux 23 patients où la chirurgie au stade métastatique (synchrone ou métachrone) a des marges de résection R0.

Nous pouvons réaliser une comparaison de la survie sans progression par rapport aux séries du tableau 2. La survie sans progression médiane retrouvée dans la littérature est de 3,2 à 11,3 mois sous chimiothérapie palliative (tableau 2).



Courbe 2 : Survie sans progression de la cohorte (30 patients) (4 patients sans information)

4 Partie 4 : Facteurs pronostiques

Nous souhaitons également rechercher la présence de facteurs de bon ou mauvais pronostic pour la survie globale et sans progression chez les patients métastatiques opérés :

Nous avons réalisé des tests Log Rank concernant les facteurs suivant (tableau 16) :

- Sexe ratio
- Présence d'un facteur de risque d'adénocarcinome
- Antécédent de néoplasie
- Age au diagnostic > 55 ans
- La localisation du primitif
- Différenciation histologique lors de la chirurgie au stade métastatique
- Présence d'un envahissement ganglionnaire N+ lors de la chirurgie du primitif
- Marge de résection au stade métastatique synchrone ou métachrone
- Localisation des métastases
- Caractère synchrone ou métachrone des métastases
- Réalisation d'une chimiothérapie adjuvante à la résection au stade métastatique
- Réalisation d'une chimiothérapie à base de platine au stade métastatique

Concernant la survie globale, les analyses univariées montrent (tableau 16) :

Une histologie peu différenciée de la résection au stade métastatique est un facteur de mauvais pronostic.

- Quand on compare :
 - o Bien différenciée vs peu différenciée (p=0,012)
 - o Bien et moyennement différenciée vs peu différenciée (p=0,0037) (**Courbe 3**)
 - o Moyennement différenciée vs peu différenciée (p=0,023)
- Il n'y pas de différence significative de survie entre les patients présentant une tumeur bien ou moyennement différenciée.

Des marges de résection envahies lors de la chirurgie au stade métastatique (marges du primitif et/ou des métastases pour les « patients synchrones », et des métastases pour les « patients métachrones ») sont un facteur de **mauvais pronostic** :

- Quand on compare des marges R0 vs marges R+ (R1 et R2) (p=0,014) (**Courbe 4**) et des Marges R0 vs R2 (p=0,00088)

- Il n'y a pas de différence significative quand on compare des marges R0 vs R1 (p=0,21) et des marges R1 vs R2 (p=0,15)

Facteurs de mauvais pronostic (Survie Globale)		
Variabiles	Survie globale (médiane en mois)	Analyse univariée
Sexe ratio	Homme : 19,8	
	Femme : 29,9	p=0,24
Age au diagnostic	< 55 ans : 30,4	
	> 55 ans : 19,5	p=0,15
Facteur de risque d'AIG	Non : 28,3	
	Oui : 18,3	p=0,62
Antécédent de néoplasie	Non : 27,6	
	Oui : 16,6	p=0,14
Localisation de la tumeur primitive	Duodénale : 25,1	
	Jéjunale : 29,4	p=0,51
	Iléale : 30,4	p=0,43
Envahissement ganglionnaire lors de la chirurgie du primitif	N0 : 43,2	
	N+ : 23,3	p=0,040
Différenciation histologique au stade métastatique	Bonne : 25,1	
	Moyenne : 43,2	p=0,48
	Peu : 15,1	p=0.012
Marges de résection au stade métastatique	R0 : 27,6	
	R+ (R1+R2) : 16,6	p=0,014
	R1 : 22,7	p=0,21
	R2 : 13,2	p=0,00088
Nombre de métastases	1 : 20,1	
	> 1 : 30,4	p=0,61
Localisation des métastases	Toutes : 25,1	
	Carcinose : 19,9	p=0,30
	Foie : 29,4	p=0,27
	Ganglionnaire : 17,5	p=0,45
	Pulmonaire : 28,8	p=0,62
	Autres : 14,1	p=0,73
Métastase(s)	Multiplés : 30,4	p=0,61
	Synchrone : 20,1	
Métastase(s)	Métachrone : 28,8	p=0,76
	Oui : 28,8	
Chimiothérapie adjuvante (de la résection au stade métastatique)	Non : 18,3	p=0,598
	Avec platine (oxaliplatine) : 29,4	
Type de chimiothérapie adjuvante (de la résection au stade métastatique)	Sans platine : 16,0	p=0,034

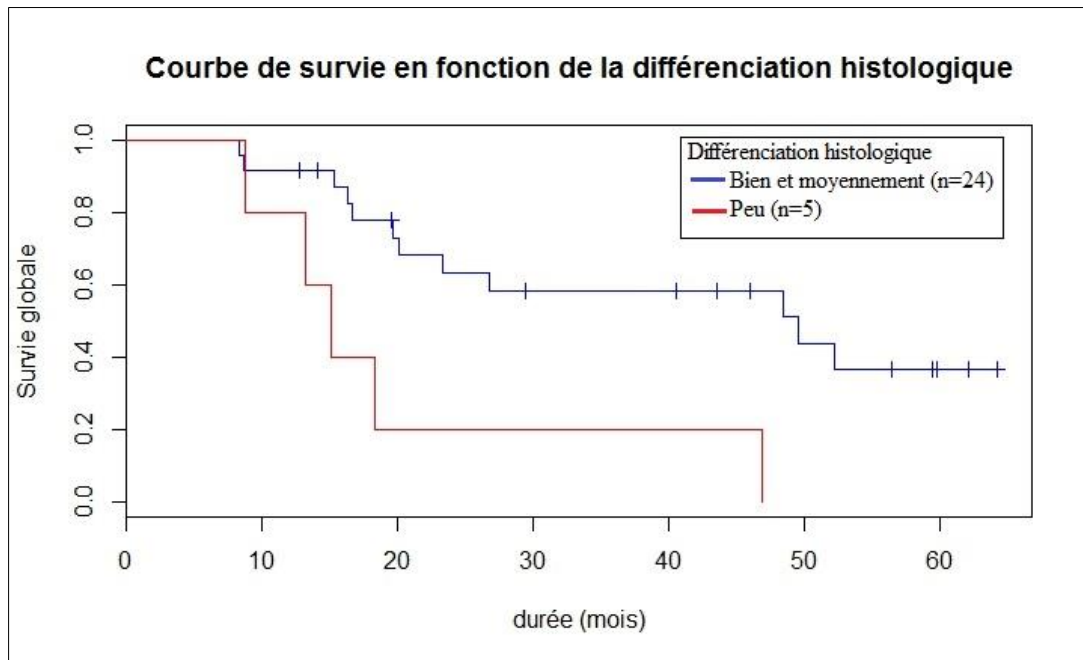
Tableau 16 : Facteurs de mauvais pronostic de survie globale (Analyses univariées)

La présence d'un envahissement ganglionnaire N+ lors de la chirurgie du primitif dans la cohorte de 34 patients (**Courbe 4**) est un facteur de **mauvais pronostic**

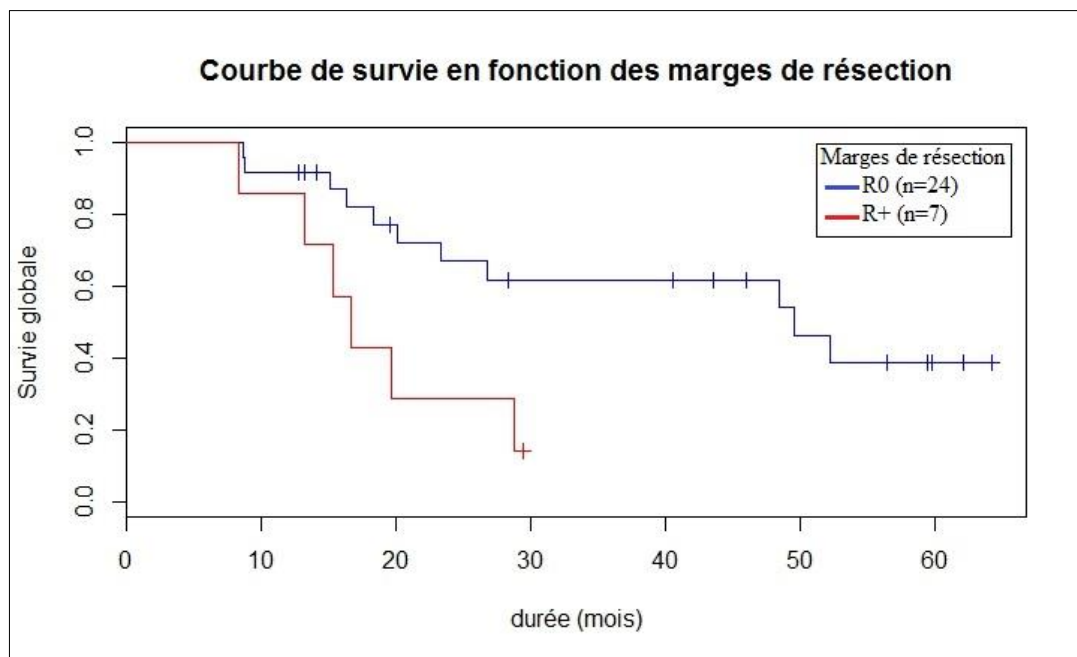
- Envahissement ganglionnaire vs absence d'envahissement ganglionnaire (p=0,040) (**courbe 5**) (21 patients N+, 8 patients N0 et 5 patients non renseignés)

Chez les patients bénéficiant d'une chimiothérapie adjuvante, l'utilisation de sels de platine (oxaliplatine) est un facteur de meilleur pronostic de survie globale ($p=0,034$)

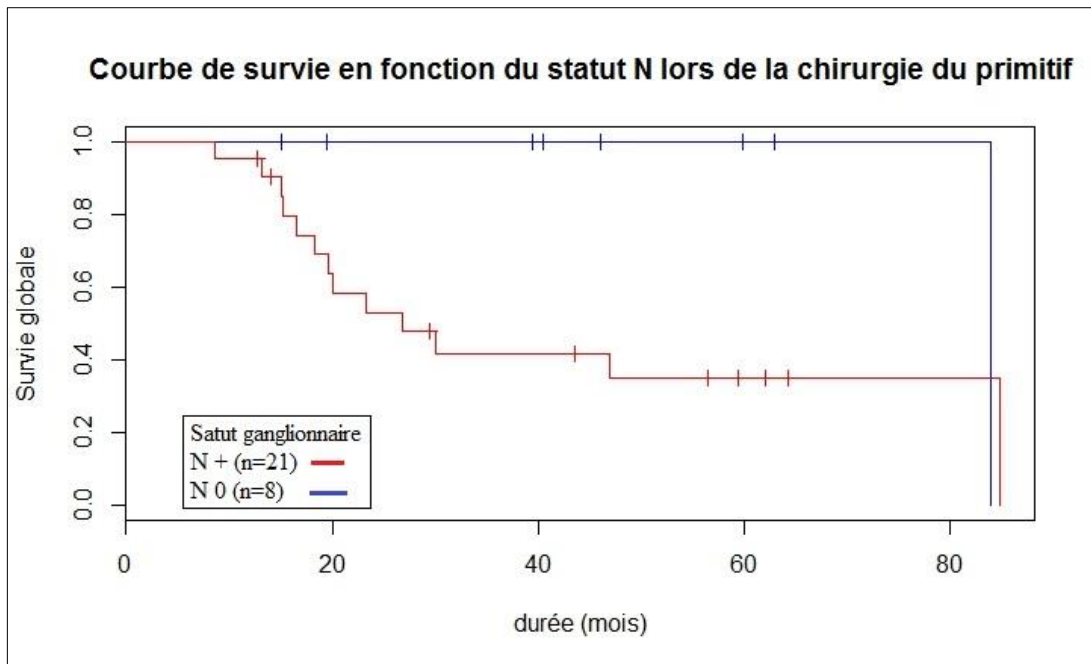
(Courbe 6)



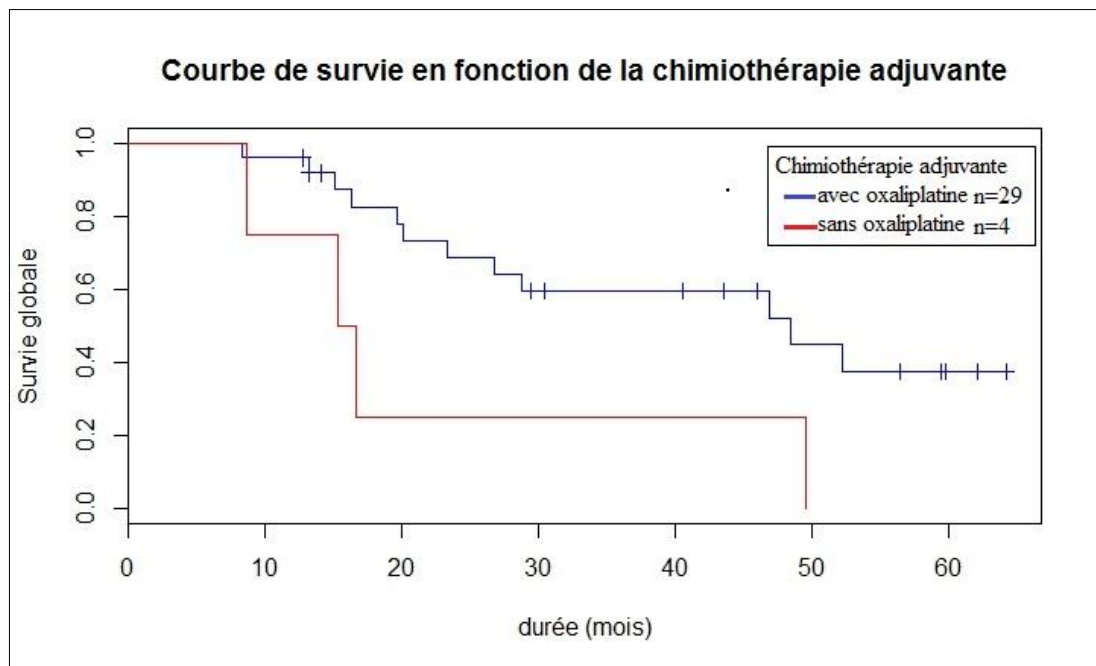
Courbe 3 : Survie globale en fonction de la différenciation histologique au stade métastatique ($p=0,0037$) $n=29$ (14 bien différenciées, 10 moyennement différenciées, 5 peu différenciées) (données connues pour 25/25 au stade synchrone, 4/9 patients au stade métachrone)



Courbe 4 : Survie globale en fonction des marges de résection de la chirurgie au stade métastatique synchrone ou métachrone ($p=0,014$) $n=31$ (24 R0, 4 R1, 3 R2)



Courbe 5 : Survie globale en fonction de l’envahissement ganglionnaire N+ de la chirurgie du primitif (p=0,040)



Courbe 6 : Survie globale en fonction du protocole de chimiothérapie adjuvante utilisé post chirurgie au stade métastatique : avec ou sans platine (l’oxaliplatine était la seule platine utilisée) (p=0,034)

Les mêmes tests ont été réalisés avec la survie sans progression après chirurgie métastatique (tableau 17):

Facteurs de risque de récurrence (Survie sans progression)		
Variabiles	Survie sans progression (médiane en mois)	Analyse univariée
Sexe ratio	Homme : 13,6	
	Femme : 14,9	p=0,88
Age au diagnostic	< 55ans : 21,2	
	> 55 ans : 13,4	p=0,77
Facteur de risque d'AIG	Non : 17,5	
	Oui : 13,2	p=0,39
Antécédent de néoplasie	Non : 17,4	
	Oui : 9,6	p=0,021
Localisation de la tumeur primitive	Duodénale : 13,4	
	Jéjunale : 13,5	p=0,71
	Iléale : 18,7	p=0,74
Envahissement ganglionnaire lors de la chirurgie du primitif	N0 : 16,2	
	N+ : 13,4	p=0,67
Différenciation histologique au stade métastatique	Bonne : 13,6	
	Moyenne : 30,4	p=0.115
	Peu : 7,3	p= 0.319
Marges de résection au stade métastatique	R0 : 21,2	
	R+ : 7,6	p<0,0001
	R1 : 9,6	p=0,0013
	R2 : 5,6	p=0,0012
Nombre de métastases	1 : 13,4	
	>1 : 21,3	p=0,91
Localisation des métastases	Toutes : 13,6	
	Carcinose : 13,6	p=0,47
	Foie : 13,4	p=0,29
	Ganglionnaire : 9,7	p=0,60
	Pulmonaire : ND	ND
	Autres : 23,0	p=0,95
Métastase(s)	Multiplés : 21,3	p=0,91
	Synchrone : 13,5	
Chimiothérapie adjuvante	Métachrone : 16,2	p=0,97
	Oui : 14,9	
Type de chimiothérapie adjuvante	Non : 13,2	p=0,51
	Avec platine (oxaliplatine) : 18,7	
	Sans platine : 7,8	p=0,061

Tableau 17 : Facteurs de risque de récurrence (Analyses univariées)

Plusieurs éléments ressortent de manière significative :

La présence de marges envahies lors de la chirurgie au stade métastatique avec un plus mauvais pronostic pour les patients présentant des marges de résection envahies R+ (R1 ou R2) de leur chirurgie au stade métastatique (p<0,0001). La médiane de survie sans progression des

patients R0 (n=23) est de 21,2 mois contre 7,6 mois pour les patients R+ (R1et/ou R2) (n=6) (En ce qui concerne un des 30 patients pour lesquels nous connaissons la survie sans progression nous ignorons ses marges de résection) (**Courbe 7**)

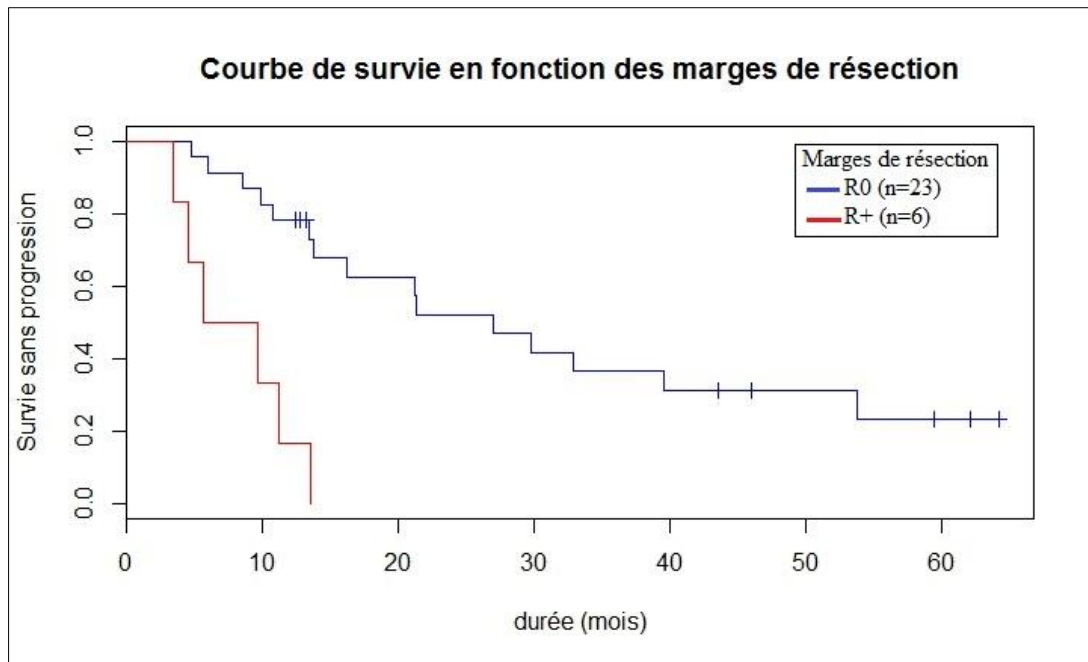
Un antécédent de néoplasie est également trouvé comme facteur de mauvais pronostic de récurrence avec une médiane de survie sans récurrence de 9,6 mois pour les 7 patients ayant un antécédent de néoplasie contre 17,4 mois pour les 22 patients n'ayant pas d'antécédent de néoplasie (p=0,022).

On voit également une tendance non significative (p=0,061) concernant l'augmentation de la survie sans progression chez les patients bénéficiant **d'une chimiothérapie adjuvante à base de sels de platine (oxaliplatine)** comparé à ceux recevant une chimiothérapie adjuvante sans sels de platine (**Courbe 8**).

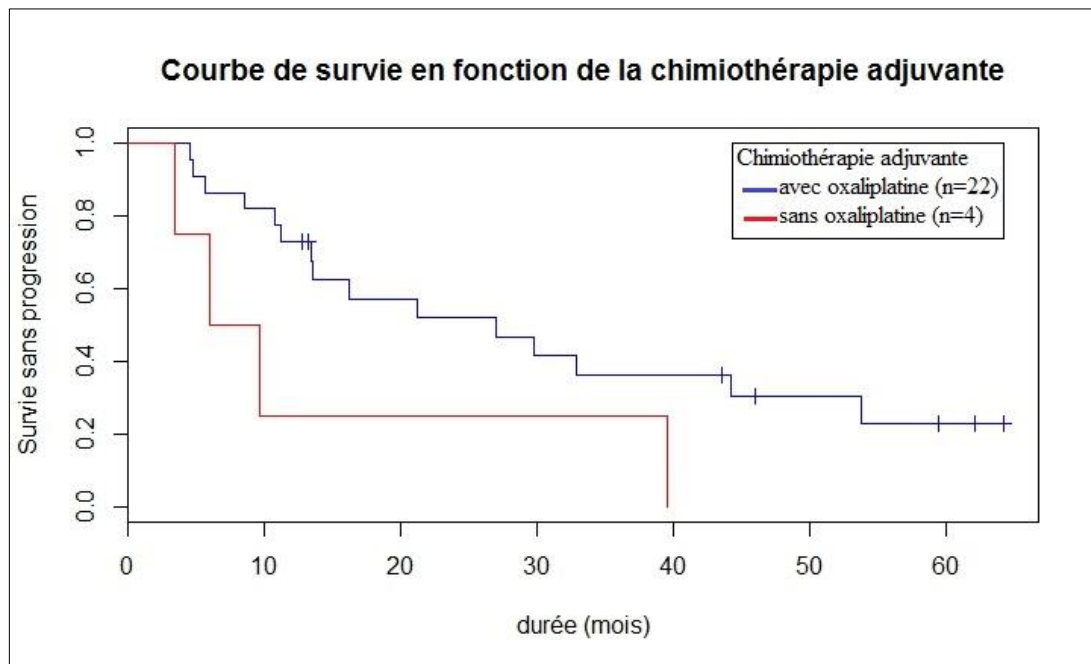
Quand on compare les survies sans progression, une histologie peu différenciée de la pièce opératoire au stade métastatique n'est pas un facteur de mauvais pronostic de récurrence dans cette cohorte :

- Bien différenciée vs peu différenciée (p=0,31)
- Bien et moyennement différenciée vs peu différenciée (p=0,11)
- Moyennement différenciée vs peu différenciée (p=0,096)
- Bien différenciée vs moyennement différenciée (p=0,12)

L'envahissement ganglionnaire ne peut être étudié car nous ne le connaissons que pour les chirurgies des tumeurs primitives, nous n'avons le détail du curage ganglionnaire de la résection des métastases métachrones que pour 2 patients sur les 9 (1 patient 9N+/?N ;1 patient 1N+/5N).



Courbe 7 : Survie sans progression en fonction des marges de résection de la chirurgie au stade métastatique synchrone ou métachrone n=29 ($p < 0,0001$) (23 patients R0, 6 patients R+ dont 3 R1 et 3 R2)



Courbe 8 : Survie sans progression en fonction du protocole de chimiothérapie adjuvante utilisé post chirurgie au stade métastatique : avec ou sans platine (l'oxaliplatine était la seule platine utilisée) ($p=0,061$)

5 Partie 5 : Discussion

L'adénocarcinome de l'intestin grêle est une pathologie rare, de diagnostic le plus souvent tardif. Le stade au diagnostic est le plus souvent avancé avec la présence fréquente de métastases synchrones et d'un envahissement ganglionnaire (20). L'AIG métastatique a un très mauvais pronostic avec une survie à 5 ans de moins de 5% (9).

Sa prise en charge thérapeutique est pour l'instant mal codifiée. Contrairement au cancer colorectal, où la prise en charge des métastases opérables est bien définie dans le TNCD (mis à jour en 2014) (71), dans l'adénocarcinome de l'intestin grêle la prise en charge des patients métastatiques n'est pas codifiée, elle est principalement constituée de chimiothérapies palliatives.

Ce travail a donc consisté en la description d'une cohorte de 34 patients présentant un adénocarcinome de l'intestin grêle métastatiques opéré de sa localisation primitive et de sa ou ses localisations métastatiques synchrones ou métachrones. Contrairement à nombre de séries publiées regroupant des patients pris en charge en monocentrique sur une longue période, dans cette série tous les patients ont été pris en charge sur une période récente multicentrique (2009-2014) garantissant ainsi une prise en charge globalement homogène.

C'est le premier travail qui s'est intéressé à une série de patients présentant des adénocarcinomes de l'intestin grêle avec une ou des métastases synchrones ou métachrones et opérés de leur primitif et de leur(s) métastase(s) à visée carcinologique.

Spécificités de notre population comparée aux autres séries

La population de cette cohorte diffère avec les séries habituelles d'adénocarcinomes de l'intestin grêle sur principalement un point : la localisation de la tumeur primitive.

Dans ce travail, la localisation de la tumeur primitive est principalement duodénale (41,1%). **Cependant la répartition entre les localisations proximales (duodénale) et distales (jéjunale, iléale) n'est pas comparable à la majorité des cohortes** de patients présentant un AIG tous stades confondus où on retrouve des fréquences plus importantes de localisation duodénale (55-82% des cas) (2,4,5).

En nous comparant à l'ensemble de la cohorte NADEGE (6,21) nous avons trouvé des différences significatives concernant la localisation de la tumeur primitive. Dans notre série la

localisation duodénale est significativement moins fréquente que dans l'ensemble de la cohorte NADEGE (41,2% vs 59,1% $p=0,043$) et la localisation iléale est significativement plus fréquente que dans NADEGE (29,4 vs 16,1 $p=0,049$).

Il y a donc, dans cette série de 34 patients, presque deux fois plus de localisations iléales et 18% de moins de localisations duodénales que par rapport à l'ensemble de la cohorte NADEGE (6,21).

Dans la littérature la localisation duodénale est parfois dite de plus mauvais pronostic (9,17,70). **Il faut reconnaître surtout que la résection d'un adénocarcinome duodénale par DPC est chirurgicalement plus lourde et plus compliquée qu'une résection segmentaire jéjunale ou iléale (17).**

On pourrait donc faire l'hypothèse que pour les patients ayant une localisation autre que duodénale les équipes médicales vont proposer plus facilement un traitement chirurgical à un stade avancé de la maladie par rapport aux patients ayant un adénocarcinome duodénale où le traitement chirurgical carcinologique est plus compliqué et plus lourd.

Cela est en accord avec les résultats retrouvés dans la cohorte rétrospective fondée sur le registre de MDACC (M. D. Anderson Cancer Center) (17) : une chirurgie était réalisée plus fréquemment pour les patients présentant un AIG de localisation distale (iléale ou jéjunale) que pour ceux présentant un AIG duodéal (83% vs 57%).

La sur-représentation des patients ayant un adénocarcinome iléal dans cette cohorte est donc probablement secondaire du fait qu'une chirurgie à visée carcinologique est plus facilement proposée à ces patients au stade métastatique avec métastase(s) opérable(s).

Dans cette série, 7 patients sur 34 (20,6%) présentaient un facteur de risque d'AIG : 14,7% une maladie de Crohn et 5,9% un syndrome de Lynch contre respectivement 8,7% et 5,9% dans l'ensemble de la Cohorte NADEGE (6,21). Mais cette sur-représentation des patients atteints d'une maladie de Crohn n'est pas significative ($p=0,23$).

La survie globale et sans progression

Concernant la prise en charge des patients métastatiques, on voit par comparaison avec des séries historiques et des études de phase II un avantage probable à réaliser une chirurgie du primitif et de la métastase synchrone ou métachrone par rapport à une prise en charge par chimiothérapie palliative seule (**Tableau 2**).

Dans notre série la médiane de survie globale est de 25,1 mois par rapport 8 à 22,2 mois dans les séries rétrospectives et les études de phase II concernant les patients traités par chimiothérapie au stade métastatique (Tableau 2).

La médiane de survie sans progression de notre cohorte est de 13,6 mois (pour les 30 patients sur 34 où l'information était connue) et elle augmente à 21,2 mois quand on s'intéresse spécifiquement aux patients ayant subi une résection chirurgicale au stade métastatique (synchrone ou métachrone) avec des marges R0. Dans les séries rétrospectives et les études de phase II de patients traités par chimiothérapie au stade métastatique la médiane de survie sans progression va de 3,2 à 11,3 mois (Tableau 2).

Cette comparaison historique a plusieurs biais. Entre autre ce sont des analyses de séries de faible effectif qui sont pour la majorité rétrospectives. Aussi, parmi les séries regardées les patients sous chimiothérapie palliative ne sont pas forcément tous métastatiques, il y a également des patients localement non résécables. Enfin, nous devons encore récupérer le statut en progression ou non pour 4 des 34 patients.

Ainsi de nouvelles analyses devront être réalisées dès la fin du recueil des données de la cohorte NADEGE pour comparer la survie globale de ce sous-groupes avec :

- Les patients métastatiques non opérés
- Les patients non métastatiques stades 3 opérés

La prise en charge chirurgicale de l'AIG et du cancer colorectal métastatique

La prise en charge thérapeutique de l'AIG est inspirée de celle du cancer colorectal. D'après les données de notre étude la proportion des patients au stade métastatique ayant bénéficié d'une chirurgie de leur métastase est de l'ordre de 20%. Le cancer colorectal est le seul cancer digestif où il a été clairement établi un intérêt pronostic à la résection carcinologique de métastase synchrone ou métachrone hépatique et pulmonaire (www.TNCD.org)(71). Les métastases sont observées dans 40 à 60 % des cas (synchrones dans 25 % des cas). Malgré le progrès des chimiothérapies et l'arrivée de thérapies ciblées, seule la résection peut parfois guérir (www.TNCD.org)(71). La résection chirurgicale de métastases dans le cadre d'un cancer colorectal a un intérêt si la résection peut être R0 et que la chirurgie est anatomiquement possible (pour le foie il faut pouvoir laisser un volume résiduel > 25 à 40% et les marges de

résection doivent être au mieux d'1 cm et d'au moins 5 mm) (TNCD.org mis à jour en 2014)(71). Pour les carcinomes péritonéaux, une résection complète des lésions suivie d'une chimiothérapie intrapéritonéale +/- hyperthermie est indiquée lorsque la carcinose est isolée et d'extension modérée chez un patient en bon état général. Cette association n'est justifiée que si toutes les lésions > 2 mm ont été retirées (Recommandation grade B : TNCD.org) (71,72). Enfin pour les métastases ovariennes, une ovariectomie peut être proposée (avis d'expert TNCD.org) (71).

L'intérêt de la résection des métastases hépatiques dans le cancer colorectal a été suggéré par une étude publiée en 2009 et fondée sur deux registres de patients (le M. D. Anderson Cancer Center au Texas et la Mayo Clinic) (73). Elle s'intéresse à 2470 patients atteints de métastases hépatiques synchrones (856 à la Mayo Clinic, 1614 au M. D Anderson) entre 1990 et 2006. Les auteurs mettent en évidence que les patients ayant bénéficié d'une résection de leur(s) métastase(s) hépatique(s) (n=231) ont une survie globale à 5 ans significativement augmentée par rapport aux patients non opérés (55,2% vs 19,5%, avec des médianes de survies respectives de 65,3 mois vs 26,7 mois p<0,001). Les chirurgies des métastases hépatiques ont débuté dans ces registres à partir de 1998 et leurs nombres ont augmenté jusqu'en 2004 pour atteindre 20% des patients. Les auteurs montrent donc une augmentation significative de la survie à 5 ans des patients diagnostiqués à partir de 1998 par rapport aux patients diagnostiqués entre 1990 et 1997. Cette progression est probablement due à l'augmentation de la réalisation de chirurgie de métastases hépatiques synchrones. Ils mettent aussi en évidence une amélioration de la survie à 5 ans des patients diagnostiqués à partir de 2004 probablement due à la hausse de l'utilisation de nouveaux traitements associés au 5-FU tels que l'oxaliplatine à partir de 2002, le bévacizumab et le cétuximab à partir de 2004 aux USA. Dans notre série nous n'avons pas une telle survie, les sites métastatiques ne sont pas uniquement hépatiques et il y a également des métastases métachrones. Il n'a pas été trouvé de différence de survie selon le site métastatique et le caractère métachrone ou synchrone des métastases. Dans notre série il y a eu peu d'utilisation de thérapie ciblée (3 patients). On peut émettre l'hypothèse que les métastases d'AIG sont moins chimiosensibles que les métastases de cancer colorectal et cela confirme aussi que l'AIG est de plus mauvais pronostic.

Les facteurs de mauvais pronostic de l'AIG et du cancer colorectal métastatiques opérés

Les 3 facteurs significativement de mauvais pronostic de l'AIG métastatique opéré quand on regarde la survie globale (médiane) des patients de cette cohorte sont la présence de **marges de résections envahies** lors de la chirurgie au stade métastatique (synchrone ou métachrone) ; **un AIG histologiquement peu différencié** sur la pièce opératoire au stade métastatique ; un **envahissement ganglionnaire lors de la chirurgie de la tumeur primitive**.

Dans cette cohorte de 34 patients, il y a eu 7 patients avec des marges de résection au stade métastatique (synchrone ou métachrone) envahies : 4 avec une résection R1 et 3 avec une résection R2. La médiane de survie globale des patients ayant des marges de résection R0 est de 27,6 mois (n=24), la médiane de survie globale des patients R+ est de 16,6 mois (n=7) et pour 3 patients les marges ne sont pas connues (médiane de survie de 30,4 mois).

Ces résultats montrent donc une survie globale augmentée de manière significative (p=0,014) quand les patients sont opérés avec des marges de résection saines R0.

Pour 29 patients nous avons les informations concernant leur survie sans récurrence et leurs marges de résection lors de la chirurgie au stade métastatique. **Ainsi quand on s'intéresse à la survie sans progression, elle est significativement augmentée quand les patients sont R0 (n=23) avec une médiane de survie sans progression de 21,2 mois** contre 7,6 mois pour les 6 ayant des marges de résection envahies (3 patients R1, 3 patients R2).

Ce résultat est en accord avec l'étude rétrospective américaine réalisée à partir de deux bases de données NCDB et SEER (National Cancer Data Base de 1985 à 2005, Surveillance Epidemiology and End Results de 1973 à 2004) par Bilimoria et al (4), où le fait d'avoir des marges de résections envahies était également un facteur de mauvais pronostic après la résection d'un AIG (chirurgie de la tumeur primitive). Il n'y a pas d'étude s'intéressant aux marges de résection des chirurgies carcinologiques réalisées au stade métastatique.

On peut donc émettre l'hypothèse que du fait d'un plus mauvais pronostic dans le sous-groupe de patient R+ avec une survie proche de celle observée chez les patients métastatiques non opérés, ce résultat pourrait encourager les équipes soignantes à **ne réaliser une chirurgie à but carcinologique que lorsqu'ils sont sûrs de pouvoir être R0, sinon le patient ne tirera aucun bénéfice de la chirurgie**.

Dans notre série, **les patients ayant un adénocarcinome peu différencié lors de la chirurgie au stade métastatique ont une survie globale significativement diminuée** par rapport aux patients ayant un adénocarcinome bien ou moyennement différencié. Ce résultat est aussi en accord avec des séries rétrospectives comme celle de Bilimoria et al (4) où une mauvaise différenciation histologique était un facteur de mauvais pronostic après résection chirurgicale d'un AIG (chirurgie de la tumeur primitive). Dans une série rétrospective d'Overman en 2010 (7), un adénocarcinome peu différencié comparé à un AIG bien ou moyennement différencié était un facteur de mauvais pronostic en analyse multivariée après chirurgie d'AIG non métastatique aussi bien pour la survie globale ($p=0,005$) que pour la survie sans progression ($p=0,032$)

Dans notre série chez les patients présentant un adénocarcinome bien ou moyennement différencié ($n=24$) la survie globale médiane est de 28,1 mois (25,1 mois pour les 14 patients avec une bonne différenciation histologique, 43,2 mois pour les 10 patients avec une différenciation histologique moyenne) et la survie globale médiane n'est que de 15,1 mois dans le sous-groupe de 5 patients présentant une faible différenciation histologique.

La différence de survie globale est significative ($p=0.0037$) entre les biens et moyennement différenciés par rapport au peu différenciés.

Pour compléter ce travail et confirmer ces résultats il serait intéressant de récupérer l'ensemble des comptes-rendus d'anatomopathologie pour regarder la différenciation histologique des métastases synchrones qui n'est spécifiquement renseignée que pour 7 patients sur 25 et celle des métastases métachrones renseignées chez 4/9 patients.

Dans notre cohorte nous trouvons de manière significative un plus mauvais pronostic chez les patients présentant un envahissement ganglionnaire lors de la chirurgie du primitif (patients 8 N0 vs patients 21 N+, $p = 0,040$). Ce résultat est concordant avec d'autres études précédentes (17,54–56). Par exemple dans la série de Dabaja et al (17), en analyse multivariée les seuls facteurs pronostiques indépendants est le fait d'avoir été opéré et la présence ou non de ganglion envahi. Dans la série de Wu et al (54), en analyses multivariées, l'envahissement ganglionnaire est le seul facteur pronostique de récurrence ou de métastase. Dans une série d'Overman de 2010 (56), l'envahissement ganglionnaire ($\geq 10N+$) est en analyse multivariée un facteur de mauvais pronostic aussi bien concernant la survie globale ($p=0,02$) que la survie sans progression ($p<0,01$) après chirurgie carcinologique d'un AIG non métastatique.

Nous n'avons pas pu comparer le statut ganglionnaire au moment des chirurgies au stade métastatique car celui-ci n'était pas connu pour 7 patients sur les 9 du « groupe métachrone ». Il pourrait également être intéressant de détailler davantage le statut ganglionnaire des patients du groupe synchrone car le nombre de ganglions examinés incluait les ganglions du curage du primitif et ceux de la ou des métastases synchrones sans séparation évidente entre le primitif et les métastases.

Nous avons également mis en évidence qu'un **antécédent de néoplasie** est significativement associé à une survie sans récurrence diminuée. Cela n'a jamais été étudié dans les séries historiques s'intéressant à l'AIG. Il faut noter que dans la série de Veyrières et al, la survenue d'un autre cancer est relativement fréquente avant et après le diagnostic d'un AIG (74).

Plusieurs études rétrospectives se sont intéressées aux facteurs pronostic après chirurgie de métastase(s) hépatique(s) synchrone(s) ou métachrone(s) d'un cancer colorectal.

Ainsi dans la série rétrospective anglaise de 2000-2011 réalisée par John Sk et al (75), les auteurs se sont cherché s'il existait des facteurs pronostiques après résection de métastases hépatiques synchrones ou métachrones chez 432 patients. Ils ont mis en évidence que **l'envahissement des marges de résections de la ou des métastases** (marge saine < 1mm) était un facteur de mauvais pronostic : 68/430 patients (16%) de cette série présentaient des marges envahies et leur survie globale à 5 ans était de 14,6% contre 46,7% pour les patients R0 (p=0,001). Ils trouvaient également qu'un taux d'ACE>200ng/ml était lui aussi associé à un mauvais pronostic.

Un autre série rétrospective anglaise (76), s'intéressant également à la chirurgie de métastases hépatiques de cancer colorectal de **929 patients entre 1987 et 2005** (40,2% d'entre eux présentaient des métastases synchrones, pour les autres le délai médian de diagnostic de métastases métachrones était de 16,8 mois), a montré que des **marges de résection envahies étaient un facteur de mauvais pronostic** et qu'une **histologie peu différenciée de la tumeur primitive ou métastatique** était également des facteurs de mauvais pronostic en comparaison de la survie à 5 ans des patients ayant une bonne différenciation histologique (33,0 vs 45,3 p=0,018). Les auteurs ont également mis en évidence **qu'un statut ganglionnaire positif lors**

de la chirurgie de la tumeur primitive était également de mauvais pronostic (survie à 5 ans 31,8 vs 42,2 $p<0,001$).

Une série rétrospective américaine de 1997 à 2010 étudiant 378 patients de la base de donnée de l'université du Texas MD Anderson Cancer Center (77), montre une survie globale augmentée chez ceux ayant bénéficié d'une **résection de métastases hépatiques R0** (n=326) par rapport à ceux ayant des marges R1 (n=52) (Survie globale : 55% contre 26% $p=0,017$).

Enfin une étude Européenne (78) réalisée à partir d'un registre international prospectif (LiverMetSurvey) a regardé les facteurs pronostiques de récurrence après résection de métastases hépatiques synchrones (50% des patients) ou métachrones. 6025 patients ont bénéficié d'une résection hépatique entre janvier 1998 et juin 2009. 2734 patients (45,4%) ont récidivé. Les auteurs ont montré une augmentation du risque de récurrence en cas de : marge de résection envahie (0mm) $p<0,0001$, de traitement par radiofréquence $p<0,0001$, de métastases synchrones $p<0,0001$, > 3 métastases $p<0,0001$, de tumeur T3-T4 par rapport au T2 et moins $p=0,005$, un envahissement ganglionnaire de la tumeur primitive $p=0,001$. Par contre une **chimiothérapie adjuvante après chirurgie de la ou des métastases était un facteur de bon pronostic** diminuant le risque de récurrence $p<0,0001$. Les auteurs n'ont pas trouvé de différence significative entre les divers protocoles de chimiothérapies utilisés.

La prise en charge post-opératoire de l'AIG métastatique en comparaison au cancer colorectal

Concernant la prise en charge post-opératoire, ce travail met en évidence un intérêt à la réalisation d'une chimiothérapie adjuvante contenant de l'oxaliplatine après chirurgie au stade métastatique.

On voit ainsi une augmentation significative de la survie globale chez les patients bénéficiant d'une **chimiothérapie adjuvante (à la chirurgie au stade métastatique) à base d'oxaliplatine** (seule platine utilisée dans cette cohorte) par rapport aux patients traités par chimiothérapie adjuvante sans sels de platine. Par contre, concernant le risque de récurrence il n'est trouvé qu'une tendance non significative en faveur de la chimiothérapie adjuvante à base de sels de platine.

Dans le traitement de l'AIG, l'intérêt d'un traitement par chimiothérapie adjuvante n'est pas démontré. Plusieurs études rétrospectives n'ont pas mis en évidence de bénéfice de

la chimiothérapie adjuvante après résection curative d'un AIG. Cependant, ces résultats négatifs peuvent résulter d'un nombre de patients insuffisant, de biais de sélection ou d'une chimiothérapie inadaptée (22). Une étude américaine monocentrique (7) sur 54 patients ayant bénéficié d'une résection R0 entre 1990 et 2008, a trouvé une augmentation de la survie sans récurrence ($p=0,05$), mais pas de la survie globale ($p=0,23$) chez les patients ayant reçu une chimiothérapie adjuvante. Par ailleurs, dans cette même étude chez les patients à haut risque de récurrence (définis par plus de 10 ganglions envahis) la chimiothérapie adjuvante augmentait significativement la survie globale ($p=0,04$) mais pas la survie sans récurrence ($p=0,15$). Dans cette étude, la survie globale et la survie sans récurrence n'ont pas été analysées en fonction du type de chimiothérapie adjuvante reçue (avec ou sans platine). Seules des séries rétrospectives et quelques études de phase II (**tableau 2**) concernant des AIG non opérables (localement avancés ou métastatiques) montrent des tendances en faveur d'une meilleure efficacité d'une chimiothérapie à base d'oxaliplatine. Dans le travail rétrospectif de Zanaan et al (13) la médiane de survie globale était de 15,1 mois mais augmentait à 17,8 mois pour les patients bénéficiant de Folfox contre 13,5 mois pour le LV5FU2, 10,6 mois pour le Folfiri et 9,3 mois pour ceux traités par LV5FU2 + cisplatine.

Comme la prise en charge de l'AIG est influencée par celle du cancer colorectal, il est intéressant de rappeler que dans la prise en charge post-opératoire du cancer du côlon il a été mis en évidence, dans plusieurs études prospectives randomisées, un bénéfice à utiliser une chimiothérapie adjuvante par FOLFOX par rapport au LV5FU2 seul. La majorité de ces études a montré une augmentation significative de la survie sans progression mais pas de la survie globale.

Dans l'essai prospectif randomisé multicentrique MOSAIC européen (79) (2246 patients, 60% de stade III, 40% de stade II) les auteurs ont trouvé une augmentation significative de la survie sans progression à 5 ans chez les patients recevant une chimiothérapie adjuvante par FOLFOX 4 par rapport à ceux traités par LV5FU2 (Taux de survie sans récurrence 73,3% contre 67,4%, Hazard ratio [HR]=0,80; IC95% 0,68-0,9, $p=0,003$). Il y avait également une augmentation de la survie globale à 6 ans chez les patients traités par FOLFOX4 adjuvant par rapport à ceux bénéficiant du LV5FU2 seul (78,5% vs 76% hazard ratio [HR]=0,80; IC95% 0,68-0,9, $p=0,046$). Quand les auteurs se sont intéressés de manière séparée aux patients stade II et au stade III, la différence de survie globale n'a été significative que chez les patients stade III (72,9% vs 68,7%, HR= 0,80 ; IC95% 0.65 - 0.97; $p=0,023$).

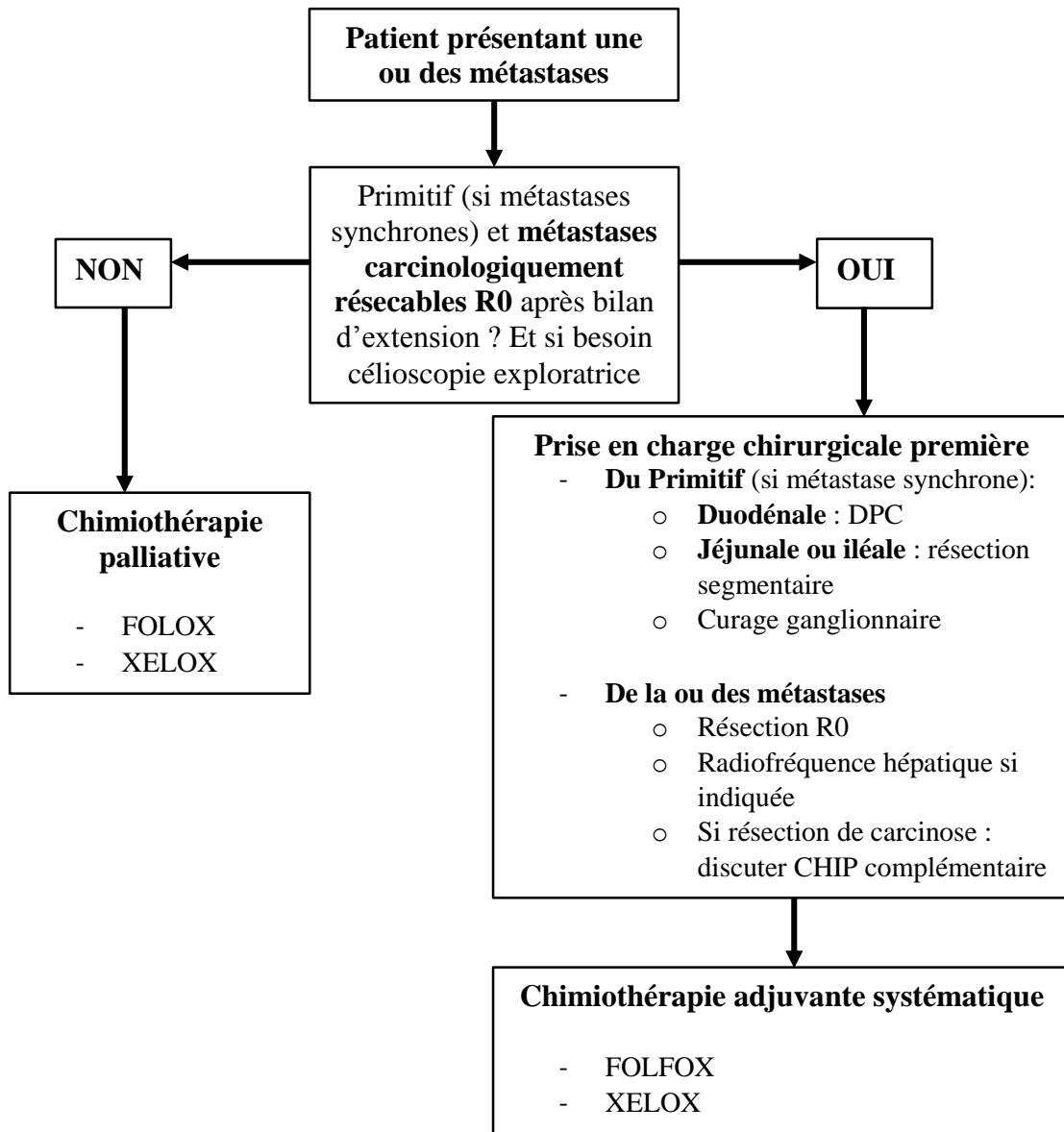
The National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project C-07 (NSABP) (80) est un essai prospectif randomisé multicentrique américain comptant 2492 patients entre février 2000 et novembre 2002 (1247 dans le bras FOLFOX, 1245 dans le bras LV5FU2). La survie sans progression était significativement augmentée dans le bras FOLFOX (HR=0,82; IC95% 0,72 – 0,93; p=0,002). La survie globale n'était pas significativement augmentée dans le bras FOLFOX, il y avait une forte tendance non significative à 5 ans de survie en faveur du bras FOLFOX (HR=0,85 IC95% 0,72-1, p=0,052).

Une étude internationale de phase III (81) (29 pays) d'avril 2003 à octobre 2004 a comparé le XELOX au 5FU chez 1886 patients. Les auteurs ont trouvé une augmentation significative de la survie sans progression dans le bras XELOX (n=944) par rapport au bras 5FU (n=942) (31,3% de récurrence contre 37,5% dans le bras 5FU ; HR=0,80 IC95% 0,69-0,93; p=0,0045) avec une médiane de suivi de 55 mois. Les auteurs n'ont pas mis néanmoins en évidence de différence significative concernant la survie globale (avec une médiane de suivi de 57,0 mois) (HR=0,87 ; IC95% 0,72-1,05 ; p=0,15)

Enfin un essai internationale (82) (EORTC Intergroup trial 40983) prospectif a étudié l'intérêt d'une chimiothérapie peri-opératoire par FOLFOX4 avant et après chirurgie de métastases hépatiques (synchrones ou métachrones) résécables de cancers colorectaux entre octobre 2000 et juillet 2004 par rapport à la chirurgie seule chez 364 patients. Les patients ayant déjà bénéficié d'un traitement par oxaliplatine étaient exclus. Le schéma était de 6 cures pré-opératoires et 6 cures post-opératoires. Parmi les 303 patients réellement opérés (151 FOLFOX, 152 chirurgie seule) la réalisation d'une chimiothérapie peri-opératoire par FOLFOX4 augmentait le taux de survie sans récurrence à 3 ans de 9,2% (42,4% vs 33,2% ; HR = 0,73 IC95% 0,55–0,97 ; p=0,025).

Proposition de prise en charge thérapeutique de l'AIG métastatique

Pour compléter la prise en charge actuelle recommandée par le TNCD avec les résultats de ce travail, on pourrait proposer la prise en charge suivante chez les patients présentant un ou des métastases synchrones ou métachrones résecables:



Une chimiothérapie péri-opératoire (par FOLFOX) pourrait également se discuter pour les métastases métachrones et pour les métastases synchrones (après chirurgie du primitif dans un premier temps).

Conclusion

L'adénocarcinome de l'intestin grêle (AIG) est une tumeur rare représentant moins de 5% des tumeurs digestives (1). Du fait de sa symptomatologie très tardive et non spécifique, le stade au diagnostic est le plus souvent avancé avec la présence fréquente de métastases synchrones et d'un envahissement ganglionnaire. L'AIG métastatique a un très mauvais pronostic avec une survie à 5 ans de moins de 5% (9).

Dans cette cohorte, la réalisation d'une résection à visée carcinologique (suivie d'une chimiothérapie adjuvante dans 85,3% des cas) au stade métastatique (synchrone ou métachrone) permet une augmentation de la survie globale et de la survie sans récurrence en comparaison à des études rétrospectives et prospectives où les patients bénéficient uniquement d'une chimiothérapie palliative (**tableau 2**).

Ce travail a aussi permis de mettre en évidence des facteurs mauvais pronostic : des marges de résection envahies, une histologie peu différenciée lors de la chirurgie au stade métastatique et un envahissement ganglionnaire lors de la chirurgie de la lésion primitive.

L'envahissement des marges de résections et un antécédent de néoplasie paraissent être des facteurs de risque de récurrence.

Enfin, la réalisation d'une chimiothérapie adjuvante (à la chirurgie au stade métastatique) à base d'oxaliplatine augmente la survie globale de manière significative et il existe une tendance non significative à la diminution du risque de récurrence.

Cette série montre également que les patients métastatiques opérés à visée carcinologique présentent des localisations iléales plus fréquentes que dans les séries d'AIG tous stades confondus. Au stade métastatique, les équipes médicales vont ainsi proposer plus facilement un traitement chirurgical à un stade avancé de la maladie chez un patient ayant une localisation primitive distale par rapport à un patient ayant un AIG duodénale où le traitement chirurgical carcinologique est plus compliqué et plus lourd.

Le traitement d'un AIG résécable au stade métastatique (synchrone ou métachrone) doit donc consister en une chirurgie carcinologiquement R0 et doit être suivi d'une chimiothérapie adjuvante de type Folfox (ou Xelox).

Bibliographie

1. Neugut AI, Jacobson JS, Suh S et al. The epidemiology of cancer of the small bowel. *Cancer Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol.* mars 1998;7(3):243-51.
2. Lepage C, Bouvier A-M, Manfredi S, et al. Incidence and management of primary malignant small bowel cancers: a well-defined French population study. *Am J Gastroenterol.* déc 2006;101(12):2826-32.
3. Stang A, Stegmaier C, Eisinger B, et al. Descriptive epidemiology of small intestinal malignancies: the German Cancer Registry experience. *Br J Cancer.* juill 1999;80(9):1440-4.
4. Bilimoria KY, Bentrem DJ, Wayne JD, et al. Small bowel cancer in the United States: changes in epidemiology, treatment, and survival over the last 20 years. *Ann Surg.* janv 2009;249(1):63-71.
5. Moon YW, Rha SY, Shin SJ, et al. Adenocarcinoma of the small bowel at a single Korean institute: management and prognosticators. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2009;136(3):387-94.
6. Aparicio T, Manfredi S, Tougeron D, et al. NADEGE prospective cohort: demographic data of 343 patients with small bowel adenocarcinoma. *Eur Cancer Congress.* 2013;34(6-7):Abstract no. 2466.
7. Overman MJ, Kopetz S, Lin E, et al. Is there a role for adjuvant therapy in resected adenocarcinoma of the small intestine. *Acta Oncol Stockh Swed.* 2010;49(4):474-9.
8. Pedersen K, Smyrk TC, Harrington S, D. Programmed death-ligand 1 (PD-L1) expression in small bowel adenocarcinomas (SBA). *J Clin Oncol.* 2015;(suppl; abstr 3619).
9. Howe J, Karnell L, Menck H, et al. 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(12):2693-706.
10. Faivre J, Trama A, Angelis RD, et al. Incidence, prevalence and survival of patients with rare epithelial digestive cancers diagnosed in Europe in 1995-2002. *Eur J Cancer.* 2011;48(10):1417-24.
11. Halfdanarson TR, R M, Robert, Donohue JH, et al. A single-institution experience with 491 cases of small bowel adenocarcinoma. *Am J Surg.* 2010;199(6):797-803.
12. Tsushima T, Taguri M, Honma Y, et al. Multicenter retrospective study of 132 patients with unresectable small bowel adenocarcinoma treated with chemotherapy. *The oncologist.* 2012;17(9):1163-70.
13. Zaanani A, Costes L, Gauthier M, et al. Chemotherapy of advanced small-bowel adenocarcinoma: a multicenter AGEO study. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol ESMO.* sept 2010;21(9):1786-93.
14. Hatzaras I, Palesty JA, Abir F, et al. Small-Bowel Tumors: Epidemiologic and Clinical Characteristics of 1260 Cases From the Connecticut Tumor Registry. *Arch Surg.* 2007;142(3):229-35.
15. Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. *Cancer Statistics, 2008.* *CA Cancer J Clin.* 2008;58(2):71-96.
16. Chow JS, Chen CC, Ahsan H, et al. A Population-Based Study of the Incidence of Malignant Small Bowel Tumours: SEER, 1973–1990. *Int J Epidemiol.* 1996;25(4):722-8.
17. Dabaja BS, Suki D, Pro B, et al. Adenocarcinoma of the small bowel. *Cancer.* 2004;101(3):518-26.

18. Vanessa P-J, Bouvier AM, Cosnes J, et al. Small bowel adenocarcinoma in patients with Crohn's disease compared with small bowel adenocarcinoma de novo. *Inflamm Bowel Dis.* 2005;11(9):828-32.
19. Overman MJ, Hu C-YY, 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(5):1439-45.
20. Talamonti MS, Goetz LH, Rao S, et al. Primary Cancers of the Small Bowel: Analysis of Prognostic Factors and Results of Surgical Management. *Arch Surg.* 2002;137(5):564-71.
21. Aparicio T, Manfredi S, Tougeron D, et al. Cohorte NADEGE: données démographiques sur 343 patients atteints d'adénocarcinome de l'intestin grêle. *JFHOD.* 2014;abstract 007799.
22. Aparicio T, Zaanani A, Svrcek M, et al. Small bowel adenocarcinoma: Epidemiology, risk factors, diagnosis and treatment. *Dig Liver Dis.* 2013;46(2).
23. Wu AH, Yu MC, Mack TM. Smoking, alcohol use, dietary factors and risk of small intestinal adenocarcinoma. *Int J Cancer.* 1997;70(5):512-7.
24. Kaerlev L, Teglbjaerg P, Sabroe S, et al. Is there an association between alcohol intake or smoking and small bowel adenocarcinoma? Results from a European multi-center case-control study. *Cancer Causes Control CCC.* 2000;11(9):791-7.
25. Chow W, Linet M, JK M, et al. Risk factors for small intestine cancer. *Cancer Causes Control CCC.* 1993;4(2):163-9.
26. Negri E, Bosetti C, Vecchia CL, et al. Risk factors for adenocarcinoma of the small intestine. *Int J Cancer.* 1999;82(2):171-4.
27. Delaunoit T, Neczyporenko F, Limburg PJ, et al. Pathogenesis and risk factors of small bowel adenocarcinoma: a colorectal cancer sibling? *Am J Gastroenterol.* 2005;100(3):703-10.
28. Bläker H, Helmchen B, Bönisch A, et al. Mutational activation of the RAS-RAF-MAPK and the Wnt pathway in small intestinal adenocarcinomas. *Scand J Gastroenterol.* août 2004;39(8):748-53.
29. Wheeler J, Warren B, Mortensen N, et al. An insight into the genetic pathway of adenocarcinoma of the small intestine. *Gut.* 2002;50(2):218-23.
30. Arai M, Shimizu S, Imai Y, et al. Mutations of the Ki-ras, p53 and APC genes in adenocarcinomas of the human small intestine. *Int J Cancer.* 1997;70(4):390-5.
31. Bläker H, von Herbay A, Penzel R, et al. Genetics of adenocarcinomas of the small intestine: frequent deletions at chromosome 18q and mutations of the SMAD4 gene. *Oncogene.* 3 janv 2002;21(1):158-64.
32. Aparicio T, Svrcek M, Zaanani A, et al. Small bowel adenocarcinoma phenotyping, a clinicobiological prognostic study. *Br J Cancer.* 2013;109(12):3057-66.
33. Breuhahn K, Singh S, Schirmacher P, et al. Large-scale N-terminal deletions but not point mutations stabilize beta-catenin in small bowel carcinomas, suggesting divergent molecular pathways of small and large intestinal carcinogenesis. *J Pathol.* juill 2008;215(3):300-7.
34. Svrcek M, Jourdan F, Sebbagh N, et al. Immunohistochemical analysis of adenocarcinoma of the small intestine: a tissue microarray study. *J Clin Pathol.* 2003;56(12):898-903.
35. Laforest A, Aparicio T, Zaanani A, et al. ERBB2 gene as a potential therapeutic target in small bowel adenocarcinoma. *Eur J Cancer.* 2014;50:1740-6.
36. Aparicio T, Svrcek M, Laforest A, et al. Small Bowel Adenocarcinoma Phenotype According To The Primary Localisation. *Annals of Oncology.* 2012;23(suppl 9):ix234-xi235.

37. Overman M, Pozadzides J, Kopetz S, et al. Immunophenotype and molecular characterisation of adenocarcinoma of the small intestine. *Br J Cancer*. 2010;102(1):144-50.
38. Planck M, Ericson K, Piotrowska Z, et al. Microsatellite instability and expression of MLH1 and MSH2 in carcinomas of the small intestine. *Cancer*. 2003;97(6):1551-7.
39. Lipson EJ, Sharfman WH, Drake CG, et al. Durable Cancer Regression Off-Treatment and Effective Reinduction Therapy with an Anti-PD-1 Antibody. *Clin Cancer Res*. 2013;19(2):462-8.
40. Le DT, Uram JN, Wang H, et al. PD-1 Blockade in Tumors with Mismatch-Repair Deficiency. *N Engl J Med*. 25 juin 2015;372(26):2509-20.
41. Haan JC, Buffart TE, Eijk PP, et al. Small bowel adenocarcinoma copy number profiles are more closely related to colorectal than to gastric cancers. *Ann Oncol*. 2012;23(2):367-74.
42. Offerhaus G, Giardiello F, Krush A, et al. The risk of upper gastrointestinal cancer in familial adenomatous polyposis. *Gastroenterology*. 1992;102(6):1980-2.
43. Jagelman D, DeCosse J, Bussey H. Upper gastrointestinal cancer in familial adenomatous polyposis. *Lancet*. 1988;1(8595):1149-51.
44. Bülow S, Alm T, Fausa O, et al. Duodenal adenomatosis in familial adenomatous polyposis. DAF Project Group. *Int J Colorectal Dis*. 1995;10(1):43-6.
45. Vasen HF, Wijnen JT, Menko FH, et al. Cancer risk in families with hereditary nonpolyposis colorectal cancer diagnosed by mutation analysis. *Gastroenterology*. avr 1996;110(4):1020-7.
46. Bonadona V, Bonaïti B, Olschwang S, et al., French Cancer Genetics Network. Cancer risks associated with germline mutations in MLH1, MSH2, and MSH6 genes in Lynch syndrome. *JAMA*. 8 juin 2011;305(22):2304-10.
47. Saurin J-CC, Pilleul F, Soussan E, et al. Small-bowel capsule endoscopy diagnoses early and advanced neoplasms in asymptomatic patients with Lynch syndrome. *Endoscopy*. 2010;42(12):1057-62.
48. Vasen HFA, Blanco I, Aktan-Collan K, et al., Mallorca group. Revised guidelines for the clinical management of Lynch syndrome (HNPCC): recommendations by a group of European experts. *Gut*. juin 2013;62(6):812-23.
49. Babba T, Schischmanoff O, Lagorce C, et al. Small bowel carcinoma revealing HNPCC syndrome. *Gastroentérologie Clin Biol*. 2010;34(4-5):325-8.
50. Giardiello F, Brensinger J, Tersmette A, et al. Very High Risk of Cancer in Familial Peutz-Jeghers Syndrome. *Gastroenterology*. 2000;119(6):1447-53.
51. Bernstein C, Blanchard J, Kliewer E, et al. Cancer risk in patients with inflammatory bowel disease: a population-based study. *Cancer*. 2001;91(4):854-62.
52. Piton G, Cosnes J, Monnet E, et al. Risk factors associated with small bowel adenocarcinoma in Crohn's disease: a case-control study. *Am J Gastroenterol*. juill 2008;103(7):1730-6.
53. Askling J, Linet M, Gridley G, et al. Cancer incidence in a population-based cohort of individuals hospitalized with celiac disease or dermatitis herpetiformis. *Gastroenterology*. nov 2002;123(5):1428-35.
54. Wu T-J, Yeh C-N, Chao T-C, et al. Prognostic Factors of Primary Small Bowel Adenocarcinoma: Univariate and Multivariate Analysis. *World J Surg*. 2006;30(3):391-8.
55. Nicholl MB, Ahuja V, Conway WC, et al. Small bowel adenocarcinoma: understaged and undertreated? *Ann Surg Oncol*. 2010;17(10):2728-32.
56. Overman MJ, Hu C-Y, Wolff RA, et al. Prognostic value of lymph node evaluation in small bowel adenocarcinoma. *Cancer*. 2010;116(23):5374-82.

57. Kaklamanos IG, Bathe OF, Franceschi D, et al. Extent of resection in the management of duodenal adenocarcinoma. *Am J Surg.* janv 2000;179(1):37-41.
58. Sohn T, Lillemoe K, Cameron J, et al. Adenocarcinoma of the duodenum: factors influencing long-term survival. *J Gastrointest Surg Off J Soc Surg Aliment Tract.* 1998;2(1):79-87.
59. Khan K, Peckitt C, Sclafani F, et al. Prognostic factors and treatment outcomes in patients with Small Bowel Adenocarcinoma (SBA): The Royal Marsden Hospital (RMH) experience. *BMC Cancer.* 2015;15(1).
60. Koo DH, Yun S-C, Hong YS, et al. Systemic chemotherapy for treatment of advanced small bowel adenocarcinoma with prognostic factor analysis: retrospective study. *BMC Cancer.* 2011;11(1).
61. Zhang L, Wang L-Y, Deng Y-M, et al. Efficacy of the FOLFOX/CAPOX regimen for advanced small bowel adenocarcinoma: a three-center study from China. *J BUON Off J Balk Union Oncol.* déc 2011;16(4):689-96.
62. 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 AGEO study. *Cancer.* 1 avr 2011;117(7):1422-8.
63. Overman MJ, Kopetz S, Wen S, et al. Chemotherapy with 5-fluorouracil and a platinum compound improves outcomes in metastatic small bowel adenocarcinoma. *Cancer.* 2008;113(8):2038-45.
64. Czaykowski P, Hui D. Chemotherapy in Small Bowel Adenocarcinoma: 10-year Experience of the British Columbia Cancer Agency. *Clin Oncol.* 2007;19(2):143-9.
65. Locher C, Malka D, Boige V, et al. Combination Chemotherapy in Advanced Small Bowel Adenocarcinoma. *Oncology.* 2005;69(4):290-4.
66. Xiang XJ, Liu YW, Zhang L, et al. A phase II study of modified FOLFOX as first-line chemotherapy in advanced small bowel adenocarcinoma. *Anticancer Drugs.* 2012;23:561-6.
67. McWilliams RR, Mahoney MR, Marchello BT, et al. Pharmacogenetic dosing by UGT1A1 genotype as first-line therapy for advanced small-bowel adenocarcinoma: A North Central Cancer Treatment Group (NCCTG) trial. *J Clin Oncol.* 2012;30: suppl 4; abstr 314.
68. Overman MJ, Varadhachary GR, Kopetz S, et al. Phase II Study of Capecitabine and Oxaliplatin for Advanced Adenocarcinoma of the Small Bowel and Ampulla of Vater. *J Clin Oncol.* 2009;27(16):2598-603.
69. Gibson MK, Holcroft CA, Kvols LK, et al. Phase II study of 5-fluorouracil, doxorubicin, and mitomycin C for metastatic small bowel adenocarcinoma. *The oncologist.* 2005;10(2):132-7.
70. Zar N, Holmberg L, Wilander E, et al. Survival in small intestinal adenocarcinoma. *Eur J Cancer Oxf Engl 1990.* 1996;32A(12):2114-9.
71. Phelip JM, Bouché O, Conroy T, et al. «Cancer colorectal métastatique». *Thésaurus National de Cancérologie Digestive [Internet].* févr 2014; Disponible sur: <http://www.snfge.org/tncd>
72. Verwaal VJ, van Ruth S, de Bree E, et al. Randomized trial of cytoreduction and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy versus systemic chemotherapy and palliative surgery in patients with peritoneal carcinomatosis of colorectal cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 15 oct 2003;21(20):3737-43.
73. Kopetz S, Chang GJ, Overman MJ, et al. Improved Survival in Metastatic Colorectal Cancer Is Associated With Adoption of Hepatic Resection and Improved Chemotherapy. *J Clin Oncol.* 2009;27(22):3677-83.

74. Veyrières M, Baillet P, Hay JM, et al. Factors influencing long-term survival in 100 cases of small intestine primary adenocarcinoma. *Am J Surg.* mars 1997;173(3):237-9.
75. John SKP, Robinson SM, Rehman S, et al. Prognostic Factors and Survival after Resection of Colorectal Liver Metastasis in the Era of Preoperative Chemotherapy: An 11-Year Single-Centre Study. *Dig Surg.* 2013;30(4-6):293-301.
76. Rees M, Tekkis PP, Welsh FKS, et al. Evaluation of Long-term Survival After Hepatic Resection for Metastatic Colorectal Cancer: A Multifactorial Model of 929 Patients. *Ann Surg.* 2008;247(1):125-35.
77. Andreou A, Aloia TA, Brouquet A, et al. Margin status remains an important determinant of survival after surgical resection of colorectal liver metastases in the era of modern chemotherapy. *Ann Surg.* juin 2013;257(6):1079-88.
78. Viganò L, Capussotti L, Lapointe R, et al. Early Recurrence After Liver Resection for Colorectal Metastases: Risk Factors, Prognosis, and Treatment. A LiverMetSurvey-Based Study of 6,025 Patients. *Ann Surg Oncol.* 2013;21(4):1276-86.
79. André T, Boni C, Navarro M, et al. Improved Overall Survival With Oxaliplatin, Fluorouracil, and Leucovorin As Adjuvant Treatment in Stage II or III Colon Cancer in the MOSAIC Trial. *J Clin Oncol.* 2009;27(19):3109-16.
80. Yothers G, O'Connell MJ, Allegra CJ, et al. Oxaliplatin As Adjuvant Therapy for Colon Cancer: Updated Results of NSABP C-07 Trial, Including Survival and Subset Analyses. *J Clin Oncol.* 2011;29(28):3768-74.
81. Haller DG, Tabernero J, Maroun J, et al. Capecitabine Plus Oxaliplatin Compared With Fluorouracil and Folinic Acid As Adjuvant Therapy for Stage III Colon Cancer. *J Clin Oncol.* 2011;29(11):1465-71.
82. Nordlinger B, Sorbye H, Glimelius B, et al. Perioperative chemotherapy with FOLFOX4 and surgery versus surgery alone for resectable liver metastases from colorectal cancer (EORTC Intergroup trial 40983): a randomised controlled trial. *The Lancet.* 2008;371:1007-16.

Titre en français :

Caractérisation des patients ayant des métastases opérées d'adénocarcinome de l'intestin grêle

Introduction : L'adénocarcinome de l'intestin grêle (AIG) est une tumeur rare et sa prise en charge n'est pas bien codifiée. Le seul traitement curatif de l'AIG et de ses métastases est la chirurgie carcinologique. Malheureusement, le traitement le plus fréquemment réalisé au stade métastatique reste une chimiothérapie (CT) palliative.

Résultats : Ce travail rétrospectif a étudié les caractéristiques cliniques, paracliniques, la survie globale (SG) et la survie sans progression (SSP) chez 34 patients, majoritairement issus de la cohorte NADEGE, présentant un AIG avec métastases réséquées. Les patients avaient des métastases synchrones (25) ou métachrones (9). La localisation iléale du primitif était deux fois plus fréquente que chez l'ensemble des patients de la cohorte NADEGE. Une CT adjuvante (après chirurgie des métastases) a été réalisée chez 29/34 patients et parmi eux 25 avaient de l'oxaliplatine. La SG des patients traités par chirurgie +/- CT était de 25,1 mois. La SSP était de 13,6 mois et augmentait à 21,2 mois chez les patients présentant des marges de résection saines. En analyse univariée les facteurs associés à une mauvaise SG étaient l'absence de CT adjuvante par oxaliplatine ($p=0,034$), une histologie peu différenciée ($p=0,0037$) et des marges de résection envahies ($p=0,014$).

Conclusion : La résection des métastases des AIG permet d'obtenir une SG supérieure à celle observée dans la littérature en l'absence de chirurgie mais apparaît moindre que celle observée dans le cancer colorectal. Une chimiothérapie adjuvante par oxaliplatine et une chirurgie carcinologique sont des facteurs pronostiques majeurs.

Mots clés :

Tumeur rare – Adénocarcinome de l'intestin grêle – Métastatique – Chirurgie carcinologique – Traitement curatif – Survie globale – NADEGE

Titre en anglais :

Characterization patients having metastatic adenocarcinoma of the small bowel synchronous or metachronous operated

Introduction: Small bowel adenocarcinoma (SBA) is an uncommon tumor and the therapeutic management is not well established. The curative treatment for resectable tumor and its metastases is carcinological surgery. Unfortunately, the most common treatment performed for metastatic tumor is palliative chemotherapy (CT).

Results: This retrospective study assessed clinical, paraclinical, overall survival (OS) and progression-free survival (PFS) in 34 patients with resected metastasis mainly coming from NADEGE's cohort. Patients had synchronous metastases (25) or metachronous metastases (9). Ileal primitive localization was twice as common compared with patients in NADEGE's cohort. Adjuvant CT was given to 29/34 patients after metastatic surgery and among them 25 had oxaliplatin. The OS for patients treated with surgery +/- CT was 25.1 months. The PFS was 13.6 months and increased to 21.2 months for patients with healthy resection margins. In univariate analyses, factors associated with a decrease of OS were adjuvant CT without oxaliplatin ($p=0.034$), a poorly differentiated histology ($p=0.0037$) and an invaded resection margin ($p=0.014$).

Conclusion: AIG's with resected metastases provides an increase of OS compared with those reported in the literature without surgery. Nevertheless, this OS remains lesser than the OS for colorectal cancer with resected metastases. Adjuvant CT with oxaliplatin and carcinological surgery are major prognostic factors.

Keywords (english) : uncommon tumor – small bowel adenocarcinoma – metastatic – carcinological surgery – curative treatment – Overall Survival – NADEGE

Université Paris Descartes
Faculté de Médecine Paris Descartes
15, rue de l'Ecole de Médecine
75270 Paris cedex 06