

Les adénocarcinomes du grêle. A propos de deux cas

Les adénocarcinomes du grêle. A propos de deux cas

Adenocarcinoma of the small bowel. About two cases

F.Z. EL Mrabet¹, S.A. Brahmi², Z. Benbrahim¹, Y. Akasbi¹, A. EL Mekkaoui², A. Oussaden³, K. Znati⁴, A. Amarti⁴, A. Ibrahim², K. Maazaz³, K. Ait Taleb³, O. El Mesbahi¹

- 1- Service d'oncologie médicale CHU Hassan II, Fès
- 2- Service de gastro-entérologie, CHU Hassan II, Fès
- 3- Service de chirurgie A, CHU Hassan II, Fès
- 4- Service d'anatomo-pathologie, CHU Hassan II, Fès

RESUME

Les tumeurs malignes de l'intestin grêle sont rares, représentent entre 1 et 6% des tumeurs du tube digestif. L'adénocarcinome est le sous type histologique le plus fréquent, représentant environ 35% à 45% de toutes les tumeurs. Il peut se présenter sporadiquement, ou en association avec des maladies génétiques ou maladies inflammatoires chroniques intestinales. Du fait que l'intestin grêle est relativement inaccessible à l'endoscopie et l'absence de signes cliniques spécifiques, son diagnostic reste difficile et souvent retardé de plusieurs mois après le début des symptômes. Le rôle du traitement adjuvant après une résection chirurgicale R0 n'est pas encore claire, vue la rareté des séries rapportées dans la littérature. L'association capécitabine et l'oxaliplatine est hautement active, avec une survie globale médiane de 15 mois chez les patients ayant un stade avancé et métastatique. A travers cet article, on a pu décrire les aspects cliniques, para-cliniques et les différentes modalités thérapeutiques.

ABSTRACT

Malignant tumors of the small intestine are rare, representing between 1 and 6% of tumors of the digestive tract. Adenocarcinoma is the histological subtype most common, representing about 35% to 45% of all tumors. It can occur sporadically or in association with genetic diseases or inflammatory bowel disease. Because the small intestine is relatively inaccessible to endoscopy and absence of specific clinical signs, diagnosis remains difficult and often delayed for several months after the onset of symptoms. The role of adjuvant therapy after surgical resection R0 is not yet clear, for the paucity of series reported in the literature. The combination of capecitabine and oxaliplatin is highly active, with a median overall survival of 15 months in patients with metastatic disease. Further clinical studies in this rare tumor type are needed. This article reviews the clinical features and evaluation of patients with small bowel adenocarcinoma and focuses on recent advances in management.

Mots clés: grêle – adénocarcinome – métastase – chimiothérapie

Keywords: grele – adenocarcinoma – metastasis - chemotherapy

Auteur correspondant :

Fatima Zahra El Mrabet (fazoumed@hotmail.com)

Les adénocarcinomes du grêle. A propos de deux cas

INTRODUCTION

Les adénocarcinomes du grêle sont 50 fois moins fréquents que ceux du colon [1].

Plus de 50 % sont diagnostiqués dans le duodénum, le jéjunum proximal et l'ampoule de Vater en étant les sièges les plus fréquents [2]. Le facteur de risque le plus important pour l'adénocarcinome du grêle est l'existence d'un adénome préexistant, soit isolé ou multiple en association avec un des multiples syndromes de polypose [3]. Les adénocarcinomes, en particulier ceux du duodénum, deviennent symptomatiques bien avant les autres tumeurs du grêle, ce qui permet une détection et une intervention thérapeutique précoces. Cependant, la plupart des carcinomes du grêle sont découverts à un stade métastatique [4].

En l'absence de séries prospectives importantes publiées. Les adénocarcinomes du grêle sont habituellement assimilés sur le plan thérapeutique aux cancers du côlon, le traitement à visée curative est chirurgical. Une chimiothérapie adjuvante est souvent proposée comme dans les cancers du colon en fonction des facteurs de risque. La survie globale à 5 ans est de 30.5%, avec une médiane de 19.7 mois [5].

Dans cet article, nous rapportons deux observations d'adénocarcinome grêlique colligées au service d'oncologie médicale du CHU HASSAN II de Fès sur une période d'une année, à travers lesquelles nous discuterons les attitudes thérapeutiques actuelles.

OBSERVATIONS

Observation 1 : Mr B.K âgé de 37 ans tabagique chronique pendant 10 ans, qui a présenté depuis deux mois avant la consultation des vomissements post prandiaux précoces évoluant dans un contexte d'amaigrissement non chiffré. L'examen clinique était sans particularité. Le bilan radiologique (scanner abdomino pelvien et transit du grêle) a objectivé une dilatation des anses iléales avec sténose de la dernière anse. Le patient a été opéré en urgence dans un tableau d'occlusion grêlique en avril 2007. L'exploration chirurgicale n'avait pas objectivé la présence de carcinose péritonéale, une résection anastomose a été réalisée. L'examen anatomopathologique a révélé un adénocarcinome moyennement différencié et infiltrant du grêle. La tumeur a été classée pT2N1M0R0. Le patient a reçu 8 cures de chimiothérapie à base de XELOX : Xéloxa 2000mg/m²/jour pendant 14 jours et Oxaliplatine : 130 mg /m² en J1 avec un cycle de 21 jours du 22/5/2007 au 16/10/2007, avec une bonne tolérance clinique et biologique. Il est actuellement en rémission complète avec un recul de 2 ans.

Observation 2 : Mr A.A âgé de 68 ans tabagique chronique pendant 40 ans, qui a présenté depuis 6 mois avant la consultation des douleurs péri ombilicales associées à des vomissements bilieux et des épisodes de méléna le tout évoluant dans un contexte de conservation de l'état général. L'examen clinique a trouvé un patient en assez bon état général avec une sensibilité de la fosse iliaque droite et une adénopathie inguinale droite de 2 cm. Le bilan radiologique (scanner abdomino pelvien et transit du grêle) a objectivé une masse jéjunale. Le patient a été opéré en avril 2008 : l'exploration chirurgicale n'avait pas objectivé la présence de carcinose péritonéale, une résection anastomose a été réalisée. L'examen anatomopathologique a révélé un adénocarcinome peu différencié du grêle, la tumeur a été classée pT3N1MxR0. Le bilan d'extension a objectivé des métastases pulmonaires, hépatiques et ganglionnaires. Le patient a reçu une cure de chimiothérapie à base de 5 fluoro uracile type FUFOL Mayo clinique : 5FU à la dose de 425 mg/m² et l'acide folinique 20mg/m² sur 5 jours avec un cycle de 28 jours. Après la première cure, le patient a présenté une thrombose de la veine jugulaire interne, et décédé suite à une détresse respiratoire aigue.

DISCUSSION

Les adénocarcinomes du grêle sont 50 fois moins fréquents que le cancer du colon [1]. Par comparaison avec d'autres tumeurs gastro-intestinales, les connaissances sur l'histoire naturelle de ces cancers sont limitées et ceci est dû aussi bien à leur rareté qu'à la variété des différents types de tumeurs rencontrées [6]. Les symptômes les plus communément retrouvés en cas d'adénocarcinome du grêle sont : douleurs abdominales (60%) , le saignement digestif manifeste ou occulte (50%), l'anémie (50%), tableau d'occlusion (30%) et l'altération de l'état général [7]. Certains syndromes héréditaires, certaines altérations inflammatoires du grêle sont associés à une augmentation de l'incidence des adénocarcinomes du grêle tels que : polypose adénomateuse familiale [8], polypose familiale juvénile, adénomes sporadiques, maladie de Crohn [9], des facteurs diététiques comme le thé, le sucre, le café ou les acides aminés aromatiques pourraient prédisposer aussi au développement des adénocarcinomes du grêle [10], par contre pour nos deux patients, nous n'avons retrouvé aucun facteur génétique ou pathologique pouvant expliquer la survenue de cancer. Les adénocarcinomes sont de découverte peu fréquente en pratique clinique, vue l'absence de signes cliniques spécifiques, et bien souvent c'est la laparotomie d'urgence imposée par un accident aigu qui permet de le découvrir et ce qui rejoint la première observation, ou bien ils sont diagnostiqués déjà au stade de métastase ce qui est le cas pour le deuxième patient. Le diagnostic peut s'avérer particulièrement difficile pour les adénocarcinomes de l'iléon lorsqu'ils surviennent dans le contexte d'une maladie de Crohn car la tumeur fait simuler sur le plan clinique, une recrudescence du processus inflammatoire de la maladie ou une sténose fibreuse [11]. Le diagnostic des tumeurs localisées sur d'autres segments du grêle se fait typiquement soit par transit du grêle en double contraste, soit le plus souvent par entérocopie [12,13]. Le lavement baryté, qui permet de visualiser la valvule de Bauhin et l'iléon terminal, peut être utile dans le diagnostic des tumeurs situées sur ce segment intestinal. Le transit baryté du grêle demeure pour nous l'examen de base en dehors d'une complication aiguë. Il nous a permis d'évoquer le diagnostic dans les 2 cas. La présence de métastases peut être évaluée par la TDM thoraco-abdomino-pelvienne ce qui était le cas pour nos deux patients.

La chirurgie est le traitement de choix et l'unique modalité thérapeutique potentiellement curative, Les tumeurs duodénales peuvent nécessiter une céphaloduodéno-pancréatectomie ; dans d'autres localisations, une simple résection du segment touché et du mésentère avec curage ganglionnaire. Les petits adénocarcinomes, en particulier les lésions polyploïdes avec infiltration limitée à la muqueuse ou à la sous muqueuse, peuvent parfois être traitées par résection endoscopique. [14]

Actuellement, le recours à une chimiothérapie adjuvante après un traitement chirurgical curatif n'est pas consensuel, Les différentes études menées concernant l'utilisation de la chimiothérapie adjuvante dans l'adénocarcinome du grêle étaient destinées pour les groupes de patients à haut risque de récidive, considérés de mauvais pronostic par rapport aux patients qui ne reçoivent pas une chimiothérapie adjuvante. La plupart des centres utilisent une mono chimiothérapie à base de 5FU [5]. Concernant Le rôle de la radiothérapie en tant que composante du traitement adjuvant de l'adénocarcinome du duodénum a été étudié de façon limitée, dans une série récente de l'Université Duke, aucune différence de survie à 5 ans globale n'a été observée entre les patients ayant reçu ou non une radiothérapie en association avec 5FU en adjuvant ou néo adjuvant. Toutefois, dans le sous-groupe de patients qui avaient une marge de

Les adénocarcinomes du grêle. A propos de deux cas

résection négative, la survie globale à 5 ans était de 53% dans le groupe chirurgie seule et 83% dans le groupe chimio radiothérapie. [15]

En situation métastatique, deux études prospectives ont été menées : Une étude multicentrique menée par l'Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) a rapporté l'association 5-FU, doxorubicine et la mitomycine C (FAM) chez 39 patients atteints d'un adénocarcinome de l'intestin grêle ou de l'ampoule de Vater.

Le taux de réponse global était de 18%, avec une médiane de survie globale de 8 mois.[16] Une deuxième étude phase II (CAPOX) a évalué le bénéfice de l'association de capécitabine et d'oxaliplatine chez 30 patients présentant un adénocarcinome du grêle métastatique ou localement avancé :Le taux de réponse global était de 50%, avec un temps médian jusqu'à progression de 11,3 mois et une survie globale médiane de 20,4 mois.[17], lorsqu'il est administré chez des patients ayant un bon état de performans, CAPOX est bien toléré avec un taux de réponse supérieur en terme de survie globale par rapport aux autres régimes dans la littérature. CAPOX devrait être considéré comme nouveau standard pour l'adénocarcinome du grêle avancé [5]

Le rôle des thérapies ciblées, notamment les antiangiogéniques (anti -VEGF) et les inhibiteurs des facteurs de croissance épidermiques (anti-EGFR) n'est pas encore évalué dans l'adénocarcinome grêlique [5]

Notre attitude thérapeutique a été chirurgicale dans les deux cas et elle a consisté à une résection segmentaire suivie d'anastomose termino-terminale associé à une chimiothérapie adjuvante à base de XELOX (8 cures) pour le premier patient et 1 cure de FUFOL Mayo clinique chez le deuxième.

Le pronostic de l'adénocarcinome du grêle peut être amélioré. L'âge du patient, la localisation de la tumeur, son stade et la possibilité d'effectuer une chirurgie oncologique radicale représente les facteurs liés à la survie. La survie globale à 5 ans est de 30.5%, avec une médiane de 19.7 mois [18].

CONCLUSION

Les adénocarcinomes de l'intestin grêle posent des problèmes diagnostiques du fait de leur rareté et de l'absence de signes cliniques spécifiques. Elles sont souvent de découvertes opératoires à l'occasion d'une complication aiguë. Le traitement de base est chirurgical, le bénéfice de la chimiothérapie adjuvante n'est pas bien établi vu la rareté d'étude prospective et rétrospective. Le standard admis actuellement dans les stades avancés est le régime CAPOX, Leur pronostic à long terme encore réservé pourra s'améliorer avec les traitements complémentaires, d'où la nécessité d'autres études et d'inclure les patients dans des essais cliniques.

REFERENCES

1. Jemal A, Siegel R, Ward E, et al: Cancer statistics, 2008. *CA Cancer J Clin* 58:71-96, 2008
2. 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* 249:63-71, 2009
3. Schatzkin A, Park Y, Leitzmann MF, et al: Prospective study of dietary fiber, whole grain foods, and small intestinal cancer. *Gastroenterology* 135:1163-1167, 2008

4. Minardi AJ Jr, Zibari GB, Aultman DF, McMillan RW, McDonald JC. Small bowel tumors. *J Am Coll Surg* 1998; 186: 664-8.

5. Overman MJ: Recent advances in the management of adenocarcinoma of the small intestine. *Gastrointest Cancer Res* 3:90-96, 2009

6. DeSesso JM, Jacobson CF: Anatomical and physiological parameters affecting gastrointestinal absorption in humans and rats. *Food Chem Toxicol* 39:209-228, 2001

7. Yamagami H, Oshitani N, Hosomi S, et al: Usefulness of double-balloon endoscopy in the diagnosis of malignant small-bowel tumors. *Clin Gastroenterol Hepatol* 6:1202-1205, 2008

8. Schottenfeld D, Beebe-Dimmer JL, Vigneau FD: The epidemiology and pathogenesis of neoplasia in the small intestine. *Ann Epidemiol* 19:58- 69, 2009

9. Gardiner KR, Dasari BV: Operative management of small bowel Crohn's disease. *Surg Clin North Am* 87:587-610, 2007

10. Schatzkin A, Park Y, Leitzmann MF, et al: Prospective study of dietary fiber, whole grain foods, and small intestinal cancer. *Gastroenterology* 135:1163-1167, 2008

11. Dabaja BS, Suki D, Pro B, Bonnen M, Ajani J. Adenocarcinoma of the small bowel : presentation, prognostic factors, and outcome of 217 patients. *Cancer* 2004;10:51826.

12. Cobrin GM, Pittman RH, Lewis BL: Increased diagnostic yield of small bowel tumors with capsule endoscopy. *Cancer* 107:22-27, 2006

13. Delvaux M, Gay G: Capsule endoscopy: technique and indications. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 22:813-837, 2008

14. North JH, Pack MS. Malignant tumors of the small intestine: a review of 114 cases. *Am Surg* 2000; 66: 46-51.

15. Kelsey CR, Nelson JW, Willett CG, et al: Duodenal adenocarcinoma: patterns of failure after resection and the role of chemoradiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 69:1436-1441, 2007

16. Gibson MK, Holcroft CA, Kvols LK, et al: Phase II study of 5-fluorouracil, doxorubicin, and mitomycine C for metastatic small bowel adenocarcinoma. *Oncologist* 10:132-137, 2005

17. 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

18. Abrahams NA, Halverson A, Fazio VW, et al: Adenocarcinoma of the small bowel: a study of 37 cases with emphasis on histologic prognostic factors. *Dis Colon Rectum* 45:1496-1502, 2002